

MKS, Th. 46, No. 1, Januari 2014

Hubungan Polimorfisme Gen Reseptor Angiotensin II Tipe 1 1166 A/C Dengan Kejadian Preeklampsia

Eka Rahmadhayanti¹, Lusya Hayati², Mgs. Irsan Saleh³

1. RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, Jl. Jendral Sudirman Km. 3,5 Palembang Indonesia
2. Bagian Biologi Medik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang Indonesia
3. Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang Indonesia

E-mail: eka.rahmadhayanti@yahoo.co.id

Abstrak

Latar Belakang: Preeklampsia adalah kelainan multisistem spesifik pada kehamilan yang ditandai oleh timbulnya hipertensi dan protein uria setelah umur kehamilan 20 minggu. Di Indonesia, preeklampsia merupakan salah satu penyebab kematian maternal disamping perdarahan dan infeksi dengan angka kematian sebesar 30-50%. Polimorfisme gen reseptor angiotensin II Tipe 1 akan meningkatkan aktivitas angiotensin II sehingga terjadi kerentanan terhadap kejadian hipertensi esensial. **Tujuan penelitian:** Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen reseptor angiotensin II tipe 1 1166 A/C dengan kejadian preeklampsia. **Metode:** Penelitian ini dilakukan mulai bulan April sampai dengan Juli 2013 dengan melibatkan 35 responden kelompok kasus dan 35 responden kelompok kontrol. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan studi kasus kontrol. Pemeriksaan genotip gen reseptor angiotensin II tipe 1 dilakukan dengan menggunakan *Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism* (PCR-RFLP). **Hasil:** Tidak ada hubungan yang bermakna pada karakteristik paritas, gravida dan tingkat pendidikan responden. Didapatkan ada hubungan yang bermakna pada riwayat hipertensi dalam keluarga yang diamati antara kelompok kasus dan kontrol dengan kejadian preeklampsia. Frekuensi genotip pada kelompok kasus adalah AA91,4%, AC8,6% dan kontrol adalah AA88,6%, AC11,4%. Frekuensi alel pada kelompok kasus yaitu A95,7%, C4,3% dan kontrol yaitu A94,7%, alel C5,3%. Polimorfisme genotip gen reseptor angiotensin II tipe 1 1166 A/C tidak berhubungan dengan kejadian preeklampsia (nilai $p=1,000$). Tidak ada hubungan bermakna antara alel C pada gen reseptor angiotensin II tipe 1 dengan kejadian preeklampsia ($p=1,000$). **Kesimpulan:** Dari hasil penelitian ini tidak terdapat hubungan yang bermakna antara polimorfisme genotip dan allotipe reseptor angiotensin II tipe 1 1166 A/C dengan kejadian preeklampsia.

Kata kunci: preeklampsia, polimorfisme, gen reseptor angiotensin II tipe 1 1166 A/C

Abstract

Background: Preeclampsia is a specific multisystem pregnancy disorder characterized by the onset of hypertension and proteinuria after 20 weeks of gestation. In Indonesia, preeclampsia is one of the causes of maternal mortality as well as bleeding and infection with a mortality rate of 30-50%. Angiotensin II Type 1 receptor gene polymorphism will increase the activity of angiotensin II, resulting in susceptibility to essential hypertension. **The aim of this study** was to assess the relationship between Angiotensin II Type 1 receptor 1166 A/C gene polymorphisms and incidence of Preeclampsia. **Method:** This study started from April until July 2013 involving 35 case group and 35 control group. This study was an observational analytic with case control study. Examination of genotyping Angiotensin II type 1 receptor gene by using *Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism* (PCR-RFLP). **Results:** No significant differences in participant characteristics for parity, gravidity and education level between the cases and controls to preeclampsia incidences. There is significant differences in participant characteristics for family hypertension status. Genotype frequencies of cases were AA91.4%, AC8.6% and control were AA88.6%, AC11.4%. Allele frequencies of cases were A95.7%, C4.3% and control were A94.7%, allele C5.3%. Angiotensin II type 1 receptor 1166 A/C gene polymorphisms were not associated with incidence of Preeclampsia ($p=1.000$). There is no statistically significant between Angiotensin II type 1 receptor 1166 A/C allele with incidence of Preeclampsia ($p=1.000$). **Conclusions:** The results showed there is no association genotype and allele of angiotensin II type 1 receptor 1166 A/C gene polymorphisms with incidence of Preeclampsia.

Keywords : preeclampsia, polymorphism, angiotensin II type 1 receptor 1166 A/C gene

1. Pendahuluan

Preeklampsia adalah kelainan multisistem spesifik pada kehamilan yang ditandai oleh timbulnya hipertensi dan protein uria setelah umur kehamilan 20 minggu. Kelainan ini dianggap berat jika tekanan darah dan protein uria meningkat secara bermakna atau terdapat tanda-tanda kerusakan organ termasuk gangguan pertumbuhan janin¹.

Angka kejadian preeklampsia di dunia diperkirakan mencapai 3-10% dari seluruh kehamilan dengan angka kematian yang diakibatkannya sebesar 9,8-25%, sedangkan di Amerika Serikat mencapai 17,6%. Angka kejadian preeklampsia di beberapa rumah sakit di Indonesia cenderung meningkat, yaitu 1,0-1,5% pada tahun 1970-1980 menjadi 4,1-14,3% pada tahun 1990-2000. Preeklampsia merupakan salah satu masalah obstetrik di Indonesia maupun dunia yang dapat menyebabkan kesakitan maupun kematian pada ibu dan bayi. Di Indonesia, preeklampsia merupakan salah satu penyebab kematian maternal disamping perdarahan dan infeksi dengan angka kematian sebesar 30-50%².

Resiko terjadinya preeklampsia pada wanita yang memiliki riwayat preeklampsia sebelumnya lebih tinggi (20% sampai 40%) dibandingkan dengan wanita dengan riwayat persalinan normal³. Faktor genetik dan lingkungan telah diketahui memiliki kontribusi pada patogenesis dari preeklampsia. Risiko terjadinya preeklampsia pada perempuan dengan ibu preeklampsia sebesar 20-40%, sedangkan pada saudara perempuan dari wanita preeklampsia sebesar 11-37% dan pada saudara kembar penderita preeklampsia sebesar 22-47%⁴.

Preeklampsia adalah sindrom yang unik dalam kehamilan yang ditandai dengan hipertensi, peningkatan kadar protein urin dan beberapa mengalami oedema. Beberapa patofisiologi yang mendukung terjadinya preeklampsia adalah disfungsi endothelial, jalur inflamasi, stress oksidatif, aktivasi trombosit dan *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS)⁵.

Dalam *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS), renin yang dilepaskan akan mengalir bersama darah sampai organ hati dan merubah angiotensinogen menjadi angiotensin I dan selanjutnya menjadi angiotensin II. Aktivitas angiotensin II melalui reseptor tipe 1 akan menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah dan menstimulasi ekskresi aldosteron sehingga akan meningkatkan tekanan darah. Sistem tersebut memegang peranan penting dalam patogenesis hipertensi baik sebagai salah satu penyebab timbulnya hipertensi maupun dalam perjalanan penyakitnya. RAAS merupakan sistem hormonal yang kompleks berperan dalam mengontrol sistem kardiovaskular, ginjal, kelenjar adrenal dan regulasi tekanan darah⁶.

Konsentrasi renin dalam plasma perempuan hamil normal lebih tinggi di bandingkan pada wanita yang

tidak hamil. Angiotensin II adalah faktor yang kuat dalam pengembangan hipertensi karena efek vasokonstriktor dan melalui aktivasi dari konversikortikosteronealdosteron⁷.

Berbagai perubahan *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) dapat terjadi akibat paparan dengan lingkungan dan mutagen. DNA yang gagal berpasangan dapat menimbulkan instabilitas genetik, mutagenesis dan kematian sel. Kejadian tersering yang menyebabkan mutasi pada nukleotida ini disebut sebagai *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs). Polimorfisme adalah perubahan atau mutasi pada gen yang tidak menimbulkan perubahan struktur protein melainkan hanya mengakibatkan variasi pada fungsi protein. Polimorfisme tidak bermanifestasi klinis, tetapi bisa menentukan kerentanan terhadap penyakit. Dampak polimorfisme ini adalah terjadi perubahan kerentanan suatu populasi terhadap penyakit. Polimorfisme yang terjadi akan terus diturunkan sehingga frekuensi polimorfisme pada setiap etnis dapat berbeda-beda⁸.

Efek angiotensin II diatur oleh dua reseptor yaitu reseptor angiotensin II tipe 1 (AT₁) dan reseptor angiotensin II tipe 2 (AT₂). Aktivasi reseptor AT₁ menyebabkan vasokonstriksi, retensi air dan garam, aktivasi neurohumoral dan peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Hal ini menyebabkan peningkatan tekanan darah⁹. Gen reseptor angiotensin II tipe 1 ini mungkin memainkan peran dalam aritmia reperfusi menyusul pemulihan aliran darah menjadi iskemik miokardium atau infark. Polimorfisme gen Reseptor Angiotensin II Tipe 1 (AT₁R) akan meningkatkan aktivitas angiotensin II sehingga terjadi kerentanan terhadap kejadian hipertensi esensial. AT₁R terletak pada kromosom 3q24¹⁰.

Penelitian tentang polimorfisme gen AT₁R 1166 A/C telah dilakukan di beberapa negara, antara lain oleh Jiang *et al.* (2001) pada populasi Han di China. Dari penelitian tersebut ditemukan bahwa genotip AC berhubungan dengan hipertensi esensial dan alel 1166C sebagai petanda predisposisi hipertensi¹¹.

Penelitian yang dilakukan oleh Salimi *et al.* mulai Januari 2008 sampai Februari 2010 di Iran mendapatkan hasil bahwa polimorfisme gen ACE I/D memberikan peranan penting dalam meningkatkan resiko terjadinya preeklampsia namun tidak ditemukan hubungan yang berarti antara polimorfisme gen AT₁R 1166 A/C dengan kejadian preeklampsia⁴. Begitu pula dengan penelitian yang dilakukan oleh Bouba *et al.* (2002) di Yunani, menunjukkan distribusi frekuensi polimorfisme 1166 A/C pada AT₁R yang mirip antara wanita dengan preeklampsia dan wanita dengan hamil normal namun ditemukan genotip CC yang lebih banyak pada wanita dengan preeklampsia dibandingkan wanita dengan hamil normal¹². Penelitian yang dilakukan oleh Irijanto dkk. (2009), di Yogyakarta menunjukkan bahwa genotip AA pada gen AT₁R mempunyai faktor risiko tertinggi terhadap hipertensi pada populasi suku Jawa¹³.

Belum pernah dilaporkan sebelumnya distribusi frekuensi genotip polimorfisme gen AT1R pada ibu preeklampsia di Palembang. Penelitian ini akan mencari hubungan polimorfisme dari A ke C pada nukleotida 1166 dari gen Reseptor Angiotensin II tipe 1 (AT1R) pada kromosom nomor 3 pada pasien-pasien preeklampsia.

2. Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik dengan rancangan studi kasus kontrol. Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Mikrobiologi Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang bekerjasama dengan dokter bagian Kebidanan di Instalasi Gawat Darurat Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang, dan dilaksanakan pada bulan April-Juli 2013.

Populasi penelitian merupakan pasien yang datang ke bagian Instalasi Gawat Darurat dan dirawat di Instalasi Rawat Inap bagian kebidanan Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Muhammad Hoesin Palembang. Sebagai sampel adalah pasien yang memenuhi kriteria inklusi yang homogen dalam hal usia.

Kriteria Inklusi dalam penelitian ini adalah Pada Kelompok Kasus yaitu pasien dengan diagnosis preeklampsia oleh dokter jaga di Instalasi Gawat Darurat Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang, yang bersedia dilakukan pengambilan darah dan menandatangani formulir *Informed Consent*. Pada Kelompok Kontrol yaitu pasien tanpa preeklampsia yang bersedia dilakukan pengambilan darah dan menandatangani formulir *Informed Consent*. Sampel pada penelitian ini sebanyak 35 orang untuk masing-masing kelompok kasus dan kontrol.

Pemeriksaan polimorfisme terdiri dari beberapa tahapan, isolasi DNA, *polymerase chain reaction* (PCR), dan RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*). Untuk isolasi DNA dilakukan dengan menggunakan metode ekstraksi DNA Chelex-100, yang dipakai adalah darah lengkap 200 µl dengan EDTA. Isolasi fragment gen reseptor angiotensin II tipe 1 1166 A/C menggunakan nukleotida primer *forward* 5'-AATGCTTGCTAGCCAAAGTCACCT-3' dan *reverse*: 5'-GGCTTTGCTTTGTCTTGTTG-3'. Kit PCR yang digunakan adalah *Go Taq Green Master Mix Promega*.

Kondisi PCR saat dilakukan penelitian yaitu denaturasi awal pada suhu 94°C selama 5 menit, diikuti 35 siklus denaturasi pada suhu 94°C selama 1 menit, *annealing* pada 59°C selama 1 menit dan ekstensi pada suhu 72°C selama 1 menit. Siklus terakhir dilakukan ekstensi akhir selama 7 menit pada suhu 72°C. Produk PCR yang dihasilkan berukuran 856 bp, dideteksi keberadaannya dengan elektroforesis dalam gel agarosa 2%.

Variable terikat adalah preeklampsia, sedangkan variable bebas adalah polimorfisme gen reseptor angiotensin II tipe 1 1166 A/C. Karakteristik responden yang digunakan adalah riwayat hipertensi dalam keluarga, paritas, gravida dan tingkat pendidikan responden.

Parameter yang diteliti adalah adanya genotipe dan distribusi alel polimorfisme gen reseptor angiotensin II tipe 1 1166 A/C pada kelompok preeklampsia.

Setelah dilakukan visualisasi dan analisa komputer dengan menggunakan program *Quantity One*, kemudian dilakukan analisa data menggunakan program SPSS 16.00 untuk menilai distribusi, frekuensi genotip dan alel gen angiotensin II tipe 1 1166 A/C pada kelompok kasus dan kelompok kontrol.

Untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen reseptor angiotensin II tipe 1 1166 A/C dengan preeklampsia menggunakan uji *Chi-square* (χ^2). *Odds Ratio* dengan batas kepercayaan 95% dan $\alpha=0,05$.

3. Hasil

Paritas

Proporsi paritas rendah pada kelompok kasus sebanyak 31 responden (88,6%) dan pada kelompok kontrol sebanyak 33 responden (94,3%). Sebaran paritas responden secara lengkap ditampilkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Sebaran Paritas

Paritas	Kelompok			
	Kasus		Kontrol	
	n	%	n	%
Rendah	31	88,6	33	94,3
Tinggi	4	11,4	2	5,7
Jumlah	35	100,0	35	100,0

OR = 1,000; 95% CI (0,354–2,821), $p=0,673$

Hasil uji *Chi Squared* diperoleh bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara paritas rendah dan tinggi dengan terjadinya preeklampsia ($p=0,673$).

Gravida

Multigravida merupakan proporsi responden terbesar baik pada kelompok kasus maupun pada kelompok kontrol, sebesar 25 responden (71,4%).

Tabel 2. Sebaran Gravida

Gravida	Kelompok			
	Kasus		Kontrol	
	n	%	n	%
Primigravida	10	28,6	10	28,6
Multigravida	25	71,4	25	71,4
Jumlah	35	100,0	35	100,0

OR = 0,470; 95% CI (0,080–2,749), $p=1,000$

Berdasarkan uji *Chi Square*, tidak ada hubungan bermakna antara gravida dengan kejadian preeklampsia ($p=1,000$).

Riwayat hipertensi keluarga

Sebaran riwayat hipertensi keluarga responden dapat dilihat pada Tabel 3. Sebagian besar kelompok kasus yaitu sebanyak 23 responden (65,7%) memiliki riwayat hipertensi keluarga. sedangkan pada kelompok kontrol sebagian besar responden tidak memiliki riwayat hipertensi keluarga yaitu sebanyak 25 responden (71,4%).

Tabel 3. Sebaran Hipertensi Keluarga Responden

Riwayat hipertensi keluarga	Kelompok			
	Kasus		Kontrol	
	n	%	n	%
Ada	23	65,7	10	28,6
Tidak ada	12	32,4	25	71,4
Jumlah	35	100,0	35	100,0

OR = 2,875; 95% CI (1,088–7,598), $p=0,004$

Berdasarkan uji *Chi Square* memperlihatkan ada hubungan yang bermakna antara riwayat hipertensi keluarga dengan kejadian preeklampsia ($p=0,004$). Bila dilihat dari nilai OR (*Odds Ratio*) dapat disimpulkan bahwa responden yang memiliki riwayat keturunan hipertensi mempunyai risiko 2,875 kali untuk terjadi preeklampsia dibandingkan dengan responden yang tidak ada riwayat keturunan hipertensi.

Tingkat Pendidikan

Sebaran kelompok tingkat pendidikan responden dapat dilihat pada Tabel 4. Sebagian besar responden pada kelompok kasus adalah tingkat pendidikan SD dan SMP yaitu sebanyak 21 responden (60,0%), sedangkan pada kelompok kontrol lebih banyak responden yang tingkat pendidikan SMA dan Perguruan Tinggi yaitu sebanyak 23 responden (65,7%).

Tabel 4. Sebaran Tingkat Pendidikan Responden

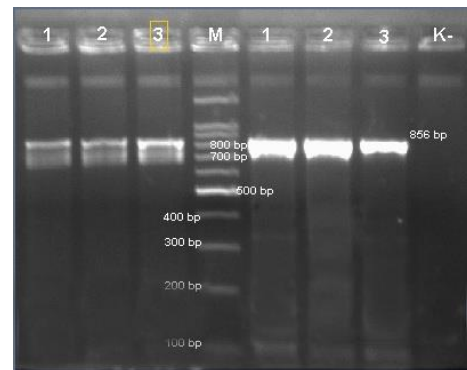
Tingkat pendidikan	Kelompok			
	Kasus		Kontrol	
	n	%	n	%
Rendah (SD dan SMP)	21	60,0	12	34,3
Tinggi (SMA-Perguruan Tinggi)	14	40,0	23	65,7
Jumlah	35	100,0	35	100,0

OR = 4,792; 95% CI (1,741–13,188), $p=0,055$

Berdasarkan uji *Chi Square* memperlihatkan tidak ada hubungan yang bermakna antara tingkat pendidikan dengan kejadian preeklampsia ($p=0,055$).

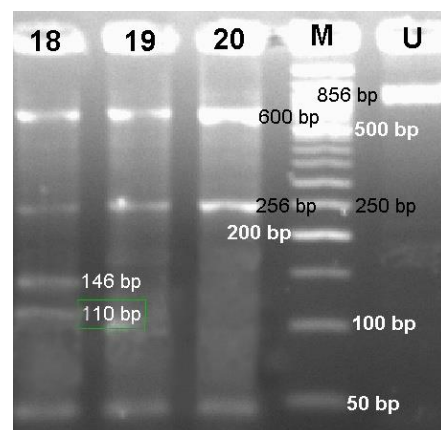
Polimorfisme Gen Angiotensin II Tipe 1 1166 A/C Pada Kejadian Preeklampsia

Untuk membuktikan keberhasilan ekstraksi DNA maka dilakukan evaluasi pada Produk hasil PCR (amplikon). Proses evaluasi dilakukan dengan cara elektroforesis melalui media gel agarose konsentrasi 2% yang mengandung ethidium bromide selama 60 menit. Kemudian visualisasi hasil elektroforesis dengan menggunakan sinar ultraviolet dan dibaca pada monitor komputer. Hasil PCR gen reseptor angiotensin II tipe 1 1166 A/C terlihat pada posisi 856 bp seperti pada Gambar 1.



Gambar 1. Visualisasi elektroforesis hasil produk PCR gen Reseptor Angiotensin II Tipe 1.

Analisis *Polymerase Chain Reaction Restriction Fragment Length Polymorphism* (PCR-RFLP) sebagai metode yang digunakan untuk mengetahui polimorfisme pada gen reseptor angiotensin II tipe 1 1166 A/C. Deteksi substitusi posisi A menjadi C pada pasangan basa 1166 ditentukan dengan pemotongan DNA produk PCR dengan enzim restriksi *DdeI* diinkubasi selama 3 jam pada suhu 37°C.



Gambar 2. Hasil Visualisasi RFLP dengan Enzim *DdeI*

Berdasarkan Gambar 2, terlihat pada no 19 dan 20 merupakan individu *wild type* (AA) dimana amplikon terpotong pada 600 bp dan 256 bp. Pada nomor 18 merupakan individu mutan heterozigot (AC) dimana terpotong menjadi 4 pita yaitu 600 bp, 256 bp, 146 bp dan

110 bp. Pada penelitian ini tidak ditemukan individu dengan genotip CC (mutan homozigot).

Distribusi Genotipe Gen Angiotensin II Tipe 1 1166 A/C pada Penderita Preeklampsia

Jumlah responden terbesar yang didapatkan pada kelompok kasus dan kontrol yaitu responden yang memiliki genotip AA masing-masing berjumlah 32 (91,4%) dan 31 responden (88,6%). Untuk genotip CC tidak ditemukan baik pada kelompok kasus maupun kelompok kontrol. Sedangkan genotip AC terdapat 3 responden (8,6%) pada kelompok kasus dan 4 (11,4%) responden pada kelompok kontrol. Distribusi genotip polimorfisme gen Reseptor Angiotensin II Tipe 1 1166 A/C secara lengkap dapat dilihat pada Tabel 5:

Tabel 5. Distribusi Genotip Polimorfisme Gen Angiotensin II Tipe 1 1166 A/C

Genotip	Kelompok			
	Kasus		Kontrol	
	n	%	n	%
AA	32	91,4	31	88,6
AC	3	8,6	4	11,4
Jumlah	35	100,0	35	100,0

OR = 1,376; 95% CI (0,285–6,658), p=1,000

Berdasarkan analisis statistik uji *Chi Square* nilai $p=1,000$, *Odd Ratio* (OR)=1,376 dan *Convidence Interval* 95% (CI)= 0,285 – 6,658 yang artinya tidak ada hubungan antara polimorfisme gen Reseptor Angiotensin II Tipe 1 1166 A/C dengan kejadian preeklampsia.

Bila dilihat dari nilai OR nya dapat disimpulkan bahwa ibu hamil yang memiliki genotip AC mempunyai risiko 1,376 kali untuk terjadi preeklampsia berat dibandingkan dengan seorang ibu hamil dengan genotip AA.

Allotipe Polimorfisme gen eNOS 894 G/T

Allotipe C pada kelompok kasus yaitu sebanyak 3 responden (4,3%) sedangkan pada kelompok kontrol sebanyak 4 responden (5,7%). Untuk allotipe A, terbanyak terdapat pada kelompok kasus yaitu 67 responden (95,7%), sedangkan kelompok kontrol sebanyak 66 responden (94,3%).

Tabel 6. Distribusi Allotipe Polimorfisme gen Angiotensin II Tipe 1 1166 A/C pada Kejadian Preeklampsia

Allotipe polimorfisme gen AT1R 1166 A/C	Kelompok			
	Kasus		Kontrol	
	n	%	n	%
A (<i>Wild type</i>)	67	95,7	66	94,3
C (<i>Mutan</i>)	3	4,3	4	5,7
Jumlah	70	100,0	70	100,0

OR = 1,354; 95% CI (0,292–6,283), p=1,000

Analisis statistik uji *Chi Square* menunjukkan tidak ada hubungan allotipe polimorfisme gen Reseptor Angiotensin II tipe 1 1166 A/C pada kejadian preeklampsia ($p=1,000$). *Odds Ratio* memperlihatkan bahwa individu dengan polimorfisme meningkatkan risiko preeklampsia sebesar 1,354 kali lebih tinggi dibanding yang tidak memiliki polimorfisme.

4. Pembahasan

Paritas

Berdasarkan uji *Chi Square*, tidak ada hubungan bermakna antara paritas dengan kejadian preeklampsia ($p=0,673 > 0,05$). Pada uji statistik didapatkan OR=0,470. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Alkaff, dkk (2008) di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta yang mengatakan bahwa hubungan antara banyaknya paritas dengan preeklampsia tidak terbukti secara statistik dengan OR=0,96 dan $p=0,52^2$. Penelitian yang dilakukan Nuryani, dkk (2012) di kota Makasar juga mendapatkan hasil bahwa tidak ada hubungan bermakna antara paritas dengan kasus preeklampsia dengan $p=0,165$ dan OR=2,190¹⁴. Begitu juga dengan penelitian yang dilakukan Jumaila (2000) di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makasar mengatakan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara paritas dengan kejadian preeklampsia dengan $p=0,39$ dan OR=1,36¹⁵.

Penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Rozikhan (2007) di Rumah Sakit Dr. H. Soewondo Kendal yang mendapatkan hasil bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara paritas dengan preeklampsia berat. Dari uji statistik didapatkan nilai $p=0,031$ ¹⁶.

Gravida

Berdasarkan uji *Chi Square*, tidak ada hubungan bermakna antara gravida dengan kejadian preeklampsia ($p=1,000 > 0,05$ dan OR=1,000). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Wardani (2011) di RSUD Dr. M. Soewandhie Surabaya yang mengatakan tidak ada hubungan bermakna antara gravida dengan kejadian preeklampsia dengan nilai $p=0,850$ ¹⁷.

Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Gafur, dkk tahun 2012 yang mendapatkan hasil adanya hubungan bermakna antara gravida dengan preeklampsia dengan nilai $p=0,011$ ¹⁸. Salimi, *et al.* (2011), dalam penelitiannya yang dilakukan di Iran juga mengatakan ada hubungan bermakna antara gravida dengan preeklampsia dengan $p=0,025$ ⁴.

Pada primigravida sering mengalami *stress* dalam menghadapi persalinan. Primigravida juga memiliki adaptasi psikososial maternal yang lebih rendah daripada multigravida dan lebih cemas tentang keselamatan diri dan bayi, persiapan persalinan dan ketakutan dalam menghadapi persalinan. *Stress* emosi bisa meningkatkan pelepasan *Corticotropic Releasing Hormone* (CRH) oleh hipotalamus dan meningkatkan kortisol. Kortisol memiliki efek mempersiapkan tubuh untuk berespon terhadap semua *stressor* dengan meningkatkan respon simpatis termasuk

respon yang ditujukan untuk meningkatkan curah jantung dan tekanan darah. Dalam penelitian ini, jumlah sampel yang digunakan untuk masing-masing kelompok sebanyak 35 sampel sedangkan pada penelitian yang dilakukan Gafur, dkk (2012)¹⁸ dan Salimi, *et al.*⁴ menggunakan sampel yang jauh lebih besar.

Riwayat hipertensi keluarga

Berdasarkan uji *Chi Square*, terdapat hubungan bermakna antara riwayat hipertensi keluarga dengan kejadian preeklampsia ($p = 0,004 < 0,05$ dan $OR = 4,792$). Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Rozikhan (2007), bahwa faktor keturunan memiliki hubungan bermakna dengan kejadian preeklampsia dengan $p = 0,001$ dan $OR = 7,11$ ¹⁶. Ibu hamil yang mengalami preeklampsia memiliki kecenderungan diwariskan. Preeklampsia bertendensi untuk timbul pada satu keturunan dan sering sekali ditemukan preeklampsia pada anak dari ibu yang pernah preeklampsia. Pada 70-80% kasus hipertensi, didapatkan riwayat hipertensi di dalam keluarga. Apabila riwayat hipertensi didapatkan pada kedua orang tua, maka dugaan hipertensi akan lebih besar¹⁹.

Salimi *et al.* (2011) dalam penelitiannya yang dilakukan di Iran, mendapatkan hasil yang berlawanan dari penelitian ini. Didapatkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara riwayat hipertensi keluarga terhadap kejadian preeklampsia⁴.

Tingkat Pendidikan

Berdasarkan uji *Chi Square*, tidak terdapat hubungan bermakna antara riwayat pendidikan ibu dengan kejadian preeklampsia ($p = 0,055 > 0,05$). Penelitian ini sejalan dengan penelitian Rozikhan (2007), didapatkan $p = 0,102$ yang berarti tidak terdapat hubungan bermakna antara pendidikan ibu dengan kejadian preeklampsia¹⁶.

Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nuryani (2012) di Makassar yang mendapatkan nilai $p = 0,0165$ yang artinya tidak terdapat hubungan bermakna antara pendidikan ibu dan preeklampsia. Pendidikan yang dimiliki oleh seseorang belum menjamin menderita atau tidak menderita suatu penyakit tertentu¹⁴.

Polimorfisme Gen Reseptor Angiotensin II Tipe 1 1166 A/C Pada Kejadian Preeklampsia

Pada penelitian ini, baik dalam kelompok kasus maupun kontrol jumlah tertinggi adalah genotip AA. Ditemukan 91,4% pada kelompok kasus dan 88,6% pada kelompok kontrol. Genotip AC hanya 8,6% pada kelompok kasus dan 11,4% pada kelompok kontrol. Sedangkan untuk genotip CC (mutan homozigot) tidak ditemukan sama sekali dari 70 responden.

Penelitian yang dilakukan Salimi, *et al.* (2011) di Iran juga menemukan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara polimorfisme gen Reseptor Angiotensin II Tipe 1 1166 A/C terhadap kejadian preeklampsia⁴.

Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Hu, *et al.* (2000) yang melaporkan bahwa di China, frekuensi varian AC dan CC memiliki hubungan yang signifikan terhadap kejadian preeklampsia²⁰. Mrozikiewicz *et al.* (2005) juga melaporkan bahwa di Rusia kehadiran polimorfisme 1166 A/C merupakan faktor risiko dari peningkatan hipertensi dalam kehamilan²¹.

Penelitian yang dilakukan oleh Jiang *et al.* pada populasi Han di China melaporkan bahwa genotip AC berhubungan dengan hipertensi esensial ($p < 0,05$) dan alel C sebagai petanda predisposisi hipertensi¹¹. Penelitian yang dilakukan oleh Behravan (2006) pada populasi di Iran melaporkan bahwa frekuensi alel C pada wanita hipertensi lebih tinggi dibandingkan pada wanita normotensi²².

Studi yang dilakukan di Jepang terhadap 321 penduduk hipertensi dan 215 penduduk normotensi dengan *matching* pada usia dan jenis kelamin mendapatkan hasil adanya hubungan antara alel 1166C dengan kejadian hipertensi²³. Penelitian kasus kontrol pada populasi Kaukasia menunjukkan bahwa ada hubungan antara frekuensi alel C terhadap kejadian hipertensi²⁴.

Perbedaan pada setiap hasil studi tentang polimorfisme gen adalah umumkarenaras yang berbeda, jumlah sampel, kriteria responden dan faktor lainnya⁴. Pada penelitian ini, polimorfisme gen Reseptor Angiotensin II Tipe 1 1166 A/C tidak berhubungan secara signifikan pada kejadian preeklampsia di Palembang. Terdapat perbedaan antar etnis tentang frekuensi polimorfisme dari gen Reseptor Angiotensin II Tipe 1 1166 A/C dan hubungannya dengan preeklampsia ini.

5. Simpulan dan Saran

Dari hasil pembahasan, maka dapat disimpulkan terdapat hubungan yang bermakna antara riwayat hipertensi keluarga dengan kejadian preeklampsia ($p = 0,004$). Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan menggunakan jumlah sampel yang lebih besar dan menggunakan karakteristik yang lebih bervariasi seperti hasil laboratorium penunjang dan etnis/ras mengenai polimorfisme gen reseptor angiotensin II tipe 1 dengan kejadian preeklampsia. Perlu dilakukan penelitian terkait dengan titik mutasi yang berbeda sehingga dapat ditemukan varian genetik pada preeklampsia.

Daftar Acuan

1. Bereketoglu C, M Kasap and A Pazarbasi. Studies on Angiotensin-Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism and Genotype Distributions in Turkish Preeclampsia Patients. *Journal of Pregnancy*. 2012;10 (12):1-4.
2. Alkaff TR, TNS Hartini dan M Hakimi. Hubungan Variasi Musim dengan Kejadian Preeklampsia di

- RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, 1993-2003. *Jurnal Obstetri dan Ginekologi Indonesia* 2008; 32 (3):139-142.
3. Mello G, E Paretti, F Gensini, E Sticchi, F Mecacci, G Scarselli, *et al.* Maternal-Fetal Flow, Negative Events, and Preeclampsia: Role of ACE I/D Polymorphism. *Journal of the American Heart Association* 2003; 41(4):932-937.
 4. Salimi, Saeedeh, M Mokhtari, M Yaghmaei, M Jamshidi and A Naghavi. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Intron 16 Insertion/Deletion and Angiotensin II Type 1 Receptor A1166C Gene Polymorphisms with Preeclampsia in South East of Iran. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2011; 10(11):1-6.
 5. Shah, Dinesh M. Role of the Renin-Angiotensin System in the Pathogenesis of Preeclampsia. *American Journal of Physiology* 2003;10(3):614-625.
 6. Hernawati. *Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron dan Perannya dalam Pengaturan Tekanan Darah dan Hipertensi*. Jurusan Pendidikan Biologi FPMIPA Universitas Pendidikan Indonesia. Bandung. Indonesia.2010.
 7. Alvarez, R.R. Preeclampsia, eclampsia, and other hypertensive disorder of pregnancy. In: *Obstetrical Practice*, ed: Aladjem S. The C.V. Moby Co., London 1980: pp.576-611.
 8. Pei-Yu L, HL Kelvin. From SNPs to Functional Polymorphism-The Insight into Biotechnology Application. Elsevier. *Biochemical Engineering Journal* 2010; 49:149-158.
 9. Sargowo, Djangan. *Metabolic and Hemodynamic Interaction Focusing in Angiotensin II as Cardiovascular Risk*. Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Indonesia.2006.
 10. Thompson, MW, R. Roderick and H.F Wilard.. *Genetics in Medicine*. 6th rev-ed. USA; WB. Saunders.51-78.2004.
 11. Jiang X, Zhao W, Yu F, Xu G. Association of angiotensin II Type 1 Receptor Gene Polymorphism with Essential Hypertension. *China Medical Journal* 2001;114:1249-51.
 12. Boubas, Ioanna., G Makrydimas, R Kalaitzidis, DE Lolis, KC Siamopoulos, I Georgiou. Interaction between the Polymorphism of the Renin-angiotensin System in Preeclampsia. *European Journal of Obstetric and Gynecology and Reproductive Biology* 2002;110:8-11.
 13. Irijanto. Fredie, O Nurrohmah, H Prasanto, L Azizah and M Sja'bani. Polimorfisme gen Reseptor Angiotensin II Tipe 1 A1166C dan Hipertensi Esensial pada Populasi Jawa. *Majalah Kedokteran Indonesia* 2009;59(8):357-362.
 14. Nuryani, AA Magfirah, CK Sari, S Alharini. Hubungan Pola Makan, Sosial Ekonomi, Antenatal Care dan Karakteristik Ibu Hamil dengan Kasus Preeklampsia di Kota Makasar. Program Studi Ilmu Gizi Fakultas Kesehatan Masyarakat. Universitas Hasanuddin Makasar.2012.
 15. Jumaila, S. *Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Preeklampsia dan Eklampsia di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makasar Periode Juni 1998-Juli 1999*.Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudin Makasar.2000.
 16. Rozikhan. *Faktor-faktor Risiko Terjadinya Preeklampsia Berat di rumah Sakit Dr. H. Soewondo Kendal*. Program Magister Epidemiologi Universitas Diponegoro Semarang.2007.
 17. Wardani, DWK. *Hubungan Usia dan Gravida Ibu dengan Kejadian Preeklampsia di Poli Hamil RSUD Dr. M. Soewandhie Surabaya*. Program Studi Pendidikan Bidan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Suarabaya.2011.
 18. Gafur Abdul, A. Nurdin, S. Ramadhany, MR Rahim. *Hubungan antara Primigravida dengan Preeklampsia*.2012.
 19. Rayhani, F. *Epidemiologi Penderita Hipertensi Esensial yang Dirawat di Bagian Penyakit Dalam Perjan RS. Dr. M. Djamil Padang Periode 1 Januari 2002-31 Desember 2003*. Universitas Andalas.2005.
 20. Hu Y, Y Bi and G Guan. The Association between A1166C of Angiotensin II type 1 Receptor Gene And Pregnancy Induced Hypertension. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000; 35(2):136-138.
 21. Mrozikiewicz S, M Dubiel, K Drews, GH Breborowicz and PM Mroziekiewicz. 1166C mutation of angiotensin II type 1 receptor gene is correlated with umbilical blood flow velocimetry in woman with preeclampsia. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2005;vol 17 no.2:117-121.
 22. Behravan J, M Naghibi, M Mazloomi and M Hassany. Polymorphism of Angiotensin II Type1 Receptor Genes in Essential Hypertension in Iranian Population. *DARU* 2006;14(2):82-6.
 23. Takami S, Katsuya T, Rakugi H, Sato N, Nakata Y, Kamitani A, Miki T, Higaki J and Ogihara T. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with increase of left ventricular mass but not with hypertension. *Am J Hypertensy* 1998;11: 316-321.
 24. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, Fery I, Charru A, Clauser E, Tiret L, Cambien F, Corvol P and Soubrier F. Angiotensin II Type 1 Receptor Gene Polymorphisms in Human Essential Hypertension. *J Hypertension* 1994;24: 63-69.