

TESIS

**PERBANDINGAN KADAR FERITIN SERUM PADA KEHAMILAN
PREEKLAMPSIA DENGAN KEHAMILAN NORMAL**

**COMPARISON OF FERRITINE SERUM LEVELS IN PREGNANCY WITH
SEVERE PREECLAMPSIA AND NORMAL PREGNANCY**

MUHAMMAD NURUL ASMI

C055 172 005



**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2021

**PERBANDINGAN KADAR FERITIN SERUM PADA KEHAMILAN
PREEKLAMPSIA DENGAN KEHAMILAN NORMAL**

PROPOSAL PENELITIAN TESIS

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan
Program Pendidikan Dokter Spesialis
dan mencapai sebutan spesialis Obstetri dan Ginekologi

DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH:

Muhammad Nurul Asmi

C055 172 005

PEMBIMBING:

Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG(K)

dr. Eddy Hartono, Sp.OG(K)

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

DEPARTEMEN ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2021

TESIS
PERBANDINGAN KADAR FERITIN SERUM PADA KEHAMILAN
PREEKLAMPSIA DENGAN KEHAMILAN NORMAL

Disusun dan diajukan oleh

Muhammad Nurul Asmi

Nomor pokok C055 172 005

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

pada tanggal 14 Desember 2021

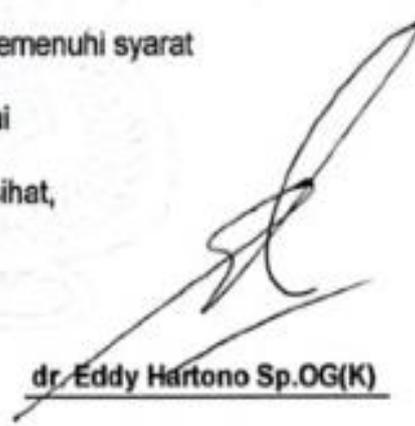
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,


Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG(K)

Ketua


dr. Eddy Hartono Sp.OG(K)

Pembimbing Anggota


Ketua Program Studi Pendidikan
Dokter Spesialis (PDS-1)
Departemen Obstetri dan Ginekologi
Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Nugraha U. Palupessy Sp.OG(K)


Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.ED

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : MUHAMMAD NURUL ASMI

NIM : C055 172 005

Program Studi : Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Dengan ini menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa makalah ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, November 2021



Muhammad Nurul Asmi

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT atas berkat dan kemurahan hatiNya sehingga tesis ini dapat terselesaikan. Tesis ini disusun untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi sebagai manusia biasa, penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak kekurangannya dan masih jauh dari sempurna. Namun demikian besar harapan saya kiranya tesis ini dapat bermanfaat dalam menambah perbendaharaan pustaka, khususnya tentang : **"PERBANDINGAN KADAR FERITIN SERUM PADA KEHAMILAN PREEKLAMPSIA DENGAN KEHAMILAN NORMAL"**. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG (K)** selaku Pembimbing Utama dan **dr. Eddy Hartono, Sp.OG(K)** sebagai Pembimbing II serta **Dr. dr. Elizabet C. Jusuf SpOG (K) M. Kes** dan **Prof. Dr. dr. Nusratuddin Abdullah Sp.OG(K), MARS** sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah banyak memberikan saran dan bimbingan sejak masa penelitian hingga seminar hasil penelitian ini terlaksan

Penulis juga hendak menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Ketua Departemen Ilmu Obstetri dan Ginekologi, **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K)**, guru kami yang telah membimbing, mengajar, dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.
2. Ketua Program Studi Ilmu Obstetri dan Ginekologi, **Dr. dr. Nugraha U.P, Sp.OG(K)**, guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat, dan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini.
3. Penasehat Akademik penulis, **Dr. dr. Efendi Lukas Sp. OG(K)**, guru yang senantiasa memberi ilmu, arahan, masukan, dan semangat kepada penulis dalam menjalani pendidikan dokter spesialis obsteri & ginekologi.
4. Staf pengajar di Departemen Obstetri dan Ginekologi yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan tesis ini.
5. Seluruh responden yang telah bersedia menjadi subjek penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar – besarnya.
6. Kepada sahabat-sahabat satu angkatan saya, terima kasih atas kebersamaan, bantuan, dan dukungan serta doa bagi saya selama ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang sangat

berharga selama masa pendidikan penulis dan semoga rasa persaudaraan tersebut dapat terus terjaga.

7. Kepada senior-senior dan seluruh rekan sejawat PPDS yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu. Terima kasih atas kerjasama, bantuan, kebersamaan, dan dorongan semangat serta doa yang telah diberikan.
8. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, ayahanda **Ir. H. Abdul Rahim, MM** dan ibunda **Hj. Sitti Rahimah** atas kasih sayang, kesabaran, jerih payah, dan dukungan kepada penulis. Terima kasih kepada saudara – saudara dan serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan doa yang tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Terima kasih khusus juga penulis sampaikan kepada istri saya tercinta **dr. Dwi Fitri** dan anak-anak saya yang selalu mendukung serta memberikan semangat kepada penulis selama proses pendidikan mulai dari awal sampai pada tahap ini. Akhir kata tak lupa penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar – besarnya kepada semua pihak terutama guru – guru kami dan teman – teman residen selama penulis menjalani masa pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangsih bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi dimasa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang

Maha Kuasa senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian dan ketulusan kita. Amin.

Makassar, November 2021

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized loop followed by a vertical stroke and a horizontal flourish.

Muhammad Nurul Asmi

PERBANDINGAN KADAR FERITIN SERUM PADA KEHAMILAN PREEKLAMPSIA BERAT DENGAN KEHAMILAN NORMAL

Muhammad Nurul Asmi, Deviana Soraya Riu, Eddy Hartono, Isharyah Sunarno, Elizabeth C. Jusuf, Nusratuddin Abdullah, Departemen Obstetri dan Ginekologi Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.

ABSTRAK

Latar Belakang : Preeklampsia merupakan penyebab utama kematian maternal dan perinatal diseluruh dunia. Dimana penyebab dari preeklampsia belum sepenuhnya diketahui namun patogenensis yang diyakini adalah kerusakan endotel dan gangguan vaskularisasi plasenta. Sampai saat ini banyak biomarker yang dipakai untuk memprediksi terjadinya preeklampsia. Peningkatan kadar feritin memiliki potensi untuk digunakan secara diagnostik dan biomarker untuk memprediksi preeklampsia tahap awal.

Tujuan : Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis perbandingan kadar serum feritin pada pasien preeklampsia berat dengan kehamilan normal.

Hasil dan Pembahasan : Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Umum Pusat dr. Wahidin Sudirohusodo, RSIA Sitti Khadijah I, RSKDIA Sitti Fatimah dan RSKDIA Pertiwi Makassar dengan waktu penelitian 01 Januari 2021 sampai 09 September 2021. Penelitian dilakukan pada perempuan hamil sebanyak 37 orang baik kelompok preeklampsia berat dan kontrol. Sebagian besar pasien memiliki karakteristik usia 20-35 tahun dengan tingkat Pendidikan rendah, paritas multipara, IMT <30 dan kehamilan trimester III. Beberapa parameter laboratorium seperti hematokrit, trombosit dan ferritin yang memperlihatkan perbedaan secara statistik, dimana terdapat peningkatan pada pasien preeklampsia berat dibandingkan dengan kontrol.

Kesimpulan : Terdapat peningkatan kadar ferritin serum pada pasien preeklampsia berat dibandingkan dengan kehamilan normal. Beberapa parameter laboratorium seperti hematokrit dan trombosit juga meningkat pada pasien preeklampsia berat.

Kata kunci : *Preeklampsia berat, Ferritin serum, kehamilan normal, trombosit, hematokrit*



COMPARISON OF FERRITINE SERUM LEVELS IN PREGNANCY WITH SEVERE PREECLAMPSIA AND NORMAL PREGNANCY

Muhammad Nurul Asmi, Eddy Hartono, Isharyah Sunarno, Elizabeth C. Jusuf, Nusratuddin Abdullah
Department of Obstetrics and Gynecology, Hasanuddin University,
Makassar, Indonesia

ABSTRACT

Aim : To analyze the comparison of serum ferritin levels in patients with severe preeclampsia and normal pregnancies

Methods : A cross sectional study on 74 pregnant women, consist of 37 pregnant women with severe preeclampsia and 37 pregnant women without preeclampsia (control groups). This study was conducted in Dr. Wahidin Sudirohusodo hospital, Sitti Khadijah I hospital, Sitti Fatimah hospital and Pertiwi hospital Makassar from the 1st January 2021 to 9th September 2021. Ferritin serum, hematocrit, and platelet assessment were performed. Collected data was analyzed statistically.

Results: Most of the patients are between 20-35 years with low education level, multiparity, body mass index less than 30 and on the third trimester of pregnancy. The ferritin serum level was significantly higher in pregnancy with severe preeclampsia ($p = 0.005$ OR 1.000 95%CI 0.998-1.010). Statistic analysis also showed that hematocrit and platelet is higher in severe preeclampsia, respectively $p = 0.000$ and $p = 0.043$.

Conclusion: There is an increase in serum ferritin levels in patients with severe preeclampsia compared to normal pregnancies. Several laboratory parameters such as hematocrit and platelets are also elevated in severe preeclampsia patients.

Keywords: *ferritin serum, hematocrit, pregnancy, platelet, pre-eclampsia.*



DAFTAR ISI

SAMPUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	x
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan	3
1. Tujuan Umum	3
2. Tujuan Khusus	3
D. Manfaat	4
1. Manfaat Akademik	4
2. Manfaat bagi pelayanan	4

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Ferritin	5
1. Fungsi Ferritin	6
2. Metode Pengukuran Ferritin	8
3. Ferritin pada kehamilan Normal	9
4. Ferritin pada kehamilan Preeklampsia	11
B. Preeklampsia	
1. Definisi	14
2. Faktor Risiko	14
3. Patofisiologi	20
4. Diagnosis	24
C. Kerangka Teori	28
D. Kerangka Konsep	29
E. Alur Penelitian	30
F. Hipotesis Penelitian	31
G. Definisi Operasional	31

III. METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian	35
B. Tempat dan Waktu Penelitian	35
C. Populasi, Teknik dan Besar Sampel Penelitian	35
D. Kriteria sampel penelitian	37
E. Alat dan Bahan	37
F. Pengolahan Data	37

G. Penyajian Data	38
H. Aspek Etik	38
BAB. IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil	39
B. Pembahasan	41
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	53
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN	60

DAFTAR TABEL

1. Faktor Risiko Preeklampsia	16
2. Definisi Operasional	31
3. Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden	37
4. Hubungan Antara Beberapa Parameter Laboratorium dan Preeklampsia berat	38
5. Regresi Logistik variabel hematokrit, platelet dan feritin	41

DAFTAR GAMBAR

1. Alur Patogenesis Preeklampsia	24
2. Kerangka Teori	28
3. Kerangka Konsep	29
4. Alur Penelitian	30

DAFTAR LAMPIRAN

1. Naskah penjelasan untuk responden (subyek)	57
2. Formulir persetujuan mengikuti penelitian setelah mendapat penjelasan	60
3. Rekomendasi Persetujuan Etik	64

DAFTAR SINGKATAN

TIBC	: Total Iron Binding Capacity
BBLR	: Berat Badan Lahir Rendah
Fe	: Ferrum
RIA	: Radioimmunoassay
IRMA	: Immuno Radiometric Assay
ELISA	: Enzym Linked Immunosorbent Assay
EIA	: Enzym Immuno Assay
IDDM	: Insulin Dependent Diabetes Melitus
IMT	: Indeks Massa Tubuh
APS	: Antiphospholipid syndrome
LDL	: Very Low Density Lipoprotein
ANC	: Antenatal Care
PGI ₂	: Prostacyclin
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
PIGF	: Placental Growth Factor
SFlt-1	: Soluble fms-like Tyrosine Kinase 1
s-Eng	: Soluble Endoglin
ASSHP	: <i>Australian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy</i>
RCOG	: <i>Royal College of Obstetrics and Gynecology</i>
Hb	: Hemoglobin

Ht	: Hematokrit
LDL	: Low Density Lipoprotein
DM	: Diabetes Mellitus
TDS	: Tekanan Darah Sistolik
TDD	: Tekanan Darah Diastolik

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Preeklampsia merupakan sebuah penyakit sistemik yang ditandai dengan hipertensi yang baru muncul atau memburuk setelah usia kehamilan 20 minggu, proteinuria dan kerusakan organ (*Constantine, 2016*). Sekitar 3-5% kehamilan dipersulit oleh preeklampsia. *Preeclampsia Foundation* melaporkan bahwa secara global, preeklampsia menyebabkan 76.000 kematian maternal dan 500.000 kematian janin setiap tahun. Prevalensi preeklampsia di Negara maju adalah 1,3% - 6%, sedangkan di Negara berkembang adalah 1,8% - 18%. Insiden preeklampsia di Indonesia sendiri adalah 128.273/tahun atau sekitar 5,3%. Kecenderungan yang ada dalam dua dekade terakhir ini tidak terlihat adanya penurunan yang nyata terhadap insiden preeklampsia (*POGI, 2015*). Data dari Kementerian Kesehatan tahun 2012 menyebutkan bahwa di Sulawesi, kasus hipertensi dalam kehamilan merupakan penyebab kematian terbanyak yaitu 65 per 100.000 kelahiran hidup (*UNFPA, 2012*). Secara spesifik, data dari divisi fetomaternal di RSUD Wahidin Sudirohusodo Makassar menunjukkan bahwa selama tahun 2016 - 2017 terdapat 252 kasus preeklampsia berat dari total 385 kasus hipertensi dalam kehamilan.

Preeklampsia merupakan sindrom kehamilan yang spesifik berupa berkurangnya perfusi organ akibat vasospasme dan aktivasi endotel, yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah dan proteinuria. Penyebab dan perjalanan penyakit preeklampsia sampai saat ini masih didasarkan pada teori yang dikaitkan dengan kejadian tersebut. Itulah sebabnya preeklampsia sampai saat ini masih disebut sebagai "*disease of theories*" (Sclombach, 2003).

Pada preeklampsia, terjadi terjadi kegagalan "*remodelling*" arteri spiralis, dengan akibat plasenta mengalami iskemia. Membran sel darah merah menjadi kurang stabil, diikuti *turnover* sel darah merah sehingga terjadi pelepasan besi di dalam darah. Hal ini mengakibatkan induksi pada sistim feritin. Induksi sistim feritin akan terjadi pula pada keadaan hipoksia jaringan. Aktifitas protein pengatur besi (IRP: *Iron Regularity Protein*) akan menurun pada keadaan hipoksia, sehingga kadar feritin akan meningkat. (Rayman et.al.,2002)

Beberapa penelitian mengungkapkan terdapat hubungan antara peningkatan kadar feritin dengan kejadian preeklampsia. *Rayman dkk* 2001 menyatakan hasil nilai median kadar feritin serum berkisar 6 kali lebih tinggi pada pasien dengan preeklampsia dibandingkan dengan subjek kontrol penelitian. Penelitian lain juga menggambarkan terjadinya peningkatan kadar serum besi dan ferritin pada wanita preeklampsia (Siddiqui et al, 2011). Sementara itu *Zafar et al* (2008) menunjukkan tidak

hanya terjadi peningkatan kadar serum besi tetapi juga peningkatan secara signifikan kadar hemoglobin, haematokrit, serum ferritin dan saturasi transferrin, sedangkan kadar TIBC secara signifikan lebih rendah pada pasien preeklampsia dibandingkan pada pasien hamil normal.

Hingga saat ini belum banyak penelitian yang menilai perbandingan kadar ferritin serum pada kehamilan preeklampsia dengan kehamilan normal. Maka dari itu peneliti tertarik untuk mengangkat judul “Perbandingan Kadar Ferritin serum Pada Kehamilan Preeklampsia dengan Kehamilan Normal”.

B. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara Ferritin pada kehamilan dan preeklampsia berat?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kadar Ferritin pada kehamilan dan preeklampsia berat

2. Tujuan Khusus

- a. Mengukur kadar Ferritin serum pada kehamilan dengan preeklampsia berat.
- b. Mengukur kadar Ferritin serum pada kehamilan normal.

- c. Menganalisis hubungan kadar Feritin antara preeklampsia berat dan kehamilan normal.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat akademik
 - a. Memberikan informasi ilmiah tentang hubungan antara Feritin dan preeklampsia berat.
 - b. Menjadi data dasar bagi penelitian selanjutnya dalam memahami peran Feritin pada preeklampsia berat.
2. Manfaat bagi pelayanan

Ferritin bermanfaat sebagai biomarker dalam upaya pencegahan preeklampsia berat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Ferritin

Feritin adalah cadangan besi utama dalam tubuh dan dijumpai terutama di sel retikuloendotelial pada hati, limpa dan sumsum tulang. Sejumlah kecil secara normal dijumpai pada sirkulasi plasma. Pada orang dewasa sehat kadar feritin dalam serum langsung berhubungan dengan cadangan besi dalam tubuh. Konsentrasi rata-rata lebih tinggi pada pria daripada wanita yaitu 12 – 250 µg/l.

Apoferitin mempunyai berat molekul 450.000 yang terdiri dari 24 rantai polipeptida yang masing-masing mempunyai berat molekul 18500. Apoferitin berbentuk bola, dengan diameter 13 nm, ditengahnya terdapat rongga kosong dengan diameter 6 nm. Rongga ini berhubungan dengan bagian luar melalui 6 buah saluran dimana besi dan molekul-molekul kecil lain dapat keluar masuk. Besi yang masuk akan dideposit di dalam rongga. Dalam keadaan jenuh, apoferitin dapat mengikat 4000-4500 atom besi dalam bentuk kristal hidroksi folat sehingga berat molekulnya menjadi dua kali semula yaitu 900000. tapi umumnya apoferitin tidak terisi jenuh dengan besi sehingga berat molekulnya berbeda-beda. Rata-rata molekul feritin hanya mengandung 3000 atom besi sehingga masih ada tempat cadangan untuk pengikatan besi. Feritin mempunyai beberapa bentuk yang dikenal dengan istilah isoferitin. Isoferitin ini bersifat spesifik, masing-masing

isoferitin mempunyai berat molekul yang berbeda, sehingga menyebabkan perbedaan kecepatan pada elektroforesis, ukuran dan sifat imunologiknya. Tiap spesies mempunyai isoferitin yang berbeda, dalam satu spesies juga mempunyai isoferitin berlainan yang berasal dari jaringan berbeda. Isoferitin bisa berasal dari jaringan sumsum tulang, hati, limpa, jantung, ginjal dan sel tumor seperti hepatoma, tumor mammae dan pankreas dapat menghasilkan acidic isoferitin. Sumsum tulang mempunyai dua macam isoferitin yaitu anabolik feritin berasal dari sel darah merah, dan katabolik feritin berasal dari retikuloendotelial. (Lao et.al., 2008, Wang et.al., 2010, Ratna Prahesti et.al,2016)

1. Fungsi Feritin

Besi dalam feritin berada dalam keseimbangan dinamik dengan besi plasma. Fungsi utama feritin adalah sebagai penyimpanan besi intrasel terutama dalam limpa, hati dan sumsum tulang. Besi yang berlebihan disimpan dan bila diperlukan dapat dimobilisasi kembali. Dapat diperkirakan bahwa besi feritin dalam retikulosit dipakai untuk sintesis Hb. Feritin juga memegang peranan dalam pengaturan absorpsi besi dari usus. Adanya apoferitin dalam sel mukosa berfungsi untuk mengikat besi yang berlebihan dalam sel mukosa supaya tidak kembali ke plasma, tapi akan hilang bersama sel mukosa tua yang terlepas. Dalam klinik nilai feritin yang rendah menunjukkan keadaan defisiensi besi, sedangkan nilai feritin yang tinggi mungkin ditemukan pada beberapa keadaan seperti infeksi, siderosis, hemokromatosis, talasemia, transfusi berulang, penyakit hati, artritis

rematoid dan keganasan. Kadar feritin serum juga dapat dipakai untuk membedakan anemia defisiensi besi dari anemia oleh penyakit menahun. Pada anemia defisiensi besi kadar feritin serum rendah, sedangkan pada anemia oleh karena penyakit kronik kadar feritin serum tetap normal. (Wang et.al, 2010, Ratna Prahesti et.al,2016)

Beberapa peneliti menghubungkan perubahan konsentrasi serum feritin atau konsentrasi isoferitin plasental dengan berbagai komplikasi kehamilan seperti preeklampsia, persalinan preterm, dan berat bayi lahir rendah (BBLR). (Scholl OT.,2005)

Besi dapat menjadi sesuatu yang sangat beracun, sehingga kemampuan untuk menyimpan dan melepaskan besi dalam keadaan terkendali menjadi sangat penting. Dalam keadaan seimbang, kurang lebih 1-2 mg besi perhari dikeluarkan oleh tubuh melalui pengelupasan sel mukosa, deskuamasi, menstruasi dan proses kehilangan darah lainnya. Besi dalam makanan diserap melalui mukosa usus halus, terutama di duodenum sampai pertengahan jejunum, makin ke arah distal usus penyerapan semakin berkurang. Sebagian besar besi tersebut, kurang lebih 70% bergabung membentuk hemoglobin dalam sumsum tulang dan sel darah merah, 25% sebagai cadangan dalam bentuk feritin atau hemosiderin dalam sel parenkim hepar dan sel retikuloendotelial, dan 4% dalam bentuk mioglobin. Tubuh orang dewasa mengandung besi sekitar 55

mg/kgBB atau sekitar 4 gram. (Andrews SC et.al., 2002, Harrison PM et.al., 2006)

Di dalam tubuh, cadangan besi didapatkan dalam dua bentuk. Bentuk yang pertama adalah feritin yang bersifat mudah larut, tersebar di sel parenkim dan makrofag, terbanyak di hepar. Bentuk kedua adalah hemosiderin yang tidak mudah larut, lebih stabil tetapi berjumlah lebih sedikit dibandingkan feritin. Apabila pemasukan besi dari makanan tidak mencukupi, terjadi mobilisasi besi dari cadangan besi untuk mempertahankan kadar hemoglobin. (Andrews SC et.al., 2002)

Secara primer, feritin merupakan protein intraselular, tetapi dalam jumlah terbatas dapat memasuki peredaran darah karena adanya sekresi aktif atau sel yang lisis. Jumlah feritin dalam sirkulasi tersebut mempunyai konsentrasi yang paralel dengan kadar feritin sebagai cadangan dalam tubuh. Oleh karena itu pengukuran terhadap feritin dalam serum dapat menunjukkan kadar besi dalam bentuk cadangan. Dikatakan 1 mikrogram perliter feritin dalam serum sebanding dengan 8 mg besi sebagai cadangan. Berbeda dengan Fe serum, feritin serum tidak dipengaruhi oleh variasi diurnal. (Andrews SC et.al., 2002, Harrison PM et.al., 2006)

Metode Pengukuran Feritin

Keadaan normal ferritin serum dijumpai dalam jumlah kecil sehingga penetapan kadarnya membutuhkan metode immunoassay yang

kepekaannya dapat mencapai beberapa nanogram per mL (10^{-9} /mL), bahkan sampai saat ini sampai pikogram (10^{-12} /mL). Mula-mula digunakan teknik RIA (*Radioimmunoassay*) dan teknik IRMA (*Immuno Radiometric Assay*), yaitu teknik pemeriksaan laboratorium berdasarkan atas reaksi antigen antibodi dimana pengukurannya berdasarkan prinsip *radiometric* (pengukuran aktivitas radioisotope yang dilabelkan). (Andrews SC et.al., 2002)

Dengan kemajuan yang dicapai dalam bidang enzimologi mulai dikembangkan teknik ELISA (*Enzym Linked Immunosorbent Assay*) atau disebut juga teknik EIA (*Enzym Immuno Assay*). Dasar metode ini sebenarnya sama dengan RIA, tetapi di sini label radioisotope diganti dengan enzim, dimana efek multiplikasi dihasilkan oleh kemampuan molekul enzim untuk mangkatalisa beribu-ribu molekul substrat spesifik dalam waktu yang relatif singkat. (Harrison PM et.al., 2006)

2. Feritin pada Kehamilan Normal

Kumar et.al. (2016), mengemukakan bahwa pada wanita hamil trimester pertama besi serum dan kadar feritin serum meningkat bermakna dibandingkan dengan wanita tidak hamil. Sedangkan pada trimester kedua dan ketiga terjadi penurunan besi serum dan feritin yang bermakna, walaupun kadar Hb sedikit mengalami perubahan dan saturasi tranferin meningkat. Kadar feritin serum pada kelompok tidak hamil 63 ng/ml. Pada trimester pertama kadar feritin meningkat sampai 97,4 ng/ml, perbedaan ini

sangat bermakna dibandingkan dengan feritin pada yang tidak hamil. Juga terjadi penurunan sampai 22,2 ng/ml pada trimester kedua dan pada trimester ketiga mencapai nilai 14,7 ng/ml. (Kumar PJ et.al., 2016)

Asif N dkk (2007), mengemukakan bahwa kadar feritin pada kehamilan normal lebih rendah pada trimester kedua dibanding trimester pertama dan meningkat pada trimester ketiga dibanding trimester kedua. Trimester pertama $26,62 \pm 26,58$ ng/ml trimester kedua $11,35 \pm 9,25$ ng/ml dan trimester ketiga $20,42 \pm 23,57$ ng/ml. Dan tidak dijumpai korelasi bermakna antara peningkatan kehamilan dan level feritin serum. (Asif N et.al., 2007)

Pada wanita hamil, konsentrasi ferritin serum maksimal pada umur kehamilan 12-16 minggu, kemudian menurun sesuai perkembangan kehamilan dan mencapai titik terendah pada trimester ketiga. Suplement prenatal vitamin dan mineral akan menjaga feritin serum tetap pada konsentrasi yang tinggi. (Lao T et.al, 2008)

Penelitian yang dikemukakan oleh *Kurniati* (2020) semakin tua umur kehamilan semakin rendah kadar serum ferritin rata-rata, artinya semakin tua umur kehamilan semakin berkurang cadangan besi. Dari hasil penelitian yang telah dilakukan didapatkan bahwa kadar ferritin rata-rata pada wanita hamil adalah $20,21 \pm 19,53$ ng/mL. Pada trimester pertama adalah $47,88 \pm 52,86$ ng/mL, pada trimester kedua adalah $26,81 \pm 22,97$ ng/mL, sedangkan pada trimester ketiga adalah $13,93 \pm 7,95$ ng/mL. Dapat disimpulkan kadar

ferritin serum pada wanita hamil akan menurun sesuai perkembangan umur kehamilan. (Kurniati, 2020)

3. Feritin pada Kehamilan dengan Preeklampsia

Pada penelitian yang dilakukan oleh *Rayman dkk* (2002) pada 40 wanita preeklampsia yang dibandingkan dengan wanita normal didapatkan nilai median dari kadar feritin berkisar 6 kali lipat lebih tinggi pada wanita preeklampsia. (Rayman et.al., 2002)

Penyebab preeklampsia sangat kompleks dan tidak dapat dimengerti sepenuhnya, tetapi keadaannya dapat dihubungkan dengan faktor plasenta yang kurang baik. Pengaruh dari plasenta yang kurang baik mengakibatkan arteri spiralis lebih kecil ukurannya dari normal. Kejadian tersebut akan menimbulkan lesi obstruktif dari arteri spiralis yang disebut atherosclerosis akut sehingga menyebabkan iskemia plasenta. Ketika jaringan menjadi iskemik, jenis oksigen yang reaktif seperti superoksida dan hidrogen peroksida dihasilkan. Gambaran plasenta pada penderita preeklampsia menunjukkan gambaran histologis dengan kerusakan hebat pada pembuluh darah pada daerah perlekatan sel desidua di daerah infark, hal ini sesuai dengan kerusakan sel dan pelepasan Fe. Sejumlah katabolik dari ion-ion logam transisi, khususnya Fe, muncul pada keadaan iskemia plasenta tersebut melalui destruksi sel darah merah dari area yang trombotik, nekrotik, dan hemoragik, zat-zat tersebut dapat menghasilkan radikal hidroksil reaktif yang tinggi melalui *Fenton chemistry*. Radikal ini dapat menginisiasi proses

peroksidasi lipid, dimana, jika tidak terkontrol, dapat menyebabkan kerusakan sel endotelial, seperti yang dihipotesakan oleh Rajimakers et.al. (Rajimakers et.al. 2004)

Hemoglobin dapat membantu proses peroksidasi lipid melalui pengeluaran Fe atau pengeluaran heme dari methemoglobin. Heme yang bebas dapat menghasilkan lipid hidroperoksida dalam partikel *low-density lipoprotein* (LDL) atau berdifusi ke dalam membran sel endotelial, menyebabkan kerusakan peroksidatif dan sitotoksik. Hemolisis vaskuler yang minimal sudah cukup untuk menghasilkan hemoglobin dalam konsentrasi yang dapat mempengaruhi peroksidasi LDL. (Pingnian et.al., 2020)

Proteksi terhadap efek pro-oksidatif yang rusak dalam plasma secara normal dilakukan oleh protein yang mengikat Fe dalam keadaan relatif lambat; haptoglobin mengikat hemoglobin bebas, hemopexin dan albumin, keduanya mengikat heme bebas. Katabolisme heme yang meningkat muncul pada preeklampsia, ditunjukkan dengan peningkatan level bilirubin dan karboksihemoglobin. (Rajimakers et.al. 2004)

Serum feritin merupakan *acute-phase reactant*, yang diketahui akan meningkat dalam respon dari banyak kondisi inflamasi. Inflamasi kronik juga menekan eritropoesis, rendahnya penggunaan besi / Fe dan akan meningkatkan penyimpanan besi / Fe. Meningkatnya penyimpanan besi ditunjukkan dengan meningkatnya serum level feritin. (Jinrong et.al., 2000)

Peningkatan serum feritin juga timbul pada banyak kondisi klinis yang dihubungkan dengan tidak digunakannya besi dan kerusakan jaringan seperti anemia hemolitik, kerusakan liver, inflamasi dan proses keganasan yang akan mensupresi eritropoesis untuk mengakumulasi penyimpanan besi. Pada penyakit liver, serum feritin meningkat akibat bocornya feritin dari rusaknya hepatosit pada sirkulasi. (Paul R et.al., 2018)

Dapat dilihat bahwa pada preeklampsia, aktifitas antioksidan menurun drastis. Stress oksidatif (tidak seimbang antara *oxidant force* dan antioksidan) dengan meningkatkan *lipid peroxide formation* dapat menjadikan endotelial disfungsi pada preeklampsia. Pada kondisi lain seperti meningkatnya saturasi transferin dan menurunnya *iron-binding capacity*, secara langsung maupun tidak langsung menjadi pemicu proses stress oksidatif dan disfungsi endotel berikutnya. Dapat dilihat reaksi dari maternal komponen terutama neutrofil dan oksidatif lipid dan faktor dari plasenta akan menjadi pemicu terjadinya stress oksidatif. Terapi antioksidan dapat dapat mengurangi kerusakan sel endotelial pada preeklampsia. (School et.al., 2000, Rajimakers et.al. 2004)

Paul R et.al (2018), mengemukakan bahwa kadar feritin serum pada kelompok preeklampsia 31,5 U+U 19,65 ng/ml dibandingkan kontrol 13,8 U+U 13,16 ng/ml. (Paul R et.al., 2018)

Teheripannah R (2004), mengatakan bahwa kadar feritin serum pada kelompok preeklampsia 123,8 U+U 146 ng/dl dibandingkan kontrol 33,4 U+U 16,2 ng/dl. (Taheripannah et.al, 2007)

B. Preeklampsia

1. Definisi

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 spesifik yang disebabkan kehamilan disertai dengan gangguan sistem organ lainnya pada usia kehamilan diatas 20 minggu. Preeklampsia, sebelumnya selalu didefinisikan dengan adanya hipertensi dan proteinuri yang baru terjadi pada kehamilan (*new onset hypertension with proteinuria*). Meskipun kedua kriteria ini masih menjadi definisi klasik preeklampsia, beberapa wanita lain menunjukkan adanya hipertensi disertai gangguan multisistem lain yang menunjukkan adanya kondisi berat dari preeklampsia meskipun pasien tersebut tidak mengalami proteinuri. Sedangkan, untuk edema tidak lagi dipakai sebagai kriteria diagnostik karena sangat banyak ditemukan pada wanita dengan kehamilan normal (POGI, 2016).

2. Faktor risiko

Perjalanan penyakit preeklampsia pada awalnya tidak memberi gejala dan tanda, namun pada suatu ketika dapat memburuk dengan

cepat. Pencegahan primer merupakan yang terbaik namun hanya dapat dilakukan bila penyebabnya telah diketahui dengan jelas sehingga memungkinkan untuk menghindari atau mengontrol penyebab-penyebab tersebut, namun hingga saat ini penyebab pasti terjadinya preeklampsia masih belum diketahui (POGI, 2016).

Sampai saat ini terdapat berbagai temuan biomarker yang dapat digunakan untuk meramalkan kejadian preeklampsia, namun belum ada satu tes pun yang memiliki sensitivitas dan spesifitas yang tinggi. Butuh serangkaian pemeriksaan yang kompleks agar dapat meramalkan suatu kejadian preeklampsia dengan lebih baik. Praktisi kesehatan diharapkan dapat mengidentifikasi faktor risiko preeklampsia dan mengontrolnya, sehingga memungkinkan dilakukan pencegahan primer (POGI, 2016). Dari beberapa studi dikumpulkan ada 17 faktor yang terbukti meningkatkan risiko preeklampsia (Tabel 1).

Tabel 1. Faktor risiko preeklampsia

Anamnesis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Umur > 40 tahun 2. Nulipara 3. Multipara dengan riwayat preeklampsia sebelumnya 4. Multipara dengan kehamilan oleh pasangan baru 5. Multipara yang jarak kehamilan sebelumnya 10 tahun atau lebih 6. Riwayat preeklampsia pada ibu atau saudara perempuan 7. Kehamilan multipel
-----------	---

	8. IDDM (<i>Insulin Dependent Diabetes Melitus</i>)
	9. Hipertensi kronik
	10. Penyakit Ginjal
	11. Sindrom antifosfolipid (APS)
	12. Kehamilan dengan inseminasi donor sperma, oosit atau embrio
	13. Obesitas sebelum hamil
Pemeriksaan fisik	1. Indeks masa tubuh > 35
	2. Tekanan darah diastolik > 80 mmHg
	3. Proteinuria (dipstick >+1 pada 2 kali pemeriksaan berjarak 6 jam atau secara kuantitatif 300 mg/24 jam)

(POGI, 2016)

Faktor – faktor yang berhubungan dengan risiko tinggi preeklampsia adalah (POGI, 2016):

a. Usia

Duckitt melaporkan peningkatan risiko preeklampsia hampir dua kali lipat pada wanita hamil berusia 40 tahun atau lebih baik pada primipara (RR 1,68 95%CI 1,23 - 2,29), maupun multipara (RR 1,96 95%CI 1,34 - 2,87). Usia muda tidak meningkatkan risiko preeklampsia secara bermakna. Robillard, dkk melaporkan bahwa risiko preeklampsia pada kehamilan kedua meningkat dengan usia ibu (1,3 setiap 5 tahun penambahan umur; $p < 0,0001$).

b. Nulipara

Duckitt melaporkan nulipara memiliki risiko hampir 3 kali lipat (RR 2,91, 95% CI 1,28 - 6,61).

c. Kehamilan pertama oleh pasangan baru

Kehamilan pertama oleh pasangan yang baru dianggap sebagai faktor risiko, walaupun bukan nulipara karena risiko meningkat pada wanita yang memiliki paparan rendah terhadap sperma.

d. Jarak antar kehamilan

Studi yang melibatkan 760.901 wanita di Norwegia, memperlihatkan bahwa wanita multipara dengan jarak kehamilan sebelumnya 10 tahun atau lebih memiliki risiko preeklampsia hampir sama dengan nulipara. Robillard, dkk melaporkan bahwa risiko preeklampsia semakin meningkat sesuai dengan lamanya interval dengan kehamilan pertama (1,5 setiap 5 tahun jarak kehamilan pertama dan kedua; $p < 0,0001$).

e. Riwayat preeklampsia sebelumnya

Riwayat preeklampsia pada kehamilan sebelumnya merupakan faktor risiko utama. Menurut *Duckit* risiko meningkat hingga 7 kali lipat (RR 7,19 95%CI 5,85 - 8,83). Kehamilan pada wanita dengan riwayat preeklampsia sebelumnya berkaitan dengan tingginya kejadian preeklampsia berat, preeklampsia onset dini, dan dampak perinatal yang buruk.

f. Riwayat keluarga preeklampsia

Riwayat preeklampsia pada keluarga juga meningkatkan risiko hampir 3 kali lipat (RR 2,90 95%CI 1,70 – 4,93). Adanya riwayat preeklampsia pada ibu meningkatkan risiko sebanyak 3.6 kali lipat (RR 3,6 95% CI 1,49 – 8,67).

g. Kehamilan multipel

Studi yang melibatkan 53.028 wanita hamil menunjukkan, kehamilan kembar meningkatkan risiko preeklampsia hampir 3 kali lipat (RR 2.93 95%CI 2,04 – 4,21). Analisa lebih lanjut menunjukkan kehamilan triplet memiliki risiko hampir 3 kali lipat dibandingkan kehamilan duplet (RR 2,83; 95%CI 1.25 - 6.40). Sibai dkk menyimpulkan bahwa kehamilan ganda memiliki tingkat risiko yang lebih tinggi untuk menjadi preeklampsia dibandingkan kehamilan normal (RR 2,62; 95% CI, 2,03 – 3,38).

h. Donor oosit, donor sperma dan donor embrio

Kehamilan setelah inseminasi donor sperma, donor oosit atau donor embrio juga dikatakan sebagai faktor risiko. Satu hipotesis yang populer penyebab preeklampsia adalah maladaptasi imun. Mekanisme dibalik efek protektif dari paparan sperma masih belum diketahui. Data menunjukkan adanya peningkatan frekuensi preeklampsia setelah inseminasi donor sperma dan oosit, frekuensi preeklampsia yang tinggi pada kehamilan remaja, serta makin mengecilnya kemungkinan terjadinya preeklampsia pada wanita

hamil dari pasangan yang sama dalam jangka waktu yang lebih lama. Walaupun preeklampsia dipertimbangkan sebagai penyakit pada kehamilan pertama, frekuensi preeklampsia menurun drastis pada kehamilan berikutnya apabila kehamilan pertama tidak mengalami preeklampsia. Namun, efek protektif dari multiparitas menurun apabila berganti pasangan. *Robillard dkk* melaporkan adanya peningkatan risiko preeklampsia sebanyak 2 (dua) kali pada wanita dengan pasangan yang pernah memiliki istri dengan riwayat preeklampsia (OR 1,8; 95 % CI 95%, 2-2,6).

i. Obesitas sebelum hamil dan Indeks Massa Tubuh (IMT)

Obesitas merupakan faktor risiko preeklampsia dan risiko semakin besar dengan semakin besarnya IMT. Obesitas sangat berhubungan dengan resistensi insulin, yang juga merupakan faktor risiko preeklampsia. Obesitas meningkatkan risiko preeklampsia sebanyak 2,47 kali lipat (95% CI, 1,66 – 3,67), sedangkan wanita dengan IMT sebelum hamil > 35 dibandingkan dengan IMT 19-27 memiliki risiko preeklampsia 4 kali lipat (95% CI, 3,52-5,49). Pada studi kohort yang dilakukan oleh *Conde-Agudelo* dan *Belizan* pada 878.680 kehamilan, ditemukan fakta bahwa frekuensi preeklampsia pada kehamilan di populasi wanita yang kurus (BMI < 19,8) adalah 2,6% dibandingkan 10,1% pada populasi wanita yang gemuk (BMI > 29,0).

j. DMTI (Diabetes Mellitus Tergantung Insulin)

Kemungkinan preeklampsia meningkat hampir 4 kali lipat bila diabetes terjadi sebelum hamil (RR 3.56; 95% CI 2,54 - 4,99) (n=56.968).

k. Penyakit Ginjal

Semua studi yang diulas oleh *Duckitt* risiko preeklampsia meningkat sebanding dengan keparahan penyakit pada wanita dengan penyakit ginjal.

l. Sindrom antifosfolipid

Dari 2 studi kasus kontrol yang diulas oleh *Duckitt* menunjukkan adanya antibodi antifosfolipid (antibodi antikardiolipin, antikoagulan lupus atau keduanya) meningkatkan risiko preeklampsia hampir 10 kali lipat (RR 9,72 ; 95% CI 4,34 - 21,75).

m. Hipertensi kronik

Chappell dkk meneliti 861 wanita dengan hipertensi kronik, didapatkan insiden *preeclampsia superimposed* sebesar 22% (n=180) dan hampir setengahnya adalah preeklampsia onset dini (< 34 minggu) dengan keluaran maternal dan perinatal yang lebih buruk.

3. Patofisiologi

Preeklampsia merupakan kelainan multisistemik yang berpengaruh pada ibu dan janin. Interaksi abnormal antara trofoblas janin dan desidua ibu, termasuk sel-sel sistem kekebalan tubuh ibu, menyebabkan invasi plasenta yang tidak adekuat dan *remodeling*

vaskular maternal. Umumnya, preeklampsia mengganggu dua komponen:

- a. Gangguan implantasi plasenta atau ukuran plasenta yang lebih besar seperti pada kehamilan multifetal.
- b. Kelainan respon ibu terhadap heterotip dan fenotip akibat perubahan fisiologi dan metabolisme tubuh selama masa kehamilan menyebabkan disfungsi endotel pembuluh darah dan inflamasi multisistemik. (Granger *et al.*, 2001)

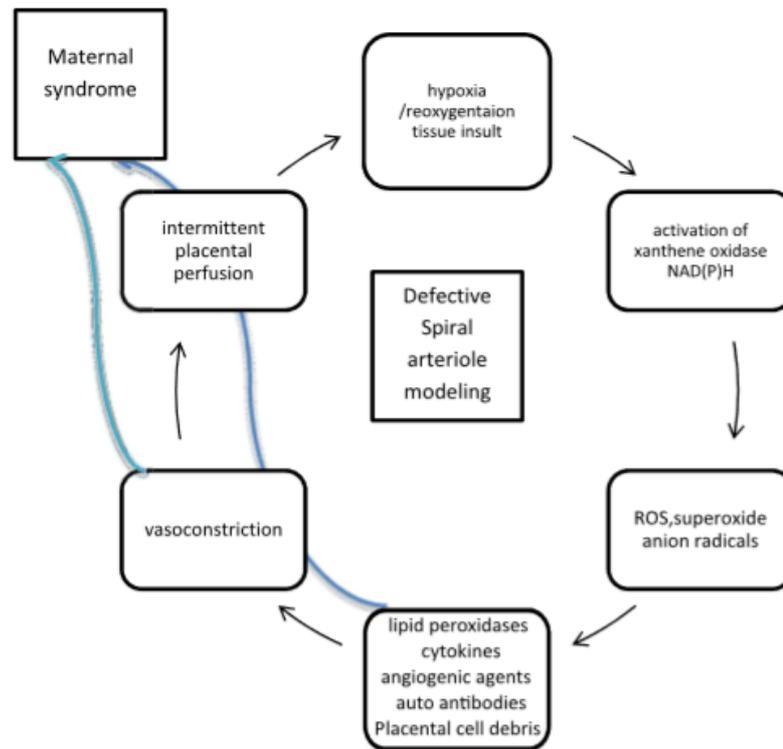
Patogenesis dari preeklampsia dapat dijelaskan sebagai berikut:

- a. Kelainan uteroplacenta: Arteri spiralis uterus gagal membentuk sinusoid yang cukup luas untuk memenuhi vaskularisasi plasenta. Pada kehamilan normal, invasi trofoblastik ke dalam miometrium dan desidua mengubah arteri spiralis menjadi sinusoid dengan resistensi yang rendah. Perubahan ini memungkinkan vaskularisasi plasenta dan janin terpenuhi. Pada preeklampsia, kelainan invasi trofoblastik pada pembuluh darah rahim dapat menyebabkan gangguan aliran darah yang mengarah pada hipoksia. Kelainan perfusi dan hemodinamika dapat menyebabkan pembentukan aterosclerosis akut dan plak aterosklerotik pada arteri spiralis. Beberapa faktor dari plasenta dilepaskan untuk mengkompensasi aliran darah ke plasenta. Faktor ini selanjutnya dapat menyebabkan gangguan pada maternal. Faktor yang dilepaskan dari plasenta berupa angiogenik, sitokin, produk

- peroksidasi lipid, autoantibodi, dan sisa-sisa sel plasenta (Gambar 1).
- b. Faktor angiogenik: iskemik plasenta diyakini berpengaruh terhadap disfungsi sel endotel dengan mengubah keseimbangan antara tingkat sirkulasi faktor pertumbuhan angiogenik dan anti angiogenik. Faktor ini adalah *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Placental Growth Factor* (PlGF), dan *Soluble fms-like Tyrosine kinase 1* (sFlt-1). *Soluble fms-like Tyrosine kinase 1* (sFlt-1) berfungsi untuk menghambat aktivitas VEGF dan PlGF. *Soluble Endoglin* (s-Eng) adalah protein antiangiogenik lain yang terlibat dalam patogenesis preeklampsia. Baik sFlt-1 dan s-Eng ditemukan meningkat dalam sirkulasi ibu sebelum onset preeklampsia.
 - c. Peroksidasi lipid: oksidasi lipoprotein (stres oksidatif) terjadi pada kehamilan normal namun sangat meningkat pada preeklampsia. Peroksidasi lipid dari sinsitio trofoblast menyebabkan pelepasan oksidatif metabolik yang stabil seperti *malondialdehid* dan *4-hidroksinonenal* yang menyebabkan kerusakan endotel.
 - d. Inflamasi dan sitokin: peran plasenta dalam peningkatan sitokin proinflamasi belum diketahui secara pasti. Tetapi plasentasi yang buruk selain menyebabkan hipoksia juga dapat meningkatkan pelepasan mediator inflamasi pada sirkulasi ibu. Leukosit di tempat implantasi plasenta dan vena uterus diaktifkan untuk melepaskan sitokin dan oksigen reaktif. Sel *positif-elastase* yang merupakan

penanda aktivasi neutrofil ditemukan meningkat di desidua dan tempat implantasi plasenta.

- e. Fragmen plasenta dan mikro partikel: banyak mikro partikel dari permukaan plasenta dan sinsitiotrofoblas yang beredar dalam sirkulasi ibu dengan preeklampsia akibat kematian sel karena hipoksia. Hal ini meningkatkan respon inflamasi ibu terhadap kehamilan. Sitokeratin dan DNA janin secara langsung merusak sel endotel vaskular. Hal tersebut juga berinteraksi dengan sel fagosit dan berkontribusi pada respon inflamasi.
- f. Autoantibodi: penelitian terbaru menunjukkan bahwa wanita dengan preeklampsia memiliki autoantibodi yang disebut ATI-AA. Antibodi ini mengaktifkan reseptor *angiotensin II*. Ini didapatkan dalam sirkulasi ibu 2 tahun setelah kelahiran anak dan menunjukkan bahwa preeklampsia adalah penyakit autoimun yang diinduksi oleh kehamilan.
- g. Genetik: preeklampsia adalah kelainan genetik dan dipengaruhi oleh faktor lingkungan. Hal ini dibuktikan dengan meningkatnya angka kejadian preeklampsia pada ibu, anak perempuan, saudara perempuan, dan cucu perempuan yang memiliki riwayat keluarga dengan preeklampsia. Kecenderungan preeklampsia pada anggota keluarga telah dipelajari dengan kemungkinan diturunkan. (Granger *et al.*, 2001)



Gambar 1. Alur patogenesis preeklampsia

4. Diagnosis

a. Penegakan diagnosis hipertensi

Hipertensi adalah tekanan darah sekurang-kurangnya 140 mmHg sistolik atau 90 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama. Definisi hipertensi berat adalah peningkatan tekanan darah sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik atau 110 mmHg diastolik. Mat tensimeter sebaiknya menggunakan tensimeter air raksa, namun apabila tidak tersedia dapat menggunakan tensimeter jarum atau tensimeter otomatis yang sudah divalidasi. Laporan terbaru menunjukkan pengukuran tekanan

darah menggunakan alat otomatis sering memberikan hasil yang lebih rendah (POGI, 2016).

Berdasarkan *American Society of Hypertension* ibu diberi kesempatan duduk tenang dalam 15 menit sebelum dilakukan pengukuran tekanan darah pemeriksaan. Pengukuran dilakukan pada posisi duduk posisi manset setingkat dengan jantung, dan tekanan diastolik diukur dengan mendengar bunyi korotkoff V (hilangnya bunyi). Ukuran manset yang sesuai dan kalibrasi alat juga senantiasa diperlukan agar tercapai pengukuran tekanan darah yang tepat. Pemeriksaan tekanan darah pada wanita dengan hipertensi kronik harus dilakukan pada kedua tangan, dengan menggunakan hasil pemeriksaan yang tertinggi (POGI, 2016).

b. Penegakan diagnosis proteinuria

Proteinuria ditetapkan bila ekskresi protein di urin melebihi 300 mg dalam 24 jam atau tes urin dipstik > positif 1. Pemeriksaan urin dipstik bukan merupakan pemeriksaan yang akurat dalam memperkirakan kadar proteinuria. Konsentrasi protein pada sampel urin sewaktu bergantung pada beberapa faktor, termasuk jumlah urin. Kuo melaporkan bahwa pemeriksaan kadar protein kuantitatif pada hasil dipstik positif 1 berkisar 0-2400 mg/24 jam, dan positif 2 berkisar 700-4000mg/24jam. Pemeriksaan tes urin dipstik memiliki angka positif palsu yang tinggi, seperti yang dilaporkan oleh *Brown*, dengan tingkat positif palsu 67-83%. Positif palsu dapat disebabkan

kontaminasi duh vagina, cairan pembersih, dan urin yang bersifat basa. Konsensus *Australian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ASSHP) dan panduan yang dikeluarkan oleh *Royal College of Obstetrics and Gynecology* (RCOG) menetapkan bahwa pemeriksaan proteinuria dipstik hanya dapat digunakan sebagai tes skrining dengan angka positif palsu yang sangat tinggi, dan harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan protein urin tampung 24 jam atau rasio protein banding kreatinin. Pada telaah sistematis yang dilakukan *Côte dkk* disimpulkan bahwa pemeriksaan rasio protein banding kreatinin dapat memprediksi proteinuria dengan lebih baik (POGI, 2016).

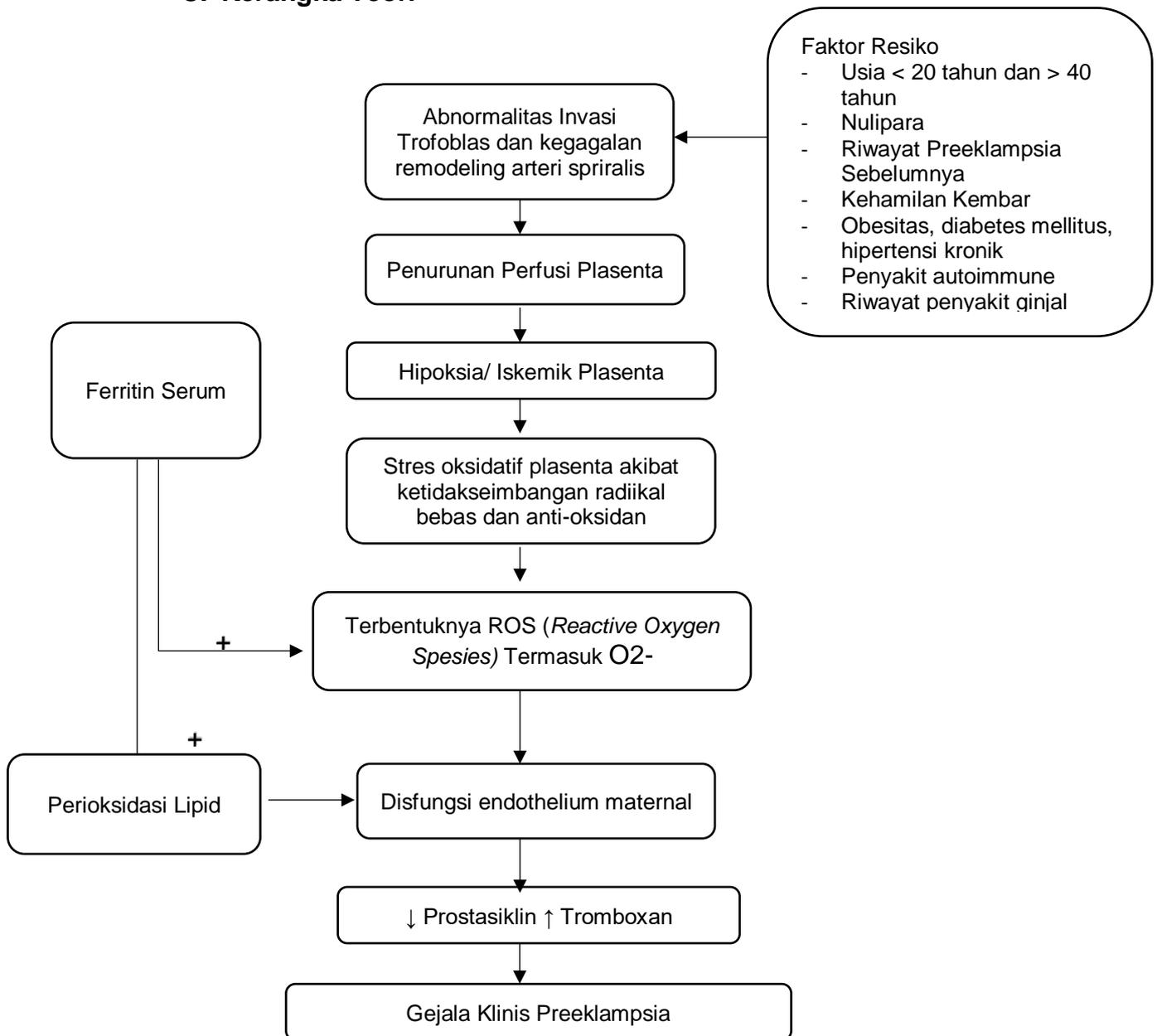
c. Penegakan diagnosis preeklampsia

Seperti telah disebutkan sebelumnya, bahwa preeklampsia didefinisikan sebagai hipertensi yang baru terjadi pada kehamilan / diatas usia kehamilan 20 minggu disertai adanya gangguan organ. Jika hanya didapatkan hipertensi saja, kondisi tersebut tidak dapat disamakan dengan preeklampsia, harus didapatkan gangguan organ spesifik akibat preeklampsia tersebut. Kebanyakan kasus preeklampsia ditegakkan dengan adanya protein urin, namun jika protein urin tidak didapatkan, salah satu gejala dan gangguan lain dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis preeklampsia, yaitu (POGI, 2016):

1. Trombositopenia: trombosit < 100.000 / mikroliter

2. Gangguan ginjal: kreatinin serum $>1,1$ mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya
3. Gangguan liver: peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik/regio kanan atas abdomen
4. Edema Paru
5. Didapatkan gejala neurologis: stroke, nyeri kepala, gangguan visus
6. Gangguan pertumbuhan janin yang menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta: oligohidramnion, *Fetal Growth Restriction* (FGR) atau didapatkan adanya *absent or reversed end diastolic velocity* (ARDV).

C. Kerangka Teori

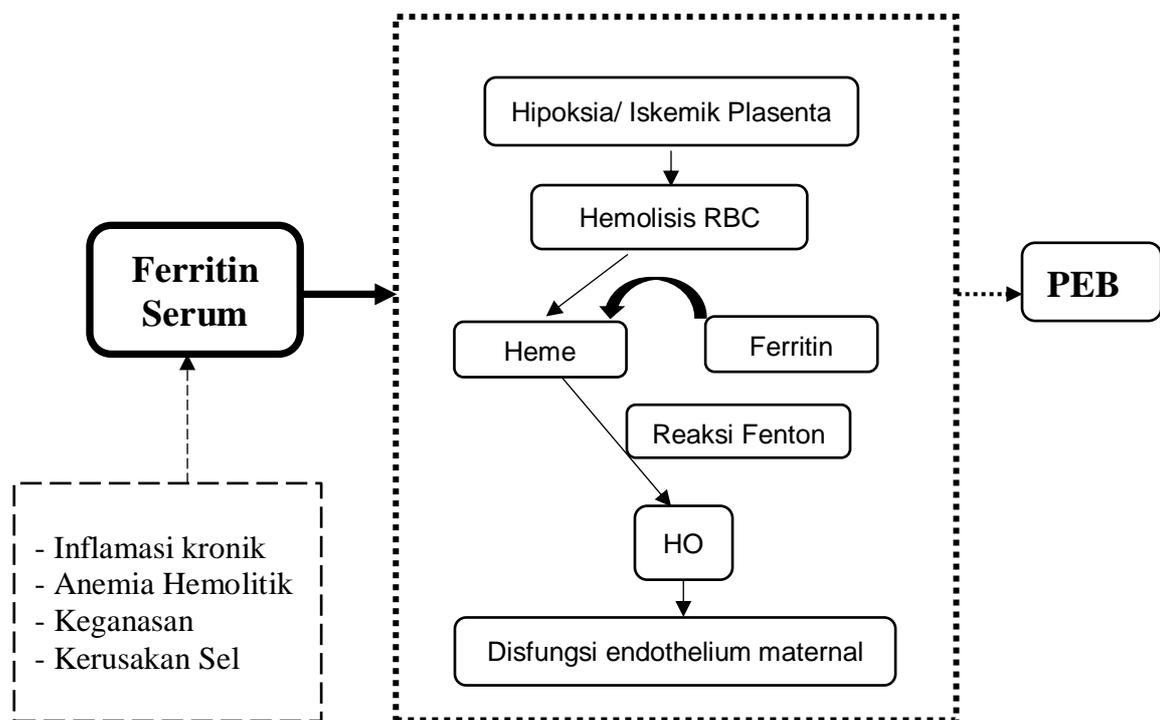


Keterangan :

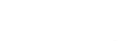
O₂⁻ : Superoxide peroxide

Gambar 2. Kerangka Teori

D. Kerangka Konsep

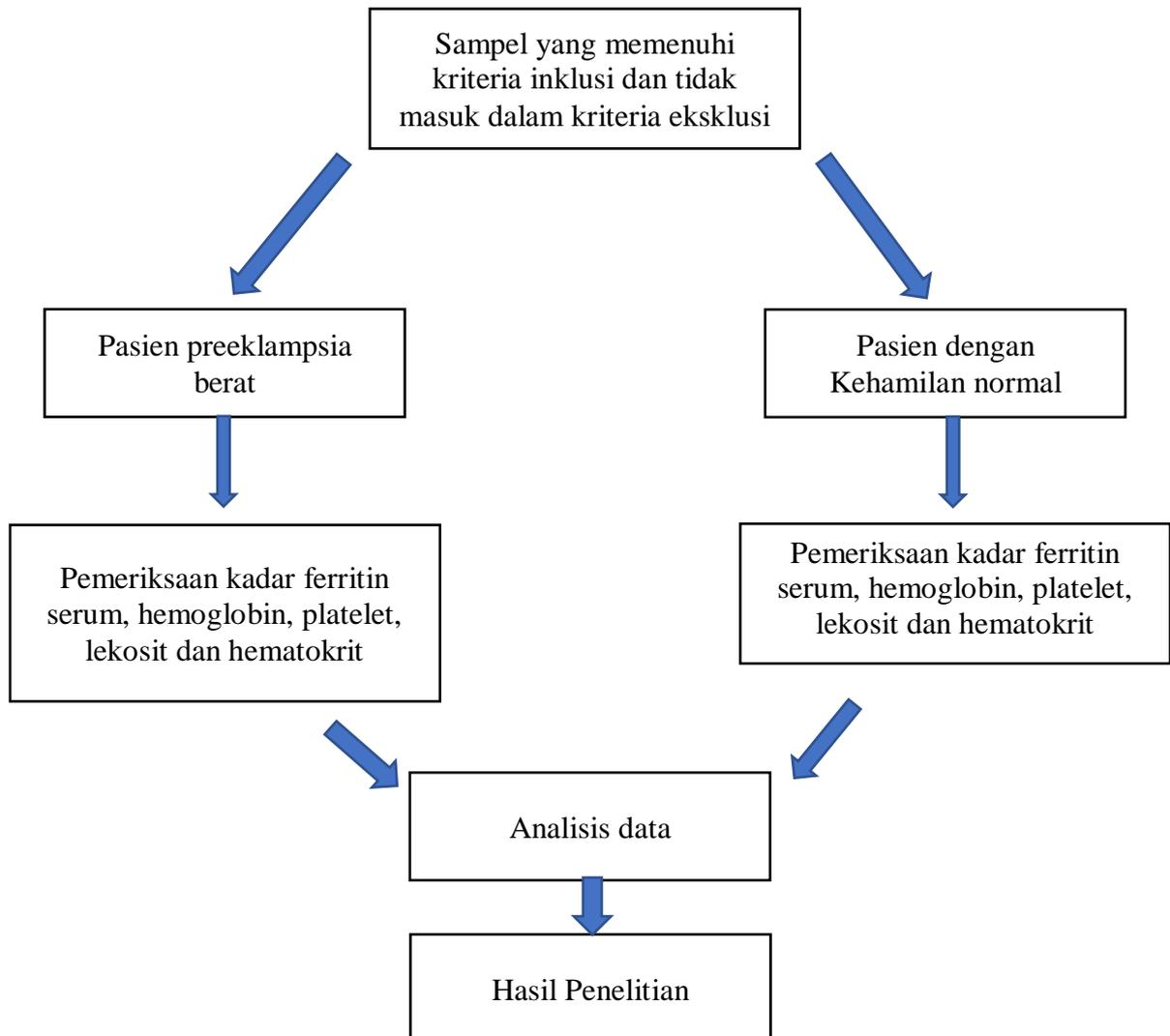


Keterangan :

-  : Variabel bebas
-  : Variabel antara
-  : Variabel terikat
-  : Variabel perancu
-  : Hubungan variable bebas
-  : Hubungan variable antara
-  : Hubungan variable perancu

Gambar 3. Kerangka konsep

E. Alur Penelitian



Gambar 4. Alur Penelitian

F. Hipotesis Penelitian

Feritin lebih tinggi pada preeklampsia berat dibandingkan dengan kehamilan normal.

G. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Cara	Kategori	Skala
1.	Usia	Lama hidup pasien dari sejak lahir sampai penelitian dilakukan	Anamnesis	1. Risiko Tinggi (<20 tahun dan >35 tahun) 2. Risiko Rendah (20-35 tahun)	Ordinal
2.	Usia kehamilan	Usia kehamilan dikelompokkan berdasarkan rumus Naegele.	anamnesis	1. Trimester II 2. Trimester III	kategorik
3.	Paritas	Jumlah kehamilan yang pernah dialami	anamnesis	1. Primipara 2. Multipara	kategorik
4.	Preeklamsia Berat	Tekanan darah sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik atau 110 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama, disertai dengan salah satu gejala dan gangguan lain yaitu : 1. Trombositopenia : trombosit < 100.000 / mikroliter 2. Gangguan ginjal : kreatinin serum >1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar	Anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium, pemeriksaan penunjang (USG)	1. Ya 2. Tidak	kategorik

		<p> kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya</p> <p>3. Gangguan liver : peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik /regio kanan atas abdomen</p> <p>4. Edema paru</p> <p>5. Didapatkan gejala neurologis : stroke, nyeri kepala, gangguan visus</p> <p>6. Gangguan pertumbuhan janin yang menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta : <i>Oligohidramnion, Fetal Growth Restriction (FGR)</i> atau didapatkan adanya <i>absent or reversed end diastolic velocity (ARDV)</i></p>			
5	Hemoglobin (gr/dl)	Komponen dalam sel darah merah yang berperan penting untuk mengikat oksigen dalam darah	Laboratorium	gr/dl	Rasio
6	Feritin	Serum ferritin merupakan petunjuk kadar cadangan besi dalam tubuh Kadar	Laboratorium	µg/L	Rasio

		feritin untuk laki-laki: 40–300 µg/L dan 20–150 µg/L untuk perempuan.			
7.	Indeks Massa Tubuh (IMT)	Didapat dengan membagi berat badan seseorang dalam satuan kilogram dengan tinggi mereka dalam meter kuadrat sebelum kehamilan.	Pengukuran berat dan tinggi badan	1.Underweight: IMT <18,5 kg/m ² 2.Normal:IMT 18,5-24,9 kg/m ² 3. Overweight: IMT 25-29,9 kg/m ² 4. Obesitas: IMT ≥30 kg/m ²	Ordinal
8.	Platelet	Trombosit merupakan fragmen atau potongan-potongan kecil dari sitoplasma megakariosit, jumlah pada orang dewasa antara 150.000-400.000 keping/mm ³	Laboratorium	/mm ³	Rasio
9.	Hematokrit	Merupakan pemeriksaan yang menunjukkan perbandingan jumlah sel darah merah (eritrosit) terhadap volume darah dalam satuan persen	Laboratorium	%	Rasio
10.	Pendidikan	Jenjang pendidikan terakhir yang ditempuh oleh ibu	Anamnesis	Pembagian kategori pendidikan menggunakan : 1. SD 2. SMP	Ordinal

3. SMA/SMK
4.PT/Akademik

11. Lekosit	Leukosit adalah nama lain dari sel darah putih yang menjadi bagian dari sistem kekebalan tubuh alias sistem imun.	Laboratorium	/mm ³	Rasio
-------------	---	--------------	------------------	-------
