

Karya Akhir

**HUBUNGAN ANTARA POLIMORFISME *GUANINE NUCLEOTIDE
BINDING PROTEIN SUBUNIT β 3* (GNB3) C825T DAN INSERSI/DELESI
GEN *ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME* (ACE) DENGAN
KEJADIAN KARDIOMIOPATI PERIPARTUM**



Peneliti:

Ivana Purnama Dewi, dr.

NIM. 011728136301

Pembimbing:

Agus Subagjo, dr., Sp.JP(K)

Mochamad Yusuf Alsagaff, dr., Ph.D., Sp.JP(K)

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA**

2022

**HUBUNGAN ANTARA POLIMORFISME *GUANINE NUCLEOTIDE
BINDING PROTEIN SUBUNIT β 3* (GNB3) C825T DAN INSERSI/DELESI
GEN *ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME* (ACE) DENGAN
KEJADIAN KARDIOMIOPATI PERIPARTUM**

KARYA AKHIR

Untuk Mendapatkan Keterangan Keahlian (Sp.JP) pada Program Pendidikan
Dokter Spesialis-1 Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Oleh:

Ivana Purnama Dewi, dr.

NIM. 011728136301

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT JANTUNG DAN PEMBULUH DARAH
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

Karya Akhir

**Hubungan Antara Polimorfisme Guanine Nucleotide Binding Protein
Subunit $\beta 3$ (GNB3) C825T dan Insersi/Delesi Gen *Angiotensin Converting
Enzyme* (ACE) dengan Kejadian Kardiomiopati Peripartum**

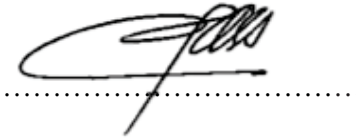
Oleh:

Nama : Ivana Purnama Dewi, dr.
NIM : 011728136301
Program studi : Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah

Diajukan untuk mendapatkan keterangan keahlian di bidang Ilmu Penyakit
Jantung dan Pembuluh Darah

Pembimbing,

Agus Subagjo, dr., Sp.JP(K)

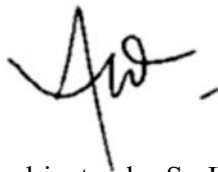


Mochamad Yusuf Alsagaff, dr., Ph.D., Sp.JP(K)



Mengetahui,

**Koordinator Program Studi Ilmu
Penyakit Jantung dan Pembuluh
Darah**



Dr. Andrianto, dr., Sp.JP(K)

**Ketua Departemen Kardiologi dan
Kedokteran Vaskular**



Prof. Dr. Yudi Her Oktaviono, dr.,
Sp.JP(K), MM

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertanda tangan dibawah ini

Nama : Ivana Purnama Dewi, dr.
NIM : 011728136301
Program Studi : Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah
Departemen : Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas : Kedokteran Universitas Airlangga
Jenis : Karya Akhir

menyatakan bahwa karya akhir ini adalah hasil karya saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya. Semua sumber baik yang dikutip mauka.pun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar di dalam tulisan dan daftar pustaka

Surabaya, 8 Juli 2022

Yang membuat pernyataan



Ivana Purnama Dewi, dr.

NIM. 011728136301

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS KARYA AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai civitas akademik Universitas Airlangga, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ivana Purnama Dewi, dr.
NIM : 011728136301
Program Studi : Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah
Departemen : Kardiologi dan Kedokteran Vaskular
Fakultas : Kedokteran Universitas Airlangga
Jenis : Karya Akhir

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga **Hak Bebas Royalti Non-eksklusif** (*Non-exclusive Royalti Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**“Hubungan Antara Polimorfisme Guanine Nucleotide Binding Protein
Subunit $\beta 3$ (GNB3) C825T dan Insersi/Delesi Gen *Angiotensin Converting
Enzyme* (ACE) dengan Kejadian Kardiomiopati Peripartum”**

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan hak bebas royalti non-eksklusif ini Universitas Airlangga berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 8 Juli 2022
Yang membuat pernyataan

Ivana Purnama Dewi, dr.
NIM. 011728136301

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas berkat, rahmat dan anugerah-Nya sehingga karya akhir dengan judul " Hubungan Antara Polimorfisme Guanine Nucleotide Binding Protein Subunit $\beta 3$ (GNB3) C825T dan Insersi/Delesi Gen *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) dengan Kejadian Kardiomiopati Peripartum" telah terselesaikan dengan baik. Penulis menyadari bahwa karya akhir ini tidak dapat terselesaikan dengan baik tanpa bantuan, bimbingan dan dorongan dari berbagai pihak. Kepada Agus Subagjo, dr., Sp.JP(K)., FIHA dan Mochamad Yusuf Alsagaff, dr., Ph.D., Sp.JP(K) selaku pembimbing karya akhir, penulis ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas segala bimbingan, dukungan dan semangat yang telah diberikan untuk menyelesaikan penelitian ini. Pada kesempatan ini penulis juga menyampaikan terima kasih kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. Mohammad Nasih, SE., MT, Ak., CMA selaku rektor Universitas Airlangga; Prof. Dr. Soetojo, dr., Sp.U(K) dan Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K) selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga; H. Harsono, dr., dan Dr. Djoni Wahyuhadi, dr., Sp.BS(K) selaku direktur RSUD dr. Soetomo Surabaya atas kesempatan belajar yang diberikan.
2. Muhammad Aminuddin, dr., Sp.JP(K)., dan Agus Subagjo, dr., Sp.JP(K), Prof. Dr. Yudi Her Oktaviono, dr., Sp.JP(K), MM selaku kepala Departemen Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah selama kami menempuh pendidikan atas kesempatan belajar yang diberikan.
3. Dr. Andrianto, dr., Sp.JP(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

atas kesempatan menempuh pendidikan dan bimbingan serta bantuannya selama pendidikan.

4. Seluruh staf pengajar Program Studi Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD dr. Soetomo: Prof. R.M. Yogiarto, dr., Sp.JP(K), Prof. Djoko Soemantri dr., Sp.JP(K), Prof. Dr. Budi Susetyo Pikir, dr., Sp.JP(K), Prof. Dr. Rochmad Romdhoni, dr., Sp.JP(K), RP. Soeharsohadi, dr., Sp.JP(K), Iswanto Pratanu, dr., Sp.JP(K), Esti Hindariati, dr., Sp.JP(K), Budi Baktijasa, dr., Sp.JP(K), Dr. I Gde Rurus Suryawan, dr., Sp.JP(K), Bambang Herwanto, dr., Sp.JP(K), Dr. Achmad Lefi, dr., Sp.JP(K), Prof. Dr. Yudi Her Oktaviono, dr., Sp.JP(K), Dr. J. Nugroho Eko P., dr., Sp.JP(K), Dr. Andrianto, dr., Sp.JP(K), dr. Moh. Budiarto, Sp.JP(K), Mochamad Yusuf Alsagaff, dr., Ph.D., Sp.JP(K), Dr. Meity Ardiana, dr., Sp.JP(K), Rosi Amrilla Fagi, dr., Sp.JP(K), Rerdin Julario, dr., Sp.JP(K), Aldhi Pradana, dr., Sp.JP(K), Nia Dyah Rahmianti, dr., Sp.JP, Ratih Rachmanyati Pasah, dr., Sp.JP, Alisia Yuana Putri, dr., Sp.JP, Nadya Lutfah, dr., Sp.JP, Anudya Kartika Ratri, dr., Sp.JP, Rendra Mahardhika Putra, dr., Sp.JP, Suryo Ardi Hutomo, dr., Sp.JP, Dian Paramita K, dr., Sp.JP, Christian Pramudita B, dr., Sp.JP, Hendri Susilo, dr., Sp.JP, M. Rafdi Amadis, dr., Sp.JP dan Irma Maghfirah, dr., Sp.JP, atas segala bimbingan, bantuan, dan semangat yang diberikan selama pendidikan.
5. Ketua Departemen dan Seluruh Staf Pengajar Divisi Kardiologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga - RSUD dr. Soetomo: Prof. Dr. Teddy Ontoseno, dr., Sp.A(K), Sp.JP, Dr. Mahrus A. Rahman, dr., Sp.A(K), I Ketut Alit Utamayasa, dr.,

Sp.A(K), dan Taufiq Hidayat, dr., Sp.A(K) yang telah banyak membimbing penulis selama masa pendidikan di Divisi Kardiologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak.

6. Ketua Departemen dan seluruh staf pengajar Ilmu Penyakit Dalam, Ilmu Penyakit Paru dan Kedokteran Respirasi, Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi, serta Anestesiologi dan Reanimasi beserta staf pengajar atas kesempatan belajar serta bimbingannya selama pendidikan.
7. Kepala Ruangan Rawat Inap PPJT, Poliklinik Jantung, CVCU, IDIK, IRD dan Ekokardiografi beserta seluruh staf paramedis RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan karyawan bagian Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular atas segala bimbingan, kerjasama, motivasi dan bantuannya selama pendidikan.
8. Seluruh karyawan Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, mbak Sri Rejeki, Pak Donny, mbak Fita, mbak Anna, mbak Herlina, pak Tomo, pak Rin, pak Bambang (Alm.), mbak Agustin atas segala bantuannya selama penulis menjalani pendidikan.
9. Seluruh pasien yang telah dirawat maupun subyek penelitian atas ketulusan dan kerjasamanya, sekaligus menjadi guru bagi penulis selama pendidikan.
10. Rekan-rekan seangkatan penulis Kresna Nugraha Putra, dr., Yoga Alfian Noor, dr., Louisa Fadjri Kusuma Wardhani, dr., Denny Suwanto, dr., Eka Prasetya Budi Mulia, dr., Ardianto Nandhiwardana, dr., IGN Iswan Rahmadi Ranuh, dan dr., Alamanco Kardinov Kamardikan, dr. atas kerjasama, dukungan, motivasi dan semangat selama pendidikan.

11. Laboran laboratorium Lembaga Penyakit Tropis / *Institute of Tropical Disease* (ITD) mas Muhammad Amin atas segala bantuannya selama penelitian.
12. Seluruh rekan-rekan PPDS-1 Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga khususnya atas segala kerjasama, bantuan, dan semangat selama pendidikan.
13. Orang tua penulis ayah saya Iswanto, dr., Sp.P, FCCP dan ibu saya Tiniwati, dr., Sp.KFR yang selalu mengajarkan nilai-nilai dan positif dalam kehidupan, dan adik saya Kristin Purnama Dewi, dr., yang senantiasa mendoakan, memberi dukungan dan semangat selama masa pendidikan.
14. Semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu-persatu, yang turut membantu dan mendukung penulis selama menjalani pendidikan.

Penulis menyadari bahwa karya akhir ini masih banyak kekurangan, oleh karena itu diharapkan sumbang saran dan kritik dari semua pihak demi perbaikan di masa mendatang. Penulis berharap karya akhir ini dapat bermanfaat bagi masyarakat dan bagi perkembangan ilmu pengetahuan. Tidak lupa penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala kekurangan dan kesalahan yang dilakukan selama menjalani pendidikan.

Surabaya, 8 Juli 2022

Ivana Purnama Dewi, dr.
NIM 011728136301

ABSTRAK

Latar Belakang. Kardiomiopati peripartum (PPCM) adalah penyakit jantung terkait kehamilan yang berpotensi mengancam jiwa. Peran genetik seperti polimorfisme gen dapat saja menjadi etiologi PPCM. Beberapa penelitian pada kaukasian dan ras kulit hitam melaporkan peran polimorfisme *Guanine Nucleotide Binding Protein Subunit β 3* (GNB3) C825T dan Insersi/Delesi (I/D) gen *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) dengan pada wanita dengan PPCM. Dengan belum banyaknya studi mengenai peran genetik pada PPCM khususnya pada populasi Asia maka diperlukan penelitian lebih lanjut

Tujuan. Membuktikan adanya polimorfisme gen GNB3 C825T dan I/D gen ACE serta hubungannya dengan kejadian PPCM.

Metode. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan penelitian *case control*. Subyek penelitian adalah pasien dengan diagnosis PPCM dan tanpa PPCM (kontrol) yang menjalani pemeriksaan dan tatalaksana RSUD Dr. Soetomo. Dilakukan pengumpulan data dasar dan pengambilan sampel darah. Sampel darah kemudian dilakukan analisis gen di Lembaga Penyakit Tropis (ITD) Universitas Airlangga. Analisis polimorfisme gen diidentifikasi dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Untuk gen GNB3 C825T dilanjutkan dengan *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) dan sekuensing dengan metode Sanger.

Hasil. Terdapat total 100 subyek dalam penelitian ini, 34 PPCM dan 66 kontrol. Didapatkan perbedaan yang bermakna pada genotip GNB3 TT dan TC pada wanita dengan PPCM dibandingkan dengan kehamilan normal (TT: 35.3% vs 10.6%, $P=0.003$; TC: 41,2% vs 62.5%, $P=0.022$). Alel T dan genotip TT dapat meningkatkan resiko terjadinya PPCM sebesar 1.7 dan 4.6 kali. Pada genotip ACE DD pada wanita dengan PPCM didapat perbedaan yang bermakna dibandingkan dengan kehamilan normal (26.5% vs 9.1%, $P=0.021$). Alel D dan genotip DD dapat meningkatkan resiko terjadinya PPCM sebesar 1.8 dan 3.6 kali. Kadar ACE lebih tinggi secara signifikan pada kelompok genotip DD dibandingkan dengan genotip ID dan II (4356.88 ± 232.44 pg/ml vs 3980.91 ± 77.79 pg/ml vs 3679.94 ± 325.77 pg/ml, $P<0.001$).

Kesimpulan. Didapatkan perbedaan yang bermakna pada genotip GNB3 TT dan TC pada wanita dengan PPCM dimana alel T dan genotip TT dapat meningkatkan resiko terjadinya PPCM sebesar 1.7 dan 4.6 kali. Didapatkan perbedaan yang bermakna pada genotip ACE DD pada wanita dengan PPCM dimana alel D dan genotip DD dapat meningkatkan resiko terjadinya PPCM sebesar 1.8 dan 3.6 kali. Kadar ACE lebih tinggi secara signifikan pada kelompok PPCM dengan genotip DD.

Kata kunci. polimorfisme, kardiomiopati peripartum, *Guanine Nucleotide Binding Protein Subunit β 3* C825T, gen *Angiotensin Converting Enzyme*

ABSTRACT

Background. *Peripartum cardiomyopathy (PPCM) is a potentially life-threatening pregnancy-related heart disease. Genetic roles such as gene polymorphisms may be the etiology of PPCM. Several studies in Caucasians and Black Africans reported the role of the Guanine Nucleotide Binding Protein Subunit 3 (GNB3) C825T polymorphism and the insertion/deletion (I/D) of the Angiotensin Converting Enzyme (ACE) gene in women with PPCM. Further research is needed on gene polymorphisms in PPCM, especially in Asian populations.*

Aim. *This study aims to analyze GNB3 C825T gene polymorphism and I/D ACE gene also its association with the incidence of PPCM.*

Methods. *This research is an analytic observational study with a case control research design. The study subjects were patients with a diagnosis of PPCM and without PPCM (controls) who underwent examination and treatment at Dr. Soetomo General Hospital. We collected baseline characteristic data and took blood samples. The blood sample was then analyzed for gene polymorphisms at the Institute for Tropical Diseases (ITD), Airlangga University. Gene polymorphism analysis was identified by Polymerase Chain Reaction (PCR). The GNB3 C825T gene was followed by Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) and sequencing using the Sanger method.*

Results. *Total 100 subjects were included in this study, 34 PPCM and 66 controls. There were significant differences in GNB3 TT and TC genotypes in women with PPCM compared to normal pregnancies (TT: 35.3% vs 10.6%, $P=0.003$; TC: 41.2% vs 62.5%, $P=0.022$). T allele and TT genotype can increase the risk of PPCM by 1.7 and 4.6 times, respectively. There was a significant difference in the ACE DD genotype in women with PPCM compared to normal pregnancies (26.5% vs 9.1%, $P=0.021$). The D allele and DD genotypes can increase the risk of PPCM by 1.8 and 3.6 times, respectively. ACE levels were significantly higher in the DD genotype group than in ID and II genotypes (4356.88 ± 232.44 pg/ml vs 3980.91 ± 77.79 pg/ml vs 3679.94 ± 325.77 pg/ml, $P<0.001$).*

Conclusion. *There were significant differences in the GNB3 TT and TC genotypes in women with PPCM, where the T allele and TT genotype increased the risk of PPCM by 1.7 and 4.6 times, respectively. A significant difference was found in the ACE DD genotype in women with PPCM, where the D allele and DD genotype could increase the risk of PPCM by 1.8 and 3.6 times, respectively. ACE levels were significantly higher in the PPCM group with DD genotype.*

Keywords. *polymorphism, peripartum cardiomyopathy, Guanine Nucleotide Binding Protein Subunit β 3 C825T, Angiotensin Converting Enzyme gene*

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan	ii
Lembar Pernyataan Orisinalitas	iii
Pernyataan Persetujuan Publikasi	iv
Ucapan Terima Kasih	v
Abstrak	ix
Daftar Isi	xi
Daftar Gambar	xiv
Daftar Tabel	xv
Daftar Lampiran	xvi
Daftar Singkatan	xvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar belakang	1
1.2 Rumusan masalah	3
1.3 Tujuan penelitian	3
1.3.1 Tujuan umum	3
1.3.2 Tujuan khusus	3
1.4 Manfaat penelitian	4
1.4.1 Manfaat akademis	4
1.4.2 Manfaat praktis	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Kardiomiopati peripartum (PPCM)	6
2.1.1 Definisi kardiomiopati peripartum (PPCM)	6
2.1.2 Insidensi kardiomiopati peripartum (PPCM)	8
2.1.3 Genetik sebagai etiologi kardiomiopati peripartum (PPCM)	9
2.2 Gen dan polimorfisme genetik	12
2.2.1 Gen dan <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i> (DNA)	12
2.2.2 Polimorfisme genetik	14
2.3 <i>Guanine nucleotide binding protein</i> (G protein)	17
2.3.1 <i>Single Nucleotide Polimorphism</i> (SNP) <i>Guanine Nucleotide Binding Protein subunit β3</i> (GNB3) C825T	19
2.3.2 <i>Single Nucleotide Polimorphism</i> (SNP) <i>Guanine Nucleotide Binding Protein subunit β3</i> (GNB3) C825T dan kardiomiopati peripartum (PPCM)	20
2.4 Gen <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> (ACE)	21
2.4.1 Insersi/delesi (I/D) gen <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> (ACE)	23
2.4.2 Insersi/delesi (I/D) gen <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> (ACE) dan kardiomiopati peripartum (PPCM)	24
2.5 <i>Polymerase Chain Reaction</i> (PCR)	25

2.5.1 Prinsip umum <i>Polymerase Chain Reaction</i> (PCR)	26
2.5.2 Tahapan dari amplifikasi DNA dengan <i>Polymerase Chain Reaction</i> PCR	26
2.6 <i>Restriction Fragment Length Polymorphism</i> (RLFP)	28
2.7 Sekuensing DNA dengan metode Sanger	30
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL	31
3.1 Kerangka konseptual	31
3.2 Penjelasan kerangka konseptual	32
3.3 Hipotesis penelitian	32
BAB 4 METODOLOGI PENELITIAN	34
4.1 Rancangan penelitian	34
4.2 Lokasi dan waktu penelitian	34
4.2.1 Lokasi penelitian	34
4.2.2 Waktu penelitian	35
4.3 Populasi, sampel dan besar sampel penelitian	35
4.3.1 Populasi	35
4.3.2 Sampel	35
4.3.3 Besar sampel	37
4.4 Variabel penelitian	37
4.5 Definisi operasional	38
4.6 Alat dan bahan penelitian	40
4.6.1 Alat untuk pengambilan sampel darah dan pemisahan plasma.....	40
4.6.2 Alat dan bahan yang digunakan untuk ekstraksi DNA	40
4.6.3 Alat dan bahan untuk PCR gen GNB3 dan gen ACE	41
4.6.4 Alat dan bahan untuk elektroforesis	42
4.6.5 Alat dan bahan untuk RLFP gen GNB3	42
4.6.6 Alat dan bahan untuk sekuensing gen GNB3	43
4.6.7 Alat dan bahan untuk ELISA kadar ACE	44
4.7 Prosedur penelitian	44
4.7.1 Tahap pengambilan subyek dan pengumpulan data dasar penelitian ..	44
4.7.2 Tahap pemeriksaan laboratorium	45
4.8 Analisis data	50
4.9 Alur penelitian	51
4.10 Kelaikan etik	52
BAB 5 HASIL PENELITIAN	53
5.1 Karakteristik dasar penelitian	53
5.2 Gambaran <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> (SNP) <i>Guanine Nucleotide</i> <i>Binding Protein</i> subunit β 3 (GNB3) C825T dan insersi/delesi (I/D) gen <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> (ACE).....	55
5.2.1 <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> (SNP) <i>Guanine Nucleotide Binding</i>	

<i>Protein</i> subunit $\beta 3$ (GNB3) C825T.....	55
5.2.2 Insersi/delesi (I/D) gen Angiotensin Converting Enzyme (ACE)	57
5.3 Hubungan antara genotip <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> (SNP) <i>Guanine Nucleotide Binding Protein</i> subunit $\beta 3$ (GNB3) C825T dan insersi/delesi (I/D) gen <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> (ACE) dengan kejadian PPCM	58
5.4 Subanalisis genotip <i>Guanine Nucleotide Binding Protein</i> subunit $\beta 3$ (GNB3) dan gen <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> (ACE) pada kelompok PPCM	60
5.5 Perbandingan kadar ACE pada kelompok PPCM.....	61
BAB 6 PEMBAHASAN	63
6.1 Karakteristik dasar penelitian	63
6.2 Hubungan antara genotip <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> (SNP) <i>Guanine Nucleotide Binding Protein</i> subunit $\beta 3$ (GNB3) C825T dan insersi/delesi (I/D) gen <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> (ACE) dengan kejadian PPCM.....	66
6.3 Subanalisis genotip <i>Guanine Nucleotide Binding Protein</i> subunit $\beta 3$ (GNB3) dan gen <i>Angiotensin Converting Enzyme</i> (ACE) pada kelompok PPCM	68
6.4 Perbandingan kadar ACE pada kelompok PPCM	70
6.5 Keterbatasan penelitian	71
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	73
7.1 Kesimpulan	73
7.2 Saran.....	73
DAFTAR PUSTAKA	75
Lampiran	81

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Angka kematian ibu dan insidensi PPCM di berbagai negara ...	9
Gambar 2.2 Analisis <i>EURObservational Research Programme</i> (EORP) meliputi karakteristik dasar, luaran 6 bulan, dan perbedaan dari tiap regional pada 739 pasien PPCM dari 49 negara	11
Gambar 2.3 Struktur DNA	12
Gambar 2.4 Struktur gen	14
Gambar 2.5 <i>Single Nucleotide Polymorphisms</i> (SNP) yang terjadi dengan adanya perubahan basa pada nuklotida	15
Gambar 2.6 Insersi dan delesi	16
Gambar 2.7 Siklus GTPase oleh G Protein	19
Gambar 2.8 Struktur dan ekspresi <i>splice varian</i> Gβ3s	20
Gambar 2.9 Sistem renin-angiotensin-kinin	22
Gambar 2.10 Lokasi gen ACE pada kromosom 17	23
Gambar 2.11 Struktur gen ACE	24
Gambar 2.12 Tahapan dari amplifikasi DNA dengan PCR	28
Gambar 2.13 Prosedur PCR dan RFLP	29
Gambar 3.1 Bagan kerangka konseptual	31
Gambar 4.1 Skema rancangan penelitian <i>case control</i>	34
Gambar 4.2 Alur penelitian	51
Gambar 5.1 Hasil PCR-RLFP gen GNB3	51
Gambar 5.2 Kromatogram hasil sekuensing dengan metode Sanger gen GNB3	56
Gambar 5.3 Urutan basa nukelotida pada GNB3	57
Gambar 5.4 Hasil PCR gen ACE	58
Gambar 5.5 <i>Boxplot</i> perbandingan kadar ACE Hasil PCR gen ACE	62

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Definisi operasional variabel	38
Tabel 5.1 Karakteristik dasar penelitian	54
Tabel 5.2 Perbandingan genotip GNB3 dan gen ACE pada kelompok PPCM dan kontrol	59
Tabel 5.3 Perbandingan genotip GNB3 dan gen ACE pada kelompok PPCM	61

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Etik Penelitian	81
Lampiran 2. Form <i>Information for Consent</i>	83
Lampiran 3. <i>Informed Consent</i> Penelitian	87
Lampiran 4. <i>Case Report Form</i> (CRF) PPCM	88
Lampiran 5. <i>Manual Kit</i> Ekstraksi DNA	95
Lampiran 6. <i>Manual Kit Labelling</i> Sekuensing DNA	100
Lampiran 7. <i>Manual Kit</i> ELISA Kadar ACE	101
Lampiran 8. Hasil Sekuensing Gen GNB3	108
Lampiran 9. Hasil Analisa <i>Hardy-Weinberg equilibrium</i>	112
Lampiran 10. Kurva Normal ELISA Kadar ACE	114

DAFTAR SINGKATAN

ACE	: <i>Angiotensin Converting Enzyme</i>
AHeFT	: <i>African-American Heart Failure Trial</i>
AKI	: angka kematian ibu
AT ₁ R	: AT ₁ angiotensin reseptor
AT ₂ R	: AT ₂ angiotensin reseptor
cSNP	: <i>coding region Single Nucleotide Polimorphism</i>
DCM	: kardiomiopati dilatasi
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
ddNTPs	: <i>2' - deoxynucleotide triphosphates</i>
dNTPs	: <i>deoxynucleotide triphosphates</i>
EDTA	: <i>Ethylenediamine tetraacetic acid</i>
ESC	: <i>European Society of Cardiology</i>
EORP	: <i>EURObservational Research Programme</i>
GCPR	: <i>G-protein–coupled receptor</i>
GDP	: guanosin difosfat
GNB3	: <i>Guanine Nucleotide Binding Protein subunit β3</i>
GRK	: <i>G protein coupled receptor kinase</i>
GTP	: guanosin trifosfat
G protein	: <i>Heterotrimeric guanine nucleotide binding protein</i>
G β 3	: G protein subunit beta 3
HCM	: kardiomiopati hipertrofik
HFA	: <i>Heart Failure Association</i>
HFrEF	: gagal jantung dan penurunan fraksi ejeksi ventrikel kiri
HWE	: <i>Hardy-Weinberg equilibrium</i>
ICM	: kardiomiopati iskemik
IDCM	: kardiomiopati dilatasi idiopatik
IPAC	: <i>Investigation of Pregnancy Associated Cardiomyopathy</i>
I/D	: insersi/delesi
LV	: ventrikel kiri
LVEF	: fraksi ejeksi ventrikel kiri
LVIDd	: diameter ventrikel kiri saat akhir diastolik
MAPK	: <i>mitogen-activated protein kinase</i>
MgCl ₂	: magnesium klorida
NCBI	: <i>National Center for Biotechnology Information</i>
NYHA	: <i>New York Heart Association</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PIK3	: <i>phosphatidylinositol 3 kinase</i>
PPCM	: kardiomiopati peripartum

RAS : sistem renin-angiotensin
 RLFP : *Restriction Fragment Length Polymorphism*
 RNA : *Ribonucleic Acid*
 SNP : *Single Nucleotide Polimorphism*
 SKDI : Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia
 WHO : *World Health Organization*