

# BAB.1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kematian ibu pada saat ini masih merupakan masalah dalam bidang kesehatan karena diperkirakan di dunia setiap menit perempuan meninggal karena komplikasi yang terkait dengan kehamilan dan persalinan, dengan kata lain 1400 perempuan meninggal setiap harinya atau lebih kurang 500.000 perempuan meninggal setiap tahun karena kehamilan dan persalinan (Amelda,2009).United Nations International Children's Emergency Found (UNICEF.2012) menyatakan bahwa setiap tahun hampir 10.000 wanita meninggal karena masalah kehamilan dan persalinan.

Kematian maternal menurut batasan dari *The Tenth Revision of The International Classification of Diseases* (ICD-10) adalah kematian wanita yang terjadi pada saat kehamilan, atau dalam 42 hari setelah berakhirnya kehamilan, tidak tergantung dari lama dan lokasi kehamilan, disebabkan oleh apapun yang berhubungan dengan kehamilan, atau yang diperberat oleh kehamilan tersebut atau penanganannya, tetapi bukan kematian yang disebabkan oleh kecelakaan atau kebetulan (WHO,2007).

Penyebab utama kematian maternal masih disebabkan trias kematian ibu yaitu perdarahan, infeksi dan preeklamsi. Penyebab langsung kematian bayi adalah asfiksia, komplikasi pada bayi Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) dan infeksi. Faktor reproduksi ibu turut menambah besar risiko kematian maternal. Jumlah paritas satu dan Paritas diatas tiga telah terbukti meningkatkan angka kematian maternal dibanding paritas 2-3, selain itu faktor umur ibu melahirkan juga menjadi faktor risiko kematian ibu, dimana usia muda yaitu < 20 tahun dan usia tua  $\geq 35$  tahun pada saat melahirkan menjadi faktor risiko kematian maternal, sedangkan jarak antara tiap kehamilan yang dianggap cukup aman adalah 3-4 tahun.

Beberapa faktor tidak langsung yang juga mempengaruhi dalam hal ini yakni : pendidikan ibu, sosial ekonomi, ada istilah “ 4 terlalu”, yaitu terlalu muda, terlalu tua, terlalu sering dan terlalu banyak melahirkan, serta istilah lain yaitu “3 terlambat” yaitu terlambat mengambil keputusan, terlambat mengirim, dan terlambat mendapat penanganan.

Menurut *World Health Organization* (WHO), pada tahun 2013 Angka Kematian Ibu (AKI) di dunia 210 per 100.000 kelahiran hidup, AKI di negara berkembang 230 per 100.000 kelahiran hidup dan AKI di negara maju 16 per 100.000 kelahiran hidup. AKI di Asia Timur 33 per 100.000 kelahiran hidup, Asia Selatan 190 per 100.000 kelahiran hidup, Asia Tenggara 140 per 100.000 kelahiran hidup dan Asia Barat 74 per 100.000 kelahiran hidup (WHO, 2014).

Dari beberapa data dirumah sakit di Indonesia yang dikumpulkan oleh Ratna(1990-1991)dibagian obstetric dan ginekologi Rumah Sakit.Dr Hasan Sadikin Bandung, mencatat 34,5% kematian maternal disebabkan oleh Toxemia.Penelitian di RS Cipto Mangunkusumo.(2011) dilaporkan bahwa hipertensi merupakan penyulit yang tersering dijumpai pada primipara 24, 45%, pada paritas 2 - 4 adalah 9,89% dan pada paritas 5 keatas 28,31%. Di RSU Tarakan dari 1431 persalinan, terdapat 74 kasus preeklampsia - eklampsia, yaitu preeklampsia 61 kasus dan eklampsia 13 kasus selama tahun 2000 (Sudinaya, 2007). Propinsi dengan kasus kematian ibu melahirkan tertinggi adalah Propinsi Papua yaitu sebesar 730/100.000 kelahiran hidup.

Pada tahun 2013 AKI di Indonesia mencapai 359 per 100.000 kelahiran hidup. Bila dibandingkan dengan Malaysia, Filipina dan Singapura, angka tersebut lebih besar dibandingkan dengan angka dari negara – negara tersebut dimana AKI Malaysia 29 per 100.000 kelahiran hidup, Filipina 120 per 100.000 kelahiran hidup dan Singapura 6 per 100.000 kelahiran hidup (WHO, 2014).Kematian maternal di Amerika 15,1 /100.000 kelahiran hidup (Gaskin,2008).

Berdasarkan data diatas dapat dilihat bahwa angka kematian ibu di Indonesia masih relatif tinggi bila dibandingkan di negara-negara lain terutama di Assosiation South Of Earth Asia Nations (ASEAN). Preeklampsia telah termasuk salah satu penyebab kematian ibu di Indonesia dan penyebab lainnya yaitu perdarahan dan infeksi. Perdarahan dan infeksi ini sebenarnya sudah dapat ditanggulangi dengan perkembangan antibiotika dan kegiatan transfusi darah bagi ibu hamil yang mengalami perdarahan, sedangkan preeklampsia sendiri masih merupakan masalah besar karena penyebabnya sampai saat ini belum diketahui karena itu upaya penanggulangannya diarahkan pada faktor – faktor yang mempengaruhi preeklampsia.

Khan *et al*, 2006 melaporkan bahwa di negara-negara maju, 16 % kematian ibu disebabkan karena hipertensi. Persentase ini lebih besar dari tiga penyebab utama lainnya yakni perdarahan 13 %, aborsi 8 %, dan sepsis 2 %. Berg *et al*.2003 melaporkan bahwa hampir 16 % dari 3.201 kematian ibu berasal dari komplikasi hipertensi yang berhubungan dengan kehamilan. Berg *et al*.2005 kemudian melaporkan bahwa lebih dari separuh kematian yang berkaitan dengan hipertensi dapat dicegah. Bagaimana kehamilan memperburuk hipertensi tetap belum terpecahkan meskipun telah dilakukan berbagai penelitian intensif. Memang, gangguan hipertensi adalah masalah yang paling penting dan menarik dalam kebidanan.

Penyebab kematian ibu yang paling umum di Indonesia adalah penyebab obstetri langsung yaitu perdarahan 28 %, preeklampsi/eklampsi 24 %, infeksi 11 %, sedangkan penyebab tidak langsung adalah trauma obstetri 5 % dan lain – lain 11 % (WHO,2007).Kematian ini umumnya dapat dicegah bila komplikasi kehamilan tersebut dan resiko tinggi lainnya dapat di deteksi sejak dini, kemudian mendapatkan penanganan yang tepat dan adekuat pada saat yang paling kritis yaitu pada masa sekitar persalinan. Jadi, dalam hal ini, toksemia gravidarum (pre-eklampsia dan eklampsia) menempati urutan kedua

penyebab kematian ibu. Preeklamsia merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas perinatal di Indonesia.

Kejadian preeklamsia dipengaruhi oleh berbagai faktor risiko meliputi status primigravida (kehamilan pertama), kehamilan kembar, diabetes, hipertensi yang telah ada sebelumnya, preeklamsia pada kehamilan sebelumnya, riwayat preeklamsia dalam keluarga dan nutrisi selama kehamilan (Linda.Heffner.Danny.Schust2005;English,2015). Penelitian yang dilakukan oleh Opitasari dkk pada tahun 2011 dimana melihat hubungan paritas dan tingkat edukasi dengan risiko terjadinya preeklamsia berat di beberapa rumah sakit di Jakarta menunjukkan bahwa wanita nullipara 78% lebih berisiko tinggi mengalami preeklamsia berat [risiko relatif suaian (RRa)=1,78; P=0,000] dibandingkan multipara dan wanita yang berpendidikan rendah 86% lebih banyak berisiko preeklamsia (RRa=1,86; P=0,005) dibandingkan wanita yang berpendidikan tinggi dan menengah (Opitasari,2014).

Penelitian yang dilakukan pada wanita Indian oleh Agrawal dkk pada tahun 2005 hingga 2006 didapatkan faktor risiko dari preeklamsia antara lain kehamilan kembar wanita dengan anemia berat hingga ringan, merokok, diabetes, asma (Agrawal,2014).

Penelitian yang dilakukan oleh Bilano dkk (2014) faktor risiko dari preeklamsia/eklamsia dan luarannya pada negara dengan pendapatan rendah dan menengah didapatkan karakteristik sosialdemografi dan umur ibu diatas 30 tahun meningkatkan risiko terjadinya preeklamsia dan eklamsia. BMI yang tinggi, nulliparitas, tidak melakukan antenatalcare, hipertensi kronik, diabetes gestasional, penyakit jantung atau ginjal, infeksi saluran kemih atau pielonefritis dan anemia berat menjadi faktor yang meningkatkan risiko terjadinya preeklamsia. Penelitian yang dilakukan di Nigeria didapatkan faktor risiko yang menyebabkan terjadinya preeklamsia/eklamsia ialah riwayat preeklamsia, riwayat

hipertensi, primipara, pekerjaan sebagai ibu rumah tanggadan jumlah kunjungan antenatalcare kurang dari 4 kali(Guerrier,2013).

Kejadian preeklamsia dan Eklamsia di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru tahun 2006-2012 sebanyak 6,36 %.Selama periode November 2015 sampai dengan November 2016 di bagian Obgyn RSUD Arifin Achmad didapatkan 217 pasien dengan preeklamsi dan 65 pasien preeklamsi yang berlanjut menjadi Eklamsi dari 1105 pasien hamil yang dirawat inap.Penelitian Syamsul dan Cut Rita di RSUD Arifin Achmad 2014-2015 mendapatkan pasien preeklamsi sebanyak 479 (40,9%) dan Eklamsi 108 (9,1%) dari 1174 pasien yang diteliti.Insidens preeklamsia di dunia 5-8% dari seluruh kehamilan dan penyebab kedua terbanyak yang menyebabkan kematian ibu dan janin secara langsung dan menjadi masalah kesehatan masyarakat pada negara berkembang dan maju (Roberts,2002).

Prevalensi preeklamsia sendiri berbeda-beda di populasi dan kelompok etnik. Insiden preeklamsia di Indonesia berkisar antara 3-10%, dimana 39,5% menyebabkan kematian di tahun 2001 dan 55,56% di tahun 2002.(Sulistyowati,2010;Opitasari,2014).

Kejadian preeklamsia di Amerika Serikat berkisar antara 2 – 6 % dari ibu hamil nulipara yang sehat. Insiden hipertensi saat kehamilan pada populasi ibu hamil dari tahun 1997 hingga 2007 di Australia, Kanada, Denmark, Norwegia, Skotlandia, Swedia dan Amerika berkisar antara 3,6% hingga 9,1%, preeklamsia 1,4% hingga 4,0% dan tanda awal preeklamsia sebanyak 0,3% hingga 0,7% (Roberts, 2011).

Di negara berkembang, kejadian preeklamsia berkisar antara 4 – 18 %. Penyakit preeklamsia ringan terjadi 75 % dan preeklamsia berat terjadi 25 %. Dari seluruh kejadian preeklamsia, sekitar 10 % kehamilan umurnya kurang dari 34 minggu.

Survei Demografi Kesehatan Indonesia tahun 2007 menyebutkan bahwa Angka Kematian Ibu (AKI) sebesar 228/100.000 Kelahiran Hidup (KH) dan Angka Kematian Bayi

(AKB) sebesar 34/1.000 KH, sedangkan target Millenium Development Goals (MDGs), AKI sebanyak 102/100.000 KH, dan AKB sebanyak 23/1.000 KH pada tahun 2015 (Kemenkes,2011).

Tinggi rendahnya AKI di suatu wilayah dijadikan sebagai indikator yang menggambarkan besarnya masalah kesehatan, kualitas pelayanan kesehatan dan sumber daya di suatu wilayah (Kemenkes,2011). Pemerintah, khususnya Kementerian Kesehatan (Kemenkes) masih dituntut bekerja keras menurunkannya hingga tercapai target Millennium Development Goals (MDGs), menurunkan AKI menjadi 102 dari 100.000 pada tahun 2015. Preeklamsia, baik secara independen maupun bersama dengan penyakit lain, merupakan penyebab utama kematian ibu dan kelahiran prematur yang tertinggi di dunia.

Tahun 2005, Angka Kematian Maternal (AKM) di rumah sakit seluruh Indonesia akibat eklamsia dan preeklamsia sebesar 4,91% (8.379 dari 170.725), merupakan golongan penyakit obstetrik yang paling banyak menyebabkan kematian dengan Case Fatality Rate (CFR)= 2,35. (Depkes RI,2006;Marshall *et al*,2006).

Selain itu kebutuhan atas perawatan intensif neonatus (neonatal intensive care) akan meningkat karena angka mortalitas perinatal meningkat sampai 5 kali dan kelahiran prematur yang diindikasikan oleh sebab preeklamsia mencapai 15%.Prematuritas sendiri akan menyebabkan problem kesehatan si bayi dalam periode hidupnya di kemudian hari, beberapa kejadian telah membuktikan bahwa kelahiranprematurn akan meningkatkan resiko jangka panjang penyakit kardiovaskular dan metabolik yang tentu akan menjadi beban besar ekonomi dalam bidang kesehatan. Oleh sebab itu, kemampuan prediksi, pencegahan dan pengembangan terapi preeklamsia yang aman selama periode gestasi akan menjadi prioritas utama dalam perawatan antenatal.

Preeklamsia dapat berakibat buruk baik pada ibu maupun janin yang dikandungnya. Kejadian preeklampsia meningkat pada wanita dengan riwayat preeklampsia, kehamilan

ganda, hipertensi kronis dan penyakit ginjal. Pada ibu hamil primigravida terutama dengan usia muda lebih sering menderita preeklampsia dibandingkan dengan multigravida (Hanifa,1997).

Preeklamsi adalah suatu keadaan yang kompleks dan tidak dapat dikaitkan oleh penyebab tunggal. Penyebab utama dalam perkembangan penyakit dapat disebabkan invasi yang tidak cukup pada sel-sel dinding rahim pada awal kehamilan. Tetapi kemungkinan hipotesis untuk pathogenesis berkurangnya perfusi plasenta akibat invasi yang dangkal dari plasenta menyebabkan peningkatan lipid peroksidase dan pelepasan radikal oksigen tanpa kontra regulasi oleh antioksidan. Selain aktivasi tersebut, netropil dan makrofag akan memproduksi sitokin dan selanjutnya terjadi disfungsi endotel maternal. (Bargale,2011)

Preeklampsia adalah kondisi serius di mana tekanan darah tinggi yang abnormal dan gangguan lainnya berkembang pada paruh kedua kehamilan. Ini mempengaruhi sekitar 5% dari seluruh kehamilan pertama kali dan berbahaya bagi ibu dan anak. Menentukan kerusakan jantung ringan merupakan faktor penting dalam mengevaluasi pasien dengan preeklampsia dan memainkan peran penting dalam pengobatan dan prognosis dari pasien. Preeklamsi sebelum kehamilan 37 minggu mempunyai angka rekurensi yang tinggi untuk kehamilan berikutnya dibandingkan preeklamsi pada kehamilan lebih dari 37 minggu. Rekurensi preeklamsia akan meningkatkan kejadian hipertensi dimasa depan sebesar 7 kali. (Rolv,2007;Atis,2010 ).

Preeklamsi-eklamsi yang tidak ditangani dengan baik dapat mengakibatkan komplikasi terhadap janin maupun ibu. Komplikasi pada janin dapat berupa asfiksia berat, berat badan lahir rendah, maupun preterm infant (Sofowan,2003). Komplikasi juga dapat terjadi pada ibu seperti Hemolisis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelet (HELLP) syndrome, cerebrospinal accident, Disseminata Intravascular Coagulation (DIC), gangguan fungsi ginjal dan kematian (Robert,1998).

Mengakhiri suatu kehamilan pada usia optimal cukup efektif pada penderita preeklamsi berat atau juga dilahirkan pada saat usia kehamilan pre-term dengan pertimbangan keselamatan ibu, hal ini akan menjadi permasalahan pada bayi berupa gangguan pernafasan dan perdarahan intra kranial (Arias *et al*,1993).

Kemampuan memprediksi preeklamsi sangatlah terbatas oleh karena sulitnya menilai perkembangan dari ringan menjadi berat, kecuali dengan cara melahirkan bayinya. Namun demikian dengan indentifikasi yang akurat pada wanita yang berisiko, diagnosa lebih awal dan penataan yang tepat dan cepat (pematangan paru janin dengan kortikosteroid, pengobatan hipertensi berat dan merujuk lebih awal) hal ini dapat memperbaiki keadaan ibu dan janin. (Norwitz,1999).

Banyak teori yang dikemukakan tentang patofisiologi preeklamsi tetapi etiologinya masih belum diketahui oleh karena banyaknya faktor yang terlibat dan sangat kompleks, seperti faktor plasenta dan vaskularisasinya, faktor endotel, faktor intoleransi imunologik ibu dan janin, adaptasi kardiovaskulatori genetik, genetik defisiensi gizi dan inflamasi. (Dekker,1998)

Penapisan yang efektif untuk *onset* awal preeklamsi dapat dicapai dalam trimester pertama kehamilan, tetapi preeklamsi *onset* lanjut yang melahirkan setelah usia kehamilan 34 minggu terhitung dua-pertiga dari semua preeklamsi tetap menjadi tantangan yang signifikan untuk skrining dini yang efektif.

Oleh karena itu diusulkan strategi dua-tahap identifikasi kehamilan berisiko PE. Tahap pertama, pada 11-13 minggu, harus terutama ditujukan untuk prediksi efektif awal *onset* PE, karena prevalensi kondisi ini dapat berpotensi mengurangi secara substansial dengan penggunaan profilaksis dosis rendah aspirin dimulai sebelum usia kehamilan 16 minggu (Bujold,2010;Roberge,2012). Tahap kedua, pada 30-33 minggu, harus diarahkan pada prediksi efektif PE yang melahirkan pada atau setelah 34 minggu karena pemantauan

ketat kehamilan tersebut untuk diagnosis awal dari tanda-tanda klinis dari penyakit ini berpotensi meningkatkan hasil perinatal melalui intervensi seperti pemberian obat antihipertensi dan persalinan premature.(Koopmans,2009)

Screening yang efektif untuk onset awal PE dapat dicapai dalam trimester pertama kehamilan dengan tingkat deteksi sekitar 95% dan tingkat positif palsu sekitar 10%. Dalam sebuah pendekatan baru yang diusulkan untuk perawatan prenatal nilai potensial klinik terpadu pada usia kehamilan 11-13 minggu di mana karakteristik ibu dan riwayat sebelumnya yang dikombinasikan dengan hasil dari serangkaian penanda biofisik dan biokimia untuk menilai risiko untuk berbagai komplikasi kehamilan telah banyak dipublikasikan. Dalam konteks PE tujuan utama dari data klinis tersebut adalah untuk mengidentifikasi kasus-kasus yang berpotensi akan mendapat manfaat dari intervensi farmakologis profilaksis untuk memperbaiki plasentasi, nilai skrining dini dan pengobatan kelompok risiko tinggi dapat mengurangi komplikasi yang terjadi pada ibu dan janin di usia kehamilan selanjutnya.(Nicolaide,2011)

Penambahan penanda biokimia dalam trimester pertama sangat cocok untuk deteksi preeklampsia awal (Poon *et al*,2014) merintis evaluasi beberapa serum parameter dan faktor ibu untuk mencapai nilai yang lebih baik dalam prediksi preeklampsia awal. Tingkat deteksi dari awal-awal PE adalah 93,1% pada trimester pertama diperoleh dari faktor risiko ibu, darah arteri rata-rata tekanan, indeks pulsasi arteri rahim.(Mikat,2012). Satu hal yang paling penting adalah dijumpainya kerusakan endotel pada preeklampsia(Wibowo,2001 ;Cunningham, 2005).Sebelum terjadinya kerusakan endotel pada preeklampsia, terdapatnyasuatu respon inflamasi yang ditandai dengan peningkatan sitokinproinflamasi dan akumulasi makrofag ke perivaskuler yang dikenaldengan proses aterosisis.

Beberapa ahli telah mengajukan bahwa adiponektin yang dihasilkan oleh jaringan adiposa berperan dalam menekan proses inflamasi dan perubahan vaskuler. Banyak bukti yang didapatkan dari penelitian eksperimental dan studi epidemiologi yang mendukung peran adiponektin dalam regulasi resistensi insulin, aterosklerosis, dan respon inflamasi. Berbeda dengan hormon lain yang dihasilkan jaringan adiposa (yang secara kolektif dikenal adipokin), konsentrasi adiponektin berkorelasi negatif dengan resistensi insulin, obesitas, dislipidemia dan hipertensi (Ika, 2000; Gatot, 2006; Nien, 2007; Benoitreau, 2009). Adiponektin memiliki efek perlindungan terhadap aterosklerosis dan Adiponektin menekan transformasi makrofag ke sel busa serta menghambat ekspresi dan aktivitas kelas A macrophage scavenger reseptor.

Beberapa penelitian telah menyoroti anti inflamasi dari adiponektin, termasuk menekan produksi makrofag pro inflamasi sitokin, seperti tumor nekrosis faktor ( $\text{TNF}\alpha$ ), interferon-gamma ( $\text{IFN-}\gamma$ ) dan interleukin-6 (IL-6). Adiponektin juga dapat memberikan efek anti inflamasi dengan mencegah aktivasi nuklear faktotranskripsi NF- $\kappa$ B. (Gatot, 2006; Nien, 2007; Ika, 2008; Benoitreau, 2009).

Ramsay, 2003 melaporkan penelitiannya, bahwa konsentrasi adiponektin plasma meningkat tajam pada wanita dengan Preeklampsia (mean: 21.6; SD: 8,18 pg/mL) dibandingkan dengan kontrol (mean: 14.7; SD: 7.06 pg/ml). Namun, konsentrasi adiponektin tidak berbeda secara signifikan dalam kehamilan dan sampel pasca melahirkan (mean = 0,15)

Rosario (2005) melakukan penelitian dengan mengukur kadar adiponektin serum pada ibu hamil dengan preeklampsia, hipertensi dan kehamilan normal sebagai kontrol. Didapatkan kadar adiponektin pada kehamilan dengan preeklampsia dan hipertensi berbeda signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kehamilan normal (7.6 versus 13.0 p/ml). ( $P < 0.001$ ) dan juga terdapat perbedaan bermakna lebih rendah dari kadar plasma adiponektin pada kehamilan preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan dengan hipertensi saja (6,6 versus 9,3 p/ml) ;  $P = 0.01$  (Rosario, 2005). Beberapa study menunjukkan

bahwa tingkat serum adiponectin lebih tinggi pada wanita dengan preeklamsi dibanding pada wanita kehamilan normal.(Lu,2006;Takemura,2007;Nakatsukasa,2008).

Nien.JK,2007mendapatkan kadar adiponektin secara bermakna lebih tinggi pada preeklampsia aterm dibanding wanita hamil normal aterm (median : 9,978 p/ml, range : 3,989-23,224 vs median : 7,629 p/ml, range :2,772-16,340 berturut-turut;  $p < 0,001$ ) (Nien,2007).

Zhonghua.(2008) menyatakan kadar adiponektin serum pada wanita hamil dengan preeklampsia berat ( $3.0984 \pm 1.4604$ ) berbeda secara signifikan lebih rendah dibanding dengan kadar adiponektin serum pada wanita hamil dengan preeklampsia ringan ( $5.8360 \pm 8.910$ ) dan wanita hamil normal ( $5.3246 \pm 1.75U$ ,  $p < 0,05$ ), dan tidak terdapat perbedaan kadar adiponektin serum pada preeklampsia berat pada hamil aterm dibandingkan hamil preterm ( $3.88901 \pm 2.0386$  vs  $2.9319 \pm 0.8997$   $p > 0,05$ ).

Zhonghua.(2008) berkesimpulan ekspresi dari adiponektin berkurang pada preeklampsia berat, mengindikasikan bahwa ekspresi abnormal dari adiponektin mungkin terlibat pada patogenesis dari preeklampsia. Buke (2014) menyimpulkan bahwa IUGR pada pasien preeklamsi tidak begitu berbeda signifikan dibanding wanita hamil normal pada kadar serum adiponectinnya ( $55,717$  pg/ml dan  $51,831$  pg/ml).

Pada penelitian Salimi (2014) mendapatkan kadar serum adiponectin pada pasien Preeklamsi  $16,6 \pm 3,9$  mg/ml dan pada hamil normal adalah  $14,8 \pm 4,6$  mg/ml, hal ini menunjukkan peningkatan yang signifikan pada pasien Preeklamsi. Kadar serum adiponectin tidak berbeda secara statistik antara preeklamsi dini dan preeklamsi lanjut ( $16,8 \pm 4,2$  mg/ml dibandingkan  $16,5 \pm 3,8$  mg/ml,  $P = 0.095$ ).

Berdasarkan teori yang ada, terdapat hubungan berbanding terbalik antara kadar adiponektin dengan kejadian preeklampsia, namun belum banyak penelitian yang melaporkan hubungan kadar adiponektin serum terhadap preeklampsia. Terdapat perbedaan-perbedaan

hasil antar peneliti tentang kadar adiponektin pada preeklampsia, hipertensi dan pasien hiperkolesterolemia. (Boger, 1998; Cooke, 2000; Achan, 2003,).

Plasenta Growth Factor (PLGF) adalah protein angiogenik disekresikan oleh plasenta (Krauss, 2004). Hal ini juga diketahui oleh penelitian *in vitro* bahwa hipoksia mengatur ekspresi PLGF di jaringan plasenta (Shore, 1997). Bersama-sama dengan Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), PLGF telah terbukti diperlukan untuk berfungsinya sel endotel selama kehamilan. Oksigen adalah regulator utama dari keseimbangan antara fungsi PLGF dan VEGF (Ahmed, 2000). Ekspresi PLGF dirangsang oleh PO<sub>2</sub> tinggi dan dikurangi dengan PO<sub>2</sub> rendah, sedangkan VEGF dan reseptornya diatur oleh PO<sub>2</sub> rendah (Taylor, 1997; Khaliq, 1999).

Dalam kehamilan normal kadar plasma beredar dari PLGF meningkat hingga minggu ke-32 kehamilan, dan kemudian menurun sampai akhir kehamilan (Krauss, 2004). Pada preeklampsia, sebagai respon terhadap stres oksidatif dan peradangan, plasenta meningkatkan pelepasan reseptor untuk PLGF, fms-like tyrosine kinase-1-(sFlt1). Dengan demikian, tingkat sirkulasi PLGF bebas lebih rendah pada ibu hamil dengan preeklampsia (Levine, 2004) dan juga ditemukan iskemia uteroplasenta (Taylor, 2003).

Tingkat PLGF rendah dianggap sebagai penanda preeklampsia (Grill, 2009) dan kekurangan fungsi plasenta (Than, 2008). Studi sebelumnya menunjukkan bahwa PLGF rendah dikaitkan dengan gambaran patologis plasenta, seperti tanda-tanda hipoksia kronis anatomi (Atzeni, 2012). Meskipun dalam 62% kasus adalah mungkin untuk mengenali penyebab persalinan prematur, dalam 38% sisanya penyebab tidak diketahui (Meis, 1998).

Konsentrasi PLGF pada kontrol meningkat selama kehamilan trimester 1 dan 2 dan menurun pada usia kehamilan 29 – 32 minggu dan terus menurun setelahnya. Konsentrasi PLGF pada wanita Preeklampsia mengikuti pola yang sama tetapi lebih rendah secara

signifikan dari pada kontrol pada 13 – 16 minggu kedepan. Pada 13 – 16 minggu, rata-rata kadarnya 90 pg/ml pada wanita dengan riwayat preeklampsia dan 142 pg/ml pada kontrol ( $p=0,01$ ). Konsentrasi PLGF mulai menurun 11 – 9 minggu sebelum terjadinya preeklampsia, dengan pengurangan substansi selama 5 minggu sebelum hipertensi dan proteinuria muncul. Kira-kira 5 minggu sebelum preeklampsia muncul, rata-rata konsentrasi PLGF wanita dengan riwayat preeklampsia sama dengan rata-rata konsentrasi PLGF pada kontrol, tetapi setelahnya, konsentrasi PLGF pada wanita preeklampsia menjadi lebih rendah. Dalam 1 minggu sebelum preeklampsia muncul, konsentrasi terdekat didapatkan pada wanita yang nantinya preeklampsia. Tatkala spesimen yang diperoleh 5 minggu sebelum preeklampsia muncul perbedaan antara kontrol dan wanita dengan riwayat preeklampsia lebih lambat kemunculannya pada usia kehamilan 25-28 minggu dan 29-32 minggu; tidak ada perbedaan yang terlihat pada usia kehamilan 33-36 minggu. (Levine,2004)

Pada penderita preeklampsia terjadi suatu keadaan yang dikenal sebagai "stres oksidatif " dimana terjadi gangguan keseimbangan antara oksidan dan anti oksidan yang ditandai dengan meningkatnya kadar lipid peroksida (oksidan/radikal bebas) disertai menurunnya aktivitas anti oksidan. Lipid peroksida sebagai oksidan/ radikal bebas yang sangat toksis ini akan beredar di seluruh tubuh dalam aliran darah dan akan merusak membran sel endotel, keadaan ini dapat mengakibatkan terganggunya fungsi endotel bahkan rusaknya seluruh struktur sel endotel yang disebut sebagai disfungsi endotel (endothelial dysfunction) sehingga memunculkan gejala-gejala klinik preeklampsia. Salah satu penanda terjadinya stres oksidatif pada penderita preeklampsia adalah meningkatnya kadar lipid peroksida. (Nielsen,1997;Adiga,2007;Hung,2007)

Plasenta yang mengalami iskemia dan hipoksia akan menghasilkan oksidan (radikal bebas). Oksidan atau radikal bebas adalah senyawa penerima elektron atau atom/molekul yang mempunyai elektron yang tidak berpasangan. Salah satu oksidan penting yang

dihasilkan plasenta iskemia adalah radikal hidrosil yang sangat toksis, khususnya terhadap membran sel endotel pembuluh darah. Radikal hidrosil akan merusak membran sel, yang mengandung banyak asam lemak tidak jenuh menjadi lipid peroksida.

Lipid peroksida selain akan merusak membran sel, juga akan merusak nukleus dan protein sel endotel. Lipid peroksida sebagai oksidan/radikal bebas yang sangat toksis ini akan beredar di seluruh tubuh dalam aliran darah dan merusak membran sel endotel.(Pijnenborg,2007;Angsar,2008) Akibat sel endotel terpapar terhadap lipid peroksida, maka terjadi kerusakan sel endotel mengakibatkan terganggunya fungsi endotel, bahkan rusaknya seluruh struktur sel endotel.Keadaan ini disebut disfungsi endotel.(Burton,2007;Noori,2007)

Hasil penelitian yang telah dianalisis secara statistik kadar lipid peroksida pada wanita hamil yang normotensi, wanita hamil yang preeklamsi ringan dan wanita hamil yang preeklamsi berat dimana didapatkan adanya perbedaan yang bermakna. Kadar lipid peroksida pada wanita hamil yang preeklamsi ringan dan wanita hamil yang preeklamsi berat tampak relatif lebih tinggi daripada kadar lipid peroksida pada wanita hamil yang normotensi, dan penemuan ini sesuai dengan beberapa penelitian sebelumnya. Dimana pada penelitian yang dilakukan oleh Hubel *et al.* pada tahun 1995 didapatkan kadar lipid peroksida meningkat sebesar 50% pada wanita hamil yang menderita preeklampsia. Penelitian yang dilakukan oleh Pasaoglu *et al.*(2003) ,dari 40 wanita hamil yang menderita preeklampsia didapatkan kadar lipid peroksida lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol.

Penelitian yang dilakukan oleh Takacs,Tug.(2003);Patil.(2008);Gratacos. Walsh *et al.*(1995) menunjukkan peningkatan stress oksidatif yang terjadi pada tingkat sel pada subyek penelitian yang merupakan wanita hamil dengan preeklampsia baik PER maupun PEB. Hal ini menunjukkan hipotesis penelitian dapat diterima bahwa terdapat hubungan yang sangat bermakna kadar lipid peroksida dengan derajat preeklampsia. (Hybel,1996)

Rudra dan kawan-kawan 2006 dalam penelitiannya mendapatkan bahwa kadar peroksidasi lipid telah meningkat sejak trimester pertama, bertambah tinggi pada trimester kedua dan ketiga, sebelum akhirnya timbul gejala preeklamsia.

Dari beberapa penelitian terlihat adanya perbedaan yang bermakna rata-rata kadar F2-Isoprostan antara kelompok hamil normal dan kelompok preeklamsi, dimana pada kelompok preeklamsi didapatkan kadar F2-Isoprostan yang lebih tinggi. Hal ini sesuai dengan teori yang menyebutkan bahwa semakin tinggi stres oksidatif (ditandai dengan meningkatnya kadar F2-Isoprostan), maka akan menyebabkan bertambah beratnya preeklamsi (ditandai dengan meningkatnya tekanan darah) Keadaan ini disebabkan karena sifat F2-Isoprostan sebagai senyawa vasokonstriktor. (Hubel,1999;Walsh,2000;Roberts,2000;Sircar, 2007;Haschke,2007).

.Harsem dkk (2007) juga mendapatkan kadar plasma F2-isoprostan lebih tinggi pada kelompok preeklamsi dibandingkan dengan kehamilan normal ( $354 + 232$  vs.  $218 + 149$  pg/mL,  $p=0.02$ ). Tanto (2008) memperkuat temuan peneliti lain dengan mendapatkan kadar serum.F2-isoprostan bebas lebih tinggipada penderita preeklamsi ( $0,803 + 0,521$  ng/mL) dibandingkan dengan wanita hamil normal ( $0,557 + 0,458$  ng/mL).

Lebih tingginya kadar serum F2-isoprostan secara bermakna pada kelompok kasus preeklamsi dibandingkan kelompok kontrol pada penelitian kami sesuai dengan teori iskemia plasenta, radikal bebas, dan disfungsi endotel. Sesuai dengan teori tersebut, peningkatan kadar serum F2-isoprostan pada preeklamsi diakibatkan karena adanya ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dan antioksidan akibat iskemik plasenta, sehingga terjadi stress oksidatif dan peningkatan lipid peroksidasi (Roberts dan Hubel, 2004; Gupta dkk, 2005).

F2-isoprostan juga telah diketahui memiliki efek sebagai mediator vasokonstriktor yang kuat, dan diduga secara umum berperan dalam pathogenesis terjadinya penyakit yang berhubungan dengan disfungsi endotel.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut diatas maka peneliti merumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah ada perbedaan kadar serum adiponectin pada pasien preeklamsi dan hamil normal.
2. Apakah ada perbedaan kadar PLGF pada pasien preeklamsi dan hamil normal.
3. Apakah ada perbedaan kadar F2-Isoprostan pada pasien preeklamsi dan hamil normal.

## 1.2 Tujuan Penelitian

### 1.2.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan kadar serum Adiponectin, kadar PLGF dan F2-Isoprostan pada pasien preeklamsi dan hamil normal.

### 1.2.2 Tujuan Khusus

1. Menganalisis perbedaan kadar serum adiponectin pada pasien preeklamsi dan hamil normal.
2. Menganalisis perbedaan kadar serum PLGF pada pasien preeklamsi dan hamil normal.
3. Menganalisis perbedaan kadar serum F2-Isoprostan pada pasien preeklamsi dan hamil normal



## 1.3 Manfaat Penelitian

### 1.3.1 Manfaat Aplikasi

Diharapkan dari penelitian ini kita dapat lebih dini mengetahui faktor- factor yang mempengaruhi terjadinya Preeklamsi agar dapat mencegah ataupun mengurangi angka kejadiannya serta komplikasinya terhadap ibu serta janinnya.

### 1.3.2 Manfaat Akademik

1. Penelitian ini dapat dipakai /diaplikasikan dalam penanganan awal Preeklamsi melalui pemeriksaan factor maternal seperti Adiponectin,F2-Isoprostan serta PLGF dan melihat apakah factor-faktor tersebut diatas berjalan sendiri-sendiri atau saling terkait.
2. Hasil penelitian ini dapat memperkaya pengertian dan menambah ilmu pengetahuan mengenai peran adiponectin,F2-Isoprostan dan PLGF dengan kejadian preeklamsi.
3. Diharapkan bagi peneliti selanjutnya yang ingin memperluas penelitiannya hasil ini dapat menjadi bahan masukan.

