

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Preeklamsia merupakan permasalahan yang penting di bidang obstetri karena masih menjadi penyebab utama kematian ibu jika dibandingkan dengan perdarahan dan infeksi. Preeklamsia adalah sindrom spesifik kehamilan berupa berkurangnya perfusi organ akibat vasospasme dan aktivasi endotel yang terjadi setelah umur kehamilan 20 minggu (Cunningham, 2014).

Untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal diperlukan upaya pencegahan dini pada preeklamsia. Dalam upaya ini memerlukan pengetahuan mengenai patofisiologi dari preeklamsia, metode deteksi dini, serta cara intervensi terhadap perubahan-perubahan yang terjadi. Penyebab pasti preeklamsia belum dapat diketahui secara pasti sampai saat ini, tetapi telah banyak teori yang berkembang berkaitan dengan perubahan intoleransi imunologi, implantasi plasenta yang abnormal, faktor genetik, lingkungan, perubahan kardiovaskular serta faktor inflamasi sehingga preeklamsia merupakan *the disease of theory* karena penyebabnya yang begitu kompleks (Davison *et al*, 2004; Powe *et al*, 2011).

Kematian yang berhubungan dengan kehamilan sebanyak 99% terjadi di negara berkembang. *World Health Organization* (WHO) menyebutnya bahwa preeklamsia/ eklamsia merupakan penyebab utama kedua pada morbiditas dan mortalitas ibu setelah perdarahan postpartum. Di Indonesia, kematian ibu masih didominasi oleh tiga penyebab utama kematian yaitu

perdarahan, hipertensi dalam kehamilan (HDK), dan infeksi. Perdarahan dan infeksi proporsinya mengalami penurunan dibandingkan dengan HDK yang mengalami peningkatan. Pada tahun 2013, di Indonesia HDK menyebabkan kematian lebih dari 25% kematian ibu (Frontieres, 2012; Bender, 2013, Kemenkes RI, 2014).

Penyebab angka kematian ibu di Indonesia adalah preeklamsia bersama dengan perdarahan dan infeksi, yang merupakan tertinggi di *Association of Southeast Asian Nations* (ASEAN) yaitu 307 per 100.000 kelahiran hidup pada tahun 2005 dan 359 per 100.000 kelahiran hidup tahun 2012 (Badan Pusat Statistik, 2005; Badan Pusat Statistik, 2012). Angka Kematian Ibu (AKI) Provinsi Sumatera Barat sebesar 212/100.000 kelahiran hidup berdasarkan survey Fakultas Kedokteran Universitas Andalas tahun 2008 (DinKes Sumatera Barat, 2015). Di Kota Padang dari tahun 2011 sampai tahun 2014 kasus kematian ibu mengalami stagnansi. Penyebab kematian ibu di Kota Padang tahun 2014 dilihat dari penyebab secara langsung setiap tahunnya eklamsia merupakan penyebab terbesar sebanyak 5 orang, kemudian perdarahan sebanyak 3 orang, dan sepsis sebanyak 2 orang (DKK Padang, 2015). Berdasarkan data dari rekam medis Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. M. Djamil Padang sebagai pusat rujukan provinsi Sumatera Barat dan sekitarnya, angka kejadian preeklamsia pada tahun 2011 sebanyak 137 kasus dari 1432 persalinan (9,5%), tahun 2012 sebanyak 160 kasus dari 1661 persalinan (9,5%), tahun 2013 sebanyak 216 kasus dari 1710 persalinan (12,6%), tahun 2014 sebanyak 171 kasus dari 942 persalinan (18,1%), dan

tahun 2015 sebanyak 146 kasus dari 593 persalinan (24,6%) (RSUP Dr. M. Djamil, 2015).

Pada wanita hamil dengan riwayat preeklamsia, risiko preeklamsia dapat terjadi 2 sampai 5 kali lipat lebih tinggi dibanding dengan wanita hamil tanpa riwayat preeklamsia (Uzan *et al*, 2011). Menurut Cunningham (2014), adanya riwayat keluarga dengan preeklamsia, sosial ekonomi yang rendah, ibu yang bekerja, pendidikan kurang, faktor ras dan etnik, obesitas, dan lingkungan/ letak geografis yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya preeklamsia.

Kehamilan berhubungan dengan perubahan hemostasis, termasuk peningkatan sebagian besar faktor-faktor pada proses pembekuan darah, penurunan jumlah antikoagulan alami, dan berkurangnya aktivitas sistem fibrinolitik. Keseimbangan hemostatis dalam tubuh manusia dipertahankan untuk menjaga agar komponen darah tetap dalam keadaan cair (*fluid state*) sehingga dalam keadaan fisiologik tubuh mampu mempertahankan aliran darah dari maupun dalam pembuluh darah. Jika pembuluh darah terjadi kerusakan, sistem hemostasis tubuh akan mengontrol perdarahan melalui mekanisme tertentu. Jika terjadi gangguan dalam regulasi hemostasis karena kapasitas inhibitor tidak sempurna atau karena adanya stimulus yang menekan fungsi *natural anticoagulant* yaitu antitrombin, protein C dan protein S dapat terjadi trombosis yang secara klinis prosesnya melibatkan aliran darah dan pembuluh darah, kerusakan endotel, dan sistem koagulasi (Mantik, 2004; Han *et al*, 2014).

Sistem protein C dan protein S adalah sistem regulasi utama dalam hemostasis. Protein C dan protein S merupakan glikoprotein yang tergantung vitamin K. Kompleks trombin-trombomodulin pada permukaan endotel merupakan tempat interaksi dengan protein C dan protein S. Protein C akan teraktivasi setelah berikatan dengan kompleks tersebut, sedangkan protein S bertindak sebagai kofaktor dalam proses ini. *Activated Protein C* (APC) akan menginaktivasi faktor Va dan faktor VIIIa sehingga sistem fibrinolisis meningkat melalui penghambatan *Plasminogen Activator Inhibitor* (PAI) (Mondal *et al*, 2010).

Disfungsi endotel memberikan dampak pada keseimbangan antara koagulasi dan antikoagulasi. Ketidakeimbangan pada wanita preeklamsia mengakibatkan aliran darah plasenta dan beberapa organ terhalang oleh mikrotrombosis. Faktor-faktor yang beredar termasuk molekul proinflamasi, sitokin-sitokin, dan molekul adesi. Sitokin inflamasi, *tumor necrosis factor- α* (TNF- α), interleukin, dan antibodi yang berbeda dapat memicu ekspresi *tissue factor* (TF) dan meningkatkan aktivasi sistem koagulasi (Heilmann *et al*, 2007; Pinheiro *et al*, 2013).

Disfungsi endotel menyebabkan pengeluaran *tissue factor* (TF) yang mengaktivasi jalur ekstrinsik menghasilkan lebih banyak trombin. Aktifitas trombin yang berlebihan tidak dapat dihambat oleh antitrombin karena faktor prokoagulan meningkat dibanding antikoagulan. Pengeluaran TF terjadi terus menerus akibat ekspresi yang terus menerus dari sitokin proinflamasi (*Interleukin 1 β* (IL-1 β), *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α)), dimana sitokin ini dapat menurunkan aktifitas trombomodulin pada permukaan sel dan

mengurangi sintesis protein S oleh sel-sel endotel. Pada sistem fibrinolisis didapatkan *Plasminogen Activator Inhibitor-1* (PAI-1) meningkat pada penderita preeklamsia. Peningkatan PAI-1 menyebabkan penumpukan deposisi fibrin, gangguan produksi antikoagulan termasuk protein C serta gangguan pada sistem fibrinolisis (Pinheiro *et al*, 2013; Mangayun, 2016).

Peningkatan konsentrasi turunan endotel pada faktor hemostasis kemungkinan menggambarkan stres kardiovaskular yang dihubungkan dengan hipertensi. Pada penelitian yang telah dilakukan ibu hamil dengan preeklamsia ≥ 34 minggu kehamilan (preeklamsia awitan lambat (PEAL)/ *late-onset preeclampsia*) menunjukkan tidak ada perbedaan pada nilai koagulasi dibandingkan dengan ibu hamil normal. Pada ibu hamil dengan preeklamsia < 34 minggu kehamilan (preeklamsia awitan dini (PEAD)/ *early-onset preeclampsia*) merupakan resiko tinggi dalam kelainan pembekuan darah. Ibu hamil PEAD dibedakan dengan ibu hamil PEAL dari parameter hemostasis yang paling penting, dimana PEAD memiliki karakteristik dengan adanya peningkatan pembentukan trombin, defisiensi inhibitor antikoagulan alami, dan peningkatan ekspresi protein pada permukaan sel endotel (Dadelszen *et al*, 2003; Heilmann *et al*, 2007).

Preeklamsia dapat disebabkan karena kontribusi dari trombofilia, yaitu suatu keadaan yang berhubungan dengan peningkatan kecenderungan trombosis vena. Prevalensi preeklamsia yang disebabkan trombofilia 64,7% dari kejadian preeklamsia. Penelitian oleh Mello *et al* (2005) menyebutkan bahwa kejadian preeklamsia awitan dini lebih sering terjadi pada ibu dengan trombofilia. Kejadian trombofilia dapat disebabkan karena defisiensi

antikoagulan alami seperti antitrombin, protein C dan protein S. Defisiensi protein C mengarah pada peningkatan pembentukan trombin dan hiperkoagulasi yang didukung dengan peningkatan agregasi trombosit yang disebabkan aktivasi koagulasi jalur intrinsik. Penurunan protein C dikarenakan sitokin-sitokin proinflamasi yang dilepaskan akibat dari iskemia plasenta menyebabkan sintesis protein C oleh sel-sel endotel berkurang, kadar trombomodulin yang berperan dalam pengaktifan protein C meningkat tetapi aktifitasnya berkurang, dan peningkatan faktor VIIIa yang melemahkan fungsi protein C dan TFPI. Sedangkan untuk protein S, aktifitas dan sintesisnya menurun karena peningkatan hormon esterogen pada kehamilan dan akibat pelepasan sitokin proinflamasi seperti *interleukin-1 β* (IL-1 β) dan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α) karena iskemia plasenta pada preeklamsia (Swiatkiewicz *et al*, 2002; Mello *et al*, 2005; Middledorp, 2007; Dehkordi *et al*, 2014; Saghafi *et al*, 2014).

Penelitian yang dilakukan oleh Saghafi *et al* (2014) didapatkan bahwa protein C lebih rendah dan protein S lebih tinggi pada wanita hamil preeklamsia dibandingkan pada wanita hamil normal. Sementara penelitian yang dilakukan oleh Heilmann *et al* (2007) diperoleh bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan pada kadar protein C dan protein S antara preeklamsia dan kehamilan normal. Dengan adanya kontroversi hasil penelitian tentang kadar protein C dan protein S antara preeklamsia dan kehamilan normal, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai perbedaan kadar protein C dan protein S antara preeklamsia dan kehamilan normal.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut :

- 1.2.1 Apakah terdapat perbedaan kadar protein C antara preeklamsia dan kehamilan normal ?
- 1.2.2 Apakah terdapat perbedaan kadar protein S antara preeklamsia dan kehamilan normal?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbedaan kadar protein C dan kadar protein S pada preeklamsia lebih rendah dibandingkan kehamilan normal.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui kadar protein C antara preeklamsia dan kehamilan normal.
2. Untuk mengetahui kadar protein S antara preeklamsia dan kehamilan normal.
3. Untuk mengetahui perbedaan kadar protein C antara preeklamsia dan kehamilan normal.
4. Untuk mengetahui perbedaan kadar protein S antara preeklamsia dan kehamilan normal.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai bahan bacaan di bidang kebidanan dan obstetrik, serta dapat menambah pengetahuan tentang

patofisiologi preeklamsia hubungannya dengan kadar protein C dan kadar protein S.

1.4.2 Bagi Pelayanan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan kualitas pelayanan *antenatal care* (ANC) terhadap faktor resiko preeklamsia melalui kegiatan promotif dan preventif.

1.4.3 Bagi Penelitian

Diharapkan dapat menjadi pedoman dalam penelitian selanjutnya dengan variabel yang berbeda sehingga dapat lebih mengembangkan ilmu dalam kebidanan.

1.5 Hipotesis Penelitian

1.5.1 Rerata kadar protein C pada preeklamsia lebih rendah dibandingkan dengan kehamilan normal.

1.5.2 Rerata kadar protein S pada preeklamsia lebih rendah dibandingkan dengan kehamilan normal.

