

**HUBUNGAN INDEKS MASA TUBUH (IMT), USIA, DAN PARITAS  
IBU DENGAN KEJADIAN PREEKLAMPSIA DI RSUD  
DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG  
PERIODE JANUARI 2019 – JUNI 2019**

**(Skripsi)**

**Oleh:**

**FAKHIRA ARMINDA**



**JURUSAN PENDIDIKAN KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2019**

## ABSTRACT

### RELATIONSHIP BETWEEN BODY MASS INDEX (BMI), AGE AND PARITY WITH THE INCIDENCE OF PREECLAMPSIA IN RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG PERIOD JANUARY 2019 – JUNY 2019

By

FAKHIRA ARMINDA

**Background:** Maternal Mortality Rate (MMR) in 2015 is still very far from the national MMR target. Hypertension in pregnancy, especially preeclampsia, is one of the biggest contributors to MMR in Lampung. Body Mass Index, age and parity are some risk factors for preeclampsia. The purpose of this study was to determine the relationship between BMI, age and parity with the incidence of preeclampsia in RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung for the period January - June 2019.

**Method:** The method of this research is cross sectional study with an unpaired analitic comparative observational type of research. Samples were taken from the medical records of the patient who was hospitalized in Dahlia room of Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung hospital from January to June 2019 with consecutive sampling techniques. Data analysis was performed by univariate analysis and bivariate with chi square statistical tests.

**Result:** The results of this study indicate the relationship between BMI (OR = 4.5 and 7.4; p value = 0.002), and age (OR = 3.8; p value = 0.006) with the incidence of preeclampsia, but preeclampsia does not related to parity ( OR = 1.385; p value = 0.485) in RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

**Conclusion:** BMI and maternal age are the risk factors for the incidence of preeclampsia in RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung, while parity is not statistically related to preeclampsia.

**Keywords:** Preeclampsia, BMI, age, parity

**ABSTRAK****HUBUNGAN INDEKS MASA TUBUH (IMT), USIA, DAN PARITAS  
IBU DENGAN KEJADIAN PREEKLAMPSIA DI RSUD  
DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG  
PERIODE JANUARI 2019 – JUNI 2019**

Oleh

FAKHIRA ARMINDA

**Latar Belakang:** Angka Kematian Ibu (AKI) pada tahun 2015 masih sangat jauh dari target AKI nasional. Hipertensi dalam kehamilan khususnya preeklampsia merupakan salah satu penyumbang terbesar AKI di Provinsi Lampung. Indeks Masa Tubuh, usia dan paritas merupakan beberapa faktor risiko preeklampsia. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui hubungan IMT, usia dan paritas dengan kejadian preeklampsia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung periode Januari – Juni 2019.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan metode *cross sectional* dengan jenis penelitian analitik observasional komparatif tidak berpasangan. Sampel diambil dari data sekunder berupa rekam medis pasien rawat inap di bangsal Dahlia RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung periode Januari – Juni 2019 dengan teknik pengambilan sampel *consecutive sampling*. Analisis data dilakukan dengan analisis univariat dan bivariat uji statistik *chi square*.

**Hasil:** Hasil penelitian ini menunjukkan adanya hubungan antara IMT (OR = 4,5 dan 7,4; nilai  $p=0,002$ ) dan usia (OR = 3,8; nilai  $p=0,006$ ) dengan preeklampsia, tetapi paritas menunjukkan hasil yang tidak berhubungan secara statistik (OR = 1,385; nilai  $p=0,485$ ) dengan kejadian preeklampsia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

**Simpulan:** IMT dan usia ibu merupakan faktor risiko kejadian preeklampsia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung, sedangkan paritas tidak berhubungan secara statistik dengan preeklampsia.

Kata kunci: Preeklampsia, IMT, usia, paritas.

**HUBUNGAN INDEKS MASA TUBUH (IMT), USIA, DAN PARITAS  
IBU DENGAN KEJADIAN PREEKLAMPSIA DI RSUD  
DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG  
PERIODE JANUARI 2019 – JUNI 2019**

Oleh

**FAKHIRA ARMINDA**

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh Gelar  
SARJANA KEDOKTERAN**

pada

**Program Studi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**JURUSAN PENDIDIKAN KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2019**

**Judul Proposal Skripsi : HUBUNGAN INDEKS MASA TUBUH (IMT), USIA, DAN PARITAS IBU DENGAN PREEKLAMPSIA DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG PERIODE JANUARI 2019 – JUNI 2019**

**Nama Mahasiswa : Fakhira Arminda**

**Nomor Pokok Mahasiswa : 1618011013**

**Program Studi : Pendidikan Dokter**

**Fakultas : Kedokteran**

**MENYETUJUI**

**1. Komisi Pembimbing**

**dr. Rodiani, M.Sc., Sp. OG**  
NIP. 197904192003122002

**Dr. dr. Betta Kurniawan, M. Kes**  
NIP. 197810092005011001

**2. Dekan Fakultas Kedokteran**

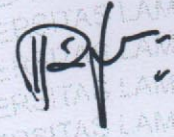
**Dr. Dyah Wulan S.R.W./S.KM., M.Kes**  
NIP. 19720628 199702 2 001

**MENGESAHKAN**

1. **Tim Penguji**

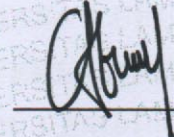
**Ketua**

**: dr. Rodiani, M.Sc., Sp. OG**



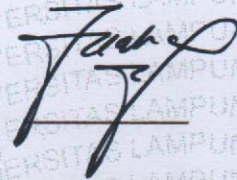
**Sekretaris**

**: Dr. dr. Betta Kurniawan, M. Kes**



**Penguji**

**: Dr. Ratna Dewi Puspita Sari, Sp. OG**



2. **Dekan Fakultas Kedokteran**

**Dr. Dyah Wulan SRW, S.KM., M.Kes**

**NIP. 19720628 199702 2 001**



**Tanggal Lulus Ujian Skripsi : 20 Desember 2019**

RIWAYAT HIDUP  
**LEMBAR PERNYATAAN**

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa:

1. Skripsi ini dengan judul **“HUBUNGAN INDEKS MASA TUBUH (IMT), USIA, DAN PARITAS IBU DENGAN PREEKLAMPSIA DI RSUD Dr. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG PERIODE JANUARI 2019 – JUNI 2019”** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya atau karya penulis lain dengan cara tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau yang disebut plagiarism.
2. Hak intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menerima akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandar Lampung, 20 Desember 2019

Pembuat Pernyataan



Fakhira Arminda

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis dilahirkan di Liwa pada tanggal 20 Agustus 1998, sebagai anak dari Bapak Armand Achyuni dan Ibu Mia Miranda.

Pendidikan Sekolah Dasar diselesaikan di SD Negeri 1 Way Mengaku pada tahun 2010, Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMP Negeri 1 Liwa pada tahun 2013, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMAN 1 Liwa pada tahun 2016.

Tahun 2016, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN).

Selama menjadi mahasiswa penulis aktif organisasi Perhimpunan Mahasiswa Pencinta Alam Taanggap Darurat (PMPATD) PAKIS, LUNAR, dan Forum Studi Islam Ibnu Sina (FSI).



*Karya ini kupersembahkan dengan rasa terimakasih dan penghargaan kepada Mama, Papa, Adik-Adikku tersayang serta seluruh Keluarga dan Sahabat yang selalu ada, mendoakan, menginspirasi dan memberikan semangat*

*“Jadilah air yang terus mengalir, yang tetap jernih dan akan selalu bermanfaat bagi sekitarmu“*

## SANWACANA

Puji syukur senantiasa penulis panjatkan kehadirat Allah SWT, atas berkat, rahmat, dan karunia-Nya penelitian yang berjudul “Hubungan Indeks Masa Tubuh, Usia dan Paritas Ibu dengan Kejadian Preeklampsia di RSUD Dr. H Abdul Moeloek Bandar Lampung Periode Januari – Juni 2019” yang disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, dapat terselesaikan dengan baik. Shalawat dan salam senantiasa tercurah kepada Rasulullah SAW beserta keluarga, sahabat, dan pengikutnya hingga akhir zaman.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini tidak lepas dari dukungan, bimbingan, doa, semangat, serta saran dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Prof. Dr. Karomani M. Si selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. Dyah Wulan S.R.W, S.KM., M.Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. Rodiani, S.Ked., M.Sc., Sp.OG selaku Pembimbing Utama atas kesediaannya untuk meluangkan waktu, membimbing dan memberikan

masukan, nasihat, serta banyak ilmu selama proses penulisan skripsi ini;

4. Dr. dr. Betta Kurniawan M. Kes selaku Pembimbing Kedua atas kesediaanya untuk meluangkan waktu, memberikan nasihat, saran dan kritik yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi ini;
5. Dr. Ratna Dewi Puspita Sari, Sp. OG selaku Penguji Utama pada Ujian Skripsi, terima kasih atas waktu, ilmu dan saran-saran yang telah banyak diberikan;
6. Sutarto, S.K.M., M.Epid selaku Pembimbing Akademik atas nasihat, motivasi dan kritik yang bermanfaat selama perkuliahan di Fakultas Kedokteran ini;
7. Bapak Rusli, Ibu Tuti, serta seluruh staf rekam medik, staf dibagian diklat dan perawat di Ruang Dahlia RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung yang telah bersedia untuk diajak bekerjasama dalam berjalannya penelitian ini.
8. Seluruh staf pengajar dan karyawan FK Unila atas ilmu yang telah diberikan kepada penulis untuk menambah wawasan yang menjadi landasan bagi masa depan dan cita-cita;
9. Seluruh staf akademik, administrasi, dan tata usaha Fakultas Kedokteran Universitas Lampung yang telah sangat membantu, memberikan waktu dan tenaga serta kesabarannya selama dalam proses penyelesaian penelitian ini;

10. Direktur RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung beserta staff dan jajaran telah memberikan izin penelitian serta membantu dalam proses penelitian;
11. Teristimewa untuk kedua orang tuaku tercinta, Papa Ir. Armand Achyuni dan Mama Mia Miranda, ST., terimakasih atas semua limpahan kasih sayang yang luar biasa, doa, segala pelajaran hidup yang telah diberikan serta telah menjadi motivasi saya dalam menyelesaikan skripsi ini, semoga Allah SWT selalu memberikan perlindungan dan karunia-Nya;
12. Adikku : Naufal Fathur Rahman, Rizqi Amanullah yang senantiasa memberikan kasih sayang, dorongan, semangat, dan membantu selama proses pembuatan skripsi ini, serta ayuk sepupuku : Yuk Esty yang selalu memberikan motivasi dan telah banyak memberikan saran dan masukan dalam penulisan skripsi ini;
13. Seluruh keluarga besar yang tidak dapat disebutkan satu persatu atas motivasi dan doa untuk menyelesaikan skripsi ini;
14. Dhea, Kiki, Nada, Fu, Karin, Monik, Giza, Andin, Nadhila, Vira, Rheza, Arif serta sahabat-sahabat seperjuangan lainnya yang senantiasa memberikan masukan positif, semangat, dan motivasi sejak awal perkuliahan hingga proses penyelesaian skripsi;
15. Vinna, Rahma, Ayu, Reva, Mona serta teman-teman seperjuangan penulis mulai dari bimbingan, penyusunan proposal, penelitian, hingga penyelesaian skripsi;

16. Putri, Tanti, Kharen sahabat-sahabat yang senantiasa mendoakan dan memberi semangat pada penulis dalam menyelesaikan skripsi;
17. Teman-teman seperjuangan angkatan 2016 “TR16EMINUS” yang tidak dapat disebutkan satu persatu. Terima kasih atas kebersamaan, keceriaan, kekompakkan dan kebahagiaan selama perkuliahan. Semoga kita bisa jadi dokter-dokter professional dan amanah;
18. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah membantu dan menyumbangkan pemikirannya dalam pembuatan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih memiliki kekurangan, untuk itu saran, kritik dan masukan yang membangun dibutuhkan. Semoga Skripsi ini dapat memberikan manfaat kepada seluruh pihak. Terimakasih.

Bandar Lampung, 20 Desember 2019

Penulis

Fakhira Arminda

## DAFTAR ISI

<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xvi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xvii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xviii</b>

### **BAB I PENDAHULUAN**

1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus .....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2 Manfaat Praktis .....	6

### **BAB II TINJAUAN PUSTAKA**

2.1 Preeklampsia .....	7
2.1.1 Definisi Preeklampsia .....	7
2.1.2 Etiologi Preeklampsia .....	8
2.1.3 Faktor Risiko Preeklampsia.....	9
2.1.4 Patogenesis Preeklampsia.....	15
2.1.5 Patofisiologi Preeklampsia .....	23
2.1.6 Gambaran Klinis Preeklampsia .....	28
2.1.7 Pencegahan Preeklampsia .....	29
2.1.8 Komplikasi Preeklampsia.....	32
2.4 Kerangka Teori.....	36
2.3 Kerangka Konsep .....	37
2.4 Hipotesis .....	37

### **BAB III METODE PENELITIAN**

3.1 Desain Penelitian .....	38
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	38
3.2.1 Waktu Penelitian .....	38
3.2.2 Tempat Penelitian .....	38
3.3 Subjek Penelitian .....	38
3.3.1 Populasi .....	38
3.3.2 Sampel .....	39
3.3.3 Kriteria Penelitian .....	41
3.4 Variabel Penelitian .....	42
3.5 Definisi Operasional .....	43
3.6 Alat dan Cara Penelitian .....	44
3.6.1 Alat Penelitian.....	44
3.6.2 Cara Pengambilan Data .....	44
3.7 Alur Penelitian.....	45
3.8 Analisis Data .....	46
3.8.1 Analisis Univariat .....	46
3.8.2 Analisis Bivariat.....	46
3.9 Etika Penelitian .....	47

### **BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN**

4.1 Gambaran Umum Lokasi Penelitian.....	48
4.2 Hasil Penelitian.....	49
4.3 Pembahasan.....	55
4.4 Keterbatasan.....	68

### **BAB V SIMPULAN DAN SARAN**

5.1 Simpulan .....	69
5.2 Saran .....	69

<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>71</b>
-----------------------------	-----------

<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>78</b>
-----------------------	-----------

**DAFTAR TABEL**

Tabel	Halaman
Tabel 1. Definisi Operasional .....	43
Tabel 2. Distribusi Frekuensi Indeks Masa Tubuh Ibu pada Kelompok Kasus dan Kontrol.....	52
Tabel 3. Distribusi Frekuensi Usia Ibu pada Kelompok Kasus dan Kontrol .....	52
Tabel 4. Distribusi Frekuensi Paritas Ibu pada Kelompok Kasus dan Kontrol .....	53
Tabel 5. Hubungan Indeks Masa Tubuh dengan Kejadian Preeklampsia ..	54
Tabel 6. Hubungan Usia Ibu dengan Kejadian.....	55
Tabel 7. Hubungan Paritas Ibu dengan Kejadian Preeklampsia.....	55



**DAFTAR GAMBAR**

Gambar	Halaman
Gambar 1. Kerangka Teori .....	36
Gambar 2. Kerangka Konsep .....	37
Gambar 3. Alur Penelitian .....	46

## DAFTAR LAMPIRAN

**Lampiran 1.** Surat Izin Pre-Survey Penelitian

**Lampiran 2.** Permohonan Surat Izin Melakukan Penelitian

**Lampiran 3.** Surat Persetujuan Etik

**Lampiran 4.** Surat Izin Penelitian di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek  
Bandarlampung

**Lampiran 5.** Data Subjek Penelitian

**Lampiran 6.** Hasil Analisis Data Penelitian Univariat dan Bivariat

**Lampiran 7.** Dokumentasi Penelitian

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Angka Kematian Ibu (AKI) adalah jumlah kematian ibu selama kehamilan, persalinan, dan masa nifas yang bukan disebabkan oleh kecelakaan atau terjatuh di setiap 100.000 kelahiran hidup. Indikator ini tidak hanya mampu menilai program kesehatan ibu, tetapi juga mampu menilai derajat kesehatan masyarakat, karena sensitifitasnya terhadap perbaikan pelayanan kesehatan, baik dari sisi aksesibilitas maupun kualitas. Berdasarkan Survey Demografi Kesehatan Indonesia (SDKI), Angka Kematian Ibu (AKI) terus menurun dari tahun 1991 sampai tahun 2007 yaitu dari 390 per 100.000 kelahiran ibu, menjadi 228 per 100.000 kelahiran ibu. AKI nasional terlihat begitu meningkat pada tahun 2012 yaitu menjadi 359 per 100.000 kelahiran hidup dan sedikit menurun pada tahun 2015 menjadi 305 per 100.000 kelahiran hidup (Kementerian Kesehatan RI, 2018a; Kementerian Kesehatan RI, 2018b). Pencapaian tersebut masih jauh apabila dibandingkan dengan target nasional yang diharapkan yaitu 118 per 100.000 kelahiran hidup pada tahun 2014 dan untuk target MDG's (*Millenium Development Goals*) yaitu 102 per 100.000 Kelahiran Hidup pada tahun 2015 (Alisjahbana *et al.*, 2014). Hipertensi dalam kehamilan merupakan salah satu penyebab terbesar kematian ibu di Provinsi Lampung (Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, 2016a).

Pada kasus kehamilan dengan hipertensi, sindrom preeklampsia merupakan kasus yang paling berbahaya. Preeklampsia termasuk dalam salah satu *triad of mortality*, selain perdarahan dan infeksi (Cunningham *et al.*, 2014). Penelitian oleh Wardhana *et al.*, (2018) menyebutkan bahwa dalam periode 2 tahun, terdapat 21% kejadian preeklampsia pada keseluruhan pasien ibu hamil dan kasus ini menjadi penyumbang terbesar kematian ibu yaitu sebanyak 31%. *Health Cost and Utilization Project* di Amerika Serikat juga menyimpulkan bahwa terdapat peningkatan kejadian preeklampsia pada ibu hamil dan melahirkan sebanyak 21 persen dari tahun 2005 sampai 2014 (Fingar *et al.*, 2018). Peningkatan tersebut tidak boleh terus menerus terjadi, mengingat preeklampsia merupakan komplikasi selama kehamilan yang menjadi penyebab 10% –15% morbiditas dan mortalitas ibu (Say *et al.*, 2014). Disisi lain, preeklampsia merupakan salah satu penyakit yang mungkin untuk dicegah agar dapat menurunkan angka kematian ibu, yaitu salah satunya dengan memodifikasi faktor risiko yang ada khususnya obesitas (Bernstein *et al.*, 2018; Paré *et al.*, 2014). Nulliparitas, usia, dan IMT, merupakan beberapa faktor risiko sedang yang berhubungan dengan preeklampsia (National Institute for Health and Care Excellence, 2019).

Menurut hasil Riset Kesehatan Dasar atau Riskesdas tahun 2018, tingkat obesitas pada orang dewasa di Provinsi Lampung yaitu sebesar 18%. Profil kesehatan Indonesia tahun 2018 menyebutkan bahwa prevalensi obesitas di Indonesia mencapai 35,4% dengan prevalensi lebih tinggi pada perempuan (41,4%) dibandingkan pada laki-laki (24,0%) serta prevalensi lebih tinggi di perkotaan (38,3%) daripada perdesaan (28,2%). Pare *et al.*, (2014)

menyebutkan bahwa kelebihan berat badan/*overweight* dan obesitas merupakan faktor risiko paling penting dari preeklampsia yaitu sebesar 64%.

Selain itu, terdapat pula hubungan antara paritas dan usia ibu dengan preeklampsia (Hidayati & Kurniawati, 2014). Penelitian menyebutkan bahwa ibu yang hamil pada usia  $> 35$  tahun berisiko 3,4 kali lebih besar untuk mengalami preeklampsia dibandingkan umur 20-35 tahun dan ibu pada usia  $\geq 40$  dan  $\geq 45$  tahun dapat meningkatkan komplikasi pada kehamilan, salah satunya yaitu preeklampsia (Indriani N., 2012; Ogawa *et al.*, 2018; Khalil, *et al.*, 2013). Ibu yang hamil pada usia  $< 20$  tahun juga diketahui 3,87 kali lebih berisiko preeklampsia dibandingkan usia  $>20$  tahun (Kumar *et al.*, 2014). Selain itu, secara teori nullipara merupakan salah satu faktor risiko preeklampsia dikarenakan pada nullipara kadar *human leukocyte antigen G* (HLA-G) lebih rendah daripada tingkatan paritas lainnya (Cunningham *et al.*, 2014). Meskipun begitu, masih terdapat beberapa penelitian yang tidak sejalan dengan hubungan faktor-faktor risiko sedang ini terhadap preeklampsia (Asmana & Syahredi, 2016; Shamsi *et al.*, 2010; Warouw & Suparman, 2016). Oleh karena itu, peneliti bermaksud untuk meneliti kembali faktor-faktor risiko sedang tersebut.

Menimbang tingginya angka kejadian preeklampsia yang berujung pada kematian ibu serta tingginya prevalensi preeklampsia di Indonesia khususnya Lampung, maka peneliti tertarik untuk menganalisis beberapa faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian preeklampsia di Provinsi Lampung. Preeklampsia merupakan penyakit dengan Standar Kompetensi 3B, maka penulis menetapkan untuk melakukan penelitian pada salah satu rumah sakit

rujukan terbesar yang ada di Provinsi Lampung yaitu di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek mengingat penelitian yang menganalisis faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian preeklampsia di Provinsi Lampung dengan preeklampsia belum pernah dilakukan di rumah sakit ini. Selain itu, angka kejadian preeklampsia di rumah sakit ini yang terbilang cukup tinggi, yaitu 311 ibu pada tahun 2017 dan 103 ibu preeklampsia pada 6 bulan pertama tahun 2018 (Aulia, 2019). Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti memutuskan untuk melakukan penelitian mengenai “Hubungan Indeks Masa Tubuh (IMT), usia, dan paritas ibu dengan Kejadian Preeklampsia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Periode Januari 2019 hingga Juni 2019”.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Rumusan masalah yang diajukan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Apakah terdapat hubungan IMT pada ibu hamil dengan kejadian preeklampsia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung?
2. Apakah terdapat hubungan usia ibu hamil dengan kejadian preeklampsia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung?
3. Apakah terdapat hubungan paritas ibu hamil dengan kejadian preeklampsia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Secara umum, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan IMT, usia, dan paritas ibu, dan dengan kejadian preeklampsia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah:

1. Mengetahui hubungan IMT sebelum kehamilan dengan preeklampsia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung periode Januari 2019 – Juni 2019.
2. Mengetahui hubungan usia ibu dengan kejadian preeklampsia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung periode Januari 2019 – Juni 2019.
3. Mengetahui hubungan paritas ibu dengan preeklampsia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung periode Januari 2019 – Juni 2019.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

Manfaat dari penelitian adalah:

### **1.4.1 Manfaat Teoritis**

Menambah pengetahuan dan pengalaman dalam membuat karya tulis ilmiah serta meningkatkan pemahaman mengenai faktor risiko kejadian preeklampsia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2019.

### **1.4.2 Manfaat Praktis**

#### **1. Bagi Rumah Sakit**

Sebagai masukan mengenai faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian preeklampsia yang dialami oleh ibu hamil.

#### **2. Bagi Petugas Kesehatan**

Memberikan informasi sebagai bahan referensi untuk melakukan penyuluhan mengenai faktor risiko (IMT berlebih, usia, dan paritas ibu) dengan kejadian preeklampsia pada ibu hamil.

#### **3. Bagi Masyarakat**

Menginformasikan kepada masyarakat mengenai hubungan faktor risiko (IMT berlebih, usia, dan paritas ibu) dengan kejadian preeklampsia, sehingga dapat mengedukasi masyarakat tentang bahaya Indeks Masa Tubuh dan faktor lainnya ketika kehamilan sehingga masyarakat diharapkan dapat melakukan pencegahan dini terhadap kejadian preeklampsia.

#### **4. Bagi Peneliti**

Mengetahui hubungan IMT, usia, dan paritas ibu pada wanita hamil dengan kejadian preeklampsia.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Preeklampsia**

##### **2.1.1 Definisi Preeklampsia**

Preeklampsia adalah kelainan endotel pembuluh darah yang menyebabkan vasospasme dan akhirnya hipertensi pada kehamilan yang timbul setelah kehamilan 20 minggu atau mendekati kelahiran dan biasanya juga disertai dengan kealanan hipertensi lainnya. Gejala utama pada preeklampsia berupa hipertensi ketika hamil yang disertai dengan proteinuria dan atau gejala lainnya seperti trombositopenia, kelainan fungsi hati, gangguan ginjal, edem paru ataupun gangguan visual (The American Collage of Obstetricians and Gynecologist, 2013). Kriteria minimum preeklampsia yaitu tekanan darah  $\geq 140/90$  mmHg yang terjadi setelah kehamilan 20 minggu dan disertai dengan proteinuria dimana terdapat 300 mg atau lebih protein urin per 24 jam atau 30 mg/dL dalam pemeriksaan kuantitatif atau apabila tidak dapat dilakukan, maka dilakukan pemeriksaan secara kualitatif dengan hasil  $> 1+$  pada dipstick dalam sampel urin acak (Cunningham *et al.*, 2014; Himpunan Kedokteran Fetomaternal, 2016). Selanjutnya, definisi preeklampsia direvisi oleh *International Society for The Study of Hipertension in Pregnancy* pada tahun 2014 sebagai hipertensi yang berkembang setelah

usia kehamilan 20 minggu dengan satu atau lebih dari hal berikut: proteinuria, disfungsi organ ibu (termasuk komplikasi ginjal, hati, hematologi, atau neurologis), atau kelainan uteroplasenta yang menyebabkan restriksi pertumbuhan janin (Tranquilli *et al.*, 2014).

### 2.1.2 Etiologi Preeklampsia

Preeklampsia merupakan penyakit yang sering disebut sebagai “*Disease of Theory*” yaitu gangguan kesehatan yang berasumsi pada teori, oleh karena itulah penyebab pasti preeklampsia belum diketahui. Preeklampsia merupakan penyakit yang meliputi sejumlah faktor baik dari ibu, plasenta dan janin. Faktor-faktor yang saat ini dianggap penting diantaranya yaitu:

1. Abnormalitas invasi trofoblastik pada pembuluh darah uterus pada saat implantasi plasenta.
2. Toleransi imunologis diantara jaringan maternal, paternal (plasental), dan fetal yang bersifat maladaptif.
3. Perubahan kardiovaskular atau inflamatorik yang terjadi pada kehamilan normal yang tidak dapat diadaptasi dengan baik oleh maternal.
4. Faktor-faktor genetik, termasuk pengaruh epigenetik, serta gen predisposisi yang diwariskan.

Berdasarkan setiap teori yang membahas tentang etiologi dan patogenesis preeklampsia, menunjukkan bahwa preeklampsia lebih mungkin timbul pada perempuan yang:

1. Pertama kali terpajan vili kronik, seperti nullipara;
2. Berlebihnya jumlah pajanan vili kronik, seperti pada kehamilan ganda atau mola hidatidosa;
3. Telah memiliki penyakit kardiovaskular dan atau ginjal sebelumnya;
4. Berisiko mengalami hipertensi selama kehamilan secara genetis.

Apapun etiologi pencetusnya, sindrom preeklampsia ditandai dengan sejumlah kelainan yang menimbulkan kerusakan endotel pembuluh darah sehingga berkelanjutan menjadi , vasospasme, transudasi plasma, serta komplikasi iskemik dan trombotik (Cunningham *et al.*, 2014).

### **2.1.3 Faktor Risiko Preeklampsia**

#### **a. Usia**

Ibu yang hamil pada usia > 35 tahun berisiko 3,4 kali lebih besar untuk mengalami preeklampsia dibandingkan umur 20-35 tahun (Indriani, 2012). Pada penelitian yang dilakukan oleh Ogawa *et al.*, pada tahun 2018, risiko terjadinya preeklampsia meningkat seiring dengan bertambah tuanya umur seorang ibu. Pada penelitiannya, Ogawa membagi sampel menjadi empat kelompok yaitu berumur 30—34, 35—39, 40—44 dan  $\geq 45$  tahun dan hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kejadian preeklampsia dan preeklampsia berat pada masing-masing tingkatan tersebut (Ogawa *et al.*, 2018). Pada penelitian lainnya disebutkan bahwa wanita berumur > 35 tahun berisiko tinggi terkena preeklampsia, tanpa eklampsia dan wanita berumur kurang dari 20 tahun lebih berisiko tinggi terkena eklampsia,

tetapi tanpa diagnosis preeklampsia – diperkirakan tidak terdiagnosis karena wanita pada usia ini jarang melakukan perawatan *antenatal* (Ukah *et al.*, 2016).

#### **b. Paritas**

Paritas adalah jumlah kehamilan mencapai  $\geq 20$  minggu kehamilan, terlepas dari jumlah janin yang dikandung (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2014). Paritas digolongkan menjadi empat kategori yaitu nulipara, primipara, multipara dan grande-multipara. Nulipara adalah seorang wanita yang belum pernah menyelesaikan kehamilan melewati gestasi 20 minggu yang mungkin pernah atau belum pernah hamil atau pernah mengalami abortus ataupun kehamilan ektopik. Primipara adalah seorang wanita yang pernah melahirkan bayi yang lahir hidup atau meninggal dengan perkiraan lama gestasi 20 minggu atau lebih sebanyak satu kali. Multipara adalah seorang wanita yang pernah menyelesaikan dua atau lebih kehamilan yang mencapai 20 minggu atau lebih sedangkan grande-multipara adalah seorang wanita yang sudah mencapai usia gestasi 20 minggu  $\geq$  lima kali (Cunningham *et al.*, 2014).

Banyak penelitian yang berbasis populasi menunjukkan bahwa perempuan nullipara memiliki risiko yang lebih tinggi daripada wanita multipara (Kongwattanakul *et al.*, 2018; Ukah *et al.*, 2016). Pada penelitian lainnya menyebutkan perbandingan karakteristik pada wanita primipara dan multipara, dan didapatkan hasil bahwa wanita

primipara menunjukkan insiden yang lebih tinggi untuk mengalami preeklampsia (Rodriguez *et al.*, 2018).

### c. **Obesitas dan IMT**

Indeks Masa Tubuh (IMT) adalah salah satu pengukuran yang digunakan untuk menentukan karakteristik antropometrik tinggi/berat badan pada orang dewasa dan mengklasifikasikannya menjadi suatu tingkatan kategori. Secara umum, IMT mewakili indeks perbandingan berat badan dan tinggi seseorang. IMT juga digunakan sebagai indikator faktor risiko yang dapat meningkatkan perkembangan dan prevalensi berbagai penyakit (Nuttall, 2015). IMT dapat diketahui dengan rumus:

$$\text{IMT} = \frac{\text{berat badan (Kg)}}{\text{tinggi badan}^2 \text{ (m)}}$$

Sugondo. 2014. Ilmu Penyakit Dalam. Ed. VI Jilid II.

*World Health Organization* menetapkan IMT 30 kg/m<sup>2</sup> sebagai obesitas, nilai IMT 25 – 29,9 kg/m<sup>2</sup> sebagai pra-obesitas dan 18,5 – 24,9 dikatakan normal. Sedangkan, wilayah Asia Pasifik pada saat ini telah mengusulkan kriteria dan klasifikasi obesitas sendiri dengan <18,5 kg/m<sup>2</sup> sebagai berat badan kurang, 18,5 – 22,9 kg/m<sup>2</sup> sebagai normal, 23,0 – 24,9 kg/m<sup>2</sup> sebagai berat badan lebih (*overweight*), 25,0 – 29,9 kg/m<sup>2</sup> sebagai obes I dan ≥ 30,0 kg/m<sup>2</sup> sebagai obes II (Sugondo, 2014).

Semakin meningkatnya tingkatan IMT, maka risiko preeklampsia juga semakin besar (Dumais, 2016). Menurut Pare *et al.*, kelebihan berat badan maupun obesitas adalah risiko terpenting dari preeklampsia dengan persentase 65% pada IMT lebih dari 25kg/m<sup>2</sup>. Obesitas dan *overweight* sebelum kehamilan memiliki risiko komplikasi yang lebih tinggi daripada wanita dengan IMT normal, diantaranya yaitu preeklampsia, diabetes gestasional, hipertensi gestasional, dan perdarahan pasca melahirkan (Rahman *et al.*, 2015).

Kelebihan berat badan bahkan dikaitkan secara independen dengan peningkatan risiko preeklampsia dan preeklampsia berat. Mayoritas faktor risiko pada preeklampsia merupakan faktor risiko yang tidak dapat di modifikasi, kecuali obesitas dan kehamilan ganda. Fakta bahwa kehamilan ganda hanya bisa dicegah dengan menggunakan bantuan teknik reproduksi dan membutuhkan biaya yang tinggi membuat obesitas merupakan faktor yang paling mungkin untuk dicegah (Paré *et al.*, 2014).

Pada penelitian oleh Ghosh *et al.*, (2013) wanita yang mengalami preeklampsia dan obesitas, memiliki penurunan faktor PIGF lebih nyata dibandingkan wanita dengan berat badan normal. Maka apabila PIGF menurun, remodeling arteri spiralis juga terganggu dan dapat pada akhirnya dapat menyebabkan aliran oksigen ke janin berkurang sehingga mengakibatkan iskemia pada plasenta. (Ghosh *et al.*, 2013) Plasenta yang iskemik akan melepaskan faktor antiangiogenik dan proinflamasi ke dalam sirkulasi maternal yaitu faktor antiangiogenik

*soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) dan faktor proinflamasi sitokin tumor nekrosis (TNF- $\alpha$ ) dari ekstrasvillus sel trofoblas. Lepasnya faktor-faktor tersebut dapat membuat disfungsi endotel dan vaskular dengan mengurangnya bioavailabilitas dari vasodilator *Nitric Oxide* (NO) yang dapat meningkatkan resistensi perifer dan menurunkannya fungsi ekskresi dari renal sehingga dapat menjadi preeklampsia (Spradley, 2016).

#### **d. Riwayat preeklampsia sebelumnya**

Wanita dengan riwayat preeklampsia, memiliki risiko yang lebih tinggi untuk terkena preeklampsia pada kehamilan selanjutnya apabila dibandingkan dengan wanita yang tidak punya riwayat preeklampsia (Ukah *et al.*, 2016). Berdasarkan penelitian oleh Bartsch *et al.*, (2016) wanita dengan riwayat preeklampsia merupakan risiko terbesar untuk terkena preeklampsia pada kehamilan selanjutnya. Risiko rekurensi preeklampsia yaitu sebanyak 12% jika preeklampsia sebelumnya terjadi setelah 28 minggu, dan meningkat menjadi 40% apabila terjadi sebelum usia 28 minggu kehamilan. IMT yang lebih tinggi pada wanita dengan riwayat preeklampsia, tidak mempengaruhi tingkat rekurensi preeklampsia pada kehamilan berikutnya, mengingat IMT merupakan faktor yang dapat dimodifikasi (Ukah *et al.*, 2016). Pada penelitian Kongwattankul *et al* (2018), sebanyak 5,2% pasien preeklampsia pada penelitiannya memiliki riwayat preeklampsia dan 22,6% pasien memiliki keluarga dekat dengan riwayat hipertensi pada kehamilan.

**e. Kehamilan ganda**

Kehamilan ganda adalah kehamilan dengan dua janin atau lebih. WHO menyebutkan bahwa kehamilan ganda dapat termasuk salah satu faktor risiko mayor dari preeklampsia. Pada penelitian oleh Pare *et al.*, yang menyebutkan kehamilan ganda menyumbang 5,6% faktor risiko preeklampsia dan 20,4% pada preeklampsia berat. Peningkatan masa plasenta selama kehamilan ganda dapat menyebabkan peningkatan *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt1), yang mengeluarkan penanda antiangiogenik dari asal pembentukan plasenta dan memiliki peran penting dalam patofisiologi preeklampsia, oleh karena itu, ibu dengan kehamilan kembar tiga lebih berisiko terkena preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan ganda (Ukah *et al.*, 2016; The American Collage of Obstetricians and Gynecologist, 2013).

**f. Penyakit predisposisi**

Berdasarkan panduan National Institute for Health and Care Excellence tahun 2019, hipertensi kronis, diabetes mellitus tipe 1 dan 2, penyakit ginjal kronis, penyakit autoimun seperti systemic lupus erythematosus dan sindrom antifosfolipid, serta menderita hipertensi pada kehamilan sebelumnya merupakan faktor risiko tinggi preeklampsia. Preeklampsia juga meningkat bagi seseorang yang memiliki penyakit ginjal dan hati, anemia, dan infeksi sistemik atau sepsis. Sedangkan, penyakit yang dapat menjadi faktor risiko tertinggi bagi preeklampsia yaitu penyakit kardiovaskular seperti hipertensi kronis yang pada



akhirnya terdiagnosis sebagai hipertensi *superimposed* preeklampsia (Abalos *et al.*, 2014; The American Collage of Obstetricians and Gynecologist, 2013).

#### **2.1.4 Patogenesis Preeklampsia**

Patogenesis preeklampsia seringkali dikaitkan dengan adanya gangguan pada plasenta. Gangguan invasi trofoblas dan hipoperfusi uteroplamenta dapat menyebabkan preeklampsia. Pada pemeriksaan patologi preeklampsia berat, sering ditemukan adanya infark plasenta dan penyempitan arteriol sklerotik (Sircar, *et al*, 2015). Patogenesis teradinya preeklampsia dikelompokkan menjadi dua tahap yaitu tahap remodeling arteri spiral yang tidak lengkap di uterus sehingga dapat menyebabkan hipoperfusi plasenta dan penurunan suplai nutrien untuk janin; dan tahap kerusakan endotel karena pelepasan antiangiogenik ke sirkulasi ibu dari plasenta yang iskemik (Gathiram & Moodley, 2016; Phipps & Prasanna, 2016).

Penyebab hipertensi dalam kehamilan hingga kini belum diketahui dengan jelas. Banyak teori telah dikemukakan tentang terjadinya hipertensi dalam kehamilan, diantaranya yaitu;

##### **a. Teori Kelainan Vaskularisasi Plasenta**

Selama implantasi, trofoblas menginduksi remodeling arteri spirallis yang memungkinkan peningkatan aliran darah arteri untuk perkembangan dan kesehatan janin. Jika remodeling ini mengalami gangguan (tidak terjadi invasi trofoblas pada lapisan

otot arteri spiralis dan jaringan matriks sekitarnya, sehingga arteri spiralis tidak mengalami distensi dan dilatasi yang cukup), plasenta kemungkinan akan kekurangan oksigen dan menyebabkan iskemia relatif serta peningkatan stres oksidatif selama perfusi. Hal inilah yang dapat menyebabkan risiko terjadinya pertumbuhan intrauterin yang terhambat, hipertensi gestasional dan preeklampsia (Cunningham *et al.*, 2014, Prawirohardjo, 2016).

## **b. Teori Iskemia Plasenta dan Radikal Bebas**

### **1. Vasospasme yang Menyebabkan Iskemia Plasenta**

Hipertensi dapat disebabkan karena adanya konstriksi vaskular yang menyebabkan peningkatan tahanan pembuluh darah. Pada saat bersamaan, terjadi kerusakan sel endotel sehingga tempat lewatnya komponen-komponen darah, seperti trombosit dan fibrinogen, yaitu interstitial mengalami kebocoran. Kebocoran interstitial ini menyebabkan komponen darah tersebut tertimbun di subendotel. Perubahan ultrastruktural pada subendotel arteri dapat menyebabkan berkurangnya aliran darah akibat maldistribusi sehingga iskemia pada jaringan sekitar akan menyebabkan nekrosis, perdarahan, dan gangguan organ lainnya yang khas untuk sindrom tersebut (Cunningham *et al.*, 2014).

### **2. Radikal Bebas**

Plasenta yang mengalami iskemia dan hipoksia akan menghasilkan oksidan (disebut juga radikal bebas). Oksidan

atau radikal bebas adalah senyawa penerima elektron yang mempunyai elektron yang tidak berpasangan. Salah satu oksidan yang dihasilkan plasenta iskemia adalah radikal hidroksil yang sangat toksis, khususnya 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 (Prawirohardjo, 2016).

### **c. Teori Disfungsi Endotel**

Kerusakan membran sel endotel mengakibatkan terganggunya fungsi endotel, bahkan rusaknya seluruh struktur sel endotel. Keadaan ini disebut “disfungsi endotel”. Disfungsi sel endotel tersebut dapat menyebabkan berbagai hal, diantaranya yaitu:

1. Agregasi sel-sel trombosit pada daerah endotel pembuluh darah untuk menutup tempat-tempat yang mengalami kerusakan. Agregasi trombosit memproduksi tromboksan yaitu suatu vasokonstriktor kuat. Dalam keadaan normal, perbandingan prostasiklin dan tromboksan lebih tinggi kadar prostasiklin (vasodilator). Pada preeklampsia kadar tromboksan lebih tinggi dari kadar prostasiklin sehingga terjadi vasokonstriksi dan akhirnya peningkatan tekanan darah;

2. Perubahan khas pada sel endotel kapilar glomerulus (*glomerular endotheliosis*);
3. Peningkatan permeabilitas kapilar;
4. Peningkatan produksi bahan-bahan vasopresor, yaitu endotelin. Kadar NO (*Nitrit oxide* yang merupakan vasodilator) menurun, sedangkan endotelin (vasokonstriktor) meningkat;
5. Peningkatan faktor koagulasi;
6. Gangguan metabolisme prostaglandin karena menurunnya prostasiklin (Prawirohardjo, 2016).

Sel endotel yang rusak atau teraktivasi dapat menyebabkan perubahan khas seperti peningkatan produksi bahan-bahan vasopresor, peningkatan faktor koagulasi dan peningkatan kadar zat-zat terkait aktivasi endotel dalam darah (Cunningham *et al.*, 2014). Perubahan tersebut diantaranya sebagai berikut;

1. Prostaglandin

Pada kehamilan normal, terjadi penumpukan respons presor yang disebabkan oleh penurunan responsivitas vaskular yang diantarai oleh sintesis prostaglandin endotel. Produksi prostaglandin endotel (PGI<sub>2</sub>) pada preeklampsia menurun dibandingkan dengan kehamilan normal. Penurunan prostaglandin endotel ini terjadi dikarenakan oleh mediasi fosfolipase A<sub>2</sub>. Pada saat yang sama, sekresi tromboksan A<sub>2</sub> oleh trombosit juga meningkat, dan rasio prostasiklin

berbanding tromboksan A2 menurun. Akibatnya, sensitivitas terhadap angiotensin II cenderung meningkat sehingga terjadi vasokonstriksi dan berujung pada hipertensi (Cunningham *et al.*, 2014).

## 2. Nitrat Oksida

Endotel dapat menghasilkan L-arginin yang dapat menyintesis vasodilator poten berupa nitrat oksida sehingga dapat mengganggu respon otot polos pembuluh darah terhadap agonis. Nitrat oksida adalah vasodilator yang berperan untuk relaksasi vaskular otot polos melalui jalur siklus guanosin monofosfat sehingga mempertahankan kondisi normal pembuluh darah yang berdilatasi dan bertekanan rendah, yang khas untuk perfusi fetoplasenta (Quillon *et al.*, 2015). Sel endotel yang rusak dapat menurunkan produksi nitrit oksida dan sel endotel justru dapat menyekresikan substansi yang memacu koagulasi yang dapat meningkatkan sensitivitas terhadap vasopressor (Cunningham *et al.*, 2014).

Inhibisi sintesis nitrat oksida dapat meningkatkan tekanan arteri, menurunkan laju jantung, dan membalikkan ketidaksensitifan terhadap vasopressor yang diinduksi kehamilan (Cunningham *et al.*, 2014). Tekanan darah dan proteinuria akan kembali normal setelah kelahiran bayi, hal ini berdasarkan penelitian pada tikus yang diberikan *nitro-L-arginine methyl ester* (L-NAME) dengan tujuan menurunkan

kadar nitrit oksida, akan mengalami peningkatan tekanan darah, dan akan kembali normal setelah kelahiran fetus (Baijnath & Soobryan, 2014).

### 3. Endotelin

Endotelin merupakan Peptida 21-asam amino sebagai vasokonstriktor poten.s Endothelin-1 (ET-1) merupakan Isoform utama yang dihasilkan oleh endotel sistemik manusia. ET-1 adalah vasokonstriktor yang menghasilkan kontraksi sangat kuat dari berbagai pembuluh darah mamalia secara *in vitro*, termasuk arteri dan vena manusia (Davenport *et al.*, 2016). Kadar ET-1 dalam plasma perempuan preeklampsia lebih tinggi dibandingkan pada perempuan normotensif. Sumber utama peningkatan kadar ET-1 yaitu berasal dari aktivasi endotel sistemik. Pemberian magnesium sulfat sebagai terapi preeklampsia dapat menurunkan kadar ET-1 ini sehingga vasokonstriksi dapat berkurang dan tekanan darah dapat menurun (Cunningham *et al.*, 2014).

### 4. Protein Angiogenik dan Antiangiogenik

Substansi protein angiogenik dan antiangiogenik merupakan bagian yang terlibat dalam perkembangan vaskularisasi plasenta yang dimulai sejak 21 hari paska konsepsi. Hipoksia yang memburuk pada permukaan uteroplasenta dapat menyebabkan terjadinya ketidakseimbangan angiogenik, yaitu

gambaran jumlah faktor antiangiogenik yang berlebihan (Cunningham *et al.*, 2014).

Pada preeklampsia, jaringan trofoblastik menghasilkan sedikitnya dua peptida antiangiogenik secara berlebihan yang memasuki sirkulasi maternal yaitu *Soluble Fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt-1) dan *Soluble endoglin* (sEng). Reseptor sFlt-1 tidak memiliki sitoplasma dan membran sehingga membuat sFlt-1 bebas dalam sirkulasi dan dapat berikatan dengan faktor pertumbuhan endotel vaskular (*Vascular Endothelial Growth Factor*/VEGF) dan faktor pertumbuhan plasenta (*placental growth factor*/PIGF). Peningkatan reseptor sFlt-1 pada sirkulasi ibu akan menginaktifkan dan menurunkan PIGF dan VEGF bebas dalam sirkulasi sehingga terjadi disfungsi endotel (Phipps *et al.*, 2016).

*Soluble endoglin* (sEng) merupakan molekul 65-kDa yang dihasilkan plasenta dan menyekat endoglin yang merupakan koreseptor famili *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- $\beta$ ). Bentuk endogelin terlarut ini menghambat berbagai isotop TGF- $\beta$  untuk berikatan dengan reseptor di endotel sehingga menyebabkan penurunan vasodilatasi. Kadar sEng dalam serum mulai meningkat beberapa bulan sebelum timbulnya preeklampsia klinis. Penyebab produksi berlebihan protein antiangiogenik oleh plasenta masih menjadi misteri. Bentuk terlarut protein ini tidak meningkat pada sirkulasi janin atau

cairan amnion, dan kadarnya akan menurun drastis setelah ibu melahirkan (Cunningham *et al.*, 2014).

**d. Teori Intoleransi Immunologik antara Ibu dan Janin**

Pada perempuan hamil normal, respons imun tidak menolak adanya “hasil konsepsi” yang bersifat asing. Hal ini, dikarenakan adanya *Human leukocyte antigen protein G* (HLA-G), yang berperan penting dalam modulasi respons imun, sehingga ibu tidak menolak hasil konsepsi (plasenta). Adanya HLA-G pada plasenta dapat melindungi trofoblas janin dari lisis oleh sel *Natural Killer* (NK) ibu, serta dapat mempermudah invasi sel trofoblas ke dalam jaringan desidua ibu. Pada hipertensi dalam kehamilan, terjadi penurunan HLA-G yang dapat menghambat invasi trofoblas ke dalam desidua sehingga jaringan desidua gagal untuk menjadi lunak dan gembur, sehingga menyulitkan terjadinya dilatasi arteri spiralis (Shang *et al.*, 2004).

**e. Teori Defisiensi Gizi**

Konsumsi minyak ikan, termasuk minyak hati halibut, dapat mengurangi faktor preeklampsia. Minyak ikan mengandung banyak asam lemak tidak jenuh yang dapat menghambat produksi tromboksan, menghambat aktivasi trombosit, dan mencegah vasokonstriksi pembuluh darah. Hasil sementara menunjukkan bahwa penelitian ini berhasil baik dan mungkin dapat dipakai sebagai alternatif pemberian aspirin. Beberapa penelitian juga menganggap bahwa defisiensi kalsium pada diet perempuan hamil



mengakibatkan risiko terjadinya preeklampsia/eklampsia (Prawirohardjo, 2016).

#### **f. Teori Stimulus Inflamasi**

Lepasnya debris trofoblas di dalam sirkulasi darah merupakan rangsangan utama terjadinya proses inflamasi. Pelepasan debris trofoblas ini juga terjadi pada kehamilan normal sebagai sisa-sisa proses apoptosis dan nekrotik trofoblas akibat stres oksidatif, tetapi jumlahnya masih dalam batas wajar.

Pada preeklampsia, terjadi peningkatan stres oksidatif, sehingga produksi debris apoptosis dan nekrotik trofoblas juga meningkat. Makin banyak sel trofoblas plasenta, misalnya pada plasenta besar kehamilan ganda maka reaksi stres oksidatif akan sangat meningkat sehingga jumlah sisa debris trofoblas juga semakin meningkat. Keadaan ini menimbulkan beban inflamasi dalam darah ibu jauh lebih besar. Respon inflamasi ini akan mengaktivasi sel endotel, dan sel-sel makrofag/granulosit yang lebih besar pula sehingga terjadi reaksi sistemik inflamasi yang menimbulkan gejala-gejala preeklampsia pada ibu (Prawirohardjo, 2016).

### **2.1.5 Patofisiologi Preeklampsia**

Manifestasi klinis preeklampsia tampak sejak awal kehamilan dan akan terakumulasi sepanjang kehamilan. Preeklampsia merupakan suatu sindrom, oleh karena itu biasanya dampak yang muncul akibat sindrom

preeklampsia ini diuraikan per sistem organ. Manifestasi klinis yang muncul seringkali multipel dan tumpang tindih secara klinis. Adapun organ yang terlibat diantaranya yaitu:

### 1. Ginjal

Pada kehamilan normal, aliran darah ginjal dan laju filtrasi glumerulus meningkat secara bermakna. Pada pasien preeklampsia, terjadi penurunan perfusi ginjal dan filtrasi glumerulus. Filtrasi glumerulus yang sedikit berkurang dapat terjadi akibat penurunan volume plasma. Sebagian besar penurunan ini kemungkinan timbul akibat meningkatnya resistensi arteriol aferen yang dapat meningkat hingga lima kali lipat. Wanita dengan preeklampsia sering memiliki perubahan fungsi ginjal, endoteliosis glomerulus dan proteinuria.

Pada preeklampsia, terdapat “penurunan mendadak” dari faktor angiogenik karena perotein bebas membentuk kompleks dengan reseptor protein antiangiogenik dalam sirkulasi. Protein angiogenik ini sangat penting bagi kesehatan podosi, dan inaktivasi oleh reseptor antiangiogenik menyebabkan disfungsi podosit dan pembengkakan endotel. Sel endotel sering sangat membengkak dan kelainan ini disebut *endoteliosis kapiler glomerular*. Glomerulus sering membesar sekitar 20% yang disertai dengan peningkatan eksresi podosit pada urin (Cunningham et al., 2014).

Selain itu, dapat pula terjadi gagal ginjal akut akibat nekrosis tubulus ginjal. Bila sebagian besar kedua korteks ginjal mengalami nekrosis,

maka terjadi nekrosis korteks ginjal yang bersifat ireversibel. Terjadi pula kerusakan intrinsik jaringan ginjal akibat vasospasme pembuluh darah (Prawirohardjo, 2016).

## 2. Sistem Kardiovaskular

Gangguan berat pada fungsi kardiovaskular lazim terjadi pada preeklampsia. Gangguan ini berkaitan dengan peningkatan afterload jantung yang disebabkan hipertensi; preload jantung yang sangat dipengaruhi oleh tidak adanya hipervolemia selama kehamilan akibat penyakit, atau justru meningkat karena iatrogenik akibat infus larutan kristaloid atau onkotik intravena; dan aktivasi endotel serta ekstrasvasi cairan intravaskular ke dalam ruang ekstrasel, dan yang penting ke dalam paru-paru (Cunningham et al., 2014)..

Pada hamil normal, volume plasma meningkat dengan bermakna (disebut hipervolemia), guna memenuhi kebutuhan pertumbuhan janin. Sebaliknya, oleh sebab yang tidak jelas, pada preeklampsia terjadi penurunan volume plasma antara 30% - 40% dibanding hamil normal, disebut hipovolemia. Hipovolemia diimbangi dengan vasokonstriksi, sehingga terjadi hipertensi. Volume plasma yang menurun memberi dampak yang luas pada organ-organ penting (Prawirohardjo, 2016).

## 3. Paru – Paru

Mayoritas kasus edem paru pada wanita hamil berhubungan dengan hipertensi yang tidak terkontrol. Pada preeklampsia, edem pulmo biasanya muncul setelah kelahiran, dan berhubungan dengan

pemasukan cairan dalam jumlah yang banyak. Penyebab dari edem pulmo pada preeklampsia dikarenakan banyak faktor diantaranya yaitu berkurangnya tekanan osmotik coloid/*colloid osmotic pressure* (COP), meningkatnya permeabilitas kapiler, dan elevasi tekanan hidrostatik kapiler yang menyebabkan ekstrasvasi cairan di dalam ruang interstitium dan alveolar. Penurunan COP pada wanita yang tidak hamil dapat menyebabkan edem pulmo. Ketika hamil, COP akan menurun dan pada wanita dengan preeklampsia, penurunan COP ini semakin terlihat sehingga risiko terjadinya edem paru semakin meningkat (Ramos & Sass, 2017). Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wardhana *et al* (2017), di Indonesia, yaitu terdapat 5,6% pasien preeklampsia mengalami edem pulmo.

#### 4. Hati

Abnormalitas hati pada pasien preeklampsia telah banyak ditemukan pada berbagai penelitian. Penyebab tersering yang menyebabkan Tes fungsi hati/*liver function test* (LFT) yang abnormal yaitu preeklampsia. Gangguan vaskular plasenta pada pasien preeklampsia dapat menyebabkan hipoperfusi dan iskemia. Kerusakan plasenta akan melepaskan faktor antiangiogenik ke dalam sirkulasi ibu dan dapat menyebabkan disfungsi endotel dan mikroangiopati. Kerusakan endotel yang terjadi di hati dapat menyebabkan nekrosis periportal dan melepaskan enzim hepatoseluler ke dalam sirkulasi. Hal ini dapat menyebabkan Sindrom HELLP (*hemolysis elevated liver enzymes and low platelet*) (Udenze & Arikawe, 2014).

## 5. Neurologis

Perubahan neurologi pada pasien preeklampsia dapat berupa nyeri kepala, gangguan visus, hiperrefleksi, kejang eklamptik, dan perdarahan intrakranial meskipun jarang. Nyeri kepala disebabkan hipoperfusi otak, sehingga menimbulkan vasogenik edema. Terjadinya gangguan visus seperti pandangan kabur, skotomata, amaurosis, dan ablasio retina terjadi akibat spasme arteri retina dan edema retina. Hiperrefleksi sering dijumpai pada preeklampsia berat, tetapi bukan faktor predileksi terjadinya eklampsia. Penyebab kejang eklamptik belum diketahui dengan jelas, faktor faktor yang menimbulkan kejang eklamptik ialah edema serebri, vasospasme serebri dan iskemia serebri (Prawirohardjo, 2016).

## 6. Darah

Pasien dengan preeklampsia biasanya memiliki sistem koagulasi yang abnormal. Aktivasi antitrombin III berkurang (70%), peningkatan konsumsi faktor VIII, dan elevasi faktor IV platelet dapat dideteksi sebelum manifestasi klinis preeklampsia muncul. Walaupun perubahan sistem koagulasi banyak terjadi sejak onset penyakit, pasien dengan preeklampsia kebanyakan mengalami perubahan koagulasi muncul karena adanya sindrom HELLP berupa trombositopenia dan disfungsi hepatik (Ramos *et al.*, 2017).

Viskositas darah pada pasien preeklampsia juga mengalami perubahan. Viskositas darah ditentukan oleh volume plasma, fibrinogen dan hematokrit. Pada preeklampsia viskositas darah

meningkat, mengakibatkan meningkatnya resistensi perifer dan menurunnya aliran darah ke organ. Selain itu, terjadi pula peningkatan hematokrit karena hipovolemia yang menggambarkan beratnya preeklampsia (Prawirohardjo, 2016).

### 2.1.6 Gambaran Klinis Preeklampsia

Gejala preeklampsia berdasarakan klasifikasi preeklampsia oleh American Colage Obstetric and Gynecology (ACOG) (2013) yaitu sebagai berikut:

1. Tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg dan diastolik  $\geq 90$  mmHg pada dua kali pengukuran dengan jarak pengukuran 4 jam (sebelum diberi obat antihipertensi) setelah 20 minggu kehamilan dengan tekanan darah sebelumnya normal;
2. Proteinuria  $\geq 300$ mg/24 jam atau  $> 1+$  pada pemeriksaan carik celup (jika metode kuantitatif tidak tersedia);
3. Apabila tidak terdapat proteinuria, maka dapat pula dideteksi dengan salah satu disfungsi organ lainnya seperti: insufisiensi ginjal (kreatinin  $>1,1$  mg/dl); kelainan hati (level serum transaminase naik dua kali dari normal dan dapat pula disertai nyeri pada kuadran kanan atas atau nyeri epigastrium); komplikasi neurologis (sakit kepala, gangguan penglihatan, dan kejang); komplikasi hematologi (trombosit  $< 100.000/\mu\text{l}$ , hemolisis, *Dissaminated Intravascular Coagulation*); serta edema paru (The American Collage of Obstetricians and Gynecologist, 2013; Cunningham *et al*, 2014; Peres *et al*, 2018); atau terdapat disfungsi uteroplamenta yang ditandai dengan restriksi pertumbuhan janin (Tranquilli *et al.*, 2014).

### 2.1.7 Pencegahan Preeklampsia

Pencegahan penyakit preeklampsia pada dasarnya dapat dilakukan melalui 3 tahapan, yaitu : (1) Upaya untuk menghindari terjadinya penyakit yang disebut pencegahan primer (2) Upaya untuk memutus proses terjadinya penyakit yang sedang berlangsung sebelum timbul gejala atau kedaruratan klinis karena penyakit tersebut, yang disebut pencegahan sekunder (3) Upaya pencegahan dari komplikasi yang disebabkan oleh proses penyakit, yang disebut pencegahan tersier (Himpunan Kedokteran Fetomaternal, 2016).

Pada pencegahan primer, upaya untuk menghindari terjadinya penyakit yaitu dengan mengetahui penyebab penyakit secara jelas untuk dihindari, namun sampai saat ini penyebab preeklampsia belum diketahui secara jelas. Terdapat berbagai temuan biomarker yang dapat digunakan untuk meramalkan terjadinya preeklampsia, namun butuh pemeriksaan yang kompleks dan belum ada sensitivitas dan spesifistas yang tinggi. Maka salah satu cara untuk melakukan usaha pencegahan primer pada preeklampsia ini yaitu dengan mengidentifikasi faktor risiko dan mengontrolnya (Himpunan Kedokteran Fetomaternal, 2016).

Beberapa pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk mendeteksi secara dini preeklampsia meliputi pemeriksaan klinis, pemeriksaan laboratorium, dan *uterine artery Doppler ultrasound*. Pemeriksaan klinis dilakukan dengan mengukur tekanan darah selama trimester kedua kehamilan. Pemeriksaan laboratorium dilakukan dengan memeriksa

kadar asam urat, kadar kalikrein pada urin, dan fibronektin. Selain itu, pengukuran kadar hemoglobin dari trimester pertama hingga ketiga kehamilan dapat mendeteksi secara dini preeklampsia. Nilai rata-rata hemoglobin pada wanita preeklampsia akan tinggi pada trimester pertama dan ketiga (Nasiri, 2015).

Pada pencegahan sekunder, dilakukan upaya suplementasi kalsium terutama pada wanita dengan asupan kalsium rendah, serta memberikan antitrombotik yaitu aspirin dosis rendah pada ibu dengan risiko tinggi preeklampsia. (Himpunan Kedokteran Fetomaternal, 2016). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa dengan beristirahat dapat menurunkan risiko preeklampsia dan akan semakin bermanfaat apabila ditambah dengan suplementasi. Tetapi, meskipun begitu, memperbanyak intensitas pasien dalam beristirahat belum dapat dijadikan sebagai upaya preventif sekunder preeklampsia dikarenakan belum banyaknya penelitian yang sepakat akan hal ini. Selain itu, terdapat pula beberapa hipotesis bahwa peningkatan aktivitas justru baik untuk menurunkan tekanan darah dan meningkatkan angiogenesis pada saat plasentasi. Tetapi, belum terdapat penelitian dengan bukti yang kuat bahwa berolahraga dapat menurunkan risiko preeklampsia (The American Collage of Obstetricians and Gynecologist, 2013). Begitu pula dengan restriksi natrium yang sudah terbukti bermanfaat bagi penderita hipertensi, tetapi pada penderita preeklampsia, hal ini tidak direkomendasikan (World Health Organization, 2011).



Suplementasi yang bermanfaat bagi pasien preeklampsia yaitu pemberian suplementasi kalsium pada wanita yang diperkirakan tinggal di wilayah dengan asupan kalsium yang kurang. Dosis yang direkomendasikan yaitu 1,5 – 2 unsur kalsium setiap harinya. Suplementasi kalsium ini tidak menimbulkan manfaat yang berarti apabila diberikan pada wanita dengan asupan kalsium yang sudah cukup (World Health Organization, 2011). Suplementasi lainnya yang mungkin dapat menurunkan risiko preeklampsia yaitu dengan pemberian minyak ikan, ataupun antioksidan seperti vitamin A, C atau E, tetapi belum terdapat penelitian yang dapat membuktikan keefektifan bahan ini dalam menurunkan risiko terjadinya preeklampsia (Cunningham *et al.*, 2014).

Agan antirombotik yang biasa digunakan untuk mencegah preeklampsia yaitu aspirin dosis rendah. Berdasarkan patogenesis yang telah dijelaskan diatas, preeklampsia terjadi karena gabungan peristiwa dari vasospasme, disfungsi endotel, inflamasi, aktivasi platelet serta sistem hemostasis koagulasi (Nelson, 2014). Aspirin secara efektif dapat menghambat biosintesis tromboksan A2 dalam trombosit sehingga dapat menghambat terjadinya vasokonstriksi. Aspirin dosis rendah, 75mg/hari, telah direkomendasikan oleh WHO sebagai usaha preventif menghambat perkembangan wanita dengan risiko tinggi preeklampsia. Pemberian aspirin ini sebaiknya diberikan sebelum 20 minggu usia kehamilan untuk mencegah komplikasi yang mungkin terjadi ( World Health Organization, 2011). *Low Molecular Weight Heparin* (LMWH) bisa menjadi alternatif antitrombotik untuk mencegah preeklampsia, akan tetapi pemberian

aspirin saja disimpulkan lebih memberikan efek yang memuaskan dibandingkan dengan pemberian heparin (Katsi *et al.*, 2016).

Upaya tersier yang bermanfaat untuk mencegah terjadinya komplikasi pada preeklampsia yaitu dengan memberikan magnesium sulfat untuk mencegah terjadinya eklampsia. Pemberian magnesium sulfat pada perempuan hamil usia 34 minggu atau lebih dengan cara intravena (1g/jam) ataupun intramuskular dinilai lebih efektif menurunkan kejadian eklampsia sebanyak 59%, dibanding perempuan yang tidak diberikan magnesium sulfat sama sekali (World Health Organization, 2011). Magnesium sulfat yang diberikan secara parenteral adalah antikonvulsan yang efektif untuk menghindari depresi sistem saraf pusat baik untuk ibu ataupun anaknya (Cunningham *et al.*, 2014).

### **2.1.8 Komplikasi Preeklampsia**

#### **a. Komplikasi pada ibu**

Preeklampsia merupakan salah satu jenis hipertensi selama kehamilan yang dapat menjadi penyebab utama kematian ibu di berbagai belahan dunia. Komplikasi yang dapat terjadi pada pasien preeklampsia diantaranya yaitu eklampsia, abrupcio plasenta, hipertensi retinopati, sindrom HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count*), perdarahan intrakranial, gagal ginjal akut, DIC (*Dissaminated Intravascular Coagulation*), perdarahan paska persalinan, anemia berat, dan edem paru (Ngowa *et al.*, 2015). Komplikasi tersering yaitu eklampsia, abrutio plasenta, dan retinopati hipertensi. Menurut Ngowa (2015), semua kasus kematian

maternal dengan preeklampsia pada penelitiannya terjadi pada pasien dengan komplikasi eklampsia, Dinas Kesehatan Provinsi Lampung juga menyebutkan bahwa eklampsia merupakan penyebab kasus kematian ibu terbesar kedua pada tahun 2013 di Provinsi Lampung yaitu sebesar 21% (Dinas Kesehatan Provinsi Lampung, 2016b). Eklampsia didiagnosis pada pasien yang mengalami kejang onset baru dengan gambaran preeklampsia dan tidak ada riwayat gangguan kejang sebelumnya seperti epilepsi (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2014). Hemokonsentrasi merupakan salah satu tanda utama pada eklampsia. Hemokonsentrasi tersebut terjadi akibat vasokonstriksi generalisata yang mengikuti aktivasi endotel dan kebocoran plasma ke dalam ruang interstitial akibat bertambahnya permeabilitas (Cunningham *et al.*, 2014).

Komplikasi tersering pada penelitian pada penelitian lainnya oleh Ngwenya (2017), yaitu sindrom HELLP dengan kematian sebanyak 1,7% karena adanya komplikasi berupa gagal ginjal akut. Koagulopati juga merupakan salah satu komplikasi tersering menurut Nankali (2013) dan pada penelitian oleh Wardhana *et al* (2017), di Indonesia terdapat 5,6% edem pulmo terjadi pada pasien preeklampsia.

Wanita dengan hipertensi selama kehamilan harus dievaluasi selama beberapa bulan pertama paska persalinan. Tekanan darah pada ibu dengan preeklampsia biasanya akan kembali normal dalam 12

minggu paska persalinan. Hipertensi yang menetap diluar periode ini dianggap sebagai hipertensi kronis (Cunningham *et al.*, 2014). Banyak penelitian yang telah menunjukkan bahwa perempuan dengan riwayat preeklampsia lebih berisiko terkena penyakit kardiovaskular di kemudian hari terutama pada pasien preeklampsia berulang. Masalah kardiovaskular yang sering terjadi yaitu infark miokardial, stroke, dan gagal jantung kongestif. Oleh karena itu, seorang dengan riwayat preeklampsia sebaiknya harus selalu menjaga: berat badan ideal; sering berolahraga secara teratur; memakan makanan yang tinggi serat, sayuran, buah, dan makanan rendah lemak; serta menghindari asap rokok (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2014).

#### **b. Komplikasi pada janin**

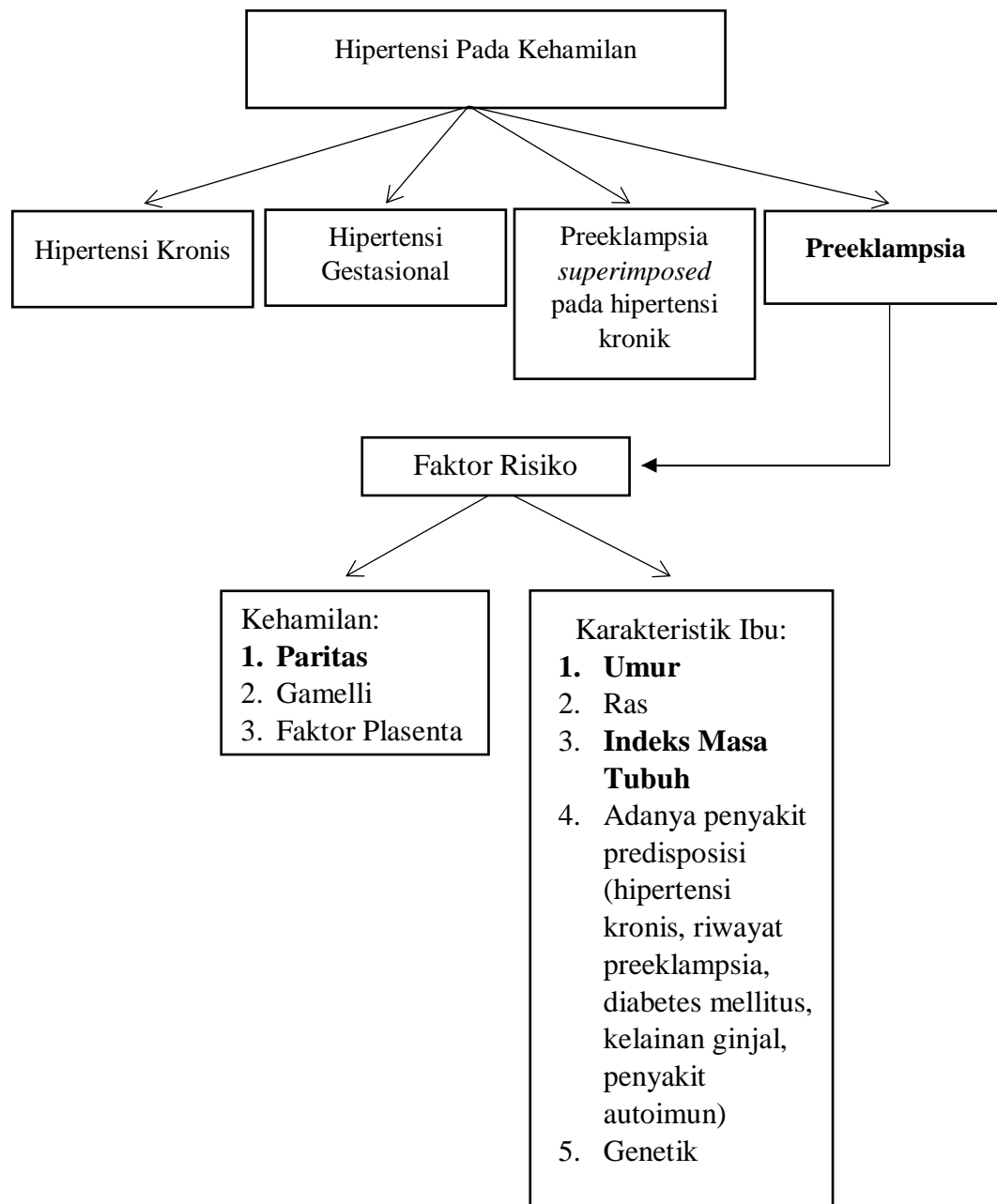
Baik pada preeklampsia maupun eklampsia, kelahiran preterm cenderung lebih sering terjadi daripada perempuan tanpa preeklampsia. Jumlah kematian fetus dan neonatus, Berat Badan Lahir Rendah (BBLR), skor APGAR (*Appearance*/warna kulit, *Pulse*/denyut jantung, *Grimace*/respons refleks, *Activity*/tonus otot, *respiration*/pernapasan) yang rendah dan komplikasi neonatal lainnya lebih sering terjadi pada anak yang lahir dari ibu yang mengalami preeklampsia dan eklampsia (Abalos *et al.*, 2014).

Timbulnya preeklampsia salah satunya dikarenakan adanya defek pada invasi trofoblas dan plasentasi yang mengakibatkan terjadinya gangguan perfusi uteroplasenta. Hal ini dapat meningkatkan angka

kesakitan dan kematian perinatal serta restriksi pertumbuhan janin, sehingga dapat menyebabkan BBLR (Cunningham et al., 2014). Penelitian oleh Kongwattankul *et al.*, (2018) juga menyimpulkan bahwa komplikasi yang sering terjadi pada anak yaitu BBLR, kelahiran dengan asfiksia, peningkatan perawatan neonatus di NICU, kematian perinatal ataupun intrapartum. Menurut penelitian Harmon *et al.*, (2015), terdapat risiko kematian janin intrauterin pada kehamilan dengan preeklampsia yaitu 11,6 per 1000 diminggu 26, lalu 4,6 per 1000 diminggu 28, dan 2,5 per 1000 diminggu 32.

## 2.4 Kerangka Teori

Berdasarkan tinjauan pustaka di atas maka dapat disusun kerangka teori sebagai berikut:

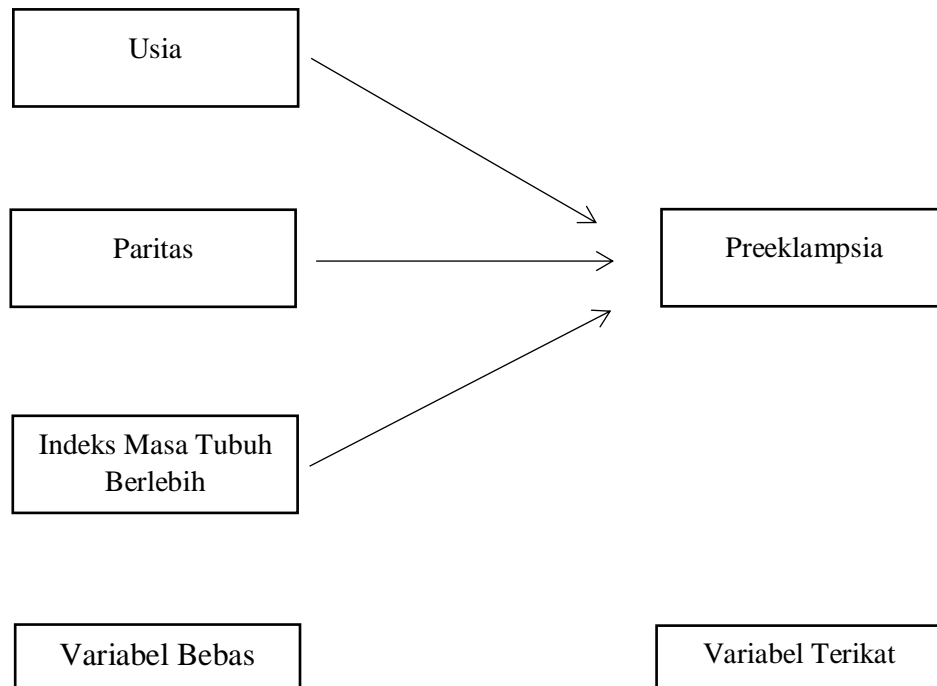


**Gambar 1.** Kerangka Teori

(National Institute for Health and Care Excellence, 2019;  
American College of Obstetricians and Gynecologists, 2014;  
Redman *et al.*, 2014; Pare *et al.*, 2014)

### 2.3 Kerangka Konsep

Faktor Risiko :



Gambar 2. Kerangka Konsep

### 2.4 Hipotesis

- a. Terdapat hubungan Indeks Masa Tubuh pada ibu hamil dengan kejadian preeklampsia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.
- b. Terdapat hubungan usia ibu hamil dengan kejadian preeklampsia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.
- c. Terdapat hubungan paritas ibu hamil dengan kejadian preeklampsia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

## **BAB III METODE PENELITIAN**

### **3.1 Desain Penelitian**

Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan desain penelitian *cross sectional*. Penelitian ini dipakai karena peneliti tidak melakukan intervensi atau perlakuan pada objek yang diteliti dan melakukan penelitian dalam satu waktu yang sama.

### **3.2 Waktu dan Tempat Penelitian**

#### **3.2.1 Waktu Penelitian**

Waktu penelitian dilaksanakan pada bulan November – Desember 2019.

#### **3.2.2 Tempat Penelitian**

Tempat penelitian di bagian Rekam Medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

### **3.3 Subjek Penelitian**

#### **3.3.1 Populasi**

Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh ibu hamil dan melahirkan yang dirawat di Ruang Delima RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung yang tercatat di bagian rekam medik periode Januari 2019 – Juni 2019.



### 3.3.2 Sampel

Sampel yang diambil dalam penelitian ini adalah bagian dari total populasi ibu hamil dan melahirkan yang dirawat di Ruang Delima RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung selama periode Januari 2019 – Juni 2019 yang memenuhi syarat kriteria sampel. Sampel penelitian akan dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok kasus dan kelompok kontrol. Kelompok kasus yaitu ibu hamil dan melahirkan yang terdiagnosis preeklampsia, sedangkan kelompok kontrol yaitu ibu hamil dan melahirkan yang tidak terdiagnosa preeklampsia.

Metode pengambilan sampel yang dipilih yaitu menggunakan metode *non-probability sampling* dengan teknik *consecutive sampling*, yaitu semua subjek yang memenuhi kriteria akan dijadikan sebagai sampel secara berurutan dan dimasukkan dalam penelitian sesuai dengan periode yang telah ditentukan. Perhitungan jumlah minimal sampel didasarkan pada perhitungan statistik analisis tidak berpasangan dengan data kategorik, rumus perhitungan sampel tersebut yaitu:

$$n_1 = n_2 = \left( \frac{Z_\alpha \sqrt{2PQ} + Z_\beta \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2}}{P_1 - P_2} \right)^2$$

Keterangan :

$n_1$  : Besar sampel kasus

$n_2$  : Besar sampel kontrol

$Z_\alpha$  : Deviat baku alfa (1,96, dengan tingkat kemaknaan 95% dan alfa= 5%)

$Z_\beta$  : Deviat baku dengan kekuatan uji penelitian (power) 80% = 0,842

P2 : Proporsi preeklampsia pada kelompok tidak terpajan atau kontrol yaitu 0,16 (kejadian preeklampsia yang dirawat inap di Ruang Delima : seluruh pasien rawat inap di Ruang Delima = 70 : 432 = 0,16 diperoleh dari hasil pre-survey di RSUD. Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung).

$$Q2 : 1 - P2 = 1 - 0,16 = 0,84$$

P1-P2 : Perbedaan proporsi minimal yang dianggap bermakna, ditetapkan 0,3

$$P1 : P2 + (P1 - P2) = 0,16 + 0,3 = 0,46$$

$$Q1 : 1 - P1 = 1 - 0,46 = 0,54$$

$$P : \text{Proporsi Total} = \frac{P1+P2}{2} = \frac{0,46+0,16}{2} = 0,31$$

$$Q : 1 - P = 1 - 0,31 = 0,69$$

Maka jumlah sampel penelitian yang diperlukan adalah:

$$n1 = n2 = \left( \frac{1,96\sqrt{2(0,31)(0,69)} + 0,84\sqrt{(0,46)(0,54)} + (0,16)(0,84)}{(0,3)} \right)^2 = 36$$

Dengan demikian, besar minimal sampel untuk tiap kelompok yaitu sebesar 36 sampel. Dilakukan penambahan 10% jumlah sampel untuk mewakili jumlah populasi yang ada dalam melakukan penelitian ini, sehingga jumlah minimal sampel pada penelitian ini adalah 40 sampel untuk masing-masing kelompok kasus dan kontrol. Perbandingan sampel untuk penelitian ini yaitu 1:1 (jumlah sampel minimal pada kelompok kasus sebanyak 40 dan kelompok kontrol sebanyak 40).

### **3.3.3 Kriteria Sampel**

#### **3.3.3.1 Kelompok Kasus**

Kriteria inklusi kelompok kasus pada penelitian ini yaitu sebagai berikut:

- a. Pasien rawat inap Ruang Delima di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung yang terdiagnosa preeklampsia dan teregistrasi di bagian Rekam Medik periode Januari 2019 – Juni 2019.

Kriteria eksklusi pada kelompok kasus pada penelitian ini yaitu sebagai berikut:

- a. Ibu dengan catatan rekam medik yang tidak lengkap.
- b. Ibu dengan riwayat preeklampsia sebelumnya.
- c. Ibu dengan penyakit kronik (hipertensi kronik, penyakit ginjal kronis, penyakit autoimun, diabetes mellitus).
- d. Ibu dengan hiperplasentosis.

#### **3.3.3.2 Kelompok Kontrol**

Kriteria inklusi pada kelompok kontrol pada penelitian ini yaitu sebagai berikut:

- a. Ibu hamil rawat inap Ruang Delima di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung yang tidak terdiagnosa preeklampsia dan teregistrasi di bagian Rekam Medik periode Januari 2019 – Juni 2019.

Kriteria ekskusi pada kelompok kasus pada penelitian ini yaitu sebagai berikut:

- a. Ibu dengan catatan rekam medik yang tidak lengkap.
- b. Ibu dengan hipertensi dalam kehamilan (hipertensi gestasional, hipertensi *superimposed preeclampsia*, hipertensi kronis).

### **3.4 Variabel Penelitian**

Variabel bebas adalah variabel yang apabila nilainya berubah akan mempengaruhi variabel yang lain. Variabel terikat adalah variabel yang dipengaruhi oleh variabel bebas. Variabel terikat pada penelitian ini adalah kejadian preeklampsia, sedangkan variabel bebasnya adalah Indeks Masa Tubuh, usia, dan paritas ibu.

### 3.5 Definisi Operasional

**Tabel 1 . Definisi Operasional**

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara ukur	Hasil Ukur	Skala Variabel
Preeklampsia	Preeklampsia adalah kelainan malfungsi endotel pembuluh darah yang menyebabkan adanya hipertensi ( $\geq 140/90$ mmHg) dan proteinuria ( $\geq 300$ mg/24 jam) ataupun disertai disfungsi organ lainnya yang terjadi setelah kehamilan 20 minggu dan sebelumnya memiliki tekanan darah normal. (Cunningham <i>et al.</i> , 2014).	Rekam Medik	Observasi (Telaah Rekam Medik)	1 = Tidak preeklampsia 2 = Preeklampsia	Nominal (Kategorik)
Indeks Massa Tubuh	Ukuran yang mengindikasikan status nutrisi orang dewasa, merupakan metode yang sederhana, murah, dan non-invasif (WHO, 2018)	Rekam Medik	Observasi (Telaah Rekam Medik)	1 = Berat Badan Kurang / <i>underweight</i> (IMT $< 18,5$ kg/m <sup>2</sup> ) 1= Berat Badan Normal (IMT 18,5-22,9 kg/m <sup>2</sup> ) 2= Berat Badan Berlebih / <i>overweight</i> (IMT 23,0-24,9 kg/m <sup>2</sup> ) 4 = Obesitas (IMT $\geq 25$ g/m <sup>2</sup> )	Ordinal (Kategorik)
Usia	Usia pasien pada saat didiagnosa terkena preeklampsia. Ibu hamil yang dikatakan berisiko preeklampsia yaitu apabila hamil pada usia $< 20$ tahun atau $> 35$ tahun (Ukah <i>et al.</i> , 2016).	Rekam Medik	Observasi (Telaah Rekam Medik)	1 = $< 20$ tahun 2 = 20 – 35 tahun 3 = $> 35$ tahun	Ordinal (Kategorik)
Paritas	Paritas adalah jumlah kehamilan mencapai $\geq 20$ minggu kehamilan, terlepas dari jumlah janin yang dikandung. (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2014)	Rekam Medik	Observasi (Telaah Rekam Medik)	1 = Nullipara 2 = Primipara 3 = Multipara 4 = Grande-Multipara	Ordinal (Kategorik)

## **3.6 Alat dan Cara Penelitian**

### **3.6.1 Alat Penelitian**

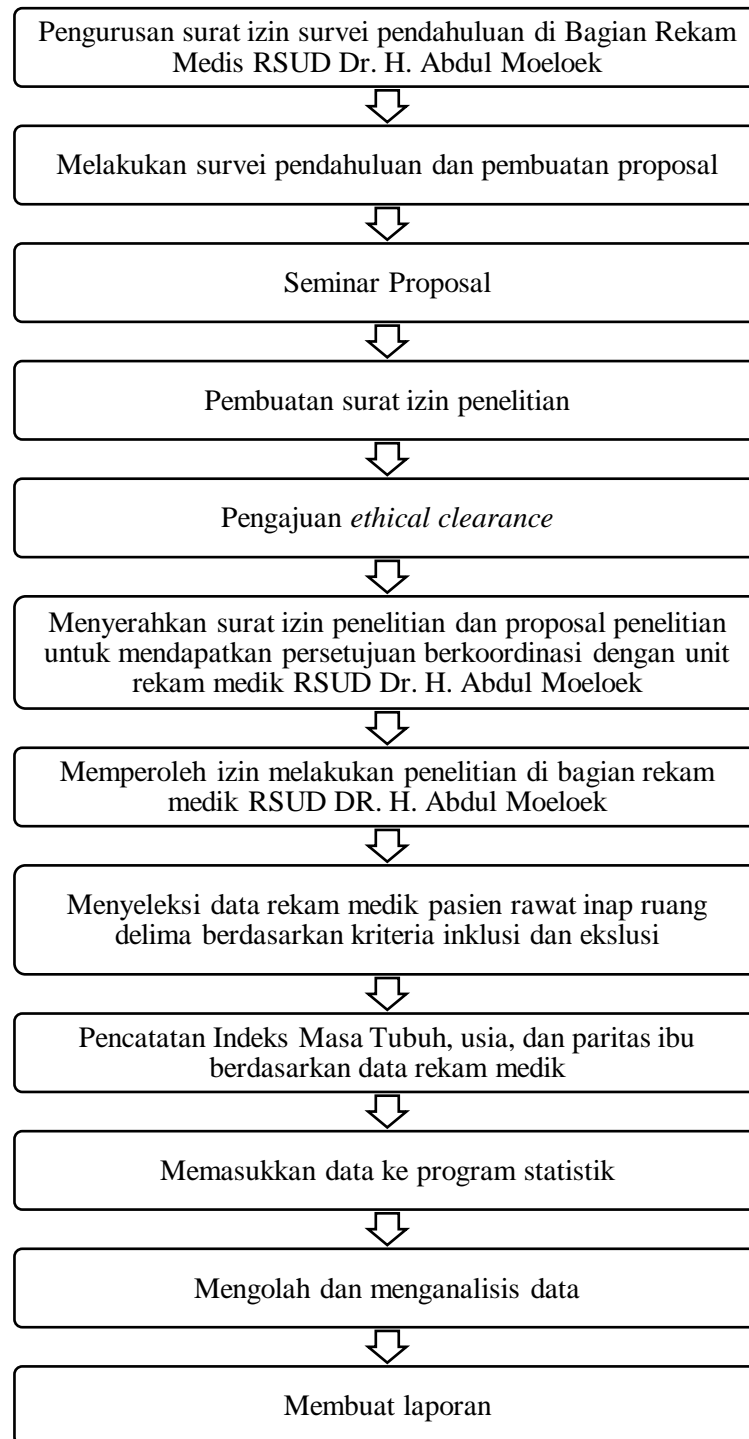
Pada penelitian ini digunakan alat-alat sebagai berikut:

1. Lembar pencatatan data.
2. Alat tulis.

### **3.6.2 Cara Pengambilan Data**

Data dalam penelitian ini adalah data sekunder yang diambil menggunakan rekam medis pasien yang bersalin di ruang delima RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode Januari 2019 – Juni 2019. Alur pengambilan data rekam medis pasien diawali dengan permohonan untuk melakukan penelitian di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dan unit rekam medis. Selanjutnya peneliti memberikan penjelasan mengenai maksud dan tujuan penelitian. Langkah terakhir yang dilakukan peneliti yaitu melakukan pencatatan hasil pengukuran pada formulir lembar penelitian.

### 3.7 Alur Penelitian



**Gambar 3.** Alur Penelitian

## 3.8 Analisis Data

### 3.8.1 Analisis Univariat

Pengolahan dan analisis data menggunakan program analisis data pada perangkat komputer. Analisis ini digunakan untuk memperoleh gambaran distribusi frekuensi dari masing-masing variabel yang diteliti, baik variabel terikat maupun variabel bebas (Notoatmodjo, 2012). Memberikan kode pada setiap data variabel yang telah terkumpul, kemudian data yang telah dimasukkan diperiksa kembali untuk memastikan tidak ada kesalahan dalam proses input data.

### 3.8.2 Analisis Bivariat

Analisa ini digunakan untuk mengetahui apakah ada hubungan yang signifikan antara dua variabel yaitu variabel bebas dan variabel terikat (Hastono, 2006). Analisis dilakukan dengan uji *Chi-Square* ( $X^2$ ) dengan derajat kepercayaan 95% dan nilai  $\alpha = 0,05$ . Variabel terikat dan variabel bebas dikatakan menunjukkan hubungan yang bermakna apabila nilai  $p < 0,05$ . Nilai  $p$  inilah yang menunjukkan apakah  $H_0$  penelitian ditolak atau diterima. Jika  $p < 0,05$  maka  $H_0$  ditolak sedangkan jika  $p > 0,05$  maka  $H_0$  diterima (Dahlan, 2014). Suatu tabel diperbolehkan untuk menggunakan uji *Chi-Square* apabila memenuhi syarat uji *Chi-Square* yaitu nilai *expected* kurang dari lima maksimal 20% dari jumlah sel, apabila tidak memenuhi syarat maka dilakukan penggabungan sel. Penggabungan sel didasarkan atas pertimbangan statistik atau atas pertimbangan hasil klinis (Dahlan, 2014).



### **3.9 Etika Penelitian**

Penelitian ini telah diajukan ke Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat persetujuan etik 3140/UN26.18/PP.05.02.00/2019.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Simpulan**

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Terdapat hubungan yang bermakna antara Indeks Masa Tubuh Ibu hamil dengan kejadian preeklampsia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.
2. Terdapat hubungan yang bermakna antara Usia Ibu ketika hamil dengan kejadian preeklampsia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.
3. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara paritas Ibu dengan kejadian preeklampsia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

#### **5.2 Saran**

Berdasarkan keterbatasan pada penelitian ini, maka peneliti menyarankan hal sebagai berikut:

1. Faktor risiko yang berhubungan dengan preeklampsia bukan hanya Indeks Masa Tubuh, usia dan paritas, melainkan hipertensi kronis, diabetes melitus, penyakit ginjal, gamelli, penyakit autoimun, dan faktor genetik yang mungkin dapat juga diteliti.
2. Periode penelitian sebaiknya diperpanjang sehingga bisa mendapatkan jumlah sampel yang lebih banyak.

3. Sampel dalam bentuk data sekunder sebaiknya tidak diambil hanya pada satu rumah sakit saja.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abalos E, Cuesta C, Carroli G, Qureshi Z, Widmer M, Vogel J. P. 2014. Pre-eclampsia, eclampsia and adverse maternal and perinatal outcomes: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 121 Suppl, 14–24.
- Ahmed R, Dunford J, Mehran R, Robson S, Kunadian V. 2014. Pre-eclampsia and future cardiovascular risk among women: A review. *J Am Coll Cardiol*. 63(18):1815–1822.
- Alisjahbana AS, Dinarsyah L, Sardjunani N, Soepriyadi RP, Sanjoyo, Ryati T et al. 2015. Laporan pencapaian tujuan pembangunan milenium di Indonesia 2014. Kementerian Perencanaan Pembangunan Nasional/ Badan Perencanaan Pembangunan Nasional (BAPPENAS).
- American Collage of Obstetricians and Gynecologist. 2013. Hypertension in pregnancy. America: Library of Congress Cataloging in Publication Data.
- American Collage of Obstetricians and Gynecologist. 2014. Obstetric data definitions. America: Revitalize.
- Andriyana H, Amelya M, Nababan B, Rusdianto E. 2016. Outcome and risk of obstetric complication in teenage pregnancy in tertiary center hospital in indonesia. *KnE Medicine*, 1(1), 70–75.
- Asmana SK, Syahredi, Hilbertina N. 2016. Hubungan usia dan paritas dengan kejadian preeklampsia berat di Rumah Sakit Achmad Mochtar Bukittinggi tahun 2012-2013. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 5(3), 640–646.
- Aulia D. 2019. Hubungan diabetes melitus dengan kejadian preeklampsia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Lampung: Universitas Lampung
- Baijnath S, Soobryan N, Mackraj I, Gathiram P, Moodley J. 2014. The optimization of a chronic nitric oxide synthase (NOS) inhibition model of pre-eclampsia by evaluating physiological changes. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 182, 71–75.
- Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG, Risk H. 2016. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy : Systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *British Medical Journal*, 353, 1–10.

- Bdolah Y, Elchalal U, Natanson YS, Yechiam H, Bdolah AT, Greenfield C, Hochner CD. 2014. Relationship between nulliparity and preeclampsia may be explained by altered circulating soluble fms-like tyrosine kinase 1. *Hypertension in Pregnancy*, 33(2), 250–259.
- Buyse J, Decupeye E. 2015. *Adipose Tissue and Lipid Metabolism* 6<sup>th</sup> edition. Belgium: Sturkie's Avian Physiology: Sixth Edition
- Bernstein PS, Martin JN, Barton JR, Shields LE, Druzin ML, Scavone BM, Menard MK. 2018. National partnership for maternal safety. *Obstetrics and Gynecology*, 130(2), 347–357.
- Care AS, Bourque SL, Morton JS, Hjartarson EP, Davidge ST. 2015. Effect of advanced maternal age on pregnancy outcomes and vascular function in the rat. *Hypertension*, 65(6), 1–7.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. 2014. *Obstetri williams*. Edisi 23. USA: McGraw-Hill Companies.
- Dahlan S. 2014. *Statistik untuk kedokteran dan kesehatan seri 1 edisi 6*. Jakarta: Salemba Medika.
- Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N, Southan C, Kohan DE, Pollock JS, et al. 2016. Endothelin. *Pharmacological reviews*, 68, 357–418.
- Dinas Kesehatan Provinsi Lampung. 2016a. *Profil kesehatan Provinsi Lampung*. Pemprov Lampung.
- Dinas Kesehatan Provinsi Lampung. 2016b. *Rencana strategis dinas kesehatan Provinsi Lampung tahun 2015 - 2019*. Pemprov Lampung.
- Dubova EA, Pavlov KA, Borovkova EI, Bayramova MA, Makarov IO, Shchegolev AI. 2012. Vascular endothelial growth factor and its receptors in the placenta of women with type 1 diabetes mellitus. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 151(2), 218–223.
- Dumais CEG, Lengkong RA, Mewengkang ME. 2016. Hubungan obesitas pada kehamilan dengan preeklampsia. *Jurnal E-Clinic (ECI)*, 4(1).
- Fingar KR, Mabry HI, Ngo MQ, Wolff T, Steiner CA, Elixhauser A. 2018. Delivery hospitalizations involving preeclampsia and eclampsia, 2005–2014: statistical brief #222. *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*.
- Gathiram P, Moodley J. 2016. Pre-eclampsia: It's pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovascular Journal of Africa*, 27(2), 71–78.

- Ghosh SK, Raheja S, Tuli A, Raghunandan C, Agarwal S. Serum placental growth factor as a predictor of early onset preeclampsia in overweight/obese pregnant women. *J Am Soc Hypertens* 7: 137–148, 2013.
- Harmon Q, Huang L, Umbach DM, Klungsøyr K, Engel SM, Magnus P, et al. 2015. Risk of fetal death with preeclampsia. *HHS Public Access*. 73(4): 389–400.
- Haryani PA, Maroef M, Adilla NS. 2015. Hubungan usia ibu hamil berisiko dengan kejadian preeklampsia/eklampsia di RSUD Haji Surabaya periode 1 Januari 2013 - 31 Desember 2013. *Saintika Medika*, 11(1), 27–33.
- Hastono SP. 2006. Analisis data. Jakarta: Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia.
- Hidayati N, Kurniawat T. 2014. Hubungan umur dan paritas dengan kejadian preeklampsia pada ibu hamil di Puskesmas Bangetayu Kota Semarang. *Jurnal Kebidanan Universitas Muhammadiyah Semarang*, 3(1).
- Himpunan Kedokteran Feto Maternal. 2016. Pedoman nasional pelayanan kedokteran: Diagnosis dan tata laksana pre-eklampsia. Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia; Himpunan Kedokteran Feto Maternal
- Howell KR, Powell TL. 2017. Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. *HHS Public Access*, 153(3), 1–23.
- Indriani N. 2012. Analisis faktor-faktor yang berhubungan dengan preeklampsia/eklampsia pada ibu bersalin di RSUD Kardinah Kota Tegal tahun 2011 [Skripsi]. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Jim B, Bramham K, Maynard SE, Hladunewich MA. 2016. Pregnancy and kidney disease. *Nephrol Self Assess Program*.15.
- Katsi V, Kannelopoulou T, Makris T, Nihoyannopoulos P, Nomikou E, Tousoulis D. 2016. Aspirin vs heparin for the prevention of preeclampsia. *Current Hypertension Reports*, 18(57).
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2018a. Hasil utama riset kesehatan dasar 2018. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2018b. Profil kesehatan Indonesia tahun 2017. Jakarta: Kementrian Kesehatan RI
- Khalil A, Syngelaki A, Maiz N, Zinevich Y, Nicolaides KH. 2013. Maternal age and adverse pregnancy outcome: A cohort study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 42(6), 634–643.
- Kongwattanakul K, Saksiriwuttho P, Chaiyarach S, Thepsuthammarat K. 2018. Incidence, characteristics, maternal complications, and perinatal outcomes associated with preeclampsia with severe features and hellp syndrome.

International Journal of Women's Health, 10, 371–377.

- Kumar A, Singh T, Basu S, Pandey S, Bhargava V. 2017. Outcome of teenage pregnancy. *Indian Journal of Pediatrics*, 74(10), 927–931.
- Kumar R, Gandhi S, Rao V. Socio-demographic and other risk factors of pre-eclampsia at a tertiary care hospital, karnataka: case control study. *journal of clinical and diagnostic research*. 2014; 8(9), 1-4.
- Kumari N, Dash K, Singh R. 2016. Relationship between maternal age and preeclampsia. *Jurnal of Dental and Medical Sciences*, 15(12), 55–57.
- Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, Liauw J, Chan WS, Skoll A, Lim KI. 2018. Association between prepregnancy body mass index and severe maternal morbidity. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 318(18), 1777–1786.
- Masturoh I, Anggita NT. 2018. *Metodologi penelitian kesehatan*. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Meurah CI. 2014. Hubungan usia ibu hamil dengan angka kejadian preeklampsia di RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh. [skripsi]. Banda Aceh: Universitas Syah Kuala.
- Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Sato S, Cho K, Minakami H. 2013. Effects of nulliparity, maternal age, and pre-pregnancy body mass index on the development of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertension Research in Pregnancy*, 1(2), 75–80.
- Nankali A, Malek KS, Zangeneh M, Rezaei M, Hemati Z, Kohzadi M. 2013. Maternal complications associated with severe preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 63(2), 112–115.
- Nasiri M, Faghihzadeh S, Alavi MH, Kariman N, Safavi N. 2015. Longitudinal discriminant analysis with random effects for predicting preeclampsia using hematocrit data. *PCNM*. 4 (2) :35-44.
- National Institute for Health and Care Excellence. 2019. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (NICE Guideline). Retrieved from <http://www.nice.org.uk/guidance/cg107>
- Nelson DB, Ziadie MS, McIntire DD, Rogers BB, Leveno KJ. 2014. Placental pathology suggesting that preeclampsia is more than one disease. *Am J Obstet Gynecol* 210:66.e1
- Ngowa JDK, Kasia JM, Alima J, Domgue JF, Ngassam A, Bogne JB, Mba, S. 2015. Maternal and perinatal complications of severe preeclampsia in three referral hospitals in Yaounde, Cameroon. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*,

05(12), 723–730.

- Ngwenya, S. 2017. Severe preeclampsia and eclampsia: Incidence, complications, and perinatal outcomes at a low-resource setting, mpilo central hospital, bulawayo, Zimbabwe. *International Journal of Women's Health*, 9, 353–357.
- Notoatmodjo S. 2012. *Metodologi penelitian kesehatan*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Nuttall, F. Q. 2015. Body mass index: Obesity, BMI, and health: A critical review. *Nutrition Today*, 50(3), 117–128.
- Ogawa K, Urayama KY, Tanigak S, Sago H, Sato S, Saito S. 2018. Association between very advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes : A cross sectional Japanese study. *BioMed Central*. 349(17). 1–10.
- Pare E, Parry S, McElrath TF, Pucci D, Newton A, Lim KH. 2014. Clinical risk factors for preeclampsia in the 21st century. *Obstetrics and Gynecology*, 124(4), 763–770.
- Parra PE, Quisiguiña ALA, Hidalgo L, Chedraui P, Pérez LFR. 2017. Pregnancy outcomes in younger and older adolescent mothers with severe preeclampsia. *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*, 8, 81–86.
- Pavlov OV, Niauri DA, Selutin AV, Selkov SA. 2016. Coordinated expression of TNF $\alpha$ - and VEGF-mediated signaling components by placental macrophages in early and late pregnancy. *Placenta*. 2016; 42:28–36.
- Peres G, Mariana M, Cairrao E. 2018. Pre-eclampsia: An update on the pharmacological treatment applied in Portugal. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 5(1): 3.
- Persson M, Chattingius S, Wikström AK, Johansson S. 2016. Maternal overweight and obesity and risk of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes or type 2 diabetes. *Diabetologia*, 59(10), 2099–2105.
- Phipps E, Prasanna D, Brima W, Jim B. 2016. Preeclampsia: Updates in pathogenesis, definitions, and guidelines. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 11(6). 1102–1113.
- Porreco RP, Barkey R. 2010. Peripartum intensive care. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 23(10):1136–1138.
- Poorolajal J, Jenabi E. 2016. The association between body mass index and preeclampsia: a meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 22(29):3670–3676.
- Prawirohardjo S. 2010. *Ilmu kebidanan (Edisi ke-4)*. Jakarta: PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.



- Quillon A, Fromy B, Debret R. 2015. Endothelium microenvironment sensing leading to nitric oxidemediated vasodilation: A reviewof nervous and biomechanical signals. *NitricOxide* 45: 20–26.
- Rahman MM, Abe SK, Kanda M, Narita S, Rahman MS, Bilano V, et al. 2015. Maternal obesity / pediatric health maternal body mass index and risk of birth and maternal health outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *16(2)*, 758–770.
- Ramos JGL, Sass N, Costa SHM. 2017. Pre-eclampsia. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*, 39(9), 496–512.
- Rayis DA, Abbaker AO, Salih Y, Diab TE, Adam I. 2010. Epidemiology of underweight and overweight-obesity among term pregnant Sudanese women. *BMC Research Notes*, 3(1), 327.
- Redman, CW, Sargent IL, Staff AC. 2014. IFPA senior award lecture: Making sense of pre-eclampsia - Two placental causes of preeclampsia. Elsevier, 28, S20–S25.
- Roberts JM, Bodnar LM, Patrick TE, Powers RW. 2011. The Role of obesity in preeclampsia. Elsevier, 1(1):6–16.
- Ro-Driguez LM, Wagner P, Perez VR, Crispi F, Merlo J. 2018. Revisiting the discriminatory accuracy of traditional risk factors in preeclampsia screening. *PLoS ONE*, 12(5), 1–19.
- Sajith M, Nimbargi V, Modi A, Sumariya R, Pawar A. *International journal of pharma sciences and research*. 2014; 5(4), 163-70.
- Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. 2014. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *The Lancet. Global Health*, 2(6), e323-33.
- Shamsi U, Hatcher J, Shamsi A, Zuberi N, Qadri Z, Saleem S. 2010. A multicentre matched case control study of risk factors for preeclampsia in healthy women in Pakistan. *BMC Women's Health*, 10(14), 1–7.
- Sircar M, Thadhani R, Karumanchi SA. 2015. Pathogenesis of preeclampsia. *Walker Kluwer Health*. 24(2):131–138.
- Spradley FT. 2016. Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 312(1), R5–R12.
- Spradley FT, Palei AC, Granger JP. 2015. Increased risk for the development of

preeclampsia in obese pregnancies: weighing in on the mechanisms. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 309(11), R1326–R1343.

Sugondo S. 2014. *Obesitas*. Dalam: Setiati S, Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, et al., penyunting. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi ke-4. Jakarta: InternaPublishing. hlm. 2561-71.

Taylor, Ness RB, Olsen J, Hougaard DM, Skogstrand K, Roberts JM, et al. 2015. Serum Leptin Measured in Early Pregnancy Is Higher In Women with Preeclampsia Compared with Normotensive Pregnant Women. *National Institue Of Health*, 65(3), 594–599.

Tranquilli, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, Zeeman GG, et al. 2014. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertension*, 4(2), 97–104.

Udenze I, Arikawe A, Azinge E, Egbuagha E. 2014. Liver function tests in Nigerian women with severe preeclampsia. *Journal of Clinical Sciences*, 11(1), 7.

Ukah UV, Payne B, Cote AM, Hoodbhoy Z, Dadelszen PV. 2016. Risk factor and predictors of pre-eclampsia. Dalam Magee LA, Dadelszen PV, Stone W, Mathai M, Editors. *The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension*. United Kingdom: The Global Library of Women’s Medicine. hlm. 75-100.

Wardhana MP, Dachlan EG, Dekker G. 2017. Pulmonary edema in preeclampsia: an Indonesian case–control study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 31(6), 689–695.

Warouw PC, Suparman E, Wagey FW. 2016. Karakteristik Preeklampsia di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *E-CliniC*, 4(1), 375–379.

World Health Organization. 2011. WHO Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia.

World Health Organization (WHO). 2018. Obesity and overweight. [Diakses pada 24 Juni 2019]. Tersedia dari: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

Young OM, Twedt R, Catov JM. 2016. Pre-pregnancy maternal obesity and the risk of preterm preeclampsia in the American primigravida. *Epidemiology/Genetics*, 24(6), 1226–1229.