

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Preeklamsia

2.1.1 Definisi

Preeklamsia adalah suatu gangguan kerusakan endotel vascular dan vasospasme luas yang terjadi setelah usia gestasi 20 minggu dan bisa muncul selambat-lambatnya 6 minggu pasca melahirkan (Lim, 2011). Preeklamsia didefinisikan sebagai tekanan darah minimal 140/90 mmHg diukur dalam rentang 6 jam, disertai dengan proteinuria minimal 300mg per 24 jam, atau minimal 1+ pada tes *dipstick* pada usia kehamilan lebih dari 20 minggu (ACOG, 2002).

2.1.2 Etiologi dan Patofisiologi

Penyebab hipertensi dalam kehamilan (preeklamsia-eklampsia) hingga kini belum diketahui dengan pasti. Banyak teori telah dikemukakan tentang terjadinya hipertensi dalam kehamilan, tetapi belum ada satupun teori tersebut yang dianggap mutlak benar.

2.1.2.1 Teori-teori Patofisiologi

Teori-teori yang sekarang banyak dianut dalam Prawirohardjo (2008) yaitu :

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 myometrium berupa arteri arkuata dan arteri arkuata memberi cabang arteria radialis. Arteria radialis menembus endometrium menjadi arteri basalis dan arteri basalis memberi cabang ke arteri spiralis. Pada kehamilan normal, terjadi invasi tropoblas ke dalam lapisan otot arteri spiralis, yang menimbulkan degenerasi lapisan otot tersebut sehingga terjadilah dilatasi arteri spiralis. Invasi tropoblas 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 memberikan dampak penurunan tekanan darah, penurunan resistensi vaskular, 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”. Pada preeklamsia, dengan sebab yang belum jelas, tidak terjadi invasi sel-sel tropoblas 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 remodelling arteri spiralis sehingga aliran darah uteroplasenta menurun, sehingga terjadilah hipoksia dan iskemia plasenta. Dampak iskemia plasenta akan menimbulkan perubahan-perubahan yang dapat menjelaskan patogenesis preeklamsia selanjutnya (Roeshadi, 2006).

2. Teori Iskemia Plasenta, Radikal Bebas, dan Disfungsi Endotel

Sebagaimana dijelaskan pada teori invasi tropoblas, pada preeklamsia terjadi kegagalan “remodeling arteri spiralis”, dengan akibat plasenta mengalami

iskemia. Plasenta yang mengalami iskemia dan hipoksia akan menghasilkan oksidan (disebut juga radikal bebas). Oksidan adalah senyawa penerima elektron atau atom/molekul yang mempunyai elektron tidak berpasangan. Salah satu oksidan berbahaya yang dihasilkan plasenta iskemia adalah radikal hidroksil yang sangat toksik. Radikal hidroksil mengubah asam lemak tidak jenuh menjadi peroksida lemak. Pada preeklamsia terjadi dominasi kadar oksidan peroksida lemak yang relatif tinggi karena jumlah antioksidan, misalnya vitamin E, menurun. Peroksida lemak sebagai oksidan yang sangat toksik ini akan beredar ke seluruh tubuh dalam aliran darah dan 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. Akibat sel endotel terpapar peroksida lemak, maka terjadi kerusakan sel endotel, yang kerusakannya dimulai dari membran sel endotel. Kerusakan membran sel endotel mengakibatkan terganggunya fungsi endotel. Keadaan inilah yang disebut disfungsi endotel.

3. Teori Intoleransi Immunologik antara Ibu dan Janin

Pada plasenta preeklamsia, terjadi penurunan ekspresi HLA-G pada desidua daerah plasenta yang menyebabkan invasi tropoblas ke dalam desidua terhambat. Selain itu, NK (*Natural Killer*) juga berperan penting dalam patogenesis preeklamsia dengan memodulasi toleransi imun untuk perkembangan plasenta normal dengan cara induksi faktor angiogenik dan remodeling vaskular.

4. Teori Adaptasi Kardiovaskular

Pada kehamilan normal, pembuluh darah refrakter terhadap bahan-bahan

vasokonstriktor. Refrakter, berarti pembuluh darah tidak peka terhadap rangsangan vasokonstriktor, atau dibutuhkan kadar vasokonstriktor lebih tinggi untuk menimbulkan respons vasokonstriksi. Pada preeklamsia, daya refrakter terhadap bahan vasokonstriktor hilang, sehingga terjadi peningkatan kepekaan pembuluh darah terhadap bahan-bahan vasokonstriktor.

5. Teori Genetik

Ada faktor keturunan dan familial dengan model gen tunggal. Genotipe ibu lebih dominan menentukan terjadinya preeklamsia secara familial dibandingkan dengan genotipe janin.

6. Teori Defisiensi Gizi

Diet yang dianjurkan untuk mengurangi resiko terjadinya preeklamsia adalah makanan kaya asam lemak tak jenuh yang akan menghambat terbentuknya tromboksan, aktivasi trombosit, dan vasokonstriksi pembuluh darah. Konsumsi kalsium menurut penelitian juga menurunkan insidensi preeklamsia.

7. Teori Inflamasi

Lepasnya debris tropoblas di dalam sirkulasi darah merupakan rangsangan utama terjadinya proses inflamasi. Pada proses apoptosis pada preeklamsia terjadi peningkatan stres oksidatif, sehingga produksi debris apoptosis dan nekrotik tropoblas juga meningkat. Keadaan ini menimbulkan beban reaksi inflamasi dalam darah ibu menjadi jauh lebih besar yang akan mengaktivasi sel endotel, dan sel-sel makrofag/granulosit, yang lebih besar pula, sehingga terjadi reaksi sistemik inflamasi yang menimbulkan gejala-gejala pada preeklamsia pada ibu.

2.1.3 Faktor Risiko

2.1.3.1 Body Mass Index

Body Mass Index (BMI) merupakan indikator status gizi ibu dihitung dengan formula berat badan per tinggi badan kuadrat. Hasilnya dikategorikan menjadi enam kelompok, yaitu 18,5 kg/m², 18,5-24,9 kg/m², 25-29,9 kg/m², 30-34,9 kg/m², 35-39,9 kg/m², dan >40 kg/m².

Komplikasi kehamilan pada ibu *overweight* telah diteliti sejak 1945. Beberapa penelitian menunjukkan hubungan yang jelas antara maternal *overweight* dengan luaran obstetrik dan perinatal yang buruk (Bhattacharya *et al.*, 2007). Peningkatan BMI dapat dikaitkan dengan peningkatan risiko preeklamsia karena adanya perubahan profil lipid antara lain peningkatan level serum trigliserida, VLDL, dan pembentukan LDL. Perubahan profil lipid diduga dapat mencetuskan stres oksidatif yang diakibatkan oleh mekanisme reperfusi-iskemia atau neutrophil yang teraktivasi yang nantinya dapat mengakibatkan disfungsi sel endotel (Luealon dan Phupong, 2010).

Luealon dan Phupong (2010) menyebutkan bahwa obesitas (BMI prepregnancy >30 kg/m²) dikaitkan dengan peningkatan risiko yang signifikan dari preeklamsia. Salah satu studi kohort menunjukkan bahwa ibu dengan *body mass index* >35 sebelum kehamilan memiliki lebih dari empat kali risiko preeklamsia dibandingkan dengan ibu yang BMI sebelum kehamilannya antara 19-27. Studi komparasi lain juga dilakukan untuk membandingkan ibu BMI rendah dan BMI normal saat kunjungan pertama. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa risiko preeklamsia berkurang secara signifikan dengan *body mass index* <20. (Duckitt dan Harrington, 2005).

Peningkatan BMI ibu dapat dipengaruhi oleh banyak faktor, salah satunya

adalah faktor status sosial ekonomi. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa banyak wanita dengan BMI yang tinggi berasal dari kelas status sosial ekonomi yang tinggi dengan indikator antara lain tingkat pendidikan, biaya hidup, dan pekerjaan (Ugwuja, 2010).

2.1.3.2 Usia Ibu

Menurut Depkes, usia yang baik untuk hamil adalah 20-35 tahun (Doenges, 2001). *Nationwide US Data* menunjukkan bahwa risiko preeklamsia meningkat sebesar 30% untuk setiap penambahan usia 1 tahun melewati usia 34 tahun. Review sistematis yang dilakukan oleh Duckitt dan Harrington (2005) menunjukkan bahwa wanita berusia ≥ 40 memiliki dua kali risiko menderita preeklamsia baik primipara maupun multipara. Ibu dengan usia muda tampaknya tidak memengaruhi adanya risiko untuk menderita preeklamsia (Duckitt dan Harrington, 2005). Dikuatkan lagi oleh penelitian Laminpaa *et al.* (2012) menunjukkan bahwa wanita dengan usia lanjut 1,5 kali lebih mungkin untuk memiliki preeklamsia dibandingkan dengan wanita di bawah 35 tahun. Dengan kata lain, usia ibu tampaknya menjadi faktor risiko obstetri independen untuk onset awal preeklamsia dan gangguan pertumbuhan janin. Mekanisme di balik risiko usia ibu ini diduga berhubungan dengan penuaan pembuluh darah rahim. Hal ini mungkin terkait dengan kerusakan endotel vaskular progresif yang terjadi bersamaan dengan penuaan ibu dan obstruksi lumina arteriolar spiral oleh atherosclerosis (Laminpaa *et al.*, 2012).

2.1.3.3 Paritas

Paritas adalah banyaknya kelahiran hidup yang dipunyai oleh seorang wanita (BKKBN, 2006). Menurut Manuaba (2008), paritas adalah wanita yang

pernah melahirkan bayi aterm. Paritas dapat dibedakan menjadi primipara/nulipara, multipara dan grandemultipara. Primipara adalah wanita yang telah melahirkan seorang anak, yang cukup besar untuk hidup di dunia luar. Multipara adalah wanita yang telah melahirkan seorang anak lebih dari satu kali. Sedangkan, Grandemultipara adalah wanita yang telah melahirkan 5 orang anak atau lebih (Prawirohardjo, 2009 dan Verney, 2006).

Nulliparitas dikaitkan dengan peningkatan risiko yang signifikan dari preeklamsia dalam penelitian oleh Luealon dan Phupong (2010). Nulliparitas hampir tiga kali lipat meningkatkan risiko untuk preeklamsia (Duckitt dan Harrington, 2005). Paritas merupakan faktor risiko preeklamsia diyakini terkait dengan paparan pertama ibu pada trofoblast yang berasal dari janin. Hal ini sejalan dengan hipotesis maladaptasi imun yang mungkin memainkan peran dalam memicu perkembangan preeklamsia (Luealon dan Phupong, 2010).

2.1.3.4 Status Sosial Ekonomi

Pendidikan merupakan alat yang dapat mengubah nilai dan norma keluarga dan mencerminkan status sosial seseorang. Melalui pendidikan, seseorang dapat menerima lebih banyak informasi dan memperluas cakrawala berpikir sehingga mudah mengembangkan diri dalam mengambil keputusan dan bertindak. Sedangkan status ekonomi seseorang seringkali dicerminkan oleh pendapatan dan pekerjaan (Susanti, 2010). Selain itu, di rumah sakit umum daerah seringkali pasien menggunakan layanan Jamkesmas untuk mendapat pengobatan. Jamkesmas adalah program bantuan sosial untuk pelayanan kesehatan bagi masyarakat miskin dan tidak mampu (TNPK, 2014). Oleh karena itu, selain pendapatan dan pekerjaan, penggunaan layanan Jamkesmas dapat digunakan sebagai kriteria penduduk dengan status sosial ekonomi yang rendah.

Ibu yang berpendidikan rendah dan ekonomi menengah ke bawah sulit untuk menerima motivasi. Ibu yang berpendidikan dan status ekonomi rendah biasanya kurang menyadari pentingnya perawatan pra kelahiran, memiliki keterbatasan dalam memperoleh pelayanan antenatal yang adekuat, keterbatasan mengonsumsi makanan yang bergizi selama hamil yang pada akhirnya akan memengaruhi kondisi ibu dan janin yang dikandungnya (Susanti, 2010).

2.1.4 Manifestasi Klinis dan Diagnosis

Dari manifestasi klinis preeklamsia dapat dibagi menjadi preeklamsia ringan dan preeklamsia berat. Manifestasi klinis preeklamsia bervariasi luas dan sangat individual. Kadang-kadang sukar untuk menentukan gejala preeklamsia mana yang timbul terlebih dahulu. Secara teoritik urutan-urutan gejala yang timbul pada preeklamsia ialah edema, hipertensi, dan terakhir proteinuria, sehingga bila gejala-gejala ini timbul tidak dalam urutan di atas, dapat dianggap bukan preeklamsia. Dari semua gejala tersebut, timbulnya hipertensi dan proteinuria merupakan gejala yang paling penting (Sarwono, 2008).

Diagnosis preeklamsia ringan ditegakkan berdasar atas timbulnya hipertensi disertai proteinuria dan/atau edema setelah kehamilan 20 minggu dengan kriteria berikut.

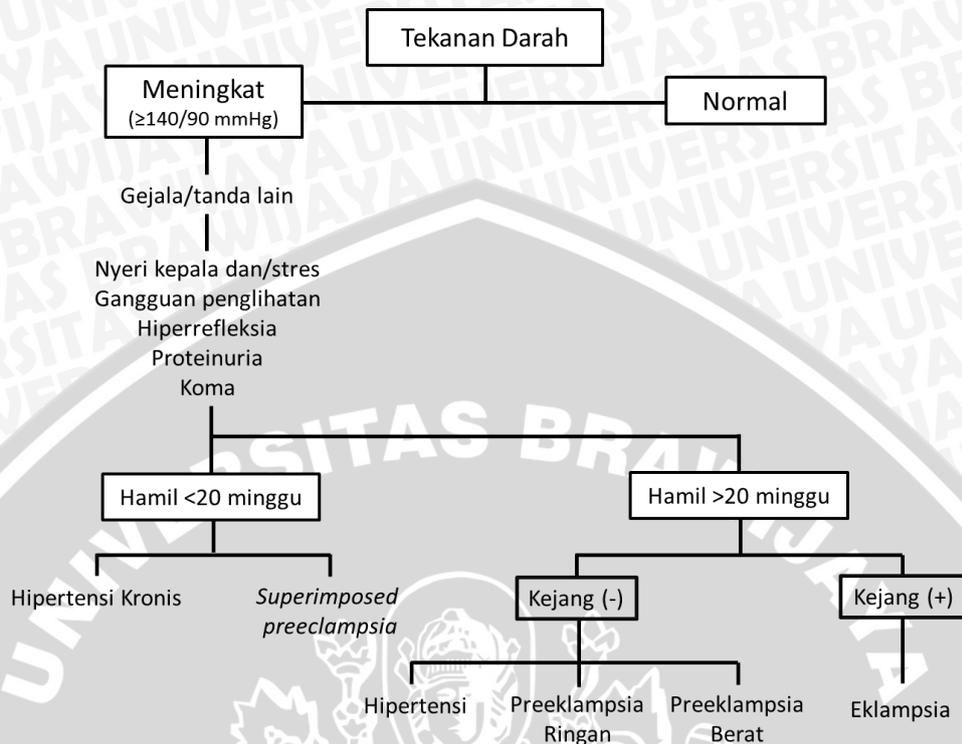
- 1) Tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg;
- 2) Proteinuria lebih 300 mg/ 24 jam atau $\geq 1+$ dalam pemeriksaan kualitatif;

Preeklamsia digolongkan preeklamsia berat bila ditemukan satu atau lebih gejala berikut.

- 1) Tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg;
- 2) Proteinuria lebih 5 g/ 24 jam atau 4+ dalam pemeriksaan kualitatif;

- 3) Oliguria, yaitu produksi urin kurang dari 500 cc/ 24 jam;
- 4) Kenaikan kadar kreatinin plasma;
- 5) Gangguan visus dan serebral: penurunan kesadaran, nyeri kepala, skotoma, dan pandangan kabur;
- 6) Nyeri epigatrium atau nyeri pada kuadran kanan atas abdomen (akibat teregangnya kapsula Glisson);
- 7) Edema paru-paru dan sianosis;
- 8) Hemolisis mikroangiopatik;
- 9) Trombositopenia berat: <100.000 sel/mm³ atau penurunan trombosit dengan cepat;
- 10) Gangguan fungsi hepar: peningkatan kadar alanin dan aspartate aminotransferase;
- 11) Pertumbuhan janin intrauterin yang terhambat;
- 12) Sindrom HELLP (preeklamsia-eklamsia disertai timbulnya hemolisis, peningkatan enzim hepar, dan trombositopenia).

Preeklamsia dapat terjadi pada ibu hamil yang sebelumnya memiliki riwayat hipertensi kronis atau disebut *superimposed preeclampsia*. *Superimposed preeclampsia* adalah timbulnya proteinuria pada ibu hamil yang sebelumnya telah mengalami hipertensi dengan proteinuria yang timbul setelah kehamilan 20 minggu. Jika preeklamsia sudah disertai dengan adanya kejang tonik klonik, maka diagnosis eklamsia dapat ditegakkan. Alur penilaian klinik dari preeklamsia-eklamsia dapat dilihat pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Alur Penilaian Klinik (Rozikhan, 2007)

2.2 Penatalaksanaan

Penatalaksanaan preeklamsia dibagi menjadi dua unsur, yaitu:

- 1) Sikap terhadap penyakitnya, yaitu pemberian obat-obat atau terapi medisinalis. Pemberian obat yang dilakukan terhadap pasien preeklamsia saat ini masih bersifat simptomatis sehingga harus sesuai dengan manifestasi klinis yang muncul pada masing-masing individu, contohnya pemberian MgSO₄ sebagai anti kejang, pemberian antihipertensi dan pengelolaan cairan dilakukan pada pasien preeklamsia berat. MgSO₄ berperan dalam mengembalikan keadaan vasospasme serebral dan iskemik. *The Magnesium Sulphate for Prevention of Eclampsia (MAGPIE) Trial* menyebutkan bahwa MgSO₄ dapat mengurangi risiko ibu preeklamsia berkembang menjadi eklampsia dan mengurangi angka kematian sebesar 58% (ACOG, 2008).

Apabila tidak terdapat MgSO₄ maka dapat diberikan diazepam atau fenitoin. Selain itu, obat hipertensi harus diberikan jika tekanan darah diastol mencapai ≥ 110 mmHg. Tujuannya adalah menurunkan tekanan darah sampai 90-100 mmHg untuk mencegah perdarahan otak (Salha, 1999). Jumlah cairan iatrogenik yang overload adalah salah satu penyebab utama kematian ibu pada kasus preeklamsia/eklamsia. Penyebabnya adalah edema, terutama yang berhubungan dengan sistem *cardiorespiratory*, misalnya edema paru, gagal jantung (ventrikel kiri), dan sebagainya. Walaupun ada kemungkinan ibu hamil mengalami hipovolemik, faktor edema pada kasus ini harus benar-benar dipertimbangkan (Duley, 2000). Untuk itu jumlah cairan yang masuk dan keluar tubuh harus dimonitor secara tepat. Untuk meningkatkan tekanan osmotik plasma biasanya digunakan cairan koloid. Infus kristaloid intravena harus diberikan sebanyak 80 ml/jam atau sejumlah output urin satu jam sebelumnya ditambah 30 ml. Untuk wanita yang mengalami edema paru, dapat diberikan obat diuretic (Duley, 2000).

2) Sikap terhadap kehamilannya. Berdasarkan *William Obstetrics* (Cunningham FG *et al.*, 2005), ditinjau dari umur kehamilan dan perkembangan manifestasi klinis selama perawatan, maka sikap terhadap kehamilan dibagi menjadi:

a) Konservatif

Indikasi perawatan konservatif ialah bila kehamilan preterm ≤ 37 minggu tanpa disertai tanda-tanda *impending eclampsia* dengan keadaan janin baik. Disebut *impending eclampsia* bila preeklamsia berat disertai gejala-gejala subjektif berupa nyeri kepala hebat, gangguan visus, muntah-muntah, nyeri epigastrium dan kenaikan progresif tekanan darah.

b) Aktif (*agressive management*)

Saat ini, terminasi yang dianjurkan untuk ibu dengan preeklamsia adalah pada usia gestasi 37 minggu, terlepas dari tingkat keparahan preeklamsia. Sedangkan untuk ibu dengan preeklamsia berat dianjurkan untuk terminasi tidak lebih dari 34 minggu gestasi. Pada sindroma HELLP, tanpa memandang umur kehamilan, kehamilan harus segera diakhiri. Persalinan dapat dilakukan perabdominam atau pervaginam.

