

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
GLOSARI.....	xvi
INTISARI.....	xviii
ABSTRACT.....	xx
BAB I. PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah.....	6
C. Tujuan Penelitian	
1. Tujuan Umum.....	6
2. Tujuan Khusus.....	6
D. Manfaat Penelitian.....	7
E. Keaslian Penelitian.....	8
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Preeklampsia.....	10
1. Epidemiologi Preeklampsia.....	10
2. Faktor Resiko Preeklampsia.....	10
3. Gambaran Klinis.....	12
4. Patofisiologi preeklampsia.....	13
5. Perjalanan Preeklampsia.....	17
B. Faktor angiogenesis	23
C. Faktor antiangiogenesis	27
D. Podosit	29
E. Landasan Teori.....	41
F. Kerangka Teori.....	44
G. Kerangka Konsep.....	45

H. Hipotesis.....	46
-------------------	----

BAB III METODE PENELITIAN

A. Rancang Penelitian.....	47
B. Populasi dan Sampel.....	47
C. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	48
1. Kriteria Inklusi.....	48
2. Kriteria Eksklusi.....	48
D. Besar Sampel.....	48
E. Tempat dan Waktu Penelitian.....	49
1. Tempat Penelitian.....	49
2. Waktu Penelitian.....	49
F. Alur Penelitian.....	50
G. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional.....	51
1. Variabel Penelitian.....	51
2. Definisi Operasional Variabel Penelitian.....	51
H. Cara Penelitian.....	52
1. Klinis.....	52
2. Prosedur pemeriksaan sampel.....	52
a. Pemeriksaan kadar VEGF urin.....	53
b. Pemeriksaan kadar PIGF urin.....	56
c. Pemeriksaan kadar sVEGFR1 urin.....	58
d. Pemeriksaan kadar podocin urin.....	60
I. Analisis Hasil	62
J. Etika Penelitian.....	63

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

A. Hasil	64
1. Gambaran umum dan Karakteristik sampel penelitian.....	64
2. Rerata kadar VEGF, PIGF, sVEGFR1 dan podocin urin	67
3. Kadar VEGF, PIGF, sVEGFR-1 dan podocin pada kelompok kontrol dan preeklampsia	68
4. Kurva ROC	76
5. <i>Summary measure</i>	81
6. Analisis multivariat dengan regresi logistik.....	83
B. Pembahasan.....	84
Keterbatasan penelitian	108

BAB V KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan.....	110
B. Saran.....	112
RINGKASAN.....	113
SUMMARY.....	122
DAFTAR PUSTAKA	130
LAMPIRAN	141

DAFTAR GAMBAR

GAMBAR	Halaman
Gambar 1. Perbandingan plasentasi normal (A) dan buruk (B)	19
Gambar 2. Perbandingan glomerulus normal (A) dan glomerular endoteliosis (B).....	22
Gambar 3. Perubahan endotel pada kehamilan normal dan preeklampsia.....	26
Gambar 4. Mekanisme kerja VEGFR-1/sFlt-1	28
Gambar 5. Struktur normal podosit	30
Gambar 6. Struktur molekuler podosit	32
Gambar 7. Respon podosit terhadap jejas	37
Gambar 8. Perubahan jumlah sel podosit	39
Gambar 9. Rancangan penelitian <i>nested case control</i>	47
Gambar 10. Skema pengenceran larutan standard VEGF.....	54
Gambar 11. Skema pengenceran larutan standard PIGF.....	57
Gambar 12. Skema pengenceran larutan standard sVEGFR1.....	59
Gambar 13. Skema pengenceran larutan standard podocin.....	61
Gambar 14. Seleksi subyek penelitian	64
Gambar 15. Gambaran pendidikan subyek penelitian	66
Gambar 16. Kadar VEGF urin pada kasus dan kontrol di trimester I, II dan III.....	69
Gambar 17. Kadar PIGF urin pada kasus dan kontrol di trimester I,II dan III.....	70
Gambar 18. Kadar sVEGFR-1 urin kelompok kasus dan kontrol trimester I,II dan III	71
Gambar 19. Kadar podocin urin kelompok kasus dan kontrol trimester I, II dan III.....	72
Gambar 20. Dinamika kadar VEGF, PIGF dan sVEGFR1 pada kelompok kontrol di trimester I, II dan III.....	73
Gambar 21. Dinamika kadar VEGF, PIGF dan sVEGFR1 pada kelompok kasus di trimester I, II dan III.....	74
Gambar 22. Dinamika rasio sVEGFR/PIGF pada kelompok kasus dan kontrol di trimester I, II dan III.....	76
Gambar 23. Kurva ROC kadar VEGF di trimester I, II dan III.....	77
Gambar 24. Kurva ROC kadar PIGF di trimester I, II dan III.....	78
Gambar 25. Kurva ROC kadar sVEGFR1 di trimester I, II dan III.....	79
Gambar 26. Kurva ROC kadar podocin di trimester I, II dan III.....	80
Gambar 27. Kurva ROC kadar rasio sVEGFR1/PIGF di trimester I, II dan III.....	81

DAFTAR TABEL

TABEL	Halaman
Tabel 1. Penyakit pada podosit.....	35
Tabel 2. Penyebab podosit effacement.....	38
Tabel 3. Regulasi dari kelangsungan hidup podosit.....	40
Tabel 4. Presisi kit penelitian	53
Tabel 5. Karakteristik sampel penelitian	65
Tabel 6. Perbandingan rerata kadar VEGF, PIGF, sVEGFR1 dan podocin urin.....	67
Tabel 7. AUC summary measure	82

DAFTAR SINGKATAN

AT 1	: Angiotensin II type 1 reseptor
bFGF	: basic fibroblast growth factor
BMI	: Body Mass Index
CD2AP	: CD2 associated protein
CDK	: Cyclin dependent kinase
ELISA	: Enzyme link immunosorbent assay
ERK	: extracellular signal-regulated kinase
FFA	: Free Fatty Acid
Flk	: fetal liver kinase
FP	: foot processes
FSGS	: Focal segmental glomerulosclerosis
GBM	: Glomerular Basement Membrane
GEN	: Glomerular endothelial cell
ICAM-1	: Inter-Cellular Adhesion Molecule 1
IL-1	: Interleukin-1
KDR	: kinase insert domain-containing receptor
Neph-1	: Nephrin-1
Neph-3	: Nephrin-3
NHPBEP	: National High Blood Pressure Education Program
NO	: Nitric oxide
NOS	: Nitric oxide sintetase
PAF-1	: Platelet Activating Factor 1
PlGF	: Placental Growth Factor
SD	: slit diaphragm
sEng	: soluble endoglin

sFlt1	: soluble fms-like tyrosine kinase receptor 1
SPARC	: secreted protein acid rich in cysteine
sVEGFR1	: soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1
Tie-1	: Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domain 1
Tie-2	: Tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domain 2
TGF-beta	: Transforming Growth Factor beta
TNF- α	: Tumor Necrotizing Factor α
TPA	: Toxicity-Preventing Activity
TXA2	: Tromboxane 2
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR1	: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1
VEGFR2	: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2
VCAM-1	: Vascular Cell Adhesion Molecule 1
VLDL	: Very Low Density Lipoprotein
ZO-1	: zona occludens protein 1

GLOSARI

Angiogenik : faktor yang berkaitan dengan angiogenesis, yaitu suatu proses fisiologi dimana pembuluh darah baru terbentuk dari pembuluh darah yang sudah ada. Hal ini dibedakan dengan vaskulogenesis dimana terjadi pembentukan *de novo* sel endotelial dari sel prekursor mesoderm. Termasuk dalam faktor angiogenik adalah VEGF dan PIGF.

Antiangiogenik : faktor yang berkaitan dengan proses yang menghambat pembentukan angiogenik. Beberapa contoh faktor antiangiogenik adalah sVEGFR1 atau sFlt1, sEndoglin.

Growth factor : sebuah substansi natural yang mampu menstimulasi pertumbuhan selular, proliferasi dan differensiasi selular. *Growth factor* bertindak sebagai molekul signal antar sel. Misalnya sitokin dan hormon yang mengikat reseptor spesifik pada permukaan sel targetnya, mempromosikan diferensiasi dan maturasi sel yang berbeda di antara *growth factor*. *Fibroblast growth factors* dan *vascular endothelial growth factors* menstimulasi diferensiasi pembuluh darah (angiogenesis)

Nephrin : sebuah protein transmembran yang merupakan komponen dari *slit diaphragm*, diperlukan untuk fungsi yang memadai dari barrier filtrasi ginjal. Barrier filtrasi ginjal terdiri dari sel endotelial berfenestrasi, *glomerular basement membrane* dan sel epitelial podosit. Sebuah defek dalam gen nephrin (NPHS1) diasosiasikan dengan sindrom nefrotik kongenital dari tipe Finnish dan menyebabkan protein dalam jumlah masif bocor ke dalam urin.

Placental growth factor : anggota dari subfamili VEGF, sebuah molekul kunci dalam angiogenesis dan vaskulogenesis, terutama selama masa embriogenesis. Sumber utama PIGF selama kehamilan adalah sel trophoblast plasenta. PIGF juga diekspresikan oleh villous trophoblast.

Proteonomik: ilmu yang mempelajari protein secara keseluruhan, ekspresinya, fungsi dan strukturnya.

Podocin : sebuah protein komponen dari *slit diaphragm*, bagian dari podosit

Slit diafragma: suatu diafragma yang terbentuk dari *foot processes* sel podosit yang saling berdekatan (*interdigitating*) satu dengan yang lainnya membentuk celah filtrasi (*slit pores*)

sVEGFR1/ Flt1 : suatu protein yang dikode dari gen pada kromosom 13q12 yang mengkode anggota dari famili VEGFR dari *receptor tyrosine kinases* (RTKs), mengandung region *extracellular ligand-binding* dengan tujuh *immunoglobulin (Ig)-like domains*, sebuah transmembrane segmen dan domain *tyrosine kinase* (TK) didalam domain sitoplasmik. Flt1 berikatan dengan VEGFR-A, VEGFR-B dan *placental growth factor*, berperan penting dalam angiogenesis dan diekspresikan di sel endotelial vaskuler, sel trofoblas plasenta dan monosit.

Synaptopodin : protein yang berkaitan dengan aktin, yang ada pada sel podosit dan dendritik spina. Synaptopodin merupakan protein linier, kaya prolin dan berhubungan erat dengan mikrofilamen aktin dan diekspresikan di *foot processes* dari podosit di ginjal dan di dendritik spina. Berperan dalam bentuk dan gerakan sel yang berbasis aktin. Protein ini dikode oleh gen SYNPO pada manusia,

VEGF (*Vascular endothelial growth factor*) : dikenal juga dengan *vascular permeability factor* (VPF), adalah suatu protein signal yang diproduksi oleh sel-sel yang menstimulus vaskulogenesis dan angiogenesis. VEGF merupakan sub family dari growth factor, yaitu *platelet-derived growth factor family of cystine-knot growth factors*. VEGF merupakan bagian dari sistem yang menjaga suplai oksigen ke jaringan keteika sirkulasi darah tidak adekuat. Fungsi normal VEGF adalah untuk membentuk pembuluh darah baru selama perkembangan embriogenik, pembuluh darah baru setelah cedera otot akibat olahraga dan pembuluh darah baru (sirkulasi kolateral) untuk jalan pintas pembuluh darah yang buntu.