

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Telaah Pustaka**

##### 1. Preeklampsia

###### a. Definisi

Preeklampsia merupakan kondisi spesifik pada kehamilan yang ditandai dengan adanya disfungsi plasenta dan respon maternal terhadap adanya inflamasi sistemik dengan aktivasi endotel dan koagulasi. Diagnosis preeklampsia ditegakkan berdasarkan adanya hipertensi spesifik yang disebabkan kehamilan disertai dengan gangguan sistem organ lainnya pada usia kehamilan diatas 20 minggu. Preeklampsia sebelumnya selalu didefinisikan dengan adanya hipertensi dan proteinuria yang baru terjadi pada kehamilan (*new onset hypertension with proteinuria*). Meskipun kedua kriteria ini masih menjadi definisi klasik preeklampsia, beberapa wanita lain menunjukkan adanya kondisi berat dari preeklampsia meskipun pasien tersebut tidak mengalami proteinuria. Sedangkan, untuk edema tidak lagi dipakai sebagai kriteria diagnostik karena sangat banyak ditemukan pada wanita dengan kehamilan normal.<sup>16</sup>

###### b. Klasifikasi

Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia Himpunan Kedokteran Feto Maternal membagi 2 klasifikasi preeklampsia yaitu<sup>16</sup>

## 1) Preeklampsia

### a) Kriteria Preeklampsia

- (1) Hipertensi : tekanan darah sekurang-kurangnya 140 mmHg sistolik atau 90 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama
- (2) Protein urin : protein urin melebihi 300 mg dalam 24 jam atau tes urin dipstik > positif 1

Jika tidak didapatkan protein urin, hipertensi dapat diikuti salah satu dibawah ini:

- (1) Trombositopenia : trombosit <100.000/mikroliter
- (2) Gangguan ginjal : kreatinin serum >1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya
- (3) Gangguan liver : peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik/region kanan atas abdomen
- (4) Edema paru
- (5) Didapatkan gejala neurologis : stroke, nyeri kepala, gangguan visus
- (6) Gangguan pertumbuhan janin yang menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta : *Oligohidramnion*, *Fetal Growth Restriction* (FGR) atau didapatkan adanya *absent or reserved end diastolic velocity* (ARDV)

## 2) Preeklampsia Berat

a) Kriteria Preeklampsia Berat (diagnosis preeklampsia dipenuhi dan jika didapatkan salah satu kondisi klini dibawah ini)

(1) Hipertensi : Tekanan darah sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik atau 110 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama

(2) Trombositopenia : trombosit <100.000/ mikroliter

(3) Gangguan ginjal : kreatinin serum >1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya

(4) Gangguan liver : peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik/ regio kanan atas abdomen

(5) Edema paru

(6) Didapatkan gejala neurologis : stroke stroke, nyeri kepala, gangguan visus

(7) Gangguan pertumbuhan janin yang menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta : Oligohidramnion, *Fetal Growth Restriction* (FGR) atau didapatkan adanya *absent or reserved end diastolic velocity* (ARDV)

Beberapa penelitian terbaru menunjukkan rendahnya hubungan antara kuantitas protein urin terhadap luaran preeklampsia,

sehingga kondisi protein urin massif (lebih dari 5 g) telah dieleminasi dari kriteria preeklampsia berat. Kriteria terbaru tidak lagi mengkategorikan lagi preeklampsia ringan, dikarenakan setiap preeklampsia merupakan kondisi yang berbahaya dan dapat mengakibatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas secara signifikan dalam waktu singkat.<sup>16</sup>

c. Patofisiologi

Penyebab hipertensi dalam kehamilan hingga kini belum diketahui dengan jelas. Teori-teori yang sekarang banyak dianut antara lain<sup>4</sup>

1) Teori kelainan vaskularisasi plasenta

Pada kehamilan normal, rahim dan plasenta mendapat aliran darah dari cabang-cabang arteri uterine dan arteri ovarika. Kedua pembuluh darah tersebut menembus miometrium berupa arteri arkuata memberi cabang arteri radialis. Arteria radialis menembus endometrium menjadi arteri basalis dan arteri basalis memberi cabang arteria spiralis.

Pada hamil normal dengan sebab yang belum jelas, terjadi invasi trofoblas ke dalam lapisan otot arteria spiralis yang menimbulkan degenerasi lapisan otot tersebut sehingga terjadi dilatasi arteri spiralis. Invasi trofoblas juga memasuki jaringan sekitar arteri spiralis, sehingga jaringan matriks menjadi gembur dan memudahkan lumen arteri spiralis mengalami distensi dan dilatasi.

Distensi dan vasodilatasi lumen arteri spiralis ini memberi dampak penurunan tekanan darah, penurunan resistensi vaskular 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.

Pada hipertensi kehamilan tidak terjadi invasi sel-sel trofoblas pada lapisan otot arteri spiralis dan jaringan matriks sekitarnya. Lapisan otot arteri spiralis menjadi tetap kaku dan keras sehingga lumen arteri spiralis tidak memungkinkan mengalami distensi dan vasodilatasi. Akibatnya arteri spiralis relatif mengalami vasokonstriksi dan terjadi kegagalan "*remodeling arteri spiralis*", sehingga aliran darah uteroplacenta menurun, dan terjadilah hipoksia dan iskemia plasenta. Dampak iskemia plasenta akan menimbulkan perubahan-perubahan yang dapat menjelaskan pathogenesis HDK (Hipertensi dalam kehamilan) selanjutnya.

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

## 2) Teori iskemia plasenta, radikal bebas, dan disfungsi endotel

### a) Iskemia plasenta dan pembentukan oksidan/radikal bebas

Sebagaimana dijelaskan pada teori invasi trofoblas, pada hipertensi dalam kehamilan terjadi kegagalan “*remodeling arteri spiralis*” dengan akibat plasenta mengalami iskemia.

Plasenta yang mengalami iskemia dan hipoksia akan menghasilkan oksidan (disebut juga radikal bebas). Oksidan atau radikal bebas adalah senyawa penerima elektron 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 membran sel 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 dianggap sebagai bahan toksin yang beredar dalam darah, maka dulu hipertensi dalam kehamilan disebut “*toxaemia*”. Radikal hidroksil akan merusak membran sel yang mengandung banyak asam lemak selain akan merusak membran sel, juga akan merusak nukleus dan protein sel endotel. Produksi oksidan (radikal bebas) dalam tubuh yang bersifat toksis selalu diimbangi dengan produksi antioksidan.

- b) Peroksida lemak sebagai oksidan pada hipertensi dalam kehamilan

Pada hipertensi dalam kehamilan telah terbukti bahwa kadar oksidan, khususnya peroksida lemak meningkat, sedangkan antioksidan misal vitamin E pada hipertensi dalam kehamilan menurun, sehingga terjadi dominasi kadar oksidan peroksida lemak yang relatif tinggi. Peroksida lemak sebagai oksidan/radikal bebas yang sangat toksis ini akan beredar di seluruh tubuh dalam aliran darah dan akan merusak membran sel endotel. Membran sel endotel lebih mudah mengalami kerusakan oleh peroksida 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 akan berubah menjadi peroksida lemak.

- c) Disfungsi sel endotel

Akibat sel endotel terpapar peroksida lemak, maka terjadi kerusakan sel endotel yang kerusakannya dimulai dari membran sel endotel. Kerusakan membrane sel endotel mengakibatkan terganggunya fungsi endotel, bahkan rusaknya seluruh struktur sel endotel. Keadaan ini disebut disfungsi endotel (*endothelial dysfunction*). Pada waktu terjadi

kerusakan sel endotel yang mengakibatkan disfungsi sel endotel yang mengakibatkan disfungsi sel endotel, maka akan terjadi :

- (1) Gangguan metabolisme prostaglandin, karena salah satu fungsi sel endotel adalah memproduksi prostaglandin yaitu menurunkan produksi prostasiklin (PGE<sub>2</sub>) : suatu vasodilator kuat
  - (2) Agregasi sel-sel trombosit pada daerah endotel yang mengalami kerusakan. Agregasi trombosit memproduksi tromboksan (TXA<sub>2</sub>) suatu vasokonstriktor kuat. Dalam keadaan normal perbandingan kadar prostasiklin/tromboksan lebih tinggi dari kadar prostasiklin sehingga terjadi vasokonstriksi dengan terjadi kenaikan tekanan darah
  - (3) Perubahan khas pada sel endotel kapilar glomerulus
  - (4) Peningkatan permeabilitas kapilar
  - (5) Peningkatan produksi bahan-bahan vasopressor, yaitu endotelin. Kadar NO (vasodilator) menurun, sedangkan endotelin (vasokonstriktor) meningkat
  - (6) Peningkatan faktor koagulasi
- 3) Teori intoleransi imunologik antara ibu dan janin

Dugaan bahwa faktor imunologik berperan terhadap terjadinya hipertensi dalam kehamilan terbukti dengan fakta sebagai berikut:

- (1) Primigravida mempunyai faktor risiko lebih besar terjadinya hipertensi dalam kehamilan jika dibandingkan dengan multigravida
- (2) Ibu multipara yang kemudian menikah lagi mempunyai risiko lebih besar terjadinya hipertensi dalam kehamilan jika dibandingkan dengan suami yang sebelumnya
- (3) Seks oral mempunyai risiko lebih rendah terjadinya hipertensi dalam kehamilan. Lamanya periode hubungan seks sampai saat kehamilan ialah makin lama periode ini, makin kecil terjadinya hipertensi dalam kehamilan

Pada perempuan hamil normal, respons imun tidak menolak adanya “hasil konsepsi” yang bersifat asing. Hal ini disebabkan adanya *human leukocyte antigen protein G* (HLA-G), pada plasenta dapat melindungi trofoblas janin dari lisis oleh sel *Natural Killer* (NK) ibu. Selain itu, adanya HLA-G akan mempermudah invasi sel trofoblas ke dalam jaringan desidua ibu. Jadi HLA-G merupakan prakondisi untuk terjadinya invasi trofoblas ke dalam jaringan desidua ibu, disamping untuk menghadapi sel *Natural Killer*. Pada plasenta hipertensi dalam kehamilan, terjadi penurunan ekspresi HLA-G. Berkurangnya HLA-G di desidua daerah plasenta, menghambat invasi trofoblas ke dalam desidua. Invasi trofoblas sangat penting agar jaringan desidua menjadi lunak, dan gembur sehingga memudahkan

terjadinya dilatasi arteri spiralis. HLA-G juga merangsang produksi sitikon, sehingga memudahkan terjadinya reaksi inflamasi. Kemungkinan terjadi *immune-maladaption* pada preeklampsia. Pada awal trimester kedua kehamilan perempuan yang mempunyai kecenderungan terjadi preeklampsia, ternyata mempunyai proporsi Helper Sel yang lebih rendah dibanding pada normotensif.

#### 4) Teori adaptasi kardiovaskular

Pada hamil normal, pembuluh darah refrakter terhadap bahan-bahan vasopressor. Refrakter, berarti pembuluh darah tidak peka terhadap rangsangan bahan vasopresor atau dibutuhkan kadar vasopresor yang lebih tinggi untuk menimbulkan respons vasokonstriksi. Pada kehamilan normal terjadinya refrakter pembuluh darah terhadap bahan vasopresor adalah akibat dilindungi oleh adanya sintesis prostaglandin pada sel endotel pembuluh darah. Hal ini dibuktikan bahwa daya refrakter terhadap bahan vasopresor akan hilang bila diberi prostaglandin sintesa inhibitor (bahan yang menghambat produksi prostaglandin). Prostaglandin ini di kemudian hari ternyata adalah prostasiklin.

Pada hipertensi dalam kehamilan kehilangan daya refrakter terhadap bahan-bahan vasokonstriktor, dan ternyata terjadi peningkatan kepekaan terhadap bahan-bahan vasoprosesor. Artinya, daya refrakter pembuluh darah terhadap bahan

vasoprosesor hilang sehingga pembuluh darah menjadi sangat peka terhadap vasoprosesor. Banyak peneliti telah membuktikan bahwa peningkatan kepekaan terhadap bahan-bahan vasoprosesor pada hipertensi dalam kehamilan sudah terjadi pada trimester I. Peningkatan kepekaan pada kehamilan yang akan menjadi hipertensi dalam kehamilan, sudah dapat ditemukan pada kehamilan 20 minggu. Fakta ini dapat dipakai sebagai prediksi akan terjadinya hipertensi dalam kehamilan.

#### 5) Teori inflamasi

Teori ini berdasarkan fakta bahwa lepasnya debris trofoblas di dalam sirkulasi darah merupakan rangsangan utama terjadinya proses inflamasi. Pada kehamilan normal plasenta juga melepaskan debris trofoblas, sebagai sisa-sisa proses apoptosis dan nekrotik trofoblas, akibat reaksi stress oksidatif. Bahan-bahan ini sebagai bahan asing yang kemudian merangsang timbulnya proses inflamasi. Pada kehamilan normal, jumlah debris trofoblas masih dalam batas wajar, sehingga reaksi inflamsi juga masih dalam batas normal. Berbeda dengan proses apoptosis pada preeklampsia, dimana pada preeklampsia terjadi peningkatan stress oksidatif, sehingga produksi debris apoptosis dan nekrotik trofobas juga meningkat. Makin banyak sel trofoblas placenta, misalnya pada plasenta besar, pada hamil ganda, maka reaksi stress oksidatif akan sangat meningkat, sehingga jumlah sisa

debris trofoblas juga makin meningkat. Keadaan ini menimbulkan beban reaksi inflamasi dalam darah ibu menjadi jauh lebih besar, dibanding reaksi inflamasi pada kehamilan normal. Respons 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. Disfungsi endotel pada preeklampsia akibat produksi debris trofoblas plasenta berlebihan tersebut di atas, mengakibatkan “aktivitas leukosit yang sangat tinggi” pada sirkulasi ibu. peristiwa ini oleh Redman disebut sebagai “kekacauan adaptasi pada dari proses inflamasi intravaskular pada kehamilan” yang biasanya berlangsung normal dan menyeluruh.

6) Teori defisiensi gizi (teori diet)

Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa kekurangan defisiensi gizi berperan dalam terjadinya hipertensi dalam kehamilan. Penelitian yang penting yang pernah dilakukan di Inggris ialah penelitian tentang pengaruh diet pada preeklampsia beberapa waktu sebelum pecahnya Perang Dunia II. Suasana serba sulit mendapat gizi yang cukup dalam persiapan perang menimbulkan kenaikan insiden hipertensi dalam kehamilan. Penelitian terakhir membuktikan bahwa konsumsi minyak ikan termasuk minyak hati halibut, dapat mengurangi resiko preeklampsia. Minyak ikan mengandung banyak asam lemak tidak

jenuh yang dapat menghambat produksi tromboksan, menghambat aktivasi trombosit, dan mencegah vasokonstriksi pembuluh darah. Beberapa peneliti telah mencoba melakukan uji klinik untuk memakai konsumsi minyak ikan atau bahan yang mengandung asam lemak tak jenuh dalam mencegah preeklampsia. Hasil sementara menunjukkan bahwa penelitian ini berhasil baik dan mungkin dapat dipakai sebagai alternatif pemberian aspirin. Beberapa peneliti juga menganggap bahwa defisiensi kalsium pada diet perempuan hamil mengakibatkan risiko terjadinya preeklampsia/eklampsia. Penelitian di Negara Equador Andes dengan metode uji klinik, ganda tersamar, dengan membandingkan pemberian kalsium dan placebo. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ibu hamil yang diberi suplemen kalsium cukup, kasus yang mengalami preeklampsia adalah 14% sedang yang diberi glukosa 17%.

#### 7) Teori genetik

Ada faktor keturunan dan familial dengan model gen tunggal. Genotipe ibu lebih menentukan terjadinya hipertensi dalam kehamilan secara familial jika dibandingkan dengan genotipe janin. Telah terbukti bahwa pada ibu yang mengalami preeklampsia 26% anak perempuannya akan mengalami preeklampsia pula, sedangkan hanya 8% anak menantu mengalami preeklampsia.

## Perubahan Sistem dan Organ pada Preeklampsia<sup>4</sup>

### 1) Kardiovaskular

Perubahan kardiovaskular disebabkan oleh peningkatan *cardiac afterload* akibat hipertensi dan penurunan *cardiac preload* akibat hypervolemia.

### 2) Hematologi

Perubahan hematologik disebabkan oleh hipervolemia akibat vasopasme, hipoalbuminemia hemolisis mikroangiopatik akibat spasme arteriole dan hemolisis akibat kerusakan endotel arteriole. Perubahan tersebut dapat berupa peningkatan hematokrit akibat hipovolemia, peningkatan viskositas darah, trombositopenia, dan gejala hemolisis mikroangiopatik. Disebut trombositopenia bila trombosit  $<100.000$  sel/ml. hemolisis dapat menimbulkan destruksi eritrosit.

### 3) Ginjal

#### (1) Proteinuria

(a) Sebelum hipertensi, umumnya merupakan gejala penyakit ginjal

(b) Tanpa hipertensi, maka dapat dipertimbangkan sebagai penyulit kehamilan

(c) Tanpa kenaikan tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmHg, umumnya ditemukan pada ISK atau anemia. Jarang ditemukan proteinuria pada tekanan diastolik  $< 90$  mmHg.

(d) Proteinuria merupakan syarat untuk diagnosis preeklampsia, tetapi proteinuria umumnya timbul jauh pada akhir kehamilan, sehingga sering dijumpai preeklampsia tanpa proteinuria karena janin sudah lahir lebih dulu.

(2) Asam urat serum

Umumnya meningkat  $\geq 5$  mg/cc. Hal ini disebabkan oleh hipovolemia, yang menimbulkan menurunnya aliran darah ginjal dan mengakibatkan menurunnya filtrasi glomerulus, sehingga menurunnya sekresi asam urat dapat terjadi juga akibat iskemia jaringan

(3) Kreatinin

Kadar kreatinin plasma pada preeklampsia meningkat. Hal ini disebabkan oleh hipovolemia, maka aliran darah ginjal menurun, mengakibatkan menurunnya filtrasi glomerulus, sehingga menurunnya sekresi kreatinin disertai peningkatan kreatinin plasma. Dapat mencapai kadar kreatinin plasma  $\geq 1$  mg/cc dan biasanya terjadi pada preeklampsia berat dengan peyulit ginjal

(4) Oliguria dan anuria

Oliguria dan anuria terjadi karena hipovolemia sehingga aliran darah ginjal menurun yang mengakibatkan produksi urin menurun (oliguria), bahkan dapat terjadi anuria. Berat

ringannya oliguria menggambarkan berat ringannya hipovolemia. Hal ini berarti menggambarkan pula berat ringannya preeklampsia.

#### 4) Sistem saraf

- (a) Nyeri kepala disebabkan hiperfusi otak, sehingga menimbulkan vasogenik edema.
- (b) Akibat spasme arteri retina dan edema retina dapat terjadi gangguan visus.
- (c) Hiperrefleksi
- (d) Dapat timbul kejang eklamptik
- (e) Perdarahan intrakranial

#### 5) Hati

Dasar perubahan hepar adalah vasopasme, iskemia, dan perdarahan. Bila terjadi perdarahan pada sel periportal lobus perifer, akan terjadi nekrosis sel hepar dan peningkatan enzim hepar. Perdarahan ini dapat meluas hingga dibawah kapsula hepar dan disebut subkapsular hematoma. Hal ini dapat menimbulkan nyeri di daerah epigastrium dan dapat menimbulkan rasa nyeri di daerah epigastrium dan dapat menimbulkan rupture hepar, sehingga perlu pembedahan.

#### d. Faktor Risiko Preeklampsia

##### 1) Usia ibu

Umur individu terhitung mulai dari saat dilahirkan hingga waktu umur tersebut dihitung. Usia reproduksi yang ideal adalah 20 – 35 tahun. Usia ibu hamil berhubungan erat dengan alat-alat reproduksi wanita. Ibu hamil yang berusia <20 tahun dan >35 tahun dapat beresiko mengalami anemia. Hal ini karena pada usia <20 tahun secara biologis dan emosi ibu hamil belum stabil sehingga kurang memperhatikan pemenuhan kebutuhan zat gizi bagi dirinya selama kehamilan. Disisi lain, ibu hamil yang berusia >35 tahun daya tahan tubuhnya semakin menurun dan rentan terhadap penyakit.<sup>17</sup> Penelitian lain menyebutkan usia ibu >35 tahun memperparah risiko preeklampsia. Ibu hamil yang berusia 35 tahun atau lebih mengalami perubahan pada alat-alat kandungan dan jalan lahir tidak lentur lagi.<sup>18</sup> Studi lain bahwa usia ibu yang lebih tua yaitu  $\geq 30$  tahun beresiko terhadap kejadian preeklampsia.<sup>11</sup> Menurut Chapman usia ibu >35 tahun dan <20 tahun memperparah resiko terjadinya preeklampsia. Usia yang lebih tua dikaitkan dengan adanya hipertensi, diabetes melitus, maupun penyakit kardivaskuler yang dapat memperburuk kondisi preeklampsia.<sup>18</sup>

## 2) Status Gravida

Gravida adalah wanita yang sedang hamil. Primigravida adalah wanita yang hamil untuk pertama kali. Pada umumnya preeklampsia diperkirakan sebagai penyakit pada kehamilan

pertama karena preeklampsia biasanya timbul pada pertama kali terpapar virus korion. Hal ini terjadi karena pada wanita tersebut mekanisme imunologik pemebentukan *blocking antibody* yang dilakukan oleh HLA-G terhadap antigen plasma belum terbentuk sempurna sehingga proses implantasi trofoblas ke jaringan desidua ibu menjadi terganggu. Primigravida mempunyai faktor risiko lebih besar terjadinya preeklampsia jika dibandingkan dengan multigravida.<sup>4</sup> Penelitian lain menyebutkan nulipara lebih berisiko terhadap preeklampsia dengan OR 2,04.<sup>11</sup>

### 3) Riwayat penyakit terdahulu

#### (a) Riwayat preeklampsia sebelumnya

Riwayat preeklampsia pada kehamilan sebelumnya merupakan faktor risiko utama. Menurut Duckit risiko meningkat hingga 7 kali lipat. Kehamilan pada wanita dengan riwayat preeklampsia sebelumnya berkaitan dengan tingginya kejadian preeklampsia berat, preeklampsia onset dini, dan dampak perinatal yang buruk.<sup>16</sup>

#### (b) Riwayat preeklampsia dalam keluarga

Adapun terdapat jalur genetik, riwayat keluarga yaitu ibu atau saudara perempuan yang mengalami preeklampsia akan meningkatkan resiko hingga 4-8 kali lipat.<sup>18</sup>

#### (c) Hipertensi kronik

Hipertensi kronik adalah tekanan darah  $\geq 140/90$  mmHg sebelum kehamilan atau terdiagnosis selama kehamilan dan menetap setelah 12 minggu pascapartum.<sup>19</sup> Ibu dengan hipertensi kronik memiliki resiko 7,75 kali terjadi preeklampsia.<sup>11</sup>

(d) Penyakit jantung dan penyakit ginjal kronis

Gagal ginjal akut pada preeklampsia disebabkan oleh adanya vasopasme hebat terhadap perubahan intrinsik ginjal, adanya nekrosis korteks renal bilateral merupakan kondisi serius yang menyebabkan 10-29% komplikasi ginjal dalam kehamilan. Gangguan fungsi kardiovaskuler pada dasarnya berkaitan dengan meningkatnya *afterload* jantung akibat hipertensi yang secara nyata dipengaruhi oleh berkurangnya patologis hypervolemia kehamilan. Ibu dengan riwayat penyakit jantung dan ginjal kronis memiliki resiko 2,38 kali terjadi preeklampsia.<sup>11</sup>

(e) Diabetes Mellitus

Kemungkinan preeklampsia meningkat hampir 4 kali lipat bila diabetes terjadi sebelum hamil.<sup>16</sup> Hal ini dapat terjadi terutama jika sudah terdapat gangguan ginjal dan vaskuler.<sup>11</sup>

4) Pendidikan

Pencapaian pendidikan yang rendah secara signifikan dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi dari preeklampsia/eklampsia.

Tidak ada pendidikan berhubungan dengan preeklampsia ( $p=0,003$ ).<sup>11</sup>

5) Status Pekerjaan

Status pekerjaan mempunyai hubungan yang signifikan terhadap preeklampsia. Ibu hamil yang bekerja mempunyai resiko 4, 58 kali lebih besar mengalami preeklampsia daripada ibu hamil yang tidak bekerja. Wanita yang bekerja diluar rumah memiliki resiko lebih tinggi mengalami preeklampsia bila dibandingkan dengan ibu rumah tangga. Pekerjaan dikaitkan dengan faktor resiko terjadinya preeklampsia akibat adanya aktifitas fisik dan stress.<sup>20</sup>

6) Kehamilan ganda

Kehamilan ganda memiliki meningkatkan risiko preeklampsia hampir 3 kali lipat dibandingkan kehamilan normal.<sup>16</sup> Pada kehamilan ganda ditemukan peningkatan kadar aktivin A yang menggambarkan adanya kelaianan plasentosis dan fungsi trofoblas. Pada kehamilan ganda terjadi hiperplasia plasenta yang diikuti dengan peningkatan jumlah produk yang dihasilkan plasenta termasuk aktivin A.<sup>18</sup>

7) ANC

Tidak ada kunjungan ANC secara signifikan berhubungan terhadap preeklampsia dengan OR 1,41, sedangkan ibu hamil dengan kunjungan perawatan antenatal  $>8$  mengurangi risiko terjadinya preeklampsia.<sup>11</sup>

#### 8) IMT (obesitas)

Hubungan antara berat badan ibu dan resiko preeklampsia bersifat progresif. Risiko ini meningkat dari 4,3 persen untuk perempuan yang memiliki indeks masa tubuh (IMT)  $<20 \text{ kg/m}^2$  menjadi 13,3 persen pada perempuan yang memiliki IMT lebih besar/obesitas ( $>35 \text{ kg/m}^2$ ).<sup>19</sup> Penelitian lain menyebutkan IMT  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  berisiko 3,90 kali lebih besar, sedangkan IMT  $26 - <35 \text{ kg/m}^2$  berisiko lebih rendah dengan OR 1,7.<sup>11</sup>

#### 9) Anemia

Salah satu penyebab anemia karena kebutuhan gizi yang kurang memadai. Penelitian Ali *et al* menyatakan terdapat hubungan yang signifikan antara anemia terhadap kejadian preeklampsia, risiko ini meningkat 3,6 kali lipat pada anemia berat dibandingkan dengan wanita yang tidak anemia. Hal ini terkait mikronutrien dan kekurangan antioksidan yang merupakan kontribusi preeklampsia.<sup>12</sup>

## 2. Anemia dalam Kehamilan

### a. Pengertian

Anemia dalam kehamilan adalah kondisi ibu dengan kadar hemoglobin dibawah 11 gr% pada trimester 1 dan 3 atau kadar hemoglobin kurang dari 10,5 gr% pada trimester 2.<sup>21</sup>

Manuaba membagi kategori berdasarkan tingkat keparahan anemia sebagai berikut<sup>6</sup>

- 1) Kadar Hb 11 gr% tidak anemia
- 2) Kadar Hb 9-10 gr% anemia ringan
- 3) Kadar Hb 7-8 gr% anemia sedang
- 4) Kadar Hb <7 gr% anemia berat

b. Klasifikasi Anemia<sup>21</sup>

1) Anemia Ringan/Sedang

Karena jumlah sel darah merah yang rendah menyebabkan berkurangnya pengiriman oksigen ke setiap jaringan dalam tubuh, anemia dapat menyebabkan berbagai tanda dan gejala. Hal ini juga bisa membuat buruk hampir semua kondisi medis lainnya yang mendasari. Jika anemia ringan, biasanya tidak menimbulkan gejala apapun. Jika anemia secara perlahan terus menerus (kronis), tubuh dapat beradaptasi dan mengimbangi perubahan, dalam hal ini mungkin tidak ada gejala apapun sampai anemia menjadi lebih berat.

Gejala anemia mungkin termasuk yang berikut:

- a) Kelelahan
- b) Penurunan energi
- c) Kelemahan
- d) Sesak nafas ringan
- e) Palpitasi (rasa jantung balap atau pemukulan tidak teratur)

## 2) Anemia Berat

Beberapa tanda-tanda yang mungkin menunjukkan anemia berat pada seseorang dapat mencakup :

- a) Perubahan warna tinja, termasuk tinja hitam dan tinja lengket dan berbau busuk, berwarna merah marun, atau tampak berdarah jika anemia karena kehilangan darah melalui saluran pencernaan.
- b) Denyut jantung cepat
- c) Tekanan darah rendah
- d) Frekuensi pernapasan cepat
- e) Pucat atau kulit dingin
- f) Kulit kuning disebut jaundice jika anemia karena kerusakan sel darah merah
- g) Murmur jantung
- h) Pembesaran limpa dengan penyebab anemia tertentu
- i) Nyeri dada
- j) Pusing atau kepala terasa ringan (terutama ketika berdiri atau dengan tenaga)
- k) Kelelahan atau kekurangan energi
- l) Sakit kepala
- m) Tidak bisa berkonsentrasi
- n) Sesak nafas (khususnya selama latihan)
- o) Nyeri dada, angina, atau serangan jantung

p) Pingsan

Beberapa jenis anemia mungkin memiliki gejala yang lainnya, seperti :

a) Sembelit

b) Daya konsentrasi rendah

c) Kesemutan

d) Rambut rontok

e) Malaise (rasa umum merasa tidak sehat) dan

f) Memburuknya masalah jantung

c. Etiologi anemia

Anemia disebabkan oleh : (1) kurang gizi, (2) kurang zat besi dalam diit, (3) malabsorpsi, (4) kehilangan darah yang banyak pada persalinan yang lalu, haid, (5) penyakit kronik seperti: TBC, paru, cacing usus, malaria, dll.<sup>22</sup> Dalam rangka memenuhi kebutuhan perubahan yang terjadi selama masa hamil, banyak *nutrient* diperlukan dalam jumlah yang lebih besar dari pada jumlah yang dibutuhkan wanita dewasa normal.<sup>23</sup> Kebutuhan zat besi selama kehamilan meningkat, peningkatan ini dimaksudkan memasok kebutuhan janin untuk bertumbuh (pertumbuhan janin memerlukan banyak sekali zat besi), pertumbuhan plasenta, dan peningkatan volume darah ibu jumlahnya sekitar 1000 mg selama kehamilan.<sup>13</sup> Pada akhir trimester pertama volume darah ibu hamil meningkat dengan cepat atau lebih cepat dari pada produksi sel darah merahnya.

Hal ini bukanlah masalah yang serius kecuali jika ibu hamil kekurangan zat besi, maka akan terjadi anemia yang sesungguhnya.<sup>23</sup> Pada kehamilan relatif terjadi anemia karena darah ibu hamil mengalami hemodilusi (pengenceran) dengan peningkatan volume 30% sampai 40% yang puncaknya pada kehamilan 32 sampai 34 minggu. Jumlah peningkatan sel darah 18% sampai 30%, dan hemoglobin sekitar 19%. Bila hemoglobin ibu sebelum hamil 11 gr% maka dengan terjadinya hemodilusi akan mengakibatkan anemia hamil fisiologis dan Hb ibu akan menjadi 9,5 sampai 10 gr%.<sup>6</sup> Kebutuhan zat besi selama trimester I relatif sedikit yaitu 0,8 mg sehari, yang kemudian meningkat tajam selama trimester II dan III yaitu 6,3 mg sehari.<sup>6</sup>

#### d. Macam – macam Anemia

##### 1) Anemia Defisiensi Besi

Anemia adalah suatu kondisi dimana tubuh tidak memiliki cukup sehat dalam darah merah. Sel darah merah menyediakan oksigen ke jaringan tubuh. Sekitar 95% kasus anemia selama kehamilan adalah karena kekurangan zat besi (anemia defisiensi besi). Anemia defisiensi zat besi adalah penurunan jumlah sel darah merah dalam darah yang disebabkan oleh zat besi yang terlalu sedikit. Besi merupakan komponen utama dari hemoglobin dan penting untuk fungsi yang tepat. Besi merupakan unsur penting tubuh dan diperlukan untuk produksi sel darah merah. Besi

merupakan salah satu komponen dari heme, bagian dari hemoglobin, protein dalam sel darah merah yang mengikat oksigen dan memungkinkan sel darah merah untuk mengangkut oksigen ke seluruh tubuh. Jika zat besi tidak cukup didalam tubuh dibandingkan dengan apa yang dibutuhkan oleh tubuh, maka besi yang disimpan dalam tubuh mulai akan digunakan. Jika simpanan besi habis, maka akan kekurangan sel darah merah yang dibuat dan jumlah hemoglobin didalamnya akan berkurang mengakibatkan anemia. Penyebabnya biasanya asupan makanan tidak memadai (diet rendah zat besi), kehamilan sebelumnya, atau kehilangan normal secara berulang zat besi dalam darah haid (yang mendekati jumlah tertentu, biasanya berlangsung setiap bulan dan dengan demikian mencegah penyimpanan zat besi). Biasanya pemeriksaan Hct adalah  $\leq 30\%$  dan MCV adalah  $< 79$  fL. Penurunan kadar besi dan ferritin serum dan peningkatan transferin mengkonfirmasi diagnosis.<sup>21</sup>

## 2) Anemia Hemoglobinopathi

Merupakan penyakit keturunan atau penyakit genetik. Jika tubuh memiliki penyakit sel sabit atau talasemia, tubuh akan mengalami kesulitan memproduksi sel darah merah yang sehat sehingga dapat menyebabkan anemia. Hemoglobinopathi selama kehamilan, khususnya penyakit sel sabit, penyakit Hb S-C, penyakit talasemia

$\beta$ -, dan  $\alpha$ - talasemia, dapat memperburuk hasil konsepsi ibu dan perinatal (untuk screening genetik).<sup>21</sup>

### 3) Anemia Defisiensi B12

Anemia defisiensi B12 adalah jumlah sel darah merah yang rendah yang disebabkan karena kekurangan vitamin B12. Fungsi vitamin B12 adalah untuk membuat sel-sel darah merah. Vitamin B12 dapat diperoleh dari bahan makanan seperti daging, unggas, kerang, telur dan produk susu. Untuk menyerap vitamin B12 yang cukup, tubuh menggunakan protein khusus yang disebut faktor intrinsik, yang dilepaskan oleh sel dalam lambung. Kombinasi vitamin B12 melekat pada faktor intrinsik diserap dalam bagian akhir dari usus kecil. Anemia defisiensi besi disebabkan oleh makan makanan vegetarian yang tidak mengonsumsi produk daging sama sekali sehingga harus mengonsumsi suplemen B12 selama kehamilan.<sup>21</sup>

### 4) Anemia Defisiensi Folat

Anemia defisiensi folat adalah penurunan jumlah sel-sel darah merah (anemia) karena kekurangan folat. Anemia adalah suatu kondisi dimana tubuh tidak memiliki cukup sel darah merah. Sel darah merah menyediakan oksigen jaringan tubuh. Asam folat diperlukan untuk pembentukan sel darah merah dan pertumbuhan. Asam folat dapat diperoleh dengan mengonsumsi sayuran berdaun hijau dan hati. Pada trimester ketiga kehamilan seorang wanita mungkin memiliki kekurangan asam folat, karena adanya

peningkatan kebutuhan asam folat. Anemia hemolitik juga dapat menyebabkan kekurangan karena kerusakan sel darah merah meningkat dan kebutuhan meningkat.<sup>21</sup>

#### 5) Anemia Hemolitik

Bentuk sel darah merah yang normal penting untuk fungsinya. Anemia hemolitik adalah jenis anemia dimana sel-sel darah merah pecah (dikenal sebagai hemolisis) dan menjadi disfungsional. Hal ini bisa terjadi karena berbagai alasan. Beberapa bentuk anemia hemolitik bisa turun temurun dengan kehancuran konstan dan cepat reproduksi sel darah merah (misalnya, seperti dalam spherocytosis, turun-temurun, elliptocytosis turun-temurun, dan dehydrogenase glukosa-6-fosfat atau kekurangan G6GD). Jenis kerusakan juga mungkin terjadi pada normal sel-sel darah merah dalam kondisi tertentu, misalnya dengan katup jantung yang abnormal merusak sel-sel darah atau obat-obat tertentu yang mengganggu struktur sel darah merah.<sup>21</sup>

#### e. Faktor risiko dalam kehamilan

Proverawati A mengatakan tubuh berada pada risiko tinggi untuk menjadi anemia selama kehamilan jika<sup>21</sup>

- 1) Mengalami dua kehamilan yang berdekatan
- 2) Hamil dengan lebih dari satu anak
- 3) Sering mual dan muntah karena sakit pagi hari
- 4) Tidak mengonsumsi cukup zat besi

- 5) Mengalami menstruasi berat sebelum kehamilan
  - 6) Hamil saat masih remaja
  - 7) Kehilangan banyak darah
- f. Pencegahan Anemia Kehamilan

Untuk mencegah anemia pada ibu hamil sebaiknya diberi tablet zat besi agar menjamin tercukupinya kebutuhan zat besi untuk janin, terutama perkembangan otak dan darah. Pada wanita hamil, anemia gizi besi disebabkan oleh konsumsi makanan yang tidak memenuhi gizi dan kebutuhan yang meningkat. Selain itu kehamilan berulang dalam waktu singkat. Cadangan zat besi ibu yang belum penuh akhirnya terkuras untuk keperluan janin yang dikandung berikutnya. Anemia pada ibu hamil bukan tanpa resiko. Menurut penelitian, tingginya angka kematian ibu berkaitan dengan anemia. Anemia juga menyebabkan rendahnya kemampuan jasmani karena sel-sel tubuh tidak cukup mendapat pasokan oksigen.<sup>24</sup>

### 3. Anemia kehamilan terhadap kejadian preeklampsia

Anemia dalam kehamilan adalah kondisi ibu dengan kadar hemoglobin dibawah 11 gr% pada trimester 1 dan 3 atau kadar hemoglobin kurang dari 10,5 gr% pada trimester 2.<sup>8</sup> Preeklampsia merupakan kondisi spesifik pada kehamilan yang ditandai dengan adanya disfungsi plasenta dan respon maternal terhadap adanya inflamasi sistemik dengan aktivasi endotel dan koagulasi.<sup>16</sup> Patofisiologis

preeklampsia menurut Prawirohardjo pada hipertensi kehamilan tidak terjadi invasi sel-sel trofoblas pada lapisan otot arteri spiralis dan jaringan matriks sekitarnya. Lapisan otot arteri spiralis menjadi tetap kaku dan keras sehingga lumen arteri spiralis tidak memungkinkan mengalami distensi dan vasodilatasi. Akibatnya arteri spiralis relatif mengalami vasokonstriksi dan terjadi kegagalan “remodeling arteri spiralis”, sehingga aliran darah uteroplasenta menurun, dan terjadilah hipoksia dan iskemia plasenta.<sup>4</sup> Keadaan ini dapat menerangkan bahwa preeklampsia baru akan terjadi mulai minggu ke-20 kehamilan karena pada sekitar minggu ke-20 invasi sel-sel trofoblas tidak terjadi sehingga terjadi hambatan pada saat memerlukan tambahan aliran darah untuk memberikan nutrisi dan oksigen.<sup>25</sup>

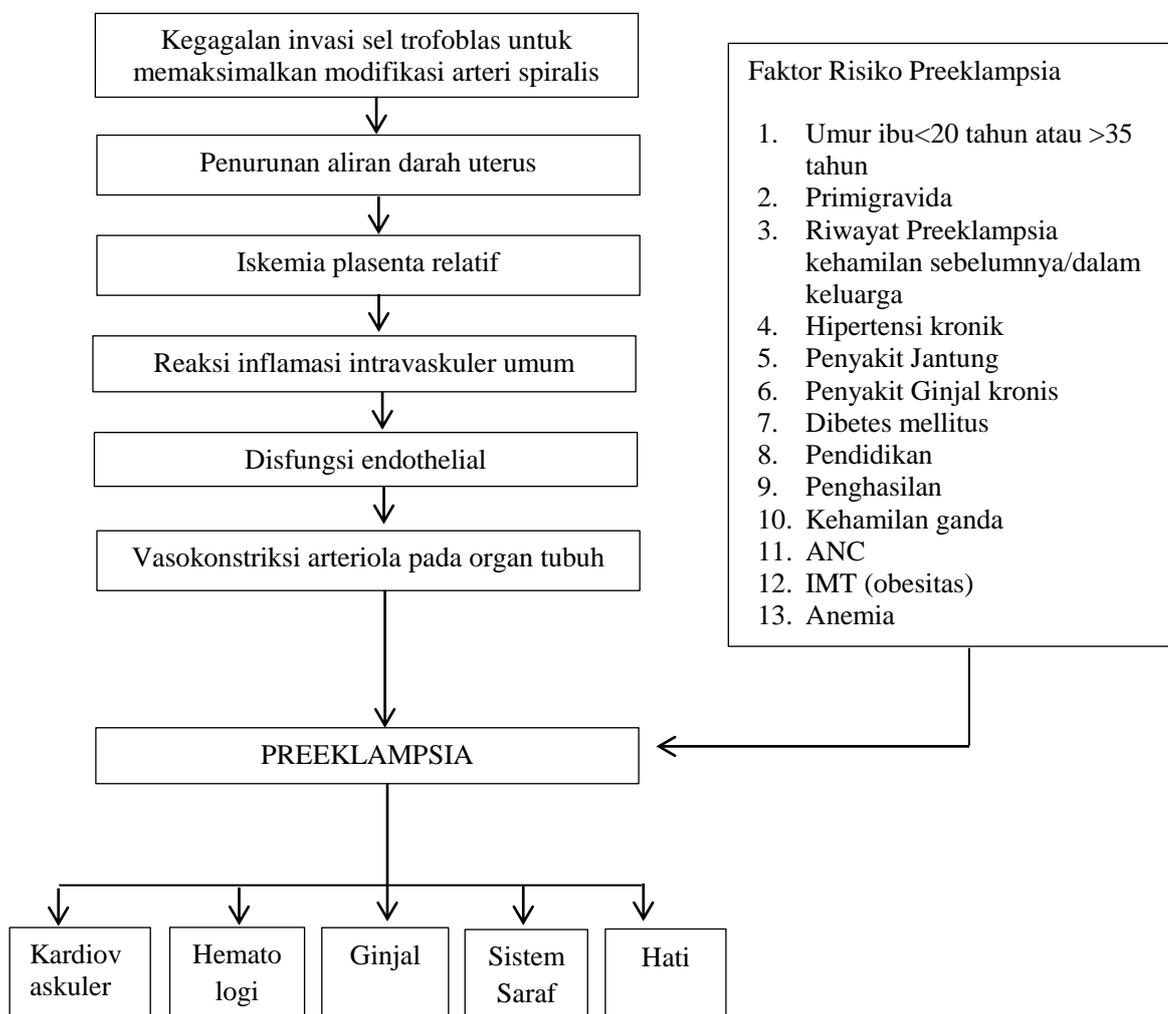
Anemia adalah penurunan kapasitas darah dalam membawa oksigen, hal tersebut dapat terjadi akibat penurunan produksi sel darah merah, dan/atau penurunan hemoglobin (Hb) dalam darah.<sup>26</sup> Sel darah merah dan hemoglobin yang terkandung di dalamnya diperlukan untuk transportasi dan pengiriman oksigen dan paru-paru keseluruhan tubuh. Tanpa kecukupan pasokan oksigen, banyak jaringan dan organ seluruh tubuh dapat terganggu.<sup>21</sup> Menurut penelitian Gupta dalam penelitiannya yang berjudul *A Case Control Study to Evaluate Correlation of Anemia with Severe Preeclampsia*, menyebutkan adanya anemia berkontribusi memperparah pada hasil buruk preeklampsia karena insufisiensi uteroplasenta yang mengakibatkan pasokan darah ke janin terganggu dan

meningkatkan kelahiran prematur.<sup>27</sup> Insufisiensi uteroplasenta berhubungan dengan gangguan aliran darah yang ditandai dengan penurunan aliran darah. Hal yang paling terkait dalam masalah ini diantaranya hipertensi dan anemia.<sup>28</sup> Anemia berperan dalam patofisiologi lain penyebab preeklampsia yaitu iskemik uteroplasenter keadaan dimana suplai darah ke plasenta berkurang karena penyempitan aliran darah yang disebabkan anemia. Plasenta yang iskemia dan hipoksia akan menghasilkan radikal bebas. Salah satu radikal bebas yang dihasilkan adalah radikal hidroksil yang sangat toksik, khususnya terhadap membran sel endotel pembuluh darah. Radikal hidroksil akan merusak membran sel yang mengandung banyak asam lemak selain akan merusak membran sel, juga akan merusak nukleus dan protein sel endotel. Peroksida lemak sebagai oksidan/radikal bebas yang sangat toksis ini akan beredar di seluruh tubuh dalam aliran darah dan akan merusak membran sel endotel. Membran sel endotel lebih mudah mengalami kerusakan oleh peroksida lemak karena letaknya langsung berhubungan dengan aliran darah dan mengandung banyak asam lemak tidak jenuh.<sup>4</sup>

Penelitian Verma, M K dalam studi kasus kontrolnya bahwa ada hubungan anemia selama kehamilan terhadap kejadian preeklampsia pada ibu bersalin.<sup>14</sup> Penelitian lain menyebutkan wanita dengan anemia berat memiliki risiko lebih tinggi 3,6 kali dibandingkan dengan wanita tanpa anemia. Kerentanan wanita dengan anemia untuk preeklampsia karena kekurangan zat gizi mikro dan antioksidan.<sup>12</sup> Zat gizi mikro disini adalah

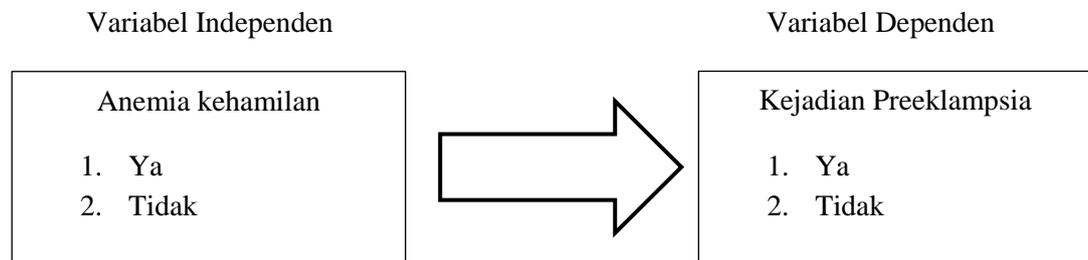
vitamin A, D, E, K, C, B kompleks, kalsium, fosfor, sulfur, magnesium, besi, seng, yodium.<sup>29</sup> Anemia merupakan kelanjutan dari dampak kurang zat mikronutrien yang sering menimbulkan gejala seperti lemah, letih, lesu, pusing, mata berkunang-kunang dan wajah pucat.<sup>13</sup>

## B. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Modifikasi Teori tentang Faktor Risiko dan Patofisiologi Preeklampsia<sup>4,12,18,19</sup>

### C. Kerangka Konsep



Gambar 2. Konsep Penelitian

### D. Hipotesis dan Pertanyaan Penelitian

#### 1. Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah ada hubungan antara anemia dalam kehamilan dengan kejadian preeklampsia ibu bersalin di RSUD Kota Yogyakarta Tahun 2017 – 2018.

#### 2. Pertanyaan Penelitian

Pertanyaan penelitian dalam penelitian ini adalah apakah ada hubungan anemia dalam kehamilan dengan kejadian preeklampsia ibu bersalin di RSUD Kota Yogyakarta Tahun 2017 – 2018?