

**HUBUNGAN KADAR KOLESTEROL LDL,
KOLESTEROL HDL, RASIO LDL/HDL DAN KADAR
ADMA DENGAN KEJADIAN PREEKLAMSI
DI RSUD Dr. H. SLAMET MARTODIRDJO
KABUPATEN PAMEKASAN**

TESIS

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Magister**



OLEH :

**MAZDALINA RAHMAWANDARI NURHANI
176070400111002**

**PROGRAM STUDI MAGISTER KEBIDANAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS
BRAWIJAYA MALANG
2019**



TESIS

HUBUNGAN KADAR KOLESTEROL LDL, KOLESTEROL HDL, RASIO LDL/HDL DAN KADAR ADMA DENGAN KEJADIAN PREEKLAMSIA DI RSUD DR. H. SLAMET MARTODIRDJO KABUPATEN PAMEKASAN

Oleh :

MAZDALINA RAHMAWANDARI NURHANI
176070400111002

Dipertahankan di depan penguji
pada tanggal : 22 Juli 2019
dan dinyatakan memenuhi syarat

KOMISI PEMBIMBING

Prof. Dr. dr. Kusworini, M.Kes. SpPK
NIP 195603311988022001
Ketua

Dr. dr. Bambang Rahardjo, SpOG(K)
NIP 196902041999031008
Anggota

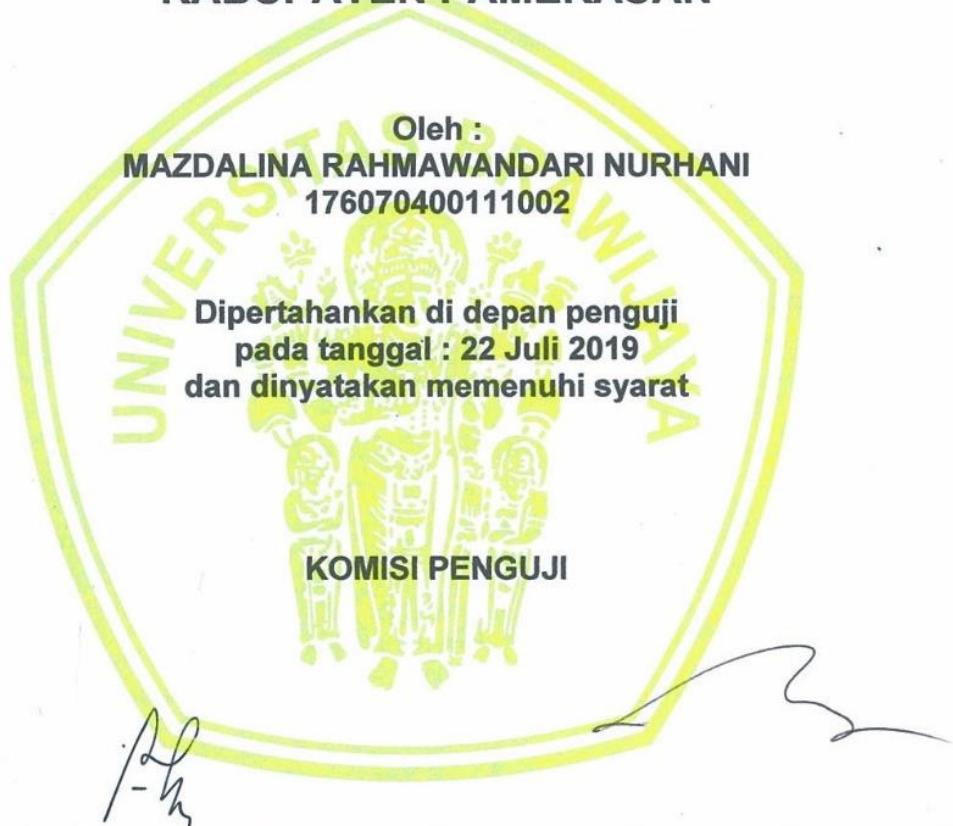
Malang, 25 JUL 2019
Universitas Brawijaya
Fakultas Kedokteran
Dekan,



Dr. dr. Wisnu Barlianto, M.Si. Med, SpA(K)
NIP 197307262005011008

TESIS

HUBUNGAN KADAR KOLESTEROL LDL, KOLESTEROL HDL, RASIO LDL/HDL DAN KADAR ADMA DENGAN KEJADIAN PREEKLAMSIA DI RSUD DR. H. SLAMET MARTODIRDJO KABUPATEN PAMEKASAN



Prof. Dr. dr. Kusworini, M.Kes., SpPK
NIP 195603311988022001
Ketua

Dr. dr. Bambang Rahardjo, SpOG(K)
NIP 196902041999031008
Anggota Penguji

dr. Pande Made Dwijayasa, SpOG(K)
NIP 196401141998031002
Anggota Penguji

dr. Hidayat Sujuti, Ph.D, SpM
NIP 196701231996011001
Anggota Penguji

PERNYATAAN ORISINALITAS TESIS

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, di dalam Naskah TESIS ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu Perguruan Tinggi, dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis di kutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila ternyata di dalam naskah TESIS ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur PLAGIASI, saya bersedia tesis ini digugurkan dan gelar akademik yang telah saya peroleh (MAGISTER) dibatalkan, serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.
(UU No. 20 Tahun 2003, Pasal 25 Ayat 2 dan pasal 70)

Malang, 22 Juli 2019

Mahasiswa,



Nama : Mazdalina Rahmawandari N.
NIM : 176070400111002
PS : Magister Kebidanan
Fak : Kedokteran UB



Karya ilmiah ini kutujukan kepada
ibundaku tercinta Nur azizah,
suami dan kedua anakku tersayang, Taufiqur Rahman,
Amira Dhia Syarafana dan Zainab Nurlaili
Terima kasih atas dukungan dan cinta kasih tiada batas

RINGKASAN

Hubungan Kadar Kolesterol LDL, Kolesterol HDL, Rasio LDL/HDL dan Kadar ADMA dengan Kejadian Preeklamsia Di RSUD Dr. H. Slamet Martodirdjo Kabupaten Pamekasan. Program Studi Magister Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

Ketua Komisi Pembimbing Prof. Dr. dr. Kusworini, M.Kes. SpPK; Anggota Dr. dr. Bambang Rahardjo, SpOG(K)

Preeklamsia di definisikan sebagai suatu kondisi khusus pada kehamilan lebih dari 20 minggu yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah lebih dari 140/90 mmHg dan proteinuria lebih dari 300 mg/hari atau nilai $\geq 1+$ pada dipstick protein urin. Penyebab preeklamsia masih belum diketahui dengan pasti. Salah satu teori yang berkembang adalah teori stres oksidatif. Stres oksidatif dapat dipicu oleh tingginya kadar kolesterol LDL, rendahnya kadar kolesterol HDL, tingginya rasio kolesterol LDL/HDL dan tingginya kadar ADMA yang mengakibatkan L-arginin menurun dan eNOS uncoupling meningkat sehingga menyebabkan preeklamsia akibat dari terjadinya disfungsi endotel.

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan pendekatan Case Control Studi. Penelitian melibatkan 64 sampel yang dibagi dalam 2 kelompok, kelompok pertama adalah kelompok ibu hamil preeklamsia dan kelompok kedua adalah kelompok ibu hamil tanpa preeklamsia. Setiap sampel di periksa kadar kolesterol LDL, kadar kolesterol HDL, rasio kolesterol LDL/HDL dan kadar ADMA nya, kemudian dilakukan analisa data untuk mencari hubungan antara kadar kolesterol LDL, HDL, rasio kolesterol LDL/HDL dan kadar ADMA dengan kejadian preeklamsia.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar kolesterol LDL, rasio kolesterol LDL/HDL dan kadar ADMA lebih tinggi pada ibu hamil preeklamsia dibandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia, sedangkan kadar kolesterol HDL pada ibu hamil preeklamsia lebih rendah dibandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia. Kadar kolesterol LDL, rasio kolesterol LDL/HDL dan kadar ADMA memiliki korelasi positif kuat dengan kejadian preeklamsia, sedangkan kadar kolesterol HDL memiliki korelasi negatif kuat dengan kejadian preeklamsia. Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa ibu hamil dengan kadar kolesterol LDL yang tinggi (>190 mg/dl), kadar kolesterol HDL yang rendah (<40 mg/dl), rasio kolesterol LDL/HDL yang tinggi (>3) dan kadar ADMA yang tinggi (>160 ng/ml) memiliki resiko lebih besar untuk menderita preeklamsia dibandingkan dengan ibu hamil dengan kadar kolesterol LDL, kadar kolesterol HDL, rasio kolesterol LDL/HDL dan kadar ADMA yang normal. Besarnya resiko untuk masing-masing variabel secara berurutan adalah sebesar 4.413, 4.564, 5.894, dan 8.930 kali lipat untuk terjadi preeklamsia. Semakin tinggi kadar kolesterol LDL, rasio kolesterol LDL/HDL dan kadar ADMA, maka semakin tinggi resiko untuk terjadi preeklamsia, sedangkan semakin tinggi kadar kolesterol HDL, maka resiko untuk terjadi preeklamsia semakin turun. Hal ini disebabkan karena kadar kolesterol LDL yang tinggi, kadar kolesterol HDL yang rendah dan rasio LDL/HDL yang tinggi akan mengakibatkan peningkatan oksidasi LDL yang mengakibatkan LDLox meningkat. Peningkatan LDLox dapat menurunkan produksi enzim DDAH dan mengakibatkan kadar ADMA meningkat. Kondisi tersebut akan mengakibatkan disfungsi endotel yang menjadi patofisiologi awal terjadinya preeklamsia.

Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
SUMMARY

Mazdalina Rahmawandari Nurhani
Correlation between LDL Cholesterol Level, HDL Cholesterol Level, LDL/HDL Ratio, ADMA Level and Preeclampsia at dr. H. Slamet Martodirdjo Regional General Hospital Pamekasan, Master Program in Midwifery, Faculty of Medicine Universitas Brawijaya Malang. Chair of Supervisory Commision : Prof. Dr. Dr. Kusworini, M.Kes. SpPK ; Member: Dr. Dr. Bambang Rahardjo, SpOG(K)

Preeclampsia is defined as a particular condition occurring after 20 weeks of gestation which is marked by increased blood pressure of more than 140/90 MmHg and proteinuria of more than 300 mg/day or equal to a value of $\geq 1+$ on urine protein dipstick.

The exact causes of preeclampsia are not yet known, although oxidative stress is one of the developing theories. Oxidative stress may be triggered by high LDL cholesterol level, low HDL cholesterol level, high LDL/HDL-c ratio, and high ADMA level. These lead to a decrease in L-arginine and an increase in eNOS uncoupling which result in endothelial dysfunction which causes preeclampsia.

The study was an analytical observational research using case control design. There were 64 subjects who were divided into two groups, preeclamptic and non preeclamptic. LDL cholesterol level, HDLcholesterol level, LDL-c/HDL-c ratio, and ADMA level of each subject were measured and the result was subjected to data analysis to find the correlation among LDL cholesterol level, HDLcholesterol level, LDL-c/HDL-c ratio, ADMA level, and preeclampsia.

The result showed that LDL cholesterol level, LDL-c/HDL-c ratio, and ADMA level were higher in preeclamptic pregnant women than those in non-preeclamptic women, while HDL cholesterol level in preeclamptic pregnant women was lower than that in non-preeclamptic pregnant women. LDL cholesterol level, LDL-c/HDL-c ratio, and ADMA level had significant positive correlation with preeclampsia, while HDL cholesterol level had significant negative correlation with preeclampsia. The result of the study also indicated that pregnant women with high LDL cholesterol level (>190 mg/dl), low HDL cholesterol level (<40 mg/dl), high LDL-c/HDL-c ratio (>3), and high ADMA level (>160 ng/ml) were at higher risk of developing preeclampsia than pregnant women with normal LDL cholesterol level, HDL cholesterol level, LDL-c/HDL-c ratio, and ADMA level.

The risk of developing preeclampsia for LDL cholesterol level, HDL cholesterol level, LDL-c/HDL-c ratio, and ADMA level was 4.413-fold, 4.564-fold, 5.894-fold, and 8.930-fold respectively. The higher the LDL cholesterol level, the LDL-c/HDL-c ratio, and ADMA level, the higher the risk of preeclampsia. In contrast, the higher the HDL cholesterol level, the lower the risk of developing preeclampsia. This is because high LDL cholesterol level, low HDL cholesterol level, high LDL-c/HDL-c ratio, and high ADMA level lead to an increase in the oxidation of LDL which results in an increase in oxidized LDL. The increase may lower DDAH enzyme production and increase ADMA level. These conditions will result in endothelial dysfunction which is the first step in the pathophysiology of preeclampsia.

KATA PENGANTAR

Dengan memanjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT, atas limpahan rahmat dan hidayah-Mu penulis dapat menyajikan tulisan tesis yang berjudul : Hubungan Kadar Kolesterol LDL, Kolesterol HDL, Rasio LDL/HDL dan Kadar ADMA dengan Kejadian Preeklamsia di RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Kabupaten Pamekasan.

Di dalam tulisan ini, di sajikan pokok-pokok bahasan yang meliputi : Preeklamsia, Kolesterol LDL, Kolesterol HDL, Rasio Kolesterol LDL/HDL dan Kadar ADMA.

Dengan selesainya tesis ini penulis menyampaikan ucapan terimakasih kepada :

1. Prof. Dr. Ir. Nuhfil Hanani AR., MS, selaku Rektor Universitas Brawijaya Malang beserta segenap jajarannya atas kesempatan dan fasilitas pendidikan yang diberikan selama menempuh pendidikan di Program Studi Magister Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. Dr. dr. Wisnu Barlianto, M.Si. Med, SpA(K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, atas ijin yang di berikan selama penulis menempuh pendidikan di Program Studi Magister Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
3. Dr. dr. Bambang Rahardjo, SpOG(K) selaku Ketua Program Studi Magister Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, sekaligus sebagai anggota pembimbing yang telah memberikan dukungan dan bimbingan selama proses penyusunan tesis ini.
4. Prof. Dr. dr. Kusworini, M.Kes., SpPK selaku ketua komisi pembimbing yang telah memberikan bimbingan dan masukan selama proses penyusunan tesis ini.

5. dr. Pande Made Dwijayasa, SpOG(K) selaku penguji I, dan dr. Hidayat Sujuti, Ph.D, SpM selaku penguji II yang telah banyak memberikan masukan dan arahan demi kesempurnaan tesis ini.
6. Bapak dr. Farid Anwar, M.Kes selaku Direktur RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Kabupaten Pamekasan yang telah memberikan ijin dan selalu memberikan dukungan untuk melanjutkan kuliah.
7. Ibu Hj. Indhariyah Mustika, SST selaku Kepala Ruangan PONEK yang selalu memberikan dukungan tiada henti selama menempuh pendidikan di Universitas Brawijaya
8. Suami (Taufiqur Rahman, S.Kep.Ns) dan anak-anakku (Zainab Nurlaili dan Amira Dhia S) yang selalu menjadi tempat ternyaman untuk kembali dari rutinitas yang melelahkan.
9. Ibunda tercinta (Nur Azizah) dan semua saudara (mas Wahyu, Ifa, Kikik) yang selalu memberikan dukungan dan kasih sayang tiada henti.
10. Sahabatku tercinta Yulia Silvani, Alfima Rahasti, Agnestia Naning, Dwi Norma, Wenny Rahmawati, Afniari Maharani, Heni Suryani, Yuyun diestika, Komalasari atas semangat, bantuan, saran, masukan dan kasih sayangnya
11. Teman teman angkatan 2017 yang selalu mendukung dan memberi semangat untuk menyelesaikan tesis ini.
12. Teman-teman di Komite Keperawatan RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan, terutama mas Supardi S.Kep.Ns dan mas Sufyan Lubis, M.Kep yang selalu memberikan dukungan dan semangat di kala susah
13. Teman kost saya Ferisa yang selalu ada setiap saat bila saya membutuhkan bantuan dan pertolongan menyelesaikan tesis ini
14. Sahabatku Irma atalia sovi atas semua bantuan yang telah di berikan dalam menyelesaikan tesis ini

15. Teman-teman di ruang PONEK RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan atas bantuannya selama melakukan penelitian
16. Teman-teman di Instalasi laboratorium RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan Kabupaten Pamekasan atas semua bantuan dalam menyelesaikan penelitian ini
17. Staf Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, terutama Ibu fitri yang membantu dalam pemeriksaan kadar ADMA
18. Semua pihak yang telah membantu saya dalam menyelesaikan tesis ini dan tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis membuka diri atas segala saran dan kritik yang membangun.

Akhirnya semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Malang, Juli 2019

Penulis

DAFTAR ISI	
LEMBAR PERSETUJUAN	
LEMBAR PENGESAHAN	
PERNYATAAN ORISINILITAS TESIS	
HALAMAN PERUNTUKAN	
RINGKASAN	
SUMMARY	
KATA PENGANTAR	
DAFTAR ISI	
DAFTAR TABEL	
DAFTAR GAMBAR	
DAFTAR LAMPIRAN	
DAFTAR SINGKATAN	
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan	6
1.4 Manfaat	7
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Preeklamsia	
2.1.1 Pengertian Preeklamsia	8
2.1.2 Faktor Resiko Klinis	9
2.1.3 Etiologi.....	9
2.1.4 Patofisiologi	10
2.1.5 Sub Tipe Preeklamsia.....	18
2.1.6 Klasifikasi Preeklamsia	19
2.1.7 Diagnosis.....	20
2.2 Kolesterol	
2.2.1 Kolesterol LDL (<i>Low Density Lipoprotein</i>).....	22
2.2.2 Kolesterol HDL (<i>High Density Lipoprotein</i>)	29
2.2.3 Transport Kolesterol.....	33
2.2.4 Kolesterol dalam Kehamilan	34
2.2.5 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kadar Kolesterol	39
2.2.6 Kadar Kolesterol Normal	39
2.3 <i>Asymmetric dimethylarginine</i> (ADMA)	
2.3.1 Pengertian	41
	xii

Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	2.3.2 Sintesis	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	2.3.3 Fungsi	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	41
Universitas Brawijaya	2.3.4 Faktor yang mempengaruhi	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	42
Universitas Brawijaya	2.3.5 ADMA dan Kolesterol	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	42
Universitas Brawijaya	2.3.6 Kadar ADMA dalam Kehamilan	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	43
Universitas Brawijaya	2.3.7 Kadar ADMA pada Preeklampsia	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	44
Universitas Brawijaya	2.3.8 Kadar ADMA Normal	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	45
Universitas Brawijaya	2.4 Stres oksidatif	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	45
Universitas Brawijaya	2.4.1 Pengertian	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	45
Universitas Brawijaya	2.4.2 Penyebab Stres Oksidatif	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	46
Universitas Brawijaya	2.4.3 Stres Oksidatif dan Preeklampsia	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	47
Universitas Brawijaya	2.4.4 Lipid dan Stres Oksidatif	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	47
Universitas Brawijaya	2.5 Disfungsi endotel	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	48
Universitas Brawijaya	2.5.1 Pengertian	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	49
Universitas Brawijaya	2.5.2 Fungsi Jaringan Endotel	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	50
Universitas Brawijaya	2.5.3 Penyebab Disfungsi Endotel	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	51
Universitas Brawijaya	2.5.4 Efek Disfungsi Endotel	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	52
Universitas Brawijaya	2.5.5 Disfungsi Endotel dan Preeklampsia	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	52
Universitas Brawijaya	BAB 3 KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP PENELITIAN	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	55
Universitas Brawijaya	3.1. Kerangka Teori	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	55
Universitas Brawijaya	3.2. Kerangka Konsep	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	58
Universitas Brawijaya	3.3. Hipotesis Penelitian	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	60
Universitas Brawijaya	BAB 4 METODE PENELITIAN	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	61
Universitas Brawijaya	4.1 Jenis dan Desain Penelitian	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	61
Universitas Brawijaya	4.2 Populasi dan Sampel Penelitian	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	61
Universitas Brawijaya	4.2.1 Populasi	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	61
Universitas Brawijaya	4.2.2 Sampel	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	62
Universitas Brawijaya	4.2.3 Besar Sampel	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	62
Universitas Brawijaya	4.2.4 Kriteria Inklusi dan Ekslusi	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	63
Universitas Brawijaya	4.3 Tempat dan Waktu Penelitian	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	63
Universitas Brawijaya	4.4 Variabel Penelitian	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	63
Universitas Brawijaya	4.5.1 Variabel Independent	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	63
Universitas Brawijaya	4.5.2 Variabel Dependent	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	64
Universitas Brawijaya	4.5.3 Variabel Antara	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	64
Universitas Brawijaya	4.5.4 Variabel Perancu	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	64
Universitas Brawijaya	4.5 Definisi Operasional	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	64
Universitas Brawijaya	4.6 Prosedur Penelitian	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	64
Universitas Brawijaya	4.6.1 Prosedur Pengukuran Berat Badan dan Tinggi Badan	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	65
Universitas Brawijaya	4.6.2 Prosedur Pengukuran Tekanan Darah	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	66
Universitas Brawijaya	4.6.3 Prosedur Pengukuran Proteinuria	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	67
Universitas Brawijaya	4.6.4 Prosedur Pengukuran Kadar Kolesterol LDL	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	68
Universitas Brawijaya	4.6.4 Prosedur Pengukuran Kadar Kolesterol HDL	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	70
Universitas Brawijaya	4.6.5 Prosedur Penghitungan Rasio Kolesterol LDL/HDL	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	71
Universitas Brawijaya	4.6.6 Prosedur Pengukuran Kadar ADMA	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	71
Universitas Brawijaya	4.7 Alur Penelitian	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	73
Universitas Brawijaya	4.8 Analisis Data	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	74
Universitas Brawijaya	BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	75
Universitas Brawijaya	5.1 Karakteristik Umum Responden	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	75
Universitas Brawijaya	5.1.1 Usia	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	75
Universitas Brawijaya	5.1.2 Usia Kehamilan	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	76
Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	76
Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	76
Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	76
Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	xii

Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	5.1.3 BMI	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	76
Universitas Brawijaya	5.1.4 Paritas.....	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	77
Universitas Brawijaya	5.1.5 Tekanan Darah Sistole dan Diastole.....	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	77
Universitas Brawijaya	5.1.6 Proteinuria.....	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	78
Universitas Brawijaya	5.2 Karakteristik Variabel Penelitian.....	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	78
Universitas Brawijaya	5.2.1 Kadar Kolesterol LDL.....	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	78
Universitas Brawijaya	5.2.2 Kadar Kolesterol HDL	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	79
Universitas Brawijaya	5.2.3 Rasio Kolesterol LDL/HDL.....	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	79
Universitas Brawijaya	5.2.4 Kadar ADMA	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	80
Universitas Brawijaya	5.3 Analisa data	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	80
Universitas Brawijaya	5.3.1 Uji Normalitas Data.....	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	80
Universitas Brawijaya	5.3.2 Analisa Bivariat	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	81
Universitas Brawijaya	5.3.3 Analisa Multivariat	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	87
Universitas Brawijaya	BAB 6 PEMBAHASAN	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	
Universitas Brawijaya	6.1 Peran Kolesterol LDL terhadap Kejadian Preeklamsia	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	89
Universitas Brawijaya	6.2 Peran Kolesterol HDL terhadap Kejadian Preeklamsia.....	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	95
Universitas Brawijaya	6.3 Peran Rasio Kolesterol LDL/HDL terhadap Kejadian Preeklamsia	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	100
Universitas Brawijaya	6.5 Peran ADMA terhadap Kejadian Preeklamsia	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	103
Universitas Brawijaya	6.6 Implikasi Hasil Penelitian	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	108
Universitas Brawijaya	6.7 Keterbatasan Penelitian	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	109
Universitas Brawijaya	BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	
Universitas Brawijaya	7.1 Kesimpulan	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	110
Universitas Brawijaya	7.2 Saran	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	110
Universitas Brawijaya	7.2.1 Untuk Tenaga Kesehatan	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	111
Universitas Brawijaya	7.2.2 Untuk Pasien dan Keluarga	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	111
Universitas Brawijaya	7.2.3 Untuk Penelitian Selanjutnya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	112
Universitas Brawijaya	DAFTAR PUSTAKA	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	113
Universitas Brawijaya	LAMPIRAN	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	127
Universitas Brawijaya	RIWAYAT HIDUP	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	147

DAFTAR TABEL	
Tabel 2.1 Kadar Kolesterol LDL dan HDL Normal.....	39
Tabel 2.2 Rasio Kolesterol dan Resiko Penyakit Cardiovaskular	40
Tabel 2.3 Kadar Kolesterol Normal pada Kehamilan.....	41
Tabel 2.4 Kadar ADMA pada Kehamilan Normal dan Preeklamsia.....	45
Tabel 4.1 Definisi Operasional.....	64
Tabel 5.1 Karakteristik Usia pada Ibu Hamil Preeklamsia dan Ibu Hamil Tanpa Preeklamsia	75
Tabel 5.2 Karakteristik Usia Kehamilan pada Ibu Hamil Preeklamsia dan Ibu Hamil Tanpa Preeklamsia.....	76
Tabel 5.3 Karakteristik BMI pada Ibu Hamil Preeklamsia dan Ibu Hamil Tanpa Preeklamsia	76
Tabel 5.4 Karakteristik Paritas pada Ibu Hamil Preeklamsia dan Ibu Hamil Tanpa Preeklamsia	77
Tabel 5.5 Karakteristik Tekanan Darah Sistole dan Diastole pada Ibu Hamil Preeklamsia dan Ibu Hamil Tanpa Preeklamsia	77
Tabel 5.6 Karakteristik Proteinuria pada Ibu Hamil Preeklamsia dan Ibu Hamil Tanpa Preeklamsia	78
Tabel 5.7 Kadar Kolesterol LDL pada Ibu Hamil Preeklamsia dan Ibu Hamil Tanpa Preeklamsia	78
Tabel 5.8 Kadar Kolesterol HDL pada Ibu Hamil Preeklamsia dan Ibu Hamil Tanpa Preeklamsia	79
Tabel 5.9 Rasio Kolesterol LDL/HDL pada Ibu Hamil Preeklamsia dan Ibu Hamil Tanpa Preeklamsia.....	79
Tabel 5.10 Kadar ADMA pada Ibu Hamil Preeklamsia dan Ibu Hamil Tanpa Preeklamsia.....	80
Tabel 5.11 Hasil Uji One sample Kolmogorov Smirnov Test	80
Tabel 5.12 Perbandingan Usia, Usia Kehamilan, BMI dan Paritas pada ibu hamil preeklamsia dan ibu hamil tanpa preeklamsia.....	81
Tabel 5.13 Perbandingan Kadar Kolesterol LDL pada Ibu Hamil Preeklamsia dengan Ibu Hamil Tanpa Preeklamsia.....	82
Tabel 5.14 Perbandingan Kadar Kolesterol HDL pada Ibu Hamil Preeklamsia dengan Ibu Hamil Tanpa Preeklamsia.....	83



Tabel 5.15 Perbandingan Rasio Kolesterol LDL/HDL pada Ibu Hamil Preeklamsia dengan Ibu Hamil Tanpa Preeklamsia.....	84
Tabel 5.16 Perbandingan Kadar ADMA pada Ibu Hamil Preeklamsia dengan Ibu Hamil Tanpa Preeklamsia.....	84
Tabel 5.17 Hubungan Kadar Kolesterol LDL dengan Kejadian Preeklamsia....	85
Tabel 5.18 Hubungan Kadar Kolesterol HDL dengan Kejadian Preeklamsia ..	85
Tabel 5.19 Hubungan Rasio Kolesterol LDL/HDL dengan Kejadian Preeklamsia.....	86
Tabel 5.20 Hubungan Kadar ADMA dengan Kejadian Preeklamsia	86
Tabel 5. 21 Hubungan kadar kolesterol LDL dan kadar ADMA.....	87
Tabel 5.22 Hasil Analisa Regresi logistik Sederhana.....	87
DAFTAR GAMBAR	
Gambar 2.1 Mekanisme hipertensi akibat invasi sitotrofoblas abnormal.....	15
Gambar 2.2 Tahap patogenesis preeklamsia.....	18
Gambar 2.3 Mekanisme oksidasi LDL.....	26

Gambar 2.4 Fungsi jaringan endotel	50
Gambar 2.5 Efek disfungsi endotel	52
Gambar 2.6 Mekanisme disfungsi endotel pada preeklamsia	53
Gambar 3.1 Kerangka teori	55
Gambar 3.2 Kerangka konsep	58
Gambar 4.1 Alur penelitian	73





Lampiran 1 Surat keterangan kelaikan etik	127
Lampiran 2 Surat keterangan bebas plagiasi	128
Lampiran 3 Bukti accepted jurnal	129
Lampiran 4 Hasil Tabulasi Data Penelitian.....	130
Lampiran 5 Hasil analisa data.....	135



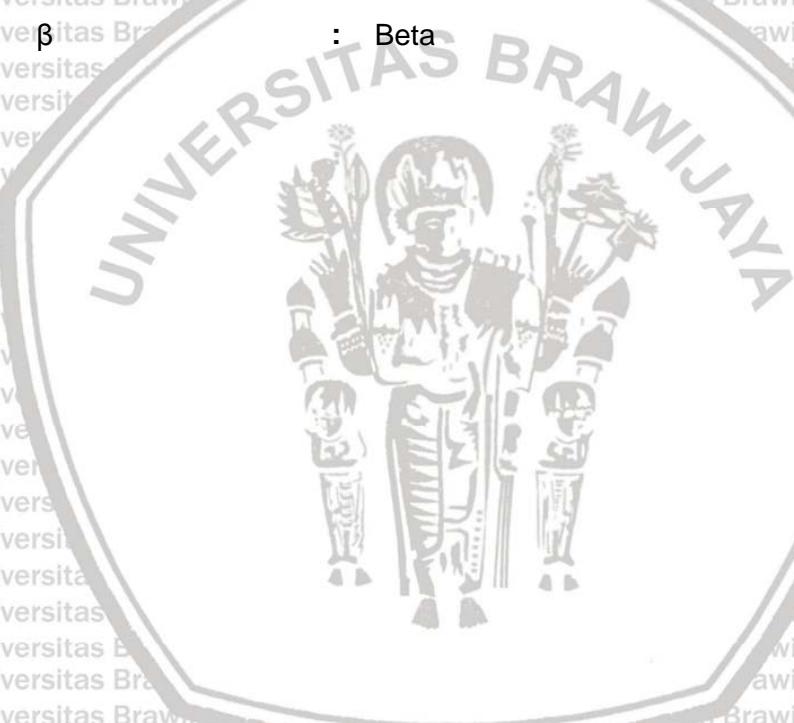
DAFTAR SINGKATAN

ABC1	: <i>ATP binding cassette sub family G member</i>
ACOG	: <i>The American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
ADMA	: <i>Asymmetric Dimethylarginine</i>
Apo A-1	: Apolipoprotein A1
Apo B	: Cross-link apoprotein B
AT-1AA	: <i>Angiotensin II type 1-Receptor Autoantibody</i>
ATP	: Adenosin Trifosfat
$\alpha V\beta 3$: Alpha-v beta-3
CETP	: <i>Cholesterol Ester Transfer Protein</i>
COX-2	: Cyclooxygenase 2
CU^+	: Cuprum
DDAH	: <i>Dimethylarginine Dimethylaminohydrolase</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EDHF	: <i>Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor</i>
EDRF	: <i>Endothelium-Derived Relaxing Factor</i>
ELas	: Endotelial Lipase
ELAM	: <i>Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule</i>
eNOs	: <i>Nitric Oxida Syntase</i>
EPC	: <i>Endotelial Progenitor Cell</i>
ET-1	: <i>Endotelin-1</i>
EVT	: Ekstra Vili Trofoblas
EVTs	: Trofoblas Endovaskular
Fet $^+$: Ferrum
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>



awijaya	universitas brawijaya	universitas brawijaya	universitas brawijaya	universitas brawijaya
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	FGR	: <i>Fetal Growth Retardation</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	GPX	: <i>Gluthation Peroksidase</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	H ₂ O ₂	: <i>Hidrogen Peroxida</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	HDLc	: <i>High Density Protein Cholesterol</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	HELLP	: <i>Hemolysis Elevated Liver Enzyme And Low Platelet</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	HMG-CoA	: <i>The enzyme 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	HPB	: <i>High Blood Pressure</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	ICAM-1	: <i>Intra Cellular Adhesion Molecule-1</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	IDL	: <i>Intermediate Density Lipoprotein</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	IL-1 _s	: <i>Interleukin 1</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	IL-6	: <i>Interleukin 6</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	IUGR	: <i>Intra Uterine Growth Retardation</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	JZ	: <i>Zona Junctional</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	Kemenkes RI	: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	LCAT	: <i>Enzim Lecithin Cholesterol Acyl transferase</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	LDLc	: <i>Low Density Protein Cholesterol</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	LDLox	: <i>LDL Oksidasi</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	LDL _r	: <i>LDL Reseptor</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	LHP	: <i>Lipid Hydroperoxida</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	LOX-1	: <i>Lectin-Like Oxidized LDL Receptor-1</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	LPL	: <i>Lipoprotein Lipase</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	MCP-1	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	NADPH	: <i>Nikotinamida Adenin Dinukleotida Fosfat</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	NFκB	: <i>Nuclear Factor Kappa B</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	NO	: <i>Nitric Oxida</i>		
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
awijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya

O ₂ ⁻	: Superoksid Anion
OH ⁻	: Radikal Hidroksil
OH ⁻	: Anion Hidroksil
ONOO ⁻	: Peroksinitrit
PAF	: Platelet Activating Factor
PAF-AH	: <i>Platelet-Activating Factor Acetylhydrolase</i>
PAI-1	: Plasminogen Inhibitor 1
PE	: Preeklamsia
PGI2	: Prostaglandin I2
PIGF	: <i>Placental Growth Factor</i>
PJT	: Pertumbuhan Janin Terhambat
PON1	: Paraoxonase 1
PUFA	: <i>Polyunsaturated Fatty Acids</i>
P66Shc	: Gen <i>P66Shc</i>
ROS	: Reactive Oxigen Species
S1P	: Sphingosine 1 Fosfat
Sel NK	: Sel Natural Killer
sEng	: Soluble Endoglin
Ser36	: Phospo Ser36 antibodi
sFlt-1	: Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1
SGPX	: Selenium Dependent Gluthation Peroxidase
SGPx	: Selenium Dependent Gluthation Peroxidase
SOD	: Superoxida Dismutase
SRBI	: Scavenger Reseptor B Klas Type 1
STBM	: Mikropartikel Syncytiotrophoblast
TGF β -1	: Tumor Growth Factor B 1



TXA	: Tromboxan	TXA2	: Tromboxan A2	VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>	VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>	VLDL	: Very Low Density Lipoprotein	VLDLR	: VLDL Receptor	VWF	: Faktor Von Willebrand	XO	: Xantin Oxidase	α	: Alfa	β	: Beta
-----	-------------	------	----------------	--------	--	------	---	------	--------------------------------	-------	-----------------	-----	-------------------------	----	------------------	---	--------	---	--------

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Preeklamsia (PE) merupakan suatu kondisi khusus yang terjadi dalam kehamilan dan dapat mengakibatkan kelainan multisistem organ, di tandai dengan peningkatan tekanan darah dan proteinuria yang dapat berlanjut sampai dengan post partum (Krishna *et al.*, 2015). Jika kondisi ini tidak segera mendapatkan intervensi, preeklampsia dapat berkembang menjadi eklamsia yang di tandai dengan hipertensi maligna dan kejang yang membutuhkan terminasi kehamilan segera (Aghade *et al.*, 2017).

Preeklampsia adalah penyebab utama kesakitan dan kematian ibu, dan menimbulkan komplikasi pada 7-10 % dari seluruh kehamilan. Setiap tahun lebih dari 4 juta wanita hamil mengalami preeklampsia, sebanyak 50.000 sampai 70.000 wanita meninggal karena preeklampsia dan 500.000 bayi meninggal karena preeklampsia. Preeklampsia merupakan penyebab 15-20% kematian wanita hamil di seluruh dunia serta penyebab utama mortalitas dan morbiditas pada janin (Raghupathy, 2013).

Eklamsia, disamping perdarahan dan infeksi masih merupakan penyebab utama kematian ibu di Indonesia. Menurut Kemenkes RI (2014), preeklampsia dan eklamsia merupakan penyebab angka kematian ibu terbanyak kedua setelah perdarahan, yaitu sebesar 27,1%. Sedangkan di Jawa Timur, penyebab utama kematian ibu adalah preeklampsia dan eklamsia, yaitu sebesar 30,90% atau sebanyak 165 orang pada tahun 2016. Di Jawa timur, preeklampsia dan eklamsia masih merupakan penyebab kematian ibu yang tertinggi sejak tahun 2012 sampai dengan tahun 2016 (Kemenkes RI, 2017).

Angka kejadian preeklampsia dan eklamsia di RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Kabupaten Pamekasan selama tahun 2017 adalah 19,4 %, dan

angka kematian yang di sebabkan oleh preeklamsia dan eklamsia adalah 33,3 %. Angka ini jauh lebih tinggi di bandingkan dengan angka kejadian preeklamsia dan eklamsia nasional yang di perkirakan 6-12% (Manuaba, 2007). Penelitian tentang preeklamsia telah di lakukan selama beberapa dekade, namun sampai saat ini patogenesis dan patofisiologi preeklamsia masih belum diketahui dengan jelas (Staff *et al.*, 2013). Salah satu teori yang di kemukakan adalah teori stres oksidatif. Stres oksidatif diinduksi oleh spesies oksigen reaktif (ROS) termasuk anion superokida (O_2^-), anion hidroksil (OH) dan hidrogen peroksida (H_2O_2). Produksi ROS yang berlebihan dapat merusak struktur sel termasuk lipid, protein dan DNA (Dsouza *et al.*, 2016). Produksi ROS yang berlebihan akan mengaktifkan berbagai enzim, seperti *xanthine oxidase*, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase*, dan *eNOS uncoupled* (Reyes *et al.*, 2018). *eNOS uncoupled* menghasilkan ROS lebih banyak daripada menghasilkan nitric oksida (NO). ROS akan mengambil NO dengan cepat dan membentuk anion peroksinitrit ($ONOO^-$) dan mengakibatkan ketersediaan NO vaskular menurun dan merusak fungsi vaskular. Kombinasi dari penurunan ketersediaan NO dan peningkatan superokida endotelium akan menginduksi disfungsi vaskular dan vasokonstriksi (Matsubara *et al.*, 2015). Salah satu faktor resiko terjadinya preeklamsia adalah dislipidemia. Pada preeklamsia terjadi disfungsi endotel akibat dari dislipidemia dan produksi radikal bebas (ROS) sistemik yang meningkat. ROS dapat meningkatkan oksidasi lipid. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-c) yang tinggi dan kadar *high-density lipoprotein cholesterol* (HDL-c) yang rendah pada preeklamsia dapat meningkatkan produk lipid dan protein teroksidasi sehingga mengakibatkan kerusakan vaskular endotel. Partikel LDL-c sangat heterogen dan bervariasi dalam kerapatan, ukuran, muatan permukaan dan komposisi kimia. Partikel LDL-c kecil dan padat lebih aterogenik. LDL-c adalah

partikel yang sangat rentan terhadap oksidasi radikal bebas, dan mendorong pengambilan partikel-partikel ini secara cepat oleh makrofag untuk membentuk sel-sel busa. LDL teroksidasi (LDLox) dapat menginduksi perubahan fungsional sel endotel dengan merangsang ekspresi molekul adhesi sel yang memiliki efek sitotoksik pada sel endotel vaskular dan bersifat *chemoattractant* untuk monosit dan menginduksi sekresi makrofag mediator proinflamasi (Reyes *et al.*, 2018).

HDL-c mengangkut kelebihan kolesterol dari darah ke hati untuk ekskresi atau di manfaatkan kembali (jalur transportasi kolesterol balik). HDL-c memiliki sifat anti-thrombotic, anti-koagulan, anti-inflamasi dan anti-aterosklerosis dengan cara menerima kolesterol dari makrofag dan stimulator yang mengandung lipid pada produksi nitric oksida. HDL-c memiliki enzim paraoxonase-1 (PON-I), yang menyediakan aktivitas antioksidan protektif yang penting dengan menghidrolisis lipid hidroperoksida (LHP) yang terbentuk selama oksidasi lipid, sehingga melindunginya dari kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh LDL-c dan biomolekul lainnya. Pada kondisi stres oksidatif kronis, fungsi HDL-c dapat terpengaruh, menyebabkan inaktivasi enzim PON-I dan memiliki konsekwensi hilangnya fungsi biologis normal, induksi keadaan proinflamasi, adhesi makrofag keti dinding pembuluh darah, peningkatan lesi aterosklerotik, dan komplikasi lainnya. Beberapa penulis mengatakan bahwa partikel HDL-c rentan terhadap lipid dan protein teroksidasi, yang mengubah struktur mereka menjadi partikel “HDL disfungisional”. HDL-c adalah agen pelindung untuk fungsi vaskular karena mengandung apolipoprotein AI (Apo-AI). Enzim PON-I adalah esterase yang memberikan efek perlindungan terhadap kerusakan oksidatif dari lipoprotein (LDLox) yang bersirkulasi (Riwanto dan Landmesser, 2013).

Low density lipoprotein oxidized (LDLox) berhubungan dengan ADMA (*Asymmetric Dimethylarginine*). Saat ini ADMA sudah dikenal sebagai penanda risiko penyakit kardiovaskular yang baru (Kocaman, 2009). Metabolisme ADMA

diatur oleh enzim *dimethylarginine dimethylaminohydrolase* (DDAH). LDL teroksidasi berhubungan dengan penurunan kadar DDAH (Matsubara *et al.*, 2015). DDAH sangat sensitif terhadap stres oksidatif, sehingga mengakibatkan penurunan produksi DDAH dan peningkatan kadar ADMA. ADMA merupakan inhibitor endogen terhadap *nitric oxide synthase* (NOS), sehingga akibat penurunan aktivitas DDAH dan akumulasi ADMA akan mengakibatkan penurunan ekspresi eNOS yang akan mengganggu produksi nitric oxide (NO) (Matsubara *et al.*, 2015). Hasil pengukuran kadar ADMA ini berkorelasi negatif dengan kadar NO, oleh karena itu dengan melihat peningkatan kadar ADMA dapat diketahui bahwa telah terjadi penurunan sintesis NO yang mengakibatkan disfungsi endotel (Anderssohn *et al.*, 2010).

Deteksi dini dan pencegahan preeklamsia merupakan hal yang sangat penting, dan ketersediaan teknik untuk melakukan deteksi dini preeklamsia sangat di perlukan (Siveska, 2017). Kadar lipid, terutama kadar kolesterol LDL, kolesterol HDL dan rasio LDL/HDL memegang peranan penting dalam etiopatogenesis preeklamsia dan eklamsia. Beberapa penelitian telah mengevaluasi hubungan antara peningkatan konsentrasi kolesterol LDL, rasio kolesterol LDL/HDL dan penurunan konsentrasi kolesterol HDL dengan peningkatan resiko kejadian preeklamsia, namun hasilnya tidak selalu konsisten. Perbedaan hasil ini terutama di akibatkan oleh faktor heterogenitas usia kehamilan dan BMI (Spracklen *et al.*, 2014). Sampai saat ini Lipid dan lipoprotein tidak diukur secara rutin selama kehamilan, meskipun wanita dengan

Preeeklamsia biasanya memiliki profil lipid aterogenik dan lipoprotein teroksidasi (Reyes *et al.*, 2018). LDL teroksidasi dapat meningkatkan kadar ADMA, namun penelitian tentang hal ini masih terbatas. Pemeriksaan kadar kolesterol merupakan pemeriksaan yang mudah, murah, dan dapat di lakukan oleh semua fasilitas kesehatan di Indonesia, namun belum banyak di aplikasikan sebagai

pemeriksaan rutin pada ibu hamil yang beresiko preeklamsia. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk mengetahui hubungan antara kadar kolesterol LDL, HDL, rasio LDL/HDL dan kadar ADMA dengan kejadian preeklamsia di RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Kabupaten Pamekasan.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Rumusan masalah umum

Apakah kadar kolesterol LDL, kolesterol HDL, rasio kolesterol LDL/HDL dan kadar ADMA berhubungan dengan kejadian preeklamsia di RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Kabupaten Pamekasan?

1.2.2 Rumusan masalah khusus

- a. Apakah kadar kolesterol LDL pada ibu hamil preeklamsia lebih tinggi dibandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia
- b. Apakah kadar kolesterol HDL pada ibu hamil preeklamsia lebih rendah dibandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia
- c. Apakah rasio kolesterol LDL/HDL pada ibu hamil preeklamsia lebih tinggi dibandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia
- d. Apakah kadar ADMA pada ibu hamil preeklamsia lebih tinggi dibandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia
- e. Apakah kadar kolesterol LDL memiliki korelasi positif dengan kejadian preeklamsia
- f. Apakah kadar kolesterol HDL memiliki korelasi negatif dengan kejadian preeklamsia
- g. Apakah rasio kolesterol LDL/HDL memiliki korelasi positif dengan kejadian preeklamsia
- h. Apakah kadar ADMA memiliki korelasi positif dengan kejadian preeklamsia
- i. Apakah kadar kolesterol LDL memiliki korelasi positif dengan kadar ADMA

- j. Apakah kadar kolesterol LDL tinggi dapat meningkatkan resiko untuk terjadinya preeklamsia
- k. Apakah kadar kolesterol HDL tinggi dapat menurunkan resiko untuk terjadinya preeklamsia
- l. Apakah rasio kolesterol LDL/HDL tinggi dapat meningkatkan resiko untuk terjadinya preeklamsia
- m. Apakah kadar ADMA tinggi dapat meningkatkan resiko untuk terjadinya preeklamsia

1.3 Maksud Dan Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisa apakah kadar kolesterol LDL, kolesterol HDL, rasio kolesterol LDL/HDL dan kadar ADMA berhubungan dengan kejadian preeklamsia di RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Kabupaten Pamekasan

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengetahui apakah kadar kolesterol LDL pada ibu hamil preeklamsia lebih tinggi di bandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia
- b. Mengetahui apakah kadar kolesterol HDL pada ibu hamil preeklamsia lebih rendah di bandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia
- c. Mengetahui apakah rasio kolesterol LDL/HDL pada ibu hamil preeklamsia lebih tinggi di bandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia
- d. Mengetahui apakah kadar ADMA pada ibu hamil preeklamsia lebih tinggi di bandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia

- e. Mengetahui apakah kadar kolesterol LDL memiliki korelasi positif dengan kejadian preeklamsia
- f. Mengetahui apakah kadar kolesterol HDL memiliki korelasi negatif dengan kejadian preeklamsia

- g. Mengetahui apakah rasio kolesterol LDL/HDL memiliki korelasi positif dengan kejadian preeklamsia
- h. Mengetahui apakah kadar ADMA memiliki korelasi positif dengan kejadian preeklamsia
- i. Mengetahui apakah kadar kolesterol LDL memiliki korelasi positif dengan kadar ADMA
- j. Mengetahui apakah kadar kolesterol LDL tinggi dapat meningkatkan resiko untuk terjadinya preeklamsia
- k. Mengetahui apakah kadar kolesterol HDL tinggi dapat menurunkan resiko untuk terjadinya preeklamsia
- l. Mengetahui apakah rasio kolesterol LDL/HDL tinggi dapat meningkatkan resiko untuk terjadinya preeklamsia
- m. Mengetahui apakah kadar ADMA tinggi dapat meningkatkan resiko untuk terjadinya preeklamsia

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

- a. Menambah pengetahuan dan wawasan tentang kadar kolesterol LDL, kolesterol HDL, rasio LDL/HDL dan kadar ADMA yang berhubungan dengan kejadian preeklamsia
- b. Mengembangkan ilmu pengetahuan bidan tentang manfaat pemeriksaan kadar kolesterol LDL, kolesterol HDL, rasio kolesterol LDL/HDL dan kadar ADMA pada kehamilan dengan preeklamsia.

1.4.2 Manfaat Praktis

Pemeriksaan kadar kolesterol LDL dan kolesterol HDL dapat di aplikasikan sebagai pemeriksaan rutin bagi ibu hamil yang beresiko menderita preeklamsia di setiap fasilitas kesehatan di Indonesia

universitas brawijaya universitas brawijaya universitas brawijaya universitas brawijaya
universitas brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya Universitas Brawija Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Preeklamsia

2.1.1 Pengertian

Preeklamsia adalah penyakit hipertensi gestasional persisten yang di tandai dengan tekanan darah tinggi dan proteinuria, yang muncul mulai trimester 2 kehamilan (Aouache *et al.*, 2018).

Menurut Villa (2017) preeklamsia di definisikan sebagai suatu kondisi khusus pada kehamilan lebih dari 20 minggu yang di tandai dengan peningkatan tekanan darah lebih dari 140/90 mmHg dan proteinuria lebih dari 300 mg/hari. Jika terjadi peningkatan tekanan darah melebihi 160/110 mmHg dan proteinuria lebih dari 5 gram per hari, maka kondisi ini di sebut dengan preeklamsia berat (Villa, 2017)

ACOG (*The American College of Obstetricians and Gynecologists*) baru-baru ini telah memperbarui definisi preeklamsia. ACOG merekomendasikan bahwa penegakan diagnosa preeklamsia dapat di lakukan meskipun tidak ada proteinuria jika hipertensi yang terjadi di sertai dengan adanya gangguan fungsi hati, insufisiensi ginjal, edema paru, trombositopenia, gangguan penglihatan dan terjadi gangguan pada otak. ACOG juga menyampaikan bahwa proteinuria masif (lebih dari 5 g) harus dikeluarkan dari definisi pre-eklamsia berat. Selain itu ACOG juga menyampaikan bahwa jika di temukan temuan-temuan berikut ini dalam pemeriksaan, itu dapat mengindikasikan bahwa preeklamsia menjadi lebih parah. Temuan tersebut di antaranya : tekanan darah lebih dari atau sama dengan 160 mmHg untuk sistole dan tekanan diastole lebih dari atau sama dengan 110 mmHg (sesuai dengan definisi klasik preeklamsia berat), edema paru, gangguan pada otak, trombositopenia, gangguan fungsi hati, insufisiensi ginjal progresif, atau gangguan penglihatan baru. Definisi ini selalu di perbarui

dengan mempertimbangkan pengetahuan terkini tentang patologi preeklamsia (ACOG, 2013). Menurut ACOG (2013), faktor resiko preeklamsia adalah :

1. Primiparitas
2. Riwayat preeklamsia sebelumnya
3. Penyakit hipertensi kronis atau penyakit ginjal kronis atau keduanya
4. Riwayat penyakit trombofili
5. Kehamilan ganda
6. In vitro fertilization
7. Riwayat keluarga dengan preeklamsia
8. Diabetes mellitus tipe 1 atau tipe 2
9. Obesitas
10. *Systemic lupus erythematosus*
11. Usia lebih dari 40 tahun
12. Dislipidemia (Fyfe, 2012)

2.1.3 Etiologi

Preeklamsia adalah sindrom multi-sistemik. Meskipun penelitian telah aktif dilakukan untuk meningkatkan pengetahuan tentang faktor risiko, namun sampai saat ini penyebab preeklamsia masih belum diketahui dengan pasti (Trogstad et al., 2011). Etiologi yang tepat dari preeklamsia tetap sulit dipahami meskipun patofisiologi telah dapat dijelaskan dengan lebih baik. Salah satu teori yang berkembang adalah teori stres oksidatif. Menurut teori stres oksidatif, preeklamsia bermula dari kegagalan invasi trofoblas saat proses implantasi, sehingga menyebabkan hipoksia atau iskemia plasenta, selanjutnya menyebabkan berbagai kerusakan sel termasuk disfungsi sel endotel plasenta. Disfungsi sel endotel plasenta bersama kerusakan sel lain yang disebabkan oleh

stres oksidatif akan memicu manifestasi klinis preeklamsia (Subandrate *et al.*, 2017).

2.1.4 Patofisiologi

Penelitian tentang preeklamsia telah dilakukan selama puluhan tahun, namun patogenesis dan patofisiologi pre eklamsia sampai saat ini masih belum dipahami secara lengkap (Staff *et al.*, 2013). Proses patogenik Preeklamsia dimulai sejak trimester pertama, jauh sebelum tanda klinis terlihat. Oleh karena itu sulit untuk mengidentifikasi biomarker awal. Alasan utama untuk melakukan penelitian tentang biomarker ini mungkin bersifat etis, karena sulit untuk melakukan penelitian pada kehamilan awal karena dapat membahayakan ibu dan anak, selain itu proses patogenik pada preeklamsia biasanya bersifat multifaktorial (Gathiram dan Moodley, 2016).

Sampai saat ini secara umum dipahami bahwa perkembangan plasenta yang kurang adekuat adalah akar penyebab dari preeklamsia. Hal ini dibuktikan dari kenyataan bahwa satu-satunya pengobatan yang diketahui efektif untuk preeklamsia adalah melahirkan janin dan plasenta. Namun demikian, penting untuk memahami fitur perkembangan plasenta pada kehamilan normal untuk memahami patofisiologi preeklamsia (Gathiram dan Moodley, 2016).

A. Peran plasenta pada kehamilan normal

Plasentasi dan invasi trofoblas jaringan maternal melibatkan dua proses, pertama vaskularisasi untuk membentuk jaringan vaskular fetoplasenta, dan kedua, invasi arteri spiralis maternal oleh sitotrofoblas atau trofoblas endovaskular (EVTs). Pada saat implantasi, sel-sel trofoblastik berdiferensiasi menjadi sitotrofoblas dan sinsitiotrofoblas. Sitotrofoblas membentuk trofoblas ekstravili (EVT), yang menginviasi desidua dan zona junctional segment miometrium, yaitu zona yang terletak di sepertiga bagian dalam miometrium dan arteri spiralis. Selanjutnya, pembentukan EVT akan menginduksi terjadinya

remodeling yang mungkin dapat menyebabkan hilangnya lamina elastis, sebagian besar sel otot polos, dan sementara menggantikan sel-sel endotel (Gathiram dan Moodley, 2016), sehingga mengubah sistem pembuluh darah resistensi rendah dengan aliran rendah menjadi resistansi rendah tetapi dengan aliran tinggi, yang penting untuk pertumbuhan janin normal (Valenzuela *et al.*, 2012). Siotrofoblas akan menggantikan sel-sel endotel dan dalam prosesnya reseptor-reseptor epitelial diganti dengan molekul-molekul adhesi ibu seperti vaskular endotel (VE) molekul adhesi vaskuler *cadherin-1*, *platelet endothelial cell adhesion molecule-1* (PECAM-1), dan *integrin αVβ3*. Hal Inilah yang mungkin menyebabkan penolakan janin oleh ibu dapat di cegah. Trofoblast mengambil fenotip sel-sel endotel dan bersentuhan langsung dengan darah ibu, tetapi darah ibu dan janin tidak bercampur (Gathiram dan Moodley, 2016).

B. Terjadinya iskemia plasenta

Pada preeklamsia terjadi defek pada remodeling arteri spiralis yang terbatas pada segmen distal arteri spiralis, yaitu zona desidua proksimal dan *zona junctional* (JZ) miometrium. Defek ini menyebabkan transformasi arteri di segmen JZ miometrium tidak terjadi, sehingga arteri spiralis miometrium masih memiliki banyak sel otot polos dan lamina elastis (Staff *et al.*, 2013; Bronsen *et al.*, 2011). Mekanisme yang tepat untuk hal ini tidak diketahui pasti, tetapi berbagai faktor seperti variasi genetik abnormal, biologi trofoblas atau diferensiasi trofoblas yang rusak yang bekerja bersama dengan faktor ekstrinsik, seperti faktor konstitusional ibu, aksi mekanisme pertahanan makrofag, gangguan pada fungsi sel dNK dan sel endotel maternal telah di ketahui berperan dalam mekanisme ini (Moffett dan Colucci, 2014; Staff *et al.*, 2014). Baru-baru ini, telah diusulkan bahwa aktivitas proteolitik dari EVT terlibat dalam invasi desidua dan arteri spiralis (Pollheimer *et al.*, 2014).

C. Tegangan oksigen rendah dan stres oksidatif pada preeklampsia

Pada preeklampsia terjadi kelainan kegagalan proses remodelling vaskular arteri spiralis, sehingga terjadi vasokonstriksi lumen arteri spiralis, mengakibatkan hambatan aliran darah uteroplasenta sehingga terjadi hipoksia dan iskemia plasenta. Selanjutnya hipoksia dan iskemia plasenta pelepasan faktor plasental ke dalam sirkulasi maternal yang akan memicu respons inflamasi dan aktivasi endotel sistemik (Cunningham *et al.*, 2010; Buurma, 2013). Hipoksia dan iskemia plasenta menyebabkan pembentukan radikal bebas, seperti radikal hidroksil (-OH) (Cunningham *et al.*, 2010) yang termasuk kelompok *Reactive Oxygen Species* (ROS). Radikal hidroksil dapat merusak membran sel yang mengandung banyak asam lemak tidak jenuh menjadi peroksid lipid, sehingga terjadi peroksidasi lipid berantai (Niki *et al.*, 2009). Peroksidasi lipid berantai meningkatkan pembentukan radikal bebas. Peningkatan jumlah radikal bebas merupakan tanda terjadinya stres oksidatif pada kehamilan dengan preeklampsia (Niki *et al.*, 2009).

Pada preeklampsia, radikal bebas yang dilepaskan oleh sel desidua akan menyebabkan kerusakan sel endotel. *Reactive Oxygen Species* (ROS), seperti radikal hidroksil dan anion superokida, menambah agregasi trombosit serta menyebabkan asam lemak tak jenuh pada membran fosfolipid mengalami konversi menjadi peroksid lipid. Pembentukan peroksid lipid membuat radikal bebas lebih toksik merusak sel endotel. Kerusakan sel endotel mengganggu produksi NO, sehingga mempengaruhi keseimbangan PGI2 dan TXA berupa inhibisi produksi PGI2 dan akselerasi produksi TXA2 plasenta. Stres oksidatif menyebabkan peningkatan produksi sel makrofag lipid, aktivasi faktor koagulasi mikrovaskular (trombositopenia), dan peningkatan permeabilitas mikrovaskular (edema dan proteinuria). Semua proses ini selanjutnya menyebabkan manifestasi klinis preeklampsia (Subandrate *et al.*, 2017).

D. Mekanisme terjadinya gejala klinis preeklamsia

a. Hipertensi

Hipertensi yang terkait dengan preeklamsia dan berkembang selama kehamilan melibatkan plasenta sebagai penyebab utama dalam proses patogenesis (Palei *et al.*, 2013). Plasenta memainkan peran sentral dalam patogenesis preeklamsia dan mengakibatkan perfusi uteroplacenta berkurang.

Pengurangan perfusi uteroplacenta terjadi karena invasi sitotrofoblas abnormal pada arteriol spiral yang memicu kaskade yang mengarah ke gangguan maternal. Iskemia plasenta menyebabkan pelepasan faktor plasenta yang larut yang biasanya diklasifikasikan sebagai anti-angiogenik atau proinflamasi. Setelah faktor plasenta iskemik mencapai sirkulasi ibu, mereka menyebabkan aktivasi luas dan disfungsi endotelium vaskular ibu yang menghasilkan peningkatan pembentukan endotelin-1 dan superokida, meningkatkan pembentukan tromboxan, meningkatkan kepekaan vaskular terhadap angiotensin II, dan penurunan pembentukan vasodilator seperti nitric oksida dan prostasiklin (Granger *et al.*, 2001). Kelainan endotel ini akan menyebabkan vasokonstriksi menyeluruh di seluruh tubuh termasuk ginjal, yang memainkan peran penting dalam regulasi tekanan arteri jangka panjang. Kelainan endotel juga dapat menyebabkan hipertensi dengan merusak natriuresis tekanan ginjal dan meningkatkan resistensi perifer total (Palei *et al.*, 2012).

a) Peran nitric oksida dalam pengaturan tekanan darah

Studi telah menunjukkan peran penting nitric oksida (NO) dalam modulasi tekanan arteri pada berbagai kondisi fisiologis dan patofisiologis. NO disintesis secara endogen dari *L-arginine*, oksigen, dan NADPH oleh enzim NO synthase. Produksi NO meningkat pada kehamilan normal dan kenaikan ini tampaknya memainkan peran penting dalam vasodilatasi yang terjadi pada kehamilan. Duga kekurangan NO pada preeklamsia mungkin terlibat dalam proses penyakit.

Apakah ada pengurangan produksi NO selama preeklamsia masih kontroversial.

Sebagian besar ketidakpastian berasal dari kesulitan dalam menilai langsung aktivitas sistem NO dalam pengukuran secara klinis. Penilaian produksi nitrit oksida seluruh tubuh melalui pengukuran eksresi nitrat/nitrit 24 jam telah menghasilkan penilaian yang bervariasi, dan ini mungkin terjadi karena kesulitan dalam mengendalikan faktor-faktor seperti asupan nitrat dan ekskresinya.

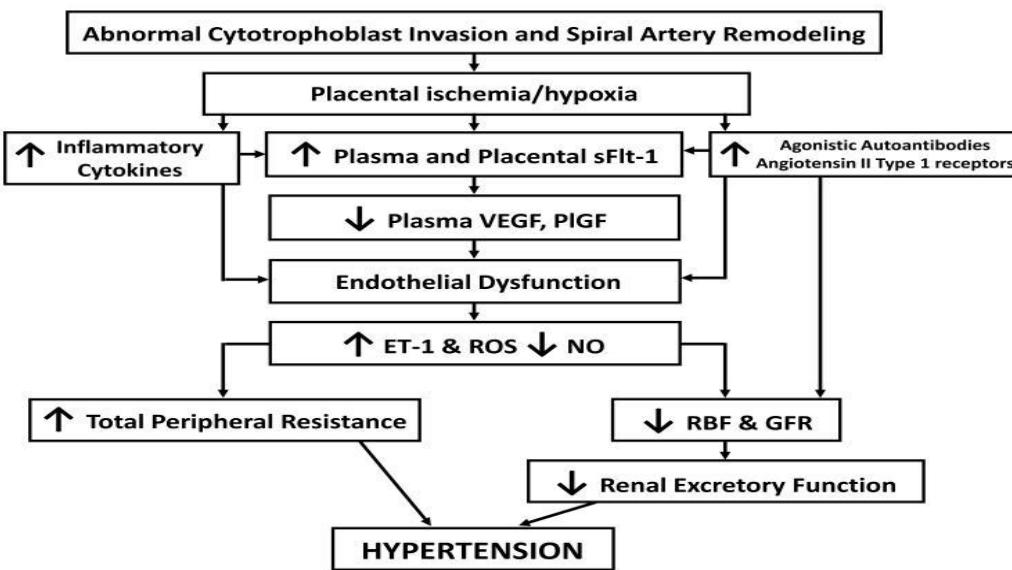
Dengan demikian, kekurangan NO dalam patogenesis preeklamsia belum sepenuhnya dijelaskan (Palei *et al.*, 2013).

Untuk mendukung peran defisiensi NO dalam patogenesis preeklamsia adalah laporan dari beberapa penelitian pada tikus yang mengatakan bahwa penghambatan eNOS kronis pada tikus hamil menghasilkan hipertensi yang terkait dengan vasokonstriksi perifer dan ginjal, proteinuria, pertumbuhan intrauterin yang terhambat, dan peningkatan morbiditas janin, pola yang menyerupai temuan dari preeklamsia. Iskemia plasenta telah dilaporkan menyebabkan disfungsi endotel dan mengurangi produksi NO pada beberapa vaskular beds. Pada beberapa penelitian telah dilaporkan bahwa suplementasi *L-arginine* pada model hewan dan pada wanita dengan preeklamsia dapat mengurangi tekanan darah dan dapat meningkatkan hasil kehamilan pada beberapa studi (LaMarca *et al.*, 2008).

b) Stres Retikulum Oksidatif dan Endoplasma

Stres oksidatif juga telah terlibat dalam preeklamsia, karena peningkatan konsentrasi beberapa penanda stres oksidatif telah dilaporkan secara sistemik pada wanita preeklamsia, di antaranya peroksinitrit. Konsentrasi peroksinitrit pada endotel vaskular jauh lebih tinggi pada wanita preeklamsia dibandingkan kehamilan normal, bersamaan dengan penurunan kadar superoksid dismutase (SOD) dan nitrit oksida sintase. Peningkatan stres oksidatif selama kehamilan pada model tikus hipertensi menunjukkan hubungan antara iskemia

plasenta/hipoksia plasenta dan produksi spesies oksigen reaktif. (Palei *et al.*, 2013). Kelebihan stres retikulum endoplasma di plasenta juga di temukan pada wanita dengan preeklamsia onset dini. Stres retikulum endoplasma mengaktifkan sejumlah jalur sinyal yang bertujuan untuk memulihkan homeostasis. Mekanisme untuk mengembalikan homeostasis ini gagal dan jalur apoptosis diaktifkan sehingga mengubah fungsi plasenta pada wanita yang mengembangkan preeklamsia. Tingginya tingkat stres retikulum endoplasma menyebabkan aktivasi jalur proinflamasi yang dapat berkontribusi untuk aktivasi sel endotel ibu. Stres retikulum endoplasma diketahui terjadi pada preeklamsia, namun kelainan ini dalam patofisiologi preeklamsia belum sepenuhnya dijelaskan (Burton dan Yung., 2011). Kelainan endotel ini, pada gilirannya, menyebabkan hipertensi dengan merusak tekanan ginjal natriuresis dan meningkatkan resistensi perifer total. Mekanisme kelainan endotel (disfungsi endotel) yang menyebabkan hipertensi diringkas dalam gambar 2.1 di bawah ini :



Gambar 2.1 Mekanisme hipertensi akibat invasi sitotrofoblas abnormal (Palei *et al.*, 2013)

Keterangan : Skema hipotetis yang menggambarkan bagaimana invasi sitotrofoblas abnormal dan selanjutnya penurunan remodeling arteri spiral menghasilkan disfungsi endotel dan hipertensi pada preeklamsia.

b. Proteinuria

Telah di sebutkan dalam patofisiologi preeklamsia di atas, bahwa pada preeklamsia terjadi vasokonstriksi yang di sebabkan oleh perubahan dalam konsentrasi lokal dari beberapa molekul vasoaktif, termasuk vasokonstriktor norepinefrin, endotelin, dan mungkin tromboksan, dan vasodilator prostasiklin dan mungkin NO. Prostaglandin I2 (PGI2) atau biasa di sebut prostasiklin adalah vasodilator sirkulasi yang diproduksi terutama oleh lapisan otot endotel dan otot polos pembuluh darah, meningkat pada kehamilan normal. Pada preeklamsia, produksi prostasiklin lebih rendah dibandingkan pada kehamilan normal jauh sebelum onset hipertensi dan proteinuria. Ada beberapa bukti bahwa nitrit oksida, suatu relaksan otot polos pembuluh darah yang disintesis oleh endotelium vaskular, mungkin juga memediasi vasodilatasi umum pada kehamilan normal. Dalam percobaan tikus, penghambatan NO selama kehamilan menginduksi hipertensi dan proteinuria dan membalikkan karakteristik resistensi norepinefrin dan angiotensin II pada kehamilan. Endotelin-1, vasokonstriktor kuat yang dapat dilepaskan oleh sel endotel vaskular sebagai respons terhadap cedera juga telah terlibat dalam hipertensi preeklamsia. Data penelitian terbatas pada hewan menunjukkan bahwa hipertensi yang diinduksi oleh endotelin-1 selama kehamilan menghasilkan proteinuria (Karumanchi *et al.*, 2005).

E. Tahap terjadinya preeklamsia

Tahap terjadinya preeklamsia ada 2 tahap, yaitu :

a. Tahap 1 (kelainan plasentasi)

Tahap pertama dari gangguan pada preeklamsia bersifat *asymptomatic* atau tanpa gejala. Tahap ini di tandai dengan terjadinya kelainan perkembangan plasenta pada trimester 1 yang mengakibatkan insuffisiensi plasenta dan pelepasan berbagai bahan plasenta ke sirkulasi maternal. Pada preeklamsia terjadi kegagalan sel-sel sitotrofoblas untuk mengaktifasi perubahan integrin-

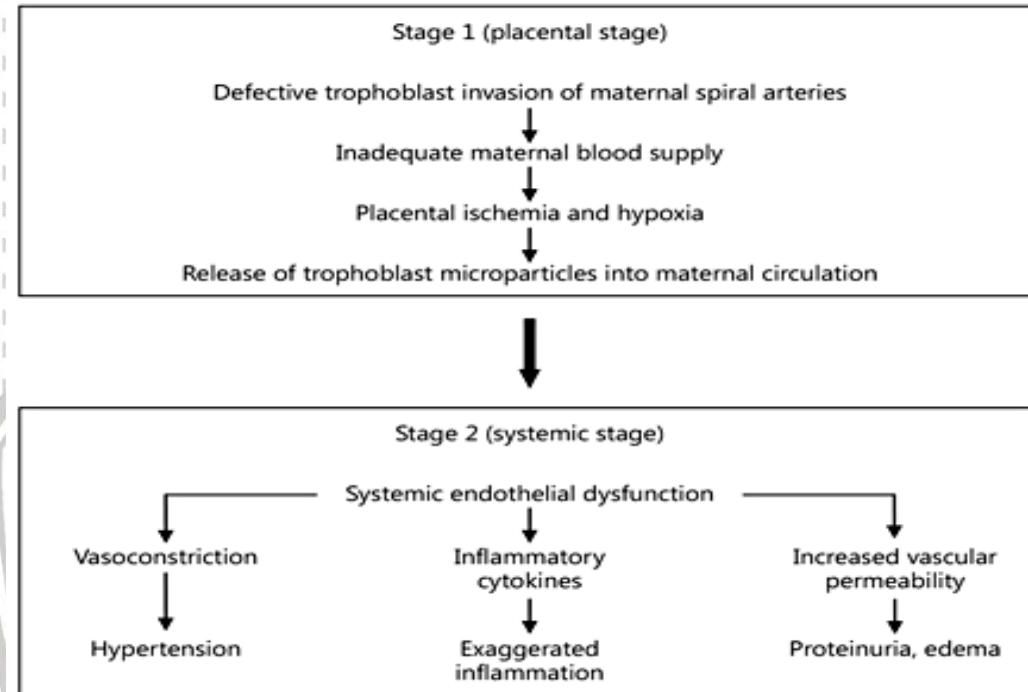
integrin dan molekul-molekul adhesi sel permukaan sehingga terjadi kegagalan pseudovaskulogenesis.. Differensiasi sitotrofoblas abnormal ini merupakan gejala dini yang akan berakibat menjadi iskemia plasenta. Sampai saat ini belum di ketahui dengan pasti apakah kegagalan konversi vaskular merupakan kejadian primer atau sekunder pada preeklamsia. Pada plasenta preeklamsia akan terjadi infark plasenta, penyempitan sklerotik arteri-arteriol, hilangnya invasi endovaskular sitotrofoblas dan kegagalan remodeling arteriol spiralis uteri (Hladunovich *et al.*, 2007). Seluruh kejadian ini akan bermanifestasi klinis pada preeklamsia sesuai dengan tingkat keparahan kerusakan plasenta pada usia kehamilan. Bila ia terjadi pada awal kehamilan maka akan bermanifestasi terhadap fetus, berupa terjadinya abortus dan pertumbuhan janin terhambat (PJT) (Mignini *et al.*, 2005).

b. Tahap 2 (sindroma maternal)

Tahap kedua pada preeklamsia merupakan tahap simtomatis yang umumnya muncul setelah usia kehamilan 20 minggu di tandai dengan hipertensi, kerusakan ginjal dengan endoteliosis glomerulus yang menyebabkan proteinuria, preeklamsia, sindroma HELLP (hemolisis, peningkatan enzim liver, dan trombositopenia) dan kerusakan organ-organ lainnya. Gejala klinis tersebut sebabkan oleh aktivasi sel-sel endotel yang telah terjadi pada tahap pertama dengan respon inflamasi sistemik di seluruh organ tubuh yang di tandai dengan peningkatan permeabilitas vaskuler serta hipoperfusi organ (Pijnenborg dan Bronses, 2011). Pada sirkulasi uteroplacenta, arteri spiralis maternal di rubah dari tahanan tinggi menjadi tahanan rendah sehingga mampu memberikan suplai oksigen pada janin. Preeklamsia di hubungkan dengan invasi trofoblas yang buruk dan *inadequate* sehingga menyebabkan arteria spiralis yang berkaliber kecil dengan resistensi yang tinggi. Hal ini menyebabkan perfusi yang *inadequate* pada placental bed, dan mengurangi suplai oksigen dan nutrisi bagi janin.

Komponen imunologis di anggap bertanggung jawab dalam terjadinya penyakit ini, karena preeklamsia terjadi paling sering pada primigravida dan pada wanita yang memiliki riwayat penyakit pembuluh darah sebelumnya (Gammil *et al.*, 2007).

Tahap preeklamsia di jelaskan pada gambar 2.2 di bawah ini :



Gambar 2.2 Tahap patogenesis preeklamsia (Raghupathy, 2013)

Keterangan : Preeklamsia terjadi dalam dua tahap yaitu tahap 1 atau tahap 'plasental', dan tahap 2 atau tahap 'perifer'. Selama tahap 1, perkembangan arteri spiralis ibu yang tidak adekuat menyebabkan kekurangan suplai darah ibu ke plasenta, menyebabkan iskemik plasenta dan hipoksia. Tahap selanjutnya adalah tahap 2 yang terdiri dari manifestasi klasik dari disfungsi endotel yang luas yaitu hipertensi, proteinuria, dan edema.

2.1.5 Subtipe preeklamsia

Subtipe preeklamsia didasarkan pada waktu terjadinya onset atau waktu

timbulnya penyakit. Secara umum subtipe preeklamsia dibagi menjadi dua yaitu

A. Preeklamsia onset dini (*Early onset*)

Pada tipe *early onset*, tanda-tanda klinis muncul sebelum 33 minggu

kehamilan. Jenis preeklamsia onset dini bertanggung jawab pada sebagian

besar angka kematian dan morbiditas ibu dan janin yang tinggi. Fitur

patologis utama dari PE onset dini adalah transformasi tidak lengkap dari arteri spiralis, menghasilkan hipoperfusi plasenta dan mengurangi suplai nutrisi ke janin. Ini menghasilkan tanda-tanda hambatan pertumbuhan janin (FGR) (Staff *et al.*, 2013).

B. Preeklamsia onset lanjut (Late onset)

Tanda-tanda klinis tipe onset lambat terjadi pada dan setelah 34 minggu. Preeklamsia onset lanjut terjadi pada mayoritas (> 80%) pre ekklamsia. Pada tipe onset lambat, arteri spiralis mengalami sedikit perubahan pada diameternya dan tidak ada tanda-tanda FGR. Pada tipe onset lambat tidak ada perubahan atau modifikasi dangkal dari arteri spiralis, menyebabkan pada beberapa kasus hiperfusi plasenta. Oleh karena itu, tampaknya PE pada beberapa kasus memiliki patofisiologi yang berbeda (Huppertz, 2008; Sohlberg *et al.*, 2014).

2.1.6 Klasifikasi preeklamsia

Menurut ACOG (*American College of Obstetricans and Gynecologists*) pada tahun 2013, preeklamsia di klasifikasikan menjadi :

1. Preeklamsia

- A. Tekanan darah sistolik lebih dari 140 MmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari 90 MmHg yang di ukur selang 4 jam pada usia kehamilan lebih dari 20 minggu pada wanita yang sebelumnya di ketahui memiliki tekanan darah yang normal.

- B. Proteinuria $\geq 300 \text{ mg}$ pada spesimen urin 24 jam atau rasio protein/kreatinin ≥ 0.3 atau nilai $\geq 1+$ pada dipstick protein urin.

- C. Tidak disertai gangguan fungsi organ

2. Preeklamsia berat

- A. Tekanan darah sistolik $> 160 \text{ mmHg}$ atau tekanan darah diastolik $> 110 \text{ mmHg}$

- B. Proteinuria 3-5 g/L dalam pemeriksaan urine 24 jam, atau >++ pada pemeriksaan urine dipstick (Bramham *et al.*, 2013; Ozkara *et al.*, 2018)
- C. Dapat disertai dengan proteinuria dengan atau tanpa edema patologis. Jika tidak terdapat proteinuria, preeklampsia tetap dapat didiagnosis apabila hipertensi disertai kondisi patologis lain, yaitu:
- Trombositopeni (trombosit kurang dari 100.000 mg/dl)
 - Peningkatan *Liver Enzyme* lebih dari 2 kali lipat dari kadar normal
 - Gangguan fungsi hati (peningkatan enzim transaminase hati dua kali konsentrasi normal), nyeri kuadran kanan atas persisten berat atau nyeri epigastrium tidak responsif terhadap pengobatan dan tidak ada diagnosis alternatif, atau keduanya
 - Insufisiensi ginjal (peningkatan kreatinin serum lebih besar dari 1,1 mg/dL, atau dua kali lipat dari kreatinin serum baseline laboratorium rumah sakit yang bersangkutan tanpa penyakit ginjal lainnya)
 - Edema paru
 - Timbulnya onset gejala neurologis seperti nyeri kepala atau gangguan visual.

3. Eklamsia

Eklamsia dianggap sebagai komplikasi preeklampsia berat. Kejang pada eklamsia biasanya merupakan kejang grand-mal (kejang tonik-klonik) yang ditandai dengan penurunan kesadaran dan kontraksi otot yang hebat.

2.1.7 Diagnosis

a. Hipertensi

Tekanan darah sistolik >140 mmHg atau diastolik >90 mmHg, ditemukan pada usia kehamilan >20 minggu pada wanita yang sebelumnya memiliki tekanan darah normal. Sistolik >160 mmHg atau diastolik >110 mmHg

merupakan tanda preeklamsia berat dan harus dikonfirmasi segera agar dapat diberi terapi antihipertensi

b. **Trombositopenia**
Adalah jumlah trombosit <100.000.

c. **Gangguan fungsi hati**
Gangguan fungsi hati di diagnosa jika terjadi peningkatan enzim transaminase hati dua kali konsentrasi normal, nyeri kuadran kanan atas persisten berat atau nyeri epigastrium tidak responsif terhadap pengobatan dan tidak ada diagnosis alternatif, atau keduanya.

d. **Insufisiensi ginjal**
Insufisiensi ginjal di diagnosis jika terjadi peningkatan kreatinin serum lebih besar dari 1,1 mg/dL, atau dua kali lipat dari kreatinin serum baseline laboratorium rumah sakit yang bersangkutan tanpa penyakit ginjal lainnya.

e. **Edema paru**

f. **Timbulnya gejala neurologis seperti nyeri kepala dan gangguan visual**

g. **Proteinuria**
Sebelumnya salah satu kriteria preeklamsia adalah proteinuria yang definisikan sebagai ekskresi >300 mg protein dalam urine 24 jam atau rasio protein/kreatin ≥ 0.3 atau nilai $\geq 1+$ pada dipstick protein urin (masing-masing diukur sebagai mg/dl). Metode dipstick tidak lagi disarankan untuk diagnostik kecuali pendekatan lain tidak tersedia. Protein 1+ dianggap sebagai cut off untuk diagnosis proteinuria. Saat ini, diagnosis preeklamsia berat tidak lagi tergantung pada adanya proteinuria. Manajemen preeklamsia tanpa proteinuria tidak boleh ditunda. *Task Force on Hypertension in Pregnancy* juga menyarankan untuk mengeliminasi kriteria proteinuria masif, yang didefinisikan sebagai proteinuria >5 g, karena kurangnya bukti bahwa kuantitas protein berhubungan dengan luaran kehamilan dengan preeklamsia (ACOG, 2013).

2.2 Kolesterol

Kolesterol adalah senyawa alisiklik dengan struktur dasar terdiri dari inti perhydrocyclopentanophenanthrene yang tersusun atas 4 cincin karbon (Lieberman dan Marks, 2009). Kolesterol merupakan bagian penting dari membran sel yang bertugas mengurangi fluiditas membran sel dan mengontrol permeabilitas. Kolesterol juga terkandung dalam empedu yang penting untuk emulsifikasi lemak di usus. Kolesterol adalah prekursor langsung hormon steroid, beberapa di antaranya diproduksi di plasenta (Byanes dan Dominiczak 2009).

Kadar kolesterol manusia ditentukan oleh sintesis di hati dan oleh asupan makanan (Bartels dan O'Donoghue 2011). Kolesterol yang beredar di dalam darah tidak dalam keadaan bebas, akan tetapi berada dalam partikel-partikel lipoprotein. Lipoprotein merupakan senyawa kompleks antara lemak dan protein. Lipoprotein adalah gabungan molekul lipid dan protein yang disintesis di dalam hati. Tiap jenis lipoprotein berbeda dalam ukuran, disintesa dan mengangkut berbagai jenis lipid dalam jumlah yang berbeda.

2.2.1 Kolesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*)

A. Struktur

LDL merupakan senyawa lipoprotein dengan berat jenis rendah, LDL mempunyai *density* 1.019-1063 g/ml. LDL mempunyai diameter antara 20-25 mikron. Lipoprotein ini disusun oleh berupa 1500 molekul kolesterol yang dibungkus oleh lapisan fosfolipid dan molekul kolesterol tidak teresterifikasi. Bagian hidrofilik molekul terletak di sebelah luar, sehingga menentukan LDL larut dalam darah atau cairan ekstraseluler. Protein berukuran besar disebut apolipoprotein B100 mengenal dan mengikat reseptor LDL yang mempunyai peranan penting dalam pengaturan metabolisme kolesterol (Murray *et al.*, 2009).

B. Fungsi

LDL berfungsi mengirimkan kolesterol ke jaringan ekstra hepatis, seperti sel korteks adrenal, ginjal, otot dan limfosit. Sele tersebut mempunyai reseptor LDL diperluannya. LDL melepaskan kolesterol didalam sel untuk pembentukan hormon steroid dan sintesis dinding sel. Sel fagosit dari sistem retikuloendotel menangkap dan memecah LDL. Bila sel-sel mati maka kolesterol terlepas dan diikat oleh HDL. Enzim *Lecithin Cholesterol Acyl transferase (LCAT)* menyebabkan kolesterol kolesterol berikatan dengan asam lemak, dikembalikan ke VLDL dan LDL. Sebagian diangkut ke hati dan disekresikan ke empedu (Suryaadmaja, 2006). Sedangkan menurut Murray *et al* (2009), LDL berfungsi membawa kolesterol dan fosfolipid ke berbagai jaringan untuk sintesa membran sel. LDL ini diperlukan tubuh untuk mengangkut kolesterol dari hati ke seluruh jaringan tubuh.

C. Kerentanan LDL terhadap oksidasi

Ox-LDL adalah "LDL yang dimodifikasi secara oksidatif" yang mengandung komponen protein yang "dimodifikasi" mungkin oleh produk *aldehida* menciptakan muatan negatif bersih yang penting untuk interaksi dan penyerapan oleh makrofag. Oksidasi LDL adalah proses kompleks di mana protein dan lipid mengalami perubahan oksidatif dan membentuk produk yang kompleks. Sebagai contoh, perubahan oksidatif non-enzimatik dalam asam amino serta proteolisis dan *cross-link apoprotein B* terjadi yang menghasilkan perubahan ekstensif dalam komposisi dan struktur protein (Parthasarathy *et al.*, 2010). Kerentanan terhadap modifikasi oksidatif LDL sangat terkait dengan ukuran partikel dan kepadatannya. Partikel LDL yang kecil dan padat menunjukkan kepekaan yang lebih besar terhadap oksidasi daripada LDL yang berukuran lebih besar. LDL yang di temukan dalam serum ibu selama kehamilan adalah aterogenik, kecil dan padat. Kesamaan antara preeklamsia dan atherosclerosis telah dicatat selama

lebih dari dua dekade. Fitur lesi vaskular plasenta pada wanita dengan preeklamsia menyerupai fitur dari plak aterosklerotik. Preeklamsia dan aterosklerosis, keduanya merupakan penyakit endotel dengan keterlibatan yang penting dari oksidatif lipid yang dapat memediasi kerusakan, dan profil lipid mereka sangat mirip (Grataco *et al.*, 2003). Kerentanan LDL terhadap oksidasi di pengaruhi oleh :

1. Faktor intrinsik (komposisi LDL)

a. Komposisi asam lemak LDL.

Komposisi asam lemak LDL sangat penting. Proporsi yang tinggi asam lemak tak jenuh ganda (PUFAs, mis. asam linoleat) memberikan kerentanan yang lebih besar terhadap oksidasi, sementara proporsi tinggi asam lemak tak jenuh tunggal (MUFAs, mis. asam oleat) atau asam lemak jenuh (SFA, mis. asam palmitat) melindungi terhadap oksidasi.

b. Kandungan antioksidan dalam LDL

Kandungan antioksidan dalam LDL misalnya α -tokoferol, ubiquinol-10, β -karoten dan retinol mempengaruhi kerentanan LDL terhadap proses oksidasi.

c. Ukuran partikel LDL

Ukuran partikel adalah faktor lain yang telah terbukti memodifikasi kerentanan oksidatif. Partikel LDL yang kecil dan padat lebih rentan terhadap oksidasi daripada partikel LDL besar yang mengapung, hal ini mungkin disebabkan oleh perbedaan kandungan antioksidan.

d. Lipid hidroperoksida

Keberadaan lipid hidroperoksida dalam LDL juga dapat mempengaruhi kerentanan partikel LDL oksidatif

2. Faktor ekstrinsik (lingkungan mikro di mana partikel LDL berada)

Kerentanan LDL terhadap oksidasi secara ekstrinsik di pengaruhi oleh partikel langsung lingkungan mikro, termasuk konsentrasi antioksidan lokal,

ketersediaan logam transisi (Cu^{2+}), pH dan keberadaan enzim yang berhubungan dengan HDL dan HDL. Enzim gabungan HDL, PON1, paraoxonase-3 (PON3), platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH), dan LCAT memiliki kemampuan untuk melindungi LDL terhadap oksidasi *in vitro* dengan mencegah pembentukan *phospholipid hydroperoxides* (Liu, 2001).

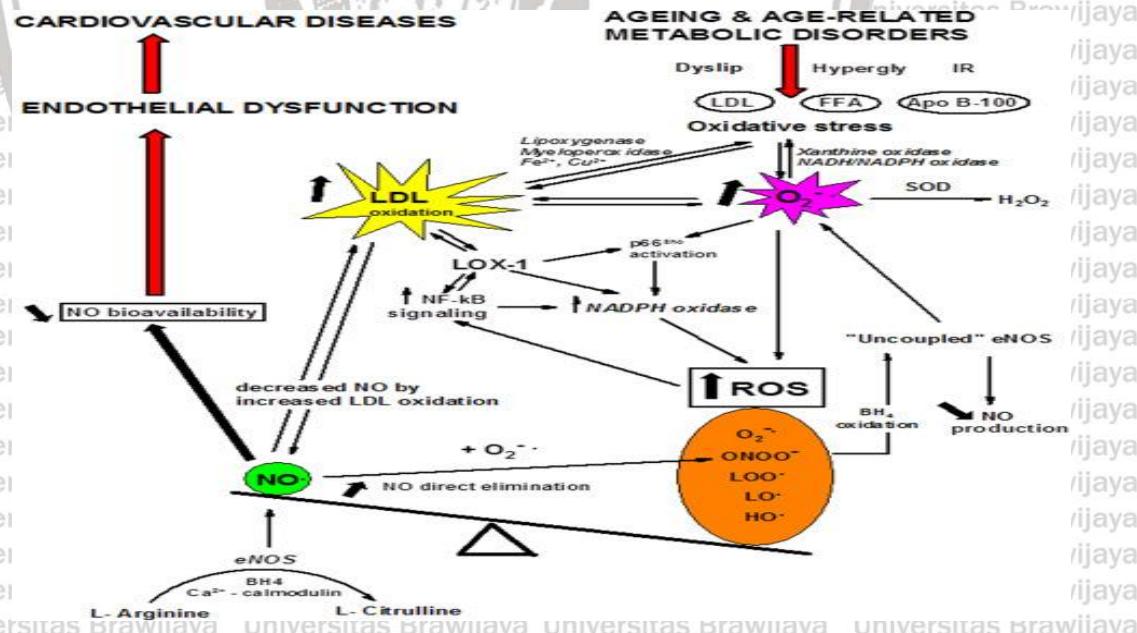
D. Mekanisme LDL oksidasi

Lipoprotein plasma yang berinteraksi dengan sel-sel endotelial pembuluh darah dan kerentanan lipid permukaannya terhadap modifikasi oksida, adalah "sensor" biologis dari stres oksidatif pada dinding arteri (Le, 2015). LDL sebagai pembawa kolesterol darah utama, mengandung sejumlah asam lemak tak-jenuh ganda yang merupakan substrat utama untuk peroksidasi lipid. LDL adalah target molekuler yang paling terpengaruh oleh stres oksidatif yang terkait dengan ketidakseimbangan metabolismik (hiperlipidemia, hiperglikemia, resistensi insulin). LDLox merupakan produk sampingan dari paparan LDL terhadap ROS yang ada di dalam tubuh dan memiliki peran penting dalam penyakit cardiovascular (Steinberg dan Witzum, 2010).

Pada gangguan metabolisme yang berkaitan dengan usia (dislipidemia, hiperglikemia, resistensi insulin, sindrom metabolik), peningkatan stres oksidatif, anion superokida yang berlebihan dan oksidasi LDL terlibat dalam pengurangan bioaktifitas NO dan disfungsi endotel dengan cara mengeliminasi NO langsung. Radikal superokida (O_2^-), diambil oleh NO untuk membentuk *peroxynitrite* ($ONOO^-$), yang dapat mengoksidasi tetrahydrobiopterin (BH4), kofaktor dalam produksi NO oleh enzim eNOS, yang mengarah pada pelepasan eNOS. eNOS yang tidak terpisahkan menghasilkan lebih banyak O_2^- dan mengurangi produksi NO. Pengikatan oxLDL ke reseptor spesifiknya LOX-1 mengaktifkan NADPH oksidase pada membran sel, yang meningkatkan pembentukan ROS intraseluler. Peningkatan ROS mengaktifkan jalur pensinyalan NF- κ B peka-

redoks, menghasilkan: peningkatan ikatan NF- κ B dengan promotor LOX-1 dan ekspresi LOX-1, dan memperkuat penyerapan oxLDL yang dimediasi oleh LOX-1. Dengan demikian, pengikatan oxLDL pada LOX-1 memengaruhi bioaktivitas NO melalui dua mekanisme: (1) Peningkatan produksi ROS yang bereaksi dengan NO menghasilkan ONOO⁻ sitotoksik secara intraseluler, dan menurunkan regulasi eNOS, mengurangi ketersediaan hayati NO (2) oxLDL, melalui reseptor LOX-1 mengaktifkan arginase II, bersaing dengan eNOS untuk substrat L-arginin, penurunan pembentukan NO dan berkontribusi terhadap disfungsi vaskular. ENOS uncoupling juga mengarah pada aktivasi p66Shc, mediator penting dari disfungsi vaskular yang diinduksi stres oksidatif, yang berkontribusi terhadap produksi berlebih ROS dari mitokondria dan /atau melalui NADPH oksidase. LDLox juga dapat meningkatkan produksi ROS melalui fosforilasi protein p66Shc pada ser36 melalui LOX-1 (Gradinaru, et al., 2015).

Mekanisme oksidasi LDL dapat dijelaskan dalam gambar 2.3 di bawah ini :



Gambar 2.3 Mekanisme Oksidasi LDL ((Gradinaru, et al., 2015)

Keterangan : Skema sederhana keterkaitan antara stres oksidatif, oksidasi LDL dan NO pada gangguan metabolisme terkait usia yang mengarah ke disfungsi endotel dan penyakit kardiovaskular.

E. LDLox dan disfungsi endotel

Disfungsi endotel adalah keadaan patologis sistemik didefinisikan sebagai ketidakseimbangan antara vasodilatator dan vasokonstriktor yang diproduksi oleh dan bekerja pada endoteliun yang menyebabkan berkurangnya vasodilatasi, proinflamasi dan *pro-thrombotic states*. Dalam tiga dekade terakhir, LDL dan sintesis NO telah di pelajari secara intensif dan di anggap sebagai mekanisme penting yang berkontribusi terhadap disfungsi endotel. LDL teroksidasi dan NO melakukan tindakan kontradiktif dalam melindungi lingkungan mikro endotelium yang mempengaruhi peristiwa-peristiwa penting dalam disfungsi endotel. Sementara oksidasi LDL (oxLDL) yang merupakan biomarker *stres oksidatif* yang telah diidentifikasi sebagai faktor risiko penyakit jantung koroner. NO adalah molekul radikal bebas-transduksi yang mempertahankan vasodilatasi pembuluh darah, memodulasi reaksi peroksidasi lipid in vitro dan mengubah ekspresi gen *pro-inflammatory* (Borsig et al., 2012). Oksidasi LDL dan aktivitas NO sejauh ini dianggap sebagai parameter representatif dari stres oksidatif dan disfungsi endotelial. *Nitric oxide*, komponen non-eicosanoid dari faktor relaksasi endotelial (EDRF) adalah *vasodilating molecule* paling penting yang terus disintesis oleh isoform constitutive endotel dari *nitric oxide synthase* (eNOS dan NOS III) di bawah pengaruh mediator neurohumoral yang berbeda, seperti asetilkolin dan hormon sirkulasi (catekolamin, vasopresin dan aldosterone), konstituen plasma (*trombin*, *sphingosine 1-fosfat*), produk trombosit (serotonin, adenosine difosfat), dan autacoids (histamin, bradikinin dan prostaglandin E4) (Michel dan Vanhoutte, 2010). Selain untuk pemeliharaan aliran darah pada organ, NO memiliki fungsi sebagai *pleiotropic vasoprotective*, *cardioprotective* dan efek anti-aterogenik. Fungsi ini telah dirangkum dari berbagai ulasan artikel yang tak terhitung banyaknya (Michel dan Vanhoutte, 2012; Jin dan Loscalzo, 2010; Bermúdez et al., 2008).

- Fungsi NO di antaranya :
- (1) Mencegah penyempitan abnormal (*vasospasme*) dari arteris koroner, menghambat agregasi trombosit dan adhesi ke permukaan endotelium (anti-trombosit)
 - (2) Menghambat pelepasan peptida endotelin-1, menurunkan kemampuan permeabilitas endotel dan mengurangi tonus pembuluh darah, mengurangi efluks lipoprotein ke dinding pembuluh darah, proliferasi sel otot polos vaskular dan migrasi (penghambatan pertumbuhan sel dan anti-efek aterogenik) (Verma *et al.*, 2003)
 - (3) Menghambat aktivasi *NF-kB* dan menentukan gangguan jalur sinyal proinflamasi. NO mengurangi ekspresi endotel molekul *intraseluler adhesion-molecule1* (ICAM-1), *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), dan *endothelial leukocyte adhesion molecule-1* (ELAM) (efek anti-inflamasi) (Rubio dan Morales, 2004)
 - (4) Menekan apoptosis sel endotel dan mempertahankan fungsi *endothelial progenitor cell* (EPC) dan pengaturan energi jaringan (efek anti-apoptosis, vasoprotektif dan kardioprotektif) (Ungvari *et al.*, 2010)
 - (5) Mengontrol mitokondria oxygen consumption dan mempertahankan keadaan redoks seluler. Pada tingkat fisiologis, NO adalah radikal bebas yang sangat reaktif yang juga dapat mengurangi kimia peroksidasi oksidatif, serta peroksidasi lipid, dan dapat membatasi cedera oksidatif pada sel mamalia (efek antioksidan) (Muller *et al.*, 2004). NO juga dapat menghambat proses oksidasi LDL (Sibal *et al.*, 2010).
- Stres oksidatif adalah salah satu faktor penyebab yang terlibat dalam usia dan patogenesis penyakit kardiovaskular (Nilsson, 2008). Efek merusak stres oksidatif pada sistem kardiovaskular menentukan disfungsi endotel melalui pengurangan *nitric oxide* (NO) sintesis dan bioavailabilitas, respon inflamasi, dan

peroksidasi lipid. Endotelium terus menerus terpapar pada berbagai molekul fisiologis yang mungkin memiliki dampak langsung pada aksi NO (Chikani *et al.*, 2004). LDL sebagai pengencer kolesterol darah utama, mengandung jumlah asam lemak tak jenuh ganda yang merupakan substrat utama untuk peroksidasi lipid. LDL adalah target molekul yang paling terpengaruh oleh stres oksidatif yang terkait dengan ketidakseimbangan metabolismik (hiperlipidemia, hiperglikemias, resistensi insulin). Oleh karena itu, hipotesis modifikasi oksidatif dari aterosklerosis mengakui peran penting oxLDL sebagai produk dari paparan LDL terhadap ROS (Steinberg dan Witzum, 2010).

NO dan LDLox adalah mediator biologis yang penting yang mempromosikan efek protektif *versus* patogen pada pembuluh darah, secara bersamaan. Dengan pengurangan produksi NO and bioavailabilitynya, LDLox memecahkan keseimbangan dinding pembuluh darah. Secara keseluruhan, penurunan bioavailabilitas NO disebabkan oleh efek kumulatif dari banyak faktor dan proses, di antaranya : ekspresi yang dihasilkan dari eNOS endotel, pengurangan substrat atau kofaktor untuk eNOS, perubahan sinyal seluler, penghambatan eNOS oleh dimetil arginin, produksi NO berkurang dan degradasi NO yang di percepat oleh hiperlipidemia, *chronic hypertriglycermia*, stres oksidatif dan oksidasi LDL (Borsig *et al.*, 2012).

2.2.2 Kolesterol HDL (*High Density Lipoprotein*)

A. Struktur

HDL adalah fraksi lipoprotein dengan partikel yang terkecil (sekitar 10 nm).

HDL terbentuk oleh partikel bulat atau diskoid bervariasi dari 1.063 menjadi 1,21 g/mL, karena kandungan protein yang tinggi (> 30%) dibandingkan dengan kelas lipoprotein lainnya (Martin *et al.*, 2014). *Discoidal* HDLs adalah partikel HDL terkecil, terdiri dari apo A-I dengan monolayer fosfolipid dan kolesterol bebas. HDL *Spherical* lebih besar dan dengan inti hidrofobik yang terbentuk oleh ester

kolesterol dan trigliserida dalam jumlah kecil dikelilingi oleh monolayer fosfolipid dan kolesterol yang tidak diesterifikasi (Martin *et al.*, 2014)

B. Fungsi HDL

1. Fungsi perbaikan endotel, Vasodilasi, dan anti-apoptosis Endoteliun.

Fungsi utama HDL adalah untuk melindungi fungsi dan integritas dari endoteliun. Penurunan konsentrasi kolesterol HDL terkait dengan disfungsi endotel. HDL cenderung meningkatkan jumlah sel progenitor dalam kompartemen serum dan di daerah dengan cedera endotel, sehingga dapat merangsang reparasi langsung endoteliun. Salah satu aspek yang sangat penting adalah kemampuan HDL mempromosikan vasodilatasi. HDL mengikat apo A-I dari Reseptor SR-BI dan ini mengaktifkan eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*) dalam jaringan endoteliun. Kehadiran apo A-I memungkinkan eNOS untuk berpasangan dengan reseptor SR-BI. Selain itu, HDL juga berkontribusi terhadap vasodilasi dengan cara SR-BI menginduksi ekspresi siklooksigenase 2 dan produksi prostasiklin (PGI2) oleh endotelial sel. Selain fungsi vasodilasinya, PGI2 juga menghambat agregasi trombosit. HDL dapat menghambat apoptosis sel endotel yang diinduksi oleh LDL teroksidasi dan TNF- α . Mungkin, efek antiapoptotik HDL ini dikarenakan *sphingolipids* dan apo A-I, menghambat pembentukan reaktif oksigen spesies (ROS) intraselular, apoptosis jalur mitokondria, dan apoptosis jalur independen-caspase (Tran-Dinh *et al.*, 2013)

2. Fungsi antioksidan

Salah satu efek antioksidan HDL adalah menghambat produksi fosfolipid teroksidasi dalam LDL. Apo A-I mampu menghilangkan fosfolipid teroksidasi dari LDL teroksidasi dan sel-sel yang mengikat molekul-molekul ini, dan membentuk fosfolipid aktif secara biologis dalam LDL. Enzim antioksidan hadir dalam HDL fraction, seperti paraoxonase 1 (PON1) dan PAF-AH (*platelet activating factor acetylhydrolase*) dan mengaktifkan faktor *acetylhydrolase* yang dapat

mengkatalisis hidrolisis fosfolipid teroksidasi proinflamasi, dan berkumpul ke dalam aktivitas antioksidan HDL. Transporter PON1 terbaik adalah partikel HDL kecil yang terkandung dalam *subfraction* HDL3. HDL seharusnya mentransfer PON1 ke jaringan (Deakin *et al.*, 2011), sehingga tindakan itu memungkinkan PON1 menghambat oksidasi lipid, menunda agregasi dan formasi LDL teroksidasi, dan mencegah akumulasi peroksida lipid dalam lipoprotein ini. Enzim ini juga mempromosikan pemecahan lipid teroksidasi dalam LDL teroksidasi, mengurangi sintesis kolesterol, menurunkan penumpukan LDL teroksidasi di makrofag, menstimulasi kolesterol HDL-mediated *efflux* dari makrofag, dan menekan diferensiasi monosit menjadi makrofag (Precourt *et al.*, 2011)

3. Fungsi anti inflamasi

HDL memiliki aktivitas antiinflamasi yang dapat memberikan perlindungan terhadap penyakit kardiovaskular. HDL dapat menyehatkan fungsi endotel pada individu yang sehat dan dapat mengurangi ekspresi molekul proinflamasi. Efek ini dikaitkan dengan sphingosine 1 fosfat (S1P), yang merupakan bagian dari Lipid HDL, atau dengan protein lain yang terkait dengannya HDL, seperti apo A-I, PON1, atau clusterin (Riwanto *et al.*, 2013). Apo A-I, dimediasi oleh SR-BI, mampu mengurangi ekspresi molekul adhesi, seperti VCAM-1, ICAM-1, selectin-E, dan produksi IL-8 dan IL-1. HDL dan apo A-I mengurangi migrasi, difusi neutrofil dan interaksi neutrofil-platelet (Brewer, 2011). HDL melemahkan aktivasi monosit/makrofag dan neutrofil, dan menghambat hubungan antara mikropartikel sel T dan monosit, sehingga mengurangi produksi sitokin proinflamasi. HDL juga meningkatkan produksi sitokin antiinflamasi IL-10, yang penting dalam perlindungan terhadap pengembangan lesi aterosklerotik lanjut. HDL juga menghambat *superexpression* ICAM-1 dan VCAM-1 yang diinduksi oleh LDL teroksidasi pada permukaan endotel sel. Ini berkontribusi untuk mengurangi ikatan leukosit dan infiltrasi, dan produksi radikal bebas (Mineo dan Shaul, 2012).

4. Fungsi anti trombotik

HDL memiliki sifat antitrombotik dan fibrinolisis. HDL mengurangi ekspresi molekul adhesi pada permukaan endotel dan memodulasi aliran darah dengan mempengaruhi produksi NO. HDL juga mengurangi produksi faktor tijangan *trombin-mediated* di sel endotelium (Ossoli *et al.*, 2016) dan menghambat faktor X.

Selain efek antitrombotik tidak langsung, HDL juga menghambat agregasi trombosit. Ini terjadi karena adanya penghambatan trombin, adenosine difosfat,

dan mekanisme tergantung adrenalin (Nofer *et al.*, 2010). Apolipoprotein apo E yang ada dalam HDL dapat menginduksi produksi NO oleh trombosit, dan ini menghambat aktivasi trombosit (Brodde *et al.*, 2011).

Mengenai aktivitas fibrinolisis HDL, kadar kolesterol HDL yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan permeabilitas dan lisis bekuan fibrin (Zqbczyk *et al.*, 2013). HDL mungkin dikaitkan dengan peningkatan fibrinolisis yang dihasilkan dari peningkatan generasi plasmin (Kaba *et al.*, 2004). Selain itu, kadar kolesterol HDL berbanding terbalik dengan tingkat plasminogen inhibitor-I (PAI-I), yang merupakan penghambat jaringan plasminogen aktivator dan plasminogen tipe urokinase. Keduanya disekresikan oleh sel-sel endotel, dan

korelasi positif telah dibuktikan antara kolesterol HDL dan tingkat D-dimer, salah satu produk dari degradasi fibrin (Asselbergs *et al.*, 2007; van der Stoep *et al.*, 2014)

C. Efek disfungsi HDL terhadap jaringan endotel

HDL disfungsional kehilangan perlindungan efek vaskularnya dan akibatnya

fungsi jaringan endotel menjadi terganggu. HDL disfungsional tidak merangsang pelepasan NO dan bahkan menghambat pelepasan NO dengan menghambat aktivasi eNOS. Selain itu, penghambatan ekspresi VCAM-1 pada jaringan endotel dan penghambatan adhesi sel-sel darah putih juga tidak terjadi, sehingga terjadi kerusakan endotel. Kegiatan produksi MCP-1 oleh dinding arteri

manusia sel meningkat, dan akibatnya monosit migrasi ke dinding arteri juga meningkat. Akhirnya, HDL disfungisional kehilangan antiapoptotiknya efek pada sel-sel endotel sehingga megakibatkan disfungsi endotel (Maranhão *et al.*, 2018).

2.2.3 Transport kolesterol

Kolesterol yang dihasilkan hepar didistribusikan ke seluruh tubuh dengan bantuan lipoprotein terutama VLDL (*very low density lipoprotein*), IDL (*intermediate density lipoprotein*), dan LDL (*low density lipoprotein*), yang mengangkut kolesterol ester ke jaringan yang membutuhkan kolesterol untuk sintesis membran sel, hormon steroid, dan vitamin D. Sedangkan lipoprotein HDL berfungsi mengangkut kolesterol kembali ke hepar untuk proses metabolisme. Transportasi kolesterol terdiri dari 3 jalur utama yaitu, jalur eksogen, jalur endogen, dan *Reverse Cholesterol Transport* (Lieberman dan Marks, 2009).

Pada siklus eksogen, triasilgliserol dan kolesterol yang berasal dari makanan yang mengandung lemak diserap di usus halus dan dibawa dalam bentuk kilomikron, selanjutnya masuk ke sirkulasi limfe, dari ductus toracicus ke sirkulasi darah dan dihidrolisis oleh Lipoprotein Lipase (LPL) menjadi *free fatty acid* (FFA) yang kemudian diserap oleh jaringan. Lipoprotein lipase adalah suatu enzim yang dominan terdapat di jaringan adiposa dan musculoskeletal. Kilomikron menjadi *Chylomicron Remnant* (kilomikron sisa) karena kehilangan sebagian triasilgliserolnya. *Chylomicron remnant* dapat diresintesis menjadi kilomikron ester yang disimpan di hepar, menjadi kilomikron bebas yang akan digunakan oleh hepar untuk membentuk membran sel, hormon, mielin, dan sebagainya. Kilomikron bebas juga menjadi asam empedu yang akan dieksresikan ke feses, dan menjadi lipoprotein endogen yang dikeluarkan menuju plasma (Mayes dan Botham, 2009).

Pada jalur endogen, di dalam hepar terjadi sintesis VLDL dari triasilgliserol dan kolesterol. Saat di hepar VLDL dapat diubah menjadi IDL dan LDL oleh LPL.

Setelah dari hepar, VLDL menuju jaringan adiposa, yang kemudian dihidrolisis oleh LPL adiposa menjadi IDL. Di dalam sirkulasi darah VLDL dihidrolisis oleh LPL endotel pembuluh darah menjadi IDL, kemudian dipecah lagi menjadi LDL. Hepar dan jaringan steroidogenik yang mempunyai reseptor LDL dioksidasi dan ditangkap oleh makrofag menjadi sel busa (*foam cell*) (Lieberman & Marks, 2009). Terakhir, jalur *reverse cholesterol transport* adalah membawa kolesterol untuk dikembalikan ke hepar dengan bantuan HDL yang merupakan hasil esterifikasi pre- β -HDL oleh LCAT (*lechitin cholesterol acyl transferase*). Sistem reseptor scavenger kelas B tipe 1 /SR-B1 (scavenger receptor B class type 1) atau melalui bantuan CETP (*cholesterol ester transfer protein*) menukar kolesterol ester HDL dengan triasilgliserol pada VLDL dan LDL untuk kembali ke hepar melalui reseptor LDL (Lieberman dan Marks, 2009).

2.2.4 Kolesterol dalam kehamilan

A. Pentingnya kolesterol dalam kehamilan

Kolesterol adalah bagian penting dari membran sel, dan bekerja untuk menurunkan fluiditas membran sambil mengontrol permeabilitas membran sel. Asam empedu dan empedu, yang penting untuk emulsifikasi lemak di usus, juga mengandung kolesterol. Kolesterol adalah prekursor langsung dari hormon steroid, termasuk kortikosteroid, androgen, estrogen, progesteron dan vitamin D, beberapa di antaranya diproduksi di plasenta. Kadar kolesterol plasma manusia ditentukan oleh sintesis endogen dan asupan makanan. Hati adalah situs utama sintesis kolesterol dan tergantung pada asetil-CoA, nikotinamida adenin dinukleotida fosfat (NADPH) dan adenosin trifosfat (ATP) sebagai sumber energi untuk proses ini. Enzim pembatas laju dalam sintesis kolesterol adalah *HMG-CoA reduktase*, yang merupakan enzim yang ditargetkan oleh *HMG-CoA reductase inhibitors (statin)* (Bartels dan O'Donoghue, 2011).

The British Heart Foundation merekomendasikan level untuk orang dewasa yang beresiko tinggi terhadap penyakit kardiovaskular sebagai kolesterol total <4 mmol/L, HDL>1 mmol/L, LDL<2 mmol/L dan trigliserida <1,7 mmol/L. Di Amerika Serikat, kolesterol diukur dalam mg/dL dan American Heart Association merekomendasikan kolesterol total <200 mg/dL (5,2 mmol/L), HDL> 60 mg/dL (1,6 mmol/L), LDL<100 mg/dL (2,6 mmol/L) dan TG <150 mg/dL (1,7 mmol/L).

Kolesterol tinggi pada populasi dewasa yang tidak hamil dikaitkan dengan peningkatan risiko atherosclerosis yang menyebabkan penyakit kardiovaskular.

Kerusakan endotel yang disebabkan oleh hipertensi, diabetes, merokok, serta kelebihan lipoprotein memungkinkan pengendapan lipoprotein (terutama LDL) ke dalam intima dinding arteri. LDL dapat teroksidasi dan menyebabkan kerusakan lebih lanjut dengan menginduksi reaksi inflamasi. Monosit direkrut dan diubah menjadi makrofag yang mengambil LDL teroksidasi dan berubah menjadi sel-sel busa. Akumulasi sel-sel busa yang mengandung lipid menyebabkan pembentukan lemak berair di arteri, yaitu atherosclerosis (Byanes & Dominiczak, 2009). Telah diketahui bahwa LDL pada kehamilan menjadi lipoprotein yang lebih kecil dan karena itu lebih *atherogenic*. LDL teroksidasi, tidak seperti HDL, menghambat pelepasan oksida nitrat, sehingga mengurangi vasodilatasasi arteri protektif. Kombinasi peningkatan kadar kolesterol LDL dan penurunan kadar kolesterol HDL dalam darah meningkatkan risiko atherosclerosis dan preeklamsia selama kehamilan (Bartels dan O'Donoghue, 2011).

B. Transport dan metabolisme kolesterol dalam kehamilan

Chylomicrons dibentuk untuk mengangkut kolesterol yang tertelan dari usus ke sel, dan dalam *chylomicrons* hati dimetabolisme menjadi lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL). Lipoprotein mengangkut trigliserida dan kolesterol antara organ dan jaringan dengan membentuk permukaan hidrofilik di sekitar inti hidrofobik. Lipoprotein lipase menghidrolisis VLDL di jaringan perifer untuk

menghasilkan sisa-sisa VLDL, yang dihidrolisis lebih lanjut untuk membentuk LDL. LDL memiliki apoprotein spesifik, apoB, yang mengontrol metabolisme LDL dengan berinteraksi dengan reseptor seluler. Pada gilirannya, reseptor LDL diatur oleh konsentrasi kolesterol interseluler. Fungsi HDL dalam darah adalah untuk mengangkut kolesterol dari jaringan perifer ke hati untuk ekskresi dan untuk mempromosikan produksi oksida nitrat. Seperti LDL, HDL memiliki protein membran khusus, yang disebut ABCA dan ABCG. Protein membran ini mengontrol transfer kolesterol dari sel ke partikel HDL. Kolesterol tidak dapat dimetabolisme oleh manusia. Ketika mencapai hati sebagai bagian dari HDL diekskresikan dalam empedu dan asam empedu, sebagian besar diserap kembali di terminal ileum (Bartels dan O'Donoghue, 2011).

Dalam plasenta, kolesterol melintasi dua penghalang untuk mencapai dari ibu ke sirkulasi janin. Dari lacunae ibu, perjalanan kolesterol melintasi syncytiotrophoblast, yang mengekspresikan reseptor LDL. ApoB dalam trofoblast mengendalikan serapan ini. ABCA dan ABGA mengontrol pengeluaran kolesterol ke dalam mikrosirkulasi janin sebagai partikel HDL (Palinski, 2009). Telah dinyatakan bahwa hingga 20% sterol dalam embrio dapat berasal dari plasenta ibu dan kemungkinan persentase yang lebih besar dalam plasenta dengan hipercolesterolemia. Dalam sindrom Smith-Lemli-Opitz, yaitu cacat bawaan pada biosintesis kolesterol pada janin yang terkena mengakibatkan janin tidak dapat menghasilkan kolesterol apapun sehingga terlahir dengan sedikit serum kolesterol, yang menegaskan bahwa beberapa kolesterol ibu dilewatkan ke janin (Woollett, 2005).

C. Hipercolesterolemia dalam kehamilan

Parameter lipid seperti kolesterol total, LDL, HDL, dan trigliserida meningkat pada kehamilan, khususnya pada trimester ke-2 dan ke-3 (Bartels dan O'Donoghue 2011). Hal ini disebabkan oleh peningkatan hormon steroid seks,

serta perubahan metabolisme hati dan adiposa. Peningkatan progesteron berkontribusi pada peningkatan kadar LDL, dan kolesterol LDL yang bersirkulasi adalah substrat utama untuk sintesis progesteron plasenta. Aktivitas lipase hati juga meningkat selama kehamilan, yang menyebabkan lonjakan sintesis trigliserida di hati dan dikaitkan dengan peningkatan kadar LDL. Peningkatan estrogen ibu juga menyebabkan peningkatan kolesterol total, kolesterol LDL dan trigliserida. LDL pada kehamilan telah dilaporkan menjadi lipoprotein yang lebih kecil dan karenanya lebih aterogenik (Bartel *et al.*, 2012).

Kolesterol tidak diukur dalam kehamilan dalam praktik kebidanan saat ini. Tidak ada rentang referensi yang ditetapkan untuk parameter lipid selama kehamilan normal, meskipun hal ini sebagian besar karena kurangnya bukti yang baik berdasarkan signifikansi peningkatan kadar kolesterol (Bartels dan O'Donoghue, 2011).

Pada wanita hamil terjadi peningkatan parameter lipid pada trimester kedua dari sebagian besar laporan penelitian. Nilai rata-rata kolesterol ditemukan tinggi dari trimester pertama, dan 78% wanita yang diteliti memiliki kadar kolesterol total lebih dari 5 mmol/L. Kadar HDL berkisar antara 0,9 hingga 3,69 mmol/L selama kehamilan. Sebaliknya, kadar LDL berkisar antara 1,3 hingga 6,1 mmol/L, dan > 3,0 mmol/L pada 60% wanita. Pascakelahiran kadar kolesterol turun dengan cepat dan mirip dengan tingkat pada trimester pertama (Barter *et al.*, 2004). Kadar kolesterol meningkat secara progresif dari trimester pertama ke trimester ketiga, dan mulai turun pada periode awal pascapersalinan, meskipun masih tetap berada di luar rentang yang tidak hamil. Ada peningkatan yang signifikan dalam kadar kolesterol total setelah trimester 1, dengan nilai-nilai puncak terlihat pada trimester 3. Nilai HDL tetap pada level yang disarankan sepanjang kehamilan, dengan level tertinggi ditemukan pada trimester ke-2. Nilai trigliserida meningkat pada kehamilan lanjut, meskipun kadar rata-ratanya tetap

di bawah tingkat yang disarankan untuk orang dewasa yang tidak hamil hingga 27 minggu kehamilan. Sebanyak 60% wanita hamil memiliki tingkat LDL di atas 3,0 mmol/l dan tingkat puncak LDL pada 27-29 minggu adalah 30% di atas tingkat yang disarankan untuk orang dewasa yang tidak hamil. Kombinasi peningkatan LDL dan penurunan HDL dalam darah semakin meningkatkan risiko aterosklerotik. Pada penelitian di sebutkan bahwa tingkat HDL berada dalam

kisaran orang dewasa normal, tetapi tingkat LDL meningkat selama kehamilan. Hal ini dapat menempatkan wanita hamil pada risiko lebih tinggi terkena atherosclerosis. (Bartel *et al.*, 2012).

Hiperkolesterolemia selama kehamilan di pengaruhi oleh perubahan hormon steroid seks, metabolisme hati dan adiposa. Efek keseluruhan dari metabolisme lipid diubah dalam kehamilan adalah akumulasi dari penyimpanan lemak ibu pada paruh pertama dan peningkatan mobilisasi lemak di paruh kedua kehamilan (Butte, 2007).

D. Efek hiperkolesterolemia terhadap outcome kehamilan

Hiperkolesterolemia ibu diyakini memiliki efek yang tidak menguntungkan pada janin dan pada hasil kehamilan (Palinski *et al.*, 2009). Sebuah studi acak yang dilakukan dengan diet untuk menurunkan kolesterol selama kehamilan menyatakan bahwa diet dapat menurunkan kadar kolesterol LDL ibu dan ini memiliki efek yang menguntungkan. Pada kelompok intervensi kejadian kelahiran prematur berkang secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Diet untuk menurunkan kolesterol di sarankan karena kolesterol dapat mengurangi aliran darah pada arteria umbilikalis (Khoury *et al.*, 2005).

Parameter lipid abnormal juga telah disarankan sebagai faktor patogen dalam pengembangan preeklamsia (PE). Ini mungkin disebabkan oleh kerusakan endotel yang disebabkan oleh LDL teroksidasi, yang telah terbukti lebih kecil dan lebih aterogenik pada kehamilan yang dipersulit oleh Preeklamsia. Satu

penjelasan adalah bahwa kehamilan dapat menyebabkan perkembangan aterosklerosis yang cepat, hal ini di karenakan perubahan steroid seks, resistensi insulin, peradangan, stres oksidatif, serta peningkatan akut dalam lipid (Skilton *et al.*, 2010).

2.2.5 Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar kolesterol

Kadar kolesterol tinggi dapat disebabkan oleh faktor primer dan faktor sekunder, yaitu :

2.2.5.1 Faktor primer

Faktor primer di sebabkan oleh faktor genetik atau faktor familial yang terjadi karena adanya mutasi pada gen reseptor LDL sehingga terjadi perubahan struktur maupun fungsi dari reseptor yang mengikat Low Density Lipoprotein (LDL) plasma

2.2.5.2 Faktor sekunder

Sedangkan faktor sekunder tingginya kadar kolesterol dapat disebabkan oleh diet yang tidak seimbang. Salah satu diet yang dapat memicu terjadinya hiperkolesterol adalah diet hiperkolesterol. Faktor lain yang dapat mempengaruhi tingginya kadar kolesterol adalah umur, jenis kelamin, stress, alkohol dan obesitas (Darni *et al.*, 2016).

2.2.6 Kadar kolesterol normal

A. Kadar Kolesterol LDL dan HDL normal dapat di lihat dalam tabel di bawah ini.

Tabel 2.1 Kadar Kolesterol LDL dan Kolesterol HDL Normal

Kolesterol LDL	Kategori
<100 mg/dL	Optimal
100-129 mg/dL	Mendekati optimal
130-159 mg/dL	Sedikit tinggi (<i>borderline</i>)
160-189 mg/dL	Tinggi
≥190 mg/dL	Sangat tinggi
Kolesterol HDL	
<40 mg/dL	Rendah
≥60 mg/dL	Tinggi

Keterangan : Kadar kolesterol normal menurut NCEP ATP III pada tahun 2011. Kadar kolesterol yang tercantum di atas adalah kadar kolesterol LDL dan HDL pada wanita yang tidak hamil (NCEP ATP III, 2011)

B. Rasio Kolesterol LDL/HDL normal

Nilai rasio kolesterol LDL/HDL dan resiko penyakit cardiovaskular tercantum dalam tabel di bawah ini :

Tabel 2.2 Rasio kolesterol dan resiko penyakit cardiovaskular

Rasio kolesterol	Primary risk level		Prevention target	
	Men	Women	Men	Women
TC/HDL	>5.0	>4.5	<4.5	<4.0
LDL/HDL	>3.5	>3	<3.0	<2.5

Keterangan : Rasio kolesterol dan resiko penyakit cardiovaskular pada pria dan wanita.

Pada wanita nilai >3 memiliki resiko penyakit cardiovaskular yang tinggi (Pinto et al., 2009).

C. Kadar kolesterol normal pada kehamilan di tiap semester

Kolesterol tidak diukur dalam kehamilan dalam praktik kebidanan saat ini.

Tidak ada rentang referensi yang ditetapkan untuk parameter lipid selama kehamilan normal, meskipun hal ini sebagian besar karena kurangnya bukti yang baik berdasarkan signifikansi peningkatan kadar kolesterol (Bartels dan O'Donoghue, 2011).

Rentang referensi normal sangat penting untuk di pertimbangkan pada kehamilan normal ketika menafsirkan beberapa hasil laboratorium yang dapat diubah oleh perubahan normal kehamilan. Seperti yang telah diketahui sebelumnya bahwa banyak hormon memiliki perubahan dramatis dalam nilai normal selama kehamilan. Estradiol, progesteron, testosteron, dan prolaktin semuanya naik secara nyata, seperti halnya globulin (Ghanavati et al., 2009)

Perubahan normal yang berhubungan dengan kehamilan ini harus dipertimbangkan ketika mengevaluasi nilai laboratorium pada wanita hamil. Penyesuaian fisiologis kehamilan dapat disalahartikan sebagai patologis atau mungkin temuan patologis justru tidak dikenali (Ghanavati et al. 2009). Ghanavati et al. (2009) telah melakukan *Laboratory Studies* untuk mengetahui rentang normal pemeriksaan laboratorium untuk wanita hamil.

universitas brawijaya universitas brawijaya universitas brawijaya universitas brawijaya
 Kadar kolesterol normal wanita hamil dapat di lihat pada tabel di bawah ini :

Tabel 2.3 Kadar Kolesterol Normal pada Kehamilan

Jenis kolesterol	Non pregnant/ adult	Trimester 1	Trimester 2	Trimester 3
Kolesterol total (mg/dL)	< 200	141 - 210	176 - 299	219 - 349
Kolesterol HDL (mg/dL)	40 – 60	40 - 78	52 - 87	48 - 87
Kolesterol LDL (mg/dL)	< 100	60 - 153	77 - 184	101 - 224
Kolesterol VLDL (mg/dL)	6 – 40	40 - 78	52 - 87	48 - 87
Trigliserida (mg/dL)	< 150	40 -159	75 - 382	131 – 453
Apolipoprotein A-1 (mg/dL)	119 - 240	111 - 150	142 - 253	145 - 262
Apolipoprotein B (mg/dL)	52 – 163	58 - 81	66 - 188	85 - 238

Keterangan : Kadar kolesterol normal pada kehamilan di tiap trimester (Ghanavati *et al.*, 2009).

Sumber lain menyebutkan bahwa kadar kolesterol LDL pada trimester 2 berkisar 92.41 ± 18.94 mg/dL, sedangkan pada trimester 3 berkisar 137.82 ± 13.42 mg/dL. kadar kolesterol HDL pada kehamilan trimester 2 berkisar 49.13 ± 6.15 mg/dL, sedangkan pada trimester 3 kadarnya 43.07 ± 4.34 mg/dL (Pusukuru *et al.*, 2016)

2.3 Asymmetric dimethylarginine (ADMA)

2.3.1 Pengertian

Asymmetric dimethylarginine (ADMA) adalah substansi endogen yang diproduksi sebagai produk sampingan dari proteolisis protein termetilasi pasca-translasi (Sibai *et al.*, 2010). ADMA adalah inhibitor endogen NOS dan menginduksi endotel disfungsi dengan menghambat produksi NO dari L-arginine secara reversible (Braekke *et al.*, 2009)

2.3.2 Sintesis

Asymmetric dimethylarginine (ADMA) disintesis oleh modifikasi translasi, melibatkan penambahan dua kelompok metil dari donor metionin ke residu arginin dalam protein. Reaksi ini dikatalisis oleh enzim yang disebut protein arginin methyltransferase (PRMT) tipe 1. Protein yang dimetilasi ini sebagian besar ditemukan di dalam nukleus dan berperan dalam pemrosesan RNA dan kontrol transkripsional (Alpoim *et al.*, 2013)

ADMA dilepaskan ke sitosol ketika protein dihidrolisis, dan dengan demikian menjadi produk wajib pergantian protein. Jumlah ADMA yang dihasilkan tergantung dari sejauh mana metilasi arginin dan tingkat pergantian protein. Meskipun ginjal memainkan peran penting dalam menghilangkan ADMA dari tubuh dengan membuangnya ke dalam urin, konversi ADMA oleh *dimethylarginine dimethylaminohydrolase* (DDAH I and II) menjadi *citrulline* dan *dimethylamine* adalah jalur metabolisme yang paling penting (Alpoim *et al.*, 2013).

2.3.3 Fungsi

ADMA dapat berperan dalam dilatasi vaskular dan regulasi tekanan darah selama kehamilan (Maeda *et al.*, 2003). Konsentrasi ADMA menjadi lebih rendah pada kehamilan normal daripada pada wanita tidak hamil dan ini berarti bahwa ADMA penting untuk vasodilatasi pada kehamilan. Saarelainen *et al* (2008) menyatakan keraguan tentang peran ADMA sebagai pengatur utama tekanan darah pada kehamilan normal, karena studi mereka hanya menunjukkan sedikit perubahan kadar ADMA dan tidak ada korelasi antara penanda vasodilatasi endotelium dan ADMA serum ibu atau konsentrasi *L-arginine* (Saarelainen *et al.*, 2008).

2.3.4 Faktor yang mempengaruhi

Asymmetric dimethylarginine yang tinggi dikaitkan dengan peradangan, resistensi insulin, dislipidemia, dan obesitas (Upadhye *et al.*, 2018). Korelasi tingkat ADMA dengan risiko kardiovaskular terlihat pada pasien dengan penyakit ginjal, penyakit jantung, diabetes dengan nefropati, hipercolesterolemia dan hipertensi (Wierzbicki *et al.*, 2006)

2.3.5 ADMA dan kolesterol

Böger *et al* (1992) adalah yang pertama mengamati konsentrasi plasma ADMA yang lebih tinggi pada pasien dengan hipercolesterolemia asimptomatis

dibandingkan dengan subjek kontrol normokolesterolemik. Sampai saat ini banyak penelitian telah menemukan peningkatan kadar ADMA plasma kelinci hiperkolesterolemia dan pasien dengan penyakit vaskular, namun mekanisme fenomena ini tidak jelas. Ada kemungkinan bahwa LDLox meningkatkan ekspresi protein prekursor ADMA dan sekaligus mengurangi aktivitas DDAH. Pasien dengan hiperkolesterolemia menunjukkan fungsi endotel yang abnormal. LDLox secara in vitro telah terbukti meningkatkan jumlah ADMA yang dilepaskan oleh sel endoseluler serta mengurangi ketersediaan NO dalam medium kultur karena penurunan aktivitas DDAH. Peningkatan ADMA telah diamati pada sel-sel endotel pasien hiperkolesterolemia (Marin dan Manes, 2011).

2.3.6 Kadar ADMA dalam kehamilan

Pada kehamilan yang sehat, kadar ADMA ibu rendah sampai dengan 24 minggu kehamilan sebelum naik ke kondisi pra *pregnancy*. Perubahan ini mencerminkan perubahan pada awal kehamilan sehingga meningkatkan tonus pembuluh darah dan menurunkan tekanan darah ibu selama kehamilan normal. DDAH II banyak diekspresikan dalam plasenta, dan proses turn over protein lebih tinggi untuk pertumbuhan unit fetoplasenta, sehingga produksi ADMA juga meningkat. Pada preeklamsia terjadi stres oksidatif dan telah ada bukti bahwa DDAH berperan dalam proses inaktivasi oksidatif. Penurunan DDAH dapat mengarah ke disfungsi endotel sistemik (Alpoim *et al.*, 2013).

Speer *et al* (2008) menceritakan bahwa ibu hamil yang mengembangkan PE memiliki tingkat ADMA yang lebih tinggi pada trimester pertama kehamilan dibandingkan dengan mereka yang normotensives. Peningkatan kadar ADMA mendahului onset klinis penyakit dan kadar ADMA ini lebih tinggi pada usia kehamilan 23–25 minggu pada penderita yang mengalami preeklamsia (Speer *et al.*, 2008).

Tingkat ADMA yang tinggi bisa mempengaruhi angiogenesis, karena aktivitas faktor pertumbuhan plasenta dan faktor pertumbuhan fibroblast dimediasi oleh mekanisme NO-dependent. Penurunan ekspresi VEGF pada kultur sel-sel endotelial oleh ADMA menunjukkan bahwa protein ini tidak hanya mempengaruhi aktivitas faktor pertumbuhan saja, tetapi juga mempengaruhi produksinya (Alpoim *et al.*, 2013).

2.3.7 Kadar ADMA dan preeklampsia

Konsentrasi ADMA ibu meningkat telah ditemukan sebelum gejala klinis preeklampsia, hal ini menyarankan bahwa ADMA dapat memiliki peran dalam patogenesia preeklampsia (Braekke *et al.*, 2009). ADMA adalah inhibitor endogen alami eNOS. ADMA mengurangi produksi NO dan akibatnya bisa menyebabkan disfungsi endotel dan kejadian kardiovaskular (Sibal *et al.*, 2010).

Fungsi biologis utama ADMA adalah penghambatan NOS. Tingkat ADMA secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang menderita PE. Peningkatan kadar ADMA memainkan peran utama dalam pengurangan bioavailabilitas NO yang diamati pada pasien PE. NO dihasilkan dari L-arginine oleh eNOS dan iNOS. Sintesis dan bioavailabilitas NO penting bagi perkembangan dan fungsi sistem vaskular plasenta. Peningkatan sintesis NO diperlukan untuk mencapai adaptasi vaskular maternal selama kehamilan (penurunan tekanan darah dan resistensi vaskular dan peningkatan curah jantung). Namun, pada pasien PE tingkat NO berkurang dibandingkan dengan individu hamil normotensif (Németha *et al.*, 2018).

Asimetris dimethylarginine (ADMA) dapat menghambat aktifitas eNOS dan mengurangi produksi NO yang dikenal sebagai vasodilator ampuh dan mediator inflamasi. Metabolisme ADMA diatur oleh enzim *dimethylarginine dimethylaminohydrolase* (DDAH). Stres oksidatif dan produksi sitokin menyebabkan penurunan aktivitas DDAH, sehingga merusak produksi NO.

Konsentrasi plasma ADMA yang meningkat ditafsirkan sebagai pertahanan yang ekstrim terhadap peningkatan aktivitas NOS. ADMA dapat menghambat aktivitas eNOS melalui eNOS uncoupling dan mengurangi serapan *L-arginine* ke dalam sel-sel endotel. Kedua perubahan tersebut mengurangi NO yang diinduksi oleh eNOS. Peningkatan ADMA dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif dan disfungsi endotel. Pelepasan ini mungkin memainkan peran penting dalam patogenesis penyakit kardiovaskular seperti hipertensi, serta dalam patogenesis preeklamsia dengan disfungsi endotel (Marin dan Manes, 2011).

2.3.8 Kadar ADMA normal

Nilai ADMA pada individu normal adalah 0.4-0.75 umol/L (80-150 ng/mL) (Eliana et al., 2009). Kadar ADMA normal dalam kehamilan memiliki rentang yang bervariasi. Kadar ADMA terendah terjadi pada trimester pertama dan meningkat sesuai usia kehamilan (Rizos et al., 2012). Kadar ADMA normal dan kadar ADMA pada preeklamsia dapat dilihat pada tabel di bawah ini :

Tabel 2.4 Kadar ADMA pada kehamilan normal dan pada kehamilan preeklamsia

Kadar ADMA Kehamilan normal	Satuan umol/L	Satuan ng/mL
TM 1	0.37-0.65	81.4-143
TM 2	0.39-0.65	85.8-143
TM 3	0.42-0.74	92.4-162.8
Preeklamsia		
TM 1	0.48-0.68	105-149.6
TM 2	0.49-0.77	107.8-169.4
TM 3	0.54-0.82	118.8-180.4

Keterangan : Kadar ADMA pada kehamilan normal dan pada kehamilan preeklamsia. Kadar terendah pada trimester 1 pada kehamilan normal. Kadar ADMA pada preeklamsia lebih tinggi dibandingkan dengan kadar ADMA pada kehamilan normal (Rizos et al., 2012; Huang et al., 2012; Saarelaine et al., 2008)

2.4 Stres Oksidatif

2.4.1 Pengertian

Stress oksidatif adalah suatu keadaan di mana terjadi pembentukan radikal bebas yang berlebihan sehingga melebihi kapasitas pertahanan antioksidan.

Stress oksidatif dapat terjadi pada preeklamsia dan dianggap sebagai salah satu faktor yang berperan pada terjadinya sindroma klinis pada maternal. Berbagai penelitian tentang preeklamsia menyebutkan bahwa terjadinya stres oksidatif dengan produksi ROS yang berlebihan baik pada plasenta maupun pada sirkulasi maternal akan menyebabkan kerusakan pada lemak, protein, dan DNA serta penurunan kapasitas antioksidan (Keman, 2014).

2.4.2 Penyebab stres oksidatif

Secara normal tubuh memiliki kemampuan untuk menjaga kadar ROS oleh karena adanya keseimbangan antara produksi ROS dan aktivitas antioksidan.

Apabila produksi ROS ini melebihi kemampuan tubuh untuk melakukan kompensasi antioksidan, maka terjadilah stress oksidatif yang selanjutnya akan menyebabkan kerusakan sel. Apabila ada keadaan-keadaan tertentu seperti penyakit kronis, kebiasaan hidup yang kurang baik (merokok, alkoholik), infeksi, paparan lingkungan (panas, polusi, radiasi) autoimmune dan lain-lain akan menyebabkan peningkatan ROS yang apabila tidak terkompensasi dengan mekanisme scavenging akan mengakibatkan stres oksidatif.

Dalam keadaan normal tubuh manusia memiliki kemampuan untuk melindungi diri dari stres oksidatif yaitu dengan adanya anti oksidan. Antioksidan yang berperan adalah antioksidan enzimatik dan non enzimatik. Antioksidan

enzimatik terdiri dari superoksida dismutase (SOD) sebagai lini pertama, Gluthation peroksidase (GPX), selenium dependent gluthation peroksidase (SGPX), Gluthation Transferase dan catalase. Sedangkan antioksidan non

enzimatik terdiri dari antioksidan larut air dan larut lemak. Antioksidan enzimatik larut air terdiri dari glutathione, asam askorbat, transferrin, ferritin, haptoglobin, dan asam urat. Antioksidan non enzimatik yang larut lemak terdiri dari α-tokoferol, carotenoid, ubiquinone, dan bilirubin (Rijmakers, 2009).

2.4.3 Stres oksidatif dan preeklamsia

Stres oksidatif di anggap sebagai jalur utama dalam terjadinya kerusakan endotel. Stres oksidatif di sebabkan oleh ketidak seimbangan antara oksidan dan antioksidan. Komponen-komponen maternal, terutama neutrofil dan lipid-lipid yang rentan terhadap oksidasi, kemudian plasenta dan faktor-faktor yang berasal dari plasenta dapat menginduksi suatu stres oksidatif yang pada akhirnya menyebabkan disfungsi sel endotelial luas dan segala manifestasi klinisnya (Lahmeijer *et al.*, 2002).

Penurunan perfusi utero plasental akan menyebabkan hipoksia, iskemia, reperfusi sampai dengan insuffisiensi plasenta. Plasenta yang mengalami gangguan dalam metabolismenya menghasilkan suatu *reactive oxygen species* (ROS) seperti superoksida O₂, radikal hidroksil (OH) dan hidrogen peroksida (H₂O₂) yang masuk kedalam sirkulasi maternal. Oksidan radikal hidroksil dapat merusak membran sel yang mengandung banyak asam lemak tak jenuh dan merubahnya menjadi peroksida lemak. Peroksida lemak kemudian akan merusak membran sel, nukleus dan protein sel endotel sehingga menyebabkan disfungsi endotel. Kelainan sel endotel tersebut juga menyebabkan peningkatan reaktifitas tonus vaskular dan permeabilitas vaskular (Agudelo *et al.*, 2009).

2.4.4 Lipid dan stres oksidatif

Perubahan lipid dapat mencetuskan stres oksidatif pada preeklamsia. Sindroma resistensi insulin adalah kumpulan abnormalitas termasuk dyslipidemia, obesitas, dan resistensi insulin stimulated glukosa uptake diduga memiliki peran penting dalam pathogenesis preeklamsia, seperti perannya dalam penyakit cardiovascular di luar kehamilan (Keman, 2014).

Profil lipid abnormal memiliki korelasi positif yang kuat dengan disfungsi endotelial. Perubahan spesifiknya biasanya dikaitkan dengan kehamilan normal. Total trigliserida (TG), LDL kolesterol (LDL-c), dan kadar kolesterol total

meningkat menjelang masa kehamilan normal. Semakin banyak bukti menunjukkan bahwa terjadinya disfungsi sel endotel mungkin dimediasi oleh oksigen radikal bebas (Powers *et al.*, 2008). Dalam kondisi normal, berbagai mekanisme antioksidan berfungsi mengontrol proses peroksidatif, tetapi pada preeklampsia, ketidakseimbangan peroksidasi lipid dan antioksidan dapat merusak fungsi normal sel endotel (Rao *et al.*, 2005). Oksidasi LDL terjadi di *microdomain* di intima arteri dengan reaktif spesies oksigen. Modifikasi LDL oleh oksidasi meningkatkan penyerapan oleh makrofag dan berkembang menjadi sel busa, yang sangat penting dalam mediasi kerusakan endotel vaskular pada preeklampsia (Padmini *et al.*, 2011). Stres oksidatif telah diusulkan sebagai mekanisme mendasar yang penting yang berkontribusi untuk disfungsi endotel yang terkait dengan preeklampsia (Padmini *et al.*, 2011). Oksidasi lipid, fitur utama stres oksidatif, dapat mengubah integritas membran dan fungsi-fungsi yang berhubungan dengan membran. Stres oksidatif yang meningkat diamati pada pasien preeklampsia mungkin disebabkan oleh penurunan antioksidan endogen di lipoprotein seperti LDL sehingga meningkatkan kerentanan LDL terhadap oksidasi. LDL oksidasi memainkan peran penting dalam kerusakan pembuluh darah sel-sel endotel, generasi sel endotel molekul adhesi, dan pembentukan sel-sel busa (Li D dan Mehta, 2005).

2.5 Disfungsi endotel

2.5.1 Pengertian

A. Endotel

Jaringan endotel adalah lapisan yang melapisi dinding vaskular yang menghadap ke lumen dan melekat pada jaringan sub endotel tadi. Jaringan sub Endotel terdiri atas kolagen dan berbagai glikosaminoglikan termasuk fibronektin (Hladuwenich, 2007). Sel endotel adalah suatu lapisan tunggal yang melapisi

seluruh sistem vaskuler, terletak di bagian intima pembuluh darah dan melekat pada membran basalis (Guyton dan Hall, 2014).

B. Disfungsi endotel

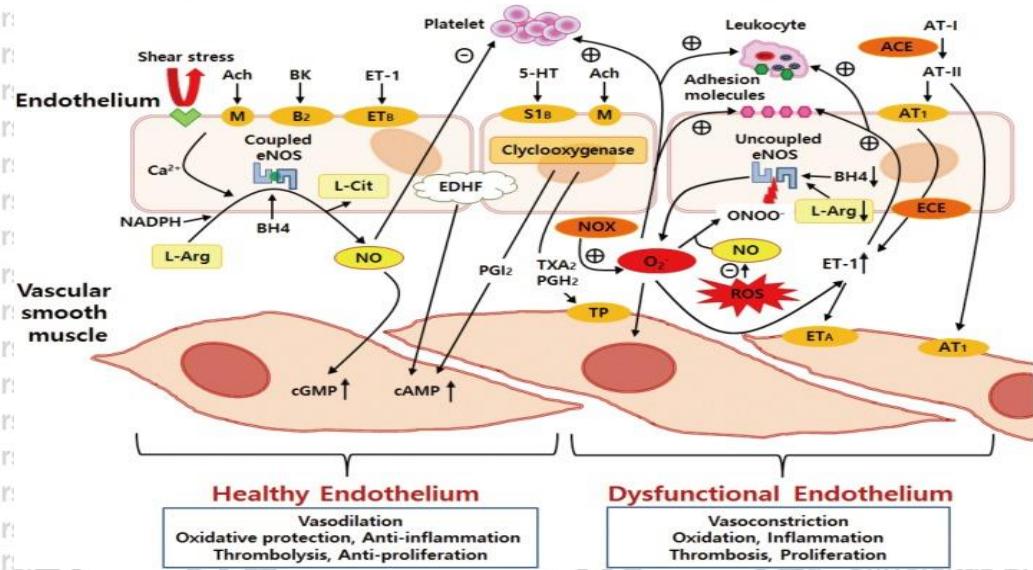
Disfungsi endotel diartikan sebagai ketidak seimbangan antara faktor-faktor relaksasi dan kontraksi, antara faktor-faktor antikoagulan dan prokoagulan, antara faktor-faktor yang menghambat pertumbuhan dan proliferasi dengan yang memacu pertumbuhan dan proliferasi sel (Djanggan, 2016).

Disfungsi endotel (DE) juga dapat didefinisikan sebagai gangguan fungsi jaringan endotel yang ditandai dengan adanya gangguan vasodilatasi dan status proinflamasi dan prothrombik (Soriano *et al.*, 2017)

2.5.2 Fungsi jaringan endotel

Endoteliun adalah penghalang yang sangat selektif dan organ yang aktif secara metabolik, dan ini memainkan peran penting dalam pemeliharaan homeostasis vaskular dengan menjaga keseimbangan antara vasodilatasi dan vasokonstriksi. Vasodilatasi terutama dimediasi oleh faktor-faktor seperti nitric oksida (NO), *endothelium-derived hyperpolarizing factor* (EDHF), dan prostasiklin, sementara vasokonstriksi diperantarai oleh faktor-faktor seperti endotelin-1 (ET-1), angiotensin II, tromboksan A2, dan prostaglandin H2. Di antara faktor-faktor yang diturunkan dari endotelial ini, NO dianggap sebagai vasodilator endogen yang paling poten di dalam tubuh (Mudau *et al.*, 2012). Selain itu, NO juga mempertahankan homeostasis dinding pembuluh darah dengan menghambat agregasi trombotik, peradangan, stres oksidatif, migrasi sel otot polos vaskular dan proliferasi, dan adhesi leukosit (Tousoulis *et al.*, 2014).

Pada dasarnya, NO diproduksi dan dilepaskan dari *L-arginine* melalui aktivitas endotel *NO synthase* (eNOS) di bawah pengaruh agonis kimia yang bekerja pada kemoreseptor endotel spesifik atau oleh kekuatan mekanik pada



Gambar 2.4 Fungsi jaringan endotel (Gutiérrez et al., 2013)

Keterangan :

Gambaran tentang efek faktor endotel vaskular pada fungsi otot polos pembuluh darah dan sel darah yang bersirkulasi dalam pembuluh darah. Pada endotelium yang sehat, eNOS bertanggung jawab untuk sebagian besar produksi NO vaskular. Namun, eNOS menjadi generator ROS potensial ketika berada dalam keadaan patologis yang karena berbagai tekanan oksidatif. ACE (angiotensin-converting enzyme); Ach, (asetilkolin); AT-I, (angiotensin I); AT-II (angiotensin II); AT1 = (reseptor angiotensin 1); BH4, (tetrahidrobiopterin); BK (bradikinin); cAMP (siklik adenosin monofosfat); cGMP (siklik guanosin monofosfat); ECE (endotelin converting enzime); eNOS (endotel nitrit oksida syntase); EDHF, endotel hyperpolarizing factor yang diturunkan; ETA dan ETB, reseptor endotelin A dan B; ET-1, endotelin-1; L-Arg, L-arginine; L-Cit, L-citrulline; M, reseptor muskarinik; O₂⁻, anion superoksida; ONOO⁻, peroxynitrite; NADPH, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; TIDAK, oksida nitrat; NOX, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase; PGH₂, prostaglandin H₂; PGI₂, prostaglandin I₂; ROS, spesies oksigen reaktif; S1B, reseptor serotonin; TP, reseptor prostanoid tromboksan; TXA₂, tromboksan; 5-HT, serotonin; gambar Θ berarti penghambatan; dan gambar ⊕ berarti stimulasi.

2.5.3 Penyebab disfungsi endotel

Disfungsi endotel dapat dipicu oleh dua hal utama yaitu stres fisik dan zat iritan. Disfungsi endotel juga dapat terjadi akibat dari paparan zat-zat toksik seperti rokok. Level lipid yang abnormal, hipercolesterolemia dan diabetes, di kenal sebagai faktor resiko mayor yang dapat menginduksi disfungsi endotel.

(Libby, 2005). Hiperkolesterolemia merupakan salah satu penyebab terjadinya disfungsi sel endotel (Murray, 2009). Disfungsi endotel juga bisajadi sebabkan oleh hipertensi, dislipidemia, obesitas dan proses penuaan (aging)(Park dan Jung, 2015). Dislipidemia akan memicu terjadinya peroksidasi lipid dan dapat mengakibatkan terjadinya difungsi endotel, sehingga kadar lipid peroksida dalam darah maupun jaringan plasenta penderita preeklampsia tinggi (Xia *et al.*, 2007).

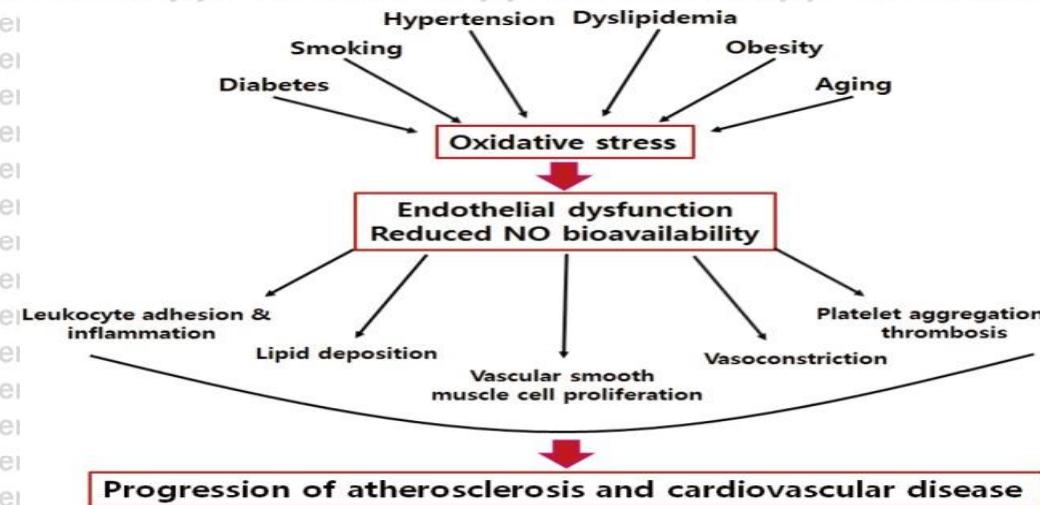
2.5.4 Efek disfungsi endotel

Paparan kronis terhadap faktor risiko kardiovaskular dan stres oksidatif dapat menyebabkan pertahanan endoteliump vaskular menjadi rusak dan menyebabkan disfungsi endotel. Disfungsi endotel akan menyebabkan hilangnya integritas endothelium, proliferasi dan migrasi sel otot halus dan adhesi dan migrasi leukosit (Park dan Jung , 2015).

Endoteliump vaskular ibu tampaknya menjadi target penting dari faktor-faktor yang dipicu selama preeklampsia. Faktor relaksasi dan kontraksi yang di produksi oleh endothelium memainkan peran penting dalam regulasi tekanan arteri, resistensi pembuluh darah dan tekanan darah. Apabila terjadi kelainan dalam produksi atau kerja dari faktor-faktor tersebut, pembuluh darah cenderung untuk vasokonstriksi, terjadi stres oksidatif dan peradangan pembuluh darah (La Marca, 2012).

Banyak bukti telah menunjukkan bahwa disfungsi endotel merupakan penyebab utama perubahan patologis yang mengarah pada penyakit cardiovascular aterosklerotik dan penyakit preeklampsia dalam kehamilan. Disfungsi endotel dapat mengakibatkan peningkatan pembentukan faktor-faktor seperti endotelin, spesies oksigen reaktif (ROS) dan peningkatan sensitivitas vaskular terhadap angiotensin II. Disfungsi endotel telah diamati terjadi pada awal sebagian besar penyakit kardiovaskular (Park dan Jung , 2015).

Faktor-faktor yang dapat mengakibatkan terjadinya disfungsi endotel dan efek disfungsi endotel dapat di lihat pada gambar 2.5 di bawah ini.



Gambar 2.5 Efek disfungsi endotel (Park dan Jung, 2015)

Keterangan : Mekanisme terjadinya aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular lainnya (termasuk preeklamsia) yang diperantara oleh stres oksidatif dan disfungsi endotel. Deteksi dini faktor resiko yang menjadi penyebab disfungsi endotel adalah titik kritis dalam pencegahan aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular lainnya, karena disfungsi ini bisa menjadi langkah awal yang dapat diubah dalam proses aterosklerosis.

2.5.5 Disfungsi endotel dan preeklamsia

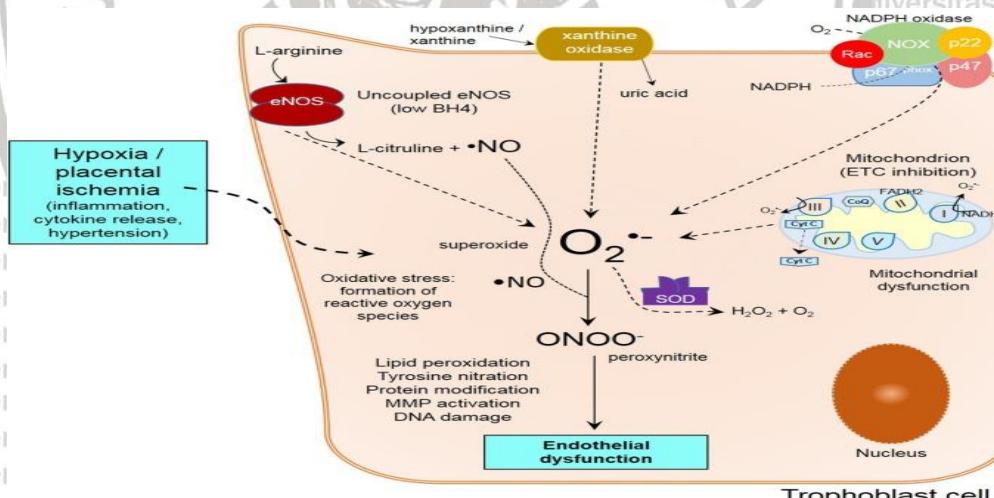
Pada kehamilan normal terdapat variasi hemodinamik, seperti denyut jantung dan curah jantung, di mana plasenta memungkinkan pertukaran nutrisi dan pembuangan limbah antara ibu dan janin (Myatt, 2010).

Permukaan fetal maternal plasenta berkembang selama trimester pertama kehamilan. Kemudian, throfoblas ekstravili dari plasenta masuk ke dalam desidua maternal. Selama tahap ini, arteri spiral maternal dari desidua mengalami proses remodeling di mana mereka di-upgrade dari resistensi tinggi berkapasitas rendah menjadi pembuluh-pembuluh dengan resistansi rendah berkapasitas tinggi. Ini juga disertai dengan substitusi otot polos arteri dan jaringan elastis dengan bahan fibrinoid. Preeklamsia ditandai dengan gangguan invasi trofoblast janin.

Hal ini menyebabkan remodelling yang kurang dari arteri spiral maternal dan akhirnya menyebabkan penurunan aliran darah ke plasenta. Ini mempengaruhi

suplai oksigen janin dari plasenta dan status gizi janin. Untuk mengkompensasi kekurangan aliran darah itu, ibu mengembangkan hipertensi untuk meningkatkan aliran darah, biasanya pada akhir trimester kedua atau ketiga kehamilan. Gejala preeklamsia akan menunjukkan perbaikan setelah melahirkan, hal ini menunjukkan bahwa preeklamsia adalah masalah yang berasal dari plasenta (Lissette *et al.*, 2014).

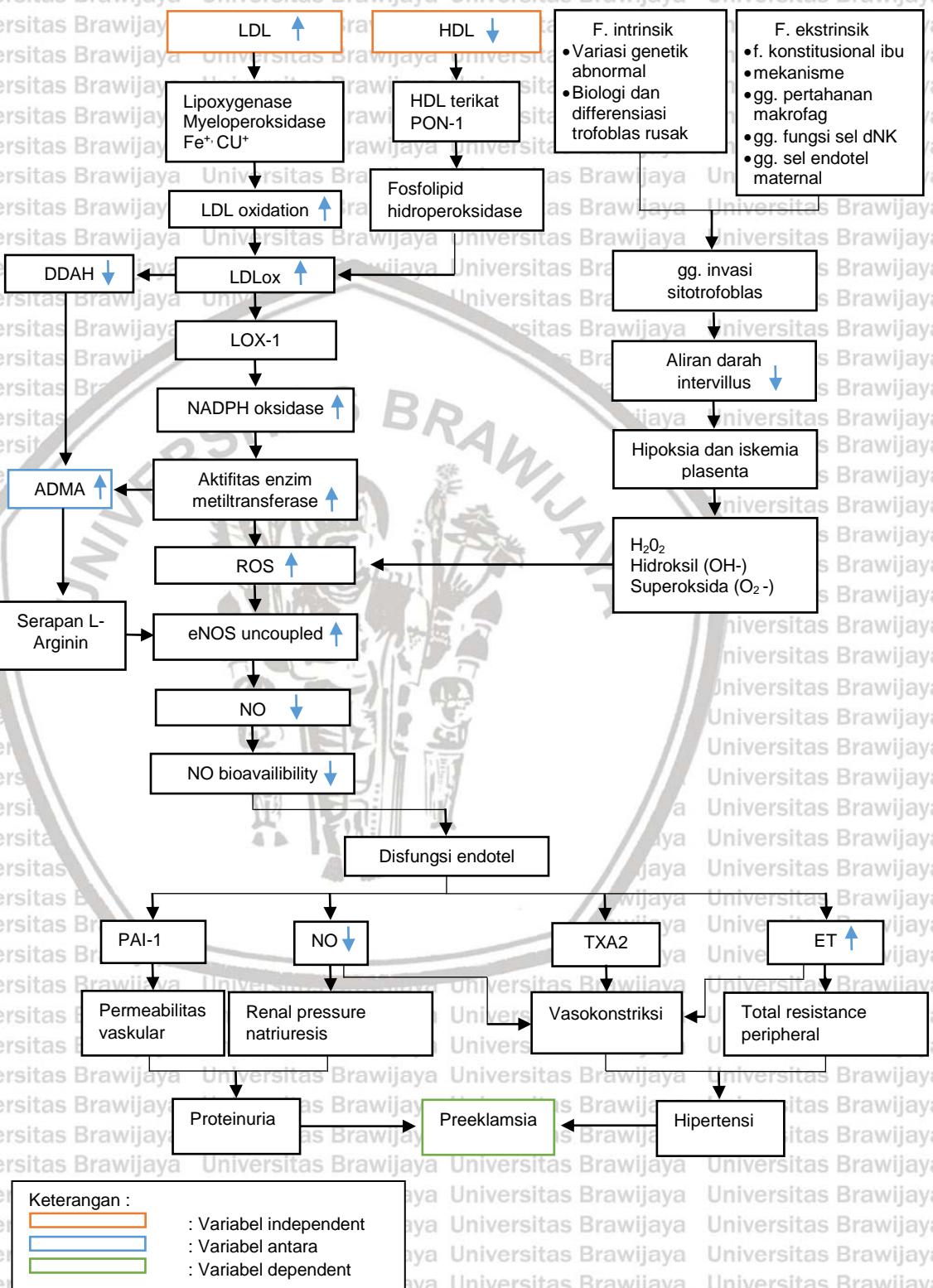
Fisiologi kehamilan membutuhkan oksigenasi plasenta yang tepat. ROS yang berasal dari efluks oksigen yang tinggi ini, terlibat dan diperlukan untuk replikasi, proliferasi dan pematangan sel, perkembangan embrio dan pemeliharaan kehamilan (Mutinati *et al.*, 2013). Selain itu, peningkatan konsentrasi oksigen menghasilkan munculnya penanda stres oksidatif (Yang *et al.*, 2012). Mekanisme terjadinya disfungsi endotel yang diakibatkan oleh hipoksia plasenta di jelaskan pada gambar 2.6 di bawah ini :



Gambar 2.6 : Mekanisme disfungsi endotel pada preeklamsia (Myatt dan Webster, 2009).

Keterangan : Mekanisme terjadinya disfungsi endotel pada preeklamsia. Invasi trofoblas yang buruk pada PE menyebabkan gangguan pada remodeling arteri spiral yang diikuti oleh iskemia plasenta / reperfusi dan peradangan. Dalam sel trofoblas, stres oksidatif dari pembentukan radikal bebas yang tidak seimbang terbentuk dari berbagai sumber seperti XO, eNOS uncoupling, NADPH oksidase, dan mitokondria. Pada akhirnya, semua peristiwa ini mengarah pada pembentukan peroksinitrit, peroksidasi lipid, modifikasi protein, aktivasi MMP dan kerusakan DNA, yang berkontribusi terhadap disfungsi endotel. (Myatt dan Webster, 2009).

Dalam kondisi normal, remodeling arteri spiral ibu diperlukan untuk mengakses suplai darah ibus (Lyall et al., 2013). Gangguan remodeling arteri dan perkembangan plasenta yang buruk yang disebabkan oleh invasi trofoblastik dangkal, berhubungan dengan pembentukan disfungsi endotel vaskular generalisata maternal pada preeklamsia (Verlohren et al., 2010). Perfusi plasenta yang berkurang terlihat dalam keadaan ini, menciptakan perubahan dalam lingkungan plasenta, di mana ROS, dan aktivasi sel-sel endotel melalui mekanisme yang berbeda, menghasilkan disfungsi endotel. Karena invasi trofoblas rusak, aliran darah intermiten arteri tidak terjadi dan mengakibatkan periode iskemia / reperfusi sehingga menciptakan lingkungan hipoksia yang memicu stres oksidatif dan peradangan (Saito dan Nakashima, 2014). Disfungsi endotel akan mengakibatkan pembentukan faktor-faktor seperti endotelin, spesies oksigen reaktif (ROS) dan peningkatan sensitivitas vaskular terhadap angiotensin II. Selain itu, preeklamsia juga berhubungan dengan penurunan pembentukan vasodilator seperti *nitric oxide* dan *prostacyclin*. Perubahan fungsi vaskular ini tidak hanya menyebabkan hipertensi tetapi juga disfungsi multi-organ, dengan potensi berkembang menjadi eklampsia atau sindrom HELLP (La Marca, 2012).

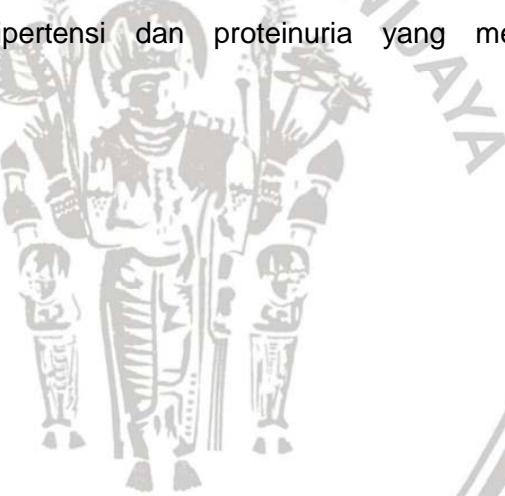
BAB 3**KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP PENELITIAN****3.1 Kerangka Teori****Gambar 3.1 Kerangka Teori**

Keterangan kerangka teori : Penyebab preeklamsia sampai saat ini belum di ketahui dengan pasti. Salah satu faktor yang dapat meningkatkan resiko terjadinya preeklamsia adalah kondisi hiperkolesterolemia yang di tandai dengan peningkatan kadar kolesterol LDL dan penurunan kadar kolesterol HDL. Tingginya kadar LDL akan mengakibatkan LDL bertumpuk kedalam lapisan intima endotel pembuluh darah dan akan teroksidasi dengan di perantara oleh enzim lipoxygenase dan myeloperoksidase. Kondisi ini akan meningkatkan proses oksidasi LDL sehingga LDLox akan meningkat. Penurunan kadar HDL akan meningkatkan proses oksidasi LDL dengan perantara PON-1, sehingga kedua kondisi ini akan meningkatkan LDLox. LDLox akan mengakibatkan produksi ROS yang meningkat dengan perantara NADPH oksidase yang meningkat.

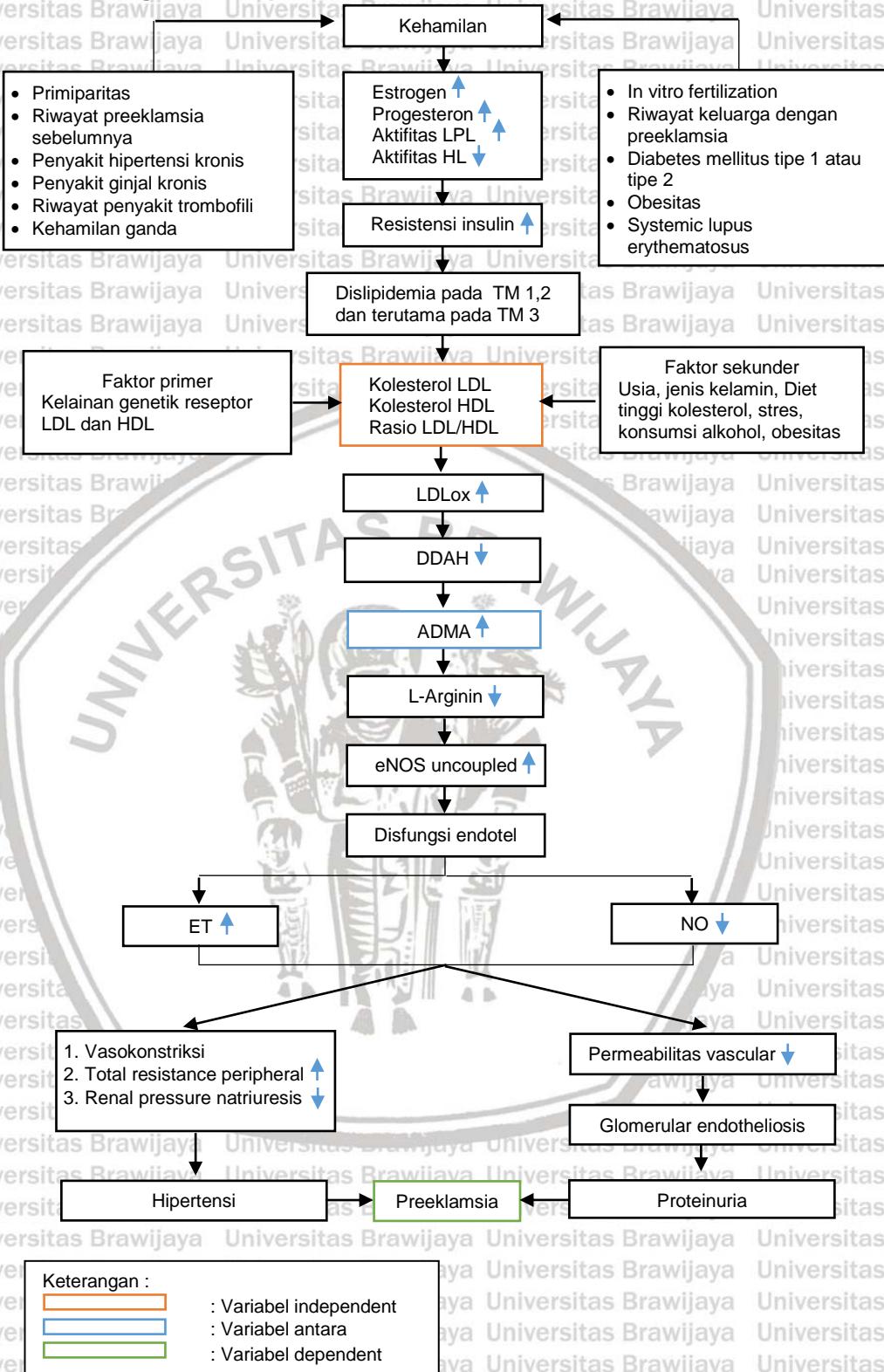
Penyebab preeklamsia masih belum jelas, namun ada beberapa faktor yang di duga menjadi resiko untuk terjadinya preeklamsia. Faktor tersebut terdiri dari faktor intrinsik dan faktor ekstrinsik. Faktor intrinsik di antaranya adalah : adanya variasi genetik abnormal dan proses biologi dan differensiasi trofoblas yang rusak. Sedangkan faktor ekstrinsik di antaranya adalah : faktor konstitusional dari ibu, gangguan pertahanan dari makrofag, gangguan fungsi sel dNK dan gangguan pada sel endotel maternal. Kondisi ini akan mengakibatkan terjadinya gangguan pada proses remodelling arteria spiralis.

Pada kehamilan dengan preeklamsia terjadi peningkatan produksi ROS akibat dari kegagalan remodelling arteria spiralis yang mengakibatkan terjadinya hipoksia dan iskemia plasenta. Kondisi iskemia plasenta akan mengakibatkan peningkatan superokida, radikal hidroksil dan hidrogen peroksida. Peningkatan ROS ini akan mengakibatkan terjadinya stres oksidatif.

Peningkatan ROS akan memicu stres oksidatif dan mengakibatkan peningkatan ADMA akibat dari penurunan DDAH yang di pengaruhi oleh LDLox dan aktifitas dari enzim metiltransferase. Peningkatan kadar ADMA akan mengakibatkan serapan L-Arginin menurun yang dapat mengakibatkan eNOS uncoupled meningkat dan produksi NO menurun. Apabila terjadi penurunan NO, maka akan terjadi vasokonstriksi pembuluh darah dan dapat mengakibatkan disfungsi endotel. Kondisi disfungsi endotel akan mengakibatkan penurunan kadar NO (nitric oxida) dan peningkatan ET-1 (endotelin-1), TX2 (tromboxan) dan PAI-1(plasminogen inhobitor-1). Kondisi ini akan mengakibatkan terjadinya vasokonstriksi, peningkatan peremabilitas vaskular, penurunan renal pressure natriuresis dan peningkatan total resistance peripheral, sehingga akan mengakibatkan hipertensi dan proteinuria yang merupakan gejala dari preeklamsia.



3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3.2 Kerangka Konsep

Penyebab Dislipidemia

Keterangan kerangka konsep :

Pada kehamilan dapat terjadi resistensi insulin yang di akibatkan oleh peningkatan kadar hormon estrogen dan progesteron, aktifitas LPL yang meningkat dan penurunan aktifitas HL. Kondisi tersebut akan mengakibatkan terjadinya dislipidemia pada trimester 1, trimester 2 dan terutama pada trimester 3. Kondisi dilipidemia di tandai dengan kenaikan kadar kolesterol LDL, penurunan kadar kolesterol HDL, dan peningkatan rasio LDL/HDL. Kadar kolesterol di pengaruhi oleh faktor primer yang berhubungan dengan kelainan genetik pada reseptor LDL dan HDL, dan faktor sekunder seperti usia, jenis kelamin, diet tinggi kolesterol, stres, konsumsi alkohol dan obesitas. Meningkatnya kadar LDL dan penurunan kadar HDL dapat mengakibatkan peningkatan laju oksidasi LDL di intima dinding endotel pembuluh darah, sehingga mengakibatkan LDLox juga meningkat.

Peningkatan laju LDL oksidasi di pengaruhi oleh faktor intrinsik dan faktor ekstrinsik. Faktor instrinsik terdiri dari komposisi asam lemak LDL, kandungan antioksidan dalam LDL, ukuran partikel LDL dan lipid hidroperoksida. Sedangkan faktor ekstrinsik terdiri dari konsentrasi antioksidan lokal, ketersediaan logam transisi (Cu^{2+}), pH, dan keberadaan enzim yang berhubungan dengan HDL dan HDL seperti PON1, PON3, acetylhydrolase, PAF-AH dan LCAT. LDLox akan mengakibatkan peningkatan kadar ADMA sehingga mempengaruhi L-Arginin dan meningkatkan kadar eNOS encoupled. Kadar ADMA di pengaruhi oleh penyakit ginjal, penyakit DM, Penyakit nefropathy, Hipercolesterolemia dan Hipertensi. Kondisi ini akan mengakibatkan penurunan kadar NO dan bioavailibilitasnya sehingga terjadi disfungsi endotel yang akan mengakibatkan hipertensi dan proteinuria yang merupakan manifestasi klinis preeklamsia.

3.3 Hipotesis

- a. Kadar kolesterol LDL pada ibu hamil preeklamsia lebih tinggi di bandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia
- b. Kadar kolesterol HDL pada ibu hamil preeklamsia lebih rendah di bandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia
- c. Rasio kolesterol LDL/HDL pada ibu hamil preeklamsia lebih tinggi dibandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia
- d. Kadar ADMA pada ibu hamil preeklamsia lebih tinggi di bandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia
- e. Kadar kolesterol LDL memiliki korelasi positif dengan kejadian preeklamsia
- f. Kadar kolesterol HDL memiliki korelasi negatif dengan kejadian preeklamsia
- g. Rasio kolesterol LDL/HDL memiliki korelasi positif dengan kejadian preeklamsia
- h. Kadar ADMA memiliki korelasi positif dengan kejadian preeklamsia
- i. Kadar kolesterol LDL memiliki korelasi positif dengan kadar ADMA
- j. Kadar kolesterol LDL tinggi dapat meningkatkan risiko untuk terjadinya preeklamsia
- k. Kadar kolesterol HDL tinggi dapat menurunkan risiko untuk terjadinya preeklamsia
- l. Rasio kolesterol LDL/HDL tinggi dapat meningkatkan risiko untuk terjadinya preeklamsia
- m. Kadar ADMA tinggi dapat meningkatkan risiko untuk terjadinya preeklamsia

Universitas Brawijaya
BAB 4
METODE PENELITIAN
4.1 Jenis dan desain penelitian
Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan *Case Control study* yaitu untuk melihat hubungan kadar kolesterol LDL, kadar kolesterol LDL, rasio kadar kolesterol LDL/HDL dan kadar ADMA dengan kejadian preeklamsia di RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Kabupaten Pamekasan.

4.2 Populasi dan sampel penelitian

4.2.1 Populasi

4.2.1.1 Populasi kasus

1. Populasi target

Semua pasien penderita preeklamsia yang berkunjung ke RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Kabupaten Pamekasan

2. Populasi terjangkau

Semua pasien penderita preeklamsia yang berkunjung ke RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Kabupaten Pamekasan pada bulan Februari sampai dengan April 2019

4.2.1.2 Populasi kontrol

1. Populasi target

Semua pasien ibu hamil yang berkunjung ke RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Kabupaten Pamekasan

2. Populasi terjangkau

Semua pasien ibu hamil tanpa preeklamsia yang berkunjung ke RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Kabupaten Pamekasan pada bulan Februari sampai dengan April 2019.

4.2.2 Sampel

Sampel kasus pada penelitian ini adalah pasien ibu hamil yang menderita preeklamsia dan memenuhi kriteria penelitian di RSUD dr. H Slamet Martodirdjo Pamekasan pada bulan Februari sampai dengan April 2019, sedangkan sampel kontrol adalah ibu hamil yang tidak menderita preeklamsia dan memenuhi kriteria penelitian yang berkunjung ke RSUD dr H. Slamet Martodirdjo Pamekasan pada bulan Februari sampai dengan April 2019. Sampel kontrol diambil dengan cara matching yaitu memilih kontrol yang mempunyai karakteristik yang sama dengan kasus dalam variabel yang mungkin berperan sebagai faktor resiko tetapi yang tidak di teliti dan mampu di jangkau oleh peneliti. Pada pengambilan sampel dengan cara matching ini setiap individu dalam kelompok kontrol di carikan pasangannya sesuai dengan sampel kasus. Tiap sampel kasus dan sampel kontrol di pasangkan berdasarkan usia, BMI, dan paritasnya. Sampel kontrol juga harus memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sesuai dengan sampel kasus. Sampel di pilih dengan menggunakan *consecutive sampling*, yaitu sampel di pilih yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi sampai jumlah sampel terpenuhi.

4.2.3 Besar sampel

Perkiraan besar sampel penelitian ini menggunakan rumus penelitian case control untuk uji hipotesis terhadap rerata dua populasi berpasangan. Rumus yang di gunakan adalah :

$$n = \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)XSd}{d} \right]^2$$

Jika diketahui $Z\alpha = 1,96$; $Z\beta = 0,842$; $Sd = 10$; $X_1 - X_2 = 5$, maka besar sampelnya adalah :

$$n = \left[\frac{(1,96+0,842)X10}{5} \right]^2 = 32$$

Jadi besar sampel dalam penelitian ini adalah 32 orang untuk masing-masing kelompok kasus dan kelompok kontrol.

4.2.4 Kriteria inklusi dan eksklusi

4.2.4.1 Kriteria inklusi sampel

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

- a. Ibu hamil yang berusia 20-40 tahun
- b. Ibu hamil dengan preeklamsia (kasus), ibu hamil tanpa preeklamsia (kontrol)
- c. Usia kehamilan > 34 minggu
- d. Ibu hamil yang tidak punya riwayat preeklamsia dan eklamsia sebelumnya.

4.2.4.2 Kriteria eksklusi

- a. Ibu hamil dengan hipertensi kronis
- b. Ibu hamil dengan penyakit sindroma metabolik (seperti diabetes mellitus) dan ibu hamil dengan penyakit penyerta seperti : penyakit jantung, penyakit tiroid, gangguan ginjal, gangguan hati, sindrom cushing, trombofili, lupus erythematosus.
- c. Ibu yang mengkonsumsi obat-obatan yang mempengaruhi profil lipid seperti : estrogen, kortikosteroid, obat penurun lipid, obat anti epilepsy.
- d. Ibu mengkonsumsi alkohol dan merokok
- e. Ibu hamil dengan kehamilan ganda

4.3 Tempat dan waktu penelitian

Penelitian ini dilakukan di RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Kabupaten

Pamekasan pada bulan Februari sampai dengan April 2019.

4.4 Variabel penelitian

4.4.1 Variabel independent

Variabel independent dalam penelitian ini adalah kadar kolesterol LDL, kadar kolesterol HDL, dan rasio kolesterol LDL/HDL

4.4.2 Variabel dependent

Variabel dependent dalam penelitian ini adalah kejadian preeklamsia

4.4.3 Variabel antara

Variabel antara dalam penelitian ini adalah kadar ADMA (*Asymmetric Dimethylarginine*).

4.4.4 Variabel perancu

Variabel perancu dalam penelitian ini adalah obesitas, usia, BMI, jenis kelamin, stres.

4.5 Definisi operasional

Adapun definisi operasional dari variabel penelitian dapat dilihat pada tabel di bawah ini :

Table 4.1 Definisi operasional

Variabel	Definisi operasional	Alat ukur	Hasil ukur	Skala	Skor
Independent Kadar kolesterol LDL	Nilai Kolesterol LDL yang didapat dari hasil pemeriksaan laboratorium dengan metode direct enzimatik.	<ul style="list-style-type: none"> Reagen Cholestest LDL SL dari Elitech Selectra pro M Chemistry analyzer 	Hasil ukur kadar kolesterol LDL dalam satuan mg/dL	interval	<ul style="list-style-type: none"> <190 mg/dL=1 >190 mg/dL=2
Kadar Kolesterol HDL	Nilai Kolesterol HDL yang didapat dari pemeriksaan laboratorium dengan metode direct enzimatik.	<ul style="list-style-type: none"> Reagen Cholestest HDL SL dari elitech Selectra pro M chemistry analyzer 	Hasil ukur kadar kolesterol HDL dalam satuan mg/dL	Interval	<ul style="list-style-type: none"> <40 mg/dL=1 >40 mg/dL=2
Rasio LDL/HDL	Nilai yang didapat dengan cara membagi kadar kolesterol LDL dengan kadar kolesterol HDL dari pemeriksaan laboratorium	<ul style="list-style-type: none"> Hasil laboratorium kadar kolesterol LDL dan HDL Alat hitung 	Hasil kadar kolesterol LDL dibagi dengan hasil kolesterol HDL dalam pecahan desimal	Interval	<ul style="list-style-type: none"> < 3 = 1 > 3 = 2

Variabel	Definisi operasional	Alat ukur	Hasil ukur	Skala	Skor
Kadar ADMA	Nilai kadar ADMA yang diukur dengan metode ELISA	• ADMA (Asymmetric Dimethylarginine) Elisa Kit dengan nomor catalog E-EL-0042 dari elabscience	Hasil ukur kadar ADMA dalam satuan ng/mL	Interval	<ul style="list-style-type: none"> • <160 ng/mL=1 • ≥160 ng/mL=2
Dependent: Kejadian preeklamsia	Preeklamsia adalah suatu kondisi khusus pada kehamilan lebih dari 20 minggu yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah lebih dari 140/90 mmHg dan proteinuria \geq positif 1 (+) pada pemeriksaan dipstick	<ul style="list-style-type: none"> • Tensimeter digital untuk mengukur tekanan darah • Metode dipstick untuk mengukur proteinuria 	<p>Preeklamsia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tekanan darah sistolik \geq140 MmHg dan diastolik \geq90 MmHg • Proteinuria \geq positif 1 (+) pada pemeriksaan disptick Tidak preeklamsia • Tekanan darah sistolik \leq140 MmHg dan diastolik \leq90 MmHg • Proteinuria negatif atau +1 	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Preeklamsia = 1 • Tidak Preeklamsia = 2

4.6 Prosedur penelitian

4.6.1 Prosedur mengukur berat badan dan tinggi badan

4.6.1.1 Alat dan bahan

Timbangan berat badan merk di serta pengukur tinggi badan merk GEA Zt-120

4.6.1.2 Cara kerja

Mengukur berat badan

1. Pasien dalam posisi berdiri

2. Minta pasien untuk mengenakan baju yang tidak tebal dan melepas alas kaki

3. Bantu pasien naik ke timbangan

4. Lihat posisi jarum timbangan
 5. Catat angka sesuai arah jarum di timbangan
- Mengukur tinggi badan
1. Minta pasien untuk berdiri tegak di atas timbangan berdiri yang dilengkapi dengan alat ukur tinggi badan
 2. Minta pasien untuk menghadap ke arah anda dan berdiri dalam posisi tegak di atas timbangan
 3. Ukur tinggi badan pasien
 4. Catat hasil pengukuran
- #### 4.6.2 Prosedur pengukuran tekanan darah
- ##### 4.6.2.1 Alat dan bahan
- Tensimeter elektrik merk Erka 125
- ##### 4.6.2.2 Cara kerja
1. Pengukuran dilakukan pada posisi duduk atau telentang, posisi lateral kiri, kepala ditinggikan 30 derajat
 2. Beritahu pasien untuk beristirahat sejenak dan rileks, beritahu pasien untuk tidak berbicara selama pemeriksaan tekanan darah
 3. Posisi lengan sejajar dengan jantung
 4. Posisi manset setingkat dengan jantung. Pasang manset pada posisi bagian tengah tangan atau sekitar 3 cm dari lekuk siku bagian dalam. Pastikan manset dibalut dengan kencang namun jangan terlalu kencang sebab akan mempengaruhi kualitas pembacaan terhadap tensimeter digital.
 5. Ukur tekanan darah sistolik dan diastolik dengan tensimeter elektrik
 6. Jika tekanan darah hasilnya tinggi pada pengukuran pertama, maka pengukuran tekanan darah di ulang setelah jeda 5 menit. Konfirmasi tekanan darah di lakukan 2 kali selang 4 jam untuk memastikan diagnosis.

4.6.3 Prosedur pengukuran proteinuria

4.6.3.1 Alat

1. Sarung tangan bersih
2. Tabung penampung urine
3. Strip pemeriksaan proteinuria merk combostik 10M
4. Mesin otomatis merk ComboStik R300 untuk membaca hasil pemeriksaan proteinuria dipstick

4.6.3.2 Bahan

Sampel urine acak sebanyak 5 cc

4.6.3.3 Cara kerja

Kadar proteinuria di ukur dengan metode dipstick.

1. Kumpulkan spesimen acak (random)/urin sewaktu sebanyak 5 cc.
2. Kocok sampel urine agar sedimen tercampur.
3. Celupkan strip reagen (dipstick) ke dalam sampel urin selama 2 detik.
4. Tunggu selama 60 detik, amati perubahan warna yang terjadi dan cocokkan dengan bagan warna.
5. Pembacaan dipstick dengan instrument otomatis merk Combostik

6. Hasil pemeriksaan proteinuria sebagai berikut :

(-) : Tidak terjadi perubahan warna

(+) : Pada kertas indikator menunjukkan warna hijau ($\pm 0,3$ gr/L)

(++) : Pada kertas indikator menunjukkan warna hijau tua ($\pm 1,0$ gr/L)

(+++) : Pada kertas indikator menunjukkan warna biru ($\pm 3,0$ gr/L)

(++++) : Pada kertas indikator menunjukkan warna biru tua ($\pm 20,0$ gr/L)

7. Catat hasil

4.6.4 Prosedur pengukuran kadar LDL

4.6.4.1 Alat

1. Tourniquet
2. Spuit 5 cc
3. Sarung tangan bersih
4. Kapas alkohol
5. Tabung penampung darah tanpa EDTA/Heparin
6. Mesin Centrifuge
7. Selectra Pro M *Chemistry Analyzer*

4.6.4.2 Bahan

1. Sampel darah sebanyak 3 cc
2. Reagen Cholestest LDL dan HDL SL 2G dari elitech

4.6.4.3 Cara kerja

1. Siapkan semua alat dan bahan yang akan di pakai
2. Sebelumnya pasien puasa selama 10-12 jam, di perkenankan minum air putih
3. Ambil sampel darah sebanyak 3 cc dari vena cubiti, masukkan ke dalam tabung penampung darah
4. Diamkan sampel selama 30 menit lalu disentrifugasi untuk memisahkan serum. Darah disentrifugasi dengan kecepatan 3000 rpm selama 15 menit
8. Lakukan pengukuran kadar kolesterol LDL dan HDL menggunakan mesin *Selectra Pro M Chemistry Analyzer*

Mengukur kadar LDL

a. Metode

Pemeriksaan ini dilakukan dengan metode enzimatik menggunakan LDL SL 2G dari Elitech

kolorimetrik tes

- b. Prinsip (Step 1)
 Ketika sampel di campur dengan reagen 1, non LDL lipoprotein di larutkan oleh detergen 1 dan pengeluaran kolesterol pada subjek di hilangkan dengan reaksi enzimatic
- Detergen 1 + CO + CHE
- Kolesterol HDL, VLDL, kilomikron → menghasilkan warna
- Step 2
 Ketika reagen R2 di tambahkan, LDL di larutkan oleh reagen 2, kemudian kolesterol LDL di ukur dengan reaksi enzimatic
- Detergent 2
- LDL → solubilized LDL
- CHE + CO
- Cholesterol LDL + O₂ → cholest-4-en-3-one + H₂O₂
- Peroxidase
- H₂O₂ + 4-AA + DSbmT → colored compound
- c. Ukur kadar LDL dengan Selectra Pro M Chemistry Analyzer
- Panjang gelombang : 578 nm
- Temperatur 37 derajat celsius
- d. Campur sampel dengan reagen 1, setelah 4 menit ukur absorbancy (A1)
- e. Kemudian masukkan reagen 2, campur dan tunggu sampai 4 menit. Setelah 4 menit ukur absorbancy 2 (A2)
- f. Kalkulasi kadar Kolesterol LDL menggunakan Selectra TouchPro software sebagai berikut :
- $$\frac{(A_2 - A_1) \text{sample}}{(A_2 - A_1) \text{calibrator}} \times n = \text{calibrator concentration}$$
- Conversion factor : mg/dL X 0,0259 = mmol/L

mg/dL X 0,01 = g/L

Mengukur kadar HDL

a. Metode

Pemeriksaan dilakukan dengan metode enzimatis menggunakan Cholestest HDL SL 2G dari Elitech

b. Prinsip

Step 1

Ketika sampel di campur dengan reagen 1 (R1) yang berisi selektif akselerator, kolesterol non HDL lipoprotein adalah subjek reaksi enzimatic yang harus dieliminasi

Accelerator + CO + DSBmT + POD →

LDL, VLDL kilomicron → Non Reactive LDL, VLDL, kilomikron

Step 2

Ketika reagen 2 (R2) di tambahkan, HDL di larutkan dengan detergent spesifik , kemudian kolesterol HDL di ukur dengan reaksi enzimatic

HDL spesific detergent

HDL → solubilized HDL

CHE + CO

Cholesterol HDL + O₂ → cholest-4-en-3-one + H₂O₂

Peroxidase

H₂O₂ + 4-AA + DSBmT → colored compound

c. Ukur kadar LDL dengan Selectra Pro M Chemistry Analyzer

Panjang gelombang : 578 nm

Temperatur 37 derajat celsius

d. Campur sampel dengan reagen 1, setelah 4 menit ukur absorbancy (A1)

e. Kemudian masukkan reagen 2, campur dan tunggu sampai 4 menit. Setelah 4 menit ukur absorbancy 2 (A2)

f. Kalkulasi kadar kolesterol LDL menggunakan Selectra TouchPro software sebagai berikut :

$$(A2-A1)_{\text{sample}} / ((A2-A1)_{\text{calibrator}}) \times n, \quad n = \text{calibrator concentration}$$

Conversion factor : mg/dL X 0,0259 = mmol/L

4.6.5 Prosedur penghitungan rasio kolesterol LDL/HDL

4.6.5.1 Alat dan bahan

1. Lembar hasil pemeriksaan LDL dan HDL

2. Kalkulator

4.6.5.2 Cara kerja

1. Lihat hasil kadar LDL dan HDL dari laboratorium
2. Hitung rasio kadar kolesterol LDL dan HDL dengan cara :

$$\frac{\text{Kadar kolesterol LDL}}{\text{Kadar kolesterol HDL}} = \text{Rasio kadar kolesterol LDL/ HDL}$$

4.6.6 Prosedur pengukuran kadar ADMA

4.6.6.1 Alat

1. ADMA (Asymmetrical Dimethylarginine) ELISA Kit dengan nomor Catalog E-EL-0042 dari elabscience.
2. Pembaca Microplate dengan filter panjang gelombang 450 nm
3. Micro pipet, tabung EP, dan tip pipet sekali pakai
4. Inkubator yang mampu mempertahankan 37 °C
5. Kertas Absorbent dan sarung tangan

4.6.6.2 Bahan

1. Air deionisasi atau suling
2. Sampel serum

4.6.6.3 Cara kerja

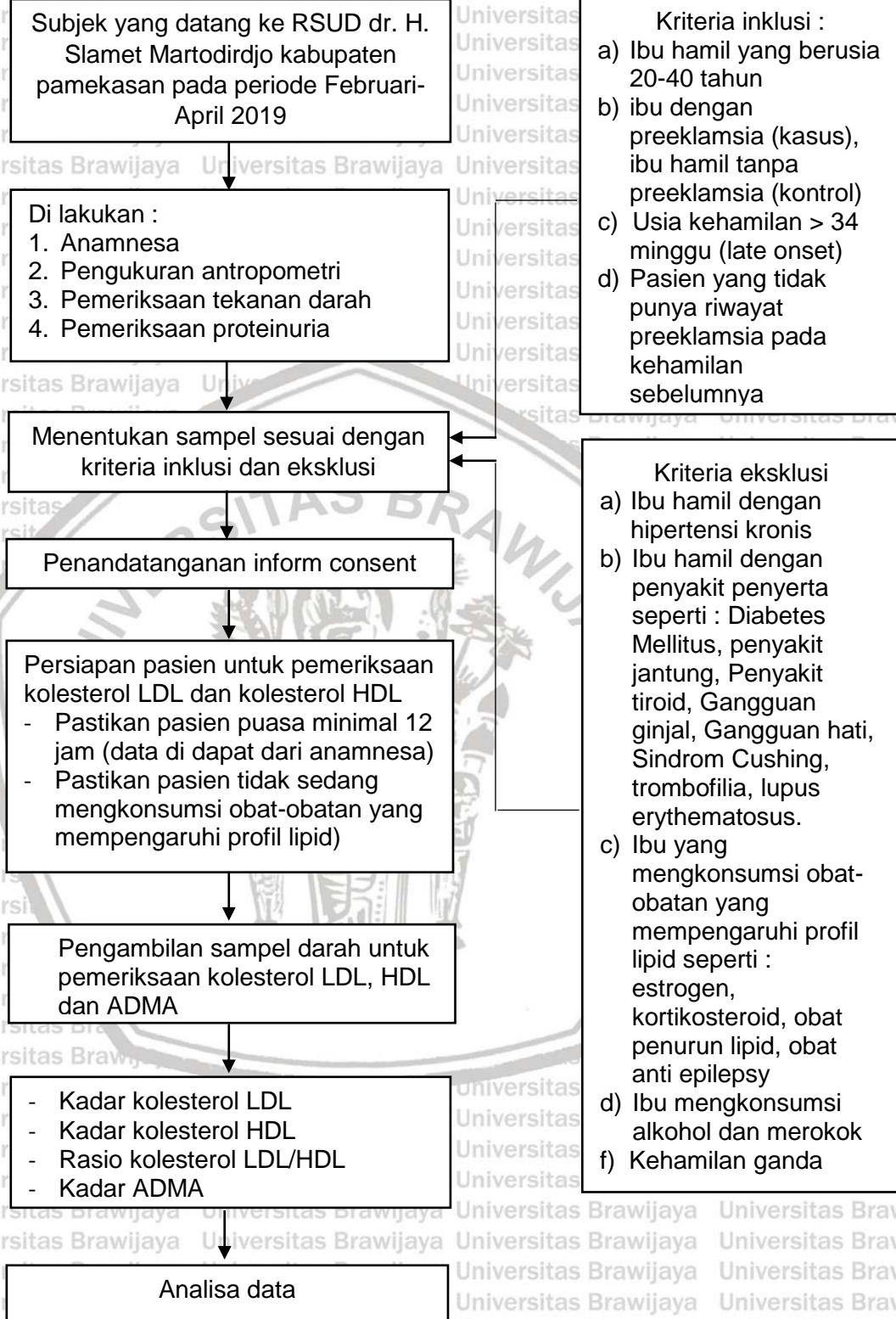
Pengukuran kadar ADMA menggunakan uji elisa. Pengukuran kadar ADMA menggunakan ADMA ELISA Kit dengan nomor Catalog E-EL-0042 dari elabscience. Sampel darah di ambil dari vena cubiti sebanyak 3 cc di masukkan ke dalam tabung penampung darah tanpa EDTA/Heparin. Sampel serum di dapatkan dengan cara membiarkan sampel membeku selama 1 jam pada suhu kamar atau semalam pada 4 ° C sebelum sentrifugasi selama 15 menit pada 3000 rpm. Sentrifugasi di lakukan untuk memisahkan serum dari endapan. Sampel serum di masukkan ke dalam sampel cup dan di gunakan untuk melakukan pemeriksaan ADMA. Tabung pengumpulan darah harus sekali pakai dan tidak mengandung endotoksin. Kit elisa ini menggunakan prinsip Competitive-ELISA

Prosedur Assay :

- 1) Persiapkan semua reagen, sampel dan standart seperti yang di instruksikan dalam manual
- 2) Masukkan 50 μ L larutan standar atau sampel pada masing-masing well dengan baik
- 3) Segera tambahkan 50 μ L Biotinylated Detection Ab ke setiap well.
- 4) Inkubasikan selama 45 menit pada 37 °C.
- 5) Aspirasi dan cuci 3 kali.
- 6) Tambahkan 100 μ L HRP Konjugasi ke setiap well.
- 7) Inkubasikan selama 30 menit pada 37 °C.
- 8) Aspirasi dan cuci 5 kali.
- 9) Tambahkan 90 μ L Substrate Reagent. Inkubasi selama 15 menit pada 37 °C.
- 10) Tambahkan 50 μ L Stop Solution.

Baca segera pada panjang gelombang 450 nm lalu baca hasilnya

4.7 Alur Penelitian



Gambar 4.1 Alur Penelitian

4.8 Analisis data

Analisa data menggunakan program SPSS 25.0 for Windows dengan tingkat signifikansi 0,05 ($p < 0,05$)

4.8.1 Analisa univariat

Analisis univariat dilakukan dengan analisis deskriptif untuk melihat karakteristik masing masing variabel yang diteliti. Data kategorik akan diperoleh gambaran

distribusi frekuensi atau besarnya proporsi. Dan hasil analisis data akan disajikan dalam bentuk tabel dan narasi.

4.8.2 Analisa bivariat

Analisis bivariat dilakukan dengan tujuan untuk melihat hubungan antar variabel bebas dan terikat. Sebelum dilakukan analisa bivariat, dilakukan uji normalitas

data dengan uji one sample kolmogorov smirnov. Untuk uji hipotesis perbedaan kadar LDL, HDL, rasio LDL/HDL dan kadar ADMA antara penderita preeklamsia

dan non preeklamsia menggunakan uji t kelompok independen (Independent sample t test) jika data terdistribusi normal. Jika data tidak terdistribusi normal,

maka analisa perbedaan menggunakan uji mann whitney. Sedangkan untuk menilai hubungan antara kadar LDL, HDL, rasio LDL/HDL dan kadar ADMA

dengan kejadian preeklamsia menggunakan uji Eta (variabel independent numerik dan variabel dependent nominal).

4.8.3 Analisa multivariat

Analisis multivariat menggunakan uji regresi logistik sederhana karena pada penelitian ini variabel dependent berskala nominal dan variabel independent

berskala numerik. Analisa multivariat digunakan untuk mendapatkan nilai Odds rasio. Nilai odds rasio pada penelitian case control digunakan untuk menilai

apakah kadar kolesterol LDL, kolesterol HDL, rasio LDL/HDL dan kadar ADMA merupakan faktor resiko terjadinya preeklamsia.

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

Penelitian di lakukan di RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo yang terletak di Kabupaten Pamekasan Propinsi Jawa Timur pada tanggal 26 Februari 2019 sampai dengan 26 April 2019. Data di dapatkan dengan cara melakukan anamnesa dan pemeriksaan fisik kepada pasien. Data tersebut meliputi umur, usia kehamilan, BMI, paritas dan tekanan darah. Data tentang proteinuria, kadar kolesterol LDL, kadar kolesterol HDL dan rasio kolesterol LDL/HDL di dapatkan dari hasil pemeriksaan laboratorium yang di lakukan oleh instalasi laboratorium RSUD dr. Slamet Martodirdjo Pamekasan. Data tentang kadar ADMA di dapatkan dari hasil pemeriksaan yang di lakukan oleh laboratorium Biokimia Universitas Brawijaya Malang. Data yang telah di dapatkan kemudian di catat pada lembar yang telah di sediakan.

Selama pelaksanaan penelitian di dapatkan sampel penelitian sejumlah 64 orang yang terdiri dari 32 orang sebagai sampel kasus dan 32 orang sebagai sampel kontrol. Sampel kasus adalah ibu hamil dengan preeklamsia, sedangkan sampel kontrol adalah ibu hamil yang tidak menderita preeklamsia yang berkunjung ke RSUD dr H. Slamet Martodirdjo Kabupaten Pamekasan.

5.1 Karakteristik umum responden

5.1.1 Usia

Tabel 5.1 Karakteristik usia pada ibu hamil preeklamsia dan ibu hamil tanpa preeklamsia

Usia	Preeklamsia		Non preeklamsia		Total (%)
	Jumlah responden	Persentase	Jumlah responden	Persentase	
< 20 tahun	5	7.8	5	7.8	10 (15.6)
21-30 tahun	8	12.5	8	12.5	16 (25)
31-40 tahun	19	29.7	19	29.7	38 (59.4)
Jumlah	32	50	32	50	100

Keterangan : Karakteristik responden berdasarkan usia

Tabel 5.1 menunjukkan bahwa usia responden terbanyak adalah usia 31-40 tahun (59.4%), di susul dengan usia 21-30 tahun (25%) dan yang terakhir adalah usia <20 tahun sebanyak 15.6%. Karakteristik usia pada ibu hamil preeklamsia dan ibu hamil tanpa preeklamsia tidak ada perbedaan karena masing-masing sampel kasus di pasangkan dengan sampel kontrol yang memiliki usia sama.

5.1.2 Usia kehamilan

Tabel 5.2 Karakteristik usia kehamilan pada ibu hamil preeklamsia dan ibu hamil tanpa preeklamsia

Usia kehamilan	Preeklamsia		Non preeklamsia		Total (%)
	Jumlah responden	Persentase	Jumlah responden	Persentase	
35-37 minggu	10	15.6	8	12.5	18 (28.1)
37-42 minggu	22	34.4	24	37.5	46 (71.9)
Jumlah	32	50	32	50	64 (100)

Keterangan : Karakteristik responden berdasarkan usia kehamilan

Tabel 5.2 menunjukkan bahwa usia kehamilan responden terbanyak 37-42 minggu (71.9%), sedangkan responden dengan usia kehamilan 35-37 minggu sebanyak 18 responden (28.1%). Semua responden memiliki usia kehamilan >34 minggu karena penelitian ini dilakukan pada preeklamsia late onset.

5.1.3 BMI

Tabel 5.3 Karakteristik BMI pada ibu hamil preeklamsia dan ibu hamil tanpa preeklamsia

BMI	Preeklamsia		Non preeklamsia		Total (%)
	Jumlah responden	Persentase	Jumlah responden	Persentase	
< 18.5	0	0	0	0	0
18.5-24.9	7	10.9	7	10.9	14 (21.8)
25-29.9	16	25	16	25	32 (50)
> 30	9	14.1	9	14.1	18 (28.2)
Jumlah	32	50	32	50	64 (100)

Keterangan : Karakteristik responden berdasarkan BMI

Dari tabel 5.3 dapat dilihat bahwa BMI responden terbanyak adalah 25-29.9 (50%), yang kedua adalah BMI > 30 (28.2%) dan yang terakhir adalah 18.5-24.9 sebanyak 21.8%. Karakteristik BMI pada ibu hamil preeklamsia dan ibu hamil

tanpa preeklamsia tidak memiliki perbedaan karena masing-masing sampel kasus di pasangkan dengan sampel kontrol yang memiliki rentang nilai BMI yang sama.

5.1.4 Paritas

Tabel 5.4 Karakteristik paritas pada ibu hamil preeklamsia dan ibu hamil tanpa preeklamsia

Paritas	Preeklamsia		Non preeklamsia		Total (%)
	Jumlah responden	Prosentase	Jumlah responden	Prosentase	
1	13	20.3	13	20.3	26 (40.6)
2-4	10	15.6	10	15.6	20 (31.2)
4	6	9.4	6	9.4	12 (18.8)
> 4	3	4.7	3	4.7	6 (9.4)
Jumlah	32	50	32	50	64 (100)

Keterangan : Karakteristik responden berdasarkan paritas

Tabel 5.4 menunjukkan bahwa paritas terbanyak responden adalah paritas 1

yaitu sebanyak 26 orang responden, kemudian yang kedua adalah paritas 2-3

yaitu sebanyak 20 orang, yang ketiga adalah paritas 4 yaitu sebanyak 12 orang

dan yang terakhir adalah paritas >4 yaitu sebanyak 6 orang responden.

Karakteristik paritas pada ibu hamil preeklamsia dan ibu hamil tanpa preeklamsia

tidak memiliki perbedaan karena tiap sampel kasus di pasangkan dengan sampel kontrol yang memiliki paritas sama.

5.1.5 Tekanan darah sistole dan diastole

Tabel 5.5 Karakteristik tekanan darah sistole dan diastole pada ibu hamil preeklamsia dan ibu hamil tanpa preeklamsia

Karakteristik responden	Preeklamsia		Non preeklamsia	
	Mean + SD	Range	Mean + SD	Range
Tekanan darah sistole	169.8125 ± 18.53408	140-211	124.3750 ± 10.64000	96-139
Tekanan darah diastole	110.3438 ± 11.80106	91-142	79.4375 ± 6.89992	65-90

Keterangan : Karakteristik tekanan darah sistole dan diastole responden

Tabel 5.5 menunjukkan bahwa rata-rata tekanan darah sistole dan diastole pada preeklamsia adalah 169.81 dan 110.34 MmHg, sedangkan rata-rata tekanan

darah sistole pada ibu hamil tanpa preeklamsia adalah 124.37 MmHg dan 79.43 MmHg. Rentang nilai tekanan darah sistole pada ibu hamil preeklamsia adalah 140-211 dan 96-139 MmHg, dan diastole nya adalah 91-142 dan 65-90 MmHg.

5.1.6 Proteinuria

Tabel 5.6 Karakteristik proteinuria pada ibu hamil preeklamsia dan ibu hamil tanpa preeklamsia dengan metode dipstick

Proteinuria	Preeklamsia		Non preeklamsia		Total (%)
	Jumlah responden	Persentase	Jumlah responden	Persentase	
Negatif	0	0	24	37.5	24 (37.5)
Positif 1 (+)	13	20.31	8	12.5	21 (32.81)
Positif 2 (++)	9	14.06	0	0	9 (14.06)
Positif 3 (+++)	7	10.94	0	0	7 (10.94)
Positif 4 (++++)	3	4.69	0	0	3 (4.69)
Jumlah	32	50	32	50	64 (100)

Keterangan : Karakteristik responden berdasarkan proteinuria

Data pada tabel 5.6 menjelaskan bahwa nilai proteinuria terbanyak pada ibu hamil preeklamsia adalah nilai positif 1 yaitu sebanyak 13 orang. Sedangkan ibu hamil yang memiliki nilai proteinuria positif 2, positif 3 dan positif 4 masing-masing sebanyak 9 orang, 7 orang dan 3 orang responden. Nilai proteinuria terbanyak pada ibu hamil preeklamsia adalah negatif (-) yaitu sebanyak 24 orang, sedangkan 8 orang lainnya memiliki nilai proteinuria positif 1.

5.2 Karakteristik variabel penelitian

5.2.1 Kadar kolesterol LDL

Tabel 5.7 Kadar kolesterol LDL pada ibu hamil preeklamsia dan ibu hamil tanpa preeklamsia

Kadar kolesterol LDL (mg/dl)	Preeklamsia		Non preeklamsia		Total (%)
	Jumlah responden	Persentase	Jumlah responden	Persentase	
<100 (Optimal)	0	0	0	0	0
100-129 (Mendekati optimal)	0	0	2	3.12	2 (3.12)
130-159 (Borderline)	2	3.12	13	20.31	15 (23.44)
160-189 (Tinggi)	3	4.69	6	9.38	9 (14.06)
>190 (Sangat tinggi)	27	42.19	11	17.19	38 (59.38)
Jumlah	32	50	32	50	64 (100)

Keterangan : Kadar kolesterol LDL pada ibu hamil preeklamsia dan ibu hamil tanpa preeklamsia

Tabel 5.7 menunjukkan bahwa kadar kolesterol LDL terbanyak pada preeklamsia adalah >190 mg/dL yaitu sebanyak 27 orang (42.19%). 3 orang ibu hamil memiliki kadar kolesterol 160-189 mg/dL dan 2 orang lainnya memiliki kadar kolesterol LDL 130-159 mg/dL. Ibu hamil tanpa preeklamsia memiliki kadar kolesterol LDL terbanyak 130-159 mg/dL dan yang terendah adalah kadar kolesterol LDL 100-129 mg/dL sebanyak 2 orang.

5.2.2 Kadar kolesterol HDL

Tabel 5.8 Kadar kolesterol HDL pada ibu hamil preeklamsia dan ibu hamil tanpa preeklamsia

Kadar kolesterol HDL (mg/dl)	Preeklamsia		Non preeklamsia		Total (%)
	Jumlah responden	Persentase	Jumlah responden	Persentase	
<40 (Rendah)	18	28.12	0	0	18 (28.12)
41-60 (normal)	14	21.88	28	43.75	42 (65.63)
>60 (tinggi)	0	0	4	6.25	4 (6.25)
Jumlah	32	50	32	50	64 (100)

Keterangan : Kadar kolesterol HDL pada ibu hamil preeklamsia dan tanpa preeklamsia

Tabel 5.8 menunjukkan bahwa kadar kolesterol HDL terbanyak pada ibu hamil preeklamsia adalah <40 mg/dL yaitu sebanyak 18 orang, dan 14 orang di antaranya memiliki kadar kolesterol LDL 41-50 mg/dL. Ibu hamil tanpa preeklamsia terbanyak memiliki kadar kolesterol HDL 41-60 mg/dL yaitu sebanyak 28 orang (43.75%), sedangkan 4 orang di antaranya memiliki kadar kolesterol HDL >60 mg/dL.

5.2.3 Rasio kolesterol LDL/HDL

Tabel 5.9 Rasio kolesterol LDL/HDL pada ibu hamil preeklamsia dan ibu hamil tanpa preeklamsia

Rasio kolesterol LDL/HDL	Preeklamsia		Non preeklamsia		Total (%)
	Jumlah responden	Persentase	Jumlah responden	Persentase	
<3 (Rendah)	0	0	11	17.19	11 (17.19)
>3 (Tinggi)	32	50	21	32.81	53 (82.81)
Jumlah	32	50	32	50	64 (100)

Keterangan : Rasio kolesterol LDL/HDL pada ibu hamil preeklamsia dan tanpa preeklamsia

Tabel 5.9 menunjukkan bahwa semua ibu hamil preeklamsia memiliki rasio kolesterol LDL/HDL >3 , sedangkan ibu hamil tanpa preeklamsia memiliki rasio kolesterol LDL/HDL terbanyak >3 yaitu sebanyak 21 orang dan 11 di antaranya memiliki rasio kolesterol LDL/HDL <3 .

5.2.4 Kadar ADMA

Tabel 5.10 Kadar ADMA pada ibu hamil preeklamsia dan ibu hamil tanpa preeklamsia

Kadar ADMA (ng/mL)	Preeklamsia		Non preeklamsia		Total (%)
	Jumlah responden	Persentase	Jumlah responden	Persentase	
<80 (Rendah)	0	0	2	3.13	2 (3.13)
80-160 (Normal)	3	4.69	21	32.81	24 (37.5)
>160 (Tinggi)	29	45.31	9	14.06	38 (59.37)
Jumlah	32	50	32	50	64 (100)

Keterangan : Kadar ADMA pada ibu hamil preeklamsia dan tanpa preeklamsia

Tabel 5.10 menunjukkan bahwa 29 orang ibu hamil preeklamsia memiliki kadar ADMA >160 ng/mL, sedangkan 3 orang lainnya memiliki kadar ADMA 80-160 ng/mL. Ibu hamil tanpa preeklamsia terbanyak memiliki kadar ADMA 80-160 ng/mL, sedangkan 9 orang lainnya memiliki kadar ADMA >160 ng/mL dan 2 orang memiliki kadar ADMA <80 ng/mL.

5.3 Analisis data

5.3.1 Uji normalitas data

Uji normalitas data dengan menggunakan uji Kolmogorov-Smirnov test. Hasil uji Kolmogorov-smirnov di tunjukkan pada tabel di bawah ini :

Tabel 5.11 Hasil uji one sample kolmogorov-smirnov test

	Kadar LDL	Kadar HDL	Rasio LDL/HDL	Kadar ADMA
N	64	64	64	64
Asymp.Sig. (2-tailed)	.200	.059	.067	.000

Keterangan : Data terdistribusi normal jika hasil uji one sample kolmogorov-smirnov test menunjukkan nilai signifikansi >0.05

Hasil uji normalitas data menunjukkan bahwa nilai kadar kolesterol LDL, kadar kolesterol HDL dan rasio kolesterol LDL/HDL terdistribusi normal dengan

nilai significance >0.05. Sedangkan data kadar ADMA memiliki nilai significance <0.05 yang berarti bahwa data kadar ADMA tidak terdistribusi normal.

5.3.2 Analisis bivariat

Analisis bivariat di lakukan untuk membandingkan kadar kolesterol LDL, kadar kolesterol HDL, rasio kolesterol LDL/HDL dan kadar ADMA antara ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia. Analisis bivariat juga di gunakan untuk mencari hubungan antara kadar kolesterol LDL, kadar kolesterol HDL, rasio kadar kolesterol LDL/HDL dan kadar ADMA dengan kejadian preeklamsia di RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan. Uji perbandingan antara 2 kelompok penelitian menggunakan Independent Sampel T test untuk data yang terdistribusi normal, sedangkan uji Mann Whitney di gunakan untuk analisa data yang tidak terdistribusi normal. Uji korelasi antara 2 variabel (variabel independent dan variabel dependent) menggunakan uji Eta. Perbandingan kadar kolesterol LDL, kolesterol HDL dan rasio LDL/HDL menggunakan Independent Sample T Test, sedangkan untuk kadar ADMA menggunakan Mann Whitney test.

5.3.2.1 Perbandingan usia, usia kehamilan, BMI, dan paritas pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia dengan Independent Sampel T test

Tabel 5.12 Perbandingan usia, usia kehamilan, BMI, dan paritas pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia

Karakteristik responden	Preeklamsia	Non preeklamsia	p Value
Usia	Mean + SD 29.75 ± 7.06194	29.8438 ± 6.75425	0.957
	Range 15-39	18-39	
Usia kehamilan	Mean + SD 37.5625 ± 1.58496	37.8438 ± 1.58845	0.481
	Range 35-41	35-41	
BMI	Mean + SD 28.3563 ± 2.85905	26.8344 ± 3.24053	0.051
	Range 23.3-33.2	19.3-32.4	
Paritas	Mean + SD 2.0938 ± 1.08834	2.0625 ± 1.04534	0.907
	Range 1-4	1-4	

Keterangan : Perbandingan usia, usia kehamilan, BMI dan paritas pada responden

Tabel 5.12 menunjukkan bahwa rerata usia ibu hamil preeklamsia adalah 29.75 tahun dengan rentang nilai minimal adalah 15 tahun dan maksimal adalah 39

tahun. Sedangkan rerata usia ibu hamil tanpa preeklamsia adalah 29.84 tahun dengan rentang usia minimal adalah 18 tahun dan maksimal 39 tahun. Rerata usia kehamilan pada penderita preeklamsia adalah 37.56 minggu dengan rentang usia kehamilan minimal adalah 35 minggu dan maksimal 41 minggu, sedangkan pada ibu hamil tanpa preeklamsia rerata usia kehamilannya adalah 37.84 minggu dengan rentang usia kehamilan minimal 35 minggu dan maksimal 41 minggu. Rerata BMI pada penderita preeklamsia adalah 28.35 dengan rentang nilai BMI minimal 23.3 dan maksimal 33.2, sedangkan rerata nilai BMI pada non preeklamsia adalah 26.83 dengan rentang nilai minimal 19.3 dan maksimal 32.4. Rerata paritas pada penderita preeklamsia adalah 2.09 dengan rentang nilai minimal 1 dan maksimal 4, sedangkan rerata paritas pada non preeklamsia adalah 2.0625 dengan rentang nilai minimal 1 dan maksimal 4.

Tabel 5.12 juga menunjukkan perbandingan usia, usia kehamilan, BMI dan paritas pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia. Tabel tersebut menunjukkan bahwa usia, usia kehamilan, BMI dan paritas pada ibu hamil preeklamsia tidak berbeda dengan ibu hamil tanpa preeklamsia yang ditunjukkan dengan p value >0.05 (usia=0.957, usia kehamilan=0.481, BMI=0.051, Paritas=0.907).

5.3.2.2 Perbandingan kadar kolesterol LDL pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia dengan menggunakan uji Independent sampel t test

Tabel 5.13 Perbandingan kadar kolesterol LDL pada ibu hamil preklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia

Kolesterol	Preeklamsia	Non preeklamsia	p value
Kolesterol LDL	Mean + SD 232.33 + 48.593	175.84 + 42.976	0.000
Range	140- 354	115-286	

Keterangan : Perbandingan kadar kolesterol LDL pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia dengan nilai signifikansi <0.05 yang menunjukkan bahwa ada perbedaan kadar kolesterol LDL pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia

Tabel 5.13 menunjukkan bahwa rerata kadar kolesterol LDL pada ibu hamil preeklamsia adalah 232.33 mg/dl dengan rentang nilai minimal adalah 140 mg/dL dan maksimal adalah 354 mg/dL, sedangkan rerata kadar kolesterol LDL pada ibu hamil tanpa preeklamsia adalah 175.85 mg/dL dengan rentang nilai minimal adalah 115 mg/dL dan maksimal adalah 286 mg/dL. Hasil analisa menggunakan uji Independent Sampel T test menunjukkan bahwa ada perbedaan kadar kolesterol LDL pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia yang ditunjukkan dengan nilai significancy <0.05 ($p = 0.000$).

5.3.2.3 Perbandingan kadar kolesterol HDL pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia dengan menggunakan uji independent sampel t test

Tabel 5.14 Perbandingan kadar kolesterol HDL pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia

Kolesterol	Preeklamsia	Non preeklamsia	p value
Kolesterol HDL	Mean \pm SD 39.7531 \pm 6.3078	52.00 \pm 8.8061	0.000
Range	26-52	40-79	

Keterangan : Perbandingan kadar kolesterol HDL pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia dengan nilai signifikansi <0.05 yang menunjukkan bahwa ada perbedaan kadar kolesterol HDL pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia

Tabel 5.14 menunjukkan bahwa rerata kadar kolesterol HDL pada ibu hamil preeklamsia adalah 39.7531 mg/dl dengan rentang nilai minimal adalah 26 mg/dL dan maksimal adalah 52 mg/dL, sedangkan pada ibu hamil tanpa preeklamsia rerata kadar kolesterol HDL adalah 52.00 mg/dL dengan rentang nilai minimal adalah 40 mg/dL dan maksimal adalah 79 mg/dL. Hasil analisa menggunakan uji independent sampel T test menunjukkan bahwa ada perbedaan kadar kolesterol HDL pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia yang ditunjukkan dengan nilai significancy <0.05 ($p = 0.000$).

5.3.2.4 Perbandingan rasio kolesterol LDL/HDL pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia dengan menggunakan uji Independent sampel t test

Tabel 5.15 Perbandingan rasio kolesterol LDL/HDL pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia

Kolesterol	Preeklamsia	Non preeklamsia	p value
Rasio kolesterol LDL/HDL	Mean \pm SD 5.9597 \pm 1.3690	3.4194 \pm 0.7780	0.000
Range	3.2888-8.4285	2.2025-g5.1071	

Keterangan : Perbandingan rasio kolesterol LDL/HDL pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsian dengan nilai signifikansi <0.05 yang menunjukkan bahwa ada perbedaan rasio kolesterol LDL/HDL antara ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia

Tabel 5.15 menunjukkan bahwa rerata rasio kolesterol LDL/HDL pada ibu hamil preeklamsia adalah 5.9597 dengan rentang nilai minimal adalah 3.2888 dan maksimal adalah 8.4285, sedangkan rerata rasio kolesterol LDL/HDL pada ibu hamil tanpa preeklamsia adalah 3.4194 dengan rentang nilai minimal adalah 2.2025 dan maksimal adalah 5.1071. Hasil analisa menggunakan uji independent sampel T test menunjukkan bahwa ada perbedaan rasio kolesterol LDL/HDL pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia yang ditunjukkan dengan nilai significance <0.05 ($p = 0.000$).

5.3.2.5 Perbandingan kadar ADMA pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia dengan menggunakan uji Mann Whitney

Tabel 5.16 Perbandingan kadar ADMA pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia

	Preeklamsia	Non preeklamsia	p value
Kadar ADMA	Mean \pm SD 261.6156 \pm 90.8203	142.6701 \pm 42.4214	0.000
Range	137.55-439.66	60.40-229.67	

Keterangan : Perbandingan kadar ADMA pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia dengan nilai signifikansi <0.05 yang menunjukkan bahwa ada perbedaan kadar ADMA pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia

Tabel 5.16 menunjukkan bahwa rerata kadar ADMA pada penderita preeklamsia adalah 261.6156 dengan rentang nilai minimal adalah 137.5544 dan maksimal adalah 439.6605, sedangkan pada non preeklamsia rerata kadar ADMA nya adalah 142.6701 dengan rentang nilai minimal adalah 60.4006 dan maksimal

adalah 229.6719. Hasil analisa menggunakan uji Mann-Whitney Test menunjukkan bahwa ada perbedaan kadar ADMA pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia yang di tunjukkan dengan nilai significance <0.05 ($p = 0.000$).

5.3.2.6 Hubungan kadar kolesterol LDL dengan kejadian preeklamsia menggunakan uji Eta

Tabel 5.17 Hubungan kadar kolesterol LDL dengan kejadian preeklamsia

			Value	p
Nominal by interval	Eta	Kadar LDL dependent	0.534	0.006
		Preeklamsia dependent	0.884	

Keterangan : Hubungan kadar kolesterol LDL dengan kejadian preeklamsia

Hasil uji statistik menggunakan ETA analyse di dapatkan nilai korelasi atau

hubungan antara kadar LDL dengan kejadian preeklamsia sebesar 0.884. Pada

ETA analyse akan di dapatkan range dari angka 0 sampai dengan 1, di mana

angka 0 menunjukkan tidak ada korelasi atau hubungan dan semakin mendekati

angka 1 menunjukkan bahwa korelasinya semakin kuat. Nilai 0.884 menunjukkan

bahwa ada korelasi positif kuat antara kadar kolesterol LDL dengan kejadian

preeklamsia.

5.3.2.7 Hubungan kadar kolesterol HDL dengan kejadian preeklamsia

menggunakan uji Eta

Tabel 5.18 Hubungan kadar kolesterol HDL dengan kejadian preeklamsia

			Value	p
Nominal by interval	Eta	Kadar HDL dependent	-0.610	0.005
		Preeklamsia dependent	-0.785	

Keterangan : Hubungan kadar kolesterol HDL dengan kejadian preeklamsia

Hasil uji statistik menggunakan ETA analyse di dapatkan nilai korelasi atau

hubungan antara kadar HDL dengan kejadian preeklamsia sebesar -0.785. Pada

ETA analyse akan di dapatkan range dari angka 0 sampai dengan 1, di mana

angka 0 menunjukkan tidak ada korelasi atau hubungan dan semakin mendekati

angka 1 menunjukkan bahwa korelasinya semakin kuat. Nilai -0.785

menunjukkan bahwa ada korelasi negatif kuat antara kadar kolesterol HDL dengan kejadian preeklamsia.

5.3.2.8 Hubungan rasio kadar kolesterol LDL/HDL dengan kejadian preeklamsia menggunakan uji Eta

Tabel 5.19 Hubungan rasio kolesterol LDL/HDL dengan kejadian preeklamsia

			Value	p
Nominal by interval	Eta	Rasio LDL/HDL dependent	0.753	0.002
		Preeklamsia dependent	0.881	

Keterangan : Hubungan rasio kolesterol LDL/HDL dengan kejadian preeklamsia

Hasil uji statistik menggunakan ETA analyse di dapatkan nilai korelasi atau hubungan antara kadar LDL dengan kejadian preeklamsia sebesar 0.881. Pada ETA analyse akan di dapatkan range dari angka 0 sampai dengan 1, di mana angka 0 menunjukkan tidak ada korelasi atau hubungan dan semakin mendekati angka 1 menunjukkan bahwa korelasinya semakin kuat. Nilai 0.881 menunjukkan bahwa ada korelasi positif kuat antara rasio kolesterol LDL/HDL dengan kejadian preeklamsia.

5.3.2.9 Hubungan kadar ADMA dengan kejadian preeklamsia menggunakan uji Eta

Tabel 5.20 Hubungan kadar ADMA dengan kejadian preeklamsia

			Value	p
Nominal by interval	Eta	ADMA dependent	0.649	0.000
		Preeklamsia dependent	0.984	

Keterangan : Hubungan kadar ADMA dengan kejadian preeklamsia

Hasil uji statistik menggunakan ETA analyse di dapatkan nilai korelasi atau hubungan antara kadar ADMA dengan kejadian preeklamsia sebesar 0.984. Pada ETA analyse akan di dapatkan range dari angka 0 sampai dengan 1, di mana angka 0 menunjukkan tidak ada korelasi atau hubungan dan semakin mendekati angka 1 menunjukkan bahwa korelasinya semakin kuat. Nilai 0.984 menunjukkan bahwa ada korelasi positif kuat antara kadar ADMA dengan kejadian preeklamsia.

5.3.2.10 Hubungan kadar kolesterol LDL dan kadar ADMA menggunakan uji Spearman

Tabel 5.21 Hubungan kadar kolesterol LDL dan kadar ADMA

		Koefisien korelasi	p value
Spearman	Kadar kolesterol LDL	0.815	0.000
	Kadar ADMA		

Keterangan : Hubungan kadar kolesterol LDL dan kadar ADMA

Hasil uji statistik menggunakan uji spearman di dapatkan nilai koefisien korelasi 0.815 dan bernilai positif. Ini menunjukkan bahwa kadar kolesterol LDL memiliki hubungan positif kuat dengan kadar ADMA. semakin tinggi kadar kolesterol LDL, maka kadar ADMA akan semakin tinggi. Hasil analisa juga menunjukkan bahwa nilai p value < 0.05 yang berarti bahwa terdapat hubungan antara kadar LDL dan kadar ADMA.

5.3.3 Analisis multivariat

Analisis multivariat di lakukan untuk mencari besarnya faktor resiko kadar kolesterol LDL, kadar kolesterol HDL, rasio kadar kolesterol LDL/HDL dan kadar ADMA terhadap kejadian preeklamsia di RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan. analisa multivariat menggunakan Uji Regresi Logistik Sederhana. Uji regresi logistik sederhana di lakukan untuk mengetahui hubungan dan odd rasio dari masing-masing variabel independent terhadap variabel dependent.

Hasil uji regresi logistik sederhana tercantum dalam tabel di bawah ini

Tabel 5.22 Hasil analisa regresi logistik sederhana

Faktor resiko	β	p value	Odd ratio (OR)	95%CI for EXP (B)
Kadar kolesterol LDL	1.484	.000	4.413	2.596-32.659
Kadar kolesterol HDL	-5.120	.000	4.564	2.145-25.603
Rasio kolesterol LDL/HDL	1.558	.000	5.894	3.325-73.726
Kadar ADMA	2.634	.000	8.930	2.320-63.641

Keterangan : Hasil analisa regresi logistik sederhana variabel kadar kolesterol LDL, kolesterol HDL, rasio kolesterol LDL/HDL dan kadar ADMA. hasil β menunjukkan apakah korelasi antar 2 variabel bersifat positif atau negatif.

Tabel 5.22 menunjukkan bahwa variabel kadar kolesterol LDL, kolesterol HDL dan rasio kolesterol LDL/HDL dan kadar ADMA memiliki hubungan dengan

kejadian preeklamsia dengan nilai signifikansi <0.05 ($p=0.000$). Kadar kolesterol LDL memiliki nilai odd rasio 4.413 yang berarti bahwa ibu hamil yang memiliki kadar kolesterol LDL tinggi (>190 mg/dL) memiliki resiko 4 kali lipat terkena preeklamsia di bandingkan dengan ibu hamil yang memiliki kadar kolesterol LDL <190 mg/dL. Nilai β kadar kolesterol LDL bernilai positif yang berarti bahwa semakin tinggi kadar kolesterol LDL, maka semakin tinggi resiko untuk terkena preeklamsia. Kadar kolesterol HDL memiliki nilai odd rasio 4.564 yang berarti bahwa ibu hamil yang memiliki kada kolesterol HDL rendah (<40 mg/dL) memiliki resiko 4 kali lipat terkena preeklamsia di bandingkan dengan ibu hamil yang memiliki kadar kolesterol HDL >40 mg/dL. Nilai β kadar kolesterol HDL memiliki nilai negatif yang berarti bahwa semakin tinggi nilai kolesterol HDL, maka semakin rendah resiko untuk terjadi preeklamsia. Rasio kolesterol LDL/HDL memiliki odd rasio sebesar 5.894, ini berarti bahwa ibu hamil yang memiliki rasio kolesterol LDL/HDL yang tinggi (>3) memiliki resiko 5 kali lipat terkena preeklamsia di bandingkan dengan ibu hamil yang memiliki rasio kolesterol LDL/HDL <3 . Nilai β rasio kolesterol LDL/HDL memiliki nilai positif yang berarti bahwa semakin tinggi rasio kolesterol LDL/HDL, maka semakin tinggi resiko untuk terjadi preeklamsia. Sedangkan kadar ADMA memiliki odd rasio sebesar 8.930 yang berarti bahwa ibu hamil yang memiliki kadar ADMA tinggi (>160 ng/mL) memiliki resiko 8 kali lipat terkena preeklamsia di bandingkan dengan ibu hamil yang memiliki kadar ADMA <160 ng/mL. Nilai β kadar ADMA bernilai positif yang berarti bahwa semakin tinggi kadar ADMA, maka semakin tinggi resiko untuk menderita preeklamsia.

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Peran kolesterol LDL terhadap kejadian preeklamsia

Pada tabel 5.7 dapat dilihat bahwa nilai terbanyak kadar kolesterol LDL pada ibu hamil dengan preeklamsia adalah >190 mg/dl (27 orang), sedangkan pada ibu hamil tanpa preeklamsia adalah 130-159 mg/dl yaitu sebanyak 13 orang. Tabel 5.13 juga menunjukkan bahwa rata-rata kadar kolesterol LDL pada ibu hamil dengan preeklamsia adalah 232.33 mg/dl, sedangkan nilai rata-rata kadar kolesterol LDL pada ibu hamil tanpa preeklamsia adalah 175.44 mg/dl. Hasil uji statistik Independent Sampel t Test juga menunjukkan nilai signifikansi <0.005 ($p=0.000$) yang berarti bahwa ada perbedaan kadar kolesterol LDL pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar kolesterol LDL pada ibu hamil preeklamsia lebih tinggi di bandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia.

Hasil penelitian ini senada dengan hasil meta analisis yang dilakukan oleh

Spracklen *et al* (2014). Hasil meta analisis menunjukkan bahwa kadar kolesterol total, kolesterol LDL, dan kadar trigliserida serum ibu meningkat selama kehamilan trimester pertama / kedua dan ketiga pada ibu hamil yang kemudian mengalami preeklampsia dibandingkan dengan ibu hamil normotensi. Selain itu, hasil meta analisis juga menunjukkan bahwa wanita yang selanjutnya mengalami preeklamsia memiliki kadar kolesterol HDL lebih rendah selama trimester ketiga dibandingkan dengan wanita hamil normotensi (Spracklen *et al.*, 2014).

Penelitian lain juga menyebutkan hal yang sama (Anjum *et al.*, 2013; Gohil *et al.*, 2011; Salhood, 2017).

Parameter lipid, termasuk kadar kolesterol LDL meningkat pada kehamilan, khususnya pada trimester ke-2 dan ke-3 (Bartels dan O'Donoghue 2011). Hal ini disebabkan oleh peningkatan hormon steroid seks, serta perubahan

metabolisme hati dan adiposa. Peningkatan progesteron berkontribusi pada peningkatan kadar LDL, dan kolesterol LDL yang bersirkulasi adalah substrat utama untuk sintesis progesteron plasenta. Aktivitas lipase hati juga meningkat selama kehamilan, yang menyebabkan lonjakan sintesis trigliserida di hati dan dikaitkan dengan peningkatan kadar LDL. Peningkatan estrogen ibu juga menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total, kolesterol LDL dan trigliserida (Bartel *et al.*, 2012). Meskipun dalam kehamilan terjadi perubahan dalam profil lipid, namun fenomena ini dapat di toleransi dengan baik oleh ibu. Perubahan ini terkait dengan kebutuhan yang lebih besar untuk menjamin pasokan nutrisi yang cukup bagi janin (Belo *et al.*, 2002).

Kadar kolesterol optimal pada populasi yang tidak hamil adalah <100 mg/dL. Kadar kolesterol >160 mg/dL pada populasi yang tidak hamil sudah dikategorikan sebagai kadar kolesterol LDL tinggi (NCEP, 2011). Rentang nilai LDL pada kehamilan trimester 1 adalah 60-153 mg/dL, trimester 2 adalah 77-184 mg/dL dan pada trimester terakhir berkisar 101-224 mg/dL (Ghanavati *et al.*, 2009). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rata-rata kadar kolesterol LDL pada preeklamsia adalah 232.33 mg/dL, sedangkan nilai rata-rata kadar kolesterol LDL pada ibu hamil tanpa preeklamsia adalah 175.44 mg/dL. Hasil tersebut menunjukkan bahwa kadar kolesterol LDL pada preeklamsia jauh lebih tinggi di bandingkan dengan kadar kolesterol LDL normal dari beberapa literatur, sedangkan kadar LDL pada ibu hamil tanpa preeklamsia berada pada kisaran nilai normal kolesterol LDL dalam kehamilan.

Hasil analisa uji ETA pada tabel 5.17 menunjukkan bahwa ada hubungan antara tingginya kadar kolesterol LDL dengan kejadian preeklamsia. Nilai korelasi yang di dapatkan adalah 0.884 yang berarti bahwa ada hubungan yang sangat kuat antara kolesterol LDL dengan kejadian preeklamsia. Temuan ini sejalan dengan hasil penelitian Bhat *et al.* (2018) yang mengatakan bahwa kenaikan

kadar kolesterol LDL berkorelasi dengan kejadian preeklampsia ($p<0.001$). Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa metabolisme lipid abnormal dan konsentrasi peroksida lipid tinggi yang diamati pada pre-eklampsia dapat berkontribusi terhadap stres oksidatif dan disfungsi pembuluh darah (Bhat *et al.*, 2018). Preeklampsia berhubungan dengan peningkatan trigliserida (TG) dalam kehamilan. Kadar TG dalam fraksi LDL pada preeklampsia lebih tinggi dibandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklampsia. Hipertrigliseridemia pada preeklampsia merupakan stres oksidan yang dapat mempromosikan perubahan dalam komposisi LDL yang dapat meningkatkan pembentukan LDL yang kecil dan padat (Belo, 2002).

Kolesterol LDL bukan entitas yang homogen. LDL-c mengandung partikel-partikel diskrit yang bervariasi dalam ukuran, komposisi, kepadatan dan fungsi. Partikel LDL yang berukuran lebih besar dan terapung berbeda dengan partikel yang kecil dan padat. Partikel LDL yang kecil dan padat lebih bersifat aterogenik dan lebih rentan terhadap proses oksidasi. LDL yang teroksidasi bersifat sangat aterogenik, dapat menyebabkan pembentukan sel busa dan pada akhirnya dapat mengakibatkan terjadinya disfungsi endotel. Partikel LDL teroksidasi juga dapat merusak relaksasi vaskular endothelial (Belo *et al.*, 2002). LDL pada kehamilan telah dilaporkan menjadi lipoprotein yang lebih kecil dan karenanya lebih aterogenik (Bartel *et al.*, 2012).

Level oxLDL yang bersirkulasi tergantung pada tingkat stres oksidatif dan jumlah partikel LDL. Beberapa penelitian telah menunjukkan korelasi positif yang kuat dari antara oxLDL dengan kolesterol LDL. Salah satu studi yang dilakukan pada 624 responden menunjukkan korelasi yang kuat antara kadar kolesterol LDL dengan kadar LDLox ($r=0.67$, $P<0.001$). Studi tersebut juga menyimpulkan bahwa kadar kolesterol LDL adalah salah satu penentu utama

konsentrasi oxLDL. Konsentrasi LDLox juga menunjukkan korelasi negatif dengan kadar HDL (*Timalsina et al.*, 2016). Peningkatan kadar kolesterol dalam kehamilan menyebabkan peningkatan peroksidasi lipid dan pembentukan radikal bebas (*Bhat et al.*, 2018). Hipercolesterolemia diketahui menyebabkan peroksidasi lipid yang berlebihan dan penurunan aktivitas antioksidan secara bersamaan, yang dapat menyebabkan ketidakseimbangan antara peroksidase dan antioksidan, yang menyebabkan stres oksidatif. Stres oksidatif dan peningkatan indeks aterogenik dapat menyebabkan aterogenisitas pada preeklampsia (*Pusukuru et al.*, 2017). Lipoprotein plasma yang berinteraksi dengan sel-sel endotelial pembuluh darah dan kerentanan lipid permukaannya terhadap modifikasi oksida, adalah "sensor" biologis dari stres oksidatif pada dinding arteri (*Le, 2015*). LDL sebagai pembawa kolesterol darah utama, mengandung sejumlah asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) yang merupakan substrat utama untuk peroksidasi lipid. LDL adalah target molekuler yang paling terpengaruh oleh stres oksidatif yang terkait dengan ketidakseimbangan metabolismik (hiperlipidemia, hiperglikemia, resistensi insulin). LDLox merupakan produk sampingan dari paparan LDL terhadap ROS yang ada di dalam tubuh dan memiliki peran penting dalam penyakit cardiovaskular (*Steinberg dan Witzum, 2010*). Kerentanan terhadap modifikasi oksidatif LDL sangat terkait dengan ukuran partikel dan kepadatannya. Partikel HDL yang kecil dan padat menunjukkan kepekaan yang lebih besar terhadap oksidasi daripada LDL yang berukuran lebih besar. LDL yang di temukan dalam serum ibu selama kehamilan adalah aterogenik, kecil dan padat. Preeklamsia merupakan penyakit endotel dengan keterlibatan penting dari oksidatif lipid yang dapat memediasi kerusakan (*Grataco et al., 2003*).

Oksidasi LDL terlibat dalam pengurangan bioaktifitas NO dan disfungsi endotel dengan cara mengeliminasi NO langsung. Radikal superoksida (O_2^-), diambil oleh *nitric oxide* untuk membentuk peroxynitrite (ONOO $^-$), yang dapat mengoksidasi tetrahydrobiopterin (BH4), kofaktor dalam produksi NO oleh enzim eNOS, yang mengarah pada pelepasan eNOS. ENOS yang tidak terpisahkan akan menghasilkan lebih banyak O_2^- dan mengurangi produksi NO dan mengaktifkan *vicious cycle*. Pengikatan oxLDL ke reseptor spesifik LOX-1 akan mengaktifkan NADPH oksidase pada membran sel, yang meningkatkan pembentukan ROS intraseluler. Peningkatan ROS mengaktifkan jalur pensinyalan NF- κ B peka redoks, menghasilkan: peningkatan ikatan NF- κ B dengan promotor LOX-1 dan ekspresi LOX-1, dan memperkuat penyerapan oxLDL yang dimediasi oleh LOX-1. Dengan demikian, pengikatan oxLDL pada LOX-1 memengaruhi bioaktivitas NO melalui dua mekanisme: (1) Peningkatan produksi ROS, yang bereaksi dengan NO menghasilkan ONOO $^-$ sitotoksik secara intraseluler, dan menurunkan regulasi ENOS, mengurangi ketersediaan hayati NO. (2) oxLDL, melalui reseptor LOX-1 mengaktifkan arginase II, bersaing dengan eNOS untuk substrat L-arginin, penurunan pembentukan NO dan berkontribusi terhadap disfungsi vaskular. ENOS uncoupling juga mengarah pada aktivasi p66Shc, mediator penting dari disfungsi vaskular yang diinduksi stres oksidatif, yang berkontribusi terhadap produksi berlebih ROS dari mitokondria dan atau melalui NADPH oksidase. LDL teroksidasi juga dapat meningkatkan produksi ROS melalui fosforilasi protein p66Shc pada ser36 melalui LOX-1 (Gradinaru *et al.*, 2015).

NO dan oxLDL adalah mediator biologis yang penting yang mempromosikan efek protektif versus patogen pada pembuluh darah, secara bersamaan. Dengan pengurangan produksi NO and bioavailabilitynya, oxLDL memecahkan keseimbangan dinding pembuluh darah. Secara keseluruhan, penurunan

bioavailabilitas NO disebabkan oleh efek kumulatif dari banyak faktor dan proses, di antaranya : ekspresi yang dihasilkan dari NO sintase endotel, pengurangan substrat atau kofaktor untuk eNOS, perubahan sinyal seluler, penghambatan eNOS oleh dimetil arginin, produksi NO berkurang dan degradasi NO yang di percepat oleh hiperlipidemia, chronic hypertriglyceremia, stres oksidatif dan oksidasi LDL (Borsig *et al.*, 2012).

Tabel 5.21 menunjukkan bahwa nilai Odds rasio peningkatan kadar kolesterol LDL terhadap kejadian preeklampsia adalah 4.413, ini berarti bahwa ibu hamil yang memiliki kadar kolesterol LDL tinggi memiliki resiko 4 kali lipat terkena preeklampsia di bandingkan dengan ibu hamil yang memiliki kadar kolesterol LDL rendah. Sebuah studi oleh Qiu *et al* menunjukkan bahwa wanita dengan konsentrasi oxLDL yang tinggi (≥ 50 U / L) memiliki risiko preeklampsia 2,9 kali lipat jika dibandingkan dengan wanita dengan konsentrasi oxLDL yang lebih rendah. Risiko semakin meningkat ketika para wanita juga memiliki konsentrasi TG yang meningkat (OR = 8.9)(Timalsina *et al.*, 2016). Level oxLDL yang bersirkulasi tergantung pada tingkat stres oksidatif dan jumlah partikel LDL. Beberapa penelitian telah menunjukkan korelasi positif yang kuat dari antara oxLDL dengan kolesterol LDL. Kadar kolesterol LDL adalah salah satu penentu utama konsentrasi oxLDL (Timalsina *et al.*, 2016). Hasil ini mengkonfirmasi peran stres oksidatif dalam patogenesis preeklampsia (Qiu *et al.*, 2006). Selain itu, bukti menunjukkan wanita hamil dengan konsentrasi LDL-oksidasi yang lebih tinggi juga berisiko lebih besar mengalami preeklampsia (Jin *et al.*, 2016).

Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa profil lipid ibu secara independen mempengaruhi tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik. Peningkatan kadar trigliserida juga berkontribusi pada tekanan darah sistolik dan diastolik. Lipoprotein yang kaya trigliserida dapat menyebabkan aterosklerosis pada sistem vaskular dan dapat mengakibatkan kerusakan endotel melalui mekanisme

oksidatif. Kondisi ini dapat menyebabkan gangguan pelepasan nitrat oksida, menyebabkan kurangnya vasodilatasi dan mengakibatkan hipertensi (Mulder *et al.*, 2019).

6.2 Peran kolesterol HDL terhadap preeklamsia

Tabel 5.8 menunjukkan bahwa nilai kadar HDL terbanyak pada ibu hamil dengan preeklamsia adalah <40 mg/dl, sedangkan pada ibu hamil tanpa preeklamsia adalah 41-50 mg/dl. Rata-rata kadar kolesterol HDL pada ibu hamil dengan preeklamsia adalah 39.7531 mg/dl, sedangkan rata-rata kadar kolesterol HDL pada ibu hamil tanpa preeklamsia adalah 52 mg/dl. Hasil analisa statistik pada tabel 5.14 juga menunjukkan bahwa ada perbedaan kadar kolesterol HDL pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia dengan nilai signifikansi <0.005 ($p=0.000$). Ini berarti bahwa kadar kolesterol HDL pada ibu hamil preeklamsia lebih rendah di bandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia.

Hasil ini senada dengan penelitian yang di lakukan oleh Sharam *et al* (2012) yang mengatakan bahwa kadar kolesterol HDL pada ibu hamil preeklamsia lebih rendah jika di bandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia (Sharam *et al.*, 2012). Beberapa penelitian juga mengkonfirmasi hasil yang sama (Anjum *et al.*, 2013; Gohil *et al.*, 2011; Jammalamadaga *et al.*, 2017). Telah di sebutkan sebelumnya bahwa parameter lipid termasuk kolesterol HDL meningkat selama kehamilan, terutama pada trimester 2 dan 3 ((Bartels dan O'Donoghue 2011). Kadar HDL berkisar antara 0,9 hingga 3,69 mmol/L selama kehamilan (Barter *et al.*, 2004). Nilai HDL tetap pada level yang disarankan sepanjang kehamilan, dengan level tertinggi ditemukan pada trimester ke-2. Pada penelitian di sebutkan bahwa kadar kolesterol HDL pada kehamilan normal berada dalam kisaran orang dewasa normal (Bartel *et al.*, 2012).

Pada preeklamsia terjadi peningkatan kadar kolesterol LDL, peningkatan triglycerida dan penurunan kadar kolesterol HDL. Peningkatan kadar triglycerida berperan untuk menurunkan kolesterol HDL. Partikel HDL membawa kolesterol dari jaringan periferal ke hati. Gangguan pengangkutan kolesterol dari jaringan perifer ke organ target dapat menyebabkan penurunan kolesterol HDL dalam serum. Menurut Perirado, dkk. Ada korelasi langsung antara jaringan lipoprotein lipase adiposa dengan aktivitas kolesterol HDL plasma. Hubungan langsung ini mungkin bertanggung jawab atas kadar kolesterol HDL yang rendah (Aziz and Mahboob, 2007)

Tabel 5.18 menunjukkan hasil analisa korelasi antara kadar kolesterol HDL dengan kejadian preeklamsia menggunakan ETA analyse. Nilai korelasi yang dihasilkan adalah -0.785 yang berarti bahwa ada korelasi yang kuat antara kadar kolesterol HDL dengan kejadian preeklamsia. Hasil ini senada dengan penelitian yang dilakukan oleh Echevarria *et al* (2019) yang mengatakan bahwa kadar kolesterol LDL yang tinggi dan kadar kolesterol HDL yang rendah mempromosikan stres oksidatif dan disfungsi endotel pada preeklampsia (Echeverria *et al.*, 2019).

HDL memiliki beberapa fungsi, salah satunya adalah fungsi perbaikan endotel, vasodilatasi dan anti apoptosis endoteliun. Fungsi utama HDL adalah untuk melindungi fungsi dan integritas dari endoteliun. Penurunan konsentrasi cholesterol HDL terkait dengan disfungsi endotel. HDL cenderung meningkatkan jumlah sel progenitor dalam kompartemen serum dan di daerah dengan cedera endotel, sehingga dapat merangsang reparasi langsung endoteliun. Salah satu aspek yang sangat penting adalah kemampuan HDL mempromosikan vasodilatasi. HDL mengikat apo A-I dari Reseptor SR-BI dan ini mengaktifkan eNOS (*endothelial nitric oxide synthase*) dalam jaringan endoteliun. Kehadiran apo A-I memungkinkan eNOS untuk berpasangan dengan reseptor SR-BI. Selain

itu, HDL juga berkontribusi terhadap vasodilasi dengan cara SR-BI menginduksi ekspresi siklooksigenase 2 dan produksi prostasiklin (PGI2) oleh endotelial sel. Selain fungsi vasodilasinya, PGI2 juga menghambat agregasi trombotik. HDL dapat menghambat apoptosis sel endotel yang diinduksi oleh LDL teroksidasi dan TNF- α . Mungkin, efek antiapoptotik HDL ini dikarenakan sphingolipids dan apo A-I, menghambat pembentukan reaktif oksigen spesies (ROS) intraselular, apoptosis jalur mitokondria, dan apoptosis jalur independen-caspase (Tran-Dinh *et al.*, 2013).

Selain fungsi perbaikan endotel, HDL juga memiliki fungsi sebagai antioksidan, anti inflamasi dan anti trombotik. Salah satu efek antioksidan HDL adalah menghambat produksi fosfolipid teroksidasi dalam LDL. Apo A-I mampu menghilangkan fosfolipid teroksidasi dari LDL teroksidasi dan sel-sel yang mengikat molekul-molekul ini, dan membentuk fosfolipid aktif secara biologis dalam LDL. Enzim antioksidan hadir dalam HDL fraction, seperti paraoxonase 1 (PON1) dan PAF-AH (*platelet activating factor acetylhydrolase*) dan mengaktifkan faktor *acetylhydrolase* yang dapat mengkatalisis hidrolisis fosfolipid teroksidasi proinflamasi, dan berkumpul ke dalam aktivitas antioksidan HDL. Transporter PON1 terbaik adalah partikel HDL kecil yang terkandung dalam subfraction HDL3. HDL seharusnya mentransfer PON1 ke jaringan (Deakin *et al.*, 2011), sehingga tindakan itu memungkinkan PON1 menghambat oksidasi lipid, menunda agregasi dan formasi LDL teroksidasi, dan mencegah akumulasi peroksida lipid dalam lipoprotein ini. Enzim ini juga mempromosikan pemecahan lipid teroksidasi dalam LDL teroksidasi, mengurangi sintesis kolesterol, menurunkan penumpukan LDL teroksidasi di makrofag, menstimulasi kolesterol HDL-mediated efflux dari makrofag, dan menekan diferensiasi monosit menjadi makrofag (Precourt *et al.*, 2011).

HDL memiliki aktivitas antiinflamasi yang dapat memberikan perlindungan terhadap penyakit kardiovaskular. HDL dapat menyehatkan fungsi endotel pada individu yang sehat dan dapat mengurangi ekspresi molekul proinflamasi. Efek ini dikaitkan dengan sphingosine 1 fosfat (S1P), yang merupakan bagian dari Lipid HDL, atau sama dengan protein yang terkait dengannya HDL, seperti apoA-I, PON1, atau clusterin (Riwanto *et al.*, 2013). HDL melemahkan aktivasi monosit/makrofag dan neutrofil, dan menghambat hubungan antara mikropartikel sel T dan monosit, sehingga mengurangi produksi sitokin proinflamasi. HDL juga meningkatkan produksi sitokin antiinflamasi IL-10, yang penting dalam perlindungan terhadap pengembangan lesi aterosklerotik lanjut. HDL juga menghambat superexpression ICAM-1 dan VCAM-1 yang diinduksi oleh LDL teroksidasi pada permukaan endotel sel. Ini berkontribusi untuk mengurangi ikatan leukosit dan infiltrasi, dan produksi radikal bebas (Mineo dan Shaul, 2012). Sedangkan fungsi anti trombotik HDL dengan cara mengurangi ekspresi molekul adhesi pada permukaan endotel dan memodulasi aliran darah dengan mempengaruhi produksi NO (Ossoli *et al.*, 2016). HDL juga menghambat aktivasi trombosit. Apolipoprotein apo E yang ada dalam HDL dapat menginduksi produksi NO oleh trombosit, dan ini menghambat aktivasi trombosit (Brodde *et al.*, 2011).

Beberapa penulis mengatakan bahwa partikel HDL-c rentan terhadap lipid dan protein teroksidasi, yang mengubah struktur mereka menjadi partikel “disfungsional HDL” (Riwanto dan Landmesser, 2013). HDL disfungsional kehilangan perlindungan efek vaskularnya dan akibatnya fungsi jaringan endotel menjadi terganggu. HDL disfungsional tidak merangsang pelepasan NO dan bahkan menghambat pelepasan NO dengan menghambat aktivasi eNOS. Akhirnya, HDL disfungsional kehilangan antiapoptotiknya efek pada sel-sel endotel sehingga megakibatkan disfungsi endotel (Maranhão *et al.*, 2018).

Tabel 5.21 menunjukkan bahwa nilai odd rasio penurunan kadar kolesterol HDL terhadap kejadian preeklamsia adalah 4,564 yang berarti bahwa ibu hamil yang memiliki kadar kolesterol rendah memiliki resiko 4 kali lipat terkena preeklamsia di bandingkan dengan ibu hamil yang memiliki kadar kolesterol HDL normal. Hal ini sesuai dengan penelitian Jin *et al.* (2016) yang mengatakan bahwa kadar HDL-C ibu yang relatif rendah selama kehamilan secara bermakna dikaitkan dengan peningkatan risiko preeklamsia dan resiko komplikasi lainnya (misalnya gestasional diabetes mellitus dan makrosomia), sedangkan HDL-C yang relatif tinggi merupakan faktor pelindung bagi keduanya (Jin *et al.*, 2016).

Penelitian lain juga menyebutkan bahwa kadar trigliserida yang tinggi dan kadar HDLc yang rendah secara independen terkait dengan kejadian preeklamsia dan memiliki nilai odds rasio 1,61 (95% CI 1,29-2,01) setelah disesuaikan dengan usia ibu, berat badan, tekanan darah, aborsi berulang, perawatan kesuburan dan glukosa puasa. Ada interaksi antara efek HDLc \leq 50 mg / dL dan trigliserida \geq 150 mg / dL pada kejadian preeklamsia dengan OR 2,69 (95% CI 1,73-4,19) (Baumfeld *et al.*, 2015).

Ibu hamil dengan kadar HDLc rendah memiliki resiko untuk terjadi preeklamsia sebesar 14,5% di bandingkan dengan ibu hamil dengan kadar HDLc yang tinggi, yaitu sebesar 10,7%. Resiko ini akan semakin meningkat jika kadar kolesterol HDL yang rendah di ikuti oleh kadar trigliserida yang tinggi yaitu sebesar 24,7% di bandingkan dengan ibu hamil yang memiliki kadar trigliserida rendah dan kadar kolesterol HDL tinggi yang hanya sebesar 9,1% (Baumfeld *et al.*, 2015).

Kadar kolesterol HDL yang rendah merupakan bagian dari sindrom metabolismik yang biasanya mendahului timbulnya preeklamsia. Risiko komplikasi kehamilan yang terkait dengan rendahnya kadar HDL mungkin merupakan

manifestasi dari sindrom metabolismik kehamilan yang dapat menimbulkan komplikasi dalam kehamilan, termasuk preeklamsia (Baumfeld *et al.*, 2015). Pada kehamilan, konsentrasi HDL-c plasma mulai meningkat pada usia kehamilan 10 minggu dan memuncak pada usia kehamilan 20 minggu. Peningkatan awal konsentrasi HDL-c plasma terjadi sekitar waktu pembentukan sirkulasi fetoplasenta yang menghasilkan stres oksidatif. Diperkirakan bahwa peningkatan konsentrasi HDL-c berfungsi untuk melindungi lapisan endotelium pembuluh darah ibu. Pada ibu hamil dengan preeklamsia kenaikan konsentrasi kolesterol HDL ini tidak terjadi dengan baik (Adank *et al.*, 2019).

6.3 Peran rasio kolesterol LDL/HDL terhadap preeklamsia

Dari tabel 5.9 dapat diketahui bahwa seluruh ibu hamil preeklamsia memiliki rasio kolesterol LDL/HDL >3 , sedangkan pada ibu hamil tanpa preeklamsia terdapat 21 orang yang memiliki rasio kolesterol LDL/HDL >3 . Rata-rata rasio kolesterol LDL/HDL pada ibu hamil preeklamsia adalah 5.95, sedangkan pada ibu hamil tanpa preeklamsia adalah 3.28. Hasil analisa statistik pada tabel 5.15 menunjukkan bahwa ada perbedaan rasio kolesterol LDL/HDL pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia dengan nilai signifikansi <0.005 ($p=0.000$) yang berarti bahwa rasio kolesterol LDL/HDL pada ibu hamil dengan preeklamsia lebih tinggi jika dibandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia. Hal ini senada dengan penelitian yang dilakukan Gohil *et al* (2011) yang mengatakan bahwa ibu hamil dengan preeklamsia memiliki rasio LDL/HDL 15.5% lebih tinggi di bandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia (Gohil *et al.*, 2011). Anjum *et al* (2013) juga mengatakan bahwa rasio kolesterol LDL/HDL pada ibu hamil preeklamsia lebih tinggi di bandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia (Anjum *et al.*, 2013).

Nilai rasio kolesterol LDL/HDL dapat diperoleh dari hasil kadar kolesterol LDL yang dibagi dengan kadar kolesterol HDL. Nilai normal rasio LDL/HDL pada

wanita adalah <2.5 dan mulai memiliki resiko penyakit cardiovascular jika rasio kolesterol LDL/HDL >3 (Pinto *et al.*, 2009). Pada preeklamsia terjadi peningkatan kadar kolesterol LDL dan penurunan kadar kolesterol HDL yang menyebabkan rasio kolesterol LDL/HDL lebih tinggi dibandingkan dengan kehamilan tanpa preeklamsia (Hobiel dan Tadros, 2018). Rasio total kolesterol / lipoprotein densitas tinggi (TC / HDL) dan rasio LDL / HDL adalah dua komponen penting dan merupakan indikator risiko vaskular. Peningkatan konsentrasi kolesterol total, khususnya kolesterol LDL, adalah penanda lipid aterogenik, sedangkan penurunan konsentrasi kolesterol HDL berkorelasi dengan berbagai faktor risiko, termasuk komponen sindrom metabolik, dan mungkin preeklamsia. Pada penelitian ini di temukan lebih dari 48% ibu hamil dengan preeklamsia memiliki rasio kolesterol LDL/HDL >3.0 , dan ini sesuai dengan teori yang menyebutkan ambang resiko tinggi terjadi gangguan preeklamsia jika rasio LDL/HDL >3.0 (Hobiel dan Tadros, 2018).

Hasil pada tabel 5.19 menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara rasio kolesterol LDL/HDL dengan kejadian preeklamsia. Dari uji Eta di dapatkan nilai korelasi antara rasio kolesterol LDL/HDL adalah 0.881 yang berarti bahwa ada korelasi yang kuat antara rasio kolesterol LDL/HDL dengan kejadian preeklamsia. Hasil ini senada dengan penelitian yang dilakukan Gohil *et al.* (2011) yang menyebutkan bahwa tingginya rasio kolesterol LDL/HDL berkorelasi dengan tingginya resiko untuk terjadi preeklamsia (Gohil *et al.*, 2011).

Rasio kolesterol LDL/HDL tampaknya sama bermanfaatnya dengan rasio kolesterol total / HDL. Kesamaan mereka dapat dijelaskan oleh fakta bahwa sekitar dua pertiga dari kolesterol plasma ditemukan dalam LDL dan, sehingga kadar kolesterol total dan kolesterol LDL terkait erat. Seperti rasio kolesterol total / HDL, kolesterol LDL/HDL mungkin memiliki daya prediksier lebih jika trigliseridemia diperhitungkan (Kunutsor *et al.*, 2017).

Peningkatan rasio kolesterol LDL/HDL dapat meningkatkan resiko terjadinya penyakit kardiovaskular, apalagi jika bersamaan dengan peningkatan kolesterol total dan trigliserida. Ibu hamil dengan rasio kolesterol total/HDL dan rasio kolesterol LDL/HDL yang tinggi memiliki risiko kardiovaskular yang lebih besar karena ketidakseimbangan antara kolesterol yang bersifat aterogenik dan lipoprotein pelindung. Ini mungkin karena peningkatan komponen aterogenik yang terkandung dalam pembilang, penurunan sifat anti-aterosklerotik penyebut, atau keduanya. Beberapa penelitian telah menghitung rasio terbalik, yaitu HDL/kolesterol total dan kolesterol HDL/LDL. Meskipun nilai prediksi mereka identik tetapi dalam urutan yang berlawanan, beberapa penulis menyarankan mereka lebih jelas menyatakan proporsi kolesterol HDL (pelindung) dibandingkan dengan yang lain (Kunutsor *et al.*, 2017).

Tabel 5.21 menunjukkan bahwa nilai odd rasio untuk peningkatan rasio kolesterol LDL/HDL adalah 5.894 yang berarti bahwa ibu hamil yang memiliki rasio kolesterol LDL/HDL yang tinggi memiliki 5 kali lipat risiko terkena preeklamsia di bandingkan dengan ibu hamil yang memiliki rasio kolesterol LDL/HDL normal. Penemuan ini senada dengan hasil studi yang dilakukan oleh Enquobahrie *et al* (2004) yang mengatakan bahwa rasio kolesterol LDL/HDL 1.21–1.60 memiliki nilai odd rasio 2.67 (0.70–10.23), sedangkan ibu hamil yang memiliki rasio kolesterol LDL/HDL >1.60 memiliki nilai odd rasio 5.50 (1.58–19.12). Studi ini mencatat bahwa risiko preeklamsia meningkat dengan meningkatnya rasio ($P < .001$).

Setelah memperhitungkan beberapa faktor perancu, wanita dengan nilai rasio tertinggi (nilai tertile atas 1.60) mengalami peningkatan risiko preeklampsia hampir 4 kali lipat (OR 3,98, 95% CI 1,44 hingga 10,94) dibandingkan dengan wanita yang nilai rasionya 1.21 (tertile rendah) (Ramesh *et al.*, 2014).

Rasio LDL / HDL adalah indeks risiko kardiovaskular. Nilai rasio kolesterol LDL/HDL yang tinggi menunjukkan status risiko kardiovaskular yang tinggi juga.

Telah di sebutkan dalam beberapa penelitian bahwa ibu hamil preeklamsia memiliki rasio LDL / HDL yang lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan mereka yang hamil normal (Udenze *et al.*, 2016).

6.4 Peran Asymmetric dimetilarginin (ADMA) terhadap preeklamsia

Dari tabel 5.10 di dapatkan data bahwa kadar ADMA terbanyak pada preeklamsia adalah >160 ng/mL, sedangkan pada ibu hamil tanpa preeklamsia kadar ADMA terbanyak adalah 80-160 ng/mL. Pada tabel 5.16 juga di sebutkan bahwa rata-rata kadar ADMA pada preeklamsia adalah 261.61 ng/mL, sedangkan pada rata-rata kadar ADMA pada ibu hamil tanpa preeklamsia adalah 142.67 ng/mL. Hasil analisa bivariat pada tabel 5.16 menunjukkan bahwa ada perbedaan kadar ADMA pada preeklamsia di bandingkan dengan kadar ADMA pada ibu hamil tanpa preeklamsia dengan nilai signifikansi >0.05 ($p=0.000$). hasil penelitian ini menyebutkan bahwa kadar ADMA pada ibu hamil preeklamsia lebih tinggi di bandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia.

Konsentrasi ADMA meningkat pada wanita dengan pre-eklampsia. Hal ini konsisten dengan 4 penelitian sebelumnya. konsentrasi ADMA berada dalam kisaran 0,23-1,90 nmol pada wanita dengan pre-eklampsia dan 0,21-0,80 nmol pada wanita tanpa pre-eklampsia. Nilai-nilai ini sebanding dengan nilai-nilai yang dilaporkan dalam sepuluh studi yang menganalisis konsentrasi ADMA pada wanita dengan dan tanpa pre-eklampsia antara minggu ke 24 dan 40 usia kehamilan (Alarcon *et al.*, 2015).

Selama kehamilan normal, kadar ADMA dalam plasma ibu lebih rendah daripada pada wanita yang tidak hamil. Dalam beberapa tahun terakhir, beberapa penelitian telah mengkonfirmasi bahwa konsentrasi plasma ADMA secara signifikan lebih tinggi pada wanita preeklamsia trimester 3 dibandingkan

dengan wanita hamil trimester ketiga yang normal, bahkan sebelum manifestasi klinis. Level ADMA dapat menjadi prediktor penyakit preeklamsia dan dapat digunakan untuk memantau tekanan darah dan pergembangan penyakit (Zheng *et al.*, 2016). Mekanisme patofisiologis yang mendasari peningkatan kadar ADMA dalam preeklamsia tidak begitu jelas. Iskemia plasenta dan hipoksia yang terjadi pada preeklamsia mungkin mengeluarkan lebih banyak ADMA ke dalam sirkulasi perifer ibu untuk mempengaruhi fungsi endotel, sehingga menyebabkan hipertensi, proteinuria, dan manifestasi klinis lainnya. Telah diketahui secara umum bahwa pada kehamilan normal, plasenta mengekspresikan kadar DDAH yang tinggi, terutama subtipen DDAH2, yang dianggap sebagai enzim katabolik terpenting yang membersihkan ADMA dalam plasenta dan memastikan konsentrasi rendah dalam sirkulasi perifer ibu (Zheng *et al.*, 2016).

Anderssohn *et al* (2010) menemukan bahwa pada preeklamsia terdapat ekspresi dan aktivitas DDAH2 dalam plasenta yang mengarah pada akumulasi ADMA di daerah plasenta dan selanjutnya dalam sirkulasi ibu, menyebabkan disfungsi endotel. Jalur DDAH-ADMA-NOS-NO dapat memainkan peran vital dalam patogenesis preeklamsia (Zheng *et al.*, 2016). Zheng *et al* juga mengungkapkan prostaglandin(Pg) mungkin berperan dalam regulasi ADMA melalui efek antagonis pada estrogen. Peningkatan Pg / E2 ratios berkorelasi positif dengan ADMA, menunjukkan bahwa ketidakseimbangan dalam tingkat E2 dan Pg dapat melemahkan penghambatan E2 pada kelebihan ADMA dan meningkatkan level ADMA (Zheng *et al.*, 2016).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa tingkat ADMA menurun pada wanita hamil dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil, dan secara bertahap meningkat melalui usia kehamilan, sejajar dengan variasi dalam tekanan darah

selama kehamilan. Ini mungkin menunjukkan peran fisiologis ADMA dalam kehamilan (Maruta *et al.*, 2017).

Tabel 5.20 menunjukkan adanya korelasi antara peningkatan kadar ADMA dengan kejadian preeklamsia. Hasil analisis dengan menggunakan uji Eta di dapatkan nilai 0.984 yang berarti bahwa ada korelasi yang kuat antara peningkatan kadar ADMA dengan kejadian preeklamsia. Hasil ini senada dengan penelitian yang di lakukan oleh Sawidis *et al* (2011) yang menyebutkan bahwa ada korelasi antara kadar ADMA dengan kejadian preeklamsia (Sawidis *et al.*, 2011)

Pada kehamilan yang sehat, kadar ADMA ibu rendah sampai dengan 24 minggu kehamilan sebelum naik ke kondisi pra pregnancy. Perubahan ini mencerminkan perubahan pada awal kehamilan sehingga meningkatkan tonus pembuluh darah dan menurunkan tekanan darah ibu selama kehamilan normal. DDAH II banyak diekspresikan dalam plasenta, dan proses turn over protein lebih tinggi untuk pertumbuhan unit fetoplasenta, sehingga produksi

ADMA juga meningkat. Pada preeklamsia terjadi stres oksidatif dan telah ada bukti bahwa DDAH berperan dalam proses inaktivasi oksidatif. Penurunan DDAH dapat mengarah ke disfungsi endotel sistemik (Alpoim *et al.*, 2013). Tingkat ADMA yang tinggi bisa mempengaruhi angiogenesis, karena aktivitas faktor pertumbuhan seperti vaskular endothelial growth factor (VEGF), faktor pertumbuhan plasenta dan faktor pertumbuhan fibroblast dimediasi oleh mekanisme NO-dependent (Alpoim *et al.*, 2013).

Konsentrasi ADMA ibu meningkat telah ditemukan sebelum gejala klinis preeklamsia, hal ini menyarankan bahwa ADMA dapat memiliki peran dalam patogenesia preeklampsia (Braekke *et al.*, 2009). Asimetris dimethylarginine (ADMA) adalah inhibitor endogen alami oksida nitrat sintase (eNOS). ADMA

mengurangi produksi NO dan akibatnya bisa menyebabkan disfungsi endotel dan kejadian kardiovaskular (Sibal *et al.*, 2010). Fungsi biologis utama ADMA adalah penghambatan NOS. Tingkat ADMA secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang menderita PE (Németh *et al.*, 2018). Konsentrasi plasma ADMA yang meningkat ditafsirkan sebagai pertahanan yang ekstrim terhadap peningkatan aktivitas NOS. ADMA dapat menghambat aktivitas eNOS melalui eNOS uncoupling dan mengurangi serapan l-arginine ke dalam sel-sel endotel. Kedua perubahan tersebut mengurangi generasi NO yang diinduksi eNOS. Selanjutnya, peningkatan ADMA plasmatic dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif dan disfungsi endotel. Pelepasan ini mungkin memainkan peran penting dalam patogenesis penyakit kardiovaskular seperti hipertensi, serta dalam patogenesis preeklamsia dengan disfungsi endotel (Marin dan Manes, 2011).

LDL teroksidasi dapat mengurangi aktivitas DDAH dalam sel endotel arteri umbilikalis pada manusia dan menghasilkan peningkatan ADMA. Apalagi, E2 dapat membalikkan efek LDL teroksidasi dengan bekerja pada reseptor estrogen- α , sehingga aktivitas DDAH pulih dengan penurunan level ADMA. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dalam kasus-kasus patologis tertentu yang tandai dengan peningkatan kadar ADMA, estrogen dapat melindungi endoteliun dengan cara menahan aktivitas DDAH sehingga ADMA dapat terdegradasi dan dengan demikian memulihkan fungsi NO dalam sel endotel pembuluh darah (Zheng *et al.*, 2016).

Wanita yang menderita preeklamsia memiliki aliran arteri brakialis yang lebih rendah jika dibandingkan dengan kehamilan normal. Kadar ADMA yang tinggi dapat menimbulkan gangguan perfusi plasenta dan mengakibatkan tingginya resistensi sirkulasi plasenta. Kondisi ini dapat mengakibatkan gangguan fungsi endotel yang merupakan awal patogenesis terjadinya

preeklamsia. ADMA disarankan untuk berperan dalam patogenesis preeklampsia (Boger *et al.*, 2010).

Tabel 5.21 menunjukkan bahwa odd rasio kadar ADMA terhadap kejadian preeklampsia adalah sebesar 8.930, yang berarti bahwa ibu hamil yang memiliki kadar ADMA tinggi memiliki risiko 8 kali lipat terkena preeklampsia bandingkan dengan ibu hamil yang memiliki kadar ADMA normal.

Peningkatan konsentrasi asimetris dimethylarginine (ADMA), inhibitor endogen nitrat oksida (NO) synthase, merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular dan berhubungan dengan peradangan, resistensi insulin, dan dislipidemia (Myersa, 2017). Yuan *et al* (2017) menemukan bahwa tingkat sirkulasi ADMA sebelum diagnosis klinis preeklampsia secara signifikan lebih tinggi pada wanita hamil yang kemudian mengembangkan preeklampsia dibandingkan dengan yang tidak. hasil ini menunjukkan bahwa ADMA yang bersirkulasi meningkat sebelum timbulnya penyakit pada wanita yang kemudian mengalami preeklampsia, dan peningkatan ADMA lebih luar biasa setelah 20 minggu GA (Yuan *et al.*, 2017).

Asymmetric dimethylarginine (ADMA) adalah agonis kompetitif *L-arginine*, yang prekursor sintesis nitrat oksida. ADMA berfungsi sebagai inhibitor sintetik nitrat oksida yang menghasilkan penurunan produksi NO dan peningkatan pembentukan superoksida (Jeyabalan, 2013). Konsentrasi ADMA lebih rendah pada kehamilan tanpa preeklampsia dibandingkan dengan pasien dengan preeklampsia, hal ini menunjukkan bahwa disfungsi endotelial bertanggung jawab atas kejadian preeklampsia. Peningkatan konsentrasi ADMA dapat mendahului manifestasi klinis preeklampsia (Meng *et al.*, 2017).

Hasil analisa data pada tabel 5.20 menunjukkan bahwa kadar LDL berkorelasi positif kuat dengan kadar ADMA, ini berarti bahwa semakin tinggi kadar LDL maka kadar ADMA akan semakin meningkat. Mekanisme dari

fenomena ini tidaklah jelas, namun ada kemungkinan bahwa LDLc meningkatkan ekspresi protein prekursor ADMA dan sekaligus mengurangi aktivitas DDAH. Pasien dengan hipercolesterolemia menunjukkan fungsi endotel yang abnormal. Oksidasi LDL secara *in vitro* telah terbukti meningkatkan jumlah ADMA yang dilepaskan oleh sel endoteluler serta mengurangi ketersediaan NO dalam medium kultur karena penurunan aktivitas DDAH. Peningkatan ADMA telah diamati pada sel-sel endotel pasien hipercolesterolemia (Marin dan Manes, 2011). Saat ini pengukuran kadar ADMA belum dapat di lakukan oleh semua fasilitas di kesehatan di Indonesia, namun hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar kolesterol LDL yang tinggi berkorelasi positif dengan kadar ADMA.

6.5 Impilikasi hasil penelitian

Sampai saat ini banyak penelitian yang menggunakan biomarker sebagai sarana deteksi dini preeklamsia, namun sebagian besar pemeriksaan biomarker tersebut belum tersedia di Indonesia dan biayanya sangat tinggi. Pemeriksaan profil lipid dapat di gunakan sebagai sarana deteksi dini preeklamsia yang murah, mudah dan dapat di lakukan oleh semua sarana laboratorium di Indonesia, namun pemeriksaan profil lipid sampai sekarang masih belum di gunakan secara umum untuk skreening preeklamsia, padahal beberapa penelitian telah mengkonfirmasi bahwa profil lipid dapat di gunakan sebagai sarana skreening yang penting.

Tingginya angka kematian ibu akibat preeklamsia dan eklamsia sebagian besar di akibatkan oleh kurangnya pengetahuan tenaga kesehatan (terutama bidan) tentang metode skreening yang tepat untuk mendeteksi kondisi preeklamsia sedini mungkin. Hasil penelitian ini di harapkan mampu memberikan referensi bagi tenaga kesehatan tentang penggunaan pemeriksaan profil lipid (terutama kadar kolesterol LDL, kolesterol HDL dan rasio kolesterol LDL/HDL) sebagai sarana skreening yang murah dan mudah untuk mendeteksi resiko ibu

hamil menderita preeklamsia. Selain itu, di harapkan penelitian ini dapat memberikan referensi tentang rentang nilai kadar kolesterol LDL, kolesterol HDL dan rasio kolesterol LDL/HDL normal dan kadar ADMA terutama pada ibu hamil trimester 3 dan mendapatkan referensi tentang besarnya faktor resiko tingginya kadar kolesterol LDL, rasio kolesterol LDL/HDL dan kadar ADMA serta rendahnya kadar kolesterol HDL terhadap kejadian preeklamsia.

6.6 Keterbatasan penelitian

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu :

- a. Penentuan BMI sebelum hamil hanya dilakukan dengan melihat catatan buku ibu hamil yang terkadang isinya kurang lengkap. Jika catatan pada buku ibu hamil kurang lengkap, penentuan berat badan dilakukan dengan melakukan anamnesa saja, sehingga rentan terjadi bias
- b. Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional, sehingga faktor heterogenitas harus di pertimbangkan ketika menafsirkan hasil. Pengaruh faktor-faktor lain seperti penggunaan obat-obatan, faktor makanan (diet tinggi kolesterol), stres, hipercolesterolemia sebelum hamil, penyakit sistemik lupus eritematosus, dan kondisi kelainan genetik pada reseptor LDL dan HDL yang dapat mempengaruhi kadar kolesterol dan kadar ADMA tidak dapat peneliti kendalikan seluruhnya, sehingga memungkinkan terjadinya bias.
- c. Penelitian ini dilakukan pada usia kehamilan >34 minggu (preeklamsia late onset), sehingga hasilnya tidak dapat digunakan sebagai acuan dalam melakukan skreening faktor resiko preeklamsia yang berhubungan dengan profil lipid dan kadar ADMA pada awal kehamilan.
- d. Penelitian ini menggunakan desain case control, sehingga tidak bisa menjelaskan secara pasti apakah peningkatan kadar kolesterol LDL, penurunan kadar kolesterol HDL, peningkatan rasio LDL/HDL dan peningkatan kadar ADMA berpengaruh terhadap kejadian preeklamsia.

- BAB 7**
- ## KESIMPULAN DAN SARAN
- 7.1 Kesimpulan**
- 7.1.1 Kadar kolesterol LDL pada ibu hamil preeklamsia lebih tinggi dibandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia
- 7.1.2 Kadar kolesterol HDL pada ibu hamil preeklamsia lebih rendah dibandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia
- 7.1.3 Rasio Kolesterol LDL/HDL pada ibu hamil preeklamsia lebih tinggi dibandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia
- 7.1.4 Kadar ADMA pada ibu hamil preeklamsia lebih tinggi dibandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklamsia
- 7.1.5 Kadar kolesterol LDL tinggi berkorelasi positif dengan kejadian preeklamsia
- 7.1.6 Kadar kolesterol HDL tinggi berkorelasi negatif dengan kejadian preeklamsia
- 7.1.7 Rasio kolesterol LDL/HDL tinggi berkorelasi positif dengan kejadian preeklamsia
- 7.1.8 Kadar ADMA tinggi berkorelasi positif dengan kejadian preeklamsia
- 7.1.9 Kadar kolesterol LDL tinggi berkorelasi positif dengan kadar ADMA
- 7.1.10 Ibu hamil dengan kadar kolesterol LDL tinggi ($>190 \text{ mg/dL}$) meningkatkan resiko 4,4 kali lipat untuk menderita preeklamsia dibandingkan dengan ibu hamil yang memiliki kadar kolesterol LDL rendah ($<190 \text{ mg/dL}$)
- 7.1.11 Ibu hamil dengan kadar kolesterol HDL tinggi ($>40 \text{ mg/dL}$) dapat menurunkan resiko 4,5 kali lipat untuk menderita preeklamsia dibandingkan dengan ibu hamil yang memiliki kadar kolesterol HDL rendah ($<40 \text{ mg/dL}$)

7.1.12 Ibu hamil dengan rasio kolesterol LDL/HDL tinggi (>3) dapat

meningkatkan resiko 5.8 kali lipat untuk menderita preeklamsia di bandingkan dengan ibu hamil yang memiliki rasio kolesterol LDL/HDL rendah (<3)

7.1.13 Ibu hamil dengan kadar ADMA tinggi ($>160 \text{ ng/mL}$) dapat meningkatkan resiko 8.9 kali lipat untuk menderita preeklamsia di bandingkan dengan ibu hamil yang memiliki kadar ADMA rendah ($<160 \text{ ng/mL}$)

7.2 Saran

7.2.1 Untuk tenaga kesehatan terutama bidan

Perlu kewaspadaan yang tinggi dalam melakukan pemeriksaan antenatal bagi pasien yang memiliki risiko tinggi untuk terjadi preeklamsia, terutama bagi ibu hamil yang memiliki kadar kolesterol LDL tinggi ($>190 \text{ mg/dL}$), kadar kolesterol HDL yang rendah ($<40 \text{ mg/dL}$), rasio kolesterol LDL/HDL tinggi (>3) dan kadar ADMA yang tinggi ($>160 \text{ ng/mL}$) sebelum hamil dan selama kehamilan.

7.2.2 Untuk pasien dan keluarga

Perlu adanya upaya pemberian edukasi terus menerus kepada pasien dan keluarga mengenai resiko terjadinya preeklamsia pada ibu hamil yang memiliki kadar kolesterol LDL tinggi ($>190 \text{ mg/dL}$), kadar kolesterol HDL rendah ($<40 \text{ mg/dL}$) dan rasio LDL/HDL tinggi (>3).

7.2.3 Untuk penelitian selanjutnya

1. Penelitian kohort tentang profil lipid dan kadar ADMA yang dilakukan sejak sebelum kehamilan untuk menentukan apakah kadar kolesterol LDL, kadar kolesterol HDL, rasio kolesterol LDL/HDL dan kadar ADMA benar-benar merupakan faktor resiko yang berperan untuk terjadinya preeklamsia

2. Penelitian tentang kadar kolesterol LDL, kolesterol HDL, rasio kolesterol LDL/HDL dan kadar ADMA pada preeklamsia *early onset*.
3. Penelitian yang memperhatikan faktor-faktor lain yang berperan pada kejadian preeklamsia tetapi tidak di lakukan pada penelitian ini, misalnya faktor makanan, stres, hiperkolesterolemia sebelum hamil, penyakit sistemik lupus eritematosus, dan kondisi kelainan pada reseptor LDL dan HDL yang mempengaruhi kadar kolesterol dan kadar ADMA.



DAFTAR PUSTAKA

- Abbassi-Ghanavati, M., Greer, L.G. and Cunningham, F.G., 2009. A Reference Table for Clinicians. *Obstetrics & Gynecology*, **114**(6): pp.1326–1331.
- Aghade, S.M., Bavikar, J.S., Aseagonkar, S.B., 2017. Assesment of lipoprotein (a) and lipid profile pattern in patients of Preeclampsia, *International journal of clinical biochemistry and research*. **4**(4):383-386.
- Agudelo, A.C., Romero, R., Lindheimer, M.D., 2009. *Metabolic syndrome in preeclampsia in : Lindheimer MD, Robert JM, Cunningham FG, 2009. Chelseys Hypertensive in pregnancy 3rd ed.* Academic press, chapter 11.p. 189-201.
- Alarcón, L.M. et al., 2015. Serial determinations of asymmetric dimethylarginine and homocysteine during pregnancy to predict pre-eclampsia: A longitudinal study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **122**(12): pp.1586–1592.
- Alpoim, P.M., Godoi, L.C., Freitas, L.G., Gomes, K.B., Dusse, L.M., 2013. Assessment of L-arginine asymmetric 1 dimethyl (ADMA) in early-onset and late-onset (severe) preeclampsia, *Nitric Oxide - Biology and Chemistry*. **33**(2013): 81-82.
- American College of Obstetricians and Gynecologist, 2013. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy, *Obstetrics & Gynecology*. **122**(5):1122-31.
- Anderssohn, M., Schwedhelm, E., Lüneburg, Ramachandran, S., Vasan, R.S., Böger, R.H., 2010. Asymmetric dimethylarginine as a mediator of vascular dysfunction and a marker of cardiovascular disease and mortality: an intriguing interaction with diabetes mellitus, *Diabetes and Vascular Disease Research*. **10**(7):105-18.
- Anjum, R., Zahra, N., Rehman, K., Alam, R., Parveen, A., Tariq, M., Hamid, A., Muhammad, S., 2013. Comparative Analysis of Serum Lipid Profile between Normotensive and Hypertensive Pakistani Pregnant Women. *Journal of Molecular and Genetic Medicine*, **07**(02): pp.1–5.
- Aouache, R., Biquard, L., Vaiman, D., Miralles, F., 2018. Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases, *International journal of molecular sciences*. **19**(5): 1496-1525.
- Asselbergs, F.W., Williams, S.M., Hebert, P.R., 2007. Gender-specific correlations of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue plasminogen activator levels with cardiovascular disease-related traits, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. **5**(2):313–20.
- Aziz, R. and Mahboob, T., 2007. Pre-eclampsia and lipid profile. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **23**(5): pp.751–754.

- Bartels, A., Egan, N., Broadhurst, D.I., Khashan, A.S., Joyce, C., Stapleton, M., Mullane, J.O., O ' Donoghue, K., 2012. Maternal serum cholesterol levels are elevated from the 1st trimester of pregnancy: A cross-sectional study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. **32**(8):747-52
- Bartels, A., O'Donoghue, K., 2011. Cholesterol in pregnancy: a review of knowns and unknowns. *Obstetric Medicine*. **4**(4):147–151.
- Barter, P. J., Nicholls, S., Rye, K.A., Anantharamaiah, G.M., Navab, M., Fogelman, A.M., 2004. Antiinflammatory properties of HDL, *Circulation Research*. **95**(8):764-772.
- Baumfeld, Y., Novack, L., Wiznitzer, A., Sheiner, E., Henkin, Y., 2015. Pre-Conception Dyslipidemia Is Associated with Development of Preeclampsia and Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS ONE*, **61**(10): pp.1–12.
- Belo, L., Caslake, M., Gaffney, D., Santos-Silva, A., Pereira-Leite, L., Quintanilha, A., Rebelo, I., 2002. Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies. *Atherosclerosis*, **162**(2): pp.425–432.
- Bermúdez, V., Bermúdez, F., Acosta, G., Acosta, A., Añez, J., Andara, C., Elliu, L., Clímaco, C., Velasco, M., Rafael, H., Zafar, I., 2008. Molecular mechanisms of endothelial dysfunction: from nitric oxide synthesis to ADMA inhibition, *American Journal of Therapeutics*. **15**(4): 326–333.
- Bhat, P. V., Vinod, V., Priyanka, A.N. and Kamath, A., 2018. Maternal serum lipid levels , oxidative stress and antioxidant activity in pre- eclampsia patients from Southwest India. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, **15**(12): pp.130–133.
- Borsig, C., Ionescu, C., Gradinaru, D., 2012. Oxidized LDL and NO synthesis as biomarkers of atherogenesis – correlations with metabolic profile in elderly.In: Parthasarathy, S. (Ed.), *Atherogenesis*. InTech Open Access Publisher,Croatia, pp. 473–494.
- Botham, Kathleen, M., Peter, A., 2009. *Lipids of Physiologic Significance*. In : *Harper's illustrated Biochemistry*. 28th Ed. USA: LANGE Mc Graw Hill. p 121-128.
- Braekke, K., Ueland, P.M., Harsem, N.K., Staff, A.C., 2009. Asymmetric Dimethylarginine in the Maternal and Fetal Circulation in Preeclampsia. *International Pediatric Research Foundation*. **66**(4):411-415
- Bramham, K., Carlos, E., de-Figueiredo, P., Seed, P.T., Briley, A.L., Poston, L., Shennan, Andrew, H., Chappell, Lucy, C., 2013. Association of Proteinuria Threshold in Pre-Eclampsia with Maternal and Perinatal Outcomes: A Nested Case Control Cohort of High Risk Women, *PLoS One*. **8**(10): e76083.

- Brewer Jr, H.B., 2011. The evolving role of HDL in the treatment of highrisk patients with cardiovascular disease, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **96**(5):1246–57.
- Brodde, M.F., Korporaal, S.J., Herminghaus, G., 2011. Native highdensity lipoproteins inhibit platelet activation via scavenger receptor BI: role of negatively charged phospholipids, *Atherosclerosis.* **215**(2):374–82.
- Broekhuijsen, K., Groen, H., van den Berg, P., Mol, B.W.J., Franssen, M.T.M., Langenveld, 2015. Gestational hypertension and advanced maternal age – Authors' reply. *The Lancet,* **386**(10004): p.1628.
- Bronsens, I., Pijnenborg, R., Vercruyse, L., Romero, R., 2011. The Great Obstetrical Syndromes are associated with disorders of deep placentation, *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* **204**(3):193–2011.
- Burton, G.J., Yung, H.W., 2011. Endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of early-onset preeclampsia, *Pregnancy Hypertension Journal.* **1**(1-2):72–78.
- Butte, F., 2000. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus, *The American Journal of Clinical Nutrition.* **71**(5):1256(s)–61(s).
- Buurma, A., 2013. *On the pathology of preeclampsia: Genetic variants, complement dysregulation, and angiogenesis,* Disertasi, Leiden University.
- Byanes, J., Dominiczak, M., *Medical Biochemistry.* 3rd edn Mosby: Elsevier, 2009.
- Chikani, G., Zhu, W., Eric, J., 2004. Smart lipids: potential regulators of nitric oxidegeneration. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* **287**(3): E386–E389.
- Cunningham, F.G., Gant, N.F., Leveno, K.J., Gilstrap, L.C., Hauth, J.H., Wenstrom, K.D., 2010. *Obstetri Williams volume 2.* 23rd ed. EGC, Jakarta.
- D'Souza, V., Rani, A., Patil, V., Pisal, H., Randhir, K., Mehendale, S., Wagh, G., Gupte, S., Joshi, S., 2016. Increased oxidative stress from early pregnancy in women who develop preeclampsia, *Journal Clinical and Experimental Hypertension.* **38**(2): 225-232.
- Darni, J., Tjahjono, K., Udji Sofro, M.A., 2016. Pengaruh pemberian ekstrak daun Alfalfa (*Medicago sativa*) terhadap profi l lipid dan kadar malondialdehida tikus hiperkolesterolemia, *Jurnal Gizi Klinik Indonesia.* **13**(2): 51-58
- de Souza, JA, Vindis, C, Nègre-Salvayre, A, Rye, K.A., Couturier, M., Therond, P., Chantepie, S., Salvayre, R., Chapman, M.J., Kontush, A., Small, dense HDL 3 particles attenuate apoptosis in endothelial cells: pivotal role of apolipoprotein A-I, *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* **14**(3):608–20.

- Deakin, S.P., Bioletto, S., Bochaton-Piallat, M.L., James, R.W., 2011. HDL-associated paraoxonase-1 can redistribute to cell membranes and influence sensitivity to oxidative stress, *Free Radical Biology & Medicine - Journal*. **50**(1):102–9.
- Djanggan, S., 2016. *Disfungsi endotel*. Universitas brawijaya press. Malang.
- Dong, X., Gou W., Li, C., Wu, M., Han, Z., Li, X., Chen, Q., 2017. Proteinuria in preeclampsia: Not essential to diagnosis but related to disease severity and fetal outcomes, *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. **2017**(8): 60-64.
- Echeverria, C., Eltit, F., Santibanez, J.F., Gatica, S., Cabello-Verrugio, C., Simon, F., 2019. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, **S0925**(19): pp.30061–4.
- Eliana, F., Suwondo, P., Makmun, L.H., Herbuwono, D.S., 2009. Faktor resiko disfungsi endotel pada prediabetes, *jurnal kedokteran Yarsi*. **17**(3): 160-196.
- Fyfe M. E., 2012. *Adverse pregnancy outcomes in obese nulliparous women*, Dissertation, The University of Auckland
- Gammil, H.S., Robert, J.M., 2007. Emerging concepts in preeclampsia investigation, *Frontier in bioscience journal*. **1**(12), p. 2383-2394.
- Gathiram, P., Moodley, J., 2016. Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology, *Cardiovascular Journal of Africa*. **27** (2): 71–78.
- Ghanavati, M.A., Greer, L.G., Cunningham, F.G., 2009. Pregnancy and Laboratory Studies A Reference Table for Clinicians, *Obstetrics & Gynecology*. **114**(6): 1326-1331
- Ghodke, B., Pusukuru, R. and Mehta, V., 2017. Association of Lipid Profile in Pregnancy with Preeclampsia, Gestational Diabetes Mellitus, and Preterm Delivery. *Cureus*, **20**(7): 1-12
- Gohil, J.T., Patel, P.K. and Gupta, P., 2011. Estimation of lipid profile in subjects of preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, **61**(4): pp.399–403.
- Gradinaru, D., Borsa, C., Lonescu, C., Prada, G.L., 2015. Oxidized LDL and NO synthesis—Biomarkers of endothelial dysfunction and ageing. *Mechanisms of Ageing and Development*. **151**(2015):101-113
- Granger, J.P., Alexander, B.T., Bennett, W.A., Khalil, R.A., 2001. Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension, *American Journal of Hypertension*, **14**(S3): 178S–185S
- Grataco, E., Casal, E., Gomez, Llurba, E., Mercader, H., Cararach, V., Cabero, L., 2003. Increased susceptibility to low density lipoprotein oxidation in

- wijaya universitas brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
wijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
wijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
wijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
wijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
wijaya Grundy S.M., Becker D., Clark L.T., Cooper R. S., Denke M. A., Howard J., Hunninghake, D.B., Illingworth, R.R., Luepker, R.V., McBride, P., McKenney, J.M., Pasternak, R.C., Stone, N.J., Van Horn, L., 2002. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III). *National Cholesterol Education Program*. **02**(5215) : I-1 – IX-8.
Gutiérrez, E., Flammer, A.J., Lerman, L.O., Elizaga, J., Lerman, A., Avilés, F.F., 2013. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease, *European Heart Journal*. **34**(41):3175–3181.
- wijaya Guyton, A.C., Hall, J.E. 2014. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, Edisi 12. Jakarta: EGC
- wijaya Hladunewich, M., Karumachi, S.A., Lafayette, R., 2007. Patophysiology of the clinical manifestation of preeclampsia, *Clinical journal of american society in nephrologi*. **2**(3):543-9
- wijaya Hobiel, H.A. and Tadros, H.Y.Z., 2018. Oxidative Stress and Dyslipidemia as Indicators of Pathogenesis of Preeclampsia in Pregnant Sudanese Women. *Journal of Biosciences and Medicines*, **06**(07): pp.48–65.
- wijaya Huang, L.T., Hsieh, C.S., Chang, K.A. and Tain, Y.L., 2012. Roles of nitric oxide and asymmetric dimethylarginine in pregnancy and fetal programming. *International Journal of Molecular Sciences*, **13**(11): pp.14606–14622.
- wijaya Hunkapiller, N.M., Fisher, S.J., 2008. Placental remodeling of the uterine vasculature, *Methods in Enzymology*. **445**(12): 281–302
- wijaya Huppertz, B., 2008. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis, *Hypertension*, **51**(4):970–975
- wijaya Jammalamadaga, V.S. and Abraham, P., 2017. Abnormal lipid metabolism is associated with angiogenic and anti angiogenic factor imbalance in PIH women. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, **6**(9): p.3983.
- wijaya Jin, R.C., Loscalzo, J., 2010. Vascular nitric oxide: formation and function, *J. Journal of Blood Medicine*. **2010**(1): 147–162.
- wijaya Jin, W.Y. et al., 2016. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: A population-based study from China. *BMC Pregnancy and Childbirth*, **16**(1): pp.1–9.
- wijaya Kaba, N.K., Francis, C.W., Moss, A.J., 2004. Effects of lipids and lipidlowering therapy on hemostatic factors in patients with myocardial infarction. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. **2**(5):718–25.
- wijaya Karthikeyan, V.J., Lip, G.Y., 2011. Endothelial damage/dysfunction and hypertension in pregnancy, *Frontiers in Bioscience*. **1**(3): 1100–1108

- Karumanchi, S.A., Maynard, S.E., Stillman, I.E., Epstein, F.H., Sukhatme, V.P., 2005. Preeclampsia: A renal perspective, *Kidney International*. **67**(6): 2101-2113
- Keman, K., 2014. Patomekanisme preeklamsia terkini. Universitas brawijaya press. Malang
- Kemenkes, R.I., 2014. *Profil kesehatan Indonesia tahun 2013*, Kementerian Kesehatan RI, Jakarta
- Kemenkes, R.I., 2017. *Profil kesehatan provinsi Jawa Timur tahun 2016*, Kementerian Kesehatan RI, Jakarta
- Khoury, J., Haugen, G., Tonstad, S., Froslie, K., Henriksen, T., 2007. Effect of a cholesterol-lowering diet during pregnancy on maternal and fetal Doppler velocimetry: the CARRDIP study, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. **196**(549): e1–e7
- Kidney Health Australia. 2015. Fact sheet Albuminuria. Last Reviewed July 2015 Page 1-3. Di unduh tanggal 4 desember 2018 pukul 20.30 wib. <https://kidney.org.au/cms/uploads/docs/albuminuria-fact-sheet.pdf>
- Kocaman, S.A., 2009. Asymmetric dimethylarginine, NO and collateral growth, *The Anatolian Journal of Cardiology*. **9**(5):417-20.
- Krisna, T.V., Singh, A., Sumina, M., Anupama, H., 2015. Serum lipid profile in Pregnancies complicated by Pre-Eclampsia, *Indian journal of Obstetrics and gynaecology Research*. **2**(4):261-263.
- Kunutsor, S., Zaccardi, F., Karppi, J., Kurl, S., Laukkonen, J., 2017. Is High Serum LDL / HDL Cholesterol Ratio an Emerging Risk Factor for Sudden Cardiac Death ? Findings from the KIHD Study. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, **24**(9): pp.600–608.
- LaMarca, B., 2012. Endothelial dysfunction; an important mediator in the Pathophysiology of Hypertension during Preeclampsia. *Minerva Ginecol*. **64**(4): 309–320.
- LaMarca, B.D., Gilbert, J., Granger, J.P., 2008. Recent progress toward the understanding of the pathophysiology of hypertension during preeclampsia, *Hypertension*. **51**(4):982–8.
- Le, N.A., 2015. Lipoprotein-associated oxidative stress: a new twist to the post prandial hypothesis. *International Journal of Molecular Sciences*. **16** (1):401–419.
- Libby, P. 2005. *Prevention and Treatment of Atherosclerosis in Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th Ed, Vol. II editor by:Kasper DL, et al, The McGraw-Hill Companies US ; 2005 : 1430 – 34
- Lieberman, M., Marks, A., 2009. *Marks Basic Medical Biochemistry*. Gramedia. Jakarta.

- Lima, V.J. de, Andrade, C.R. de, Ruschi, G.E. and Sass, N., 2011. Serum lipid levels in pregnancies complicated by preeclampsia. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina*, **129**(2): pp.73–6.
- Lisonkova, S. and Joseph, K.S., 2013. Incidence of preeclampsia: Risk factors and outcomes associated with early-versus late-onset disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **209**(6): p.544.e1-544.e12.
- Lissette, C., Aranguren, Prada, C.E., Carlos, E., Medina, R., Lopez M., 2014. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress, *Frontiers in Physiology*, **10**(5): 372.
- Liu, D., Ji, L., Tong, X., Pan, B., Han, J.Y., Huang, Y., 2011. Human apolipoprotein A-I induces cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin I-2 release in endothelial cells through ATP-binding cassette transporter A1, *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, **301** (3):C739-748.
- Liu, M.L., 2001. *LDL Oxidation And Ldl Particle Size In The Development Of Atherosclerosis*. Academic Dissertation, Department of Medicine University of Helsinki, Finland
- Lyall, F., Bellfort, M., 2007. *Pre-eclampsia: etiology and clinical practice*. Cambridge University Press: United Kingdom.
- Maeda, T., Yoshimura, T., Okamura, H., 2003. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, in maternal and fetal circulation. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, **10**(1):2-4
- Manuaba, I.B.G., 2007. *Pengantar Kuliah Obstetri*. Jakarta: EGC.
- Maranhão, R.C., Filho, A.C., Sigal, G.A., Chagas, A.C.P., da Luz, P.L., 2018. HDL and Endothelium, *Vascular Biology and Clinical Syndromes*, **18**(22):297-317
- Marín, M., Máñez, S., 2011. Pharmacological Interventions on Asymmetric Dimethylarginine, a Clinical Marker of Vascular Disease, *Medicinal Current Chemistry*, **18**(5): 714-724
- Martin, S.S., Jones, S.R., Toth, P.P., 2014. High-density lipoprotein subfractions; current views and clinical practice applications, *Trends in Endocrinology and Metabolism - Journal*, **25**(7):329–36.
- Maruta, E., Wang, J., Kotani, T., Tsuda, H., Nakano, T., Imai, K., Sumigama, S., Niwa, Y., Mitsui, T., Yoshida, S., Yamashita, M., Nawa, A., Tamakoshi, K., Kajiyama, H., Kikkawa, F., 2017. Association of serum asymmetric dimethylarginine, homocysteine, and L-arginine concentrations during early pregnancy with hypertensive disorders of pregnancy. *Clinica Chimica Acta*, **475**(October): pp.70–77.
- Matsubara, K., Higaki, T., Matsubara, Y., Nawa, A., 2015. Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis of Preeclampsia, *International Journal of Molecular Sciences*, **16**(3), 4600-4614

- Mayes, P.A., Botham, K.M., 2003. *Lipid Transport and Storage. Harper's Illustrated Biochemistry*. 26th. Ed. USA: McGraw-Hill. p. 205-18.
- Maynard, S.E., Karumanchi, S.A., 2011. Angiogenic factors and preeclampsia, *Seminars in Nephrology – Journal*. **31**(1):33–46.
- Meng, W., Zhanashunbayaer, Lihua, E. and Rui, L., 2017. Association between asymmetric dimethylarginine level and preeclampsia: A meta-analysis, *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **10**(6): pp.8720–8727.
- Michel, T., Vanhoutte, P.M., 2010. Cellular signaling and NO production, *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. **459** (6), 807–816.
- Mignini, L.E., Villar, J., Khan, K.S., 2005. Mapping the theories of preeclampsia : the need for systematic reviews of mechanisms of the disease, *American journal of obstetrics and gynecology*. **194**(2): 317-21
- Milan, J., Pinto, X., Munoz, A., Zuniga, M., Rubies, P., Pallardo, L.F., Masana, L., Mangas, A., Mijares, H.A., Santos, G.P., Ascaso, J.F., Botet, P.J., 2009. Lipoprotein Ratios: physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention, *Vascular health and risk management*. **2009**(5): 757-765
- Mineo, C., Shaul, P.W., 2012. Novel biological functions of high-density lipoprotein cholesterol, *Circulation Research*. **2012**(111):1079–90
- Mulder, M.T., Schalekamp-timmermans, S. and Lennep, J.E.R. Van, 2019. Is maternal lipid profile in early pregnancy associated with pregnancy complications and blood pressure in pregnancy and long term postpartum, *The American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **0**(0): pp.1–13.
- Müller, S., König, I., Meyer, W., Kojda, G., 2004. Inhibition of vascular oxidativestress in hypercholesterolemia by eccentric isosorbide mononitrate, *Journal of the American College of Cardiology*. **44** (3), 624–631.
- Murray, R. K., Granner, D. K., Rodwell, V.W., 2009. *Biokimia harper* (27 ed.), Kedokteran EGC, Jakarta
- Mutinati, M., Piccinno, M., Roncetti, M., Campanile D., Rizzo A., Sciorsci R., 2013. Oxidative stress during pregnancy in the sheep, *Reproduction in Domestic Animals*. **48**(3): 353–357
- Myatt, L., 2010. Review: reactive oxygen and nitrogen species and functional adaptation of the placenta, *Placenta*. **31**(1): S66–S69
- Myatt, L., Clifton, R. G., Roberts, J. M., Spong, C. Y., Hauth, J. C., Varner, M. W., Thorp, J.M., Mercer, B.M., Peaceman, A.M., Ramin, S.M., Carpenter, M.W., Lams, J.D., Sciscione, A., Harper, M., Tolosa, J.E., Saade, G., Sorokin, Y., Anderson, G.D., 2012. First-trimester prediction

- Myatt, L., Webster, R.P., 2009. Vascular biology of preeclampsia, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. **7**(3): 375–384
- Németha, B., Murányia, E., Hegyib, P., Mátraib, P., Szakácsb, Z., Varjúb, P., Hamvas, S., Tinusz, B., Budán, F., Czimber, J., Bérczi, B., Erőss, B., Gyöngyi, Z., Kiss, L., 2018. Asymmetric dimethylarginine levels in preeclampsia – Systematic review and meta-analysis, *Plasenta*. **9**(69): 57–63
- Niki, E., 2009. Lipid peroxidation: Physiological levels and dual biological effects. *Free Radical Biology & Medicine - Journal*. **47**(5):469-84
- Nofer, J.R., Brodde, M.F., Kehrel, B.E., 2010. High-density lipoproteins, platelets and the pathogenesis of atherosclerosis, *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. **37**(7):726–35
- Okusanya, B., Soriyan, O., Ajie, I., Egbuagha, E., 2016. Circulating levels of plasma lipids and cardiovascular risk in Nigerian women with severe preeclampsia. *Journal Of Clinical Sciences*, **13**(2): pp.2–7.
- Ossoli, A., Remaley, A.T., Vaisman, B., Calabresi, L., Gomaraschi, M., 2016. Plasma-derived and synthetic high-density lipoprotein inhibit tissue factor in endothelial cells and monocytes, *Biochemical Journal*. **473**(2):211–9.
- Özkara, A., Ellibeş, A., Kaya., Başbuğ, A., Ökten, S.B., Doğan, O., 4, Çağlar, M., Kumru, S., 2018. Proteinuria in preeclampsia: is it important?, *Ginekologia Polska*. **89**(5): 256–261
- Padmini, E., Munuswamy, U.R., 2011. Lipid profile alterations and oxidative stress in patients with preeclampsia: role of black tea extract on disease management, *Turkish Journal Of Medical Sciences*. **41**(5): 761-768.
- Palei, A.C., Spradley, F.T., Warrington, J.P., George, E.M., Granger, J.P., 2013. Pathophysiology of Hypertension in Preeclampsia: A Lesson in Integrative Physiology, *Acta Physiologica*. **208**(3): 224–233.
- Palinski, W., 2009. Maternal-fetal cholesterol transport in the placenta, *Circulation Research*. **104**(5):569–71
- Park, K.H., Jung, P.W., 2015. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches, *Journal of Korean Medical Science*. **30**(9): 1213–1225.
- Parthasarathy, S., Raghavamenon, A., Garelnabi, M.O., Santanam, N., 2010. Oxidized Low-Density Lipoprotein, *Methods in Molecular Biology*. **2010**(610): 403–417.
- Pijnenborg, R., Vercruyse, L., Brossens, I., 2011. Deep placentation. *Elsevier Ltd. Best practice & research clinical obstetrics and gynaecology*. **25**(3): 273-285

- Pintó, X., Muñoz, A., Zúñiga, M., Rubiés-prat, J., Pallardo, L. F., Masana, L., 2009. Lipoprotein ratios : Physiological significance and clinical usefulness in cardiovascular prevention. *Vascular Health and Risk Management*, **5**(11): pp.757–765.
- Pollheimer, J., Fock, V., Knofler, M., 2014. Review: the ADAM metalloproteinases – novel regulators of trophoblast invasion, *Placenta*. **35**(2): 57–63.
- Powers, R.W., Catov, J.M., Bodnar, L.M., Gallaher, M.J., Lain, K.Y., Roberts, J.M., 2008. Evidence of endothelial dysfunction in preeclampsia and risk of adverse pregnancy outcome, *Reproductive Sciences*. **15**(4): 374-81.
- Precourt, L.P, Amre, D., Denis, M.C., 2011. The three-gene paraoxonase family: physiologic roles, actions and regulation, *Atherosclerosis*. **214**(1):20–36.
- Raghupathy, R., 2013. Cytokines as key players in the pathophysiology of Preeclampsia, *Journal Medical Principles and Practice*. **22** (1): 8–19.
- Ramesh, K., Gandhi, S. and Rao, V., 2014. Socio-Demographic and other risk factors of pre eclampsia at a tertiary care hospital, Karnataka: Case control study. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **8**(9): pp.JC01-JC04.
- Rao, G.M., Sumita, P., Roshni, M., Ashtagimatt, M.N., 2005. Plasma antioxidant vitamins and lipid peroxidation products in pregnancy induced hypertension, *Ind J Clin Biochem*. **20**(1): 198-200
- Redman, C.W , Staff, A C., 2015. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. **213**(4): S9-11.
- Redman, C.W., 2011. Preeclampsia: a multi-stress disorder, *La Revue de Médecine Interne*. **32**(1):S41-4.
- Redman, C.W., Sargent, I.L., 2005. Latest advances in understanding preeclampsia, *Science*. **308**(5728): 1592–1594.
- Reyes, G.L., ySosa, S.E., Navarro, R.M., Grenfell A.M.G., Urrutia, A.X.M., García, S.F., Hicks, G.J.J., Torres-Ramos, Y.D., 2018. Oxidative modifications of foetal LDL-c and HDL-c lipoproteins in preeclampsia, *Lipids in Health and Disease*. **17**(1):110-120.
- Rijmaker, M.T., Dechend, R., Poston, L., 2004. Oxidative stress and preeclampsia : Rationale for antioxidant clinical trial, *Hypertension*. **44**(4): 374-80.
- Riwanto, M., Landmesser, U., 2013. High density lipoproteins and endothelial functions: mechanistic insights and alterations in cardiovascular disease, *The Journal of Lipid Research*. **54**(12):3227–43.
- Riwanto, M., Rohrer, L., Roschitzki, B., Besler, C., Mocharla, P., Mueller, M., Perisa, D., Heinrich, K., Altwegg, L., von Eckardstein, A., Lüscher, T.F,

- Landmesser, U., 2013. Altered activation of endothelial anti- and proapoptotic pathways by high-density lipoprotein from patients with coronary artery disease: role of highdensity lipoprotein-proteome remodeling, *Circulation*. **127**(8): 891–904.
- Rizos, D., Eleftheriades, M., Batakis, E., Rizou, M., Haliassos, A., Hassiakos, D., Botsis, 2012. Levels of asymmetric dimethylarginine throughout normal pregnancy and in pregnancies complicated with preeclampsia or had a small for gestational age baby. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, **25**(8): pp.1311–1315.
- Rubio, A.R., Morales-Segura, M.A., 2004. Nitric oxide, an iceberg in cardiovascularphysiology: far beyond vessel tone control, *Archives of Medical Research*. **35**(1):1–11.
- Saarelainen, H., Valtonen, P., Punnonen, K., Laitinen, T., Raitakari, O.T., Juonala, M., Heiskanen, N., Lyyra-Laitinen, T., Viikari, J.S., Vanninen, E., Heinonen, S., 2008. Subtle Changes in ADMA and L-arginine concentrations in normal pregnancies are unlikely to account for pregnancy-related increased flow-mediated dilatation.*Clinical Physiology and Functional Imaging*. **28**(2):120–124
- Saihood, S.T., 2017. Original Article Early-Pregnancy Changes in Maternal Lipid Profile in Women with Recurrent Preeclampsia and Women with Normal Pregnancy. *Journal of the Faculty of Medicine Baghdad*, **59**(2): pp.128–131.
- Saito, S., Nakashima, A. 2014. A review of the mechanism for poor placentation in early-onset preeclampsia: the role of autophagy in trophoblast invasion and vascular remodeling, *Journal of Reproductive Immunology*. **101**(102): 80–88.
- Savvidis, A., Daniilidis, A., Giannoulis, C., Tantanasis, T., Koiou, K., Zournatzis, V., Tzafettas, J., 2011. Correlation between asymmetric dimethylarginine maternal plasma levels and preeclampsia. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. **38**(2):134-6.
- Sharam, S.H., Tangestani, A., Faraji, R., Zahiri, Z., Amiri, A., 2012. Role of dyslipidemia in preeclamptic overweight pregnant women. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, **10**(2): pp.105–112.
- Sibal, L., Agarwal, S.C., Home, P.D., Boger, R.H., 2010. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease, *Current Cardiology Reviews*. **6**(2): 82–90.
- Singh, S., Ahmed, E., Egondu, S. and Ikechukwu, N., 2014. Hypertensive disorders in pregnancy among pregnant women in a Nigerian Teaching Hospital. *Nigerian Medical Journal*, **55**(5): p.384.
- Siveska, E.J., 2017. Clinical and biochemical markers for prediction of preeclampsia, *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. **6**(2): 00198-00200.

- Skilton, M., Bonnet F., Begg L., 2010. Childbearing, child-rearing, cardiovascular risk factors, and progression of carotid intima-media thickness. *Stroke*. **2010**(41):1332–7.
- Sohlberg, S., Mulic, L.A., Lindgren, P., Ortiz-Nieto, F., Wikstrom, A.K., Wikstrom, J., 2014. Placental perfusion in normal pregnancy and early and late preeclampsia: a magnetic resonance imaging study. *Placenta*. **35**(3):202–206.
- Soriano, A., Pipitone, N., Salvarani, C., 2017. The Heart in Rheumatic, Autoimmune and Inflammatory Diseases, Chapter 21 - Behcet's Disease Pathophysiology, Clinical Aspects and Therapeutic Approaches. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. **25** (5): 505-526
- Speer, P.D., Owers, R.W.P., Frank, M.P., Harger, G., Markovic, N., Roberts, J.M., 2008. Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia, but not pregnancies with small-for-gestational-age infants. *American Journal Obstetric Gynecology*. **198** (2008):112.e1–112.e7.
- Spracklen, C.N., Smith, C.J., Saftlas, A.F., Robinson, J.G., Ryckman, K.K., 2014. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeklampsia : a meta-analysis, *American journal of epidemiology advance*. **180**(4): 346–358.
- Staf, A.C., Benton, S.J., von Dadelszen, P., 2013. Redefining preeclampsia using placenta-derived biomarkers, *Hypertension*. **61**(5): 932–942.
- Steinberg, D., Witzum, J.L., 2010. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. History of discovery, *Arterioscler. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. **30**(12): 2311–2316.
- Subandrite, Faisal M.E., Nurul A.W., 2017. Peranan Stres Oksidatif pada Preeklampsia. *Cermin Dunia Kedokteran jurnal edisi 252*. **44**(5): 353-357.
- Sulistyowati, S., 2017. Early and Late Onset Preeclampsia: What did really Matter, *Journal of Gynecology and Womens Health*, **5**(4): pp.7–9.
- Sydow, K, Schwedhelm, E, Arakawa, N, Bode-Boger, S.M, Tsikas, D, Hornig, B, Frolich, J.C., Böger, R.H., 2003. ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocyst(e)inemia: effects of L-arginine and B vitamins, *Cardiovascular Research*. **57**(1):244–52.
- Timalsina, S., Gyawali, P. and Bhattarai, A., 2016. Comparison of lipid profile parameters and oxidized low-density lipoprotein between normal and preeclamptic pregnancies in a tertiary care hospital in Nepal. *International Journal of Women's Health*, **8**(10): pp.627–631.
- Toda, N., Toda, H. and Okamura, T., 2013. Regulation of myometrial circulation and uterine vascular tone by constitutive nitric oxide. *European Journal of Pharmacology*, **714**(1–3): pp.414–423.

- Tousoulis, D., Simopoulou, C., Papageorgiou, N., Oikonomou, E., Hatzis, G., 2014. Endothelial dysfunction in conduit arteries and in microcirculation. Novel therapeutic approaches, *Pharmacology & Therapeutics Journal*. **144**(3):253–267.
- Tran-Dinh, A., Diallo, D., Delbosc, S., Perez, L.M.V., Dang, Q.B., Lapergue, B., Burillo, E., Michel, J.B., Levoye, A., Ventura, M.J.L., Meilhac, O., 2013. HDL and endothelial protection, *British Journal of Pharmacology*. **169**(3):493–511.
- Tranquilli, A.L., Dekker, G., Magee, L., Roberts, J., Sibai, B.M., Steyn, W., Zeeman, G.G., Brown, M.A., 2014. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP, *Pregnancy Hypertension*. **4**(2):97-104.
- Trostad, L., Magnus, P., Stoltenberg, C., 2011. Pre-eclampsia: Risk factors and causal models, *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology - Journal*. **25**(3):329-342.
- Udenze, I.C., Okusanya, B.O., Soriyan, O.O., Ajie, I.O., Egbuagha, E.U., 2016. Circulating levels of plasma lipids and cardiovascular risk in Nigerian women with severe preeclampsia. *Journal Of Clinical Sciences*, **13**(2): pp.2–7.
- Ungvari, Z., Kaley, G., de Cabo, R., Sonntag, W.E., Csizsar, A., 2010. Mechanisms of vascular aging: new perspectives, *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. **65A**(10),Q91028–1041.
- Upadhye, M., Tolat, A., Karambelkar, T., Tikalkar, A., Mulgund, S., Pawar, R., Chaudhari, R., 4, Abhang, S., 2018. Interplay between the Levels of Asymmetric Dimethylarginine and Nitric Oxide in Preeclampsia. *International Journal of Current Research and Review*. **10**(8):20-24.
- Valenzuela, F.J., Sepulveda, P.A., Torres, M.J., Correa, P., Correa, G.M., Illanes, S.E., 2012. Pathogenesis of preeclampsia: the genetic component, *Journal of Pregnancy*. **2012**(1):1-8.
- Van der Stoep, M, Korporaal, SJ, Van Eck, M. 2014. High-density lipoprotein as a modulator of platelet and coagulation responses, *Cardiovascular Research*. **103**(3):362–71.
- Verlooren, S., Geusens, N., Morton, J., Verhaegen, I., Hering, L., Herse, F., Dudenhausen, J.W, Muller, D.N, Luft, F.C, Cartwright, J.E, Davidge, S.T, Pijnenborg, R., Dechend, R., 2010. Inhibition of trophoblast-induced spiral artery remodeling reduces placental perfusion in rat pregnancy, *Hypertension*. **56**(2):304–310.
- Verma, S., Buchanan, M.R., Anderson, T.J., 2003. Endothelial function testing as aQ10 biomarker of vascular disease, *Circulation*. **108**(17): 2054–2059.

- Villa, P.M., 2017. *Prediction and Prevention of Pre-Eclampsia*. Academic dissertation. Department of Obstetrics and Gynaecology; desertasion, Helsinki University Hospital.
- Whelton, P.K., Carey, R.M., Aronow, W.S., Casey, D.E Jr., Collins, K.J., DePalma, S.M., Gidding, S., Jamerson, K.A., Jones, D.W., MacLaughlin, E.J., Muntner, P., Ovbiagele, B., Smith, S.C Jr., Spencer, C.C., Stafford, R.S., Taler, S.J., Thomas, R.J., Williams, K.A., Williamson, J.D., Wright, J.T Jr., 2017. *Highlight from the 2017 Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. American Heart Association. USA.
- Wierzbicki, A.S., Solomon, H., Lumba, P.J., Lytle, K., Hammill, M.L., Jackson, G., 2006. Asymmetric dimethyl arginine levels correlate with cardiovascular risk factors in patients with erectile dysfunction. *Atherosclerosis*. **185**(2):421-5
- Wiznitzer, A., Mayer, A., Novack, V., Sheiner, E., Gilutz, H., Malhotra, A., 2009. Association of lipid levels during gestation with preeclampsia and gestational diabetes mellitus: a population-based study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **201**(5): p.482.e1-482.e8.
- Woollett, L., 2005. Maternal cholesterol in fetal development: transport of cholesterol from the maternal to the fetal circulation. *The American Journal of Clinical Nutrition*. **82**(6):1155–61.
- Xia, Y., Ramin, S.M., Kellems, R.E., 2007. Potential Roles of Angiotensin Receptor-Activating Autoantibody in the Pathophysiology of Preeclampsia. *Hypertension*. **50**(2): 269–275.
- Yang, X., Guo, L., Li, H., Chen, X., Tong, X., 2012. Analysis of the original causes of placental oxidative stress in normal pregnancy and pre-eclampsia: a hypothesis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. **25**(7): 884–888.
- Young, B.C., Levine, R.J., Karumanchi, S.A., 2010. Pathogenesis of preeclampsia. *Annual Review Of Pathology*. **2010**(5):173-192.
- Zheng, J.J., Wang, H.O., Huang, M. and Zheng, F.Y., 2016. Assessment of ADMA, estradiol, and progesterone in severe preeclampsia. *Clinical and Experimental Hypertension*, **38**(4): pp.347–351.
- Zibaeenezhad, M.J., 2010. The Prevalence of Hypertensive Disorders of Pregnancy in Shiraz, Southern Iran. *Iranian Cardiovascular Research Journal*, **4**(4): pp.169–172.
- Zqbczyk, M., Hondo, L., Krzek, M., 2013. High-density cholesterol and apolipoprotein AI as modifiers of plasma fibrin clot properties in apparently healthy individuals. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. **24**(1):50–4.



Lampiran 1 Surat Keterangan Kelaikan Etik

PEMERINTAH KABUPATEN PAMEKASAN
RUMAH SAKIT UMUM DAERAH
Dr. H. SLAMET MARTODIRDJO
TERAKREDITASI PARIPURNA
JL. Raya Panglegur No 4 TELP./ Fax (0324) 326242
PAMEKASAN 69371

KETERANGAN KELAIKAN ETIK

("ETHICAL CLEARANCE")

No. 070/72 / 432.603 / 2019

Komisi etik penelitian kesehatan RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan mempelajari dengan seksama rancangan penelitian yang diusulkan:

Judul Protokol Penelitian	:	Hubungan kadar kolesterol LDL, kolesterol HDL, rasio kolesterol LDL/HDL dan kadar ADMA (<i>Asymmetrical Dimethylarginine</i>) dengan kejadian Preeklamsia di RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan
Peneliti Utama	:	Mazdalina Rahmawandari Nurhani
Tanggal disetujui	:	25 Februari 2019
Institusi / Tempat Penelitian	:	RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan

Maka dengan ini menyatakan bahwa penelitian tersebut telah memenuhi syarat atau laik etik. Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUD dr. H. Slamet Martodirdjo Pamekasan berhak memantau kegiatan penelitian setiap saat.

Pamekasan, 25 Februari 2019

KETUA TIM KOMISI ETIK
PENELITIAN

dr. MAZHAR
NIP. 19640716 199003 1006

COPY



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Veteran Malang – 65145, Jawa Timur - Indonesia
Telp. (0341) 551611 Pes. 213.214; 569117, 567192 – Fax. (62) (0341) 564755
<http://www.fk.ub.ac.id> e-mail : sekr.fk@ub.ac.id

SURAT KETERANGAN

Nomor : 382 /UN10.F08.08/PN/2019

Berdasarkan pemindaian dengan perangkat lunak Turnitin, Badan Penerbitan Jurnal (BPJ) Fakultas Kedokteran menyatakan bahwa Artikel Ilmiah berikut :

Judul : Hubungan Kadar Kolesterol LDL, Kolesterol HDL, Rasio LDL/HDL Dan Kadar ADMA Dengan Kejadian Preeklamsia Di RSUD dr.H.Slamet Martodirdjo Kabupaten Pamekasan

Penulis : Mazdalina Rahmawandari Nurhani

NIM : 176070400111002

Jumlah Halaman : 116

Jenis Artikel : Tesis (Program Studi Magister Kebidanan)

Kemiripan : 4 %

Demikian surat keterangan ini agar dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

28 JUN 2019





Indian Journal of Public Health Research & Development

Institute of Medico-Legal Publications

Unit No. 1704, Logix Office Tower, Sector- 33, Noida - 201 303 (Uttar Pradesh) India, Tel. 0120- 429 4023
Mobile: +91-9972888342, E-mail: editor.iphrd@gmail.com, Website: www.ijphr.in

No 5023/IJPHRD/2019

21-06-2019

To,

Mazdalina Rahmawandari Nurhani,

Student of Master Program in Midwifery Faculty of Medicine Universitas Brawijaya Malang

Dear author/s

I have pleasure to inform you that your following Original Article has been accepted for publication in Indian Journal of Public Health Research and Development

Correlation Between LDL, HDL, LDL/HDL Ratio and Preeclampsia Incidence at RSUD Pamekasan, Indonesia

Mazdalina Rahmawandari Nurhani¹, Kusworini², Bambo Rahardjo³

¹Student of Master Program in Midwifery Faculty of Medicine Universitas Brawijaya Malang

²*Lecturer of Master Program in Midwifery Faculty of Medicine Universitas Brawijaya Malang

Corresponding author

Mazdalina Rahmawandari Nurhani

Student of Master Program in Midwifery Faculty of Medicine Universitas Brawijaya Malang

Jalan Veteran, Ketawanggede, Kecamatan Lowokwaru Malang, Indonesia

Email : mazdarochani@gmail.com

It will be published in Volume 10, No.11, November 2019 issue. It is further mentioned for your information that our journal is a double blind peer reviewed indexed international journal. It is covered by Index Copernicus (Poland), Indian Citation index, Google Scholar, CINAHL, EBSCOhost (USA), EMBASE (Scopus) and many other international databases. The journal is now part of CSIR, DST and UGC consortia. The Journal is index with Scopus and fulfills MCI Criteria as per MCI circular dated 03/09/2015.

With regards

Yours sincerely

Prof R K Sharma
Editor

Lampiran 4 Hasil Tabulasi Data Penelitian

HASIL TABULASI DATA PENELITIAN**1. Karakteristik responden****a. Usia dan usia kehamilan**

Kode sampel	Kode kontrol	Usia		Usia kehamilan	
PE	non PE	PE	non PE	PE	non PE
K1	C1	37	38	38	39
K2	C2	27	29	38	38
K3	C3	19	19	36	36
K4	C4	18	19	38	35
K10	C10	33	34	38	38
K42	C42	27	28	36	36
K12	C12	37	36	39	38
K13	C13	15	19	38	40
K14	C14	34	34	36	36
K15	C15	27	26	36	38
K17	C17	28	28	38	38
K18	C18	33	31	36	38
K19	C19	37	38	38	36
K20	C20	25	25	39	39
K21	C21	19	19	38	39
K22	C22	34	33	40	37
K23	C23	32	32	38	38
K24	C24	31	31	35	35
K25	C25	21	20	40	40
K26	C26	18	18	39	40
K27	C27	38	38	36	39
K30	C30	38	36	38	40
K31	C31	23	23	35	35
K33	C33	22	23	41	41
K34	C34	30	30	36	38
K35	C35	34	32	38	38
K36	C36	34	35	37	38
K37	C37	36	36	36	37
K32	C32	38	38	38	38
K43	C43	39	39	35	36
K29	C29	32	33	40	39
K41	C41	31	31	38	38
Jumlah		947	951	1202	1211
Rata-rata		29.75	29.8438	37.5625	37.84375

b. BMI dan paritas

Kode sampel	Kode kontrol	BMI		Paritas
PE	non PE	PE	non PE	PE
K1	C1	23.5	19.3	3
K2	C2	29.8	26.4	1
K3	C3	27.7	25.5	2
K4	C4	28.3	25.6	1
K10	C10	23.3	20.5	4
K42	C42	24.5	23.4	2
K12	C12	29.8	27.2	2
K13	C13	29.5	25.9	1
K14	C14	23.9	22.8	2
K15	C15	24.9	23.8	2
K17	C17	27.7	25.4	4
K18	C18	27.9	26.1	3
K19	C19	31.3	30.4	3
K20	C20	32.8	30.5	2
K21	C21	24.8	23.1	1
K22	C22	26.9	26.4	2
K23	C23	27.7	25.7	3
K24	C24	28.3	26.2	2
K25	C25	28.7	25.9	1
K26	C26	23.8	24.1	1
K27	C27	28.1	28.3	3
K30	C30	31.2	31.1	2
K31	C31	33.2	32.4	1
K33	C33	29.5	28.4	1
K34	C34	30.5	30.6	2
K35	C35	26.6	27.1	3
K36	C36	28.6	26.3	2
K37	C37	32.3	31.1	4
K32	C32	32.3	31.2	4
K43	C43	27.9	26.8	2
K29	C29	30.9	30.5	2
K41	C41	31.2	30.7	1
Jumlah		874.2	858.7	69
Rata-rata		28.3563	26.8344	2.0938
				2.0625

c. Tekanan darah dan proteinuria

Kode Sampel		Tekanan Darah Sistole		Tekanan Darah Diastole		Proteinuria	
PE	non PE	PE	non PE	PE	non PE	PE	non PE
K1	C1	145	120	95	80	pos 2	pos 1
K2	C2	164	135	110	87	pos 2	neg
K3	C3	140	119	91	78	pos 1	pos 1
K4	C4	160	134	122	86	pos 1	neg
K10	C10	187	130	110	80	pos 1	neg
K42	C42	211	116	142	78	pos 1	neg
K12	C12	167	132	100	84	pos 1	neg
K13	C13	177	129	127	79	pos 4	pos 1
K14	C14	167	113	114	66	pos 1	neg
K15	C15	172	137	112	87	pos 1	neg
K17	C17	195	131	128	82	pos 4	neg
K18	C18	160	123	112	77	pos 4	neg
K19	C19	177	134	110	84	pos 1	pos 1
K20	C20	147	136	102	82	pos 1	neg
K21	C21	151	125	98	78	pos 2	neg
K22	C22	170	137	110	87	pos 2	neg
K23	C23	206	116	120	66	pos 1	neg
K24	C24	194	119	131	78	pos 3	neg
K25	C25	149	139	96	80	pos 3	neg
K26	C26	177	136	110	80	pos 3	neg
K27	C27	152	137	100	86	pos 1	neg
K30	C30	186	121	121	79	pos 3	neg
K31	C31	162	119	102	80	pos 3	neg
K33	C33	169	96	110	67	pos 1	neg
K34	C34	163	111	100	66	pos 2	neg
K35	C35	177	130	110	83	pos 2	pos 1
K36	C36	158	115	103	77	pos 2	pos 1
K37	C37	145	123	92	80	pos 1	pos 1
K32	C32	160	131	111	80	pos 1	pos 1
K43	C43	164	116	109	90	pos 1	neg
K29	C29	205	104	121	65	pos 2	neg
K41	C41	177	116	112	90	pos 3	neg
Jumlah		5434	3980	3531	2542		
Rata-rata		169.8125	124.375	110.34375	79.4375		

2. Hasil tabulasi variabel penelitian
a. Kadar kolesterol LDL dan kadar kolesterol HDL

Preeklamsia			Non preeklamsia		
Kode sampel	Kadar kolesterol LDL	Kadar kolesterol HDL	Kode sampel	Kadar kolesterol LDL	Kadar kolesterol HDL
K1	247	38	C1	178	44
K2	226	47	C2	157	57
K3	188	51	C3	174	79
K4	162.5	37.1	C4	143	53
K10	208	44	C10	143	45
K42	148	45	C42	133	50
K12	184	26	C12	155	50
K13	263	45	C13	165	45
K14	217	39	C14	203	47
K15	233	40	C15	133	45
K17	196	38	C17	151	45
K18	288	39	C18	191	40
K19	241	34	C19	144	46
K20	220	36	C20	140	45
K21	199	33	C21	145	48
K22	204	46	C22	177	51
K23	268	38	C23	197	45
K24	206	47	C24	133	50
K25	140	40	C25	127	48
K26	240	31	C26	196	48
K27	209	40	C27	286	56
K30	200	27	C30	140	58
K31	285	34	C31	209	66
K33	238	42	C33	158	42
K34	314	45	C34	276	68
K35	301	52	C35	188	68
K36	222	31	C36	196	52
K37	354	42	C37	172	59
K32	220	43	C32	115	52
K43	296	45	C43	231	56
K29	231	36	C29	210	46
K41	286	41	C41	261	60
Jumlah	7434.5	1272.1	Jumlah	5627	1664
Rata-rata	232.328125	39.753125	Rata-rata	175.84375	52
Nilai minimal	140	26	Nilai minimal	115	40
Nilai maksimal	354	52	Nilai maksimal	286	79

b. Rasio kolesterol LDL/HDL dan kadar ADMA

Preeklamsia			Non preeklamsia		
Kode sampel	Rasio kolesterol LDL/HDL	Kadar ADMA	Kode sampel	Rasio kolesterol LDL/HDL	Kadar ADMA
K1	6.5	428.9048	C1	4.045454545	220.4362
K2	4.808510638	410.1398	C2	2.754385965	121.9995
K3	3.68627451	294.1164	C3	2.202531646	60.40066
K4	4.380053908	439.6606	C4	2.698113208	141.3972
K10	4.727272727	243.2658	C10	3.177777778	152.7111
K42	3.288888889	178.2493	C42	2.66	152.9393
K12	7.076923077	160.7574	C12	3.1	125.6482
K13	5.844444444	208.2845	C13	3.666666667	112.2637
K14	5.564102564	197.0045	C14	4.319148936	185.6822
K15	5.825	247.2505	C15	2.955555556	178.5353
K17	5.157894737	276.1099	C17	3.355555556	110.6452
K18	7.384615385	200.5217	C18	4.775	183.8007
K19	7.088235294	143.1441	C19	3.130434783	137.2126
K20	6.111111111	174.938	C20	3.111111111	137.5544
K21	6.03030303	329.9804	C21	3.020833333	112.2637
K22	4.434782609	284.6929	C22	3.470588235	86.2419
K23	7.052631579	190.3139	C23	4.377777778	164.8871
K24	4.382978723	206.2369	C24	2.66	225.4875
K25	3.5	264.9445	C25	2.645833333	84.92161
K26	7.741935484	262.1621	C26	4.083333333	148.6328
K27	5.225	251.9222	C27	5.107142857	104.207
K30	7.407407407	180.0481	C30	2.413793103	174.4525
K31	8.382352941	137.5544	C31	3.166666667	122.0816
K33	5.666666667	386.177	C33	3.761904762	113.3619
K34	6.977777778	257.3337	C34	4.058823529	79.66044
K35	5.788461538	401.176	C35	2.764705882	111.901
K36	7.161290323	407.7972	C36	3.769230769	229.6719
K37	8.428571429	249.5704	C37	2.915254237	183.056
K32	5.11627907	283.2824	C32	2.211538462	182.6112
K43	6.577777778	175.1466	C43	4.125	156.5997
K29	6.416666667	144.4487	C29	4.565217391	147.5433
K41	6.975609756	356.5646	C41	4.35	116.6371
Jumlah	190.7098201	8371.699	Jumlah	109.4193794	4565.445
Rata-rata	5.959681877	261.6156	Rata-rata	3.419355607	142.6701
Nilai minimal	3.288888889	137.5544	Nilai minimal	2.202531646	60.40066
Nilai maksimal	8.428571429	439.6606	Nilai maksimal	5.107142857	229.6719

LAMPIRAN 5**HASIL ANALISA DATA****1. Hasil analisa Independent Sampel T Test untuk karakteristik umum****Perbandingan usia pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia**

Group Statistics		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00002	1.00	32	29.7500	7.06194	1.24839
	non preeklamsia	32	29.8438	6.75425	1.19399

Independent Samples Test		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
VAR 1	Equal variances assumed	0.073	0.788	-0.054	62	0.957	-0.09375	1.72745	-3.54688	3.35938
	Equal variances not assumed			-0.054	61.877	0.957	-0.09375	1.72745	-3.54701	3.35951

Perbandingan usia kehamilan pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia

Group Statistics		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
VAR00002	1.00	32	37.5625	1.58496	0.28018
	non preeklamsia	32	37.8438	1.58845	0.28080

Independent Samples Test		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
VAR 1	Equal variances assumed	0.121	0.729	-0.709	62	0.481	-0.28125	0.39668	-1.07420	0.51170
	Equal variances not assumed			-0.709	62.000	0.481	-0.28125	0.39668	-1.07420	0.51170

Perbandingan BMI pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia

Group Statistics									
		N	Mean	Std. Deviation		Std. Error Mean			
VAR00002		32	28.3563	2.85905		0.50541			
VAR00001	1.00	32	26.8344	3.24053		0.57285			

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
VAR1	Equal variances assumed	0.360	0.551	1.992	62	0.051	1.52188	0.76394	-0.00521
	Equal variances not assumed			1.992	61.052	0.051	1.52188	0.76394	-0.00569

Perbandingan paritas pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia

Group Statistics

VAR00002		N	Mean	Std. Deviation		Std. Error Mean	
VAR00001	1.00	32	2.0938	1.08834		0.19239	

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
VAR1	Equal variances assumed	0.078	0.781	0.117	62	0.907	0.03125	0.26676	-0.50200
	Equal variances not assumed								0.56450

	Equal variances assumed		0.117	61.900	0.907	0.03125	0.26676	-0.50202	0.56452
--	-------------------------	--	-------	--------	-------	---------	---------	----------	---------

Perbandingan tekanan darah sistole pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia

Group Statistics		Independent Samples Test							
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
VAR2	Equal variances assumed	6.658	0.012	12.027	62	0.000	45.43750	3.77790	37.88558 52.98942
	Equal variances not assumed			12.027	49.431	0.000	45.43750	3.77790	37.84719 53.02781

Perbandingan tekanan darah diastole pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia

Group Statistics		Independent Samples Test							
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
VAR8	Equal variances assumed	5.296	0.025	12.789	62	0.000	30.90625	2.41657	26.07559 35.73691
	Equal variances not assumed			12.789	49.431	0.000	30.90625	2.41657	26.07559 35.73691

	Equal variances not assumed		12.789	49.977	0.000	30.90625	2.41657	26.05237	35.76013
--	-----------------------------	--	--------	--------	-------	----------	---------	----------	----------

2. Hasil uji normalitas data Kolmogorov smirnov

One-Sample Kolmogorov-Smirnov Test					
		kadar_LDL	kadar_HDL	ratio_LDL_HDL	Kadar ADMA
N		64	64	64	64
Normal Parameters ^{a,b}	Mean	204.09	45.8766	4.6895	0.0000000
	Std. Deviation	53.675	9.78924	1.69089	0.38350975
Most Extreme Differences	Absolute	0.081	0.117	0.107	0.185
	Positive	0.081	0.117	0.107	0.097
	Negative	-0.061	-0.058	-0.084	-0.185
Test Statistic		0.081	0.117	0.107	0.185
Asymp. Sig. (2-tailed)		.200c,d	.059c	.067c	.000c

3. Hasil uji Independent Sampel T Test untuk perbandingan kadar kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan rasio kolesterol LDL/HDL pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia

Group Statistics					
	preeklamsia	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
kadar_LDL	preeklamsia	32	232.33	48.593	8.59
	non preeklamsia	32	175.84	42.976	7.597
kadar_HDL	preeklamsia	32	39.7531	6.30785	1.11508
	non preeklamsia	32	52	8.80616	1.55672
ratio_LDL_HDL	preeklamsia	32	5.9597	1.36909	0.24202
	non preeklamsia	32	3.4194	0.77802	0.13754

Independent Samples Test									
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference
kadar_LDL	Equal variances assumed	0.325	0.571	4.926	62	0.000	56.484	11.468	33.561
	Equal variances not assumed			4.926	61.087	0.000	56.484	11.468	33.554

kadar_HDL	Equal variances assumed	2.304	0.134	-6.396	62	0.000	-12.2469	1.91489	-16.0747	-8.41907
	Equal variances not assumed			-6.396	56.182	0.000	-12.2469	1.91489	-16.0826	-8.41117
ratio_LDL/HDL	Equal variances assumed	9.313	0.003	9.126	62	0.000	2.54033	0.27837	1.98387	3.09678
	Equal variances not assumed			9.126	49.131	0.000	2.54033	0.27837	1.98095	3.0997

4. Hasil uji Mann Whitney untuk perbandingan kadar ADMA pada ibu hamil preeklamsia dengan ibu hamil tanpa preeklamsia

Ranks		N	Mean Rank	Sum of Ranks
Preeklamsia				
ADMA	preeklamsia	32	45.30	1449.50
	non preeklamsia	32	19.70	630.50
	Total	64		

Test Statisticsa	
	ADMA
Mann-Whitney U	102.500
Wilcoxon W	630.500
Z	-5.499
Asymp. Sig. (2-tailed)	0.000

5. Hasil uji Eta untuk mencari hubungan antara kadar kolesterol LDL, kolesterol HDL, rasio kolesterol LDL/HDL dan kadar ADMA dengan kejadian preeklamsia

Hubungan kadar kolesterol LDL dengan kejadian preeklamsia

		preeklamsia		Total
		preeklasia	non preeklamsia	
kadar_LDL	Count	115	0	1
		127	0	1
		133	0	3
		140	1	2
		143	0	2
		144	0	1
		145	0	1

148	1	0	1	Universitas Brawijaya
151	0	1	1	Universitas Brawijaya
155	0	1	1	Universitas Brawijaya
157	0	1	1	Universitas Brawijaya
158	0	1	1	Universitas Brawijaya
163	1	0	1	Universitas Brawijaya
165	0	1	1	Universitas Brawijaya
172	0	1	1	Universitas Brawijaya
174	0	1	1	Universitas Brawijaya
177	0	1	1	Universitas Brawijaya
178	0	1	1	Universitas Brawijaya
184	1	0	1	Universitas Brawijaya
188	1	1	2	Universitas Brawijaya
191	0	1	1	Universitas Brawijaya
196	1	2	3	Universitas Brawijaya
197	0	1	1	Universitas Brawijaya
199	1	0	1	Universitas Brawijaya
200	1	0	1	Universitas Brawijaya
203	0	1	1	Universitas Brawijaya
204	1	0	1	Universitas Brawijaya
206	1	0	1	Universitas Brawijaya
208	1	0	1	Universitas Brawijaya
209	1	1	2	Universitas Brawijaya
210	0	1	1	Universitas Brawijaya
217	1	0	1	Universitas Brawijaya
220	2	0	2	Universitas Brawijaya
222	1	0	1	Universitas Brawijaya
226	1	0	1	Universitas Brawijaya
231	1	1	2	Universitas Brawijaya
233	1	0	1	Universitas Brawijaya
238	1	0	1	Universitas Brawijaya
240	1	0	1	Universitas Brawijaya
241	1	0	1	Universitas Brawijaya
247	1	0	1	Universitas Brawijaya
261	0	1	1	Universitas Brawijaya
263	1	0	1	Universitas Brawijaya
268	1	0	1	Universitas Brawijaya
276	0	1	1	Universitas Brawijaya
285	1	0	1	Universitas Brawijaya
286	1	1	2	Universitas Brawijaya
288	1	0	1	Universitas Brawijaya
296	1	0	1	Universitas Brawijaya
301	1	0	1	Universitas Brawijaya

	universitas Brawijaya					
	Universitas Brawijaya					
Universitas Brawijaya	314	Universitas Brawijaya	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	354	Universitas Brawijaya	1	0	1	Universitas Brawijaya
Total		Universitas Brawijaya	32	32	64	Universitas Brawijaya

Directional Measures		
		Value
Nominal by Interval	Eta	LDL Dependent
		.534
		.884

ANOVA Table						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
PE * LDL	Between Groups	(Combined)	12.500	50	.250	.929
	Within Groups		3.500	13	.269	
	Total		16.000	63		

Hubungan kadar kolesterol HDL dengan kejadian preeklamsia

Crosstab		preeklamsia		Total
Count				
kadar_HDL	26	1	0	1
	27	1	0	1
	31	2	0	2
	33	1	0	1
	34	2	0	2
	36	2	0	2
	37.1	1	0	1
	38	3	0	3
	39	2	0	2
	40	3	1	4
	41	1	0	1
	42	2	1	3
	43	1	0	1
	44	1	1	2
	45	4	6	10
	46	1	2	3
	47	2	1	3
	48	0	3	3
	50	0	3	3
	51	1	1	2
	52	1	2	3
	53	0	1	1
	56	0	2	2

universitas brawijaya					
Universitas Brawijaya					
Universitas Brawijaya	57	0	1	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	58	0	1	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	59	0	1	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	60	0	1	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	66	0	1	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	68	0	2	2	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	79	0	1	1	Universitas Brawijaya
Total		32	32	64	Universitas Brawijaya

Directional Measures		
		Value
Nominal by Interval	Eta	HDL Dependent
		-.610
		PE Dependent
		-.785

ANOVA Table						
			Sum of Squares	df	Mean Square	F
PE * HDL	Between Groups	(Combined)	9.850	30	.328	1.762
	Within Groups		6.150	33	.186	
	Total		16.000	63		

Hubungan rasio kolesterol LDL/HDL dengan kejadian preeklamsia

Crosstab			
Count			
		preeklamsia	Total
		non preeklamsia	
ratio_LDL_HDL	2.2	0	1
	2.21	0	1
	2.41	0	1
	2.65	0	1
	2.66	0	2
	2.7	0	1
	2.75	0	1
	2.76	0	1
	2.92	0	1
	2.96	0	1
	3.02	0	1
	3.1	0	1
	3.11	0	1
	3.13	0	1
	3.17	0	1
	3.18	0	1
	3.29	1	0
	3.36	0	1
	3.47	0	1

3.5	1	0	1	Universitas Brawijaya
3.67	0	1	1	Universitas Brawijaya
3.69	1	0	1	Universitas Brawijaya
3.76	0	1	1	Universitas Brawijaya
3.77	0	1	1	Universitas Brawijaya
4.05	0	1	1	Universitas Brawijaya
4.06	0	1	1	Universitas Brawijaya
4.08	0	1	1	Universitas Brawijaya
4.13	0	1	1	Universitas Brawijaya
4.32	0	1	1	Universitas Brawijaya
4.35	0	1	1	Universitas Brawijaya
4.38	0	1	1	Universitas Brawijaya
4.38	1	0	1	Universitas Brawijaya
4.38	1	0	1	Universitas Brawijaya
4.43	1	0	1	Universitas Brawijaya
4.57	0	1	1	Universitas Brawijaya
4.73	1	0	1	Universitas Brawijaya
4.78	0	1	1	Universitas Brawijaya
4.81	1	0	1	Universitas Brawijaya
5.11	0	1	1	Universitas Brawijaya
5.12	1	0	1	Universitas Brawijaya
5.16	1	0	1	Universitas Brawijaya
5.23	1	0	1	Universitas Brawijaya
5.56	1	0	1	Universitas Brawijaya
5.67	1	0	1	Universitas Brawijaya
5.79	1	0	1	Universitas Brawijaya
5.83	1	0	1	Universitas Brawijaya
5.84	1	0	1	Universitas Brawijaya
6.03	1	0	1	Universitas Brawijaya
6.11	1	0	1	Universitas Brawijaya
6.42	1	0	1	Universitas Brawijaya
6.5	1	0	1	Universitas Brawijaya
6.58	1	0	1	Universitas Brawijaya
6.98	1	0	1	Universitas Brawijaya
6.98	1	0	1	Universitas Brawijaya
7.05	1	0	1	Universitas Brawijaya
7.08	1	0	1	Universitas Brawijaya
7.09	1	0	1	Universitas Brawijaya
7.16	1	0	1	Universitas Brawijaya
7.38	1	0	1	Universitas Brawijaya
7.41	1	0	1	Universitas Brawijaya
7.74	1	0	1	Universitas Brawijaya
8.38	1	0	1	Universitas Brawijaya

universitas brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	universitas brawijaya
Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya	Universitas Brawijaya
Total	8.43	1	0	1	
	32	32	64		
Directional Measures					
			Value		
Nominal by Interval		Eta	LDL/HDL Dependent .753		
			PE Dependent .881		
ANOVA Table					
		Sum of Squares	df	Mean Square	F
PE * LDL/HDL	Between Groups	(Combined)	15.500	61	.254
	Within Groups	.500	2	.250	
	Total	16.000	63		

Hubungan kadar ADMA dengan kejadian preeklamsia

Crosstab		preeklamsia		Total
		preeklamsia	non preeklamsia	
	60.4	0	1	1
	79.66	0	1	1
	84.92	0	1	1
	86.24	0	1	1
	104.21	0	1	1
	110.65	0	1	1
	111.9	0	1	1
	112.26	0	2	2
	113.36	0	1	1
	116.64	0	1	1
	122	0	1	1
	122.08	0	1	1
	125.65	0	1	1
	137.21	0	1	1
	137.55	1	1	2
	141.4	0	1	1
	143.14	1	0	1
	144.45	1	0	1
	147.54	0	1	1
	148.63	0	1	1
	152.71	0	1	1

Universitas Brawijaya					
Universitas Brawijaya					
Universitas Brawijaya	152.94	0	1	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	156.6	0	1	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	160.76	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	164.89	0	1	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	174.45	0	1	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	174.94	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	175.15	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	178.25	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	178.54	0	1	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	180.05	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	182.81	0	1	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	183.06	0	1	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	183.8	0	1	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	185.68	0	1	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	190.31	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	197	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	200.54	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	206.24	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	208.28	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	220.44	0	1	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	225.49	0	1	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	229.67	0	1	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	243.27	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	247.25	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	249.57	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	251.92	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	257.33	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	262.16	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	264.94	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	276.11	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	283.28	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	284.69	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	294.12	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	329.98	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	356.56	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	386.18	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	401.18	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	407.8	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	410.14	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	428.9	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	439.66	1	0	1	Universitas Brawijaya
Universitas Brawijaya	Total	32	32	64	Universitas Brawijaya

universitas brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya universitas brawijaya
 awijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
 Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
 Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
 Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya

Directional Measures		
		Value
Nominal by Interval	Eta	ADMA Dependent .649 PE Dependent .984

ANOVA Table						
		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
PE * ADMA	Between Groups (Combined)	15.500	61	.254	1.016	.000
	Within Groups	.500	2	.250		
	Total	16.000	63			

Hubungan kadar kolesterol LDL dengan kadar ADMA menggunakan uji Spearman

Correlations						
			LDL	ADMA		
Spearman's rho	LDL	Correlation Coefficient	1.000	.815**		
		Sig. (2-tailed)		0.000		
		N	64	64		
	ADMA	Correlation Coefficient	.815**	1.000		
		Sig. (2-tailed)		0.000		
		N	64	64		

**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

6. Hasil analisa regresi logistik

Variables in the Equation						
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0	Constant	.000	.250	.000	1	1.000

Variables not in the Equation				
		Score	df	Sig.
Step 0	Variables	LDL(1)	18.515	1 .000
		HDL(1)	21.633	1 .000
		LDL_per_HDL(1)	19.787	1 .000
		ADMA(1)	18.515	1 .000
	Overall Statistics	37.501	4	.000

Omnibus Tests of Model Coefficients			
	Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	49.691	.000
	Block	49.691	.000
	Model	49.691	.000

Variables in the Equation							95% C.I. for EXP(B)	Lower	Upper
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)			
Step 1 ^a	LDL(1)	1.484	1.021	2.113	1	.000	4.413	2.596	32.659
	HDL(1)	-5.120	1.302	6.482	1	.000	4.564	2.145	25.603
	LDL_per_HDL(1)	1.588	1.384	1.317	1	.000	4.894	3.325	73.726
	ADMA(1)	2.634	.915	8.295	1	.000	8.930	2.320	63.641
	Constant	-4.467	1.300	11.802	1	.000	.011		

a. Variable(s) entered on step 1: LDL, HDL, LDL_per_HDL, ADMA.

RIWAYAT HIDUP

Mazdalina Rahmawandari Nurhani, lahir di Banyuwangi, 10 April 1981, anak kedua dari empat bersaudara, putri dari Bapak Rochani dan Ibu Nur Azizah. Lulus SD Negeri Bangorejo III tahun 1994, lulus SLTP negeri 1 Genteng tahun 1997, dan lulus SPK DEPKES Jember tahun 2000. Tahun 2000 melanjutkan pendidikan DIII Kebidanan di Poltekkes Surabaya Jurusan Kebidanan Bangkalan, lulus tahun 2003. Melanjutkan pendidikan di S1 Kebidanan Universitas Airlangga Surabaya, lulus tahun 2012. Pada tahun 2017 penulis mengambil pendidikan Magister Kebidanan di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Tahun 2005 sampai dengan sekarang bekerja sebagai bidan di RSUD dr H. Slamet Martodirdjo Kabupaten Pamekasan

