

**PERBEDAAN EKSPRESI HIPOXIA INDUCIBLE FACTOR -1- ALPHA
(HIF-1-A) PLASENTA PADA TIKUS (*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR
MODEL PREEKLAMPSIA DENGAN PEMBERIAN PRAVASTATIN DAN
TANPA PEMBERIAN PRAVASTATIN**



HASIL PENELITIAN TESIS

dr.Predixon Leonardo Napitupulu

Pembimbing:

dr. M. Besari Adi Pramono, MSi.Med., SpOG, Subsp.KFM.

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
OBSTETRI & GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DOKTER KARIADI SEMARANG
2022**

HALAMAN PENGESAHAN

Judul Tesis : **PERBEDAAN EKSPRESI HIPOXIA INDUCIBLE FACTOR -1- ALPHA (HIF-1-A) PLASENTA PADA TIKUS (*Rattus norvegicus*) GALUR WISTAR MODEL PREEKLAMPSIA DENGAN PEMBERIAN PRAVASTATIN DAN TANPA PEMBERIAN PRAVASTATIN**

Tingkat : Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Nama peneliti : dr. Predixon Leonardo Napitupulu

Pembimbing : dr. M. Besari Adi Pramono, MSi.Med, Sp.OG, Subsp. KFm

Semarang, September 2022
Pembimbing



dr. M. Besari Adi Pramono, MSi.Med, Sp.OG, Subsp. KFm

NIP 19690415 200812 1 002

Mengetahui,

Ketua Bagian
Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran UNDIP



dr. Arufiadi Anityo Mochtar, Msi,Med, Sp.OG,
Subsp.Urogin.RE
NIP. 19690115 200812 1 001

Ketua Program Studi
Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran UNDIP



dr. M. Besari Adi Pramono, Msi.Med, Sp.OG, Subsp. KFm
NIP. 19690415 200812 1 002

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan yang maha Esa atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian tesis dengan judul **“Perbedaan Ekspresi Hipoxia Inducible Factor -1- Alpha (HIF-1-A) Plasenta pada Tikus (Rattus norvegicus) Galur Wistar Model Preeklampsia dengan Pemberian Pravastatin dan Tanpa Pemberian Pravastatin”**. Penelitian tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Penulis juga ingin mengucapkan terima kasih kepada :

1. **Dr. dr. R. Soerjo Hadijono, SpOG, Subsp.Obsginsos**, sebagai Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran UNDIP Periode 2011 – 2019.
2. **Dr. dr. H. T. Mirza Iskandar, SpOG, Subsp.Onk**, sebagai Ketua Program Studi PPDS I Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran UNDIP Periode 2010 – 2018.
3. **dr. Arufiadi Anityo Mochtar, MSiMed, SpOG, Subsp.Urogin-RE**, sebagai Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran UNDIP Periode saat ini.
4. **dr. M. Besari Adi Pramono, MSiMed, SpOG, Subsp. KFM**, sebagai Ketua Program Studi PPDS I Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran UNDIP Periode saat ini, sekaligus sebagai Pembimbing yang telah meluangkan waktu, pikiran, tenaga dan dengan sabar serta bijaksana memberikan bimbingan, arahan dan koreksi dalam penyusunan tesis ini serta memberikan motivasi yang besar untuk segera menyelesaikan karya tulis dan segera menyelesaikan pendidikan.
5. **Prof. dr. Noor Pramono, MMedSc, SpOG, Subsp. FER**, sebagai Guru Besar kami dan Pembimbing Metodologi Penelitian yang telah meluangkan waktu, tenaga, dan dengan sabar dan tak kenal lelah memberikan bimbingan, dan koreksi dalam penyusunan tesis ini serta memberikan motivasi untuk segera menyelesaikan karya tulis dan segera menyelesaikan pendidikan.

6. **Dr. dr. Suhartono, M.Kes**, sebagai Pembimbing Statistik yang telah meluangkan waktu dan pikiran untuk memberikan bimbingan, arahan dan koreksi dalam penyelesaian tesis ini.
7. Ucapan terima kasih serta penghargaan yang tinggi atas keteladanan dan pembelajaran yang telah diberikan saya haturkan kepada guru – guru saya yang sangat saya hormati **Prof. dr. Ariawan Soejoenoes, SpOG, Subsp.Obsginsos, Prof. dr. Noor Pramono, M.MedSc., SpOG,Subsp.FER, dr. Bambang Suyono, SpOG,Subsp.Urogin RE, Almarhum dr. Hartono Hadisaputro, SpOG, Subsp.KFM, Dr. dr. R. Soerjo Hadijono, SpOG,Subsp. Obsginsos, Dr. dr. H. Teuku Mirza Iskandar, SpOG,Subsp.Onk, dr. Herman Kristanto, MS, SpOG,Subsp.KFM, dr. Bambang Wibowo, SpOG,Subsp.KFM, MARS, Dr. dr. Syarief Thaufik Hidayat, SpOG,Subsp. FER, dr. Hary Tjahjanto, SpOG,Subsp.FER, Dr. dr. Erwinanto, SpOG,Subsp. Urogin RE, dr. M. Besari Adi Pramono, Msi.Med, SpOG,Subsp. KFM, dr. Ediwibowo Ambari, SpOG,Subsp.Onk, dr. Agoes Oerip Poerwoko, SpOG.Subsp.KFM, MARS, dr. Julian Dewantiningrum, Msi.Med, SpOG,Subsp. KFM, dr. Arufiadi Anityo Mochtar, Msi.Med, SpOG, Subsp. Urogin RE, Dr.dr. Ratnasari Dwi Cahyanti, Msi.Med, SpOG,Subsp. Obsginsos, Dr.dr. Inu Mulyantoro, SpOG, Subsp. FER, dr. Endy Cahyono K, SpOG,Subsp.Onk, dr. Putri Sekar Wiyati, SpOG, Subsp.Obsginsos, dr. Yuli Trisetiyono, SpOG,Subsp. FER, dr. Very Great Eka Putra, SpOG,Subsp.Onk, dr. Rahmad Rizal Budi Wicaksono, SpOG,Subsp.KFM, dr. Alini Hafiz, SpOG,Subsp. KFM, dr. Dewi Astri Purnaningtyas, SpOG, Subsp.Urogin-RE, dr. Nurvita Nindita, SpOG, dr. Lubena, SpOG** dan semua Konsultan di lahan jejaring yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu.
8. Mama,Bapak dan kedua mertua, abang dan adik-adik tercinta yang telah memberikan dukungan baik doa dan dana, juga semangat untuk segera menyelesaikan Pendidikan, dan juga bisa memotivasi adik-adik untuk semangat mengejar cita-cita.

9. **Sarmaida Eka Rohayani L.Tobing SH.,MH.**, selaku istri tercinta yang telah banyak memberikan bantuan dan dukungan, menemani serta doa yang terus menerus tiada henti dan menjadi pendukung utama dalam penyelesaian tesis ini, **Kevin Joshua Napitupulu** sebagai anak yang selalu memberikan semangat hidup dan selalu mendoakan untuk kelancaran tesis ini.

Penulis berharap penelitian yang telah dilakukan ini dapat memberikan manfaat dalam meningkatkan pelayanan kesehatan dan menambah wawasan dalam Bidang Obstetri dan Ginekologi. Penulis menyadari bahwa karya tulis ini masih banyak kekurangan dan kelemahan. Oleh karena itu dengan segala kerendahan hati, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang sifatnya konstruktif dari berbagai pihak agar tulisan ilmiah ini dapat menjadi lebih baik serta memberikan manfaat bagi pelayanan kesehatan dan pendidikan.

Semarang, 11 Oktober 2022

dr. Predixon Leonardo Napitupulu

**PERBEDAAN EKSPRESI HIPOXIA INDUCIBLE FACTOR -1- ALPHA
(HIF-1-A) PLASENTA PADA TIKUS (*Rattus norvegicus*) GALUR
WISTAR MODEL PREEKLAMPSIA DENGAN PEMBERIAN
PRAVASTATIN DAN TANPA PEMBERIAN PRAVASTATIN**

Oleh :

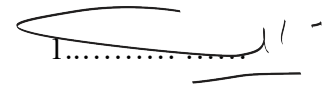
dr. Predixon Leonardo Napitupulu

22070115320013

TIM PENGUJI

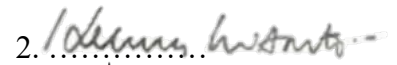
1. dr. Yuli Trisetyono, Sp. OG, Subsp. FER

(Ketua Tim Penguji)



2. dr. Herman Kristanto, MS, SpOG, Subsp. KFM

(Penguji 1)



3. dr. Putri Sekar Wiyati, Sp. OG, Subsp. Obsginsos

(Penguji 2)



DAFTAR ISI

v

HALAMAN JUDUL		
HALAMAN PENGESAHAN		i
KATA PENGANTAR		ii
DAFTAR ISI		vi
DAFTAR TABEL		viii
DAFTAR GAMBAR		ix
BAB I PENDAHULUAN		1
1.1 Latar belakang masalah		1
1.2 Rumusan Masalah		7
1.3 Keaslian Penelitian		13
1.4 Tujuan Penelitian		13
1.4.1 Tujuan Umum		13
1.4.2 Tujuan Khusus.....		13
1.5 Manfaat Penelitian		13
1.5.1 Bagi Ilmu Pengetahuan.....		13
BAB II TINJAUAN PUSTAKA		15
2.1 Kalsifikasi dan definisi Hipertensi dalam kehamilan		15
2.2 Epidemiologi.....		18
2.3 Etiologi Preeklampsia.....		19
2.4 Patofisiologi Preeklampsia		29
2.4.1 Ketidakseimbangan faktor proangiogenic dan antiangiogenik		29
2.4.2 Disfungsi endotel pada preeklamsia		31
2.4.3 Hipoxia Inducible Factor1-Alpha (HIF-1-A), Hipoksia Plasenta pada Preeklampsia		34
2.4.4 Pravastatin dan Ekpresi HIF -1-A plasenta pada Preeklamsia		37
2.5 Preeklampsia pada hewan coba tikus (<i>Rattus norvegicus</i>)		43

BAB III	KERANGKA PENELITIAN DAN	
	HIPOTESIS.....	46
	3.1 Kerangka Teori	47
	3.2 Kerangka Konsep	49
	3.3 Hipotesis	49
BAB IV	METODE PENELITIAN	50
	4.1 Rancangan Penelitian	50
	4.2 Populasi dan Sampel	51
	4.3 Variabel penelitian	53
	4.4 Definisi Operasional	54
	4.4 Materi dan Instrumen Penelitian	56
	4.5 Teknik pengumpulan data	56
	4.6 Alur Penelitian	62
	4.7 Pengolahan dan Analisis Data	62
	4.8 Tempat dan Waktu Penelitian	63
	DAFTAR PUSTAKA	64

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Diagnosis Hipertensi yang merupakan komplikasi dari kehamilan	16
Tabel 2.2	Jumlah maksimum volume pemberian obat pada hewan uji coba dalam beberapa metode pemberian (dalam mL).....	44
Tabel 2.3	Konversi dosis manusia dan antar jenis hewan coba.....	45
Tabel 4.1	Definisi Operasional.....	53

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Remodelling arteri spiralis.....	22
Gambar 2.2.	Vaskulopati dan perubahan inflamasi.....	27
Gambar 2.3.	Patogenesis Preeklampsia.....	33
Gambar 2.4.	Skema ekspresi gen dan perubahan Placenta	36
Gambar 2.5.	Pengaruh pleiotropik dari statin	38
Gambar 2.6.	Pengaruh statin pada preeklampsia	39
Gambar 2.7.	Proses implantasi pada tikus.....	42