

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

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

##### **1. Preeklampsia**

###### **a. Pengertian Preeklampsia**

Preeklampsia adalah hipertensi atau tekanan darah tinggi yang timbul setelah 20 minggu kehamilan disertai proteinuria. Preeklampsia adalah penyakit hipertensi kehamilan spesifik dengan keterlibatan multisistem. Biasanya terjadi setelah 20 minggu kehamilan, lebih sering pada usia kehamilan yang semakin matang, dan dapat tumpang tindih dengan gangguan hipertensi lainnya.<sup>3, 18, 19</sup>

Preeklampsia, bentuk paling umum dari tekanan darah tinggi yang mempersulit kehamilan, terutama didefinisikan dengan terjadinya hipertensi yang baru dan proteinuria yang baru. Namun, dua kriteria ini dianggap definisi klasik preeklampsia, beberapa wanita dengan hipertensi dan multisistemik tanda-tanda biasanya menunjukkan adanya kondisi berat dari preeklampsia meskipun pasien tersebut tidak adanya proteinuria. Sedangkan, untuk edema tidak lagi dipakai sebagai kriteria diagnostik karena sangat banyak ditemukan pada wanita dengan kehamilan normal.<sup>20</sup>

Dengan tidak adanya proteinuria, preeklampsia didiagnosa hipertensi dalam hubungan dengan trombositopenia (trombosit kurang dari 100.000/mikroliter), gangguan fungsi hati (peningkatan kadar darah

transaminase hati dua kali konsentrasi normal), pengembangan baru dari insufisiensi ginjal (peningkatan serum kreatinin lebih besar dari 1,1 mg/dL atau dua kali lipat dari kreatinin serum dengan tidak adanya penyakit ginjal lainnya), edema paru, nyeri kepala, dan gangguan penglihatan.<sup>3</sup>

Penegakan diagnosis hipertensi adalah tekanan darah sistolik 140 mmHg atau lebih, tekanan diastolik 90 mmHg atau lebih, atau keduanya. Diagnosis hipertensi membutuhkan setidaknya dua penentuan minimal 4 jam terpisah, ketika berhadapan dengan hipertensi berat, diagnosis dapat dikonfirmasi dalam interval yang lebih pendek (bahkan menit) untuk memfasilitasi terapi antihipertensi tepat waktu.<sup>3</sup>

Proteinuria didiagnosis ketika 24 jam eksresi atau melebihi 300 mg dalam 24 jam atau rasio protein diukur untuk kreatinin dalam urin tunggal kosong atau melebihi 3,0 mg/dL. Pembacaan dipstick kualitatif +1 menunjukkan proteinuria, tetapi mempunyai banyak hasil positif palsu dan negatif palsu dan harus digunakan ketika metode kuantitatif tidak ada atau keputusan yang cepat diperlukan.<sup>3</sup>

Eklampsia adalah fase kejang dan salah satu manifestasi yang lebih parah dari preeklampsia. hal ini sering didahului dengan tanda sakit kepala berat dan hiperrefleksia, tetapi itu dapat terjadi tanpa adanya gejala.<sup>3, 18, 19</sup>

#### b. Kriteria Diagnosis

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

kondisi protein urin masif (lebih dari 5 g) telah dieliminasi dari kriteria pemberatan preeklampsia (preeklampsia berat). Kriteria terbaru tidak lagi mengkategorikan preeklampsia ringan, dikarenakan setiap preeklampsia merupakan kondisi yang berbahaya dan dapat mengakibatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas secara signifikan dalam waktu singkat.<sup>3,19</sup> Preeklampsia mendiagnosis pasien hanya ada dua kriteria yaitu preeklampsia dan preeklampsia berat, kriteria diagnosis sebagai berikut:

1) Preeklampsia

Preeklampsia dengan tekanan darah  $\geq 140/90$  mmHg pada kesempatan setidaknya 4 jam terpisah setelah 20 minggu kehamilan pada wanita dengan tekanan darah yang sebelumnya normal dan ada minimal satu dari gejala berikut:

- a) Proteinuria : Dispstick  $> +1$  atau  $> 300$  mg/24 jam
- b) Gangguan ginjal: keratin serum  $> 1,1$  mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya.
- c) Edema Paru
- d) Gangguan liver: peningkatan konsentrasi traminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik/region kanan atas abdomen
- e) Trombositopenia: trombosit  $< 100.000$ /mikroliter

- f) Didapatkan gejala neurologis : nyeri kepala, stroke, dan gangguan penglihatan.
- g) Gangguan pertumbuhan janin yang menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta: Oligohidramnion, *Fetal Growth Restriction* (FGR) atau didapatkan adanya absent or reversed and diastolic velocity (ARDV).<sup>3,19</sup>

## 2) Preeklampsia Berat

Ada salah satu tanda dari:

- a) Tekanan darah  $\geq 160/110$  mmHg
- b) Proteinuria : Dipstick  $> +1$  atau  $> 300$  mg/24 jam

Proteinuria terjadi karena terdapat lesi pada glomerulus. Peningkatan permeabilitas membran basal glomerulus terhadap protein. Pada tubulus proksimal juga mengalami gangguan reabsorpsi protein. Ekskresi ini berhubungan dengan pengeluaran protein dengan BM kecil karena gangguan ekskresi dan reabsorpsi tubulus tetapi juga protein dengan BM besar. Proteinuria merupakan tanda pada preeklampsia karena kehilangan protein pada pasien yang hamil merupakan penyebab utama hipoproteinemia.

- c) Gangguan ginjal: keratin serum  $> 1,1$  mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya.
- d) Edema Paru

- e) Gangguan liver: peningkatan konsentrasi traminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik/region kanan atas abdomen
- f) Trombositopenia: trombosit < 100.000/mikroliter
- g) Didapatkan gejala neurologis : nyeri kepala, stroke, dan gangguan penglihatan
- h) Gangguan pertumbuhan janin yang menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta: Oligohidramnion, Fetal Growth Restriction (FGR) atau didapatkan adanya absent or reversed and diastolic velocity (ARDV).<sup>3,19</sup>

### 3. Patofisiologi

Penyebab tekanan darah tinggi dalam kehamilan hingga kini belum diketahui dengan jelas. Banyak teori telah dikemukakan tentang terjadinya hipertensi dalam kehamilan.

#### 1) Teori Kelainan Vaskularisasi Plasenta

Pada kehamilan normal, rahim, dan plasenta mendapat aliran darah dari cabang-cabang arteri uterina dan arteri ovarika. Kedua pembuluh darah tersebut menembus miometrium berupa arteri arkuata dan arteri arkuata memberi cabang arteri radialis. Arteria radialis menembus endometrium menjadi arteri basalis dan arteri basalis memberi cabang arteria spiralis.<sup>3,19</sup>

Pada hamil normal, dengan sebab yang belum jelas, terjadi invasi trofoblas ke dalam lapisan otot arteri 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 resisten vascular. dan peningkatan aliran darah pada daerah uteroplasenta. Akibatnya, aliran darah ke janin cukup banyak dan perfusi jaringan juga meningkat, sehingga dapat menjamin pertumbuhan janin dengan baik. Proses ini dinamakan “*remodeling arteri spiralis*”.<sup>19</sup>,

Pada kondisi preeklampsia pasien mengalami tekanan darah tinggi 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 perubahan-perubahan yang dapat menyebabkan hipertensi dalam kehamilan selanjutnya dapat mengakibatkan timbulnya preeklampsia. 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 uteroplasenta.<sup>19</sup>

## 2) Teori Iskemia Plasenta, Radikal Bebas, dan Disfungsi Endotel

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

Sebagaimana dijelaskan pada teori invasi trofoblas, pada tekanan darah tinggi dalam kehamilan terjadi kegagalan “remodeling arteri spiralis”, dengan akibat plasenta mengalami iskemia. Plasenta yang mengalami iskemia dan hipoksia akan menghasilkan oksidan atau 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 “toksemia”. Radikal hidroksil akan merusak membran sel, yang mengandung banyak asam lemak tidak jenuh menjadi peroksida lemak. Peroksida lemak selain akan merusak nucleus dan protein sel endotel. Produksi oksidan atau radikal bebas dalam tubuh yang bersifat toksis, selalu diimbangi dengan produksi antioksidan.<sup>19</sup>

b) Peroksida lemak sebagai oksidan pada hipertensi dalam kehamilan

Pada tekanan darah tinggi 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 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 akan berubah menjadi peroksida lemak.<sup>19</sup>

c) Disfungsi sel endotel

Akibat sel endotel terpapar terhadap 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”.<sup>19</sup>

3) Teori Intoleransi Imunologik antara ibu dan janin

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) menolak hasil konsepsi atau plasenta. Adanya 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*.<sup>19</sup>

Pada plasenta ibu hamil dengan tekanan darah tinggi, 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 spiral. HLA-G juga merangsang produksi sitokin, sehingga memudahkan terjadinya reaksi inflamasi. Kemungkinan terjadi *Immune-Maladaptation* pada preeklampsia. Pada awal trimester kedua kehamilan perempuan yang mempunyai kecenderungan terjadinya preeklampsia, ternyata mempunyai proporsi *Helper Sel* yang lebih rendah di banding pada *normotensif*.<sup>19</sup>

#### 4) Teori Adaptasi Kardiovaskuler

Pada hamil normal pembuluh darah refrakter terhadap bahan-bahan vasopresor. 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 vasokonstriksi dan ternyata terjadi peningkatan kepekaan terhadap bahan-bahan vasopresor. Artinya, daya refrakter pembuluh darah terhadap bahan vasopresor hilang sehingga pembuluh darah menjadi sangat peka terhadap bahan vasopresor.<sup>19</sup>

#### 5) Teori Genetik

Ada faktor keturunan dan familial dengan model gen tunggal. Genotipe ibu lebih menentukan terjadinya hipertensi dalam kehamilan secara familial jika dibandingkan dengan genotype janin. Preeklampsia merupakan penyakit multifaktorial dan poligenik. Dalam suatu ulasan yang komprehensif, Ward dan Lindheimer mengutip risiko insiden preeklampsia sebesar 20 hingga 40 persen pada anak dari ibu yang pernah mengalami preeklampsia, 11 hingga 37% pada saudara perempuan seorang penderita preeklampsia dan 22 hingga 47% pada kembar. Pada suatu penelitian yang dilakukan Nilson, dkk pada hampir 1,2 juta kelahiran di Swedia, mereka melaporkan adanya komponen genetik untuk hipertensi gestasional sekaligus preeklampsia. Mereka

juga melaporkan angka kejadian bersama sebesar 60% pada kembar monozigotik perempuan.<sup>19</sup>

Kecenderungan herediter ini mungkin merupakan akibat interaksi ratusan gen yang diwariskan baik dari ayah maupun ibu yang mengendalikan sejumlah besar fungsi metabolik dan enzimatik di setiap sistem organ. Karena itu, manifestasi klinis pada tiap perempuan yang mengalami sindrom preeklampsia akan menempati suatu titik pada spectrum. Berkaitan, dengan hal ini, ekspresi fenotipik akan berbeda meskipun genotype sama, bergantung pada interaksi dengan faktor lingkungan.<sup>19</sup>

#### 6) Teori Stimulus 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 juga meningkat. Makin banyak sel trofoblas plasenta, misalnya pada plasenta besar pada hamil ganda, maka 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.<sup>19</sup>

#### 4. Faktor Risiko

Wanita hamil cenderung mudah dan mengalami preeklampsia bila mempunyai faktor risiko preeklampsia antara lain

##### 1) Usia <20 tahun atau >35 tahun

Usia merupakan bagian dari status reproduksi yang penting. Usia berkaitan dengan peningkatan atau penurunan fungsi tubuh sehingga mempengaruhi status kesehatan. Pada wanita, puncak kesuburan berada pada rentang usia 20-30 tahun. Setelah usia 30 th, wanita mulai mengalami penurunan fungsi reproduksi dan mengalami penyulit dalam kehamilan dan persalinan. Usia paling aman untuk kehamilan dan persalinan adalah 20-30 tahun. Kematian maternal pada wanita hamil dan melahirkan pada usia di bawah 20 tahun ternyata 2 sampai 5 kali lebih tinggi dari pada kematian maternal yang terjadi pada usia 20 sampai 29 tahun. Kematian maternal meningkat kembali sesudah usia 30 sampai 35 tahun. Preeklampsia lebih sering didapatkan pada masa awal dan akhir usia reproduktif yaitu usia remaja atau di atas 35 tahun. Usia berisiko (<20 tahun dan >35 tahun) lebih besar mengalami preeklampsia.<sup>21</sup> Ibu hamil <20 tahun mudah mengalami kenaikan tekanan darah dan lebih cepat menimbulkan kejang. Sedangkan usia ibu >35 tahun seiring bertambahnya usia rentan untuk terjadinya

peningkatan tekanan darah. 35 tahun seiring bertambahnya usia rentan untuk terjadinya peningkatan tekanan darah.

Pada usia <20 tahun, keadaan alat reproduksi belum siap untuk menerima kehamilan, selain itu diduga karena adanya suatu mekanisme imunologi disamping endokrin dan genetik hal ini akan meningkatkan terjadinya keracunan kehamilan dalam bentuk preeklampsia dan eklampsia. Usia >35 tahun menurunnya fungsi organ tubuh salah satunya ginjal, sehingga menyebabkan protein dalam urin. Ibu hamil dengan usia sangat muda usia <20 tahun, maupun usia >35 tahun cenderung mengalami preeklampsia. Hal ini disebabkan oleh adanya perubahan patologis, yaitu terjadinya spasme pembuluh darah arteriol menuju organ penting dalam tubuh sehingga menimbulkan gangguan metabolisme jaringan, gangguan peredaran darah menuju retroplasenter, sedang tubuh ibu belum siap untuk terjadinya kehamilan.<sup>18, 22, 19</sup>

Menurut penelitian Andi Nurlaily (2018) terdapat hubungan antara usia ibu dengan kejadian preeklampsia. Ibu hamil dengan usia dibawah 20 tahun dan di atas 35 tahun berisiko 6,381 kali terjadi preeklampsia dibanding dengan usia tidak berisiko (20-35 tahun).<sup>23</sup> Hal ini sejalan dengan penelitian Sariyani menunjukkan bahwa sebagian besar ibu hamil preeklampsia yang mengalami eklampsia berusia <20 tahun dan berusia >35 tahun dibandingkan ibu hamil berusia reproduktif. Dari hasil uji statistik untuk menganalisa hubungan antara usia dengan kejadian eklampsia diperoleh nilai *p-value* 0,001 ( $p < 0,05$ ), disimpulkan

bahwa ada hubungan yang signifikan antara usia dengan kejadian eklampsia pada ibu hamil preeklampsia.<sup>24</sup>

## 2) Status Gravida

Gravida adalah wanita yang sedang hamil. Primigravida adalah wanita yang hamil untuk pertama kali. Angka kejadian sebanyak 6% dari seluruh kehamilan dan 12% pada kehamilan primigravida. Menurut beberapa penelitian penulis lain frekuensi dilaporkan sekitar 3-10%. Lebih banyak dijumpai pada primigravida dari pada multigravida, terutama primigravida usia muda. Primigravida, kira-kira 85% preeklampsia terjadi pada kehamilan pertama.

Primigravida lebih berisiko untuk 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 *Human Leukocyte Antigen G* (HLA-G) terhadap antigen plasenta belum terbentuk secara sempurna, sehingga proses implantasi trofoblas ke jaringan desidua ibu menjadi terganggu. Primigravida juga rentan mengalami stress dalam menghadapi persalinan yang akan menstimulasi tubuh untuk mengeluarkan kortisol. Efek kortisol adalah meningkatkan respon simpatis, sehingga curah jantung dan tekanan darah juga akan meningkat.<sup>3, 18, 19, 25</sup> Menurut penelitian Risnawati (2018) menyimpulkan bahwa ada hubungan antara graviditas dengan kejadian preeklampsia.<sup>26</sup>

### 3) Riwayat Preeklampsia Sebelumnya

Hubungan sistem imun dengan preeklampsia menunjukkan bahwa faktor-faktor imunologi memainkan peran penting dalam perkembangan preeklampsia. Keberadaan protein asing, plasenta, atau janin bisa membangkitkan respon imunologis lanjut. Teori ini didukung oleh peningkatan insiden preeklampsia-eklampsia pada ibu baru (pertama kali terpapar jaringan janin) dan pada ibu hamil dari pasangan yang baru (materi genetik yang berbeda).<sup>18,19</sup>

### 4) Riwayat Preeklampsia Keluarga

Wanita hamil yang ibunya pernah mengalami preeklampsia, cenderung berisiko terhadap preeklampsia. Predisposisi genetic merupakan faktor imunologi yang menunjukkan gen resesif autosom, yang mengatur respon imun maternal. Risiko ibu hamil yang ibunya mengalami preeklampsia, dapat terjadi satu diantara empat kemungkinan ibu preeklampsia. Menurut penelitian Mahran et al, preeklampsia 3,07 kali berisiko terjadi pada ibu yang ibunya mempunyai riwayat preeklampsia sedangkan berisiko 3,11 kali pada ibu yang mempunyai saudara perempuan dengan riwayat preeklampsia.<sup>27</sup>

### 5) Hipertensi Kronik

Hipertensi adalah tekanan darah sekurang-kurangnya 140 mmHg sistolik atau 90 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama.<sup>3</sup> Definisi hipertensi berat adalah peningkatan tekanan darah sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik atau

110 mmHg diastolik. Hipertensi kronis terjadi sebelum kehamilan atau dapat terlihat pada kehamilan sebelum 20 minggu.<sup>3,19,18</sup> Pada sebagian besar wanita dengan hipertensi sebelum kehamilan, peningkatan tekanan darah merupakan satu-satunya temuan. Namun, beberapa mengalami komplikasi yang meningkatkan risiko selama kehamilan dan dapat menurunkan angka harapan hidup. Hal ini meliputi penyakit jantung hipertensif atau penyakit jantung sistemik, insufisiensi ginjal atau kelainan serebrovaskular sebelumnya. Gangguan tersebut lebih sering terjadi pada wanita yang lebih tua.

Pada penelitian hipertensi kronik termasuk ke tiga utama yang menyebabkan preeklampsia berulang yaitu 19,83% kasus preeklampsia berulang adalah disebabkan oleh hipertensi kronik. Sebagian besar kehamilan dengan hipertensi esensial berlangsung normal sampai cukup bulan. Pada kira-kira sepertiga diantara para wanita penderita tekanan darah tinggi setelah 30 minggu tanpa disertai gejala lain. Kira-kira 20% menunjukkan kenaikan yang lebih mencolok dan dapat disertai satu gejala preeklampsia atau lebih, seperti edema, proteinuria, nyeri kepala, nyeri epigastrium, muntah, gangguan visus (superimposed preeklampsia), bahkan dapat timbul eklampsia dan perdarahan otak. Pada penyakit kencing manis terjadi perubahan pembuluh darah permeabilitasnya terhadap protein makin tinggi, sehingga terjadinya kekurangan protein ke jaringan.

Protein ekstrasvaskuler menarik air dan garam menimbulkan edema. Hemokonsentrasi darah yang mengganggu fungsi metabolisme tubuh. Hipertensi kronik berisiko 7 kali terjadinya preeklampsia pada ibu. Hipertensi kronik dan anomali kongenital lebih kuat hubungannya dengan preeklampsia pada usia kehamilan  $\leq 33$  minggu. Wanita dengan hipertensi kronik mempunyai risiko lebih dari 10 kali lipat untuk mengalami preeklampsia pada usia kehamilan  $\leq 33$  minggu dan sekitar 5 kali lipat lebih tinggi pada usia kehamilan  $\geq 34$  minggu.<sup>18</sup>

6) Diabetes Melitus (DM)

Penyakit diabetes melitus merupakan kelainan herediter dengan ciri insufisiensi atau absennya insulin dalam sirkulasi darah, konsentrasi gula darah tinggi dan berkurangnya glikogenesis. Diabetes dalam kehamilan akan menyebabkan banyak kesulitan. Pengaruh diabetes dalam kehamilan adalah abortus dan partus prematurus, hidramnion, preeklampsia, kesalahan letak janin, dan insufisiensi plasenta. Pada ibu dengan diabetes melitus patofisiologinya bukan preeklampsia murni, melainkan disertai kelainan ginjal/vaskuler primer akibat diabetes melitus tersebut. Pada penyakit kencing manis terjadi perubahan pembuluh darah permeabilitasnya terhadap protein makin tinggi, sehingga terjadinya kekurangan protein ke jaringan. Protein ekstrasvaskuler menarik air dan garam menimbulkan edema. Hemokonsentrasi darah yang mengganggu fungsi metabolisme tubuh.<sup>18, 22</sup>

Preeklampsia cenderung terjadi pada wanita yang menderita diabetes melitus karena diabetes merupakan penyakit yang dapat menjadi faktor pencetus terjadinya preeklampsia. Penyakit diabetes melitus hampir 50% yang terjadi pada wanita hamil berkembang menjadi preeklampsia. Hal ini terjadi karena saat hamil, plasenta berperan untuk memenuhi semua kebutuhan janin. Preeklampsia terjadi pada ibu dengan diabetes melitus karena adanya peningkatan produksi *deoksikortikosteron* (DOC) yang dihasilkan dari progesterone di darah plasma dan meningkat tajam selama trimester ketiga. Ibu dengan diabetes kehamilan terdapat peningkatan insiden tekanan darah tinggi dan preeklampsia yang akan memperburuk perjalanan persalinan serta peningkatan risiko diabetes tipe II di kemudian hari. Tekanan darah tinggi sering dijumpai dari wanita diabetes dengan penyakit ginjal sehingga berisiko tinggi mengalami preeklampsia.<sup>28</sup> Aulia dalam penelitiannya menyatakan, ibu hamil dengan penyakit diabetes mellitus berisiko 5 kali lebih besar mengalami preeklampsia dibandingkan ibu hamil tanpa penyakit diabetes mellitus.<sup>29</sup>

#### 7) Kehamilan Ganda

Wanita dengan gestasi kembar dua, bila dibandingkan dengan gestasi tunggal, memperlihatkan insiden hipertensi gestasional (13 versus 6 %) dan preeklampsia (13 versus 5 %) yang secara bermakna lebih tinggi. Dengan adanya kehamilan kembar dan hidramnion, menjadi penyebab meningkatnya resiten intramural pada pembuluh

darah myometriium, yang dapat berkaitan dengan peninggian tegangan myometriium dan menyebabkan tekanan darah meningkat. Wanita dengan kehamilan kembar berisiko tinggi mengalami preeklampsia hal ini biasanya disebabkan oleh peningkatan massa plasenta dan produksi hormon.<sup>22</sup>

#### 8) Penyakit Jantung

Wanita hamil dengan preeklampsia juga berisiko lebih tinggi mengalami penyakit jantung, gangguan fungsi kardiovaskuler yang parah sering terjadi pada wanita preeklampsia, gangguan tersebut pada dasarnya berkaitan dengan meningkatnya *afterload* jantung akibat hipertensi, *preload* jantung yang secara nyata dipengaruhi oleh berkurangnya secara patologis hipervolemia kehamilan atau secara *iatrogenic* ditingkatkan oleh larutan kristaloid intravena.<sup>22, 19</sup>

#### 9) Penyakit Ginjal

Pada kehamilan normal, ginjal bekerja keras untuk melayani sirkulasi cairan dan darah yang jumlahnya sangat besar. Pembesaran atau pelebaran ginjal dan pembuluh darah akan membuat ginjal mampu bekerja ekstra. Pada wanita hamil, ginjal dipaksa bekerja keras sampai ke titik di mana ginjal tak 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 hipertensi yang semakin tinggi dan terjadi peningkatan jumlah produk buangan yang

sudah disaring oleh ginjal di dalam darah (seperti potassium, urea, dan keratin). Ibu hamil yang menderita sakit ginjal dalam jangka waktu lama biasanya juga menderita tekanan darah tinggi. Ibu hamil dengan riwayat ginjal atau tekanan darah tinggi memiliki risiko lebih besar mengalami preeklampsia.<sup>22, 19</sup>

#### 10) Obesitas

*Overweight* (berat badan lebih) dan obesitas didefinisikan sebagai keadaan abnormal atau kelebihan akumulasi lemak/kegemukan yang mungkin dapat mempengaruhi kesehatan. *Body Mass Index* (BMI) atau Indeks Massa Tubuh (IMT) adalah rumus sederhana yang digunakan untuk mengklarifikasikan *overweight* dan obesitas. Rumus menentukan IMT adalah sebagai berikut :<sup>30</sup>

$$IMT = \frac{\text{Berat Badan (kg)}}{\text{Tinggi Badan}^2 \text{ (m)}}$$

Seseorang dikatakan *overweight* jika IMT >25 dan obesitas jika IMT >30. Obesitas sangat berkaitan erat dengan berbagai macam komplikasi penyakit terlebih jika dialami oleh wanita hamil yang mana akan berdampak buruk baik terhadap ibu maupun janin yang dikandung. Menurut penelitian ada hubungan wanita hamil obesitas dengan kejadian preeklampsia.<sup>30</sup>

Obesitas sebelum kehamilan dan Indeks Massa Tubuh saat pertama kali *Antenatal Care* (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 degenerative.<sup>7,8</sup> Dumais dalam penelitiannya melaporkan bahwa ibu hamil dengan obesitas lebih berisiko tinggi mengalami preeklampsia.<sup>14</sup> Hal ini sejalan dengan penelitian Giovanna yang meneliti 60 ibu hamil didapatkan hasil ibu yang mengalami preeklampsia 26,7% terjadi pada ibu yang *overweight* dan 53,3% ibu hamil dengan obesitas.<sup>31</sup>

## 5. Komplikasi

Komplikasi yang terberat adalah kematian ibu dan janin. Komplikasi berikut ini dapat terjadi pada preeklampsia:

### 1) Komplikasi Maternal

#### a) Eklampsia

Eklampsia merupakan kasus akut pada penderita preeklampsia, yang disertai dengan kejang menyeluruh dan koma, eklampsia selalu didahului preeklampsia. Timbulnya kejang pada perempuan dengan preeklampsia yang tidak disebabkan oleh penyebab lain dinamakan eklampsia.<sup>18, 19, 22</sup>

#### b) 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 di bagian perifer lobules hepar. Perubahan fungsi dan integritas hepar

termasuk perlambatan ekskresi bromosulfoftalein dan peningkatan kadar aspartat amniotransferase serum.<sup>18, 19, 22</sup>

c) Ablasi retina

Ablasi retina merupakan keadaan lepasnya retina sensoris dari epitel pigmen retina. Gangguan penglihatan pada wanita dengan preeklampsia juga dapat disebabkan karena ablasi 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 spasme. Retinopatia arteriosklerotika pada preeklampsia akan terlihat bilamana didasari penyakit hipertensi yang menahun. Spasmus arteri retina yang nyata menunjukkan adanya preeklampsia berat. Pada preeklampsia pelepasan retina karena edema intraokuler merupakan indikasi pengakhiran kehamilan segera. Biasanya retina akan melekat kembali dalam dua hari sampai dua bulan setelah persalinan.<sup>18, 22</sup>

d) Gagal ginjal

Selama kehamilan normal, aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus meningkat cukup besar. Dengan timbulnya preeklampsia, perfusi ginjal dan glomerulus menurun. Pada

sebagian besar wanita dengan preeklampsia, perfusi ginjal dan filtrasi glomerulus menurun. Pada sebagian besar wanita dengan preeklampsia penurunan ringan sampai sedang laju filtrasi glomerulus terjadi akibat berkurangnya volume plasma sehingga kadar kreatinin plasma hampir dua kali lipat dibanding kadar normal selama hamil.

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 arteriolus ginjal menyebabkan filtrasi natrium menurun yang menyebabkan retensi garam dan juga terjadi retensi air. Filtrasi glomerulus pada preeklampsia dapat menurun sampai 50% dari normal sehingga menyebabkan diuresis turun. Pada keadaan yang lanjut dapat terjadi oliguria sampai anuria.<sup>18, 22</sup>

e) Edema Paru

Penderita preeklampsia mempunyai risiko besar terjadinya edema paru disebabkan oleh payah jantung kiri, kerusakan sel endotel pada pembuluh darah kapiler paru dan menurunnya *dieresis*. Kerusakan vascular dapat menyebabkan perpindahan protein dan cairan ke dalam 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 ke dalam sirkulasi sistemik yang menyempit dapat menyebabkan kongesti paru.<sup>18,22</sup>

f) Kerusakan hati

Vasokonstriksi menyebabkan hipoksia sel hati. Sel hati mengalami nekrosis yang diindikasikan 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.<sup>18,22</sup>

g) 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 iatrogenik akibat infus larutan kristaloid atau onkotik intravena, dan aktivasi endotel disertai ekstrasvasasi cairan intravascular ke dalam ruang ekstrasel, dan yang penting ke dalam paru-paru.<sup>18,19,22</sup>

h) Gangguan Saraf

Tekanan darah yang meningkatkan pada preeklampsia dan eklampsia 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 di antaranya 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.<sup>18, 19, 22</sup>

## 2) Komplikasi pada janin

### a) Pertumbuhan janin terhambat

Ibu hamil dengan preeklampsia dapat menyebabkan pertumbuhan janin terhambat karena perubahan patologis pada plasenta, sehingga janin berisiko terhadap keterbatasan pertumbuhan.<sup>18, 19, 22</sup>

### b) Prematuritas

Preeklampsia memberi pengaruh buruk pada kesehatan janin yang disebabkan oleh menurunnya perfusi uteroplasenta, pada waktu lahir plasenta terlihat lebih kecil daripada plasenta yang normal untuk usia kehamilan, premature aging terlihat jelas dengan berbagai daerah yang sinsitianya pecah, banyak terdapat nekrosis iskemik dan posisi fibrin intervilosa.<sup>18, 19, 22</sup>

### c) *Fetal Distress*

Preeklampsia dapat menyebabkan kegawatan janin seperti sindroma distress napas. Hal ini dapat terjadi karena vasospasme

yang merupakan akibat kegagalan invasi trofoblas kedalam lapisan otot 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.<sup>22,19,18</sup>

## 2. *Overweight* ( Berat Badan Berlebih )

### a. Pengertian

*Overweight* atau berat badan berlebih adalah keadaan berat badan seseorang melebihi berat badan normal. *Overweight* yang tidak terkontrol bisa berlanjut pada keadaan obesitas. Obesitas merupakan timbunan triasil gliserol berlebih di jaringan lemak akibat asupan energi berlebih dibandingkan penggunaannya. Obesitas terjadi jika dalam suatu periode waktu lebih banyak kalori yang masuk melalui makanan dari pada yang digunakan untuk menunjang kebutuhan energi tubuh, yang selanjutnya energi berlebih akan disimpan sebagai trigliserida di jaringan lemak.<sup>30</sup> Adanya timbunan lemak yang berlebihan di dalam tubuh dapat memicu terjadinya preeklampsia melalui pelepasan sitokin-sitokin inflamasi dari sel jaringan lemak, selanjutnya sitokin menyebabkan inflamasi pada endotel sistemik. Akibat sel endotel terpapar terhadap 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”. Disfungsi endotel mengakibatkan vaso konstriksi pada organ tubuh sehingga menyebabkan hipertensi dalam kehamilan dan berisiko terjadinya preeklampsia.<sup>3, 19</sup>

Metode yang paling banyak digunakan untuk mengukur tingkat obesitas adalah berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT) yang diperoleh dengan cara membagi berat badan seseorang dengan kuadrat tinggi badan dalam satuan meter ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).<sup>30</sup> Klasifikasi berat badan berlebih dan obesitas pada orang dewasa menurut klasifikasi nasional tahun 2020, sebagai berikut:

Tabel 1. Klasifikasi berat badan pada orang dewasa berdasarkan IMT menurut Klasifikasi Nasional (P2PTM, 2020)<sup>6</sup>

Klasifikasi		IMT
Kurus	Berat	< 17,0
	Ringan	17,0 – 18,4
Normal		18,5 – 25,0
Gemuk	Ringan	25,1 – 27,0
	Berat	> 27

#### b. Penyebab

Kelebihan berat badan dapat disebabkan oleh beberapa faktor, diantaranya sebagai berikut:

##### 1) Faktor Genetik

Bila salah satu orang tuanya obesitas, maka peluang anak-anak menjadi obesitas sebesar 40-50%. Dan bila kedua orang tuanya menderita obesitas maka peluang faktor keturunan menjadi 70-80%.

## 2) Faktor Lingkungan

### a) Pola makan

Jumlah asupan energi yang berlebih menyebabkan kelebihan berat badan dan obesitas. Jenis makanan dengan kepadatan energi yang tinggi (tinggi lemak, gula, serta kurang serat) menyebabkan ketidakseimbangan energi.

### b) Pola aktivitas fisik

Pola aktifitas fisik *sedentary* (kurang gerak) menyebabkan energi yang dikeluarkan tidak maksimal sehingga meningkatkan risiko obesitas.<sup>6</sup>

## 3) Faktor Obat-obatan dan Hormonal

### a) Obat-obatan

Obat-obatan jenis steroid yang sering digunakan dalam jangka waktu lama untuk terapi asma, osteoarthritis dan alergi dapat menyebabkan nafsu makan yang meningkat sehingga meningkatkan risiko obesitas.

### b) Hormonal

Hormonal yang berperan dalam kejadian obesitas antara lain adalah hormon leptin, ghrelin, tiroid, insulin dan estrogen.

## c. Dampak *overweight* dan obesitas

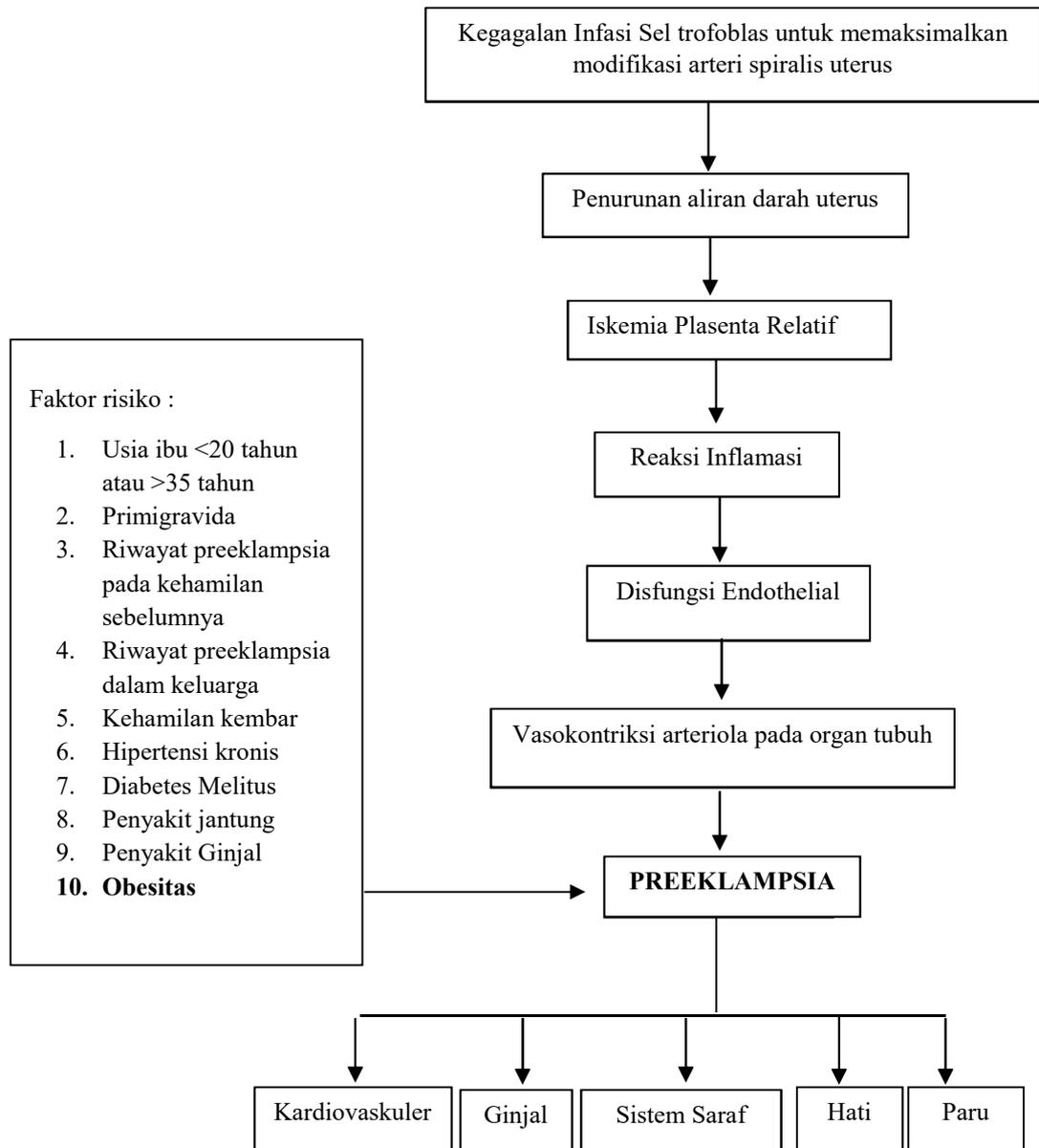
### 1) Dampak Metabolik

Lingkar perut pada ukuran tertentu (pria > 90 cm dan wanita > 80 cm) akan berdampak pada peningkatan trigliserida dan penurunan

kolesterol HDL, serta meningkatkan tekanan darah, keadaan ini disebut sindroma metabolik.

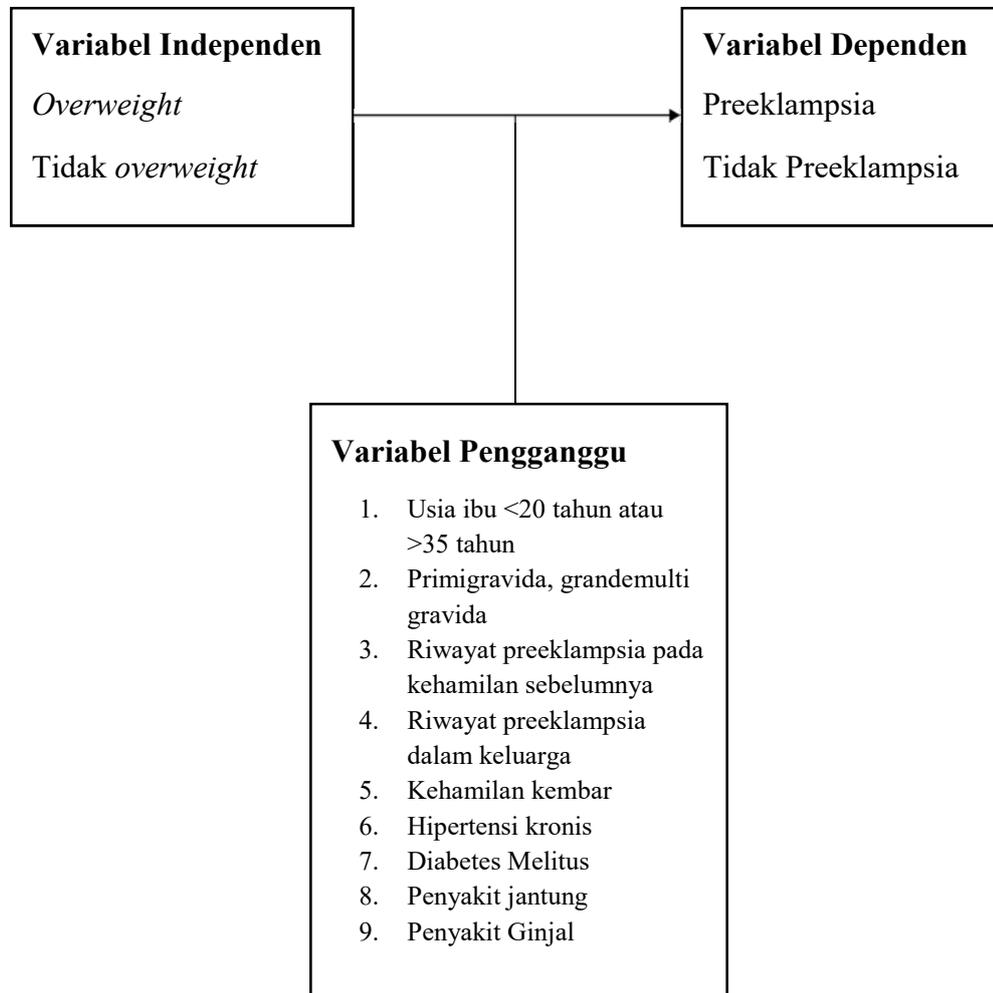
- 2) Dampak Penyakit Lain
  - a) Perburukan asma
  - b) Osteoarthritis lutut dan pinggul
  - c) Pembentukan batu empedu
  - d) *Sleep apnoea* (henti nafas saat tidur)
  - e) *Low back pain* (nyeri pinggang)
  - f) Stroke
  - g) Penyakit Jantung Koroner
  - h) Diabetes Melitus
  - i) Hipertensi
  - j) Dyslipidemia
  - k) Pankreatitis
  - l) Kanker (payudara, kolon, pancreas, ginjal, prostat)
  - m) Gangguan menstruasi
  - n) Infertilitas
  - o) Sirosis hepatis

## B. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori Tentang Faktor Risiko dan Etiologi Preeklampsia Sumber dari Cunningham *et al* dan Manuaba<sup>18,22</sup>

### C. Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

### D. Hipotesis Penelitian

Hipotesis dalam penelitian ini adalah ada hubungan yang bermakna antara *overweight* pada ibu hamil dengan kejadian preeklampsia.