

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Preeklampsia**

##### **2.1.1 Definisi preeklampsia**

Preeklampsia adalah kumpulan gejala yang timbul pada ibu hamil, bersalin dan dalam masa nifas yang terdiri: hipertensi, proteinuria dengan atau tanpa edema. Dimana sebelum kehamilan tidak menunjukkan adanya tanda kelainan vaskular atau hipertensi. Gejala – gejala ini muncul setelah minggu ke 20 kehamilan dan paling lambat hingga minggu ke 4 - 6 setelah persalinan. Preeklampsia dapat berhubungan dengan kejang (eklampsia) dan kegagalan berbagai organ pada ibu, sementara komplikasi pada janin meliputi ablasio plasenta, lahir prematur, berat badan lahir rendah atau kematian janin intra uterus.<sup>11-13</sup>

Menurut Pangemanan definisi klasik preeklampsia meliputi gejala berikut: onset baru hipertensi (tekanan darah yang menetap  $\geq 140/90$  mmHg pada wanita yang sebelumnya normotensi), onset baru proteinuria (didefinisikan sebagai kadar protein dalam urin  $> 300$  mg/24 jam atau  $\geq +1$  pada urinalisis bersih tanpa infeksi traktus urinarius).<sup>14</sup>

Preeklampsia dapat diklasifikasikan menjadi preeklampsia ringan dan berat. Preeklampsia yang tidak ditangani segera dapat menjadi eklampsia. Ketiganya

dibedakan berdasarkan gejala klinik yang terdapat pada pasien. Preeklampsia ringan adalah suatu sindrom spesifik kehamilan dengan menurunnya perfusi organ yang berakibat terjadinya vasospasme pembuluh darah dan aktivitas endotel. Ditandai dengan gejala – gejala berikut: <sup>4,15</sup>

- 1) Tekanan darah sistolik  $\geq 140$  dan diastolik  $\geq 90$  mmHg setelah usia kehamilan 20 minggu yang diperoleh dengan sekurang-kurangnya dua kali pengukuran dengan selang waktu 6 jam,
- 2) Eksresi protein dalam urin  $\geq 300$  mg/ 24 jam atau  $\geq +1$  dipstik, rasio protein : kreatinin  $\geq 30$  mg/mmol.

Diakatakan preeklampsia berat jika didapatkan satu atau lebih gejala – gejala berikut: <sup>15</sup>

- 1) Tekanan darah sistolik  $\geq 160$  mmHg dan diastolik  $\geq 110$  mmHg,
- 2) Proteniuria  $\geq 5$ g/24 jam atau  $\geq +2$  dipstik,
- 3) Terdapat keterlibatan organ lain:
  - a. Hematologi: trombotopenia ( $<100.000$ /ul), hemolisis mikroangiopati
  - b. Hepar: peningkatan SGOT dan SGPT, nyeri epigastrik atau kuadran kanan atas
  - c. Neurologis: sakit kepala persisten, skotoma penglihatan
  - d. Janin: pertumbuhan janin terhambat, oligohidramnion
  - e. Paru: edema paru dan/atau gagal jantung kongestif
  - f. Ginjal: oliguria ( $\leq 500$  ml/24 jam), kreatinin  $\geq 1,2$  mg/dL

Preeklampsia berat dapat diklasifikasikan menjadi preeklampsia berat tanpa *impending eclampsia* dan preeklampsia berat dengan *impending eclampsia*. Disebut preeklampsia berat dengan *impending eclampsia* jika terdapat gejala – gejala subjektif berupa nyeri kepala hebat, gangguan visus, muntah – muntah, nyeri epigastrium dan kenaikan progresif tekanan darah.<sup>4</sup>

### 2.1.2 Faktor predisposisi preeklampsia

Keadaan – keadaan berikut ini dapat meningkatkan resiko terjadinya preeklampsia: <sup>12</sup>

- 1) nulipara (3:1)
- 2) umur > 40 tahun (3:1)
- 3) ras kulit hitam (1.5:1)
- 4) riwayat keluarga (5:1)
- 5) penyakit ginjal kronik (20:1)
- 6) hipertensi kronik (10:1)
- 7) sindrom antifosfolipid (10:1)
- 8) diabetes melitus (2:1)
- 9) kehamilan kembar (4:1)
- 10) masa indeks tubuh yang tinggi (3:1)
- 11) gen angiotensinogen homozigot t235 (20:1)
- 12) angiotensinogen heterozigot t235 (4:1)

Selain faktor – faktor resiko diatas, terdapat juga beberapa faktor resiko tambahan. Faktor – faktro resiko ini dapat menyebabkan keadaan plasenta yang

kurang baik atau meningkatkan masa plasenta dan menurunkan perfusi plasenta.

Berikut adalah faktor resiko tambahan lainnya: <sup>12</sup>

- 1) mola hidatidosa
- 2) trombofilia
- 3) donor oosit
- 4) infeksi traktus urinarius
- 5) kelainan kolagen vaskuler
- 6) penyakit periodontal
- 7) defisiensi vitamin D

### **2.1.3 Etiologi preeklampsia**

Sampai saat ini etiologi preeklampsia belum diketahui dengan pasti. Terdapat beberapa teori mengenai etiologi preeklampsia sehingga preeklampsia dikenal juga dengan *the disease of theories*.<sup>16</sup> Dalam penelitiannya, Estensen mengatakan preeklampsia merupakan hasil akhir dari interaksi antara faktor maternal dan trofoblas.<sup>4,17</sup>

Terdapat beberapa hipotesis mengenai etiologi preeklampsia antara lain: <sup>18</sup>

- 1) Implantasi plasenta dengan invasi trofoblas abnormal pada arteri spiralis
- 2) Kegagalan adaptasi imunologi antara maternal, plasenta dan jaringan fetus
- 3) Maladaptasi sistem kardiovaskuler atau perubahan-perubahan inflamasi dari kehamilan normal.

#### 2.1.4 Patogenesis preeklampsia

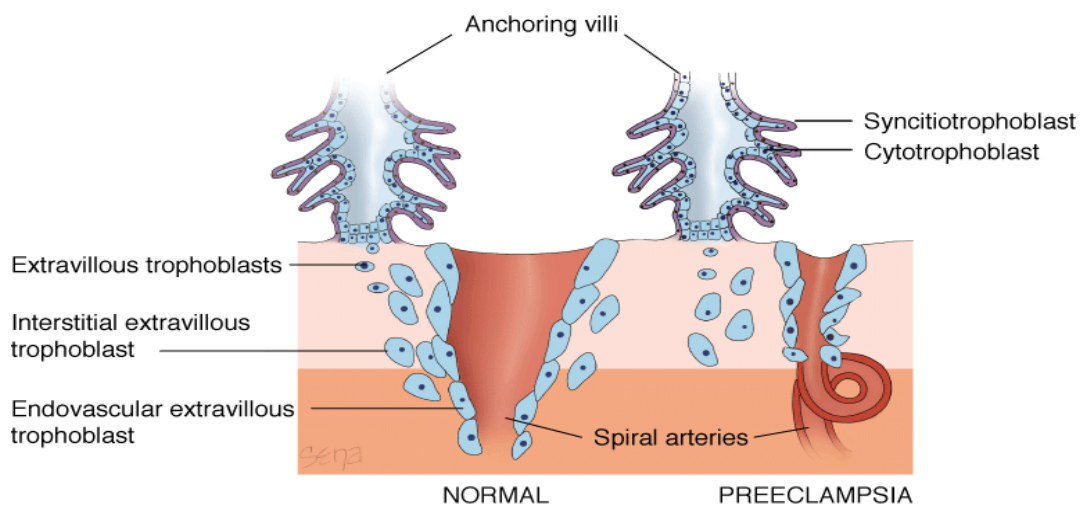
Etiologi preeklampsia yang multifaktorial menyebabkan patogenesis preeklampsia masih belum diketahui dengan pasti. Banyak penelitian yang mempelajari terus mengenai patogenesis preeklampsia. Penelitian dari Myatt L menyatakan bahwa plasenta merupakan organ yang berperan penting dalam induksi terjadinya preeklampsia.<sup>16</sup> Berikut penjelasan mengenai patogenesis preeklampsia yang disebabkan kelainan vaskularisasi pada plasenta.

Pada kehamilan normal plasenta dan uterus mendapat aliran darah dari arteri uterina dan arteri ovarika. Kedua arteri ini menembus miometrium berupa arteri arkuata yang selanjutnya bercabang menjadi arteri radialis. Arteri radialis menembus endometrium menjadi arteri basalis memberi cabang sebagai arteri spiralis.<sup>4</sup>

Trofoblas menginvasi lapisan otot arteri spiralis sehingga lapisan otot arteri spiralis mengalami degenerasi dan menyebabkan dilatasi arteri spiralis. Trofoblas juga menginvasi jaringan sekitar arteri spiralis untuk mempermudah distensi dan dilatasi dari arteri spiralis. Proses ini disebut dengan remodeling arteri spiralis. Tujuan dari remodeling arteri spiralis ialah untuk meningkatkan aliran darah pada daerah uteroplacenta dan dapat memenuhi kebutuhan nutrisi janin.<sup>4</sup>

Pada preeklampsia invasi trofoblas tidak berjalan sempurna. Invasi trofoblas pada preeklampsia sangat dangkal, hanya pembuluh darah desidua yang dilapisi trofoblas endovaskuler. Trofoblas tidak mencapai pembuluh darah pada miometrium, sehingga arteriola di miometrium tidak kehilangan lapisan endotel

dan jaringan muskuloelastis maka arteri spiralis tidak mengalami distensi dan vasodilatasi. Hal ini menyebabkan diameter arteri spiralis pada preeklampsia hanya setengah dari pembuluh darah plasenta normal. Seperti yang dapat dilihat pada gambar 1. Akibat dari kegagalan proses ini maka terjadi penurunan aliran darah pada aliran uteroplasenta yang menyebabkan hipoksi dan iskemik plasenta.<sup>4, 19</sup>



Source: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY: *Williams Obstetrics, 23rd Edition*: <http://www.accessmedicine.com>  
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

**Gambar 1.** Remodeling arteri spiralis kehamilan normal dan preeklampsia.<sup>19</sup>

Pada keadaan iskemik dan hipoksia plasenta menghasilkan oksidan. Salah satu oksidan penting yang dihasilkan plasenta yang iskemik adalah radikal hidroksil yang sangat toksis terhadap membran sel endotel pembuluh darah. Radikal hidroksil merubah asam lemak tidak jenuh menjadi peroksida lemak. Peroksida lemak ini dapat merusak membran sel, nukleus dan protein sel endotel. Membran endotel yang rusak dapat terus berlanjut hingga mengakibatkan kerusakan seluruh struktur endotel hingga mengakibatkan disfungsi endotel.<sup>4</sup>

Disfungsi endotel menyebabkan beberapa akibat pada pembuluh darah. Pertama, terdapat gangguan metabolisme prostaglandin yang merupakan suatu

vasodilatator kuat. Kedua, terjadinya agregasi sel trombosit pada daerah endotel yang mengalami kerusakan dan memproduksi tromboksan, dimana tromboksan merupakan suatu vasokonstriktor. Dalam keadaan normal jumlah prostaglandin lebih besar dibandingkan dengan tromboksan. Tapi pada preeklampsia terjadi sebaliknya sehingga terjadi kehilangan refrakter pembuluh darah terhadap vasopressor. Akibatnya pembuluh darah menjadi lebih peka terhadap vasopressor yang mengakibatkan terjadi kenaikan tekanan darah.<sup>4</sup>

Disfungsi endotel berdampak pada peningkatan permeabilitas kapiler, peningkatan vasokonstriktor dan penurunan nitrat oksida (NO) sebagai vasodilatator, serta peningkatan faktor koagulasi. Pada penelitian Rahajuningsih dkk menyatakan ditemukannya peningkatan kadar *vascular cell adhesion molecule-1* (sVCAM-1), *factor von Willebrand* (vWF) dan fibrin monomer pada semua ibu preeklampsia. sVCAM-1 adalah ekspresi adhesi pada permukaan endotel sehingga jika terjadi peningkatan maka artinya terdapat peningkatan adhesi pada endotel penderita preeklampsia. vWF adalah faktor pembekuan yang berfungsi dalam proses adhesi trombosit dan sebagai pembawa faktor VIII. Fibrin monomer merupakan suatu penanda dari proses koagulasi. Pada keadaan disfungsi endotel permukaan non trombogenik berubah menjadi trombogenik, sehingga terjadi aktivasi koagulasi yang dapat diperiksa dari kadar fibrin monomer.<sup>4,20</sup>

Selama proses kehamilan plasenta melepaskan debris trofoblas sebagai sisa – sisa proses apoptosis dan nekrosis trofoblas akibat dari reaksi stress oksidatif. Debris trofoblas ini dianggap sebagai bahan asing oleh tubuh dan merangsang

timbulnya respon inflamasi. Pada kehamilan normal jumlah debris trofoblas dalam batas normal dan reaksi inflamasi yang dihasilkan juga masih dalam batas normal.<sup>4</sup>

Peningkatan stress oksidatif pada preeklampsia menyebabkan peningkatan apoptosis dan nekrosis trofoblas, ini berdampak pada peningkatan jumlah debris trofoblas yang dihasilkan. Dengan meningkatnya debris trofoblas maka meningkat pula proses inflamasi yang terjadi. Respon inflamasi ini mengaktivasi sel endotel dan sel – sel makrofag atau granulosit sehingga terjadi reaksi inflamasi yang menimbulkan gejala – gejala preeklampsia pada ibu.<sup>4</sup>

Penelitian Redman menyatakan peningkatan debris trofoblas ini mengakibatkan aktivitas leukosit yang sangat tinggi pada sirkulasi ibu. peningkatan leukosit yang tinggi memicu terjadinya disfungsi endotel, penjelasan ini berkaitan dengan teori intoleransi imunologik yang telah dijelaskan diatas.<sup>4</sup>

## **2.2 Plasenta, tali pusat dan sirkulasi fetoplasenta**

### **2.2.1 Plasenta**

#### **2.2.1.1 Morfologi plasenta**

Plasenta berbentuk bundar seperti cakram dengan diameter 15 – 20 cm dengan ketebalan kurang lebih 3 cm. Plasenta memiliki berat rata – rata sebesar 500 gram. Plasenta terbentuk sempurna pada umur kehamilan < 16 minggu. Letak plasenta umumnya di depan atau di belakang dinding uterus yang mengarah ke fundus uteri.<sup>21,22</sup>



Plasenta memiliki dua komponen, bagian ibu dan bagian janin. Pada bagian ibu plasenta dibentuk oleh desidua basalis dan dibatasi oleh lempeng desidua. Pada bagian janin plasenta disusun oleh korion frondosum dan dibatasi oleh lempeng korion. Diantara lempeng korion dan desidua terdapat ruang antarvillus yang tersisi oleh darah ibu. Selama bulan keempat dan kelima kehamilan desidua membentuk sejumlah septum desidua yang menonjol ke ruang antarvillus tetapi tidak mencapai lempeng korion. Septum ini berasal dari jaringan ibu tetapi permukaannya dilapisi oleh selapis sel sinsitium, hal ini menyebabkan darah ibu di ruang intervillus tidak tercampur dengan darah dari janin.<sup>22</sup>

Plasenta adalah organ penghubung antara ibu dan janin. Plasenta memiliki fungsi sebagai organ tempat pertukaran nutrisi dan gas antara ibu dan janin, sebagai penghasil hormon, dan sebagai penyalur imunologi.<sup>22</sup>

### **2.2.1.2 Plasenta pada preeklampsia**

Pada preeklampsia, adanya disfungsi endotel seperti stenosis dan oklusi arteri spiralis menyebabkan penurunan aliran darah pada ruang intervilli mengakibatkan perubahan patologi pada plasenta. Perubahan – perubahan yang terjadi pada plasenta diantaranya adalah infark, hematoma dan apoptosis trofoblas, proliferasi sel – sel trofoblas, sinsitium knot, penebalan membran basalis trofoblas, nekrosis fibrinoid, aterosklerosis akut, pengurangan jumlah vaskuler dan penebalan dinding arteri serta fibrosis villi korionales. Infark plasenta secara mikroskopik terlihat dengan gambaran hilangnya daerah intervilli dan pada tahap lanjut terlihat nukleus dari sinsitotrofoblast sudah tidak tampak lagi. Hematoma mudah terjadi pada

plasenta karena adanya kelainan pada dinding arteri spiralis dan tingginya tekanan darah pada arteria spiralis.<sup>6,23</sup>

## **2.2.2 Tali pusat**

### **2.2.2.1 Morfologi tali pusat**

Tali pusat membentang dari janin ke plasenta sisi janin dengan panjang rata – rata sebesar 55-65 cm dan diameter 1–2 cm. Aliran darah pada tali pusat kurang lebih 400 ml per menit membantu tali pusat mempertahankan agar relatif lurus dan tidak terbelit saat janin bergerak – gerak.<sup>24</sup>

Tali pusat memiliki struktur seperti tabung yang sempit yang menghubungkan fetus dengan umbilikus. Tali pusat terbentuk sejak usia kehamilan 5 minggu dan terus memanjang hingga kehamilan 28 minggu. Bagian luar tali pusat dilapisi oleh lapisan amnion yang juga menutupi plasenta sisi fetus. Tali pusat mengandung 2 arteri umbilikalisis dan 1 vena umbilikalisis yang di kelilingi oleh jeli Wharton.<sup>25,26</sup>

Jeli Wharton merupakan penyusun terbesar dari tali pusat. Kandungan pada jeli Wharton terdiri atas gelatinosa turunan mesoderm yang mengandung sedikit sel (fibroblast dan makrofag) dan sebagian besar matriks ekstraseluler yakni kolagen, asam hialuronat, dan glikosaminoglikan/ proteoglikan. Jeli Wharton merupakan jaringan yang berperan dalam pertukaran cairan amnion dengan pembuluh darah umbilikalisis. Selain itu jeli Wharton juga berfungsi untuk melindungi pembuluh darah tali pusat dari tarikan, regangan, lipatan, putaran dan tekanan sehingga aliran darah dapat tetap berjalan lancar meski terjadi perubahan posisi fetus dan kontraksi rahim agar sirkulasi fetoplasenta tetap berjalan dengan baik.<sup>25-27</sup>

### **2.2.2.2 Tali pusat pada preeklampsia**

Selain plasenta perubahan patologis karena preeklampsia juga terjadi pada tali pusat. Pembuluh darah umbilikalisis tidak memiliki vasa vasorum yang memberikan suplai oksigen pada pembuluh darah. Hal ini menyebabkan pembuluh darah tali pusat rentan terhadap perubahan sirkulasi plasenta seperti yang terjadi pada preeklampsia. Penelitian Barnwal dkk menyatakan tali pusat dari ibu dengan preeklampsia dalam kondisi hipoplastik, arteri umbilikalisis tampak kontraksi dan dindingnya tampak menebal, sebaliknya dinding vena umbilikalisis tampak menipis. Disamping itu juga terjadi penipisan dan pematatan pada jeli Wharton. Adanya perubahan jeli Wharton ini menyebabkan perubahan tali pusat secara makroskopis dan mengganggu fungsi mekanik tali umbilikalisis.<sup>23, 28</sup>

Selain pada keadaan preeklampsia perubahan patologis umbilikalisis juga dapat terjadi pada beberapa penyakit pada proses kehamilan dan proses melahirkan. Penyakit selama kehamilan yang dapat mengakibatkan perubahan plasenta diantaranya adalah diabetes militus, bayi berat lahir rendah, kematian janin. Sedangkan penyakit pada proses persalinan yang juga mempengaruhi perubahan tali pusat antara lain gawat janin, mekonium pada amnion, gangguan irama jantung.<sup>29</sup>

### **2.2.3 Sirkulasi uteroplasenta dan fetoplasenta**

Pelasenta merupakan organ pembuluh darah yang unik karena mendapat aliran darah dari ibu (uteroplasenta) dan dari janin (fetoplasenta). Sirkulasi uteroplasenta dimulai dengan aliran darah ibu melalui arteri spiralisis menuju ke ruang intervillous

terminal. Disini pembuluh arteri ibu mengalirkan darah kaya oksigen dan nutrisi ke arteri endometrium. Kemudian aliran darah dari vena uterus yang rendah oksigen dan mengandung sisa metabolisme janin kembali ke sirkulasi ibu dan dieksresikan bersama hasil sisa metabolisme ibu. Aliran darah uteroplasenta didorong oleh tekanan arteri ibu karena rendahnya resistensi pembuluh darah pada sirkulasi uteroplasenta. Kecepatan aliran darah ibu ke plasenta adalah sekitar 600 - 700 ml/menit.<sup>30</sup>

Sirkulasi fetoplasenta dihubungkan oleh tali pusat dari janin ke plasenta. Tali pusat tidak langsung terhubung ke sistem perdarahan ibu tapi melalui plasenta yang kemudian terjadi pertukaran oksigen dan nutrisi antara ibu dan janin di ruang intervilli. Arteri umbilikal membawa darah rendah oksigen dan hasil sisa metabolisme janin ke plasenta. Penurunan aliran darah dari umbilikus akan berpengaruh buruk pada janin. Vena umbilikal berfungsi membawa darah kaya oksigen dan nutrisi dari plasenta ke janin. Pada kehamilan 24 – 29 minggu pada tali pusat normal rata – rata aliran darah vena yang diukur dengan USG Doppler adalah sebesar  $443 \pm 92$  ml/menit.<sup>30</sup>

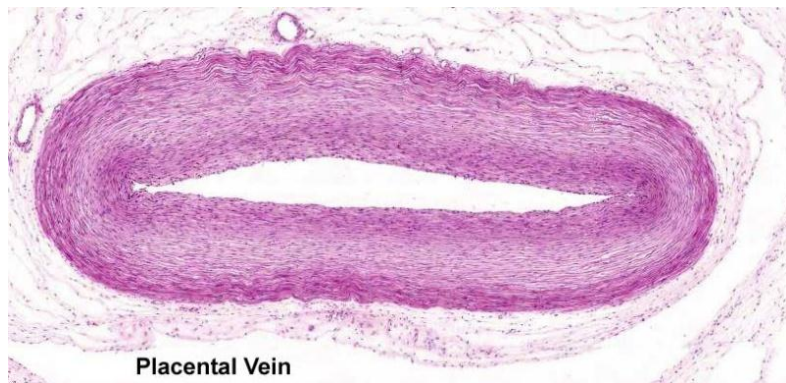
Pembuluh darah tali pusat sensitif terhadap berbagai vasoaktivator seperti serotonin, angiotensin II dan oksitosin. Pembuluh darah umbilikus juga memproduksi prostaglandin sebagai vasodilator dan prostasiklin sebagai inhibitor agresi platelet. Pada suatu penelitian menyatakan bahwa vena umbilikal menghasilkan prostaglandin lebih tinggi dari arteri umbilikal.<sup>30</sup>

Pada keadaan preeklampsia dimana proses remodeling arteri menjadi tidak sempurna sehingga terjadi disfungsi endotel pembuluh darah pada sirkulasi uteroplasenta. Akibatnya terjadi penurunan aliran darah pada sistem sirkulasi uteroplasenta. Penurunan aliran darah ini mengakibatkan pembuluh darah tali pusat melakukan usaha mempertahankan hemodinamiknya. Akan tetapi jika penurunan aliran darah terus berlanjut dapat berakibat perubahan morfologi dari pembuluh darah tali pusat.

## **2.3 Vena Umbilikalis**

### **2.3.1 Histologi vena umbilikalis**

Vena umbilikalis pada potongan melintang tampak bulat tidak teratur, memiliki gambaran lumen yang berbentuk sirkuler atau segitiga. Sama seperti arteri, vena juga memiliki tiga tunika, terdiri dari tunika intima, tunika media dan tunika adventitia. Tunika intima terdiri dari endotel dan stratum subendotel. Lapisan subendotel mengandung jaringan ikat yang lebih tebal. Tunika media disusun oleh otot polos bercampur dengan serat jaringan ikat. Tunika adventitia adalah lapisan paling tebal dan paling berkembang terdiri dari jaringan ikat longgar dan serabut – serabut elastis dan kolagen.<sup>31</sup> Pembuluh darah vena sebagian besar terdiri atas jaringan ikat kolagen dengan serabut otot dan jaringan elastis yang berjumlah lebih sedikit dari arteri. Lapisan intima, subintima dan muskularis vena umbilikalis lebih tipis jika dibandingkan dengan arteri umbilikalis.<sup>31,32</sup>



**Gambar 2.** Gambaran histologi vena umbilikal normal. <sup>26</sup>

### **2.3.2 Perubahan vena umbilikal**

#### **2.3.2.1 Perubahan kandungan kolagen dan elastis**

Penelitian Romanowicz dkk menjelaskan terjadi perubahan dalam kandungan kolagen vena umbilikal preeklampsia. Pada keadaan normal vena umbilikal didominasi oleh kolagen tipe I dan tipe III. Tapi pada preeklampsia terjadi penurunan kolagen tipe I dan peningkatan kolagen tipe III.<sup>8</sup>

Penurunan kolagen ini didukung oleh Galewska dkk, dalam penelitiannya dijelaskan bahwa terjadi penurunan enzim prolidase pada vena umbilikal preeklampsia. Penurunan enzim ini menunjukkan terjadi penurunan biosintesis dari kolagen. Prolidase memiliki fungsi untuk mendaur ulang prolin untuk digunakan kembali dalam biosintesis kolagen, mengatur proses penggantian kolagen dan sebagai faktor yang membatasi kecepatan regulasi kolagen.<sup>7</sup>

Ilie dkk menjabarkan bahwa pada tali pusat yang preeklampsia mengalami perubahan secara histologis. Ditemukan adanya penurunan kolagen dan serabut elastis pada vena umbilikal. Perubahan ini terjadi sebagai akibat hipoksemia

karena preeklampsia. Pada awal hipoksemia pembuluh darah akan vasokonstriksi untuk menjaga hemodinamiknya tapi jika hipoksemia terus berlanjut maka akan terjadi perubahan morfologi pada pembuluh darah tersebut.<sup>33</sup>

### **2.3.2.2 Perubahan proteoglikan**

Penelitian Gogiel dkk menjelaskan terjadinya perubahan struktur kimiawi pada vena umbilikalis. Proteoglikan adalah salah satu protein penyusun pembuluh darah. Proteoglikan yang terbanyak pada pembuluh darah adalah decorin, biglycan dan versican. Decorin berperan dalam mengatur diameter dan menghambat proliferasi sel. Biglycan mempengaruhi migrasi sel endotel. Versican berguna untuk proliferasi sel serta mengganggu adhesi sel. Pada penelitian ini ditemukan pada ibu preeklampsia terjadi peningkatan decorin dan biglycan sebesar 70% dan versican sebesar 60% jika dibandingkan dengan ibu normotensi.<sup>34</sup>

### **2.3.3 Patologi anatomi vena umbilikalis**

Mengenai patologi anatomi, terdapat dua pendapat yang berbeda mengenai perubahan yang terjadi pada dinding dan lumen pembuluh darah vena umbilikalis.

Penelitian A. Koech dkk menjelaskan bahwa terjadi peningkatan ketebalan dinding pembuluh darah vena, terutama tunika intima dan tunika media. Pada tunika media terdapat gambaran otot yang menebal dan trabekula yang meningkat serta septa jaringan ikat yang menonjol. Pada tunika intima terdapat gambaran peningkatan kolagen. Peningkatan jumlah otot polos, peningkatan kolagen dan penurunan serabut elastis mengakibatkan perubahan sifat mekanik vena

umbilikalis. Terjadi penurunan kekakuan vena umbilikalis dan penurunan resistensi terhadap aliran darah. Perubahan ini terjadi diduga sebagai respon perubahan hemodinamik vena umbilikalis pada preeklampsia.<sup>10</sup>

Selain perubahan diatas juga terjadi peningkatan dari lamina elastis subintima lamina elastis subintima berperan dalam menjaga keutuhan pembuluh darah, penebalan lamina elastis subintima merupakan upaya mempertahankan keutuhan pembuluh darah dari hipoksia dengan usaha mempertahankan tekanan darah vena umbilikalis. Perubahan patologi anatomi ini makin jelas terlihat di sisi fetus, karena pada sisi fetus ini terjadi peningkatan usaha pengaturan tekanan intralumen agar darah tetap dapat mengalir ke janin.<sup>10</sup>

Berbeda dengan penelitian sebelumnya, penelitian terbaru dari Barnwal dkk menyatakan bahwa vena umbilikalis mengalami penurunan ketebalan dinding pembuluh darah dan tidak terjadi perubahan signifikan pada lumen. Keadaan ini menyebabkan rasio dinding: lumen pada vena umbilikalis mengalami peningkatan. Perubahan dinding dan lumen pembuluh darah umbilikus ini dapat dihubungkan dengan peningkatan respon pembuluh darah umbilikus terhadap mediator – mediator seperti serotonin, angiotensin, prostaglandin dan oksitosin pada 2 minggu akhir kehamilan.<sup>5</sup>

Total luas vena umbilikalis meningkat, dimana lumen vena mengalami perluasan tetapi terjadi penurunan ketebalan dinding vena umbilikalis. Perubahan ini dikaitkan adanya hipoplasia dan vasokonstriksi. Dinyatakan pula bahwa pada



vena umbilikalisis preeklampsia terjadi pemisahan antara lapisan endotel dengan lamina elastik interna.<sup>5</sup>

#### **2.4 Faktor - faktor yang mempengaruhi perubahan tali pusat**

##### **1. Oligohidromnion yang disebabkan oleh ketuban pecah dini**

Ketuban pecah dini adalah keadaan pecahnya ketuban sebelum proses persalinan, hal ini disebabkan karena berkurangnya kekuatan membrane atau meningkatnya tekanan intra uterin atau oleh kedua faktor tersebut. Ketuban pecah dini dapat menyebabkan banyak komplikasi, salah satunya adalah hipoksia dan asfiksia pada janin. Pada ketuban pecah dini menyebabkan adanya oligohidromnion yang menekan tali pusat sehingga terjadi asfiksia dan hipoksia pada janin.<sup>4</sup>

##### **2. Hamil dengan penyulit penyakit lain**

###### **a. 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 volume 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>35</sup>

b. Penyakit hati

Salah satu penyakit hati yang mengalami perubahan hemodinamik sistemik adalah sirosis hati. Karakteristik utama yang dapat ditemukan pada pasien sirosis adalah peningkatan *cardiac output*, komplians arteri yang tinggi serta aktivasi sekunder dari system *counteregulatory* (system saraf simpatis, renin-angiotensin-aldosterone-pelepasan vasopressin).<sup>36</sup>

c. 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>37</sup>

d. Penyakit 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>38</sup>

e. Anemia

Anemia dalam kehamilan adalah kondisi ibu dengan kadar hemoglobin di bawah 11 gr% pada trimester I dan III atau kadar hemoglobin < 10,5 gr% pada trimester II.<sup>39</sup>

Anemia merupakan salah satu faktor resiko terjadinya pertumbuhan plasenta yang tidak proporsional. Karena pada keadaan anemia akan terjadi gangguan penyaluran oksigen dan zat makanan dari plasenta ke janin. 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>40,41</sup>

f. Terdapat tanda infeksi sistemik dari data klinis dan laboratorium

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 dan janin. Infeksi ibu bisa menyebar secara transpl asenta, 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 transpl asenta, yang akan mengakibatkan gangguan kongenital pada janin seperti IUGR, kalsifikasi intrakranial, dan lain sebagainya.<sup>42, 43</sup>

Infeksi malaria akan memicu kerusakan sel darah merah, yang kemudian akan menurunkan kapasitas transport oksigen ke seluruh tubuh ibu dan janin.<sup>43</sup> Infeksi lain seperti penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) akan menurunkan asupan oksigen, yang akan mengakibatkan terjadinya hipoksia preplasental.

### 3. Sindrom HELLP

Pada 10 % pasien dengan preeklampsia berat dan eklampsia menunjukkan terjadinya HELLP syndrome yang ditandai dengan adanya anemia hemolitik, peningkatan enzim hati dan jumlah platelet rendah. Sindrom biasanya terjadi tidak jauh dengan waktu kelahiran (sekitar 31 minggu kehamilan) dengan atau tanpa terjadi peningkatan tekanan darah. Kebanyakan abnormalitas hematologik kembali ke normal dalam dua hingga tiga hari setelah kelahiran tetapi trombositopenia bisa menetap selama seminggu

4. Eklampsia
5. Riwayat merokok

Merokok menyebabkan peningkatan paparan karbon monoksida (CO) yang terus menerus selama ibu hamil. Karbon monoksida (CO) dapat diikat didalam 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>44</sup>