



Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
  - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
  - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar Unand.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin Unand.

## **PERBEDAAN KADAR NITRIC OXIRIC SERUM PENDERITA PREEKLAMSI DENGAN KEHIMLAN NORMAL**

**TESIS**



**YONETA OKTAVIA  
1121212023**

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS ANDALAS  
PADANG  
2014**

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
PROGRAM PASCASARJANA, UNIVERSITAS ANDALAS**

Tesis, Januari 2014

**YONETA OKTAVIANI, No. BP 1121212023**

**Perbedaan kadar *nitric oxide* penderita preeklamsia dengan kehamilan normal**

xi + 115 halaman, 9 gambar, 2 tabel, 8 lampiran

**ABSTRAK**

Preeklamsia masih menjadi masalah utama dalam kesehatan dengan angka kejadian yang masih tinggi. Tingginya angka preeklamsia menyebabkan mortalitas ibu dan perinatal juga meningkat. Perubahan fungsi endotel dianggap sebagai penyebab utama timbulnya gejala preeklamsia, yaitu hipertensi, proteinuria, dan aktivasi sistem hemostasis. Salah satu substansi vasoaktif yang dikeluarkan endotel adalah *nitric oxide*. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui perbedaan kadar *nitric oxide* serum pada preeklamsia dan hamil normal.

Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional study comparative*. Populasi dalam penelitian ini adalah ibu hamil normal dan preeklamsia dengan sampel masing masingnya 15 ibu hamil. Pemeriksaan *nitric oxide* serum dilakukan dengan metode elisa, dilakukan pada bulan Juni sampai Agustus tahun 2013, dilaksanakan di RSUP M. Djamil Padang. Uji statistik yang digunakan dalam penelitian ini adalah *lavene* dengan tingkat kemaknaan 95% ( $p < 0,05$ ).

Dari penelitian kadar *nitric oxide* serum didapatkan kadar rata rata *nitric oxide* serum pada kelompok preeklamsia adalah  $116,87 \pm 53,11 \mu\text{mol/L}$  dan kelompok hamil normal adalah  $200,78 \pm 91,08 \mu\text{mol/L}$ ,  $p = 0,017$ . Dari hasil uji *lavene* didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,005$ ).

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan kadar *nitric oxide* serum yang bermakna antara ibu hamil preeklamsia dengan hamil normal.

Kata kunci : *nitric oxide*, preeklamsia, hamil normal

Referensi : 59 referensi (2000-2012)

SCIENCE STUDY BIOMEDICAL  
MAGISTER PROGRAM , UNIVERSITY ANDALAS

Thesis , January 2014

YONETA OKTAVIANI , No. BP 1121212023

Comparison of nitric oxide serum levels in preeclampsia patients with normal pregnancy

xi + 115 pages , 9 images , 2 tables , annex 8

ABSTRACT

Preeclampsia remains a major problem in healthcare with the incidence is still high . The high rates of preeclampsia and perinatal causes of maternal mortality also increased . Changes in endothelial function is considered as the main cause of the symptoms of preeclampsia , namely hypertension , proteinuria , and activation of the haemostatic system . One of vasoactive substances are released endothelial nitric oxide . The purpose of this study was to determine differences in serum levels of nitric oxide in preeclampsia and normal pregnancy .

This study used a cross - sectional study design comparative . The population in this study were normal pregnant women with preeclampsia and 15 samples respectively masingnya pregnant women . Examination of serum nitric oxide was conducted by elisa , conducted in June and August of 2013 , held at Dr M. Djamil Padang . The statistical test used in this study is Lavene with 95 % significance level (  $p < 0.05$  ) .

Of the study serum levels of nitric oxide levels obtained average serum nitric oxide in preeclampsia group was  $116.87 \pm 53.11 \mu\text{mol} / \text{L}$  and normal pregnant group was  $200.78 \pm 91.08 \mu\text{mol} / \text{L}$  ,  $p = 0.017$  . From the test results obtained Lavene significant difference (  $p < 0.005$  ) .

From the results of this study concluded that there are differences in the levels of serum nitric oxide meaningful preeclampsia among pregnant women with normal pregnancies.

Keywords : nitric oxide , preeclampsia , normal pregnancy

References : 59 references ( 2000-2012 )

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

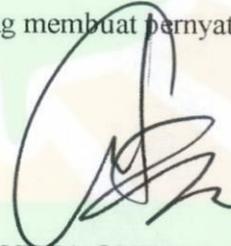
Dengan ini saya menyatakan bahwa isi tesis yang ditulis dengan judul :

**Perbedaan kadar *nitric oxide* penderita preeklamsia dengan kehamilan normal**

adalah hasil kerja atau karya saya sendiri dan bukan merupakan jiplakan dari hasil kerja atau karya orang lain, kecuali kutipan pustaka yang sumbernya dicantumkan. jika dikemudian hari pernyataan ini tidak benar, maka status kelulusan dan gelar yang saya peroleh menjadi batal dengan sendirinya.

Padang, Januari 2014

Yang membuat pernyataan



**YONETA OKTAVIANI**  
**BP. 1121212013**

UNTUK KEDJAJAAN BANGSA

## DAFTAR RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan pada tanggal 7 Oktober 1986 di Tanjung Pati, sebagai anak pertama dari dua bersaudara, dari pasangan Bapak Nur Ikhlas dan Ibu Liswarni. Menamatkan Sekolah Dasar (SD) Negeri 01 Tanjung Pati tahun 1998, Sekolah Menengah Pertama (SMP) Fidelis Payakumbuh tahun 2001, Sekolah Menengah Atas (SMA) Negeri 02 Payakumbuh tahun 2004, DIII Kebidanan AKBID Dharma Husada Pekanbaru tahun 2007 dan DIV Bidan Pendidik Poltekkes DEPKES Padang Tahun 2010. Penulis menjalani masa bakti sebagai Dosen Tetap di Akbid Dharma Husada Pekanbaru dari tahun 2007. Pada tahun 2011 Penulis berkesempatan melanjutkan pendidikan Program Pascasarjana Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

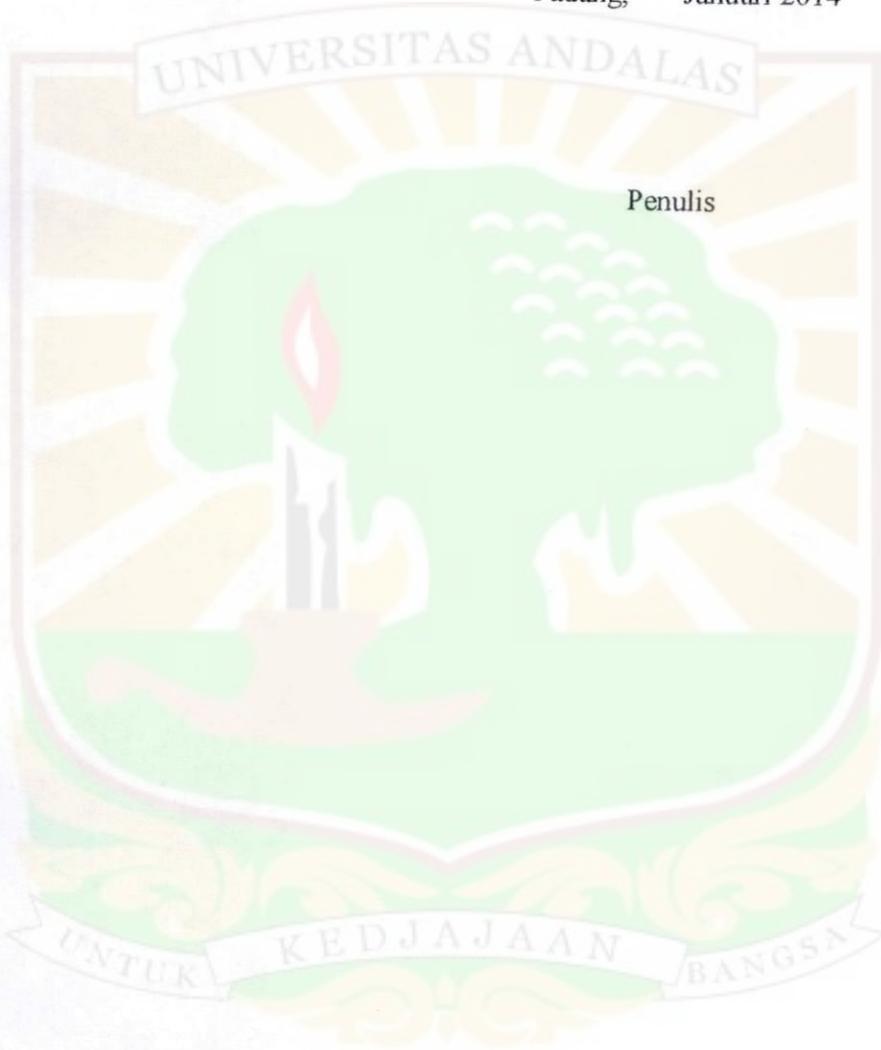
## KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan syukur kehadiran Allah Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat dan berkat-Nya kepada saya, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini yang berjudul “Perbedaan kadar *nitric oxide* penderita preeklamsia dengan kehamilan normal “. Keberhasilan ini tidak lepas dari bantuan dari beberapa pihak. Oleh karena itu pada kesempatan ini saya ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. Prof. DR. dr. Yanwirasti, PA (K) dan Dra. Arni Amir, MS selaku pembimbing yang telah banyak memberikan perhatian, bimbingan, arahan dan dorongan serta waktu kepada penulis.
2. Dekan Fakultas Kedokteran DR. dr. Masrul, MSc, SpGK yang telah menerima saya sebagai mahasiswa program pasca sarjana S2 Biomedik.
3. Ketua Program Studi Ilmu Biomedik Prof. DR. dr Fadil Oenzil, PhD, SpGK dan Prof. DR. dr Delmi Sulastri, MS, SpGK sebagai KPS yang telah menerima saya sebagai mahasiswa program pasca sarjana S2 Biomedik.
4. Semua pihak yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu, yang ikut membantu dalam menyelesaikan tesis ini
5. Teman-teman mahasiswa Biomedik yang ikut mendorong terselesainya tesis ini

Dengan terselesainya penyusunan tesis ini, saya menyadari masih banyak kekurangan, untuk itu kami mohon kritik dan saran yang bersifat membangun guna perbaikan dan kesempurnaan tesis ini, semoga dapat bermanfaat bagi kita semua,

Padang, Januari 2014



## UCAPAN TERIMA KASIH

Pertama tama saya memanjatkan puji dan syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat, taufik, hidayah dan karunia Nya yang dilimpahkan kepada saya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini

Tersusunnya tesis ini tidak terlepas dari bantuan dan dorongan berbagai pihak. Maka dari itu perkenankanlah saya menyampaikan ucapan terima kasih serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Rektor Universitas Andalas
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
3. Ketua Program Studi Ilmu Biomedik Universitas Andalas Prof. DR. dr Delmi Sulastri, MS, SpGK
4. Prof. DR. dr. Yanwirasti, PA (K) selaku pembimbing I yang telah ikhlas dan penuh kesabaran membimbing, membantu, memotivasi, memperluas wawasan keilmuan serta meberikan saran dan dukungan moril secara terus menerus, sehingga tesis ini dapat diselesaikan.
5. Dra. Arni Amir, MS selaku pembimbing II yang telah ikhlas dan penuh kesabaran membimbing, membantu, memotivasi, memperluas wawasan keilmuan serta meberikan saran dan dukungan moril secara terus menerus, sehingga tesis ini dapat diselesaikan.
6. Direktur RSUP Dr. M.Djamil Padang serta jajarannya yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk dapat meneliti dan belajar di rumah sakit pendidikan ini.

7. Tim penguji Prof.DR.dr. Ellyza Nasrul, Sp PK (K), DR.dr. Afriwardi, SpKO, MA dan dr. Susilasastri, M.Biomed yang telah bersedia menguji dan memberikan masukan untuk menyempurnakan tesis ini.
  8. Para partisipan yang telah rela menyediakan diri sebagai subjek dalam penelitian ini, untuk itu saya ucapkan terima kasih.
  9. Ayahanda Nur Ikhlas, Ibunda Liswarni dan adikku Oki Maulana Putra yang selalu penuh tanggung jawab, cinta dan kasih sayang dalam mendidik saya serta senantiasa memberi semangat, do"aa dan dorongan untuk maju.
  10. Suamiku tercinta Doni Ikhlas, SH yang senantiasa mendampingi saya selama pendidikan, terima kasih atas segala dukungan, kesabaran dan do"aa yang tidak ada henti-hentinya agar saya dapat menyelesaikan pendidikan ini.
  11. Semua teman peserta didik Program Pasca Sarjana Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
- Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, untuk itu saran dan kritik untuk kesempurnaan tesis ini sangat diharapkan. Semoga tesis ini dapat memberikan kontribusi yang bermanfaat bagi pengembangan pendidikan khususnya Ilmu Biomedik pemusatan Reproduksi Kedokteran.

**Penulis**

# DAFTAR ISI

Halaman

SAMPUL LUAR.....	i
SAMPUL DALAM.....	ii
LEMBAR PERSETUJUAN.....	iii
ABSTRAK.....	v
ABSTRACT.....	vi
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	vii
DAFTAR RIWAYAT HIDUP.....	viii
KATA PENGANTAR.....	ix
UCAPAN TERIMAKASIH.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
<b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
<b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1. Preeklampsia.....	6
2.1.1. Defenisi.....	6
2.1.2. Etiologi.....	7
2.1.3. Patogenesis.....	13
2.1.4. Diagnosis.....	18
2.1.5. Faktor resiko preeklamsi-eklamsia.....	20
2.1.6. Patofisiologi.....	24
2.2. Peranan Endotel.....	30
2.3. Nitric Oxide pada preeklamsia.....	33
<b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b>	
3.1. Kerangka konsep.....	39
3.2. Penjelasan kerangka konsep.....	40
3.3. Hipotesis Penelitian.....	42
<b>BAB IV METODE PENELITIAN</b>	
4.1. Jenis penelitian.....	43
4.2. Populasi dan sampel.....	43
4.3. Variabel penelitian.....	45
4.4. Defenisi operasional.....	46
4.5. Bahan dan instrument penelitian.....	47

4.6. Lokasi dan waktu penelitian.....	47
4.7. Alur penelitian.....	48
4.8. Prosedur penelitian.....	48
4.9. Etika penelitian.....	49
4.10. Analisa Data.....	50

**BAB V HASIL PENELITIAN**

5.1. Kriteria Sampel Berdasarkan Karakteristik Kedua Kelompok..	51
5.2. Kadar <i>Nitric Oxide</i> .....	53

**BAB VI PEMBAHASAN**

6.1. Karakteristik Sampel Penelitian.....	54
6.2. Perbedaan Kadar <i>Nitric Oxide</i> Serum Pada Preeklamsia dan Hamil Normal .....	56

**BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN**

7.1. Kesimpulan .....	59
7.2. Saran .....	59

**DAFTAR PUSTAKA  
LAMPIRAN**



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Proses implantasi plasenta.....	9
Gambar 2.2. Artherosis dalam pembuluh darah.....	10
Gambar 2.3. Perbedaan endhotel.....	14
Gambar 2.4. Efek NO pada system kardiovaskular.....	16
Gambar 2.5. Skema sintesis NO.....	16
Gambar 2.6. Skema pelepasan NO di sel endotel.....	18
Gambar 2.7. Indikasi hipertensi dalam kehamilan.....	20
Gambar 2.8. Bagan patofisiologi preeklamsia.....	28
Gambar 3.1. Bagan kerangka konseptual.....	39



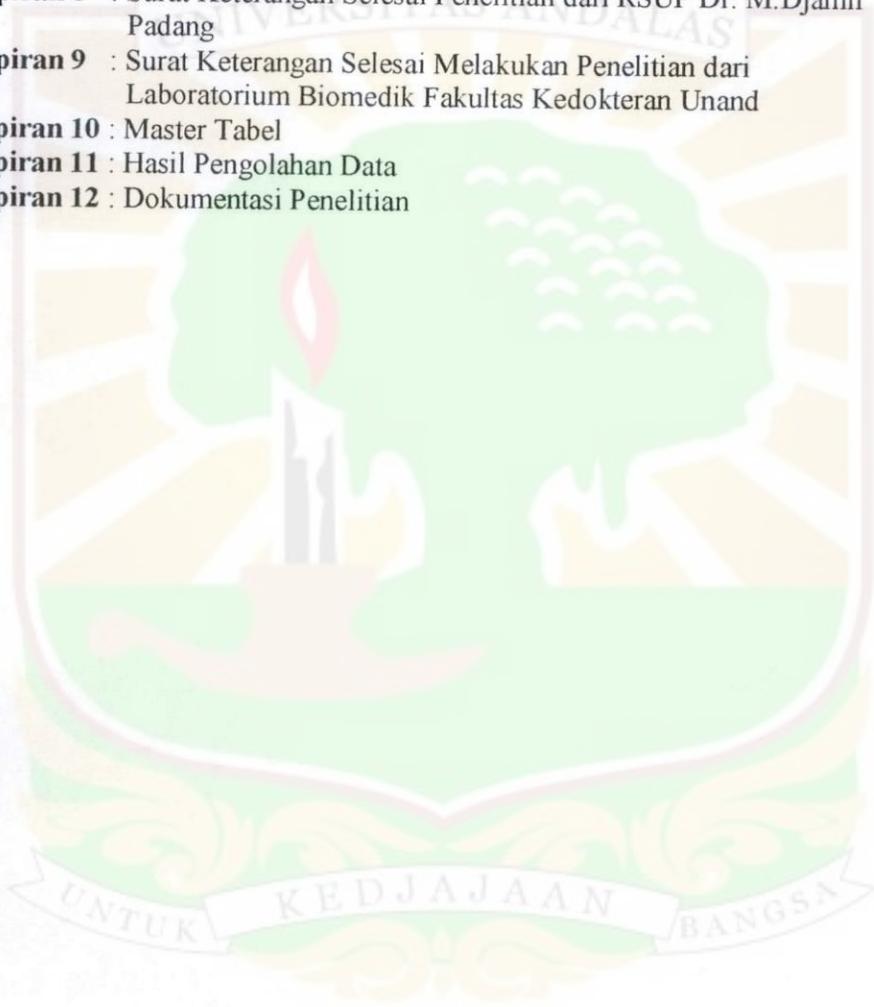
## DAFTAR TABEL

Tabel 5.1. Kriteria Sampel Berdasarkan Karakteristik Kedua Kelompok..	51
Tabel 5.2. Kadar <i>Nitric Oxide</i> .....	53



## DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1** : Penjelasan Sebelum Persetujuan
- Lampiran 2** : Pernyataan Persetujuan Subjek dan Data Peserta Penelitian
- Lampiran 3** : Prosedur Pengambilan Darah Vena
- Lampiran 4** : Prosedur Pemeriksaan Kadar NO
- Lampiran 5** : Surat Keterangan Lulus Kaji Etik
- Lampiran 6** : Surat Pengantar Pengambilan Data Awal di RSUP Dr. M.Djamil Padang
- Lampiran 7** : Surat Pengantar Pengambilan Sampel Penelitian di RSUP Dr.M.Djamil Padang
- Lampiran 8** : Surat Keterangan Selesai Penelitian dari RSUP Dr. M.Djamil Padang
- Lampiran 9** : Surat Keterangan Selesai Melakukan Penelitian dari Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Unand
- Lampiran 10** : Master Tabel
- Lampiran 11** : Hasil Pengolahan Data
- Lampiran 12** : Dokumentasi Penelitian



## DAFTAR SINGKATAN



TNF	: Tumor Necrosis Factor
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
$\mu\text{mol/L}$	: Mikro mol/liter
NO	: Nitrit Oksida
TXA	: Tromboxan
PGI <sub>2</sub>	: Prostaglandin
CAMP	: Cyclic Adenosinemonophosphate
STMB	: Syncytiotrophoblast Microvillus Membrane
NK	: Natural Killer
LPS	: Lipopolisakarida
GM-CSF	: Granulocyte Macrophage Stimulating Factor
ROI	: Reactive Oxygen Intermediates
CD	: Cluster of Differentiation Intermediates
MHC	: Major Histocompatibility Complex
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
Th	: T-Helper
ET	: Endothelin
ACE	: Angiotensin Converting Enzyme

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Pada saat ini preeklamsia masih menjadi masalah utama dalam kesehatan dengan angka kejadian yang masih tinggi, karena menyebabkan kematian maternal dan fetal yang masih tinggi (case fatality rate) berkisar 18,7% (Safoewan, 2009). Data WHO menyatakan angka kejadian preeklamsia di dunia pada tahun 2008 berkisar antara 0,51% - 38,4%. Di negara maju angka kejadian preeklamsia berkisar 6% - 7%. Di Eropa dan Amerika Serikat, insidensi preeklamsia sekitar 5 % (Safoewan, 2009).

Di Indonesia angka kejadian preeklamsia pada tahun 1980-2001 berkisar antara 6-8% dari seluruh kehamilan, dengan angka kematian maternal berkisar 9,8% - 25%. Adapun di RS. DR. Hasan Sadikin, Bandung dalam kurun waktu dua tahun (2006-2007) dilaporkan angka kejadian preeklamsia adalah 13,62%. Tahun 2005, angka kematian maternal (AKM) di rumah sakit di seluruh Indonesia akibat eklamsia dan preeklamsia sebesar 4,91% (8.379 dari 170.725), di Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang ditemukan angka kejadian kehamilan dengan preeklamsia berkisar 1,87% (Medical Record RSUP.dr.M.Djamil, 2012)

Angka kejadian preeklamsia yang tinggi merupakan faktor utama penyebab timbulnya eklamsia yang dapat mengancam kehidupan ibu hamil. Hal ini memberikan kontribusi yang sangat besar terhadap tingginya angka kematian ibu. Mortalitas perinatal juga meningkat sampai 5 kali dan kelahiran premature yang diindikasikan oleh sebab preeklamsia mencapai 15% (Safoewan, 2009).

Telah banyak teori yang menerangkan penyebab preeklamsia, tetapi belum ada yang dapat memberikan jawaban yang memuaskan. Patogenesis preeklamsia yang banyak dianut sampai saat ini adalah disfungsi endotel (Dekker, 2008). Hipotesa yang penting pada patogenesis preeklamsia adalah terjadinya kegagalan invasi trofoblast dan remodeling lingkungan maternal dan terdapatnya senyawa yang dihasilkan jaringan uteroplasenta yang masuk ke sirkulasi ibu dan menyebabkan kerusakan endotel. Perubahan fungsi endotel yang dianggap sebagai penyebab utama timbulnya gejala preeklamsia, yaitu hipertensi, proteinuria, dan aktivasi sistem hemostasis. (Wibowo N, 2001)

Endotel adalah lapisan sel yang melapisi dinding vaskular yang menghadap ke lumen dan melekat pada jaringan sub endotel yang terdiri atas kolagen dan berbagai glikosaminoglikan termasuk fibronektin. Dahulu dianggap bahwa fungsi endotel adalah sebagai barrier struktural antara sirkulasi dengan jaringan di sekitarnya, tetapi sekarang telah diketahui bahwa endotel berfungsi mengatur tonus vaskular, mencegah trombosis, mengatur aktivitas sistem fibrinolisis, mencegah perlekatan leukosit dan mengatur - pertumbuhan vaskular. (Kumar and Das, 2000)

Substansi vasoaktif yang dikeluarkan endotel antara lain *nitric oxide* (NO) yang juga disebut *endothelial-derived relaxing factor* (EDRF), *endothelial-derived hyperpolarizing factor* (EDHF), prostasiklin (PGI<sub>2</sub>), bradikinin, asetilkolin, serotonin dan histamine. Substansi vasokonstriktor antara lain endothelin, *platelet activating factor* (PAF), angiotensin II, prostaglandin H<sub>2</sub>, trombin dan nikotin. Endotel juga berperan pada hemostasis dengan mempertahankan permukaan yang bersifat anti trombotik (Kumar and Das, 2000).

Penelitian terbaru membuktikan bahwa plasenta penderita preeklamsia ternyata mengalami iskemia akibat penurunan aliran darah ke plasenta yang disebabkan karena adanya perubahan pada arteri spiral. Pada plasenta yang mengalami iskemia, akan diproduksi peroksida lipid yang tidak terkendali karena tidak diimbangi dengan kenaikan antioksidan. Peroksida lipid selanjutnya akan masuk kedalam sirkulasi darah dan terikat dengan lipoprotein. Kontak sel endotel dengan peroksida lipid akan menimbulkan kerusakan peroksidatif membran sel yang disebut dengan disfungsi endotel.

Disfungsi endotel menyebabkan banyak hal, salah satunya yaitu terjadi penurunan *nitric oxide* (NO) atau *endotelial derived relaxing factor* (EDRF), sehingga menimbulkan tahanan perifer dan pada akhirnya akan terjadi hipertensi (Lyall and Greer, 2006). *Nitric oxide* (NO) yang diproduksi oleh endotel dan *inducible nitric oxide synthases* (eNOS dan iNOS, masing-masing) secara aktif mengatur perkembangan embrio, implantasi dan invasi trofoblas .

Selanjutnya, tonus pembuluh darah di plasenta dikendalikan oleh beberapa mediator vasoaktif dan *nitric oxide* adalah yang paling penting . Di sisi lain, vasculogenesis dan angiogenesis tergantung pada ekspresi beberapa molekul sinyal, seperti faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) dan reseptor VEGFR-1 (FLT-1) dan VEGFR-2 (Flk-1), transforming growth factor  $\beta$ -1 (TGF  $\beta$ -1), angiopoietin (Ang-) 1 dan 2 , yang mengarahkan efek mereka di bagian melalui sintesis *nitric oxide* (Lyall and Greer, 2006).

Berdasarkan adanya hipertensi, edema dan proteinuria diduga disfungsi endotel memegang peranan pada pathogenesis preeklamsia (Dekker, 2008). Hubbel (2009) menyatakan bahwa defisiensi produksi *nitric oxide* atau availibilitasnya dapat

memberikan kontribusi terhadap preeklamsia. Peningkatan kadar endothelin dan atau penurunan kadar *nitric oxide* menyebabkan vasospasme, sehingga tampak bahwa vasospasme merupakan dasar patofisiologi terjadinya preeklamsia (Lyall, 2006; Klabunde, 2004; Soewarto, 2004). Oleh karena itu tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui disfungsi endotel pada preeklamsia dengan melihat kadar *nitric oxide* pada serum darah ibu preeklamsia.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan diatas, maka dibuat rumusan masalah penelitian ini adalah :

- 1.2.1. Bagaimanakah gambaran karakteristik ibu hamil pada preeklamsia dan kehamilan normal ?
- 1.2.2. Apakah ada perbedaan kadar *nitric oxide* penderita preeklamsia dengan kehamilan normal ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1. Untuk mengetahui gambaran karakteristik ibu hamil pada preeklamsia dan kehamilan normal.
- 1.3.2. Mengetahui perbedaan kadar *nitric oxide* serum pada preeklamsia dan hamil normal.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai patogenensis preeklamsia yang berhubungan dengan *nitric oxide* serum dan dapat memberikan masukan mengenai peran *nitric oxide* serum pada pathogenesis preeklamsia sehingga diagnostik preeklamsia dapat lebih dipertajam, sehingga pada akhirnya diharapkan akan menurunkan angka morbiditas dan mortalitas yang diakibatkan penyakit ini.

### 1.4.2 Bagi Terapan

Sebagai bahan masukan mengenai peran *nitric oxide* serum pada patogenesis preeklamsia sehingga dapat digunakan untuk mendeteksi dan diagnostik preeklamsia, yang pada akhirnya diharapkan akan menurunkan angka morbiditas dan mortalitas yang diakibatkan oleh penyakit preeklamsia.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Preeklamsia

##### 2.1.1 Definisi

Preeklamsia adalah keadaan dimana hipertensi disertai dengan proteinuria, edema atau kedua-duanya yang terjadi akibat kehamilan setelah minggu ke 20 atau kadang-kadang timbul lebih awal bila terdapat perubahan hidatidiformis yang luas pada vili dan korialis (Soewarto, 2003).

Preeklamsia adalah penyakit dengan tanda-tanda hipertensi, proteinuria, dan edema yang timbul karena kehamilan. Penyakit ini umumnya terjadi dalam triwulan ke tiga pada kehamilan, tetapi dapat terjadi sebelumnya misalnya pada molahidatidosa. (Rukiyah, 2010).

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

Preeklamsia adalah timbulnya hipertensi disertai proteinnuria dan atau edema setelah umur kehamilan 20 minggu atau segera setelah persalinan. Gejala ini dapat timbul sebelum umur kehamilan 20 minggu pada penyakit trofoblas. (Wibowo , 2007)

Preeklamsia 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 , 2007)

Preeklamsia adalah penyakit dengan tanda-tanda hipertensi, proteinuria dan edema yang timbul karena kehamilan. Penyakit ini umumnya terjadi dalam triwulan ke 3 pada kehamilan, tetapi dapat terjadi sebelumnya misalnya pada mola hidatidosa (Prawirohardjo 2005).

Dari semua uraian para pakar dapat disimpulkan, preeklamsia-eklampsia merupakan suatu sindroma yang berhubungan dengan vasospasme, peningkatan resistensi yang berupa lesi vaskuler terdapat pada banyak system organ termasuk plasenta, juga terdapat peningkatan aktivasi trombosit dan aktivasi system koagulasi. Sindroma ini terjadi selama kehamilan, dimana gejala klinis timbul pada kehamilan setelah 20 minggu atau segera setelah persalinan.

### **2.1.2 Etiologi**

Penyebab preeklamsia saat ini tak bisa diketahui dengan pasti, walaupun penelitian yang dilakukan terhadap penyakit ini sudah sedemikian maju. Semuanya baru didasarkan pada teori yang dihubungkan dengan kejadian. Itulah sebab preeklamsia disebut juga "disease of theory" (Rukiyah, 2010).

Teori yang dapat diterima haruslah dapat menerangkan hal – hal berikut : (1) sebab bertambahnya frekuensi pada primigravida, kehamilan ganda, hidramnion, dan mola hidatidosa; (2) sebab bertambahnya frekuensi dengan makin tuanya kehamilan; (3) sebab dapat terjadinya perbaikan keadaan penderita dengan kematian janin dalam uterus; (4) sebab jarang terjadi eklamsia pada kehamilan-kehamilan berikutnya; dan (5) sebab timbulnya hipertensi, udem, proteinuria, kejang dan koma. (Hanifa W. 2006).

Teori yang dianggap dapat menjelaskan etiologi dan patofisiologi preeklamsia harus dapat menjelaskan kenyataan bahwa kehamilan dengan preeklamsia seringkali terjadi pada :

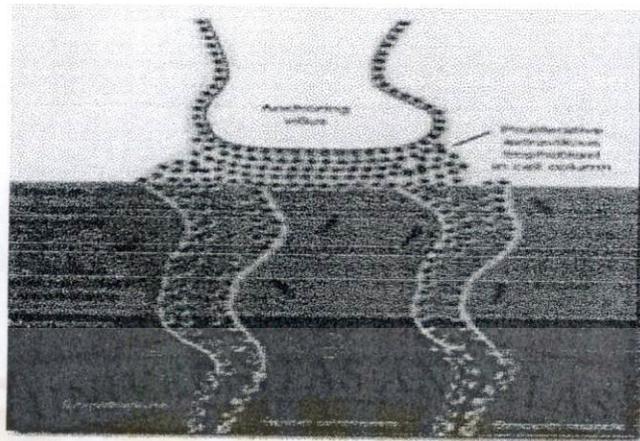
1. Mereka yang terpapar pada villi choralis untuk pertama kalinya ( pada nulipara )
2. Mereka yang terpapar dengan villi choralis yang berlimpah ( pada kehamilan kembar atau mola )
3. Mereka yang sudah menderita penyakit vaskular sebelum kehamilan.
4. Penderita dengan predisposisi genetik Hipertensi .

Menurut Sibai (2003), faktor-faktor yang berpotensi sebagai etiologi :

1. Invasi trofoblastik abnormal kedalam vasa uterina.
2. Intoleransi imonologi antara maternal dengan jaringan fetomaternal .
3. Maladaptasi maternal terhadap perubahan kardiovaskular atau inflamasi selama kehamilan.
4. Defisiensi bahan makanan tertentu ( nutrisi ).
5. Pengaruh genetik.

#### **2.1.2.1 Invasi Trofoblas Abnormal**

Implantasi plasenta yang normal Terlihat proliferasi trofoblas ekstravillous membentuk kolom sel didekat "anchoring villous" trofoblas ekstravillous melakukan invasi desidua dan kearah bawah kedalam arteri spiralis. Akibatnya, terjadi penggantian endotel dan dinding otot dari pembuluh darah serta pembesaran dari pembuluh darah. (Cuninggham et al. 2012).



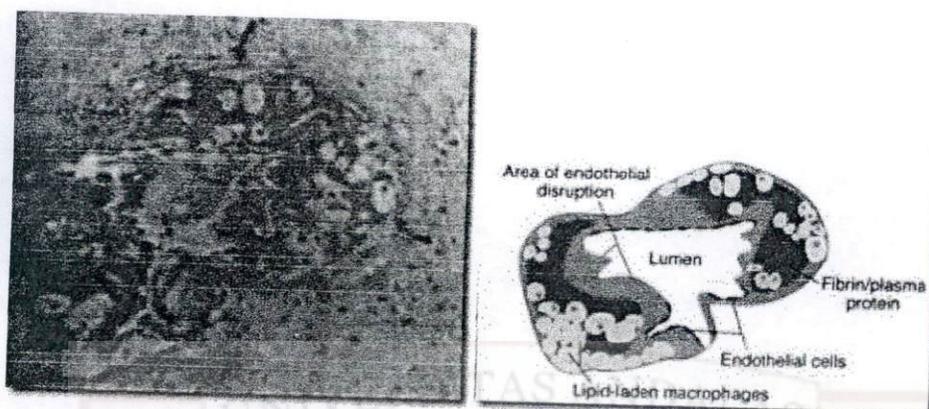
**Gambar 2.1** Proses Implantasi Normal (Cunningham et al , 2012)

Proses implantasi normal : arteri spiralis mengalami “*remodeling*” secara ekstensif akibat invasi oleh trofoblast endovaskular (*gambar atas*). Pada preeklamsia : invasi trofoblastik berlangsung secara tak sempurna. Pembuluh darah desidua (bukan pembuluh darah miometrium) terbungkus dengan trofoblas endovaskular. Besarnya gangguan invasi trofoblas pada arteri spiralis berhubungan dengan beratnya hipertensi yang terjadi.

Perubahan dini pada preeklamsia :

- a. Kerusakan endothelium.
- b. Insudasi bahan dalam plasma kedalam dinding pembuluh darah.
- c. Proliferasi sel miointima dan nekrosis bagian medial.

Terdapat akumulasi lipid pada sel miointima dan makrofag, sel yang mengandung lipid tersebut disebut artherosis (*gambar bawah*)



**Gambar 2.3** Obstruksi Lumen Arteri Spiralis Akibat Artherosclerosis. (Solomon CG, Seely EW. 2004)

Obstruksi lumen arteri spiralis akibat arteriosclerosis menyebabkan terganggunya aliran darah. Solomon dan Seely (2004) : Gangguan perfusi plasenta akibat arteriosclerosis arteri spiralis adalah awal kejadian sindroma preeklamsia.

#### 2.1.2.2. Faktor Immunologi

Terdapat sejumlah bukti yang menyatakan bahwa preeklamsia adalah penyakit dengan mediasi imunologi. Resiko preeklamsia meningkat pada keadaan dimana pembentukan "blocking antibody" terhadap "placental site" terganggu. Dekker dan Sibai (2008) meneliti peranan maladaptasi imunologis dalam patofisiologi preeklamsia. Dimulai sejak trimester kedua, pasien yang akan menderita preeklamsia mempunyai helper T cell (Th1) yang rendah dibandingkan mereka yang tidak akan menderita preeklamsia. Ketidak seimbangan Th1/Th2 (Th2 yang lebih dominan) tersebut dipengaruhi oleh adenosin. Yoneyama dkk (2002) kadar adenosin pada penderita preeklamsia lebih besar dibandingkan yang normotensif. Helper cell T lymphocyte menghasilkan cytokine spesifik yang memudahkan implantasi dan

disfungsi dari helper cell lymphocyte dan keadaan ini akan menyebabkan terjadinya preeklamsia. Pada penderita dengan *antibodi anticardiolipin*, lebih sering terjadi kelainan plasenta dan preeklamsia.

### 2.1.2.3. Vaskulopati dan Inflamasi

Melalui berbagai macam cara, perubahan inflamasi merupakan kelanjutan dari perubahan yang terjadi plasenta. Sebagai respon terhadap faktor plasenta yang dilepaskan akibat adanya reaksi iskemik terjadi sebuah rangkaian proses.

Pada desidua terdapat banyak sel yang bila diaktivasi akan mengeluarkan bahan – bahan tertentu yang dapat merusak sel endotel. Disfungsi sel endotel berhubungan dengan preeklamsia melalui proses adaptasi inflamasi intravaskular. Preeklamsia dianggap sebagai keadaan ekstrem dari aktivasi leukosit dalam sirkulasi maternal. Rossell FD (2009) : Cytokine ( tumor necrosis factor  $\alpha$  ) dan interleukin berperan sebagai stressor oksidatif yang berkaitan dengan preeklamsia. Stressor oksidatif memiliki karakter bagi spesies tertentu dan adanya radikal bebas penting bagi pembentukan peroksidase lipid yang dapat berlipat ganda dengan sendirinya(“*selfpropagation*”).

Bahan yang bersifat radikal bebas tersebut mempunyai sifat :

- a. Mampu mencederai sel endothel pembuluh darah.
- b. Modikasi produksi nitric oxide.
- c. Mengganggu keseimbangan prostaglandin.

Pengetahuan mengenai peran stressor oksidatif dalam kejadian preeklamsia meningkatkan perhatian pada keuntungan pemberian antioksidan dalam pencegahan

preeklamsia, antioksidan penting antara lain : Vitamin E atau  $\alpha$ -tocopherol, Vitamin C dan Vitamin A  $\beta$ -carotene.

#### 2.1.2.4 Faktor Nutrisi

Berbagai faktor defisiensi nutrisi diperkirakan berperan sebagai penyebab Eklampsia. Banyak saran yang diberikan untuk menghindari hipertensi misalnya dengan menghindari konsumsi daging berlebihan, protein, purine, lemak, hidangan siap saji (snack), dan produk-produk makanan instan lain. Matteo R (2008) : diet buah dan sayur banyak mengandung aktivitas non-oksidan yang dapat menurunkan tekanan darah.

Roberts JM (2004) : kejadian preeklamsia pada pasien dengan asupan vitamin C harian kurang dari 85 mg dapat meningkat menjadi 2 kali lipat. Obesitas adalah faktor resiko yang berpotensi untuk menyebabkan terjadinya preeklamsia. Obesitas pada ibu tidak hamil dapat menyebabkan aktivasi endotel dan respon inflamasi sistemik yang berhubungan dengan arterosklerosis. Kadar C-reactive protein ("*inflammatory marker*") meningkat pada obesitas yang seringkali berkaitan dengan preeklamsia.

#### 2.1.3.5 Faktor Genetik

Preeklamsia mempunyai kecenderungan bersifat familial. Bukti bukti secara epidemiologik menyatakan bahwa predisposisi genetik pada preeklamsia berhubungan dengan implantasi dan plasentasi serta pada beberapa data dilaporkan terdapat keterlibatan HLA antigen.

Myatt L, dkk (2009) : predisposisi hipertensi secara hereditas sangat berkaitan dengan kejadian preeklamsia, Morgan T dan Ward K (2009) : menyimpulkan bahwa preeklamsia menurun diantara saudara sekandung perempuan, anak perempuan, cucu perempuan.

### **2.1.3 Patogenesis**

Perubahan utama yang terjadi pada preeklamsia adalah vasospasme dan aktivasi sel endothelium.

#### **2.1.3.1 Vasospasme**

Konsep vasospasme didasarkan pada pengamatan langsung terhadap pembuluh darah kecil pada kuku, fundus oculi dan konjungtiva. Konstriksi vaskular menyebabkan peningkatan tahanan perifer dan TD. Pada saat yang sama, kerusakan sel endotel menyebabkan kebocoran interstisial yang meliputi bahan dalam darah a.l trombosit, fibrinogen dan deposit subendotelial lain. Berdasarkan pemeriksaan USG, terlihat adanya perubahan tahanan arterial pada penderita preeklamsia. Penurunan aliran darah akibat gangguan distribusi, iskemia dan perdarahan jaringan menyebabkan terjadinya serangkaian gejala preeklamsia Matteo R, dkk (2008) : vasospasme pada penderita preeklamsia jauh lebih berat dibandingkan dengan yang terjadi pada pasien dengan sindroma HELLP.

#### **2.1.3.2 Aktivasi Sel Endotel**

Pada gambar diagram faktor plasenta yang tak dapat diidentifikasi dengan jelas masuk kedalam sirkulasi ibu dan merangsang aktivasi dan disfungsi sel endotel. Sindroma klinis preeklamsia adalah manifestasi umum dari terjadinya perubahan sel

endotel tersebut. Endotel yang utuh memiliki sifat antikoagulan dan dapat menurunkan respon otot polos terhadap agonis melalui pengeluaran nitric oxide. Sedangkan kerusakan atau aktivasi sel endotel akan menyebabkan keluarnya bahan-bahan yang merangsang koagulasi dan meningkatkan sensitivitas terhadap vasopresor.

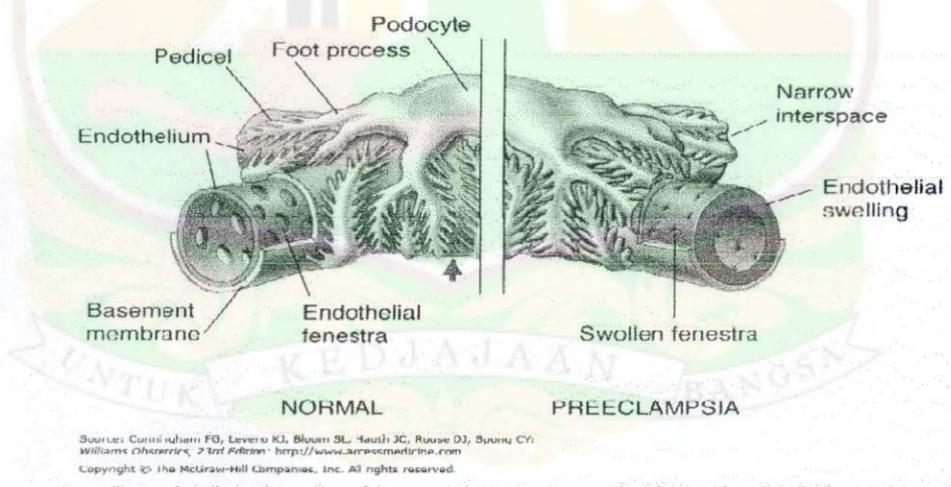
Perubahan-perubahan lain sebagai akibat proses aktivasi endotel adalah:

1. Perubahan khas pada morfologi endotel kapiler glomerulus.
2. Peningkatan permeabilitas kapiler.
3. Peningkatan kadar bahan-bahan yang terkait dengan aktivasi tersebut.

Peningkatan respon terhadap bahan “pressor”

Dalam keadaan normal, wanita hamil refrakter terhadap pemberian vasopresor. Pada awal kejadian preeklamsia, terdapat peningkatan reaktivitas vaskular terhadap pemberian nor-epinephrine dan angiotensin II.

Gambar dibawah menjelaskan tentang perbedaan endothel pada vaskular normal dan preeklamsia



**Gambar 2.3.** Perbedaan Endothel pada Vaskular Normal dan Preeklamsia  
(Cunningham FG et al, 2012)

### 2.1.3.3 Prostaglandin

Beberapa prostanoid berperan penting dalam patofisiologi sindroma preeklamsia. Secara spesifik, respon terhadap pressor yang menurun pada kehamilan normal adalah berupa penurunan respon vaskular yang terjadi melalui sintesa prostaglandin endotelial vaskular. Pada penderita preeklamsia, produksi prostacyclin endotelial [PGI<sub>2</sub>] lebih rendah dibandingkan kehamilan normal ; tetapi sekresi thromboxane A<sub>2</sub> dari trombosit meningkat. Perbandingan antara PGI<sub>2</sub> : TXA<sub>2</sub> yang menurun tersebut akan meningkatkan sensitivitas terhadap angiotension II sehingga terjadi vasokonstriksi.

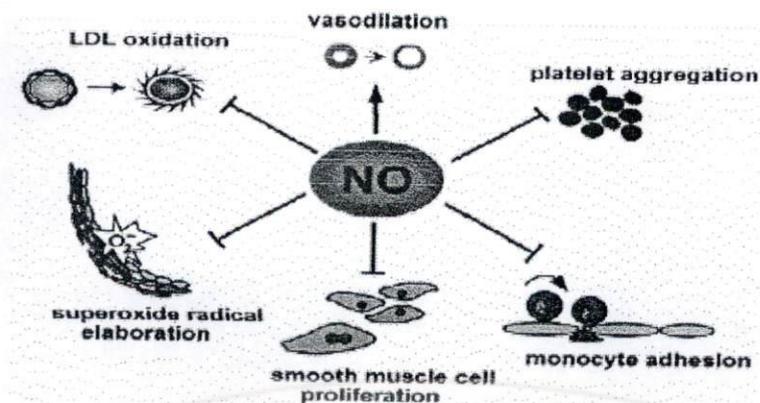
### 2.1.3.4 Nitric Oxide

Vasodilator sangat kuat ini dibentuk dari L-arginine oleh sel endotel. Bila nitric oxide ini diambil maka timbul gejala-gejala yang menyerupai preeklamsia.

Pencegahan sintesa nitric oxide akan menyebabkan :

- a. Peningkatan nilai MAP-mean arterial pressure.
- b. Penurunan frekuensi denyut jantung.
- c. Kepekaan terhadap vasopresor meningkat.

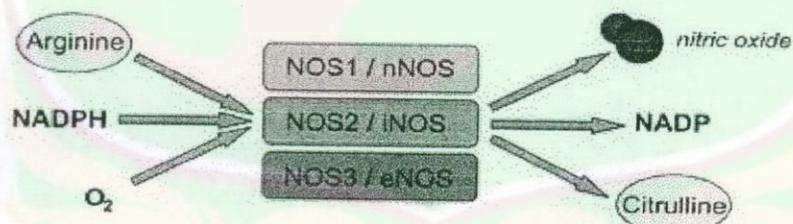
Pada preeklamsia, terjadi penurunan synthase nitric oxide endotel sehingga permeabilitas sel meningkat.



Gambar 2.4 Peranan nitrogen oksida dalam patofisiologi penyakit vascular (Soewoto H, Rosdiana N. 2003)

#### Mekanisme kerja nitrik oksida

Sel endotel mengeluarkan Oksida Nitrit (NO) yang berperan sangat penting dalam mempertahankan tonus pembuluh darah khususnya untuk proses relaksasi pembuluh darah (Ahokas RA., *et al.*, 2001).



Gambar 2.5 Skema synthesis of NO di sel endotel. (Lyall F, Greer IA. 2006)

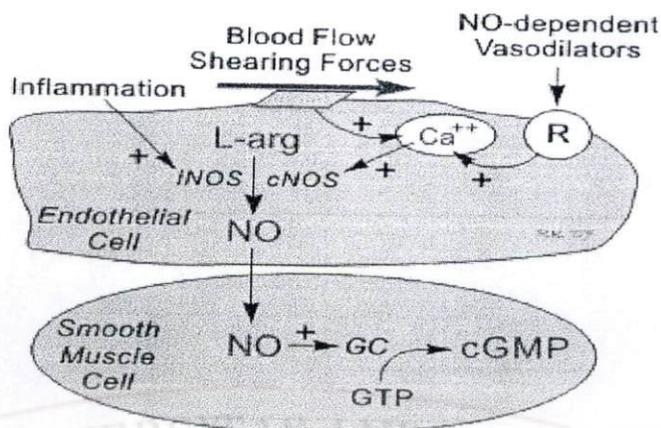
NO merupakan hasil dari proses perubahan L-Arginine dan oksigen ( $O_2$ ) menjadi sitrulin yang dikatalisis oleh enzim *Nitric Oxide Synthase* (NOS) yang termasuk dalam kelompok sitokrom P-450. Telah dapat diidentifikasi 3 (tiga) isoform NOS yaitu: *neural*NOS (*n*NOS) yang berasal dari kromosom 7, *inducible* NOS

(*i*NOS) yang berasal dari kromosom 12 dan *endothelial constitutive* NOS (*ec*NOS) yang berasal dari kromosom 17 (Moncada S and Higgs A, 2002).

Gaya gesek pulsatil (*shear stress*) darah dan dengan adanya ion  $\text{Ca}^{2+}$  dari luar sel dapat menyebabkan *ec*NOS menjadi aktif. Oleh karena itu produksi NO oleh sel endotel distimulasi dan dipertahankan oleh faktor-faktor yang dapat meningkatkan konsentrasi  $\text{Ca}^{2+}$  intrasel, seperti gaya gesek pulsatil pada permukaan sel-sel endotel yang selalu berlangsung disepanjang waktu, perubahan keseimbangan berbagai molekul sinyal vasoaktif yang bersifat vasodilatatif dengan molekul sinyal vasokonstriktif dan sebagainya (Michel T and Feron O, 2007).

Oksida Nitrit bekerja lokal (autokrin dan parakrin) oleh karena waktu paruhnya sangat pendek dan segera bereaksi dengan air dan oksigen membentuk nitrit dan nitrat. Oksida Nitrit ini selalu diproduksi dan didegradasi secara sangat dinamik di dalam sel-sel endotel (Ahokas RA., *et al.*, 2001).

Endotel mempunyai peranan penting dalam memelihara homeostasis pembuluh darah yang diatur melalui keseimbangan faktor relaksasi dan konstriksi, jika fungsinya terganggu akan memicu timbulnya penyakit penyakit kardiovaskular. Terdapat bukti bahwa penyakit atau keadaan berikut berhubungan dengan disfungsi endotel dan berkurangnya produksi atau bioavailabilitas NO, yaitu hipertensi, obesitas, dislipidemia terutama hiperkolesterolemia dan hipertrigliserida, diabeter, gagal jantung, aterosklerosis, dan trauma vaskuler. (Lyll, 2006)



**Gambar 2.6** Skema diagram pelepasan NO di sel endotel. (Lyall F, Greer IA. 2006)

### 2.1.3.5 Endothelin

Endothelin adalah 21-amino acid peptide yang merupakan vasokonstriktor kuat, dan endothelin-1 (ET-1) adalah isoform primer yang dihasilkan oleh endotel manusia. Kadar endothelin dalam plasma wanita hamil normal memang meningkat, tetapi pada penderita preeklamsia kadar endothelin jauh lebih meningkat. Pemberian MgSO<sub>4</sub> pada penderita preeklamsia terbukti menurunkan kadar ET-1.

### 2.1.4 Diagnosis

Diagnosis preeklamsia ditegakkan apabila pada seorang wanita hamil dengan umur kehamilan 20 minggu atau lebih ditemukan gejala-gejala hipertensi, proteinuria, dan atau edema (Cuninggham et al. 2012).

#### a. Preeklamsia

Preeklamsia ringan :

- (a) Tekanan darah  $\geq 140/90$  mmHg setelah hamil 20 minggu
- (b) Proteinuria  $\geq 300$  mg/24 jam atau  $\geq +1$

Preeklamsia berat :

- (a) Tekanan darah 160/110 mmHg
- (b) Proteinuria 2.0 gr/24 jam  $\geq$  +2
- (c) Kreatinin serum diatas 1.2 mg/dl kecuali diketahui sebelumnya telah meningkat
- (d) Trombosit  $<$  100.000/mm<sup>3</sup>
- (e) Mikroangiopati hemolisis (meningkatnya LDH)
- (f) Meningkatnya ALT atau AST
- (g) Gangguan cerebral tetap
- (h) Sakit kepala
- (i) Gangguan penglihatan
- (j) Sakit pada epigastrium menetap
- (k) Adanya sindroma HELLP (*Hemolysis, Elevated liver enzymes, Low platelet*).

b. Eklamsia

Eklamsia adalah kelainan akut pada wanita hamil, bersalin atau nifas yang ditandai dengan preeklamsia dengan timbulnya kejang atau koma yang bukan karena kelainan neurologi (Cuninggham et al. 2012).

Indikasi beratnya penyakit Hipertensi Dalam Kehamilan

Keletrian	Ringan	Berat
Tekanan darah diastolik	< 100 mmHg	≥ 110 mmHg
Proteinuria	Seangin sampai 1+	Persisten 2+
Nyeri kepala	-	+
Gangguan visus	-	+
Nyeri epigastrium	-	+
Oliguria	-	+
Kejang [eklampsia]	-	+
Serum creatinine	-	meningkat
Trombositopenia	-	+
Kenaikan kadar enzim hepar	Minimal	Nyata
PJT – Pertumbuhan janin terhambat	-	Jelas
Edema paru	-	+

**Gambar 2.7** Indikasi Beratnya Penyakit Hipertensi Dalam Kehamilan.  
(Cunningham et al,2012)

Kejadian preeklamsia antara 2-8 % dari seluruh kehamilan di seluruh dunia dan masih merupakan salah satu dari penyebab meningkatnya angka morbiditas dan mortalitas ibu dan bayi pada negara-negara berkembang.

Di Indonesia, setelah perdarahan dan infeksi, preeklamsia masih merupakan sebab utama kematian ibu, dan sebab kematian perinatal yang tinggi. Oleh karena itu diagnosis dini preeklamsia yang merupakan tingkat pendahuluan eklampsia, serta penanganannya perlu segera dilaksanakan untuk menurunkan angka kematian ibu dan anak.

### 2.1.5 Faktor resiko Preeklamsia-Eklampsia

Penelitian-penelitian sebelumnya telah menyimpulkan berbagai faktor resiko terjadinya preeklamsia-eklampsia yaitu penyakit ginjal kronis, hipertensi kronis, antiphospholipid sindrom, riwayat preeklamsia-eklampsia pada keluarga, kehamilan

kembar, nullipara multipara, umur lebih dari 40 tahun, diabetes mellitus, dan ras amerika-afrika.

Preeklamsia-eklamsia dikenal sebagai the disease of the theories karena merupakan kumpulan beberapa gejala dengan etiologi dan pathogenesis yang masih belum jelas diketahui. Penelitian yang sedang dikembangkan saat ini untuk mencari etiologi preeklamsia-eklamsia gangguan transformasi trofoblas saat trofoblas melakukan invasi ke dalam intervillous sisi maternal. Sehingga menjadikan suatu reaksi penolakan plasenta oleh pihak maternal yang mengakibatkan perubahan system keseimbangan imunologis dan perubahan aktivitas sel baik pihak maternal maupun paternal.

Penelitian 2003 menyimpulkan terjadinya preeklamsia-eklamsia dipicu oleh adanya invasi plasenta yang mempunyai efek samping yang terjadi perlahan-lahan pada sisi maternal berupa reaksi sistemik yang menghasilkan tanda dan symptom tertentu.

Perubahan-perubahan yang ditimbulkan akan berubah setelah persalinan dan dalam waktu 6 bulan pasca persalinan, patofisiologi dan keadaan patologis lain akan kembali normal. Pada masa ini tidak dijumpai lagi akibat-akibat pada sistem kardiovaskuler, termasuk hipertensi.

Adanya beberapa penyakit/kelainan dengan resiko tinggi seperti kencing manis, kelainan vaskuler dan kerusakan ginjal yang luas dan besar, menunjukkan bahwa kemungkinan menurunnya perfusi plasenta merupakan faktor penting terjadinya preeklamsia-eklamsia.

Dari penelitian-penelitian sebelumnya, tahun 2002 dan 2003 menyimpulkan penderita dengan preeklamsia-eklamsia terjadi infark pada plasenta yang

dibuktikan dengan keadaan trofoblas yang mengalami apoptosis pada plasenta. Hal itu diduga terjadi karena penurunan perfusi ke plasenta pada preeklamsia-eklamsia akan mengakibatkan trofoblas apoptosis lebih cepat.

Perubahan penderita preeklamsia-eklamsia saat otopsi sama dengan penderita yang mengalami syok hipovolemik, dimana terjadi perubahan sel-sel endotel glomerulus sehingga terjadi mutasi gen EnaC sehingga Na di sekresi berlebihan sehingga gen ko-transpoerter NaCl menjadi peka dan terjadilah pembengkakan sel disertai inklusi pada sitoplasma sehingga terjadi penutupan lumen caliper pada ginjal dan terjadi penurunan perfusi ke seluruh tubuh.

Dengan pemeriksaan histopatologi, pada lapisan endotel pembuluh darah dari wanita dengan preeklamsia menunjukkan perubahan. Hal ini juga terlihat pada arteri pembuluh darah tali pusat. Penyebab kerusakan ini tidak jelas, dengan teknik kultur sel endotel vena umbilikal/ tali pusat dalam studi preeklamsia-eklamsia menyebabkan dapat dikembangkan konsep baru tentang perubahan pathogenesis dari preeklamsia secara invitro.

Preeklamsia-eklamsia terjadi defisiensi pladilatasi akibat kegagalan invasi trofoblas, sehingga tidak terjadi perubahan fisiologi pada arteri spiralis. Perubahan hanya terjadi pada arteri spiralis segmen desidua. Banyak buku yang menunjukkan perubahan kadar IL-6 akan mengakibatkan peningkatan aktivitas makrofag dan netrofil pada pembuluh darah arteria spiralis sehingga akan mengakibatkan disfungsi endotel.

Disfungsi endotel merupakan kegagalan endotel dalam melakukan kompensasi atau adaptasi adekuat terhadap stimuli spesifik yang ditandai dengan hilangnya atau disregulasi mekanisme homeostatik yang biasanya ada pada endotel yang sehat.

Fungsi endotel dapat terganggu oleh adanya berbagai hal seperti shear stress hemodinamik, stress oksidatif, paparan dengan sitokin inflamasi.

Adanya shearstrees menyebabkan interaksi dinamik antara sel dan subitratum dan mengubah bagian adhesive dari sel endotel yang ditandai dengan peningkatan berbagai molekul adhesi dan peningkatannya tergantung pada lama besarnya strees yang seversible.

Sel endotel selain berfungsi sebagai target sitokin juga merupakan sumber sitokin. Sitokin merupakan mediator polipeptida terlarut yang menjaga komunikasi lekosit dan jaringan serta organ lain. Sitokin mengaktivasi endotel melalui pembentukan thrombus dan inflamasi. Pada pembentukan thrombus sitokin menginduksi aktifitas prokoagulan protein C dan menghambat penghancuran fibrin. Adanya disfungsi endotel pada preeklamsia-eklamsia yang dibuktikan dengan berkurangnya substansi tertentu yang disekresikan oleh plasenta yaitu faktor-faktor vasolidator seperti NO, PGI<sub>2</sub>, dan endotel derived relaxing factor (EDRF).

Berkurangnya zat-zat yang bersifat vasolidator akan meningkatnya zat-zat yang mempunyai sifat vasokontriksi seperti kenaikan system rennin angintensin melalui ATR vaskulernya, kenaikan sekresi katekolamin (noripeneptrin dan epinefrin), kenaikan kadar endotelin plasma sehingga akan menurunkan filtasi ginjal dan nutriuresis akan menurun dan resistensi perifer akan meningkat yang akan mengakibatkan terjadinya hipertensi dan merupakan manifestasi preeklampsia.

Teori ini berkaitan erat dengan faktor imunologi dimana hipotesis yang ada yaitu bahwa gangguan imunologis menyebabkan invasi plasenta yang abnormal yang menyebabkan turunnya perfusi plasenta. Perfusi yang abnormal tersebut dipicu oleh produksi sitokin inflamasi yang mengaktivasi atau merusak sel-sel endotel.

### 2.1.6. Patofisiologi

Menurut Bobak (2004) adaptasi fisiologi normal pada kehamilan meliputi peningkatan volume plasma darah, vasodilatasi, penurunan resistensi vaskular sistemik (systemic vascular resistance [SVR]), peningkatan curah jantung dan penurunan tekanan osmotik koloid. Pada preeklamsia, 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 siklik 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 preeklamsia. Vasospasme merupakan akibat peningkatan sensitivitas terhadap tekanan peredaran darah, seperti angiotensin II dan kemungkinan suatu ketidak seimbangan antara prostasiklin, prostaglandin dan tromboksan A<sub>2</sub>. Selain kerusakan endotelil 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.

Hubungan sistem imun dengan preeklamsia menunjukkan bahwa faktor-faktor imunologi memainkan peran penting dalam perkembangan preeklamsia. Keberadaan protein asing, plasenta, atau janin bisa membangkitkan respons imunologis lanjut. Teori ini di dukung oleh peningkatan insiden preeklamsia-eklamsia pada ibu baru (pertama kali terpapar jaringan janin) dan pada ibu hamil dari pasangan yang baru (materi genetik yang berbeda).

Menurut Reksodiputro AH (2003) 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 spasme arteriola sehingga terjadi perubahan glomerulus.

Menurut Rukiyah (2010), vasokonstriksi merupakan dasar patogenesis preeklamsia-eklamsia. Vasokonstriksi menimbulkan peningkatan total perifer resisten dan menimbulkan hipertensi. Adanya vasokonstriksi juga akan menimbulkan hipoksia pada endotel setempat, sehingga terjadi kerusakan endotel setempat, sehingga terjadi kerusakan endotel, kebocoran arteriol disertai perdarahan mikro pada tempat endotel.

Selain itu Hubel 1989 yang dikutip oleh Rukiyah (2010) mengatakan bahwa adanya vasokonstriksi arteri spiralis akan menyebabkan terjadinya penurunan perfusi utero plasenta yang selanjutnya akan menimbulkan maladaptasi plasenta. Hipoksi/anoksia jaringan merupakan sumber reaksi hiperoksidase lemak, sedangkan proses hiperoksidase itu sendiri memerlukan peningkatan konsumsi oksigen, sehingga dengan demikian akan mengganggu metabolisme di dalam sel peroksidase lemak adalah hasil proses oksidase lemak tak jenuh yang menghasilkan hiperoksidase lemak jenuh. Peroksidase lemak merupakan radikal bebas, apabila keseimbangan antara

peroksidase terganggu dimana peroksidase dan oksidan lebih dominan maka akan timbul keadaan yang disebut stress oksidatif.

Pada preeklamsia serum anti oksidan kadarnya menurun dan plasenta menjadi sumber terjadinya peroksidase lemak. Sedangkan pada wanita hamil normal serumnya mengandung transferin, ion tembaga dan sulfhidril yang berperan sebagai antioksidan yang cukup kuat. Peroksidase lemak beredar dalam aliran darah melalui ikatan lipoprotein. Peroksidase lemak ini akan sampai ke semua komponen sel yang dilewati termasuk sel-sel endotel tersebut.

Rusaknya sel – sel endotel akan mengakibatkan antara lain: adhesi dan agresi trombosit, gangguan permeabilitas lapisan endotel terhadap plasma, terlepasnya enzim lisosom, tromboksan dan serotonin sebagai akibat rusaknya trombosit, produksi prostasiklin dan tromboksan, terjadi hipoksia plasenta akibat konsumsi oksigen oleh peroksidase lemak.

Menurut Zweifel (1922) yang dikutip oleh Manuaba (2008) mengemukakan bahwa gejala gestosis tidak dapat diterangkan dengan satu faktor atau teori tetapi merupakan multifaktor (teori yang menggambarkan berbagai manifestasi klinis yang kompleks yang oleh Zweifel disebut *diseases of theory*).

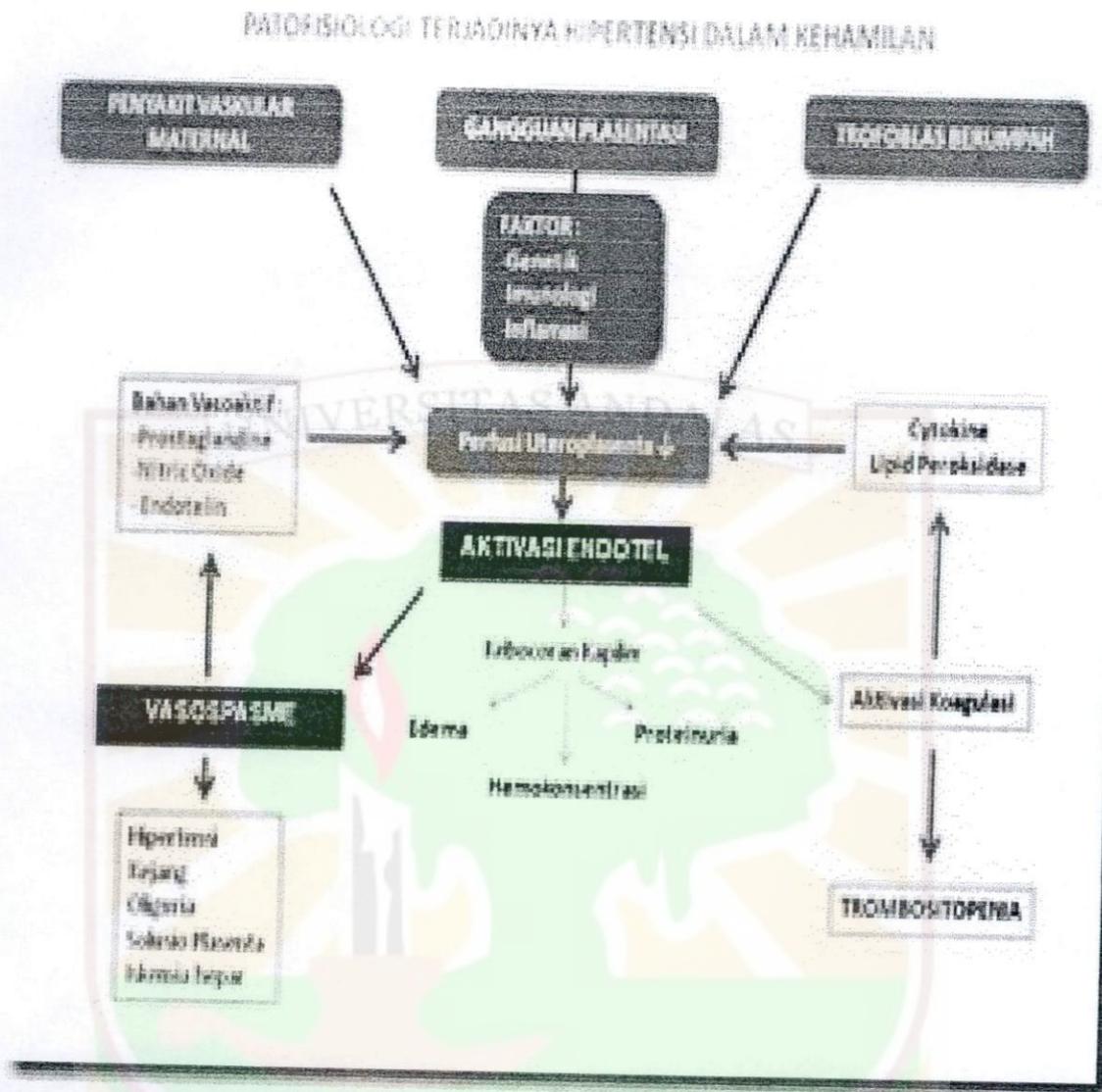
Berbagai teori yang mencoba menerangkan gambaran klinis adalah genetik, teori imunologik, teori iskemia region uteroplasenter, teori kerusakan endotel pembuluh darah, teori radikal bebas dan kerusakan endotel, teori trombosit, dan teori diet yang diterangkan untuk kepentingan sehari-hari adalah teori diet dan teori yang diakui POGI.

Menurut teori diet ibu hamil, kebutuhan kalsium ibu hamil cukup tinggi untuk pembentukan tulang dan organ lain janin, yaitu 2-2,5 g/hari. Bila terjadi kekurangan

kalsium, kalsium ibu hamil akan dikuras untuk memenuhi kebutuhan sehingga terjadi pengeluaran kalsium dari jaringan otot. Minyak ikan mengandung banyak asam lemak tak jenuh sehingga dapat menghindari dan menghambat pembentukan trombokson dan mengurangi aktivitas trombosit. Oleh karena itu, minyak ikan dapat menurunkan kejadian preeklamsia / eklamsia. Diduga bahwa minyak ikan mengandung kalsium.

Fungsi kalsium dalam otot jantung menimbulkan peningkatan kontraksi sehingga dapat mempertahankan dan meningkatkan volume sekuncup jantung dan tekanan darah dapat dipertahankan. Kalsium pada otot pembuluh darah mengendalikan dan mengurangi kontraksi-kontraksi sehingga tekanan darah dapat dikendalikan bersama dengan vasokonstriktor lainnya.

Kekurangan kalsium yang terlalu lama menyebabkan dikeluarkannya kalsium dari jaringan otot sehingga menimbulkan manifestasi sebagai berikut : keluar dari otot jantung menimbulkan melemahnya kontraksi otot jantung dan menurunkan volume sekuncup sehingga aliran darah akan menurun; keluar dari otot pembuluh darah akan menimbulkan kontraksi, meningkatkan tekanan darah tinggi.



**Gambar 2.8** Etiology and pathogenesis of preeclampsia : Current concept.  
(Dekker GA, Sibai BM. 2008)

Dengan demikian ibu hamil memerlukan 2 – 2,5 g kalsium untuk mempertahankan konsentrasi dalam darah menjadi konstan, sehingga tidak akan menimbulkan peningkatan tekanan darah. Dalam praktik sehari-hari, bidan sudah

dapat memberi kalsium pada ibu hamil yang merupakan otot polos dapat digambarkan sebagai berikut :

- 1) Ikatan antara myosin dan aktin menjadi dasar terjadinya kontraksi dengan peranan kalsium.
- 2) Bila terjadi penurunan konsentrasi kalsium akan terjadi reaksi yang berlawanan sehingga kontraksi menurun dan akibat terdapat penurunan volume sekuncup jantung dan seterusnya mengakibatkan iskemia region. Penurunan kalsium dapat terjadi karena masukan yang kurang, kemampuan resorpsi menurun kalsium mengalami keterasingan (terisolasi)

Hal ini menyebabkan mata rantai peranan terputus. Pemberian kalsium 22,5 g pada ibu hamil akan menurunkan kejadian preeklamsia / eklamsia yang bermakna terutama melalui kerja pada miosis kinase rantai ringan. Dalam standar pendidikan obstetric dan ginekologi, POGI tersurat teori yang dianut "iskemia region uteroplasenter" dengan teori lainnya. Kejadian preeklamsia/eklamsia yaitu antara antepartus, intrapartus dan pasca partus.

Gangguan perfusi uteroplasenta akibat vasospasme merupakan penyebab utama peningkatan morbiditas dan mortalitas perinatal pada preeklamsia-eklamsia. Pada wanita normal diameter arteri spiralis  $500 \mu$  ; pada penderita preeklamsia  $200 \mu$ .

#### Doppler velosimetri

- a. Pengukuran velositi aliran darah dalam arteri uterina dapat digunakan untuk memperhitungkan besaran resistensi dalam aliran uteroplasenta.
- b. Resistensi vaskular ditentukan berdasarkan perbandingan antara bentuk gelombang arterial sistolik dan diastolik.

- c. Gangguan aliran darah uteroplasenta tidak selalu terjadi pada semua penderita preeklamsia-eklamsia.

Vedernikov Y dkk (2009) dengan velosimetri Doppler mengukur besarnya tahanan dalam arteri spiralis. Hasil pengukuran tersebut menunjukkan bahwa Impedansi pembuluh perifer ternyata lebih besar dari pada pembuluh sentral.

## 2.2. Peranan Endotel Pada Preeklamsia

Sel endotel adalah sel sel yang membentuk sebuah lapisan yang membatasi seluruh sistem vaskular, merupakan jaringan komplit yang mampu menangkap perubahan perubahan kekuatan hemodinamik (*haemodynamic forces*) dan sinyal sinyal yang berasal dari darah (*blood-born signal*) dengan berbagai kemampuan sintesa dan metabolik. Sel endotel mengatur arus berbagai nutrient, berbagai moleku biologis, serta sel darah dalam seluruh tubuh manusia, mencegah koagulasi, mengatur tonus vascular dengan melepaskan zat zat vasokonstriktor dan vasodilator.

Endotel mempunyai peran penting dalam homeostatis kardiovaskular yang normal, karena peran ini maka disfungsi endotel kemungkinan berperan dalam penyakit kardiovaskular dengan cirri vasospasme, vasokonstriksi, inflamasi, adesi leukosit, thrombosis berlebihan atau proliferasi vaskuler berlebihan.

Endotel dapat merespon rangsangan baik rangsangan kimiawi, maupun rangsangan fisis dengan mensintesa dan/atau melepaskan berbagai molekul sinyal vasoaktif dan mengatur thrombosis. Berbagai bahan yang dilepaskan oleh endotel adalah *nitric oxide* (NO) atau *endothelium-derived relaxing factor* (EDRF), *endothelium derived contracting factor* (EDCF), prostasiklin, endothelin, *endothelial growth factors*, interleukin, molekul molekul adhesi (ICAM-1, VCAM-1), faktor

faktor fibrinolitik (Lyall F 2006, Reksodiputro AH 2003, Soewarto S 2004, Robert JM 2004).

Endotel menempati satu bagian besar yang terintegrasi dalam system kardiovaskuler. Jika dilihat dari struktur histologisnya dapat dimengerti mengapa endotel dapat memegang peranan yang begitu luas dalam system kardiovaskular. Letak lapisan endotel sangat strategis terdapat dalam semua pembuluh darah baik vena, arteri, dan kapiler. Sisi kearah lumen pembuluh darah, endotel akan terus mengadakan kontak dengan darah yang terus bersirkulasi sedangkan dengan membran basalis dan lapisan otot halus dibawahnya dijembatani oleh serabut kolagen dan berbagai glikosaminoglikan. Modulasi irama vascular dilaksanakan oleh endotel melalui sintesis dan pelepasan NO yang merupakan faktor relaksasi utama pembuluh darah (Russel FD 2009, Staaf AC 2009, Reksodiputro AH 2003).

Pada endotel didapat reseptor reseptor membrane, jalur sinyal intrasel yang kompleks serta sintesis dan lepasnya berbagai *relaxing* dan *constriction substance*. Efek biologis EDRF dimediasi oleh NO atau metabolit metabolitnya. NO disintesa dari L-arginin oleh enzim NO synthase. Sebaliknya sintesa NO dari L-arginin dapat dihambat secara spesifik oleh analog arginin seperti *N-monomethyl-L-arginine* (L-NMMA) (Moncada S 2002).

Dalam keadaan normal fungsi spesifik sel endotel berlangsung secara terintegrasi untuk menjaga keseimbangan homeostasis dengan cara (Wibowo N 2001):

- a. Regulasi tonus vaskuler melalui pelepasan zat zat vasodilator dan vasokonstiktor.

- b. Memelihara permeabilitas sekat antar endotel untuk pertukaran dan transport aktif zat-zat yang berasal dari sirkulasi ke dalam pembuluh darah dan jaringan sekitarnya.
- c. Sintesa dan sekresi faktor pertumbuhan dan sitokin.
- d. Mengubah dan mengoksidasi lipoprotein di dinding pembuluh arteri.
- e. Menjaga keadaan non trombogenik pada blood tissue interface dengan mengatur thrombosis dan perlekatan platelet.
- f. Memelihara kolagen dan proteoglikan membrane basalis.

Disfungsi endotel didefinisikan sebagai berkurangnya sampai hilangnya kemampuan endotel untuk mengatur vasodilatasi, jika hal ini dialami wanita hamil, akhirnya terjadi preeklamsia (Wibowo N 2001).

Disfungsi sel endotel dapat berhubungan dengan penyakit vascular seperti atherosklerosis dan hipertensi. Sel endotel menghasilkan molekul-molekul yang aktif secara biologis seperti protasiklin (PGI<sub>2</sub>), nitric oksida (NO), dan endotelin. Molekul-molekul ini dipercaya memainkan peranan dalam kontrol diameter dan tonus pembuluh darah. Para ahli juga berpendapat bahwa terjadi disfungsi endotel pada preeklamsia terlihat dari morfologinya, misalnya endoteliosis dan perubahan ultrastrukturnya pada alas plasenta dan pembuluh-pembuluh darah uterus (Staff AC 2009). Parameter biokimia misalnya terjadi perubahan ratio protasiklin (PGI<sub>2</sub>) dan tromboksan (TXA<sub>2</sub>), peningkatan kadar *factor VIII related antigen*, aberasi pada endotelin dan elastase serta inhibisi relaksan vaskuler. Sekarang dipercaya bahwa disfungsi sel endotel dapat menimbulkan ketidakseimbangan vasokonstriksi dan agregasi platelet yang merupakan tanda awal atherosclerosis, hipertensi, spasme

koroner dan spasme pembuluh darah otak atau trombosis (Lyall F 2006, Dekker GA, Sibai BM 2008, Arun Umar C 2000).

Dekker Ga, Sibai BM juga merangkum hipotesa yang menunjukkan disfungsi endotel merupakan jalan akhir utama pada pathogenesis preeklamsia. Dengan konsep ini, maka dapat dimengerti bahwa hipertensi merupakan gejala awal dari disfungsi endotel, sedangkan protein uria merupakan proses tingkat lanjut dari disfungsi endotel. Proses awal dari disfungsi endotel pada preeklamsia ditandai dengan adanya gangguan fokal dari sel endotel yang merupakan fase awal dari aterosclerosis akut pada arteri spiralis (Wibowo N 2001).

### **2.3. Nitric Oxide Pada Preeklamsia**

Saat ini nitrik oksida menjadi pusat perhatian sebagai pengatur fisiologi pembuluh darah. Sejak penemuan NO sebagai molekul yang aktif secara biologis maka pengetahuan mengenai patofisiologi penyakit vaskuler semakin banyak didapat. Pada mulanya tahun 1980, Furchgott dan Zawadzki (kutip dari Soewarto.2004) melaporkan keberadaan *endothelium-derived relaxing factor* (EDRF) yang kemudian ternyata adalah *nitric oxide* (NO).

NO merupakan material bioaktif yang dihasilkan sel endotel normal yang berfungsi untuk merelaksasi endotel. Endotel mempunyai peranan yang sangat penting untuk memelihara homeostasis pembuluh darah. Pelepasannya distimulasi oleh beberapa hormon dan neurotransmitter serta hidrodinamik shear stress. NO sangat labil dan bekerja secara sinergis dengan protasiklin sebagai vasodilator local dan menghambat agregasi platelet.

Disfungsi endotel dapat menimbulkan penurunan produksi dan bioavailabilitas NO. stress oksidatif yang meningkat dapat mengakibatkan peningkatan pembentukan anion superoksida. Peningkatan anion superoksida akan menyebabkan degradasi NO sebelum NO mencapai jaringan sasaran (Soewoto. H. 2003, Klabunde. 2004, Soewarto.s. 2004).

Para ahli mengajukan hipotesis bahwa disfungsi primer dari preklampsia adalah akibat defisiensi relatif dari NO yang tersedia (akibat skunder dari degradasi oksidatif) dan  $\text{ONOO}^-$  yang berlebihan. Preeklampsia merupakan penyakit yang kompleks yang menyebabkan ketidak seimbangan antara NO,  $\text{O}_2$  dan  $\text{ONOO}^-$  dalam vaskular endotel. Proses stress oksidatif akan menyebabkan disfungsi NO akibat penggunaan NO yang berlebihan akibat bereaksi dengan  $\text{O}_2$ , sehingga membentuk  $\text{ONOO}^-$ .  $\text{ONOO}^-$  merupakan zat yang sangat reaktif dan mampu menyebabkan disfungsi endotel dengan cara berinteraksi dengan residu tirosin membentuk nitrotirosin. Kombinasi dari defisiensi NO dan peningkatan  $\text{ONOO}^-$  secara langsung maupun tidak langsung dapat memicu timbulnya perubahan fisiologis yang berkaitan dengan preeklampsia, misalnya peningkatan tekanan darah, proteinuria, disfungsi platelet, peningkatan TXA dan endotelin dan penurunan PGI.

NO adalah suatu zat mediator parakrin yang sangat penting dalam regulasi tonus vaskular dan homeostatis, selain menstimulasi relaksasi sel otot polos pembuluh darah dan vasolidatasi, NO juga memberikan efek antiaterogenik yang poten, termasuk inhibisi proliferasi sel otot halus, agregasi platelet, dan interaksi lekosit dengan sel endotel. NO terbukti berpengaruh terhadap tonus miogenmik dan resistensi vaskuler arteri pada sirkulasi uterus pada kehamilan normal, dan terhadap sirkulasi uteroplasma pada preeklampsia. Aktivitas NO diperantarai oleh reaksi aktivasi *cylase*

yang menghasilkan peningkatan cGMP, sehingga dalam beberapa detik NO mampu berdifusi dalam membran sel dan mampu menyebabkan dilatasi vaskular

NO disintesis dari asam amino non essensial *L-arginine* melalui kerja enzim yang disebut dengan NOS. Ada isofom dari NOS : neuronal (nNOS atau NOS1), *Icytokineinducible* (iNOS atau NOS2, dan endotelial (ENOS atau NOS3), salah satu yang membedakan ketiga isofom tersebut yaitu dalam hal lokasi subseluler. iNOS banyak dijumpai dalam sitosol dan normalnya diproduksi di sel-sel makrofag. nNOS lebih banyak dijumpai dalam sitosol; neuron, sebagian kecil pada muskuloskeletal, sedangkan eNOS lebih banyak dijumpai pada membran sel endotel. eNOS merupakan enzim yang paling berpengaruh dalam metabolisme NO pada membran sel endotel. Radikal bebas terutama O<sub>2</sub> mengakibatkan terpakainya NO yang berlebihan membentuk ONOO<sup>-</sup> yang sangat radikal.

*Tetrahydrobiopterin* (BH<sub>4</sub>) adalah sebuah kofaktor yang sangat penting untuk aktivitas katalitik dari ketiga isofom NOS. Maka availabilitas dari BH<sub>4</sub> juga mempengaruhi produksi NO di sel-sel endotel. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa kultur sel endotel peningkatan BH<sub>4</sub> akibat stres oksidatif memberikan kontribusi terhadap terjadinya disfungsi endotel akibat penurunan NO.

Pada jaringan mamalia, NOS dengan kofaktor BH<sub>4</sub> menyimpan cukup elektron untuk mengubah kosubtrat oksigen (O<sub>2</sub>) dari *L-arginine* menjadi NO dan *L-citrulline*. In vitro, NOS yang mengalami defisiensi BH<sub>4</sub> tidak dapat mengkatalisasi *L-arginine* menjadi NO tetapi mampu mereduksi O<sub>2</sub> menjadi o<sub>2</sub>. Maka disfungsi NOS akibat penurunan BH<sub>4</sub> dalam sel endotel memproduksi O<sub>2</sub> dan berlanjut terbentuknya ONOO<sup>-</sup>. ONOO<sup>-</sup> mengakibatkan peroksidasi lipid dan kerusakan protein.

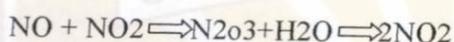
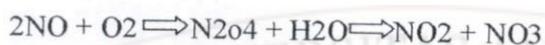
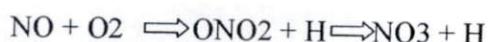
Konsentrasi yang adekuat *L-arginine* juga dibutuhkan untuk mencegah pembentukan  $O_2$  ini. Normalnya radikal bebas  $O_2$  ini akan dimetabolisir oleh enzim superoksida dismutase (SOD), menjadi  $H_2O_2$  yang selanjutnya akan dikatalisir oleh enzim katalase. Tetapi  $O_2$  dapat bereaksi dengan NO untuk memproduksi peroksinitri ( $ONOO^-$ ). Redaksi  $O_2$  dengan NO tiga kali lebih cepat daripada SOD, sehingga bila  $O_2$  Meningkat maka  $ONOO^-$  akan meningkat dan NO yang siap pakai pun akan berkurang.

*Asymmetrical dimethylarginine (ADMA)* yaitu inhibitor NOS endogen asalnya yang tepat tidak diketahui. Kadar ADMA normalnya untuk tetap rendah dengan adanya enzim *dimethylating enzyme dimethylarginine dimethyl-aminohydrolase (DDAH)*. Meningkatnya kadar ADMA dijumpai pada beberapa keadaan, salah satunya yaitu preeklamsia. Hal ini disebabkan turunnya DDAH yang diakibatkan oleh oksidasi LDL dan TNF- $\alpha$  yang terjadi pada preeklamsia. Selanjutnya diketahui efek ADMA in vivo lebih ke peningkatan produksi  $O_2$  dari pada inhibisi NOS, sehingga  $ONOO^-$  naik dan NO yang siap pakai akan berkurang.

Peningkatan radikal bebas  $O_2$  pada preeklamsia dapat disebabkan oleh beberapa faktor. Salah satunya yaitu penurunan kadar anti dioksin. Keadaan stress oksidatif pada preeklamsia membutuhkan konsentrasi dan aktifitas antioksidan. Tetapi pada preeklamsia justru terjadi penurunan anti oksidan, baik enzimatik maupun non enzimatik dibandingkan dengan kehamilan normal sebab terjadinya kegagalan adaptasi dari stres oksidatif tersebut masih belum diketahui. Faktor yang lain yang telah disebutkan yaitu defisiensi kofaktor BH4 terutama eNOS sangat tergantung pada BH4 untuk mencegah produksi  $O_2$ . Peningkatan radikal bebas endogen juga menyebabkan defisiensi BH 4. Faktor yang lain yaitu adanya defisiensi *L-arginine*.

defisiensi *L-arginine* /ADMA dapat merun walaupun *L-arginine* normal, sehingga kadar *L-arginine* yang normal tidak dapat menjamin pembentukan O<sub>2</sub> tidak terjadi.

NO mengalami sejumlah reaksi dengan beberapa molekul yang ada dalam cairan biologis, yaitu :



Maka NO dalam tubuh mamalia tidak stabil dan segera diubah menjadi metabolitnya yaitu nitrit (NO<sub>2</sub>) dan nitrat (NO<sub>3</sub>). Jumlah dari keduanya menggambarkan kadar NO total dalam tubuh.

Beberapa penelitian telah berusaha untuk meneliti kadar NO dengan melihat kadar metabolitnya, yaitu nitrat dan nitrit, dalam serum atau plasma penderita preeklamsia dibandingkan dengan kehamilan normotensi, dengan hasil yang bervariasi. Sebagian besar peneliti setuju dengan hipotesis bahwa pada preeklamsia terjadi penurunan NO akibat stress oksidatif. Beberapa peneliti yang menemukan peningkatan kadar NO plasma maupun serum pada preeklamsia menyimpulkan bahwa peningkatan tersebut akibat kompensasi terhadap preeklamsia daripada merupakan etiologi dari penyakit itu sendiri.

Telah pula diteliti disfungsi NO dengan terganggunya sirkulasi uteroplasenter yang ditandai oleh adanya pertumbuhan janin terhambat. Didapatkan bahwa konsentrasi metabolit dari NO yaitu nitrit dan nitrat dalam cairan amnion berhubungan dengan *flow velocimetry waveform* arteri uterina. Konsentrasi nitrit terbukti lebih rendah pada pasien dengan pertumbuhan janin terhambat dengan indeks resistensi

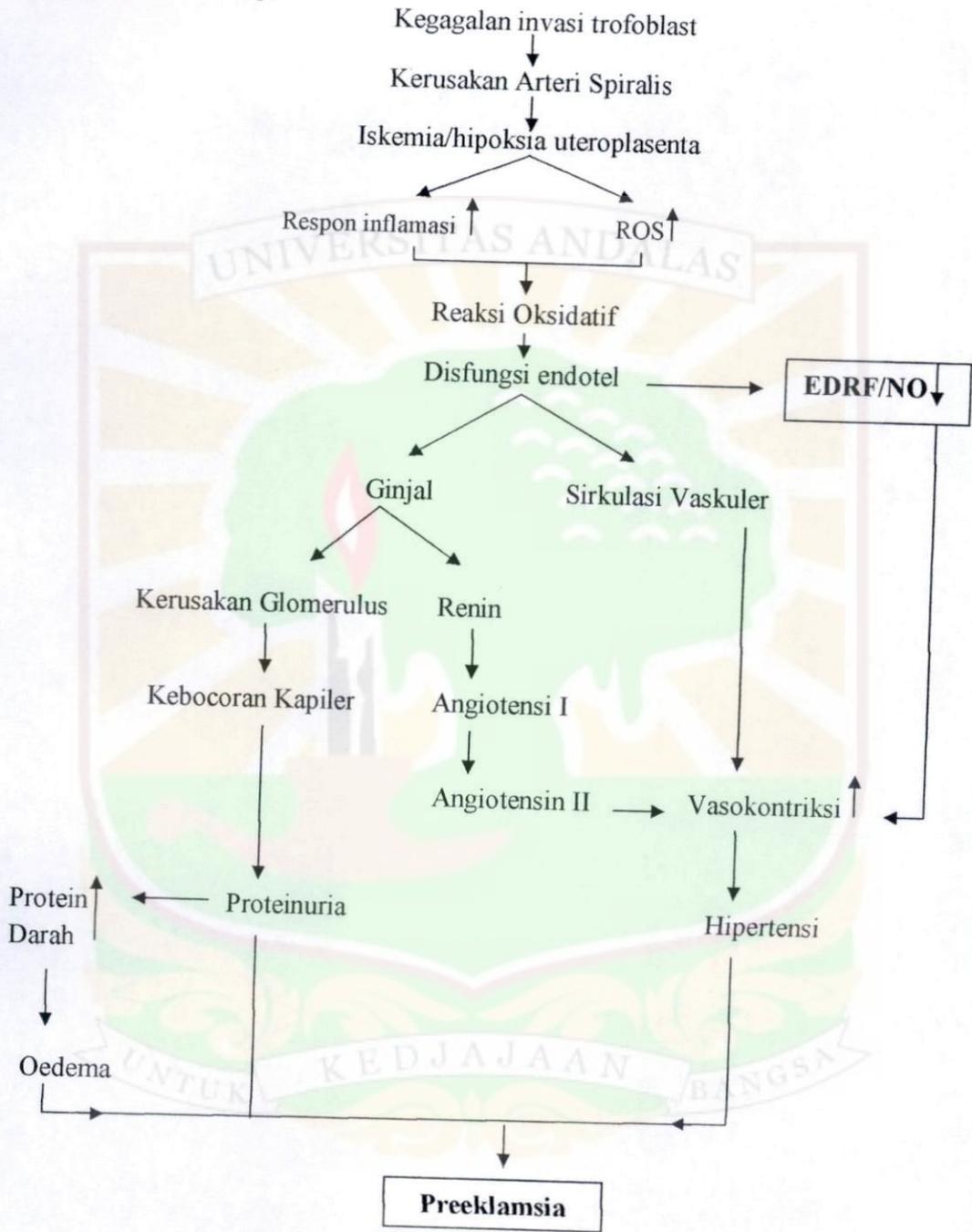
abnormal dibandingkan *flow* normal. Pada preeklamsia dijumpai peningkatan kadar S-nitrosothiols (reservoir utama NO) dan S-nitrosoalbumin (kontributor S-nitrosothiols). Bukti disfungsi NO juga didukung oleh penelitian yang menemukan residu nitrotirosin marker pembentukan ( $\text{ONOO}^-$ ) pada pembuluh darah plasenta pada penderita preeklamsia yang menunjukkan adanya proses stres oksidatif.



### BAB III

## KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESA PENELITIAN

### 3.1 Kerangka Konseptual



Gambar 3.1. Bagan kerangka teori

Keterangan :  adalah yang diteliti

### 3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual

Preeklamsia adalah peningkatan tekanan darah yang disertai dengan proteinuria, edema atau keduanya pada usia kehamilan lebih dari 20 minggu. Secara umum dasar patofisiologi preeklamsia adalah vasokonstriksi pembuluh darah arteriole dan peningkatan sensitivitas vaskuler terhadap vasopresor (Cunningham, 2012).

Pada preeklamsia terjadi defisiensi plasentasi, remodeling arteri berlangsung abnormal karena gagalnya invasi trofoblast, terjadi proliferasi sel sel otot polos vascular dan perubahan atherosclerosis. Harting (kutip dari Solomon, 2004) mendapatkan bahwa secara mikroskopis telah dibuktikan bahwa dinding arteri spiralis pada preeklamsia tidak diinvasi oleh sel sel trofoblas. Dinding arteri spiralis pada preeklamsia menjadi kaku, tidak dapat mengembang sehingga relative bersifat restriktif. Garis tengah arteri spiralis 40% lebih kecil dibandingkan dengan kehamilan normal. Sebagian arteri spiralis dalam desidua atau miometrium tersumbat oleh materi fibrinoid berisi sel busa (*foam cell*), terdapat akumulasi makrofag yang berisi lemak dan infiltrasi sel mononukleus pada perivaskular. Keadaan ini dikenal sebagai atherosclerosis akut. (Lyll, 2006; Wibowo, 2001; Solomon, 2004).

Dekker and Sibai (2008), mengambil suatu hipotesa bahwa disfungsi endotel merupakan patogenesis terjadinya preeklamsia. Dengan konsep ini, maka dimengerti bahwa hipertensi merupakan gejala awal dari disfungsi endotel, sedangkan proteinuria merupakan proses lanjut dari disfungsi endotel (Rodgers et al, 2001).

Arun Kumar dkk, 2000 menyatakan bahwa sel sel endotel mengeluarkan molekul molekul yang aktif secara biologis seperti prostasiklin (PGI<sub>2</sub>), nitric oksida (NO), dan endotelin serta dipercaya bahwa disfungsi endotel dapat menimbulkan vasokonstriksi dan agregasi trombosit yang tidak wajar.

Integritas endotel harus dipertahankan untuk melayani fungsi normal pembuluh darah dan menjaga kondisi normal yang non trombotik. Kondisi ini merupakan suatu keseimbangan yang dijaga oleh bahan-bahan vasoaktif endogen (vasokonstriktor dan vasodilatator), faktor pro dan antikoagulan, dan beberapa mediator proinflamatori dan antiinflamatori. Pada preeklamsia diduga terjadi disfungsi endotel menyeluruh pada pembuluh darah maternal. Para peneliti telah mendapatkan kaitan disfungsi endotel dengan kejadian preeklamsia. Bukti pendukung terjadinya disfungsi endotel pada preeklamsia adalah didapatkannya beberapa marker disfungsi pada penyakit ini.

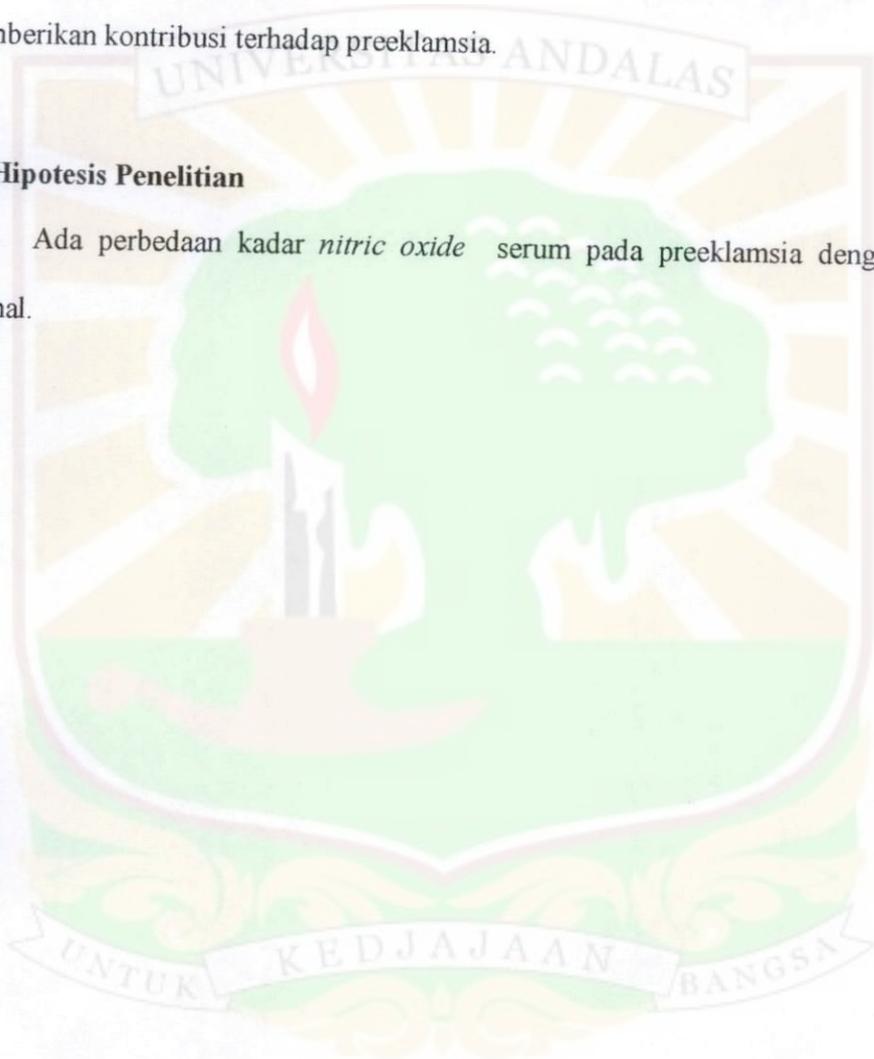
Tanya MB dkk (2004) menunjukkan bahwa aktivasi endotel muncul dalam vascular bed sirkulasi uteroplasenter pada preeklamsia dan terdapat pengurangan jalur produksi NO. Pada penyakit yang fulminan, kelainan ini dapat menyebar keseluruh endotel pada sirkulasi maternal.

NO dan mediator vasoaktif lainnya dapat berperan pada proses aterogenesis dan hipertensi. Disfungsi endotel akan mempengaruhi terjadinya aterogenesis pada tahap awal dan juga proses perjalanan penyakit karena mempengaruhi dinamika plak aterom. Disfungsi endotel menyebabkan platelet mudah menempel pada dinding sel sehingga terjadi kontraksi akibat pembebasan tromboksan A<sub>2</sub> dan serotonin. Terdapat penurunan aktivitas basal NO, dan menurunnya respon terhadap rangsangan asetilkolin. Penurunan bioaktivitas endotel NO menyebabkan aktivasi sel endotel yang selanjutnya sel endotel yang aktif akan mengekspresikan molekul seperti *vascular cell adhesion molecul-1* (ICAM-1) dan *E-Selectin* yang mengakibatkan perlengketan (Adesi) leukosit dari sirkulasi pada endotel. (Soewato and Rosdiana, 2013).

Dari berbagai fakta pada hewan ataupun manusia maka nitric oksida dianggap sebagai pusat pengatur terjadinya preeklamsia, keadaan yang dikenal sebagai disfungsi endotel. Pada disfungsi endotel jalur produksi NO akan terganggu dan terjadi penurunan nitric oxide synthase (NOS) serta terjadi penggunaan NO dalam reaksi rantai radikal bebas secara berlebihan sehingga kadar NO akan berkurang. Hubel (2009) menyatakan bahwa defisiensi produksi NO atau availibilitasnya dapat memberikan kontribusi terhadap preeklamsia.

### 3.1 Hipotesis Penelitian

Ada perbedaan kadar *nitric oxide* serum pada preeklamsia dengan hamil normal.



## BAB IV

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross-sectional study comparative* untuk melihat perbedaan kadar *nitric oxide* serum pada preeklamsia dan kehamilan normal

#### 4.2 Populasi dan Sampel Penelitian

##### 4.2.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh ibu hamil diatas 20 minggu yang didiagnosa preeklamsia dan ibu dengan kehamilan normal di RSUP M. Djamil Padang.

##### 4.2.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Sebagai kontrol adalah ibu hamil normal

Kriteria inklusi :

1. Ibu hamil normal >20 minggu
2. Ibu hamil dengan preeklamsia >20minggu
3. Bersedia menjadi subyek penelitian dan menandatangani surat tindakan medis

Kriteria eksklusi :

1. Ibu hamil dengan Diabetes Mellitus
2. Ibu hamil dengan kelainan ginjal
3. Ibu hamil dengan kelainan jantung
4. Ibu hamil dengan hipertensi kronis

5. Ibu hamil dengan ketuban pecah dini
6. Ibu hamil dengan anemia
7. Ibu hamil dengan infeksi
8. Ibu hamil kembar
9. Ibu hamil dengan kematian janin dalam lahir

Setiap sampel mendapatkan perlakuan yang sama pada pengambilan darah pada ibu dengan preeklamsia dan ibu hamil normal yang kemudian dibawa ke laboratorium biomedik FK UNAND untuk dilakukan pemeriksaan kadar *nitric oxide* serum dengan menggunakan ELISA.

#### 4.2.3 Besar Sampel

Sampel diambil dengan menggunakan rumus uji hipotesis terhadap rerata dua populasi independen (Madiyono dkk,2008)

$$n = \left\{ \frac{(Z\alpha + Z\beta) Sd}{d} \right\}^2$$

Dimana :

N : Besarnya sampel

Z $\alpha$  : Kesalahan tipe I ( $\alpha$ ) sebesar 5 % = 1,96

Z $\beta$  : Kesalahan tipe II ( $\beta$ ) sebesar 20 % = 0,842

d : Perbedaan terkecil yang secara klinis dianggap penting (clinical judgment)

yaitu

51,5  $\mu$ mol/L

Sd : Simpangan baku gabungan = 59,4

$$n = \left\{ \frac{(1,96 + 0,842) \times 59,4}{51,5} \right\}^2$$

$$n = 15,43$$

n = dibulatkan menjadi 15

Dengan demikian, didapatkan besar sampel dari masing-masing kelompok adalah 15

#### 4.2.4. Teknik Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel menggunakan metode *Consecutive Sampling* dilakukan di poliklinik kebidanan RS. Dr. M. Djamil Padang terhadap ibu hamil yang memenuhi kriteria inklusi. Ibu hamil sebelumnya sudah mendapat penjelasan dan telah menandatangani surat pernyataan persetujuan mengikuti penelitian yang telah disediakan.

### 4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Variabel bebas ( Independent variable ) : *nitric oxide* serum.

4.3.1 Variabel terikat ( dependent variable ) : Preeklamsia.

### 4.4 Defenisi Operasional Variabel Penelitian

#### 1. *Nitric Oxide*

Defenisi : Adalah material bioaktif yang dihasilkan sel endotel normal yang berfungsi untuk vasodilatasi endotel.

- Alat ukur : ELISA  
 Cara ukur : ELISA reader  
 Hasil ukur :  $\mu\text{Mol}$ .  
 Skala ukur : Rasio

## 2. Preeklamsia

Defenisi : Adalah penderita yang sudah di diagnosa oleh dokter ahli kebidanan di bangsal kebidanan atau di poliklinik kebidanan RSUP.dr.M.D jamil Padang.

- Alat ukur : Status pasien  
 Cara Ukur : Memeriksa status pasien  
 Hasil ukur : 1. Preeklamsia  
 2. Normal  
 Skala ukur : nominal

## 4.5 Bahan dan Alat Penelitian

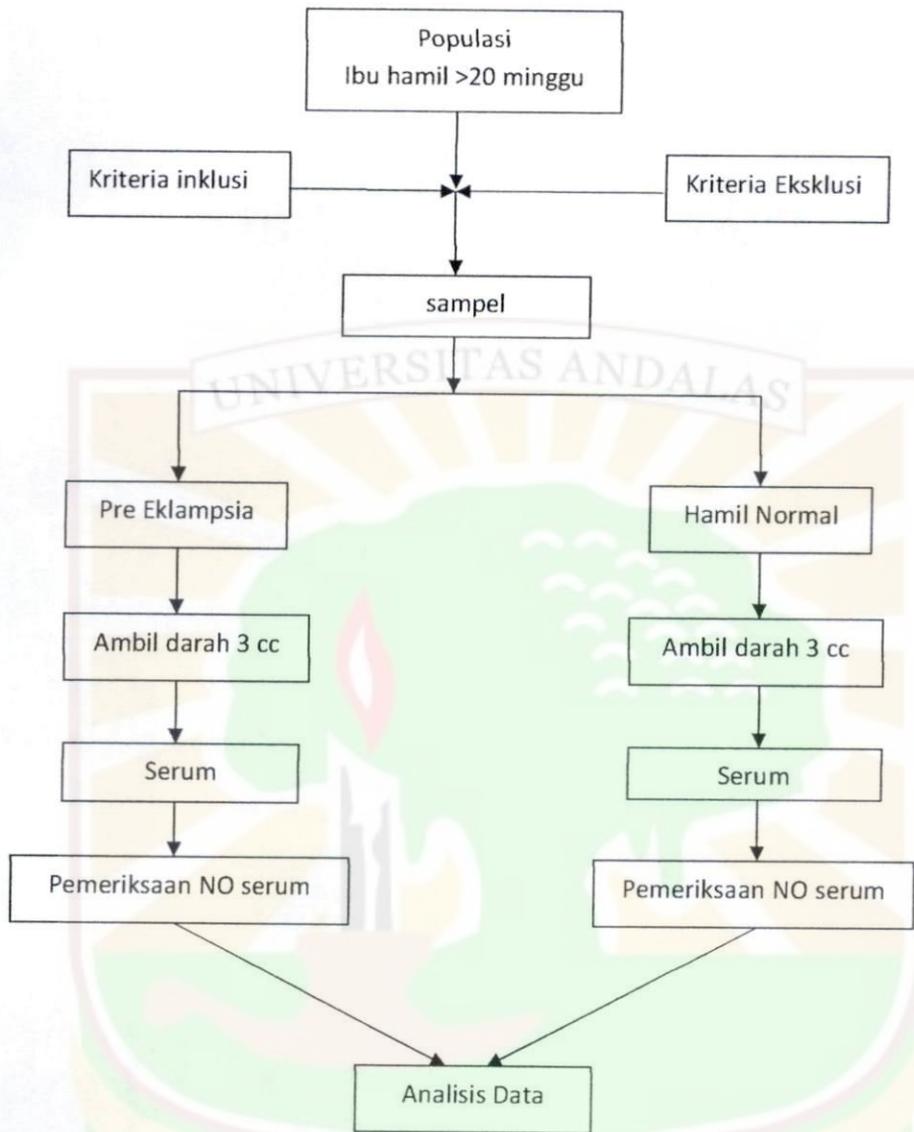
1. Pemeriksaan tekanan darah:
  - i. Stetoskop merk Littman.
  - ii. Tensimeter air raksa merk Nova.
2. Pemeriksaan kadar *Nitic Oxide* serum.
  - i. Jarum suntik disposibel 3 ml.
  - ii. Tabung sentrifuge dan rak tabung.
  - iii. Sentrifuge
  - iv. Tabung elicot/ependorf.
  - v. Lemari pendingin denga suhu  $20^{\circ}\text{C}$

#### 4.6. Lokasi dan Waktu Penelitian

Tempat penelitian di Poliklinik Kebidanan dan Kandungan, Laboratorium Patologi Klinik RSUP dr. M.Djamil Padang, dan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang. Penelitian akan dilakukan mulai Juni sampai Agustus 2013 sampai jumlah sampel terpenuhi.



#### 4.7. Alur penelitian



#### 4.8. Prosedur Kerja

Setiap wanita inpartu dengan preeklamsia yang memenuhi kriteria inklusi diberikan penjelasan tentang penelitian yang akan dilakukan. Bagi yang setuju maka diminta untuk menandatangani formulir persetujuan. Kemudian semua calon sampel penelitian akan diberikan perlakuan sesuai dengan prosedur kerja untuk penelitian ini.

1. Anamnesa meliputi nama, umur, alamat, paritas, HPHT, berat badan sebelum hamil dan riwayat penyakit sebelumnya.
2. Pemeriksaan fisik kesadaran, tekanan darah, udema.
3. Pemeriksaan kadar nitric oksida serum dengan cara pengambilan darah menggunakan jarum suntik disposibel melalui vena mediana cubiti. Darah yang diambil sebanyak 3cc dimasukkan kedalam tabung sentrifuge dan didiamkan selama 15 menit hingga membeku supaya tidak terjadi hemolisis saat dilakukan pemusingan.
4. Kemudian dilakukan seitrifuge dengan rpm 50 selama 20 menit sampai terbentuk serum diatas beku.
5. Serum yang terbentuk diambil dengan jarum suntik disposibel dan dituangkan dalam 2 buah tabung kemudian disimpan dalam lemari pendingin dengan posisi tegak. Kemudian baru dibawa ke laboratorium Biomedik UNAND.
6. Pemeriksaan kadar nitric oksida serum dilakukan dengan menggunakan Nitric Oxide Colorimetric Assay dengan menggunakan alat Human Reader Produksi Human.

#### **4.9. Etika Penelitian**

Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari komite etika penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas dengan no surat: 226/KEP/FK/20013.

Dari semua peserta diberikan penjelasan mengenai tujuan dan cara yang akan dijalankan pada penelitian ini. Penelitian dijalankan setelah mendapatkan persetujuan sukarela dari masing masing calon responden dengan menandatangani sirat pernyataan

persetujuan. Setiap peserta berhak mengetahui hasil pemeriksaan yang dilakukan kepadanya. Karena alasan apapun peserta boleh menarik diri dari penelitian.

#### 4.10. Teknik Analisa Data

Data yang diperoleh dari hasil pengamatan diuji normalitasnya. Apabila data terdistribusi normal, kemudian dilanjutkan dengan t test namun apabila data tidak terdistribusi normal, di lakukan dengan uji lavene dengan tingkat kemaknaan 95% ( $p < 0,05$ ). ( Sastroasmoro, 2002).



## BAB V

### HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian di Poliklinik Kebidanan dan Kandungan, Laboratorium Patologi Klinik RSUP dr. M. Djamil Padang, dan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang terhadap wanita hamil dengan preeklamsia dan wanita hamil normal mulai bulan Juni sampai Agustus 2013. Selama kurun waktu tersebut didapatkan 15 wanita hamil dengan preeklamsia sebagai kelompok kasus dan 15 wanita hamil normal sebagai kelompok kontrol untuk kemudian dibandingkan.

Hasil penelitian mengenai perbedaan kadar *nitric oxide* serum pada preeklamsia dan hamil normal berdasarkan karakteristik seperti terlihat pada tabel 5.1 dan tabel 5.2.

#### **5.1 Kriteria Sampel Berdasarkan Karakteristik Kedua Kelompok.**

Agar kelompok kasus dan kelompok kontrol dapat dibandingkan, maka kedua kelompok penelitian tersebut dilakukan kontrol karakteristik yang meliputi : umur, paritas, dan usia .

**Tabel 5.1 Karakteristik Pasien Kelompok Preeklamsia dan Kelompok Hamil Normal**

Karakteristik	Kelompok			
	Preeklamsia (n = 15)		Hamil normal (n = 15)	
	n	%	n	%
1. Usia Ibu				
< 20 tahun	1	6,7	1	6,7
20 -35 tahun	10	66,7	12	80,0
>35 tahun	4	26,6	2	13,3
Mean ± SD	29,47±6,64		28,20 ± 5,480	
2. gravida				
primigravida	8	53,4	5	33,3
multigravida	3	20,0	8	53,4
grandemultigravida	4	26,6	2	13,3
Mean ± SD	2,33±1,58		2,13±1,187	
3. Usia Kehamilan				
Aterm	4	26,6	5	33,3
Preterm	11	73,4	10	66,7
Mean ± SD	34,00±2,87		34,93±2,492	

Dari tabel 5.1 karakteristik sampel berdasarkan usia ibu terbanyak pada kelompok preeklamsia dan hamil normal adalah pada 20-35 tahun masing masing (66,7%) dan (80%). Usia ibu rata rata kelompok preeklamsia adalah 29,47±6,64 tahun. Pada kelompok hamil normal usia ibu rata rata adalah 28,20 ± 5,48 tahun.

Karakteristik sampel berdasarkan gravida pada kelompok preeklamsia terbanyak adalah pada primigravida (53,4%), sedangkan kelompok hamil normal terbanyak pada multigravida (53,4%).

Karakteristik sampel berdasarkan usia kehamilan terbanyak pada kelompok preeklamsia dan hamil normal adalah preterm, masing-masing 73,4% dan 66,7%.

## 5.2 Kadar Nitric Oxide

**Tabel 5.2 Kadar Rata Rata Nitric Oxide Serum Kelompok Preeklamsia dan Kelompok Hamil Normal**

Variabel	Kelompok		P
	Preeklamsia (n=15) Mean ± SD	Hamil Normal (n=15) Mean ± SD	
Nitric oxide ( $\mu\text{mol/L}$ )	116,87 ± 53,11	200,78 ± 91,08	0,017

Dari pemeriksaan kadar *nitric oxide* serum didapatkan kadar rata rata *nitric oxide* serum pada kelompok preeklamsia adalah  $116,87 \pm 53,11 \mu\text{mol/L}$  dan kadar rata rata *nitric oxide* serum pada kelompok hamil normal adalah  $200,78 \pm 91,08 \mu\text{mol/L}$ ,  $p = 0,017$ . Dari hasil uji lavene didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ).

Uji normalitas data untuk kadar NO serum memperlihatkan seluruh data tidak terdistribusi normal, dengan hasil uji kolmogorov  $0,004 < 0,05$ , selain itu hasil dari perbandingan skwness dan standar error didapatkan hasil  $2,18 > 2$  berarti terdistribusi tidak normal. Sehingga untuk uji statistik digunakan uji lavene.

## BAB VI

### PEMBAHASAN

#### 6.1 Karakteristik Sampel Penelitian

Berdasarkan hasil penelitian dari tabel 5.1 didapatkan umur ibu terbanyak pada kelompok preeklampsia dan kelompok hamil normal adalah pada umur 20-35 tahun. Rata-rata umur pada kelompok preeklampsia adalah  $29,47 \pm 6,64$  dengan presentase 66,7% dan pada kelompok hamil normal adalah  $28,20 \pm 5,480$  dengan presentase 80%.

Pada penelitian ini hasilnya tidak sesuai dengan teori faktor penyebab kejadian preeklampsia/eklampsia berdasarkan usia dimana diterangkan bahwa usia <20 tahun dan >35 tahun lebih berperan terhadap kemungkinan terjadinya preeklampsia. Preeklampsia di RSUP M.Djamil berdasarkan kelompok usia ibu justru lebih didominasi pada kelompok usia ibu 20–35 tahun.

Hal ini disebabkan dari data seluruh reponden, ibu hamil kebanyakan memang masih primigravida berarti kebanyakan masih mempunyai satu anak dengan demikian usianya memang rata-rata usia produktif dan ada beberapa faktor lain yang belum diteliti dari responden seperti: riwayat tekanan darah tinggi yang khronis sebelum kehamilan, riwayat mengalami preeklampsia sebelumnya, riwayat preeklampsia pada ibu atau saudara perempuan, kegemukan, mengandung lebih dari satu orang bayi, riwayat kencing manis, kelainan ginjal, lupus atau rematoid arthritis dan faktor tersebut merupakan penyebab eklampsia.

Karakteristik sampel berdasarkan gravida pada kelompok preeklampsia adalah pada primigravida (53,4%), sedangkan kelompok hamil normal pada multigravida

Disfungsi endotel dapat menimbulkan penurunan produksi dan bioavailabilitas NO. Stress oksidatif yang meningkat dapat mengakibatkan peningkatan pembentukan anion superoksida. Peningkatan anion superoksida akan menyebabkan degradasi NO sebelum NO mencapai jaringan sasaran (Soewoto. 2003, Klabunde. 2004, Soewarto. 2004).

Disfungsi primer dari preklampsia adalah akibat defisiensi relatif dari NO yang tersedia (akibat skunder dari degradasi oksidatif) dan  $\text{ONOO}^-$  yang berlebihan. Preeklampsia merupakan penyakit yang kompleks yang menyebabkan ketidakseimbangan antara NO,  $\text{O}_2$  dan  $\text{ONOO}^-$  dalam vaskular endotel. Proses stress oksidatif akan menyebabkan disfungsi NO akibat penggunaan NO yang berlebihan akibat bereaksi dengan  $\text{O}_2$ , sehingga membentuk  $\text{ONOO}^-$ .  $\text{ONOO}^-$  merupakan zat yang sangat reaktif dan mampu menyebabkan disfungsi endotel dengan cara berinteraksi dengan residu tirosin membentuk nitrotirosin. Kombinasi dari defisiensi NO dan peningkatan  $\text{ONOO}^-$  secara langsung maupun tidak langsung dapat memicu timbulnya perubahan fisiologis yang berkaitan dengan preklampsia, misalnya peningkatan tekanan darah, proteinuria, disfungsi platelet, peningkatan TXA dan endotolin dan penurunan PGI.

Penurunan bioaktivitas endotel *nitric oxide* akan menyebabkan aktivasi sel endotel yang selanjutnya sel endotel yang aktif akan mengekspresikan molekul adhesi seperti *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan *E-Selectin*.

Hubbel CA, 2009 menyatakan bahwa defisiensi produksi *nitric oxide* atau avaibilitasnya dapat memberikan kontribusi terhadap preklampsia. Yoneyama Y dkk (2002) juga menyatakan bahwa pada preklampsia terdapat disfungsi endotel dan

aktivasi platelet yang mempengaruhi produksi *nitric oxide*. Tanya MB dkk, (2004) menunjukkan bahwa aktivasi endotel muncul dalam vaskular bed sirkulasi uteroplasenter pada preeklamsia dan terdapat pengurangan jalur produksi *nitric oxide*.

Hasil penelitian ini juga sesuai dengan hasil penelitian yang didapatkan beberapa peneliti lain. Seligman, dkk (2004) mendapatkan kadar *nitric oxide* serum 26 pasien dengan preeklamsia lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan 26 pasien hamil normal. Seligman, dkk (2004) mendapatkan kadar *nitric oxide* serum pada preeklamsia  $3,46 \pm 1,43 \mu\text{mol/L}$  dan pada wanita hamil normal  $4,56 \pm 0,85 \mu\text{mol/L}$ ,  $p=0,02$ .

Soewarto, dkk (2003) dari penelitiannya mendapatkan kadar *nitric oxide* serum 21 pasien hamil dengan preeklamsia/eklamsia lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan 21 pasien dengan kehamilan normal. Soewarto, dkk mendapatkan kadar rata rata *nitric oxide* serum antara wanita hamil preeklamsia/eklamsia dan wanita dengan kehamilan normal adalah  $3,862 \pm 0,915 \mu\text{mol/L}$  dan  $5,350 \pm 2,92 \mu\text{mol/L}$ ,  $p=0,018$ .

## BAB VII

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

Bedasarkan hasil penelitian didapatkan kesimpulan bahwa :

- 7.1.1. Penderita preeklamsia banyak ditemukan pada umur ibu 20-35 tahun, primigravida dan pada usia kehamilan dengan preterm.
- 7.1.2. Terdapat perbedaan kadar *nitric oxide* serum pada ibu penderita preeklamsia dibandingkan dengan ibu dengan kehamilan normal.

#### 7.2 Saran

- 7.2.1 Diperlukan penelitian lebih lanjut tentang perbedaan kadar *nitric oxide* serum pada penderita preeklamsia dengan membedakan antara preeklamsia ringan, preeklamsia sedang, preeklamsia berat dan eklamsia.
- 7.2.2 Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan memperhatikan faktor bias lain yang mungkin timbul selama penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahokas RA, Mercer BM, Sibai BM. 2001. Enhanced endothelium – derived relaxing factor activity in pregnant, spontaneously hypertensive rats. *Am J Obstet Gynecol*;165:801-807
- Alimul H,A. A. 2004. Metode penelitian keperawatan dan teknik analisa data . jakarta : Salemba
- Anumba DOC, Ford GA, Boys RJ. 2009. Stimulated nitric oxide release and nitric oxide sensitivity in forearm arterial vasculature during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*;181-187
- Arun Kumar C, Das UN. 2000. Lipid peroxides, anti-oxidants and nitric oxide in patients with preeclampsia and essential hypertension. *Clinical research. USA*; 6-11
- Bobak. 2004. Patogenesis Preeklamsia dan Eklamsia Dalam : Seminar Konsep Mutakhir Preeklamsia, Jakarta.
- Cappell LC, Seed PT, Kelly FJ, Briley A. 2002. Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oksidative stress and placental function. *Am J Obstet Gynecol*;187-190
- Chappell LC, Seed PT, Kelly FJ. 2002. A Longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*;182
- Cunningham FG, Hanth JC, Bloom SL, Leveno KJ, Gilstrp LC. 2012. Hypertensive disorders in pregnancy in : *Williams Obstetrics*, 22th ed. United Sttes of Americ : McGraw- Hill;761 – 798
- De Groot CJM, Bloemenkmp KWM. 2009. Preeclmpsia and genetic risk factors for thrombosis : a case control study. *Am J Obstet Gynecol*;181:975-979
- Dekker GA, Sibai BM. 2008. Etiology and phatogenesis of preeclampsia : Current concepts. *M J Obstet Gynacol*;179:1359-1379
- Dekker GA, Sibai BM. 2009. The Immunology of preeclampsia. *Seminars in perinatology. WB Saunders Philadelphia*; 23: 24-33
- Dekker GA. 2009. Risk factors for preeclampsia in : *Clinical Obstetrics and Gynecology*, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia; 42: 422-435

- Dicorleto PE, Gimbrone MA. 2006. Vascular endothelium in atherosclerosis and coronary artery disease. Lippincot Philadelphia;387-399
- Farida. Karakteristik Ibu dengan preeklampsia dan eklampsia yang melahirkan di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang pada tahun 1997
- Haller H, Ziegler EM, Homuth V. 2007. Endothelial adhesion molecules and leucocyte integrins in preeclamptic patients. American heart association; 291-320
- Harrison DG. 2007. Cellular and molecular mechanism of endothelial cell dysfunction. J Clin Invest;100-109
- Harefa dan Sudarta Yabesman "Hubungan karakteristik ibu hamil dengan kejadian preeklampsia di Rumah Sakit Santa Elisabeth Medan tahun 2003-2004
- Huang A, Sun D, Kaley G. 2007. Estrogen maintains nitric oxide synthase in arterioles of female hypertensive rats. American Heart Association;29:1351 – 1356
- Hubel CA. 2009. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. society for experimental biology and medicine, Pittsburgh Pennsylvania;222-234
- Klabunde RE. 2004. Nitric oxide in cardiovascular physiology concepts.
- Koesling D. Guanylyl cyclase. 2009. Molecular pharmacology.
- Levine RJ, Maynard SE, Qian C. 2004. Circulating angiogenic factors and the Risk of preelampsia. N Engl J Med; 350
- Li, Billiar. 2009. Nitric oxide, determinants of nitric oxide protection an oxicity in liver. Am J Physiol;276: G1069-G1073.
- Lockwood CJ, Paidas MJ. 2000. Preeclampsia and hypertensive disorder in : Complication of pregnancy 5<sup>th</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia;207-226
- Lyll F, Greer IA. 2006. The Vascular endothelium in normal pregnancy and preeclampsia. journal of Reproduction and fertility, Glasgow UK.
- Madi J, Sulin D. 2003. Angka Kematian Pasien Preeklampsia dan eklampsia di RS Perjan M. Djamil Padang Tahun 1998 – 2002. Bagian Obstetri dan Ginekologi FK Unand/RS M. Djamil. Disampaikan pada KOGI XII.
- Madiyono, dkk. 2008. Metodologi penelitian kesehatan. Jakarta. Rineka Cipta

- Matteo R, Proverbio T, Cordova K. 2008. Preeclampsia, lipid peroxidation, and calcium adenosine triphosphatase activity of red blood cell ghosts. *Am J Obstet Gynecol*;178-280
- Michel T, Feron O. 2007. Nitric oxide synthases: which, where, how, and why. *J Clin Invest*;100-109
- Moncada S, Higgs A. 2002. The L-Arginin nitric oxide pathway. *N Engl J Med*;329 -336
- Morgan T, Ward K. 2009. New insight into the genetics of preeclampsia. *Seminars in Perinatology*, WB Saunders Philadelphia; 23
- Myatt L, Miodovnik M. 2009. Prediction of preeclampsia. *Seminars in perinatology*, WB Saunders Philadelphia; 23:45-57
- Natuzzi ES, Ursell PC, Harrison M, Buscher C. 2003. Nitric oxide synthase activity in pregnant uterus decreases at parturition. *Biochem Biophys Res Commun*;194:1-8
- Pearce WJ, Longo LD. 2001. Developmental aspects of endothelial function. *Sem Perinatol*;15:40-48
- Reksodiputro AH. 2003. Disfungsi endotel pada trombosis, sebuah intisari kepustakaan. *Pertemuan Ilmiah Nasional I ( PB PAPDI )*. Pusat Informasi dan Penerbitan Bag. Ilmu Penyakit dalam FKUI, Jakarta;182-192
- Rinehart BK, Terrone DA, Martin JN. 2009. Expression of the placental cytokines tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin  $1\beta$ , and interleukin 10 is increased in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*: 181-185
- Roberts JM. 2004. Pregnancy – related hypertension in Maternal – fetal medicine principles and practice, 5<sup>th</sup> ed. United States. Saunders: 859-892
- Roes EM, Raijmakers MTM, Zusterzeel, Knapen MCFM, Peters WHM. 2000. Deficient detoxifying capacity in the pathophysiology of preeclampsia. *medical Hypotheses*: 55-60
- Russell FD, Davenport AP. 2009. Secretory pathways in endothelin synthesis. *British journal of pharmacology*: 126
- Rukiyah, Yulianti. 2010. Kejadian preeklamsia/eklamsia di RSDK tahun 2007-2009. Kumpulan makalah/kuliah utama. KOGI XX. Denpasar. POGI cabang Semarang.
- Russell FD, Davenport AP. 2009. Secretory pathways in endothelin synthesis. *British journal of pharmacology*: 126

- Sastroasmoro S, Ismael S. 2002. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis, edisi ke-2, CV sagung Seto. Jakarta.
- Seligman SP, Buyon JP, Clancy RM. 2004. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*: 171-175
- Sibai BM. 2006. Hypertension in pregnancy in Obstetrics normal & problem pregnancies, 3<sup>rd</sup> ed, Churchill Livingstone. New York: 935-964
- Sodoewan S. 2003. Preeklampsia-eklampsia di beberapa rumah sakit di Indonesia, patogenesis dan kemungkinan pencegahannya. *Maj Obstet Ginekol Indonesia*: 27-30
- Sofowean S. 2009 . Preeklampsia – Eklampsia di beberapa rumah sakit di Indonesia, pathogenesis dan kemungkinan pencegahannya. *Maj Obstet Ginekol Indonesia*, Juli: 27-30
- Soewarto S, Wahjudi I. 2004. Nitric oxida dalam obstetrik Dalam : Ilmu Kedokteran Feto Maternal. Edisi Perdana. Himpunan Kedokteran Maternal Perkumpuln Obstetri dan Ginekologi. Surabaya: 153
- Soewarto S, Wahyudi I, Askan. 2003. Biochemical changes of endothelial dysfunction in preeclampsia/eclampsia. *KOGI XII*, Yogyakarta.
- Soewoto H, Rosdiana N. 2003. Peranan nitrogen oksida dalam patofisiologi penyakit vaskular. Tinjauan pustaka. Bagian Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
- Solomon CG, Seely EW. 2004. Preeclampsia-searching for the cause. *N. Engl. J. Med*, February: 350-357
- Speroff L, Glass RH, Kase NG. 2009. The Endocrinology of pregnancy in : Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Sixth edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia: 275-315
- Staff AC, Halvorsen B, Ranheim T, Henriksen T. 2009. Elevated level of free 8-iso-prostaglandin F<sub>2</sub> α in the deciduas basalis of women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*: 181
- Staff AC, Ranheim T, Tore H. 2009. Increased contents of phospholipids, cholesterol, and lipid peroxides in deciduas basalis in women with preeclampsia. *am J Obstet*: 180-183

- Tanya MB, Roes EM, Raijmakers, MTM. 2004. N-Acetylcystein restores nitric oxide-mediated effects in the fetoplacental circulation of preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol*: 191:328-350
- Umans JG, Lindeimer MD, Barron WM. 2000. Pressor effect of endothelium derived relaxing factor inhibition in concious virgin and gravid rats. *Am J Physiol*: 259:293-303.
- Vedernikov Y, Saade GR, Garfield RE. 2009. Vascular reactivity in preeclampsia. *Seminars in Perinatology*, WB saunders Philadelphia: 23
- Walker JJ, Dekker GA. 2007. The etiology and pathophysiology of hypertension in pregnancy in : Welker JJ, Gant NF (eds) *Hypertension in pregnancy*. Chapman & Hall Medical. London: 39 – 64
- Wall J. 2009. Antioxidants in prevention of reperfusion damage of vascular endothelium. *TSMJ Pharmacology*: 126
- Wibowo B, Rachimhadi T. 2007. Preeklampsia dan eklamsia. Dalam : Wiknjosastro H, Saifuddin AB, Rachimhadi T, eds. *Ilmu kebidanan*. Edisi ketiga Cetakan keempat. YBP Sarwono Prawirohardjo. Jakarta: 281-301
- Wibowo N. 2001. Patogenesis preeklampsia Dalam : *Seminar Konsep Mutakhir Preeklampsia*, Jakarta.
- Wibowo N. 2001. Peran radikal bebas pada preeklmpsia. *Seminar Konsep Mutakhir Preeklampsia*. Jakarta.
- Wiknjosastro GH. 2001 *Preeklampsia dan radikal bebas : Seminar Konsep mutakhir preeklampsia*, Jakarta.
- Yallampalli C, Nowici BJ, Fang L. 2009. Localized in nitric oxide production and the expression of nitric oxide synthase isoforms in rat uterus with experimental intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol*: 181-185
- Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R. 2002. Plasma nitric oxide level and the expression of P – selectin on platelet on preeclampsia. *am J Obstet Gynecol*: 187:676-756

Lampiran 1

### **Penjelasan dan Infosmasi (Informed concern)**

Judul Protokol : Perbedaan kadar *nitric oxide* penderita preeklamsia dengan kehamilan normal

Nama Peneliti : Yoneta Oktaviani

Alamat tempat penelitian : Poliklinik Kebidanan dan Ruang Kebidanan RSUP dr. M. Jamil Padang

#### **Tujuan informasi dan persetujuan bagi subyek.**

Informasi yang terdapat dalam ‘persetujuan setelah penjelasan’ ini menjelaskan tentang penelitian ini dan peran ibu sebagai subyek dalam penelitian. Sebelum ibu memutuskan untuk berpartisipasi, ibu harus memahami tujuan penelitian, resiko yang mungkin terjadi serta manfaat yang didapat. Proses ini disebut “Persetujuan Setelah Penjelasan”.

Formulir ini member informasi bagi ibu mengenai manfaat dan resiko dari penelitian ini. Jika ibu memutuskan untuk berpartisipasi dalam penelitian ini, maka kami akan meminta ibu agar kami dapat mempublikasikan informasi kesehatan diri ibu selama dan setelah penelitian ini berlangsung. Peneliti akan menjawab pertanyaan ibu tentang formulir persetujuan dan penelitian ini. Silahkan membaca formulir ini dengan seksama dan ibu dapat menanyakan mengenai informasi yang tersedia atau kata-kata yang tidak jelas ibu pahami. Ibu dapat menolak untuk berpartisipasi dalam penelitian ini atau mundur dari penelitian ini kapanpun tanpa adanya penalty atau keuntungan yang berhak ibu

dapatkan. Jika ibu mempertimbangkan untuk berpartisipasi dalam penelitian ini dan ibu memenuhi seluruh pertanyaan, maka penting untuk diingat bahwa ibu coba untuk berpartisipasi dalam penelitian ini dan ibu memenuhi seluruh pernyataan, maka sebaiknya ibu tetap bersifat sukarela dan ibu dapat berhenti dengan alasan apapun dan tanpa diberikan penalti atau kehilangan keuntungan yang berhak ibu dapatkan.

#### **Tujuan Penelitian**

Penelitian ini adalah memeriksa orang-orang yang telah mengidap preeklampsia yang dibuktikan dengan a) Rekam Medis, b) Riwayat pengobatan, c) Keterangan dari pasien berdasarkan informasi yang ia dapatkan dari obat yang digunakan selama ini atau keterangan dari dokter yang merawatnya.

#### **Subyek Penelitian**

Sekitar 10 orang kehamilan dengan preeklampsia dan 10 orang kehamilan normal yang dipilih secara randomisasi blok akan ikut berpartisipasi dalam penelitian ini.

#### **Jangka waktu penelitian**

Jika ibu memenuhi persyaratan dalam penelitian ini, maka dilakukan pemeriksaan dan pengambilan sampel darah.

#### **Tanggung jawab subjek**

Jika ibu memenuhi persyaratan dan ingin berpartisipasi dalam penelitian ini, maka harus setuju untuk dilakukan pemeriksaan seperti yang disebutkan diatas dan mengikuti seluruh prosedur yang dibuat oleh peneliti.

### **Prosedur penelitian**

Jika ibu sudah setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian ini, maka ibu harus menanda tangani formulir persetujuan (*Informed Consent*) sebelum dilakukan pemeriksaan.

Sebagai persyaratan adalah bahwa ibu sudah di diagnosa sebagai preeklampsia menurut kriteria yang sudah disebutkan diatas dan usia kehamilan ibu yang akan direkrut sebagai subjek penelitian adalah > 20 minggu.

### **Potensi resiko dan kejadian tidak diinginkan (KTD)**

Pengambilan darah pada ibu hamil yang datang ke Poliklinik Kebidanan akan dilakukan oleh petugas laboratorium yang sudah berpengalaman dan dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik RSUP dr. M.Djamil padang, sementara darah ibu hamil yang dirawat di Ruang Kebidanan juga akan diambil oleh petugas laboratorium yang sudah berpengalaman dengan memperhatikan faktor sterilisasi. Pada saat pengambilan darah mungkin dirasakan nyeri atau memar ditempat tusukan jarum.

### **Potensi keuntungan/ manfaat bagi subjek penelitian**

Sebagaimana telah diketahui bahwa penyakit preeklamsia adalah merupakan faktor resiko untuk terjadinya Bayi lahir dengan berat badan rendah, kematian janin dalam kandungan dan lain-lain. Khusus dalam penelitian ini ingin diketahui Perbedaan kadar *nitric oxide* penderita preeklamsia dengan kehamilan normal.

### **Biaya subjek penelitian**

Selama pemeriksaan ini tidak dipungut biaya apapun terhadap subjek dan biaya pemeriksaan yang dilakukan akan menjadi tanggung jawab peneliti.

#### **Kerahasiaan medis dan catatan penelitian**

Informasi penelitian ini akan disimpan oleh peneliti dan diperlukan sebagai data rekam medis yang kerahasiaannya menurut peraturan yang terkait dengan rekam medis dan tunduk kepada peraturan kearsipan Negara.

#### **Partisipasi subjek bersifat sukarela.**

Partisipasi ibu dalam penelitian ini bersifat sukarela. Jika ibu menolak berpartisipasi atau menghentikan partisipasi, hal ini akan mengganggu atau merugikan ibu dengan peneliti selanjutnya dimasa datang.

#### **Pertanyaan yang berkaitan dengan penelitian**

Ibu berhak mengajukan pertanyaan yang berkaitan dengan partisipasi dalam penelitian ini kapanpun.

Demikian keterangan ini diuraikan untuk dapat dipahami oleh ibu sebelum ibu memnandatangani Pernyataan Persetujuan.

Padang:..... 2013

Lampiran 2

### Pernyataan Persetujuan Subjek

#### Perbedaan kadar *nitric oxide* penderita preeklamsia dengan kehamilan normal

Saya telah membaca risalah 'Persetujuan Setelah Penjelasan' dan telah menerima salinannya. Penelitian ini telah dijelaskan kepada saya secara detail dan seluruh pertanyaan saya, sejauh ini telah dijawab dengan baik. Saya juga sudah diberi tahu tentang tujuan penelitian, prosedur yang akan dilakukan dan kegunaan serta risikonya, atas dasar itu saya bersedia secara sukarela berpartisipasi dalam penelitian ini, dan saya :

Nama :  
Umur : tahun  
Usia kehamilan :  
Jumlah Anak :  
Alamat :  
Nomor rekam medis :

Bersedia menandatangani formulir ini, saya tidak melepaskan hak hukum yang saya miliki sebagai subjek dalam penelitian ini. Saya juga telah diberitahu bahwa saya akan memperoleh salinan formulir persetujuan yang telah ditandatangani dan dibubuhi tanggal untuk catatan saya.

.....  
Nama Subyek

.....  
Tanda Tangan Subyek

.....  
Tanggal

Saya menyatakan bahwa informasi diberikan dalam bahasa yang saya fahami.

.....  
Nama pihak yang memberikan penjelasan

.....  
Tanda Tangan pihak yang memberikan penjelasan

Tanggal



#### Lampiran 4

### Prosedur Pengambilan Darah Vena

- Alat :
1. S spuit disposable 3 ml
  2. Tourniquet (Alat ikat pembendungan)
  3. Kotak pendingin untuk membawa darah

Bahan : Kapas alcohol 70%

Cara pengambilan darah :

1. Bersihkan kulit diatas lokasi yang akan ditusuk dengan kapas alcohol 70% dan biarkan sampai kering.
2. Darah diambil dari vena mediana cubiti pada lipatan siku.
3. Pasang ikatan pembendungan (Tourniquet) pada lengan atas dan responden diminta untuk mengempal dan membuka telapak tangan berulang kali agar vena jelas terlihat.
4. Lokasi penusukan di desinfeksi dengan kapas alcohol 70% dengan cara berputar dari dalam keluar.
5. Setelah itu vena mediana cubiti ditusuk dengan menggunakan S spuit disposable dengan posisi sudut 30-45 derajat dengan jarum menghadap keatas.
6. Darah dibiarkan mengalir kedalam S spuit. Agar aliran darah bebas, responden diminta untuk membuka kepalan tangannya, darah kemudian dihisap sebanyak 3 ml.
7. Tourniquet dilepas, kemudian jarum ditarik dengan tetap menekan tempat penusukan dengan kapas alcohol sampai darah tidak keluar lagi.
8. Setelah itu bekas tusukan ditutup dengan plaster.

#### Lampiran 4

#### **Prosedur pemeriksaan kadar *nitric oxide***

**Reagen yang digunakan: R&D System Human *nitric oxide* Immunoassay Elisa**

#### **Prinsip kerja:**

Serum NO yang melapisi *microwells*, kemudian NO dalam sampel akan berkaitan dengan serum yang melapisi *microwells*. Ditambahkan antibody monoklonal Biotin-conyugate NO dan ia akan mengikat NO yang ditangkap oleh serum yang terikat pada *microwells*. Dilakukan inkubasi, dan bagian yang tidak terikat dengan Biotin-conyugate NO dibuang dengan pencucian. Ditambahkan larutan substrat reaktif dengan streptadine HRP pada semua *microwells*. Sehingga akan terbentuk warna dan dibandingkan dengan kadar yang sesuai dengan kadar NO dalam sampel. Reaksi dihentikan setelah penambahan asam dan absorbansi diukur pada panjang gelombang 690 nm dengan Elisa Reader. Kurva standar dibuat dari tujuh larutan standar NO dan konsentrasi NO sampel.

#### **Prosedur kerja:**

1. Siapkan semua reagen
2. Gunakan *well* sesuai dengan berapa *well* yang dipakai
3. Tambah 50  $\mu$ l reakti diluent ke semua *well*
4. Tambah 50  $\mu$ l standar nitrat ke *well* A1-H1

Tambah 50  $\mu$ l sampel serum ke *well* sampel

Tutup dengan *adhesive*, inkubasi 30 menit suhu ruangan

5. Buang supernatan. Cuci dengan *wash buffer* 300  $\mu\text{l}$ , prosesnya tiga kali pencucian, balikan plate.
6. Tambah 50  $\mu\text{l}$  griess reagent ke masing-masing *well*, tutup dengan plastic *adhesive*, inkubasi 10 menit suhu ruangan
7. Ulangi prosedur no 6
8. Ukur dengan Elisa pada  $\lambda$  690 nm





No: 226/KEP/FK/2013

**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:*

**“Perbedaan Kadar Nitric Oxide (NO) serum pada Preeklampsia dan hamil normal”**

Nama Peneliti Utama : Yoneta Oktaviani, SS  
*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.*

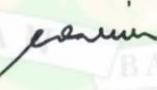
Padang, 19 Juli 2013

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



# KEMENTERIAN KESEHATAN RI

## DIREKTORAT JENDERAL BINA UPAYA KESEHATAN

### RSUP DR. M. DJAMIL PADANG

Jalan Perintis Kemerdekaan Padang - 25127  
Telepon (0751) 32371, 810253, 810254 Faximile. (0751) 32371



## SURAT KETERANGAN

No. DL.01.03.07. 1633

Yang bertanda tangan di bawah ini Ka. Bagian Pendidikan & Penelitian RSUP DR. M. Djamil Padang menerangkan bahwa:

Nama : Yoneta Oktaviani  
No.BP/NIM : 1121212023  
Institusi : Pascasarjana Ilmu Biomedik Unand Padang

Telah melaksanakan penelitian di Instalasi Gawat Darurat, Instalasi Laboratorium Sentral dan Instalasi Rawat Jalan RSUP DR. M. Djamil Padang dari tanggal 18 Juni s/d 12 Agustus 2013, guna keperluan pembuatan karya tulis/thesis yang berjudul:

**“Perbedaan Kadar Nitric Oxide (NO)Serum Pada Preeklampsia dan Kehamilan Normal”**

Demikianlah surat keterangan ini dibuat untuk dapat digunakan semestinya.

29 Agustus 2013

Kabag. Pendidikan & Penelitian



Dr. Oea Khairsyaf, SpP (K)  
NIP. 196812282005011001



**SURAT KETERANGAN BEBAS LABORATORIUM**

**No: 065/H16.2/Lab.Biomedik/2013**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

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

Menerangkan bahwa :

Nama : Yoneta Oktafiani  
Instansi : S2 Biomedik

Telah melakukan penelitian dengan judul **“Perbedaan Kadar Nitric Oxide (NO) Serum Pada Preeklampsia Dan Kehamilan Normal”** dengan menggunakan metoda Elisa 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, 21 Agustus 2013  
Ketua Laboratorium Biomedik  
Fakultas Kedokteran Unand

(Prof.Dr.dr.Hj.Yanwirasti.PA)  
NIP. 194309301973032001



**MASTER TABEL**  
**PERBANDINGAN KADAR NITRIC OXIDE**

NO	Nama	MR	Pekerjaan	usia	paritas	usia hamil	kadar NO	krkterstik
1	Ny. Z	426809	IRT	23	1	31	291,880	Normal
2	Ny.In	427110	IRT	25	2	32	230,675	Normal
3	Ny.Im	431224	IRT	32	3	36	125,596	Normal
4	NY.Ra	129913	IRT	29	2	30	208,467	Normal
5	Ny.El	431901	IRT	29	2	36	293,505	Normal
6	Ny.Me	442786	IRT	24	2	35	194,746	Normal
7	Ny.Es	414105	IRT	28	1	34	132,818	Normal
8	Ny. NT	303957	PNS	27	1	37	379,445	Normal
9	Ny. YA	129897	IRT	37	5	33	92,917	Normal
10	Ny. E	440593	IRT	20	1	38	138,054	Normal
11	Ny. MA	423095	PNS	34	2	35	165,317	Normal
12	Ny. NN	513034	IRT	33	3	37	247,195	Normal
13	Ny. S	339764	IRT	27	2	35	94,792	Normal
14	Ny. ER	451220	IRT	19	1	38	94,723	Normal
15	Ny. IN	440167	IRT	36	4	37	321,670	Normal
16	Ny. AR	467171	IRT	39	4	34	75,404	Preeklamsia
17	Ny. I	463823	IRT	19	1	31	112,958	Preeklamsia
18	Ny. W	488888	PNS	28	1	37	107,181	Preeklamsia
19	Ny. ES	467100	IRT	36	3	33	117,652	Preeklamsia
20	Ny.Fi	457296	IRT	32	1	32	30,629	Preeklamsia
21	Ny. Ev	455782	IRT	29	1	28	115,468	Preeklamsia
22	Ny. Ka	450104	IRT	22	1	39	222,189	Preeklamsia
23	Ny.Ma	451088	IRT	39	5	37	75,946	Preeklamsia
24	Ny. AA	446749	IRT	21	1	36	188,968	Preeklamsia
25	Ny. LS	324467	IRT	36	5	33	103,209	Preeklamsia
26	Ny. DW	316258	IRT	24	1	32	110,209	Preeklamsia
27	Ny. M	434244	IRT	32	3	37	110,792	Preeklamsia
28	Ny. RM	433814	IRT	33	4	32	54,822	Preeklamsia
29	Ny. KW	442509	IRT	22	1	34	120,722	Preeklamsia
30	Ny. IT	499166	GURU	30	3	35	207,023	Preeklamsia

Lampiran 11

```

NEW FILE.
DATASET NAME DataSet1 WINDOW=FRONT.
DATASET CLOSE DataSet0.
FREQUENCIES
  VARIABLES=usia gravida usiahamil karakteristik
  /STATISTICS=STDDEV VARIANCE RANGE MEAN MEDIAN MODE SUM
  /ORDER= ANALYSIS .
  
```

**Frequencies**

[DataSet1]

**Statistics**

		usia	gravida	usiahamil	kadarNO	karakteristik
N	Valid	15	15	15	15	15
	Missing	0	0	0	0	0
Mean		28,20	2,13	34,93	200,78667	
Median		28,00	2,00	35,00	194,74600	
Mode		27(a)	2	35(a)	92,917(a)	
Std. Deviation		5,480	1,187	2,492	91,087040	
Variance		30,029	1,410	6,210	8296,849	
Range		18	4	8	286,528	
Sum		423	32	524	3011,800	

a Multiple modes exist. The smallest value is shown

**Frequency Table**

usia

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<20 tahun	1	6,7	6,7	6,7
	20-35 tahun	12	80,0	80,0	86,7
	>35 tahun	2	13,3	13,3	100,0
	Total	15	100,0	100,0	

gravida

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	primi	5	33,3	33,3	33,3
	multi	8	53,3	53,3	86,7
	grande	2	13,3	13,3	100,0
	Total	15	100,0	100,0	

usiahamil

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid aterm	5	33,3	33,3	33,3
preterm	10	66,7	66,7	100,0
Total	15	100,0	100,0	

karakteristik

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid normal	15	100,0	100,0	100,0

FREQUENCIES

VARIABLES=usia gravida usiahamil karakteristik  
 /STATISTICS=STDDEV VARIANCE RANGE MEAN MEDIAN MODE SUM  
 /ORDER= ANALYSIS .

Frequencies

[DataSet1]

Statistics

		usia	gravida	usiahamil	kadarNO	karakteristik
N	Valid	15	15	15	15	15
	Missing	0	0	0	0	0
Mean		29,47	2,33	34,00	116,87813	
Median		30,00	1,00	34,00	110,79200	
Mode		22(a)	1	32(a)	30,629(a)	
Std. Deviation		6,643	1,589	2,878	53,113068	
Variance		44,124	2,524	8,286	2820,998	
Range		20	4	11	191,560	
Sum		442	35	510	1753,172	

a Multiple modes exist. The smallest value is shown

Frequency Table

usia

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid <20 tahun	1	6,7	6,7	6,7
20-35 tahun	10	66,7	66,7	73,3
>35 tahun	4	26,7	26,7	100,0
Total	15	100,0	100,0	

**gravida**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid primi	8	53,3	53,3	53,3
multi	3	20,0	20,0	73,3
grande	4	26,7	26,7	100,0
Total	15	100,0	100,0	

**usiahamil**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid aterm	4	26,7	26,7	26,7
preterm	11	73,3	73,3	100,0
Total	15	100,0	100,0	

**karakteristik**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid preeklamsia	15	100,0	100,0	100,0

**T-TEST**

```
GROUPS = karakteristik(1 2)
/MISSING = ANALYSIS
/VARIABLES = kadarNO
/CRITERIA = CI(.95) .
```

**T-Test**

[DataSet1]

**Group Statistics**

	karakteristik	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
kadarNO	normal	15	200,78667	91,087040	23,518573
	preeklamsia	15	116,87813	53,113068	13,713735

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
kadar NO	Equal variances assumed	6,497	,017	10,261	28	,000	83,908533	27,224801	28,141056	139,676010
	Equal variances not assumed			10,261	22,534	,005	83,908533	27,224801	27,525182	140,291884



our trial period for SPSS for Windows will expire in 14 days.

```

EXAMINE
VARIABLES=kadarNO
/PLOT BOXPLOT STEMLEAF NPLOT
/COMPARE GROUP
/STATISTICS DESCRIPTIVES
/CINTERVAL 95
/MISSING LISTWISE
/NOTOTAL.
  
```

xplore

ataSet0]

### Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
kadarNO	30	100,0%	0	,0%	30	100,0%

### Descriptives

			Statistic	Std. Error
kadarNO	Mean		158,83240	15,479117
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	127,17405	
		Upper Bound	190,49075	
	5% Trimmed Mean		154,32044	
	Median		123,15900	
	Variance		7188,092	
	Std. Deviation		84,782617	
	Minimum		30,629	
	Maximum		379,445	
	Range		348,816	
	Interquartile Range		110,793	
	Skewness		,932	,427
	Kurtosis		,283	,833

### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
kadarNO	,197	30	,004	,915	30	,020

a. Lilliefors Significance Correction

adarNO

adarNO Stem-and-Leaf Plot

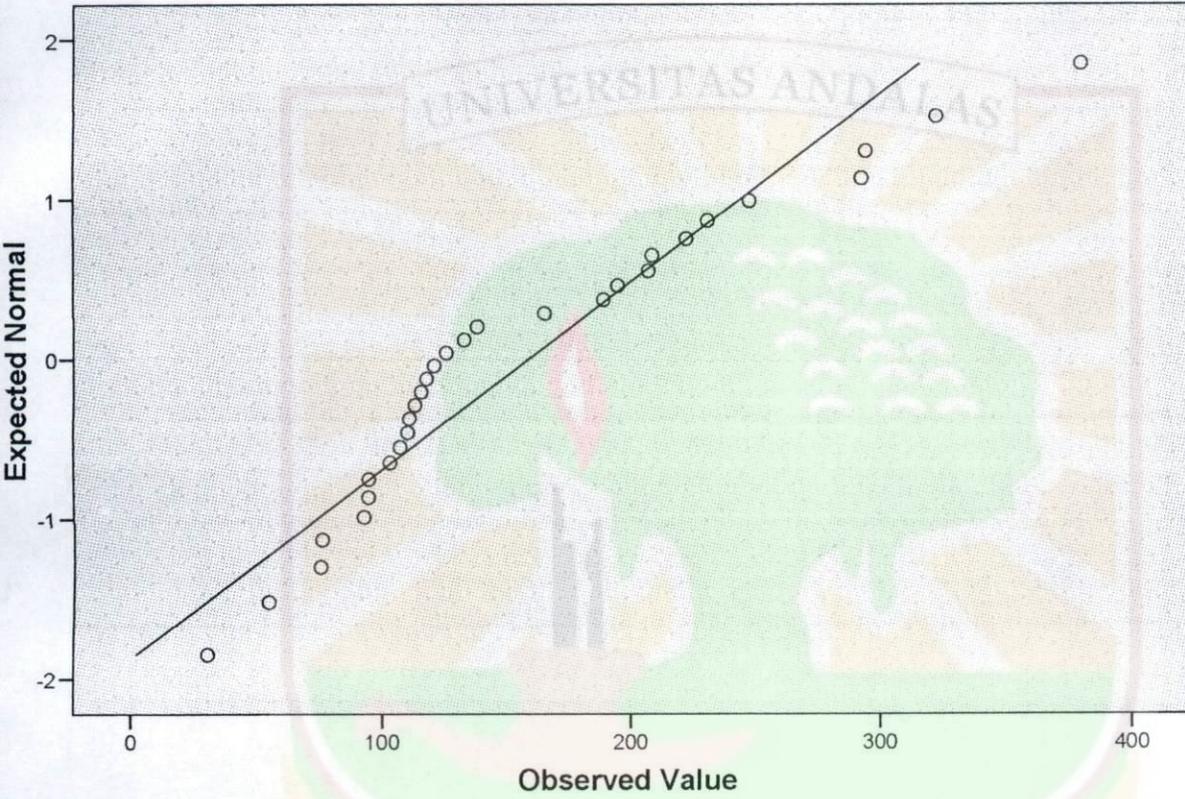
```

Frequency      Stem & Leaf
 1,00          0 . 3
 6,00          0 . 577999
11,00          1 . 00111112233
 3,00          1 . 689
 5,00          2 . 00234
 2,00          2 . 99
  
```

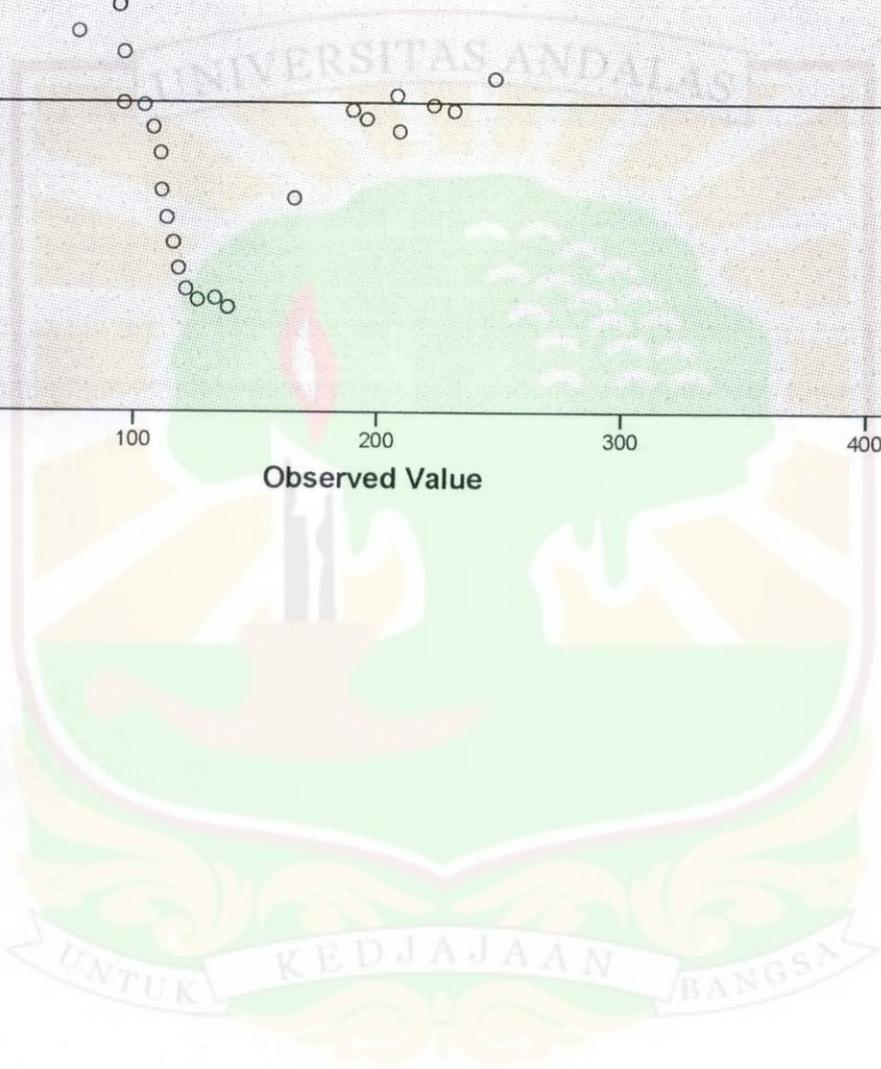
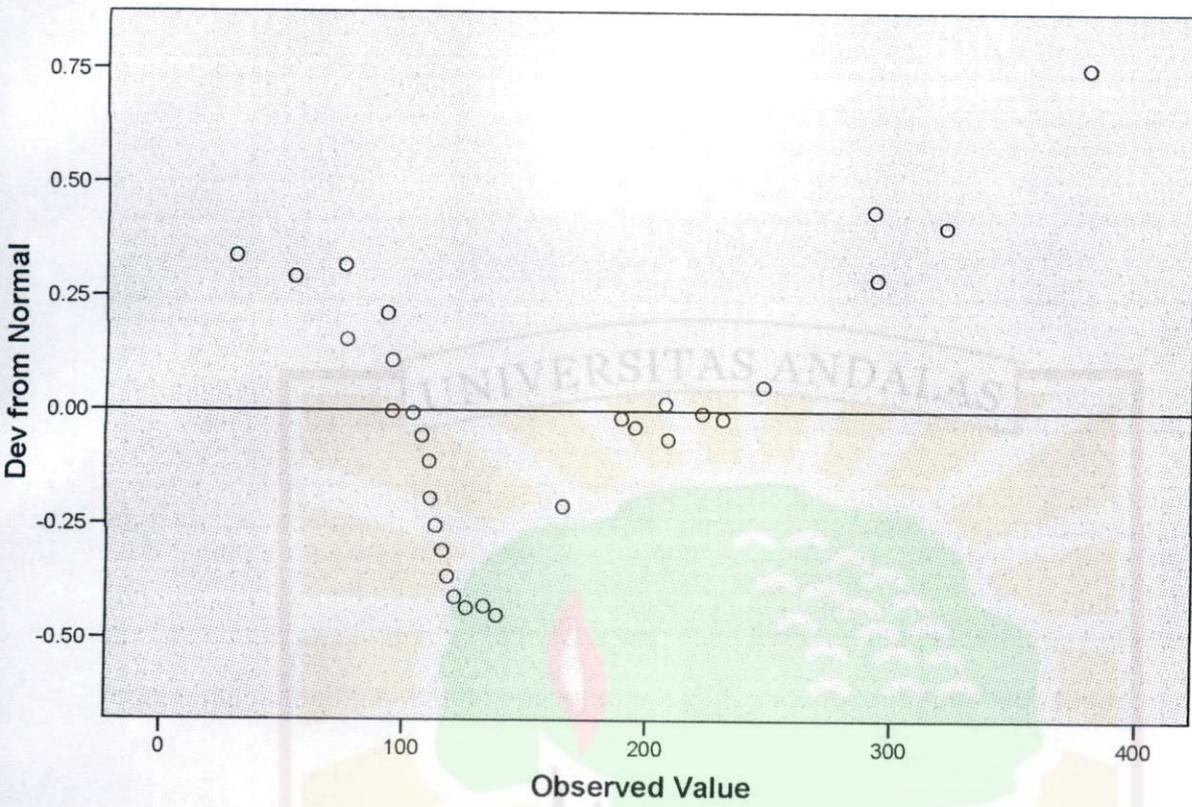
1,00 3 . 2  
1,00 Extremes (>=379)

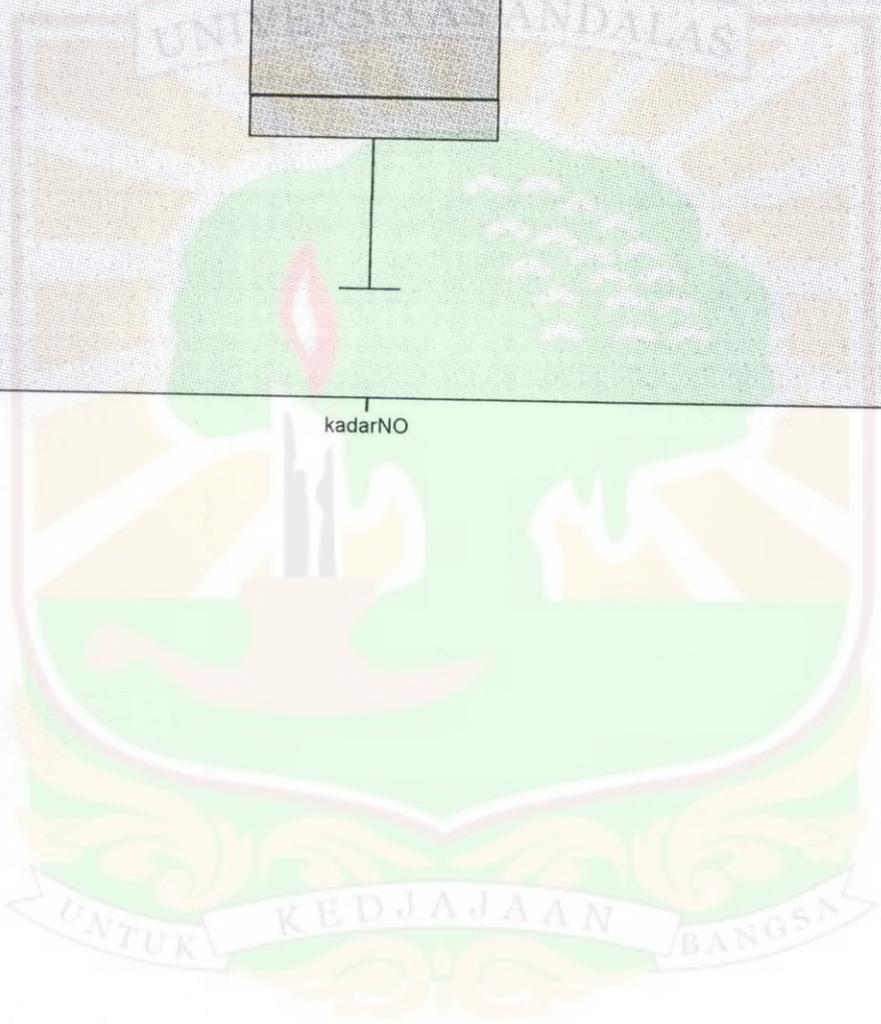
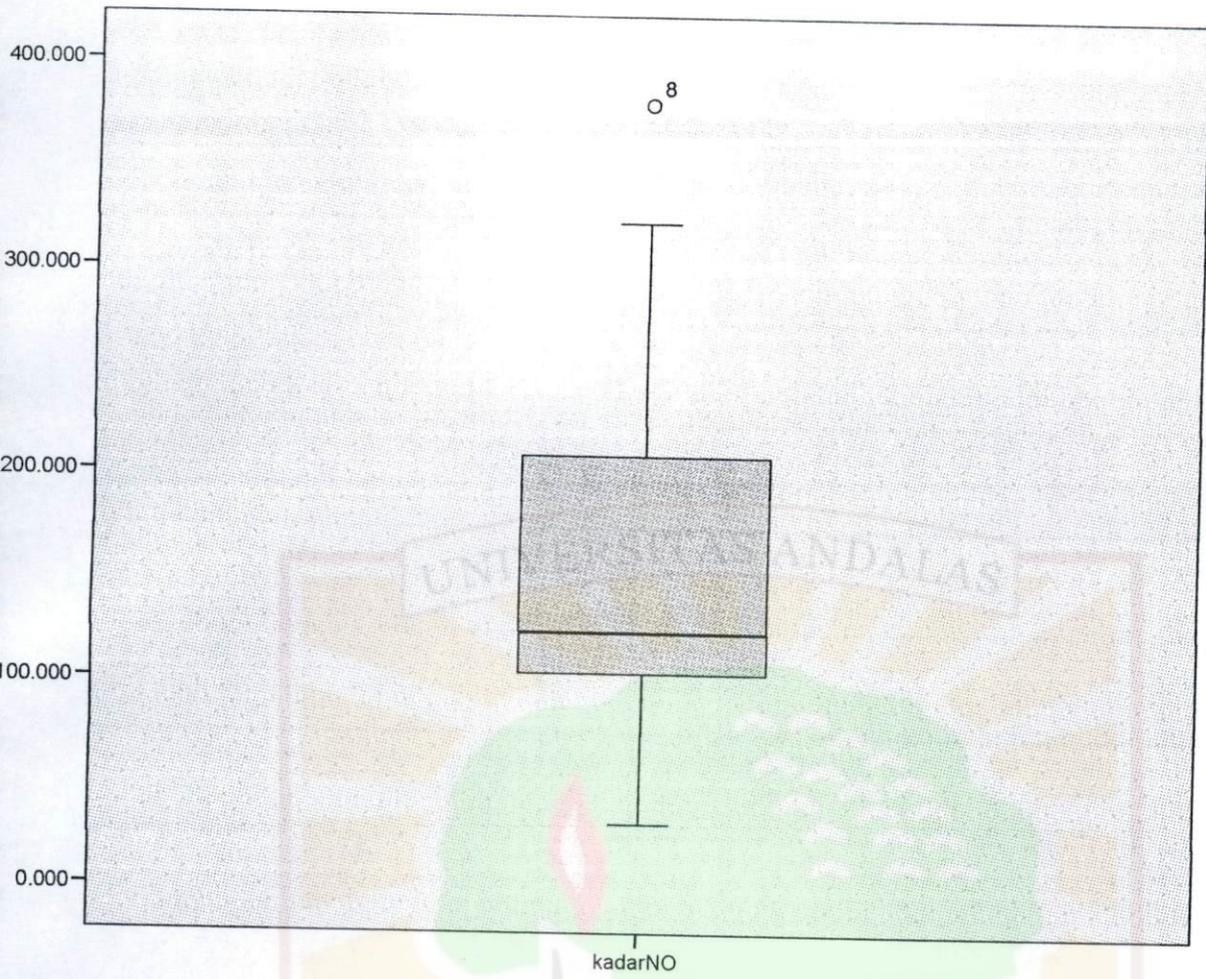
tem width: 100,000  
ach leaf: 1 case(s)

Normal Q-Q Plot of kadarNO



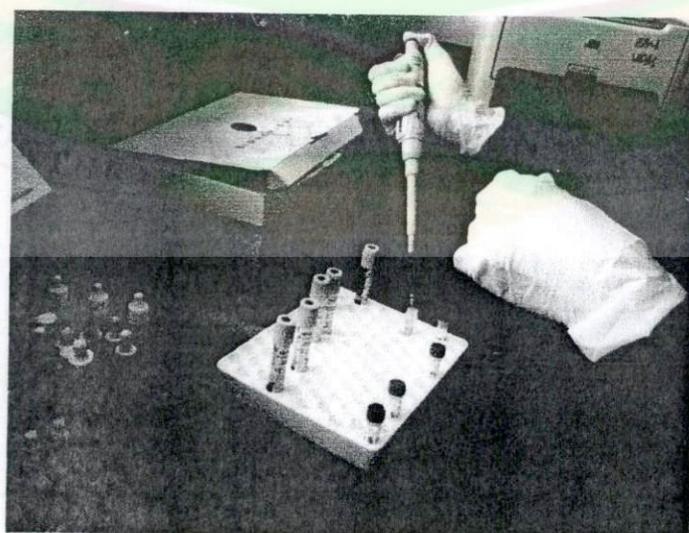
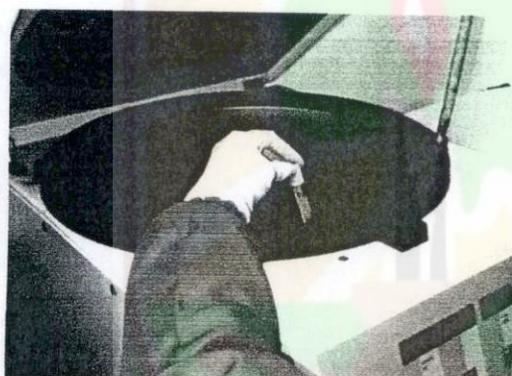
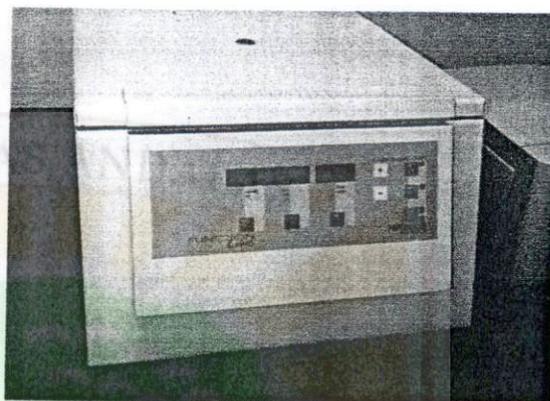
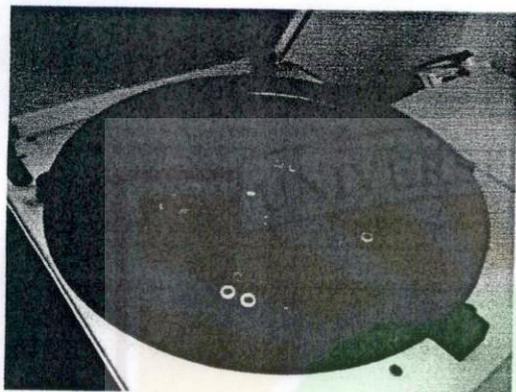
Detrended Normal Q-Q Plot of kadarNO





Lampiran 13

↓ **DOKUMENTASI PENGOLAHAN SPESIMEN DARAH MENJADI SERUM**



✚ DOKUMENTASI PEMERIKSAAN

