

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
DAFTAR ISI .....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	xii
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xv
DAFTAR SINGKATAN .....	xvi
INTISARI .....	xvii
ABSTRACT .....	xviii
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
A. Latar Belakang .....	1
B. Perumusan Masalah .....	5
C. Tujuan Penelitian .....	5
1. Tujuan Umum .....	5
2. Tujuan Khusus .....	5
D. Manfaat Penelitian .....	6
E. Keaslian Penelitian .....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>8</b>
2.1. Perdarahan Pasca Persalinan .....	8
2.1.1. Definisi dan Klasifikasi .....	8
2.1.2. Etiologi .....	10
2.1.3. Faktor risiko PPP .....	11
2.1.4. Mengukur jumlah Perdarahan Pasca Persalinan .....	16
2.1.4.1. Metode Klinis .....	16
2.1.4.2. Metode Kuantitatif .....	17
2.2. Mutasi .....	19
2.2.1. Mutasi gen (Mutasi Titik) .....	19
2.2.2. Mutasi kromosom .....	20
2.3. Polimorfisme .....	21
2.4. Hemostasis .....	22
2.4.1. Komponen vaskuler .....	22
2.4.2. Komponen trombosit .....	23
2.4.3. Komponen koagulasi .....	23
2.5. Angiotensin Converting Enzyme .....	29

2.5.1. Dekripsi .....	30
2.5.2. Kloning dan Ekspresi .....	30
2.5.3. Struktur gen ACE .....	31
2.5.4. Fungsi gen ACE .....	31
2.5.5. Mapping gen ACE .....	32
2.5.6. Polimorfisme Insersi / Delesi ACE .....	32
2.6. Tissue Factor .....	34
2.6.1. Fungsi Tissue Factor .....	34
2.7. Integrin Alpha-2 .....	35
2.7.1. Fungsi ITGA2 .....	35
2.7.2. Polimorfisme gen ITGA2 .....	36
2.8. Kerangka Teori .....	37
2.9. Kerangka Konsep .....	37
2.10. Hipotesis .....	38
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>39</b>
3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian .....	39
3.2. Lokasi dan Waktu Penelitian .....	39
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian .....	39
3.4. Variabel Penelitian .....	43
3.5. Definisi Operasional .....	44
3.6. Alur Penelitian .....	46
3.7. Pengumpulan Data .....	47
3.7.1. Tahap Persiapan .....	47
3.7.2. Tahap Pelaksanaan .....	47
3.7.2.1. Pembagian kelompok kasus dan kontrol .....	47
3.7.2.2. Proses Pemeriksaan Polimorfisme .....	49
3.7.2.2.1. Proses Pemeriksaan Polimorfisme gen ACE .....	49
3.7.2.2.2. Proses Pemeriksaan Polimorfisme gen ITGA2 ...	52
3.7.2.2.3. Proses Pemeriksaan Polimorfisme gen F3 .....	55
3.8. Analisis Data .....	58
3.8.1. Analisis Univariat .....	59
3.8.2. Analisis Bivariat .....	59
3.8.3. Analisis Multivariat .....	60
3.9. Etika Penelitian .....	60
3.10. Kelemahan dan Kesulitan Penelitian .....	61

3.10.1. Kelemahan Penelitian .....	61
3.10.2. Kesulitan Penelitian .....	61
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>62</b>
4.1. Hasil .....	62
4.1.1. Karakteristik Subyek Penelitian .....	62
4.1.2. Distribusi polimorfisme gen ACE, ITGA2, dan F3 menurut hukum Hardy-Weinberg .....	64
4.1.3. Analisis hubungan polimorfisme gen ACE, ITGA-2 dan F3 .....	65
4.1.3.1. Analisis hubungan polimorfisme gen ACE terhadap PPP .....	65
4.1.3.2. Analisis hubungan polimorfisme gen ITGA2 terhadap PPP ...	67
4.1.3.3. Analisis hubungan polimorfisme gen F3 terhadap PPP .....	70
4.1.4. Analisis hubungan interaksi antar gen ACE, ITGA2, dan F3 dengan PPP .....	72
4.1.5. Analisis multivariat hubungan variabel luar dengan PPP .....	73
4.1.5.1. Analisis bivariat hubungan IMT dengan PPP .....	74
4.1.5.2. Analisis bivariat hubungan paritas dengan PPP .....	75
4.1.5.3. Analisis bivariat hubungan BBL dengan PPP .....	75
4.1.5.4. Analisis bivariat hubungan komorbiditas dengan PPP .....	75
4.1.6. Analisis multivariat hubungan IMT dengan polimorfisme gen terhadap PPP .....	76
4.1.7. Uji Stratifikasi variabel IMT terhadap hubungan polimorfisme gen dengan PPP .....	78
4.1.7.1. Uji Stratifikasi variabel IMT dengan hubungan polimorfisme gen ACE terhadap PPP .....	78
4.1.7.2. Uji Stratifikasi variabel IMT dengan hubungan polimorfisme gen ACE terhadap PPP .....	79
4.1.7.3. Uji Stratifikasi variabel IMT dengan hubungan polimorfisme gen ACE terhadap PPP .....	80
4.2. Pembahasan .....	80
4.2.1. Karakteristik subyek penelitian .....	82
4.2.2. Hubungan polimorfisme I/D gen ACE terhadap PPP .....	82

4.2.3. Hubungan polimorfisme gen ITGA2 terhadap PPP .....	84
4.2.4. Hubungan polimorfisme gen F3 terhadap PPP .....	85
4.2.5. Hubungan komorbiditas terhadap PPP .....	86
4.2.6. Interaksi polimorfisme antar gen terhadap PPP .....	87
<b>BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>89</b>
5.1. Kesimpulan .....	89
5.2. Saran .....	92
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>93</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>97</b>

**DAFTAR GAMBAR**

Gambar 2.1. A. Metode penilaian visual perdarahan. Perkiraan yang terserap pada kasa 10 cm x 10 cm. B. Pengumpulan dalam gelas ukur .....	18
Gambar 2.2. Jalur koagulasi dan komplemen .....	27
Gambar 2.3. Lokasi genom ACE .....	30
Gambar 2.4. Lokasi gen TF .....	34
Gambar 2.5. Lokasi genom ITGA2 .....	35
Gambar 3.1. Perkiraan Jumlah Darah pada Kasa .....	48
Gambar 3.2. Alur Isolasi DNA gen ACE .....	51
Gambar 3.3. Alur Isolasi DNA gen ITGA2 .....	54
Gambar 3.4. Alur Isolasi DNA gen F3 .....	57
Gambar 5.1. Diagram kesimpulan penelitian .....	91

**DAFTAR TABEL**

Tabel 1.1 Penelitian Pengaruh Genetik Terhadap Resiko Terjadinya PPP.....	7
Tabel 2.1. Klasifikasi perdarahan .....	9
Tabel 2.2. Klasifikasi PPP berdasarkan etiologi.....	10
Tabel 2.3. Karakteristik perdarahan masing-masing derajat perdarahan.....	16
Tabel 3.1. Tabel jumlah sampel .....	43
Tabel 3.2. Tabel definisi operasional .....	44
Tabel 4.1. Distribusi subyek penelitian berdasarkan karakteristik demografik.....	63
Tabel 4.2. Uji Hardy-Weinberg pada distribusi frekuensi polimorfisme gen .....	65
Tabel 4.3. Frekuensi Genotipe dan alel pada polimorfisme gen ACE.....	66
Tabel 4.4. Volume perdarahan berdasarkan genotipe ACE pada kelompok kasus dan kontrol.....	66
Tabel 4.5. Frekuensi Genotipe dan alel pada polimorfisme gen ITGA-2.....	68
Tabel 4.6. Volume perdarahan berdasarkan genotipe ITGA-2 pada kelompok kasus dan kontrol .....	69
Tabel 4.7. Frekuensi Genotipe dan alel pada polimorfisme gen F3 .....	70
Tabel 4.8. Volume perdarahan berdasarkan genotipe F3 pada kelompok kasus dan kontrol.....	71
Tabel 4.9. Interaksi antara polimorfisme genetik ACE dan F3 .....	72
Tabel 4.10. Interaksi antara polimorfisme genetik ITGA2 dengan ACE .....	72
Tabel 4.11. Interaksi antara polimorfisme genetik F3 dengan ITGA2 .....	72
Tabel 4.12. Interaksi ketiga polimorfisme genetik terhadap angka kejadian PPP.....	73
Tabel 4.13. Analisis multivariat variabel luar dengan PPP .....	74
Tabel 4.14. Analisis bivariat IMT dengan PPP.....	74
Tabel 4.15. Analisis bivariat paritas dengan PPP .....	75
Tabel 4.16. Analisis bivariat BBL dengan PPP .....	75
Tabel 4.17. Analisis bivariat Komorbiditas dengan PPP.....	76
Tabel 4.18. Analisa multivariat hubungan IMT dengan polimorfisme gen terhadap PPP .....	77

Tabel 4.19. Uji stratifikasi variabel luar IMT dengan polimorfisme gen ACE terhadap  
PPP ..... 78

Tabel 4.20. Uji stratifikasi variabel IMT dengan hubungan polimorfisme gen ITGA2  
terhadap PPP ..... 79

Tabel 4.21. Uji stratifikasi variabel IMT dengan hubungan polimorfisme gen F3  
terhadap PPP ..... 80

- Lampiran 1 Daftar Riwayat Hidup
- Lampiran 2 *Ethical Clearance*
- Lampiran 3 Lembar informasi dan persetujuan subjek penelitian
- Lampiran 4 Hasil Pengujian polimorfisme gen ACE, F3 dan ITGA2
- Lampiran 5 Hasil pembacaan polimorfisme gen ACE, F3 dan ITGA2
- Lampiran 6 Hasil analisis statistik menggunakan SPSS 20.0

### **Daftar Singkatan**

ACE	= <i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
ACTA2	= <i>Smooth muscle <math>\alpha</math>-actin</i>
ASO	= <i>Allele-specific oligonucleotides</i>
AT III	= <i>Anti Thrombin III</i>
DCP1	= <i>Dipeptidyl Carboxypeptidase 1</i>
DIC	= <i>Disseminated Intravascular Coagulopathy</i>
F2	= <i>Prothrombin</i>
F3	= <i>Tissue Factor</i>
F5	= <i>Factor V</i>
GP1ba	= <i>Platelet glycoprotein Iba</i>
GPIase	= <i>Glycosylphosphatidylinositol – anchored protein releasing</i>
HW	= <i>Hardy-Weinberg</i>
ITGA-2	= <i>Integrin Alpha 2 (ITGA2)</i>
ITP	= <i>Idiopathic Thrombocytopenic Purpura</i>
PPP	= <i>Perdarahan Post Partum</i>
TF	= <i>Tissue Factor</i>
TFPI	= <i>Tissue Factor Pathway Inhibitor</i>
TPA	= <i>Tissue Plasminogen Activator</i>
vWF	= <i>von Willebrand Factor</i>