

## HUBUNGAN POLIMORFISME GEN *GAS6* +1332 C/T DENGAN KEJADIAN PREEKLAMPSIA

Eka Juniarty, Legiran, Kemas Yusuf Effendi

Universitas Sriwijaya (UNSRI) Palembang Sumatera Selatan, Indonesia

Email: ekajuniarty9@gmail.com, legiran@yahoo.com, yusufspog@yahoo.com

### Abstrak

Preeklamsia adalah penyakit hipertensi pada kehamilan yang menyulitkan 2-8% dari semua kehamilan. Di Indonesia peningkatan preeklamsia sekitar 15% - 25%, dari peningkatan risiko yang sering terjadi yaitu riwayat hipertensi kronis, preeklamsia, *diabetes mellitus*, ginjal kronis dan hioperlasentosis. Sekitar 30% kematian ibu di Indonesia pada tahun 2010 disebabkan oleh hipertensi dalam kehamilan (HDK) dan infeksi. Ini adalah salah satu komplikasi kebidanan yang paling banyak berkontribusi pada morbiditas dan mortalitas ibu dan perinatal di seluruh dunia. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa adanya peran genetik untuk terjadinya preeklamsia. Salah satunya ada pada gen *GAS6* yang terlokalisasi pada kromosom 13q34. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa adanya peran genetik untuk terjadinya preeklamsia. Salah satunya ada pada gen *GAS6* yang terlokalisasi pada kromosom 13q34. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan polimorfisme Gen *GAS6* +1332 C/T dengan kejadian preeklamsia. Penelitian ini merupakan penelitian *case kontrol* yang bertujuan untuk melihat hubungan kejadian preeklamsia dengan polimorfisme Gen *GAS6* pada ibu hamil dengan preeklamsia yang dibandingkan dengan kehamilan normal. Sebanyak 88 responden dilibatkan dalam penelitian ini, pengumpulan sampel dilakukan pada bulan Februari-Juli 2020, dengan jumlah sampel masing-masing sebanyak 44 sampel kasus dan 44 sampel kontrol yang telah memenuhi kriteria inklusi. Hasil penelitian dan simpulan menunjukkan distribusi sosiodemografi dari 44 responden pada penelitian ini pada kelompok usia resiko rendah dan paritas resiko rendah rentan terjadinya preeklamsia dan riwayat keluarga mempunyai hubungan yang bermakna antara terhadap kejadian preeklamsia. Terdapat hubungan yang bermakna antara polimorfisme genotipe gen *GAS6* +1332 C/T dengan kejadian preeklamsia didapatkan hasil *p-value* 0,03 dan terdapat hubungan yang bermakna antara polimorfisme alel gen *GAS6* +1332 C/T dengan kejadian preeklamsia, didapatkan hasil *p-value* 0.00.

**Kata Kunci:** polimorfisme; Gen *GAS6* +1332 C/T; preeklamsia

### Abstract

*In Indonesia, the increase of preeclampsia is around 15% - 25%, from the increased risk that often occurs, namely a history of chronic hypertension, preeclampsia, diabetes mellitus, chronic kidney disease and hioperlasentosis. Approximately 30% of maternal deaths in Indonesia in 2010 were caused by*

*hypertension in pregnancy (HDK) and infection. Preeclampsia is a hypertensive disease of pregnancy that complicates 2-8% of all pregnancies. It is one of the obstetric complications that contribute most to maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide. Several studies have shown that there is a genetic role for the development of preeclampsia. One of them is in the GAS6 gene which is localized on chromosome 13q34. Several studies have shown that there is a genetic role for the development of preeclampsia. One of them is the GAS6 gene which is localized on chromosome 13q34. The purpose of this study was to determine the relationship of the GAS6 +1332 C/T gene polymorphisms with the incidence of preeclampsia. This method this study is a case control study that aims to determine the relationship between the incidence of preeclampsia and the GAS6 gene polymorphism in pregnant women with preeclampsia compared to normal pregnancies. A total of 88 respondents were involved in this study, the sample collection was carried out in February-July 2020, with 44 sample cases and 44 control samples that met the inclusion criteria. The results and conclusions show the sociodemographic distribution of 44 respondents in this study in the low risk and low risk parity age groups who are prone to preeclampsia and family history has a significant relationship between the incidence of preeclampsia. There is a significant relationship between polymorphisms of the GAS6 +1332 gene genotype. C/T with the incidence of preeclampsia obtained a p-value of 0.03 and there was significant relationship between the polymorphism of the GAS6 +1332 C / T allele gene and the incidence of preeclampsia, the p-value was 0.00.*

**Keywords:** *polymorphism; GAS6 gene +1332 C / T; preeclampsia*

Received: 2021-11-20; Accepted: 2021-12-05; Published: 2021-12-20

## **Pendahuluan**

Preeklamsia adalah penyakit hipertensi pada kehamilan yang menyulitkan 2-8% dari semua kehamilan. Ini adalah salah satu komplikasi kebidanan yang paling banyak berkontribusi pada morbiditas dan mortalitas ibu dan perinatal di seluruh dunia. Meskipun mekanisme yang mendasari patogenesis preeklamsia masih belum diketahui, disfungsi endotel vaskular, aktivasi platelet, proses inflamasi dan koagulopatik yang saling terkait dianggap bertanggung jawab atas patogenesis preeklamsia (Ozakpinar et al., 2016).

Di seluruh dunia, preeklamsia adalah yang paling umum dari berbagai gangguan hipertensi kehamilan, mempengaruhi sekitar 2-10% wanita hamil. Lebih dari 4 juta wanita di seluruh dunia mengalami gangguan ini setiap tahun, dan diperkirakan 50.000-76.000 wanita dan 500.000 bayi meninggal akibat kondisi ini setiap tahun. Padahal, preeklamsia adalah penyebab utama morbiditas dan mortalitas janin dan menyebabkan 15-20% kematian ibu di seluruh dunia (Raghupathy, 2013).

Angka kejadian preeklamsia di Indonesia berkisar antara 3-10% dari seluruh kehamilan. Di RSUP Dr. Sardjito, angka kematian ibu karena preeklamsia-eklamsia adalah sebesar 34,09%. Menurut laporan di beberapa rumah sakit di Indonesia, preeklamsia telah menggeser pendarahan dan infeksi sebagai penyebab utama kematian

ibu (Hadiati, 2017). Di provinsi Sumatera Selatan jumlah kematian ibu maternal sampai dengan bulan Desember 2017 mencapai 107 kasus. Hipertensi dalam kehamilan berada di urutan kedua penyebab kematian ibu sebanyak 35 kasus (Dinkes Provinsi Sumatera Selatan, 2017).

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa adanya peran genetik untuk terjadinya preeklamsia. Salah satunya ada pada gen *GAS6* yang terlokalisasi pada kromosom 13q34. Penelitian (Muñoz et al., 2004), *GAS6 Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) diidentifikasi telah mengeksplorasi hubungan antara varian genetik *GAS6* dan berbagai kondisi penyakit. Baru-baru ini, satu studi telah menunjukkan bahwa ada hubungan antara SNP 834 + 7G / A di intron 8 (rs8191974) dan preeklamsia pada populasi Turki (82 kasus dan 68 kontrol). Ini adalah satu-satunya studi tentang hubungan antara polimorfisme 834 + 7G/A pada gen *GAS6* dan preeklamsia. Penelitian lebih lanjut dalam kelompok etnis lain diperlukan untuk memverifikasi kemungkinan hubungan polimorfisme dengan preeklamsia. Selain itu, situs SNP tambahan mungkin juga menjadi faktor predisposisi potensial dari gangguan ini, karena preeklamsia adalah penyakit yang kompleks dan mungkin terkait dengan polimorfisme nukleotida tunggal berkerumun dalam gen atau gen yang terkait secara fungsional (Ye et al., 2017).

Gen *GrowthArrest Specific-6GAS6* diidentifikasi sebagai anggota keluarga protein yang tergantung vitamin K yang memiliki 42% kesamaan struktural dengan protein S, protein antikoagulan yang bergantung vitamin K. 4,5 diekspresikan di sebagian besar organ termasuk rahim, ovarium, ginjal, dan jantung. 4 *GAS6* adalah ligan dari keluarga reseptor TAM tirosin kinase, yang terdiri dari 3 anggota: Tyro3, Axl, dan Mer, 6 dan memiliki afinitas tertinggi dengan Axl. Pengikatan dengan reseptor menginduksi dimerisasi dan aktivasi kinase berikutnya, yang mengaktifkan molekul pensinyalan intrinsik untuk mengarahkan berbagai fungsi biologis (Zhao et al., 2016).

*GAS6* adalah anggota dari keluarga protein yang tergantung vitamin K. *GAS6* mengarahkan aksi biologisnya dengan mengikat ketiga reseptor tirosin kinase dari keluarga TAM (Tyro-3 / Axl / Mer). Telah ditunjukkan bahwa *GAS6* memainkan banyak peran dalam patofisiologi gangguan autoimun, inflamasi dan metabolisme, dan aterosklerosis. *GAS6* memainkan peran penting dalam pemeliharaan homeostasis vaskular dan seluler. *GAS6* memberikan efek anti inflamasi pada sel endotel (EC) yang beristirahat dan berkurang ketika EC diaktifkan oleh stimulasi pro-inflamasi. Temuan ini sama dengan hasil yang menunjukkan bahwa *GAS6* memicu aktivasi EC dalam menanggapi rangsangan inflamasi in vitro dan in vivo dengan cara meningkatkan interaksi antar trombosit, EC dan leukosit selama inflamasi. Dan juga, telah dilaporkan bahwa kadar serum pada Gen *GAS6* berkorelasi terbalik dengan penanda inflamasi seperti tumor *necrosis factor a* (TNFa), *interleukin 6* (IL-6) dan, penanda disfungsi EC termasuk molekul adhesi sel vaskuler 1 (VCAM-1)) pada penderita diabetes. Diakui bahwa pada pasien Preeklamsia, peningkatan produksi sitokin dan molekul adhesi berhubungan dengan peradangan sistemik. Oleh karena itu, kami berhipotesis bahwa *GAS6* dapat berkontribusi pada pengembangan preeklamsia (Ozakupinar et al., 2016).

Penelitian yang telah dilakukan oleh (Ye et al., 2017) menyatakan bahwa genotipe TT dari GAS6 + 1332 C/ T memberikan risiko preeklamsia berat (OR = 0,597, interval kepercayaan 95% 0,416-0,855;  $p = 0,01$ ). Peradangan dan disfungsi endotel pada pasien dengan PE mungkin bertanggung jawab atas tingkat GAS6 yang lebih rendah. Berbagai sitokin inflamasi dan penanda aktivasi endotel ditemukan terlibat dalam patogenesis PE. Secara kolektif, penelitian terbaru oleh Kuo et al. mengungkapkan bahwa penanda inflamasi berkorelasi terbalik dengan kadar GAS6 pada wanita (Ozakpinar et al., 2016).

Beberapa penelitian yang telah dilakukan mengenai preeklamsia menunjukkan bahwa GAS6 dapat berkontribusi pada pengembangan preeklamsia, sehingga penelitian ini dilakukan untuk memperoleh kemungkinan adanya peranan polimorfisme gen GAS6 + 1332 C/T dengan kejadian preeklamsia.

## Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan desain *Case-Control*. Studi *Case-Control* adalah salah satu studi analitik yang digunakan untuk mengetahui faktor resiko yang diduga memiliki hubungan erat dengan penyakit. Pada studi kasus kontrol dilakukan identifikasi subyek (kasus) yang telah terkena penyakit (efek), kemudian di telusur secara retrospektif ada atau tidaknya faktor risiko yang diduga berperan.

Data diperoleh dengan melihat catatan rekam medik dan sampel darah subyek penelitian bekerjasama dengan Unit Instalasi Kebidanan Rumah Sakit Umum Daerah Kota Prabumulih dan Poli Kebidanan Puskesmas Pembina Palembang. Pemeriksaan PCR-RFLP dilakukan di Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.

Data ditampilkan secara deskriptif dalam bentuk narasi, tabel frekuensi dan persentase. Untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen GAS6 dengan preeklamsia menggunakan uji  $X^2$  (*Chi-Square*). *Odds Ratio* (OR) dengan batas kepercayaan 95% dan  $\alpha = 0,05$ . Jika ditemukan: OR=1, tidak ada faktor risiko, OR>1, merupakan faktor risiko OR<1, merupakan faktor preventif atau pencegah. Semua data dianalisis dengan menggunakan program SPSS 20.00 for Windows untuk menilai distribusi, frekuensi genotip dan alel gen GAS6 pada kelompok kasus dan kelompok kontrol.

## Hasil dan Pembahasan

### A. Hasil Penelitian

Penelitian ini telah dilakukan pada bulan Februari s/d Agustus 2020. Jumlah sampel dalam penelitian ini direncanakan 44 sampel (preeklamsia) pada kelompok kasus dan 44 kelompok kontrol (normotensif) dan dilakukan pemeriksaan di Laboratorium Biologi Bioteknologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang. Peneliti telah melaksanakan prosedur uji laboratorium mengacu pada jurnal (Ye et al., 2017), menggunakan *forward* primer: 5'-TACTGTGGCTACTCAGCTGTGC-3' dan *reverse* primer 5'-GTGAACGTGGTGTGAACACC-3' dan enzim restriksi *Nla* III dengan metode PCR RFLP sebanyak 3 kali pengulangan, dimana hanya didapatkan hasil genotif CC

sebanyak 10 responden, TT sebanyak 6 responden dan CT sebanyak 9 responden pada kelompok kasus, sedangkan pada kelompok kontrol pada TT hanya 5 responden, hal ini terjadi karena tidak teramplifikasi DNA pada gen ini. Sehingga hanya 25 sampel yang dapat dianalisis dan tidak memenuhi jumlah sampel yang diperhitungkan yakni 44 kasus dan 44 kontrol. Karakteristik sosiodemografi responden yang diteliti yaitu usia, paritas, dan riwayat keluarga.

Penelitian ini, jumlah ibu hamil dengan preeklamsia (kasus) yang terbanyak pada kelompok ibu hamil dengan usia risiko rendah yaitu 29 responden (49,2%), sedangkan jumlah ibu hamil tidak preeklamsia (kontrol) yang terbanyak pada kelompok ibu hamil dengan usia risiko rendah yaitu 30 responden (50,8%). Kejadian preeklamsia (kasus) yang terbanyak pada ibu hamil yang memiliki kelompok paritas risiko rendah yaitu 36 responden (52,9%), sedangkan Ibu hamil tidak preeklamsia (kontrol) yang terbanyak pada kelompok yang memiliki pada paritas rendah yaitu 32 responden (47,1%). Jumlah ibu hamil dengan preeklamsia yang terbanyak pada kelompok ibu hamil tidak ada riwayat keluarga yaitu 32 responden (43,8%), sedangkan ibu hamil tidak preeklamsia (kontrol) yang terbanyak pada kelompok ibu hamil tidak ada riwayat keluarga 41 responden (56,2%).

**Tabel 1**  
**Analisis Univariat Distribusi Frekuensi berdasarkan Umur, Paritas, dan Riwayat Keluarga**

Variabel	Kasus		Kontrol		Total
	n	%	n	%	
Usia					
Risiko Tinggi	15	51,7	14	48,3	29 (33%)
Risiko Rendah	29	49,2	30	50,8	59 (67%)
Paritas					
Risiko Tinggi	8	40,0	12	60,0	20 (22,7%)
Risiko Rendah	36	52,9	32	47,1	68 (77,3%)
Riwayat Keluarga					
Ada	12	80,0	3	20,0	15 (17 %)
Tidak Ada	32	43,8	41	56,2	73 (83%)

Ket. Usia: Risiko Tinggi  $\geq 35$  tahun, risiko rendah  $<35$  tahun; Paritas: Risiko tinggi 1 atau  $>3$ , risiko rendah 2 dan 3; Riwayat Keluarga: ada dan tidak adanya riwayat preeklamsia dalam keluarga

**Tabel 2**  
**Analisis Bivariat Hubungan Karakteristik Ibu dengan Kejadian Preeklamsia**

Variabel	Kasus	Kontrol	OR	CI (95%)	Nilai <i>p value</i>
Usia					
Risiko Tinggi	15 (51,7%)	14 (48,3%)	1,108	0,455-2,647	1,00
Risiko Rendah	29 (49,2%)	30 (50,8%)			
Paritas					
Risiko Tinggi	8 (40%)	12 (60 %)	0,593	0,215-1,633	0,44
Risiko Rendah	36 (52,9%)	32 (47,1%)			
Riwayat Keluarga					
Ada	12 (80%)	3 (20%)	5,125	1,333-19,71	0,02

Total (N)	44(100%)	44 (100%)
-----------	----------	-----------

Ket. Usia: Risiko Tinggi  $\geq 35$  tahun, risiko rendah  $<35$  tahun; Paritas: Risiko tinggi 1 atau  $>3$ , risiko rendah 2 dan 3; Riwayat Keluarga: ada dan tidak adanya riwayat preeklamsia dalam keluarga

Rentang umur subjek dari usia 19 – 44 tahun tampak perbedaan sebaran pada kelompok kasus dan kontrol. Hasil uji statistik *Chi-square* terlihat tidak terdapat hubungan bermakna antara proporsi jumlah subjek pada kelompok usia dengan nilai  $p 1,00 > \alpha = 0,05$ .

Dari hasil kelompok paritas risiko tinggi dan risiko rendah terdapat subjek dari primipara, multipara dan grande multipara, tampak perbedaan sebaran pada kelompok kasus dan kontrol. Secara statistik *Chi-square* terlihat tidak terdapat hubungan bermakna antara proporsi jumlah subjek pada kelompok paritas dengan nilai  $p 0,44 > \alpha = 0,05$ .

Hasil kelompok riwayat keluarga pada kasus dan kontrol. Secara statistik *Chi-square* terlihat terdapat hubungan bermakna antara proporsi jumlah subjek pada kelompok riwayat keluarga dengan nilai  $p\text{-value } 0,02 > \alpha = 0,05$  dan dari analisis keeratan hubungan menunjukkan nilai *Odd Ratio* (OR) 5,125 karena  $OR > 1$  dapat diartikan riwayat keluarga merupakan faktor risiko dengan kejadian Preeklamsia, sehingga dapat diinterpretasikan bahwa responden yang ada riwayat keluarga mempunyai peluang 5,125 kali mengalami kejadian preeklamsia dibandingkan responden yang tidak ada riwayat keluarga.

**Tabel 3**  
**Analisis Mutivariat Hubungan Karakteristik Ibu dengan Kejadian Preeklamsia**

Variabel	B	<i>p value</i>	OR	95% CI
Usia	-0,10	0,84	0,91	0,35-2,36
Paritas	-0,24	0,66	0,80	0,27-2,29
<b>Riwayat Keluarga</b>	<b>1,59</b>	<b>0,02</b>	<b>4,89</b>	<b>1,23-19,45</b>
Constant	-2,35	0,24	0,09	

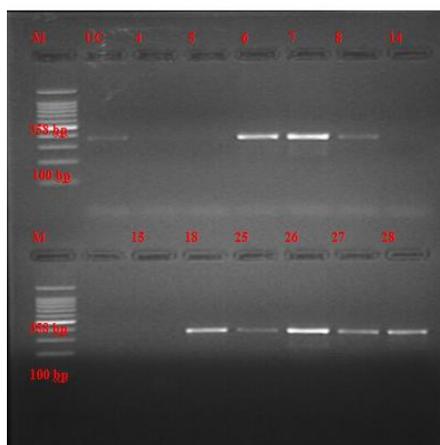
Log-Likelihood = 114,895    G = 7,099    *p value* = 0,05

Hasil analisis regresi logistik karakteristik ibu yang terdiri 3 variabel dari usia, paritas dan riwayat keluarga didapat 1 variabel yang bermakna secara statistik hubungannya dengan kejadian preeklamsia, kemudian untuk mengetahui variabel mana yang paling besar pengaruhnya terhadap kejadian preeklamsia dapat dilihat dari *Exp (B)* yang terdapat dalam output SPSS terlampir. dimana riwayat keluarga *OR*: 4,89 (95% CI: 1,23-19,45)  $p\text{ value} = 0,02$  memberikan interpretasi bahwa responden yang ada riwayat keluarga mempunyai kecenderungan 6 kali untuk mengalami kejadian preeklamsia dibandingkan responden tidak ada riwayat keluarga. Artinya dalam hal ini variabel riwayat keluarga mempengaruhi kejadian preeklamsia pada ibu hamil.

### 1. Elektroforesis Produk PCR gen *GAS6* +1332 C/T

Setelah dilakukan ekstraksi/isolasi DNA sampel darah kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) gen *GAS6*+1332 C/T menggunakan primer *Forward* 5'-**GCCCGTTTCTGCCGTAGAG-3'** dan primer *Reverse* 5'-**CTTGCTTTCAGCGTATGCC-3'** (Ye et al., 2017).

Produk hasil PCR berupa amplicon selanjutnya dievaluasi dengan cara elektroforesis, dan kemudian dilakukan visualisasi. Hasil PCR gen *GAS6*+1332 C/T terlihat pada 358 bp seperti pada gambar berikut ini:



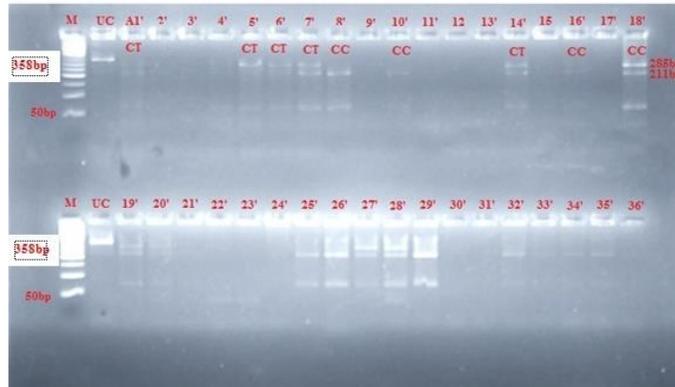
**Gambar 1**

**Visualisasi Elektroforesus hasil Ekstraksi/isolasi DNA dan PCRgen *GAS6* + 1332 C/T terlihat pada posisi 358 bp.**

### 2. RFLP Menggunakan Enzim *NlaIII* pada Gen *GAS6* 1332 C/T

Setelah tahap PCR dilakukan maka dilanjutkan dengan *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) yaitu tahap restriksi menggunakan enzim *NlaIII* (Gambar 1). Polimorfisme gen *GAS6* + 1332 C/T akan tervisualisasi dengan menggunakan sinar UV, terlihat tiga variasi genotip hasil pemotongan enzim restriksi *NlaIII* terhadap produk ekstraksi, yaitu:

- Gambaran 3 pita yaitu pada 285bp, 211bp, dan 73/74bp berarti amplicon yang direstriksi oleh enzim *NlaIII* menunjukkan genotipe CT (*Heterozigot*).
- Gambaran 2 pita yaitu 211bp dan 73/74bp berarti amplicon yang direstriksi oleh enzim *NlaIII* menunjukkan genotipe CC (*wildtype*).
- Gambaran 1 pita yaitu 358bp berarti pada amplicon yang direstriksi oleh enzim *NlaIII* menunjukkan genotipe TT (*Homoziot*).



**Gambar 2**  
**Hasil Visualisasi Polimorfisme Gen GAS6 C/T**

**3. Analisa Hubungan Polimorfisme Genotipe gen GAS6 dengan+1332 C/T kejadian preeklamsia**

Setelah semua subjek penelitian menjalani proses isolasi DNA, PCR dan RFLP, maka didapatkan analisa hubungan polimorfisme genotipe gen GAS6+1332 C/T seperti yang ditampilkan pada tabel berikut ini:

**Tabel 4**  
**Analisis Hubungan Polimorfisme Genotipe Gen GAS6+1332 C/T dengan kejadian Preeklamsia**

Variabel Genotipe	Kelompok Subyek Penelitian		Nilai <i>p value</i>	OR
	Kasus	Kontrol		
CC ( <i>wild type</i> )	10 (100%)	0 (0%)		
TT (Homozygote Mutan)	6 (54,5%)	5 (45,5%)	0,01*	-
CT (Heterozygote Mutan)	9 (100%)	0 (0%)		
CC + CT	19 (100%)	0 (0%)		1,83
TT	6 (54,5%)	5 (45,5%)	0,03**	1,069-3,144

\* *Fisher's Exact Test*

\*\* *Chi-Square Test*  $p \leq 0,05$

Tabel 4 diatas menerangkan bahwa distribusi frekuensi genotif GAS6 1332 C/T dengan kejadian preeklamsia bahwa kelompok kasus diperoleh hasil CC + CT sebanyak 19 responden (100%) dan TT sebanyak 6 responden (54,5%) sedangkan pada kelompok kontrol diperoleh hasil CC + CT sebanyak 0 responden dan TT sebanyak 5 responden (54,5%).

Dari hasil analisis *chi square* didapatkan nilai *p value* 0,03, yang artinya terdapat hubungan antara genotif GAS6 1332 C/T dengan kejadian Preeklamsia dan dari analisis keeratan hubungan menunjukkan nilai *Odd Ratio* (OR) 1,83 karena  $OR > 1$  dapat diartikan genotif GAS6 1332 C/T merupakan faktor risiko dengan kejadian Preeklamsia, sehingga dapat diinterpretasikan bahwa kasus dengan genotif GAS6 1332 C/T mempunyai peluang 1,83 kali mengalami kejadian preeklamsia dibandingkan kasus tidak dengan genotif GAS6 1332 C/T.

Polimorfisme gen *GAS6* + 1332 C/T pada genotip TT merupakan faktor protektif terhadap kejadian preeklamsia, hal ini sesuai dengan premis yang menyatakan genotip TT pada + 1332 C/T mungkin terkait dengan penurunan risiko preeklamsia (Ye et al., 2017).

#### 4. Hubungan Frekuensi Alel Pada Polimorfisme gen *GAS6* 1332 C/T Dengan Kejadian Preeklamsia

**Tabel 5**  
**Hubungan Frekuensi Alel Pada Polimorfisme gen *GAS6* 1332 C/T Dengan Kejadian Preeklamsia**

Alel	Kelompok Subyek Penelitian		Nilai <i>p value</i>	OR
	Kasus	Kontrol		
C	29 (100%)	0 (0%)	0,00	1,48
T	21 (67,7%)	10 (32,2%)		1,158-1,882
Total	50 (83,3%)	10 (16,7%)		

*Chi-Square Test*  $p \leq 0,005$

Dari hasil tabel di atas didapatkan pada kelompok kasus terdapat alel C sebanyak 29 responden (100%) dan pada kelompok kontrol sebanyak 0 responden (0%). Pada kelompok kasus alel T sebanyak 21 responden (67,7%), sedangkan untuk kelompok kontrol didapatkan hasil alel T sebanyak 10 responden (32,2%).

Berdasarkan hasil Uji *Chi-Square* diperoleh *p value* 0,00, yang artinya terdapat hubungan yang bermakna antara alel gen *GAS6* C/T dengan kejadian Preeklamsia dan dari analisis keeratan hubungan menunjukkan nilai *Odd Ratio* (OR) 1,48 karena  $OR > 1$ , dapat diartikan alel C merupakan faktor risiko dengan kejadian Preeklamsia, sehingga dapat diinterpretasikan bahwa kasus dengan alel T mempunyai peluang 1,48 kali mengalami kejadian preeklamsia dibandingkan kasus tidak dengan alel T.

## B. Pembahasan

### 1. Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan

Usia yang teridentifikasi dari 88 subjek sebagian besar termasuk dalam kategori usia resiko tinggi ( $> 35$  tahun) pada kelompok kasus 51,7%, dan pada kelompok kontrol 48,3%, sedangkan kategori usia resiko rendah ( $\leq 35$  tahun) pada kasus sebesar 49,2% dan pada kontrol sebesar 50,8%. Berdasarkan uji statistik *Chi Square* diperoleh nilai *p* 1,00, hal ini menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara usia dengan kejadian preeklamsia.

Preeklamsia adalah kelainan yang disebabkan karena faktor plasenta dengan anomali yang terjadi pada lokal dan berdampak sistemik dengan ancaman morbiditas pada janin dan ibu. Keadaan patologis ini bermanifestasi pada pertengahan sampai akhir usia kehamilan. Hipotesis saat ini yang dianut secara luas, mengenai etiologi preeklamsia difokuskan pada maladaptasi respon imun dan invasi trofoblas yang tidak sempurna. Penelitian ini tidak sejalan

dengan pernyataan Pribadi, 2019 yang menyatakan berdasarkan beberapa laporan penelitian bahwa wanita usia  $\geq 35$  tahun berisiko tinggi untuk mengalami preeklamsia, sementara pada penemuannya dalam penelitian ini ditemukan kasus yang terjadi pada wanita usia  $< 35$  tahun.

Paritas juga sebagai variabel bebas yang teridentifikasi dari kelompok kasus yang dikategorikan dalam kelompok risiko tinggi pada kasus sebesar 40%, dan pada kontrol 60%, sedangkan pada kelompok risiko rendah pada kasus sebesar 52,9% dan pada kontrol sebesar 47,1%. Hasil penelitian ini didapatkan dengan hasil uji *Chi Square* di dapatkan nilai  $p$  0,44 yang berarti tidak ada hubungan yang bermakna antara paritas dengan kejadian preeklamsia.

Penelitian ini sejalan dengan (Pratiwi & Wantonoro, 2015) dengan hasil tidak ada hubungan yang bermakna antara hubungan paritas dengan kejadian preeklamsia, terdapat hasil statistik nilai  $p$  value 0,204, dan dari kelompok primipara yang lebih berisiko terhadap preeklamsia.

Hasil penelitian yang dilakukan peneliti tentang riwayat keluarga pada kasus dikategorikan ada riwayat keluarga sebesar 80% dan pada kontrol 20%, sedangkan dengan kategori tidak ada riwayat keluarga pada kasus sebesar 43,8%, dan pada kontrol 56,2%. Hal ini menunjukkan bahwa ada hubungan antara riwayat keluarga dengan kejadian preeklamsia berdasarkan hasil uji statistik *chi-square* didapatkan nilai  $p$ -value 0,023 dari analisis keeratan hubungan menunjukkan nilai *Odd Ratio* (OR) 5,125, karena  $OR > 1$  dapat diartikan riwayat keluarga merupakan faktor risiko dengan kejadian Preeklamsia, sehingga dapat diinterpretasikan bahwa responden yang ada riwayat keluarga mempunyai peluang 5,125 kali mengalami kejadian preeklamsia dibandingkan responden yang tidak ada riwayat keluarga.

Hasil uji analisis regresi logistik juga membuktikan bahwa riwayat keluarga secara statistik hubungannya dengan kejadian preeklamsia, dengan *OR*: 4,89 (95% CI: 1,23-19,45)  $p$  value = 0,02 memberikan interpretasi bahwa responden yang ada riwayat keluarga mempunyai kecenderungan 6 kali untuk mengalami kejadian preeklamsia dibandingkan responden tidak ada riwayat keluarga. Artinya dalam hal ini variabel riwayat keluarga mempengaruhi kejadian preeklamsia pada ibu hamil.

Penelitian ini sejalan dengan Pribadi (2019) bahwa riwayat hipertensi dalam keluarga dengan kejadian preeklamsia merupakan kelainan yang kompleks, yang terlihat diwariskan dalam pola keluarga. Preeklamsia yang terjadi pada seorang ibu hamil merupakan faktor risiko pada kehamilan anak perempuannya kelak.

## **2. Hubungan frekuensi Pada Polimorfisme Genotipe dan Alel Gen GAS6 +1332 C/T dengan kejadian Preeklamsia**

Dari hasil uji *Chi Square* didapatkan untuk genotipe gen GAS6 +1332 C/T nilai  $p$ value 0,03, artinya ada hubungan yang bermakna antara genotip gen GAS6 terhadap kejadian Preeklamsia dari analisis keeratan hubungan menunjukkan

nilai *Odds Ratio* (OR) 1,83 karena  $OR > 1$  dapat diartikan genotif *GAS6* 1332 C/T merupakan faktor risiko dengan kejadian Preeklamsia, sehingga dapat diinterpretasikan bahwa kasus dengan genotif *GAS6* 1332 C/T mempunyai peluang 1,83 kali mengalami kejadian preeklamsia dibandingkan kasus tidak dengan genotif *GAS6* 1332 C/T. Polimorfisme gen *GAS6* + 1332 C/T pada genotip TT merupakan faktor protektif terhadap kejadian preeklamsia, hal ini sesuai dengan premis yang menyatakan genotip TT pada + 1332 C/T mungkin terkait dengan penurunan risiko preeklamsia (Ye et al., 2017).

Preeklamsia adalah penyakit hipertensi pada kehamilan yang menyulitkan 2-8% dari semua kehamilan. Ini adalah salah satu komplikasi kebidanan yang paling banyak berkontribusi pada morbiditas dan mortalitas ibu dan perinatal di seluruh dunia. Meskipun mekanisme yang mendasari patogenesis preeklamsia masih belum diketahui, disfungsi endotel vaskular, aktivasi platelet, proses inflamasi dan koagulopatik yang saling terkait dianggap bertanggung jawab atas patogenesis preeklamsia (Ozakpinar et al., 2016).

Gen *GAS6* terlokalisasi pada kromosom 13q34. Dalam penelitian sebelumnya, delapan *GAS6* *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) diidentifikasi. Studi sebelumnya telah mengeksplorasi hubungan antara varian genetik *GAS6* dan berbagai kondisi penyakit. Baru-baru ini, satu studi telah menunjukkan bahwa ada hubungan antara SNP 834 + 7G / A di intron 8 (rs8191974) dan preeklamsia pada populasi Turki (82 kasus dan 68 kontrol). Ini adalah satu-satunya studi tentang hubungan antara polimorfisme 834 + 7G / A pada gen *GAS6* dan preeklamsia. Penelitian lebih lanjut dalam kelompok etnis lain diperlukan untuk memverifikasi kemungkinan hubungan polimorfisme dengan preeklamsia. Selain itu, situs SNP tambahan mungkin juga menjadi faktor predisposisi potensial dari gangguan ini, karena preeklamsia adalah penyakit yang kompleks dan mungkin terkait dengan polimorfisme nukleotida tunggal berkerumun dalam gen atau gen yang terkait secara fungsional (Hsieh et al., 2015).

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Ye et al., 2017), yang menyatakan bahwa ada hubungan yang bermakna antara polimorfisme gen *GAS6* 1332 C/T dengan kejadian Preeklamsia, dengan nilai *pvalue* 0,00, *Odds Ratio* (OR) 1.26 dan 95% *Confidence Interval* (CI) 0,92-1,72 dengan hasil frekuensi genotip CC (18,5%), TC (49,7%) dan TT (31,8%). Sedangkan pada Alel gen *GAS6* +1332 C/T hasil Uji *Chi-Square* diperoleh *P value* 0,789, *Odds Ratio* (OR) 0,673 dan 95% *Confidence Interval* dengan batas atas dan bawah pada *Lower* 0,271 dan *Upper* 2,298, yang artinya tidak terdapat hubungan yang bermakna antara alel gen *GAS6* C/T dengan kejadian Preeklamsia.

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa adanya peran genetik untuk terjadinya preeklamsia. Salah satunya ada pada gen *GAS6* yang terlokalisasi pada kromosom 13q34. Dalam penelitian (Muñoz et al., 2004), *GAS6* *Single*

*Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) diidentifikasi telah mengeksplorasi hubungan antara varian genetik *GAS6* dan berbagai kondisi penyakit.

Frekuensi alel C lebih tinggi dari alel T pada kelompok kasus dibandingkan dengan kelompok kontrol. Alel T bertindak sebagai alel pelindung dan mengurangi risiko terjadinya preeklamsia, sedangkan untuk alel C bertindak sebagai alel berisiko tinggi dan dikaitkan dengan peningkatan risiko terjadinya Preeklamsia. Jadi berdasarkan hasil penelitian yang peneliti dapat hasil dominan baik pada kasus preeklamsia dan kontrol preeklamsia hasil *genotype* TT.

### 3. Beberapa Hasil Penelitian tentang Polimorfisme gen *GAS6* +1332 C/T

Disini penelitian akan menceritakan hasil penelitian berdasarkan jurnal, referensi yang peneliti dapat, sebagai berikut:

**Tabel 6**

**Beberapa Hasil Penelitian tentang Polimorfisme gen *GAS6* +1332 C/T**

Penelitian	Populasi	<i>p value</i>	Hasil
(Ye et al., 2017)	China	<i>p-value</i> 0,03 OR: 0,271 95% CI : 0,077-0,953 39 kasus 39 kontrol	Terdapat hubungan yang bermakna antara polimorfisme gen <i>GAS6</i> +1332 C/T dengan kejadian Preeklamsia.
(Ozakpinar et al., 2016)	Turkey	<i>p-value</i> 0,01 OR: 3,80 95% CI : 1,330-3,371 150 wanita	Terdapat hubungan yang bermakna Pada Gen <i>GAS6</i> dengan kejadian preeklamsia

### Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini, maka dapat disimpulkan, hasil distribusi sosiodemografi dari 44 responden pada penelitian ini pada kelompok usia risiko rendah dan paritas risiko rendah rentan terjadinya preeklamsia dan riwayat keluarga mempunyai hubungan yang bermakna antara terhadap kejadian preeklamsia. 2). Terdapat hubungan yang bermakna antara polimorfisme genotipe gen *GAS6* +1332 C/T dengan kejadian preeklamsia didapatkan hasil *p-value* 0,03. 3). Terdapat hubungan yang bermakna antara polimorfisme alel gen *GAS6* +1332 C/T dengan kejadian preeklamsia didapatkan hasil *p-value* 0,00.

## BIBLIOGRAFI

- Dinkes Provinsi Sumatera Selatan. (2017). *Jumlah Kematian Ibu Maternal Sampai Dengan Bulan Desember 2017*.
- Hadiati, Diah Rumekti. (2017). *Terapi Preeklamsia Perlu Dikembangkan untuk Menekan Angka Kematian Ibu*.
- Hsieh, Chang Hsun, Chung, Ren Hua, Lee, Wen Jane, Lin, Ming Wei, Chuang, Lee Ming, Quertermous, Thomas, Assimes, Themistocles, Hung, Yi Jen, & Yu, Ya Wen. (2015). Effect of common genetic variants of growth arrest-specific 6 gene on insulin resistance, obesity and type 2 diabetes in an Asian population. *PloS One*, 10(8), e0135681. [Google Scholar](#)
- Muñoz, Xavier, Sumoy, Lauro, Ramírez-Lorca, Reposo, Villar, José, Frutos, Pablo García de, & Sala, Núria. (2004). Human vitamin K-dependent GAS6: Gene structure, allelic variation, and association with stroke. *Human Mutation*, 23(5), 506–512. [Google Scholar](#)
- Ozakupinar, Ozlem Bingol, Sahin, Sadık, Verimli, Nihan, Simsek, Gulhayat Golbasi, Maurer, Anne Marie, Eroglu, Mustafa, Tetik, Sermin, & Uras, Fikriye. (2016). Association between the growth arrest-specific 6 (Gas6) gene polymorphism c. 834+ 7G> A and preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 29(7), 1149–1153. [Google Scholar](#)
- Pratiwi, Ika, & Wantonoro, Wantonoro. (2015). *Hubungan Paritas dengan Kejadian Preeklamsia pada Ibu Hamil di RSUD Wonosari*. STIKES' Aisyiyah Yogyakarta. [Google Scholar](#)
- Raghupathy, Raj. (2013). Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia. *Medical Principles and Practice*, 22(Suppl. 1), 8–19. [Google Scholar](#)
- Ye, Liyan, Guan, Linbo, Fan, Ping, Liu, Xinghui, Liu, Rui, Chen, Jinxin, Zhu, Yue, Wei, Xing, Liu, Yu, & Bai, Huai. (2017). Association study between GAS6 gene polymorphisms and risk of preeclampsia in Chinese population. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 211, 122–126. [Google Scholar](#)
- Zhao, Yi fan, Xu, Da chun, Zhu, Guo fu, Zhu, Meng yun, Tang, Kai, Li, Wei ming, & Xu, Ya wei. (2016). Growth Arrest–Specific 6 Exacerbates Pressure Overload–Induced Cardiac Hypertrophy. *Hypertension*, 67(1), 118–129. [Google Scholar](#)

---

### Copyright holder:

Eka Juniarty, Legiran, Kemas Yusuf Effendi (2021)

### First publication right:

Syntax Literate: Jurnal Ilmiah Indonesia

### This article is licensed under:

