

Hubungan Polimorfisme Gen *Klotho* C1818t dengan Kejadian Preeklamsia

Efrieni¹, Legiran^{2*}, Mgs. Irsan Saleh¹, Kms. Yusuf Effendi³,
Ferry Yusrizal³, Rizal Sanif³, Zen Hafy¹

¹Program Studi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang, Indonesia

²Koordinator BKU Sains Reproduksi Prodi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang

³Bagian Obstetri dan Ginekologi RSMH Palembang/ Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang

Email: *efrieni14@gmail.com*

Received 13 Feb 2021; accepted 25 Mei 2021

Abstrak

Angka kematian ibu akibat preeklamsia baik di dunia maupun di Indonesia masih tinggi. Preeklamsia merupakan penyakit multifaktorial yang memiliki berbagai faktor risiko, diantaranya usia ibu, jumlah anak (paritas) dan riwayat preeklamsia pada kehamilan sebelumnya. Polimorfisme Gen *Klotho* C1818T dapat menyebabkan terjadi kelainan vaskularisasi plasenta yang akan mengakibatkan disfungsi endotel sehingga terjadi preeklamsia. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen *Klotho* C1818T dengan kejadian preeklamsia. Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan desain kasus kontrol, yaitu dengan cara membandingkan antara kelompok kasus yaitu ibu hamil dengan preeklamsia sebanyak 55 subjek dan kelompok kontrol yaitu ibu hamil normal sebanyak 55 subjek. Total sampel pada penelitian ini sebanyak 110 subjek. Hasil analisis statistik dengan menggunakan uji *Chi-Square* didapatkan hasil pada variabel usia nilai *p value* 0,022 ; OR = 2,667 ; CI 95% = 1,136-6,258, variabel paritas dengan nilai *p value* 0,179 ; OR = 0,596 ; CI 95% = 0,279-1,272, variabel riwayat preeklamsia dengan nilai *p value* 0,000 ; OR = 10,494 ; CI 95% = 4,345-25,345. Pada genotipe CT dan TT terhadap kejadian preeklamsia didapatkan nilai *p value* 0,003 ; OR = 4,310 ; CI 95% = 1,564-11,878. Pada Alel T didapat nilai *p value* 0,000 ; OR = 3,973 ; CI 95% = 1,934-8,160. Kesimpulan dari penelitian ini yaitu ada hubungan yang bermakna antara polimorfisme gen *Klotho* C1818T dengan kejadian preeklamsia.

Kata kunci: Polimorfisme, *Klotho* C1818T, Preeklamsia

Abstract

*Maternal mortality rates due to preeclampsia both in the world and in Indonesia are still high. Preeclampsia is a multifactorial disease that has various risk factors, including maternal age, number of children (parity) and a history of preeclampsia in previous pregnancies. The *Klotho* C1818T gene polymorphism can cause placental vascularization abnormalities that will result in endothelial dysfunction resulting in preeclampsia. The purpose of this study was to determine the association of *Klotho* C1818T gene polymorphism with the incidence of preeclampsia. This study is an analytical study with a case control design, by comparing the case group (pregnant women with preeclampsia as many as 55 subjects) and the control group (normal pregnant women as many as 55 subjects). The total sample in this study were 110 subjects. The result of statistical analysis using the *Chi-Square* test showed that the age variable (*p value* 0,022 ; OR = 2,667 ; CI 95% = 1,136-6,258), parity variable with a *p value* 0,179 ; OR = 0,596 ; CI 95% = 0,279-1,272, variable history of preeclampsia with a *p value* 0,000 ; OR = 10,494 ; CI 95% = 4,345-25,345. Genotype CT and TT of the incidence of preeclampsia the *p value* was 0,003 ; OR = 4,310 ; CI 95% = 1,564-11,878. In the T allele the *p value* is 0,000 ; OR = 3,973 ; CI 95% = 1,934-8,160. The conclusion of this study was that there was a significant association of *Klotho* C1818T gene polymorphism with the incidence of preeclampsia.*

Keywords : Polymorphism, *Klotho* C1818T, Preeclampsia

1. Pendahuluan

Angka Kematian Ibu (AKI) di dunia masih sangat tinggi. Menurut *World Health Organization* (WHO), sepanjang tahun 2017 setiap harinya sekitar 810 wanita meninggal terkait dengan kehamilan dan persalinan. Penyebab utama kematian ibu yaitu perdarahan, infeksi, Preeklamsia, komplikasi dari persalinan dan aborsi yang tidak aman¹.

Target *Sustainable Development Goals* (SDG's) pada tahun 2030 yaitu menurunkan Angka Kematian Ibu (AKI) menjadi 70/100.000 kelahiran hidup².

Di Sumatera Selatan, AKI Tahun 2017 sebanyak 107 kasus. Penyebab yang paling dominan adalah perdarahan 37 kasus, hipertensi dalam kehamilan 35 kasus, faktor lain-lain 21 kasus, gangguan sistem peredaran darah 8 kasus, infeksi 4 kasus dan gangguan metabolik sebanyak 2 kasus.³

Preeklamsia (PE) dengan komplikasi adalah keadaan meningkatnya tekanan darah wanita hamil lebih dari 160/110 mmHg disertai proteinuria pada usia kehamilan 20 minggu atau lebih.⁴

Penyakit ini merupakan penyakit multifaktorial yang memiliki berbagai faktor risiko, meliputi: usia ibu, berat badan berlebih, kelainan ginjal, riwayat persalinan, gangguan plasenta, riwayat preeklamsia pada kehamilan sebelumnya, riwayat penyakit keluarga, dan masih banyak faktor risiko lainnya. Preeklamsia dengan komplikasi dikenal pula sebagai "*The disease of Theory*" dikarenakan belum terdapatnya teori yang mampu menjelaskan etiologi dan patogenesis penyakit ini secara pasti.⁵

Klotho awalnya diidentifikasi sebagai gen anti-penuaan baru pada tikus yang pertama kali ditemukan pada tahun 1997.⁶ Gen ini mengkodekan protein transmembran tunggal tipe I, pada manusia gen ini terletak pada kromosom 13q12 terdiri dari 5 ekson.⁷

Gen *Klotho* adalah faktor kandidat untuk penyakit vaskular karena defisiensinya menyebabkan gangguan

vasodilatasi endothelium dan gangguan pada proses angiogenesis.⁸

Protein *klotho* sebagian besar diekspresikan dalam ginjal, tetapi ia juga terdeteksi dalam sejumlah jaringan lain, seperti plasenta, ovarium, kelenjar prostat, dan usus kecil. Protein ini terlibat dalam beberapa jalur metabolisme seperti homeostasis kalsium dan fosfat, faktor pertumbuhan seperti insulin 1 (IGF-1), apoptosis, kejadian yang diinduksi angiotensin-II di ginjal dan stres oksidatif.⁹

Terdapat bukti kuat yang menunjukkan bahwa protein *klotho* dapat meningkatkan resistensi terhadap stres oksidatif in vivo dan in vitro dengan menginduksi ekspresi antioksidan enzim dan mengurangi reaktif oksigen spesies.¹⁰

Protein *klotho* dapat berpartisipasi dalam patofisiologi preeklamsia melalui produksi oksida nitrat endotel, angiogenesis, produksi antioksidan dan perlindungan enzim terhadap disfungsi endotel.⁸

Adapun tujuan dari penelitian ini yaitu mengetahui hubungan polimorfisme gen *Klotho* C1818T dengan kejadian preeklamsia.

2. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan desain kasus kontrol yang membandingkan kelompok kasus (ibu hamil dengan PE) dengan kelompok kontrol (ibu hamil normal) untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen *Klotho* C1818T pada ibu hamil dengan kejadian PE.

Total populasi penelitian ini adalah 110 subjek ibu hamil yang terdiri dari 55 ibu hamil dengan preeklamsia dan 55 orang ibu hamil normal.

3. Hasil

Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik sampel pada penelitian ini meliputi usia, paritas, dan riwayat preeklamsia. (Tabel 1).

Tabel 1
Distribusi Frekuensi Karakteristik Demografi dan Klinis Subjek Penelitian

Variabel	Kelompok Subjek Penelitian		TOTAL
	Preeklamsia	Normal	
• Usia Ibu			
<20 tahun atau >35 tahun	22 (40%)	11 (20%)	33 (30%)
20-35 tahun	33 (60%)	44 (80%)	77 (70%)
• Jumlah Anak (Paritas)			
< 2 orang atau ≥4 orang	27 (49,1%)	34 (61,8%)	61 (55,5%)
2-3 orang	28 (50,9%)	21 (38,2%)	49 (44,5%)
• Riwayat Preeklamsia			
Ada	43 (78,2%)	14 (25,5%)	57 (51,8%)
Tidak ada	12 (21,8%)	41 (74,5%)	53 (48,2%)

*Uji Chi Square

Analisis Hubungan Karakteristik Ibu dengan Kejadian Preeklamsia

Setelah dilakukan analisis bivariat untuk mengetahui hubungan faktor risiko karakteristik subjek penelitian dengan kejadian preeklamsia, didapatkan bahwa usia ibu dan riwayat preeklamsia berhubungan dengan kejadian preeklamsia (Tabel 2).

Tabel 2
Hubungan Karakteristik Ibu dengan Kejadian Preeklamsia

Variabel	PE	Normal	OR	CI 95%	P
• Usia Ibu					
<20 tahun atau >35 tahun	22 (40%)	11 (20%)	2,667	1,136-6,258	0,022
20-35 tahun	33 (60%)	44 (80%)			
• Jumlah Anak (Paritas)					
<2 orang atau ≥4 orang	27 (49,1%)	34 (61,8%)	0,596	0,279-1,272	0,179
2-3 orang	28 (50,9%)	21 (38,2%)			
• Riwayat Preeklamsia					
Ada	43 (78,2%)	14 (25,5%)	10,494	4,345-25,345	0,000
Tidak ada	12 (21,8%)	41 (74,5%)			

Distribusi frekuensi karakteristik usia ibu pada kasus preeklamsia lebih banyak terjadi pada kelompok usia < 20 tahun atau >35 tahun mempunyai risiko 2,667 kali lebih besar untuk mengalami preeklamsia dibandingkan dengan kelompok ibu hamil

yang berusia 20-35 tahun. Hasil analisis bivariat pada penelitian ini menunjukkan bahwa usia ibu mempunyai hubungan yang bermakna dengan kejadian preeklamsia ($P = 0,022$; $OR = 2,667$; $CI\ 95\% = 1,136-6,258$).

Distribusi frekuensi variabel paritas menunjukkan tidak ada hubungan yang bermakna, akan tetapi pada kelompok ibu dengan jumlah anak <2 orang atau ≥4 orang tetap berisiko untuk mengalami preeklamsia 0,596 kali dibandingkan dengan ibu yang mempunyai anak 2-3 orang ($P = 0,179$; $OR = 0,596$; $CI\ 95\% = 0,279-1,272$).

Distribusi frekuensi variabel riwayat preeklamsia pada kelompok ibu hamil yang pernah mempunyai riwayat preeklamsia pada kehamilan sebelumnya sebesar 10,494 lebih berisiko dari pada ibu hamil dengan tidak ada riwayat preeklamsia pada kehamilan sebelumnya ($P = 0,000$; $OR = 10,494$; $CI\ 95\% = 4,345-25,345$).

Analisis Hubungan Polimorfisme Gen *Klotho* C1818T dengan Kejadian Preeklamsia

Dilakukan analisis bivariat untuk mengetahui hubungan antara polimorfisme gen *Klotho* C1818T terhadap kejadian preeklamsia. Berdasarkan uji statistik dijumpai hubungan yang signifikan secara statistik antara polimorfisme gen *Klotho* C1818T terhadap kejadian preeklamsia dengan nilai $p = 0,003$. Lebih lanjut, kelompok dengan genotif CT dan TT diketahui meningkatkan faktor risiko sebesar 4,310 kali untuk terjadinya preeklamsia dibandingkan dengan kelompok genotip CC (nilai $P=0,010$). Adanya alel T pada subjek juga diketahui dapat meningkatkan risiko terjadinya preeklamsia sebesar 3,973 kali dibandingkan dengan subjek dengan alel C (Tabel 3).

Tabel 3
Hubungan Polimorfisme Gen *Klotho* C1818T dengan
Kejadian Preeklamsia

Polimorfisme Gen <i>Klotho</i> C1818T	Kelompok Subjek Penelitian		p [†]	OR	CI 95%
	Preeklamsia	Normal			
• TT	17 (73,9%)	6 (26,1%)	0,10	-	-
• CT	2 (100%)	0 (0%)			
• CC	36 (42,2%)	49 (57,6%)			
• CT+TT	19 (34,5%)	6 (10,9%)	0,003	4,310	1,564- 11,878
• CC	36 (65,5%)	49 (89,1%)			
• Alel T	36 (32,7%)	12 (10,9%)	0,000	3,973	1,934- 8,160
• Alel C	74 (60,7%)	98 (89,1%)			

*Uji Chi Square

Distribusi frekuensi genotif gen *Klotho* C1818T untuk kelompok preeklamsia terdapat genotif TT 2 (3,6%), CT 19 (34,5%), dan genotif CC 36 (65,5%). Pada kelompok kontrol tidak ada satupun subjek yang memiliki genotif TT, genotif CT 4 (7,3%), dan genotif 49 (89,1%).

4. Kesimpulan

Pada penelitian ini, faktor risiko yang mempengaruhi kejadian preeklamsia adalah usia ibu, riwayat preeklamsia dan polimorfisme gen *Klotho* C1818T genotif CT dan TT.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. (WHO) [Internet]. [cited 2019 Sep 23]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/maternal-mortality>
2. KemenkesRI. Profil Kesehatan Indonesia 2018. 2018;
3. Dinas Kesehatan Provinsi Sumsel. Profil Kesehatan Provinsi Sumatera Selatan 2017. Profil Kesehatan Sumatera Selatan. 2017;1–250.
4. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Pregnancy hypertension. Williams Obstet. 2010;23:706.
5. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. Physiology. 2009;24(3):147–58.
6. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing. Nature. 1997;390(6655):45.
7. Kuro-o M. *Klotho*. Pflügers Arch J Physiol. 2010;459(2):333–43.
8. Loichinger MH, Towner D, Thompson KS, Ahn HJ, Bryant-Greenwood GD. Systemic and placental α -*klotho*: Effects of preeclampsia in the last trimester of gestation. Placenta. 2016;41:53–61.
9. Giannubilo SR, Cecati M, Saccucci F, Corradetti A, Emanuelli M, Tranquilli AL. PP035. Placental *klotho* protein in preeclampsia: A possible link to long term outcomes. Pregnancy Hypertens An Int J Women's Cardiovasc Heal. 2012;2(3):260–1.
10. Hu M-C, Shi M, Cho HJ, Zhang J, Pavlenco A, Liu S, et al. The erythropoietin receptor is a downstream effector of *Klotho*-induced cytoprotection. Kidney Int. 2013;84(3):468–81.

