

INTERAKSI FAKTOR POLIMORFISME GEN ENDHOTELIAL NITRIC OXIDE SINTASE (eNOS) DENGAN FAKTOR – FAKTOR RESIKO TERHADAP PREGNANT INDUCED HYPERTENSION (PIH)

Mochammad Erwin Rachman

Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia
Email : erwin.rachman@yahoo.co.id

ABSTRACT

The aim of the study was to discover the effect of interaction polymorphism endothelial nitric oxide synthase (eNOS) polymorphism gene with mother's age, parity, and body mass index (BMI) on the incidence of Pregnant Induced Hypertension (PIH) using a nested case control study. The number of subjects was 29 pregnant mothers whose pregnancy was ≥ 20 weeks. The examination of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) polymorphism gene was done by polymerase chain reaction (PCR) modified by Rigat. The result of the study indicate that the nitric oxide synthase (eNOS) polymorphism gene of genotype GG the risk more than the genotype non GG. Genotype GG 1,8 means that the risk for hypertension is high, and the age less than 20 years and over 35 years has 3,78 times risk for PIH, while at the multipara, the risk is 2,16 times compared to the primipara. So that at the high BMI, the risk is 1,67 times compared to the normal BMI. Interaction of the genotype GG and ages < 20 years and > 35 years have risk for PIH will have a greater risk for PIH than another of the interaction genotype non GG, parity, and BMI. Interaction between gene factor with environment will enlarge risk suffer PIH.

Keyword : Pregnant induced hypertension, mother's age, parity, BMI, eNOS gen polymorphism.

PENDAHULUAN

Salah satu dari tiga penyebab utama kematian ibu dan perinatal di Indonesia adalah hipertensi karena kehamilan (Pregnancy Induced Hypertension / PIH) yang sampai saat ini merupakan masalah dalam obstetri, bentuk manifestasinya berupa gestational hipertensi (hipertensi yang timbul pada kehamilan > 20 minggu), preeklampsia (hipertensi gestasi

dengan proteinuri), eklampsia (jika gejala preeklampsia berlanjut dan timbul kejang dan atau koma). (I.K. Suwiyoga, dkk 2004).

Sampai saat ini beberapa penelitian yang dilakukan untuk mencari faktor penyebab kelainan ini, masih menghasilkan beberapa hasil yang saling bertentangan dan ditemukan bahwa kelainan ini didasari oleh banyak faktor. (Joey P. Granger et

al. 2001) . Angka mortalitas dan morbiditas maternal yang disebabkan oleh hipertensi karena kehamilan terjadi pada 5 – 10 % kehamilan. Angka kejadian preeklampsia di Indonesia masih cukup tinggi sekitar 4,7 – 7,0 %, dengan angka kematian berkisar antara 30 – 40 % untuk preeklampsia berat dan 60 – 80 % untuk eklampsia. (Aashit Ks,Hypertension 2007) . Angka kejadian eklampsia sekitar 28% pada wanita tanpa sebelumnya didiagnosis sebagai preeklampsia. Tingginya angka morbiditas dan mortalitas ibu hamil disebabkan sulitnya mendiagnosis secara dini kelainan-kelainan ini serta penanganan yang terlambat dilakukan, terutama pada daerah perifer dengan jarak rumah dan fasilitas kesehatan yang jauh. Dengan demikian, upaya penanggulangan penyakit ini dan komplikasinya menjadi hal yang sangat penting dan perlu mendapat perhatian lebih untuk menurunkan angka kematian ibu dan anak khususnya dan upaya peningkatan sumber daya manusia Indonesia umumnya.

Hipertensi karena kehamilan (PIH) menyebabkan terjadinya gangguan sirkulasi uteroplasental pada ibu, mengakibatkan

berkurangnya perfusi plasenta, dan mengganggu pertumbuhan janin berakibat terjadi Kecil Masa Kehamilan (KMK). Angka kejadian KMK di beberapa rumah sakit di kota Makassar cukup tinggi yaitu sekitar 20 % dari kelahiran bayi.

Adapun faktor-faktor resiko untuk terjadinya PIH , meliputi : Nullipara, usia ibu hamil diatas 40 tahun , adanya riwayat keluarga yang menderita PIH , menderita hipertensi kronik, menderita gagal ginjal kronik, Diabetes melitus (DM), kehamilan kembar, ras atau suku bangsa, dan adanya polimorphisme gen Angiotensin. (americanpregnancy . 2002). Sedangkan menurut (The Cleveland Clinic © 1995-2008). Faktor –faktor resiko untuk menderita PIH sebagai berikut : usia ibu kurang dari 20 tahun dan lebih 35 tahun, mempunyai riwayat keluarga yang menderita PIH, mempunyai riwayat hipertensi kronik, ibu hamil yang memiliki berat badan criteria underweight dan overweight, menderita DM sebelum hamil, memiliki gangguan system imunitas seperti arthritis rheumatoid atau lupus, memiliki gangguan fungsi ginjal, memiliki riwayat minum minuman beralkohol dan perokok, serta mengandung anak kembar atau lebih.

Etiologi Hipertensi karena kehamilan (*Pregnancy Induced Hypertension=PIH*) belum diketahui secara pasti dan bersifat multifaktorial, tetapi secara luas telah diterima bahwa disfungsi endotel mempunyai peran penting terhadap terjadinya PIH dan PE. Disfungsi endotel disebabkan oleh karena adanya defek pada invasi trofoblas plasenta selama implantasi menyebabkan tidak sempurnanya *remodelling* arteri spiralis., Perfusi plasenta menurun dan menyebabkan iskemia plasenta. Iskemia plasenta akan meningkatkan stress oksidatif yang selanjutnya merangsang pembentukan dan pelepasan *placental faktor* seperti TNF- α yang menyebabkan aktivasi dan disfungsi endotel. Disfungsi endotel akan menyebabkan peningkatan sintesis ET-1 dan TXA2, aktivasi sistem renin-angiotensin dan peningkatan sensitifitas terhadap Angiotensin-II serta penurunan sintesis NO dan PGE2. Peningkatan aktivitas Angiotensin- II dipicu oleh ACE yang akan memicu sintesis ET-1 sebagai kompensasi terhadap peningkatan tekanan darah. Pada awalnya kenaikan ET-1 akan memicu produksi NO untuk mengimbangi kenaikan ET-1. Bila tekanan darah terus meningkat akan terjadinya gangguan fungsi

endotel, dimana Ang II dan ET-1 meningkat tetapi NO menurun. Hal ini *mungkin* disebabkan oleh adanya pengaruh polimorphisme endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gen yang mestinya berespon memproduksi nitric oxide dalam jumlah cukup tetapi malah menurunkan produksi nitric oxide, sehingga pembuluh darah akan bervasokonstriksi. Dengan demikian, adanya faktor-faktor tersebut yang terjadi pada ibu hamil inilah yang mendasari terjadinya PIH dan PE.

Adanya temuan yang mengindikasikan bahwa polimorfisme endothelial nitric oxide Glu298Asp synthase (eNOS) gen itu berhubungan dengan perbedaan didalam pelebaran endothelium pada kehamilan 12 minggu dan merupakan implikasi faktor genetik pertama didalam adaptasi normal vaskuler terhadap kehamilan. Mereka juga memberikan suatu mekanisme potensial yang menghubungkan polimorfisme endothelial nitric oxide Glu298Asp synthase (eNOS) gen dengan perkembangan dari kelainan kardiovaskuler dan telah mempunyai implikasi terhadap pengertian basis genetik dari preeklampsia. (Hypertension, 2001;38:1289-1293).

Berdasarkan data-data tersebut kami akan melakukan penelitian

interaksi *polimorphisme endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gen* dengan faktor paritas, primipara dan *Index Massa Tubuh* terhadap kejadian hipertensi karena kehamilan (PIH).

METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian adalah Nested kohort control study. Subyek penelitian adalah ibu hamil yang melakukan pemeriksaan antenatal care di RSB Fatimah , RSB Restu, dan Pusat Kegiatan Penelitian Kampus UNHAS dengan usia kehamilan ≥ 20 minggu (trimester II) yang memenuhi kriteria inklusi yaitu mempunyai riwayat PIH dan hipertensi dalam keluarga, serta bersedia mengikuti prosedur penelitian dengan menandatangani informed consent. Adapun sampel yang tidak diikutsertakan dalam penelitian , yaitu terjadi perdarahan antepartum, terminasi kehamilan, dan abortus.

Variabel-variabel penelitian kami yaitu ; umur , paritas, dan *Index Massa Tubuh (IMT)* ibu hamil, serta polimorphisme eNOS gen Glu298Asp . Cara yang dipakai untuk mengetahui

umur dan paritas sampel melalui tehnik anamnesis. Sedangkan Alat yang digunakan untuk mengukur IMT dengan alat pengukur tinggi dan berat badan . Teknik pemeriksaan polimorphisme eNOS gen Glu298Asp melalui metode Polymerase Chain Reaction (PCR). Data hasil penelitian diolah menggunakan SPSS Windows versi 12,0 melalui metode analisis crosstab-chisquare.

Prosedur penelitian kami adalah sebagai berikut : Ibu hamil dengan usia kehamilan ≥ 20 minggu yang melakukan pemeriksaan antenatal care di Rumah Sakit Ibu dan Anak Siti fatimah Makassar dan RSB Restu , akan diberi penjelasan dan diminta untuk terlibat dalam penelitian ini setelah menandatangani informed consent tentang prosedur pelaksanaan pengambilan sampel. Sampel dianamnesis untuk mengetahui umur dan paritasnya, sedangkan untuk mendapatkan IMT dilakukan dengan mengukur tinggi dan berat badan sampel dengan rumus singkatnya adalah :

$$\text{IMT (Kg/m}^2\text{)} = \text{Berat Badan (Kg)} / \text{Tinggi Badan (m}^2\text{)}$$

Kriteria disesuaikan dengan hasil yang terdapat pada table dibawah

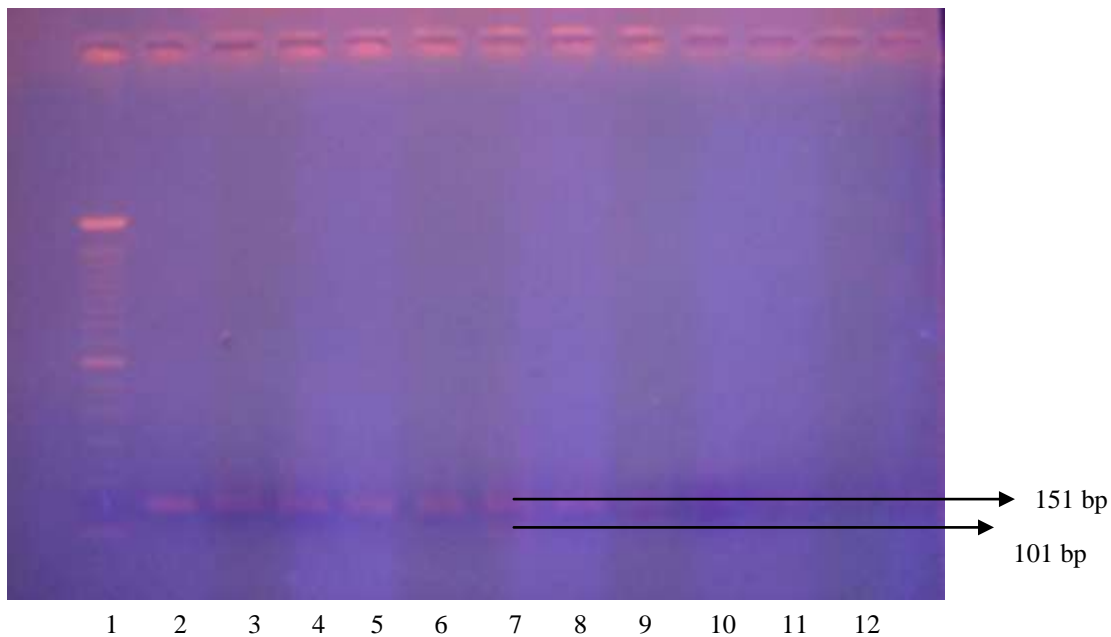
Tabel Klasifikasi kegemukan untuk orang Asia

Klasifikasi	IMT (kg/m ²)
Berat badan kurang	< 18,5
Normal	18,5 - 22,9
Overweight (berat badan lebih)	≥ 23,0
• Beresiko	23,0 - 24,9
• Obesitas Tingkat I	25,0 - 29,9
• Obesitas Tingkat II	≥ 30,0

Pengambilan darah akan dilakukan pada masing-masing responden sebanyak 2 kali yaitu pada trimester II dan III, diambil 2,5 ml. Prosedur PCR untuk pemeriksaan polimorphisme gen eNOS *Glu298Asp* meliputi: Ekstraksi DNA dan Genotyping DNA diekstraksi dengan cara QIAmp blood minikit. 894 G/T polymorfisme dalam exon 7 dari gen eNOS, yang meramalkan suatu substitusi *Glu298Asp* amino acid didalam protein matang, dibuat genotypenya dengan polymerase chain reaction (PCR) dengan pasangan primer 5' CCCCTCCATCCCACCCAGTCAAC3',

5'AGGAAACOGTCCOCTTCGACOTOC TO-3' dan allele-specific restriction enzyme digestion, PCR dilakukan pada 35 siklus didalam volume dari 30 µL. Denaturasi adalah pada 950 C, penguatan (annealing) pada 630C, dan ekstensi akhir pada 720C, semuanya selama 45 detik. Sepuluh mikroliter dari setiap hasil PCR (151 bp) kemudian diperuntukkan untuk restrition digestion dengan 2 U *Dpn II*, yang memecah produk PCR (menjadi fragmen-fragmen dari 49 dan 101 bp) hanya dengan adanya allele T (sesuai dengan *Asp298*). Sampel digesti dilarutkan (resolved) dengan electrophoresis.

Hasil RFLP



GG = Marker 151 bp ,
GT = Marker 151 bp, 101 bp,
TT = Marker 101 bp, 49 bp

Keterangan :

Line 1	= Marker 101 bp	Line 2	= uncut 151 bp
Line 3	= Sampel 1 = GG	Line 4	= sampel 2 = GG
Line 5	= Sampel 3 = GG	Line 6	= sampel 4 = GG
Line 7	= Sampel 5 = GT	Line 8	= sampel 25 = GG
Line 9	= Sampel 26 = GT	Line 10	= sampel 27 = GG
Line 11	= sampel 28 = GG	Line 12	= sampel 29 = GG

HASIL PENELITIAN

Data penelitian kami terkumpul sampel ibu hamil , terdiri dari 29 sampel , dengan 11 sampel PIH dan 18 sampel Non PIH sebagai kontrol. Adapun variabel penelitian yang kami amati merupakan faktor-faktor resiko

untuk menderita PIH , yaitu umur, paritas , index massa tubuh ibu hamil, dan polimorphisme eNOS gen pada ibu hamil, secara umum variabel-variabel penelitian kami dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Distribusi frekuensi variabel penelitian

Variable	n	%
Umur (tahun)		
- Resiko	3	10,3
- Non Resiko	26	89,7
Paritas		
- Multipara	10	34,4
- Primipara	19	65,6
IMT		
- Tinggi	10	41,6
- Normal	14	58,4
Gen eNOS		
- Genotype GG	24	85,7
- Genotype non-GG	4	14,3

n = jumlah sampel , % = persentase, IMT = Index Massa Tubuh.

Perbandingan antara variabel-variabel pada data kami, setelah diolah dengan menggunakan SPSS Versi 12,0 , didapatkan hasil bahwa tingkat signifikansi data kami semuanya kurang bermakna dengan tingkat signifikansi $p > 0,05$. Meskipun demikian, kami mencoba melihat berdasarkan odd ratio dari masing-masing variable. Secara persentase tampak faktor umur dengan kelompok Resiko lebih banyak menderita PIH sebesar 66,7% dibandingkan kelompok umur Nonresiko yang

menderita PIH sebesar 34,6% . Faktor paritas ibu hamil , tampak kelompok multipara lebih banyak menderita PIH sebesar 50% dibandingkan primipara hanya 31%. Pada faktor IMT , terlihat kelompok IMT tinggi lebih banyak menderita PIH sebesar 40% dibandingkan kelompok IMT normal sebesar 28,6%. Serta pada pengaruh polimorphisme eNOS gen, tampak terlihat genotype GG sebesar 37,5% lebih besar dibandingkan kelompok genotype non GG hanya 25%, hal ini tampak pada tabel 2.

Tabel 2. Perbandingan variabel penelitian pada PIH dan kontrol

Varibel	PIH n (%)	Kontrol n (%)	p(<0,05)
Umur (tahun)			
- Resiko	2(66,7%)	1(33,3%)	0,27
- 20 < x < 35	9(34,6%)	17(65,4%)	
Paritas			
- Multipara	5(50%)	5(50%)	0,33
- Primipara	6(31,6%)	13(68,4%)	
IMT			
- Tinggi	4(40%)	6(60%)	0,55
- Normal	4(28,6%)	10(71,4%)	

Gen eNOS				
-	Genotype GG	9(37,5%)	15(62,5%)	0,62
-	Genotype non-GG	1(25%)	3(75%)	

n = jumlah sampel , % = peresentase, IMT = Index Massa Tubuh, PIH = pregnant induced hypertension, kontrol = tidak menderita PIH , p=probabilitas

Hubungan faktor polimorfisme eNOS gen ibu hamil untuk menderita PIH, secara persentase dan Odd Ratio (OR), tampak kelompok genotype GG lebih besar (37,5%) dan lebih banyak beresiko menderita PIH (OR) 1,8 kali lebih besar dibandingkan dengan kelompok genotype non GG, yang tampak pada tabel 3.

Tabel 3. Hubungan polimorfisme eNOS gen dengan PIH dan Kontrol

Varibel	PIH n (%)	Kontrol n (%)	Total n (%)	OR	
Genotype					
-	GG	9(37,5%)	15(62,5%)	24(100%)	1,8(0,16-20,02)
-	Non-GG	1(25%)	3(75%)	4(100%)	

n = jumlah sampel , % = peresentase , PIH = pregnant induced hypertension, kontrol = tidak menderita PIH , OR = Odd Ratio .

Pada tabel 4. Mengenai hubungan faktor umur ibu hamil untuk menderita PIH, secara persentase dan Odd Ratio (OR), tampak kelompok umur Resiko lebih besar (66,7%) dan lebih banyak beresiko menderita PIH (OR) 3,78 kali lebih besar dibandingkan dengan kelompok umur Non-resiko.

Tabel 4. Hubungan faktor umur dengan PIH dan Kontrol

Varibel	PIH n (%)	Kontrol n (%)	Total n (%)	OR	
Umur (tahun)					
-	Resiko	2(66,7%)	1(33,3%)	3(100%)	3,78(0,3-47,5)
-	Non-resiko	9(34,6%)	17(65,4%)	26(100%)	

n = jumlah sampel , % = peresentase , IMT = Index Massa Tubuh, PIH = pregnant induced hypertension, kontrol = tidak menderita PIH , OR=Odd Ratio .

Hubungan faktor paritas ibu hamil untuk menderita PIH, secara persentase dan Odd Ratio (OR), tampak kelompok multipara lebih besar (50%) dan lebih banyak beresiko menderita PIH (OR) 2,16 kali lebih besar dibandingkan dengan kelompok primipara, yang tampak pada tabel 5.

Tabel 5. Hubungan faktor paritas dengan PIH dan Kontrol

Varibel	PIH n (%)	Kontrol n (%)	Total n (%)	OR
Paritas				
- Multipara	5(50%)	5(50%)	10(100%)	2,16(0,45-10,43)
- Primipara	6(31,6%)	13(68,4%)	19(100%)	

n= jumlah sampel , % = peresentase , PIH = pregnant induced hypertension, kontrol = tidak menderita PIH , OR=Odd Ratio .

Pada tabel 6, tentang (40%) dan beresiko (OR) 1,67 kali hubungan faktor Index Massa Tubuh lebih banyak dibandingkan kelompok (IMT) ibu hamil untuk menderita PIH IMT normal. pada kelompok IMT tinggi lebih besar

Tabel 6. Hubungan faktor IMT dengan PIH dan Kontrol

Varibel	PIH n (%)	Kontrol n (%)	Total n (%)	OR
IMT				
- Tinggi	4(40%)	6(60%)	10(100%)	1,67(0,30-9,27)
- Normal	4(28,6%)	10(71,4%)	14(100%)	

n= jumlah sampel , % = peresentase , IMT = Index Massa Tubuh, PIH = pregnant induced hypertension, kontrol = tidak menderita PIH , OR=Odd Ratio .

Interaksi antara faktor dengan kelompok umur Non-resiko polimorphisme eNOS gen dengan sebesar 68% lebih besar dari umur ibu hamil untuk memperbesar kelompok umur Resiko. Sedangkan resiko untuk menderita PIH, tampak interaksi antara polimorphisme eNOS gen genotype GG dan umur Resiko peningkatan resiko menjadi lebih besar (OR) 4,25 kali dibandingkan pada kelompok genotype non GG , yang tampak pada tabel 7. dan interaksi antara genotype non GG

Tabel 7. Interaksi polimorphisme eNOS gen dengan umur pada PIH

Varibel	Umur		OR
	Resiko	Non-resiko	
Genotype			
- GG	2(66,7%)	1(33,3%)	4,25(0,33-54,06)
- Non-GG	8(32%)	17(68%)	

n= jumlah sampel , % = peresentase , PIH = pregnant induced hypertension, kontrol = tidak menderita PIH , OR=Odd Ratio .

Pada tabel 8. Interaksi antara faktor polimorphisme eNOS gen dengan faktor paritas ibu hamil untuk memperbesar resiko untuk menderita PIH, tampak interaksi pada antara kelompok polimorphisme eNOS gen genotype GG dan primipara lebih besar (62,5%) dibandingkan dengan interaksi genotype GG dengan multipara (37,5%) , serta interaksi

pada antara kelompok polimorphisme eNOS gen genotype non GG dan primipara lebih besar (66,7%) dibandingkan dengan interaksi genotype non GG dengan multipara (33,3%). Adapun resiko untuk menderita PIH pada interaksi antara genotype GG dan primipara sebesar (OR) 1,2 kali dibandingkan genotype non GG.

Tabel 8. Interaksi polimorphisme eNOS gen dengan paritas pada PIH

Varibel	Umur		OR
	Multipara	Primipara	
Genotype			
- GG	6(37,5%)	10(62,5%)	1,20(0,25-5,76)
- Non-GG	4(33,3%)	8(66,7%)	

n = jumlah sampel , % = peresentase , PIH = pregnant induced hypertension, kontrol = tidak menderita PIH , OR=Odd Ratio .

Interaksi antara polimorphisme eNOS gen genotype non GG dengan kelompok ibu hamil IMT normal paling besar persentasenya yang menderita PIH (71,4%). Sedangkan resiko untuk

menderita PIH pada interaksi antara genotype GG dengan IMT ibu hamil sebesar (OR) 1,25 kali dibandingkan genotype non GG, yang tampak pada tabel 9.

Tabel 9. Interaksi polimorphisme eNOS gen dengan IMT pada PIH

Varibel	IMT		OR
	Tinggi	Normal	
Genotype			
- GG	3(33,3%)	6(66,7%)	1,25(0,20-7,61)
- Non-GG	4(28,6%)	10(71,4%)	

n = jumlah sampel , % = peresentase , PIH = pregnant induced hypertension, kontrol = tidak menderita PIH , OR=Odd Ratio .

Pada tabel 10 dan tabel 11. Tampak tidak adanya sinergisme faktor-faktor resiko ibu hamil untuk memperbesar resiko menderita PIH ,

dengan nilai Odd Ratio yang lebih kecil dibandingkan jika faktor-faktor tersebut berdiri sendiri atau saling berinteraksi.z

Tabel 10. Sinergisme polimorphisme eNOS gen dengan paritas, umur pada PIH.

Varibel	PIH	Kontrol	OR
Genotype			
- GG	1(50%)	1(50%)	3,66(1,85-7,25)
- Non-GG	9(34,6%)	17(65,4%)	

n= jumlah sampel, % = peresentase, PIH = pregnant induced hypertension, kontrol = tidak menderita PIH, OR=Odd Ratio.

Tabel 11. Sinergisme polimorphisme eNOS gen dengan paritas, umur, dan IMT pada PIH.

Varibel	PIH	Kontrol	OR
Genotype			
- GG	2(28,6%)	5(71,4%)	1,88(0,10-33,89)
- Non-GG	5(31,3%)	11(68,8%)	

n= jumlah sampel, % = peresentase, PIH = pregnant induced hypertension, kontrol = tidak menderita PIH, OR=Odd Ratio.

PEMBAHASAN

Penyebab kejadian PIH secara pasti masih kontroversial, dimana penyebab PIH dan preeklampsia yang diketahui diduga dipengaruhi oleh banyak faktor (multifaktorial) meliputi beberapa pola patomekanisme. Mekanisme yang penting terlibat seperti disfungsi endotel, autoimmunity, hiperaktifitas simpatis dan faktor genetik. (Menurut Dinesh M Shah (2005). Sedangkan faktor – faktor resiko untuk menderita PIH sebagai berikut : usia ibu kurang dari 20 tahun dan lebih 35 tahun, mempunyai riwayat keluarga yang menderita PIH, mempunyai riwayat hipertensi kronik, ibu hamil yang memiliki berat badan criteria underweight dan overweight, menderita DM sebelum hamil, memiliki gangguan system imunitas seperti

arthritis rheumatoid atau lupus, memiliki gangguan fungsi ginjal, memiliki riwayat minum minuman beralkohol dan perokok, serta mengandung anak kembar atau lebih.(The Cleveland Clinic © 1995-2008).

Faktor umur yang lebih cenderung beresiko lebih besar untuk menderita PIH berdasarkan data-data kami setelah kami olah, baik melalui test crosstab –chisquare, maka secara persentase ternyata lebih banyak dari kelompok umur subyek kurang dari 20 dan lebih dari 35 tahun yang menderita PIH dibandingkan pada kelompok subyek yang berumur antara 20 tahun sampai 35 tahun, sertai juga jika kami melihat dari Odd Ratio (OR) untuk umur ibu hamil yaitu pada umur kurang dari 20 dan lebih dari 35 tahun sebesar **OR = 3,78 kali**

untuk menderita PIH dibandingkan subyek yang berumur 20-35 thn. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Irfan et al , mendapatkan hasil bahwa faktor umur ibu yang beresiko yaitu berkisar dibawah 20 tahun dan diatas 30 tahun untuk menderita PIH dan preeklampsia. Serta juga adanya resiko bagi wanita untuk mengalami mudah mendapat PIH yaitu : wanita yang berumur lebih dari 40 tahun . (americanpregnancy . 2002)

Faktor paritas (multipara dan primipara) sendiri berdasarkan persentase dan test crosstab – chisquare memperlihatkan bahwa *faktor multipara* persentase (50%) lebih tinggi untuk menderita PIH dibandingkan ibu Primipara dengan persentase (31,6%), *dan resiko untuk menderita PIH sekitar 2,166 kali lebih besar dibandingkan faktor primipara* yang hanya mempunyai odds Ratio (OR) sebesar 0,57 . Hal ini diperkuat oleh adanya artikel yang dimuat pada (jurnal americanpregnancy ,2002) tentang faktor multipara yang lebih besar pengaruhnya dibandingkan dengan primipara, walaupun hal ini berbeda dengan hasil yang didapat oleh (Putu S dari bagian Obgyn RSUD Tarakan Kaltim) yang memberikan

kesimpulan PIH dan Preeklampsia lebih sering terkena pada primipara.

Hubungan faktor Index Masa Tubuh (IMT) ibu hamil terhadap resiko menderita PIH pada data kami setelah diolah secara test crosstab-chisquare , secara persentase bahwa pada kelompok ibu hamil dengan IMT tinggi lebih besar yang menderita PIH , serta mempunyai resiko (OR) 1,67 kali lebih banyak dibandingkan kelompok ibu hamil dengan IMT normal. Hal ini sesuai dengan keterangan yang berasal dari (The Cleveland Clinic © 1995-2008), yaitu salah faktor resiko untuk menderita PIH adalah ibu hamil yang memiliki berat badan criteria underweight dan overweight.

Pengaruh polymorphisme gen endothelial nitrit oxide syntase (eNOS) *Glu298Asp* terhadap resiko kejadian PIH walaupun secara signifikansinya kurang bermakna ($p>0,05$) , tetapi apabila dilakukan test crosstabs – chisquare untuk melihat besarnya resiko dari masing-masing genotype eNOS gen , didapatkan hasil pengolahan faktor resiko sebesar (OR=1,8) kali untuk genotype GG, genotype GT (OR=0,5), sedangkan genotype TT tidak ada. **Jadi, genotype GG yang paling berpengaruh untuk menimbulkan kejadian PIH** . Hal ini sejalan dengan

hasil penelitian yang didapatkan oleh yang Makrina D et al 2001, yang mendapatkan hasil pengukuran maternal FMD pada arteri brachialis berupa polimorfisme eNOS GLU298ASP genotype Glu/GLU (GG) homozygote lebih besar pengaruhnya terhadap vasodilatasi arteri brachialis ibu dibandingkan dengan genotype GT maupun TT homozygote. Akan tetapi, hal ini sedikit berbeda apa yang telah diteliti oleh Rossi GP et al (2001) ; Melaporkan adanya respon yang menekan pengaruh pemberian phenylephrine terhadap reaktivitas vaskular lebih tinggi pada manusia yang membawa allele T (GT dan TT, Asp298) dibandingkan GG homozygous.

Pada data kami mengenai interaksi polimorfisme eNOS gen dengan faktor-faktor resiko ibu hamil untuk menderita PIH yang kami oleh melalui test crosstab-chisquare untuk melihat persentase utamanya Odd Ratio (OR) masing – masing variabel, maka didapatkan bahwa interaksi eNOS gen dengan faktor umur paling besar Odd Rationya sebesar 4,25 kali untuk menderita PIH utamanya pada kelompok umur ibu hamil antara kurang dari 20 tahun dan lebih dari 35 tahun, dibandingkan interaksi antara polimorfisme eNOS

gen dengan faktor paritas dan faktor IMT ibu hamil. Dengan demikian, dapat ditafsirkan dari hasil data kami, bahwa adanya interaksi antara polimorfisme eNOS gen dengan faktor umur ibu hamil utamanya yang berumur antara dibawah 20 tahun dan diatas 35 tahun akan meningkatkan resiko untuk menderita PIH. Sedangkan interaksi antara polimorfisme eNOS gen dengan faktor paritas dan IMT ibu hamil tidak memperbesar resiko untuk menderita PIH.

Faktor sinergisme dari variabel-variabel independent terhadap peningkatan kejadian PIH ternyata kami tidak menemukannya secara bermakna melalui test crosstab-chisquare dengan melihat Odd Ratio (OR) pada interaksi maupun sinergisme diantara faktor-faktor resiko pada data kami untuk menderita PIH . Jadi, kami mengambil kesimpulan bahwa tidak terdapat sinergisme untuk saling memperbesar resiko menderita PIH dari variable-variabel independent yang kami teliti, dan masing-masing variable independent atau faktor – faktor tersebut saling berdiri sendiri-sendiri dalam menimbulkan kejadian PIH.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini melalui pendekatan persentase maupun Odd Ratio dapat disimpulkan bahwa faktor umur ibu hamil kurang dari 20 tahun dan lebih dari 35 tahun mempunyai resiko lebih besar untuk menderita PIH dibandingkan umur 20 tahun sampai 35 tahun. Dan untuk Ibu yang multipara akan lebih besar beresiko untuk menderita PIH dibandingkan primipara. Demikian juga Ibu hamil yang mempunyai IMT tinggi akan beresiko lebih besar dibandingkan ibu hamil yang memiliki IMT yang normal. Serta faktor Polymorfisme gen eNOS genotype GG pada ibu hamil mempunyai resiko untuk mendapat PIH lebih besar dibandingkan genotype non GG.

Interaksi antara polimorfisme eNOS gen genotype GG dengan faktor umur ibu hamil utamanya kurang dari 20 tahun dan lebih dari 35 tahun akan meningkatkan resiko untuk menderita PIH. dibandingkan interaksi antara polimorfisme eNOS gen dengan faktor paritas dan faktor IMT ibu hamil. Dengan demikian, dapat ditafsirkan dari hasil data kami, bahwa adanya interaksi antara polimorfisme eNOS gen dengan faktor umur ibu hamil utamanya yang berumur antara dibawah 20 tahun dan diatas 35 tahun

akan meningkatkan resiko untuk menderita PIH. Sedangkan interaksi antara polimorfisme eNOS gen dengan faktor paritas dan IMT ibu hamil tidak memperbesar resiko untuk menderita PIH. Serta tidak ada sinergisme yang berperan dari variable-varibel independent terhadap kejadian PIH.

DAFTAR PUSTAKA

- Glowinska B , Urban M. Selected cytokines (Il-6, Il-8, Il-10, MCP-1, TNF-alpha) in children and adolescents with atherosclerosis risk factors : obesity, hypertension, diabetes. *Wiad Lek.* 2003 ; 56(3-4) : 109-16
- Guy V, Sawle , Margaret M Ramsay. The Neurology of Pregnancy. *J Neurol Psychiatry* 1998; 64:711-725
- Hans P Schobel et al. Preeclampsia – A State of Sympathetic overactivity. *N Engl J Med* 1996; 335 : 1480 – 85
- Joey P. Granger et al. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemis with endothelial dysfunction. *Hypertension.* 2001; 38: 718-722
- Thomas F. Luscher and Matthias Barton. Endothelins and endothelin receptors antagonist. *Circulation.* 2000; 102: 2434-2440.
- Shah DM. Role of the renin-angiotensin system in the

- pathogenesis of preeclampsia. *Am J Renal Physiol* 288: F614-F625, 2005
- Woisetschlager C. et al. Increased blood pressure responds to the cold pressure test in pregnant woman developing pre-eclampsia. *J Hypertens*, April 1, 2000: 18 (4) : 399-403
- Maisuri TC, Yusuf I, Idris I. Prevalence of tumor necrosis faktor- α and angiotensin converting enzyme (ACE) gene polymorphisms in preeclampsia; an immunogenetic phenomenon ?. Department of Obstetrics & Gynecology , Department of Physiology, School of Medicine and Laboratory of Biotechnology Research Centre Hasanuddin University, Makassar, 2002.
- Idris Irfan, Agnes B : Hubungan Peningkatan Hiperaktivitas Simpatis dengan Kejadian Preeklampsia dan Hipertensi Pada Ibu Hamil, dalam Jurnal Penelitian Pascasarjana Universitas Hasanuddin, 2005.
- Guyton AC : Hipertensi dalam Buku Fisiologi Manusia dan Mekanisme Penyakit, Lange EGC, Edisi Revisi, Penerbit Buku Kedokteran Jakarta, 1991
- Ganong WF : Hipertensi, Homeostatis Cardiovascular dalam keadaan Sehat Dan Sakit dalam Buku Fisiologi Kedokteran, Lange EGC, Edisi 20 , Penerbit Buku Kedokteran , Jakarta, 2002 : 615 – 16.
- Anwar R, Agoestina T. Tinjauan Morbiditas dan mortalitas preeklampsia berat dan eklampsia di RHS Bandung 199 – 1994. Kumpulan Makalah ilmiah PTP V POGI. Surabaya 1995 : 247 – 64
- I.K. Suwiyoga. I.NH. Sanjaya. Risiko bayi kecil masa kehamilan pada iskemia, infark dan hidrops vili plasenta. Majalah Obstetri dan Ginekologi Indonesia. Vol. 28. No. 1 Jakarta : 2004: 3 – 5.
- Hermida RC et al. Blood Pressure Pattern in Normal Pregnancy, Gestational Hypertension, and Preeclampsia. *Hypertension*. 2000 : 36: 149 -158
- Rosas, Vargas H et al. Glu298Asp endothelial nitric oxide synthase polymorphism is risk faktor for erectile dysfunction in the Mexican Mestizo population. *J Androl*. 2004 Sept-Oct;25:728-32.
- Berdeli A, Sekuri C et al. Association between the eNOS (Glu298Asp) and the RAS genes polymorphisms and premature coronary artery disease in a Turkish population. *Clin Chim Acta*. 2005 Jan;351(1-2):87-94.
- Fatini C, Gensini F et al. High prevalence of polymorphisms of angiotensin-converting enzyme (I/D) and endothelial nitric oxide synthase (GLU298Asp) in patients with systemic sclerosis. *Am J Med*. 2002 May;112(7):540-4.
- Rossi GP et al ; The T-786C and Glu298Asp polymorphisms of

the endothelial nitric oxide gene affect the forearm blood flow responses of Caucasian hypertensive patients. *J Am Coll of Cardiology* 2003;41: 938-45.

Cervenka L et al : Role of nNOS in regulation of renal function in

angiotensi II-induced hypertension. *Hypertension*.2001;38:280-285.

Ignarro L.J. (2001): Nitric Oxide. A Novel Signal Transduction Mechanism For Transcellular Communication; 16: 477- 483