

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Preeklampsia**

##### **2.1.1 Definisi**

Preeklampsia merupakan sindrom spesifik kehamilan yang disertai dengan pengurangan perfusi organ akibat vasospasme dan disfungsi endotel. Sindrom ini ditandai dengan timbulnya hipertensi disertai dengan proteinuria pada umur kehamilan lebih dari 20 minggu atau segera setelah masa nifas. Kombinasi proteinuria dan hipertensi selama kehamilan secara nyata meningkatkan risiko kesehatan maternal dan neonatal.<sup>19</sup> Dikatakan hipertensi bila terjadi peningkatan tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg atau tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmHg. Sedangkan dikatakan proteinuria bila terdapat protein dalam urin dengan kadar  $\geq 300$  mg per 24 jam, atau dengan pemeriksaan kualitatif  $\geq + 1$  pada pengambilan urin sewaktu.<sup>10</sup>

Edema tidak lagi menjadi gejala signifikan dari preeklampsia, sebab bisa terjadi juga pada kehamilan normal. Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa meski pasien mengalami eklampsia sebelum atau sesudah usia 32 minggu kehamilan, sebagian besar dari mereka tidak mengalami edema.<sup>20</sup> Edema ini biasanya berhubungan dengan kondisi hipoalbuminemia atau kerusakan sel endotel kapiler.<sup>21</sup>

### 2.1.2 Klasifikasi Preeklampsia

Preeklampsia dibagi menjadi dua yaitu preeklampsia ringan dan berat. Preeklampsia ringan adalah preeklampsia dengan kriteria minimum diagnosis, yaitu hipertensi dengan tekanan darah  $\geq 140/90$  mmHg dan proteinuria  $\geq 300$  mg per 24 jam. Sedangkan preeklampsia berat adalah peningkatan kepastian preeklampsia (preeklampsia dengan kriteria minimum) yang disertai satu atau lebih gejala sebagai berikut:

- a. Peningkatan tekanan darah sistolik  $\geq 160$  mmHg dan tekanan darah diastolik  $\geq 110$  mmHg, serta tekanan darah ini tidak menurun meskipun ibu hamil telah dirawat di rumah sakit dan menjalani tirah baring.
- b. Proteinuria 2 gr per 24 jam (tes dipstik  $\geq +2$  ).
- c. Ada keterlibatan organ lain :
  - Hematologi : trombositopenia berat (trombosit  $<100.000/\text{mm}^3$ ), hemolisis mikroangiopatik (LDH meningkat).
  - Hepar : gangguan fungsi hepar (peningkatan kadar SGPT dan SGOT), sindrom HELLP, dan nyeri epigastrium yang disebabkan oleh teregangnya kapsula Glisson.
  - Ginjal : oliguria (luaran urin kurang dari 500 ml/24 jam), kreatinin serum  $> 1,2$  mg/dl.
  - Paru : edema paru dan sianosis.

- Neurologi : gangguan penglihatan seperti pandangan kabur, silau, skotoma atau berkunang-kunang, dan nyeri kepala menetap atau sefalgia (frontal atau oksipital) yang tidak membaik dengan pengobatan umum.
- Janin : *Intra uterine growth restriction (IUGR)*.<sup>10</sup>

Preeklampsia berat dapat dibagi dua, yaitu preeklampsia berat dengan *impending* eklampsia dan preeklampsia berat tanpa *impending* eklampsia. Disebut preeklampsia berat dengan *impending* eklampsia bila preeklampsia disertai gejala-gejala subyektif atau gejala prodromal. Yang dimaksud dengan tanda prodromal adalah tanda-tanda khas yang timbul sebelum kejang terjadi, yaitu dapat berupa nyeri kepala menetap, gangguan serebrum, gangguan penglihatan, nyeri epigastrium, muntah, dan kenaikan progresif tekanan darah.<sup>10, 21</sup> Bila tidak ditangani segera, ibu preeklampsia berat dengan *impending* eklampsia akan menjadi eklampsia yang ditandai dengan adanya gangguan otak berupa kejang.

### **2.1.3 Faktor predisposisi**

Telah diketahui sejumlah faktor predisposisi yang berhubungan dengan meningkatnya angka kejadian ibu hamil dengan preeklampsia. Faktor ini dibagi menjadi 2 kelompok mayor, yaitu kelompok faktor terkait kehamilan dan kelompok faktor risiko kronis.

Tabel 2. Faktor Predisposisi Preeklampsia.<sup>22</sup>

| Faktor Terkait Kehamilan   | Faktor Kronis   |
|--|---|
| a. Kehamilan ganda<br>b. Kelainan kongenital<br>c. <i>Hydrops fetalis</i><br>d. Kelainan kromosom (trisomi 13, triploid)<br>e. Mola hidatidosa<br>f. Infeksi traktus urinarius | a. Faktor pasangan <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nulipara / primipara / kehamilan usia muda</li> <li>• Paparan sperma tertentu, inseminasi dari donor, donor oosit</li> <li>• Seks oral (menurunkan)</li> <li>• Pasangan yang sebelumnya mempunyai pasangan yang mengalami preeklampsia</li> </ul> b. Bukan faktor pasangan <ul style="list-style-type: none"> <li>• Riwayat preeklampsia sebelumnya</li> <li>• Usia &lt;20 atau &gt;40 tahun</li> <li>• Jarak antar kehamilan</li> <li>• Riwayat keluarga</li> <li>• Ras kulit hitam</li> </ul> c. Adanya kelainan dasar khusus <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipertensi kronik, penyakit ginjal</li> <li>• Obesitas, resistensi insulin, berat lahir rendah</li> <li>• Diabetes gestasional dan diabetes mellitus tipe I</li> <li>• Aktivasi inhibitor protein kinase C</li> <li>• Defisiensi protein S</li> <li>• Antibodi antifosfolipid</li> <li>• Hiperhomosisteinemia</li> <li>• Penyakit sel sabit</li> </ul> d. Faktor eksogen <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stres, tekanan psikososial terkait pekerjaan</li> <li>• Paparan dietilstilbestrol</li> </ul> |

Berdasarkan faktor – faktor tersebut, anamnesis, dan pemeriksaan fisik yang komprehensif pada kunjungan antenatal pertama kali dapat digunakan untuk memperkirakan risiko seorang wanita akan mengalami preeklampsia.

#### 2.1.4 Etiologi

Penelitian perihal preeklampsia telah dimulai sejak 2200 SM. Beberapa teori telah diusulkan untuk menjelaskan penyebab dari kejadian ini. Dari yang sebelumnya diduga bahwa preeklampsia merupakan "satu penyakit", hingga pada perkembangannya preeklampsia diketahui sebagai kumpulan faktor-faktor yang melibatkan faktor maternal, plasenta, dan janin.<sup>10</sup>

Berbagai jalur dicurigai berperan menginduksi penyakit atau kelainan pada plasenta, diantaranya penurunan ekspresi *hemeoxygenase*, faktor genetik dan epigenetik, stres oksidatif, faktor nutrisi, faktor imun (autoantibodi terhadap reseptor angiotensin), perubahan pensinyalan *natural killer cell*, defisiensi *catechol-O-methyl transferase*, dan defisiensi enzim *corin*. Namun penyebab pasti plasentasi abnormal pada kehamilan preeklampsia belum diketahui dengan jelas. Pada dasarnya preeklampsia diyakini berhubungan dengan gangguan pembentukan plasenta diawal kehamilan yang diikuti dengan inflamasi umum dan kerusakan endotel yang progresif.<sup>20</sup>

Belakangan ini dijelaskan bahwa plasentasi abnormal terjadi diawal kehamilan dan memicu iskemia plasenta (tahap I). Lalu plasenta yang iskemik akan mensekresi faktor terlarut selama trimester III yang kemudian akan menginduksi disfungsi endotel dan sindrom preeklampsia (tahap II).<sup>20</sup> Tanda klinis dari preeklampsia diduga merupakan akibat vasospasme, disfungsi endotel, dan iskemia plasenta.<sup>23</sup>

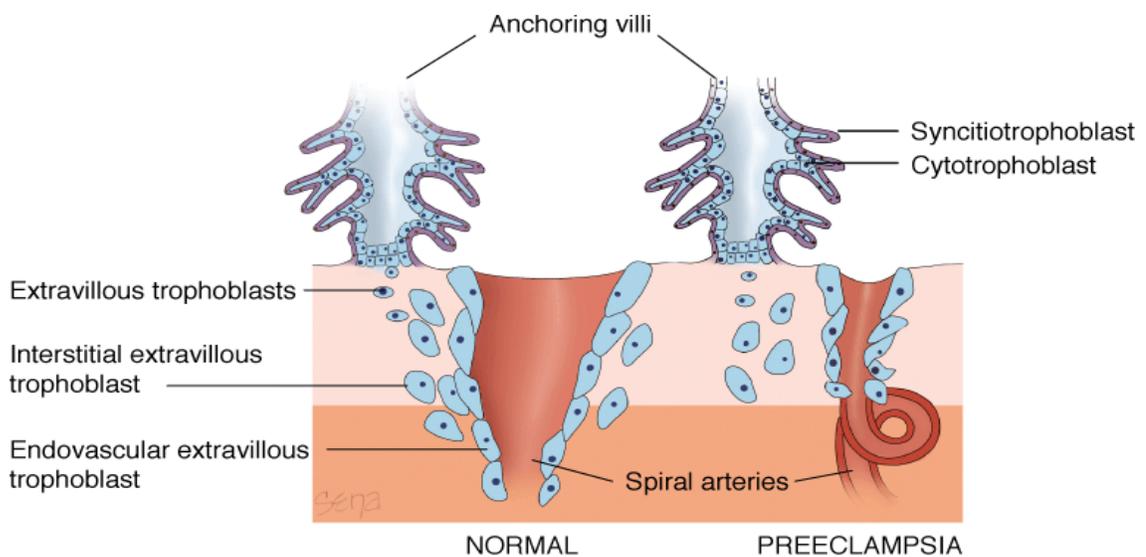
#### 2.1.4.1 Abnormalitas invasi trofoblas

Kelainan plasenta merupakan inti dari patogenesis preeklampsia. Menurut penelitian diketahui bahwa preeklampsia hanya bisa terjadi bila terdapat perkembangan plasenta sekalipun janin tidak tumbuh atau tidak ada (seperti pada mola hidatidosa). Spesimen patologi plasenta pada preeklampsia menunjukan keadaan infark yang mungkin disebabkan oleh adanya iskemik dan oklusi dari arteri spiralis.

20

Pada kehamilan normal, cabang-cabang arteri uterina dan arteri ovarika bertugas mendarahi uterus dan plasenta. Kedua pembuluh darah tersebut menembus miometrium dan mencabang menjadi arteri radialis yang kemudian setelah menembus miometrium akan menjadi arteri spiralis. Pada implantasi yang normal, arteriola spiralis uteri mengalami *remodeling* yang sempurna oleh invasi trofoblas endovaskular (kedalam lapisan otot arteri spiralis). Sel-sel ini menggantikan lapisan endotel dan otot pembuluh darah untuk memperbesar diameter arteri spiralis. Selain itu, invasi trofoblas masuk ke jaringan sekitar arteri spiralis yang menyebabkan jaringan matriks menjadi gembur dan memudahkan lumen arteri spiralis untuk berdistensi dan berdilatasi. Hal tersebut berdampak pada penurunan tekanan darah, penurunan resistensi vaskular, dan peningkatan aliran darah uteroplacenta. Akibatnya aliran darah ke janin cukup banyak dan perfusi jaringan juga meningkat, sehingga menjamin pertumbuhan janin yang baik.<sup>10</sup>

Pada preeklampsia terjadi invasi trofoblas yang tidak sempurna atau invasi yang sangat dangkal tidak mencapai pembuluh darah pada miometrium, sehingga arteriola di miometrium tidak kehilangan lapisan endotel dan jaringan muskuloelastisnya. Hal tersebut menyebabkan penurunan diameter pembuluh darah sekitar 60% dari pembuluh darah plasenta normal. Besarnya invasi trofoblas yang tak sempurna ke arteri spiralis berkorelasi dengan beratnya hipertensi.<sup>7, 10, 23</sup>

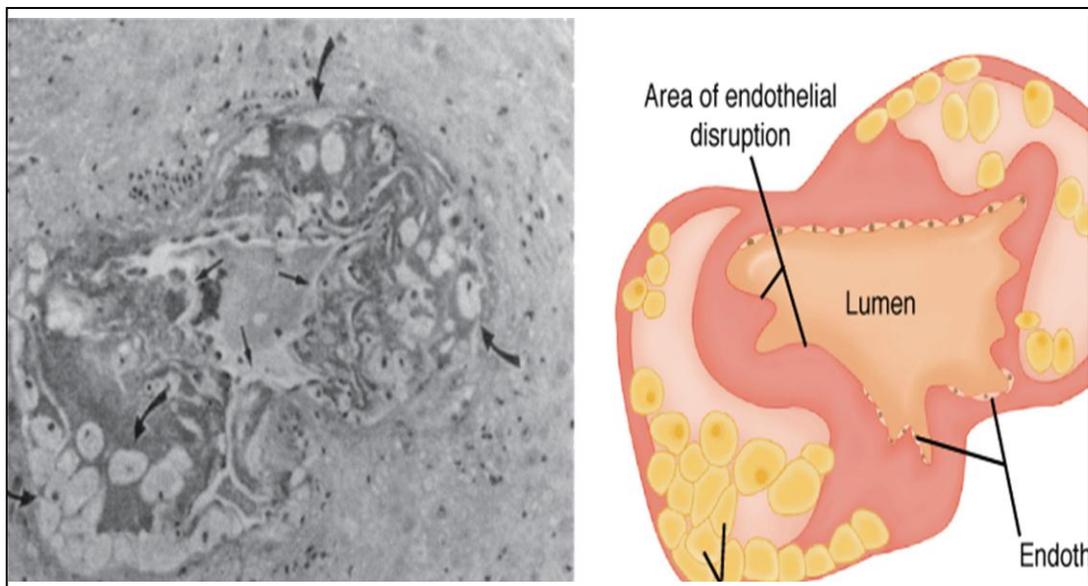


**Gambar 1.** Invasi trofoblas pada kehamilan normal dan preeklampsia

**A.** Implantasi plasenta normal pada trimester III menunjukkan proliferasi trofoblas ekstravilus pada vilus *anchor*. Trofoblas ini menginvasi desidua dan meluas ke dalam dinding arteriola spiralis, menggantikan endotel dan dinding muskular. *Remodeling* ini menghasilkan pembuluh darah lebar dengan resistensi rendah.

**B.** Plasenta pada preeklampsia atau IUGR menunjukkan implantasi yang defektif, yang ditandai dengan invasi trofoblas ekstravilus yang tak lengkap dan menghasilkan pembuluh darah kecil dengan resistensi tinggi.<sup>10</sup>

De Wolf, dkk pada tahun 1980 memeriksa arteri yang diambil dari lokasi implantasi plasenta dengan menggunakan mikroskop elektron. Penelitian ini melaporkan bahwa perubahan awal preeklampsia meliputi kerusakan endotel, perembesan konstituen plasma ke dalam dinding pembuluh darah, proliferasi sel miointimal, dan nekrosis tunika media. Akumulasi lipid pertama kali terjadi dalam sel miointimal dan kemudian dalam makrofag. Sel kaya lipid tersebut ditunjukkan pada Gambar 2, disebut sebagai aterosclerosis. Biasanya pembuluh yang dipengaruhi oleh aterosclerosis mengalami dilatasi aneurismal.



**Gambar 2.** Aterosclerosis pada pembuluh darah *placental bed*

Aterosclerosis ditunjukkan pada pembuluh darah *placental bed* (kiri : *photomicrograph* dan kanan : diagram skematik dari *photomicrograph*). Disrupsi endotel menghasilkan lumen yang sempit karena akumulasi protein plasma dan makrofag berbentuk busa di bawah endotel. Pada gambar kiri, beberapa makrofag busa ditunjukkan dengan panah lengkung dan area disrupsi endotel ditunjukkan oleh panah lurus. (dimodifikasi dari BB Rogers, SL Bloom, and KJ Leveno, *Atherosclerosis revisited: Current concepts on the pathophysiology of implantation site, Obstetrical & Gynecological Survey, Vol. 54, No. 3, pp. 189–195, 1999, with permission*)<sup>10</sup>

Adanya invasi trofoblas yang tidak sempurna seperti disebutkan di atas akan menyebabkan gangguan pada *remodeling* arteri spiralis. Arteriola spiralis abnormal dengan lumen yang sempit akan menyebabkan gangguan aliran darah uteroplasenta.<sup>9</sup>

### **2.1.5 Vasospasme**

Pada kehamilan normal diketahui terjadi peningkatan kadar prostasiklin sebanyak 8-10 kali lipat yang disertai peningkatan tromboksan A<sub>2</sub> (Tx A<sub>2</sub>), meskipun secara keseluruhan peningkatan prostasiklin tetap mendominasi. Pada preeklampsia, disfungsi endotel dan agregasi trombosit akan memicu produksi dari TX A<sub>2</sub> dan serotonin, serta menurunkan produksi antiagregatori yakni prostasiklin atau nitrit oksida atau keduanya. TX A<sub>2</sub> dan serotonin akan berkontribusi pada peningkatan aktivitas agregasi trombosit dan pembentukan serat fibrin.<sup>12</sup> Ketidakseimbangan antara prostasiklin dengan TX A<sub>2</sub> tersebut mampu menjelaskan keadaan vasospasme pembuluh darah plasenta pada preeklampsia yang menyebabkan peningkatan tahanan pembuluh darah, sehingga timbul hipertensi dan penurunan perfusi uteroplasenta.<sup>12</sup>

### **2.1.6 Perfusi uteroplasenta**

Berkurangnya perfusi uteroplasenta akibat vasospasme hampir pasti merupakan penyebab utama meningkatnya angka morbiditas dan mortalitas perinatal. Seperti yang sudah dijelaskan sebelumnya, pada preeklampsia terjadi *remodeling* arteri spiralis yang tidak sempurna. Segmen miometrial arteri spiralis dan saraf adrenergik secara anatomi masih intak, sehingga arteri tidak mengalami dilatasi.

Pembentukan arteri spiralis yang abnormal pada preeklampsia menyebabkan penurunan suplai darah ke plasenta. Hal ini akan menimbulkan keadaan hipoksia yang berlanjut menjadi iskemia dan infark plasenta pada sisi janin maupun sisi maternal. Pada plasentasi yang sempurna, ditemukan penurunan nyata impedansi terhadap aliran darah arteri uterina. Pada preeklampsia diameter lumen arteri spiralis yang lebih kecil akan mengakibatkan peningkatan tahanan aliran darah uteroplasenta yang menetap. Studi dengan *color doppler flow* terhadap sirkulasi uteroplasenta menunjukkan adanya peningkatan resistensi pembuluh darah yang konsisten dengan perkembangan kehamilan pada pasien preeklampsia.<sup>10, 12</sup>

#### **2.1.7 Komplikasi preeklampsia**

Preeklampsia merupakan kelainan multisistem yang dapat menimbulkan berbagai komplikasi yang akan meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas maternal, fetal, dan neonatal. Data yang ada menunjukkan bahwa sekitar 15,9% dari kematian ibu di Amerika Serikat disebabkan oleh preeklampsia dan angka ini diyakini lebih tinggi terjadi di negara berkembang. Berdasarkan analisis Minire, dkk pada tahun 2012, dilaporkan dari 430 subyek preeklampsia yang diteliti, 52 subyek mengalami gangguan fungsi ginjal, 30 subyek mengalami ablasio plasenta, 24 subyek mengalami edema paru, 21 subyek ditemukan mengalami disfungsi hepar, 14 subyek mengalami eklampsia, 12 subyek mengalami *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC), tiga subyek mengalami serangan epilepsi, dan satu subyek

terdeteksi ensefalopati. Selain itu preeklampsia berisiko mengakibatkan kematian maternal.<sup>24</sup>

Preeklampsia juga merupakan penyebab utama dari morbiditas dan mortalitas perinatal. Kejadian ini terutama disebabkan oleh insufisiensi perfusi uteroplasenta yang mengakibatkan janin kekurangan aliran darah sehingga kebanyakan bayi terpaksa dilahirkan secara prematur, mengingat salah satu terapi definitif pada preeklampsia berat adalah pengeluaran janin dan plasenta. Berdasarkan penelitian Minire, dkk diungkapkan bahwa kematian janin intrauterin merupakan faktor risiko yang signifikan pada preeklampsia, diperkirakan sebanyak 21 per 1000 kelahiran. Selain itu, komplikasi preeklampsia pada janin meliputi IUGR, BBLR, asfiksia neonatorum, neonatal trombositopenia, displasia bronkopulmoner, risiko penyakit kardiovaskular, endokrin, dan metabolik seperti hipertensi, stroke, diabetes, ataupun obesitas di masa mendatang.<sup>24</sup>

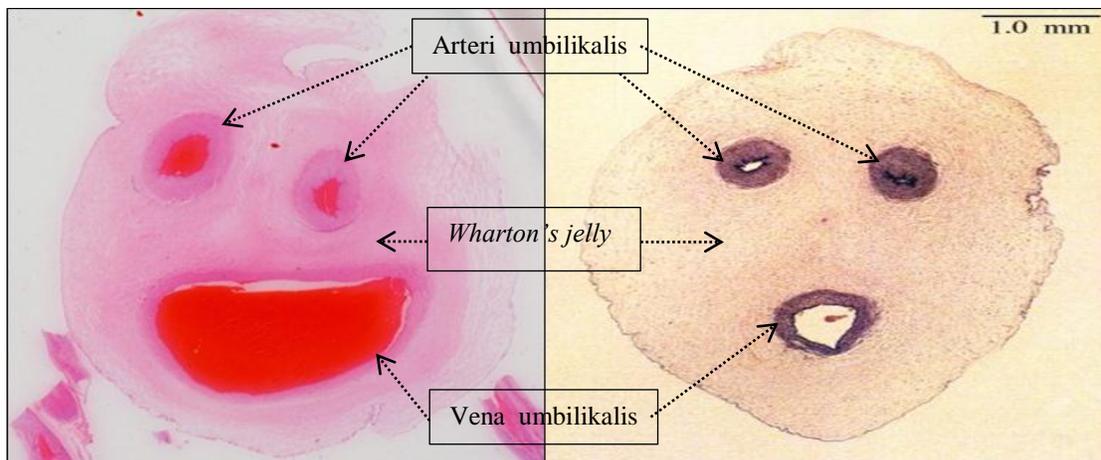
## **2.2 Tali Pusat**

Tali pusat merupakan jaringan ikat penghubung antara plasenta dan janin yang memiliki peranan penting dalam interaksi antara ibu dan janin selama kehamilan.<sup>17</sup> Jaringan ini berfungsi menjaga viabilitas dan memfasilitasi pertumbuhan embrio serta janin.

Komponen penyusun tali pusat terdiri dari satu vena dan dua arteri yang membentuk struktur heliks yang kemudian diselubungi oleh jaringan ikat gelatinosa yang tebal yakni *Wharton's jelly*. Vena umbilikalis berisi darah kaya oksigen dan

nutrisi dari ibu menuju janin. Arteri umbilikalिस berisi darah kaya CO<sub>2</sub> dan produk hasil metabolisme dari janin kembali ke ibu, sedangkan *Wharton's jelly* merupakan jaringan ikat gelatinosa yang menyelubungi vena dan arteri umbilikalिस yang berfungsi melindungi pembuluh darah tersebut dari tarikan, regangan, lipatan, puntiran, dan tekanan, sehingga aliran darah tetap berjalan lancar meski terjadi perubahan posisi janin dan kontraksi rahim. Selain itu tali pusat juga menjadi tempat *processing* berbagai substansi penting bagi pertumbuhan dan perkembangan janin.<sup>25</sup>

26



Gambar 3. Penampang melintang tali pusat.<sup>27, 28</sup>

Selama kehamilan terjadi perubahan diameter dan luas area dari tali pusat seiring dengan penambahan usia kehamilan. Peningkatan progresif dari ukuran tali pusat terjadi hingga umur kehamilan 32 minggu, setelah itu akan terjadi penurunan ukuran tali pusat karena terjadi penurunan komponen air pada *Wharton's jelly* selama akhir kehamilan. Rata-rata panjang dari tali pusat adalah 50- 30 cm saat masa gestasi.<sup>26</sup>

Penelitian menjelaskan bahwa perubahan morfologi dan komponen penyusun dari tali pusat akan mempengaruhi masa kehamilan dan keluaran neonatus. Perubahan komposisi dan metabolisme dari tali pusat sering ditemukan pada preeklampsia. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pada preeklampsia terjadi perubahan pada total luas area tali pusat, yaitu meliputi perubahan pada arteri, vena, dan *Wharton's jelly* yang disebabkan oleh perubahan komposisi matriks ekstraseluler tali pusat. Di Naro mengemukakan bahwa perubahan pada luas area tali pusat lebih signifikan diakibatkan karena pengurangan luas area *Wharton's jelly* dari pada perubahan ketebalan atau diameter lumen pembuluh darah umbilikalis. Perubahan komposisi dan metabolisme tali pusat sering dijumpai pada penyakit lain selama kehamilan diantaranya :

a. Oligohidramnion

Oligohidramnion diartikan sebagai keadaan cairan amnion yang terlalu sedikit. Kriteria oligohidramnion ditentukan dari temuan volum cairan amnion kurang dari 500 ml, ukuran kantong terbesar vertikal kurang dari 2 cm, dan indeks cairan amnion kurang dari 5 cm atau kurang dari persentil ke lima.<sup>29</sup> Riwayat oligohidramnion sering ditemukan pada bayi lahir dengan berat badan lahir rendah, IUGR, ataupun bayi lahir prematur. Menurunnya volum cairan amnion merupakan salah satu penyebab intrinstik kejadian konstriksi tali pusat yang memicu kejadian anoksia pada janin hingga IUFD.<sup>30</sup> Volum cairan amnion yang terlalu sedikit akan meningkatkan trauma mekanik yang

dialami bayi pada lapisan amnion, sehingga hal ini memicu kejadian kompresi tali pusat.<sup>31</sup>

b. Hamil dengan penyulit penyakit lain

- Penyakit ginjal

Penyakit ginjal seperti glomerulonefritis akut, nefritis kronis, penyakit poliarteritis, diabetes nefropati dapat menyebabkan hipertensi sekunder yaitu hipertensi yang ditimbulkan oleh penyakit yang mendasari. Penyakit ginjal yang progresif akan menimbulkan hipertensi yang tidak terkontrol karena adanya penambahan volum dan peningkatan resistensi vaskular sistemik. Pada pasien gagal ginjal kronis derajat 1-2 ditemukan lebih dari sepertiga mengalami hipertensi, dan hanya 11% diantaranya yang mendapatkan pengobatan yang adekuat.<sup>32</sup>

- Penyakit hati

Kelainan hati pada kehamilan diataranya adalah *Acute fatty liver of pregnancy* (AFLP) dan kolestasis. AFLP meski jarang terjadi, namun keadaan ini dapat mengancam kehidupan ibu dan janin. AFLP dihubungkan dengan faktor risiko yakni kehamilan pertama, preeklampsia, janin laki-laki, kehamilan ganda, dan obesitas maternal. Biasa bermanifestasi pada trimester ke III dengan gejala mual, muntah, anoreksia, nyeri perut, ikterus dan pruritus. Kerusakan hepar yang terjadi memicu terjadinya DIC atau ensepalopati pada ibu.<sup>33</sup>

Kolestasis pada kehamilan atau *intrahepatic cholestasis of pregnancy* (ICP) merupakan kejadian yang jarang terjadi dan juga biasa bermanifestasi pada trimester III kehamilan dengan pruritus yang berat, dan semakin berat seiring dengan penambahan usia kehamilan. Gejala lain meliputi anoreksia, feses dempul, urin gelap, dan ikterus. Malabsorpsi pada kelainan ini bisa menyebabkan defisiensi vitamin K, yang dapat mengakibatkan koagulopati. Meski belum diketahui pasti penyebabnya, kolestasis pada kehamilan merupakan hal yang penting untuk waspadai kejadiannya karena bisa mengakibatkan *foetal distress* dan IUFD.<sup>33</sup>

- Penyakit jantung

Kelainan jantung pada ibu seperti penyakit jantung sianosis, gagal jantung, ataupun hipertensi pulmoner akan memicu kejadian hipoksia preplasental kronik. Gangguan fungsi pada jantung menyebabkan penurunan volum curah jantung, sehingga suplai darah ke seluruh tubuh ibu dan janin akan menurun dan akan mempengaruhi pertumbuhan janin serta tali pusat.<sup>34</sup>

- Diabetes mellitus

Ibu hamil dengan diabetes akan mengalami peningkatan resistensi insulin. Pada kehamilan dengan DM tipe I akan terjadi peningkatan lipolisis yang kemudian mengakibatkan terjadinya kondisi hiperglikemia. Pada DM tipe II resistensi insulin memicu peningkatan produksi insulin

yang mengakibatkan kondisi hiperinsulinemia. Keadaan hiperglikemia atau hiperinsulinemia pada ibu akan mengakibatkan kondisi yang serupa pada janin. Keadaan hiperglikemia atau hiperinsulinemia akan memicu hipoksia kronik pada janin karena adanya peningkatan konsumsi oksigen pada janin. Keadaan hipoksia kronik ini akan memicu perubahan pada plasenta dan tali pusat secara struktural dan fungsional.<sup>35</sup>

- Anemia berat

Anemia dalam kehamilan didiagnosis dengan ditemukannya kadar hemoglobin <11 g/dl pada trimester I dan III atau kadar hemoglobin < 10,5 g/dl pada trimester II.<sup>36</sup> Anemia dalam kehamilan merupakan suatu keadaan yang fisiologis, namun bila anemia tidak teratasi dan memburuk bisa menjadi anemia berat (Hb<7 g/dl).

Anemia merupakan salah satu faktor resiko terjadinya pertumbuhan plasenta yang tidak proporsional. Kondisi anemia berat dihubungkan secara langsung dengan gangguan pengantaran oksigen ke jaringan janin dan memicu kejadian hipoksia preplasental kronik. Keadaan ini mengakibatkan perubahan pada plasenta yaitu hipertrofi, kalsifikasi, dan infark, sehingga akan mengganggu fungsi dari plasenta. Perubahan plasenta ini tentu juga akan mempengaruhi tali pusat sebagai penyalur aliran darah dari plasenta ke janin.<sup>37, 38</sup>

- Infeksi sistemik

Berbagai jenis infeksi bisa terjadi dalam kehamilan. Infeksi pada ibu hamil akan cenderung berkembang menjadi berat. Hal tersebut dapat terjadi karena berhubungan dengan perubahan fisiologis yang terjadi pada ibu hamil seperti penurunan kapasitas paru, peningkatan kebutuhan oksigen, dan peningkatan aktivitas jantung. Infeksi virus merupakan salah satu penyebab utama dari morbiditas dan mortalitas ibu serta janin. Infeksi ibu bisa menyebar secara transplasenta, pervaginam, atau *post partum* lewat proses menyusui atau yang lain. Beberapa infeksi virus diketahui dapat mengganggu perkembangan pertumbuhan janin seperti infeksi TORCH (toxoplasma, others, rubella, cytomegalovirus, herpes ). Sebagai contoh infeksi ibu oleh rubella dan cytomegalovirus mampu menyebar ke janin secara transplasenta, yang akan mengakibatkan gangguan kongenital pada janin seperti IUGR, kalsifikasi intrakranial, dan lain sebagainya.<sup>39, 40</sup>

Infeksi malaria akan memicu kerusakan sel darah merah, yang kemudian akan menurunkan kapasitas transport oksigen ke seluruh tubuh ibu dan janin.<sup>40</sup> Infeksi lain seperti penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) akan menurunkan asupan oksigen, yang akan mengakibatkan terjadinya hipoksia *pre-plasental*.<sup>39</sup>

c. Sindrom HELLP

Sindrom HELLP merupakan sekumpulan gejala meliputi anemia hemolitik, *elevated liver enzymes*, dan *low platelet count*. Sindrom ini jarang terjadi, namun merupakan keadaan yang sangat mengancam jiwa. Terjadi pada 0.2% sampai 0.6% kehamilan dan 10% sampai 20% ibu dengan preeklampsia. Meskipun penyebab sindrom HELLP belum diketahui pasti, namun keadaan ini memicu kerusakan hepar dan ginjal permanen, gagal jantung dan paru, *internal bleeding*, stroke, serta komplikasi serius lainnya pada ibu. Gangguan pada organ vital ibu akan menyebabkan gangguan pada sirkulasi uteroplasenta (hipoksia preplasental). Penurunan suplai oksigen dan nutrisi pada janin akan memicu gangguan pertumbuhan serta komplikasi pada janin, seperti ablation plasenta yang memicu kematian janin, dan komplikasi lain seperti IUGR serta *respiratory distress syndrome*.<sup>41</sup>

d. Eklampsia

Eklampsia merupakan perkembangan dari sindrom preeklampsia yang sudah mengenai otak yang ditandai dengan adanya kejang. Kejang bisa terjadi sebelum, saat, atau saat masa nifas (6 minggu *post-partum*). Eklampsia merupakan kejadian yang mengancam jiwa ibu dan janin. Selama kejang, suplai darah ke otak akan meningkat menyebabkan penurunan drastis suplai darah menuju janin. Penurunan suplai darah pada janin ini akan

mengakibatkan hipoksia intrauterin yang lebih berat dibandingkan dengan kehamilan dengan preeklampsia berat tanpa eklampsia.<sup>42</sup>

e. Riwayat merokok

Merokok menyebabkan peningkatan paparan karbon monoksida (CO). Karbon monoksida (CO) dapat diikat di dalam haemoglobin ibu, sehingga mengakibatkan menurunnya kapasitas pengangkutan oksigen (O<sub>2</sub>) didalam darah ibu, dan pada akhirnya tubuh janin akan menerima oksigen yang lebih sedikit. Selain karbonmonoksida, nikotin dalam rokok akan menyebabkan pembuluh darah pada tali pusat dan uterus menyempit sehingga dapat menurunkan perfusi plasenta.<sup>43</sup>

dan pada penyakit selama persalinan diantaranya fetal *distress*, mekonium, dan gangguan irama jantung fetus.<sup>17</sup>

### **2.3 Wharton's jelly pada preeklampsia**

*Wharton's jelly* merupakan komponen terbesar yang menyusun tali pusat. Jaringan ini berfungsi seperti tunika adventitia (tali pusat tidak memiliki tunika adventitia), mengikat dan melindungi pembuluh darah umbilikal is seperti mantel tebal. *Wharton's jelly* merupakan substansi gelatinosa turunan mesoderm yang mengandung sedikit sel (miofibroblas) dan matriks ekstraseluler dalam jumlah besar yang tersusun atas kolagen, glikosaminoglikan (seperti 70% asam hialuronat, keratin sulfat, heparan sulfat, kondroitin-4-sulfat, dermatan sulfat, dan kondroitin-6-sulfat), dan proteoglikan. Sel berperan dalam produksi kolagen dan sulfat glikosaminoglikan.

Produksi matriks ekstraseluler ini ditingkatkan oleh adanya rangsangan dari beberapa *peptide growth factors* (PGFs). *Wharton's jelly* merupakan jaringan yang secara metabolik aktif terlibat dalam pertukaran cairan antara cairan amnion dan pembuluh darah umbilikalis.<sup>21, 44, 45</sup> Tingginya kadar asam hialuronat membuat jaringan ini sangat mengandung air (derajat hidrasi tinggi), sedangkan tingginya kadar kolagen membuat jaringan ini tahan terhadap tarikan, lipatan, putaran, dan tekanan yang ditimbulkan oleh gerakan janin serta kontraksi uterus.<sup>25, 46</sup>

Preeklampsia dihubungkan dengan kejadian hipoksia kronik dan kelaparan pada janin. Hal tersebut dapat memicu terjadinya proses patologi yang mengakibatkan pengurangan luas area *Wharton's jelly* yang kemudian memicu proses hipoplasia dari pembuluh darah umbilikalis. Sebagai akibatnya terjadi disregulasi aliran darah plasenta menuju janin.<sup>17, 18</sup> Pada anomali tali pusat seperti tali pusat tanpa *Wharton's jelly* dapat terjadi IUFD.<sup>18</sup> Hal tersebut menunjukkan betapa pentingnya keberadaan *Wharton's jelly*, dan perubahan yang terjadi padanya dapat berpengaruh pada proses pertumbuhan serta kehidupan janin.

Penelitian histomorfometri terhadap tali pusat sebelumnya yang didukung dengan penelitian berbasis biokimia menunjukkan pengurangan luas area dari *Wharton's jelly* yang signifikan pada kelompok preeklampsia dibandingkan pada kelompok kehamilan normotensi. Diketahui bahwa pada matriks ekstraseluler *Wharton's jelly* terdapat peningkatan konsentrasi dan akumulasi dari sulfat glikosaminoglikan, proteoglikan, dan kolagen yang berpengaruh pada kelarutan

protein ini. Sebagai contoh adalah peningkatan kadar kolagen, keadaan tersebut bisa membuat protein ini menjadi kurang larut dan akibatnya konsistensi *Wharton's jelly* akan semakin padat, sehingga berpengaruh pada sifat mekanik dan penampilan makroskopis tali pusat.<sup>18</sup>

### **2. 3. 1 Remodeling matriks ekstraseluler Wharton's jelly pada preeklampsia**

Perubahan hemodinamik pada preeklampsia mengakibatkan perubahan patofisiologi berupa pengurangan aliran darah janin. Penurunan oksigenasi dan nutrisi yang kronik berdampak pada perkembangan umum janin, terutama perkembangan serebral janin.<sup>47</sup> Respon awal terhadap keadaan hipoksemia adalah vasospasme pembuluh darah, sedangkan bila keadaan tersebut terus berlanjut maka akan terjadi perubahan morfologi jaringan seperti hipoplasia.<sup>17</sup> Menurut Barnwal, dkk pengurangan luas area *Wharton's jelly* disebabkan karena proses hipoplasia atau penurunan derajat hidrasi jaringan.<sup>18</sup>

Penelitian menunjukkan bahwa terdapat perubahan pada matriks ekstraseluler *Wharton's jelly* pada kelompok preeklampsia. Romanowicz, dkk menemukan peningkatan kadar kolagen dengan kelarutan rendah pada jaringan *Wharton's jelly* kelompok preeklampsia. Penurunan kelarutan kolagen pada kelompok preeklampsia dapat disebabkan karena proporsi kolagen tipe III yang relatif tinggi. Selain itu, *Wharton's jelly* pada kelompok preeklampsia mengalami peningkatan kadar sulfat glikosaminoglikan dibanding dengan jaringan kelompok kehamilan normotensi. Di sisi lain terjadi pergantian dini asam hialuronat oleh sulfat glikosaminoglikan.

Preeklampsia juga berhubungan dengan rendahnya kadar proteoglikan *core protein*. Tingginya rasio antara sulfat glikosaminoglikan dan proteoglikan *core protein* bisa disebabkan oleh menurunnya degradasi protein tersebut karena rendahnya aktifitas dari *neutral endoglycosidases* (mendegradasi kondroitin 4- dan 6- sulfat, dermatan sulfat, heparin, dan heparan sulfat) dan dua *exoglycosidase* yakni N-asetilhexosaminidase serta  $\beta$ -galaktosidase.<sup>25, 48</sup>

### **2.3.1.1 Aktivitas proteolitik pada *Wharton's jelly***

Berdasarkan penelitian Romanowicz, dkk diketahui bahwa kadar kolagen per gram *Wharton's jelly* segar pada kelompok preeklampsia mengalami peningkatan dibanding dengan kadar pada kelompok kehamilan normotensi. Perbedaan kedua kondisi tersebut diduga berhubungan dengan derajat hidrasi jaringan sebagai akibat dari perbedaan kadar asam hialuronat yang merupakan substansi yang sangat hidrofilik. *Wharton's jelly* pada tali pusat neonatus yang dilahirkan dari kelompok preeklampsia mengandung asam hialuronat yang lebih sedikit, sehingga jaringan ini mengikat lebih sedikit air dibanding jaringan kelompok kehamilan normotensi. Hal tersebut terjadi karena adanya pergantian dini asam hialuronat oleh sulfat glikosaminoglikan pada preeklampsia.<sup>48</sup>

Peningkatan kadar kolagen pada *Wharton's jelly* kelompok preeklampsia bisa disebabkan oleh penurunan aktivitas gelatinolitik. Penelitian mengungkapkan bahwa preeklampsia berhubungan dengan penurunan aktifitas enzim gelatinolitik pada *Wharton's jelly* yakni gelatinase tipe A. Penurunan aktifitas enzim tersebut dapat

menjadi faktor penyebab menurunnya pemecahan kolagen dan mendorong akumulasi dari protein tersebut.<sup>48</sup>

### 2.3.1.2 Perubahan faktor pertumbuhan

Matriks ekstraseluler pada *Wharton's jelly* berperan sebagai tempat penyimpanan dan stabilisasi faktor pertumbuhan disekitar sel. Peningkatan jumlah faktor pertumbuhan yang terdiri dari *insulin-like growth factor* (IGF-1), *fibroblast growth factors* (FGFs), dan *transforming growth factor* (TGF) telah diketahui dan dihubungkan dengan biosintesis protein matriks ekstraseluler. Diketahui bahwa IGF-1 merupakan faktor pertumbuhan yang paling banyak diekspresikan pada jaringan janin termasuk *Wharton's jelly*. IGF-1 merupakan faktor metabolik dan mitogenik penting yang dibutuhkan dalam pertumbuhan sel, diferensiasi sel, sintesis, dan *remodeling* matriks ekstraseluler. IGF-1 merupakan stimulator dari biosintesis kolagen dan sulfat glikosaminoglikan. Berdasarkan penelitian diketahui bahwa matriks ekstraseluler pada *Wharton's jelly* kelompok preeklampsia mengandung kadar sulfat glikosaminoglikan dan kolagen yang tinggi.<sup>49</sup>

Dalam menjalankan fungsinya IGF-1 akan berikatan dengan *insulin like growth factors binding protein* (IGF-BPs) spesifik. Dengan berikatan pada BPs, waktu paruh IGF-1 akan memanjang, selain itu BPs juga berperan dalam modulasi kerja IGF-1 selama pertumbuhan janin. Dua jenis BPs utama yang ditemukan pada *Whartons's jelly* adalah BP-1 dan BP-3. Preeklampsia berhubungan dengan perubahan kandungan BPs pada *Whartons's jelly* yang disertai dengan penurunan dari konsentrasi IGF-1

pada jaringan. Diketahui bahwa matriks ekstraseluler pada *Wharton's jelly* preeklampsia mengandung kadar sulfat glikosaminoglikan (meliputi heparin dan heparan sulfat) lebih tinggi. Dari penelitian yang lebih lanjut diketahui bahwa heparin dan heparan sulfat mengurangi afinitas BPs terhadap IGF-1. Bankowskie, dkk berasumsi bahwa preeklampsia berkaitan dengan penurunan konsentrasi IGF-1 pada *Wharton's jelly* yang mungkin diakibatkan oleh akumulasi sulfat glikosaminoglikans pada jaringan. Heparin dan heparan sulfat dapat memicu proses disosiasi atau pemisahan kompleks IGF-1-BPs dan meningkatkan aksi IGF-1 bebas pada sel, sehingga berefek pada stimulasi biosintesis kolagen dan glikosaminoglikan. Diketahui bahwa tiap gram *Wharton's jelly* dari kelompok kehamilan normotensi mengandung 350 ng IGF-1, sedangkan pada *Wharton's jelly* dari kelompok preeklampsia kadar IGF-1 lima kali lebih rendah dari kadar kelompok kehamilan normotensi. Hal tersebut terjadi karena IGF-1 bebas memiliki waktu paruh yang lebih pendek, maka konsentrasinya pada *Wharton's jelly* akan menurun.<sup>49</sup>

### **2.3.1.3 Perubahan komponen lipid**

Lipid memegang peranan penting dalam fungsi fisiologis tubuh manusia. Asam lemak merupakan sumber energi bagi sel. Selain itu asam lemak adalah substansi yang diperlukan dalam biosintesis molekul regulator seperti prostaglandin, tromboksan, dan leukotrin. Beberapa jenis lipid merupakan komponen penyusun dari membran sel dan struktur organel sel. Beberapa substansi lipid juga diperlukan untuk produksi *second messenger* (seperti diasilgliserol, inositol-1,4,5-tri-fosfat, dan

*ceramid*) yang berperan dalam transduksi sinyal intraseluler yang diinduksi oleh hormon dan ikatan PGF dengan reseptor pada membran sel. Jumlah lipid per sel pada *Wharton's jelly* lebih tinggi dibandingkan dengan jumlah lipid di bagian lain dari tali pusat. Oleh sebab itu Romanowicz, dkk menjelaskan dalam penelitiannya bahwa lipid memiliki peranan penting dalam regulasi fungsi sel pada *Wharton's jelly*.<sup>25</sup>

*Wharton's jelly* pada kehamilan normotensi mengandung kadar asam lemak bebas yang tinggi, sedangkan jumlah diasilgliserol, triasilgliserol, dan monoasilgliserol tercatat lebih rendah. Selain itu, *Wharton's jelly* pada kehamilan normotensi mengandung jumlah kolesterol ester yang relatif lebih tinggi dibanding dengan kadar kolesterol bebas. Preeklampsia terkait dengan perubahan yang besar dari proporsi berbagai jenis fraksi lipid. Tercatat pada kelompok preeklampsia terjadi penurunan tiga kali lipat kadar kolesterol ester. Penurunan jumlah asam lemak bebas dapat mengganggu proses metabolisme energi pada *Wharton's jelly*. Perubahan komponen lipid pada *Wharton's jelly* dapat berdampak pada gangguan regulasi berbagai fungsi sel, termasuk produksi berlebihan dari sulfat glikosaminoglikan atau penurunan produksi enzim, yang kemudian berpengaruh pada penurunan degradasi matriks ekstraseluler.<sup>25</sup>

