

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Telaah Pustaka

1. Preeklamsia

a. Definisi

Preeklamsia adalah suatu gangguan kehamilan yang khas, ditandai oleh hipertensi baru (onset setelah 20 minggu gestasi) yang sering disertai dengan proteinuria atau bukti disfungsi organ lainnya, seperti gangguan ginjal, hati, neurologis, hematologis, atau disfungsi uteroplasenta. Kriteria tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg pada dua pengukuran terpisah (minimal 4 jam) setelah usia kehamilan 20 minggu, pada wanita yang sebelumnya normotensi. Proteinuria dapat ditentukan sebagai $\geq 0,3$ gram protein dalam urin 24 jam, atau rasio protein creatinin urin $\geq 0,3$, atau dipstick $\geq 1+$ bila metode kuantitatif tidak tersedia (ACOG, 2020). Penampilan protein menjadi kriteria diagnostik utama. Ini merupakan penanda objektif dan mencerminkan kebocoran endotelial di seluruh sistem yang menjadi ciri sindrom preeklamsia (Cunningham, 2022).

Berdasarkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Tahun 2016 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 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 (POGI, 2022).

Menurut Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC), preeklamsia tidak lagi dipandang sebagai penyakit tunggal. Melainkan sebagai spektrum gangguan yang melibatkan interaksi antara faktor maternal, plasenta dan janin (Magee et al., 2014). Preeklamsia digambarkan sebagai sindrom spesifik kehamilan yang dapat memengaruhi hampir setiap sistem organ. Serta merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas maternal serta perinatal di seluruh dunia (Cunningham, 2022).

b. Etiologi

Terdapat beberapa mekanisme yang disarankan untuk menjelaskan penyebab preeklamsia, yang utama meliputi (Cunningham, 2022):

- 1) Implantasi plasenta dengan invasi trofoblas abnormal pada pembuluh darah uterus
- 2) Toleransi imunologis yang disfungsi antara jaringan maternal, paternal (plasenta) dan janin

- 3) Maladaptasi maternal terhadap perubahan kardiovaskular atau inflamasi pada kehamilan normal
- 4) Faktor genetik yang mencakup gen predisposisi dan pengaruh epigenetik.

c. Klasifikasi

Berdasarkan ACOG (2020) klasifikasi preeklamsia dibagi menjadi dua yaitu:

1) Preeklamsia

a) Tekanan darah

- (1) Tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg pada dua kali periode pengukuran dengan jeda minimal 4 jam pada usia kehamilan lebih dari 20 minggu dan sebelumnya belum pernah mengalami hipertensi.
- (2) Tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg (dapat diulang dengan jarak beberapa menit).

b) Proteinuria

- (1) Jumlah urin total dalam 24 jam sebanyak ≥ 300 mg, atau
- (2) Protein/urin kreatinin $\geq 0,3$, atau
- (3) Protein urin dipstik menunjukkan +2 (menjadi pengukuran paling terakhir jika 2 pengukuran diatas tidak tersedia)

c) Tanda gejala pemberat

Pasien dengan preeklamsia tidak selalu ditemukan proteinuria namun diagnosa preeklamsia dapat ditegakkan jika terdapat salah satu tanda gejala pemberat sebagai berikut:

- (1) Trombositopenia jumlah platelet $< 100 \times 10^9/L$
- (2) Insufisiensi ginjal: konsentrasi serum kreatinin $> 1.1 \text{ mg/dL}$
atau konsentrasi serum kreatinin sebanyak 2 kali dan tidak ada penyakit ginjal
- (3) Gangguan fungsi hati: peningkatan konsentrasi transaminase hati dalam darah menjadi dua kali normal konsentrasi
- (4) Edema paru
- (5) Sakit kepala onset baru dan atau gejala penglihatan kabur yang tidak berespon terhadap pengobatan atau istirahat.

2) Preeklamsia dengan pemberat

- a) Tekanan darah sistolik $\geq 160 \text{ mmHg}$ atau diastolik $\geq 110 \text{ mmHg}$ pada dua kali pengukuran dengan jeda minimal 4 jam (kecuali dimulai terapi antihipertensi sebelum ini)
- b) Trombositopenia (jumlah trombosit kurang dari $100 \times 10^9/L$)
- c) Gangguan fungsi hati yang tidak diperhitungkan dengan diagnosis alternatif dan peningkatan konsentrasi darah di hari yang tidak normal (lebih dari dua kali batas atas konsentrasi normal) atau dengan nyeri kuadran kanan atas atau nyeri

epigastrium yang tidak responsif terhadap obat-obatan

Insufisiensi ginjal: konsentrasi serum kreatinin $>1.1\text{mg/dL}$

atau konsentrasi serum kreatinin sebanyak 2 kali dan tidak ada penyakit ginjal.

d) Edema paru

e) Sakit kepala onset baru dan atau gejala penglihatan kabur yang tidak berespon terhadap pengobatan atau istirahat.

d. Patofisiologi

Beberapa mekanisme penyakit telah diusulkan dalam preeklamsia termasuk kronis iskemia uteroplasenta, maladaptasi imun, toksisitas lipoprotein densitas sangat rendah, genetik pencetakan, peningkatan apoptosis atau nekrosis trofoblas, dan inflamasi ibu yang berlebihan respon terhadap trofoblas. Pengamatan terbaru menunjukkan kemungkinan peran ketidakseimbangan faktor angiogenik dalam patogenesis preeklamsia. Ada kemungkinan bahwa kombinasi dari beberapa mekanisme yang diklaim ini memicu spektrum klinis preeklamsia. Ada bukti klinis dan eksperimental yang menunjukkan bahwa iskemia uteroplasenta menyebabkan peningkatan konsentrasi sirkulasi faktor antiangiogenik dan ketidakseimbangan angiogenik (Poon et al., 2019). Adapun teori yang banyak digunakan adalah :

1) Teori Gangguan Plasentasi (*Two Stage Model*)

Menurut SOGC (2014), preeklamsia dianggap berkembang melalui dua tahap (*two stage model*), yaitu:

a) Tahap 1 (*placentation abnormal*)

Tahap awal patofisiologi preeklamsi diawali oleh gangguan proses plasentasi yang merupakan hasil interaksi kompleks antara faktor imunologis, genetik, dan kegagalan adaptasi vaskular uterus. Dalam kehamilan normal, sistem imun maternal mampu membentuk toleransi terhadap antigen paternal yang diekspresikan oleh jaringan plasenta, sehingga memungkinkan terjadinya implantasi dan perkembangan plasenta secara optimal. Namun, pada kondisi tertentu seperti kehamilan pertama, penggunaan donor gamet, durasi ko-habitasi yang singkat, serta kegagalan respons imun maternal terhadap trofoblas (sel janin), mekanisme toleransi imun ini tidak terbentuk secara adekuat. Ketidakseimbangan interaksi imun tersebut menghambat invasi trofoblas ke lapisan desidua dan miometrium, yang berakibat pada tidak optimalnya proses transformasi arteri spiral uterus menjadi pembuluh darah berdiameter besar dan beresistensi rendah.

Selain faktor imunologis, kerentanan terhadap terjadinya preeklamsi juga dipengaruhi oleh faktor genetik dan epigenetik yang berasal dari ibu maupun janin. Riwayat keluarga preeklamsi, variasi genetik seperti single nucleotide polymorphisms (SNP), serta perubahan epigenetik berperan dalam mengatur mekanisme angiogenesis, fungsi endotel, dan

respons inflamasi selama kehamilan. Faktor-faktor genetik tersebut tidak berdiri sendiri, melainkan berinteraksi dengan lingkungan dan kondisi kesehatan maternal, sehingga secara kumulatif meningkatkan risiko terjadinya gangguan plasentasi.

Pada kehamilan yang berkembang secara fisiologis, sel trofoblas melakukan invasi mendalam ke dinding arteri spiral uterus dengan menggantikan lapisan otot polos pembuluh darah, sehingga arteri tersebut berubah menjadi saluran berdiameter besar, bertekanan rendah, dan tidak reaktif terhadap vasokonstriktor. Adaptasi vaskular ini bertujuan untuk memastikan peningkatan aliran darah uteroplasenta yang stabil dan mencukupi kebutuhan metabolik janin. Sebaliknya, pada preeklamsi, invasi trofoblas berlangsung dangkal dan tidak sempurna, menyebabkan arteri spiral tetap sempit, beresistensi tinggi, serta responsif terhadap rangsangan vasokonstriksi. Kondisi ini mengakibatkan aliran darah ke plasenta menjadi tidak adekuat dan fluktuatif, sehingga meningkatkan risiko terjadinya hipoksia dan iskemia plasenta atau aliran darah ke plasenta tidak memadai

Gangguan remodeling arteri spiral tersebut berujung pada kondisi inadequate placentation yang terutama berkaitan dengan preeklamsi onset dini. Ketidakseimbangan antara kebutuhan oksigen dan nutrisi janin dengan kapasitas perfusi uteroplasenta,

yang dikenal sebagai uteroplacental mismatch, memicu terjadinya stres oksidatif pada jaringan plasenta. Sebagai respons terhadap kondisi tersebut, plasenta melepaskan berbagai mediator inflamasi, zat toksik, dan faktor antiangiogenik ke dalam sirkulasi maternal, termasuk peningkatan kadar soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) serta penurunan placental growth factor (PlGF). Masuknya mediator-mediator ini ke dalam peredaran darah ibu menyebabkan terjadinya disfungsi endotel sistemik, yang menjadi dasar munculnya manifestasi klinis preeklamsi.

Secara klinis, preeklamsi onset dini ditandai oleh ukuran plasenta yang lebih kecil, adanya banyak lesi iskemik atau infark plasenta, gangguan pertumbuhan janin intrauterin (intrauterine growth restriction/IUGR), perjalanan penyakit yang lebih berat dan komplikatif, serta sering kali memerlukan terminasi kehamilan lebih awal demi keselamatan ibu dan janin

b) Tahap 2 (*respons maternal*)

Tahap kedua patogenesis preeklamsi ditandai oleh munculnya sindrom maternal sebagai respons sistemik ibu terhadap mediator yang dilepaskan oleh plasenta. Tidak seluruh kasus preeklamsi berawal dari gangguan plasentasi yang berat, karena pada sebagian perempuan hamil terdapat ambang toleransi vaskular maternal yang lebih rendah terhadap

perubahan fisiologis kehamilan. Kondisi komorbid seperti obesitas, diabetes melitus, hipertensi kronis, penyakit ginjal, serta penyakit autoimun dapat menurunkan kemampuan adaptasi endotel maternal, sehingga tubuh ibu menjadi lebih rentan terhadap stres hemodinamik dan inflamasi selama kehamilan. Dalam keadaan tersebut, proses plasentasi yang relatif adekuat tetap dapat memicu terjadinya preeklamsi, terutama preeklamsi onset lambat, yang lebih dipengaruhi oleh respons maternal dibandingkan oleh kelainan plasenta itu sendiri.

Pada tahap ini, plasenta, baik yang mengalami gangguan perfusi maupun yang relatif normal, melepaskan berbagai mediator biologis ke dalam sirkulasi maternal, termasuk sitokin proinflamasi, faktor antiangiogenik, dan produk stres oksidatif. Pelepasan mediator tersebut menimbulkan inflamasi sistemik serta ketidakseimbangan faktor angiogenik yang berperan dalam mengganggu fungsi vaskular ibu. Pada preeklamsi onset dini, gangguan perfusi plasenta yang kronis sering berujung pada terjadinya gangguan pertumbuhan janin intrauterin (intrauterine growth restriction/IUGR), yang mencerminkan kegagalan adaptasi sistem uteroplasenta dan turut memperberat sindrom maternal. Sebaliknya, pada preeklamsi onset lambat, plasenta umumnya berukuran normal atau hanya mengalami

gangguan perfusi ringan, sehingga IUGR berat jarang ditemukan.

Aktivasi dan disfungsi sel endotel merupakan mekanisme sentral yang menghubungkan pelepasan mediator plasenta dengan manifestasi klinis preeklamsi. Respons maternal yang berlebihan terhadap stres metabolik, inflamasi, faktor usia, atau obesitas menyebabkan aktivasi endotel vaskular secara luas. Disfungsi endotel yang terjadi selanjutnya memicu vasokonstriksi sistemik, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, serta aktivasi sistem koagulasi. Rangkaian proses ini berujung pada timbulnya gejala klinis utama preeklamsi, seperti hipertensi, proteinuria, dan kerusakan organ target, termasuk ginjal, hati, dan sistem saraf pusat. Dengan demikian, pada preeklamsi onset lambat, gangguan utama lebih dominan terjadi pada tahap respons maternal dibandingkan pada tahap plasentasi, dan gejala klinis umumnya muncul mendekati waktu persalinan dengan derajat keparahan yang relatif lebih ringan dibandingkan preeklamsi onset dini (Brown *et al.*, 2018).

Disfungsi endotel sistemik pada preeklamsi menyebabkan keterlibatan berbagai sistem organ yang menimbulkan spektrum manifestasi klinis yang luas. Manifestasi kardiovaskular terutama ditandai oleh peningkatan tekanan darah dan, pada kasus berat, dapat berkembang menjadi edema paru akibat

peningkatan permeabilitas kapiler. Keterlibatan sistem saraf pusat dapat berupa sakit kepala persisten, gangguan penglihatan, kejang eklamptik, hingga perdarahan serebral yang mengancam jiwa. Gangguan fungsi ginjal ditandai oleh munculnya proteinuria serta penurunan laju filtrasi glomerulus sebagai akibat dari kerusakan endotel glomerulus. Pada sistem hepatic, preeklamsi dapat menyebabkan peningkatan kadar enzim hati, nyeri epigastrium atau kuadran kanan atas, serta meningkatkan risiko terjadinya ruptur hepar pada kondisi berat. Selain itu, manifestasi hematologis meliputi trombositopenia, hemolisis mikroangiopatik, dan aktivasi koagulasi intravaskular yang dapat berkembang menjadi disseminated intravascular coagulation (DIC). Seluruh manifestasi tersebut mencerminkan luasnya dampak sindrom maternal akibat disfungsi endotel sistemik pada preeklamsi.

Kedua mekanisme tersebut berujung pada aktivasi endotel vaskuler yang menyebabkan vasospasme sistemik, hipertensi, proteinuria, dan kerusakan organ (ginjal, hati, otak) (Brown *et al.*, 2018)

2) Teori iskemia plasenta, radikal bebas dan disfungsi endotel

a) Iskemia plasenta dan pembentukan radikal bebas

Plasenta yang mengalami iskemia dan hipoksia akan menghasilkan radikal bebas. Salah satu radikal bebas yang dihasilkan adalah radikal hidroksil yang sangat toksik,

terutama terhadap membran sel endotel pembuluh darah. Radikal hidroksil akan merusak membran sel yang mengandung banyak asam lemak tidak jenuh menjadi peroksida lemak. Peroksida lemak selain akan merusak membran sel, juga akan merusak nukleus, dan protein sel endotel.

b) Peroksida lemak sebagai oksidan pada hipertensi dalam kehamilan

Peroksida lemak sebagai oksidan/radikal bebas yang sangat toksik 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 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. Saat terjadi kerusakan sel endotel yang mengakibatkan disfungsi sel endotel, maka akan terjadi:

(1) Gangguan metabolisme prostaglandin, karena salah satu fungsi sel endotel adalah memproduksi prostaglandin.

(2) Agregasi sel-sel trombosit pada daerah endotel yang mengalami kerusakan. Agregasi sel trombosit ini adalah untuk menutup tempat-tempat di lapisan endotel yang mengalami kerusakan. Agregasi ini memproduksi tromboksan (TXA₂) suatu vasokonstriktor kuat. Pada preeklamsi kadar tromboksan lebih tinggi dari kadar prostasiklin sehingga terjadi vasokonstriksi dengan terjadi kenaikan tekanan darah:

- (a) Perubahan khas pada endotel kapilar glomerulus
- (b) Peningkatan permeabilitas kapilar
- (c) Peningkatan produksi bahan-bahan vasopresor yaitu endotelin
- (d) Peningkatan faktor koagulasi

3) Teori intoleransi imunologik antara ibu dan janin

- a) Primigravida mempunyai risiko lebih besar terjadinya hipertensi dalam kehamilan jika dibandingkan dengan multigravida.
- b) Ibu multipara yang kemudian menikah lagi mempunyai risiko lebih besar terjadinya hipertensi dalam kehamilan jika dibandingkan dengan suami yang sebelumnya. 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) yang berperan penting dalam modulasi respons imun, sehingga si ibu tidak menolak hasil konsepsi (plasenta). Adanya HLA-G pada plasenta dapat melindungi trofoblas janin dari lisis oleh sel *Natural Killer* ibu. Selain itu, adanya *human leukocyte antigen protein G* (HLA-G) akan mempermudah invasi sel trofoblas ke dalam jaringan desidua ibu. Pada plasenta hipertensi dalam kehamilan terjadi penurunan ekspresi HLA-G. HLA-G juga merangsang produksi sitikon, sehingga memudahkan terjadinya reaksi inflamasi. Pada awal trimester kedua kehamilan perempuan mempunyai kecenderungan terjadi preklamsia karena mempunyai proporsi *Helper* sel yang lebih rendah dibanding normotensif.

4) Teori genetik

Genotipe ibu lebih menentukan terjadinya hipertensi dalam kehamilan secara familial jika dibandingkan dengan genotype janin. Telah terbukti bahwa pada ibu yang mengalami preeklamsia, 26% anak perempuannya akan mengalami preeklamsia pula, sedangkan hanya 8% anak menantu mengalami preeklamsia.

e. Pencegahan

Pencegahan preeklamsia dapat dilakukan berdasarkan rekomendasi ilmiah yang ada. WHO menerbitkan pedoman *WHO Recommendations for Prevention and Treatment of Pre-eclampsia and*

Eclampsia yang memuat sejumlah rekomendasi terkait pencegahan preeklamsia, sebagai berikut (WHO, 2020) :

1) Aspirin dosis rendah (*low-dose aspirin/antiplatelet*)

- a) WHO merekomendasikan pemberian aspirin dosis 75 mg per hari untuk wanita kehamilan dengan risiko tinggi preeklamsia
- b) Rekomendasi WHO tahun 2021 tentang agen antiplatelet memperbaharui rekomendasi sebelumnya dan menekankan pentingnya menimbang risiko potensi perdarahan pasca persalinan
- c) Aspirin harus dimulai sebelum 20 minggu kehamilan (ideal sebelum 16 minggu) untuk wanita dengan faktor risiko tinggi
- d) Aspirin tidak direkomendasikan secara universal untuk semua wanita hamil, hanya bagi mereka yang memiliki faktor risiko tinggi atau moderat

2) Suplemen kalsium (*calcium supplementation*)

Untuk wanita yang asupan kalsiumnya rendah (< 1 gram/hari atau yang tinggal di daerah dengan asupan kalsium rendah, WHO merekomendasikan suplementasi kalsium selama kehamilan ($\geq$ 1,5-2 gram per hari total kalsium) untuk menurunkan risiko preeklamsia dan komplikasi

3) Intervensi yang tidak direkomendasikan atau tidak kuat dukungannya

WHO menyatakan bahwa bukti saat ini tidak mendukung secara konsisten intervensi berikut sebagai metode pencegahan preeklamsia:

- a) Istirahat (*bed rest*) atau pembatasan faktivitas untuk mencegah preeklamsia tidak direkomendasikan
 - b) Pembatasan garam (*dietary salt retriCTION*) tidak terbukti efektif untuk pencegahan preeklamsia
 - c) Suplementasi vitamin (aktioksidan seperti vitamin C, E) maupun vitamin D. Bukti tidak cukup atau tidak ada manfaat signifikan sehingga tidak direkomenasikan sebagai pencegahan rutin.
 - d) Teknik lain seperti terapi oksida nitrat, diuretic, progesterone sebagai profilaksis belum terbukti efektif sehingga tidak direkomenasikan secara rutin.
- 4) Pelayanan kehamilan antenatal yang baik dan deteksi dini risiko
- a) WHO menekankan bahwa pencegahan juga memerlukan pelayanan antenatal berkualitas tinggi, dengan penilaian risiko, pemantauan tekanan darah, pemeriksaan laboratorium (fungsi ginjal, fungsi hati), pemantauan gejala preeklamsia dan tindak lanjut cepat bila terjadi tekanan darah meningkat.
 - b) Keterlibatan skrining sejak awal kehamilan untuk mendeteksi ibu hamil dengan faktor risiko tinggi

f. Penatalaksanaan

1) Stabilisasi dan Evaluasi Awal

Pasien dengan preeklamsia perlu dilakukan penilaian awal untuk menentukan derajat keparahan penyakit dan adanya komplikasi maternal maupun janin. Evaluasi meliputi:

- a) Tekanan darah dan tanda vital.
- b) Tingkat kesadaran dan refleks tendon dalam.
- c) Produksi urin dan keseimbangan cairan.
- d) Pemeriksaan laboratorium: trombosit, fungsi hati (AST/ALT), fungsi ginjal (kreatinin), dan proteinuria.
- e) Penilaian janin melalui denyut jantung janin, USG pertumbuhan janin, jumlah cairan ketuban, serta NST/CTG bila tersedia.

Pasien dengan preeklamsia berat umumnya memerlukan rawat inap untuk pemantauan intensif (Magee *et al.*, 2014; POGI, 2022)

2) Antihipertensi

Antihipertensi diberikan bila tekanan darah mencapai $\geq 160/110$ mmHg untuk mencegah komplikasi seperti stroke, perdarahan serebral, dan gagal jantung.

Obat yang direkomendasikan:

- a) Nifedipine, Labetalol, Hidralazin (POGI, 2022; ACOG, 2020; FIGO, 2023)
- b) Nifedipine, Labetalol, Metyldopa (SOGC, 2014)

Target terapi adalah mempertahankan tekanan darah sekitar 140–150/90–100 mmHg tanpa menurunkan perfusi uteroplasenta secara berlebihan

3) Pemberian MgSO_4

a) Indikasi

- (1) Preeklamsia dengan gejala berat.
- (2) Eklampsia.
- (3) Pasien dengan risiko tinggi mengalami kejang.

b) Fungsi

MgSO_4 merupakan antikonvulsan pilihan utama (gold standard) untuk mencegah dan mengatasi kejang. Obat ini bukan antihipertensi (POGI, 2022; ACOG, 2020).

c) Dosis

(1) Regimen Pritchard

- (a) Loading dose: 4 gram IV selama 5–10 menit, dilanjutkan 10 gram IM (5 gram pada masing-masing bokong).
- (b) Maintenance: 5 gram IM setiap 4 jam.

(2) Regimen Zuspan

- (a) Loading dose: 4 gram IV.
- (b) Maintenance: Infus 1–2 gram per jam.

Terapi dilanjutkan sampai 24 jam setelah persalinan atau 24 jam setelah kejang terakhir (POGI, 2022).

(3) Monitoring selama pemberian

- (a) Refleks patela masih ada.
- (b) Frekuensi napas ≥ 16 kali/menit.
- (c) Produksi urin ≥ 25 –30 mL/jam.
- (d) Tingkat kesadaran baik.

(4) Tanda toksisitas

- (a) Hilangnya refleks patela.
- (b) Depresi pernapasan.
- (c) Oliguria.
- (d) Henti jantung.

(5) Antidotum

Kalsium glukonat 10% sebanyak 10 mL (1 gram) IV perlahan (POGI, 2022; ACOG, 2020).

4) Management Cairan

Pemberian cairan intravena dilakukan secara hati-hati karena pasien preeklamsia rentan mengalami edema paru. Target produksi urin minimal 30 mL/jam dan overload cairan harus dihindari

5) Kortikosteroid

Pada usia kehamilan < 34 minggu dan diperkirakan akan dilakukan persalinan preterm, diberikan betametason atau deksametason untuk mempercepat maturasi paru janin (ACOG, 2020; FIGO, 2023).

6) Monitoring Maternal dan Janin

- (a) Monitoring ibu meliputi tekanan darah, refleks, fungsi ginjal, fungsi hati, trombosit, dan produksi urin
- (b) Monitoring janin meliputi NST/CTG, USG serial pertumbuhan janin, jumlah cairan ketuban, dan Doppler umbilikalis bila diindikasikan (Magee et al., 2022).

7) Terminasi Kehamilan

Persalinan merupakan terapi definitif preeklamsia

- (a) Preeklamsia tanpa gejala berat: terminasi pada usia kehamilan ≥ 37 minggu.
- (b) Preeklamsia dengan gejala berat: terminasi pada usia kehamilan ≥ 34 minggu setelah kondisi ibu stabil
- (c) Terminasi segera: bila terdapat eklampsia, HELLP syndrome, edema paru, hipertensi refrakter, gagal ginjal, abruptio plasenta, atau gawat janin (POGI, 2022; ACOG, 2020; FIGO, 2023)

2. Faktor Resiko

Preeklamsia berkembang karena kombinasi pengaruh genetik, fisiologis, dan lingkungan. Berbagai faktor risiko berkontribusi terhadap perkembangan kondisi ini, meliputi karakteristik ibu, predisposisi genetik, dan pengaruh gaya hidup (Alipova et al., 2025). Menurut The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) (2014) faktor risiko preeklamsi diklasifikasikan menjadi faktor maternal, faktor obstetri, faktor

genetik, serta faktor plasenta–imunologis. Faktor tersebut bersama-sama memengaruhi ambang toleransi fisiologis ibu terhadap kehamilan. Berikut faktor-faktor resiko preeklamsi:

1) Faktor Resiko Maternal

a) Usia Ibu

Usia ibu yang terlalu muda maupun usia lanjut, khususnya ≥ 35 tahun, dikaitkan dengan peningkatan risiko gangguan hipertensi dalam kehamilan. Pada usia ibu ≥ 35 tahun terdapat kecenderungan penurunan elastisitas pembuluh darah dan meningkatnya prevalensi penyakit seperti hipertensi dan gangguan metabolik, yang dapat memperburuk fungsi endotel (Magee et al., 2014).

Usia ibu lanjut yang didefinisikan sebagai usia ≥ 35 tahun pada saat persalinan, dikaitkan dengan peningkatan risiko preeklamsia sebesar 1,2 hingga 3 kali lipat. Probabilitas prediktif preeklamsia meningkat ketika usia ibu > 35 tahun dan probabilitas tersebut meningkat lebih cepat ketika usia ibu > 40 tahun (Alipova et al., 2025). Dalam studi besar populasi yang dimuat pedoman klinis ACOG bahwa usia lebih tinggi (terutama ≥ 40 tahun) lebih dari 2 kali lipat resiko preeklamsi dibanding usia referen yang lebih muda. Wanita hamil usia ≥ 35 tahun dianggap risiko sedang untuk preeklamsia, risiko preeklamsia meningkat secara bertahap dengan bertambahnya usia (Metz et al., 2022).

b) Riwayat Preeklamsi

Riwayat preeklamsia sebelumnya merupakan salah satu faktor risiko paling kuat. Wanita yang pernah mengalami preeklampsia memiliki risiko meningkat pada kehamilan selanjutnya (Bryant *et al.*, 2021). Terjadinya preeklamsi berulang karena adanya disfungsi endotel, kerentanan vascular dan respon inflamasi yang menetap atau dapat berulang pada kehamilan selanjutnya (Magee *et al.*, 2014).

Meta-analisis terbaru melaporkan bahwa wanita dengan riwayat preeklamsi memiliki risiko kekambuhan hingga 7–8 kali lipat, terutama bila preeklamsi sebelumnya bersifat onset dini atau berat (Stitterich *et al.*, 2021).

c) Hipertensi Kronis

Tekanan darah tinggi yang sudah ada sebelum kehamilan meningkatkan kemungkinan berkembangnya preeklamsia atau preeklamsia superimposed (Bryant *et al.*, 2021). Hal ini akibat kerusakan endotel yang telah ada sebelumnya. Hipertensi kronis mencerminkan adanya gangguan vaskular yang telah ada sebelumnya, sehingga kemampuan pembuluh darah untuk beradaptasi terhadap peningkatan volume darah dan perubahan hemodinamik selama kehamilan menjadi terbatas. Kondisi ini dapat memperburuk perfusi plasenta dan mempercepat terjadinya

disfungsi endotel, yang akhirnya meningkatkan risiko berkembangnya preeklamsia (Magee et al., 2014).

Studi kohort internasional menunjukkan bahwa wanita dengan hipertensi kronis memiliki risiko preeklamsia 3–5 kali lebih tinggi dibandingkan wanita normotensive (Bryant *et al.*, 2021). Pada studi lain dengan tinjauan *meta-analisis observasional* melaporkan bahwa hipertensi di awal kehamilan dapat meningkatkan risiko preeklamsia lebih dari 3 hingga 8 kali lipat tergantung pada tingkat tekanan darah (Moes *et al.*, 2024).

d) Diabetes Melitus

Diabetes pra-kehamilan dikaitkan dengan peningkatan risiko preeklamsia dan komplikasi vaskular lainnya (Bryant *et al.*, 2021). Peningkatan risiko preeklamsia ini melalui hiperglikemia kronis yang memicu stres oksidatif, inflamasi vaskular, dan mengganggu keseimbangan faktor angiogenik, sehingga meningkatkan risiko terjadinya preeklamsia (Magee et al., 2014). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa diabetes tipe 1 dan tipe 2 meningkatkan risiko preeklamsia sebesar 2–3 kali lipat (Wen *et al.*, 2019).

e) Obesitas

Peran kondisi terkait obesitas dalam perkembangan preeklamsia terbukti, karena lebih umum terjadi pada wanita dengan gangguan metabolik seperti sindrom ovarium polikistik

atau resistensi insulin. Risiko meningkat seiring kenaikan BMI (Bryant *et al.*, 2021). Obesitas berkaitan dengan kondisi inflamasi kronis, resistensi insulin, serta peningkatan stres oksidatif, yang semuanya berkontribusi terhadap gangguan fungsi endotel. Hal ini karena jaringan adiposa menghasilkan sitokin proinflamasi dan mengganggu keseimbangan angiogenik (Magee *et al.*, 2014).

Meta-analisis global terbaru menunjukkan bahwa wanita hamil dengan *Body Mass Index* (BMI) $>30 \text{ kg/m}^2$ memiliki risiko sekitar 3 kali lebih besar terkena preeklamsia dibandingkan wanita dengan berat badan normal. Risiko preeklamsi meningkat secara linear seiring kenaikan BMI, dengan risiko tertinggi pada BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ (Afrose *et al.*, 2025).

f) Penyakit Autoimun

Penyakit autoimun seperti lupus eritematosus sistemik (SLE) dan sindrom antifosfolipid (APS) meningkatkan risiko preeklamsi melalui aktivasi imun abnormal dan trombosis mikrovaskular plasenta (Magee *et al.*, 2014). Penyakit autoimun ini berhubungan dengan disfungsi vaskular dan trombosis yang memengaruhi perfusi plasenta. Gangguan endotel dan trombosis placenta dapat memicu perkembangan preeklamsia lewat mekanisme inflamasi abnormal (Bryant *et al.*, 2021). Keberadaan berbagai antibodi APS seperti lupus anticoagulant dikaitkan dengan Odds Ratio (OR) > 2

untuk preeklamsia dalam beberapa studi meta-analisis (Johanna *et al.*, 2021).

g) Penyakit Ginjal Kronis

Gangguan fungsi ginjal meningkatkan risiko hipertensi kehamilan dan preeklampsia karena gangguan regulasi volume dan tekanan darah (Bryant *et al.*, 2021). Sebuah cohort nasional besar menunjukkan bahwa berbagai subtipe CKD berhubungan dengan peningkatan odds preeklamsia. Wanita hamil dengan CKD, terutama pada kondisi ginjal struktural bawaan memiliki sekitar 4 kali risiko lebih tinggi dibanding wanita tanpa CKD (Al Khalaf *et al.*, 2021).

h) Riwayat Keluarga (Riwayat preeklamsi pada ibu/saudara)

Adanya riwayat keluarga menunjukkan peran genetik dan atau faktor lingkungan keluarga yang meningkatkan risiko. Khan dkk. menemukan bahwa 36,67% wanita memiliki riwayat keluarga preeklamsia dan wanita-wanita ini juga menghadapi risiko hipertensi yang lebih tinggi (Alipova *et al.*, 2025).

i) Penggunaan teknologi reproduksi berbantuan

Beberapa studi menunjukkan bahwa kehamilan melalui teknologi reproduksi berbantuan (IVF, ICSI, transfer embrio beku) memiliki risiko lebih tinggi terkena preeklamsia dibanding kehamilan spontan (non-ART) (Chih *et al.*, 2021). Meta-analisis menunjukkan bahwa penggunaan *assisted reproductive technology*

(ART) berhubungan dengan peningkatan risiko preeklamsia sekitar 1,71 kali dibanding kehamilan spontan. Kehamilan ART sering dipantau lebih ketat, sehingga deteksi komplikasi bisa lebih awal atau sering dibanding kehamilan spontan.

j) Riwayat *stillbirth* sebelumnya

Dalam literatur obstetri, riwayat *stillbirth* sebelumnya diakui sebagai salah satu faktor risiko terhadap kejadian preeklamsia pada kehamilan selanjutnya. Alasan potensialnya adalah adanya kondisi vaskular maternal atau gangguan plasenta mendasar yang mungkin juga pernah berkontribusi pada *stillbirth* di kehamilan sebelumnya, yang bisa kembali bermanifestasi sebagai preeklamsia dalam kehamilan selanjutnya. Selain itu, adanya predisposisi genetik atau kerentanan vaskular/ambang rendah (*subclinical*) yang memperbesar risiko terhadap gangguan perfusi plasenta atau disfungsi endotel (Stitterich *et al.*, 2021)

Beberapa penelitian tentang *stillbirth* dan hipertensi kehamilan menunjukkan bahwa kehamilan dengan gangguan hipertensif (termasuk preeklamsia) meningkatkan risiko kematian janin (Wen *et al.*, 2019).

2) Faktor Resiko Obstetri

a) Nulliparitas

Paritas juga berhubungan dengan kejadian preeklamsia. Secara patofisiologis, kehamilan pertama merupakan kondisi di mana

tubuh ibu belum pernah terpapar antigen plasenta sebelumnya, sehingga toleransi imun maternal terhadap jaringan plasenta trofoblas belum terbentuk secara optimal.. Hal ini menyebabkan gangguan invasi trofoblas dan remodelling arteri spiralis, yang menjadi tahap awal patogenesis preeklamsia. Selain itu juga dapat memicu respons inflamasi yang lebih kuat dan berkontribusi terhadap gangguan perfusi plasenta serta disfungsi endotel. Kehamilan pertama (terutama dengan pasangan baru) sering memiliki risiko imunologis lebih tinggi terhadap preeklampsia (Magee et al., 2014).

Menurut *American College of Obstetricians and Gynecologists* (2021), nulliparitas dikaitkan dengan ketidakmatangan adaptasi vascular dan imun maternal yang berkontribusi terhadap abnormal placentation dan pelepasan faktor anti-angiogenik ke sirkulasi maternal. Peningkatan risiko perkembangan preeklampsia telah dilaporkan secara luas. Satu tinjauan sistematis melaporkan bahwa risiko preeklampsia meningkat tiga kali lipat pada wanita nulipara (Bryant *et al.*, 2021). Pada studi analisis *case-control* dengan fokus pada usia, paritas, dan BMI, ibu primipara memiliki sekitar 2,2 kali risiko lebih tinggi mengalami preeklamsia dibanding ibu multipara (Simanjuntak *et al.*, 2024).

b) Kehamilan Ganda

Kehamilan ganda meningkatkan beban plasenta, berisiko meningkatkan kejadian preeklampsia (Bryant *et al.*, 2021). Pada kehamilan gemelli, massa dan kebutuhan metabolik plasenta lebih besar dibandingkan kehamilan tunggal, sehingga kebutuhan perfusi uteroplasenta meningkat. Apabila kebutuhan ini tidak terpenuhi secara optimal, maka iskemia plasenta akan lebih mudah terjadi dan memicu pelepasan faktor-faktor yang menyebabkan disfungsi endotel maternal (Magee *et al.*, 2014). Sebuah studi *case-control* memperkirakan bahwa kejadian preeklamsia pada kehamilan kembar terjadi lebih sering (sekitar 9,5 %) dan risiko dua sampai tiga kali lebih tinggi dibandingkan kehamilan tunggal (Chantanahom *et al.*, 2021).

c) Jarak Kehamilan dan Pasangan Baru

Paparan imunologis yang berubah (pasangan baru) atau periode yang lama antar kehamilan dikaitkan peningkatan risiko preeklampsia. Interval antar kehamilan yang pendek dan panjang berhubungan dengan peningkatan risiko preeklamsia. Sebuah studi retrospektif multisenter terhadap 894.479 wanita melaporkan bahwa interval antar kehamilan kurang dari 12 bulan atau lebih dari 72 bulan berhubungan dengan risiko lebih tinggi terjadinya preeklamsia dibandingkan dengan interval antar kehamilan 12–23

bulan. Telah diamati bahwa semakin lama intervalnya, semakin tinggi risiko terjadinya preeklamsia (Poon et al., 2019).

3) Faktor Genetik

Riwayat keluarga preeklamsi menunjukkan adanya predisposisi genetik terhadap gangguan regulasi vaskular dan imunologi (Magee et al., 2014). Varian genetik spesifik yang berkaitan dengan fungsi imun, angiogenesis, dan regulasi vascular telah dikaitkan dengan perkembangannya. Penelitian genomik terbaru mengidentifikasi keterlibatan gen angiogenesis dan inflamasi yang meningkatkan kerentanan preeklamsi. Sementara faktor epigenetik, termasuk metilasi DNA dan ekspresi microRNA, dapat lebih lanjut memengaruhi kemungkinan gangguan tersebut (Alipova et al., 2025).

4) Faktor Placenta dan Imunologis

Gangguan invasi trofoblas dan remodeling arteri spiral merupakan mekanisme utama preeklamsi onset dini. Hipoksia plasenta kronis memicu pelepasan sFlt-1 dan endoglin yang menyebabkan disfungsi endotel sistemik (Magee et al., 2014). Studi translasi terbaru menegaskan bahwa ketidakseimbangan faktor angiogenik berperan langsung dalam keparahan preeklamsi (Afrose et al., 2025)

Selain faktor risiko utama terdapat sejumlah faktor lain yang berperan yang memodifikasi risiko melalui mekanisme tidak langsung dalam meningkatkan risiko preeklamsi.

Status sosioekonomi rendah dan ras/etnis tertentu merupakan determinan sosial kesehatan yang secara konsisten dikaitkan dengan peningkatan risiko preeklamsi. Perbedaan akses terhadap pelayanan kesehatan, kualitas dan kontinuitas kunjungan antenatal, prevalensi komorbiditas, serta faktor struktural seperti ketimpangan sosial dan diskriminasi sistemik berkontribusi terhadap meningkatnya kejadian dan luaran buruk preeklamsi. Faktor-faktor ini tidak bersifat biologis secara langsung, namun memodifikasi risiko melalui keterlambatan deteksi dan penanganan. Studi oleh *Maternal Fetal Medicine Units (MFMU)* melaporkan bahwa insiden preeklamsi lebih tinggi pada kelompok ras/etnis tertentu, yaitu sebesar 5% pada wanita kulit putih, 9% pada wanita Hispanik, dan 11% pada wanita Afrika-Amerika nulipara, yang mencerminkan pengaruh ketidaksetaraan sosial dan struktural terhadap kesehatan maternal (Cunningham, 2022).

Selain itu, pengaruh lingkungan dan gaya hidup juga berkontribusi terhadap risiko preeklamsi. Pola makan yang buruk, gaya hidup sedentari, tingkat stres kronis yang tinggi, faktor psikososial, serta paparan polutan lingkungan seperti kontaminan udara dan logam berat dapat meningkatkan stres oksidatif dan inflamasi sistemik. Kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol berlebihan juga berpotensi memperburuk fungsi vaskular maternal. Faktor-faktor ini bekerja secara kumulatif dan tidak langsung dalam meningkatkan kerentanan terhadap preeklamsi (Afrose et al., 2025).

Status nutrisi ibu atau kondisi kesehatan mendasar juga berperan secara tidak langsung melalui jalur inflamasi dan stres oksidatif (Magee et al.,

2014). Defisiensi nutrisi, seperti kekurangan zat besi, kalsium, vitamin B12, dan vitamin C, yang berperan sebagai mikronutrien dan antioksidan dapat meningkatkan paparan terhadap radikal bebas yang bersifat toksik, sehingga memicu stres oksidatif dan disfungsi endotel, mekanisme yang diketahui berperan dalam patogenesis preeklamsia (Bilano *et al.*, 2014).

3. **Komplikasi Maternal**

Komplikasi yang terjadi pada ibu dengan preeklamsia sebagai berikut:

a. Eklamsia

Eklamsia merupakan kasus akut pada penderita preeklamsia, yang ditandai oleh kejang tonik-klonik (kejang yang melibatkan kontraksi otot secara umum), yang tidak disebabkan oleh gangguan neurologis lain, pada wanita dengan preeklamsia. Eklamsia dapat terjadi sebelum, saat maupun setelah persalinan. Mekanisme pasti belum sepenuhnya dipahami, tetapi diyakini berkaitan dengan disfungsi endotel, vasospasme serebral, edema serebri, dan hipoperfusi otak (Fadhilah, 2022).

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

Sindrom HELLP merupakan kondisi seorang ibu mengalami preeklamsia yang disertai dengan timbulnya hemolisis intravaskular ($\text{LDH} \geq 600 \text{ U/l}$), peningkatan enzim dan disfungsi hepar (aspartate transaminase/AST dan alanine transaminase/ALT $\geq 40 \text{ U/l}$), dan

trombositopenia (jumlah trombosit $<100.000 \text{ sel/mm}^3$) (Mufiidah et al., 2023).

c. Edema Paru

Edema paru adalah penumpukan cairan di dalam jaringan paru-paru akibat gangguan keseimbangan hemodinamik dan permeabilitas kapiler yang terjadi pada ibu hamil dengan preeklamsia. Kondisi ini biasanya disebabkan oleh disfungsi endotel, peningkatan tekanan vaskular pulmonal, hipoproteinemia, dan overload cairan. Kerusakan vaskuler dapat menyebabkan perpindahan protein dan cairan ke dalam lobus-lobus paru. Ditandai dengan gejala sesak napas, hipoksemia, batuk berbusa, hingga gagal napas (ACOG, 2020).

d. Ablasi Retina

Ablasia retina merupakan keadaan lepasnya retina sensoris dari epitel pigmen retina. 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. Biasanya retina akan melekat kembali dalam dua hari sampai dua bulan setelah persalinan.

e. Gagal Ginjal

Gangguan fungsi ginjal yang ditandai dengan penurunan laju filtrasi glomerulus akibat vasospasme sistemik, disfungsi endotel, dan kerusakan glomerulus (glomeruloendoteliosis) yang sering terjadi pada preeklamsia. 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. Kondisi ini dapat berupa penurunan fungsi ginjal sementara hingga gagal ginjal akut (*Acute Kidney Injury/AKI*), yang ditandai dengan peningkatan kadar kreatinin serum, oliguria (<500 ml/24 jam), atau anuria (Brown *et al.*, 2018).

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/nyeri ulu hati.

g. Gangguan Saraf

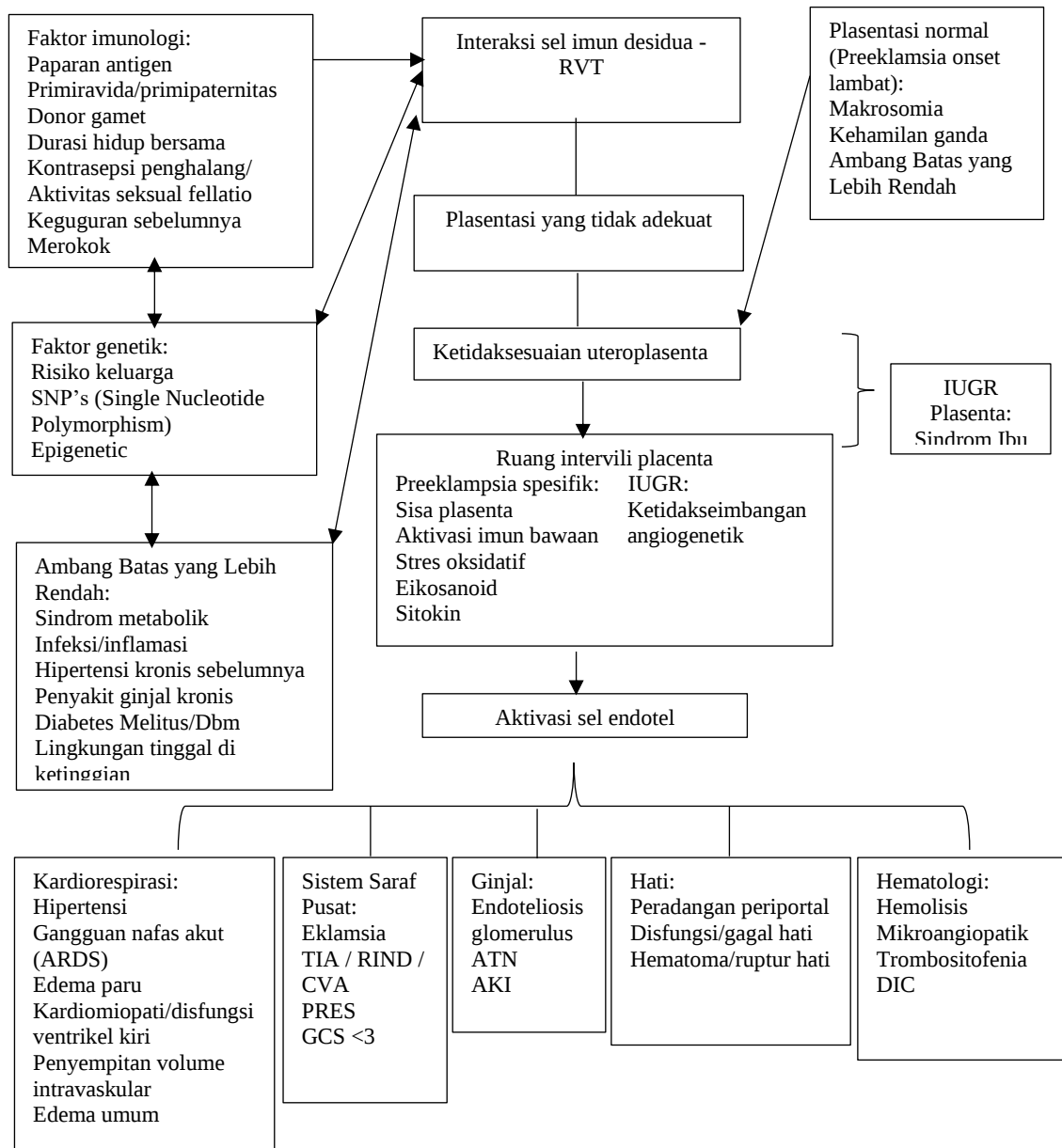
Tekanan darah meningkat pada preeklampsia menimbulkan edema jaringan otak atau terjadi kekurangan oksigen (hipoksia otak). Manifestasi klinis dari gangguan sirkulasi, hipoksia atau perdarahan otak menimbulkan gejala gangguan saraf diantaranya yaitu kejang (hiperrefleksia) dan koma.

h. DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*)

Suatu gangguan hemostasis kompleks yang ditandai dengan aktivasi sistem koagulasi secara luas di dalam pembuluh darah, sehingga terbentuk banyak mikrotrombus yang menyebar ke berbagai organ.

Kondisi ini menyebabkan konsumsi faktor koagulasi dan trombosit secara berlebihan sehingga menimbulkan risiko perdarahan. Salah satu kriteria klinis dan laboratorium yang sering dipakai sebagai penegakan diagnosis adalah skoring DIC dari ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis): Trombosit $<100.000/\mu\text{L}$, Peningkatan FDP/D-dimer, Fibrinogen $<1\text{ g/L}$, PT memanjang, Skor ≥ 5 menunjukkan DIC yang terdiagnosis.

B. Kerangka Teori

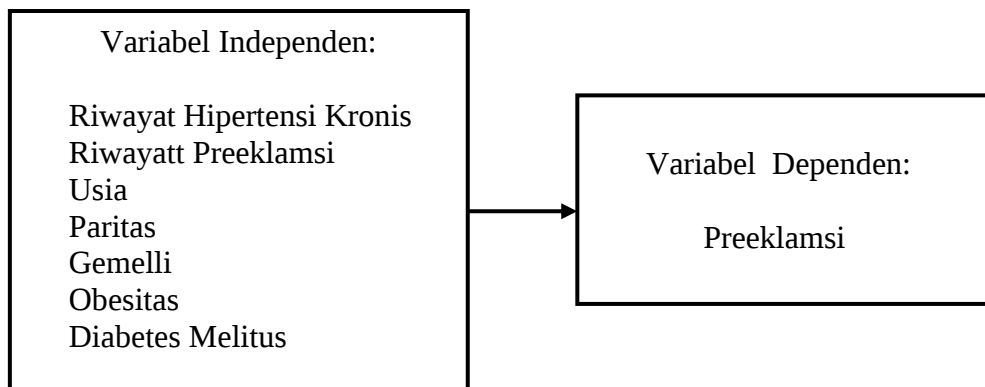


Gambar 2. Kerangka Teori

The original and consequences of preeclampsia oleh SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada) Clinical Practice Guideline

C. Kerangka Konsep

Kerangka konsep determinan kejadian preeklamsi pada ibu hamil di Rumah Sakit Pratama Yogyakarta.



Gambar 3. Kerangka Konsep

D. Hipotesis

“Ada hubungan antara riwayat preeklamsi, riwayat hipertensi kronis, usia, paritas, gemelli, obesitas dan diabetes melitus dengan kejadian preeklamsia pada ibu hamil di RS Pratama Kota Yogyakarta Tahun 2022-2024.”.