

2014

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME INSERSI/DELESI GEN
ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYM INTRON 16
PADA PASIEN PREEKLAMPSIA DI RUMAH SAKIT
DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

Skripsi

**Dibuatkan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



Oleh:

Muthmainnah Arifin

04101001039

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2014

S
616.1307
mut
i
2014

R.25080/25691

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME INSERSI/DELESI GEN
ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYM INTRON 16
PADA PASIEN PREEKLAMPSIA DI RUMAH SAKIT
DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:
Muthmainnah Arifin
04101001039

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2014

HALAMAN PENGESAHAN

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME INSERSI/DELESI GEN
ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYM INTRON 16
PADA PASIEN PREEKLAMPSIA DI RUMAH SAKIT
DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

Oleh:

Muthmainnah Arifin
04101001039

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

Palembang, 20 Januari 2014

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I
Merangkap penguji I

Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed
NIP. 19660929 199601 1 001



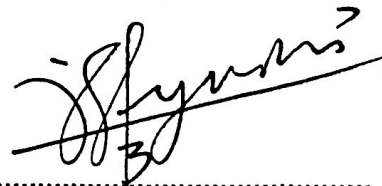
Pembimbing II
Merangkap penguji II

dr. Subandrate, M.Biomed
NIP. 19840516 201212 1 006



Penguji III

dr. H. Safyudin, M.Biomed
NIP. 19670903 199702 1 001



Mengetahui,
Pembantu Dekan I

dr. Mutiara Budi Azhar, SU, MMedSc
NIP. 19520107 198303 1 001

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa :

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister, dan/atau doktor~~*), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan tim pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.
4. Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, Januari 2014

Yang membuat pernyataan



Muthmainnah Arifin

(04101001039)

*Coret yang tidak perlu

ABSTRAK

IDENTIFIKASI POLIMORFISME INSERSI/DELESI GEN *ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME* INTRON 16 PADA PASIEN PREEKLAMPSIA DI RUMAH SAKIT DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

(Muthmainnah Arifin, 57 halaman, 2014)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Latar Belakang: Preeklampsia adalah penyakit kehamilan dengan gejala hipertensi dan proteinuria yang timbul pada usia kehamilan diatas 20 minggu. Preeklampsia terkait dengan polimorfisme insersi/delesi (I/D) gen *angiotensin converting enzym* (ACE) intron 16. Polimorfisme ini dapat meningkatkan aktivitas ACE yang mengakibatkan gagalnya *remodelling* arteri spiralis sehingga terjadi preeklampsia. Namun, penelitian ini belum pernah dilakukan sebelumnya pada pasien preeklampsia di RSMH Palembang. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi polimorfisme insersi/delesi gen ACE intron 16 pada penderita preeklampsia di RSMH Palembang.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional dengan sampel sebanyak 32 orang pasien preeklampsia. Identifikasi polimorfisme insersi/delesi (I/D) gen ACE intron 16 dilakukan dengan teknik PCR amplifikasi yang ditentukan dengan menggunakan primer spesifik. Primer tersebut menggunakan teknik mutagenesis situs terarah yang mengintroduksi mutasi titik ke suatu situs tertentu.

Hasil: Genotipe mutan homozigot (DD) sebanyak 0%, genotipe mutan heterozigot (ID) sebanyak 40,6%, dan genotipe *wild type* (II) sebanyak 59,4%. Jumlah alel I dan D gen ACE yang ditemukan masing-masing sebanyak 79,7% dan 20,3% pada pasien preeklampsia di RSMH Palembang.

Kesimpulan: Genotipe *wild type* lebih banyak ditemukan pada pasien preeklampsia di RSMH Palembang (59,4%).

Kata kunci: *Preeklampsia, polimorfisme, ACE, insersi/delesi, intron 16*

ABSTRACT

IDENTIFICATION OF INSERTION/DELETION ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME GENE INTRON 16 POLYMORPHISM IN PREECLAMPSIA PATIENTS AT DR. MOHAMMAD HOESIN GENERAL HOSPITAL, PALEMBANG

(Muthmainnah Arifin, 57 pages, 2014)

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Background: Preeclampsia (PE) is a pregnancy-related disorder characterized by hypertension and proteinuria after 20 weeks of gestation. Preeclampsia has a significant correlation with insertion/deletion ACE gene intron 16 polymorphism. This polymorphism can increase ACE gene activity which lead to failure of artery spiralis remodelling that it can finally cause preeclampsia. However, this research has not been done before in preeclamptic patients in RSMH, Palembang. Because of that, the aim of this research to identify insertion/deletion ACE gene intron 16 polymorphism at DR. Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang.

Methods: This was an observational descriptive study, done in 32 preeclampsia patients. Identification of polymorphisms insertion/deletion (I/D) ACE gene intron 16 performed by PCR amplification which was determined by using specific primers. The primers used site directed mutagenesis techniques that introduce point mutations into a particular site.

Result: 0% homozygote mutant genotype (DD), 40,6% heterozygote mutant genotype (ID), and 59,4% wild type genotype (II). The amount of I and D allele was 79,7% and 20,3% in preeclampsia patients at DR. Mohammad Hoesin general hospital, Palembang.

Conclusion: Wild type genotype was more common in preeclampsia patients at DR. Mohammad Hoesin general hospital, Palembang (59,4%).

Key words: *Preeclampsia, polymorphism, ACE, insertion/deletion, intron 16*

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat rahmat serta hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Identifikasi Polimorfisme Insersi/Delesi (I/D) Gen ACE Intron 16 pada Pasien Preeklampsia Di RSMH Palembang”. Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada Dr. dr. H. Mgs. M. Irsan Saleh, M.Biomed selaku pembimbing I yang telah memberikan kepercayaan untuk melakukan penelitian di bidang biomolekuler ini, serta atas bimbingan, masukan, dan kemudahan dalam menyelesaikan skripsi ini. dr. Subandrate, M.Biomed selaku pembimbing II yang dengan sabar membimbing dan memberikan masukan dalam menyelesaikan skripsi ini. Serta dr. Safyudin, M.Biomed selaku penguji III yang telah memberikan masukan untuk perbaikan skripsi ini.

Keluarga tercinta, ayahanda Mgs. Zainal Arifin. SE dan ibunda Murnisah, yang selalu memberikan semangat dan do’a, serta Firmansyah Arifin. SE sebagai seorang kakak yang senantiasa membantu dan memberikan semangat.

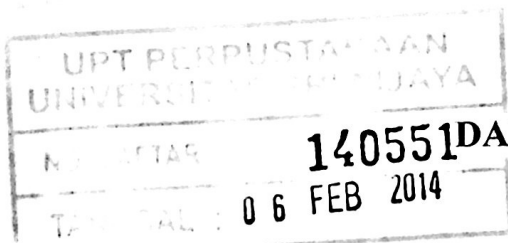
Kak Agus (Agus Mahendra. Sked) yang selalu memberikan masukan dan meluangkan waktu untuk membantu penelitian skripsi ini, serta kak Minda (dr. Minda Nur’aini) yang selalu memberikan nasehat dan semangat.

dr. Muhammad Charnaen Ibrahim selaku kakak residen yang dengan sabar bersedia membimbing dan membantu penelitian skripsi ini, serta mbak Veny selaku analis di RSMH Palembang yang juga membantu penelitian skripsi ini. Tim penelitian biomolekuler Selain itu, penulis juga mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang secara langsung maupun tidak langsung telah ikut terlibat dalam proses pembuatan proposal penelitian ini.

Penulis menyadari sepenuhnya, bahwa dalam penulisan skripsi ini masih terdapat banyak sekali kekurangannya. Oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya kritik dan saran yang konstruktif dari semua pihak demi kesempurnaan penulisan skripsi ini selanjutnya.

Palembang, Januari 2014

Penulis



140551 DAFTAR ISI

06 FEB 2014

LEMBAR JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Preeklampsia	6
2.1.1 Faktor Risiko.....	6
2.1.2 Klasifikasi	6
2.1.3 Patofisiologi	8
2.1.4 Perubahan Sistem dan Organ.....	14
2.2 <i>Angiotensin Converting Enzym</i>	16
2.2.1 <i>Angiotensin Converting Enzym</i> dan Preeklampsia.....	18
2.3 Gen <i>Angiotensin Converting Enzym</i> (ACE)	19
2.4 Polimorfisme dan Mutasi	19
2.4.1 Mutasi	19
2.4.2 Macam-Macam Mutasi.....	21
2.4.3 Polimorfisme	24
2.5 Intron.....	25
2.6 Peranan Ras dan Etnis Terhadap Genetik	25

2.6 Kerangka Teori.....	26
-------------------------	----

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian.....	27
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian	27
3.3 Populasi dan Subjek/Sampel Penelitian.....	27
3.3.1 Populasi dan Sampel.....	27
3.3.2 Sampel Penelitian	28
3.3.3 Kriteria Penerimaan (Inklusi) Sampel	28
3.3.4 Kriteria Penolakan (Ekslusi) Sampel.....	28
3.4 Variabel Penelitian.....	28
3.5 Definisi Operasional Penelitian.....	28
3.6 Kerangka Operasional Penelitian.....	32
3.7 Cara Pengumpulan Data.....	32
3.7.1 Pengambilan Sampel Darah.....	32
3.7.2 Isolasi DNA	32
3.7.3 Desain Primer yang Spesifik	33
3.7.4 <i>Polymerase Chain Reaction</i>	34
3.7.5 Deteksi Produk PCR dengan Elektroforesis Gel Agarosa.....	35
3.8 Alur Kerja Penelitian.....	36

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Hasil Penelitian	37
4.1.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	37
4.1.1.1 Distribusi Pasien Preeklampsia Berdasarkan Usia.....	37
4.1.1.2 Distribusi Pasien Preeklampsia Berdasarkan Tingkat Pendidikan.....	37
4.1.1.3 Distribusi Pasien Preeklampsia Berdasarkan Lokasi Tempat Tinggal	38
4.1.1.4 Distribusi Pasien Preeklampsia Berdasarkan Gravida	38
4.1.1.2 Distribusi Pasien Preeklampsia Berdasarkan Partus	39
4.1.2 Visualisasi Elektroforesis Produk PCR Gen ACE.....	40
4.1.3 Distribusi Genotipe dan Alel Polimorfisme Insersi/Delesi (I/D) Gen ACE Intron 16 Pada Penelitian	41
4.1.3.1 Distribusi Genotipe Gen ACE pada Pasien Preeklampsia.....	41

4.1.3.2 Distribusi Alel Gen ACE pada Pasien Preeklampsia	42
4.1.3.3 Distribusi Genotipe Polimorfisme Gen ACE pada Pasien Preeklampsia Berdasarkan Usia.....	42
4.1.3.4 Distribusi Genotipe Polimorfisme Gen ACE pada Pasien Preeklampsia Berdasarkan Lokasi Tempat Tinggal.....	43
4.1.3.5 Distribusi Genotipe Polimorfisme Gen ACE pada Pasien Preeklampsia Berdasarkan Gravida	44
4.1.1.1 Distribusi Genotipe Polimorfisme Gen ACE pada Pasien Preeklampsia Berdasarkan Partus	45
4.2 Pembahasan Penelitian.....	47
4.2.1 Reliabilitas dan Relevansi Teknik Penelitian	47
4.2.2 Karakteristik Subjek Penelitian.....	48
4.2.3 PCR Gen ACE	49
4.2.4 Polimorfisme Insersi/Delesi Gen ACE Intron 16	50
4.2.5 Temuan Baru pada Penelitian Ini.....	54
4.2.6 Keterbatasan Penelitian.....	55
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1 Kesimpulan	56
5.2 Saran.....	57
DAFTAR PUSTAKA.....	58
BIODATA PENULIS.....	83

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Invasi Trofoblas pada Kondisi Normal dan Preeklampsia.....	9
2. Skema Sistem Renin Angiotensin.....	16
3. Kerangka Operasional.....	32
4. Kondisi PCR	35
5. Gambaran Alel Gen ACE (Sampel 1, 2, 3, 4, 5, 6, dan7)	41
6. Gambaran Sekuens 289 bp pada Gen ACE Intron 16.....	50

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Gen Kandidat	13
2. Pengaruh Mutasi Diluar Urutan Pengkodean Gen	20
3. Pasangan Primer yang Digunakan untuk Identifikasi Polimorfisme Gen ACE	34
4. Distribusi Subjek Berdasarkan Kelompok Usia.....	37
5. Distribusi Subjek Berdasarkan Tingkat Pendidikan	38
6. Distribusi Subjek Berdasarkan Lokasi Tempat Tinggal	38
7. Distribusi Pasien Preeklampsia Berdasarkan Kelompok Gravida	39
8. Distribusi Pasien Preeklampsia Berdasarkan Gravida	39
9. Distribusi Pasien Preeklampsia Berdasarkan Kelompok Partus	39
10. Distribusi Pasien Preeklampsia Berdasarkan Partus	40
11. Distribusi Genotipe Gen ACE pada Pasien Preeklampsia	42
12. Distribusi Alel Gen ACE pada Pasien Preeklampsia.....	42
13. Distribusi Genotipe Gen ACE pada Pasien Preeklampsia Berdasarkan Usia	43
14. Distribusi Genotipe Gen ACE pada Pasien Preeklampsia Berdasarkan Lokasi Tempat Tinggal	44
15. Distribusi Genotipe Gen ACE pada Pasien Preeklampsia Berdasarkan Kelompok Gravida.....	45
16. Distribusi Genotipe Gen ACE pada Pasien Preeklampsia Berdasarkan Gravida.....	45
17. Distribusi Genotipe Gen ACE pada Pasien Preeklampsia Berdasarkan Kelompok Partus.....	46
18. Distribusi Genotipe Gen ACE pada Pasien Preeklampsia Berdasarkan Partus.....	46
19. Distribusi Genotipe dan Alel Polimorfisme Insersi/Delesi (I/D) Gen ACE pada Pasien Preeklampsia Berdasarkan Partus Di Berbagai Negara.....	54

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Data Subjek Penelitian	63
2. Lembar <i>Informed Consent</i>	64
3. Hasil Visualisasi.....	68
4. Gambar Alat Penelitian.....	70
5. Surat-Surat Penelitian.....	71
6. Jurnal	75

DAFTAR SINGKATAN

ACE	: Angiotensin converting enzym
AGT	: Angiotensinogen
AT1	: Angiotensin receptor1
BDKRB2	: Bradykinin receptor B2
Bp	: Basepair
D	: Delesi
DNA	: Deoxyribonucleic acid
EC	: Enzym code
EDTA	: Ethylene diamine tetraacetic acid
F5	: Faktor V leiden
F2	: Faktor 2
gACE	: Germinal angiotensin converting enzym
HELLP	: Hemolysis, elevated liver enzym, low platelet count
HLA-G	: Human leukocyte antigen protein G
HPHT	: Hari pertama haid terakhir
I	: insersi
IUGR	: Intrauterine growth restriction
kDa	: Kilo dalton
mRNA	: messenger ribonucleic acid
MTHFR	: Methylene tetrahydrofolate reductase
NEP	: Neutral endopeptidase
NK	: Natural killer
NO	: Nitric oxide

NOS3	: Endothelial nitric oxide
PBS	: Phosphate buffer saline
PCR	: Polymerase chain reaction
PGE2	: Prostaglandin E2
RAAS	: Renin angiotensin aldosterone system
RAS	: Renin angiotensin system
RNA	: Ribonucleic acid
RSMH	: Rumah sakit Muhammad Husin
sACE	: Somatic angiotensin converting enzyme
SNP	: Single nucleotide polymorphism
STRs	: Simple tandem repeats
TBE	: Tris-boric acid EDTA
TXA2	: Thromboxane A2
USG	: Ultrasonografi
UV	: Ultraviolet
VNTRs	: Variable number of tandem repeats

BAB I

PENDAHULUAN



1.1 Latar Belakang

Preeklampsia adalah suatu kondisi medis yang ditandai dengan hipertensi dalam kehamilan dan proteinuria yang terjadi pada kehamilan diatas 20 minggu (Cunningham, 2005; Zhong dkk., 2012). Preeklampsia sering dihubungkan dengan dua komponen berupa implantasi plasenta yang abnormal serta disfungsi endotel. Disfungsi endotel mengakibatkan dilepaskannya vasokonstriktor dan prokoagulan ke pembuluh darah plasenta (Alladin dan Harrison, 2012).

Preeklampsia merupakan komplikasi kehamilan yang berhubungan dengan tingginya mortalitas dan morbiditas pada ibu hamil serta risiko kematian perinatal, kelahiran prematur, dan *intrauterine growth restriction*. Empat sampai tujuh persen ibu hamil di dunia menderita preeklampsia (Shamsi dkk., 2010). Di Indonesia, prevalensi preeklampsia sebesar 3-10% dan berkontribusi terhadap 39,5% dari kematian ibu pada tahun 2001, dan 55,56% pada tahun 2002 (Sulistyowati dkk., 2010).

Angka morbiditas dan mortalitas pada ibu hamil akibat preeklampsia masih tinggi. Hal ini disebabkan perawatan dalam persalinan yang masih ditangani oleh petugas nonmedik, sistem rujukan yang belum sempurna, etiologi yang tidak jelas, dan tidak ada satu pun teori yang dianggap mutlak benar tentang terjadinya preeklampsia (Sulistyowati dkk., 2010; Prawirohardjo, 2012)

Namun, saat ini baru dapat diidentifikasi faktor risiko preeklampsia. Faktor risiko preeklampsia terbagi dua yaitu, faktor risiko tinggi dan faktor risiko sedang. Faktor risiko tinggi preeklampsia adalah hipertensi yang dialami sebelum hamil, penyakit ginjal kronik, penyakit autoimun seperti *systemic lupus erythematosus* atau *antiphospholipid syndrome*. Faktor risiko sedang preeklampsia adalah kehamilan pertama, usia

ibu diatas 40 tahun, jarak kehamilan lebih dari 10 tahun, indeks masa tubuh lebih dari 35 kg pada awal kehamilan, dan kehamilan ganda (Dean , 2011).

Disamping itu, insiden preeklampsia dipengaruhi juga oleh paritas, ras, etnis, lingkungan, dan genetik. Salah satu pengaruh genetik yang berperan memicu preeklampsia adalah kelainan gen *angiotensin converting enzym* (ACE) (Cunningham, 2005). *Angiotensin converting enzym* (ACE, EC 3.4.15.1, sebuah *peptidyl carboxypeptidase*) berperan penting dalam *renin angiotensin system* (RAS) yang mengatur tekanan darah dengan mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II yang merupakan vasokonstriktor. Tingginya aktivitas ACE berperan pada terjadinya hipertensi sebagai akibat dari efek vasokonstriksi oleh angiotensin II (Salimi dkk., 2011).

Gen ACE terletak pada lokus lengan panjang kromosom 17, tersusun atas 26 ekson dan 25 intron dengan panjang keseluruhan 23 kilo basa, dan berperan dalam regulasi tekanan darah (Eleni dkk., 2008; Bagheri dkk., 2010). Polimorfisme insersi/delesi (I/D) gen ACE terjadi karena insersi atau delesi Alu 289 pasangan basa (bp) yang terletak pada intron 16 (Pasha, 2002). Polimorfisme delesi (alel D) dilaporkan berperan dalam peningkatan aktivitas gen ACE. Beberapa peneliti melaporkan bahwa, pada wanita yang berasal dari berbagai letak geografi ditemukan adanya hubungan antara gen ACE alel D atau genotipe DD dan peningkatan risiko preeklampsia atau *pregnancy-induced hypertension* (Bereketoglu, 2012).

Polimorfisme genetik adalah adanya variasi genetik pada suatu populasi dengan frekuensi lebih dari satu persen (NCBI, 2000). Polimorfisme berperan dalam kerentanan terhadap suatu penyakit (Zintzaras, 2009). Hubungan antara fenotipe dan lingkungan tercermin pada polimorfisme genetik, dimana pada beberapa lokus, frekuensi alel sangat berbeda pada populasi yang tinggal pada lingkungan yang berbeda. Perubahan lokasi geografi memberikan dampak terhadap genom (Burchard, 2003). Hasil interaksi antara genetik dan lingkungan disebut fenotipe, namun tidak selalu sesuai dengan genotipe (Schork, 2000).

Kajian tentang polimorfisme gen ACE telah banyak dilakukan oleh berbagai peneliti. Salah satu bentuk polimorfisme yang sering dijumpai adalah polimorfisme I/D gen ACE. Pasha, dkk (2002) menemukan adanya hubungan polimorfisme I/D gen ACE dengan hipertensi pada populasi India (Pasha dkk., 2002). Penelitian lain yang dilakukan Bereketoglu, dkk (2012) membuktikan adanya hubungan antara polimorfisme I/D gen ACE dan preeklampsia pada populasi Turki (Bereketoglu, 2012). Zhong, dkk (2012) melaporkan adanya pengaruh polimorfisme I/D gen ACE terhadap kejadian preeklampsia pada populasi Cina (Zhong, dkk., 2012). Hubungan antara polimorfisme I/D gen ACE dan peningkatan kadar ACE yang berperan dengan kejadian preeklampsia pada populasi Eropa dibuktikan dalam penelitian Eleni dkk (2007) (Eleni dkk., 2007). Tidak hanya itu, penelitian lain dari Choi, dkk (2004) menunjukkan hubungan antara polimorfisme I/D gen ACE dan kejadian preeklampsia di Korea (Choi dkk., 2004). Penelitian yang dilakukan oleh Wolf, dkk (2003) menunjukkan etnis Hispanik memiliki risiko lebih tinggi mengalami preeklampsia (Wolf dkk., 2003).

Preeklampsia masih merupakan penyakit teoritis dan etiologinya belum jelas, meskipun faktor risiko preeklampsia telah diidentifikasi. Bila penelitian mengenai polimorfisme I/D gen ACE dapat membuktikan peranan polimorfisme I/D gen ACE pada pasien preeklampsia, maka penelitian ini dapat dijadikan cara deteksi dini preeklampsia, serta dapat digunakan untuk menentukan terapi dini yang lebih efektif pada pasien dengan risiko tinggi. Sejauh ini belum ada penelitian tentang hubungan polimorfisme I/D gen ACE dan kejadian preeklampsia pada pasien preeklampsia di Indonesia, khususnya di Rumah sakit DR. Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang. Mengingat pentingnya penelitian hubungan varian-varian polimorfisme I/D gen ACE pada pasien preeklampsia, diperlukan suatu penelitian yang mengidentifikasi polimorfisme I/D gen ACE pada pasien preeklampsia khususnya di Rumah Sakit Mohammad Hoesin (RSMH) Palembang.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang penelitian di atas, rumusan masalah dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

Bagaimana distribusi polimorfisme insersi/delesi (I/D) gen ACE pada pasien preeklampsia di RSMH Palembang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Diidentifikasi polimorfisme I/D gen ACE pada pasien preeklampsia di RSMH Palembang.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Dideskripsikan distribusi alel gen ACE pada pasien preeklampsia di RSMH Palembang
2. Dideskripsikan distribusi genotipe gen ACE pada pasien preeklampsia di RSMH Palembang
3. Dideskripsikan karakteristik sosiodemografi pasien Preeklampsia di RSMH Palembang

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

Memberikan informasi secara teoritis tentang frekuensi alel dan genotipe polimorfisme I/D gen ACE pada pasien preeklampsia di RSMH Palembang.

1.4.2 Manfaat Terapan

1. Melengkapi data identifikasi polimorfisme I/D gen ACE pada berbagai populasi yang telah ada.
2. Mengevaluasi polimorfisme I/D gen ACE sebagai salah satu faktor predisposisi genetik yang mempengaruhi kerentanan populasi terhadap preeklampsia dan menjadi salah satu acuan dalam menentukan langkah penatalaksanaan pasien preeklampsia.

3. Memberikan informasi mengenai karakteristik pasien preeklampsia yang penting dalam upaya pencegahan preeklampsia oleh masyarakat, terutama pasien preeklampsia dan pemerintah.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdi-rad. I dan Bagheri. M. 2011. Angiotensin converting enzym insertion/deletion gene polymorphism in general population of west Azarbaijan, Iran. *Iran Journal of Kidney Disease*. 5(2):86-92.
- Alladin. A.A dan Melinda. H. 2012. Preeclampsia: Systemic endothelial damage leading to increased activation of the blood coagulation cascade. *Journal of Biotech Research* [ISSN: 1944-3285]. 4:26.
- Arusyak Harutyunyan, MD, MPH Candidate. 2009. Investigation of risk factor for preeclampsia development among reproductive age women living in Yerevan, Armenia: A case control study. Thesis pada College of Health Sciences American University of Armenia yang dipublikasi, hal. 3
- Bagheri. M, Isa A.R, Mir D.O, dkk. 2010. Angiotensin converting enzym gene and recurrent pregnancy loss: Polymorphisms of the angiotensin converting enzyme gene in Iranian Azeri Turkish women with unexplained recurrent pregnancy loss. *Human Fertility*, (2): 79.
- Bereketoglu. C, M'ulkiye. K, Ayfer. P. 2012. Studies on angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and genotype distributions in Turkish preeclampsia patients. *Jurnal of Pregnancy*. Article ID 108206:1.
- Bergman. J. 2001. The function of introns: From junk DNA to designed DNA. *Perspectives on Science and Christian Faith*, 53(3): 3.
- Brooker, Maier,W., Graham, Stiling. *Biology*. 2th edition. Mc Graw.Hill International Edition, 2011; 285.
- Burchard. Esteban González, M.D. 2003. The importance of race and ethnic background in biomedical research and clinical practice. *New England Journal Medical*. 1171-1174.
- Bukreeva. L, Alexander. G, and Holger. K, dkk. 2009. Association of angiotensin-converting-enzyme intron 16 insertion/deletion polymorphism with history of fetal loss. *Journal of Renin-Angiotensin-Aldosteron System*. 10(4):237.
- Campbell dan Reece. 2010. *Biologi: Edisi Kedelapan*. Jakarta: Erlangga.

- Carty. David Martin. 2012. Preeclampsia: Early prediction and long-term consequences. Thesis pada Intitute of Cardiovascular and Medical Sciences University of Glas Gow yang dipublikasi, hal. 25-28
- Choi. H, Ja Y.K, Hong S.Y, dkk. 2004. Association of angiotensin converting enzyme and angiotensinogen gene polymorphisms with preeclampsia. *Jurnal Korean Medical Sciences*. 19: 253-7.
- Coop. Graham, David. W, Anna. D.R, dkk. 2010. Using environmental correlations to identify loci underlying local adaptation. *Journal of Genetics*. 185: 1411.
- Cunningham F.G., 2005. Hipertensi Dalam Kehamilan. Dalam *Obstetri Williams*. Edisi 23. Jakarta. Penerbit Buku Kedokteran EGC, hal. 706-747
- Dean. S. 2011. The management of hypertensive disorders in pregnancy including severe pre-eclampsia and eclampsia. East Cheshire NHS. Version 2.0: 8.
- Eleni. S, Katsanidis. D, Papadopoulou. V, dkk. 2008. Angiotensin-I converting enzyme gene and I/D polymorphism distribution in the Greek population and a comparison with other European populations. *Journal of Genetics*. 87:91.
- Elrod, Susan dan William Stansfield. 2007. *Schaum's Outlines: Genetika Edisi Keempat*. Jakarta: Erlangga.
- Genetics Home Reference. 2013. Polymorphism. (<http://ghr.nlm.nih.gov>, diakses 21 Juni 2013).
- Hamming. Inge. 2007. Emerging role of ACE2 in physiology and disease. *Journal of Pathology*. 212(1): 4.
- Hladunewich. M, S. Ananth K and Richard. L dkk. 2007. Pathophysiology of the clinical manifestation of preeclampsia. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2(3):545.
- Iannuzzi. Michael C, Maliarik. Mary, and Rybicki. Benjamin. 2002. Genetic polymorphisms in lung disease: bandwagon or breakthrough?. *Respiratory Research*. 3(1): 1.

- Jr. Charles R. Esther. 1997. The critical role of tissue angiotensin-converting enzyme as revealed by gene targeting in mice. *Journal Clinical Investigation*. 99(10):2375.
- Kessler. S.P, Janette B. G, Thomas. S, dkk. 2002. The germinal isozyme of angiotensin-converting enzyme can substitute for the somatic isozyme in maintaining normal renal structure and functions. *Journal of Biological Chemistry*. 277(6):4271.
- Koelman. Carin A, Audrey. B.C. C, Hans. W. N, dkk. 2000. Hypothesis Correlation between oral sex and a low incidence of preeclampsia: a role for soluble HLA in seminal fluid?. *Journal of Reproductive Immunology*. 46: 155.
- Kofinas Perinatal. 2009. The Role of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Gene Polymorphisms in Pregnancy Complications. page 1-2.
- Lindheimer. Marshall D., Sandra J. Taler, MD, and F. Gary Cunningham, MD. 2008. Hypertension in pregnancy. *Journal of the American Society of hypertension*. 2(6): 485.
- Marti´nez. E. 2000. Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphisms, serum ACE activity and blood pressure in a Spanish-Mediterranean population. *Journal of Human Hypertension*. 14: 131.
- Moez. S, Iqbal. T, John. P. 2013. Evidence of angiotensin converting enzym (ACE) insertion polymorphism in rheumatoid arthritis from Pakistan patients. *International Journal of Molecular Biology. Regular Paper Actabp*. 4:87-91.
- Moghadam. A.D, Khosravi. A, dan Sayehmiri. K. 2012. Predictive factors for preeclampsia in pregnant women: A univariate and multivariate logistic regression analysis. *59(4):673-677*.
- Mushambi. M.C., A. W. Halligan, and K. Williamson. 1996. Recent developments in the pathophysiology and management of pre-eclampsia. *British Journal of Anaesthesia*. 76: 135.

- National Center for Biotechnology Information (NCBI)*. 2000. Mutation: Type and Cause. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>, diakses pada 31 Mei 2013).
- Pasha. M A Q, Amjad P. K. R. K, Rekh B R. S. K. G. dkk. 2002. Variations in angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in Indian populations of different ethnic origins. *Jurnal of Biochemical Science*. 27:1.
- Prawirohardjo, S. 2012, Ilmu Kebidanan: "Hipertensi Dalam Kehamilan". Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta.
- Queensland Goverment. 2010. Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guideline: Hypertensive disorders of pregnancy. 8.
- Salimi. S, Mojgan. M, Minoo. Y, dkk. 2011. 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*. Article ID 941515:1.
- Sastroasmoro. Prof. DR. dr. Sudigdo, SpA (K) dan Ismael, Prof. DR. dr. Sofyan, SpA (K). 2008. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Sagung Seto, Indonesia, hal. 88.
- Shamsi. U, Juanita. H, Azra. S dkk. 2010. A multicentre matched case control study of risk factors for Preeclampsia in healthy women in Pakistan. *British Medical Journal Woman's Health*. 10:14.
- Schelmm. Ludwig, dkk. 2010. New Evidence for the Fetal Insulin Hypothesis: fetal angiotensinogen M235T polymorphism is associated with birth weight and elevated fetal total glycated at birth. *Journal of Hypertension*. 28:733.
- Schork NJ, Fallin D, Lanchbury S. 2000. Single nucleotide polymorphisms and the future of genetic epidemiology. *Journal of Clinical Genetics*. 58: 250–264.
- Shenfield. Gillian M. 2004. Genetic polymorphisms, drug metabolism and drug concentrations. *Clinical Pharmacology*. 25: 203.
- Streegers. Eric A P, Peter. V. D, Johannes. J. D, dkk. 2010. Preeclampsia. Makalah Seminar Department of Obstetrics and Gynaecology, Division of

Obstetrics and Prenatal Medicine, Erasmus MC, University Medical Centre Rotterdam, 3000 CB Rotterdam, Netherlands, 21 Agustus 2010.

Sulistiyowati. Sri, Abadi. Agus, dan Wijati. 2010. Low Class Ib (HLA-G/Qa-2) MHC Protein Expression against Hsp-70 and VCAM-1 Profile on Preeclampsia. An observation on experimental animal Mus Musculus with Endothelial Dysfunction model. *Indonesia Journal Obstetri Gynecology*. 34 (3): 103.

Swanson, T.A., Kim, S.I, and Glocksman, M.J. *Biochemistry, Molecular Biology and Genetics*. 5th edition. Lippincott William and Wilkins, 2010; 259-272.

Thorn. Caroline F, Klein. Teri E, dan Altman. Russ B. 2010. PharmGKB summary: Very important pharmacogene information for angiotensin-converting enzyme. *Pharmacogenetic and Genomic*. NIH-PA Author Manuscript. 20(2): 143-146.

Wang. D dan Jun Yu. 2011. Both size and GC-content of minimal introns are selected in human populations. *Plos One*. 6(3): 1.

Wolf. Myles, Anand. S, Ricardo. J. K, dkk. 2004. Differential risk of hypertensive disorders of pregnancy among Hispanic women. *Journal of American Social Nephrology*. 15: 1330-1338.

Zhong. W.G. Y. Wang, H. Zhu, dkk. 2012. Meta analysis of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism as a risk factor for preeclampsia in Chinese women. *Genetics and Molecular Research* 11 (3): 2269.

Zintzaras E, Papathanasious AA, Stefanidis I. 2009. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and diabetic nephropathy: A hugr review and meta-analysis. *Cenetic Medicine*, 11 (10): 695-706.