

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Preeklampsia

2.1.1 Definisi preeklampsia

Preeklampsia merupakan kondisi 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 $> + 1$ pada pengambilan urin sewaktu.¹⁸

Preeklampsia merupakan penyulit kehamilan yang akut dan dapat terjadi pada kehamilan, persalinan, dan masa nifas. Dari gejala-gejala klinik preeklampsia dapat dibagi menjadi preeklampsia ringan dan preeklampsia berat. Preeklampsia berat ialah preeklampsia dengan tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg disertai proteinuria > 5 g/24 jam. Digolongkan preeklampsia berat bila ditemukan satu atau lebih gejala sebagai berikut

- Tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg.
- Proteinuria > 5 g/24 jam atau +2 dalam pemeriksaan kualitatif.
- Oliguria, yaitu produksi urin < 500 cc/24 jam
- Kenaikan kadar kreatinin plasma
- Gangguan visus dan serebral: penurunan kesadaran, nyeri kepala, skotoma, dan pandangan kabur.
- Nyeri epigastrium atau nyeri pada kuadran kanan atas abdomen (akibat teregangnya kapsul Glisson).
- Edema paru dan sianosis.
- Hemolisis mikroangiopatik.
- Trombositopenia (< 100.000 sel/mm³)
- Gangguan fungsi hepar (kerusakan hepatoselular): peningkatan kadar alanin dan *aspartate aminotransferase*.
- Pertumbuhan janin intrauterin yang terhambat
- Sindrom HELLP (hemolisis, peningkatan enzim hepar, dan kadar trombosit yang rendah)⁶

2.1.2 Faktor predisposisi

Tabel 2. Faktor predisposisi preeklampsia

Faktor Risiko Kronis	Faktor Risiko Terkait Kehamilan
a. Faktor pasangan <ul style="list-style-type: none"> • Nulliparitas / primiparitas / kehamilan usia muda 	<ul style="list-style-type: none"> • Kehamilan ganda • Kelainan kongenital • Hydrops fetalis

Tabel 2. Faktor predisposisi preeklampsia

Faktor Risiko Kronis	Faktor Risiko Terkait Kehamilan
<ul style="list-style-type: none"> • 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"> • Kelainan kromosom (trisomy 13, triploidy) • Mola hidatidosa • Infeksi traktus urinarius
<p>b. Bukan faktor pasangan</p> <ul style="list-style-type: none"> • Riwayat preeklampsia sebelumnya • Usia, jarak antar kehamilan • Riwayat keluarga • Ras kulit hitam 	
<p>c. Adanya kelainan dasar khusus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensi kronik, penyakit ginjal • Obesitas, resistensi insulin, berat lahir rendah • Diabetes gestasional & diabetes tipe I • Aktivasi inhibitor protein kinase C • Defisiensi protein S • Antibodi antifosfolipid • Hiperhomosisteinemia 	
<p>d. Faktor eksogen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Merokok (menurunkan) • Stress, tekanan psikososial terkait pekerjaan • Paparan dietilstilbestrol 	

Berdasarkan faktor – faktor tersebut, sebuah anamnesis dan pemeriksaan fisik yang baik pada kunjungan antenatal dapat digunakan untuk memperkirakan risiko seorang wanita akan mengalami preeklampsia.¹⁹

2.1.3 Etiologi preeklampsia

Meskipun berbagai penelitian telah dilakukan selama puluhan tahun, etiologi preeklampsia masih belum diketahui secara pasti. Bukti terakhir menyatakan bahwa terdapat beberapa hal yang merupakan faktor predisposisi atau penyebab disfungsi endotel. Disfungsi endotel ini akan menimbulkan hipertensi, proteinuria,

dan edema yang merupakan sindrom dari preeklampsia. Sindrom preeklampsia tidak disebabkan oleh satu mekanisme, melainkan oleh beberapa mekanisme yang bekerja sama atau bahkan melipatgandakan satu sama lain.⁴ Terdapat beberapa hipotesis mengenai penyebab preeklampsia, antara lain:

a. Teori kelainan vaskularisasi plasenta

Pada hipertensi dalam kehamilan tidak terjadi invasi sel-sel trofoblas pada lapisan otot arteri spiralis dan jaringan matriks sekitarnya. Lapisan otot spiralis menjadi tetap keras dan kaku sehingga lumen arteri spiralis tidak memungkinkan mengalami distensi dan vasodilatasi. Akibatnya, arteri spiralis relatif mengalami vasokonstriksi dan terjadi kegagalan remodeling arteri spiralis, sehingga aliran darah uteroplasenta menurun, dan terjadilah hipoksia dan iskemi plasenta.

b. Teori iskemia plasenta, radikal bebas, dan disfungsi endotel

Kegagalan remodeling arteri spiralis mengakibatkan plasenta mengalami iskemia dan hipoksia yang akan menghasilkan oksidan. Peroksida lemak sebagai oksidan akan beredar di seluruh tubuh dalam aliran darah dan akan merusak membran sel endotel. Kerusakan membran sel endotel mengakibatkan terganggunya fungsi endotel, bahkan rusaknya seluruh struktur sel endotel. Keadaan ini disebut disfungsi endotel.

c. Teori intoleransi imunologik antara ibu dan janin

Pada plasenta hipertensi dalam kehamilan, terjadi penurunan ekspresi HLA-G. Berkurangnya HLA-G di desidua daerah plasenta, menghambat invasi trofoblas ke dalam desidua.

d. Teori adaptasi kardiovaskular

Pada hamil normal pembuluh darah tidak peka terhadap rangsangan bahan vasopresor, sebaliknya pada hipertensi dalam kehamilan terjadi peningkatan kepekaan terhadap bahan-bahan vasopresor

e. Teori stimulus inflamasi

Pada kehamilan normal plasenta melepaskan debris trofoblas, sebagai sisa-sisa proses apoptosis dan neurotik trofoblas, akibat reaksi stres oksidatif. Bahan-bahan ini sebagai bahan asing yang kemudian merangsang timbulnya proses inflamasi. Pada kehamilan normal, jumlah debris trofoblas masih dalam batas wajar, sehingga reaksi inflamasi juga masih dalam batas normal. Berbeda dengan proses apoptosis pada preeklampsia, di mana pada preeklampsia terjadi peningkatan stres oksidatif sehingga produksi debris apoptosis dan neurotik trofoblas juga meningkat.⁶

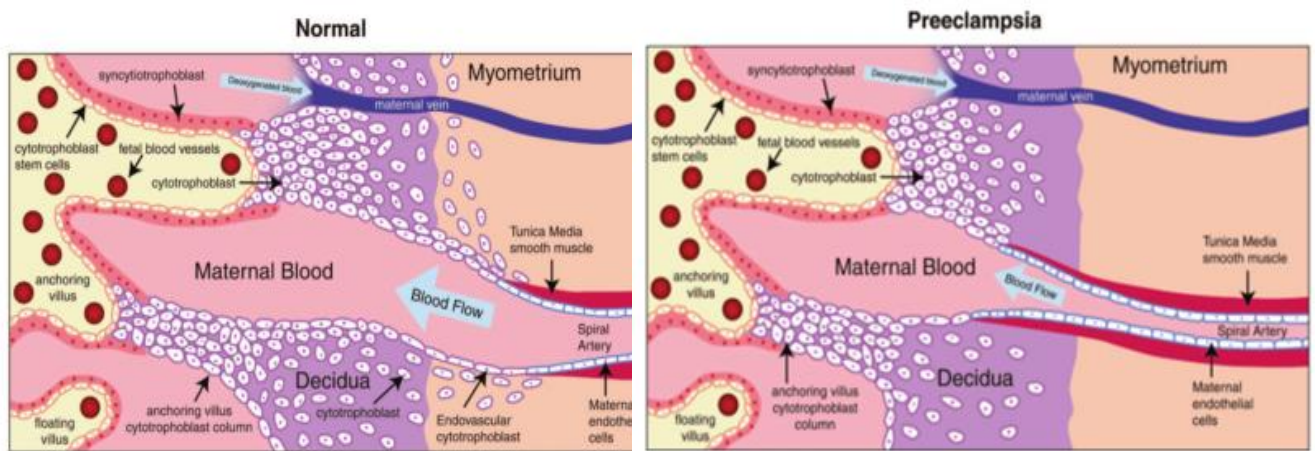
2.1.4 Patogenesis preeklampsia

Mekanisme utama yang mendasari preeklampsia adalah tidak adekuatnya plasentasi yang menyebabkan iskemia plasenta. Lemahnya invasi sitotrofoblas ke arteri spiralis maternal dan disfungsi sel endotel merupakan dua kunci utama dalam patogenesis preeklampsia.^{4,5}

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.¹⁸ Hal tersebut berdampak pada penurunan tekanan darah, penurunan resistensi vaskular, dan peningkatan aliran darah uteroplasenta, juga membuat pembuluh darah menjadi kurang sensitif, atau bahkan tidak sensitif terhadap zat-zat vasokonstriktor.^{7,18} Akibatnya aliran darah ke janin cukup banyak dan perfusi jaringan juga meningkat, sehingga menjamin pertumbuhan janin yang baik.¹⁸

Preeklampsia memiliki patofisiologi yang kompleks, di mana penyebab utamanya adalah plasentasi abnormal.⁷ 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. Besarnya invasi trofoblas yang tak sempurna ke arteri spiralis berkorelasi dengan beratnya hipertensi.^{6,18}



Gambar 1. Invasi trofoblas pada kehamilan normal dan preeklampsia.²⁰

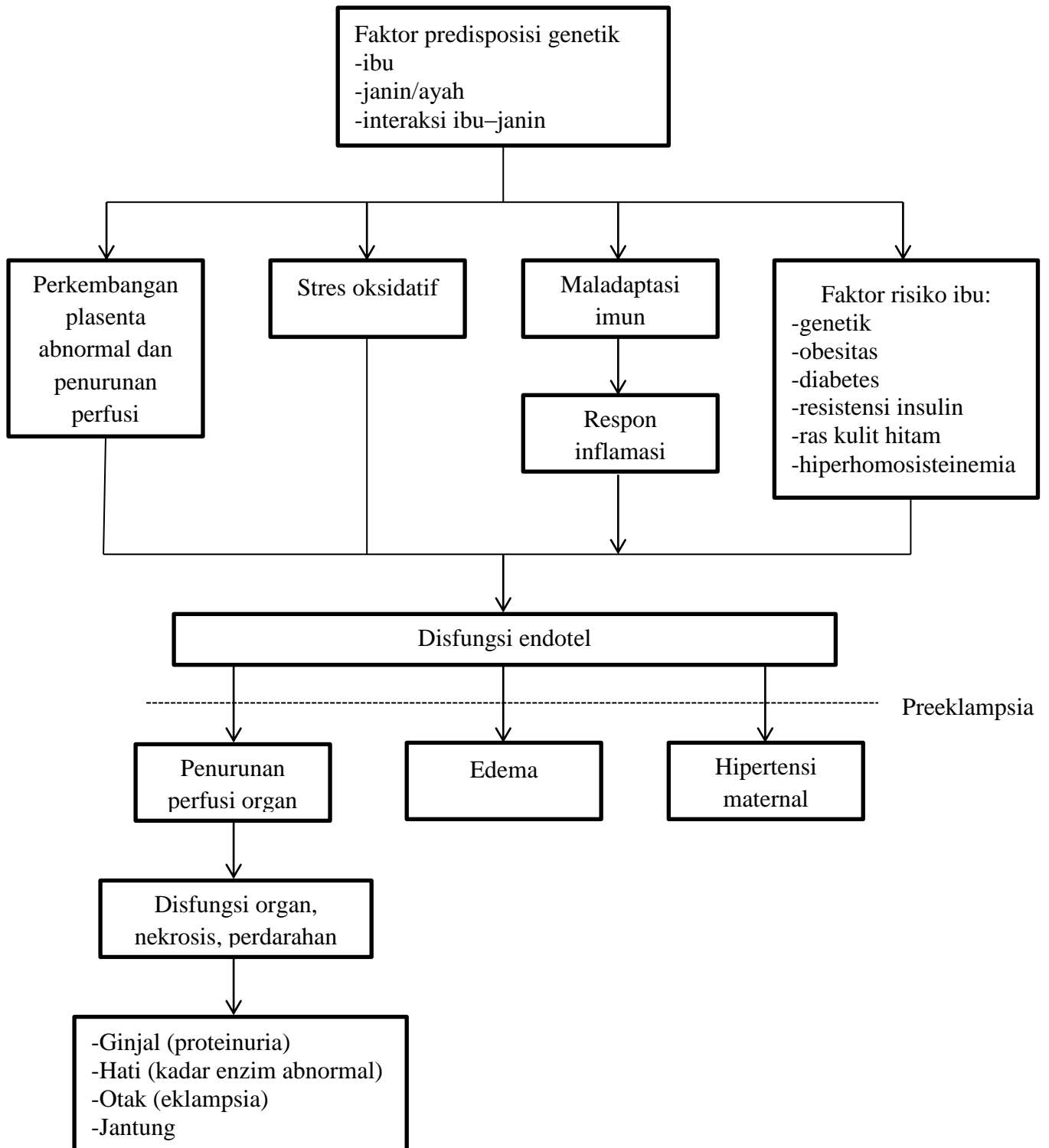
Invasi trofoblas pada uterus merupakan proses diferensiasi yang unik, di mana sel janin mengadopsi beberapa sifat dari endotel maternal yang seharusnya mereka gantikan. Pada preeklampsia, proses diferensiasi ini berlangsung abnormal. Abnormalitas ini berkaitan dengan jalur nitrit oksida, yang sangat berpengaruh pada kontrol tonus pembuluh darah. Bahkan, inhibisi sintesis nitrit oksida akan mencegah implantasi embrio.

Meningkatnya resistensi pada arteri uterina menyebabkan sensitivitas pembuluh darah pada vasokonstriktor ikut meningkat, sehingga terjadi iskemia plasenta kronis dan stres oksidatif. Iskemia plasenta kronis ini dapat menyebabkan komplikasi janin seperti IUGR dan kematian janin. Selain itu, stres oksidatif menyebabkan pelepasan substansi seperti radikal bebas, *oxidized lipid*, sitokin, dan *serum soluble vaskular endothelial growth factor 1* ke dalam sirkulasi maternal. Hal ini bertanggung jawab pada terjadinya disfungsi endotel dengan hiperpermeabilitas vaskular, trombofilia, dan hipertensi untuk mengkompensasi

penurunan aliran darah pada arteri uterina akibat vasokonstriksi pada pembuluh darah perifer.⁷

Disfungsi endotel menyebabkan tanda klinis yang dapat ditemukan pada ibu, seperti kerusakan endotel hepar yang menyebabkan munculnya sindroma HELLP (*Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelet count*), kerusakan endotel otak yang menyebabkan kelainan neurologis, atau bahkan eklampsia. Kerusakan sel glomerulus mengakibatkan meningkatnya permeabilitas membran basalis sehingga terjadi kebocoran dan mengakibatkan proteinuria. Sel endotel glomerular yang membengkak disertai deposit fibril menyebabkan terjadinya *Glomerular Capillary Endotheliosis*. Selain itu, disfungsi endotel ikut mendorong terjadinya anemia hemolitik mikroangiopati. Hiperpermeabilitas vaskular, berkaitan dengan kadar albumin serum yang rendah, menyebabkan terjadinya edema terutama pada ekstremitas inferior atau paru.^{6,7}

Preeklampsia dapat pula dilihat sebagai kerusakan sistem imun maternal yang mencegahnya mengenali unit fetoplasental. Produksi berlebihan sel imun mengakibatkan sekresi TNF- α yang dapat menginduksi apoptosis sitotrofoblas ekstravili. Sistem *human leukocyte antigen* (HLA) juga berperan pada tidak sempurnanya invasi trofoblas pada arteri spiralis. Penderita preeklampsia menunjukkan kadar HLA-G dan HLA-E yang rendah.⁷

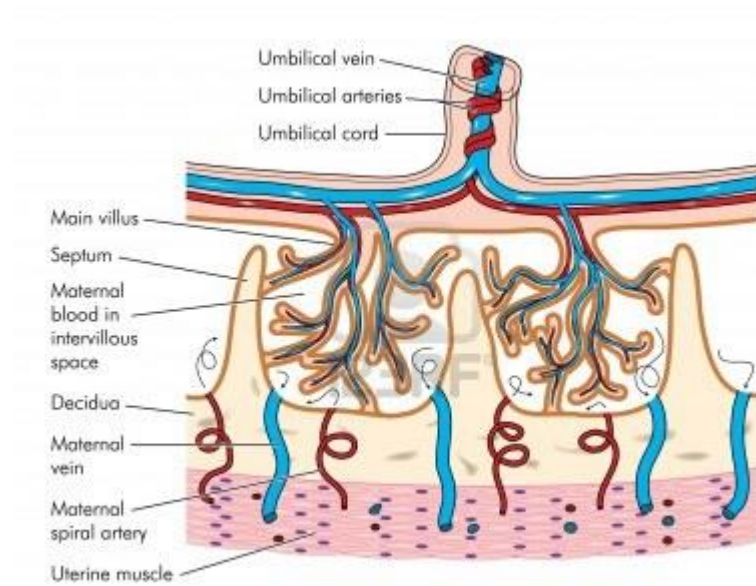


Gambar 2. Patofisiologi preeklampsia

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. Jaringan ini berfungsi menjaga viabilitas dan memfasilitasi pertumbuhan embrio serta janin. Tali pusat sangat penting bagi perkembangan, kesejahteraan, dan kelangsungan hidup janin. Tali pusat berfungsi sebagai sumber oksigen, nutrien dan pembuangan zat-zat sisa, suatu proses yang diperlukan untuk pertumbuhan dan perkembangan janin.^{10,21,22}

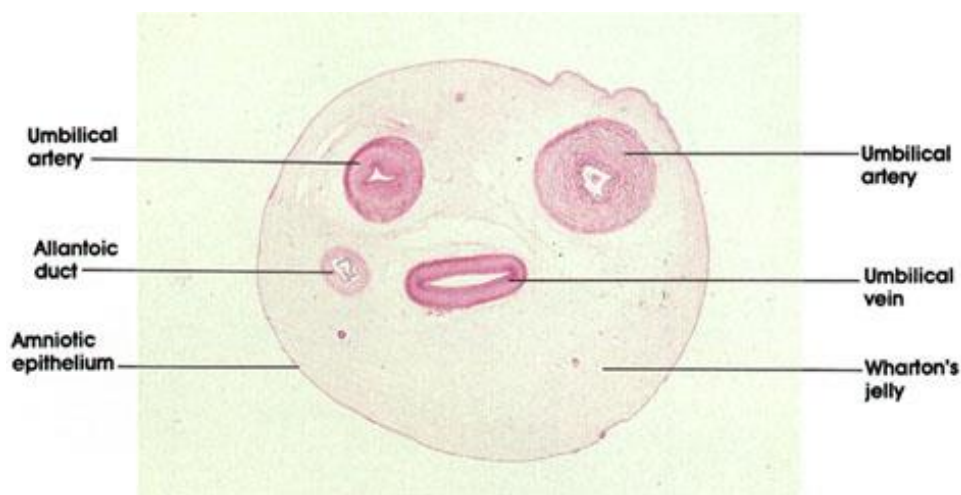
Tali pusat pada kehamilan aterm memiliki panjang rata – rata sebesar 50-60 cm dengan diameter 1–2 cm, yang terbentang dari janin ke bagian tengah plasenta sisi janin. Tali pusat terbentuk sejak usia kehamilan 5 minggu dan terus memanjang hingga kehamilan 28 minggu. Tali pusat atau juga dikenal dengan funikulus umbilikus terdiri dari dua arteri dan satu vena yang membentuk struktur heliks dan dilindungi oleh jaringan ikat gelatin yang dikenal sebagai *Wharton's jelly*. Vena umbilikal is berisi darah kaya oksigen dan nutrisi dari ibu menuju janin. Arteri umbilikal is berisi darah kaya CO₂ dan produk hasil metabolisme dari janin kembali ke ibu, sedangkan *Wharton's jelly* merupakan jaringan ikat gelatinosa yang menyelubungi vena dan arteri umbilikal is 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.^{21,23–26}



Gambar 3. Tali pusat

Tali pusat terbentang dari permukaan fetal plasenta sampai daerah umbilikus janin dan berlanjut sebagai kulit janin. 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. 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.²⁵



Gambar 4. Potongan lintang tali pusat

Beberapa penelitian menunjukkan perubahan komposisi dan metabolisme tali pusat ditemukan pada beberapa kelainan pada kehamilan seperti IUGR, preeklampsia, diabetes, kematian janin intrauterin, serta beberapa kelainan pada persalinan seperti *fetal distress*, mekonium, kelainan detak jantung janin.²¹ Perkembangan teknologi ultrasound dengan resolusi tinggi semakin mendukung

pengamatan hubungan karakteristik morfologi tali pusat serta mendeteksi kondisinya yang berpotensi terhadap perubahan keluaran janin.¹³

Kelainan tali pusat dapat terjadi pada morfologi, derajat koil, jumlah pembuluh darah, pola aliran darah, diameter dan posisi dari insersi tali pusat. Kelainan ini memiliki implikasi penting terhadap luaran janin dan komplikasi perinatal. Kelainan struktur arteri tali pusat yang tunggal, simpul (*knotting*), kista, dan tumor dapat berhubungan dengan gawat janin atau malformasi.^{28,29} Karakteristik tali pusat yang paling menarik adalah jumlah kumparan spiral pembuluh darah yang berada di dalam *wharton's jelly* atau disebut juga sebagai koil tali pusat. Hal ini sudah ditetapkan bahwa jumlah koil tali pusat berhubungan dengan aktivitas janin dan kesejahteraan janin.²⁴

2.3 Indeks koil tali pusat

Koil pembuluh darah pada tali pusat telah diutarakan sejak abad ke-16. Koil adalah sebuah kumparan spiral 360^o dari pembuluh darah umbilikus yang dikelilingi *wharton's jelly*. Koil dari tali pusat dapat diamati sejak 28 hari pasca konsepsi dan 95% jelas terlihat pada usia kehamilan 9 minggu. 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 tali pusat. Koil membuat struktur tali pusat yang kuat namun fleksibel dan memberikan pertahanan terhadap kekuatan-kekuatan eksternal yang dapat mengganggu aliran darah. Koil tali pusat bersama dengan *Wharton's jelly*

memberikan pertahanan mekanis pada pembuluh darah tali pusat dari belitan, tekanan, tegangan, dan puntiran.^{9-11,24}

Koil tali pusat secara kuantitatif diukur dengan indeks koil tali pusat. Indeks koil tali pusat didefinisikan sebagai total koil dibagi dengan panjang tali pusat dalam sentimeter. Pada kehamilan aterm, tali pusat rata-rata memiliki 10-11 koil antara janin dengan plasenta.²⁴

Indeks koil tali pusat yang abnormal meliputi hipokoil (tali pusat dengan indeks koil tali pusat $< 10^{\text{th}}$ persentil dari rata-rata indeks koil tali pusat) dan hiperkoil (tali pusat dengan indeks koil tali pusat $> 90^{\text{th}}$ persentil dari rata-rata indeks koil tali pusat). Indeks koil tali pusat abnormal telah dilaporkan memiliki hubungan dengan luaran yang buruk, seperti IUGR, indeks ponderal rendah, *meconium stained liquor*, skor Apgar rendah pada menit pertama dan menit kelima, ketuban pecah dini, perdarahan post partum, korioamnionitis, kelainan hipertensif, abnormalitas kromosom, dan lain-lain.^{9,16,17} Selain itu terdapat faktor risiko maternal pada koil pembuluh darah abnormal, seperti umur ekstrim, obesitas, diabetes melitus gestasional, dan preeklampsia.¹¹



Gambar 5. Hiperkoil dan nonkoil.³⁰

Terdapat korelasi signifikan antara aliran darah vena umbilikal dengan berat janin dan indeks koil tali pusat. Hal ini sejalan dengan hipotesis Reynolds yang mengatakan bahwa tali pusat merupakan sistem pompa pulsometer tak berpiston. Sirkulasi janin berasal dari vena umbilikal yang dipompa dari tekanan vena yang berasal dari ekstremitas inferior ibu. Adanya koil arteri yang mengelilingi vena sepanjang tali pusat membuat variasi pada aliran darah vena umbilikal. Sehingga, berkurangnya koil tali pusat dapat menyebabkan berkurangnya aliran darah umbilikal dan mengakibatkan kelainan pertumbuhan janin.²¹

2.4 Hubungan indeks koil tali pusat dengan preeklampsia berat

Chitra dan Gupta menyatakan bahwa preeklampsia memiliki hubungan signifikan dengan hipokoil.^{10,14} Penelitian Ezimokhai juga menunjukkan hubungan yang signifikan antara nonkoil (bentuk ekstrem dari hipokoil) dengan preeklampsia.¹¹ Namun, sebaliknya Tohma dan Olaya menemukan bahwa hiperkoil berkaitan dengan preeklampsia.^{15,16} Sedangkan, Feyi-Waboso menyatakan bahwa hiperkoil dan nonkoil berkaitan dengan preeklampsia.¹⁷

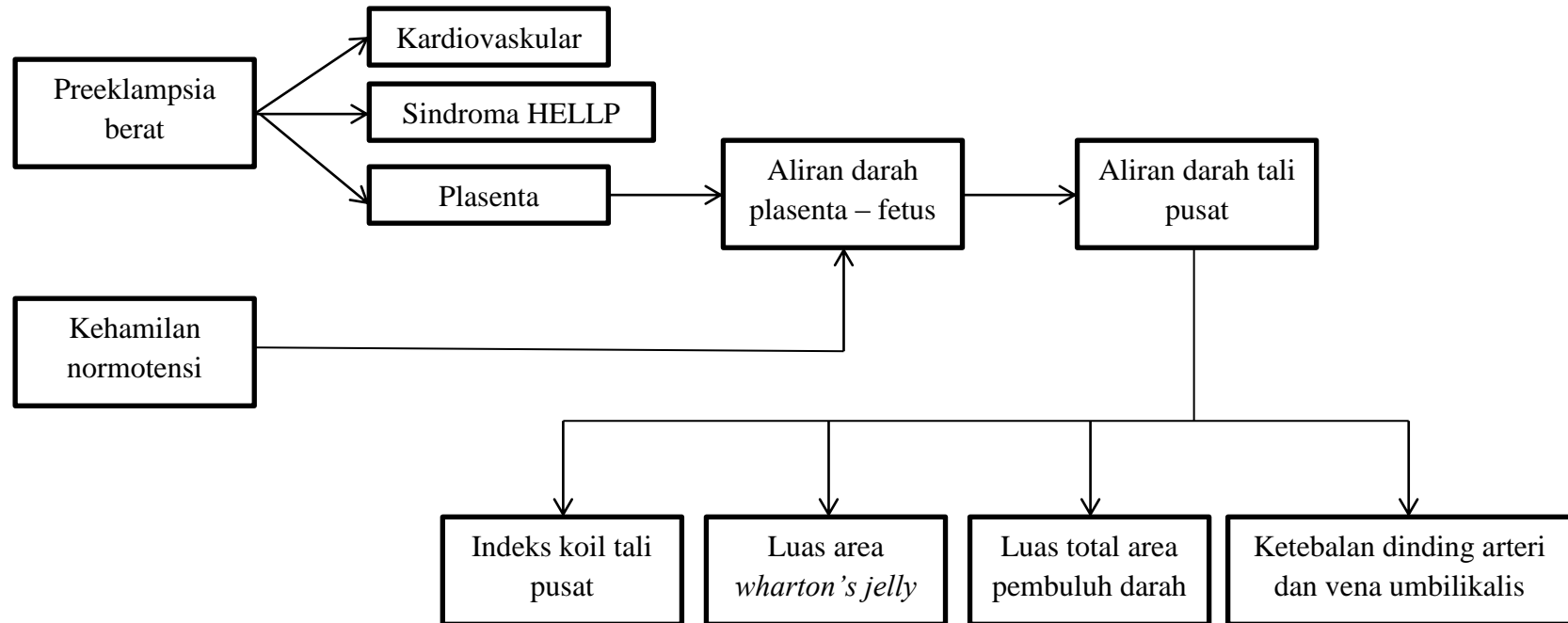
Pada preeklampsia terjadi plasentasi abnormal, yaitu tidak terjadinya invasi sel-sel trofoblas pada lapisan otot arteri spiralis dan jaringan matriks sekitarnya. Akibatnya, arteri spiralis relatif mengalami vasokonstriksi, sehingga aliran darah uteroplasenta menurun.⁶ Insufisiensi aliran darah uteroplasenta akan mengakibatkan peningkatan resistensi vaskular.¹² Peningkatan resistensi vaskular akan berkorelasi dengan penurunan laju aliran darah.¹³

Terdapat hubungan yang signifikan antara laju aliran vena umbilikalis dengan indeks koil tali pusat. Penurunan indeks aliran Doppler pada vena umbilikalis berhubungan dengan penurunan jumlah koil.¹¹

Anatomi tali pusat disesuaikan sedemikian rupa agar laju aliran darah teroptimalisasi, dengan koil yang terdapat pada tali pusat. Pulsasi pada arteri umbilikalis mengakibatkan kenaikan dan penurunan tekanan vena umbilikalis. Kemungkinan, terdapat indeks koil tali pusat yang optimal untuk laju aliran darah maksimal. Akan didapatkan laju aliran darah vena umbilikalis yang berkurang pada hiperkoil dan hipokoil.¹³

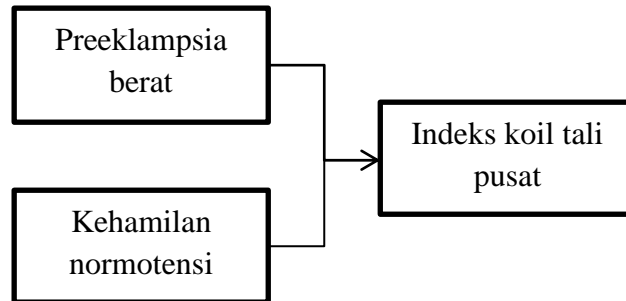
Pembuluh darah pada tali pusat seperti tabung yang rentan terhadap puntiran, tekanan, tegangan, dan lain-lain yang dapat mengganggu aliran darah. Risiko ini diminimalkan dengan bentuk heliks (melingkar) dari pembuluh darah itu sendiri. Koil tali pusat memiliki sifat elastis yang dapat menahan kekuatan eksternal yang mungkin dapat mengganggu aliran darah umbilikal. Koil tali pusat bertindak sebagai organ semi-erektile yang lebih tahan terhadap puntiran, regangan, dan tekanan daripada nonkoil. Hal ini dapat menjelaskan hubungan hipokoil dengan preeklampsia.^{10,14}

2.5 Kerangka teori



Gambar 6. Kerangka teori

2.6 Kerangka konsep



Gambar 7. Kerangka konsep

2.7 Hipotesis

Terdapat perbedaan indeks koil tali pusat pada preeklampsia berat dan kehamilan normotensi.