

HUBUNGAN GEN RESEPTOR ANGIOTENSIN II TIPE 1 DENGAN KADAR PROTEIN DALAM URIN IBU HAMIL DI PUSKESMAS DALU X B KABUPATEN DELI SERDANG

Suparni¹ · Liza Mutia² · Nita Andriani Lubis^{3*}

¹Jurusan Teknologi Laboratorium Medis, Poltekkes Kemenkes Medan
e-Mail jurusantlm23@gail.com
No Tlp WA : 081376677665

Abstract

The angiotensin II type 1 receptor gene (AT 1R) may play a role in reperfusion of arrhythmias following restoration of blood flow to myocardial ischemia or infarction. Activation of the AT1 receptor causes vasoconstriction, water and salt retention, neurohumoral activation and increased production of ROS. (AT1R) gene polymorphism will increase angiotensin II activity so that it is susceptible to essential hypertension. This hypertension incident causes protein levels in the urine to increase. The purpose of this study was to determine the relationship between (AT 1R) gene and protein in the urine of pregnant women in Dalu X B village, Deli Serdang district. The Examination of urine protein using a stick and examination of (AT 1R) gene was analysed using RFLP PCR method. The results show that the genotype distribution of the (AT 1R) gene in the control group as many as 36 people (100%) had a genetic variant of AA. In the pre-eclampsia group 31 people (86.1%) had genetic variation of AA and 5 people (13.9%) had genetic variation of AC. There is a relationship between (AT 1R) polymorphisms with protein levels in the urine in hypertensive pregnant women and non hypertensive pregnantwomen in this study (p= 0.049).

Keywords : (Pregnancy, Urine protein, Angiotensin II type 1)

Abstrak

Gen reseptor angiotensin II tipe 1 (AT 1) memainkan peran dalam aritmia reperfusi menyusul pemulihan aliran darah menjadi iskemik miokardium atau infark. Aktivasi reseptor AT1 menyebabkan vasokonstriksi, retensi air dan garam, aktivasi neurohumoral dan peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Polimorfisme gen Reseptor AT 1 akan meningkatkan aktivitas angiotensin II sehingga terjadi kerentanan terhadap kejadian hipertensi esensial. Kejadian hipertensi ini menyebabkan kadar protein dalam urine meningkat. Penelitian ini bertujuan melihat hubungan gen reseptor Angiotensin II type 1 dengan protein pada urin ibu hamil di Desa Dalu X B Kabupaten Deli Serdang. Penelitian observasi analitik dengan *desain case control*, pemeriksaan protein urin dengan menggunakan stik dan pemeriksaan gen reseptor angiotensin II tipe 1 menggunakan metode RFLP PCR. Analisa data menggunakan uji *Chi-square* (χ^2). *Odds Ratio*) dengan batas kepercayaan 95% dan $\alpha=0,05$. Hasil: Distribusi genotipe gen reseptor Angiotensin II Tipe 1 pada kelompok kontrol sebanyak 36 orang (100%) memiliki variasi genetik AA. Pada kelompok Preeklampsia 31 orang (86,1%) memiliki variasi genetik AA dan 5 orang (13,9%) dengan variasi genetik AC. Terdapat hubungan antara polimorfisme reseptor Angiotensin II Tipe 1 dengan kadar protein dalam urine pada ibu hamil hipertensi dan ibu hamil tidak hipertensi di Desa Dalu X B Kab. Deli Serdang (p=0,049).

Kata Kunci : Kehamilan, Protein urin, Angiotensin II tipe

PENDAHULUAN

Kemampuan pelayanan kesehatan suatu negara ditentukan dengan perbandingan tinggi rendahnya kematian ibu dan angka kematian perinatal. Dikemukakan bahwa angka kematian ibu dan perinatal lebih mencerminkan kegagalan suatu negara untuk memberikan pelayanan kesehatan khususnya kesehatan ibu dan anak. WHO memperkirakan di seluruh dunia setiap tahun lebih dari 500.000 ibu yang meninggal pada saat hamil/bersalin. Pada tahun 2015, angka kematian ibu di Indonesia mencapai 305 per 100.000 kelahiran hidup sedangkan angka kematian neonatal pada 2017 mencapai 15 per 1.000 kelahiran hidup (Riskesmas, 2018).

Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan (Permenkes) Nomor 39 Tahun 2016 tentang Pedoman Penyelenggaraan Program Indonesia Sehat, bahwa angka kematian ibu sudah mengalami penurunan, namun masih jauh dari target *Millenium Development Goals* (MDGs) tahun 2015. Sementara itu, menurut Menteri kesehatan sebagaimana dipublikasikan depkes.go.id, bulan Agustus 2017, bahwa "angka kematian ibu (AKI) turun dari 4.999 tahun 2015, menjadi 4.912 di tahun 2016, dan di tahun 2017 (semester I) sebanyak 1.712." Meskipun jumlah AKI terlihat sudah menurun dari tahun ke tahun, namun angkanya belum bisa ditekan secara drastis, oleh karena itu Kementerian Kesehatan melakukan berbagai upaya strategis untuk mewujudkannya. Penyebab utama kematian ibu adalah hipertensi dalam kehamilan dan perdarahan post partum. Penyebab ini dapat diminimalkan apabila kualitas *Antenatal Care* (ANC) dilaksanakan dengan baik (RI Kemenkes, 2020).

Hipertensi merupakan salah satu masalah kesehatan yang sering muncul selama kehamilan dan dapat menimbulkan komplikasi pada 2-3% kehamilan. Kejadian hipertensi pada kehamilan sekitar 5-15%, dan merupakan satu di antara 3 penyebab mortalitas dan morbiditas ibu bersalin di samping infeksi dan perdarahan. Hipertensi pada kehamilan juga dapat berlanjut menjadi preeklamsia dan eklamsia yang dapat menyebabkan kematian pada ibu maupun janin. Indikasi terjadinya preeklampsia dapat dilihat dari tingginya kadar protein dalam urine ibu hamil (Irmitasari et al., 2018).

Penetapan kadar protein dalam urine biasanya dinyatakan berdasarkan timbulnya kekeruhan pada urine. Karena padat atau kasarnya kekeruhan itu menjadi satu ukuran untuk jumlah protein yang ada, maka menggunakan urine yang jernih menjadi syarat yang penting. Kandungan urine bergantung keadaan kesehatan dan makanan sehari-hari yang dikonsumsi oleh masing-masing individu. Individu normal mempunyai pH antara 5-7. Banyak faktor yang mempengaruhi pH urine seseorang adalah makanan sehari-hari dan ketidak seimbangan hormonal. Warna urine adalah kuning keemasan. Selama kehamilan normal terdapat kenaikan hemodinamika ginjal dan diikuti dengan tekanan venarenalis. Pembentukan urine dimulai dalam glomerulus, apabila filtrasi glomerulus mengalami kebocoran hebat, molekul protein besar akan terbuang dalam urine sehingga menyebabkan proteinuria (Setyawan et al., 2019).

Preeklampsia adalah sindrom yang ditandai dengan tekanan darah tinggi, peningkatan kadar protein urine (Proteinuria), komplikasi dan kerusakan sel darah merah, gangguan fungsi hati dan ginjal serta beberapa pembengkakan pada tungkai (edema) pada ibu hamil. Patofisiologi yang mendukung terjadinya preeklampsia adalah disfungsi endothelial, jalur inflamasi, stress oksidatif, aktivasi trombosit dan *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS) Dalam *Renin Angiotensin Aldosterone System* (RAAS), renin yang dihasilkan oleh *Fuxtoglomerular apparatus* memacu produksi angiotensin I dari substrat yang disintesa oleh hepar. Prekursor angiotensin adalah angiotensinogen yang disekresi oleh hati, yang akan berubah menjadi angiotensin I dan oleh enzim "Angiotensin Convertizing Enzim" akan diubah menjadi Angiotensin II (Fajar et al., 2019). Angiotensin II diatur oleh dua reseptor yaitu reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1) dan reseptor angiotensin II tipe 2 (AT2). Aktivasi reseptor AT1 menyebabkan vasokonstriksi, retensi air dan garam, aktivasi neurohumoral dan peningkatan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Yang akan mengakibatkan peningkatan tekanan darah. Gen reseptor angiotensin II tipe 1 ini berperan dalam aritmia reperfusi menyusul pemulihan aliran darah menjadi iskemik miokardium atau infark. Polimorfisme gen Reseptor Angiotensin II Tipe 1 (AT1R) akan meningkatkan aktivitas angiotensin II sehingga terjadi

kerentanan terhadap kejadian hipertensi esensial (Fajar et al., 2019; Li, Yingxue; Zhu, Ming; Hu, Rong; Yan, 2015).

Banyak Penelitian tentang polimorfisme gen AT2R 1166 A/C telah dilakukan diantaranya adalah penelitian yang dilakukan oleh (Fajar et al., 2019) pada tiga populasi yang berbeda (Afrika, Asia dan Eropa). Dengan jumlah sampel 236 ibu hamil yang preeklamsia dan 426 ibu hamil sehat dimana jenis penelitiannya adalah penelitian retrospektif dengan desain *case control*. Dari penelitian tersebut ditemukan bahwa ada hubungan preeklamsia dengan genotipe GG pada AT2R pada wanita afrika. Penelitian yang dilakukan oleh Salimi *et al.* mulai Januari 2008 sampai Februari 2010 dengan 125 kasus ibu hamil preeklamsia dan 132 ibu hamil sehat di Iran mendapatkan hasil bahwa polimorfisme gen ACE I/D memberikan peranan penting dalam meningkatkan resiko terjadinya preeklamsia namun tidak ditemukan hubungan yang berarti antara polimorfisme gen AT1R 1166 A/C dengan kejadian preeklamsia. Penelitian yang dilakukan oleh Rahmadyanti E dkk (2014) di Palembang dengan 35 kasus ibu hamil dengan preeklamsia dan 35 sampel sebagai kontrol ibu hamil sehat menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara polimorfisme genotip dan alotipe reseptor angiotensin II tipe 1 1166 A/C dengan kejadian preeklamsia pada ibu hamil (Li, Yingxue; Zhu, Ming; Hu, Rong; Yan, 2015; Rahmadhayanti et al., 2014).

Berdasarkan penjelasan yang telah diuraikan di atas serta belum dijumpai penelitian tentang gen reseptor Angiotensin II Tipe 1 dengan kadar protein dalam urine pada ibu hamil, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang berhubungan dengan gen reseptor Angiotensin II Tipe 1 dengan kadar protein dalam urine pada ibu hamil di Desa Dalu X B Kabupaten Deli Serdang.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain penelitian *case control*. Subyek penelitian adalah ibu hamil tanpa hipertensi (kelompok kontrol) dan ibu hamil dengan hipertensi (kelompok kasus) dengan Teknik pengambilan sampel *consecutive sampling*. Jumlah subjek penelitian kelompok kontrol dan kasus masing-masingnya 36 orang diminta kesediaanya

dengan mengisi *informed consent* setelah penjelasan penelitian dilakukan di Puskesmas Dalu X B Deli Serdang. Pemeriksaan kadar protein urine dilakukan di puskesmas Dalu X B sedangkan pemeriksaan polimorfisme reseptor Angiotensin II tipe 1 dilakukan di Laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari sampai dengan bulan September 2020. Penelitian telah mendapat persetujuan dari Komisi Etik penelitian Kesehatan Poltekkes Kemenkes Medan.

Tahap penelitian dilakukan dengan menentukan subyek penelitian sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi berdasarkan data pasien dari puskesmas Dalu X B, Subjek yang terpilih diberikan penjelasan penelitian dan wawancara. Peneliti kemudian melakukan pengambilan sampel urin dan sampel darah. Pemeriksaan protein urin menggunakan metode deep stick, Stick dicelupkan dalam urine, kadar protein diukur berdasarkan perubahan warna yang terbentuk. Derajat perubahan warna ditentukan oleh kadar protein dalam urine, sehingga perubahan warna itu menjadi ukuran semikuantitatif pada proteinuria. Indikator yang terdapat dalam carik celup ialah tetrabromphenolblue yang berwarna kuning pada pH 3 dan berubah warna menjadi hijau sampai hijau-biru sesuai dengan banyaknya protein dalam urine (Gandasoebrata, 2013).

Pemeriksaan polimorfisme terdiri dari beberapa tahapan, isolasi DNA, *polymerase chain reaction* (PCR), dan RFLP (*Restriction Fragment Length Polimorphism*). Untuk isolasi DNA dilakukan dengan menggunakan kit Promega DNA Ekstraktion, dengan menggunakan darah lengkap 200µl dengan EDTA. Isolasi fragment gen reseptor angiotensin II tipe 1 1166 A/C menggunakan nukleotida primer *forward* 5'-AATGCTTG TAGCCAAAGTACCT-3' dan *reverse*: 5'-GGCTTTGCTTTGTCTTGTTG-3'. Kit PCR yang digunakan adalah *Go Taq Green Master Mix Promega* (Rahmadhayanti et al., 2014).

Parameter yang diteliti adalah adanya genotipe dan distribusi alel polimorfisme gen reseptor angiotensin II tipe 1 1166 A/C pada kelompok preeklampsia. Seluruh data yang diperoleh dicatat dan ditabulasi, data yang diperoleh dianalisa secara statistik dengan menggunakan program SPSS.16.00, Distribusi polimorfisme gen angiotensin II tipe 1 dan kadar protein dalam urine pada ibu hamil akan disajikan dalam bentuk table frekuensi dan persentase

sedangkan untuk menilai hubungan polimorfisme gen reseptor angiotensin II tipe 1 dengan kadar protein dalam urine menggunakan uji *Chi-square* (χ^2). *Odds Ratio* dengan batas kepercayaan 95% dan $\alpha=0,05$.

HASIL

Sebanyak 36 pasien wanita hamil dengan Riwayat hipertensi terlibat di dalam penelitian ini. Pasien yang terlibat adalah wanita hamil yang berobat di Puskesmas Dalu X B Tanjung Morawa. Karakteristik subjek penelitian pada kelompok kontrol dan preeklampsia tersaji pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian pada kelompok Kontrol dan Preeklampsia (n=36)

Karakteristik Subjek Penelitian		(n)	Mean	\pm SD
Umur	Kontrol	36	30.5556	5.63887
	Preeklampsia	36	32.4722	5.92084
Berat Badan	Kontrol	36	63.1667	6.81385
	Preeklampsia	36	68.4167	11.44521
Tinggi Badan	Kontrol	36	155.7500	5.17894
	Preeklampsia	36	154.6389	6.26625

Berdasarkan data pada Tabel 1. diketahui bahwa rata-rata usia pada kelompok kontrol adalah $30,6 \pm (5,6)$ tahun, sementara rata-rata usia pada kelompok Preeklampsia adalah $32,5 \pm (5,9)$ tahun. Rata-rata berat badan pada kelompok kontrol adalah $63,2 \pm (6,8)$ Kg, sementara rata-rata berat badan pada kelompok Preeklampsia adalah $68,4 \pm (11,4)$ Kg. Rata-rata tinggi badan pada kelompok kontrol adalah $155,7 \pm (5,1)$ cm, Sementara rata-rata tinggi badan pada kelompok Preeklampsia adalah $154,6 \pm (6,2)$ cm.

Kadar Protein dalam urin dinyatakan dalam bentuk 0 (negatif); +1; dan +2; +3. Rerata Kadar Protein dalam urine pada subjek penelitian disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2. Rerata Kadar Protein dalam urine Pada Kelompok Kontrol dan Preeklampsia

	Kelompok	(n)	Mean	\pm SD	p
Kadar Protein	Kontrol	36	0,0000	0,00000	0,000
	Preeklampsia	36	1,5833	0,60356	

Berdasarkan data pada Tabel 2. diketahui rata-rata kadar protein pada kelompok kontrol adalah 0 (negatif) $\pm (0.0)$, sementara rata-rata kadar protein pada kelompok Preeklampsia adalah $1,58 \pm (0.6)$. Berdasarkan data

yang ada diketahui hasil uji t-independen, diperoleh nilai $p = 0,000 (< 0,05)$, maka terdapat perbedaan kadar protein yang signifikan antara kelompok kontrol dan preeklampsia.

Selain itu pada penelitian ini dilakukan analisis korelasi antara Kadar protein dalam urin dengan karakteristik subjek penelitian (umur, berat badan dan tinggi badan. Analisis korelasi tersebut disajikan pada Tabel 3.

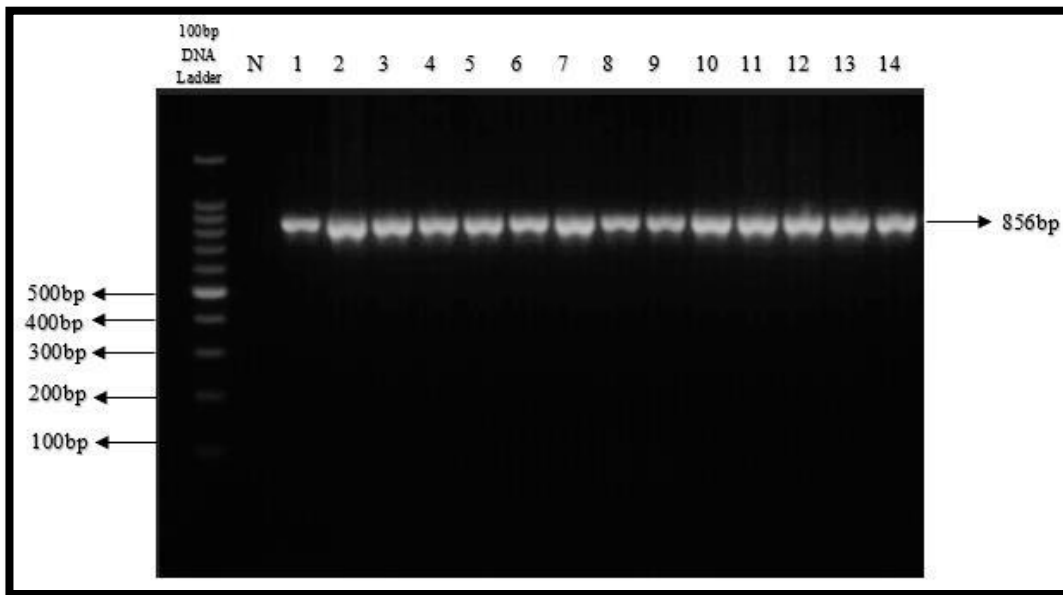
Tabel 3. Analisis Korelasi Kadar Protein terhadap Umur, Berat Badan dan Tinggi Badan Subjek Penelitian

		Umur	Berat Badan	Tinggi Badan
Kadar Protein	Pearson Correlation	0.278	0.351	-0.003
	p	0.018	0.002	0.980
	N	72	72	72

Berdasarkan Tabel 3 diketahui bahwa berkorelasi signifikan. Selain itu nilai korelasi antara berat badan dan kadar protein adalah 0,351, dengan nilai $p = 0,002$, maka berat badan dan kadar protein nilai korelasi antara umur dan kadar protein adalah 0,278, dengan nilai $p = 0,018$ maka umur dan kadar protein juga berkorelasi signifikan. Namun nilai korelasi antara tinggi badan dan protein adalah -0,003, dengan nilai $p = 0,980$, maka tinggi badan dan kadar protein tidak berkorelasi signifikan.

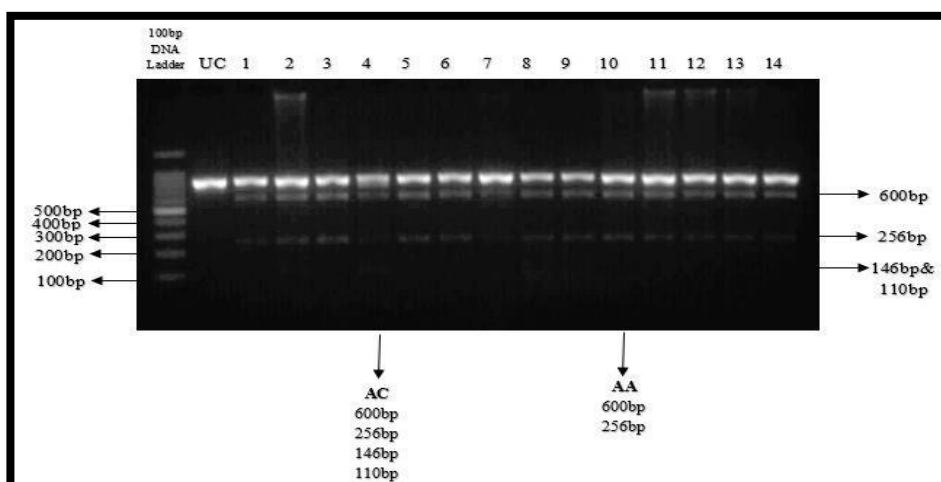
Pemeriksaan genoTipe polimorfisme gen reseptor Angiotensin II Tipe 1 pada subjek penelitian dilakukan dengan Teknik PCR-RFLP pada DNA yang sudah diisolasi.

Tahapannya diawali dengan isolasi DNA kemudian dilanjutkan dengan PCR dan divisualisasikan dengan metode elektroforesis. Gambaran elektroforesis produk PCR akan terlihat pada gambar 1.



Gambar 1. Elektroforesis Produk PCR Gen Reseptor Angiotensin II Tipe 1

Gambar 1. Menyajikan visualisasi hasil elektroforesis dari gen reseptor Angiotensin II Tipe 1 dengan pita DNA pada posisi 856bp. Dalam proses ini digunakan 100bp DNA Step Ladder yang diletakkan pada posisi sumur agarose pertama, control negative pada sumur nomor dua, dan dilanjutkan mengisi produk PCR dari sampel penelitian pada sumur selanjutnya. Dari hasil penelitian terbentuk pita DNA pada posisi 856bp yang berada di antara 800- 900bp, sehingga dapat diketahui bahwa semua sampel DNA teramplifikasi dengan baik. Tahapan selanjutnya yaitu proses RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*). Selanjutnya gambaran elektroforesis hasil RFLP tampak pada gambar 2.



Gambar 2. Elektroforesis produk RFLP gen Reseptor Angiotensin II Tipe 1

Gambar 2. menjelaskan bahwa pada sampel no 4 merupakan individu mutan heterozigot (AC) dimana terpotong menjadi 4 pita yaitu 600bp, 256bp, 146bp dan 110bp. Pada sampel no 10 merupakan individu wild Tipe (AA) dimana amplicon terpotong pada 600bp dan 256bp. Pada elektroforesis produk RFLP ini tetap menggunakan DNA Step Ladder 100bp sehingga pada sampel dengan mutan heterozigot untuk 146bp dan 100bp terlihat seperti terletak pada satu band yang sama.

Pada penelitian ini distribusi genotipe gen reseptor Angiotensin II Tipe 1 untuk kelompok kontrol memiliki variasi genetik AA, yakni sebanyak 36 orang (100%). Sementara, pada kelompok Preeklampsia, terdapat 31 orang (86,1%) dengan variasi genetik AA dan terdapat 5 orang (13,9%) dengan variasi genetik AC. Kmskm (AA) merupakan gen individu wild type dimana amplicon terpotong pada 600 bp dan 256 bp, dan (AC) merupakan gen individu mutan heterozigot dimana terpotong menjadi 4 pita yaitu 600 bp, 256 bp, 146 bp dan 110 bp. Perbandingan frekuensi genotipe pada penelitian ini disajikan pada Tabel 4.

Tabel 4. Distribusi Frekuensi Genotipe gen reseptor Angiotensin II Tipe 1 pada Subjek Penelitian

Genotipe	Kelompok			
	Preeklampsia		Kontrol	
	n	%	n	%
AA	31	86,1	36	100
AC	5	13,9	0	0
Jumlah	36	100	36	100

Hubungan Polimorfisme gen reseptor Angiotensin II Tipe 1 dengan Kadar Protein dalam urin pada Subjek Penelitian

Pada kelompok kontrol, diketahui sebanyak 36 orang (100%) atau seluruh subjek penelitian memiliki kadar protein 0 (negatif) dan memiliki variasi genetik AA (wild type). Pada kelompok Preeklampsia, terdapat 17 subjek penelitian dengan kadar protein +1 dan memiliki variasi genetik AA. Selain itu terdapat 12 subjek penelitian pada kelompok preeklampsia dengan kadar protein +2, dengan variasi genetik AA dan 5 orang dengan variasi genetik AC (mutan heterozigot). Selain itu terdapat 2 subjek penelitian dengan kadar protein +3 juga memiliki variasi genetik AA. Dari data yang telah diperoleh pada kelompok Preeklampsia ada hubungan signifikan ($p= 0,049$) antara

polimorfisme reseptor Angiotensin II Tipe 1 dengan kadar protein dalam urine pada ibu hamil hipertensi dan ibu hamil tidak hipertensi di Desa Dalu X B Kec. Tanjung Morawa. Hubungan Antara Polimorfisme gen reseptor Angiotensin II Tipe 1 dengan Kadar Protein dalam urin tersaji pada Table 5.

Tabel 5. Hubungan Antara Polimorfisme gen reseptor Angiotensin II Tipe 1 dengan Kadar Protein dalam urin

Kelompok	Kadar Protein		n	Variasi Genetik		Total	p
				AA	AC		
Kontrol	0 (Negatif)	n	36	0	36	100.0	
		%	100.0				
Kontrol	Total	n	36	0	36	100.0	
		%	100.0				
Preeklampsia	Kadar Protein	+1	n	17	0	17	0,049
			%	100.0	.0	100.0	
		+2	n	12	5	17	
			%	70.6	29.4	100.0	
		+3	n	2	0	2	
	%	100.0	.0	100.0			
Preeklampsia	Total	n	31	5	36	86.1	13.9
		%	86.1	13.9	100.0		

DISKUSI

Karakteristik Subjek Penelitian

Penyebab preeklampsia belum diketahui secara pasti. Ada beragam faktor risiko salah satunya adalah faktor usia yang merupakan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi. Dari segi usia, wanita hamil dengan usia <20 tahun dan >35 tahun dianggap berisiko untuk mengalami preeklampsia (Ertiana & Wulan, 2019). Penelitian ini menghimpun subjek penelitian dengan rentang usia 22 hingga 40 tahun. Berdasarkan hasil penelitian ini rata-rata usia pada kelompok Preeklampsia adalah $32,5 \pm (5,9)$ tahun. Hal ini berarti bahwa dari seluruh kasus, kelompok usia yang dominan adalah 20-35 tahun yang bukan merupakan faktor risiko. Sama halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Asmana, et al tahun 2016 yang menunjukkan bahwa 59,26% ibu hamil dengan preeklampsia berada pada usia 20-35 tahun. Berbeda dengan data *German Perinatal Quality Registry*, yang mendapatkan bahwa angka kejadian preeklampsia lebih tinggi pada usia di atas 35 tahun, yakni 2,6%, dan pada usia di bawah 35 tahun hanya berkisar 2,2% - 2,3% (Karta Asmana et al., 2016; Ertiana & Wulan, 2019).

Umur merupakan bagian dari status reproduksi yang penting. Umur

berkaitan dengan peningkatan atau penurunan fungsi tubuh sehingga mempengaruhi status kesehatan seseorang. Usia yang baik untuk hamil adalah 20 sampai 35 tahun. Sedangkan usia yang berisiko mengalami preeklamsia adalah usia <20 tahun dan >35 tahun. Pada kehamilan <20 tahun, keadaan reproduksi yang belum siap untuk menerima kehamilan akan meningkatkan keracunan kehamilan dalam bentuk preeklamsia. Sedangkan pada usia 35 tahun atau lebih akan terjadi perubahan pada jaringan dan alat reproduksi serta jalan lahir tidak lentur lagi. Pada usia tersebut cenderung didapat penyakit lain dalam tubuh ibu, salah satunya preeklamsia (Merta, 2017).

Kadar Protein Urin

Penelitian ini menunjukkan bahwa rata-rata kadar protein pada kelompok Preeklamsia adalah $(+1,58) \pm (0.6)$. hal ini sejalan dengan penelitian Arsani, dkk (2017) yang menemukan pada 10 responden dengan status protein urin positif ditemukan (+1) 17,95%, (+2) 5,13% dan (+3) 2,56%. Namun bertentangan dengan penelitian Setyawan, et al yang mendapatkan bahwa terdapat 61 sampel dimana semua pasien (100%) menderita preeklamsia berat dengan kadar protein urine yang bervariasi yakni terdapat kadar protein urine (-) sebanyak 9,8%, kadar protein urine (+1) sebanyak 21,3%, kadar protein urine (+2) sebanyak 13,1% dan (+3) sebanyak 36,1% (Setyawan et al., 2019).

Hal ini sesuai karena preeklamsia berat tidak selalu disertai proteinuria, karena syarat diagnosis preeklamsia berat (adanya protein urine >5g/dL atau (+4)), namun dapat ditegakkan jika diikuti satu atau lebih tanda preeklamsia berat lain. Sehingga apabila ibu hamil tidak mengalami proteinuria, belum tentu ibu hamil tidak akan mengalami preeklamsia, ini dipengaruhi oleh multifaktor, periode 2006 - 2008 dengan 366 responden yang menyatakan bahwa didapatkan 12,84% kasus preeklamsia dengan proteinuria negatif. Proteinuria merupakan proses akhir preeklamsia (Setyawan et al., 2019; Merta, 2017).

Hasil proteinuria yang signifikan dalam kehamilan ditunjukkan melalui pemeriksaan urin dipstik dengan hasil proteinuria $\geq 1+$. Pada ibu hamil yang menderita hipertensi sebelum kehamilan, diagnosis preeklamsia ditegakkan jika terdapat hipertensi yang resisten dan munculnya proteinuria atau kondisi

proteinuria yang semakin memburuk. Jika hipertensi baru diderita pada saat kehamilan (hipertensi gestasional), diagnosis preeklampsia ditegakkan jika ditemukan proteinuria dengan onset baru. Proteinuria dalam kehamilan juga dapat disebabkan karena dilatasi saluran kemih. Dilatasi ini sering terjadi selama kehamilan, terutama di trimester akhir. Bagian ginjal yang sering mengalami dilatasi adalah ginjal kanan dan banyak terjadi pada nulipara. Proteinuria positif dengan urin dipstik yang ditemukan pada responden perlu dikonfirmasi dengan pemeriksaan lanjutan untuk memastikan apakah hasilnya benar menunjukkan proteinuria atau tidak. Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa dibanding dengan urin dipstik, rasio kreatinin lebih reliabel untuk mendeteksi proteinuria pada ibu hamil yang menderita hipertensi dalam kehamilan (Kurniadi et al., 2017).

Distribusi Frekuensi Gen Reseptor AT R1

Distribusi frekuensi genotype dari gen reseptor Angiotensin II Tipe 1 untuk seluruh penelitian ini adalah terdapat 31 orang (86,1%) dengan variasi genetik AA dan terdapat 5 orang (13,9%) dengan variasi genetik AC dan tidak ditemukan variasi genetik CC. Terdapat perbedaan distribusi frekuensi genotype pada berbagai hasil penelitian di beberapa negara yang berbeda yaitu Indonesia (n=35) AA (32/91,4%); AC (3/8,6%); CC (0). Mesir (n=83) AA (55/66,3%); AC (21/25,3%); CC (7/8,4%). Italia (n=420) AA (207/49%); AC (183/44%); CC (30/7%). Distribusi frekuensi genotype dari polimorfisme gen reseptor Angiotensin II Tipe 1 di beberapa negara. Penelitian ini sejalan dengan penelitian lain baik di Indonesia, Mesir dan Italia varian genotype AA paling banyak dijumpai pada populasi penelitian dibandingkan dua varian lainnya yaitu AC dan CC (Suharto et al., 2015; Rahmadhayanti et al., 2014; Fajar et al., 2019).

Hubungan Antara Polimorfisme Gen Reseptor Angiotensin II Tipe 1 dengan Kadar Protein dalam Urin pada Ibu Hamil

Pada penelitian ini tidak ada hubungan signifikan antara polimorfisme reseptor Angiotensin II Tipe 1 dengan kadar protein dalam urine pada ibu hamil hipertensi dan ibu hamil tidak hipertensi di Desa Dalu X B Kec. Tanjung Morawa. Baik kelompok kontrol maupun preeklampsia variasi genetik paling banyak adalah AA. Pada kelompok kontrol 100% memiliki kadar protein 0

(negatif) dan memiliki variasi genetik AA (*wild type*). Pada kelompok Preeklampsia, terdapat 17 subjek penelitian dengan kadar protein +1 dan memiliki variasi genetik AA, 12 subjek penelitian pada kelompok preeklampsia dengan kadar protein +2, dengan variasi genetik AA dan 5 orang dengan variasi genetik AC (mutan heterozigot), serta 2 subjek penelitian dengan kadar protein +3 juga memiliki variasi genetik AA. Dari data yang telah diperoleh pada kelompok Preeklampsia ada hubungan signifikan ($p = 0,049$) antara polimorfisme reseptor Angiotensin II Tipe 1 dengan kadar protein dalam urine pada ibu hamil hipertensi dan ibu hamil tidak hipertensi di Desa Dalu X B Kec. Tanjung Morawa.

Penelitian ini sejalan dengan penelitian lain diketahui terdapat hubungan yang signifikan polimorfisme A1166C dari gen AT1R terhadap preeklampsia. Juga terdapat hubungan antara AT1R dan hipertensi pada wanita hamil yang dilaporkan pada populasi Jepang (Li, Yingxue; Zhu, Ming; Hu, Rong; Yan, 2015). Hasil dari polimorfisme AT1R terhadap preeklampsia sangat kontroversi, dalam penelitian lain menyatakan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara polimorfisme gen AT1R dan AT2R pada kelompok kontrol dan preeklampsia. Namun apabila dikombinasikan antara AT1R/AT2R mengindikasikan ada perbedaan signifikan antara kelompok sehat dan preeklampsia. Kombinasi AC/AG secara signifikan menurun, sementara kombinasi CC/AA secara signifikan meningkat dibanding pada kelompok sehat ($p < 0,01$) (Soltani-Zangbar et al., 2018). Perbedaan ini menunjukkan bahwa variasi etnis dan perbedaan lingkungan berperan dalam kontroversi tersebut.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan terdapat perbedaan kadar protein yang signifikan antara kelompok kontrol dan preeklampsia dengan nilai $p = 0,000$ ($< 0,05$). Distribusi genotipe gen reseptor Angiotensin II Tipe 1 pada kelompok kontrol semuanya memiliki variasi genetik AA, kelompok Preeklampsia AA (86,1%) dan AC (13,9%) ($p = 0,049$). Ada hubungan antara kadar protein dengan polimorfisme gen reseptor Angiotensin II Tipe 1 pada ibu hamil di Puskesmas Dalu X B Kabupaten Deli Serdang.

UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Direktur Poltekkes Kemenkes Medan, Dinas Kesehatan Deli Serdang, Kepala Puskesmas Dalu X B, Laboratorium terpadu FK USU dan semua pihak yang membantu penelitian ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat komplik kepentingan dalam penelitian ini.

REFRENSI

- Ertiana, D., & Wulan, S. R. (2019). Hubungan Usia dengan Kejadian Preeklamsia pada Ibu Hamil di RSUD Kabupaten Kediri Tahun 2018. *Midwiferia Jurnal Kebidanan*, 5(2), 1-7. <https://doi.org/10.21070/mid.v5i2.2765>
- Fajar, J. K., Susanti, M., Pikir, B. S., Saka, P. N. B., Sidarta, E. P., Tamara, F., Akbar, R. R., Hutama, S. A., Gunawan, A., & Heriansyah, T. (2019). The association between angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and the risk of essential hypertension: a meta-analysis. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 20(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s43042-019-0016-3>
- Gandasoebrata, R. (2013). *Penuntun Laboratorium Klinis*. Dian Rakyat.
- Irmitasari, I., Nurdiati, D. S., & Hadiati, D. R. (2018). Pengaruh Preeklamsia dan Hipertensi Kronis terhadap Kejadian Bayi Kecil Masa Kehamilan (KMK). *Jurnal Kesehatan Reproduksi*, 5(3), 139. <https://doi.org/10.22146/jkr.39137>
- Karta Asmana, S., Syahredi, S., & Hilbertina, N. (2016). Hubungan Usia dan Paritas dengan Kejadian Preeklamsia Berat di Rumah Sakit Achmad Mochtar Bukittinggi Tahun 2012 - 2013. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 5(3), 640-646. <https://doi.org/10.25077/jka.v5i3.591>
- Kurniadi, A., Tanumihardja, T., & Pradiptaloka, E. (2017). STATUS PROTEINURIA DALAM KEHAMILAN DI KABUPATEN SUMBA BARAT DAYA, NUSA TENGGARA TIMUR TAHUN 2016 Proteinuria Status in Pregnancy in Southwest Sumba District, East Nusa Tenggara in 2016. *Jurnal Kesehatan Reproduksi*, 8(1), 53-61. <https://doi.org/10.22435/kespro.v8i1.6332.53-61>
- Li, Yingxue; Zhu, Ming; Hu, Rong; Yan, W. (2015). The effects of gene polymorphisms in angiotensin II receptors on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension in Pregnancy*, 34(2), 241-260. <https://doi.org/10.3109/10641955.2015.1009543>

- Merta, W. (2017). Kadar Protein Urin Pada Ibu Hamil Trimester Ii Dan Iii Di Puskesmas Ii Denpasar Barat. *Meditory: The Journal of Medical Laboratory*, 5(1), 31-44. <https://doi.org/10.33992/m.v5i1.108>
- Rahmadhayanti, E., Hayati, L., & Saleh, M. (2014). Hubungan polimorfisme gen reseptor angiotensin II tipe 1 1166 A/C dengan kejadian preeklampsia. *Jurnal Kedokteran*, 46(1), 52-58.
- RI Kemenkes. (2020). *PROFIL KESEHATAN INDONESIA TAHUN 2019* (M. Boga Hardhana, S.Si, Ms. P. Farida Sibuea, SKM, & M. Winne Widiyanti, SKM (eds.)). Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Riskesdas. (2018). Potret sehat indonesia dari riskesdas 2018. *Riskesdas*.
- Setyawan, J. F. D., Wiryanthini, I. A. D., & Tianing, N. W. (2019). Gambaran Kadar Protein Urine pada Ibu Hamil Preeklampsia dan Eklampsia di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2017. *Jurnal Medika Udayana*, 8(12), 1-5. <https://ojs.unud.ac.id>
- Soltani-Zangbar, M. S., Pahlavani, B., Zolghadri, J., & Gharesi-Fard, B. (2018). Angiotensin type 2 receptor gene polymorphisms and susceptibility to Preeclampsia. *Journal of Reproduction and Infertility*, 19(2), 95-99.
- Suharto, F., Saleh, I., & Subandrate. (2015). Identifikasi Polimorfisme Glu298Asp Gen eNOS pada Penderita Preeklampsia di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang. *Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan*, 1(OKTOBER), 61-66.