

Korelasi kadar endothelin-1 darah tali pusat dan kerusakan vaskular plasenta pada pertumbuhan janin terhambat

R.M. WIRMAN
G.H. WIKNJOSTASTRO

Departemen Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta

Tujuan: Untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar Endothelin-1 (ET-1) darah tali pusat pada a.Umbilikalisis bayi PJT dan normal serta korelasi antara kadar ET-1 dengan kerusakan vaskular plasenta.

Tempat: Instalasi Gawat Darurat Obstetri Ginekologi Lantai III RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta.

Rancangan/rumusan data: Studi potong lintang.

Bahan dan cara kerja: Enam puluh empat subjek, masing-masing 32 orang untuk kelompok kasus (bayi PJT) dan 32 orang kelompok bayi normal dilakukan pemeriksaan kadar ET-1 darah tali pusat (a.Umbilikalisis) dengan metoda ELISA dan perbedaan rerata kadar ET-1 tersebut akan diuji secara statistik. Sampel plasenta dari seluruh subjek penelitian dilakukan pemeriksaan histopatologi dan berdasarkan kriteria Salafia.

Hasil: Rerata berat lahir bayi pada kelompok PJT lebih rendah dibandingkan rerata kelompok kontrol ($1.843 \pm 364,4$ vs $3.162,5 \pm 327,3$ gram, $p = 0,000$). Perbedaan bermakna secara statistik antara kelompok PJT dan kontrol juga diperoleh dari rerata kadar ET-1 $8,15 \pm 2,7$ vs $5,6 \pm 1,7$ pg/ml, $p = 0,000$, skor Salafia $6,78 \pm 1,7$ vs $3,41 \pm 1,4$, $p = 0,000$ dan berat plasenta $344,4 \pm 81,9$ vs $460,16 \pm 70,9$ gram, $p = 0,000$. Korelasi antara kadar ET-1 dengan skor Salafia diperoleh nilai $p = 0,01$ yang berarti terdapat korelasi yang bermakna antara kedua variabel dengan nilai korelasi 0,395, menunjukkan bahwa korelasinya positif dengan kekuatan yang lemah. Antara kadar ET-1 dengan berat lahir bayi terdapat korelasi yang bermakna dengan nilai korelasinya adalah -0,479 menunjukkan korelasi negatif berarti makin tinggi kadar ET-1 makin rendah berat lahir bayi.

Kesimpulan: Terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar ET-1 darah tali pusat antara bayi PJT dan normal di mana kadar pada PJT lebih tinggi, demikian juga skor Salafia antara kedua kelompok. Ditemukan korelasi positif yang lemah antara kadar ET-1 dan skor Salafia sedangkan antara kadar ET-1 dan berat lahir bayi terdapat korelasi negatif sedang.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2008; 32-3: 123-30]

Kata kunci: pertumbuhan janin terhambat, Endothelin-1, dan skor Salafia.

Objective: To determine the difference of Umbilical cord blood Endothelin-1 concentration between intra uterine growth restriction and normal baby and its correlation with vascular placental pathology.

Setting: Emergency Unit of Department of Obstetrics and Gynecology, Dr. Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta.

Design/data identification: Cross sectional study.

Material and method: During the period of November 2006 to July 2007, 64 subjects were admitted in this study, consist of 32 subjects of intra uterine growth restriction fetus as case group and 32 subjects of normal fetus as control group. Umbilical cord blood was taken from all subjects and Endothelin-1 concentration is measured by ELISA. Histopathology examination was performed to sample from all placenta to determine the vascular pathology based on Salafia score. The mean difference of Endothelin-1 value and its correlation with vascular placental pathology were analyzed using a computer-based diagnostic test with SPSS 15.0 program.

Results: The mean of baby weight from case group is lower than control group ($1,843 \pm 364.4$ vs $3,162.5 \pm 327.3$ gram, $p = 0,000$). The statistically significant difference is also found in mean value of ET-1, Salafia score and placenta weight between case and control group (8.15 ± 2.7 vs 5.6 ± 1.7 pg/ml, $p = 0,000$, 6.78 ± 1.7 vs 3.41 ± 1.4 , $p = 0,000$ and 344.4 ± 81.9 vs 460.16 ± 70.9 gram, $p = 0,000$). The weak positive correlation is found between ET-1 value and Salafia score ($R = 0.395$). Value of ET-1 and baby weight has moderate negative correlation ($R = 0.479$).

Conclusion: Statistically significant difference was observed in the mean of umbilical cord blood ET-1 concentration and Salafia score from IUGR and normal fetus. The weak positive correlation was found between ET-1 value and Salafia score. Value of ET-1 and baby weight has moderate negative correlation.

[Indones J Obstet Gynecol 2008; 32-3: 123-30]

Keywords: intra uterine growth restriction, endothelin-1, and Salafia score.

LATAR BELAKANG

Sedikitnya 17 juta bayi yang dilahirkan setiap tahun mempunyai berat badan lahir yang rendah (BBLR), mewakili 16 % bayi yang lahir tiap tahunnya. Penyebab BBLR adalah *preterm* dan pertumbuhan

janin terhambat (PJT, *intra uterine growth restriction*/IUGR)^{1,2}. Sulitnya mengetahui angka pasti insiden PJT karena pencacatan tentang usia gestasi yang sah sering tidak tersedia di negara yang sedang berkembang¹. Penyebab PJT sangat kompleks, di negara yang sedang berkembang faktor risiko

utama adalah status gizi ibu meliputi nutrisi yang tidak adekuat sebelum konsepsi, kekurangan gizi, dan infeksi yang terjadi pada masa kanak-kanak, dan nutrisi yang jelek saat kehamilan^{1,3}.

Hipotesis *foetal origin of disease* menyatakan bahwa gangguan nutrisi pada periode kritis pertumbuhan janin di dalam rahim akan menyebabkan perubahan permanen pada struktur dan metabolisme tubuh yang akan meningkatkan kerentanan terhadap hipertensi, penyakit jantung koroner dan *non-insulin dependent diabetes mellitus* (NIIDM) pada masa dewasa^{1,2}.

Plasenta manusia adalah organ multifungsi yang menyediakan oksigen, homeostasis cairan, nutrisi, dan sinyal endokrin bagi janin selama dalam kandungan sampai terjadinya persalinan⁴. Perfusion plasenta yang adekuat merupakan hal yang fundamental dalam terjadinya PJT⁵. Endothelin-1 (ET-1) adalah vasokonstriktor poten yang terutama dihasilkan oleh sel endotel dan dihasilkan juga oleh sel amnion dan tali pusat⁵. Ditemukan terjadinya peningkatan respon kontraktilitas pembuluh darah plasenta dari pasien dengan janin PJT dibandingkan wanita hamil yang normal⁶.

Pada plasenta bayi PJT ditemukan patologi berupa perubahan struktural vaskular uteroplasenta meliputi penyempitan arteri spiralis akibat penebalan tunika intima, degenerasi fibrinoid, dan lesi mikrovaskular plasenta⁷. Plasenta, amnion, dan pembuluh darah umbilikalis mengandung mRNA dan prepro ET-1 dan reseptor ET-1 dengan afinitas yang tinggi⁸. Pada penelitian ini ingin diketahui apakah terdapat perbedaan kadar ET-1 darah tali pusat pada a.Umbilikalis bayi PJT dan normal serta korelasi antara kadar ET-1 dengan kerusakan vaskular plasenta.

BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini merupakan studi potong lintang (*Cross-sectional study*) di mana subjek yang masuk ke dalam kriteria penelitian akan dilakukan pengukuran variabel-variabel sebanyak satu kali dan pada satu saat. Subjek penelitian adalah bayi yang dilahirkan di IGD lantai III RSUPN-CM dari bulan November 2006 sampai Juli 2007.

Subjek penelitian harus memenuhi kriteria yaitu wanita hamil berusia antar 20 - 39 tahun, dengan usia gestasi ≥ 34 minggu dan bersedia menandatangani lembar *informed consent*.

Kelompok kasus adalah bayi PJT sedangkan kelompok kontrol adalah bayi dengan berat badan

normal dari kehamilan normal. Pasien dengan perdarahan antepartum, janin dengan kelainan kongenital mayor, janin mati, dan janin kembar dieksklusi dari penelitian.

Pada penelitian ini akan ditentukan perbedaan kadar ET-1 darah tali pusat janin PJT dan bayi normal serta korelasi antara kadar ET-1 dengan kerusakan vaskular plasenta. Perkiraan besar sampel dihitung berdasarkan perbedaan rata-rata (*mean*) dari kelompok kasus dan kelompok kontrol yang berpasangan dan didapatkan besar sampel sebanyak 32 untuk masing-masing kelompok.

Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* yaitu semua subjek yang datang dan memenuhi kriteria serta bersedia mengikuti penelitian akan dijadikan sampel. Sampel akan di-*matching* berdasarkan skor Ballard bayi yang dinilai postpartum. Bila pada saat yang bersamaan terdapat lebih dari satu kontrol yang memenuhi kriteria, akan dilakukan random untuk menentukan mana yang akan menjadi sampel penelitian.

Setelah subjek diberi penjelasan dan mengisi lembar *informed consent*, dilakukan anamnesis tentang identitas pribadi pasien, hari pertama haid terakhir (HPHT) untuk menentukan usia gestasi kemudian dilakukan pemeriksaan fisik dasar dan pemeriksaan obstetri sesuai yang terdapat di lembar kuesioner. Bila pasien pernah melakukan USG pada trimester pertama kehamilan, data tersebut juga dicatat dan digunakan sebagai dasar untuk menentukan usia gestasi. Bila dari data tersebut diduga terjadi PJT, dijadikan calon kelompok kasus.

Dilakukan pencatatan cara persalinan dan segera setelah bayi lahir, darah tali pusat (a. Umbilikalis) sebanyak 3 cc, dimasukkan ke dalam tabung berisi EDTA dan segera dilakukan sentrifus dengan kecepatan 1.500 rotasi permenit, plasma dipisahkan dan disimpan dalam lemari es dengan suhu $\leq -20^{\circ}\text{C}$. Skor Apgar, berat badan, dan skor Ballard bayi dicatat, kemudian ditentukan persentil berat badan berdasarkan kurva Lubchenco, bila terbukti PJT (kecil masa kehamilan/KMK) dimasukkan ke dalam kelompok kasus. Selanjutnya plasma darah yang telah diambil dikirim ke laboratorium Prodia untuk menentukan kadar ET-1 dengan cara ELISA menggunakan kit yang dibuat oleh *R&D system Minneapolis, USA*. Tahap selanjutnya adalah mengambil sampel plasenta. Dibuat irisan melintang ukuran 2x2x1 cm menggunakan pisau skalpel, diambil dari dua tempat yaitu dari daerah yang dicurigai patologis (terdapat infark atau kalsifikasi) dan dari daerah yang normal. Sampel kemudian dimasukkan ke dalam larutan formalin 4 % dan selanjutnya dibuat sediaan di laboratorium Sitopatologi Departemen Obste-

tri dan Ginekologi RSPUN-CM. Sediaan akan dinilai dan ditentukan skornya berdasarkan ada tidaknya kelainan vaskular berdasarkan kriteria Salafia¹⁰, oleh peneliti beserta pembimbing.

Analisis statistik dengan peranti lunak SPSS (*Statistical product and service solutions*) tipe 15.0, untuk mengetahui nilai rerata kisaran distribusi normal. Batas kemaknaan (p) yang dipakai adalah $< 0,05$. Uji t berpasangan dilakukan untuk membandingkan *mean* kadar ET-1 darah tali pusat bayi PJT dengan normal, bila distribusi tidak normal digunakan uji Wilcoxon. Korelasi antara kadar ET-1 dengan berat badan, skor patologi plasenta, dan ditentukan dengan korelasi Pearson, bila distribusi tidak normal digunakan korelasi Spearman Rank.

HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan selama delapan bulan mulai dari November 2006 sampai dengan Juli 2007 di Instalasi Gawat Darurat (IGD lantai III) bagian Obstetri Ginekologi RS Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta. Pada penelitian ini berhasil dikumpulkan sampel sebanyak 64 subjek yang memenuhi kriteria penerimaan, masing-masing 32 orang untuk kelompok PJT dan 32 orang kehamilan normal sebagai kelompok kontrol. Semua peserta penelitian telah diberikan penjelasan dan memberikan persetujuan tertulis, semua data didokumentasi di dalam status penelitian.

Karakteristik ibu

Usia ibu pada kelompok PJT berkisar antara 19 - 38 tahun dengan usia rerata 29,2 tahun, pada kelompok kontrol usia ibu antara 21 - 40 tahun dengan nilai rerata 28,56 tahun dan secara statistik tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kedua kelompok (Tabel 2). Berdasarkan riwayat kehamilan, pada kelompok PJT yang terbanyak adalah primigravida (59,4 %) adapun pada kelompok normal yang terbanyak adalah multigravida (65,6 %).

Tempat pemeriksaan antenatal dan perujuk yang terbanyak adalah bidan, baik pada kelompok PJT (50 % dan 43,8 %) maupun kontrol (81,3 % dan 78,1 %). Frekuensi kunjungan antenatal sebagian besar $> 6x$ baik pada kelompok PJT (65,6 %) maupun kontrol (68,8 %). Pada kelompok PJT cara persalinan terbanyak adalah dengan SC (75 %) adapun pada kelompok kontrol adalah pervaginam (43,8 %). Indikasi terbanyak SC pada kelompok PJT adalah ka-

rena gawat janin. Sebagian besar pasien pada kelompok PJT (53 %) mengalami preeklampsia berat meskipun 37,5 %-nya tidak disertai peningkatan tekanan darah.

Tabel 1. Sebaran subjek penelitian berdasarkan riwayat kehamilan, perujuk, pemeriksaan antenatal, frekuensi pemeriksaan kehamilan, cara persalinan, dan komplikasi hipertensi

Variabel	PJT	Kontrol
Riwayat kehamilan		
Primigravida	19 (59,4 %)	11 (34,4 %)
Multigravida	13 (40,6 %)	21 (65,6 %)
Pemeriksaan Antenatal		
Bidan	16 (50,0 %)	26 (81,3 %)
Puskesmas	6 (18,8 %)	1 (3,1 %)
Dokter umum	2 (6,3 %)	5 (15,6 %)
SpOG	6 (18,8 %)	0 (0 %)
RSCM	1 (3,1 %)	0 (0 %)
RS lain	1 (3,1 %)	0 (0 %)
Perujuk		
Bidan	6 (18,8 %)	1 (3,1 %)
Puskesmas	14 (43,8 %)	25 (78,1 %)
Frekuensi pemeriksaan kehamilan		
1-2 x		
3-6 x	2 (6,3 %)	3 (9,4 %)
$> 6 x$	9 (28,1 %)	7 (21,9 %)
	21 (65,6 %)	22 (68,8 %)
Cara persalinan		
Pervaginam	5 (15,6 %)	16 (50,0 %)
Ekstraksi vakum	1 (3,1 %)	0 (0 %)
Ekstraksi forseps	2 (6,3 %)	2 (6,3 %)
Seksio sesarea	24 (75,0 %)	14 (43,8 %)
Komplikasi hipertensi		
Tidak hipertensi	12 (37,5 %)	32 (100 %)
Hipertensi dalam kehamilan	3 (9,5 %)	0 (0 %)
Preeklampsia berat	17 (53,0 %)	0 (0 %)

Tabel 2. Sebaran rerata karakteristik maternal

Variabel	PJT	Kontrol	p
Usia ibu (thn)	29,2 \pm 4,4	28,56 \pm 4,7	0,587
IMT (kg/m ²)	24,3 \pm 5,1	26,3 \pm 3,0	0,072
Sistolik (mmHg)	150 \pm 28,6 (160)*	112,8 \pm 5,8 (110)*	0,000**
Diastolik (mmHg)	94 \pm 15,2 (100)*	72,2 \pm 4,2 (70)*	0,000**

* Nilai median pada variabel yang tidak terdistribusi normal
** Uji Wilcoxon

Indeks massa tubuh (IMT) ibu pada kelompok PJT tidak berbeda secara statistik bermakna dengan IMT kelompok kontrol. Perbedaan bermakna terda-

pat pada tekanan darah sistolik dan diastolik antara kelompok PJT dan kontrol di mana rerata tekanan sistolik dan diastolik kelompok PJT (150 mmHg dan 94 mmHg) lebih tinggi dibandingkan kontrol (110 mmHg dan 72,2 mmHg). Hal ini disebabkan karena pada kelompok PJT sebagian besar kasus (53 %) disertai dengan preeklampsia berat.

Karakteristik neonatus dan plasenta

Rerata berat bayi pada kelompok PJT lebih rendah (1.843 gram) dibandingkan kelompok kontrol (3.162,5 gram) dan hal ini secara statistik berbeda bermakna. Adapun skor Apgar menit pertama dan kelima pada kelompok PJT (8 dan 9) secara bermakna lebih rendah bila dibandingkan kelompok kontrol (9 dan 10). Setelah bayi lahir dilakukan pemeriksaan skor Ballard dan dikonversikan ke kurva Lubchenco apakah berat badan bayi berada di persentil 10 dan tidak terdapat perbedaan bermakna secara statistik skor Ballard antara keduanya dengan rerata 38 baik pada kelompok PJT maupun kelompok kontrol. Perbedaan bermakna ditemukan pada variabel berat plasenta, skor Salafia, dan kadar ET-1 kedua kelompok di mana berat plasenta kelompok PJT lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol (344,4 vs 460,16 gram), skor Salafia PJT lebih tinggi dibandingkan kontrol 6,78 vs 3,41) dan kadar ET-1 kelompok PJT lebih tinggi dibandingkan kontrol (8,15 vs 5,6 pg/ml).

Tabel 3. Sebaran rerata karakteristik neonatus dan plasenta

Variabel	PJT	Kontrol	p
Berat lahir bayi (gram)	1.843 ± 364,4	3162,5 ± 327,3	0,000
Skor Apgar menit 1	(8)*	(9)*	0,000**
Skor Apgar menit 5	(9)*	(10)	0,000**
Berat plasenta	344,4 ± 81,9	460,16 ± 70,9	
ET-1 (pg/ml)	8,15 ± 2,7	5,6 ± 1,7	0,000
Skor Salafia	6,78 ± 1,7	3,41 ± 1,4 (3)*	0,000**

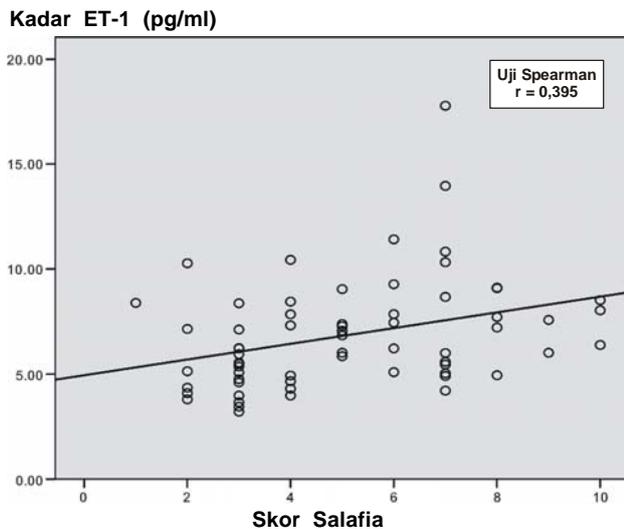
* Nilai median pada variabel yang tidak berdistribusi normal

** Uji Wilcoxon

Plasenta bayi baik dari kelompok PJT maupun kontrol dilakukan pemeriksaan histopatologi terhadap blok paraffinnya dan patologi plasenta dinilai dengan melihat ada tidaknya lesi vaskular menggunakan skor Salafia, akan diberikan nilai satu untuk masing-masing lesi kemudian dijumlahkan untuk menentukan skor totalnya. Semua jenis lesi vaskular ditemukan pada plasenta kelompok PJT dengan persentase tertinggi berturut-turut adalah *avascular terminal villi* (84,4 %), peningkatan *syncytiotrophoblast* (68,7 %), dan *abnormality thin walled arteries* (21 %), sedangkan lesi yang paling jarang ditemukan adalah *fibrinoid necrosis* dan *atherosis* serta *terminal villous fibrosis* masing-masing 3 %.

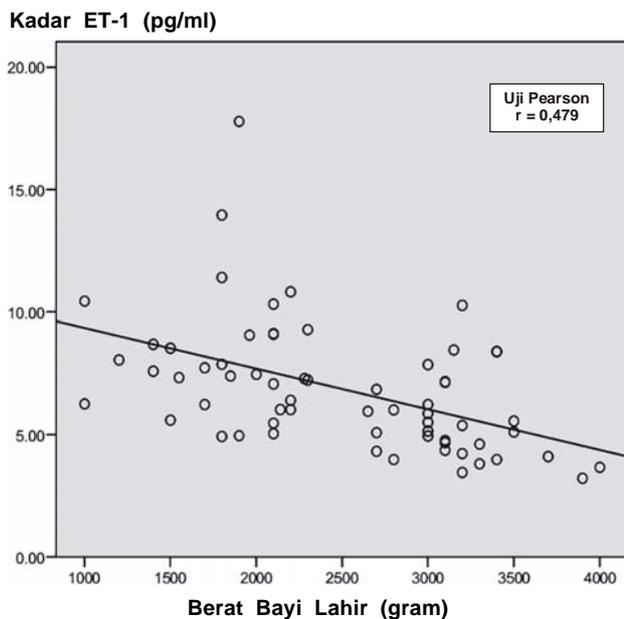
Tabel 4. Sebaran patologi vaskular plasenta

Jenis lesi vaskular plasenta	PJT	Kontrol
Lesi pembuluh darah di dalam plasenta		
<i>Mural atau occlusive fibrin thrombi chorion</i>	17 (53,0 %)	12 (37,5 %)
<i>Avascular terminal villi</i>	27 (84,4 %)	17 (53,0 %)
<i>Hemorrhagic endovasculitis</i>	6 (18,7 %)	0 (0 %)
<i>Villous stromal hemorrhage</i>	4 (12,5 %)	0 (0 %)
<i>Mural hyperplasia</i>	8 (25,0 %)	6 (18,7 %)
<i>Mural disorganization</i>	12 (37,5 %)	1 (3,0 %)
<i>Abnormality thin walled arteries</i>	21 (65,6 %)	6 (18,7 %)
Kelainan pembuluh darah uteroplasenta		
<i>Fibrinoid necrosis dan atherosclerosis</i>	3 (9,4 %)	0 (0 %)
<i>Abruption</i>	20 (62,5 %)	3 (9,4 %)
<i>Villous infarcts</i>	11 (34,4 %)	4 (12,5 %)
<i>Terminal villous fibrosis</i>	3 (9,4 %)	1 (3,0 %)
Peningkatan <i>syncytiotrophoblast</i>	22 (68,7 %)	17 (53,0 %)
<i>Villous hypovascularity</i>	17 (53,0 %)	7 (21,8 %)
Proliferasi sitotrofoblas	16 (50,0 %)	0 (0 %)
Kelainan koagulasi		
<i>Uteroplacental vascular thrombosis</i>	12 (37,5 %)	3 (9,4 %)
<i>Excessive perivillous fibrin on the villous trophoblast surface</i>	17 (53,0 %)	14 (43,7 %)



Grafik 1. Korelasi antara kadar ET-1 dengan skor Salafia

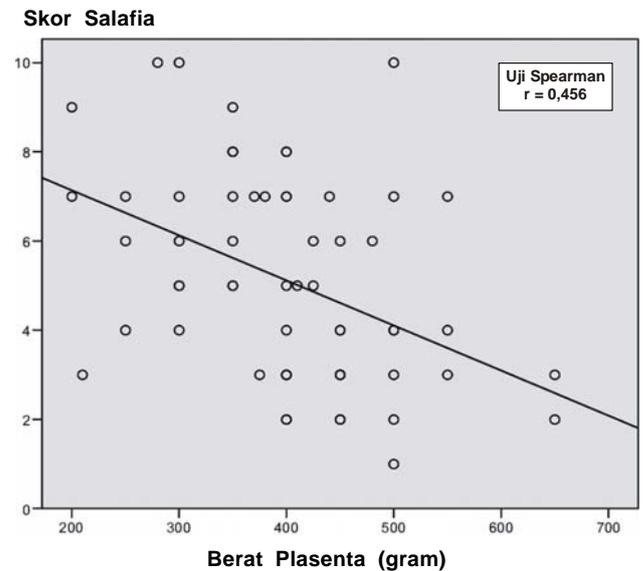
Korelasi antara variabel kadar ET-1, skor Salafia, berat lahir bayi dan berat plasenta, Skor Salafia terdistribusi tidak normal dan untuk melihat korelasinya dengan kadar ET-1 dilakukan uji Spearman. Diperoleh nilai P 0,01 yang berarti terdapat korelasi yang bermakna antara kedua variabel dengan nilai korelasi 0,395, menunjukkan bahwa korelasinya positif dengan kekuatan yang lemah.



Grafik 2. Korelasi antara berat bayi dengan kadar ET-1

Berat bayi lahir dan kadar ET-1 terdistribusi secara normal sehingga untuk menentukan korelasi antara kedua variabel tersebut dilakukan uji Pearson. Nilai kemaknaan (p) adalah 0,000 menunjuk-

kan terdapat korelasi yang bermakna antara kadar ET-1 dengan berat lahir bayi. Nilai korelasinya adalah -0,479 menunjukkan bahwa korelasinya negatif dengan kekuatan sedang yang berarti makin tinggi kadar ET-1 makin rendah berat lahir bayi.



Grafik 3. Korelasi antara skor Salafia dengan berat plasenta

Berat plasenta juga terdistribusi tidak normal sehingga untuk menilai korelasinya dengan skor Salafia juga digunakan uji Spearman. Nilai p yang diperoleh adalah 0,000 dengan nilai korelasi -0,456 yang berarti bahwa terdapat korelasi negatif yang bermakna antara skor Salafia dengan berat plasenta di mana makin tinggi skor Salafia makin rendah berat plasenta dan korelasi ini mempunyai kekuatan yang sedang.

DISKUSI

Selama kurun waktu delapan bulan (November 2006 sampai Juli 2007) berhasil dikumpulkan 64 subjek yang memenuhi kriteria penelitian, masing-masing 32 pasien hamil yang mengalami PJT dan 32 pasien dengan kehamilan normal.

Pengambilan sampel penelitian seluruhnya dilakukan di IGD lantai III RSCM. Jumlah subjek penelitian sebanyak 64 orang sebenarnya bisa dikumpulkan dalam waktu yang lebih singkat karena jumlah kasus PJT sebenarnya cukup banyak dengan rerata 10 sampai 12 pasien per bulan. Kendalanya adalah karena peneliti tidak bisa dua puluh empat jam berada di IGD lantai III sehingga banyak kasus PJT gagal diinklusi dan menyebabkan waktu penelitian menjadi lebih panjang.

Pada penelitian ini usia gestasi subjek yang tepat baik dari kelompok PJT maupun normal tidak bisa ditentukan karena sebagian besar subjek melakukan pemeriksaan antenatal di bidan dan tidak mempunyai data USG trimester pertama sehingga usia gestasi sebenarnya tidak bisa ditentukan. Hal ini merupakan kelemahan penelitian.

Pada penelitian ini ditemukan bahwa rerata usia ibu pada kelompok PJT dan kontrol tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$) begitu pula dengan rerata IMT, hal ini juga ditemukan pada penelitian Arslan dkk⁷. Penilaian skor Apgar menit pertama dan kelima kelompok PJT lebih rendah dibandingkan kelompok kehamilan normal dan perbedaan ini secara statistik bermakna ($p < 0,05$). Penelitian oleh Arslan dkk⁷ dan Erdem dkk¹¹ juga menemukan perbedaan skor Apgar yang berbeda bermakna. Cara persalinan terbanyak pada kelompok PJT adalah SC karena gawat janin, sayangnya pada penelitian ini nilai pH darah tali pusat janin tidak dinilai.

Gangguan implantasi plasenta menyebabkan perfusi yang tidak adekuat dari *placental bed* dan menyebabkan dikeluarkannya berbagai faktor dari plasenta ke dalam sirkulasi ibu dan janin menyebabkan injuri dan disfungsi endotel serta patologi vaskular yang ditandai dengan perubahan tonus vasomotor dan koagulasi. Keadaan hipoksia ini akan menyebabkan terjadinya stres oksidatif yaitu terjadinya ketidakseimbangan antara radikal bebas dengan antioksidan sehingga memicu disekresikannya ET-1^{12,13}. Peptida ini menyebabkan kontraksi dan proliferasi otot polos pembuluh darah dan meningkatkan resistensi dan berkurangnya aliran darah pembuluh darah fetoplasenta. Respons ini juga terkait dengan keterlibatan substrat vasoaktif yang lain seperti prostaglandin, tromboksan A2, dan *platelet activating factor* (PAF) yang bertanggung jawab terhadap gangguan hemodinamik^{4,7,12}.

Pre/pro ET-1 mRNA ditemukan pada pembuluh darah umbilikal dan endotel a. Umbilikal secara aktif mensekresikan ET-1³ dan ternyata respons kontraktilitas terhadap ET-1 lebih tinggi pada kehamilan dengan PJT dibandingkan kehamilan normal¹⁴. Pada v. Umbilikal janin PJT juga ditemukan kadar ET-1 yang lebih tinggi, hal ini menunjukkan bahwa peptida ini disekresikan oleh berbagai bagian janin PJT dengan kadar yang lebih tinggi⁵.

Pada penelitian ini ditemukan kadar ET-1 kelompok PJT ditemukan lebih tinggi daripada kehamilan normal dan perbedaan ini bermakna secara statistik ($8,15$ vs $5,6$ pg/ml, $p < 0,05$). Erdem dkk¹¹, juga menemukan hal yang sama di mana kadar ET-1 yang lebih tinggi ditemukan baik pada ibu ($13,8 \pm$

$6,4$ vs $9,2 \pm 3,4$ pmol/l, $p < 0,05$) maupun janin ($18,5 \pm 9,6$ pmol/l vs $11,7 \pm 6,9$ pmol/l, $p < 0,05$) pada kehamilan dengan PJT dibandingkan kehamilan normal. Adapun pada kehamilan dengan PJT, ditemukan kadar ET-1 janin lebih tinggi dibandingkan kadar ET-1 ibu ($18,5$ dan $13,8$ pmol/l, $p < 0,05$). Penelitian Arslan dkk⁵, mendapatkan rerata ET-1 ibu ($13,4 \pm 6,2$ vs $9,9 \pm 2,9$ pmol/l) dan janin ($14,5 \pm 4,2$ vs $11,7 \pm 3,1$ pmol/l) lebih tinggi pada kehamilan dengan PJT dibandingkan dengan kehamilan normal, tetapi antara kadar ET-1 janin dan ibu tidak ditemukan perbedaan yang bermakna. Dengan uji Pearson dicari korelasi antara kadar ET-1 dengan berat lahir bayi dan ditemukan bahwa makin tinggi kadar ET-1 makin rendah berat lahir bayi dengan kekuatan korelasi sedang ($r = 0,479$) dan korelasi ini berbeda bermakna ($p = 0,000$).

Pada kelompok PJT terdapat 20 kasus (62,5 %) yang disertai dengan hipertensi baik hipertensi dalam kehamilan (HDK) maupun PEB. Penilaian kadar ET-1 pada sub grup ini menemukan bahwa kadar ET-1 pada kelompok PJT yang disertai komplikasi hipertensi lebih tinggi dibandingkan kelompok PJT tanpa hipertensi meskipun secara statistik tidak bermakna ($8,47$ vs $7,23$ pg/ml, $p > 0,05$). Hal serupa juga ditemukan oleh Erdem dkk.¹¹ Sebaliknya Arslan⁵, menemukan perbedaan yang berbeda secara statistik dan secara logika preeklampsia merupakan kondisi yang merupakan sumber perbedaan ini karena ET-1 yang disekresikan akan lebih banyak.

Pada kehamilan normal, ET-1 ditemukan pada cairan amnion yang bisa berasal dari sirkulasi ibu atau janin atau diproduksi dan disekresikan secara lokal dari jaringan plasenta dan selaput amnion. Kondisi ini mendukung hipotesis bahwa disfungsi plasenta mungkin berlangsung lebih dini daripada terjadinya PJT. Temuan yang menarik diperoleh Margarit dkk¹⁴, yang melakukan penelitian tentang kadar ET-1 cairan amnion 125 wanita pada trimester kedua. Pada saat persalinan hanya 100 orang yang diinklusi dan 12 subjek mengalami PJT. Kadar ET-1 cairan amnion kelompok yang mengalami PJT lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok normal dan perbedaan ini bermakna secara statistik (106 vs $64,7$ pg/ml, $p < 0,005$). Hal ini juga ditemukan pada beberapa penelitian terhadap binatang. Thaete dkk¹⁵, melakukan penelitian untuk membuktikan peran ET-1 dalam patofisiologi iskemia-reperfusion yang menyebabkan PJT pada tikus. Pada penelitian ini pemberian antagonis reseptor ET-1 pada tikus yang mengalami gangguan pertumbuhan ternyata dapat menormalkan kembali pertumbuhan janin. Efek vasokonstriksi ET-1 dan mediator lain-

nya yang bekerja sinergis dapat dicegah sehingga memperbaiki perfusi dan fungsi uteroplasenta. Fenomena ini makin memperkuat bahwa ET-1 memang memegang peranan penting dalam patofisiologi hipoksia yang menginduksi gangguan pertumbuhan janin dengan menurunkan perfusi plasenta.

Evaluasi histologi terhadap plasenta dari kehamilan dengan PJT seringkali menunjukkan adanya iskemia atau infark. Makin berat derajat gangguan pertumbuhan janin berkorelasi dengan jumlah dan derajat lesi iskemia. Perubahan struktur pembuluh darah uteroplasenta yang terjadi meliputi penyempitan arteri spiralis karena penebalan lapisan intima dan degenerasi fibrin dan lesi mikrovaskular plasenta yang ditandai dengan obliterasi otot pembuluh darah pada villi tersier^{7,15}.

Pada penelitian ini digunakan kriteria Salafia untuk menentukan jenis lesi vaskular dan plasenta, masing-masing kelainan yang ditemukan diberi skor dan dilakukan penjumlahan. Semua jenis lesi vaskular menurut kriteria Salafia ditemukan pada plasenta kelompok PJT dengan jenis lesi terbanyak berturut-turut adalah *avascular terminal villi* (84,4 %), peningkatan *syncytiotrophoblast* (68,7 %), dan *abnormality thin walled arteries* (21 %). Lesi vaskular plasenta juga ditemukan pada plasenta kehamilan normal tapi persentasenya lebih rendah dibandingkan dengan plasenta PJT, *avascular terminal villi* (53%), peningkatan *syncytiotrophoblast* (53 %), dan *excessive perivillous fibrin on the villous trophoblast surface* (43,7 %). Rerata skor Salafia pada kelompok PJT lebih tinggi daripada kehamilan normal dan perbedaan ini bermakna secara statistik (6,78 vs 3,41, $p = 0,000$). Lesi vaskular ini tidak hanya ditemukan lebih tinggi pada PJT namun juga ditemukan pada plasenta dari kehamilan dengan PEB sebagaimana yang telah diteliti oleh Razak¹⁶. Lesi vaskular yang paling banyak ditemukan adalah fibrin perivilli (60 %), infark (54,7 %) dan trombus (20,7 %).

Cosmi dkk⁴, menemukan bahwa Kadar ET-1 yang tinggi berkorelasi dengan derajat kerusakan vaskularisasi plasenta yang berakibat berkurangnya aliran darah ke janin. Penelitian oleh Heffner dkk¹⁷, pada plasenta sepuluh bayi PJT menemukan abnormalitas pada semua plasenta berupa trombosis villi, infark multipel, sklerosis villi dengan endovaskulitis. Sekresi peptida vasoaktif ET-1 mungkin berhubungan dengan terjadinya vaskulopati pada PJT apakah sebagai hubungan kausal atau sebagai reaksi terhadap perubahan vaskular. Pada penelitian ini terdapat korelasi positif antara kadar ET-1 dengan

skor Salafia dengan uji Spearman di mana makin tinggi kadar ET-1 makin tinggi skor Salafia atau kerusakan vaskular plasenta dengan nilai korelasi 0,395 dan korelasi ini bermakna secara statistik. Skor Salafia dengan berat plasenta mempunyai korelasi negatif ($r = -0,456$, $p = 0,000$) yaitu makin tinggi kerusakan vaskular plasenta makin rendah berat plasenta.

Erdem dkk⁷, melakukan penelitian terhadap plasenta dari kehamilan dengan PJT dan kehamilan normal untuk melihat apakah terdapat perbedaan distribusi ET-1 secara imunohistokimia. Dari penelitian tersebut ternyata tidak ditemukan perbedaan bermakna antara lokalisasi reseptor ET-1 plasenta dari janin PJT dengan yang normal bahkan pada plasenta yang normal kadarnya lebih tinggi. Mungkin terdapat faktor lain juga yang berpengaruh seperti produksi, aksi dan afinitas ET-1 bukan semata-mata distribusi reseptornya saja. Ekspresi reseptor ET-1 yang lebih rendah pada plasenta PJT mungkin merupakan mekanisme adaptasi sekunder untuk mengurangi efek vasokonstriksi ET-1 sehingga tidak memperberat gangguan perfusi uteroplasenta yang terjadi.

Sesuai dengan hipotesis awal, pada penelitian ini ditemukan perbedaan kadar ET-1 antara PJT dengan bayi normal di mana ditemukan kadar yang lebih tinggi pada PJT dan perbedaan ini bermakna secara statistik. Antara kadar ET-1 dengan kerusakan vaskular plasenta menggunakan skor Salafia ditemukan korelasi positif yang bermakna. Korelasi yang negatif ditemukan antara kadar ET-1 dengan berat badan, demikian pula halnya antara kerusakan vaskular plasenta dengan berat plasenta. Temuan ini memperkuat lagi hipotesis bahwa ET-1 berperan dalam patofisiologi PJT dan terjadinya patologi vaskular plasenta.

KESIMPULAN

1. Rerata kadar ET-1 arteri Umbilikal bayi PJT lebih tinggi bermakna dari pada bayi normal demikian juga halnya kerusakan vaskular plasenta yang dinilai dengan skor Salafia lebih tinggi pada PJT dibandingkan bayi normal.
2. Terdapat korelasi negatif yang sedang antara kadar ET-1 dengan berat lahir bayi di mana makin tinggi kadar ET-1 makin rendah berat lahir bayi.
3. Terdapat korelasi negatif yang lemah antara kadar ET-1 dengan kerusakan vaskular plasenta.

SARAN

1. Mengingat penelitian ini adalah penelitian potong lintang yang tidak dapat menentukan hubungan sebab akibat maka perlu penelitian eksperimental yang baik untuk dapat menentukan hubungan kausal antara ET-1 dan PJT.
2. Perlu penelitian lebih lanjut untuk menentukan waktu dan kadar ET-1 intrauterin yang dapat memprediksi terjadinya PJT sehingga komplikasi ini dapat dicegah. Karena penelitian pada manusia sulit dilakukan terkait dengan masalah etik, penelitian ini dapat dilakukan pada hewan coba.
3. Pentingnya dilakukan penelitian tentang farmakoterapi yang dapat memblok efek vasokonstriksi ET-1 untuk memperbaiki perfusi uteroplasenta dan kardiovaskular.

RUJUKAN

1. Pogda J, Kelley L. Low Birth Weight. Nutrition Policy Paper. 2000; 18
2. Perinatal Lipid Nutrition. Influence of dietary fatty acid on the pathophysiology of intra uterine fetal growth and neonatal development. www.imperial.ac.uk/agriculturalsciences/Perilip/
3. Onis M. Intra uterine growth retardation. 2020 focus 5 (Health and nutrition emerging and reemerging issues in developing countries). Brief 6 of 11, Februari 2001
4. Cosmi EV, Marinoni E, Di Iorio R. New placental vasoactive factors and gestational diseases. *Turk J Perinatol.* 2003; 11: 90-3
5. Thaete LG, Neerhof MG, Caplan MS. Endothelin receptor A antagonism prevents hypoxia induced intrauterine growth restriction in the rat. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 176: 73-6
6. Fried G, Sand A, Ostlund E. Endothelin-1 and macrophage colony-stimulating factors are co-localized in human amnion membrane cells and secreted into amniotic fluid. *Mol Hum Reprod.* 2003; 9: 719-24
7. Erdem M, dkk. Immunohistochemical Localisation of Endothelin-1 in Human Placenta from Normal and Growth-Restriction Pregnancies. *Ped Develop Path.* 2003; 6: 307-13
8. Wilkes H, Karen B, Nielsen. Elevated endothelin levels are associated with increased placental resistance. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174: 1599-604
9. Bianchi DW, Crumbleholme TM, D'Alton ME. *Fetology* 1st ed. USA: McGraw-Hill company. 2000; 929-36
10. Salafia MC. Placental Pathology of Absent and Reversed End-Diastolic Flow in Growth-Restricted Fetuses. *Obstet Gynecol.* 1997; 90: 830-6
11. Erdem A, Erdem M, Arslan M. Maternal and fetal plasma endothelin levels in intra uterine restriction: relation to umbilical artery Doppler flow velocimetry. *J Perinatal Med.* 2003; 31: 52-9
12. Wang J, Trudinger B. Endothelial cell dysfunction in pre-eclampsia. *J Nephrol.* 1998; 11 (2): 52-6
13. Pittkanen OP, Raitakari OT, Ronnema T, et al. Influence of cardiovascular risk status on the coronary flow reserve in healthy young men. *Am J Cardiol.* 1997; 79: 1690-2
14. Margarit L, dkk. Second trimester amniotic fluid endothelin-1 concentrations and subsequent development of intrauterine growth restriction. *Euro J Obstet Gynecol Reprod. Bio* 2006; 1-4
15. Thaete LG, Naerhof MG. Endothelin and platelet-activating factor: Significance in the pathophysiology of ischemia/reperfusion-induced fetal growth restriction in the rat. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 194: 1377-83
16. Heffner LJ, Kumari Meena, Benoit LA. Secretion of the Vasoactive Peptides, Endothelin, and Parathyroid hormone-related peptide, by decidual explants from pregnancies complicated by Intrauterine Growth Restriction. *J Soc Gynecol Invest.* 1996; 6: 273-7
17. Huliah R. Gambaran ultrastruktur endotel tali pusat dan kapiler terminal vili plasenta pada kehamilan dengan pertumbuhan janin terhambat dan preeklampsia berat. Jakarta: FKUI, 2006. 78pp. Tesis