

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Preeklampsia

2.1.1 Definisi preeklampsia

Preeklampsia merupakan kondisi spesifik pada kehamilan yang ditandai dengan adanya disfungsi plasenta dan respon maternal terhadap adanya inflamasi sistemik dengan aktivasi endotel dan koagulasi. Diagnosis preeklampsia ditegakkan berdasarkan adanya hipertensi dan proteinuria pada usia kehamilan di atas 20 minggu. Hipertensi adalah tekanan sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg. Penegakan diagnosis hipertensi dilakukan dengan dua kali pemeriksaan berjarak 4-6 jam pada wanita yang sebelumnya normotensi. Kriteria proteinuria bila terdapat protein dalam urin dengan kadar ≥ 300 mg dalam 24 jam, bila terdapat protein dalam urin dengan kadar ≥ 300 mg per liter, atau dengan pemeriksaan kualitatif $\geq + 1$ pada pengambilan urin sewaktu.⁷

Kriteria gejala preeklampsia berat yang diadopsi dari *Hypertension in Pregnancy, American Journal Obstetric and Gynecology 2013* dapat ditegakkan bila ditemukan salah satu tanda-tanda di bawah ini:¹⁸

- a. Tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg pada dua kali pemeriksaan

- b. Trombositopeni kurang dari 100.000/ μ L
- c. Gangguan fungsi hati seperti yang ditunjukkan oleh konsentrasi darah abnormal hati yang meningkat (lebih dari 2 kali nilai batas normal), nyeri quadran kanan atas epigastrium atau nyeri epigastrium yang tidak mengalami perbaikan dengan pengobatan.
- d. Insufisiensi renal yang progresif (konsentrasi kreatinin serum lebih dari 1,1 mg/dL atau peningkatan kreatinin serum tanpa disertai penyakit ginjal.
- e. Edema pulmonum
- f. Tanda-tanda awal gangguan cerebral dan penglihatan.

Diagnosis preeklampsia berat ditegakkan bila ditemukan keadaan hipertensi berat/ hipertensi urgensi (TD \geq 160/110) dengan proteinuria berat (\geq 5g/hari atau tes urin dipstick \geq positif 2), atau disertai dengan keterlibatan organ lain.¹⁹

Tabel 2. Kriteria diagnosis preeklampsia.²⁰

Kriteria minimal preeklampsia

- TD > 140/90 mmHg setelah kehamilan 20 minggu
- Ekskresi protein dalam urin > 300 mg/24 jam atau > +1 dipstik, rasio protein:kreatinin > 30 mg/mmol

Kriteria preeklampsia berat (preeklampsia dengan minimal satu gejala di bawah ini):

- TD > 160/110 mmHg
 - Proteinuria > 5 g/24 jam atau > +2 dipstik
 - Ada keterlibatan organ lain:
 - Hematologi: trombositopenia (<100.000/ul), hemolisis mikroangiopati
 - Hepar: peningkatan SGOT dan SGPT, nyeri epigastrik atau kuadran kanan atas
 - Neurologis: sakit kepala persisten, skotoma penglihatan
 - Janin: pertumbuhan janin terhambat, oligohidramnion
 - Paru: edema paru dan/atau gagal jantung kongestif
 - Ginjal: oliguria (\leq 500 ml/24 jam), kreatinin \geq 1,2 mg/Dl
-

2.1.2 Faktor predisposisi

Sejumlah faktor predisposisi berkaitan dengan peningkatan angka kejadian preeklampsia.

Tabel 3. Faktor Predisposisi Preeklampsia²¹

Faktor Risiko Kronis	Faktor Risiko Terkait Kehamilan
a. Faktor pasangan <ul style="list-style-type: none"> • Nulliparitas / primiparitas / kehamilan usia muda • Paparan sperma tertentu, inseminasi dari donor, donor oosit • Seks oral (menurunkan) • Pasangan yang sebelumnya mempunyai pasangan yang mengalami preeklampsia 	<ul style="list-style-type: none"> • Kehamilan ganda • Kelainan kongenital • Hydrops fetalis • Kelainan kromosom (trisomy 13, triploidy) • Mola hidatidosa • Infeksi traktus urinarius
b. Bukan faktor pasangan <ul style="list-style-type: none"> • Riwayat preeklampsia sebelumnya • Usia, jarak antar kehamilan 	

Tabel 3. Faktor Predisposisi Preeklampsia (lanjutan)

Faktor Risiko Kronis	Faktor Risiko Terkait Kehamilan
<ul style="list-style-type: none"> • Riwayat keluarga 	
<ul style="list-style-type: none"> • Ras kulit hitam 	
c. Adanya kelainan dasar khusus	
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensi kronik, penyakit ginjal 	
<ul style="list-style-type: none"> • Obesitas, resistensi insulin, berat lahir 	
rendah	
<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes gestasional & diabetes tipe I 	
<ul style="list-style-type: none"> • Aktivasi inhibitor protein kinase C 	
<ul style="list-style-type: none"> • Defisiensi protein S 	
<ul style="list-style-type: none"> • Antibodi antifosfolipid 	
<ul style="list-style-type: none"> • Hiperhomosisteinemia 	
d. Faktor eksogen	
<ul style="list-style-type: none"> • Merokok (menurunkan) 	
<ul style="list-style-type: none"> • Stress, tekanan psikososial terkait pekerjaan 	
<ul style="list-style-type: none"> • Paparan dietilstilbestrol 	

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

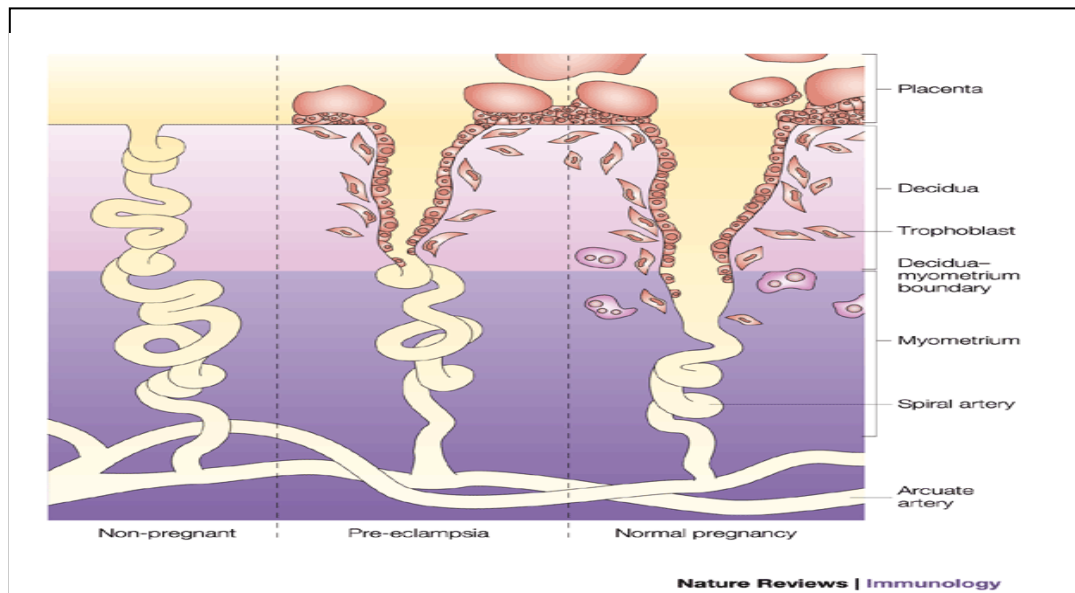
2.1.3 Etiologi preeklampsia

Meskipun angka prevalensi dan morbiditas preeklampsia cukup tinggi, sampai saat ini belum didapat teori komprehensif ataupun faktor yang bertanggung jawab atas patofisiologi preeklampsia, sehingga preeklampsia masih disebut sebagai "*the disease of theories*".⁸ Terdapat bukti yang kuat yang menghubungkan keseluruhan teori etiologi preeklampsia, yakni tidak sempurnanya invasi sitotrofoblas dengan perubahan bentuk pada arteri spiral uteri, yang dapat meningkatkan resiko resistensi pada aliran arteri umbilikalis.

Penelitian tentang preeklampsia telah dimulai sejak 2200 SM. Beberapa teori yang diusulkan untuk menjelaskan penyebabnya. Dari yang sebelumnya diduga bahwa preeklampsia merupakan "satu penyakit," ternyata dalam perkembangannya preeklampsia diketahui sebagai kumpulan faktor-faktor yang melibatkan faktor maternal, plasenta, dan janin.^{7, 13}

Beberapa faktor yang berperan antara lain :

- 1) Implantasi plasenta dengan invasi trofoblas yang abnormal ke dalam pembuluh darah uterus
- 2) Maladaptasi imunologi antara maternal, paternal (plasenta), dan jaringan fetus
- 3) Maladaptasi maternal terhadap perubahan kardiovaskular atau inflamasi pada kehamilan normal.



Gambar 1. Invasi trofoblas pada kehamilan normal dan preeklampsia⁷

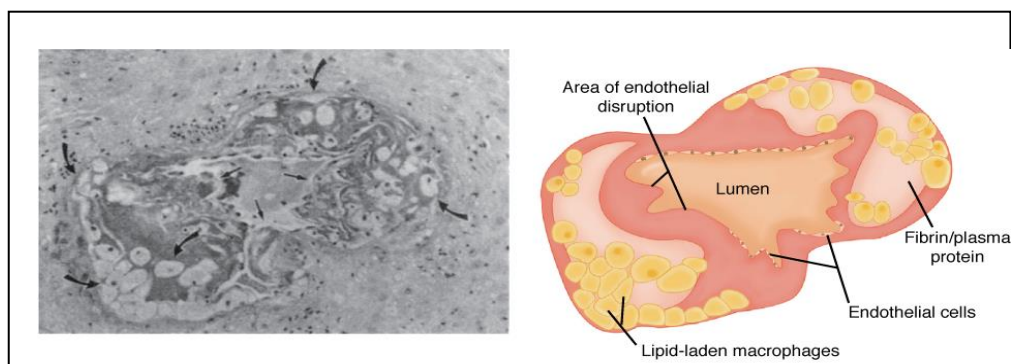
Plasenta pada preeklampsia atau IUGR menunjukkan implantasi yang defektif, yang ditandai dengan invasi trofoblas ekstravilus yang tak lengkap yang menghasilkan pembuluh darah kecil dengan resistensi tinggi. Implantasi plasenta normal pada trimester III menunjukkan proliferasi trofoblas ekstravilus pada 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.

2.1.3.1 Invasi trofoblas yang abnormal

Pada implantasi yang normal, seperti diperlihatkan secara skematis pada gambar 1, arteriola spiralis uteri mengalami remodeling yang sempurna oleh invasi trofoblas endovaskular. Sel sel ini menggantikan lapisan endotel dan otot pembuluh

darah untuk memperbesar diameter pembuluh darah. Akan tetapi pada preeklampsia terdapat invasi trofoblas yang tidak sempurna dimana invasinya sangat dangkal, hanya pembuluh darah desidua yang dilapisi trofoblas endovaskuler, tidak mencapai pembuluh darah pada miometrium, sehingga arteriola di miometrium ini tidak kehilangan lapisan endotel dan jaringan muskuloelastis yang menyebabkan diameter pembuluh darah hanya setengah dari pembuluh darah plasenta normal. Besarnya invasi trofoblas yang tak sempurna ke arteri spiralis berkorelasi dengan beratnya hipertensi.⁷

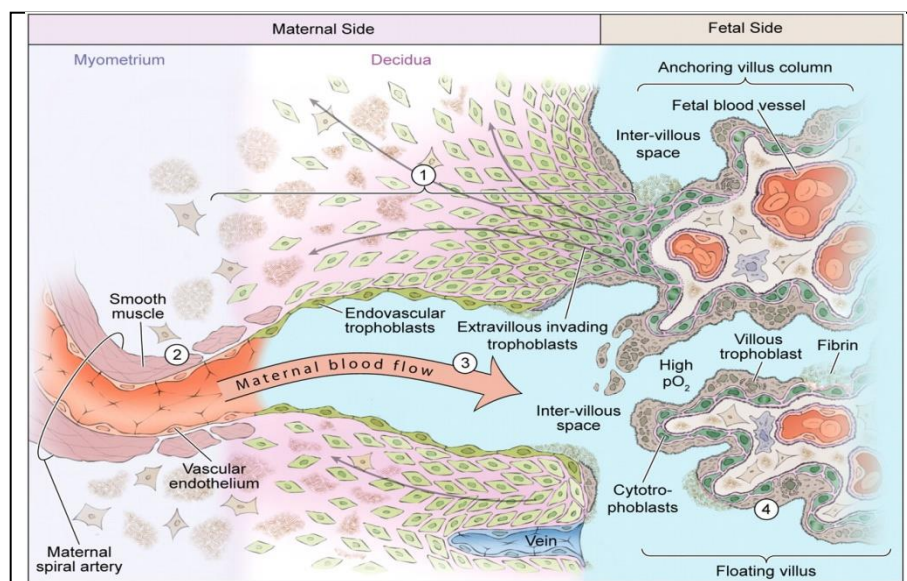
Sebuah penelitian pada tahun 1980 memeriksa arteri yang diambil dari implantasi plasenta dengan menggunakan mikroskop elektron. Mereka melaporkan bahwa perubahan awal preeklampsia meliputi kerusakan endotel, insudasi konstituen plasma ke dalam dinding pembuluh darah, proliferasi sel miointimal, dan nekrosis medial. Akumulasi lipid pertama kali terjadi dalam sel myointimal dan kemudian dalam makrofag. Sel sarat lipid tersebut dan temuan – temuan yang terkait dengannya ditunjukkan pada Gambar 2, disebut sebagai atherosclerosis. Biasanya pembuluh yang dipengaruhi oleh atherosclerosis mengalami dilatasi aneurismal.⁷



Gambar 2. Atherosclerosis pada pembuluh darah *placental bed*²²

Atherosclerosis is shown in the placental blood vessels (*left: photomicrograph; right: schematic diagram from photomicrograph*). Endothelial disruption produces a narrow lumen because of protein plasma and macrophage foam cell accumulation under the endothelium. In the left image, several macrophage foam cells are indicated with curved arrows, and straight arrows point to the area of endothelial disruption.²²

The presence of incomplete trophoblastic invasion as mentioned above will cause a disturbance in the remodeling of the spiral artery (Figure 3), where the abnormal spiral arteriole with a narrow lumen will cause a disturbance in placental blood flow. Reduced perfusion and a hypoxic environment will result in the release of placental debris that triggers a systemic inflammatory response.²³



Gambar 3. Remodeling vaskuler pada kehamilan normal dan preeklampsia²³

2.1.4 Sirkulasi uteroplasenter

Selama awal minggu kehamilan, sel sitotrofoblas bergerak dari ujung vili menembus lapisan trofoblas dan sinsitiotrofoblas di atasnya untuk membentuk kolom sitotrofoblas yang berkembang menjadi lapisan sitotrofoblas. Selanjutnya sel trofoblas bermigrasi ke dalam desidua dan menempati *placental bed* pada miometrium. Ketika lapisan sitotrofoblas kontak dengan lumen arteri spiralis, sel-sel trofoblas bergerak ke dalam lumen tersebut dan membentuk sumbatan intraluminal. Sel – sel trofoblas endovaskuler akan menggantikan endotel arteri spiralis, menginvasi lapisan media dan merusak jaringan elastis media, muskulus dan saraf, kemudian berbaaur dengan dinding vaskuler dan menyusun kembali lapisan endotel.

Salah satu penelitian menunjukkan bahwa dalam keadaan normal, fenotip ikatan sitotrofoblas dengan reseptornya akan berubah menyerupai sel endotel yang mereka gantikan. Sedangkan pada preeklampsia terjadi kegagalan sitotrofoblas dalam meniru fenotipe ikatan antar jaringan vaskular. Perubahan – perubahan yang fisiologis seperti diatas akan membentuk resistensi sistem arteriolar yang rendah dan hilangnya kontrol vasomotor oleh maternal, yang mana akan meningkatkan aliran darah secara dramatis ke janin. Pada tahap awal implantasi hasil konsepsi, sumbatan – sumbatan sitotrofoblas ini bertindak sebagai katup yang meregulasi aliran darah dalam rongga intervillus dan melindungi embrio dari aliran darah yang terlalu kuat. Pada keadaan normal, aliran darah dalam rongga intervillus baru terbentuk setelah umur 12 minggu. Adanya aliran darah yang kontinyu dalam rongga intervillus pada

trimester I pada pemeriksaan *doppler* dikaitkan dengan timbulnya komplikasi kehamilan.¹³

Pada preeklampsia dan beberapa kasus pertumbuhan janin terhambat (IUGR), perubahan fisiologi pada arteri spiralis seperti diatas tidak terjadi pada keseluruhan arteri, tetapi sekitar 30% – 50% arteri spiralis pada *placental bed* tidak diinvasi oleh trofoblas endovaskuler. Segmen miometrial secara anatomi masih intak, saraf aderenegik ke arteri spiralis juga masih intak, sehingga arteri tidak mengalami dilatasi. Tidak seperti kehamilan normal, pada preeklampsia dan IUGR sering dijumpai sitotrofoblas intraluminer arteri spiralis, pembuluh darah tertutup oleh atherosis dengan akumulasi makrofag sarat lipid dan invasi sel mononuklear perivaskuler, serta banyak endapan lipoprotein. Hal ini akan menimbulkan infark plasenta. Deposisi dari lipoprotein ini sering ditemukan berkaitan dengan atherosis.

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dan fenotip adhesi vaskular dari sitotrofoblas yang terinvasi. VEGF adalah faktor pertumbuhan yang terlibat dalam angiogenesis, memiliki pengaruh spesifik pada sel-sel endotel, dan banyak diekspresikan pada permukaan fetomaternal. Pada saat implantasi, ekspresi dominan terjadi di dalam sel epitel uterus. Kemudian, ekspresi tersebut meningkat di dalam makrofag desidua, sebagai sumber utama VEGF. Peningkatan VEGF diatur oleh kejadian hipoksia; neovaskularisasi yang disebabkan oleh hipoksia akan mengoreksi oksigenasi jaringan, sehingga pelepasan VEGF akan dihambat dan mengalami penurunan. Mekanisme homeostasis ini memiliki hubungan khusus pada trimester pertama yaitu saat tekanan oksigen dari vili trofoblas sangat rendah. VEGF dapat

menginduksi ekspresi dari marker endotel dengan menginvasi sitotrofoblas. VEGF telah terbukti menginduksi ekspresi integrin pada sel endotel yang memiliki kaitan dengan invasi angiogenik; integrin ini sama seperti yang dijelaskan dalam penelitian Zhou *et al*, yaitu sebagai bagian dari ekspresi karakteristik endotel dari sitotrofoblast yang terinvasi.

Matriks ekstraseluler dan adhesi molekul permukaan lapisan desidua. Selama invasi, sel-sel trofoblas tidak bersifat sitolitik tapi justru akan menghasilkan enzim yang mempengaruhi matriks ekstraseluler. Studi imunohistokimia menempatkan metaloproteinase, termasuk kolagenase, di dalam ekstravili trofoblas. Aktivitas metaloproteinase ini dipengaruhi oleh berbagai mediator. Sekresinya yang bergantung dari plasmin dan dihambat oleh *β-human chorionic gonadotropin*, akan berpengaruh dalam sistem regulasi autokrin. *Interleukin-1β* (IL-1β) adalah salah satu stimulator yang dilepaskan oleh sel-sel trofoblas. Mediator lain yang berpotensi sebagai stimulator kolagenase tipe IV adalah *Tumor Necrosis Faktor-α* (TNF-α).

Migrasi sel tergantung dari adhesi protein matriks ekstraseluler. Matriks ekstraseluler yang mengikat reseptor transmembran tertentu juga akan mempengaruhi pertumbuhan dan diferensiasi sel. Selain itu, aktivitas trofoblas selama implantasi juga akan terpengaruh oleh protein matriks ekstraseluler lapisan desidua. Sel sel yang terikat protein matriks ekstraseluler oleh reseptor permukaan yang sesuai, disebut molekul adhesi. 4 molekul adhesi utama antara lain integrin, cadherin, immunoglobulin superfamili, dan selectins. E-Cadherin terlibat dalam diferensiasi sitotrofoblas ke sinsitiotrofoblas, sedangkan integrin memediasi adhesi dari matriks ekstraseluler.

Integrin adalah glikoprotein transmembran yang terdiri dari kombinasi berbagai α - dan β -subunits.

Oleh karena itu, onset dari aktivitas migrasi atau invasif trofoblas dikaitkan dengan pergeseran ekspresi integrin, sehingga mengubah kecenderungan pengikatan trofoblas dari lamina basal (laminin) ke jenis stroma (fibronektin). Pergeseran integrin ini terjadi secara abnormal pada preeklampsia. Trofoblas dalam *plasenta bed* pasien preeklampsia gagal untuk mengatur penurunan $\beta 4$ dan memindahkan dari integrin subunit $\alpha 6$ ke $\alpha 5$ dan $\alpha 1$. Pijnenborg *et al* menemukan adanya perlekatan trofoblas pada protein fibronektin dan vitronektin matriks ekstraseluler yang lebih rendah pada preeklampsia. Hal ini dapat mencerminkan adanya perbedaan dalam ekspresi integrin trofoblas. Kemungkinan lain adalah adanya interaksi yang abnormal antara trofoblas dan sel limfoid desidua. Salah satu teori hipoksia juga dikaitkan dengan peningkatan invasi trofoblas. Meskipun demikian tidak pasti apakah fenomena ini akibat dari efek langsung hipoksia terhadap ekspresi integrin sitotrofoblas atau cerminan dari peningkatan aksi VEGF.¹³

2.1.5 Komplikasi preeklampsia

Hipertensi gestasional dan preeklampsia/eklampsia berhubungan dengan risiko hipertensi dan penyakit kardiovaskular di masa yang akan datang²⁴. Beberapa penelitian menunjukkan adanya peningkatan risiko penyakit kardiovaskular pada wanita dengan riwayat preeklampsia termasuk diantaranya peningkatan 4x risiko hipertensi dan 2x risiko penyakit jantung iskemik, stroke, dan *Deep Vena Thrombosis* (DVT).^{25, 26} Keluaran maternal akibat preeklampsia meliputi solusio plasenta (1-4%),

Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count/HELLP (10-20%), edema paru (2-5%), gagal ginjal akut (1-5%), eklampsia (<1%), kegagalan fungsi hepar (<1%).¹³

Selain risiko pada maternal, salah satu penelitian kasus preeklampsia menunjukkan semakin meningkatnya resistensi pada arteri umbilikalis yang diamati dengan pemeriksaan USG Doppler, menyebabkan perubahan signifikan pada penipisan plasenta dan penurunan cairan amnion, aliran darah serta nutrisi ke plasenta, sehingga secara makroskopik akan didapatkan outcome bayi dengan berat lahir rendah.⁹ Pada penelitian tersebut ditemukan sejumlah insersi marginal yang abnormal dari tali pusat pada preeklampsia yang mengakibatkan resisten aliran arteri umbilikalis meningkat. Makroskopik bayi dengan berat lahir rendah didapatkan pada grup yang memiliki resistensi lebih tinggi. Hal ini kemungkinan dapat terjadi karena penurunan aliran darah ke plasenta dan fetus akibat tingginya resistensi, diikuti penurunan nutrisi jaringan sehingga berpengaruh terhadap penurunan berat badan bayi.

Perkembangan teknologi pada ultrasound juga semakin mendukung penelitian adanya hubungan variasi gambaran morfometri pembuluh darah umbilikalis dengan keluaran bayi saat lahir. Penelitian lain menunjukkan evaluasi dari impedansi arteri umbilikalis terhadap aliran darah dapat membantu mengidentifikasi fetus yang rentan akan kelainan pertumbuhan dan perkembangan.

2.2 Tali pusat

Tali pusat atau juga dikenal dengan funikulus umbilikus terdiri dari dua arteri dan satu vena yang dilindungi oleh jaringan ikat gelatin yang dikenal sebagai *Wharton's jelly*. Tali pusat memiliki struktur dan fungsi yang sangat sederhana. Meskipun demikian, ia merupakan penghubung kehidupan janin dengan plasenta, berfungsi sebagai sumber oksigen, nutrient dan pembuangan zat-zat sisa, suatu proses yang diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan janin. Perkembangan teknologi ultrasound dengan resolusi tinggi semakin mendukung pengamatan hubungan karakteristik morfologi tali pusat serta mendeteksi kondisinya yang berpotensi terhadap perubahan keluaran janin.

2.2.1 Struktur tali pusat

Tali pusat terbentang dari permukaan fetal plasenta sampai daerah umbilikus fetus dan berlanjut sebagai kulit fetus. Tali pusat secara normal berinsersi di bagian tengah plasenta, memiliki bentuk seperti tali yang memanjang dari tengah plasenta sampai ke umbilikus fetus. Pada saat aterm panjang tali pusat mencapai $\pm 40-50$ cm dengan diameter $\pm 1-2$ cm.

Tali pusat terdiri dari lapisan terluar yaitu epitel amnion, dengan massa internal mesodermal, *Wharton's jelly*. Dalam *Wharton's jelly* terdapat dua saluran endodermal, yaitu: duktus allantois dan duktus vitellini, serta pembuluh darah umbilikalis.²⁷

Lapisan luar amnion menutupi funikulus umbilikus dan berlanjut menutupi permukaan fetal plasenta. Lapisan ini dapat mengatur tekanan fluida di dalam tali

pusat. Sementara *Wharton's jelly* merupakan substansi seperti gel, berasal dari mesoderm seperti halnya pembuluh darah, serta berfungsi untuk melindungi pembuluh darah terhadap kompresi sehingga pemberian makanan secara kontinyu kepada janin tetap terjamin. *Wharton's jelly* dibentuk oleh myofibroblas, terdiri dari kolagen dan asam hialuronat, beberapa serat otot, dan air. Bahan ini bertanggung jawab atas kekuatan tali pusat, penyediaan dukungan mekanis dan perlindungan struktural, serta berperan dalam angiogenik dan metabolik untuk sirkulasi pusat. *Wharton's jelly* memiliki sifat *thixotropic*, yaitu substansi gelatinous semi solid yang dapat mencair karena adanya tekanan.^{28, 29}

Setelah struktur lengkung usus, *yolk sack* dan duktus vitellinus menghilang, tali pusat pada akhirnya hanya mengandung pembuluh darah umbilikal yang menghubungkan sirkulasi janin dengan plasenta. Ketiga pembuluh darah itu saling berpilin di dalam funikulus umbilikus dan melanjutkan sebagai pembuluh darah kecil pada vili korion plasenta. Kekuatan aliran darah (kurang lebih 400 ml/ menit) dalam tali pusat membantu mempertahankan tali pusat dalam posisi relatif lurus dan mencegah terbelitnya tali ketika janin bergerak-gerak.³⁰

2.2.2 Fungsi tali pusat

Tali pusat berfungsi untuk mengalirkan darah ke janin untuk pertumbuhan dan perkembangan janin. Jaringan dari tali pusat harus bekerja untuk mempertahankan aliran darah selama perkembangan janin dengan gerakan yang normal. Tali ini merupakan perpanjangan dari sistem kardiovaskular janin sehingga memiliki potensi

besar dalam mempelajari dan menilai perubahan dalam jaringan pembuluh darah janin.³¹

2.2.3 Karakteristik morfologi tali pusat

2.2.3.1 Elastisitas dan panjang tali pusat

Berdasarkan keelastisitasnya, tali pusat dapat diregangkan hingga 12,5% dari panjang awal dengan gaya tarik rata-rata 2,5% dari berat fetal. Oleh sebab itu jika terjadi belitan tali pusat, sejumlah fetal ditemukan lebih dapat bertahan terhadap gaya tarik ulur dibandingkan dengan yang lain. Bernirschke (2004) mengemukakan bahwa tali pusat manusia berkembang secara terus menerus seiring perkembangan gestasi dan pertumbuhan janin, hingga mencapai panjang ± 55 cm pada saat umur term.

2.2.3.2 Keliling, diameter, dan area tali pusat

Hubungan yang kuat antara potongan lintang dari komponen tali pusat dan parameter anthropometri janin sudah ditentukan. Pemeriksaan sonografi dari potongan lintang juga dapat memperlihatkan ukuran diameter rata rata tali pusat $\pm 1,5$ cm dan keliling $\pm 3,6$ cm pada saat setelah lahir.

2.2.3.3 Koil tali pusat

Koil tali pusat didefinisikan sebagai suatu koil yang lengkap dengan besar sudut 360° . Koil membuat struktur tali pusat yang kuat fleksibel dan memberikan pertahanan terhadap kekuatan-kekuatan eksternal yang dapat memberikan pengaruh baik ataupun buruk terhadap aliran darah. Arah koil dapat ke arah kiri dan kanan, koil tali pusat ke arah kiri terjadi empat hingga delapan kali lebih sering daripada koil tali

pusat ke arah kanan dan kadang-kadang terdapat pola lingkaran campuran. Koil ini dapat diamati sejak 28 hari paska konsepsi dan 95% jelas terlihat pada usia kehamilan 7 minggu.^{30, 32}

Beberapa hipotesis yang berhubungan dengan terbentuknya koil adalah akibat adanya gerakan janin, torsi aktif atau pasif dari embrio, diferensiasi pertumbuhan pembuluh darah tali pusat, hemodinamik aliran darah janin, dan serat otot di dinding pembuluh darah arteri umbilikalisis. Malpas dan Symonds, 1966, menemukan bahwa 30% dari tali pusat non-koil masih dapat melingkar setelah usia kehamilan 20 minggu, sedangkan kapan terjadi proses hilangnya koil belum pernah diamati. Tali pusat cenderung memiliki koil pada daerah ujung mendekati janin dan plasenta.



Gambar 4. Janin dengan koil tali pusat³³

2.2.4 Pembuluh darah tali pusat

Pembuluh darah tali pusat berbeda dalam struktur dan fungsi dibandingkan dengan pembuluh darah besar di dalam tubuh. Kedua arteri tali pusat melilit dalam model putaran. Darah mengalir dengan cara yang berdenyut dari janin ke plasenta melalui arteri. Sebuah pulsasi kecil dalam transpor pasif di dalam darah masuk ke janin melalui vena umbilikalisis.

Satu vena umbilikalisis berfungsi membawa oksigen dan memberi nutrisi ke sistem peredaran darah fetus dari darah maternal yang terletak di dalam *spatium choriodeciduale*. Dua arteri umbilikalisis mengembalikan produk sisa dari fetus ke plasenta dimana produk sisa tersebut diasimilasi ke dalam peredaran darah maternal untuk diekskresikan.^{34, 35}

2.2.5 Pengaruh preeklampsia pada tali pusat

Perubahan komposisi dan morfologi tali pusat banyak ditemukan pada penyakit-penyakit tertentu yang terjadi saat proses kelahiran atau selama kehamilan seperti fetal distress, mekonium, diabetes, dan preeklampsia.¹⁰ Salah satu penelitian menunjukkan adanya perubahan diameter dan area tali pusat selama waktu gestasi terutama disebabkan oleh pengurangan dari *Wharton's Jelly*. Perubahan komposisi dari *Wharton's jelly* seperti glikosaminoglikan, air dan komponen matrix extracellular menjadi faktor utama penyebab berkurangnya diameter pada tali pusat. Hal ini terjadi karena pengaruh dari faktor pertumbuhan, VEGF, yang memodifikasi proliferasi ekspresi gen myofibroblas, biosintesis protein dan proses lain.

2.2.6 Faktor-faktor yang mempengaruhi perubahan tali pusat

Beberapa hal yang dapat mempengaruhi perubahan tali pusat antara lain faktor – faktor yang berhubungan dengan berat plasenta; usia, paritas, penyakit, pendapatan, status gizi, dan merokok, serta kondisi ibu hamil dengan:³⁶

1) Oligohidromnion (ketuban pecah dini)

Ketuban pecah dini adalah keadaan pecahnya ketuban sebelum proses persalinan, hal ini disebabkan karena berkurangnya kekuatan membran atau

meningkatnya tekanan intra uterin atau oleh kedua faktor tersebut. Pada ketuban pecah dini timbul adanya oligohidromnion sehingga tali pusat mudah mendapatkan tekanan dan tidak mendapatkan perlindungan. Hal ini dapat menyebabkan keadaan asfiksia dan hipoksia pada janin.³⁷

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.³⁸

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).³⁹

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 volume curah jantung, sehingga suplai darah ke seluruh tubuh ibu dan janin akan menurun dan akan mempengaruhi pertumbuhan janin serta tali pusat.³⁶

d. Penyakit diabetes mellitus

Ibu hamil dengan diabetes akan mengalami peningkatan resistensi insulin. Pada kehamilan dengan diabetes mellitus tipe I akan terjadi peningkatan lipolisis yang kemudian akan mengakibatkan terjadinya kondisi hiperglikemia. Pada diabetes mellitus tipe II resistensi insulin memicu peningkatan produksi insulin yang mengakibatkan kondisi hiperinsulinemia. Keadaan hiperglikemia atau hiperinsulinemia pada ibu akan mengakibatkan kondisi yang serupa pada fetus. Keadaan ini akan memicu hipoksia kronik pada fetus karena adanya peningkatan konsumsi oksigen pada fetus. Akhirnya keadaan hipoksia kronik ini akan memicu perubahan pada plasenta dan tali pusat secara struktural dan fungsional.⁴⁰

e. Anemia berat

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, apabila anemia tidak teratasi dan memburuk dapat menjadi anemia berat (Hb < 7 gr%).⁴¹ 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.

f. Terdapat tanda infeksi sistemik dari data klinis dan laboratorium

Infeksi pada ibu menyebabkan penurunan daya ikat oksigen sehingga akan mengakibatkan penurunan pengantaran oksigen menuju fetus. Hal ini akan meningkatkan risiko keluaran persalinan, termasuk gangguan pertumbuhan janin serta tali pusatnya.³⁶

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.³⁶

4) Eklampsia

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

pada ini akan mengakibatkan hipoksia intrauterin yang lebih berat dibandingkan dengan kehamilan dengan preeklampsia berat tanpa eklampsia.⁴²

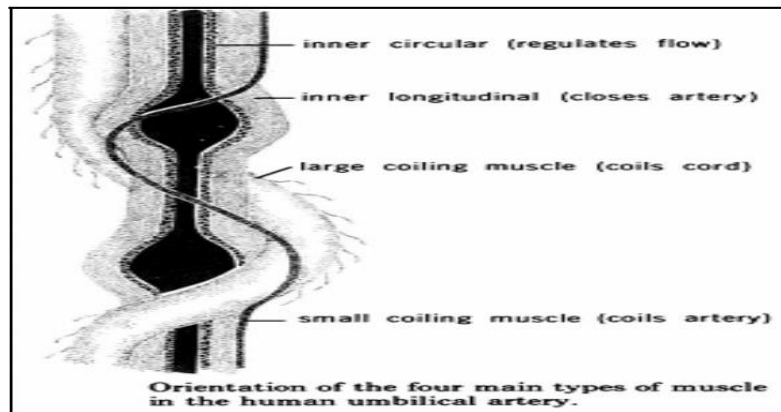
5) Riwayat merokok

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 (O₂) 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.⁴³

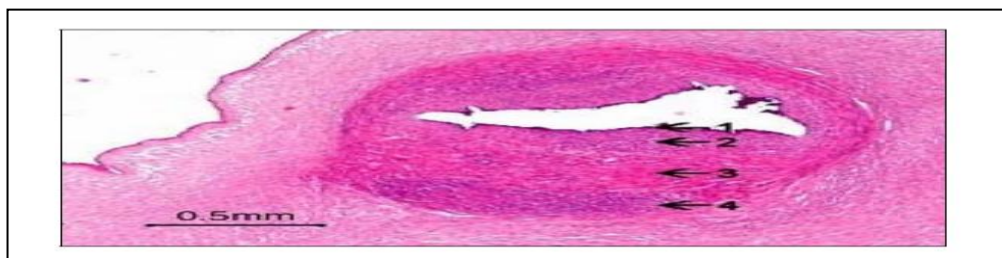
2.3 Arteri umbilikalis

2.3.1 Struktur anatomi dan histologi arteri umbilikalis

Roach *et al*, 1976, menyatakan struktur anatomis otot pada dinding arteri umbilikalis berfungsi untuk menyokong tali pusat. Ada empat otot - otot yang berbeda di dinding arteri, yaitu : lapisan sirkuler kecil bagian dalam untuk mengatur aliran darah, lapisan longitudinal dalam yang akan menutup arteri setelah melahirkan, otot sirkuler yang besar, lapisan longitudinal dalam, yang memiliki koil intrinsik untuk membuat koil tali pusat, dan otot kecil melingkar yang membuat koil pada arteri.⁴⁴



Gambar 5. Anatomi arteri umbilikalis⁴⁴



Gambar 6. Potongan lintang arteri umbilikalis; 1. *Inner circular layer*; 2. *Inner longitudinal layer*; 3. *Large coiling muscle, this transversely oriented*; 4. *Outer layer encircles the whole artery*

2.3.2 Fungsi arteri umbilikalis

Arteri umbilikalis membawa darah yang terdeoksigenasi dari plasenta sedangkan vena umbilikalis membawa oksigen darah ke janin. Kedua arteri memiliki diameter yang lebih kecil dibandingkan dengan diameter vena. Pada 96% dari semua tali pusat memiliki anastomosis atau dalam 3%, bahkan dari dua arteri umbilikalis menyatu di daerah 1,5 cm dari insersi plasenta. Hal ini untuk pemerataan aliran dan tekanan antara dua arteri dan distribusi darah yang seragam ke lobus plasenta yang berbeda.⁴⁵ Sama halnya dengan tali pusat, beberapa faktor yang dapat mempengaruhi

perubahan pada arteri umbilikalisis antara lain keadaan saat kehamilan seperti preeklampsia, diabetes mellitus, *fetal growth restriction*, *fetal demise* dan selama persalinan seperti mekonium, *fetal distress*, *fetal heart disturbances*.¹⁰ Selain preeklampsia dan diabetes mellitus, penyakit dalam kehamilan yang dapat berpengaruh terhadap indeks koil tali pusat antara lain penyakit tiroid, penyakit infeksi kronis, penyakit ginjal, dan penyakit jantung.³⁰

2.3.3 Pengaruh preeklampsia pada arteri umbilikalisis

Pembuluh darah umbilikalisis tidak memiliki vasa vasorum yang memberikan suplai oksigen pada pembuluh darah. Hal ini menyebabkan pembuluh darah umbilikalisis rentan terhadap perubahan dinamik sirkulasi plasenta seperti yang terjadi pada preeklampsia.^{11, 12}

Kehamilan yang terinduksi oleh hipertensi atau preeklampsia akan memberikan gambaran plasenta yang mengecil dan tali pusat yang tipis karena adanya penurunan perfusi plasenta, sehingga mengakibatkan terjadinya hipoksia dan iskemik plasenta yang memicu perubahan pada sistem kardiovaskular sebagai bentuk adaptasi seluler sistemik. Hal tersebut mengakibatkan peningkatan produksi endothelin dan penurunan pembentukan agen vasodilatator sehingga berpengaruh terhadap perubahan ketebalan dari tunika eksterna, tunika interna, dan rasio antara tebalan dinding/diameter lumen arteri umbilikalisis.¹³

Pada penelitian yang dilakukan Junek *et al.*, pembuluh darah arteri pada preeklampsia ditemukan lebih tebal dibandingkan dengan kehamilan normotensi. Menurut Junek, perubahan ini khususnya terjadi pada tunika intima dan tunika media,

sebagai bentuk sistem adaptasi arteri umbilikalisis terhadap perubahan hemodinamik pada preeklampsia.¹¹

Perubahan morfologi pembuluh darah juga terjadi pada preeklampsia. Penelitian Inan *et al* mendapatkan ukuran yang lebih kecil pembuluh darah umbilikalisis pada preeklampsia jika dibandingkan pada kehamilan normotensi. Selain itu juga dilaporkan adanya vasokonstriksi arteri umbilikalisis pada penderita preeklampsia.³⁴

Penebalan dinding dan perubahan diameter lumen menunjukkan pembuluh darah umbilikalisis dalam keadaan hipoplasia yang berkaitan dengan peningkatan resistensi pembuluh darah sebagai respon terhadap adanya penurunan kronik aliran darah plasenta.¹² Adanya penurunan aliran darah umbilikalisis yang disertai dengan peningkatan impedansi fetoplasental akan menyebabkan perubahan histofotometri tali pusat serta pembuluh darah umbilikalisis. Penelitian sebelumnya oleh Barnwal *et al* menjumpai tali pusat dari ibu dengan preeklampsia dalam kondisi hipoplastik. Arteri umbilikalisis tampak dalam keadaan kontraksi dengan perubahan pada inti sel yang tampak bergelombang. Jarak antara sel otot polos pembuluh darah juga tampak melebar. Hal ini disebabkan karena adanya timbunan cairan diantara sel yang menunjukkan adanya edema pada jaringan ikat antara otot polos arteria umbilikalisis. Dinding arteri umbilikalisis tampak menebal, sebaliknya dinding vena umbilikalisis tampak menipis. Penebalan dinding arteri umbilikalisis terutama terjadi pada daerah tunika intima yang disebabkan oleh migrasi sel otot polos menuju kearah lapisan endotel serta adanya perenggangan lapisan tunika elastika interna.¹²