

Korelasi antara fraksi ejeksi jantung dengan kadar endothelin-1 darah tali pusat pada pertumbuhan janin terhambat dan normal

W.E. SARI
G.H. WIKNJOSASTRO

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

Tujuan: Mengetahui korelasi antara gangguan fungsi jantung berupa penurunan fraksi ejeksi dengan kadar endothelin-1 dari darah tali pusat pada pertumbuhan janin terhambat dan normal.

Rancangan/rumusan data: Studi korelasi regresi dengan pendekatan potong lintang (*Cross-sectional study*).

Tempat: IGD Lantai III Rumah Sakit Umum Pusat Nasional (RSUPN) Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta.

Bahan dan cara kerja: Tujuh puluh subjek, masing-masing 35 orang untuk kelompok kasus (bayi PJT) dan 35 orang kelompok bayi normal dilakukan pemeriksaan fraksi ejeksi jantung janin dengan ultrasonografi dua dimensi. Setelah bayi lahir dilakukan pemeriksaan kadar endothelin-1 (ET-1) da-rah tali pusat (a. Umbilikalis) dengan metoda ELISA. Korelasi antara fraksi ejeksi jantung janin dengan kadar ET-1 akan diuji secara statistik.

Hasil: Umur pasien pada kelompok PJT berkisar antara 19-38 tahun dengan rata-rata 28,31 tahun, umur pasien pada kelompok normal berkisar antara 21-40 tahun dengan rata-rata berusia 28,54 tahun. Usia kehamilan pada kelompok PJT berkisar antara 34-40 minggu dengan rata-rata 37 minggu, usia kehamilan pada kelompok normal berkisar antara 38-42 minggu dengan rata-rata usia gestasi 39 minggu. Secara statistik terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) antara kedua kelompok penelitian dilihat dari segi usia kehamilan. Tekanan darah maternal untuk kedua kelompok berbeda bermakna, kelompok PJT memiliki tekanan darah sistolik dan diastolik lebih tinggi dibandingkan pada kelompok normal. Pada kelompok PJT tekanan darah sistolik rata-rata adalah 147,43 mmHg, pada kelompok normal adalah 114 mmHg. Tekanan darah diastolik rata-rata pada kelompok PJT adalah 92,86 mmHg, pada kelompok normal adalah 73,71 mmHg. Terdapat perbedaan bermakna pada fraksi ejeksi jantung janin, kelompok PJT memiliki fraksi ejeksi jantung lebih rendah dibandingkan kelompok normal. Fraksi ejeksi rata-rata pada kelompok PJT adalah 49,08%, fraksi ejeksi pada kelompok normal adalah 68,69%. Kadar endothelin-1 rata-rata pada kelompok PJT adalah 7,64 pg/ml, pada kelompok normal adalah 6,25 pg/ml. Terdapat perbedaan bermakna pada kadar endothelin-1 pada kelompok PJT dan normal. Pada kelompok PJT diperoleh korelasi negatif sangat kuat antara fraksi ejeksi jantung janin dengan kadar endothelin-1. Pada kelompok normal diperoleh korelasi negatif yang kuat antara fraksi ejeksi jantung janin dengan kadar endothelin-1.

Kesimpulan: Terdapat perbedaan yang bermakna antara fraksi ejeksi jantung janin kelompok PJT dengan normal di mana nilai fraksi ejeksi jantung janin PJT lebih rendah, demikian pula terdapat perbedaan rata-rata kadar ET-1 darah tali pusat antara bayi PJT dan normal di mana kadar pada kelompok PJT lebih tinggi. Ditemukan korelasi negatif yang sangat kuat antara nilai fraksi ejeksi jantung janin dengan kadar ET-1 darah tali pusat pada kelompok PJT dan normal.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2008; 32-3: 131-8]

Kata kunci: pertumbuhan janin terhambat, endothelin-1, fraksi ejeksi jantung.

Objective: To determine the correlation between fetal cardiac ejection fraction and umbilical blood cord endothelin-1 concentrations in intrauterine growth restriction and normal.

Design/data identification: Cross-sectional study with correlation regression.

Setting: Obstetrics and Gynecology Department, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta.

Material and methods: Thirty five respondents for study group (fetal growth restriction) and 35 respondents for control group (normal) were done for fetal cardiac ejection fraction measurement with ultrasound. After the babies were born, endothelin-1 concentrations from umbilical blood cord (umbilical arteries) was measured with ELISA methods.

Results: The mean age of study group was 28.31 ± 5.06 years (range: 19-38 years), mean age of control group was 28.54 ± 4.67 years (range: 21-40 years). The mean gestational age of study group was 37 ± 2.03 weeks (range: 34-40 weeks), mean gestational age of control group was 39 ± 1.50 weeks (range: 38-42 weeks). Mean maternal systolic blood pressure (147.43 ± 29.54 mmHg) and mean maternal diastolic blood pressure (92.86 ± 15.83 mmHg) were significantly higher when women had experienced pregnancies complicated with IUGR than when they had normal pregnancies. Mean fetal cardiac ejection fraction was significantly lower in the study group (49.08 ± 15.13 %) than in the control group 68.69 ± 15.57 % ($p < 0.05$). Mean umbilical blood cord ET-1 concentrations was significantly higher in the study group (7.64 ± 2.98 pg/ml) than in the control group 6.25 ± 2.80 pg/ml ($p < 0.05$). There was a statistically significant very strong negative correlation was observed between fetal cardiac ejection fraction and umbilical blood cord ET-1 concentrations in pregnancies complicated IUGR ($r = -0.810$; $p < 0.05$).

Conclusion: There was statistically significant lower fetal cardiac ejection fraction for IUGR and there was significant higher umbilical blood cord ET-1 concentrations for IUGR than normal pregnancies. There was statistically significant correlation between fetal cardiac ejection fraction and umbilical blood cord ET-1 concentrations in pregnancies complicated IUGR.

[Indones J Obstet Gynecol 2008; 32-3: 131-8]

Keywords: intrauterine growth restriction, endothelin-1, fetal cardiac ejection fraction.

PENDAHULUAN

Masalah bayi berat lahir rendah (BBLR) yaitu berat badan bayi kurang dari 2.500 gram sampai saat ini masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas perinatal.^{1,2,3} Bayi berat lahir rendah mempunyai kemungkinan meninggal sebesar 5-30 kali dibanding bayi berat lahir normal.² Di Indonesia kejadian BBLR diperkirakan sebesar 14% dari seluruh persalinan.⁴

Janin dengan PJT mempunyai morbiditas dan mortalitas yang tinggi, bahkan juga morbiditas jangka panjang. Kematian perinatal sering disebabkan oleh asfiksia saat lahir, aspirasi mekonium, perdarahan paru, hipotermia, dan hipoglikemia.¹ Pada PJT terdapat peningkatan kematian janin empat sampai delapan kali dalam masa kehamilan dan lima kali dalam masa persalinan. Janin dengan PJT mempunyai risiko mengalami gangguan perkembangan kognitif dan neurologik pada usia kanak-kanak.^{5,6,7}

Bayi dengan PJT memiliki risiko tiga sampai sepuluh kali lipat dibanding bayi dengan berat lahir normal untuk terjadinya penyakit seperti hipertensi, resistensi insulin, dan gangguan metabolisme kolesterol. Secara epidemiologi telah terbukti bahwa diabetes mellitus, hipertensi, penyakit jantung koroner (PJK) lebih sering terjadi pada orang dewasa dengan berat lahir rendah.^{8,9} Yang menarik adalah bahwa gangguan tersebut merupakan efek jangka panjang pada orang dewasa sebagai konsekuensi gangguan nutrisi saat janin. Menurut hipotesis Barker (*Foetal origin of disease*) yang menyatakan bahwa gangguan nutrisi pada periode kritis pertumbuhan janin di dalam rahim akan menyebabkan perubahan permanen pada struktur dan metabolisme tubuh. Perubahan ini akan meningkatkan kerentanan terhadap hipertensi, penyakit jantung koroner, dan *non insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM) pada masa dewasa.¹⁰

Endothelin-1(ET-1) adalah vasokonstriktor poten yang terutama dihasilkan oleh sel endotel, tapi berbagai penelitian menyatakan bahwa zat ini juga dihasilkan oleh sel amnion dan tali pusat. Zat ini merupakan salah satu mediator yang berhubungan dengan regulasi aliran darah di plasenta. Ditemukan terjadinya peningkatan respons kontraktilitas pembuluh darah plasenta dari pasien dengan janin PJT dibandingkan wanita hamil yang normal.¹¹

Pertumbuhan janin terhambat berhubungan dengan keadaan hipoksia intrauterin, telah dibuktikan bahwa paparan terhadap lingkungan yang hipoksia akan meningkatkan ET-1 yang bersirkulasi¹². Endothelin-1 memegang peranan penting dalam peranan fisiologi regulasi fungsi jantung normal, dan

peningkatan ET-1 berhubungan dengan patologi jantung, di antaranya penyakit jantung koroner.¹³ Pada pertumbuhan janin terhambat terdapat kelainan fungsi jantung yang ditandai oleh penurunan fraksi ejeksi.¹⁴

Pada penelitian ini ingin diketahui apakah terdapat korelasi antara gangguan fungsi jantung berupa penurunan fraksi ejeksi dengan kadar endothelin-1 dari darah tali pusat pada pertumbuhan janin terhambat dan normal.

BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini merupakan studi korelasi regresi dengan pendekatan potong lintang (*Cross-sectional study*). Seluruh 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.

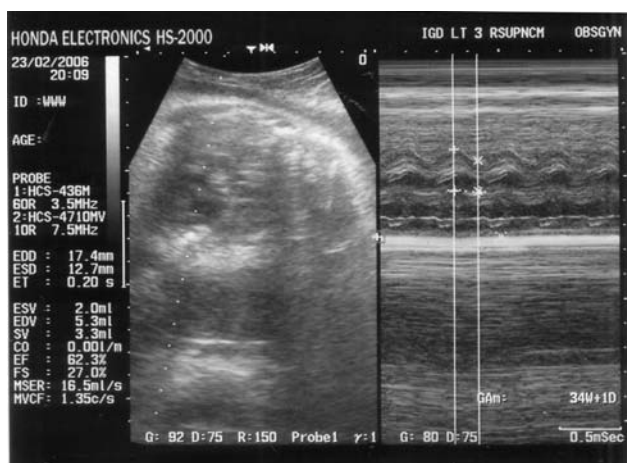
Subjek penelitian harus memenuhi kriteria inklusi yaitu ibu hamil berusia antar 20-39 tahun, dengan usia gestasi ≥ 34 minggu dan bersedia menandatangani lembar *informed consent*. Kelompok kasus adalah bayi PJT sedangkan kelompok kontrol adalah bayi dengan berat badan normal dari kehamilan normal. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah pasien dengan perdarahan antepartum, janin dengan kelainan kongenital mayor, janin mati, dan janin kembar.

Pada penelitian ini akan ditentukan fraksi ejeksi jantung janin PJT dan janin normal, perbedaan kadar ET-1 darah tali pusat bayi PJT dan bayi normal serta korelasi antara fraksi ejeksi jantung janin dengan kadar ET-1. Perkiraan besar sampel dihitung berdasarkan rumus korelasi regresi dan didapatkan besar sampel sebanyak 25 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. 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 di-

catat dan digunakan sebagai dasar untuk menentukan usia gestasi. Dilakukan pemeriksaan USG untuk menilai biometri janin meliputi diameter biparietal (DBP), lingkaran perut (LP), panjang femur (PF), diameter interserebelar, taksiran berat janin serta fraksi ejeksi (FE) ventrikel kiri. Bila dari data tersebut diduga terjadi PJT, dijadikan calon kelompok PJT. Fraksi ejeksi dihitung berdasarkan *end-diastolic volume* ditambah *end sistolic volume* dibagi *end-sistolic volume* dalam persentase (%). Penghitungan didapatkan dari pengukuran diameter saat diastolik dan sistolik ventrikel kiri (EDD dan ESD). Setelah didapatkan data di atas program perangkat lunak USG akan menghitung fraksi ejeksi yang diinginkan (Gambar 1).



Gambar 1. Pengukuran fraksi ejeksi jantung

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.

Analisis statistik dengan peranti lunak SPSS (*Statistical product and service solutions*) tipe 11.0, untuk mengetahui nilai rerata kisaran distribusi normal. Batas kemaknaan (p) yang dipakai adalah $< 0,05$. Untuk menilai korelasi antara ET-1 dengan fraksi ejeksi digunakan uji 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 Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta. Pada penelitian ini berhasil dikumpulkan sampel sebanyak 70 subjek yang memenuhi kriteria penerimaan, masing-masing 35 orang untuk kelompok PJT dan 35 orang kehamilan normal sebagai kelompok kontrol. Setiap subjek diberikan penjelasan dan semua persetujuan tercatat dan didokumentasi dalam status penelitian.

Karakteristik sampel maternal

Umur pasien pada kelompok PJT berkisar antara 19-38 tahun dengan rata-rata 28,31 tahun, umur pasien pada kelompok normal berkisar antara 21-40 tahun dengan rata-rata berusia 28,54 tahun. Usia kehamilan pada kelompok PJT berkisar antara 34-40 minggu dengan rata-rata 37 minggu, usia kehamilan pada kelompok normal berkisar antara 38-42 minggu dengan rata-rata usia gestasi 39 minggu. Secara statistik terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,05$) antara kedua kelompok penelitian dilihat dari segi usia kehamilan (Tabel 1). Riwayat kehamilan pada kelompok PJT sama antara primigravida dengan multigravida, sedangkan pada kelompok normal, riwayat kehamilan multigravida lebih besar (62,9%). Periksa kehamilan pada kelompok PJT sebagian besar di Puskesmas dan bidan (65,7%), demikian juga pada kelompok normal (82,9%). Frekuensi kunjungan ANC pada kelompok PJT sebagian besar $> 6x$ kunjungan (60%), demikian juga

Tabel 1. Sebaran karakteristik ibu menurut kelompok penelitian

Karakteristik ibu	Kelompok PJT	Kelompok normal
Kelompok umur		
< 25 tahun	10 (28,6%)	9 (25,7%)
25 - 35 tahun	22 (62,9%)	23 (65,7%)
> 35 tahun	3 (8,6%)	3 (8,6%)
Kelompok usia gestasi		
< 36 minggu	12 (34,3%)	0 (0 %)
36 - 40 minggu	23 (65,7%)	22 (62,9%)
> 40 minggu	0 (0 %)	13 (37,1%)
Kelompok gravida		
Primigravida	18 (51,4%)	13 (37,1%)
Multigravida	17 (48,6%)	22 (62,9%)
Antenatal care		
SpOG	7 (20,0%)	1 (2,9%)
Dokter umum	5 (14,3%)	5 (14,2%)
Bidan/Puskesmas/Lain	23 (65,7%)	29 (82,9%)
Kunjungan ANC		
< 3 x	3 (8,6%)	4 (11,4%)
3 - 6 x	11 (31,4%)	8 (22,9%)
> 6 x	21 (60,0%)	23 (65,7%)

pada kelompok normal (65,7%). Cara persalinan pada kelompok PJT yang terbanyak adalah seksio sesarea (82,9%), sedangkan pada kelompok normal cara persalinan terbanyak adalah spontan (54,3%).

Pada karakteristik pemeriksaan fisik umum maternal (Tabel 2), didapatkan tinggi badan rata-rata pada kelompok PJT adalah 157 cm, sedangkan pada kelompok normal adalah 159,66 cm. Berat badan rata-rata pada kelompok PJT adalah 63,40 kg, pada kelompok normal adalah 67,77 kg. Terdapat perbedaan bermakna terhadap tinggi badan dan berat badan pada kelompok PJT dan normal. Tekanan darah maternal untuk kedua kelompok berbeda bermakna, kelompok PJT memiliki tekanan darah sistolik dan diastolik lebih tinggi dibandingkan pada kelompok normal. Pada kelompok PJT tekanan darah sistolik rata-rata adalah 147,43 mmHg, pada kelompok normal adalah 114 mmHg. Tekanan darah diastolik rata-rata pada kelompok PJT adalah 92,86 mmHg, pada kelompok normal adalah 73,71 mmHg. Hal ini berkaitan dengan penyakit yang menyertai kehamilan pada kelompok PJT yang sebagian besar (62%) menderita penyakit preeklampsia berat.

Tabel 2. Sebaran rerata karakteristik maternal

Variabel	PJT	Normal	Nilai P**
Umur	28,31 ± 5,06 (29,00)*	28,54 ± 4,67 (28,00)*	0,916
Tinggi badan	157,00 ± 4,76 (158,00)*	159,66 ± 3,75 (160,00)*	0,002
Berat badan	63,40 ± 12,17 (60,00)*	67,77 ± 8,36 (70,00)*	0,055
Usia gestasi	37,37 ± 2,03 (37,00)*	39,54 ± 1,50 (39,00)*	0,000
Tekanan darah sistolik	147,43 ± 29,54 (160,00)*	114,00 ± 5,53 (110,00)*	0,000
Tekanan darah diastolik	92,86 ± 15,83 (100,00)*	73,71 ± 4,90 (70,00)*	0,000

* Nilai median pada variabel dengan distribusi tidak normal.

** Uji Mann Whitney Rank

Karakteristik sampel janin dan neonatus

Jenis kelamin bayi yang dilahirkan pada kedua kelompok sebagian besar adalah laki-laki, pada kelompok PJT 64% dan kelompok normal 60%. Peneliti membagi karakteristik kedua kelompok penelitian menjadi karakteristik janin dan karakteristik neonatus. Karakteristik janin yaitu pemeriksaan selama di dalam kandungan dengan menggunakan ultrasonografi HS 2000, Honda. Diameter biparietal rata-rata pada kelompok PJT adalah 84,09 mm, pada kelompok normal adalah 93,00 mm. Panjang fe-

mur rata-rata pada kelompok PJT adalah 65,89 mm, pada kelompok normal adalah 71,42 mm. Lingkar perut rata-rata pada kelompok PJT adalah 277,05 mm, pada kelompok normal adalah 322,11 mm. Taksiran berat janin rata-rata pada kelompok PJT adalah 1.958,57 gram, pada kelompok normal adalah 3.108,57 gram. Terdapat perbedaan bermakna pada biometri janin serta taksiran berat janin, pada kelompok PJT biometri janin dan taksiran berat janin lebih kecil dibandingkan kelompok normal. Tidak ada perbedaan bermakna pada frekuensi denyut jantung janin pada kelompok PJT dan normal. Terdapat perbedaan bermakna pada fraksi ejeksi jantung, kelompok PJT memiliki fraksi ejeksi jantung lebih rendah dibandingkan kelompok normal. Fraksi ejeksi rata-rata pada kelompok PJT adalah 49,08%, fraksi ejeksi pada kelompok normal adalah 68,69%.

Tabel 3. Sebaran rerata karakteristik janin

Variabel	PJT	Normal	Nilai P
Diameter biparietal	84,09 ± 4,31 (84,00)*	93,00 ± 2,49 (93,00)*	0,000**
Panjang femur	65,89 ± 4,61 (68,00)*	71,42 ± 1,78 (72,00)*	0,000**
Lingkar perut	277,05 ± 15,07 (280,00)*	322,11 ± 15,33 (320,00)*	0,000**
Taksiran berat janin	1958,57 ± 333,09 (2000,00)*	3108,57 ± 325,73 (3100,00)*	0,000**
Frekuensi jantung janin	142,66 ± 12,72 (140,00)*	138,06 ± 6,28 (140,00)*	0,062**
Fraksi ejeksi jantung	49,08 ± 15,13	68,69 ± 15,57	0,000

* Nilai median pada variabel dengan distribusi tidak normal.

** Uji Mann Whitney Rank

Karakteristik neonatus adalah variabel yang diukur pada sampel kedua kelompok penelitian yang telah lahir, termasuk pemeriksaan kadar endothelin yang diambil dari tali pusat bayi saat lahir (Tabel 4). Berat badan rata-rata pada kelompok PJT adalah 1.890 gram, pada kelompok normal adalah 3.127 gram. Panjang badan rata-rata pada kelompok PJT adalah 43,91 cm, pada kelompok normal adalah 49,69 cm. Skor Ballard pada kelompok PJT adalah 38 minggu, pada kelompok normal adalah 39 minggu. Terdapat perbedaan bermakna pada berat badan, panjang badan, dan skor Apgar, pada kelompok PJT memiliki nilai lebih rendah dibandingkan kelompok normal. Kadar endothelin-1 rata-rata pada kelompok PJT adalah 7,64 pg/ml, pada kelompok normal adalah 6,25 pg/ml. Terdapat perbedaan bermakna pada kadar endothelin-1 pada kelompok PJT dan normal.

Tabel 4. Sebaran rerata karakteristik neonatus

Variabel	PJT	Normal	Nilai P
Berat badan	1890,00±364,77 (2000,00)*	3127,14±294,64 (3100,00)*	0,000**
Panjang badan	43,91±2,94 (44,00)*	49,69±1,27 (50,00)*	0,000**
Apgar skor menit 1	7,00±1,58 (8,00)*	8,00±0,42 (9,00)*	0,000**
Apgar skor menit 5	9,00±0,85 (9,00)*	9,00±0,28 (10,00)*	0,000**
Ballard skor	38,00±1,96 (38,00)*	39,00±1,19 (40,00)*	0,004**
Kadar endothelin	7,64±2,98	6,25±2,80	0,050

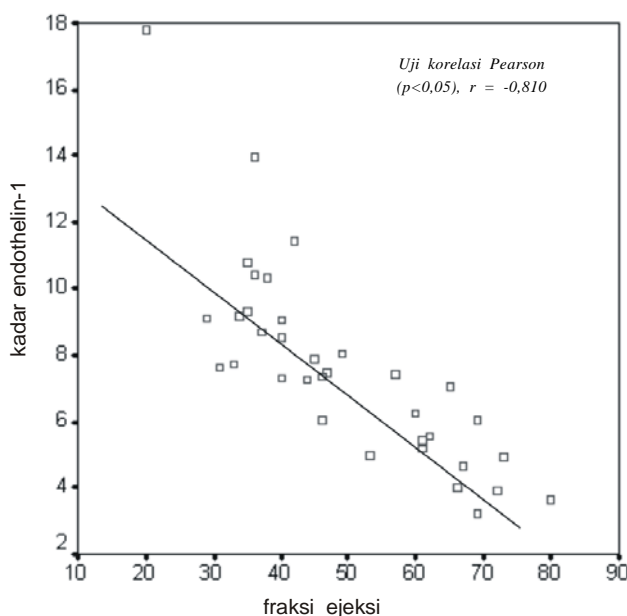
* Nilai median pada variabel dengan distribusi tidak normal.

** Uji Mann Whitney Rank

Korelasi fraksi ejeksi jantung janin dengan endothelin-1

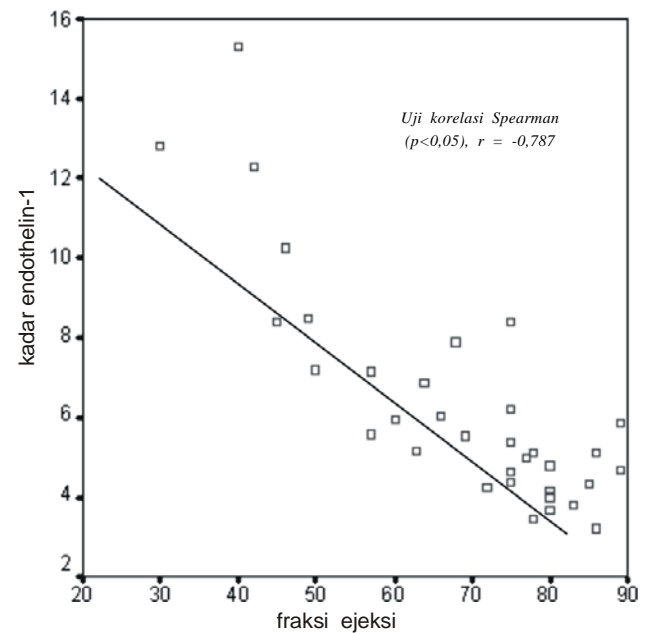
Pada kelompok PJT dilakukan uji korelasi Pearson diperoleh nilai kemaknaan (p) 0,000 yang menunjukkan bahwa korelasi antara fraksi ejeksi jantung janin dengan kadar endothelin-1 pada kelompok PJT adalah bermakna. Nilai korelasi Pearson sebesar - 0,810 menunjukkan korelasi negatif dengan kekuatan korelasi yang sangat kuat.

Pada kelompok normal, fraksi ejeksi tidak dalam distribusi normal, sehingga digunakan uji korelasi



Gambar2. Korelasi fraksi ejeksi jantung dengan kadar endo-thelin-1 pada kelompok PJT

nonparametrik (Spearman). Dari hasil uji diperoleh nilai kemaknaan 0,000 yang menunjukkan bahwa korelasi antara fraksi ejeksi jantung janin dengan kadar endothelin-1 pada kelompok normal adalah bermakna. Nilai korelasi Spearman sebesar -0,787 menunjukkan korelasi negatif dengan kekuatan korelasi yang sangat kuat.



Gambar 3. Korelasi fraksi ejeksi jantung dengan kadar endo-thelin-1 pada kelompok normal

Tabel 5. Koefisien fraksi ejeksi jantung dengan kadar endothelin-1 pada kelompok PJT

Model	Koefisien		Kemaknaan (p)
	B	Std. Error	
(Konstanta)	15,49	1,033	0,000
Fraksi ejeksi	-,160	0,020	0,000

a. Variabel dependen: kadar endothelin-1

Dari hasil di atas, diperoleh nilai konstanta 15,49, maka diperoleh rumus untuk dapat menentukan kadar endothelin-1 pada kelompok PJT:

$$\text{Kadar Endothelin} = 15,49 - (0,16 \times \text{fraksi ejeksi jantung janin})$$

Tabel 6. Koefisien fraksi ejeksi jantung dengan kadar endothelin-1 pada kelompok normal

Model	Koefisien		Kemaknaan (p)
	B	Std. Error	
(Konstanta)	16,615	1,206	0,000
Fraksi ejeksi	-,151	0,017	0,000

a. Variabel dependen: kadar endothelin-1

Dari hasil di atas, diperoleh nilai konstanta 16,62, maka diperoleh rumus untuk dapat menentukan kadar endothelin-1 pada kelompok normal:

$$\text{Kadar Endothelin-1} = 16,62 - (0,15 \times \text{fraksi ejeksi jantung janin})$$

DISKUSI

Di negara maju sekurangnya satu dari lima orang dewasa usia lebih dari 45 tahun menderita hipertensi dan penyakit jantung koroner. Banyak dari mereka tidak memiliki predisposisi genetik menderita hipertensi dan penyakit jantung koroner, serta tidak didapatkannya faktor risiko seperti merokok, makanan tinggi lemak, dan alkohol.^{15,16} Menurut hipotesis Barker terdapat hubungan peningkatan kejadian hipertensi dan penyakit jantung koroner pada orang dewasa dengan berat lahir rendah.¹⁷

Kardiovaskular janin intrauterin berbeda setelah lahir. Pada PJT ditemukan perbedaan pula keadaan kardiovaskular dengan janin normal, di mana prioritas oksigen dan nutrisi diutamakan untuk otak dan jantung.¹⁸ Pada PJT terjadi hiperviskositas pada darah yang dicurigai nantinya akan menyebabkan bayi menderita kelainan jantung berupa dekompen-sasi atau penyakit jantung koroner. Dari pemeriksaan Doppler juga didapatkan, jantung janin PJT berbeda dengan janin normal yaitu didapatkan adanya penebalan otot dinding jantung terutama ventrikel kiri serta penurunan fungsi kontraktilitas jantung yang ditandai dengan penurunan fraksi ejeksi jantung.^{19,20} Dengan alasan ini maka dilakukan penelitian memeriksa fraksi ejeksi dari jantung bayi PJT sekaligus dilakukan pemeriksaan pada janin normal.

Pada PJT yaitu bayi baru lahir dengan berat badannya kurang dari persentil 10 untuk usia ke-

hamilan, maka terjadi kekurangan pasokan glukosa dan oksigen. Keadaan hipoksia ini akan menyebabkan terjadinya stres oksidatif yaitu terjadi ketidakseimbangan antara radikal bebas dan antioksidan.^{21,22} Hal ini akan menyebabkan terjadinya disfungsi endotel pada plasenta dan janin, salah satu petanda disfungsi endotel yang berhubungan erat dengan keadaan hipoksia adalah endothelin-1. Oleh karena itu, pada beberapa penelitian ditemukan terjadinya peningkatan kadar endothelin-1 pada PJT.^{23,24} Endothelin-1 memegang peranan penting dalam fisiologi regulasi fungsi jantung normal. Selain itu endothelin-1, sangat berhubungan dengan patofisiologi perkembangan kelainan jantung saat dewasa nanti.^{25,26,27} Oleh karena itu dilakukan penelitian untuk memeriksa kadar endothelin-1 dan fraksi ejeksi jantung bayi PJT sekaligus dilakukan pada janin normal.

Pada penelitian ini didapatkan 35 kasus PJT yang dilakukan pemeriksaan biometri janin intrauterin dan fraksi ejeksi jantung, kemudian dilakukan pemeriksaan biometri neonatus dan bila kurva berat badan berdasarkan Lubchencho didapatkan hasil di bawah persentil 10%, maka dimasukkan ke dalam kasus PJT. Dari hasil penelitian yang didapatkan terdapat perbedaan yang bermakna pada biometri janin PJT dibandingkan normal, hal ini tentu saja demikian karena sesuai definisi PJT yaitu bila kita dapatkan pertumbuhan janin kurang dari persentil 10% pada usia gestasinya.

Dari hasil penelitian ini didapatkan cara kelahiran terbanyak pada kasus PJT adalah seksio sesarea, berbeda dengan kasus normal di mana yang terbanyak adalah pervaginam. Tidak didapatkannya hubungan antara cara kelahiran dengan kadar endothelin-1, di mana tidak didapatkan perbedaan bermakna kadar endothelin-1 pada kasus PJT dengan normal. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian oleh McQueen dkk²⁸ di mana tidak didapatkan hubungan antara kadar endothelin-1 dengan cara persalinan. Pada penelitian ini didapatkan perbedaan bermakna pada nilai skor Apgar pada menit ke-1 dan ke-5. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Wilkes dkk²⁹, tidak didapatkan perbedaan bermakna pada petanda asfiksia akut yaitu skor Apgar dan pH darah tali pusat antara kelompok PJT dan normal. Pada penelitian tersebut menunjukkan bahwa endothelin-1 tidak berhubungan dengan adanya asfiksia akut perinatal, namun berhubungan dengan hipoksia kronik selama kehamilan yang ditunjukkan dengan adanya peningkatan eritrosit dan penurunan trombosit.

Pada penelitian ini telah dihitung fraksi ejeksi dan kadar endothelin-1 pada 35 janin dengan per-

tumbuhan janin terhambat dan 35 janin normal. Berdasarkan beberapa penelitian, sebaiknya pemeriksaan jantung janin dilakukan dengan ultrasonografi Doppler, tetapi mengingat keterbatasan alat, maka peneliti hanya menggunakan ultrasonografi dua dimensi tanpa Doppler.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa fraksi ejeksi jantung pada pertumbuhan janin terhambat (49%) berada di bawah nilai referensi normal (50%). Fraksi ejeksi pada janin normal, masih berada pada nilai persentil 10-90%. Hal ini sesuai dengan penelitian Mikola dkk³⁰ yang menyatakan bahwa fraksi ejeksi pada PJT lebih kecil. Penelitian tersebut menggunakan USG Doppler untuk menilai sirkulasi darah janin, di mana ditemukan adanya penurunan *cardiac output*, peningkatan ukuran katup dan ketebalan dinding otot jantung, serta penurunan kontraksi jantung (penurunan fraksi ejeksi jantung). Pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan ukuran katup jantung serta ketebalan dinding otot jantung karena keterbatasan sarana.

Pada penelitian ini kadar rata-rata endothelin-1 pada PJT adalah 7,64 pg/ml, sedangkan kadar rata-rata endothelin-1 pada bayi normal adalah 6,25 pg/ml. Kadar endothelin-1 secara normal dapat ditemukan dalam plasma dengan konsentrasi yang sangat rendah yaitu kurang dari 3 pg/ml. Kadar endothelin-1 yang ditemukan dalam plasma lebih dari 5pg/ml dapat menyebabkan vasokonstriktor kuat pada koroner dan menyebabkan iskemia jantung. Pada penelitian ini didapatkan perbedaan bermakna kadar endothelin-1 pada bayi PJT dan normal. Hal ini sesuai dengan penelitian Wilkes dkk³⁰, di mana tidak didapatkan perbedaan bermakna kadar endothelin-1 darah tali pusat pada bayi PJT dengan SDAU yang normal (33,3 pg/ml) dan bayi normal (28,5 pg/ml), namun terdapat perbedaan bermakna pada kadar endothelin-1 darah tali pusat pada bayi PJT dengan SDAU abnormal (50,2 pg/ml) dibandingkan dengan bayi PJT dengan SDAU normal maupun dengan bayi normal. Kadar endothelin-1 pada penelitian ini didapatkan hasil lebih rendah dibandingkan hasil penelitian Wilkes dkk, hal ini disebabkan karena alat diagnostik yang digunakan pada penelitian ini adalah R&D Minneapolis USA, di mana sensitivitas kadar ET-1 terendah yang dapat dideteksi adalah 1 pg/ml. Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Wilkes dkk, menggunakan alat diagnostik *Amprep (Amersham) United Kingdom* dengan sensitivitas kadar ET-1 terendah yang dapat dideteksi adalah 3,1 pg/ml.

Pada penelitian ini tidak menunjukkan bahwa endothelin-1 adalah sebagai penyebab utama dalam patologi PJT. Produksi ET-1 dapat memberikan kontribusi terjadinya peningkatan resistensi pla-

sentia yang ditunjukkan dengan adanya SDAU abnormal, namun bisa juga peningkatan kadar ET-1 yang terjadi adalah akibat dari kerusakan endotelial yang berhubungan dengan peningkatan resistensi plasenta. Pada penelitian ini tidak dapat mengidentifikasi sumber produksi endothelin-1, hal ini disebabkan karena waktu paruh yang pendek (1-2 menit), *renal clearance* yang cepat, serta dari beberapa penelitian didapatkan kadar ET-1 yang sama antara vena umbilikalis dan arteri umbilikalis, hal ini menunjukkan bahwa plasenta bukan hanya sebagai sumber ET-1 satu-satunya. Janin atau endotel pembuluh darah umbilikalis diduga juga berperan dalam produksi ET-1.

Hasil penelitian ini sesuai dengan hipotesis awal penelitian yaitu adanya korelasi negatif antara kadar ET-1 dengan fraksi ejeksi jantung janin. Pada bayi PJT, didapatkan hasil yang bermakna bahwa terdapat korelasi negatif yang sangat kuat antara kadar ET-1 dengan fraksi ejeksi jantung janin dengan nilai korelasi Pearson sebesar -0,810. Sesuai dengan tujuan penelitian untuk dapat mengetahui kadar ET-1 melalui perhitungan fraksi ejeksi yang sederhana dan mudah, maka didapat rumus korelasi regresi kadar ET-1 yaitu: Kadar Endothelin-1 = 15,49 - (0,16 x fraksi ejeksi jantung janin).

Pada penelitian ini juga menilai korelasi antara ET-1 dengan fraksi ejeksi jantung bayi normal. Oleh karena pada kelompok normal, fraksi ejeksi tidak dalam distribusi normal, sehingga digunakan uji korelasi nonparametrik (Spearman). Pada bayi normal, didapatkan hasil yang bermakna bahwa terdapat korelasi negatif yang sangat kuat antara kadar ET-1 dengan fraksi ejeksi jantung janin, dengan nilai Korelasi Spearman sebesar -0,787. Selain itu didapat juga rumus korelasi regresi guna menghitung kadar ET-1, yaitu: Kadar Endothelin-1 = 16,62 - (0,15 x fraksi ejeksi jantung janin).

KESIMPULAN

1. Fraksi ejeksi jantung janin PJT lebih rendah secara bermakna dibandingkan dengan kelompok normal. Hal ini menandakan beban kerja jantung janin PJT lebih berat sehingga fungsi kontraktibilitas otot jantung ventrikel kiri rendah dibandingkan janin normal.
2. Kadar endothelin-1 pada bayi PJT lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan bayi normal. Kadar endothelin-1 yang lebih tinggi pada PJT menunjukkan bahwa pada PJT terjadi hipoksia kronis yang dapat meningkatkan produksi endothelin-1.

3. Terdapat korelasi negatif yang sangat kuat antara kadar endothelin-1 dengan fraksi ejeksi jantung janin pada bayi PJT. Hal ini menunjukkan bahwa jika didapatkan pemeriksaan fraksi ejeksi jantung yang rendah, maka dapat diperkirakan akan tingginya kadar endothelin-1 sebagai petanda disfungsi endotel.

Saran

1. Perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai hubungan antara SDAU abnormal dengan kadar ET-1 pada bayi PJT.
2. Fraksi ejeksi jantung janin dapat dijadikan sumber informasi untuk melihat dugaan disfungsi endotel.
3. Dalam masa tumbuh kembang anak-anak PJT perlu dipantau juga kadar ET-1 dan fraksi ejeksi jantung agar dapat dilakukan pencegahan dan terapi. Hal ini memerlukan penelitian lebih lanjut mengingat risiko pada PJT untuk menderita penyakit jantung koroner.
4. Pada bayi dengan kadar ET-1 yang meningkat dapat diberikan terapi sebelum terjadi kerusakan endotel lebih lanjut.

RUJUKAN

1. Reiss RE. Intrauterine growth retardation. In: Seifer DB, Samuels P, Kness DA, editors. *The physiologic basis of Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: JB Lippincott company. 2001: 513-31
2. Scofield D, Cotran R. Disease of infancy and childhood. In: Scofield D, Cotran RS, editors. *Robin pathologic basis of disease*. WB Saunders company. 1994: 459-64
3. Creasy RK, Resnik R. Intrauterine growth restriction. In: Creasy RK, Resnik R, editors. *Maternal fetal medicine*. 3rd ed. WB Saunders company. 1994: 558-71
4. Onis MD, Blossner M, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. Nutrition unit, WHO. 2005
5. Dooley SL, Metzger BE. Fetal metabolism and nutrition. In: Depp R, Eschenbach DA, Sciarra JJ, editors. *Gynecology and Obstetrics*. Philadelphia: J.B. Lippincott company. 1988; 61 (3): 11-2
6. Harkness U, Mari G. Diagnosis and management of intrauterine growth restriction. *Clin Perinatol*. 2004; 31: 743-64
7. Gabbe S, Niebyl J, Simpson J. Intrauterine growth restriction. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, editors. *Obstetrics normal and problem pregnancies*. Churchill Livingstone 4th ed. 2004 : 869-86
8. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. Fetal growth restriction. In: *Williams Obstetrics*. 21st edition. McGraw-Hill. 2001: 863-82
9. Baschat A. Pathophysiology of fetal growth restriction: Implications for Diagnosis and Surveillance. *Obstet Gynecol Survey*. 2004; 59: 617-25
10. Marsal K. Intrauterine growth restriction. Current opinion in *Obstetrics and Gynecology*. 2002: 127-35
11. Raitakari OT, Calermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med*. 2000; 32: 294-304
13. Calermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 325-33
14. Intensive Care Nursery House Staff Manual. *Intrauterine Growth Retardation*. UCSF children's hospital. 2003: 69-70
15. Goldenberg RL, Hoffman HJ, Cliver SP. Neurodevelopmental outcome of small for gestational age. *J Perinatol*. 2001; 33: 1744-52
16. Thornburg KL. Fetal origins of cardiovascular disease. *Neo Reviews*. 2004; 8: 527-33
17. Barker D. The long term outcome of retarded fetal growth. *Clin Obstet Gynecol*. 1997; 40: 853-63
18. Godfrey KM, Barker JP. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71: 1344-52
19. Doubilet PM, Benson CB, Callen PW. Ultrasound evaluation of fetal growth. In: Callen PW, editor. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 4th ed. USA: WB Saunders Company. 2001. 206-17
20. DeVore G. Assessing fetal cardiac ventricular function. *Fetal & Neonatal Medicine*. 2005; 10: 515-41
21. Gupta P, Narang M, Banerjee BD. Oxidative stress in term small for gestational age neonates born to undernourished mothers: a case control study. *BMC Pediatr*. 2004; 4: 14
22. Wilkes H, Karen B, Nielsen. Elevated endothelin levels are associated with increased placental resistance. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 174: 1599-1604
23. 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. *Molecular Human Reproduction*. 2003; 9: 719-24
24. Arslan M, Yazici G, Erdem A. ET-1 and leptin in the pathophysiology of intrauterine growth restriction. *Int J Gyn & Obstet*. 2004; 84: 120-6
25. Mikola K, Leipala J, Boldt T, Fellman V. Fetal growth restriction in preterm infants and cardiovascular function at five years of age. *The Journal of Pediatrics*. Article in press. 2007.
26. Tilig E, Knupfer M, Vogtmann C. Cardiac adaptation in small for gestational age neonates after prenatal hemodynamic disturbances. *Early human development*. 2003; 72: 123-9
27. Brunner F, Silva CB, Cerdeira A, Moreira AF. Cardiovascular endothelins: Essential regulators of cardiovascular homeostasis. *J Pharmthera*. 2005; 5773: 1-24
28. Mc Quenn J, Kingdom JC, Conneii JM. Fetal endothelin level and placental vascular endothelin receptors in intra uterine growth retardation. *Obstet Gynecol*. 1993; 82: 992-8
29. Wilkes H, Karen B, Nielsen. Elevated endothelin levels are associated with increased placental resistance. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 174: 1599-1604
30. Mikola K, Leipala J, Boldt T, Fellman V. Fetal growth restriction in preterm infants and cardiovascular function at five years of age. *The Journal of Pediatrics*. Article in press. 2007