

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME Glu298Asp GEN ENOS  
PADA PENDERITA PREEKLAMPSIA DI RUMAH SAKIT Dr.  
MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**SKRIPSI**

**Sebagai satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana  
Kedokteran (S.Ked)**



Oleh:  
**Fadel Fikri Suharto**  
**04101001035**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2014**



25987/26598

5

618.3207

Fad

i

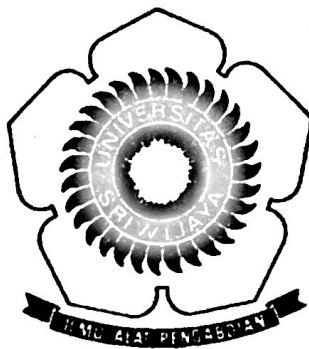
2019

G: 190912

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME Glu298Asp GEN ENOS  
PADA PENDERITA PREEKLAMPSIA DI RUMAH SAKIT Dr.  
MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**SKRIPSI**

Sebagai satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana  
Kedokteran (S.Ked)



Oleh:  
**Fadel Fikri Suharto**  
**04101001035**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2014**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**IDENTIFIKASI POLIMORFISME Glu298Asp GEN ENOS PADA  
PENDERITA PREEKLAMPSIA DI RUMAH SAKIT Dr.  
MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

Oleh:

**Fadel Fikri Subarto**  
**04101001035**

**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**

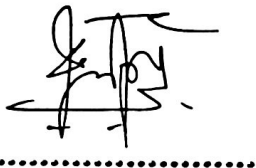
**Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed**  
**NIP. 1966 0929 199601 1 001**



.....

**Pembimbing II**  
**Merangkap penguji II**

**dr. Subandrate, M.Biomed**  
**NIP. 1984 0516 201212 1 006**



.....


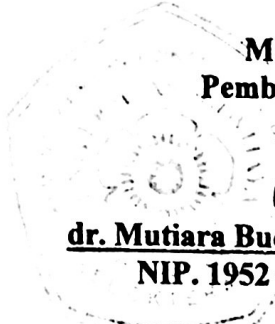
**Penguji III**

**Dr. dr. Yuwono, M.Biomed**  
**NIP. 1971 1010 1199802 1 001**



.....

**Mengetahui,**  
**Pembantu Dekan 1**



**dr. Mutiara Budi Azhar, SU, M.MedSc**  
**NIP. 1952 0107 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, 21 Januari 2014

Yang membuat pernyataan



Fadel Fikri Suharto

04101001035

\*Coret yang tidak perlu



## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

---

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Fadel Fikri Suharto  
NIM : 04101001035  
Program Studi : Pendidikan Dokter Umum  
Fakultas : Kedokteran  
Jenis Karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

IDENTIFIKASI POLIMORFISME GLU298ASP GEN ENOS PADA  
PENDERITA PREEKLAMPSIA DI RUMAH SAKIT DR. MOHAMMAD  
HOESIN PALEMBANG

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Palembang

Pada tanggal : 21 Januari 2014

Yang Menyatakan



(FADEL FIKRI SUHARTO)

# IDENTIFIKASI POLIMORFISME Glu298Asp GEN ENOS PADA PENDERITA PREEKLAMPSIA DI RUMAH SAKIT Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG

*Fadel Fikri Suharto, Januari 2014, 46 halaman*  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Preeklampsia adalah timbulnya hipertensi disertai dengan proteinuria pada umur kehamilan lebih dari 20 minggu atau segera setelah persalinan. Insiden preeklampsia sangat dipengaruhi oleh paritas, ras, etnis, predisposisi lingkungan dan genetik. Salah satu predisposisi genetik yang berperan memicu preeklampsia adalah kelainan gen endothelial *nitric oxide synthase* (eNOS) yang mengatur aktivasi *nitric oxide*. Polimorfisme gen eNOS dapat menurunkan aktivitas *nitric oxide* sehingga meningkatkan kerentanan terjadinya gangguan endothelial yang berdampak kepada kenaikan tekanan darah dan timbul proteinuria. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi polimorfisme Glu298Asp gen eNOS pada penderita preeklampsia di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang.

**Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional terhadap 32 penderita preeklampsia di Rumah Sakit dr. Mohammad Hoesin Palembang. Identifikasi polimorfisme Glu298Asp gen eNOS dilakukan dengan teknik PCR-RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) menggunakan enzim *DpnII*.

**Hasil:** Genotip GG (*wild type*) ditemukan sebanyak 20 subjek (62,5%), genotip GT (heterozigot mutan) sebanyak 11 subjek (34,3%), dan genotip TT (homozigot mutan) sebanyak 1 subjek (3,1%). Terdapat 51 (79,7%) alotip G (*wild type*) dan 13 (20,3%) alotip T (polimorfik) dari 32 subjek penelitian.

**Kesimpulan:** Genotip GG (*wild type*) dan alotip G (*wild type*) paling banyak ditemukan pada penelitian ini.

**Kata kunci:** *preeklampsia, polimorfisme, Glu298Asp, gen eNOS*



# IDENTIFICATION OF GLU298ASP ENOS GENE POLYMORPHISM IN PREECLAMPSIA PATIENT AT DR. MOHAMMAD HOESIN GENERAL HOSPITAL PALEMBANG

*Fadel Fikri Suharto, January 2014, 46 pages*  
Medical Faculty Sriwijaya University

## ABSTRACT

**Background:** Preeclampsia is pregnancy-induced hypertension accompanied with proteinuria at the gestational age of more than 20 weeks or immediately after labor. Incidence of preeclampsia is strongly influenced by parity, race, ethnicity, environment and genetic predisposition. One of the genetic predispositions playing a role in preeclampsia is the endothelial nitric oxide synthase gene (eNOS), which regulate the activation of nitric oxide. The eNOS gene polymorphism may decrease the activity of nitric oxide, thereby increasing the susceptibility of endothelial disorders that causes an increase in blood pressure and proteinuria. This study aims to identify the Glu298Asp polymorphism of the eNOS gene in preeclampsia patients at dr. Mohammad Hoesin General Hospital Palembang.

**Method:** This study is a descriptive observational study on 32 preeclampsia patients in dr. Mohammad Hoesin Palembang. Glu298Asp polymorphism of the eNOS gene identification was performed by PCR - RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism) using DpnII enzyme .

**Result:** GG genotype (wild-type) was found in 20 subjects (62.5%), GT (heterozygous mutant) genotype in 11 subjects (34.3 %), and the TT genotype (homozygous mutant) in 1 subject (3.1 %) . There were 51 (79.7%) G (wild type) allotypes and 13 (20,3%) T (polymorphic) allotypes in the 32 subjects studied .

**Conclusion:** Genotype GG (wild type) and allotype G (wild type) were more commonly identified in this study.

**Keywords:** *preeclampsia , polymorphism , Glu298Asp , eNOS gene*

## KATA PENGANTAR

Pertama-tama, puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Swt. karena atas rahmat dan nikmat iman, islam, dan kesehatan penulis dapat menyelesaikan sebuah karya tulis dengan judul “Identifikasi Polimorfisme Glu298Asp Gen eNOS Pada Penderita Preeklampsia di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang”. Sholawat serta salam tak pernah henti penulis ucapkan kepada Rasulullah SAW.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Dr. dr. H. M. Zulkarnaen, M.Med.Sc, PKK, Pembantu Dekan III Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dr. Theodorus, M.Med.Sc beserta segenap dosen dan karyawan atas segala bimbingan dan masukan-masukan selama pengerjaan karya tulis ini.

Terima kasih juga kepada Pembimbing I Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M. Biomed, Pembimbing II dr. Subandrate, M. Biomed, Penguji Dr. dr. Yuwono, M. Biomed serta Penguji Etik Prof. dr. Hermansyah, Sp. PD-KR atas kesabaran dalam membimbing penulis dalam pengerjaan karya tulis ini dari awal mulai sampai karya tulis ini selesai dibuat.

Terucap terima kasih pula kepada Venny Patricia, S. Pd, M. Kes selaku penanggung jawab laboratorium mikrobiologi klinik RS. Dr. Mohammad Hoesin Palembang atas bantuan dan penjelasan segala perihal mengenai laboratorium, Mbak Eka sebagai staf etik yang sudah membantu mengurus etik dari pertama pengajuan sampai penelitian ini resmi dinyatakan lulus etik dan dr. Charnaen sebagai dokter pembimbing dalam pengambilan sampel darah untuk penelitian ini.

Tidak pernah berhenti penulis mengucapkan terima kasih kepada kedua orang tua penulis, Suharto, S. E, dan Dra. Esmarni atas dukungan baik materi maupun moril dalam pengerjaan karya tulis ini. Penulis ucapkan terima kasih kepada sahabat terkasih penulis, Nadya Amanda Putri atas dukungan dalam pengerjaan karya tulis ini. Terima kasih pula penulis ucapkan kepada sahabat-sahabat sepermainan penulis Arga, Anas Anggoro, Alpasca, Atika, Chentie, Engga, Eno, Febri, Ferdian, Kak Rizma, Leo, Lia, Randy, Ria, Seftiani, Septyan, Sriwulan, dan Yoga serta sahabat-sahabat laboratorium seperjuangan penulis Asep, Aulia, Retno, Kiki, dan Muthmainnah. Terakhir penulis ucapkan terima kasih kepada seluruh teman-teman sejawat penulis serta kontribusi banyak pihak atas dukungan dan inspirasi serta waktu yang telah diberikan kepada penulis untuk sekedar bercakap-cakap dan menghabiskan waktu luang.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ini masih banyak sekali kekurangan dan kesalahan akibat keterbatasan pengetahuan dan kemampuan penulis. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat penulis harapkan untuk kebaikan kita bersama. Semoga karya tulis ini bermanfaat bagi banyak pembaca.

Palembang, Januari 2014

Penulis



UPT PERNYATAAN UNIVERSITAS PADJARAN	
NO. DAFTAR.	140412
TANGGAL :	04 FEB 2014

## DAFTAR ISI

LEMBAR JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
LEMBAR PERNYATAAN BEBAS PLAGIAT .....	iii
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI .....	iv
ABSTRAK .....	v
<i>ABSTRACT</i> .....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI .....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Preeklampsia .....	5
2.1.1 Definisi .....	5
2.1.2 Klasifikasi.....	5
2.1.3 Faktor Risiko .....	7
2.1.4 Patogenesis .....	8
2.2 Gen <i>Nitric Oxide Synthase</i> .....	16
2.3 Preeklampsia dan Polimorfisme Glu298Asp gen eNOS .....	18
2.4 Kerangka Teori.....	21
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	
3.1 Jenis Penelitian .....	22
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	22

3.3 Populasi dan Subjek/Sampel Penelitian.....	22
3.3.1 Populasi dan Sampel.....	22
3.3.2 Kriteria Penerimaan (Inklusi) Sampel .....	23
3.3.3 Kriteria Penolakan (Ekslusi) Sampel .....	23
3.4 Variabel Penelitian .....	23
3.5 Definisi Operasional Penelitian.....	23
3.6 Kerangka Operasional Penelitian .....	27
3.7 Cara Pengumpulan Data .....	28
3.7.1 Pengambilan Sampel Darah.....	28
3.7.2 Isolasi DNA .....	28
3.7.3 Desain Primer.....	29
3.7.4 <i>Polymerase Chain Reaction</i> .....	29
3.7.5 Visualisasi Produk PCR dengan Elektroforesis Gel Agarosa.....	31
3.7.6 Deteksi Polimorfisme Glu298Asp Gen eNOS dengan Teknik RFLP ...	32
3.8 Personalia Penelitian.....	32
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
4.1 Hasil Penelitian.....	33
4.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian .....	33
4.1.1.1 Distribusi Subjek berdasarkan Karakteristik Sosiodemografi .....	33
4.1.1.2 Distribusi Subjek Berdasarkan Riwayat Paritas.....	34
4.1.2 Polimorfisme Glu298Asp Gen eNOS .....	35
4.1.2.1 Distribusi Genotip Polimorfisme Glu298Asp Gen eNOS .....	36
4.1.2.2 Distribusi Genotip Polimorfisme Glu298Asp Gen eNOS Berdasarkan Karakteristik Sosiodemografi...	36
4.1.2.3 Distribusi Genotip polimorfisme Glu298Asp Gen eNOS Berdasarkan Riwayat Paritas.....	37
4.1.2.4 Distribusi Alotip Polimorfisme Glu298Asp Gen eNOS .....	38
4.1.2.5 Distribusi Alotip Polimorfisme Glu298Asp	



Gen eNOS Berdasarkan Karakteristik Sosiodemografi...	39
4.1.2.6 Distribusi Alotip Polimorfisme Glu298Asp	
Gen eNOS Berdasarkan Riwayat Paritas.....	39
4.2 Pembahasan.....	40
4.2.1 Karakteristik Subjek Penelitian.....	40
4.2.2 Polimorfisme Glu298Asp Gen eNOS.....	42
4.2.3 Keterbatasan Penelitian.....	44
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
5.1 Kesimpulan .....	45
5.2 Saran .....	46
DAFTAR PUSTAKA.....	47
LAMPIRAN.....	52
BIODATA PENULIS.....	58

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Sintesis <i>nitric oxide</i> .....	17
2. Kromosom 7 .....	18
3. Gen struktural eNOS .....	18
4. Kondisi PCR .....	31
5. Visualisasi hasil PCR gen eNOS (sampel 15-21).....	36

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Gen-gen yang sering diteliti mengenai keterkaitan dengan preeklampsia.....	14
2. Pasangan Primer yang Digunakan untuk Identifikasi Polimorfisme Gen eNOS....	30
3. Distribusi Subjek Berdasarkan Karakteristik Sosiodemografi.....	34
4. Distribusi Subjek Berdasarkan Riwayat Paritas.....	35
5. Distribusi genotip polimorfisme Glu298Asp gen eNOS.....	36
6. Distribusi genotip polimorfisme Glu298Asp gen eNOS berdasarkan karakteristik sosiodemografi subjek.....	37
7. Distribusi genotip polimorfisme Glu298Asp gen eNOS berdasarkan riwayat paritas subjek.....	38
8. Distribusi alotip polimorfisme Glu298Asp gen eNOS.....	38
9. Distribusi alotip polimorfisme Glu298Asp gen eNOS berdasarkan karakteristik sosiodemografi subjek.....	39
10. Distribusi alotip polimorfisme Glu298Asp gen eNOS berdasarkan riwayat paritas subjek.....	40
11. Distribusi Genotip Polimorfisme Glu298Asp gen eNOS dari Berbagai Negara.....	43

## DAFTAR LAMPIRAN

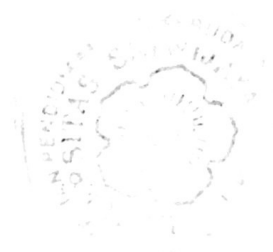
Lampiran	Halaman
1. Data Subjek Penelitian .....	52
2. Hasil Visualisasi (Sampel 1-32).....	53
3. Surat Pernyataan.....	54
4. Riwayat Penyakit dan Analisis PCR .....	55
5. Dokumentasi Kegiatan .....	56



## DAFTAR SINGKATAN

Bp	: <i>Basepair</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
EC	: <i>Enzym code</i>
EDTA	: <i>Ethylene diamine tetraacetic acid</i>
eNOS	: <i>Endothelial nitric oxide synthase</i>
F5	: Faktor V leiden
F2	: Faktor 2
HELLP	: <i>Hemolysis, elevated liver enzym, low platelet count</i>
HLA-G	: <i>Human leukocyte antigen protein G</i>
HPHT	: Hari pertama haid terakhir
IUGR	: <i>Intrauterine growth restriction</i>
IUFD	: <i>Intrauterine fetal death</i>
mRNA	: <i>messenger ribonucleic acid</i>
MTHFR	: <i>Methylene tetrahydrofolate reductase</i>
NK	: <i>Natural killer</i>
NO	: <i>Nitric oxide</i>
NOS3	: <i>Endothelial nitric oxide</i>
PBS	: <i>Phospate buffer saline</i>
PCR	: <i>Polymerase chain reaction</i>
PGE2	: Prostaglandin E2
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
RSMH	: Rumah Sakit Muhammad Hoesin
SD	: Sekolah Dasar
SMA	: Sekolah Menengah Atas
SMP	: Sekolah Menengah Pertama
SNP	: <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>

TBE : *Tris-boric acid EDTA*  
TXA2 : *Tromboxane A2*  
USG : *Ultrasonografi*  
UV : *Ultraviolet*  
WHO : *World Health Organization*



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Preeklampsia adalah timbulnya hipertensi disertai dengan proteinuria pada umur kehamilan lebih dari 20 minggu atau segera setelah persalinan (Bethesda, 2000). Gejalanya berkurang atau menghilang setelah melahirkan sehingga terapi definitifnya adalah mengakhiri kehamilan (Handaya, 2001; Roberts, 1993).

Menurut *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2008, angka kejadian preeklampsia di seluruh dunia berkisar antara 0,51%-38,4%. Di negara maju, angka kejadian preeklampsia berkisar antara 5-6% dan eklampsia 0,1-0,7% (Bahari, 2009). Menurut Roeshadi (2006), angka kejadian preeklampsia dan eklampsia di seluruh dunia adalah 6%-8% di antara seluruh wanita hamil.

Preeklampsia dapat berakibat buruk baik pada ibu maupun janin yang dikandungnya. Komplikasi pada ibu berupa sindroma HELLP (*hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet*), edema paru, gangguan ginjal, perdarahan, solusio plasenta bahkan kematian ibu. Komplikasi pada bayi dapat berupa kelahiran premature, gawat janin, berat badan lahir rendah atau *intra uterine fetal death* (IUFD) (Davey, 1988; Isler, 1999).

Pada tahun 2005, Angka Kematian Maternal (AKM) di rumah sakit seluruh Indonesia akibat eklampsia atau preeklampsia sebesar 44,91%. Di Surabaya, diperkirakan kematian akibat preeklampsia-eklampsia pada ibu mencapai 20% dan kematian perinatal berkisar 28% (Bahari, 2009). Data preeklampsia dan eklampsia yang dihimpun oleh Girsang yang dikutip Roeshadi (2006) adalah sebagai berikut: penelitian Simanjuntak di RSPM tahun 1993-1997 sebesar 5,75%, penelitian Tribawono di 12 rumah sakit di Indonesia tahun 1996-1997 sebesar 0,8-14%, penelitian Maizia di Rumah

Sakit Hasan Sadikin Bandung tahun 1995-1998 sebesar 13,0%, penelitian Girsang E. di Rumah Sakit H. Adam Malik dan Rumah Sakit Pirngadi Medan tahun 2000-2002 sebesar 7,0%, dan penelitian Priyatini di Rumah Sakit Ciptomangunkusumo Jakarta tahun 2002 sebesar 9,17%.

Insiden preeklampsia sangat dipengaruhi oleh paritas, ras, dan etnis. Disamping itu juga dipengaruhi oleh predisposisi genetik dan juga faktor lingkungan. Salah satu predisposisi genetik yang berperan memicu preeklampsia adalah kelainan gen *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS/NOS3) yang mengatur aktivasi *nitric oxide* (Lindheimer, 2009).

*Nitric oxide* (NO) adalah *endothelial vasodilator* dengan fungsi tambahan sebagai antitrombotik dan *atheroprotective* (Savvidou, 2001). Pada kehamilan yang normal, jalur NO diaktivasi, yang akan berdampak kepada peningkatan kadar dari NO. Peningkatan dari kadar NO bertanggung jawab pada vasodilatasi maternal yang dibutuhkan untuk akomodasi peningkatan volume sirkulasi selama kehamilan tanpa menaikkan tekanan darah. Pada preeklampsia, adaptasi ini gagal, terjadi gangguan endothelial, sehingga tekanan darah meningkat, dan timbul proteinuria (Serrano, 2004). Terjadinya penurunan produksi NO dikaitkan dengan polimorfisme yang terjadi pada gen yang mengatur produksi NO, yaitu gen eNOS (*endothelial nitric oxide synthase/ NOS3*) (Komatsu, 2002).

Polimorfisme adalah variasi genetik yang terjadi pada tingkat DNA dan protein, yang muncul dalam bentuk fenotipe-fenotipe yang berbeda pada suatu populasi. Polimorfisme dapat muncul pada tiga tingkatan, antara lain pada tingkat kromosom, gen dan pada restriksi fragmen DNA yang polimorfik (Stansfield, 2007).

Beberapa polimorfisme telah ditemukan pada gen eNOS yang berkaitan dengan preeklampsia, salah satunya adalah substitusi dari G894T di exon 7 menyebabkan substitusi Glu298Asp, insersi-delesi di intron 4 (4a/b) yang terdiri dari 2 alel, dan substitusi T786C di region promoter (Zdoukopoulos, 2011).



Polimorfisme Glu298Asp gen eNOS, yaitu penggantian dari asam glutamat menjadi asam aspartat pada kodon 298 berkaitan dengan penurunan *endothelium-dependent vasodilatation* di dalam kehamilan (Sharma dkk, 2010).

Beberapa studi dan penelitian mengenai polimorfisme Glu298Asp gen eNOS dan pengaruhnya terhadap preeklampsia telah dilakukan dengan hasil yang kontroversial. Yaghmaei dkk. (2011) di Iran bagian tenggara, Serrano dkk. (2004) di Colombia, dan Savvidou dkk. (2001) di London, Inggris melaporkan bahwa polimorfisme Glu298Asp gen eNOS memiliki kaitan dengan preeklampsia. Sementara itu, Landau R dkk.(2004) di Amerika, Christina KH Yu dkk. (2006) di London, dan Zdoukopoulos dkk. (2011) di Yunani melaporkan bahwa polimorfisme Glu298Asp tidak memiliki kaitan dengan preeklampsia.

Sampai saat ini, belum ada penelitian mengenai hubungan polimorfisme Glu298Asp gen eNOS dengan kejadian preeklampsia pada pasien preeklampsia khususnya di Rumah Sakit Muhammad Hoesin Palembang. Mengingat pentingnya penelitian hubungan Glu298Asp gen eNOS dengan kejadian preeklampsia, diperlukan suatu penelitian yang mengidentifikasi polimorfisme Glu298Asp gen eNOS pada pasien preeklampsia khususnya di Rumah Sakit Muhammad Hoesin Palembang.

## **1.2. Rumusan Masalah**

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

Bagaimana pola distribusi polimorfisme Glu298Asp gen eNOS pada pasien preeklampsia di RSMH Palembang?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengidentifikasi polimorfisme Glu298Asp gen eNOS pada pasien preeklampsia di RSMH Palembang.

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mendeskripsikan karakteristik sosiodemografi pasien Preeklampsia di RSMH Palembang
2. Mengidentifikasi distribusi alel Glu298Asp gen eNOS pada pasien preeklampsia di RSMH Palembang
3. Mengidentifikasi distribusi genotipe Glu298Asp gen eNOS pada pasien preeklampsia di RSMH Palembang

### **1.4. Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Memberikan landasan teori mengenai frekuensi alotipe dan genotipe polimorfisme Glu298Asp gen eNOS pada pasien preeklampsia di RSMH Palembang

#### **1.4.2 Manfaat Terapan**

1. Melengkapi data identifikasi polimorfisme Glu298Asp gen eNOS pada berbagai ras dan populasi yang telah ada.
2. Memberikan informasi mengenai karakteristik pasien preeklampsia yang penting dalam upaya pencegahan preeklampsia oleh masyarakat, terutama pada pasien preeklampsia.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alwi Shahab. 2009. Disfungsi Endotel. Media Informasi Kesehatan dan kedokteran (<http://dokter-alwi.blogspot.com/2009/07/rahasia-sel-endotel.html>) diakses pada tanggal 10 September 2013, pukul 05.25
- Am Fam Physician. 2001. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group in High Blood Pressure in Pregnancy, 64: 263-70.
- Angsar, Muh. Dikman. 2010. Ilmu Kebidanan Sarwono Prawirohardjo. PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta, Indonesia, Hal. 531.
- Bobak. 2004. Buku Ajar Keperawatan Maternitas, Jakarta : EGC.
- Chen, Yuanxiu, dkk. 2007. Polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with diabetic retinopathy in a cohort of West Africans. *Molecular Visions*. 13:2142-7.
- Cięszczyk, Paweł, dkk. 2010. Do G894T Polymorphisms of Endothelial Nitric Oxide Synthase 3 (NOS3) Influence Endurance Phenotypes?. *Journal of Human Kinetics* volume 24, 73-80
- Davey DA, MacGillivray I. 1988. The Classification and Definition of The Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*; 158: 892-898.
- George, Trevor W., dkk. 2012. The Glu298Asp single nucleotide polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene differentially affects the vascular response to acute consumption of fruit and vegetable puree based drinks. *Mol. Nutr. Food Res*. 2012, 56, 1014–1024
- Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. 1996 Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes care*. 19:257-67.
- Handaya. 2001. Penanganan preeklampsia/eklampsia. Prosiding Seminar Konsep Mutakhir Preeklampsia. Jakarta, Indonesia.

- Men, Chen, dkk. 2011. ENOS-G894T polymorphism is a risk factor for essential hypertension in China. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics*. 48:154-157
- National Heart Lung and Blood Institute. 2000. National High Blood Pressure Education Program : Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. Bethesda : National Heart Lung and Blood Institute. p.38.
- Nishevitha, M. N., dkk. 2007. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) Glu298Asp polymorphism (G894T) among south Indians. *Indian J Med Res* 129, pp 68-71.
- Phillips, Theresia. Polymorphism. <http://www.about.com>, diakses 12 September 2013
- Philip I, Plantefevre G, dkk. 1999. G894T polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with an enhanced vascular responsiveness to phenylephrine. *Circulation*. 99(24):3096-8.
- Potter, P.A. 2005. Buku Ajar Fundamental Keperawatan. Jakarta : EGC.
- Safarinejad, M. R., dkk. 2011. Association of the T-786C, G894T and 4a/4b polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene with vasculogenic erectile dysfunction in Iranian subjects. *BJU International* Volume: 107 Issue: 12 Pages: 1994-2001.
- Roberts JM, Redman CWG. 1993. Preeclampsia : More Than Pregnancy-induced Hypertension. *Lancet*; 341: 1447-1454.
- Rochjati, Poedji, 2003, Skrining Antenatal Pada Ibu Hamil, Pengendalian Faktor Risiko, Deteksi Dini Ibu Hamil Resiko Tinggi, Surabaya : Airlangga University Press.
- Rozikhan. 2007. Faktor-Faktor Risiko Terjadinya Preeklampsia Berat di Rumah Sakit Dr. H. E. Soewondo Kendal. Tesis, Jurusan Epidemiologi Universitas Diponegoro.
- Savvidou, Makrina D., Vallance, Oatrick J.T., Nicolaides, Kypros H., dkk. 2001. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphism and Maternal Vascular Adaptation to Pregnancy. *Hypertension*. 38:1289-1293.



- Serrano, Norma C., Casas, Juan P., Diaz, Luis A., dkk. 2004. Endothelial NO Synthase Genotype and Risk of Preeclampsia : A Multicenter Case-Control Study. *Hypertension*. 44:702-707.
- Shankarishan. Priyanka, dkk. 2011. Prevalence of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene exon 7 Glu298Asp variant in North Eastern India. *Indian J Med Res* 133, pp 487-491.
- Sharma, Deepika, dkk. 2010. Role of eNOS (Glu298Asp) Gene Polymorphism and Intergenotypic Variation of Nitric Oxide and Inflammatory Cytokines in Preeclampsia. *International Journal of Pharma and Bio Science*. 184-190.
- Stansfield, W dan Elrod, S. 2007. Genetika. (Damaring Tyas W. Pentj). Jakarta: Erlangga.
- Tardin, dkk. 2013. Genetic Polymorphism G894T and the Prognosis of Heart Failure Outpatients. *Arq Bras Cardiol*.
- Thameem, Farook, dkk. 2008. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene polymorphisms and their association with type 2 diabetes-related traits in Mexican Americans. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 5: 109
- Walther, Claudia, dkk. 2004. The Effect of Exercise Training on Endothelial Function in Cardiovascular Disease in Humans. *Exerc Sport Sci Rev*. 32(4)
- Wang, Meiyun, dkk. 2012. Association of G894T polymorphism in endothelial nitric oxide synthase gene with the risk of ischemic stroke: A meta-analysis. *Biomedical Reports*. 1: 144-150
- Williams, Paula Juliet dan Morgan, Linda. 2012. The role of genetics in pre-eclampsia and potential pharmacogenomic interventions. *Pharmgenomics Pers Med*. 5: 37-51.
- Yaghmaei, Minoo, dkk. 2011. Endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp polymorphism and risk of preeclampsia in South East of Iran. *African Journal of Biotechnology*. 10:10712-10717.

Zamarkhi, Leila, dkk. 2012. The analysis of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in intron 4 with hypertension disease. Winter 2012 Vol.3, No.1 ISSN 2008-4978

Zdoukopoulos, Nikos, dkk. 2011. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene in preeclampsia: a candidate-gene association study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 11:89.