

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Definisi Preeklampsia Berat

Definisi Preeklampsia berat adalah peningkatan tekanan darah sekurang – kurangnya 160 mmHg sisistolik atau 110 mmHg diastolik. Alat tensimeter sebaiknya menggunakan tensimeter air raksa, namun apabila tidak tersedia dapat menggunakan tensimeter jarum atau tensimeter otomatis yang sudah divalidasi. Laporan terbaru menunjukkan pengukuran tekanan darah menggunakan alat otomatis sering memberikan hasil yang lebih rendah ⁽¹¹⁾.

Preeklampsia, sebelumnya selalu didefinisikan dengan adanya hipertensi dan proteinuri yang baru terjadi pada kehamilan (new onset hypertension with proteinuria). Meskipun kedua kriteria ini masih menjadi definisi klasik preeklampsia, beberapa wanita lain menunjukkan adanya hipertensi disertai gangguan multisistem lain yang menunjukkan adanya kondisi berat dari preeklampsia meskipun pasien tersebut tidak mengalami proteinuri. Sedangkan, untuk edema tidak lagi dipakai sebagai kriteria diagnostik karena sangat banyak ditemukan pada wanita dengan kehamilan normal ⁽⁵⁾

Hipertensi adalah tekanan darah sekurang-kurangnya 140 mmHg sistolik atau 90 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15

menit menggunakan lengan yang sama. Definisi hipertensi berat adalah peningkatan tekanan darah sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik atau 110 mmHg diastolik.

Rekomendasi pengukuran tekanan darah:

- a. Pemeriksaan dimulai ketika pasien dalam keadaan tenang.
- b. Sebaiknya menggunakan tensimeter air raksa atau yang setara, yang sudah tervalidasi.
- c. Posisi duduk dengan manset sesuai level jantung.
- d. Gunakan ukuran manset yang sesuai.
- e. Gunakan bunyi korotkoffV (hilangnya suara) pada pengukuran tekanan darah diastolik

Beberapa penelitian terbaru menunjukkan rendahnya hubungan antara kuantitas proteinurin terhadap luaran preeklampsia, sehingga kondisi protein urin massif (lebih dari 5 g) telah dieliminasi dari kriteria pemberatan preeklampsia (preeklampsia berat). Proteinuria merupakan penanda objektif, yang menunjukkan adanya kebocoran endotel yang luas, suatu ciri khas preeklampsia. Walaupun begitu, jika tekanan darah meningkat signifikan, berbahaya bagi ibu sekaligus janin jika kenaikan ini diabaikan karena proteinuria belum timbul. Berdasarkan penelitian Chesley, 10% kejang eklampsia terjadi sebelum ditemukan proteinuria ⁽¹¹⁾.

Rekomendasi pemeriksaan protein urin: Proteinuria ditegakkan jika didapatkan secara kuantitatif produksi proteinurin lebih dari 300 mg per 24 jam, namun jika hal ini tidak dapat dilakukan, pemeriksaan dapat

digantikan dengan pemeriksaan semi kuantitatif menggunakan dipstik urin >1+.

2. Teori ASI Eksklusif

Terjadinya peningkatan tekanan sistolik sekurang-kurangnya 30 mmHg atau peningkatan tekanan sistolik 15 mmHg atau adanya tekanan sistolik sekurang-kurangnya 140 mmHg atau tekanan diastolik sekurang-kurangnya 90 mmHg atau lebih dengan kenaikan 20 mmHg atau lebih, ini sudah dapat dibuat sebagai diagnosis preeklampsia ⁽³⁾

Kriteria terbaru sudah tidak mengkategorikan preeklampsia ringan, dikarenakan setiap preeklampsia merupakan kondisi yang berbahaya dan dapat mengakibatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas secara signifikan dalam waktu singkat. Preeklampsia hanya ada dua kriteria yaitu preeklampsia dan preeklampsia berat, dengan kriteria diagnosis sebagai berikut : ⁽³⁾

a. Preeklampsia

Jika hanya didapatkan hipertensi saja, kondisi tersebut tidak dapat disamakan dengan preeklampsia, harus didapatkan gangguan organ spesifik akibat preeklampsia tersebut. Kebanyakan kasus preeklampsia ditegakkan dengan adanya proteinurin, namun jika proteinurin tidak didapatkan, salah satu gejala dan gangguan lain dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis preeklampsia.

Kriteria minimal preeklampsia yaitu:

- 1) Tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg yang terjadi setelah 20 minggu kehamilan pada wanita dengan tekanan darah yang sebelumnya normal
- 2) Proteinuria melebihi 300 mg dalam 24 jam atau tes urin *dipstick* $>+1$.

Jika tidak didapatkan proteinuria, hipertensi dapat diikuti dengan salah satu tanda gejala di bawah ini:

- 1) Gangguan ginjal: kreatinin serum $1,2\text{mg/dL}$ atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya
- 2) Edema paru
- 3) Gangguan liver: peningkatan konsentrasi transaminas 2 kali normal dan atau adanya nyeri epigastrium / region kanan atas abdomen
- 4) Trombositopenia: trombosit $<100.000/\text{microliter}$
- 5) Didapatkan gejala neurologis: nyeri kepala, stroke, dan gangguan penglihatan
- 6) Gangguan pertumbuhan janin yang menjadi tanda gangguan sirkulasi utero placenta: oligohidramnion, *Fetal Growth Restriction* (FGR).⁽¹²⁾

b. Preeklampsia Berat

Beberapa gejala klinis meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada preeklampsia, dan jika gejala tersebut

didapatkan, dikategorikan menjadi kondisi pemberatan preeklampsia atau disebut dengan preeklampsia berat. Kriteria Preeklampsia berat, diagnosis preeklampsia dipenuhi dan jika didapatkan salah satu kondisi klinis dibawah ini:

- 1) Tekanan Darah $\geq 160/100$ mmHg
- 2) Proteinuria : pada pemeriksaan carik celup (dipstrik) $\geq +2$ atau 2,0g/24jam
- 3) Gangguan ginjal: keratin serum 1,2mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya
- 4) Edema paru
- 5) Gangguan liver: peningkatan konsentrasi traminas 2 kali normal dan atau adanya nyeri epigastrium/region kanan atas abdomen
- 6) Trombositopenia: trombosit < 100.000 / microliter
- 7) Didapatkan gejala neurologis :nyeri kepala, stroke, dan gangguan penglihatan
- 8) Gangguan pertumbuhan janin yang menjadi tanda gangguan sirkulasi utero placenta : oligohidramnion, *Fetal Growth Restriction (FGR)*. (12)

3. Patofisiologi Preeklampsia

Meskipun penyebab preeklampsia masih belum diketahui, bukti

manifestasi klinisnya mulai tampak sejak awal kehamilan, berupa perubahan patofisiologi tersamar yang terakumulasi sepanjang kehamilan dan akhirnya menjadi nyata secara klinis. Preeklampsia adalah gangguan multisistem dengan etiologi kompleks yang khusus terjadi selama kehamilan⁽¹²⁾

a. Teori Kelainan Vaskularisasi Plasenta

Pada kehamilan normal, rahim, dan plasenta mendapatkan aliran darah dari cabang – cabang arteri uterina dan arteri varika. Kedua pembuluh darah tersebut menembus myometrium berupa arteri arkuata dan arteri arkuata memberi cabang arteri radialis. Arteri radialis menembus endometrium menjadi arteri basalis dan arteri basalis memberi cabang arteri spinalis

Pada hamil normal, dengan sebab yang belum jelas, terjadi invasi tropoblas kedalam lapisan otot arteri spinalis, yang menimbulkan degenerasi lapisan otot tersebut sehingga terjadi dilatasi arteri spinalis. Invasi tropoblas juga memasuki jaringan sekitar arteri spinalis, sehingga jaringan matriks menjadi gembur dan memudahkan lumen arteri spinalis mengalami distensi dan dilatasi. Distensi dan vasodilatasi lumen arteri spinalis ini memberi dampak penurunan tekanan darah, penurunan resisten vaskuler, dan peningkatan aliran darah pada daerah utero plasenta. Akibatnya, aliran darah ke janin cukup banyak dan perfusi jaringan juga meningkat, sehingga dapat

menjamin pertumbuhan janin dengan baik. Proses ini dinamakan “remodeling arteri spinalis”.

Pada hipertensi kehamilan tidak terjadi invasi sel-sel tropoblas pada lapisan otot arteri spinalis dan jaringan matriks sekitarnya. Lapisan otot arteri spinalis menjadi tetap kaku dan keras sehingga lumen arteri spinalis tidak memungkinkan mengalami distensi dan vasodilatasi. Akibatnya, arteri spinalis relatif mengalami vasokonstriksi dan terjadi kegagalan “*remodeling arteri spinalis*”, sehingga aliran darah utero plasentamenurun, dan perubahan-perubahan yang dapat menjelaskan pathogenesis hipertensi dalam kehamilan selanjutnya.

Diameter rata-rata arteri spinalis pada kehamilan normal adalah 500 mikron, sedangkan pada preeklampsia rata-rata 200 mikron. Pada hamil normal vasodilatasi lumen arteri spinalis dapat meningkatkan 10 kali aliran darah ke uteroplasenta.

- b. Teori Iskemia Plasenta, Radikal Bebas dan Disfungsi Endotel
 - 1) Iskemia plasenta dan pembentukan oksidan / radikal bebas
- Sebagaimana dijelaskan pada teori invasi tropoblas, pada hipertensi dalam kehamilan terjadi kegagalan “*remodeling arteri spinalis*”, dengan akibat plasenta mengalami iskemia. Plasenta yang mengalami iskemia dan hipoksia menghasilkan oksidan atau radikal bebas. Radikal bebas adalah senyawa penerima electron

atau atom / molekul yang mempunyai elektron yang tidak berpasangan. Salah satu oksidan penting yang dihasilkan plasenta iskemia adalah radikal hidroksil yang sangat toksis, khususnya terhadap membransel endotel pembuluh darah. Sebenarnya produksi oksidan pada manusia adalah suatu proses normal, karena oksidan memang dibutuhkan untuk perlindungan tubuh. Adanya radikal hidroksil dalam darah mungkin dahulu mungkin dianggap sebagai bahan toksin yang beredar dalam darah, maka dahulu hipertensi dalam kehamilan disebut "*toksemia*". Radikal hidroksil merusak membransel, yang mengandung banyak asam lemak tidak jenuh menjadi peroksida lemak. Peroksida lemak selain merusak dan protein sel endotel. Produksi oksidan atau radikal bebas dalam tubuh yang bersifat oksis, selalu diimbangi produksi antioksidan.

- 2) Peroksida lemak sebagai oksidan pada hipertensi dalam kehamilan (HDK)

Pada HDK telah terbukti bahwa kadar oksigen, khususnya peroksida lemak meningkat, sedangkan antioksidan, misal Vitamin E pada HDK menurun, sehingga terjadi dominasi kadar oksigen peroksida lemak yang relatif tinggi. Peroksida lemak sebagai oksidan yang sangat toksis ini beredar diseluruh tubuh dalam aliran darah dan akan merusak membran sel endotel. Membran sel endotel lebih mudah mengalami kerusakan oleh

peroksida lemak yang relatif lemak karena letaknya langsung berhubungan dengan aliran darah dan mengandung banyak asam lemak tidak jenuh. Asam lemak tidak jenuh sangat rentan terhadap oksidan radikal hidroksil, yang berubah menjadi peroksida lemak.

3) Disfungsi sel endotel

Akibat sel endotel terpapar peroksida lemak, maka terjadi kerusakan sel endotel, yang kerusakannya dimulai dari membran sel endotel. Kerusakan membran sel endotel mengakibatkan terganggunya fungsi endotel, bahkan rusaknya seluruh struktur sel endotel. Keadaan ini disebut "*disfungsi endotel*".

c. Teori Intoleransi Immunologik antara ibu dan janin

Konsep dari maternal fetal (paternal) mal adaptasi imuno logik menjadi implikasi umum sebagai penyebab preeklampsia. Implantasi fetoplasenta ke permukaan miometrium membutuhkan beberapa elemen yaitu toleransi immunologik antara fetoplasenta dan maternal, pertumbuhan trofoblas yang melakukan invasi kedalam lumen arteri spiralis dan pembentukan sistem pertahananimun. Komponen fetoplasenta yang melakukan invasi ke miometrium melalui arteri spiralis secara immunologik menimbulkan dampak adaptasi dan adaptasi yang sangat penting dalam proses kehamilan. Dampak adaptasi menyebabkan tidak terjadi penolakan hasil konsepsi yang bersifat asing, hal ini disebabkan karena adanya *Human Leukocyte*

Antigen Protein G (HLA-G) berperan penting dalam modulasi sistem imun. HLA-G pada plasenta dapat melindungi trofoblas janin dari lisis oleh sel *Natural Killer* (NK) ibu dan mempermudah invasi sel trofoblas ke jaringan desin dua ibu. Sebaliknya pada plasenta hipertensi dalam kehamilan terjadi penurunan HLA-G yang kemungkinan menyebabkan terjadinya mal-adaptasi.

Mal adaptasi diikuti dengan peningkatan rasio sel T yaitu Thelper1/Thelper2 menyebabkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi. Pada sel Thelper1 menyebabkan peningkatan TNF α dan peningkatan INF γ sedangkan pada Thelper2 menyebabkan peningkatan IL-6 dan penurunan TGF β 1. Peningkatan inflamasi sitokin menyebabkan hipoksia plasenta sehingga hal ini membebaskan zat-zat toksik beredar dalam sirkulasi darah ibu yang menyebabkan terjadinya stress oksidatif. Stress oksidatif bersamaan dengan zat toksik yang beredar dapat merangsang terjadinya kerusakan pada sel pembuluh darah yang disebut disfungsi endotel.

d. Teori Adaptasi Kardiovaskuler

Pada kehamilan normal pembuluh darah refrakter terhadap bahan - bahan vasopressor. Refrakter berarti pembuluh darah tidak peka terhadap rangsangan bahan vasopressor atau dibutuhkan kadar vasopressor lebih tinggi untuk menimbulkan respons vasokonstriksi. Pada kehamilan normal terjadi refrakter pembuluh darah terhadap bahan vasopressor adalah akibat dilindungi oleh adanya sintesis

prostaglandin pada sel endotel pembuluh darah. Hal ini dibuktikan bahwa daya refrakter terhadap bahan vasopressor hilang bila diberi prostaglandin sintesa inhibitor (bahan yang menghambat produksi prostaglandin). Prostaglandin ini dikemudian hari ternyata adalah prostasiklin. Pada hipertensi dalam kehamilan kehilangan daya refrakter terhadap bahan vasokonstriksi dan ternyata terjadi peningkatan kepekaan terhadap bahan - bahan vasopressor. Artinya, daya refrakter pembuluh darah terhadap bahan vasopressor hilang sehingga pembuluh darah menjadi sangat peka terhadap bahan vasopresor.

e. Teori Stimulus Inflamasi

Pada kehamilan normal plasenta juga melepaskan debris tropoblas, sebagai sisa-sisa proses apoptosis dan nekrotik tropoblas, akibat reaksi stress oksidatif. Bahan-bahan ini sebagai bahan asing yang kemudian merangsang timbulnya proses inflamasi. Pada kehamilan normal, jumlah debris tropoblas juga meningkat. Makin banyak sel tropoblas plasenta, misalnya pada plasenta besar pada hamil ganda, maka stress oksidatif sangat meningkat, sehingga jumlah sisa debris tropoblas juga makin meningkat. Keadaan ini menimbulkan beban reaksi inflamasi dalam darah ibu menjadi jauh lebih besar, di banding reaksi inflamasi pada kehamilan normal. Respon inflamasi ini akan mengaktivasi sel endotel dan sel-sel makrofag/granulosit, yang lebih besar pula, sehingga terjadi reaksi

sistemik inflamasi yang menimbulkan gejala-gejala preeklampsia pada ibu.⁽¹²⁾

4. Faktor Predisposisi Kejadian Preeklampsia

a. Faktor risiko yang dapat dinilai pada kunjungan antenatal pertama

Anamnesis:

1) Usia >35 tahun

Usia merupakan bagian dari status reproduksi yang penting. Usia berkaitan dengan peningkatan atau penurunan fungsi tubuh sehingga mempengaruhi status kesehatan. Usia reproduktif sehat yang aman untuk kehamilan dan persalinan adalah 20-35 tahun. Sedangkan usia ibu >35 tahun seiring bertambahnya usia rentan untuk terjadi peningkatan tekanan darah karena terjadi degenerasi. Adanya perubahan patologis, yaitu terjadinya spasme pembuluh darah arteriol menuju organ penting alam tubuh sehingga menimbulkan gangguan metabolisme jaringan, gangguan peredaran darah menuju retroplasenter.^{(12) (13)}

Kategori usia untuk mengetahui hubungan antar usia dengan preeklampsia berat dalam penelitian Imung adalah sebagai berikut :

- a) Usia <20 tahun
- b) Usia 20-35 tahun
- c) Usia >35 tahun

Berdasarkan penelitian dari Dietl, wanita hamil pada usia

lebih dari 40 tahun lebih berisiko mengalami hipertensi, dan preeklampsia banyak terjadi pada ibu hamil umur > 40 tahun. Hasilnya juga menunjukkan bahwa 59,1% preeklampsia terjadi pada nulipara dengan umur >40 tahun. ⁽¹⁴⁾

Duckitt melaporkan peningkatan risiko preeklampsia hampir dua kali lipat pada wanita hamil berusia 40 tahun atau lebih baik pada primipara (RR1,6895% CI1, 23-2,29), maupun multipara (RR1,9695% CI1, 34-2,87). Sedangkan usia muda tidak meningkatkan risiko preeklampsia secara bermakna.

2) Primigravida

Status gravida adalah wanita yang sedang hamil. Status gravida dibagi menjadi 2 kategori : ⁽¹⁵⁾

a) Primigravida adalah wanita yang hamil untuk pertama kalinya,

b) Multigravida adalah wanita yang hamil ke 2 atau lebih.

Preeklampsia banyak dijumpai pada primigravida dari pada multigravida, terutama primigravida usia muda. Primigravida lebih berisiko mengalami preeklampsia dari pada multigravida karena preeklampsia biasanya timbul pada wanita yang pertama kali terpapar virus korion. Hal ini terjadi karena pada wanita tersebut mekanisme imunologik pembentukan *blocking antibody* yang dilakukan oleh HLA-G terhadap antigen plasenta belum terbentuk secara sempurna, sehingga proses implantasi trofoblas

ke jaringan desidual ibu menjadi terganggu. Primigravida juga rentan stress dalam menghadapi persalinan yang menstimulasi tubuh untuk mengeluarkan kortisol. Efek kortisol adalah meningkatkan respon simpatis, sehingga curah jantung dan tekanan darah juga akan meningkat. Nullipara lebih berisiko mengalami preeklampsia dari pada multipara karena preeklampsia biasanya timbul pada wanita yang pertama kali terpapar virus korion. Berdasarkan studi Bdolah, kehamilan nullipara memiliki kadar sFlt1 dan sFlt1/PIGF bersirkulasi lebih tinggi dari pada kehamilan multipara, menunjukkan hubungan dengan ketidak seimbang anangiogenik. Diambil bersama-sama dengan peran patogenik faktor anti-angiogenik pada preeklampsia, nulipara merupakan faktor risiko untuk pengembangan preeklampsia. ⁽¹⁵⁾

3) Multipara dengan riwayat preeklampsia sebelumnya

Riwayat preeklampsia pada kehamilan sebelumnya merupakan faktor risiko utama. Menurut Duckit risiko meningkat hingga 7 kali lipat (RR 7,19 95% CI 5,85 - 8,83). Kehamilan pada wanita dengan riwayat preeklampsia sebelumnya berkaitan dengan tingginya kejadian preeklampsia berat, preeklampsia onset dini, dan dampak perinatal yang buruk.

4) Multipara dengan kehamilan oleh pasangan baru

Kehamilan pertama oleh pasangan yang baru dianggap

sebagai faktor risiko preeklampsia, walaupun bukan nullipara karena risiko meningkat pada wanita yang memiliki paparan rendah terhadap sperma.

- 5) Multipara yang jarak kehamilan sebelumnya 10 tahun atau lebih
Hubungan antara risiko terjadinya dengan interval/jarak

Kehamilan lebih signifikan dibandingkan dengan risiko yang ditimbulkan dari pergantian pasangan seksual. Risiko pada kehamilan kedua atau ketiga secara langsung berhubungan dengan waktu persalinan sebelumnya. Ketika intervalnya lebih dari 10 tahun, maka risiko ibu tersebut mengalami preeklampsia adalah sama dengan ibu yang belum pernah melahirkan. Dibandingkan dengan wanita dengan jarak kehamilan dari 18 hingga 23 bulan, wanita dengan jarak kehamilan lebih lama dari 59 bulan secara signifikan meningkatkan risiko preeklampsia (1,83; 1,72-1,94) dan eklampsia (1,80; 1,38-2,32).

- 6) Kehamilan multipel / kehamilan ganda

Kehamilan ganda meningkatkan risiko preeklampsia sebesar 3 kali lipat. Dengan adanya kehamilan ganda dan hidramnion, menjadi penyebab meningkatnya resiten intramural pada pembuluh darah myometrium, yang dapat berkaitan dengan peninggian tegangan myometrium dan menyebabkan tekanan darah meningkat. Wanita dengan kehamilan kembar berisiko lebih tinggi mengalami preeklampsia hal ini disebabkan oleh

peningkatan massa plasenta dan produksi hormon. ⁽¹⁶⁾

7) IDDM (*Insulin Dependent Diabetes Melitus*)

Menurut Aulia dkk dalam penelitian Nerenberg mengemukakan bahwa wanita hamil dengan diabetes memiliki risiko 90% lebih tinggi dibandingkan mereka yang tidak memiliki diabetes (OR 1.9; 95%CI 1.7-2.1). Diabetes dan preeklampsia adalah dua kondisi umum yang berhubungan dengan kehamilan, keduanya terkait dengan hasil kesehatan ibu dan janin yang buruk. Diabetes dan preeklampsia memiliki faktor risiko yang sama (misalnya, obesitas, sindrom ovarium polikistik, usia ibu lanjut, peningkatan berat badan kehamilan), hiperinsulinemia dikaitkan dengan kedua kondisi. ⁽¹⁷⁾

Diabetes dan preeklampsia memiliki bukti disfungsi vaskular endotel. ⁽¹⁶⁾

8) Hipertensi kronik

Penyakit kronik seperti hipertensi kronik bisa berkembang menjadi preeklampsia berat. Yaitu pada ibu dengan riwayat hipertensi kronik lebih dari 4 tahun. Chappel juga menyimpulkan bahwa ada 7 faktor risiko yang dapat dinilai secara dini sebagai prediktor terjadinya preeklampsia superimposed pada wanita hamil dengan hipertensi kronik. ⁽¹⁸⁾

9) Penyakit Ginjal

Pada wanita hamil, ginjal dipaksa bekerja keras sampai

ketitik dimana ginjal tidak mampu lagi memenuhi kebutuhan yang semakin meningkat. Wanita hamil dengan gagal ginjal kronik memiliki ginjal yang semakin memperburuk status dan fungsinya. Beberapa tanda yang menunjukkan menurunnya fungsi ginjal antara lain adalah hipertensi yang semakin tinggi dan terjadi peningkatan jumlah produk buangan yang sudah disaring oleh ginjal di dalam darah. Ibu hamil yang menderita penyakit ginjal dalam jangka waktu yang lama biasanya juga menderita tekanan darah tinggi. Ibu hamil dengan penyakit ginjal dan tekanan darah tinggi memiliki risiko lebih besar mengalami preeklampsia. ⁽¹⁸⁾

10) Kehamilan dengan inseminasi donor sperma, oosit atau embrio

Kehamilan setelah inseminasi donor sperma, donor oosit atau donor embrio juga dikatakan sebagai faktor risiko. Satu hipotesis yang populer penyebab preeklampsia adalah mal adaptasi imun. Mekanisme dibalik efek protektif dari paparan sperma masih belum diketahui. Data menunjukkan adanya peningkatan frekuensi preeklampsia setelah inseminasi donor sperma dan oosit, frekuensi preeklampsia yang tinggi pada kehamilan remaja, serta makin mengecilnya kemungkinan terjadinya preeklampsia pada wanita hamil dari pasangan yang sama dalam jangka waktu yang lebih lama. Walaupun preeklampsia dipertimbangkan sebagai penyakit pada kehamilan

pertama, frekuensi preeklampsia menurun drastis pada kehamilan berikutnya apabila kehamilan pertama tidak mengalami preeklampsia. Namun, efek protektif dari multiparitas menurun apabila berganti pasangan. ⁽¹⁸⁾

11) Obesitas sebelum hamil ($IMT > 30 \text{ kg/m}^2$)

IMT adalah rumus yang sederhana untuk menentukan status gizi, terutama yang berkaitan dengan kelebihan dan kekurangan berat badan. Rumus menentukan IMT adalah sebagai berikut: ⁽¹⁹⁾

$$IMT = \text{Berat Badan (dalam kg)} / \text{Tinggi Badan}^2 \text{ (dalam meter)}$$

Klasifikasi IMT di Indonesia sudah disesuaikan dengan karakteristik Negara berkembang. Perbedaan karakteristik menjadi penyebab tidak bisa disamaratakan IMT di Negara maju dengan Negara berkembang. Sehingga diambil kesimpulan batasan ambang IMT di Indonesia adalah sebagai berikut :

Tabel 2. Klasifikasi IMT

	Kategori	IMT
Kurus	Kekurangan berat badan tingkat berat	<17,0
	Kekurangan berat badan tingkat ringan	17,0-18,4
Normal		18,5-25,0
Gemuk	Kelebihan berat badan tingkat ringan	25,1-27,0
	Kelebihan berat badan tingkat berat	>27,0

Obesitas adalah kondisi IMT yang masuk kategori gemuk (kelebihan berat badan tingkat berat). Obesitas sebelum hamil dan IMT saat pertama kali ANC merupakan faktor risiko

preeklampsia dan risiko ini semakin besar dengan semakin besarnya IMT pada wanita hamil karena obesitas berhubungan dengan penimbunan lemak yang berisiko munculnya penyakit degeneratif. Obesitas adalah adanya penimbunan lemak yang berlebihan didalam tubuh. Obesitas dapat memicu terjadinya preeklampsia melalui pelepasan sitokin-sitokin inflamasi dari sel jaringan lemak, selanjutnya sitokin menyebabkan inflamasi pada endotel sistemik. Peningkatan IMT sebelum hamil meningkatkan risiko preeklampsia 2,5 kali lipat dan peningkatan IMT selama ANC meningkatkan risiko preeklampsia sebesar 1,5 kali lipat. ⁽¹⁹⁾

Berdasarkan studi Omar risiko preeklampsia pada kehamilan preterm meningkat signifikan sejalan dengan peningkatan obesitas selama kehamilan (RR5.23,95% CI:3.86-7.09, P<0.001).

Berdasarkan penelitian Babah, subyek preeklampsia ditemukan memiliki IMT yang lebih tinggi ($30,04 \pm 6,06 \text{ kg/m}^2$) dibandingkan dengan wanita hamil normal ($28,08 \pm 2,97 \text{ kg/m}^2$). Menggunakan tekanan darah arteri rata-rata sebagai indikator keparahan penyakit, dengan *cut-off* dari 125mmHg ,ditemukan bahwa preeklampsia berat memiliki IMT lebih tinggi ($30,18 \pm 6,49 \text{ kg/m}^2$) dibandingkan dengan wanita dengan bentuk ringan dari penyakit ($29,83 \pm 5,48 \text{ kg/m}^2$) tetapi perbedaan ini tidak signifikan secara statistik (P =0,2131). ⁽¹⁴⁾

Pemeriksaan fisik:

- a. Indeks masa tubuh $>35 \text{ kg/m}^2$
- b. Tekanan darah diastolik $>80 \text{ mmHg}$
- c. Proteinuria (dipstick $>+1$ pada 2 kali pemeriksaan berjarak 6 jam atau secara kuantitatif 300 mg/24 jam)

Faktor lain penyebab preeklampsia :

- a. Pekerjaan ibu

Pekerjaan dapat mempengaruhi terjadinya risiko preeklampsia. Wanita yang bekerja memiliki risiko lebih tinggi mengalami preeklampsia dibandingkan dengan ibu rumah tangga. Pekerjaan dikaitkan dengan adanya aktifitas fisik dan stress yang merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia. Akan tetapi pada kelompok ibu yang tidak bekerja dengan tingkat pendapatan yang rendah mengakibatkan frekuensi ANC berkurang dan kualitas gizi yang rendah. Selain itu

Kelompok buruh/tani biasanya dari kalangan pendidikan rendah yang kurang pengetahuan tentang ANC dan gizi. Studi dari Imaroh menunjukkan bahwa ibu bekerja mempengaruhi faktor risiko kejadian preeklampsia pada ibu hamil dengan risiko 7 kali lebih besar terjadinya preeklampsia. Begitu juga menurut Sukfitrianty bahwa ada hubungan antara status

pekerjaan ibu dengan hipertensi pada wanita hamil dimana ibu hamil yang berstatus bekerja berisiko lebih tinggi sebesar 4 kali menderita hipertensi kehamilan dibandingkan ibu hamil yang tidak bekerja.

b. Pendidikan ibu

Berdasarkan UU No 20 Tahun 2003 pendidikan di Indonesia di bagi menjadi 3 yaitu pendidikan dasar (SD-SMP), pendidikan menengah (SMA), dan pendidikan tinggi (Diploma-Perguruan tinggi). Pendidikan mempengaruhi proses belajar, semakin tinggi pendidikan seseorang semakin mudah untuk menerima informasi. Semakin banyak informasi yang masuk makin banyak pengetahuan tentang kesehatan baik dari orang lain mau pun dari media massa. Sejalan dengan penelitian Astuti berdasar uji chisquare pada variabel pendidikan bernilai $p = 0,002$. Hal ini menunjukkan ada hubungan signifikan antara pendidikan dengan kejadian preeklampsia bahwa ibu yang berpendidikan rendah lebih berisiko 4 kali dibanding ibu yang berpendidikan tinggi.

5. Komplikasi

a. Komplikasi Maternal

1) Eklampsia

Eklampsia merupakan kasus akut pada penderita preeklampsia, yang disertai dengan kejang menyeluruh dan koma, eklampsia selalu didahului dengan preeklampsia. Timbulnya kejang pada perempuan dengan preeklampsia yang tidak disebabkan oleh penyakit lain disebut eklampsia.

2) Sindrom *Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet Count* (HELLP)

Pada preeklampsia sindrom HELLP terjadi karena adanya peningkatan enzim hati dan penurunan trombosit, peningkatan enzim kemungkinan disebabkan nekrosis hemoragik periporta dibagian perifer lobules hepar. Perubahan fungsi dan integritas heparter masuk perlambatan ekskresi bromosulfoftalein dan peningkatan kadar aspartat amniotransferase serum.

3) Ablasi *Retina*

Ablasia retina merupakan keadaan lepasnya retina sensoris dari epitel pigmen retina. Gangguan penglihatan pada wanita dengan preeklampsia juga dapat disebabkan karena ablasia retina dengan kerusakan epitel pigmen retina karena adanya peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah akibat penimbunan cairan yang terjadi pada proses peradangan.

Gangguan pada penglihatan karena perubahan pada retina. Tampak edema retina, spasme setempat atau menyeluruh pada satu atau beberapa arteri. Jarang terjadi perdarahan atau eksudat atau apasme. Retiopati arteri sklerotika pada preeklampsia terlihat bilamana didasari penyakit hipertensi yang menahun. Spasme arteri retina yang nyata menunjukkan adanya preeklampsia berat. Pada preeklampsia pelepasan retina karena edema introkuler merupakan indikasi pengakhiran kehamilan segera. Biasanya retina akan melekat kembali dalam dua hari sampai dua bulan setelah persalinan.

4) Gagal Ginjal

Perubahan pada ginjal disebabkan oleh karena aliran darah ke dalam ginjal menurun, sehingga filtrasi glomerulus berkurang. Kelainan ginjal berhubungan dengan terjadinya proteinuria dan retensi garam serta air. Pada kehamilan normal penyerapan meningkat sesuai dengan kenaikan filtrasi glomerulus. Penurunan filtrasi akibat spasme arterioles ginjal menyebabkan filtrasi natrium menurun yang menyebabkan retensi garam dan juga terjadi retensi air. Filtrasi glomerulus pada preeklampsia dapat menurun 50% dari normal sehingga menyebabkan diuresis turun. Pada keadaan lanjut dapat terjadi oliguria sampai anuria.

5) Edema Paru

Penderita preeklampsia mempunyai risiko besar terjadinya

edema paru disebabkan oleh payah jantung kiri, kerusakan selendotel pada pembuluh darah kapiler paru dan menurunnya dieresis. Kerusakan vaskuler dapat menyebabkan perpindahan protein dan cairan kedalam lobus-lobus paru. Kondisi tersebut diperburuk dengan terapi sulih cairan yang dilakukan selama penanganan preeklampsia dan pencegahan eklampsia .Selain itu, gangguan jantung akibat hipertensi dan kerja ekstra jantung untuk memompa darah kedalam sirkulasi sistemik yang menyempit dapat menyebabkan kongesti paru.

6) Kerusakan Hati

Vasokonstriksi menyebabkan hipoksia sel hati. Sel hati mengalami nekrosis yang di indikasikan oleh adanya enzim hati seperti transaminase aspartat dalam darah. Kerusakan sel endothelial pembuluh darah dalam hati menyebabkan nyeri karena hati membesar dalam kapsul hati. Hal ini dirasakan oleh ibu sebagai nyeri epigastrik / nyeri uluhati.

7) Penyakit Kardiovaskuler

Gangguan berat pada fungsi kardiovaskuler normal lazim terjadi pada preeklampsia atau eklampsia. Gangguan ini berkaitan dengan peningkatan afterload jantung yang disebabkan hipertensi, preload jantung, yang sangat dipengaruhi oleh tidak adanya hipervolemia pada kehamilan akibat penyakit atau justru meningkat secara introgenik akibat infus larutan kristal oid atau

onkotik intravena, dan aktivasi endotel disertai ekstravasi cairan intravakuler ke dalam ekstrasel, dan yang penting ke dalam paru-paru. ⁽¹³⁾

8) Gangguan Saraf

Tekanan darah meningkat pada preeklampsia menimbulkan gangguan sirkulasi darah ke otak dan menyebabkan perdarahan atau edema jaringan otak atau terjadi kekurangan oksigen (hipoksia otak). Manifestasi klinis dari gangguan sirkulasi, hipoksia atau perdarahan otak menimbulkan gejala gangguan saraf diantaranya gejala objektif yaitu kejang (hiperrefleksia) dan koma. Kemungkinan penyakit yang dapat menimbulkan gejala yang sama adalah epilepsi dan gangguan otak karena infeksi, tumor otak, dan perdarahan karena trauma.

b. Komplikasi Neonatal

1) Pertumbuhan Janin Terhambat

Ibu hamil dengan preeklampsia dapat menyebabkan pertumbuhan janin terhambat karena perubahan patologis pada plasenta, sehingga janin berisiko terhadap keterbatasan pertumbuhan.

2) Prematuritas

Preeklampsia memberikan pengaruh buruk pada kesehatan janin yang disebabkan oleh menurunnya perfusi utero plasenta, pada waktu lahir plasenta terlihat lebih kecil dari pada plasenta

yang normal untuk usia kehamilan, premature aging terlihat jelas dengan berbagai daerah sinsitianya pecah, banyak terdapat nekrosis siskemik dan posisi fibrin intervilosa.

3) *Fetal distress*

Preeklampsia dapat menyebabkan kegawatan janin seperti sindroma distress napas. Hal ini dapat terjadi karena vasospasme yang merupakan akibat kegagalan invasi trofoblas ke dalam lapis anatot pembuluh darah sehingga pembuluh darah mengalami kerusakan dan menyebabkan aliran darah dalam plasenta menjadi terhambat dan menimbulkan hipoksia pada janin yang akan menjadikan gawat janin.

6. Pencegahan

Berbagai strategi yang digunakan untuk mencegah atau memodifikasi keparahan preeklampsia antara lain:

a. Antenatal Care (ANC)

Deteksi dini preeklampsia dilakukan dengan berbagai pemeriksaan tanda biologis, biofisik dan biokimia sebelum timbulnya gejala klinis sindrom preeklampsia. Hal ini diupayakan dengan mengidentifikasi kehamilan risiko tinggi dan mencegah pengobatan dalam rangka menurunkan komplikasi penyakit dan kematian melalui modifikasi ANC.

WHO merekomendasikan semua ibu hamil harus melakukan kunjungan ANC minimal 8 kali. Yaitu kunjungan

pertama dilakukan sebelum usia kehamilan 12 minggu dan kunjungan selanjutnya di usia kehamilan 20, 26, 30, 34,36, 38 dan 40 minggu.

Preeklampsia tidak selalu dapat di diagnosis pasti. Jadi berdasarkan sifat alami penyakit ini, baik *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) maupun Kelompok Kerja Nasional *High Blood Pressure Education Programe* menganjurkan kunjungan ANC yang lebih sering, bahkan jika preeklampsia hanya dicurigai. Pemantauan yang lebih ketat memungkinkan lebih cepatnya identifikasi perubahan tekanan darah yang berbahaya, temuan laboratorium yang penting, dan perkembangan tanda dan gejala yang penting. Frekuensi kunjungan ANC bertambah sering pada trimester ketiga, dan hal ini membantu deteksi dini preeklampsia.

b. Manipulasi Diet

1) Suplemantasi Kalsium

WHO merekomendasikan pemberian kalsium rutin sebanyak 1500-2000 mg elemen kalsium perhari, terbagi menjadi 3 dosis (dianjurkan dikonsumsi mengikuti waktu makan). Lama konsumsi adalah semenjak kehamilan 20 minggu hingga akhir kehamilan. Pemberian kalsium dianjurkan untuk ibu hamil terutama

Dengan risiko tinggi untuk terjadinya hipertensi pada

kehamilan dan daerah dengan asupan kalsium yang rendah. Studi dari Khaing juga menyatakan bahwa suplemen kalsium dapat digunakan untuk pencegahan preeklampsia.

2) Suplementasi Vitamin D

Institute of Medicine (IOM) dan ACOG merekomendasikan suplemen vitamin D 600 IU perhari untuk ibu hamil guna mendukung metabolisme tulang ibu dan janin. Dan dosis 1000-2000 IU per hari untuk kasus defisiensi vitamin D. ⁽²⁰⁾

Namun paparan sinar matahari mungkin lebih terkait kuat dengan tingkat vitamin D dibandingkan dengan asupan vitamin Doral. Bentuk aktif vitamin D yang disebut dengan 1,25 dihidrokol ecalsiferol ($1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$) secara langsung mempengaruhi absorpsi kalsium di usus bersama dengan hormon paratiroid bekerja secara sinergis meningkatkan reabsorpsi kalsium dari tulang.

25(OH)D pertama dihidroksilasi di hati. Metabolit yang dihasilkan, 25(OH)D , sangat stabil dan karena itu paling sering digunakan untuk mengukur status vitamin D. Hidroksilasi kedua ke bentuk aktif $1,25\text{(OH)D}$ kebanyakan terjadi di ginjal dalam proses yang diatur secara ketat oleh kalsium, fosfor dan kadar hormon paratiroid. Setelah hidroksilasi kedua, $1,25\text{(OH)D}$ berikatan dengan vitamin

DR eceptor (VDR). VDR adalah faktor transkripsi yang produknya terlibat dalam beragam aktivitas termasuk metabolisme tulang, pertumbuhan sel dan diferensiasi, metabolisme glukosa dan fungsi kekebalan tubuh. Enzim yang bertanggung jawab untuk aktivasi vitamin D (1 α hydroxyase) dan reseptornya telah ditemukan di jaringan perifer seperti plasenta yang menunjukkan peran yang lebih jauh menjangkau vitamin D dari pada metabolisme tulang saja. Menurut Achkar pemberian vitamin D sejak awal kehamilan bisa mengurangi risiko preeklampsia. Begitu juga menurut Bodnar defisiensi vitamin D meningkatkan risiko preeklampsia.

Faktor imunologik diduga berperan terhadap kejadian hipertensi dalam kehamilan. Pada preeklampsia plasenta menunjukkan responin inflamasi yang kuat dan terjadinya peningkatan dalam aktivitas sistem imunologi. Hal ini menyatakan bahwa sistem imunomodulasi vitamin D secara potensial memberikan manfaat terhadap implantasi plasenta selama kehamilan. Kecukupan akan pemenuhan kebutuhan vitamin D memberikan efek imunomodulasi dan regulasi tekanan darah. ⁽²⁰⁾

Sinar matahari merupakan sumber utama vitamin D yang paling baik. Sinar UVB yang berasal dari matahari

diserap oleh kulit dan kemudian mengubah 7-dehidro kolesterol dikulit menjadi previtamin D₃ yang selanjutnya secara spontan dikonversikan menjadi vitamin D₃ (kolekalsiferol). Vitamin D ini mengalami hidrolisis, hidrolisis yang pertama terjadi dalam hati dalam bentuk 25(OH) D selanjutnya hidrolisis yang kedua terjadi di dalam dandiluar ginjal dalam bentuk 1,25(OH)₂D.

Paparan sinar matahari sebesar satusatuan Minimal Erythemal Dose (MED) yaitu mulai munculnya kemerahan yang ringan di kulit, sudah dapat meningkatkan konsentrasi vitamin D yang setara dengan suplementasi 10.000–20.000IU. Intensitas UVB sinar matahari adalah rendah pada pukul 07.00 pagi, meningkat pada jam-jam berikutnya sampai dengan pukul 11.00; setelah pukul 11.00 intensitas ini relatif stabil dan tinggi sampai dengan pukul 14.00 untuk kemudian menurun, dan pada pukul 16.00 mencapai intensitas yang sama dengan pada pukul 07.00. Penelitian oleh Holick melaporkan bahwa waktu pajanan yang dibutuhkan pada intensitas 1 MED/jam adalah $\frac{1}{4} \times 60$ menit atau sama dengan 15 menit.

Jika intensitas pajanan adalah 2 MED/jam, maka lama pemajanan lebih singkat. Intensitas ultraviolet puncaknya pada pukul 11.00–13.00 selama 1–2 MED/jam.

Paparan sinar matahari di muka dan lengan selama 25 menit pada pukul 09.00 atau pukul 11.00–13.00 selama 15 menit sudah meningkatkan konsentrasi vitamin D sebesar 2700 IU tiap kali pemaparan. Sebaiknya untuk mencegah defisiensi vitamin D dapat dilakukan dengan terpapar sinar matahari 15–30 menit selama 2–3 kali/minggu atau 2 jam/minggu.

c. Antioksidan

Terdapat data empiris bahwa ketidakseimbangan antara aktivitas oksidan dan antioksidan mungkin memiliki peran penting dalam pathogenesis preeklampsia. Dua antioksidan alamiah yaitu vitamin C dan vitamin E dapat menurunkan oksidan tersebut. Suplementasi diet diajukan sebagai metode untuk memperbaiki kemampuan oksidatif perempuan yang berisiko mengalami preeklampsia.

d. Agen Antitrombotik (aspirin dosis rendah)

Dengan aspirin dosis rendah yaitu dalam dosis oral 50 hingga 150 mg/hari, aspirin secara efektif menghambat biosintesis A₂ dalam trombosit dengan efek minimal pada produksi prostaglandin vaskuler. penelitian *Paris Collaborative Group* untuk perempuan yang mendapatkan aspirin, risiko relatif preeklampsia menurun secara bermakna sebesar 10% untuk terjadinya preeklampsia.

7. Penatalaksanaan

a. Penatalaksanaan preeklampsia

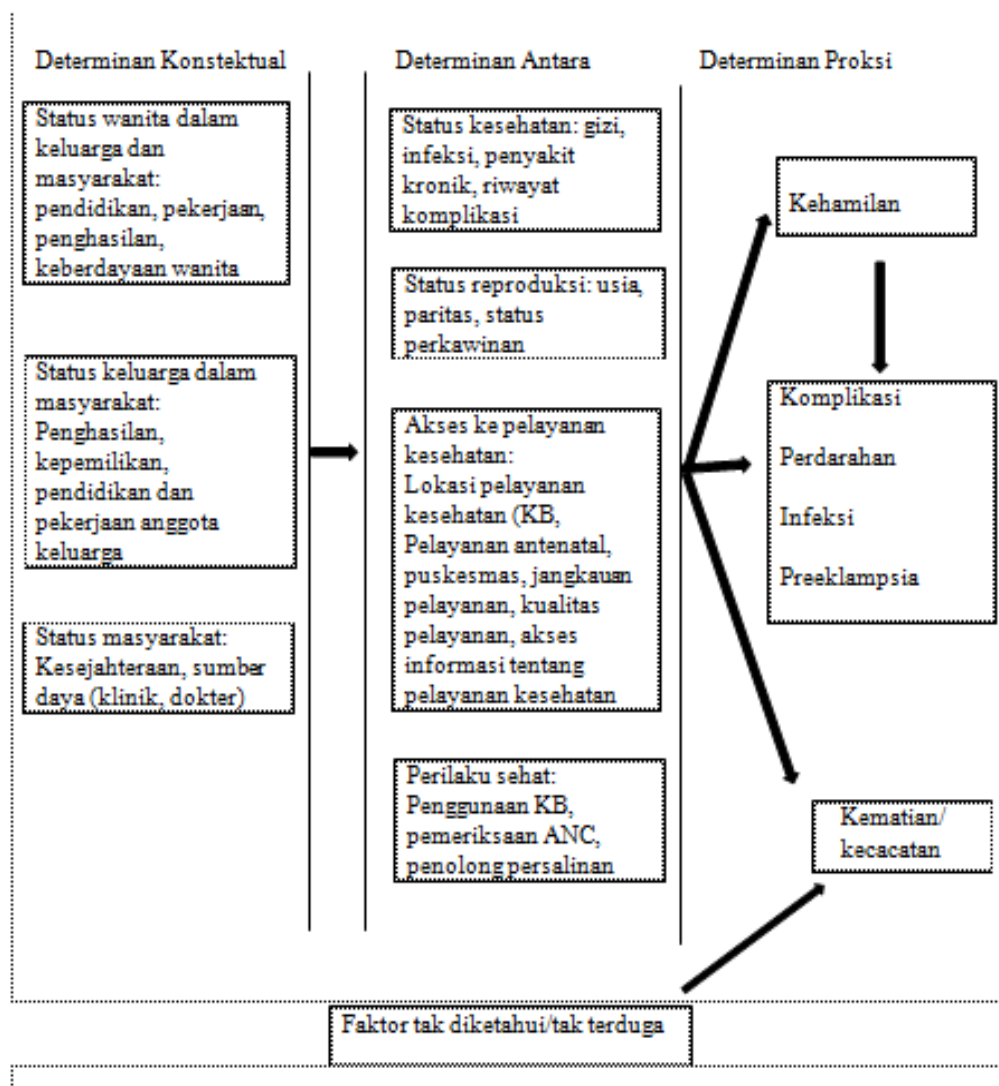
- 1) Monitor tekanan darah 2x sehari dan cek protein urin rutin
- 2) Pemeriksaan laboratorium darah (Hb, Hct, AT, ureum, kreatinin, SGOT, SGPT) dan urin rutin
- 3) Monitor kondisi janin
- 4) Rencana terminasi kehamilan pada usia 37 minggu. Atau usia <37 minggu bila kondisi janin memburuk, atau sudah masuk dalam persalinan / ketuban pecah dini (KPD).

b. Penatalaksanaan preeklampsia berat

- 1) Stabilisasi pasien dan rujuk ke pusat pelayanan lebih tinggi
- 2) Prinsip manajemen preeklampsia berat:
 - a) Monitor tekanan darah, albuminurin, kondisi janin, dan pemeriksaan laboratorium
 - b) Mulai pemberian antihipertensi
 - c) Pemberian antihipertensi pilihan pertama adalah nifedipin (*oral short acting*), hidralazine dan labetalol parenteral. Alternatif pemberian antihipertensi yang lain adalah nitogliserin, metildopa, labetalol
 - d) Mulai pemberian MgSO₄ (jika gejala seperti nyeri kepala, nyeri uluhati, pandangan kabur). *Loading dose* beri 4 gram MgSO₄ melalui vena dalam 15-20 menit. Dosis rumatan beri MgSO₄ 1 gram/jam melalui vena dengan infus berlanjut.

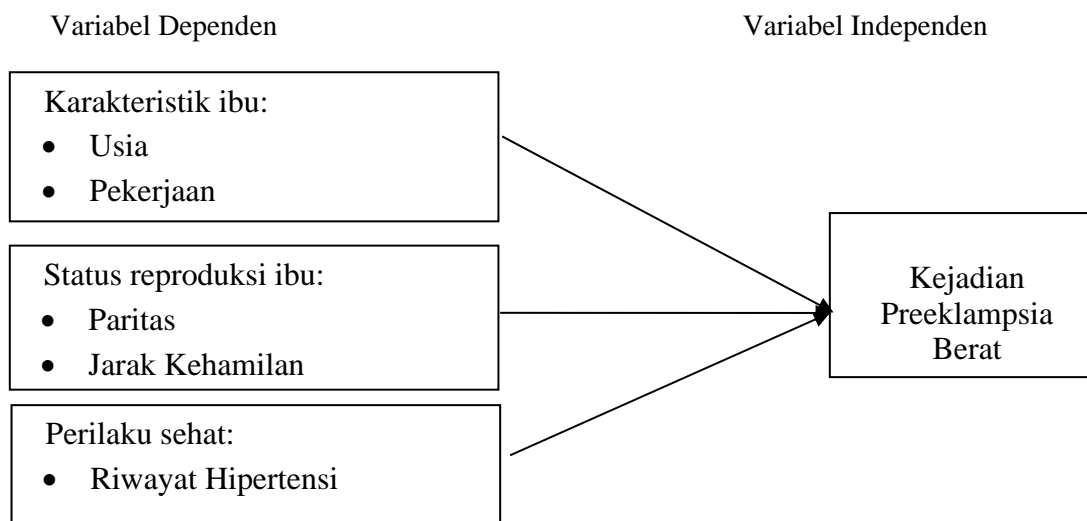
- e) Rencana terminasi pada usia kehamilan 34-37 minggu. Atau usia kehamilan <34 minggu bila terjadi kejang, kondisi bayi memburuk, edema paru, gagal ginjal akut. (12)

B. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori berdasarkan McCarthy dan Maine

C. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep Penelitian Determinan kejadian Preeklampsia Berat Pada Ibu Hamil

D. Hipotesis

1. Ada hubungan karakteristik ibu (usia dan pekerjaan) dengan kejadian preeklampsia berat di RSUD Umbu Rara Meha Waingapu Kabupaten Sumba Timur.
2. Ada hubungan status reproduksi (paritas dan jarak kehamilan) dengan kejadian preeklampsia berat di RSUD Umbu Rara Meha Waingapu Kabupaten Sumba Timur.
3. Ada hubungan perilaku sehat (riwayat hipertensi) dengan kejadian preeklampsia berat di RSUD Umbu Rara Meha Waingapu Kabupaten Sumba Timur.