

Perbedaan Kadar Endotelin-1 Plasma pada Penderita Preeklampsia dengan Kehamilan Normotensif

Susi Hartati¹, Rahmatina B.Herman², Darwin Amir³

Abstrak

Endotelin-1 merupakan derivat endotelium yang ampuh sebagai vasokonstriksi paling kuat yang memiliki 21 asam amino. Kerusakan lapisan endotel mengaktifkan peningkatan vasokonstriksi yaitu endotelin-1. Peningkatan endotelin-1 ini menyebabkan terjadinya resistensi diseluruh sistem vaskuler maternal yang memiliki lapisan endotel sehingga menimbulkan manifestasi klinis preeklampsia. Tujuan penelitian ini adalah menentukan perbedaan kadar endotelin-1 plasma pada penderita preeklampsia dan kehamilan normotensif. Penelitian bersifat observasional dengan desain *cross sectional comparative*. Penelitian ini dilakukan di RSUP Dr.M.Djamil Padang dan RS Tk.III Reksodiwiryo Padang. Sampel penelitian ini terdiri dari dua kelompok yaitu 16 penderita preeklampsia dan 16 kehamilan normotensif dengan waktu penelitian dari Juni sampai Agustus 2014. Analisis sampel dilakukan di Laboratorium Biomedik Universitas Andalas Padang. Pemeriksaan kadar endotelin-1 menggunakan metode ELISA. Analisa statistik menggunakan univariat dan bivariat. Analisa bivariat menggunakan uji t tidak berpasangan yang telah dilakukan uji normalitas dan uji homogenitas. Hasil penelitian ini diperoleh bahwa rerata kadar endotelin-1 plasma pada penderita preeklampsia yaitu $0,73 \pm 0,15$ pg/ml, rerata kadar endotelin-1 plasma pada kehamilan normotensif yaitu $0,56 \pm 0,13$ pg/ml dengan nilai $p < 0,05$ (0,002). Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat perbedaan kadar endotelin-1 yang signifikan rerata kadar endotelin-1 plasma pada penderita preeklampsia dengan kehamilan normotensif

Kata kunci: preeklampsia, endotelin-1, normotensif

Abstract

Endothelin-1 is potent endothelium derived as the strongest vasoconstrictor that has 21 amino acids. Damage of endothelial layer activated the increasing of vasoconstriction which is endothelin-1. The increasing of endothelin-1 caused a resistance across the maternal vascular system that has endothelial layer make a clinical manifestations of preeclampsia. The objective of this study was to determine the difference of endothelin-1 plasm level of preeclampsia and normotensive pregnancies. This study was an observational study with cross sectional design. This study has been done in RSUP Dr.M.Djamil and Reksodiwiryo hospital in Padang. The sample of this study consisted of two groups 16 patients with preeclampsia and 16 normotensive pregnancies from June to August 2014. The sample analyzed in biomedical laboratory of Andalas University Padang. Endothelin-1 plasm level examined by using ELISA method statically. The data analyse using univariate and bivariate analyses. Bivariate analysis using unpaired t-test that used test of normality and homogeneity test before. Result found that the avarege of endothelin-1 plasm level on preeclampsia was 0.73 ± 0.15 pg/ml while the avarege in normotensive pregnancy was 0.56 ± 0.13 pg/ml. The probability value was 0.002 ($p < 0.05$). This reseach concluded that there is significant difference of endothelin-1 plasm level between preeclampsia and normotensive.

Keywords: preeclampsia, endothelin-1, normotensive

Affiliasi penulis : 1. Program Studi Magister Kebidanan FK UNAND (Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang), 2. Bagian Fisiologi FK UNAND, 3. Bagian Ilmu Syaraf FK UNAND/RSUP Dr. M. Djamil Padang,

Korespondensi : Susi Hartati,
E-mail: hartatusi@gmail.com, Telp: Telp: 081263013937

PENDAHULUAN

Salah satu tolak ukur kualitas pelayanan kebidanan (*maternity care*) adalah kematian ibu dan kematian perinatal. Menurut *World Health Organization (WHO)* Kematian ibu merupakan kematian wanita yang terjadi waktu hamil atau dalam 42 hari setelah berakhirnya kehamilan oleh sebab apapun, terlepas dari tuanya kehamilan dan tindakan yang dilakukan untuk mengakhiri kehamilan baik dari komplikasi selama kehamilan, persalinan dan nifas, tetapi bukan disebabkan oleh kecelakaan/incidental.¹

Setiap waktu seorang wanita meninggal akibat kehamilan dan persalinan setiap negara di dunia. Setiap tahun sekitar 600.000 wanita meninggal karena penyebab yang berhubungan dengan kehamilan dan 98% dari kematian ini terjadi di negara-negara berkembang. Perbandingan angka kematian ibu dengan per100.000 kelahiran hidup di negara berkembang dan negara maju yaitu 920 di Afrika, 330 di Asia dan 10 di Eropa. Dimana 80% dari kematian ibu disebabkan oleh penyebab langsung seperti perdarahan, preeklampsia dan sepsis.²

Komplikasi yang terjadi selama kehamilan terus meningkat setiap tahunnya secara signifikan menyebabkan morbiditas dan mortalitas pada ibu sekitar 50.000 kematian setiap negara. Menurut WHO melalui tujuan *Millennium Development Goals* perlu pengurangan angka kematian ibu sebesar 75% pada tahun 1990–2015.³

Kejadian preeklampsia sangat berbeda dan bervariasi di setiap RS, kota maupun di negara yang dapat menyebabkan angka kesakitan dan kematian baik pada ibu maupun pada janin dengan angka kejadian berkisar 5–10% dari seluruh kehamilan. Sedangkan di India kejadian preeklampsia dilaporkan antara 8-10 persen setiap kehamilan.⁴

Beberapa faktor risiko terjadinya preeklampsia adalah primigravida, primiparitas, hiperplasentosis, umur yang ekstrim kurang dari 20 tahun atau lebih dari 35 tahun, riwayat keluarga pernah preeklampsia/ eklampsia, penyakit ginjal yang sudah ada sebelum hamil, dan obesitas. Kehamilan multipel, mola-hidatidosa, hidramnion, diabetes gestasional, riwayat penyakit ibu seperti; hipertensi kronis, hipertensi esensial, penyakit ginjal, penyakit hati, diabetes

mellitus. Adanya riwayat keluarga dengan preeklampsia, sosial ekonomi rendah, ibu yang bekerja, pendidikan kurang, faktor ras dan etnik, obesitas, dan lingkungan/letak geografis yang tinggi.^{5,6}

Komplikasi preeklampsia dapat menyebabkan terjadinya *Intrauterine Growth Restriction (IUGR)*, persalinan preterm, BBLR, *Intrauterine Fetal Death (IUFD)* dan komplikasi kematian neonatal dan perinatal. Sedangkan patogenesis preeklampsia ditandai dengan model 2 tahapan. Tahapan pertama penurunan perfusi plasenta akibat kegagalan remodeling dari arteri spiral yang menyebabkan gangguan perfusi plasenta sehingga terjadi resistensi pembuluh darah meningkat dari arteri uterina hal ini dapat menimbulkan hipoksia pada plasenta yang berakibat terganggunya pertumbuhan janin intra uterina (IUGR) hingga kematian janin. Tahapan kedua kegagalan vaskuler yang mengarah ke sindroma multi sistem pada ibu.^{7,8}

Stres oksidatif yang terjadi pada jaringan plasenta preeklampsia dan terjadi peningkatan radikal bebas yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan di pembuluh darah yang merupakan patofisiologi terjadinya disfungsi endotel. Perubahan dan kerusakan sel endotel memegang peranan yang penting terhadap gangguan pada organ.⁹

Endotelin-1 adalah endotelium derivat yang ampuh sebagai vasokonstriktor yang paling kuat, bahkan lebih kuat dari angiotensin II. Endotelin-1 berasal dari prekursor asam 203 amino yang dikenal sebagai preproendotelin. Preproendotelin akan dipecah oleh enzim endopeptidase membentuk molekul proendotelin yang mengandung 38-39 asam amino selanjutnya dipecah menjadi bentuk akhir 21 asam amino.^{10,11}

Endotelin-1 diproduksi di sel endotel dan bereaksi pada sel otot polos pembuluh darah yang menyebabkan vasokonstriksi. Hipoksia pada plasenta akan menginduksi sintesis dan sekresi endotelin-1 dari sel endotel.¹²

Penelitian yang dilakukan pada kadar endotelin-1 terdapat peningkatan yang signifikan dalam respon vasokonstriksi maksimal endotelin-1 pada wanita hamil dengan wanita yang tidak hamil dan penurunan yang signifikan terhadap endotelin-1

pada ibu hamil dengan diabetes mellitus tipe 1 dibandingkan dengan wanita hamil normal. Kadar endotelin-1 pada ibu hamil dengan diabetes mellitus type 1 ($4,81 \pm 0,23$) dibanding dengan ibu hamil tidak diabetes mellitus ($5,51 \pm 0,13$).¹³

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan kadar endotelin-1 plasma pada penderita preeklampsia dan kehamilan normotensif.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional comparative* untuk mengetahui perbedaan kadar endotelin-1 plasma pada penderita preeklampsia dengan kehamilan normotensif. Tempat penelitian adalah di ruang bersalin RSUP Dr.M.Djamil Padang dan RS Tk.III Dr. Reksodiwiro Padang.

Populasi dalam penelitian ini adalah semua ibu hamil di ruang bersalin RSUP Dr.M.Djamil Padang dan RS Tk. III Dr. Reksodiwiro Padang. Teknik pengambilan sampel *consecutive sampling* yaitu semua subjek yang datang secara berurutan dan memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi.¹⁴

Subjek penelitian yang dipilih adalah semua populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah ibu hamil terdiagnosa preeklampsia maupun normotensif, primigravida maupun multigravida dan bersedia memberikan *informed consent*. Kriteria eksklusi adalah ibu hamil terdiagnosa IUDF, posterm, obesitas, stres dan mengkonsumsi alkohol. Waktu penelitian dilakukan dari Juni sampai Agustus 2014. Jumlah sampel pada penelitian ini 32 responden, yang dibagi menjadi 2 kelompok, Kelompok observasi dan kelompok kontrol; 16 responden sebagai kelompok observasi dan 16 responden sebagai kelompok kontrol.

Besaran sampel menggunakan rerata dua populasi independen yaitu :

$$n_1 = n_2 = 2 \left\{ \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta}) s^2}{(x_1 - x_2)} \right\}$$

Ket : s = simpangan baku = 3,58

$x_1 - x_2$ = perbedaan klinis yang diinginkan

x_1 = 8,96

x_2 = 5,14

Kesalahan tipe-1 (α) sebesar 5% = 1,96

Kesalahan tipe-2 (β) sebesar 20% = 0,842

Jumlah sampel dalam penelitian ini adalah: 13,8 atau 14. Pemeriksaan kadar endotelin-1 plasma dengan menggunakan metode ELISA. Alat ukur yang digunakan adalah spektrofotometer.

HASIL

Setelah dilakukan seleksi didapatkan sebanyak 32 orang ibu hamil yang memenuhi kriteria inklusi. 16 orang ibu hamil dengan preeklampsia disebut sebagai kelompok observasi dan 16 orang ibu hamil dengan normotensif sebagai kelompok kontrol.

Tabel 1. Karakteristik responden

Faktor resiko	Subjek Penelitian (n=16)	Kontrol (n=16)
Umur Subjek	32,25±5,17	29,94±4,82
Paritas	1,81±0,40	1,75±0,48
Riwayat Preeklampsia		
Pernah	5 (31,3%)	0 (0%)
Tidak pernah	11 (68,7%)	16 (100%)
Riwayat Hipertensi		
Pernah	2 (12,5%)	0 (0%)
Tidak pernah	14 (87,5%)	16 (100%)

Tabel 1 menunjukkan bahwa rata-rata umur subjek penelitian yaitu 32,25±5,17 sedangkan rata-rata paritas subjek penelitian 1,81±0,40. Berdasarkan riwayat preeklampsia menunjukkan subjek penelitian pernah mempunyai riwayat preeklampsia 5 orang (31,3%) dan 11 orang tidak mempunyai riwayat preeklampsia. Sedangkan subjek penelitian memiliki riwayat hipertensi sebanyak 2 orang (12,5) dan 14 orang (87,5) tidak pernah memiliki riwayat hipertensi.

Tabel 2. Kadar endotelin-1 plasma

Status Pasien	ENDOTELIN-1			
	Mean ± SD (pg/ml)	p	t hitung	t tabel
Preeklampsia	0,73±0,15			
Normotensif	0,56± 0,13	0,002	3,31	1,69

Tabel 2 menunjukkan rerata kadar endotelin-1 plasma pada penderita preeklampsia yaitu 0,73±0,15 pg/ml, sedangkan rerata kadar endotelin-1 plasma pada kehamilan normotensif yaitu 0,56±0,13 pg/ml dengan nilai thitung=3,31 (lebih besar dari t

tabel yang besarnya 1,69). Nilai probabilitas $p=0,002$ ($p<0,05$) sehingga dapat dinyatakan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar endotelin-1 plasma pada penderita preeklampsia dengan kehamilan normotensif.

PEMBAHASAN

Pada ibu hamil lebih kurang 5-10% mengalami suatu sindrom yang dikenal dengan preeklampsia. Salah satu manifestasi preeklampsia adalah hipertensi yang biasanya akan menurun setelah bayi lahir. Walaupun penyebab pasti belum diketahui, plasenta yang mengalami hipoksia atau iskemia akan melepaskan faktor-faktor toksik yang berasal dari plasenta yang mengalami iskemia dipercayai mempunyai peran dalam menyebabkan terjadinya disfungsi sel-sel endotel vaskuler di seluruh tubuh yang menyebabkan penurunan vasodilator (nitrit oksida, protaksiklin, faktor relaksasi berpolarisasi) dan peningkatan vasokonstriktor (endotelin-1, tromboksan, angiotensin II, prostaglandin).¹⁵

Beberapa bukti menunjukkan bahwa peran dari endotelin-1 merupakan salah satu penyebab faktor patofisiologis terjadinya preeklampsia dengan melakukan pemeriksaan kadar endotelin-1 pada kelompok preeklampsia dan kelompok hamil normotensif ditemukan terjadi peningkatan kadar endotelin-1 di kelompok preeklampsia, hal ini menunjukkan bahwa tingkat sirkulasi endotelin-1 berkorelasi dengan keparahan penyakit, meskipun ini ditemukan tidak universal.¹⁶

Kejadian awal pada preeklampsia merupakan penurunan perfusi uteroplasenta akibat invasi sitotropoblas abnormal pada arteri spiral uterus. Hal ini menyebabkan plasenta mengalami iskemia sehingga terjadilah disfungsi endotel pada pembuluh darah ibu yang mengakibatkan peningkatan pembentukan endotelin-1 dan tromboxan serta dapat meningkatkan sensitivitas vaskular terhadap angiotensin II dan penurunan pembentukan vasodilator seperti NO dan PGI₂. Ketidak seimbangan antara vasodilator dan vasokonstriktor agen dapat mengakibatkan vasospasme umum dan penurunan perfusi pada beberapa organ.¹⁷

Pada preeklampsia terjadi peningkatan kadar plasma dari endotelin-1 yang merupakan endogen

vasokonstriktor peptida yang ampuh yang berpartisipasi dalam regulasi tonus pembuluh darah pada preeklampsia. Percobaan pemberian infus endotelin-1 jangka panjang pada hewan hamil dapat meningkatkan tekanan arteri, mengurangi aliran darah ke plasenta dan menghasilkan hemokonsentrasi dan proteinuria yang merupakan ciri khas dari preeklampsia.¹⁸

Pengukuran tingkat endotelin-1 plasma pada wanita hamil normal dan wanita dengan preeklampsia telah menemukan bahwa wanita preeklampsia memiliki 2 sampai 3 kali lipat lebih tinggi konsentrasi endotelin-1 plasma pada akhir kehamilan. Peningkatan produksi endotelin-1 dan aktivasi reseptor endotelin-A yang mungkin terlibat dalam patofisiologi hipertensi selama preeklampsia.¹⁹

Berdasarkan penelitian ini dapat dianalisis bahwa rata-rata kadar endotelin-1 pada preeklampsia lebih tinggi daripada kehamilan normotensif. Hal ini sesuai dengan beberapa teori yang ada, bahwa pada saat kehamilan dengan preeklampsia plasenta mengalami kegagalan invasi pada uterus sehingga menghasilkan faktor bioaktif yang dapat meningkatkan kadar endotelin-1. Endotelin-1 yang merupakan salah satu faktor yang terlibat dalam beragam jalur biokimia yang menyebabkan terjadi disfungsi endotel pada seluruh sistem vaskuler maternal yang menimbulkan banyak manifestasi klinis seperti peningkatan resistensi vaskuler menyebabkan hipertensi, pada ginjal terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus, peningkatan renin angiotensin sistem dan ditemukannya protein di dalam urine serta pada hati terjadi peningkatan enzim SGOT dan SGPT juga nyeri epigastrium.

Diperlukan pencegahan dengan melakukan pemeriksaan antenatal care (ANC) rutin selama kehamilan dengan melakukan pengkajian terutama pada ibu yang memiliki faktor resiko untuk mengurangi timbulnya gangguan yang lebih berat dan melaksanakan manajemen preeklampsia. Pada preeklampsia banyak pemeriksaan secara biomolekuler yang dapat membantu dalam menegakkan diagnosa terjadinya preeklampsia salah satu dengan cara melakukan pemeriksaan kadar endotelin-1 pada ibu hamil.

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan kadar endotelin-1 yang signifikan pada penderita preeklampsia dengan kehamilan normotensif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada AKBID Sempena Negeri Pekanbaru atas kesempatan yang diberikan untuk melanjutkan pendidikan. Kepada RSUP Dr.M.Djamil Padang dan RS Tk.III Dr. Reksodiwiryono Padang sebagai tempat penelitian atas fasilitas yang telah diberikan fasilitas yang telah diberikan dalam menyelesaikan tesis ini.

DAFTAR RUJUKAN

1. Prawiroharjo S. Ilmu Kebidanan. Edisi ke-4. Jakarta: PT Bina Pustaka Sarwono Prawiroharjo. 2010. hlm.531-2.
2. Devi KP, Sing CM, Devi SR. Maternal mortality and its causes in tertiary center. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2012; 62(2): 168-71.
3. Eiland E, Nzerue C, Faulkner M. Review article: preeclampsia. *Journal of Pregnancy*. 2012;(12): 1-7.
4. Mohanty S, Sahu PK, Mandal MK. Evaluation of oxidative stress in pregnancy induced hypertension. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2006; 21(1):101-5.
5. Wiknjosastro H. Preeklampsia dan eklampsia Dalam: Ilmu Kebidanan Edisi ke-3. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawiroharjo. 2007. hlm. 285
6. Guyton AC, Hall JE. Fisiologi kedokteran. Jakarta: EGC; 2012.
7. Robert JM, Gammil HS. Preeclampsia recent insight. *Hyper.Ahajournals.org*.2005;(46):1243-4.
8. Negi R, Pande D, Karki K, Khana RS. Oxidative stress and preeclampsia. *Advances in Life Sciences*. 2011;1(1):20-3.
9. Var A. Endothelial dysfunction in preeclampsia. *Original Article Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2003;(56):221-4.
10. Jain A. Endothelin-1 A key pathological factor in preeclampsia. *Reproductive Healthcare Elsevier*. 2012;(25):443-9.
11. Munir S. Role of growth factors in preeclampsia : Early detection and treatment. *Review Article Licensee Bloomsbury Qatar Foundation Journals*. 2013;(4):1-5.
12. Levin ER. Endothelin, mechanism of diseases. *Review ArticlesThe New England Jurnal Medicine*. 1995;333(6):356-8.
13. Ang C, Hillier G, Cameron AD, Greer IA, Lumsden MA. The effect of type 1 diabetes mellitus on vascular responses to endothelin-1 in pregnant women. *The Journals of Clinical & Metabolism*. 2001;86(10):4940-1.
14. Sastroasmoro S. Dasar - dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta: Sagung Seto; 2011.
15. Cunningham F. *Obstetri William*. Edisi ke-21. Jakarta: EGC; 2006.
16. George EM, Granger J. Endothelin: key mediator of hypertension of Preeclampsia. *American Journal of Hypertension*. 2011;24(9):2-12.
17. Slowinski T, Neumayer HH, Stolze T. Endothelin system in normal and hypertensive Pregnancy. *The Biochemical Society and the Medical Reseach Society*. 2002;103(Suppl.48):4465-85.
18. Fiore G. Endothelin-1 triggers placental oxidative stress pathways: putative role in preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(7):4205-10.
19. Cornelius C, Wallace K, Kiprono L. Endothelin-1 is not a Mechanism of IL-17 induced hypertension during pregnancy. *Medical Journal of Obstetric and Gynecology*. 2013;1(1):1-5.