

# MAJALAH OBGIN EMAS

ISSN 2085-6431

Tahun VI, Volume 2, Nomor 19, Mei – Agustus 2015

## DAFTAR ISI

### ARTIKEL PENELITIAN

#### **Perbedaan Rerata Kadar Serum Cystatin C Maternal Antara Preeklampsia Berat Dengan Kehamilan Normal**

Yusrawati, Arief Rinaldy, Hafni Bachtiar ..... 1 – 8

#### **Korelasi Rasio Estrogen Progesteron Dengan Kekuatan Kontraksi Uterus Pada Persalinan Aterm**

Joserizal Serudji, Deden Antoni, Hafni Bachtiar ..... 9 – 16

#### **Perbedaan Efektifitas Nifedipin Dengan Isoksuprin Dalam Mencegah Persalinan Preterm**

Ariadi, Ibnu Sina, Hafni Bachtiar ..... 17 – 22

#### **Perbedaan Perubahan Temuan Laboratoris Pada Saat Stabilisasi Antara Preeklampsia Berat/Eklampsia Yang Mengalami Dan Yang Tidak Mengalami Perbaikan Pada 24 Jam Postpartum**

Hudila Rifa Karmia, Yusrawati, Hafni Bachtiar ..... 23 – 30

#### **Hubungan Kadar *Transforming Growth Factor -B1* (Tgf-B1) Serum Dengan Stadium Endometriosis**

Ermawati, Mairunzi, Hafni Bachtiar ..... 31 – 36

#### **Perbedaan Kadar Asam Folat Penderita Preeklampsia Berat Dengan Kehamilan Normal**

Imelda Fitria Boer, Ermawati, Rizanda Machmud ..... 37 – 44



# PERBEDAAN RERATA KADAR SERUM CYSTATIN C MATERNAL ANTARA PREEKLAMPSIA BERAT DENGAN KEHAMILAN NORMAL

*Differences Between The Mean Serum Cystatin C Between Maternal Severe Preeclampsia  
With Normal Pregnancy*

Yusrawati, Arief Rinaldy, Hafni Bachtiar

Bagian Obstetri dan Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

## Abstrak

Gangguan fungsi ginjal merupakan komponen penting patofisiologi preeklampsia selain disfungsi endotel dan hipoperfusi plasenta. Disfungsi endotel glomerulus ditandai dengan gangguan pada LFG, hipertensi dan proteinuria. Penanda endogen yang saat ini sering digunakan seperti serum kreatinin tidak memenuhi profil penanda LFG yang ideal maka perlu dicari penanda baru yang akurat, cepat, murah dan dapat memenuhi kriteria substansi yang ideal untuk LFG. Penanda baru yang saat ini mulai diperkenalkan adalah cystatin C. Penelitian ini dilakukan dengan metode *cross sectional study comparative* di kamar bersalin, poliklinik RSUP Dr. M. Djamil Padang dan Laboratorium Biomedik FK Universitas Andalas. Penelitian dilakukan mulai bulan Juli-Desember 2014 sebanyak 40 sampel dengan teknik pengambilan *Consecutive Sampling* dimana 20 orang penderita preeklampsia Berat dan 20 orang dengan hamil normal. Analisis dilakukan untuk mengetahui perbedaan rerata kadar serum cystatin C maternal antara kehamilan normal dengan preeklampsia berat. Dilakukan uji *t test* dengan nilai  $p < 0,05$  menunjukkan hasil yang bermakna. Terdapat perbedaan rerata kadar serum cystatin C antara kehamilan normal dengan preeklampsia berat secara bermakna dengan nilai  $p 0,001$

**Kata Kunci:** Preeklampsia, Cystatin C, Laju Filtrasi Glomerulus (LFG).

## Abstract

*Impaired renal function is an important component of the pathophysiology of preeclampsia in addition to endothelial dysfunction and placental hypoperfusion. The main place of renal injury in preeclampsia are endothelial cells, including endothelial glomerular cells. Endogenous marker is now often used as a serum creatinine did not fulfill the ideal GFR marker profile it is necessary to find new markers accurate, rapid, inexpensive and can fulfill the criteria of an ideal substance for GFR. The new markers are now starting to be introduced is the cystatin C. This study was conducted using cross-sectional comparative study in the delivery room, clinic Dr. M. Djamil Hospital Padang and Biomedical Laboratory Faculty of Medicine, University of Andalas. The study was conducted from July-December 2014 as many as 40 samples with taking Consecutive sampling technique in which 20 patients with severe preeclampsia and 20 patients with normal pregnancies. The analysis was performed to determine the differences between the mean maternal serum levels of cystatin C between normal pregnancies with severe preeclampsia. T test was done with  $p < 0.05$  indicates significant results. There are differences in mean serum cystatin C levels between normal pregnancies with severe preeclampsia were significantly with the value  $p 0.001$ .*

**Keywords:** Preeclampsia, Cystatin C, glomerular filtration rate (GFR).

**Koresponden:** Arief Rinaldy, Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang.

## PENDAHULUAN

Preeklampsia ditandai dengan setiap onset kenaikan tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg atau diastolik  $\geq 90$  mmHg yang terjadi pada usia kehamilan  $> 20$  minggu dengan proteinuria yang didefinisikan sebagai; (1). Kadar protein urin dalam 24 jam lebih dari 300 mg/dL, (2). Rasio protein/kreatinin urin  $\geq 0,3$ , atau (3). Protein urin  $+1$  dipstick.<sup>1</sup>

Preeklampsia merupakan penyakit yang serius dalam kehamilan, dimana fungsi ginjal merupakan salah satu perhatian utama dengan proteinuria. Derajat proteinuria dapat digunakan sebagai penentu keparahan penyakit preeklampsia. Tingkat *endotheliosis glomerular* merupakan indikator yang berhubungan dengan komplikasi pada preeklampsia. Lesi yang khas *endotheliosis glomerular* pada preeklampsia merupakan suatu pembengkakan dan vakuolisasi sel-sel endotel (*fenestrae*) dalam glomerulus ginjal.<sup>2</sup>

Laju filtrasi glomerulus (LFG) adalah sebagai volume plasma yang benar-benar dibersihkan dari zat tertentu oleh ginjal dalam waktu tertentu. LFG merupakan indeks terbaik untuk menentukan fungsi ginjal. Pemantauan perubahan LFG dapat menggambarkan perkembangan penyakit ginjal.<sup>3,4</sup> LFG biasanya meningkat selama kehamilan, pada preeklampsia ditandai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus. Penurunan ini dalam fungsi ginjal perlu dimonitor untuk menentukan waktu persalinan sebelum terjadi kerusakan serius pada ginjal.<sup>2</sup>

Tingkat laju filtrasi glomerulus mencerminkan tingkat *endotheliosis glomerulus* karena terjadi pengurangan jumlah dan ukuran *fenestrae* endotel sehingga akan merusak dan menurunkan tekanan permeabilitas glomerulus. Sensitivitas *endotheliosis glomerulus* mencerminkan tingkat keparahan preeklampsia.<sup>2</sup>

Laju filtrasi glomerulus tidak dapat diukur secara langsung. Untuk penentuan LFG seringkali digunakan senyawa eksogen seperti inulin, senyawa bertanda radioaktif (*I – Iothalamate, Cr-EDTA*) dan *Iohexol*. Pengukuran inulin klirens digunakan secara luas sebagai baku emas (*gold standard*) pengukuran LFG. Pemeriksaan klirens dengan senyawa eksogen tersebut

lambat, rumit, memerlukan banyak tenaga dan mahal untuk pemantauan secara rutin. Beberapa metode untuk pemeriksaan klirens dengan senyawa eksogen membutuhkan paparan radiasi atau dapat menyebabkan reaksi alergi.<sup>3,4</sup>

Indikator filtrasi glomerulus yang sering digunakan sampai saat ini adalah kreatinin, dalam prakteknya kreatinin hanya mencerminkan secara kasar terhadap perubahan filtrasi glomerulus dengan sensitivitas dan spesifisitas yang rendah. Nilai kreatinin tergantung pada massa otot, usia, jenis kelamin, sekresi tubular, masalah dalam pengumpulan urin dan analisis pengukuran.<sup>5</sup>

Metode yang tidak terlalu rumit dan lebih cepat, digunakanlah penanda endogen. Penanda endogen yang saat ini lazim digunakan adalah klirens kreatinin, serum ureum dan kreatinin. Pengukuran serum kreatinin merupakan cara yang murah, cepat dan mudah untuk mencari informasi mengenai LFG, tetapi penanda ini mempunyai beberapa keterbatasan diantaranya rendahnya sensitivitas untuk mengukur kerusakan fungsi ginjal dan tidak mampu mendeteksi perubahan LFG yang cepat. Pemeriksaan fungsi ginjal dengan klirens kreatinin memerlukan bahan pemeriksaan berupa urin yang ditampung selama 12 jam/ 24 jam, ukuran berat badan dan tinggi badan. Proses penampungan urin selama 12 jam/ 24 jam memerlukan ketelitian dan kesabaran dari penderita. Diperlukan pengertian yang benar tentang penampungan seperti urin yang terbuang atau tidak seluruhnya tertampung. Hal ini menyebabkan data tidak akurat yang berakibat klirens kreatinin kurang mencerminkan LFG yang sesungguhnya.<sup>4</sup>

Akhir-akhir ini telah dikembangkan sebuah marker baru dalam mengevaluasi laju filtrasi glomerulus yaitu dengan mengukur kadar cystatin C dalam serum. Cystatin C adalah protein berbasis nonglycosylate yang diproduksi secara konstan oleh semua sel berinti. Kadar cystatin C serum tidak bergantung umur, jenis kelamin dan masa otot sehingga cystatin C dapat dipakai sebagai *marker* yang lebih baik dibandingkan dengan kadar kreatinin serum dalam mengukur laju filtrasi glomerulus.<sup>6</sup>

Cystatin C adalah inhibitor protease sistein, dengan protein asam amino 120, dengan massa molekul 13.343 Da, ditentukan oleh spektrometri

sebagai massa dan urutan asam amino tunggal dengan 43 polipeptida. Isoelektrik poin cystatin C adalah 9,3 dan protein bermuatan positif yang terdapat hampir semua cairan tubuh. Cystatin C difiltrasi secara bebas oleh glomerulus dan hampir seluruhnya dikatabolisme dan diserap dalam tubulus ginjal.<sup>5,7,8</sup> Protease sistein adalah enzim proteolitik yang ditemukan dalam lisosom sel. Fungsi protease sistein penting dalam metabolisme normal sel, menjadi dasar untuk pergantian protein intraseluler, degradasi kolagen, dan memecah prekursor protein.<sup>9</sup>

Dalam studi terbaru, serum cystatin C pada kehamilan berkorelasi erat dengan laju filtrasi glomerulus, dimana serum cystatin C dapat mendeteksi secara cepat perubahan LFG. Hal ini juga telah terbukti menjadi penanda yang lebih baik pada pasien preeklampsia dibandingkan pemeriksaan serum kreatinin.<sup>2</sup> Sehingga tingkat serum cystatin C diusulkan sebagai penanda dari kehamilan normal ke preeklampsia dan tingkat keparahan preeklampsia.<sup>10</sup>

Cystatin C merupakan penanda endogen fungsi ginjal karena diproduksi stabil pada semua inti sel dan dieliminasi secara khusus pada peredaran filtrasi glomerulus. Serum cystatin C pada kehamilan berkorelasi erat dengan laju filtrasi glomerulus. Hal ini juga telah terbukti menjadi penanda yang lebih baik pada pasien preeklampsia dibandingkan pemeriksaan serum kreatinin.<sup>2</sup>

Nilai normal cystatin C menurut NCCLS (*national committee for clinical laboratory standards*) adalah 0,54-1,21 mg/L, yang didapatkan dengan metode nefelometri.<sup>11</sup>

Wanita dengan preeklampsia tingkat *endotheliosis glomerulus* lebih tinggi dari pada kehamilan normal. Tingkat *endotheliosis glomerulus* menggambarkan tingkat keparahan preeklampsia. Pemantauan kadar serum cystatin C tidak hanya menggambarkan laju filtrasi glomerulus tetapi juga menggambarkan tingkat keparahan preeklampsia. Cystatin C merupakan penanda hubungan dengan derajat *endotheliosis ginjal* sehingga dapat memantau kehamilan dan menilai fungsi ginjal pada pasien preeklampsia.<sup>2</sup>

10, 12

## METODE

Penelitian ini dilakukan dengan metode *cross sectional study comparatif* di kamar bersalin dan poliklinik Obsgin RSUP. Dr. M. Djamil Padang mulai bulan Juli 2014 sampai Desember 2014 sebanyak 40 orang sampel. Analisis dilakukan untuk mengetahui perbedaan rerata serum cystatin C maternal preeklampsia berat dengan kehamilan normal. Data disajikan dalam bentuk tabel. Data diuji dengan t-test. Jika  $p < 0,05$  menunjukkan hasil yang bermakna.

## HASIL

Telah dilakukan penelitian *cross sectional study comparative*. Total jumlah wanita yang diikutsertakan dalam perhitungan statistik setelah kriteria inklusi dan eksklusi terpenuhi adalah 40 orang, yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 20 orang pada kelompok preeklampsia berat dan 20 orang kehamilan normal. Pasien sebelumnya telah mendapatkan penjelasan dan telah menandatangani surat pernyataan persetujuan mengikuti penelitian. Pasien dikelola sesuai dengan pedoman terapi Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas/ RSUP Dr. M. Djamil Padang.

### Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik sampel penelitian berdasarkan usia, paritas, usia kehamilan dan BMI (*body mass index*) seperti yang terlihat pada tabel 1.

**Tabel 1.** Karakteristik Sampel Penelitian

| Karakteristik  | Kelompok                      |                      | p    |
|----------------|-------------------------------|----------------------|------|
|                | Hamil Normal<br>(Rerata ± SD) | PEB<br>(Rerata ± SD) |      |
| Usia           | 27,55 ± 6,01                  | 30,50 ± 6,05         | 0,13 |
| Paritas        | 2,05 ± 1,47                   | 2,15 ± 1,09          | 0,81 |
| Usia Kehamilan | 37,70 ± 2,94                  | 36,15 ± 4,67         | 0,22 |
| BMI            | 23,40 ± 3,44                  | 25,12 ± 4,27         | 0,17 |

Berdasarkan karakteristik usia responden pada tabel 1. didapatkan nilai rerata usia kelompok penderita preeklampsia berat lebih tinggi dibandingkan dengan nilai rerata pada kelompok hamil normal

didapatkan ( $30,50 \pm 6,05$  :  $27,55 \pm 6,01$ ). Secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna, terlihat dari nilai  $p$  0,13. Hal ini menunjukkan bahwa usia pada penderita preeklampsia berat setara dengan kehamilan normal.

Nilai paritas pada tabel 1. didapatkan nilai rerata kelompok penderita preeklampsia berat lebih tinggi dibandingkan dengan nilai rerata pada kelompok hamil normal didapatkan ( $2,15 \pm 1,09$  :  $2,05 \pm 1,47$ ). Secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna, terlihat dari nilai  $p$  0,81. Hal ini menunjukkan bahwa paritas pada penderita preeklampsia berat setara dengan kehamilan normal.

Berdasarkan karakteristik usia kehamilan pada table 1. didapatkan nilai rerata usia kehamilan penderita preeklampsia berat lebih rendah dibandingkan dengan nilai rerata usia kehamilan pada kelompok hamil normal didapatkan ( $36,15 \pm 4,67$  :  $37,70 \pm 2,94$ ). Secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna, terlihat dari nilai  $p$  0,22. Hal ini menunjukkan bahwa usia kehamilan pada penderita preeklampsia berat setara dengan kehamilan normal.

Nilai BMI (body mass index) pada table 1. didapatkan nilai rerata kelompok penderita preeklampsia berat lebih besar dibandingkan dengan nilai rerata pada kelompok hamil normal didapatkan ( $25,12 \pm 4,27$  :  $22,40 \pm 1,62$ ). Secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna, terlihat dari nilai  $p$  sebesar 0,17. Hal ini menunjukkan bahwa BMI pada penderita preeklampsia berat setara dengan kehamilan normal

**Perbedaan Rerata Kadar Serum Cystatin C Maternal Antara Preeklampsia Berat Dengan Kehamilan Normal**

**Tabel 2.** Perbedaan Kadar Serum Cystatin C Maternal Antara Preeklampsia Berat dengan Kehamilan Normal

|      | Preeklampsia Berat | Hamil Normal | <i>p</i> |
|------|--------------------|--------------|----------|
|      | n = 20             | n = 20       |          |
| Mean | 1,19               | 0,56         |          |
| SD   | 0,18               | 0,09         | 0,001    |

Berdasarkan tabel 2 didapatkan kadar rerata serum cystatin C penderita preeklampsia berat lebih tinggi yaitu 1,19 mg/L dibandingkan dengan kadar rerata serum cystatin C pada kehamilan normal yaitu 0,56 mg/L. Hasil analisis statistik dengan Uji – t didapatkan perbedaan bermakna rerata serum cystatin C kelompok penderita preeklampsia berat dengan kelompok kehamilan normal, hal ini dapat dilihat dari nilai  $p$  0,001.

**DISKUSI**

**Karakteristik**

Usia ibu dan paritas merupakan faktor risiko yang banyak diamati. Uzma Shamsi dkk meneliti mengenai faktor risiko kejadian preeklampsia di Pakistan, didapatkan bahwa kejadian preeklampsia banyak ditemukan pada usia 19-34 tahun.<sup>13</sup> Menurut Cunningham FG et al kejadian preeklampsia meningkat pada usia wanita diatas 35 tahun. Pada penelitian ini berdasarkan karakteristik usia didapatkan nilai rerata usia kelompok penderita preeklampsia berat  $30,50 \pm 6,05$  sedangkan nilai rerata usia pada kelompok hamil normal didapatkan  $27,55 \pm 6,01$ . Hasil analisis statistik lebih lanjut, perbedaan usia pada penderita preeklampsia berat dengan kehamilan normal tidak memiliki perbedaan yang signifikan, hal ini terlihat dari nilai  $p$  sebesar 0,13.

Cunningham FG et al menyatakan risiko preeklampsia berat meningkat pada nulipara dibandingkan multipara.<sup>1</sup> Pada penelitian ini berdasarkan karakteristik paritas didapatkan nilai rerata paritas kelompok penderita preeklampsia berat yaitu  $2,15 \pm 1,09$  dibandingkan nilai rerata pada kelompok hamil normal yaitu  $2,05 \pm 1,47$ . Hasil analisis statistik lebih lanjut, perbedaan paritas pada penderita preeklampsia berat dengan kehamilan normal tidak memiliki perbedaan yang bermakna, hal ini terlihat dari nilai  $p$  sebesar 0,81.

Risiko preeklampsia meningkat seiring dengan meningkatnya usia kehamilan menurut penelitian *Akolekar Ranjit dkk 2011*, yang dilakukan di University College Hospital London. Kejadian preeklampsia semakin meningkat pada usia kehamilan diatas 34 minggu.<sup>14</sup> Sampel pada penelitian ini diambil usia kehamilan di atas 20 minggu dan didapatkan



nilai rerata usia kehamilan kelompok penderita preeklampsia berat lebih tinggi yaitu  $36,15 \pm 4,67$  dibandingkan nilai rerata pada kelompok hamil normal yaitu  $37,7 \pm 2,94$ . Hasil analisis statistik lebih lanjut, perbedaan usia kehamilan pada penderita preeklampsia berat dengan kehamilan normal memiliki perbedaan yang tidak bermakna, hal ini terlihat dari nilai p sebesar 0,22

*Body Mass Index* (BMI) yang merupakan salah satu faktor risiko terjadinya preeklampsia. Wanita dengan BMI  $< 20 \text{ kg/m}^2$  atau  $> 35 \text{ kg/m}^2$  memiliki risiko 4,3 % dan 13,3 % kejadian preeklampsia dibandingkan dengan wanita yang memiliki BMI normal.<sup>1</sup>

Pada penelitian *Akolekar Ranjit dkk, 2011* didapatkan peningkatan risiko kejadian preeklampsia dengan meningkatnya berat badan ibu.<sup>14</sup> Pada penelitian ini berdasarkan karakteristik BMI didapatkan rerata  $25,12 \pm 4,27$  pada penderita preeklampsia berat dan rerata pada kelompok hamil normal  $23,40 \pm 3,44$ . Hasil analisis statistik lebih lanjut, perbedaan BMI pada penderita preeklampsia berat dengan kehamilan normal tidak memiliki perbedaan yang bermakna, hal ini terlihat dari nilai p sebesar 0,16

### Kadar Serum Cystatin C

Setelah dilakukan uji t – test terhadap sampel penderita preeklampsia berat dan hamil normal menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) kadar rata – rata serum cystatin C kelompok penderita preeklampsia berat ( $1,19 \pm 0,18 \text{ mg/L}$ ) dengan kelompok kehamilan normal ( $0,56 \pm 0,09 \text{ mg/L}$ ) dengan nilai  $p = 0,001$ .

Selama paruh kedua kehamilan terjadi peningkatan LFG diatas nilai normal. Hiperfiltrasi disebabkan oleh gangguan tekanan onkotik plasma yang mengalir sepanjang kapiler glomerulus. Tekanan onkotik adalah kekuatan yang melawan pembentukan filtrasi glomerulus. Pengurangan tekanan onkotik pada kehamilan disebabkan oleh 2 fenomena, yang pertama adalah *hemodilusi hipervolemia* yang menurunkan konsentrasi protein dan tekanan onkotik plasma yang memasuki sirkulasi glomerulus, yang

kedua adalah tingginya aliran perfusi ginjal. Laju filtrasi glomerulus biasanya meningkat selama kehamilan, pada preeklampsia ditandai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus.<sup>2, 15, 16</sup>

Kondisi preeklampsia ditandai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus. Penurunan ini dalam fungsi ginjal perlu dimonitor untuk menentukan waktu persalinan yang optimal sebelum terjadi kerusakan serius pada ginjal. Tingkat laju filtrasi glomerulus mencerminkan tingkat endotheliosis glomerulus karena terjadi pengurangan jumlah dan ukuran fenestrae endotel sehingga akan merusak tekanan permeabilitas glomerulus. Tempat utama cedera ginjal pada preeklampsia adalah endotel sel, termasuk endotel sel glomerulus. Disfungsi endotel glomerulus ditandai dengan gangguan pada LFG, hipertensi dan proteinuria.<sup>2, 16, 17, 18</sup>

Hasil penelitian ini selaras dengan penelitian *Sumithra dkk* tahun 2013 di Bangalore mendapatkan kadar serum cystatin C meningkat signifikan pada penderita preeklampsia dibandingkan dengan wanita normal. Nilai mean cystatin C pada penderita preeklampsia 1,29 mg/L dengan SD 0,4 dan nilai mean cystatin C kehamilan normal 0,77 mg/L dengan SD 0,13 dengan nilai p 0,0001. Cystatin C merupakan skrining yang lebih baik untuk mengetahui fungsi ginjal dibandingkan serum kreatinin. Tempat utama cedera ginjal pada preeklampsia adalah endotel sel, termasuk endotel sel glomerulus. Disfungsi endotel glomerulus ditandai dengan gangguan pada LFG, hipertensi dan proteinuria. Cystatin C menggambarkan LFG secara tepat pada wanita preeklampsia berat dan merupakan marker yang baik untuk monitor fungsi ginjal sejak antepartum sampai postpartum.<sup>16, 17, 19</sup>

Pada preeklampsia terjadi kegagalan dari invasi trofoblast pada arteri spiralis. Hal ini menyebabkan iskemik jaringan yang akan merangsang terbentuknya lisosom cystein proteinase mengakibatkan terjadinya peningkatan serum cystatin C, sehingga dapat diandalkan sebagai penanda diagnostik pada pasien preeklampsia.<sup>17, 20</sup>

Cystatin C merupakan zat yang diproduksi tetap oleh sel tubuh, difiltrasi melalui glomerulus, tidak disekresi oleh tubuli ginjal. Zat ini tidak dipengaruhi oleh makanan, usia, jenis kelamin,

tinggi, berat badan, massa otot serta luas permukaan badan, sehingga diperkirakan dapat menjadi alternatif baru sebagai penanda uji fungsi ginjal.<sup>4, 5, 11</sup>

Penelitian ini sesuai dengan penelitian Sharma dkk tahun 2014 di New Delhi India, melakukan penelitian *case control study* pada 30 penderita preeklampsia dan 30 kehamilan normal didapatkan nilai serum cystatin C preeklampsia meningkat secara signifikan ( $1,31 \pm 0,4$  mg/L) dibandingkan kehamilan normal ( $0,96 \pm 0,2$  mg/L) dengan nilai  $p < 0,001$ . Newman dkk tahun 1995, pada studi mereka menyimpulkan serum cystatin C merupakan marker yang lebih sensitif pada perubahan awal LFG.<sup>21</sup>

Pada wanita dengan preeklampsia endotheliosis glomerulus lebih tinggi pada pasien hipertensi dari pada kehamilan normal. Kadar cystatin C jauh lebih meningkat pada penderita preeklampsia, hal ini berhubungan dengan perubahan struktur dan fungsional ginjal. Sebuah studi oleh Strevens dkk tahun 2001 menunjukkan bahwa kadar serum cystatin C maternal adalah penanda yang baik sebagai onset dan tingkat keparahan preeklampsia. Pada sebuah studi biopsi ginjal tingkat serum cystatin C terbukti berkorelasi dengan tingkat endothelial glomerulus, dimana merupakan gambaran khas histopatologi preeklampsia. Sejak derajat endotheliosis telah dipertimbangkan untuk menentukan tingkat keparahan preeklampsia, telah dihipotesiskan bahwa tingkat serum cystatin C bisa memberikan informasi mengenai keparahan preeklampsia.<sup>2, 10, 12, 21</sup>

Kekuatan penelitian ini adalah didapatkannya hubungan yang bermakna antara kadar serum cystatin C maternal penderita preeklampsia berat dengan kehamilan normal. Hal ini selaras dengan penelitian Sharma S dkk tahun 2014 di New Delhi India menyimpulkan bahwa kadar serum cystatin C maternal pada penderita preeklampsia meningkat dibandingkan dengan kehamilan normal, perbedaan ini secara statistic bermakna dengan  $p$  value 0,001.

## KESIMPULAN

Kadar rerata serum cystatin C maternal penderita preeklampsia berat adalah  $1,19 \pm 0,18$  mg/L dan

pada kehamilan normal adalah  $0,56 \pm 0,09$  mg/L. Terdapat perbedaan bermakna kadar rerata serum cystatin C maternal preeklampsia berat dengan kehamilan normal di RSUP. Dr. M. Djamil Padang dengan nilai  $p < 0,001$

## DAFTAR PUSTAKA

1. Cunningham FG. *Hypertensive Disorders in Pregnancy*. In: Williams Obstetrics, 24<sup>th</sup> eds, Chapter 40. The McGraw-Hill Companies. 2014; 1508-1594.
2. Strevens H, et al. Serum Cystatin C Reflects Glomerular Endotheliosis in Normal, Hypertensive and Pre-eclamptic Pregnancies. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2003. Vol. 110, pp. 825–830.
3. Siemens. *Cystatin C. What is its Role in Estimating GFR?*. National kidney foundation. Kidney Learning systems. New York .2009. 10016.
4. Pusparini. *Cystatin C Sebagai Parameter Alternatif Uji Fungsi Ginjal*. Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti. *Universa Medicina*. 2005 April-Juni. Vol 24 No.2.
5. Mares Jan, Stejskal David et al. *Use of Cystatin C Determination in Clinical Diagnostics*. *Biomed. Papers. Hospital Šternberk*. 2003. 147(2), 177–180
6. Sjaifullah N. M. *Evaluasi Fungsi Ginjal Secara Laboratorik (Laboratoric evaluation on renal function)*. Lab - SMF Ilmu Kesehatan Anak FK UNAIR. RSU Dr. Soetomo Surabaya. 2006.
7. Saleh JA. *Evaluation of Serum Cystatin C as a Prospective Marker for the Estimation of Glomerular Filtration Rate (GFR) in Renal Patients*. King Abdul Aziz City for Science and Technology (KACST). Department of Medicine College of Medicine King Saud University. Riyadh Saudi Arabia. 2009.
8. Okura T et al. *Association Between Cystatin C and Inflammation in Patients With Essential Hypertension*. *Japanese Society of Nephrology*. 2010; 14:584–588



9. Reed CH. *Diagnostic Application of Cystatin C*. in *British Journal of Biomedical Science*. 2000. vol 57(4), p; 323-9
10. Kristensen K et al. *Increased Cystatin C Expression in the Pre-eclamptic Placenta*. Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital, Lund, Sweden. *Molecular Human Reproduction*. 2007. Vol.13, No.3 pp. 189–195\*
11. Yaswir R, Maiyési A. *Pemeriksaan Laboratorium Cystatin C Untuk Uji Fungsi Ginjal*. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2012; 10-15.
12. Biyokimya D T. *Human Cystatin C*. *Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem*. University Clinic for Respiratory Diseases and Allergy Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik. Slovenia. 2007; 32 (3) ; 95–103
13. Uzma Shamsi et al. A multicenter matched case control study of risk factor for Preeclampsia in healthy women in Pakistan. *BMC Women Health*. Pakistan. 2010.
14. Akolekar Ranjit el al. *Prediction of early, intermediate and late pre-eclampsia from maternal factor; biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks*. University College Hospital. London. 2011.
15. Akbari A, et al. *Cystatin C and Beta Trace Protein as Markers of Renal Function in Pregnancy*. *BJOG : an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. RCOG. 2005. Vol. 112, pp. 575–578
16. Hladunewich M. *Renal Injury and Reovery in Pre-eclampsia*. Divisions of Critical Care and Nephrology, Sunnybrook and Women's College Health Sciences Centre, Toronto, Canada. *Fetal and Maternal Medicine Review*. 2005; 16:4 323–341.
17. Saleh S. et al. *Second Trimester Maternal Serum Cystatin C Levels in Preeclamptic and Normotensive Pregnancies: A Small Case-Control Study*. *Hypertension in Pregnancy*. 2010; 29:112–119.
18. Janice et al. *Cystatin C – A Paradigm of Evidence Based Laboratory Medicine*. Department of Biochemistry, Medlab South Ltd, 137 Kilmore Street. New Zealand. 2008. Rev Vol 29.p 47-62.
19. Sumithra K et al. *Study of Serum Cystatin C in Preeclampsia*. Department of Biochemistry, Bangalore Medical College and Research Institute, Bangalore. *International Journal of Current Research*. 2013 October. Vol. 5, Issue, 10, pp.2994-2996
20. Anderson U.D et al. *Biochemical Markers to Predict Preeclampsia*. *Placenta* 33, Supplement A, *Trophoblast Research*. 2012. Vol. 26.
21. Sharma S et al. *Serum Cystatin C compared with conventional renal function tests: A study in patients with pre-eclampsia*. Department of Biochemistry, Hindu Rao Hospital, Delhi, India. *Annals of Pathology and Laboratory Medicine*. 2014;1(2):A6-A9



# KORELASI RASIO ESTROGEN PROGESTERON DENGAN KEKUATAN KONTRAKSI UTERUS PADA PERSALINAN ATERM

## *Correlation of Estrogen Progesteron Ratio with the Strength of Uterine's Contraction in Term Parturient*

**Joserizal Serudji, Deden Antoni, Hafni Bachtiar**  
**Bagian Obstetri dan Ginekologi**  
**Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang**

### **Abstrak**

Progesteron dan estrogen merupakan regulator kunci pembentukan dan kontraktilitas miometrium. Progesteron merupakan suatu “progestasional agent”, mempertahankan kehamilan dan menjaga miometrium tetap berelaksasi. Sebaliknya, estrogen (terutama estradiol) mempunyai efek yang berlawanan dengan progesteron, yaitu menyebabkan eksitabilitas dan memperbesar kontraksi miometrium. Keseimbangan antara kerja relaksasi progesteron dan kerja perangsangan estrogen penting dalam menentukan keadaan kontraksi miometrium pada kehamilan. Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian *cross sectional study* terhadap 32 orang pasien hamil aterm yang sedang dalam kondisi inpartu normal yang dirawat di kamar bersalin ruangan kebidanan RSUD Pariaman dari September 2014 sampai Januari 2015. Pengambilan sampel darah vena sebanyak 5 cc untuk pemeriksaan kadar estrogen (estradiol) dan progesteron dan diperiksa di laboratorium prodia. Analisis dilakukan untuk melihat hubungan antara korelasi ratio estrogen progesteron dengan kekuatan kontraksi uterus menggunakan *Anova test* dan *Paired T-Test*. Berdasarkan variabel rasio Estrogen/Progesteron didapatkan rerata hasil rasio E/P adalah  $0,053 \pm 0,043$ . Sedangkan pada variabel kekuatan kontraksi didapatkan rerata hasil kekuatan kontraksi adalah  $45,469 \pm 15,469$  MmHg. Terdapat korelasi positif kuat antara rasio estrogen progesterone dengan kekuatan kontraksi uterus.

**Kata Kunci:** Estrogen (Estradiol), Progesterone, Kekuatan kontraksi uterus.

### **Abstract**

*Progesterone and estrogen are determined as the key regulator of established and contractility of myometrium. Progesteron is defined as a progestasional agent which functioned to survive the pregnancy and to make relaxation condition of the myometrium. In contrast, the estrogen ( especially estradiol ) has the contrary effect with progesterone, it may cause excitability and greater contraction of myometrium. The balancing between mecanisme relaxation of progesterone and mechanism stimulus of estrogen are importance in order to determined the contraction of myometrium in pregnancy. This study has been design with cross sectional study method, up to 32 term parturient women who hospitalized at delivery room in Distric Hospital of Pariaman since September 2014 until January 2015. The blood sample of vein was taken 5 cc to examine the level of estrogen ( estradiol ) and progesterone, which performed at laboratory of Prodia. Analyzing was performed to describe the relationship between estrogen-progesteron ratio and the strength of the uterine contraction using Anova test and Paired T-Test. Based on ratio variable of Estrogen / Progesteron, it found that the mean ratio result of E/P was  $0,053 \pm 0,043$ . While in variable of contraction's strength founded that the mean of contraction's strength was  $45,469 \pm 15,469$  MmHg. There is a strong positive correlation between estrogen progesterone ratio and the strength of uterine's contraction.*

**Keywords :** *Estrogen (Estradiol), Progesterone, the strength of uterine's contraction*

**Koresponden:** Deden Antoni, Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang.

## PENDAHULUAN

Dalam kehamilan progesteron berada dalam keseimbangan dinamis dengan estrogen untuk mengendalikan aktivitas uterus. Progesteron dan estrogen merupakan regulator kunci pembentukan dan kontraktilitas miometrium. Progesteron merupakan suatu “progestasional agent”, mempertahankan kehamilan dan menjaga miometrium tetap berelaksasi. Sebaliknya, estrogen (terutama estradiol) mempunyai efek yang berlawanan dengan progesteron, yaitu menyebabkan eksitabilitas dan memperbesar kontraksi miometrium. Keseimbangan antara kerja relaksasi progesteron dan kerja perangsangan estrogen penting dalam menentukan keadaan kontraksi miometrium pada kehamilan.<sup>1</sup>

Proses parturisi melibatkan transformasi miometrium dari keadaan tenang menjadi sangat kontraktil dan remodeling dari serviks sehingga memungkinkan lewatnya janin. Terhentinya ketenangan uterus di inisiasi oleh progesteron withdrawal dan peningkatan kadar estrogen serta ditandai dengan perubahan biofisik yang jelas pada miometrium.<sup>1,2</sup>

Penelitian dewasa ini menemukan bahwa estrogen melawan kerja progesteron dimana secara umum estrogen meningkatkan kapasitas kontraktil dan eksitabilitas miometrium dengan cara meningkatkan ekspresi gen protein yang berhubungan dengan *Contraction-associated protein (CAPs)* serta merangsang pembentukan *gap junction* dan sintesa reseptor oksitosin dalam miometrium. Peningkatan rasio estrogen progesteron dalam plasma ibu secara bersamaan akan meningkatkan sintesa *connexin-43*, bertambahnya jumlah *gap junction* dan menyebabkan peningkatan reseptor oksitosin sehingga memicu proses parturisi.<sup>2,3</sup>

Selain itu, adanya hubungan antara perubahan rasio estrogen (estradiol) dengan progesteron dengan terjadinya proses parturisi, terutama timbulnya kontraksi miometrium juga telah dibuktikan dalam penelitian sebelumnya. Marcus G (1954) menyatakan bahwa hormon ovarium memiliki efek langsung terhadap tegang dan frekuensi kontraksi miometrium. Estrogen memberikan efek terhadap kontraksi melalui peningkatan kadar ion  $Ca^{+}$  intrasel sedangkan progesteron memberikan efek

sebaliknya. Oleh sebab itu, peningkatan rasio estrogen terhadap progesteron di akhir kehamilan berhubungan dengan timbulnya kontraksi uterus.<sup>4</sup>

Adanya perubahan konsentrasi hormon estradiol dan progesteron telah dibuktikan dalam penelitian-penelitian sebelumnya. O’Leary et al (1991) menemukan bahwa selama kehamilan terjadi peningkatan konsentrasi estradiol sebesar hampir 7 kali lipat pada akhir trimester I yang meningkat lagi sebesar lebih kurang 5 kali lipat pada kehamilan aterm. Sementara itu, hormon progesteron meningkat lebih kurang 12 kali lipat pada kehamilan aterm. Penelitian ini juga telah berhasil memberikan informasi mengenai batas kadar normal serum steroid seks untuk tiap trimester selama kehamilan.<sup>5</sup>

Peningkatan rasio estrogen progesteron dalam plasma ibu secara bersamaan akan meningkatkan sintesa *connexin-43*, bertambahnya jumlah *gap junction* dan menyebabkan peningkatan reseptor oksitosin sehingga memicu proses parturisi. Dengan kata lain, respon uterus terhadap pemberian oksitosin untuk menimbulkan kontraksi uterus akan lebih kuat bila rasio estrogen progesteron meningkat. Pengaruh perubahan rasio terhadap kontraksi miometrium ini difasilitasi oleh perubahan tingkat respon hormon estrogen dan progesteron terhadap reseptor-reseptornya di miometrium.<sup>2,6</sup>

Wiryawan tahun 2005 dalam penelitiannya “Rasio estrogen progesteron dalam kehamilan dan persalinan” mendapatkan rasio estrogen progesteron lebih tinggi pada keadaan in partu ( $0,106 \pm 0,021$ ) dibandingkan keadaan tidak inpartu ( $0,060 \pm 0,014$ ) dan ini bermakna secara statistik<sup>8</sup>

Beberapa peneliti juga berhasil mendapatkan peningkatan hormone estrogen terhadap progesterone yang berhubungan dengan inisiasi proses parturisi. Hipotesa yang muncul sekarang mengusulkan suatu lonjakan rasio estrogen progesteron lebih dari 1 menandai akan mulainya terjadi onset persalinan. Namun masih sedikit sekali penelitian yang mengevaluasi hubungan antara hormon steroid dan proses parturisi pada kehamilan aterm<sup>9</sup>

Munizar (2011) dalam penelitiannya telah menemukan bahwa rasio estrogen progesteron

pada uterus kehamilan aterm yang berkontraksi dengan adekuat lebih tinggi dibanding rasio estrogen progesteron pada uterus kehamilan aterm yang kontraksinya tidak adekuat.<sup>10</sup>

Namun demikian, penelitian mengenai hubungan rasio estrogen progesteron dengan kekuatan kontraksi secara kuantitatif belum pernah dilakukan sebelumnya. Oleh sebab itu, pada penelitian ini akan dilakukan pemeriksaan mengenai korelasi rasio estrogen progesteron dengan kekuatan kontraksi uterus pada persalinan aterm yang diinterpretasikan hasilnya pada rekaman Kardiotokografi (CTG).

## METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian *cross sectional study* terhadap 32 orang pasien hamil aterm yang sedang dalam kondisi inpartu normal yang dirawat di kamar bersalin ruangan kebidanan RSUD Pariaman dari bulan september 2014 sampai bulan januari 2015. Pemeriksaan usia kehamilan berdasarkan HPHT dengan rumus neagle atau hasil USG. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan vital sign, pemeriksaan obstetrik dan pemeriksaan vaginal toucher (VT). Pengambilan sampel darah vena sebanyak 5 cc untuk pemeriksaan kadar estrogen (estradiol) dan progesteron dan diperiksa di laboratorium prodia. Kemudian dilakukan pengambilan rekaman Kardiotokografi (CTG) selama  $\pm 10$  menit. Analisis dilakukan untuk melihat hubungan antara korelasi ratio estrogen progesteron dengan kekuatan kontraksi uterus. Data disajikan dalam bentuk tabel. Analisis statistik untuk menilai korelasi menggunakan *Anova test* dan *Paired T-Test* pada SPSS 18.0 for windows.

## HASIL

Telah dilakukan penelitian menggunakan rancangan *cross sectional study* yang dilakukan untuk mengetahui korelasi rasio estrogen progesterone dengan kekuatan kontraksi uterus pada persalinan aterm di RSUD Pariaman. Penelitian ini dilakukan pada ibu hamil aterm dalam kondisi inpartu normal di kamar bersalin ruangan kebidanan RSUD Pariaman dari bulan November 2014 sampai Januari 2015. Pemeriksaan darah dilakukan di laboratorium

Prodia Padang. Total jumlah ibu hamil aterm yang diikutsertakan dalam perhitungan statistik setelah kriteria inklusi dan eksklusi terpenuhi adalah 32 orang ibu hamil.

## Karakteristik dasar subjek penelitian

Dari 32 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan karakteristik dasar subjek penelitian berdasarkan umur dan paritas yang dapat dilihat dari tabel 1.

**Tabel 1.** Karakteristik dasar subjek penelitian

| Karakteristik | Rerata | Standar Deviasi |
|---------------|--------|-----------------|
| Umur (tahun)  | 31,063 | 5,605           |
| Paritas       | 1,844  | 0,677           |

Berdasarkan tabel 1 karakteristik subjek penelitian menurut umur didapatkan rerata umur responden adalah  $31,063 \pm 5,605$  tahun. Sedangkan pada karakteristik dasar subjek penelitian menurut paritas didapatkan rerata paritas adalah  $1,844 \pm 0,678$ .

## Hasil subjek penelitian

Dari 32 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan hasil subjek penelitian yaitu : hormon estradiol, hormone progesterone, rasio E/P dan kekuatan kontraksi dapat dilihat dari tabel 2.

**Tabel 2.** Hasil subjek penelitian

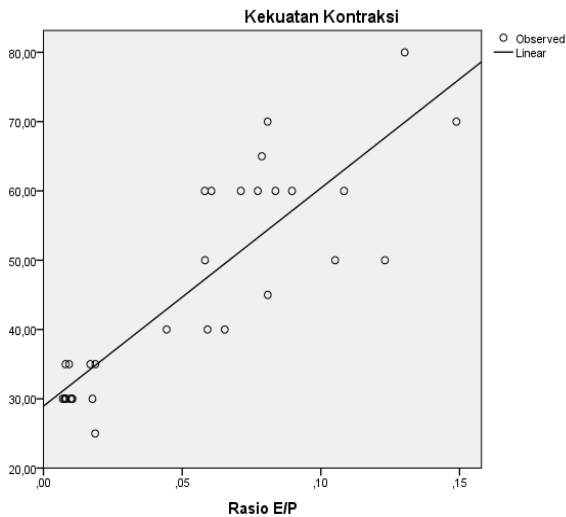
| Variabel                  | Rerata  | SD     |
|---------------------------|---------|--------|
| Estradiol (ng/ml)         | 8,589   | 6,593  |
| Progesteron (ng/ml)       | 157,177 | 43,180 |
| Rasio E/P (ng/ml)         | 0,053   | 0,043  |
| Kekuatan Kontraksi (MmHg) | 45,469  | 15,469 |

Berdasarkan tabel 2 hasil subjek penelitian berdasarkan variabel estradiol didapatkan rerata hasil estradiol adalah  $8,548 \pm 6,593$  ng/ml. Sedangkan pada variabel progesterone didapatkan rerata hasil progesterone adalah  $157,177 \pm 43,180$  ng/ml. Berdasarkan variabel rasio Estrogen/Progesteron didapatkan rerata hasil rasio E/P adalah  $0,053 \pm 0,043$ . Sedangkan pada



variabel kekuatan kontraksi didapatkan rerata hasil kekuatan kontraksi adalah  $45,469 \pm 15,469$  MmHg.

### Hubungan ratio E/P dengan kekuatan kontraksi uterus



**Gambar 1.** Hubungan ratio E/P dengan kekuatan kontraksi uterus

Berdasarkan gambar 1, didapatkan korelasi ratio E/P dengan kekuatan kontraksi uterus didapatkan bahwa semakin tinggi ratio E/P terlihat kekuatan kontraksi uterus akan semakin kuat. Korelasi tersebut sangat kuat ( $r = 0,867$ ), dan secara statistik korelasi tersebut bermakna ( $p < 0,05$ ).

### DISKUSI

Telah dilakukan penelitian di Kamar Bersalin bagian kebidanan RSUD Pariaman terhadap 32 sampel penelitian dari bulan november 2014 sampai bulan januari 2015. Populasi penelitian adalah pasien hamil aterm yang dalam kondisi inpartu yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Desain penelitian dilakukan secara *cross sectional study* dan metode pengambilan sampel secara *consecutive sampling*. Data kemudian di analisa dan diolah secara komputer dengan menggunakan program SPSS.

Penelitian dilakukan pada 32 subjek penelitian yang telah memenuhi kriteria inklusi

yaitu pasien hamil aterm dalam kondisi inpartu normal, janin hidup tunggal intra uterine, kondisi ibu dan janin baik, dan bersedia mengikuti penelitian. Persalinan aterm pada subjek penelitian ini dihitung berdasarkan rumus neagele dengan memakai HPHT atau berdasarkan USG kemudian dilakukan pemeriksaan dalam dengan vaginal toucher (VT). Sedangkan karakteristik dasar subjek penelitian dibagi berdasarkan umur dan paritas.

Pada penelitian ini didapatkan rerata karakteristik umur responden adalah  $31,063 \pm 5,605$  tahun. Dimana didapatkan umur terendah 21 tahun dan umur tertinggi 42 tahun. Pada penelitian ini didapatkan rerata karakteristik paritas adalah  $1,844 \pm 0,677$ . Dimana didapatkan paritas terendah hamil pertama dan paritas tertinggi hamil ke Sembilan. Dari hasil analisa statistik tentang hubungan ratio Estrogen Progesterone dengan kekuatan kontraksi uterus menggunakan uji korelasi, didapatkan bahwa semakin tinggi ratio E/P maka kekuatan kontraksi uterus akan semakin kuat. Korelasi tersebut sangat kuat ( $r = 0,867$ ). Dan secara statistik korelasi tersebut bermakna ( $P < 0,05$ ) sehingga hipotesa pada penelitian ini dapat diterima.

Persalinan dan melahirkan bayi mencakup seluruh proses fisiologis yang terlibat pada saat melahirkan yaitu mulai dari persiapan pendahuluan sampai proses persalinan dan pemulihan ibu dari proses kelahiran bayinya tersebut. Ini dapat dilihat dari fase-fase uterus pada persalinan dimana dapat dilihat dari proses-proses fisiologis yang memiliki sifat yang berbeda-beda ini, jelas sekali banyak transformasi fungsi uterus yang harus disesuaikan secara tepat waktu selama kehamilan dan keberhasilan persalinan.<sup>1</sup>

Untuk mempersiapkan uterus terhadap persalinan, ketenangan uterus pada fase I harus dihentikan dan inilah saatnya uterus mulai bekerja. Perubahan morfologis dan fungsional pada miometrium dan serviks yang dipersiapkan uterus untuk persalinan mungkin merupakan hasil alami penghentian fase I uterus. Tetapi apapun mekanismenya, kapasitas sel miometrium untuk mengatur konsentrasi Ca sitoplasma dikembalikan lagi, responsivitas sel miometrium dipulihkan kembali, sensitivitas

uterotonin berkembang dan kemampuan komunikasi interseluler terbentuk. Karena kapasitas fungsional otot polos miometrium untuk berkontraksi ini telah kembali dan serviks menjadi matang.<sup>1</sup>

Peningkatan rasio estrogen progesteron dalam plasma ibu secara bersamaan akan meningkatkan sintesa *connexin-43*, bertambahnya jumlah *gap junction* dan menyebabkan peningkatan reseptor oksitosin sehingga memicu proses parturisi. Dengan kata lain, respon uterus untuk menimbulkan kontraksi uterus akan lebih kuat bila rasio estrogen progesteron meningkat.<sup>6</sup>

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Wiryawan tahun 2005 didapatkan rerata kadar estrogen lebih tinggi pada keadaan inpartu ( $17,9 \pm 3,2$  ng/ml) dibandingkan keadaan tidak inpartu ( $10,3 \pm 2,2$  ng/ml) dan ini bermakna secara statistik. Sedangkan rerata kadar progesterone lebih tinggi pada pasien tidak inpartu ( $171,7 \pm 11,4$  ng/ml) dibandingkan keadaan inpartu ( $170,7 \pm 14,5$  ng/ml), namun ini tidak bermakna secara statistik. Nilai rerata ratio estrogen progesterone didapatkan lebih tinggi pada keadaan inpartu ( $0,106 \pm 0,021$ ) dibandingkan keadaan tidak inpartu ( $0,060 \pm 0,014$ ) dan ini bermakna secara statistik. Dengan demikian dari penelitian Wiryawan didapatkan bahwa peningkatan ratio estrogen progesterone antara kelompok inpartu dibandingkan dengan kelompok tidak inpartu disebabkan karena adanya peningkatan kadar estriol yang menyebabkan dominasi estrogen lebih bermakna dibandingkan dengan penurunan progesterone yang tidak bermakna secara statistik.<sup>8</sup>

Progesteron dan estrogen merupakan regulator kunci pembentukan dan kontraktilitas miometrium. Progesteron merupakan suatu "progestasional agent", mempertahankan kehamilan dan menjaga miometrium tetap berelaksasi. Sebaliknya, estrogen (terutama estradiol) mempunyai efek yang berlawanan dengan progesterone. Keseimbangan antara kerja relaksasi progesteron dan kerja perangsangan estrogen penting dalam menentukan keadaan kontraksi miometrium pada kehamilan dan proses parturisi.<sup>2</sup>

Penelitian dewasa ini menemukan bahwa estrogen melawan kerja progesteron dimana secara umum estrogen meningkatkan kapasitas kontraktile dan eksitabilitas miometrium dengan cara meningkatkan ekspresi gen protein yang berhubungan dengan *Contraction-associated protein (CAPs)* serta merangsang pembentukan *gap junction* dan sintesa reseptor oksitosin dalam miometrium. Peningkatan rasio estrogen progesteron dalam plasma ibu secara bersamaan akan meningkatkan sintesa *connexin-43*, bertambahnya jumlah *gap junction* dan menyebabkan peningkatan reseptor oksitosin sehingga memicu proses parturisi.<sup>3</sup>

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Munizar tahun 2011, didapatkan analisa statistik tentang hubungan ratio estrogen progesterone dengan kekuatan kontraksi pada persalinan dengan induksi oksitosin dengan menggunakan uji korelasi dimana rerata rasio estrogen progesterone pada penelitian adalah  $3,66 \pm 2,01$ , sedangkan rerata kekuatan kontraksi uterus pada persalinan dengan induksi oksitosin adalah  $33,35 \pm 19,7$  dan didapatkan hubungan yang kuat antara peningkatan ratio estrogen progesterone dengan kekuatan kontraksi uterus ( $r = 0,558$ ) dan ini bermakna secara statistik ( $p = 0,02$ ).<sup>10</sup>

Menurut penelitian Higgins tahun 2012 dikatakan bahwa peningkatan rasio estrogen dan progesterone mengarah kepada : sekresi prostaglandin dalam jumlah banyak, pembentukan *gap junction* dalam miometrium, membuat tahanan aliran darah menjadi rendah sehingga menimbulkan peningkatan koordinasi kontraksi uterus sehingga timbulah onset persalinan. Disamping itu konsentrasi reseptor oksitosin juga berperan dalam hal ini dalam menentukan sensitivitas miometrium terhadap oksitosin. Estrogen akan meningkatkan ekspresi gen CAPs yang pada akhirnya meningkatkan kontraktilitas dan eksitabilitas miometrium.<sup>20</sup>

Pada beberapa penelitian dapat dilihat bahwa estrogen mendorong sintesa uterotonin termasuk prostaglandin dan oksitosin yang membantu ekspresi reseptor prostaglandin dan reseptor oksitosin miometrium. Derajat dan tingkatan estrogen yang menginduksi ekspresi reseptor tersebut bervariasi antara masing-masing individu. Dari hal ini dapat dilihat bahwa peningkatan rasio estrogen progesterone pada

fase parturisi terutama fase 2 menentukan dalam peningkatan kekuatan kontraksi uterus untuk mencapai keberhasilan proses persalinan yang terjadi pada fase 3 parturisi.<sup>1</sup>

## KESIMPULAN

Rerata rasio estrogen progesterone pada persalinan aterm normal di RSUD Pariaman adalah  $0,053 \pm 0,043$  ng/ml, sementara rerata kekuatan kontraksi uterus pada persalinan aterm normal di RSUD Pariaman adalah  $45,469 \pm 15,469$  MmHg. Terdapat korelasi positif kuat antara rasio estrogen progesterone dengan kekuatan kontraksi uterus.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Cunningham et al. Parturition. William Obstetrics, 23 edition. Mc Graw Hill. 2010.
2. Mesiano S. The Endocrinology of human pregnancy and fetoplacental neuroendocrine development in Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology, 6<sup>th</sup> edition. Saunder Elsevier. 2009.
3. Michaels A, Kenneth, et al. The impact of duration of labor induction on cesarean rate. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2008.
4. Marcus G. Excitability, length tension relation and kinetics of uterine muscle contraction in relation to hormonal status. *J. Physiol.* 1954;126: 384-395.
5. O'Leary, P., et al, Longitudinal Assessment of Changes in Reproductive Hormones during Normal Pregnancy. *Clin. Chem.* 1991. 37/5: 667-672.
6. Fahrenholz F et al. The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, and Regulation, Institut for Biochemie, Johannes Gutenberg University. Mainz, Germany. 2001.
7. Mesiano S, et al. Progesterone Withdrawal and Estrogen Activation in Human Parturition Are Coordinated by Progesterone Receptor A Expression in the Myometrium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2002; 87(6):2924–2930.
8. Wiryawan. Rasio estrogen progesterone dalam kehamilan dan persalinan. Tesis. Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Universitas Andalas. Padang. 2005.
9. Mello et al. Maternal serum progesterone, estradiol and estriol levels in successful dinoprostone-induced labor. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2013.
10. Munizar. Korelasi Rasio Estrogen Progesteron dengan Kekuatan Kontraksi Uterus pada Persalinan dengan Induksi Oksitosin. Tesis. Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Universitas Andalas. Padang. 2011.
11. Smith R. Mechanisms of Disease Parturition. *The new england journal of medicine.* 2007.
12. Smith R, et al. Patterns of Plasma Corticotropin-Releasing Hormone, Progesterone, Estradiol, and Estriol Change and the Onset of Human Labor. *J Clin Endocrinol Metab.* June 2009
13. Hariadi R. Ilmu Kedokteran Fetomaternal, Himpunan Kedokteran Fetomaternal. Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia. Surabaya. 2004.
14. Prawiroharjdo S et al. Ilmu Kebidanan. PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. Jakarta. 2010.
15. Biben A. Kapita Selektta Pemeriksaan Laboratorium Hormon Endokrin Reproduksi Perempuan. Departemen Obstetri dan Ginekologi, FK UNPAD, RS Dr Hasan Sadikin. Bandung. 2011.
16. Ruswana A. Endokrinologi Kehamilan Dan Persalinan, Subbagian Fertilitas Dan Endokrinologi Reproduksi Bagian Obstetri Dan Ginekologi Fakultas Kedokteran UNPAD. Bandung. 2005.
17. Ruswana A. Pelepasan Dan Sintesis Hormon. Subbagian Fertilitas Dan Endokrinologi Reproduksi Bagian Obstetri Dan Ginekologi Fakultas Kedokteran UNPAD. Bandung. 2005.
18. Ruswana A. Sintesis, Fungsi dan Interpretasi Pemeriksaan Hormon Reproduksi. Subbagian Fertilitas Dan Endokrinologi Reproduksi Bagian Obstetri Dan Ginekologi Fakultas Kedokteran UNPAD. Bandung. 2005.

19. Ruswana A. Teknik Diagnostik Klinik Kelainan Endokrin. Subbagian Fertilitas Dan Endokrinologi Reproduksi Bagian Obstetri Dan Ginekologi Fakultas Kedokteran UNPAD. Bandung. 2005.
20. Higgins. Parturition, oxytocin, inflammation, myocyte damage and obesity; A study of myometrium and haematological parameters in human pregnancy and labour at term. Obstetrics and Gynaecology School of Medicine University of Glasgow. 2012.
21. Steven T. The role of oxytocin in parturition. BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology. April 2003.
22. Endjun J, Affandi B. Kardiotokografi (KTG). Departemen Obstetri dan Ginekologi, RS Pendidikan RSPAD Gatot Soebroto. Indonesia. 2013
23. Endjun J et al. Standarisasi Pemantauan Kesejahteraan Janin. Departemen Obstetri dan Ginekologi RSPAD Gatot Soebroto Ditkesad Fakultas Kedokteran UPN Veteran. Jakarta. 2006.
24. Kusuma J. Dasar-Dasar Kardiotokografi. Sub bagian Fetomaternal Bagian/SMF Obstetri Dan Ginekology FK UNUD. Denpasar. 2004.
25. Bernstein et al. Optimizing Protocols in Obstetrics. American Congress of Obstetricians and Gynecologists. 2011.
26. Brosens et al. Non-genomic progesterone actions in female reproduction. Human Reproduction Update. 2009. Vol.15, No.1 pp. 119–138.
27. Macones G et al. Management of intrapartum Fetal Heart Rate Tracings. Practice Bulletin ACOG. Clinical Management Guidelines for obstetrician-Gynecologists. November 2010
28. Muliaty D. Directory of services 2014 – 2015, Pemeriksaan Estradiol. Laboratorium Klinik Prodia. Jakarta 2014: 117 – 118.
29. Muliaty D. Directory of services 2014–2015, Pemeriksaan Progesteron. Laboratorium Klinik Prodia. Jakarta. 2014: 261 – 262.
30. Norman et al. Endocrine immune interactions in human parturition. University of Edinburgh Division of Reproductive and Developmental Sciences. 2010.
31. Oliver W et al. Plasma Steroid Concentrations in Maternal and Umbilical Circulation after Spontaneous Onset of Labor. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1980.
32. Patricia et al. A comparison of LMP-based and ultrasound-based estimates of gestational age using linked California livebirth and prenatal screening records, Blackwell Publishing Ltd USA. 2007.
33. Wildman et al. The human progesterone receptor shows evidence of adaptive evolution associated with its ability to act as a transcription factor, Molecular Phylogenetics and Evolution 47. 2008.





# PERBEDAAN EFEKTIFITAS NIFEDIPIN DENGAN ISOKSUPRIN DALAM MENCEGAH PERSALINAN PRETERM

*Efficacy Comparison Between Nifedipine And Isoxuprine In Preventing Preterm Labor*

**Ariadi, Ibnu Sina, Hafni Bachtiar**  
**Bagian Obstetri dan Ginekologi**  
**Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang**

## Abstrak

Persalinan preterm tetap menjadi masalah dalam bidang obstetri maupun perinatology. Hal ini perlu diatasi dengan pemberian tokolitik yang dapat mencegah berlanjutnya proses persalinan yang bermanfaat untuk proses pematangan paru. Isoksuprin yang merupakan golongan dari beta simpatomimetik dan nifedipin yang merupakan golongan dari antagonis kalsium adalah tokolitik yang sering digunakan di Indonesia khususnya di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Penelitian ini merupakan suatu penelitian eksperimental acak terkontrol tersamar tunggal, yang dilakukan untuk mengetahui perbedaan efektifitas nifedipin dengan isoksuprin dalam mencegah persalinan preterm di beberapa rumah sakit di Sumatera Barat. Penelitian ini dilakukan pada wanita hamil yang datang ke IGD kebidanan RSUP Dr. M. Djamil Padang, RSUD Suliki, RST Reksodiwiryo Padang pada periode Agustus 2014 – Januari 2015. Total jumlah wanita yang diikutsertakan dalam perhitungan statistik setelah kriteria inklusi dan eksklusi terpenuhi adalah 30 orang, yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 15 orang pada kelompok penderita yang mendapat terapi nifedipin dan 15 orang pada kelompok yang mendapat terapi isoksuprin untuk selanjutnya dilakukan analisis statistik menggunakan *chi square test*. Efektifitas nifedipin lebih rendah yaitu 80% dibandingkan dengan efektifitas isoksuprin yaitu 93.3%. Hasil analisis statistik dengan *chi-square* tidak didapatkan perbedaan bermakna dari efektifitas nifedipin dengan isoksuprin, hal ini dapat dilihat dari nilai  $p > 0.05$ .

**Kata Kunci:** Nifedipin, Isoksuprin, Persalinan preterm.

## Abstract

Preterm labor is still a major problem in the field of obstetrics and perinatology. Preterm labor needs to be prevented, one of the prevention method is by tocolytic administration which could prevent labor thus providing a chance for lung maturation. Isoxuprine, which is included in beta sympatomymetics group and nifedipine which is a calcium antagonist, are tocolytics which are used frequently in Indonesia especially in RSUP Dr. M. Djamil Padang. This study is a randomized, controlled, single blind experimental trial. Research was carried out to examine the effectiveness of nifedipine and isoxuprine in preventing preterm labor in several hospitals in West Sumatera. This research was conducted among pregnant women which came to RSUP Dr. M. Djamil Padang, RSUD Suliki, RST Reksodiwiryo Padang, within August 2014 -January 2015. The total number which was included in statistical analysis was 30 pregnant women which was decided into 2 groups, 15 samples were in the group that received nifedipine therapy and 15 samples received isoxuprine therapy. A statistical analysis was performed using chi square. The effectivity of nifedipine is 80%, which is lower than isoxuprine effectivity which is 93%. The statistical analysis performed with chi square provide no statistical in the define between the efficacy of nifedipine and isoxuprine ( $p > 0,05$ ).

**Keywords:** *Nifedipine, isoxuprine, preterm labor.*

**Koresponden:** Ibnu Sina, Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang.

## PENDAHULUAN

Persalinan preterm adalah persalinan yang terjadi setelah kehamilan 20 minggu tapi sebelum kehamilan 37 minggu lengkap atau kurang dari 259 hari, terhitung sejak hari pertama siklus haid terakhir, atau dengan berat lahir kurang dari 2500 gram.<sup>1,2,3</sup>

Dilaporkan 25% prematuritas disebabkan oleh komplikasi medis, 30-40% dihubungkan dengan ketuban pecah dini, dan sisanya merupakan ancaman persalinan prematur.<sup>4</sup>

Pada persalinan preterm, proses persalinan terpicu sebelum waktunya. Pencetus keadaan patologis tersebut antara lain infeksi intrauterin, overdistensi uterus, iskemia uteroplasenta, kelainan serviks dan hal-hal lain yang belum dapat dijelaskan. Dari beberapa pencetus di atas infeksi intra uterin menyebabkan 40 % kejadian persalinan preterm.<sup>2,5</sup>

Mekanisme persalinan preterm yang diinduksi oleh infeksi pada dasarnya merupakan suatu reaksi inflamasi yang dipengaruhi oleh faktor maternal dan janin. Invasi bakteri akan menghasilkan produk – produk bakteri berupa fosfolipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), endotoksin dan kolagenase. Produk tersebut akan merangsang kaskade sitokin yang ditandai dengan pembentukan interleukin – 1 (IL – 1), tumor necrosis factor (TNF), interleukin – 6 (IL – 6), interleukin – 8 (IL – 8) oleh makrofag dan sel – sel inflamasi desidua yang teraktivasi.<sup>2,5</sup>

PLA<sub>2</sub> akan menginduksi gliserofosfolipid dari membran sel dan kemudian berubah menjadi asam arakidonat dan selanjutnya merangsang kaskade sitokin untuk menghasilkan prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) melalui jalur COX – 2. Sebenarnya asam arakidonat yang dihasilkan oleh proses tersebut sebagian akan diubah melalui jalur lipoksigenase menjadi leukotrien (LT) dan 5 – hydroxyeicoisatetraenoic acid (5 – HETE) yang kemudian dapat merangsang kontraksi uterus.<sup>2,5</sup>

Platelet activating factor (PAF) merupakan salah satu gliserofosfolipid yang dapat merangsang produksi PGE<sub>2</sub> oleh amnion dan kemudian PGE<sub>2</sub> tersebut akan menginduksi kontraksi uterus. Pada infeksi intrauterin, terdapat produk bakteri berupa endotoksin dan

produk kaskade sitokin berupa IL-1 dan TNF yang akan menghambat degradasi PAF melalui penghambatan enzim PAF-asetilhiroksilase, sehingga produksi PGE<sub>2</sub> akan meningkat.<sup>2,5</sup>

Faktor – faktor lain yang dapat memicu persalinan antara lain aktivasi desidua, dimana lapisan desidua dianggap sebagai lapisan makrofag yang akan terstimulasi saat awitan persalinan terjadi. Sehingga saat persalinan akan dijumpai peningkatan kadar prostaglandin, PAF dan sitokin didalam cairan amnion. Prostaglandin selanjutnya akan meningkatkan pengambilan kalsium intraseluler sehingga kadar kalsium yang dapat dipakai oleh miometrium meningkat dan kemudian akan menyebabkan kontraksi.<sup>2,5</sup>

Sitokin mungkin juga merangsang ekspresi oksitosin dan produksi corticotropin releasing hormon (CRH) dalam decidua. Adanya stres maternal dan fetal juga akan meningkatkan produksi CRH. CRH akan merangsang produksi prostaglandin intra uterin dan mungkin juga bekerja sinergis dengan oksitosin dalam merangsang kontraksi uterus.<sup>2,5,6</sup>

Berbagai penelitian yang membandingkan efektivitas nifedipin dan isoksuprine menyatakan bahwa angka keberhasilan pada kelompok nifedipin adalah 80%, sedangkan pada penelitian lainnya dikatakan bahwa angka keberhasilan pada kelompok isoksuprine adalah 86%. Hal ini tidak berbeda signifikan karena angka keberhasilan antara kedua kelompok ini hampir sama.<sup>7,8</sup>

Nifedipin merupakan suatu dihidropirin yang merupakan kelompok kalsium antagonis yang bekerja dengan menghambat masuknya ion kalsium ke dalam sel melalui saluran lambat yang terdapat dalam membran sel. Antagonis kalsium merupakan relaksan otot polos yang menghambat aktivitas uterus dengan mengurangi influks kalsium melalui kanal kalsium yang bergantung pada voltase.<sup>9,10</sup> Walaupun obat ini merupakan obat antihipertensi yang cukup kuat, namun dalam penelitian Fergusson pada wanita hamil dengan normotensi ternyata nifedipin tidak berpengaruh dalam menurunkan tekanan darah.<sup>11</sup> Dalam beberapa penelitian dilaporkan penggunaan nifedipin dalam terapi persalinan preterm tidak menyebabkan penurunan tekanan darah secara bermakna dan tidak menyebabkan

peningkatan denyut jantung ibu. Penelitian lain melaporkan peningkatan bermakna denyut jantung ibu, penurunan diastolik dan penurunan tekanan arteri rata-rata (*mean arterial pressure*) setelah pemberian oral dan sublingual, namun ini hanya bersifat sementara. Data ini didukung oleh penelitian lain yang menyatakan bahwa khasiat kardiovaskuler penggunaan nifedipin pada wanita normotensi sangat minimal.<sup>9,12</sup>

Isoksuprin merupakan suatu agonis beta adrenergik dan suatu vasodilator yang poten, dan merupakan obat pertama yang dipublikasikan sebagai agen tokolitik untuk mencegah kontraksi uterus. Sejumlah penelitian menunjukkan efektivitas terapeutik dari isoksuprin pada pasien dengan risiko partus prematurus, disertai bukti toleransi yang baik ketika digunakan secara intravena dan oral.<sup>13</sup> Mekanisme kerja isoksuprine dengan cara stimulasi adenil siklase pada sel miometrium. Peningkatan kadar siklim AMP akan menyebabkan hambatan tersedianya kalsium bebas intraseluler yang amat dibutuhkan untuk aktivasi MLCK yang berperan dalam proses fosforilasi miosin agar dapat berinteraksi dengan aktin membentuk aktomiosin dengan akibat timbulnya kontraksi. jadi, kurangnya kadar kalsium intraseluler ini akan menyebabkan terjadinya proses relaksi uterus.<sup>13,14,15,16</sup>

Dari beberapa data yang dijelaskan diatas, isoksuprin dan nifedipin berperan sebagai tokolitik dalam mencegah persalinan preterm dengan mekanisme kerja yang berbeda. Beberapa penelitian mengatakan efektivitas nifedipin lebih baik dibandingkan isoksuprin, sedangkan penelitian lainnya menyatakan bahwa efektivitas isoksuprin lebih baik, namun tidak berbeda signifikan dengan nifedipin.

Konsep penundaan persalinan selama 48 jam berasal dari sebuah *systematic review* dari tokolitik. Dikatakan bahwa penundaan persalinan untuk mengurangi angka kejadian persalinan prematur dan perbaikan dari keluaran bayi. Penundaan selama 24 jam telah disetujui sebagai waktu yang ideal untuk rujukan ke pelayanan kesehatan tersier. Namun, 48 jam dianggap lebih berguna dalam hal ini guna pemberian kortikosteroid.<sup>17</sup> Persalinan preterm sebelum 34 minggu perlu untuk ditahan paling tidak 48 jam, sehingga pemberian kortikosteroid dapat diberikan untuk pematangan paru janin.<sup>8</sup>

## METODE

Penelitian ini merupakan suatu penelitian eksperimental acak terkontrol tersamar tunggal. Penelitian telah dilakukan untuk mengetahui perbedaan efektifitas nifedipin dengan isoksuprin dalam mencegah persalinan preterm di beberapa rumah sakit di Sumatera Barat. Penelitian ini dilakukan pada wanita hamil yang datang ke IGD kebidanan RSUP Dr. M. Djamil Padang, RSUD Suliki, RST Reksodiwiryo Padang pada periode Agustus 2014 – Januari 2015. Total jumlah wanita yang diikutsertakan dalam perhitungan statistik setelah kriteria inklusi dan eksklusi terpenuhi adalah 30 orang, yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 15 orang pada kelompok penderita yang mendapat terapi nifedipin dan 15 orang pada kelompok yang mendapat terapi isoksuprin.

Analisis statistik untuk menilai kemaknaan menggunakan *chi square test* pada *SPSS 18.0 for windows*.

## HASIL

### Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada wanita hamil yang datang ke IGD kebidanan RSUP Dr. M. Djamil Padang, RSUD Suliki, RST Reksodiwiryo Padang pada periode Agustus 2014 – Januari 2015. Total jumlah wanita yang diikutsertakan dalam perhitungan statistik setelah kriteria inklusi dan eksklusi terpenuhi adalah 30 orang, yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 15 orang pada kelompok penderita yang mendapat terapi nifedipin dan 15 orang pada kelompok yang mendapat terapi isoksuprin.

**Tabel 1.** Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

| Karakteristik  | Kelompok                 |                           | p    |
|----------------|--------------------------|---------------------------|------|
|                | Nifedipin<br>(Mean ± SD) | Isoksuprin<br>(Mean ± SD) |      |
| Usia           | 27.67 ± 7.27             | 27.67 ± 7.42              | 1.00 |
| Paritas        | 2.20 ± 1.37              | 1.73 ± 0.88               | 0.28 |
| Usia Kehamilan | 32.33 ± 1.91             | 33.07 ± 1.53              | 0.26 |

Berdasarkan karakteristik usia responden pada tabel.3 didapatkan nilai rerata usia kelompok penderita yang mendapat nifedipin lebih rendah dibandingkan dengan nilai rerata pada kelompok penderita yang mendapat isoksuprin didapatkan ( $27.67 \pm 7.27 : 27.67 \pm 7.42$ ). Secara statistik hal ini menunjukkan bahwa perbedaan usia pada penderita yang mendapat nifedipin setara dengan penderita yang mendapat isoksuprin, hal ini terlihat dari nilai  $p > 0.05$ .

Berdasarkan karakteristik paritas pada tabel.1 didapatkan nilai rerata paritas kelompok penderita yang mendapat nifedipin lebih tinggi dibandingkan dengan nilai rerata pada kelompok penderita yang mendapat isoksuprin didapatkan ( $2.20 \pm 1.37 : 1.73 \pm 0.88$ ). Secara statistik hal ini menunjukkan bahwa perbedaan paritas pada penderita yang mendapat nifedipin setara dengan penderita yang mendapat isoksuprin, hal ini terlihat dari nilai  $p > 0.05$ .

Berdasarkan karakteristik usia kehamilan didapatkan nilai rerata usia kehamilan penderita yang mendapat nifedipin lebih rendah dibandingkan dengan nilai rerata pada kelompok penderita yang mendapat isoksuprin didapatkan ( $32.33 \pm 1.91 : 33.07 \pm 1.53$ ). Secara statistik hal ini menunjukkan bahwa perbedaan usia kehamilan pada penderita yang mendapat nifedipin setara dengan penderita yang mendapat isoksuprin, hal ini terlihat dari nilai  $p > 0.05$ .

**Perbedaan efektifitas nifedipin dengan isoksuprin dalam mencegah persalinan preterm**

**Tabel 2.** Perbedaan Efektifitas Nifedipin Dengan Isoksuprin Dalam Mencegah Persalinan Preterm.

|                   | Berhasil   | Tidak Berhasil | p    |
|-------------------|------------|----------------|------|
| <b>Nifedipin</b>  | 12 (80%)   | 3 (20%)        | 0,59 |
| <b>Isoksuprin</b> | 14 (93,3%) | 1 (6,7%)       |      |

Efektifitas nifedipin lebih rendah yaitu 80% dibandingkan dengan efektifitas isoksuprin yaitu 93.3%. Hasil analisis statistik dengan *chi-square* tidak didapatkan perbedaan bermakna dari efektifitas nifedipin dengan isoksuprin, hal ini dapat dilihat dari nilai  $p > 0.05$ .

**DISKUSI**

Setelah dilakukan analisa dengan *chi-square test* terhadap sampel penderita yang mendapat nifedipin dan penderita yang mendapat isoksuprin menunjukkan bahwa terdapat kecenderungan keberhasilan terapi pada kelompok yang mendapat isoksuprin dibandingkan dengan kelompok yang mendapat nifedipin. Namun secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ) Efektifitas nifedipin lebih rendah yaitu 80% dibandingkan dengan efektifitas isoksuprin yaitu 93.3% yaitu  $p = 0,59$ .

Sebelumnya sudah ada juga penelitian yang membandingkan efektifitas nifedipin dengan isoksuprin dalam mencegah persalinan preterm. Namun pada dengan penelitian Ganla KM, dkk tahun 1999 di India mendapatkan angka keberhasilan pada kelompok yang mendapatkan nifedipin adalah 88% lebih cenderung berhasil dibandingkan dengan kelompok yang mendapatkan isoksuprin yaitu 76%. Namun hal ini tidak berbeda signifikan karena angka keberhasilan antara kedua kelompok ini hampir sama.<sup>18</sup>

Giorgino FL, dkk, 2010 menyimpulkan dalam suatu *systematic review* bahwa isoksuprin efektif dalam pencegahan persalinan preterm sebagai tokolitik. Walaupun secara keseluruhan angka keberhasilan isoksuprin pada penelitian ini lebih tinggi dari pada angka keberhasilan isoksuprin pada penelitian Ganla KM dkk, hal ini menunjukkan tidak ada diantara nifedipin dan isoksuprin yang lebih superior dalam upaya pencegahan persalinan preterm sebagai tokolitik yang mungkin disebabkan cara kerja oleh kedua golongan tokolitik tersebut berbeda-beda. Tan TC, dkk, 2006, menyatakan bahwa penggunaan dari agen tokolitik bersifat individual dan berdasarkan kondisi maternal, efek samping potensial serta usia kehamilan.

Kekuatan penelitian ini adalah didaptkannya kecenderungan keberhasilan terapi pada kelompok yang mendapatkan isoksuprin. Hal ini selaras dengan Beberapa penelitian besar dan meta analisis yang menyatakan bahwa beta simpatomimetik superior terhadap agen tokolitik lainnya untuk menghambat kontraksi uterus dan memperpanjang masa kehamilan.<sup>13</sup>



Kelemahan pada penelitian ini yaitu secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna ( $p > 0,05$ ). Hal ini menunjukkan tidak ada diantara nifedipin dan isoksuprin yang lebih superior dalam upaya pencegahan persalinan preterm sebagai tokolitik yang mungkin disebabkan cara kerja oleh kedua golongan tokolitik tersebut berbeda-beda dan penggunaan dari agen tokolitik bersifat individual.

## KESIMPULAN

Efektifitas nifedipin dalam mencegah persalinan preterm yaitu 80%, sementara efektifitas isoksuprin dalam mencegah persalinan preterm yaitu 93.3%. Terdapat kecenderungan keberhasilan terapi pada kelompok yang mendapat isoksuprin dibandingkan dengan kelompok yang mendapat nifedipin.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Iams JD. *Prematurity: Prevention and Treatment*. In: Queenan JT, Editor. *Management of High Risk Pregnancy*. 3<sup>rd</sup> edition. Boston: Blackwell Scientific Publication, 2004: p. 464-70.
2. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap II LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Preterm Labor*. Williams obstetrics. 23<sup>rd</sup> ed. McGraw Hill Inc, 2010.
3. Edward R. *Preterm Labor*, Medicine Journal April 9, 2002 Vol 3. Number 4.
4. Gaziano EP. *Preterm Labor A Frame for Appraising Risk*, Primary Care Problems, The Journal of Allina. Vol.6/ No 3/ 2007.
5. Husslein P, Lamont R, editors. *Strategies to prevent the morbidity and mortality associated with prematurity*. Br J Obstet Gynaecol 2003;110:1-135.
6. Rush AO, dkk. *The Clinical Efficacy of Oral Tocolytic Theraphy*. American Journal of Obstetrics and Gynecology vol 175/ No. 4/ 2006.
7. Takagi K, dkk. *Is Long-term Tocolysis Effective for Threatened Premature Labour?*. The Journal of International Medical Research. 2009; 37: 227 – 239.
8. Singh N, dkk. *Comparative Study of Nifedipine and Isoxpurine as Tocolytics for Preterm Labor*. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India. ( September – October 2011) 61(5): 512 -515.
9. Winkjosastro H, dkk. *Kelainan dalam lamanya kehamilan*. Dalam Saifuddin AB, Rachimhadhi T. Ilmu Kebidanan Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirihardjo; 2009: 312-7.
10. Winarta IM. *Peranan Antagonis Kalsium Sebagai Tokolitik*. Lab/SMF Ilmu Kebidanan dan Penyakit Kandungan FK UNUD/RS Sanglah. Denpasar. 2002.
11. Ferguson JE, dkk. *A Comparison of Tocolysis with Nifedipin and Ritodrin : Analysis of Efficacy and Maternal , Fetal and Neonatal Outcome*, Am J Obstet Gynecol 2000; 163: 105-11.
12. Ray D, dkk. *Calcium Channel Blocker*. Kaiser Permanente Medical Center Santa Clara, California, Clin Obstet Gynecol. 2005; 38: 713 -721.
13. Giorgino FL, dkk. *Use of Isoxsuprine Hydrochloride as A Tocolytic Agent in The Treatment of Preterm Labour: A Systematic Review of Previous Literature*. Arzneimittelforschung 2010; 60(7): 415-420.
14. Djuanda I. *Perbandingan efektifitas nifedipin dan isoksuprine dalam menghambat proses persalinan prematur di RSUD Dr. Soetomo Surabaya*. (Tesis). Lab./ UPF Ilmu kebidanan dan Penyakit kandungan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD Dr. Soetomo; Surabaya, 2005.
15. Lucka MJM, dkk. *Intracellular calcium store and agonist – induced contraction in isolated human myometrium*. Am J Obstet Gynecol 2009, 181: 468-76.
16. Magee LA, dkk. *The Safety of Calcium Channel Blocker in Human Pregnancy: A Prospective, Multicenter Cohort Study*. Am J Obstet Gynecol 2006; 174: 823 – 8.
17. Keirse MJNC. *New Perspectives for the effective treatment of preterm labor*. Am J Obstet Gynecol 2005; 173: 618-28.



18. Ganla KM, dkk. *A prospective comparison of nifedipin and isoxsuprine for tocolysis*. Available from bhj. journal. 2004; 4102.

# PERBEDAAN PERUBAHAN TEMUAN LABORATORIS PADA SAAT STABILISASI ANTARA PREEKLAMPSIA BERAT/ EKLAMPSIA YANG MENGALAMI DAN YANG TIDAK MENGALAMI PERBAIKAN PADA 24 JAM POSTPARTUM

*The Difference of Laboratorial Finding Gain Score within Stabilization Period between Improved and Unimproved Severe Preeclampsia/eclampsia at 24 hours Postpartum*

**Hudila Rifa Karmia, Yusrawati, Hafni Bachtiar**  
Bagian Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

## Abstrak

Hipertensi yang merupakan komplikasi kehamilan masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas maternal dan fetus. Sebagian besar morbiditas ini dihubungkan dengan preeklampsia. Setiap organ dapat dikenai atau terganggu fungsinya tanpa harus terjadi gangguan vaskuler (hipertensi) dan gangguan neurologi (kejang). Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan perubahan (*gain score*) temuan laboratoris fungsi he-mostasis (Trombosit, PT, APTT dan D-dimer), fungsi ginjal (ureum, kreatinin, rasio ureum/ kreatinin) dan fungsi hepar (LDH, SGPT, SGOT, albumin, dan globulin) dalam periode stabilisasi antara kasus preeklampsia berat/eklampsia yang mengalami perbaikan dengan yang tidak mengalami perbaikan. Penelitian ini merupakan penelitian analitik komparatif dengan desain *cross sectional*, yang dilaksanakan di RS M.Djamil Padang Agustus-Desember 2014. Sampel adalah 32 kasus preeklampsia berat/eklampsia yang terdiri dari 16 kasus yang mengalami perbaikan dan 16 kasus yang tidak mengalami perbaikan. Kemudian dilakukan analisis statistik menggunakan uji-t dengan batas kemaknaan  $p=0,05$ . Didapatkan dalam periode stabilisasi, terjadi kenaikan trombosit dan penurunan LDH pada kelompok yang mengalami perbaikan, sedangkan pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan terjadi sebaliknya. Ada kecenderungan pemendekan PT, penurunan SGPT dan SGOT pada kelompok yang mengalami perbaikan, sedangkan pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan sebaliknya.

**Kata kunci:** preeklampsia berat/eklampsia, stabilisasi, perubahan temuan laboratoris

## Abstract

Hypertension is one of pregnancy complication as the main cause of maternal and fetal morbidity and mortality. Most of morbidity was caused by preeclampsia in which many organ functions was targeted without disrupting vascular (hypertension) and neurologic (seizure) function. This research was done to assess gain score difference of laboratorial finding about hemostasis function (trombocyte, PT, aPTT, D-dimer), renal function (ureum, creatinin, ureum/creatinin ratio) and liver function (LDH, SGPT, SGOT, albumin, globulin) between improved and unimproved severe preeclampsia/eclampsia. The study was a comparative analytic one with cross sectional design, con-ducted at M.Djamil Hospital Padang from Agustus-December 2014. The sample was 32 severe preeclampsia/eclampsia cases which consist of 16 improved cases and 16 unim-proved cases. Statistical analytic was done using T-test. Within stabilization period, there is an increase of trombocyte and decrease of LDH of improved group, and vice versa for unimproved group, there is a tendency of increasing PT, SGPT and SGOT of improved group, and vice versa for unimproved group.

**Keywords:** severe preeclampsia/eclampsia, stabilization, gain score laboratory finding.

**Koresponden:** Hudila Rifa Karmia, Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang.

## PENDAHULUAN

Hipertensi yang merupakan komplikasi kehamilan masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas maternal dan fetus, terutama di negara kurang berkembang. Sebagian besar morbiditas ini dihubungkan dengan preeklampsia, yaitu kelainan di mana tekanan darah yang tinggi merupakan satu aspek dari penyakit ini yang menimbulkan efek merusak berbagai sistem organ.<sup>1</sup>

Penyakit yang saat ini dikenal dengan preeklampsia telah dikenal sejak lama, yakni sejak tahun 2200 SM di Mesir, walaupun pada saat itu belum memakai istilah preeklampsia/eklampsia. Adanya hipertensi yang menyertai pasien hamil dengan proteinuria atau kejang baru diketahui setelah adanya penemuan sphygmomanometer tahun 1875. Semenjak diketahui bahwa pada pasien hamil yang mengalami edema, proteinuria atau kejang selalu didapatkan hipertensi, maka sejak saat itu sampai sekarang hipertensi dan kelainan neurologi (kejang) menjadi fokus utama dalam membicarakan penyakit ini, baik dalam menjelaskan patofisiologi, klasifikasi, diagnosis, penatalaksanaan, maupun prognosis<sup>1</sup>. Bahkan selanjutnya penyakit ini telah digolongkan ke dalam hipertensi dalam kehamilan.<sup>2,3,4,5</sup>

Dewasa ini patofisiologi preeklampsia dianggap karena adanya kerusakan dan disfungsi endotel, yang memicu timbulnya maternal syndrome. Setiap organ dapat dikenai atau terganggu fungsinya tanpa harus terjadi gangguan vaskuler (hipertensi) dan gangguan neurologi (kejang) terlebih dahulu; artinya akan terdapat berbagai manifestasi pada penyakit ini (*protean syndrome*). Mekanisme patofisiologi dapat terjadi pada organ manapun (sistem kardiovaskuler, sistem hematologi, ginjal, hepar, otak dan mata). Gejala yang muncul pada masing masing individu pun berbeda beda; beberapa sistem organ ada yang lebih dominan dipengaruhi oleh organ lainnya.<sup>6</sup> Sibai (2011) mengemukakan bahwa sindroma preeklampsia ini meliputi vasokonstriksi, hemokonsentrasi, iskemia plasenta, ginjal, hepar, dan otak. Dengan demikian ada lima sistem yang utama dikenai pada maternal, yaitu sistem vaskuler, hematologi/hemostasis, ginjal, hepar, dan otak (neurologik).<sup>5</sup>

Meski diakui bahwa terapi utama preeklampsia/eklampsia adalah pengeluaran plasenta, dan preeklampsia/eklampsia merupakan *protean syndrome*, namun penatalaksanaan penyakit ini masih berfokus pada penurunan tekanan darah dan mencegah/mengatasi kejang<sup>7</sup>. Di RS M. Djamil Padang dilakukan stabilisasi selama 4-6 jam (dengan pemberian antihipertensi dan anti kejang) sebelum dilanjutkan ke terminasi kehamilan<sup>8</sup>. Pemberian anti kejang (magnesium sulfat) diberikan sampai 24 jam postpartum<sup>7</sup>. Merujuk pada patofisiologi yang dianut dewasa ini bahwa setiap organ dapat dikenai atau terganggu fungsinya tanpa harus terjadi gangguan vaskuler (hipertensi) dan gangguan neurologi (kejang) terlebih dahulu, dan di sisi lain penatalaksanaan penyakit ini masih berfokus pada penurunan tekanan darah dan mencegah/mengatasi kejang, maka timbul pertanyaan, *pertama* “apakah dengan pengendalian efek pada vaskuler (pengendalian tekanan darah) dan pengendalian efek neurologis (mencegah/mengatasi kejang), efek pada organ lain, terutama sistem hemo-stasis, ginjal dan hepar (yang dinilai secara objektif melalui temuan laboratoris) ikut terkendali atau tetap progresif”; dan *kedua* “apakah temuan laboratoris atau progresivitas efek pada sistem hemostatis, ginjal dan hepar itu berbeda antara kasus preeklampsia berat/eklampsia yang mengalami perbaikan dan yang tidak mengalami perbaikan pada 24 jam postpartum (pada saat terapi magnesium sulfat dihentikan)”. Sehubungan dengan itu penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui apakah ada perbedaan perubahan (*gain score*) temuan laboratoris yang menggambarkan fungsi hemostasis (Trombosit, PT, APTT dan D-dimer), fungsi ginjal (ureum, kreatinin, rasio ureum/kreatinin) dan fungsi hepar (LDH, SGPT, SGOT, albumin, dan globulin) dalam periode stabilisasi antara kasus preeklampsia berat/eklampsia yang mengalami perbaikan dengan yang tidak mengalami perbaikan.

## METODE

Penelitian observasional dengan disain *cross sectional* ini merupakan penelitian komparasi (analitis numerik tidak berpasangan)<sup>9</sup>. Penelitian dilaksanakan di SMF Kebidanan dan Kandungan RS.M.Djamil Padang mulai Agustus 2014.

Populasi penelitian adalah semua kasus yang didiagnosis preeklampsia berat/eklam-psiya yang dirawat (sampai 24 jam pospartum) Mengacu pada jenis pene-litian<sup>9</sup>, didapat 16 sampel yang menga-lami perbaikan dan 16 sampel yang tidak mengalami perbaikan. Sampel di-anggap mengalami perbaikan bila pada 24 jam pospartum didapatkan MAP <105 mmHg; dianggap tidak menga-lami perbaikan bila tidak mencapai MAP < 105 mmHg, atau terjadi kejang atau kematian dalam 24 jam pospar-tum. Dihitung perubahan temuan (*gain score*) laboratoris setelah dan sebelum stabilisasi untuk kedua kelompok. *Gain score* yang (+) berarti ada peningkatan dan *gain score* yang (-) berarti ada pe-nurunan. Uji beda rerata *gain score* menggunakan uji-t dengan batas ke-maknaan p=0,05.

## HASIL

Perubahan temuan laboratoris terlihat pada tabel-tabel berikut

**Tabel 1.** Beda Perubahan Temuan Trombosit

|        | Perbaikan (+) | Perbaikan (-) | p     | Signifikansi |
|--------|---------------|---------------|-------|--------------|
| Rerata | 40,0000       | -5,2500       | 0,016 | S            |
| SD     | 39,6535       | 58,9151       |       |              |

Dari tabel 1 terlihat bahwa kenaikan kadar trombosit pada kelompok yang mengalami perbaikan sebesar  $(40,0000 \pm 39,65350) \times 10^3/\text{ml}$  dan pada kelom-pok yang tidak mengalami perbaikan sebesar  $(-5,2500 \pm 58,91519) \times 10^3/\text{ml}$  (terjadi penurunan). Kedua hasil ini berbeda bermakna dengan p=0,016.

**Tabel 2.** Beda Perubahan Temuan PT

|        | Perbaikan (+) | Perbaikan (-) | P     | Signifikansi |
|--------|---------------|---------------|-------|--------------|
| Rerata | -0,1438       | 0,0375        | 0,704 | TS           |
| SD     | 1,08257       | 1,54871       |       |              |

Dari tabel 2 terlihat bahwa kenaikan PT pada kelompok yang mengalami perbaikan sebesar  $(-0,1438 \pm 1,08257)$  detik (terjadi pemendekan PT) dan pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan sebesar  $(0,0375 \pm 1,54871)$  detik (terjadi pemanjangan PT). Kedua hasil ini tidak berbeda bermakna de-ngan p=0,074.

**Tabel 3.** Beda Perubahan Temuan APTT

|        | Perbaikan (+) | Perbaikan (-) | P     | Signifikansi |
|--------|---------------|---------------|-------|--------------|
| Rerata | -,2750        | 1,5500        | 0,260 | TS           |
| SD     | 3,93844       | 4,99039       |       |              |

Dari tabel 3 terlihat bahwa kenaikan APTT pada kelompok yang mengalami perbaikan sebesar  $(-,2750 \pm 3,93844)$  detik (terjadi pemendekan PT) dan pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan sebesar  $(1,5500 \pm 4,99039)$  detik (terjadi pemanjangan APPT). Kedua hasil ini tidak berbeda bermak-na dengan p=0,260.

**Tabel 4.** Beda Perubahan Temuan D-dimer

|        | Perbaikan (+) | Perbaikan (-) | P     | Signifikansi |
|--------|---------------|---------------|-------|--------------|
| Rerata | 0,3188        | 0,7125        | 0,521 | TS           |
| SD     | 1,34026       | 2,01821       |       |              |

Dari tabel 4 terlihat bahwa kenaikan kadar D-dimer pada kelompok yang mengalami perbaikan sebesar  $(0,3188 \pm 1,34026)$  ug/L dan pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan sebe-sar  $(0,7125 \pm 2,01821)$  ug/L. Kedua hasil ini tidak berbeda bermakna dengan p=0,521.

**Tabel 5.** Beda Perubahan Temuan Ureum

|        | Perbaikan (+) | Perbaikan (-) | P     | Signifikansi |
|--------|---------------|---------------|-------|--------------|
| Rerata | 10,6250       | 1,3750        | 0,194 | TS           |
| SD     | 17,5608       | 21,6452       |       |              |

Dari tabel 5 terlihat bahwa kenaikan kadar ureum pada kelompok yang me-ngalami perbaikan sebesar  $(10,6250 \pm 17,56085)$  mg/dl dan pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan sebe-sar  $(1,3750 \pm 21,64525)$  mg/dl. Kedua hasil ini tidak berbeda bermakna de-ngan p=0,194.

**Tabel 6.** Beda Perubahan Temuan Kreatinin

|        | Perbaikan (+) | Perbaikan (-) | P     | Signifikansi |
|--------|---------------|---------------|-------|--------------|
| Rerata | 0,0875        | 0,2063        | 0,459 | TS           |
| SD     | 17,6656       | 11,7029       |       |              |

Dari tabel 6 terlihat bahwa kenaikan kadar kreatinin pada kelompok yang mengalami

perbaikan sebesar  $(0,0875 \pm 0,37925)$  mg/dl dan pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan sebesar  $(0,2063 \pm 0,50658)$  mg/dl. Kedua hasil ini tidak berbeda bermakna dengan  $p=0,459$ .

**Tabel 7.** Beda Perubahan Temuan Rasio Ureum/ Kreatinin

|        | Perbaikan (+) | Perbaikan (-) | p     | Signifikansi |
|--------|---------------|---------------|-------|--------------|
| Rerata | 10,2125       | 1,9875        | 0,131 | TS           |
| SD     | 17,6656       | 11,7029       |       |              |

Dari tabel 7 terlihat bahwa kenaikan rasio ureum/kreatinin pada kelompok yang mengalami perbaikan sebesar  $(10,2125 \pm 17,66567)$  dan pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan sebesar  $(1,9875 \pm 11,70293)$ . Kedua hasil ini tidak berbeda bermakna dengan  $p=0,131$ .

**Tabel 8.** Beda Perubahan Temuan LDH

|        | Perbaikan (+) | Perbaikan (-) | p     | Signifikansi |
|--------|---------------|---------------|-------|--------------|
| Rerata | -83,875       | 102,562       | 0,030 | S            |
| SD     | 307,282       | 59,0005       |       |              |

Dari tabel 8 terlihat bahwa kenaikan kadar LDH pada kelompok yang mengalami perbaikan sebesar  $(-83,8750 \pm 307,28225)$  u/L (terjadi penurunan) dan pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan sebesar  $(102,5625 \pm 59,00053)$  u/L. Kedua hasil ini berbeda bermakna dengan  $p=0,030$ .

**Tabel 9.** Beda Perubahan Temuan SGPT

|        | Perbaikan (+) | Perbaikan (-) | p     | Signifikansi |
|--------|---------------|---------------|-------|--------------|
| Rerata | -4,0625       | 10,1875       | 0,053 | TS           |
| SD     | 26,2639       | 10,6909       |       |              |

Dari tabel 9 terlihat bahwa kenaikan kadar SGPT pada kelompok yang mengalami perbaikan sebesar  $(-4,0625 \pm 26,26396)$  u/L (terjadi penurunan) dan pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan sebesar  $(10,1875 \pm 10,69092)$  u/L. Kedua hasil ini berbeda bermakna dengan  $p=0,053$ .

**Tabel 10.** Beda Perubahan Temuan SGOT

|        | Perbaikan (+) | Perbaikan (-) | P     | Signifikansi |
|--------|---------------|---------------|-------|--------------|
| Rerata | -0,0125       | 10,7500       | 0,063 | TS           |
| SD     | 95,3888       | 8,25025       |       |              |

Dari tabel 10 terlihat bahwa kenaikan kadar SGOT pada kelompok yang mengalami perbaikan sebesar  $(-0,0125 \pm 95,38883)$  u/L (terjadi penurunan) dan pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan sebesar  $(10,7500 \pm 8,25025)$  u/L. Kedua hasil ini berbeda tidak bermakna dengan  $p=0,063$ .

**Tabel 11.** Beda Perubahan Temuan Albumin

|        | Perbaikan (+) | Perbaikan (-) | P     | Signifikansi |
|--------|---------------|---------------|-------|--------------|
| Rerata | 0,0125        | -0,1500       | 0,217 | TS           |
| SD     | 0,42091       | 0,29665       |       |              |

Dari tabel 11 terlihat bahwa kenaikan kadar albumin pada kelompok yang mengalami perbaikan sebesar  $(0,0125 \pm 0,42091)$  g/dl dan pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan sebesar  $(-0,1500 \pm 0,29665)$  g/dl (terjadi penurunan). Kedua hasil ini berbeda tidak bermakna dengan  $p=0,217$ .

**Tabel 12.** Beda Perubahan Temuan Globulin

|        | Perbaikan (+) | Perbaikan (-) | P     | Signifikansi |
|--------|---------------|---------------|-------|--------------|
| Rerata | -0,1563       | -0,4500       | 0,067 | TS           |
| SD     | 0,36873       | 0,49531       |       |              |

Dari tabel 12 terlihat bahwa kenaikan kadar globulin pada kelompok yang mengalami perbaikan sebesar  $(-0,1563 \pm 0,36873)$  g/dl (terjadi penurunan) dan pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan sebesar  $(-0,4500 \pm 0,49531)$  g/dl (terjadi penurunan). Kedua hasil ini berbeda tidak bermakna dengan  $p=0,617$ .

## DISKUSI

### Trombosit

Dari tabel 1 terlihat bahwa terjadi kenaikan kadar trombosit sebesar  $40 \times 10^3/\text{ml}$  pada kelompok yang mengalami perbaikan. Kenaikan kadar trombosit ini lebih besar secara bermakna



( $p=0,016$ ) dibanding kenaikan kadar trombo-sit pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan yang besarnya  $-5,25 \times 10^3/\text{ml}$  (terjadi penurunan kadar trombosit).

Menurut Kenny, Baker, and Cunningham (2009), pada preek-lampsia/eklampsia terjadi penurunan-anjumlah dan pemendekan usia trombosit yang bermakna, dan ini ada hubungannya dengan faktor ekstrinsik (kerusakan endotel yang mengaktifasi trombosit). Kerusakan endotel memicu terjadinya agregasi trombosit, dan setiap agregasi trombosit menyebabkan makin berkurangnya trombosit<sup>10</sup>. Oleh sebab itu semakin berat atau berlanjutnya kerusakan endotel menyebabkan semakin banyak trombosit terpakai dan semakin berkurang jumlah/kadar trombo-sit. Pada penelitian ini terlihat bahwa kadar trombosit semakin menurun pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan. Hal itu disebabkan karena berlanjutnya atau semakin beratnya kerusakan endotel. Sedangkan pada kelompok yang mengalami perbaikan hal yang demikian tidak terjadi.

#### PT

Dari tabel 2 terlihat bahwa terjadi kenaikan PT sebesar  $-0,1438$  detik (pemendekan PT) pada kelompok yang mengalami perbaikan. Kenaikan PT ini lebih kecil dibanding kenaikan PT pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan yang besarnya  $0,0375$  detik, namun tidak bermakna secara statistik ( $p=0,074$ ).

Menurut Kenny, Baker, and Cunningham (2009), pada preek-lampsia/eklampsia kaskade koagulasi terganggu akibat gangguan fungsi protein-protein regulator, aktivitas antitrombin-III yang berkurang, kadar protein S dan C yang berkurang, dan trombofilia. Gangguan kaskade koagulasi juga bisa terjadi sebagai akibat lanjut banyaknya terpakai faktor pembekuan<sup>10</sup>. Pada penelitian ini kecenderungan ke arah yang demikian terlihat dengan semakin memanjangnya PT pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan, sedangkan pada kelompok yang mengalami perbaikan justru terjadi pemendekan PT.

#### APTT

Dari tabel 3 terlihat bahwa terjadi kenaikan APTT sebesar  $-0,2750$  detik (pemendekan APTT) pada kelompok yang mengalami perbaikan. Kenaikan APTT ini lebih kecil dibanding kenaikan APTT pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan yang besarnya  $1,55$  detik, namun tidak bermakna secara statistik ( $p=0,260$ ).

Menurut Kenny, Baker, and Cunningham (2009) pada preeklampsia/ eklampsia terjadi gangguan kaskade koagulasi akibat gangguan fungsi protein-protein regulator, aktivitas antitrombin-III yang berkurang, kadar protein S dan C yang berkurang, dan trombofilia. Gangguan kaskade koagulasi juga bisa terjadi sebagai akibat lanjut banyaknya terpakai faktor pembekuan<sup>10</sup>. Pada penelitian ini kecenderungan ke arah yang demikian terlihat dengan semakin memanjangnya APTT pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan, sedangkan pada kelompok yang mengalami perbaikan justru terjadi pemendekan APTT.

#### D-dimer

Dari tabel 4 terlihat bahwa terjadi kenaikan kadar sebesar  $0,3188$  ug/L pada kelompok yang mengalami perbaikan. Kenaikan kadar D-dimer ini lebih kecil dibanding kenaikan kadar D-dimer pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan yang besarnya  $0,7125$  ug/L, namun tidak bermakna secara statistik ( $p=0,521$ ).

Menurut Kenny, Baker, and Cunningham (2009) pada preek-lampsia/eklampsia terjadi gangguan proses fibrinolisis akibat berkurangnya fibrinogen, berkurangnya *tissue plasminogen activator*, dan peningkatan PAI-1. Derajat proses fibrinolisis antara lain dapat dilihat dari kadar D-dimer<sup>10</sup>. Secara tidak langsung D-dimer menggambarkan aktifnya pembentukan trombus akibat proses koagulasi. Pada preeklampsia yang proses koagulasinya aktif akibat dipicu kerusakan endotel, maka akan didapatkan kadar D-dimer yang meningkat. Pada penelitian ini kecenderungan ke arah yang demikian terlihat dengan semakin meningkatnya kadar D-dimer pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan dibandingkan peningkatan D-dimer pada kelompok yang mengalami perbaikan.

## Ureum

Dari tabel 5 perihal kadar ureum terlihat bahwa terjadi kenaikan kadar sebesar 10,6250 mg/dl pada kelompok yang mengalami perbaikan. Kenaikan kadar ureum ini lebih besar dibanding kenaikan kadar ureum pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan yang besarnya 1,3750 mg/dl, namun tidak bermakna secara statistik ( $p=0,194$ ).

Pada preeklampsia terjadi glomerular endoteliosis. Ada korelasi yang bermakna antara peningkatan volume glomerulus dengan beratnya endoteliosis<sup>11</sup>. Gangguan pada glomerulus berdampak pada glomerular filtration rate (GFR). Tingkat GFR antara lain dapat dilihat dari pemeriksaan ureum dan kreatinin<sup>1</sup>. Dengan demikian pada pasien preeklampsia/eklampsia yang berat dapat terjadi peningkatan ureum maupun kreatinin. Pada penelitian ini tidak ditemukan perbedaan yang bermakna peningkatan kadar ureum antara kelompok yang mengalami perbaikan dengan yang tidak mengalami perbaikan. Hal itu mungkin disebabkan peningkatan ureum tidak hanya disebabkan oleh kerusakan ginjal, tapi kondisi prerenal juga bisa menyebabkan hal yang demikian. Kondisi prerenal tersebut tidak terpantau dalam penelitian ini, dan sekaligus merupakan kelemahan penelitian ini.

## Kreatinin

Dari tabel 6 terlihat bahwa terjadi kenaikan kadar sebesar 0,0875 mg/dl pada kelompok yang mengalami perbaikan. Kenaikan kadar kreatinin ini lebih kecil dibanding kenaikan kadar kreatinin pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan yang besarnya 0,2063 mg/dl, namun tidak bermakna secara statistik ( $p=0,459$ ).

Pada preeklampsia terjadi glomerular endoteliosis. Ada korelasi yang bermakna antara peningkatan volume glomerulus dengan beratnya endoteliosis<sup>11</sup>. Gangguan pada glomerulus berdampak pada glomerular filtration rate (GFR). Tingkat GFR antara lain dapat dilihat dari pemeriksaan ureum dan kreatinin<sup>1</sup>. Dengan demikian pada pasien preeklampsia/eklampsia yang berat dapat terjadi peningkatan ureum maupun kreatinin. Pada penelitian ini

ada kecenderungan peningkatan kadar kreatinin yang lebih besar pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan dibanding kelompok yang mengalami perbaikan. Hal yang demikian telah sesuai dengan teori yang ditemui dalam kepustakaan.

## Rasio Ureum/Kreatinin

Dari tabel 7 terlihat bahwa terjadi kenaikan rasio sebesar 10,2125 pada kelompok yang mengalami perbaikan. Kenaikan rasio ini lebih besar dibanding kenaikan rasio ureum/kreatinin pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan yang besarnya 1,9875, namun tidak bermakna secara statistik ( $p=0,131$ ).

Pada preeklampsia terjadi glomerular endoteliosis. Ada korelasi yang bermakna antara peningkatan volume glomerulus dengan beratnya endoteliosis<sup>11</sup>. Gangguan pada glomerulus berdampak pada glomerular filtration rate (GFR). Tingkat GFR antara lain dapat dilihat dari pemeriksaan ureum dan kreatinin<sup>1</sup>. Dengan demikian pada pasien preeklampsia/eklampsia yang berat dapat terjadi peningkatan ureum maupun kreatinin. Pada preeklampsia berat/eklampsia yang berat dapat terjadi volume sirkulasi yang kurang (sejenis kondisi prerenal) yang berdampak pada penurunan renal blood flow (RBF). Penurunan RBF menyebabkan peningkatan kadar ureum lebih menonjol sehingga bisa ditemukan rasio ureum/kreatinin meningkat. Pada penelitian ini tidak ditemukan perbedaan yang bermakna peningkatan rasio ureum/kreatinin antara kelompok yang mengalami perbaikan dengan yang tidak mengalami perbaikan. Hal itu mungkin disebabkan peningkatan ureum tidak hanya disebabkan oleh kerusakan ginjal, tapi kondisi prerenal juga bisa menyebabkan hal yang demikian. Kondisi prerenal tersebut tidak terpantau dalam penelitian ini, dan sekaligus merupakan kelemahan penelitian ini.

## LDH

Dari tabel 8 terlihat bahwa terjadi kenaikan kadar sebesar 83,8750 ug/L pada kelompok yang mengalami perbaikan. Kenaikan kadar LDH ini lebih kecil secara bermakna ( $p=0,030$ ) dibanding

kenaikan kadar LDH pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan yang besarnya 102,5625 ug/L.

Menurut Lindheimer, et al, (2009), gangguan hepar sering ditemui pada sindroma preeklamp-sia. Lesi pada hepar menyebabkan terganggunya fungsi hepar, terutama fungsi enzimatis disamping fungsi lainnya<sup>1</sup>. Dengan demikian pada preeklampsia berat/eklampsia dapat ditemui peningkatan enzim hepar dan gangguan fungsi hepar lainnya. Pada penelitian ini ditemukan peningkatan kadar LDH yang lebih menonjol pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan. Hal yang demikian telah sesuai dengan apa yang dikemukakan dalam kepustakaan. Di samping itu peningkatan LDH tidak hanya terjadi karena gangguan fungsi hepar, tapi juga dihasilkan dari kerusakan membrana sel, baik karena hemolisis maupun kerusakan sel lain seperti endotel. Kondisi seperti demikian dapat terjadi pada preeklampsia berat/eklampsia.

#### **SGPT**

Dari tabel 9 terlihat bahwa terjadi kenaikan kadar sebesar 4,0625 ug/L pada kelompok yang mengalami perbaikan. Kenaikan kadar SGPT ini lebih kecil dibanding kenaikan kadar SGPT pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan yang besarnya 10,1875 ug/L, namun tidak bermakna secara statistik ( $p=0,053$ ).

Menurut Lindheimer, et al, (2009), gangguan hepar sering ditemui pada sindroma preeklamp-sia. Lesi pada hepar menyebabkan terganggunya fungsi hepar, terutama fungsi enzimatis disamping fungsi lainnya. Dengan demikian pada preeklampsia berat/eklampsia dapat ditemui peningkatan enzim hepar dan gangguan fungsi hepar lainnya. Pada penelitian ini ditemukan peningkatan kadar SGPT yang lebih menonjol pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan. Hal yang demikian telah sesuai dengan apa yang dikemukakan dalam kepustakaan.

#### **SGOT**

Dari tabel 10 terlihat bahwa terjadi kenaikan kadar sebesar 0,0125 ug/L pada kelompok yang

mengalami perbaikan. Kenaikan kadar SGOT ini lebih kecil dibanding kenaikan kadar SGOT pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan yang besarnya 10,7500 ug/L, namun tidak bermakna secara statistik ( $p=0,063$ ).

Menurut Lindheimer, et al, (2009), gangguan hepar sering ditemui pada sindroma preeklamp-sia. Lesi pada hepar menyebabkan terganggunya fungsi hepar, terutama fungsi enzimatis disamping fungsi lainnya<sup>1</sup>. Dengan demikian pada preeklampsia berat/eklampsia dapat ditemui peningkatan enzim hepar dan gangguan fungsi hepar lainnya. Pada penelitian ini ditemukan kecenderungan peningkatan kadar SGOT yang lebih menonjol pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan. Hal yang demikian telah sesuai dengan apa yang dikemukakan dalam kepustakaan.

#### **Albumin**

Dari tabel 11 terlihat bahwa terjadi kenaikan kadar sebesar 0,0125 g/dl pada kelompok yang mengalami perbaikan. Kenaikan kadar albumin ini lebih besar dibanding kenaikan kadar albumin pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan yang besarnya -0,1500 g/dl (terjadi penurunan), namun tidak bermakna secara statistik ( $p=0,217$ ).

Menurut Lindheimer, et al, (2009), gangguan hepar sering ditemui pada sindroma preeklamp-sia. Lesi pada hepar menyebabkan terganggunya fungsi hepar, terutama fungsi enzimatis disamping fungsi lainnya<sup>1</sup>. Dengan demikian pada preeklampsia berat/eklampsia dapat ditemui gangguan fungsi hepar lainnya, seperti produksi prote-in (albumin dan globulin). Pada penelitian ini ditemukan kecenderungan penurunan kadar albumin yang lebih menonjol pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan. Hal yang demikian telah sesuai dengan apa yang dikemukakan dalam kepustakaan.

#### **Globulin**

Dari tabel 12 terlihat bahwa terjadi penurunan kadar sebesar -0,1563 g/dl pada kelompok yang mengalami perbaikan. Penurunan kadar globulin ini lebih kecil dibanding penurunan kadar globulin pada kelompok yang tidak mengalami

perbaikan yang besarnya  $-0,4500$  g/dl, namun tidak bermakna secara statistik ( $p=0,617$ ).

Menurut Lindheimer, et al, (2009), gangguan hepar sering ditemui pada sindroma preeklampsia. Lesi pada hepar menyebabkan terganggunya fungsi hepar, terutama fungsi enzimatis disamping fungsi lainnya<sup>1</sup>. Dengan demikian pada preeklampsia berat/eklampsia dapat ditemui gangguan fungsi hepar lainnya, seperti produksi protein (albumin dan globulin). Pada penelitian ini ditemukan kecenderungan peningkatan kadar globulin yang lebih menonjol pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan. Hal yang demikian tidak selaras dengan terjadinya gangguan fungsi hepar. Kondisi tersebut mungkin berhubungan dengan peran globulin dalam reaksi imunologis, di mana salah satu teori terjadinya sindroma preeklampsia adalah teori imunologis. Namun demikian data yang mendukung kemungkinan tersebut tidak terungkap dalam penelitian ini, dan itu sekaligus merupakan kelemahan penelitian.

## KESIMPULAN

Dalam periode stabilisasi, terjadi kenaikan trombosit dan penurunan LDH pada kelompok yang mengalami perbaikan, sedangkan pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan terjadi sebaliknya. Ada kecenderungan pemendekan PT, penurunan SGPT dan SGOT pada kelompok yang mengalami perbaikan, sedangkan pada kelompok yang tidak mengalami perbaikan sebaliknya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Lindheimer, M.D, Roberts, J.M, Cunningham, F.G, and Chesley, L. 'Introduction, History, Controversies, and Definitions'. In: Lindheimer, M.D, Roberts, J.M, and Cunningham, F.G. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 3rd ed. Elsevier. New York. 2009.
2. Granger, J.P. *Pathophysiology Hypertension During Preeclampsia Linking Placenta Ischemia with Endothelial Dysfunction*. Copyrights ACOG. <http://www.acog.org/acm>. 2003.
3. Fairlie, F.M and Sibai, B.M. 'Hypertensive Diseases in Pregnancy'. In: Reece, E.A, Hobbins, J.C, Mahoney, M,J and Petrie, R.H. 1992. *Medicine of the Fetus & Mother*. J.B. Lippincott Company. Philadelphia. 1992.
4. Cunningham, F.G, McDonald, P.C, and Gant, N.F. *William's Obstetrics*. 18<sup>th</sup> ed. Appleton & Lange. New York. 1989.
5. Sibai, BM. 'Hypertensive Emergencies'. In: Foley, M.R, Strong, T.H, and Garite, T.J. *Obstetric Intensive Care Manual*. 3rd ed. McGraw Hill Medical. New York. 2011
6. Cunningham, FG, Leveno KJ, Bloom SI, et al. *Williams Obstetrics*. 23<sup>rd</sup> ed. McRav Hill. New York. 2010.
7. Troiano NH, Harvey CJ, and Chez, BF. *High-risk and Critical Care Obstetrics*. 3rd ed. William & Wilkins. New York. 2013
8. RS Dr. M.Djamil Padang. *PPK SMF Kebidanan dan Kandungan*. 2012.
9. M. Sopiudin Dahlan. *Besar Sampel dan Cara Pengambilan Sampel dalam Penelitian Kedokteran dan Kesehatan*. Edisi 3. Salemba Medika. Jakarta. 2010.
10. Kenny L, Baker PN, and Cunningham, FG. 'Platelets, Coagulation, and Liver'. In: Lindheimer, M.D, Roberts, J.M, and Cunningham, F.G. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 3rd ed. Elsevier. New York. 2009.
11. Conrad KP, Gaber LW, and Linheimer, MD. 'The Kidney in Normal Pregnancy and Preeclampsia'. In: Lindheimer, M.D, Roberts, J.M, and Cunningham, F.G. 2009. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 3rd ed. New York: Elsevier.



# HUBUNGAN KADAR *TRANSFORMING GROWTH FACTOR* - $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) SERUM DENGAN STADIUM ENDOMETRIOSIS

## *Correlation Between Serum Level of Transforming Growth Factor - $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) and Stages of Endometriosis*

Ermawati, Mairunzi, Hafni Bachtiar  
Bagian Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

### Abstrak

Endometriosis adalah susukan jaringan (sel-sel kelenjar dan stroma) abnormal mirip endometrium (*endometrium like tissue*) yang tumbuh di luar kavum uterus dan memicu reaksi peradangan menahun. Salah satu faktor yang berperan pada awal pertumbuhan dan keberlangsungan endometriosis adalah *Transforming Growth Factor*  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1), suatu mediator inflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar TGF- $\beta$ 1 serum dengan stadium endometriosis I-IV. Penelitian ini merupakan penelitian analitik komparatif dengan desain *cross sectional*, yang dilakukan di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Agustus 2014–April 2015. Sebanyak 30 pasien endometriosis secara klinis kemudian dilakukan laparoskopi atau laparotomi, yang sebelumnya diambil sampel serum sebelum operasi, ditentukan stadium endometriosis kemudian dilakukan pemeriksaan histopatologis dan pemeriksaan kadar TGF-  $\beta$ 1 serum dengan metode ELISA di laboratorium Prodia Padang. Sebanyak 20 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan analisis statistik dengan *oneway anova* dan dilanjutkan dengan *post hoc test* dengan batas kemaknaan  $p < 0,05$ . Didapatkan hasil semakin tinggi stadium endometriosis maka semakin tinggi juga nilai kadar kadar TGF- $\beta$ 1 serum lalu dilakukan analisis statistik lebih lanjut dengan uji hipotesis komparatif dengan *oneway anova*. Terdapat perbedaan secara bermakna kadar TGF- $\beta$ 1 serum terhadap stadium endometriosis.

**Kata Kunci :** Kadar TGF- $\beta$ 1 serum, Stadium Endometriosis

### Abstract

Endometriosis is the presence of abnormal tissue (glandular cells and stroma) similar to endometrium that grows outside uterine cavity and induces chronic inflammatory reaction. One of the factors that contributes in early growth and persistence of endometriosis is **Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)**, an inflammatory mediator. This study is conducted to determine the correlation between serum level of TGF- $\beta$ 1 and stages of endometriosis. This is comparative analytic study with *cross sectional design* which was performed in Dr. M. Djamil Padang Hospital from August 2014-April 2015. 30 endometriosis patients underwent laparoscopy or laparotomy, in which their serum samples were obtained prior the procedure, endometriosis stage was determined and the histopathology examination was then performed and TGF- $\beta$ 1 serum level was examined using ELISA method in Prodia Padang Laboratory. There were 20 samples that met inclusion and exclusion criteria, and statistical analysis with *oneway anova* was performed and proceeded to *post hoc test* with level of significance  $p < 0.05$ . The higher the stage of endometriosis, the higher the TGF- $\beta$ 1 serum level was. There was significant difference between TGF- $\beta$ 1 serum level and endometriosis stage. Further analysis with multiple comparison LSD revealed a significant difference between TGF- $\beta$ 1 serum level and endometriosis stage.

**Keywords :** TGF- $\beta$ 1 serum level, Endometriosis stage

**Koresponden:** Mairunzi, Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang.

## PENDAHULUAN

Endometriosis adalah susukan jaringan (sel-sel kelenjar dan stroma) abnormal mirip endometrium (*endometrium like tissue*) yang tumbuh di luar kavum uterus dan memicu reaksi peradangan menahun yang merupakan salah satu kasus jinak ginekologi yang paling umum. Pada umumnya endometriosis ditemukan pada usia reproduksi, namun dapat juga ditemukan pada wanita pasca menopause. Angka kejadian endometriosis tidak diketahui secara pasti karena kebanyakan kasus baru terdiagnosis pada saat dilakukan prosedur pembedahan. Kejadian endometriosis yang dilaporkan oleh Speroff adalah 3 – 10 % terjadi pada wanita usia reproduksi dan 25 – 35 % pada wanita infertil.<sup>1</sup> Di Indonesia ditemukan 15 – 25 % wanita infertil disebabkan oleh endometriosis, sedangkan pada infertilitas idiopatik frekuensi endometriosis mencapai 70 – 80 %.<sup>2</sup>

Peran faktor pertumbuhan dan sitokin banyak membuka cakrawala baru tentang patogenesis endometriosis. Salah satu faktor yang berperan pada awal pertumbuhan dan keberlangsungan endometriosis adalah *Transforming Growth Factor  $\beta$ 1* (TGF- $\beta$ 1).

*Menstruasi retrograde* hampir terjadi pada semua wanita, tapi tidak semua menjadi endometriosis. Peran *Transforming growth factor  $\beta$ 1* (TGF- $\beta$ 1) pada kejadian endometriosis mengacu pada teori endometriosis berdasarkan teori sampson, teori *menstruasi retrograde*. Terdapat peran TGF- $\beta$ 1 pada setiap tahapan terjadinya endometriosis.<sup>3</sup>

*Transforming growth factor beta* (TGF- $\beta$ ) adalah protein yang disekresikan untuk mengatur proliferasi, diferensiasi dan kematian sel. Semua jenis sel imun, termasuk sel B, sel T dan sel dendritik serta makrofag mensekresi TGF- $\beta$ , yang mengatur proliferasi, diferensiasi dan aktivasi oleh sitokin lain. TGF- $\beta$  adalah immunosuppressor utama yang berhubungan dengan autoimun, peradangan dan kanker.<sup>3</sup> Penelitian ini bertujuan untuk melihat apakah terdapat hubungan kadar TGF- $\beta$ 1 serum dengan stadium endometriosis.

## METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik komparatif dengan desain *cross sectional*, dilakukan di Bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. M. Djamil Padang, mulai bulan September 2014 sampai jumlah sampel terpenuhi. Populasi target penelitian ini adalah seluruh pasien yang kontrol ke poliklinik atau dirawat di Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. M. Djamil Padang yang didiagnosa dengan endometriosis secara klinis dan memenuhi kriteria inklusi. Pengambilan sampel dilakukan secara *Consecutive Sampling* pada pasien poliklinik atau rawatan Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. M. Djamil Padang yang memenuhi kriteria inklusi sampai jumlah sampel terpenuhi.

Klasifikasi stadium memakai skoring yang didasarkan pada ukuran, kedalaman, dan lokasi tumbuhnya endometriosis dan juga berhubungan dengan perlekatan. Stadium I (minimal), implantasi terbatas dan tidak ada perlengketan. Stadium II (ringan), implantasi superfisial berkelompok dengan luas kurang dari 5 cm, tersebar pada ovarium dan peritoneum. Tidak ada perlengketan yang nyata. Stadium III (sedang), implantasi superfisial dan dalam yang multipel. Terdapat perlengketan peritubal dan periovarium. Stadium IV (berat), implantasi superfisial dan dalam yang multipel, terdapat endometrioma ovarium yang besar. Terdapat perlengketan yang hebat.<sup>4</sup>

Analisa data yang telah diolah dilakukan secara univariat untuk menggambarkan karakteristik responden dan bivariat dengan *oneway anova*. Uji hipotesis *oneway anova* bermakna jika  $p < 0,05$  (hipotesis nol ditolak, hipotesis alternatif diterima) dimana paling tidak terdapat dua kelompok data yang mempunyai perbedaan rerata yang bermakna (untuk mengetahui kelompok mana yang berbeda secara bermakna, harus dilakukan analisis *post-hoc*).

## HASIL

Penelitian telah dilakukan untuk mengetahui perbedaan kadar *Transforming Growth Factor  $\beta$ 1* (TGF- $\beta$ 1) serum pada stadium penderita endometriosis di RSUP Dr. M. Djamil Padang di Sumatera Barat. Sebanyak 30 pasien yang didiagnosa klinis dengan endometriosis.



**Tabel 1. Karakteristik Sampel Penelitian**

| Karakteristik                | Penderita Endometriosis |              |
|------------------------------|-------------------------|--------------|
| Tingkat Pendidikan           | Frekuensi               | Persent. (%) |
| S1                           | 4                       | 20           |
| D3                           | 2                       | 10           |
| SMA                          | 11                      | 55           |
| SMP                          | 1                       | 5            |
| SD                           | 2                       | 10           |
| <b>Paritas</b>               |                         |              |
| 0                            | 12                      | 60           |
| 1                            | 6                       | 30           |
| 2                            | 1                       | 5            |
| 3                            | 1                       | 5            |
| <b>Keluhan Utama</b>         |                         |              |
| Nyeri Haid                   | 14                      | 70           |
| Nyeri Pelvik                 | 2                       | 10           |
| Disparenia                   | 1                       | 5            |
| <b>Infertilitas</b>          |                         |              |
| Primer                       | 10                      | 50           |
| Sekunder                     | 6                       | 30           |
| <b>Tindakan</b>              |                         |              |
| Laparoskopi                  | 7                       | 35           |
| Laparotomi                   | 13                      | 65           |
| <b>Stadium Endometriosis</b> |                         |              |
| I                            | 4                       | 20           |
| II                           | 5                       | 25           |
| III                          | 7                       | 35           |
| IV                           | 4                       | 20           |

Berdasarkan karakteristik keluhan utama, banyak pasien datang dengan keluhan nyeri haid (*dysmenorhea*) sebanyak 14 orang (70%), diikuti infertilitas, nyeri pelvik kronik, dan nyeri saat berhubungan masing-masing 2 orang (10%), 3 orang (15%), 2 orang (10%), dan 1 orang (5%). Pada gambaran infertilitas yang terbanyak adalah infertilitas primer 10 orang (50%), dan sekunder 6 orang (30%). Terdapat juga yang belum menikah 2 (10%). Pada semua sampel dilakukan laparoskopi sebanyak 7 pasien (35%) dan laparotomi sebanyak 13 orang (65%).

**Tabel 2. Rerata Usia, BMI, Paritas, dan Kadar TGF-β1 Serum Responden**

| Usia Responden  | BMI   | Paritas | Kadar TGF |          |
|-----------------|-------|---------|-----------|----------|
| Mean            | 35,05 | 22,82   | 0,55      | 39314,15 |
| Standar Deviasi | 6,00  | 2,60    | 0,83      | 15191,48 |

Berdasarkan karakteristik usia responden pada tabel 2, didapatkan nilai rerata usia penderita endometriosis pada penelitian ini adalah  $35,05 \pm 6,00$  tahun, rerata BMI  $22,82 \pm 2,60$  Kg/m<sup>2</sup>, rerata paritas  $0,55 \pm 0,83$ , dan rerata kadar TGF-β1  $39.314, 15 \pm 15.191,48$  pg/mL.

Usia penderita endometriosis pada penelitian ini adalah rentang 26 sampai 49 tahun, dengan rerata umur  $35 \pm 6,00$  tahun. Analisis statistik lebih lanjut didapatkan  $p > 0,05$  ( $p = 0,457$ ). Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan usia dengan derajat keparahan endometriosis.

**Tabel 3. Hubungan BMI dengan Endometriosis**

| BMI                                   | Frekuensi | Persentase (%) |
|---------------------------------------|-----------|----------------|
| Normal (18.5-24.9 Kg/m <sup>2</sup> ) | 16        | 80             |
| Obesitas (BMI >25 Kg/m <sup>2</sup> ) | 4         | 20             |
| Total                                 | 20        | 100            |

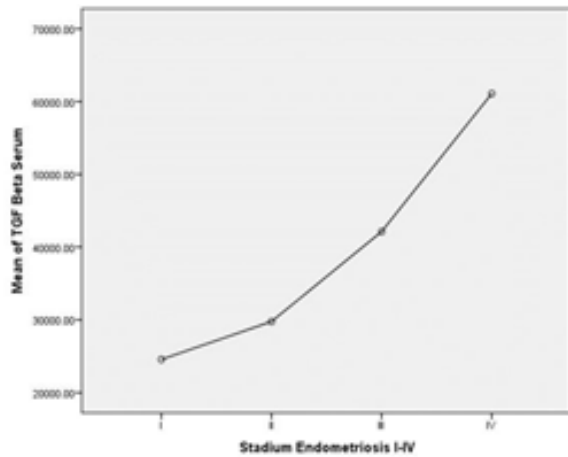
Pada penelitian ini didapatkan penderita endometriosis dengan BMI normal adalah 16 orang (80%), dan obesitas 4 orang (20%) tanpa ada yang dibawah normal.

**Tabel 4. Perbedaan Rerata Kadar TGF-β1 Serum Terhadap Stadium Endometriosis**

| Stadium Endometriosis | Sampel | Mean     | Std. Deviasi |
|-----------------------|--------|----------|--------------|
| I                     | 4      | 24555,50 | 4889,07      |
| II                    | 5      | 29762,80 | 2630,45      |
| III                   | 7      | 42125,00 | 3611,47      |
| IV                    | 4      | 61093,00 | 17580,37     |
| Total                 | 20     | 39314,15 | 15191,48     |

Rerata kadar TGF-β1 serum pada stadium I endometriosis adalah  $24555,50 \pm 4889,07$  pg/mL, stadium II  $29762,80 \pm 2630,45$  pg/mL, stadium III  $42125 \pm 3611,47$  pg/mL, dan stadium

IV  $61093 \pm 17580$  pg/mL, dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi stadium endometriosis maka semakin tinggi juga nilai kadar TGF- $\beta$ 1 serum. Analisis statistik lebih lanjut dilakukan uji hipotesis komparatif dengan *oneway anova* didapatkan nilai  $p < 0,05$  (0,00) yang berarti terdapat perbedaan secara bermakna kadar TGF- $\beta$ 1 serum terhadap stadium endometriosis.



**Gambar 1.** Hubungan rerata TGF-  $\beta$ 1 serum terhadap stadium endometriosis

Dari gambar 1 mengenai hubungan rerata TGF-  $\beta$ 1 serum terhadap stadium endometriosis juga tampak bahwa semakin tinggi kadar TGF- $\beta$ 1 serum maka semakin tinggi stadium endometriosis.

**Tabel 5.** Hasil Uji Post Hoc LSD Kadar TGF- $\beta$ 1 serum pada setiap stadium endometriosis

| Stadium I   | Stadium II | Stadium III | Stadium IV |
|-------------|------------|-------------|------------|
| Stadium I   | 0,046      | 0,000       | 0,000      |
| Stadium II  | 0,046      | 0,003       | 0,000      |
| Stadium III | 0,000      | 0,003       | 0,19       |
| Stadium IV  | 0,000      | 0,000       | 0,19       |

Analisis statistik dengan *multiple comparison LSD*, terdapat perbedaan yang bermakna kadar TGF- $\beta$ 1 serum antara stadium I dan II dengan nilai  $p < 0,05$  (0,046), stadium I dan III dengan nilai  $p < 0,05$  (0,000), stadium I dan IV dengan nilai  $p < 0,05$  (0,000), stadium II dan III dengan nilai  $p < 0,05$  (0,003), stadium II dan IV dengan nilai  $p < 0,05$  (0,000), dan stadium III dan IV dengan nilai  $p < 0,05$  (0,19). Dapat ditarik

kesimpulan bahwa terdapat perbedaan secara bermakna kadar TGF- $\beta$ 1 serum terhadap setiap stadium endometriosis.<sup>5</sup>

## DISKUSI

Endometriosis jarang terjadi sebelum *menarche* dan cenderung menurun setelah menopause.<sup>6</sup> Endometriosis tidak terbatas pada nullipara, karena juga sering ditemui pada wanita dengan infertilitas sekunder. Ketika diagnosis dibuat biasanya penderita berusia 25-29 tahun. Angka kejadian maksimum pada usia 30-40 tahun. Diagnosis umumnya agak terlambat ditegakkan pada pasien yang datang dengan infertilitas dibandingkan nyeri.<sup>2</sup>

Usia penderita endometriosis pada penelitian ini adalah rentang 26 sampai 49 tahun, dengan rerata umur  $35 \pm 6,00$  tahun. Hal ini sesuai dengan pendapat diatas. Viganò P et al., 2004 yang mengatakan bahwa tidak terdapat hubungan antara usia saat ditegakkan diagnosis dengan derajat keparahan penyakit.<sup>6</sup>

Pada penelitian Kubatova A et al., 2013 yang terdiri dari 73 sampel, 14 orang dengan pelvic endometriosis (stadium I dan II), 47 orang dengan endometrioma, dan 12 orang kontrol didapatkan rerata usia adalah  $30,6 \pm 5,3$  tahun pada pelvic endometriosis,  $32,6 \pm 7,4$  tahun pada endometrioma, dan  $31,6 \pm 7,2$  tahun pada grup kontrol. Penelitian ini juga menegaskan bahwa endometriosis terjadi pada usia reproduksi.<sup>7</sup>

Keluhan utama pada pasien ini yang terbanyak adalah dysmenorhea (70%), hal ini sama yang didapatkan oleh penelitian Kubatova A et al., 2013 yang mendapatkan keluhan utama yang paling banyak adalah *dysmenorhea* diikuti *pelvic pain*, *dyspareunia*, dan infertilitas.<sup>7</sup>

Paritas tidak berhubungan dengan kejadian endometriosis, dimana pada penelitian ini terjadi pada yang mengalami infertilitas primer 10 orang (50%), infertilitas sekunder 6 orang (30%), dan yang mempunyai anak lebih dari 2, serta terjadi juga pada yang belum menikah sebanyak 2 orang. Hal ini sesuai dengan yang disebutkan diatas bahwa endometriosis terjadi tidak terbatas hanya pada nulli para,

karena dapat terjadi juga pada yang mengalami infertilitas sekunder.<sup>2</sup>

Kejadian endometriosis yang dilaporkan oleh Speroff adalah 3 – 10 % terjadi pada wanita usia reproduksi dan 25 – 35 % pada wanita infertil.<sup>1</sup> Pada penelitian ini didapatkan pasien endometriosis yang mengalami infertilitas primer sebanyak 10 orang (50%), dan infertilitas sekunder 6 orang (30%). Hal ini sesuai dengan yang didapatkan oleh Jacob TZ dan Hadisaputra W tahun 2009 yang mengatakan bahwa di Indonesia ditemukan 15 – 25 % wanita infertil disebabkan oleh endometriosis, sedangkan pada infertilitas idiopatik frekuensi endometriosis mencapai 70 – 80 %.<sup>2</sup>

Sebuah review oleh D'Hooghe et al. 2003 menyatakan bahwa prevalensi endometriosis secara bermakna lebih tinggi pada pasien infertilitas dibanding normal, dan pasien dengan infertilitas hampir seluruhnya terdapat pada stadium lanjut. Pasien dengan stadium endometriosis dini tanpa perlengketan yang hebat dapat terjadi konsepsi spontan.<sup>4,8</sup>

Hull et al., 1987 melaporkan 55% dari 56 kasus pada penderita endometriosis stadium minimal-ringan (stadium I-II) akan terjadi kehamilan spontan dalam 18 bulan. Pada stadium lanjut (stadium III-IV) dengan perlengketan hebat kemungkinan untuk terjadi kehamilan dalam 18 bulan hampir 0%.<sup>8</sup>

Pada penelitian ini didapatkan penderita endometriosis dengan BMI normal adalah 16 orang (80%), dan obesitas 4 orang (20%) tanpa ada yang dibawah normal, dengan analisis statistik lebih lanjut didapatkan nilai p 0,988 (p>0,05). Hal ini menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan antara BMI dengan derajat keparahan endometriosis (stadium endometriosis). Hal ini bertentangan dengan yang didapatkan oleh Viganò P et al., 2004 yang mengatakan bahwa wanita dengan *overweight* dan *obesitas* kemungkinan untuk menderita endometriosis adalah kecil. Wanita dengan berat badan lebih mempunyai siklus menstruasi yang *irreguler* dan hal ini meningkatkan siklus menstruasi anovulatoar. Hal inilah yang dianggap dapat menjelaskan hubungan antara BMI dan endometriosis.<sup>6</sup>

Dari hasil penelitian ini didapatkan kesimpulan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna kadar TGF-β1 serum pada setiap kelompok stadium endometriosis. Penulis belum pernah mendapatkan literatur penelitian tentang kadar TGF-β1 serum pada penderita endometriosis dan wanita normal dan bagaimana perbedaan kadar TGF-β1 serum terhadap stadium endometriosis. Yang dapat diketahui adalah kadar TGF-β1 cairan peritoneal dan serum yang dapat dideteksi adalah 5 pg/mL dan kadarnya pada serum pada pasien endometriosis 49,2 pg/mL untuk superfisial endometriosis, dan 28,2 pg/mL untuk deep endometriosis.<sup>9</sup>

Pada penelitian Kubatova A et al., 2013 yang terdiri dari 73 sampel, 14 orang dengan pelvic endometriosis (stadium I dan II), 47 orang dengan endometrioma, dan 12 orang kontrol didapatkan rerata kadar TGF-β1 serum, yang diperiksa dengan ELISA kit, pada pelvic endometriosis 11089±4981 pg/mL, pada endometrioma lebih tinggi yaitu 17849±6856 pg/mL, dan pada kontrol 14934±67934 pg/mL dengan nilai p<0,05 (0,04), kemudian dilakukan analisis statistik lebih lanjut didapatkan kesimpulan bahwa hanya kadar TGF-β1 serum yang terdapat hubungan yang bermakna terhadap stadium endometriosis (pelvic endometriosis dan endometrioma) sedangkan serum marker yang lain (IL-6, IL-12) tidak. Pada penelitian ini juga kadar TGF-β1 serum tidak berhubungan dengan gejala klinis yang ada (*chronic pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia*, dan *infertility*).<sup>7</sup>

Sitokin dan growth factor dihasilkan oleh permukaan sel peritoneum atau dari jaringan endometrium, sebagaimana yang kita ketahui pada akhirnya menyebabkan endometriosis. TGF-β1 dihasilkan sel endometrium ektopik berperan penting pada patogenesis endometriosis dengan menyebabkan perlengketan jaringan endometrium ektopik ke peritoneum, menekan sistem imun, melindungi endometrium ektopik dari NK sel.<sup>7</sup>

TGF-β1 merupakan gambaran dari sel endometrium ektopik maupun normal yang telah banyak diteliti secara imunohistokimia. Pizzo et al., 2002, mendapatkan hubungan yang signifikan antara kadar TGF-β1 yang lebih tinggi pada serum dan peritoneal penderita

endometriosis dibandingkan kontrol. Dia juga mendapatkan bahwa kadar TGF- $\beta$ 1 peritoneum dan serum berbanding lurus terhadap stadium endometriosis (pelvic pain dan endometrioma), makin tinggi stadium maka makin tinggi kadar TGF- $\beta$ 1 di peritoneal maupun diserum.<sup>10</sup>

## KESIMPULAN

Kadar TGF- $\beta$ 1 serum penderita endometriosis pada penelitian ini adalah  $39.314,15 \pm 15.191.48$  pg/mL. Terdapat perbedaan kadar TGF- $\beta$ 1 serum pada setiap stadium endometriosis. Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar TGF- $\beta$ 1 serum terhadap stadium endometriosis.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Speroff & Fritz. Endometriosis. In: Speroff, Fritz, Weinberg, Murphy & Pancotti (eds.) *Endometriosis* 7 ed. Lippincott Williams & Wilkins. Portland, Oregon. 2005; p. 1104-1125.
2. Jacob TZ, Hadisaputra W. *Penanganan Endometriosis, Panduan Klinis dan Algoritma*. Sagung Seto. Jakarta. 2009; 1-193.
3. Eriksson, Meadows, Wira, and Sentman. Endogenous transforming growth factor-beta inhibits toll-like receptor mediated activation of human uterine natural killer cells. *American Journal Reproductive Immunology*, Vol. 56. 2006; p. 321-328.
4. D'hooghe TM and Joseph A. Reproductive Endocrinology Endometriosis. In: Berek & Jonathan, S. (eds.) *Berek & Novak's Gynecology*. 14th Edition ed.: Lippincott Williams & Wilkins. 2007; p. 1138-1185.
5. Dahlan S. *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan*. PT Arkans. Jakarta. 2004.
6. Vigano P, Parazzini F, Somigliana E, and Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, Vol. 18, No. 2. 2004; pp. 177-200.
7. Kubatova A, Erdem A, Erdem M, Firatmutlu M, and Korucuoglu U. Serum Cytokine and Growth Factor Levels in Patients with Endometriosis. *Central European Journal of Immunology*. Ankara, Turkey. 2013. 38 (4), p. 500-504.
8. Ozkan S, Murk W, and Arici A. Endometriosis and Infertility Epidemiology and Evidence-based Treatments. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008; 1127, p. 92-100.
9. Gupta S, Agarwal A, Sekhon L, Krajcir N, Cocuzza M, and Falcone T. Serum and Peritoneal Abnormalities In Endometriosis: Potential Use As Diagnostic Markers. *Minerva Gynecology*. 2006. 58, p. 527-51.
10. Pizzo A, Salmeri F and Ardita F. Behaviour of cytokine levels in serum and peritoneal fluid of women with endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*, Vol. 54. 2002; p. 82-87.

# PERBEDAAN KADAR ASAM FOLAT PENDERITA PREEKLAMPSIA BERAT DENGAN KEHAMILAN NORMAL

## *Comparison of Preeclampsia Incidence Based On Micronutrient*

**Imelda Fitria Boer, Ermawati, Rizanda Machmud**  
**Bagian Obstetri dan Ginekologi**  
**Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang**

### **Abstrak**

Preeklampsia merupakan komplikasi kehamilan utama yang insidennya semakin meningkat dan berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas maternal. Beberapa penelitian menemukan bahwa asam folat dapat memperbaiki keadaan hiperhomosisteinemia dan dikatakan juga bahwa kadar asam folat rendah pada pasien preeklampsia berat. Penelitian ini dilakukan dengan metode observasional dengan desain cross sectional komparatif di RSUP Dr. M. Djamil Padang, RSUD Solok, RSUD Batusangkar, RSUD Painan pada bulan September 2014-Februari 2015. Dari 40 sampel penelitian. Kemudian dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu 20 penderita preeklampsia berat dan 20 hamil normal. Kemudian diperiksa kadar asam folat dan dianalisis statistik menggunakan *t test*. Kadar asam folat penderita Preeklampsia berat adalah  $18,60 \pm 4,366$  dan pada hamil normal adalah  $22,10 \pm 4,465$ . Setelah dianalisa statistik didapatkan hasil yang bermakna antara preeklampsia berat dan hamil normal yaitu  $0,017$  ( $p > 0,05$ ).

**Kata Kunci :** Preeklampsia berat, asam folat, hamil normal

### **Abstract**

*Preeclampsia is a major pregnancy complication with increasing incidence and associated with maternal morbidity and mortality. Several studies have found that folic acid can repair hyperhomocysteinemia condition and decreasing folic acid level was found in severe preeclampsia. This was an observational study with cross sectional design and has been performed in Obyn Department of M. Djamil Hospital Padang, Solok distric hospital, Batusangkar distric hospital and Painan distric hospital from September 2014-February 2015. There was 40 research samples of the test. Then divided into two groups, 20 people of severe preeclampsia and 20 people of normal pregnancy. Then evaluated folic acid level and did the statistic analytic using the *t test*. Folic acid level in severe preeclampsia was  $18,60 \pm 4,366$  and in normal pregnancy was  $22,10 \pm 4,465$ . Statistical analytic result showed that a significant result between severe preeclampsia and normal pregnancy with  $p 0,017$  ( $p > 0,05$ )*

**Keywords :** Severe preeclampsia, folic acid, normal pregnancy.

**Koresponden:** Imelda Fitria Boer, Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang.



**PENDAHULUAN**

Preeklampsia merupakan sindroma spesifik dari kehamilan yang dapat mempengaruhi multisistem organ setelah usia kehamilan 20 minggu. Preeklampsia ditandai dengan adanya hipertensi dan proteinuria. Preeklampsia mempunyai komplikasi utama yang insidennya semakin meningkat di seluruh dunia dan berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas maternal.<sup>1,2</sup>

Insiden preeklampsia 3% - 8% dari seluruh kehamilan namun merupakan penyebab utama kematian ibu dan janin dan merupakan penyumbang terbesar untuk terjadinya persalinan preterm. Saat ini diperkirakan angka kematian preeklampsia 15% - 20% di negara berkembang dan 50.000 kematian tiap tahunnya diseluruh dunia.<sup>1-3</sup>

Di RS Dr. M.Djamil Padang periode tahun 1998-2003 angka kejadian preeklampsia 663 kasus dari 12034 persalinan (5,5%). Data dari rekam medik pasien yang dirawat di Bagian Obstetri dan Ginekologi RS Dr. M. Djamil Padang tahun 2010 didapatkan pasien preeklampsia berat sejumlah 113 kasus dari 1295 persalinan (8,7%), tahun 2011 sekitar 119 kasus dari 1287 persalinan (9,2%) dan tahun 2012 sekitar 140 kasus dari 1301 persalinan (10,76%).<sup>4,5</sup>

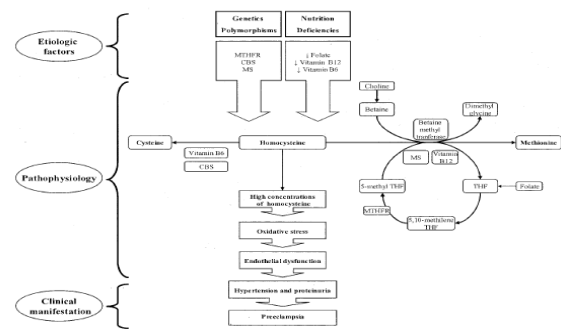
Preeklampsia masih merupakan masalah yang besar dalam bidang obstetri, karena itu perlu mendapat perhatian yang khusus dalam pengelolaannya. Namun demikian, sampai saat ini patogenesis penyakit ini masih tetap belum diketahui dengan jelas. Berdasarkan hal tersebut, dikembangkan beberapa cara pemeriksaan untuk menduga kemungkinan terjadinya preeklampsia.<sup>6</sup>

Sampai saat ini, etiologi dan patofisiologi preeklampsia belum diketahui dengan pasti, akan tetapi berdasarkan gejala-gejala serta kerusakan yang ditimbulkannya, para peneliti mengajukan berbagai cara baik sebagai penduga maupun untuk deteksi dini preeklampsia. Lebih dari 100 pemeriksaan klinik, biofisik dan biokimia telah diajukan untuk tujuan tersebut, namun hasilnya sering tidak konsisten bahkan tidak jarang bertentangan. Hal ini disebabkan karena ketidakseragaman populasi yang diteliti, definisi preeklampsia yang dipakai serta cara untuk menyatakan hasil dan faktor-faktor yang

mempengaruhi pada setiap daerah berbeda.<sup>6</sup>

Preeklampsia masih menjadi tantangan bagi peneliti di dunia. Beragam pendapat dan penelitian telah dilakukan untuk menurunkan dan mencegah terjadinya preeklampsia. Beberapa penelitian menemukan salah satunya adalah dengan pemberian asam folat sebagai program yang sudah berjalan lama pada negara berkembang.<sup>7-9</sup>

Asam folat akan menyebabkan terjadinya sintesis metionin yang menghasilkan metionin sintase (MS), dengan bantuan vitamin B12, metionin sintase akan mengkonversikan homosistein yang beredar di darah menjadi metionin. Homosistein adalah asam amino yang dapat dikonversi menjadi metionin apabila terdapat asam folat di dalam darah karena berfungsi menyumbangkan metil untuk terbentuknya metionin. Apabila pemasukan asam folat ke dalam tubuh tidak adekuat maka akan terjadi peningkatan kadar homosistein (hiperhomosisteinemi). Hiperhomosisteinemia ini dapat menyebabkan meningkatnya radikal bebas yang menyebabkan berkurangnya Nitrit Oxide dan PGI2 sehingga terjadi stress oksidatif yang menyebabkan terjadi disfungsi endotel yang berujung pada kejadian preeklampsia. Asam folat hampir 90% berpengaruh dalam metabolisme homosistein.<sup>10-15</sup>



**Gambar 1.** Patogenesis asam folat dan homosistein menyebabkan terjadinya preeklampsia.<sup>16</sup>

Banyak yang menyatakan plasenta yang abnormal merupakan awal dan penyebab preeklampsia. Plasenta yang buruk merupakan proses tahap pertama preeklampsia. Asam folat diduga berfungsi pada saat plasentasi tersebut yakni sampai pada usia kehamilan 16-20 minggu. Pada



saat akhir plasentalah harusnya pemeriksaan asam folat dilakukan. Akan tetapi berdasarkan penelitian di amerika serikat, asam folat dapat bertahan dalam darah selama 100 hari, maka pemeriksaan asam folat masih memiliki akurasi yang tinggi jika diperiksa 100 hari setelah itu. Hal ini sesuai dengan teori early onset preeklampsia.<sup>6,17,18</sup>

Asam folat yang biasanya dikenal sebagai pencegahan terhadap kejadian defek neural tube, sekarang ditemukan dapat menyebabkan kejadian preeklampsia jika kadarnya berkurang. Penelitian De Vries dkk melaporkan bahwa 24% penderita preeklampsia memiliki kadar asam folat yang sangat rendah dan diiringi kadar homosistein yang tinggi. Kadar asam folat yang sangat rendah dan kadar homosistein yang tinggi menyebabkan pembuluh darah lebih sensitif terhadap stress oksidatif. Sedangkan penelitian Wen Shi dkk melaporkan bahwa asam folat dapat menurunkan preeklampsia 66%. Kassab dkk melaporkan bahwa kadar asam folat yang rendah disertai dengan kadar homosistein yang tinggi dapat menyebabkan hipertensi maternal dan proteinuria. Patrikck dkk melaporkan adanya penurunan kadar asam folat menyebabkan konsentrasi homosistein meningkat pada preeklampsia. Yusmardi melaporkan bahwa resiko preeklampsia meningkat 2,9 kali pada kadar asam folat < 8 ng/ml.<sup>15,19</sup>

Penelitian yang dilakukan di Indonesia sendiri, telah dilakukan oleh Noroyono W, 2001 menyatakan bahwa mengatakan bahwa jika terjadi defisiensi asam folat selama kehamilan akan menyebabkan hiperhomosisteinemia yang menyebabkan terjadinya preeklampsia, sedangkan Pada penelitian yang dilakukan Yurdanur, 2010 mengemukakan bahwa preeklampsia dihubungkan dengan kadar folat menghasilkan hasil yang tidak signifikan. Dari data kuantitas makanan (Food Frequency Quantity/ FFQ) yang diteliti oleh Kusika N, 2014 di RSMJ menyatakan bahwa kadar asam folat berkurang bermakna pada penderita preeklampsia. Ini memerlukan penyelidikan lebih lanjut, WHO belum merekomendasikan asam folat sebagai salah satu faktor resiko terjadinya preeklampsia, sehingga dibutuhkan penelitian terkait asam folat menimbang banyak penelitian yang masih kontradiksi.<sup>10,20</sup>

## **METODE**

Penelitian ini dilakukan dengan metode observasional dengan desain *cross-sectional comparative*. Penelitian ini dilakukan pada wanita hamil yang datang ke poliklinik dan UGD kebidanan rumah sakit Dr.M.Djamil Padang, RSUD Batusangkar, RSUD Solok, RSUD Painan dan pemeriksaan dilakukan di Laboratorium biomedik FK UNAND pada bulan September 2014 – Februari 2015. Penelitian dilakukan untuk mengetahui perbedaan kadar asam folat pada penderita preeklampsia berat dengan kehamilan normal di beberapa rumah sakit di Sumatera Barat.

Total jumlah wanita yang diikutsertakan dalam perhitungan statistik setelah kriteria inklusi dan eksklusi terpenuhi adalah 40 orang, yang dibagi menjadi 2 kelompok yaitu 20 orang pada kelompok penderita preeklampsia berat dan 20 orang pada kelompok kehamilan normal Analisis statistik untuk menilai kemaknaan menggunakan *t test* pada *SPSS 18.0 for windows*.

## **HASIL**

### **Karakteristik Dasar Subjek Penelitian**

Penelitian dilakukan dari bulan September 2014 sampai Februari 2015 dengan jumlah subjek penelitian sebanyak 40 orang. Subjek penelitian yang dijadikan sampel dalam penelitian dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok preeklampsia berat sebanyak 20 pasien dan kelompok dengan kehamilan normal sebanyak 20 pasien. Karakteristik dasar subjek penelitian terlihat pada tabel 1.

Dari hasil penelitian didapatkan rata – rata usia pada kelompok hamil dengan PEB adalah  $30,35 \pm 6,953$  dan kelompok hamil normal adalah  $28,75 \pm 5,857$  terlihat tidak terdapat perbedaan yang bermakna sebaran usia pada kedua kelompok ( $p > 0,05$ ).

Didapatkan rata – rata paritas pada kelompok PEB adalah  $2,1 \pm 1,226$  dan kelompok hamil normal adalah  $2,35 \pm 1,531$ . Tidak terdapat perbedaan bermakna pada distribusi paritas ( $p > 0,05$ ), sedangkan rata-rata usia kehamilan pada kelompok PEB adalah  $32,0 \pm 1,974$  dan kelompok hamil normal adalah  $28,55 \pm 3,873$ .

Terdapat perbedaan bermakna pada distribusi usia kehamilan 0,001 ( $p < 0.05$ ).

**Tabel 1.** Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

| Karak teristik              | Kelompok                      |                                     | P     |
|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|-------|
|                             | Hamil normal<br>( Mean ± SD ) | Preeklampsia Berat<br>( Mean ± SD ) |       |
| Usia                        | 28,75±5,857                   | 30,35 ±6,953                        | 0.42  |
| Paritas                     | 2,1±1,226                     | 2,35±1,531                          | 0.65  |
| Usia Kehamilan              | 28,55±3,873                   | 32,0±1,974                          | 0.001 |
| BMI                         | 21,98±2,142                   | 21,75±1,747                         | 0.703 |
| Tinggi Badan                | 154,95±5,978                  | 153,65±6,442                        | 0.512 |
| Berat Badan                 | 53,0±6,898                    | 52,0±6,896                          | 0.653 |
| Riwayat konsumsi asam folat | 17                            | 10                                  | 0.041 |

Untuk rata-rata tinggi badan pada kelompok PEB adalah 153,65±6,442 dan kelompok hamil normal adalah 154,95±5,978. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada distribusi rata-rata tinggi badan ( $p > 0.05$ ). Untuk rata-rata berat badan pada kelompok PEB adalah 52,0±6,896 dan kelompok hamil normal adalah 53,0±6,898. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada distribusi rata-rata berat badan ( $p > 0.05$ ). Untuk rata-rata BMI pada kelompok PEB adalah 21,75±1,747 dan kelompok hamil normal adalah 21,98±2,142. Tidak terdapat perbedaan bermakna pada distribusi rata-rata BMI ( $p > 0.05$ ). (Tabel 1)

Untuk rata-rata riwayat mengkonsumsi asam folat pada kelompok PEB adalah 10 dan kelompok hamil normal adalah 17. Terdapat perbedaan bermakna pada distribusi rata-rata riwayat mengkonsumsi asam folat 0,041 ( $p < 0.05$ ).

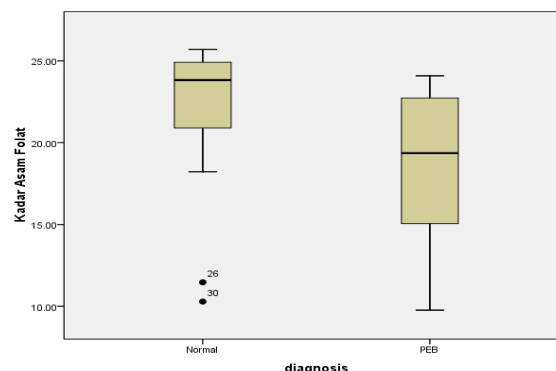
**Perbedaan kadar asam folat serum penderita preeklampsia berat dengan kehamilan normal.**

Pada tabel 2 didapatkan rata-rata kadar asam folat pada kelompok hamil dengan PEB adalah 18,60 ± 4,366, sedangkan untuk kelompok hamil normal adalah 22,10 ± 4,465. Berdasarkan analisis statistik didapatkan nilai  $p = 0.017$ , berarti secara statistik terdapat perbedaan bermakna rata-rata kadar Asam Folat antara kelompok hamil PEB dengan kelompok hamil normal.

**Tabel 2.** Perbedaan Kadar asam folat penderita preeklampsia berat dengan kehamilan normal.

|      | Hamil Normal<br>n = 20 | PEB<br>n = 20 | P     |
|------|------------------------|---------------|-------|
| Mean | 22,10                  | 18,60         |       |
| SD   | 4,465                  | 4,366         | 0.017 |

Gambaran sebaran kadar asam folat antara preeklampsia berat dan wanita hamil dapat dilihat pada gambar 2.



Dari gambar 2 terlihat bahwa pada penelitian ini didapatkan kadar asam folat pada preeklampsia lebih rendah daripada hamil normal, hasil ini bermakna secara statistik ( $P < 0,05$ ). Terdapat dua hasil pada kelompok hamil normal mempunyai kadar asam folat yang terlalu rendah yaitu sampel nomor 26 dan 30 dengan kadar asam folat darah 11,47 dan 10,29 ng/L.

**DISKUSI**

Dari 40 sampel penelitian didapatkan masing-masing 20 sampel untuk preeklampsia berat dan 20 sampel untuk hamil normal. Pada penelitian ini data karakteristik dikelompokkan berdasarkan usia pasien, paritas, usia kehamilan, tinggi badan, berat badan, BMI dan riwayat konsumsi asam folat dengan hasil sebaran rata-rata usia pada kelompok hamil dengan PEB adalah 30.35 ± 6,953 dan kelompok hamil normal adalah 28,75 ± 5,857. Secara statistik, tidak didapatkan perbedaan bermakna pada masing-masing kelompok sampel. Lyall F dkk 1994 mendapatkan rata – rata usia 26 ± 6 pada preeklampsia dan 23 ± 3 pada kehamilan normal. Kim SY dkk 2004 mendapatkan pada kehamilan normal rata-rata sebaran usia 30,8 ± 3 dan pada

PEB  $30,8 \pm 4$ . Didapatkan rata - rata paritas pada kelompok PEB adalah  $2,1 \pm 1,226$  dan kelompok hamil normal adalah  $2,35 \pm 1,531$ . Tidak terdapat perbedaan bermakna pada distribusi paritas ( $p > 0.05$ ).

Untuk rata-rata BMI pada kelompok PEB adalah  $21,75 \pm 1,747$  dan kelompok hamil normal adalah  $21,98 \pm 2,142$ . Tidak terdapat perbedaan bermakna pada distribusi BMI ( $p > 0.05$ ). *Body Mass Index* (BMI) yang merupakan salah satu faktor risiko terjadinya preeklampsia. Wanita dengan BMI  $> 35$  kg/m<sup>2</sup> memiliki risiko 13.3 % dibandingkan dengan wanita yang memiliki BMI normal. Pada penelitian Akolekar Ranjit dkk didapatkan peningkatan risiko kejadian preeklampsia dengan berat badan ibu.<sup>2,21</sup>

Untuk rata-rata riwayat mengkonsumsi asam folat pada kelompok PEB adalah 10 dan kelompok hamil normal adalah 17. Terdapat perbedaan bermakna pada distribusi usia kehamilan 0,041 ( $p < 0.05$ ). Menurut folic acid clinical trial community, 2011 menyimpulkan bahwa efek pemberian asam folat dapat mencegah terjadinya preeklampsia. Jun wang, 2012 menyimpulkan bahwa suplemen asam folat mengurangi resiko terjadinya preeklampsia dengan menurunkan homosistein.<sup>22,23</sup>

Untuk rata-rata usia kehamilan pada kelompok PEB adalah  $32,0 \pm 1,974$  dan kelompok hamil normal adalah  $28,55 \pm 3,873$ . Terdapat perbedaan bermakna pada distribusi usia kehamilan 0,001( $p < 0.05$ ). Heyl W, dkk 1999 mendapatkan  $32 \pm 8$  minggu pada kehamilan normal dan  $34 \pm 8$  minggu pada preeklampsia. Setelah dilakukan uji t-test terhadap sampel penderita preeklampsia berat dan hamil normal menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) kadar rata - rata asam folat serum kelompok preeklampsia ( $18,60 \pm 4,366$  nmol/L ) dengan kelompok kehamilan normal ( $22,10 \pm 4,465$  nmol/L ) yaitu  $p = 0,017$ . Hal ini sesuai dengan penelitian Mislanova, et al, 2011 menyimpulkan bahwa gangguan yang terjadi dalam metabolisme folat berperan dalam meningkatkan kejadian preeklampsia. Shahid, 2011 pada penelitiannya mengatakan bahwa kekurangan asam folat dan homosisteinemia akan menyebabkan hasil yang signifikan dalam kejadian preeklampsia dan penelitian ini juga menyimpulkan bahwa asam folat dan

homosistein merupakan skrining biokimia yang penting dalam suatu preeklampsia, resiko preeklampsia meningkat 2,9 kali pada kadar asam folat  $< 8$  ng/ml.<sup>24,25</sup>

Walaupun secara keseluruhan kadar asam folat serum pada penelitian ini lebih tinggi dari pada kadar asam folat serum pada penelitian shahid, mislanova dan beberapa penelitian lainnya baik pada kelompok preeklampsia berat maupun pada kelompok hamil normal, hal ini mungkin disebabkan adanya perbedaan kebiasaan konsumsi makanan harian pada populasi dan tidak adanya standar baku nilai normal kadar asam folat serum pada wanita hamil.

Pada kelompok preeklampsia berat didapatkan kadar asam folat paling rendah adalah 9,765 ng/ml dan paling tinggi adalah 24,080 ng/ml. Kadar asam folat juga ditemui tinggi pada kelompok preeklampsia, hal ini mungkin disebabkan karena mekanisme preeklampsia itu masih belum diketahui pasti dan masih banyak faktor lain yang mempengaruhi terjadinya preeklampsia.

Pada kelompok hamil normal juga didapatkan kadar asam folat yang rendah yaitu 10,29 ng/ml, hal ini mungkin disebabkan oleh penyerapan asam folat yang tidak sempurna atau bisa juga karena belum bermanifestasi kondisi preeklampsiannya karena usia kehamilannya baru 30-31 minggu dan masih ada 10 minggu lagi menjelang aterm.

Penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Sonia, 2002 dalam studi multivariate mendapatkan hasil bahwa pemberian asam folat dapat mengurangi resiko hipertensi dalam kehamilan. Shi wu wen, 2008 dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa suplementasi asam folat sampai awal trimester 2 akan menurunkan resiko terjadi preeklampsia, tetapi pada beberapa penelitian yang lain menunjukkan hal yang sebaliknya dimana tidak ada perbedaan yang signifikan pada wanita dengan preeklampsia berat terhadap tinggi rendahnya kadar serum asam folat seperti pada penelitian Yurdanur, 2010 mengatakan homosistein ibu pada preeklampsia meningkat dan bila dihubungkan dengan kadar folat menghasilkan hasil yang tidak signifikan, karena

asam folat bukanlah satu-satunya memainkan peranan faktor dalam meningkatkan kejadian hiperhomosisteinemia pada preeklampsia dan ini memerlukan penyelidikan lebih lanjut.<sup>19,26-27</sup>

Kekuatan penelitian ini adalah didapatkannya hubungan yang bermakna antara kadar asam folat serum dengan kehamilan normal. Hal ini selaras dengan penelitian Shahid tahun 2011 menyimpulkan bahwa kadar asam folat yang rendah berhubungan dengan meningkatnya resiko kejadian preeklampsia.

Kelemahan pada penelitian ini yaitu tidak semua sampel dilakukan pemeriksaan laboratorium lengkap dan pemeriksaan penunjang untuk menyingkirkan faktor resiko lainnya penyebab preeklampsia dan pada hamil normal seperti kelainan ginjal, hepar, hemostasis, jantung. Menyingkirkan faktor resiko hanya berdasarkan riwayat penyakit yang didapat dari anamnesis.

## KESIMPULAN

Kadar rerata asam folat pada hamil dengan PEB adalah  $18,60 \pm 4,366$  ng/ml sedangkan pada hamil normal adalah  $22,10 \pm 4,465$  ng/ml. Kadar rerata asam folat serum pada penderita preeklampsia berat lebih rendah dibandingkan dengan kadar rerata asam folat serum pada kehamilan normal di RS.DR.M.Djamil Padang, RSUD Painan, RSUD Solok dan RSUD Batusangkar. Terdapat perbedaan bermakna kadar asam folat pada penderita preeklampsia berat dengan kehamilan normal.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Dekker Et Al. *Hypertension In High Risk In Pregnancy*. Elsevier Health Sciences. USA. 2010. 599-627.
2. Cunningham Et Al. *Pregnancy Hypertension*. Mc Graw Hill. New York. 2010. 706-756.
3. Ghulmiyyah L Et Al. *Maternal Mortality From Preeclampsia / Eclampsia*. Elsevier Published. Lebanon. 2012.
4. Madi J, Sulin. *Angka Kematian Pasien Preeklampsia Dan Eklampsia RS Dr.M.Djamil Padang Tahun 1998-2002*. Bagian Obstetri Dan Ginekologi FK Unand/RS Dr.M.Djamil. Padang. 2003.
5. Zilfira . *Adiponektin Pada Preeklampsia*. Bagian Obstetri Dan Ginekologi FK Unand/RS Dr. M Djamil. Padang. 2012.
6. Dekker G Et Al. *Primary, Secondary And Tertiary Prevention Of Preeclampsia*. The Lancet. USA. 2001. Pp. 209-215. Vol. 357.
7. Leslie K Et Al. *Early Prediction And Prevention Of Preeclampsia*. Best Practice And Research Clinical Obstetrics And Gynecology. London. 2011.
8. NICE. *Hypertion In Pregnancy*. National Institute For Health And Clinical Excellent. England. 2010.
9. NIH. *Folate*. Dietary Guidelines For Americans. USA. 2012.
10. Achilmis YG Et Al. *Homocysteine, Folic Acid And Vitamin B12 Levels In Maternal And Umbilical Cord Plasma And Homocysteine Levels In Placenta In Pregnant Women With Preeclampsia*. Japan Society Of Obstetrics And Gynecology. Turkey. 2011. Pp. 45-50. Vol. 37
11. Leeda Et Al. *Effects Of Folic Acid And Vitamin B6 Supplementation On Women With Hyperhomocysteinemia And A Hystory Of Preeclampsia Or Fetal Growth Restriction*. Am J Obstet Gynecol. USA. 1999. Pp. 135-139. Vol. 179.
12. Solanky N Et Al. *Expression Of Folate Transporters In Human Placenta And Implications For Homocysteine Metabolism*. Manchester Academic Health Science Centre In Placenta. Manchester. 2010. Pp. 134-143. Vol. 31.
13. Silva CA Et Al. *Evaluation Of Calcium And Folic Acid Supplementation In Prenatal Care In Sao Paulo*. Sao Paulo Medicine Journal. Brazil. 2010. Pp. 324-327. Vol. 128.
14. European Food Safety Authority. *Folic acid : an update scientific development*. Upsala. Swedan. 2009.
15. Yusmardi. *Perbandingan asam folat pada preeklampsia dengan hamil normal*. tesis. PPDS USU. Medan. 2010.



16. Mignini LE Et Al. *Mapping The Theories Of Preeclampsia : The Role Of Homocysteine*. American College Of Obstetrics And Gynecology. Argentina. 2005. Vol. 105.
17. Stephen S Et Al. *Remodelling Of Myometrial Radial Arteries In Preeclampsia*. American Journal Of Obstetrics And Gynecology. Manchester. 2005. Pp. 572-579. Vol. 192.
18. Clarke R. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: metaanalysis of randomized trials homocysteine lowering trialists' collaboration. *BMJ* 1998; 316: 894-9
19. Shi W, et al. fetal and maternal outcomes and innovative development. *American Journals of Obstetric and Gynecology*. USA. 2004.
20. Wibowo N. *The Role Of Folic Acid In Obstetrics And Gynecology*. PIT XII POGI. Palembang . 2001. 14-22.
21. Akolekar R. Prediction of Early, Intermediate and late preeclampsia from maternal factor, biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. University College Hospital. London. UK. 2011
22. Wang J Et Al. *Folic Acid Supplementation Attenuates Hyperhomocysteinemia Induced Preeclampsia Like Symptoms*. Neural Regeneration Research. China. 2012. Pp. 1954-1959. Vol. 7.
23. Wen, SW. *Effect Of Folic Acid Supplementation In Pregnancy On Preeclampsia*. Queen's University Health Science And Affiliated Teaching Hospitals Research Ethics Board And Folic Acid Clinical Trial Community. Ottawa. 2011.
24. Mislanova C Et Al. *Placental Markers Of Folate Related Metabolism In Preeclampsia*. Society For Reproduction And Fertility. Austria. 2011.
25. Mujawar SA Et Al. *Study Of Serum Homocysteine, Folic Acid And Vitamin B12 IN Patient With Preeclampsia*. Association Of Clinical Biochemists Of India. India. 2011. Pp. 257-260. Vol. 26.
26. Diaz SH Et Al. *Risk Of Gestational Hypertension In Relation To Folic Acid Supplementation During Pregnancy*. American Journal Of Epidemiology. Boston. 2002. Pp. 806-812. Vol. 156.
27. Wen SW Et Al. *Folic Acid Supplementation In Early Second Trimester And The Risk Of Preeclampsia*. American Journal Of Obstetrics And Gynecology,. Canada. 2008. Pp. 1-7. Vol. 198.





## **PEDOMAN PENULISAN NASKAH**

### **MAJALAH OBGIN EMAS**

#### **PEDOMAN UMUM**

Naskah yang diserahkan kepada redaksi Obgin Emas hendaknya mengikuti ketentuan-ketentuan sebagai berikut :

1. Naskah diketik pada lembar kertas A4, spasi 1 dengan margin 3 cm sekelilingnya. Setiap naskah ditulis dengan huruf Times New Roman dengan ukuran huruf 11 dan tidak melebihi 10 halaman. Naskah ditampilkan dengan page layout 2 columns kecuali pada bagian judul dan abstrak.
2. Judul menggambarkan isi pokok tulisan secara ringkas dan jelas, ditulis dalam Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris. Sebaiknya tidak lebih dari 20 katadan tidak mengandung singkatan yang tidak lazim dan dilengkapi ringkasan judul yang tidak lebih dari 40 karakter.
3. Nama-nama penulis, disertai informasi tentang identitas penulis, meliputi instansi tempat penulis bekerja.
4. Naskah harus terstruktur sebagai berikut : Judul, Abstrak, Pendahuluan, Metode Penelitian, Hasil, Diskusi, Kesimpulan dan Daftar Pustaka.
5. Abstrak (abstract) ditulis dalam bahasa Inggris dan bahasa Indonesia, tidak lebih dari 250 kata dan merupakan intisari seluruh tulisan. Abstrak terstruktur terdiri dari : Latar belakang, Tujuan, Metode, Hasil (untuk laporan penelitian) atau Laporan kasus (untuk studi kasus) atau Telaah pustaka (untuk tinjauan pustaka) dan Kesimpulan. Di bawah abstrak disertakan 3-8 kata kunci (keywords) yang menggambarkan naskah anda.
6. Kutipan dalam naskah ditandai dengan mencantumkan nomor yang ditulis superskrip sesudah tanda baca. Setiap pustaka yang dikutip diberi nomor urut sesuai dengan urutan pemunculannya dalam naskah.

Contoh penulisan kutipan dalam naskah:

Defisiensi nutrisi yang paling banyak terjadi pada ibu hamil (50%) adalah defisiensi zat besi.<sup>1,2</sup> Kehamilan merupakan keadaan yang meningkatkan kebutuhan ibu terhadap besi untuk memenuhi kebutuhan fetal, plasenta dan penambahan massa eritrosit selama kehamilan.<sup>3</sup>

7. Ucapan terima kasih dapat ditujukan pada semua pihak yang membantu bila memang ada, misalnya penyandang dana penelitian, dan harus diterangkan sejelas mungkin. Diletakkan pada akhir naskah, sebelum daftar pustaka.
8. Daftar pustaka, disusun menurut sistem Vancouver (sistim nomor). Nomor setiap pustaka yang dirujuk dalam naskah disusun berurutan sesuai dengan urutan pemunculannya dalam naskah.

Contoh penulisan daftar pustaka :

1. Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid organ transplantation in HIV infected patients. *N Engl J Med.* 2002 Jul 25;347(4):2847-7.
2. Murray PR, RosenthalKS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology.* 4th ed. St.Louis: Mosby; 2002.
3. Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

4. BPS Indonesia. Kewarganegaraan, Suku Bangsa, Agama, dan Bahasa Sehari-hari Penduduk Indonesia. Hasil Sensus Penduduk 2010. Badan Pusat Statistik (BPS) Jakarta: BPS Catalogue: 2102032; 2010b
5. The World Bank. Out-of-pocket health expenditure (% of private expenditure on health): The World Bank; 2013b [cited 2013 26 March]. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/SH.XPD.OOPC.ZS>.

## **PEDOMAN PENULISAN NASKAH HASIL PENELITIAN**

Naskah hasil penelitian disusun sistematis dengan ketentuan sebagai berikut :

1. Judul  
Aturan penulisan judul sesuai dengan pedoman umum diatas.
2. Nama penulis dan identitas penulis  
Sesuai dengan pedoman umum
3. Abstrak (abstract)  
Sesuai dengan pedoman umum. Terstruktur berisi latar belakang, tujuan, metode, hasil dan kesimpulan.
4. Pendahuluan  
Kalimat awal pada pendahuluan harus menarik sehingga timbul motivasi untuk membaca seluruh artikel setelah membaca pendahuluan. Pendahuluan memuat 4 hal penting yaitu masalah, skala masalah, kronologis masalah, dan konsep solusi. Pendahuluan harus didukung oleh rujukan yang kuat, namun tidak perlu ditulis uraian yang terlalu rinci. Pendahuluan tidak boleh lebih dari 350 kata.
5. Bahan dan Metode  
Dijelaskan dalam bentuk esai bukan numerik. Berisi penjelasan tentang desain penelitian, tempat dan waktu penelitian, sumber data; primer atau sekunder, populasi, sampel, cara pemilihan sampel, kriteria pemilihan (inklusi dan eksklusi), teknik pengukuran (pemeriksaan), rencana analisis yang dipergunakan (uji hipotesis, batas kemaknaan, interval kepercayaan)
6. Hasil
  - Teknik penulisan :  
Hasil merupakan bagian penting pada laporan penelitian, disajikan dalam bentuk narasi dan harus ditampilkan secara jelas dan berurutan. Narasi berupa informasi yang disarikan dari data bukan menarasikan data. Dalam hasil tidak perlu diberikan ulasan atau komentar. Tabel, grafik maupun gambar dapat ditampilkan dengan tujuan memperjelas dan mempermudah tampilan data.
  - Bagian deskriptif  
Laporan hasil penelitian selalu didahului dengan penyajian deskriptif tentang subjek penelitian. Pada umumnya tabel, grafik atau gambar yang pertama muncul dalam hasil penelitian berisi deskripsi pasien serta berbagai variabel antara lain jenis kelamin, umur, serta karakteristik lain yang relevan.
  - Bagian analitik  
Pada bagian analitik hasil dikemukakan dengan urutan yang logis. Analisis yang bersifat lebih umum dikemukakan terlebih dahulu disusul dengan analisis yang lebih rinci.

- Tabel
  - Dalam penggunaan tabel perlu dipertimbangkan beberapa hal. Diupayakan memecah tabel yang rumit atau panjang menjadi dua tabel atau lebih
  - Umumnya garis horizontal sepanjang halaman yang diperbolehkan hanya tiga yaitu dua pada bagian atas (judul kolom) dan satu pada penutup tabel.
  - Garis vertikal sebaiknya tidak dipakai.
  - Hasil yang telah dijelaskan dengan tabel atau ilustrasi tidak perlu dijelaskan panjang lebar dalam teks.
  - Angka desimal ditandai dengan koma untuk bahasa Indonesia dan titik untuk bahasa Inggris.
  - Tabel, ilustrasi atau foto diberi nomor dan diacu berurutan dengan teks.
  - Judul tabel, ilustrasi atau foto ditulis dengan singkat dan jelas, keterangan diletakkan pada catatan kaki, tidak boleh pada judul.

#### 7. Diskusi / Pembahasan

- Pada bagian ini dikemukakan atau dianalisis makna penemuan penelitian yang telah dinyatakan dalam hasil dan dihubungkan dengan pernyataan penelitian. Hal ini biasanya dilakukan dengan membandingkan penemuan tersebut dengan penemuan sebelumnya sampai pustaka mutakhir. Tiap pernyataan harus dijelaskan dan didukung oleh pustaka yang memadai.
- Pada diskusi sebaiknya disebutkan secara jelas jawaban pertanyaan penelitian. Diskusi difokuskan pada implikasi temuan penelitian, misalkan implikasi praktis pada program pelayanan, revisi teori yang sudah ada atau kebutuhan untuk riset selanjutnya.
- Keterbatasan penelitian baik dalam hal desain maupun saat pelaksanaannya sebaiknya tetap perlu disampaikan dalam diskusi.
- Pada diskusi penulis hendaknya secara wajar menunjukkan makna dan implikasi hasil penelitiannya.
- Diskusi tidak boleh lebih dari 1000 kata.

#### 8. Kesimpulan

Kesimpulan hendaknya dapat menjawab pertanyaan atau permasalahan penelitian, validitasnya dapat dipertanggungjawabkan, dinyatakan dengan kalimat yang sederhana dan jelas, buakan merupakan pernyataan ulang dari hasil uji statistik. Bila ada saran dicantumkan secara implisit pada bagian ini.

#### **PEDOMAN PENULISAN REVIEW ARTIKEL**

- Naskah tinjauan pustaka disusun menurut sistematika sebagai berikut : judul, nama penulis, identitas penulis, abstrak, pendahuluan, telaah pustaka, pembahasan, kesimpulan, daftar pustaka.
- Pedoman penulisan sesuai dengan pedoman penulisan yang tersebut diatas.

#### **PEDOMAN PENULISAN LAPORAN KASUS**

- Naskah laporan kasus disusun menurut sistematika sebagai berikut: judul, nama penulis, identitas penulis, abstrak, pendahuluan, kasus, tata laksana kasus sebaiknya disertai dengan foto, pembahasan, kesimpulan dan daftar pustaka.
- Pedoman penulisan sesuai dengan pedoman penulisan yang tersebut diatas.