



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
FAKULTAS KEDOKTERAN

Kampus A Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya 60131  
Telp. (031) 5020251, 5030252-3 Fax. (031) 5022472  
Laman : <http://www.fk.unair.ac.id> e-mail : [dekan@fk.unair.ac.id](mailto:dekan@fk.unair.ac.id)

**SALINAN**

**KEPUTUSAN  
DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN  
NOMOR 232/UN3.1.1/HK.04/2020**

**TENTANG**

**PENYANGGAH UJIAN DOKTOR TERBUKA PROGRAM DOKTOR  
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN FAKULTAS KEDOKTERAN  
ATAS NAMA LINA LUKITASARI, dr.,M.Si**

**DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN,**

- Menimbang : a. bahwa ujian disertasi tahap I Jenjang Doktor telah dilaksanakan, selanjutnya mahasiswa yang dinyatakan lulus dari ujian tahap I tersebut berhak mengikuti ujian tahap II yang disebut Ujian Doktor Terbuka;
- b. bahwa nama-nama Penyanggah Ujian Doktor Terbuka yang tercantum dalam lampiran Keputusan ini dinyatakan memenuhi syarat dan bersedia untuk ditetapkan sebagai penyanggah Ujian Doktor Terbuka;
- c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud pada huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga tentang Penyanggah Ujian Doktor Terbuka Program Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran.
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 20 Tahun 2003 tentang Sistem Pendidikan Nasional (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2003 Nomor 78, Tambahan Lembaran Negara Nomor 4301);
2. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 14 Tahun 2005 tentang Guru dan Dosen (Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 157, Tambahan Lembaran Negara Nomor 4586);
3. Undang-Undang Nomor 12 Tahun 2012 tentang Pendidikan Tinggi (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 158, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5336);
4. Undang-Undang Nomor 5 Tahun 2014 tentang Aparat Sipil Negara (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 06, Tambahan Lembaran Negara Nomor 549)

5. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 57 Tahun 1954 tentang Pendirian Universitas Airlangga Di Surabaya sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Pemerintah Nomor 3 Tahun 1955 tentang Pengubahan Peraturan Pemerintah Nomor 57 Tahun 1954. (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1954 Nomor 99 Tambahan Lembaran Negara Nomor 695 juncto Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1955 Nomor 4 Tambahan Lembaran Negara Nomor 748);
6. Peraturan Pemerintah Nomor 4 Tahun 2014 tentang Penyelenggaraan Pendidikan Tinggi dan Pengelolaan Perguruan Tinggi. (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 16, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5500);
7. Peraturan Pemerintah Nomor 30 Tahun 2014 tentang Statuta Universitas Airlangga. (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 100, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5535);
8. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 38 Tahun 2017 tentang Peraturan Pendidikan Universitas Airlangga;
9. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 21 Tahun 2014 tentang Pedoman Pendidikan Program Doktor (S3) Universitas Airlangga;
10. Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 1947/H3/KR/2011 tentang Penetapan Ruang Lingkup Program Studi dalam Kategori Monodisiplin, Interdisiplin dan Multidisiplin untuk Pengelolaan Program Magister dan Program Doktor;
11. Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 1732/UN3/2015 tentang Pengangkatan Dekan Fakultas dan Direktur Sekolah Pascasarjana Periode 2015-2020.

MEMUTUSKAN :

Menetapkan : KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN TENTANG PENYANGGAH UJIAN DOKTOR TERBUKA PROGRAM DOKTOR PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN FAKULTAS KEDOKTERAN ATAS NAMA LINA LUKITASARI, dr.,M.Si.

PERTAMA: ...

**PERTAMA** : Menetapkan Penyanggah Ujian Doktor Terbuka Program Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran atas nama Lina Lukitasari, dr.,M.Si yang dilaksanakan pada tanggal, 2 Juli 2020 dengan susunan nama sebagai berikut:

1. Prof. Dr. Suhartati, dr.,MS
2. Dr. Aditiawarman, dr.,Sp.OG(K)
3. Dr. Arie Utariani, dr.,Sp.An.KAP
4. Dr. Gadis Meinar Sari, dr.,M.Kes.
5. Dr. Ahmad Suryawan, dr.,Sp.A(K)
6. Dr. Nove Hidajati, drh.,M.Kes.
7. Dr. Gwenny Ichsan Prabowo, dr.,M.Kes.
8. Dr. Lynda Hariani, dr.,Sp.BP-RE(K)
9. Prof. Dr. Aryati, dr.,MS.,Sp.PK(K)
10. Prof. Dr. Ni Made Mertaniasih, dr.,MS.,Sp.MK(K)

**KEDUA** : Dalam menjalankan tugasnya sebagaimana dimaksud dalam diktum PERTAMA, berpedoman pada peraturan dan ketentuan yang berlaku serta mempertanggungjawabkan tugasnya kepada Dekan Fakultas Kedokteran.

**KETIGA** : Biaya untuk keperluan tersebut dibebankan pada dana Rencana Kegiatan dan Anggaran Tahunan (RKAT) Fakultas Kedokteran.

**KEEMPAT** : Keputusan ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Surabaya  
pada tanggal 2 Juli 2020

DEKAN,

ttd

**SOETOJO**  
NIP 195606081986121001



SALINAN disampaikan Yth.  
1. Rektor Universitas Airlangga  
2. Yang bersangkutan

**DISERTASI**

**ANALISIS POLA PERUBAHAN AKTIVITAS ENZIM  
GLUKOSA-6-FOSFAT DEHIDROGENASE (G6PD), KADAR eNOS, DAN  
F2-ISOPROSTAN PADA PASIEN PREEKLAMPSIA DI SURABAYA**



**LINA LUKITASARI**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2020**

**DISERTASI**

**ANALISIS POLA PERUBAHAN AKTIVITAS ENZIM  
GLUKOSA-6-FOSFAT DEHIDROGENASE (G6PD), KADAR eNOS, DAN  
F2-ISOPROSTAN PADA PASIEN PREEKLAMPSIA DI SURABAYA**

**LINA LUKITASARI**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA**

**2020**

ii

**ANALISIS POLA PERUBAHAN AKTIVITAS ENZIM  
GLUKOSA-6-FOSFAT DEHIDROGENASE (G6PD), KADAR eNOS, DAN  
F2-ISOPROSTAN PADA PASIEN PREEKLAMPSIA DI SURABAYA**

**DISERTASI**

**Untuk memperoleh Gelar Doktor  
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor  
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
dan dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Akhir Tahap 1 (Tertutup)  
Pada Hari: Kamis  
Tanggal: 2 Juli 2020  
Pukul: 10.00-12.00 WIB**

Oleh:

**LINA LUKITASARI  
NIM. 011417017332**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2020**

**LEMBAR PENGESAHAN**

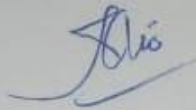
DISERTASI

ANALISIS POLA PERUBAHAN AKTIVITAS ENZIM  
GLUKOSA-6-FOSFAT DEHIDROGENASE (G6PD), KADAR eNOS, DAN  
F2-ISOPROSTAN PADA PASIEN PREEKLAMPSIA DI SURABAYA

Ujian Tertutup yang telah disetujui  
pada tanggal 27 April 2020

Oleh

Promotor



Prof. Dr. Suhartati, dr., M.S.  
NIP. 194701171977032001

Ko Promotor



Dr. Aditiawarman, dr., Sp. OG(K)  
NIP. 195811011986101002

**Disertasi ini telah diuji dan dinilai  
oleh panitia penguji Ujian Akhir Tahap 1 (Tertutup)  
Pada tanggal 27 April 2020**

**Panitia penguji:**

- Ketua : 1. Prof. Dr. Aryati, dr., M.S., Sp.PK(K)
- Anggota : 2. Prof. Dr. Suhartati, dr., M.S.
3. Dr. Aditiawarman, dr., Sp.OG(K)
4. Prof. Dr. Aulanni'am, drh., DES
5. Prof. Dr. Harianto Notopuro, dr., M.S.
6. Prof. Indah S. Tantular, dr., M.Kes., Ph.D., Sp.ParK
7. Dr. Seonarnatalina Melaniani, Ir., M.Kes.

**Ditetapkan dengan Surat Keputusan  
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
Tentang Panitia Penguji Disertasi  
Nomor: 146/UN3.1.1/HK.04/2020  
Tanggal 27 April 2020**



## RINGKASAN

**ANALISIS POLA PERUBAHAN AKTIVITAS ENZIM  
GLUKOSA-6-FOSFAT DEHIDROGENASE (G6PD), KADAR eNOS, DAN  
F2-ISOPROSTAN PADA PASIEN PREEKLAMPSIA DI SURABAYA****Lina Lukitasari, Suhartati, Aditiawarman**

Sel menghasilkan oksidan sebagai konsekuensi dari produksi adenosin trifosfat (ATP) oleh mitokondria yang berpotensi merusak protein, lipid atau DNA. Akibatnya, di dalam tubuh kita selalu berada di bawah kondisi oksidatif oleh *reactive oxygen species* (ROS). Namun, kondisi ini diseimbangkan oleh antioksidan. Stres oksidatif (SO), ketidakseimbangan redoks pada kondisi tertentu, misalnya pada komplikasi kehamilan preeklampsia dapat terjadi.

Enzim glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD) adalah enzim yang berperan dalam meredam stres oksidatif sebagai bentuk proteksi sel melalui produksi NADPH (nikotinamid adenine difosfat tereduksi) intraselular dalam jalur pentosa fosfat, sumber utama pereduksi dalam lipid dan kofaktor penting untuk produksi NO dalam sel endotel. Peran NADPH adalah mereduksi glutathione teroksidasi (GSSG) ke glutathione tereduksi (GSH) yang akan mencegah terjadinya oksidasi oleh hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) dan anion superoksida ( $\cdot O_2^-$ ) terhadap lipid dan kofaktor  $BH_4$  untuk produksi NO dengan enzim eNOS sebagai katalisatornya. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pola perubahan aktivitas enzim G6PD, kadar eNOS dan F2-isoprostan pada PE.

Jenis penelitian ini adalah observasi analitik dengan desain penelitian *case control* dengan pendekatan secara *cross sectional study*, yaitu 70 pasien PE dan 70 non-PE. Kriteria inklusi adalah pasien hamil dengan usia kehamilan  $\geq 20$  minggu, tekanan darah tinggi dan proteinuria untuk kelompok PE dan usia kehamilan  $\geq 20$  minggu, tekanan darah normal tanpa proteinuria untuk kelompok non-PE. *Informed consent* dilakukan di setiap pengambilan data. Pengambilan data dengan wawancara dan rekam medis untuk usia partisipan, usia kehamilan, jumlah pernikahan, jumlah kehamilan, suku, kadar Hb dan proteinuria. Pemeriksaan fisik untuk data IMT dan tekanan darah dilakukan dengan metode standar. Pengukuran aktivitas G6PD dengan metode spektrofotometri, kadar eNOS dan F2-isoprostan dengan metode ELISA. Uji normalitas data dianalisis dengan uji *Kolmogorov-Smirnov*, uji beda dianalisis dengan uji t 2 sampel bebas untuk data terdistribusi normal atau *Mann Whitney* untuk data tidak terdistribusi normal. Selain itu dilakukan regresi linier untuk melihat pemodelan pola perubahan pada enzim G6PD, eNOS, dan F2-isoprostan pada PE. Semua data dianalisis dengan *software SPSS*.

Hasil penelitian ini menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna ( $p \geq 0,05$ ) pada usia partisipan, jumlah pernikahan, jumlah kehamilan, dan kadar Hb antara kelompok PE dan non-PE. Karakteristik lain yaitu suku, usia kehamilan, IMT, tekanan darah, dan proteinuria ada perbedaan yang bermakna antar kelompok ( $p < 0,05$ ). Pola perubahan aktivitas enzim G6PD dan kadar eNOS lebih meningkat bermakna ( $p < 0,05$ ) pada PE. Sedangkan pola perubahan kadar F2-isoprostan menunjukkan penurunan kadar yang tidak bermakna pada PE ( $p \geq 0,05$ ).

Berdasarkan aktivitas enzim G6PD, didapatkan pola perubahan kadar eNOS yang tidak bermakna ( $p \geq 0,05$ ), tetapi rerata kadar eNOS cenderung meningkat. Sedangkan aktivitas enzim G6PD terhadap kadar F2-isoprostan terdapat pola penurunan kadar F2-isoprostan yang bermakna ( $p < 0,05$ ).

Kesimpulan dari penelitian ini adalah terdapat pola peningkatan aktivitas enzim G6PD, peningkatan kadar eNOS pada PE. Berdasarkan aktivitas G6PD, didapatkan pola kadar F2-isoprostan yang menurun dan kadar eNOS tetap namun cenderung meningkat. Pola perubahan tersebut dapat merupakan mekanisme kompensasi untuk proteksi ROS pada saat periode kehamilan. Namun, diperlukan penelitian lanjutan untuk lebih memperjelas mekanisme yang terlibat dengan memeriksa variabel yang lain.

**SUMMARY****ANALYSIS OF ALTERATION PATTERN OF  
GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE (G6PD)  
ENZYME ACTIVITY, eNOS, AND F2-ISOPROSTANE LEVELS  
IN PREECLAMPSIA PATIENTS IN SURABAYA****Lina Lukitasari, Suhartati, Aditiawarman**

Cells produce oxidants as an outcome of the production of adenosine triphosphate (ATP) by mitochondria which has the potential to damage proteins, lipids or DNA. As a result, our bodies are always under oxidative conditions by reactive oxygen species (ROS). However, this condition is balanced by antioxidants. Oxidative stress (SO), redox imbalance in certain conditions, for example in pregnancy complications preeclampsia develop.

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) is an enzyme that have a role in reducing oxidative stress as a form of cell protection through the production of NADPH (nicotinamide adenine diphosphate reduced) intracellular in the pentose phosphate pathway. The role of NADPH is to reduce oxidized glutathione (GSSG) to reduced glutathione (GSH) which prevent oxidation by hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) and superoxide anion ( $.O_2^-$ ) against lipids and  $BH_4$  cofactors for NO production with the enzyme eNOS as a catalyst. This study aims to analyze the pattern of alteration in G6PD enzyme activity, eNOS and F2-isoprostane levels in PE.

This study was analytic observation with a case control research design with a cross sectional study approach. The participant divided to 70 PE patients and 70 non-PE patients. Inclusion criteria were pregnant patients with gestational age  $\geq 20$  weeks, high blood pressure and proteinuria for the PE group and gestational age  $\geq 20$  weeks, normal blood pressure without proteinuria for the non-PE group. Informed consent was carried out in each data collecting. Data collection by interview and medical record for participant's age, gestational age, number of marriages, number of pregnancies, ethnicity, hemoglobin levels and proteinuria. Physical examination for BMI and blood pressure was done by standard methods. Measurement of G6PD activity, F2-isoprostane levels, and eNOS levels by ELISA method. The data normality test was analyzed by the Kolmogorov-Smirnov test, the difference test was analyzed by the t-test 2 free samples for normally distributed data or Mann Whitney for normal non-distributed data. Linear regression was performed to see the modeling of alteration patterns in G6PD enzyme, eNOS, and F2-isoprostane in PE. Meanwhile, to analyze the G6PD enzyme activity patterns to the eNOS and F2-isoprostane changes patterns, ROC was conducted to determine the cut off. All data were analyzed with SPSS software.

The results of this study showed no significant difference ( $p \geq 0.05$ ) in participants' age, number of marriages, number of pregnancies, and hemoglobin levels between the PE and non-PE groups. Other characteristics such as ethnicity, gestational age, BMI, blood pressure, and proteinuria were significant differences between groups ( $p < 0.05$ ). The pattern of alteration in G6PD enzyme activity and eNOS levels increased significantly ( $p < 0.05$ ) in PE. While the pattern of alteration

in F2-isoprostane levels showed a non-significant decrease in levels of PE ( $p \geq 0.05$ ). Based on the activity of the G6PD enzyme, a pattern of alteration in eNOS levels was not found to be significant ( $p > 0.05$ ), but the mean levels of eNOS tended to increase. While the activity of the G6PD enzyme against F2-isoprostane levels was a significant pattern of decreasing F2-isoprostane levels ( $p < 0.05$ ).

The conclusion of this study is there is a pattern of increased activity of the G6PD enzyme, increase levels of eNOS in PE. Based on G6PD activity, the pattern of F2-isoprostane levels decrease and eNOS levels remain but tend to increase. This pattern of change is a compensatory mechanism for ROS protection during the pregnancy period. However, further research is needed to figure out the underlying mechanism with other variables.

## ABSTRAK

### ANALISIS POLA PERUBAHAN AKTIVITAS ENZIM GLUKOSA-6-FOSFAT DEHIDROGENASE (G6PD), KADAR eNOS, DAN F2-ISOPROSTAN PADA PASIEN PREEKLAMPSIA DI SURABAYA

Lina Lukitasari, Suhartati, Aditiawarman

**Latar Belakang:** Preeklampsia (PE) merupakan kegagalan plasenta dalam kehamilan akibat ROS yang tinggi. Kadar ROS yang tinggi, menimbulkan stress oksidatif, menyebabkan gangguan keseimbangan redoks dalam tubuh. G6PD adalah enzim penghasil NADPH untuk meredam ROS. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis pola perubahan aktivitas enzim G6PD, kadar eNOS dan F2-isoprostan pada pasien PE di Surabaya.

**Metode:** Sebanyak 140 ibu hamil dibagi menjadi kelompok PE (n=70) dan non-PE (n=70). Data usia partisipan, usia kehamilan, jumlah pernikahan, jumlah kehamilan, suku, IMT, kadar Hb, tekanan darah dan proteinuria untuk mengetahui faktor risiko. Pengukuran aktivitas G6PD dengan spektrofotometri, kadar eNOS, dan F2-isoprostan dengan ELISA.

**Hasil:** Tidak didapatkan perbedaan bermakna antara kelompok ( $p \geq 0,05$ ) pada usia, jumlah pernikahan, jumlah kehamilan, dan kadar Hb. Sedangkan suku, usia kehamilan, IMT, tekanan darah, dan proteinuria ada perbedaan yang bermakna antar kelompok ( $p < 0,05$ ). Pola perubahan aktivitas enzim G6PD dan kadar eNOS lebih meningkat bermakna ( $p < 0,05$ ) pada PE. Sedangkan pola perubahan kadar F2-isoprostan menunjukkan penurunan kadar yang tidak bermakna pada PE ( $p > 0,05$ ). Berdasarkan aktivitas enzim G6PD, didapatkan pola perubahan kadar eNOS yang tidak bermakna ( $p \geq 0,05$ ), tetapi rerata kadar eNOS cenderung meningkat. Sedangkan aktivitas enzim G6PD terhadap kadar F2-isoprostan terdapat pola penurunan kadar F2-isoprostan yang bermakna ( $p < 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Terdapat pola peningkatan aktivitas enzim G6PD dan kadar eNOS pada PE. Berdasarkan aktivitas G6PD, didapatkan pola kadar F2-isoprostan menurun dan kadar eNOS tetap, namun cenderung meningkat. Pola perubahan tersebut adalah mekanisme kompensasi untuk proteksi ROS pada saat periode kehamilan. Namun, diperlukan penelitian lanjutan untuk memperjelas mekanisme dengan memeriksa variabel yang lain.

**Kata kunci:** Glukosa-6-fosfat dehidrogenase, preeklampsia, stres oksidatif, eNOS, F2-isoprostan.

**ABSTRACT**

**ANALYSIS OF ALTERATION PATTERN OF  
GLUCOSE-6-PHOSPHATE DEHYDROGENASE (G6PD)  
ENZYME ACTIVITY, eNOS, AND F2-ISOPROSTANE LEVELS  
IN PREECLAMPSIA PATIENTS IN SURABAYA**

**Lina Lukitasari, Suhartati, Aditiawarman**

**Background:** The study aims to analyze the pattern of alteration in G6PD enzyme activity, eNOS, and F2-isoprostane levels in preeclampsia (PE).

**Methods:** There was 140 pregnant women were divided into PE groups (n=70) and non-PE (n=70). Participants' age, gestational age, number of marriages, number of pregnancies, ethnicity, BMI, hemoglobin levels, blood pressure, and proteinuria was collected to determine risk factors for pregnant women. Measurement of G6PD activity, F2-isoprostane and eNOS levels with ELISA.

**Results:** The study showed no significant difference ( $p \geq 0.05$ ) in participants' age, number of marriages, number of pregnancies, and hemoglobin levels between groups. While ethnicity, gestational age, BMI, blood pressure, and proteinuria were significant differences between groups ( $p < 0.05$ ). There was an increase pattern of G6PD enzyme activity and eNOS levels significantly ( $p < 0.05$ ) in PE. However, the decrease pattern of F2-isoprostane levels was not significant ( $p \geq 0.05$ ). Based on the activity of the G6PD enzyme, an increase pattern of eNOS levels was not significant ( $p > 0.05$ ), but the mean levels of eNOS tended to increase. While the activity of the G6PD enzyme against F2-isoprostane levels was a significant decreasing pattern of F2-isoprostane levels ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** There is an increase pattern of G6PD enzyme activity and eNOS level. Based on G6PD activity, the pattern of F2-isoprostane levels was decrease and eNOS levels was remain but tend to increase. This pattern of change is a compensatory mechanism for ROS protection during the pregnancy period. However, further research is needed to figure out the underlying mechanism with other variables.

**Keywords:** Glucose-6-phosphate dehydrogenase, preeclampsia, oxidative stress, eNOS, F2-isoprostane