

TESIS

KADAR FERRITIN SERUM PADA KEJADIAN PREEKLAMPSIA IBU HAMIL DENGAN USIA KEHAMILAN \geq 20 MINGGU

*SERUM FERRITIN LEVELS IN PREECLAMPSIA IN PREGNANT
WOMEN WITH AGE OF PREGNANCY \geq 20 WEEKS*

**DINAH INRAWATI AGUSTIN
P102202019**



**PROGRAM STUDI MAGISTER KEBIDANAN
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

HALAMAN PENGAJUAN
KADAR FERRITIN SERUM PADA KEJADIAN PREEKLAMPSIA IBU HAMIL
DENGAN USIA KEHAMILAN \geq 20 MINGGU

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Kebidanan

Disusun dan Diajukan Oleh :

DINAH INRAWATI AGUSTIN

Kepada

SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**KADAR FERRITIN SERUM PADA KEJADIAN PREEKLAMPSIA IBU
HAMIL DENGAN USIA KEHAMILAN \geq 20 MINGGU**

Disusun dan diajukan oleh

DINAH INRAWATI AGUSTIN


P102202019

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Studi Magister Ilmu Kebidanan
Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 19 Agustus 2022
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



Prof. dr. Muh. Nasrum Massi.,Ph.D
NIP: 19670910 199603 1 001



Dr. Andi Nilawati Usman.,SKM.,M.Kes
NIP: 19830407 201904 4 001

**Plt.Ketua Program Studi
Magister Kebidanan**



Prof. Dr. Darmawansyah.,SE.,M.Si
NIP: 19640424 199103 1 002



**Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin**

Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M. MedEd
NIP: 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN PENULISAN

Bahwa yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : DINAH INRAWATI AGUSTIN

Nomor Induk : P102202019

Program Studi : ILMU KEBIDANAN

Menyatakan dengan benar dan sesungguhnya bahwa semua tulisan tesis yang berjudul Kadar Ferritin Serum Pada Kejadian Preeklampsia Ibu Hamil Dengan Usia Kehamilan \geq 20 Minggu merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan plagiat, atau hasil pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari ditemukan plagiarisme sebagian atau keseluruhan dalam tesis ini maka saya bersedia menerima konsekuensi yang berlaku

Makassar, 19 Agustus 2022
Yang menyatakan,



Dinah Inrawati Agustin

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, Segala puji dan syukur penulis haturkan kepada Allah SWT karena atas kehendak-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul "*Kadar Ferritin Serum Pada Kejadian Preeklampsia Ibu Hamil Dengan Usia Kehamilan \geq 20 Minggu*" sebagai syarat kelulusan dalam menyelesaikan studi di Sekolah Pascasarjana Magister Kebidanan Universitas Hasanuddin.

Dalam penyusunan ini, penulis banyak mendapat arahan dan bimbingan yang sangat membantu penulis dalam mengatasi kendala selama penyusunan tesis. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini mengucapkan terimakasih kepada :

- 1 Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Si., selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar
- 2 Prof. Dr. Budu, M.Med.Ed, SpM(K), Ph.D selaku Dekan Sekolah Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin Makassar.
- 3 Dr.dr. Sharvianty Arifuddin, Sp.OG (K)., selaku Ketua Program Studi Magister Kebidanan Universitas Hasanuddin Makassar.
- 4 Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D selaku Ketua Komisi Penasehat dan Dr. Andi Nilawati Usman, SKM.,M.Kes Selaku Sekertaris Komisi Penasehat yang telah membimbing penulis dalam penyusunan tesis sehingga tesis ini dapat diujikan didepan penguji.
- 5 Prof. dr. Veni Hadju, M.Sc., Ph.D, Dr. dr. Prihantono, Sp.B (K) Onk, M.Kes dan Dr. dr. M. Aryadi Arsyad, M.Biomed, Ph.D Selaku Tim Penguji yang telah menyempatkan diri untuk hadir pada seminar dan memberikan saran dan masukan dalam perbaikan tesis ini.
- 6 Kepala Dinas Penanaman Modal dan Pelayanan Terpadu Prov. Sulawesi Selatan yang telah memberi izin dalam melakukan penelitian

- 7 Dr.dr.Jusli, M.Kes.,Sp.A(K), selaku Direktur Rumah Sakit Ibu dan Anak Sitti Khadijah 1 Makassar yang telah memberikan izin dalam melakukan penelitian
- 8 Zaenal Paharuddin, S.KM dan Latifah Nabila Ramadhany, SKM selaku staff diklat Rumah Sakit Ibu dan Anak Sitti Khadijah 1 Makassar yang telah membantu dalam administrasi izin penelitian
- 9 Sriwahyuni, S.Tr.Kes selaku penanggung jawab Laboratorium Rumah Sakit Ibu dan Anak Sitti Khadijah 1 Makassar yang telah membantu dalam penelitian ini
- 10 Ibu hamil di Rumah Sakit Ibu dan Anak Sitti Khadijah 1 Makassar yang telah berpartisipasi dalam penelitian ini
- 11 Para Dosen dan Staff Program Studi Magister Kebidanan yang telah dengan tulus memberikan ilmunya selama menempuh pendidikan.
- 12 Kepada Orangtua tercinta bapak Hamsa Asis dan ibu Evva Agustina, Adik Armedita Dwi Syafitri, Fahtur Ody Tarangga dan Alifah Nur Fadhilah serta keluarga yang selalu memberikan dukungan dan doa kepada penulis
- 13 Teman-teman magister kebidanan angkatan XIII dan untuk Hijrawati selaku teman sejawat yang selalu kompak dan saling membantu dalam proses penyelesaian tesis.

Semoga Allah SWT selalu melimpahkan Rahmat dan karuniaNya kepada kita semua. Akhir kata, penulis memohon maaf apabila terdapat kekurangan dalam penulisan tesis ini. Penulis berharap kritik dan saran yang membangun untuk menjadikan tesis ini menjadi lebih baik.

Makassar, 19 Agustus 2022

Penulis

Dinah Inrawati Agustin

ABSTRAK

DINAH INRAWATI AGUSTIN. *Kadar Ferritin Serum pada Kejadian Preeklampsia Ibu Hamil dengan Usia Kehamilan \geq 20 Minggu di RSIA Khadijah 1 Cabang Makassar.* (dibimbing oleh **Moh. Nasrum Massi** dan **Andi Nilawati Usman**)

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbedaan kadar ferritin serum terhadap kejadian preeklampsia. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan rancangan potong silang (cross sectional study) dengan analisis komparatif terhadap dua kelompok preeklampsia dan kehamilan normal. Sampel dalam penelitian ini adalah ibu hamil di RSIA Khadijah 1 Cabang Makassar. Sampel sebanyak 88 sampel wanita hamil yang ditentukan secara *purposive sampling*. Sampel dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok ibu hamil dengan preeklampsia dan kelompok ibu hamil normotensi. Kadar ferritin serum diukur dengan metode ELISA. Data dianalisis dengan menggunakan Uji *Mann-Whitney*, dan *Chi-Square*. Hasil penelitian menunjukkan karakteristik kedua kelompok ada perbedaan ($p < 0,05$). Dengan demikian, terdapat perbedaan kadar ferritin serum pada kelompok ibu hamil dengan preeklampsia dan kelompok ibu hamil dengan normotensi.

Kata kunci: *kadar ferritin serum, preeklampsia ibu hamil, usia kehamilan \geq 20 minggu*



ABSTRACT

DINAH INRAWATI AGUSTIN. *Serum Ferritin Levels in the Incidence of Preeclampsia in Pregnant Women with Gestational Age 20 Weeks at RSIA Khadijah 1 Makassar Branch.* (supervised by **Moh. Nasrum Massi** and **Andi Nilawati Usman**)

This study aims to analyze differences in serum ferritin levels on the incidence of preeclampsia. This study is an observational study with a cross-sectional design approach with a comparative analysis of two groups of preeclampsia and normal pregnancy. The sample in this study were pregnant women at RSIA Khadijah 1 Makassar Branch. A sample of 88 pregnant women were determined by purposive sampling. The sample was divided into two groups: pregnant women with preeclampsia and normotensive pregnant women. Serum ferritin levels were measured by ELISA method. Data were analyzed using Mann-Whitney and Chi-Square tests. The results showed that there were differences in the characteristics of the two groups ($p < 0.05$). Conclusion: There are differences in serum ferritin levels in the group of pregnant women with preeclampsia and the group of pregnant women with normotension.

Keywords: *serum ferritin levels, preeclampsia pregnant women, gestational age 20 weeks*



Daftar Isi

KATA PENGANTAR	5
Daftar Gambar	12
Daftar Tabel	13
BAB I	14
PENDAHULUAN.....	14
A. Latar Belakang.....	14
B. Rumusan Masalah.....	20
C. Tujuan Penelitian	20
1 Tujuan Umum.....	20
2 Tujuan Khusus	20
D. Manfaat Penelitian	21
1 Bagi Peneliti	21
2 Bagi Institusi Pendidikan.....	21
3 Bagi Institusi Penelitian.....	21
4 Bagi Peneliti Selanjutnya	21
E. Sistematika Penulisan	22
BAB II	23
TINJAUAN PUSTAKA	23
A. PREEKLAMPSIA	23
1 Pengertian	23
2 Etiologi.....	24
3 Patofisiologi.....	29
4 Klasifikasi Preeklampsia	33
5 Komplikasi	37
6 Faktor Maternal Yang Mempengaruhi Kejadian Preeklampsia Pada Kehamilan....	38
B. BIOMARKER SERUM	40
1 Marker angiogenik.....	40
2 Marker Anti Angiogenik.....	41

3	Marker Immunologis.....	42
4	Marker Metabolik.....	44
5	Marker Endocrine.....	44
6	Biomarker Urine.....	45
a)	Sistatin C (Cys C).....	45
C.	FERRITIN SERUM.....	46
D.	KADAR FERRITIN SERUM PADA KEJADIAN PREEKLAMPSIA.....	50
E.	Kerangka Teori.....	56
F.	Kerangka Konsep.....	57
G.	Hipotesis.....	58
H.	Defenisi Operasional.....	58
BAB III.....		61
METODOLOGI PENELITIAN.....		61
A.	DESAIN PENELITIAN.....	61
B.	WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN.....	61
C.	POPULASI DAN SAMPEL.....	61
1.	Populasi.....	61
2.	Pemilihan Sampel.....	61
3.	Kriteria Pemilihan Sampel.....	62
4.	Perkiraan Besar Sampel.....	62
D.	METODE PENGAMBILAN DATA.....	63
E.	ALAT DAN BAHAN SERTA CARA KERJA.....	63
F.	ALUR KERJA PENELITIAN.....	67
G.	Pengolahan Data dan Analisa Data.....	68
H.	Izin Penelitian dan Kelayakan Etik (<i>Ethical Clereance</i>).....	71
I.	SINTESA PENELITIAN.....	72
BAB IV.....		79
HASIL DAN PEMBAHASAN.....		79
A.	HASIL PENELITIAN.....	79

B. PEMBAHASAN	83
C. KETERBATASAN PENELITIAN.....	94
BAB V.....	95
PENUTUP.....	95
A. RESUME.....	95
B. KESIMPULAN.....	95
C. SARAN.....	96
DAFTAR PUSTAKA.....	97

Daftar Gambar

Gambar 1. Invasi trofoblas pada kehamilan normal dan preeklampsia ...	20
Gambar 2. Kerangka Teori	36
Gambar 3. Kerangka Konsep	37
Gambar 4. Alur Penelitian	46

Daftar Tabel

Tabel 1 Kadar Normal Feritin Serum Berdasarkan Umur Dan Jenis Kelamin.....	31
Tabel 2 Karakteristik Responden	48
Tabel 3 Perbandingan kadar feritin serum pada kejadian preeklampsia ibu hamil dengan usia kehamilan ≥ 20 minggu.....	49
Tabel 4 Hubungan antara Ferritin serum pada kejadian preeklampsia ibu hamil dengan usia kehamilan ≥ 20 minggu.....	49

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Preeklampsia adalah penyakit multisistem dengan etiologi yang tidak diketahui, dengan manifestasi klinis yang beragam. Preeklampsia adalah kelainan hipertensi yang khas pada kehamilan, penyakit ini khas pada wanita hamil setelah dua puluh minggu kehamilan. Secara umum, etiologi preeklampsia belum sepenuhnya dipahami. Preeklampsia dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas ibu dan janin di seluruh dunia. ¹

Secara global menurut WHO, 2019 bahwa, angka kematian ibu (AKI) menunjukkan angka yang sangat tinggi di dunia. Setiap hari di Tahun 2017, terdapat 810 ibu meninggal karena kelainan yang berhubungan dengan kehamilan dan persalinan. Di Indonesia pun angka kematian ibu (AKI) juga terhitung masih tinggi. Berdasarkan KEMENKES RI, 2019 diperoleh data tahun 2015 menunjukkan terdapat 305 kematian per 100.000 kelahiran hidup. Angka ini tentunya masih sangat jauh dari angka yang ditargetkan oleh *Millenium Development Goals* (MDGs) pada tahun 2015, yaitu 102 per 100.000 kelahiran hidup. ²

Menurut WHO, 2019 penyebab 75% kematian ibu disebabkan oleh hipertensi pada kehamilan (preeklampsia / eklampsia), perdarahan, infeksi, partus lama, dan aborsi yang tidak aman. Komplikasi yang paling umum terjadi pada ibu hamil di seluruh dunia adalah hipertensi pada kehamilan (beberapa studi memperkirakan bahwa hal itu mempengaruhi 7-10% dari semua kehamilan di

dunia), dan dikaitkan dengan morbiditas dan mortalitas pada ibu serta kematian perinatal secara signifikan. Faktanya, hipertensi dalam kehamilan adalah penyebab kematian ibu terbesar kedua di dunia (14% dari total), dan sekitar 192 orang meninggal setiap hari. ³

Berdasarkan Kemenkes RI, 2019 bahwa Preeklampsia menjadi penyebab kedua kematian ibu (25,25%) setelah perdarahan (30,32%). ² Berdasarkan KEMENKES RI 2020, Di Indonesia sendiri, dari 4.226 kematian ibu pada tahun 2018-2019, terdapat 1.066 yang meninggal akibat hipertensi pada kehamilan. ³Berdasarkan Riskesdas 2018, jenis gangguan atau komplikasi dalam kehamilan diantaranya muntah/diare terus menerus (20,0%), demam tinggi (2,4%), hipertensi (3,3%), janin kurang bergerak (0,9%), perdarahan pada jalan lahir (2,6%), Ketuban Pecah Dini (KPD) (2,7%), kaki bengkak disertai kejang (2,7%), batuk lama (2,3%), nyeri dada/ jantung berdebar (1,6%), dan lainnya (7,2%). Pada tahun 2013, dilaporkan penyebab kematian ibu diantaranya perdarahan (30,3%), hipertensi (27,1%), infeksi (7,3%), dan lain-lain (40,8%). Data Profil Kesehatan Indonesia tahun 2019, mencatat kematian akibat Hipertensi Dalam Kehamilan (HDK) sebanyak 1.066 kasus. ⁴

Profil Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan pada tahun 2018 menunjukkan AKI yaitu 142 per 100.000 KH. Hipertensi menduduki peringkat pertama dengan jumlah 51 kasus (35,9%).⁵ Tercatat ada 8 ibu meninggal akibat preeklampsia sejak 2017 hingga September 2019 ini di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar.⁶ Di RSIA ST Khadijah III Makassar selama tahun 2018 sebanyak 57 kasus preeklampsia dari 952 kehamilan.⁷ Angka kejadian preeklampsia di Rumah Sakit Ibu dan Anak Sitti Khadijah I Makassar pada bulan Januari hingga September tahun 2018 adalah 40 kasus.⁸ Di RSKD Ibu dan Anak Siti Fatimah

Makassar periode Januari – Desember tahun 2018 yaitu ibu hamil yang menderita preeklampsia 54 orang (1.51 %), dimana diantaranya 7 menderita preeklampsia ringan dan 47 adalah preeklampsia berat.⁹ Tercatat di RSKDIA Pertiwi Makassar jumlah ibu pada tahun 2017 terdapat ibu hamil sebanyak 3.111 orang, yang mengalami preeklampsia sebanyak 72 orang kemudian pada tahun 2018 dari bulan Januari sampai bulan Maret terdapat ibu hamil sebanyak 768 orang, dan yang mengalami preeklampsia sebanyak 36 orang.¹⁰

Berdasarkan pengambilan data awal sebanyak 84 ibu hamil mengalami preeklampsia periode Januari hingga September 2021 di RSIA Sitti Khadijah 1 Cabang Makassar. Hasil analisis menggunakan *Uji Distribusi Frekuensi* dan Analisis *Statistik Deskriptif* menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara usia Responden <20 tahun dan >35 tahun (60.7%), paritas (Multigravida) (78,6%), tinggi badan <150 cm (66.7%) dan masa kehamilan pada trimester III (59,5%) dengan kejadian preeklampsia pada ibu hamil. Usia Responden, paritas, tinggi badan dan masa kehamilan berhubungan dengan kejadian preeklampsia pada ibu hamil. (Sumber : Data sekunder RSIA Khadijah 1 Makassar, 2021)

Penyebab utama preeklampsia belum diketahui. Namun berdasarkan hasil penelitian bahwa, kerusakan endotel, iskemia plasenta dan ketidakseimbangan angiogenik sebagai faktor presposisi preeklampsia. Iskemia plasenta terjadi akibat kerusakan sel darah merah di daerah plasenta yang mengakibatkan pelepasan *heme* dan *Ferrum* (Fe) secara berlebihan ke dalam sirkulasi. Ini selanjutnya menginduksi sistem feritin, menghasilkan feritin tingkat tinggi dalam darah.¹¹

Pemeriksaan *Antenatal Care* (ANC) merupakan salah satu program yang digunakan oleh pemerintah, bertujuan untuk memantau dan mendeteksi

perkembangan atau gangguan selama kehamilan. Program ini meliputi pemeriksaan atau *screening* terkait tekanan darah, urin, berat badan, tinggi badan, maupun biomarker lain yang terkait preeklampsia perlu dilakukan untuk mengidentifikasi sejak awal dan resiko untuk menyerang ibu hamil. Sehingga melalui program ini keberhasilan dalam menurunkan AKI akibat preeklampsia lebih efektif. ¹²

Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi mengatakan bahwa melakukan deteksi dini kejadian preeklampsia dimulai dari trimester satu sampai dengan trimester tiga merupakan salah satu cara untuk menghindarkan ibu dari resiko atau komplikasi bahkan kematian selama proses kehamilan. Sutrimah dkk menyatakan bahwa upaya deteksi dini kejadian preeklampsia perlu mendapatkan perhatian serius karena preeklampsia merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas di Indonesia. Hal ini ditunjukkan dengan angka kejadian preeklampsia yang lebih banyak terjadi di Negara berkembang dibanding dengan Negara maju yang terkait dengan pemenuhan ANC. ¹²

Menurut Rachael Fox, Jamie Kitt, Paul Leeson, Christina Y.L. Aye dan Adam J. Lewandowski, 2019 bahwa upaya untuk menurunkan resiko kematian ibu dan bayi di Australia tergantung pada diagnosis dini, deteksi dan manajemen risiko. Sebagai bagian dari konseling prakonsepsi atau perawatan antenatal dini, penting untuk mempertimbangkan faktor risiko yang diketahui untuk mengembangkan anemia pada kehamilan, yang meliputi usia yang lebih muda (<18 tahun), multiparitas, defisiensi besi sebelumnya, interval kehamilan yang lebih pendek, status sosial ekonomi yang kurang beruntung, gizi buruk, asal etnis non-kulit putih, hemoglobinopati, kehilangan darah kronis dan penyakit parasit. ¹³

Menurut *Journal of the American College of Cardiology, 2020* bahwa Sindrom klinis dimulai dengan invasi trofoblas abnormal sebelum banyak wanita mengetahui bahwa mereka hamil, dan jauh sebelum manifestasi klinis penyakit menjadi jelas. Selama implantasi normal, trofoblas menginvasi endometrium desidualisasi, menyebabkan remodeling arteri spiralis dan obliterasi tunika media arteri spiralis miometrium, yang memungkinkan peningkatan aliran darah ke plasenta, semuanya tidak tergantung pada perubahan vasomotor ibu. Pada preeklamsia, trofoblas gagal mengadopsi fenotipe endotel, yang menyebabkan gangguan invasi trofoblas dan remodeling arteri spiralis yang tidak lengkap. Iskemia plasenta yang dihasilkan menyebabkan peningkatan penanda angiogenik seperti *soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1)* dan *soluble endoglin (sEng)*.¹⁴

. *Ferritin* adalah protein penyimpanan zat besi dan terdapat secara ekstraseluler dalam serum. *Ferritin* berfungsi sebagai penanda klinis status simpanan zat besi tubuh. Pemeriksaan ferritin serum dipilih karena merupakan tes paling akurat untuk mendiagnosis anemia defisiensi besi. Dalam pengaturan klinis, ferritin serum adalah penanda zat besi defisiensi zat besi bila kadarnya rendah, dan kelebihan zat besi/peradangan bila kadarnya meningkat, mencerminkan kandungan ferritin makrofag. Namun, baik asal dan fungsi ferritin serum sebagian besar masih belum dieksplorasi. Satu hipotesis adalah bahwa ferritin yang disekresikan dapat diambil kembali oleh sel sebagai mekanisme alternatif daur ulang besi, misalnya, ketika pelepasan besi dari makrofag terbatas pada peradangan.¹⁵

Preeklamsia dapat dikaitkan dengan status besi melalui peningkatan katabolisme heme yang dihasilkan dari hemolisis ringan yang berkelanjutan.

Peningkatan serum besi dan ferritin memiliki potensi untuk digunakan secara diagnostik untuk memperingatkan preeklampsia tahap awal. ¹⁶

Pemeriksaan kadar ferritin serum untuk penapisan kejadian preeklampsia pada awal kehamilan sangat diperlukan karena tingginya angka penderita preeklampsia di Indonesia serta dampak negatif preeklampsia yang ditimbulkan pada kehamilan. Diharapkan dengan adanya penapisan yang disertai penatalaksanaan deteksi sejak dini kadar ferritin serum, dapat berkontribusi dalam mengurangi dampak preeklampsia pada wanita hamil maupun janinnya dapat menurun jumlahnya. ¹⁷

Beberapa penelitian mengungkapkan terdapat hubungan antara peningkatan kadar ferritin dengan kejadian preeklampsia. salah satunya dalam studi prospektif oleh *Małgorzata Lewandowska, Stefan Sajdak dan Jan Lubiński*, 2019 diperoleh konsentrasi besi serum terendah dalam 10-14 minggu kehamilan ($\leq 801,20$ g/L), dibandingkan dengan besi pada kuartil tertinggi ($> 1211,75$ g/L) dikaitkan dengan risiko dua kali lipat lebih tinggi dari hipertensi yang diinduksi kehamilan. Hasil ini dipertahankan setelah disesuaikan untuk semua pembaur yang diterima. Konsentrasi besi dalam kuartil Q2 ($801,20-982,33$ g/L) dikaitkan dengan jumlah kasus hipertensi akibat kehamilan. Wanita di kuartil Q2 memiliki risiko 17% lebih rendah, dibandingkan dengan mereka yang berada di kuartil tertinggi. Sehingga dapat disimpulkan bahwa, pengukuran konsentrasi besi serum pada awal kehamilan dapat dimasukkan dalam diagnostik untuk mengidentifikasi wanita yang berisiko hipertensi yang diinduksi kehamilan. ¹⁸

Berdasarkan hasil penelitian *Amal M. ElShahat et al*, 2020 bahwa Rata-rata ferritin serum secara signifikan lebih tinggi pada kelompok preeklampsia ringan dan

berat dibandingkan kelompok kontrol ($33,27 \pm 6,9$ dan $69,47 \pm 20,1$ ng/ml versus $16,9 \pm 20,9$ ng/ml, masing-masing, nilai $p < 0,001$). Ada korelasi yang sangat signifikan antara feritin dan masing-masing tekanan darah sistolik dan diastolik ($r = 0,8$, $p < 0,001$ dan $r = 0,7$, $p < 0,001$ masing-masing). Sehingga dapat disimpulkan bahwa Kadar feritin serum tinggi pada pasien preeklampsia, dan berkorelasi baik dengan tingkat keparahan penyakit. ¹⁹

Peneliti belum menemukan adanya penelitian terbaru terkait Kadar ferritin serum pada kejadian preeklampsia. Berdasar pada uraian tersebut, peneliti bermaksud melakukan penelitian mengenai kadar ferritin serum pada kejadian preeklampsia.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan, maka yang menjadi rumusan masalah dalam penelitian ini adalah Bagaimana kadar ferritin serum pada kejadian preeklampsia?

C. Tujuan Penelitian

1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui kadar feritin serum pada kejadian preeklampsia di RSIA Sitti Khadijah 1 Makassar

2 Tujuan Khusus

- a. Untuk mengetahui rata-rata kadar feritin serum ibu hamil pada kelompok preeklampsia di RSIA Sitti Khadijah 1 Makassar
- b. Untuk mengetahui rata-rata kadar feritin serum ibu hamil pada kelompok normotensi di RSIA Sitti Khadijah 1 Makassar

- c. Menganalisis perbedaan kadar feritin serum terhadap kejadian preeklampsia di RSIA Sitti Khadijah 1 Makassar

D. Manfaat Penelitian

1 Bagi Peneliti

Penelitian ini dibuat sebagai syarat untuk menyelesaikan studi pada Program Studi Magister Kebidanan di Fakultas Ilmu Kebidanan Universitas Hasanuddin Makassar dan mendapatkan gelar Magister Kebidanan

2 Bagi Institusi Pendidikan

Diharapkan dapat melengkapi bacaan di perpustakaan sebagai sumber bahan bacaan (acuan) dan referensi bagi perpustakaan di institusi pendidikan serta untuk penelitian sejenis dengan variabel penelitian yang lebih kompleks.

3 Bagi Institusi Penelitian

Penelitian ini bermanfaat untuk meningkatkan kesadaran preventif dan penanganan terhadap preeklampsia pada kehamilan.

4 Bagi Peneliti Selanjutnya

Dengan adanya penelitian ini diharapkan dapat berguna dan dapat menjadi acuan atau pedoman bagi peneliti selanjutnya.

E. Sistematika Penulisan

BAB I	Berisi uraian tentang latar belakang, rumusan masalah, tujuan umum dan khusus, manfaat dan sistematika penulisan.
BAB II	Berisi uraian teori tentang konsep Kadar Ferritin Serum pada Kejadian Preeklampsia pada ibu hamil.
BAB III	Berisi rancangan penelitian yang digunakan, lokasi dan waktu, populasi dan sampel, teknik pengambilan data, dan teknik analisa data yang digunakan.
BAB IV	Berisi hasil dan pembahasan.
BAB V	Berisi kesimpulan dan saran.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. PREEKLAMPSIA

1 Pengertian

Preeklampsia merupakan salah satu penyebab utama kematian maternal pada ibu setelah perdarahan. Diketahui preeklampsia berkontribusi sekitar 5% terhadap morbiditas dan mortalitas maternal serta perinatal. Dengan persentase 24% untuk preeklampsia dan 28% untuk perdarahan. Secara spesifik patofisiologi yang mendasari kejadian preeklampsia masih sulit untuk dipahami, oleh karena itu preeklampsia disebut penyakit teori. Pada sebuah studi terbaru menunjukkan hasil bahwa disfungsi endotel berperan dalam kejadian preeklampsia pada ibu hamil. Disfungsi endotel berhubungan dengan oksida nitrit yang mengalami kerusakan dan tereduksi oksida nitrit. Beberapa faktor yang terlibat seperti menurunnya fungsi plasenta, stres oksidatif, hemorhage, gangguan ketidakseimbangan angiogenik dan hilangnya regulator endogen.¹¹

Menurut Ai Yeyeh R, et al, 2021 bahwa Preeklampsia adalah sindrom yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah dan proteinuria yang muncul pada trimester kedua kehamilan. Preeklampsia biasanya muncul selama kehamilan namun, kadang-kadang dapat bermanifestasi pada periode postpartum pada wanita yang sebelumnya normotensif. Preeklampsia didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg atau diastolik 90 mmHg. Proteinuria adalah kadar protein dalam urine ± 300 mg atau lebih dalam

pengumpulan urin 24 jam atau rasio protein terhadap kreatinin 0,3 mg/dL menggunakan protein urin spot dan kreatinin urin spot.^{20, 21}

Dalam praktik klinis, proteinuria awalnya dinilai dengan analisis urinalisis otomatis jika memungkinkan jika ini tidak tersedia, urinalisis dipstick visual yang cermat akan cukup. Jika positif ($\geq +1$, 30 mg/dL), *urine protein-to-creatinine ratio* (UPCR) harus ditentukan. UPCR ≥ 30 mg/mmol (0,3 mg/mg) dikategorikan tidak normal. Tes *dipstick* negatif biasanya dapat digunakan, dan tes UPCR lebih lanjut tidak diperlukan pada saat itu. Proteinuria tidak diperlukan untuk diagnosis preeklampsia. Proteinuria masif (>5 g/24 jam) dikaitkan dengan luaran neonatus yang lebih parah. Umumnya, estimasi protein urin 24 jam telah dianggap sebagai standar untuk kuantisasi protein uria.²²

2 Etiologi

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. 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.^{23, 24}

Preeklampsia dan eklampsia gravidarum berkaitan secara langsung dan tidak langsung dengan prematuritas. Kaitan langsung yaitu berhubungan dengan adanya insufisiensi plasenta yang terjadi pada preeklampsia dan eklampsia. Insufisiensi plasenta menyebabkan *intrauterine growth restriction* (IUGR). Untuk dampak lebih lanjutnya, dapat terjadi kematian janin dalam rahim atau *intrauterine fetal death* (IUFD) akibat preeklampsia dan atau eklampsia.³

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.²³

c. Teori intoleransi imunologik antara ibu dan janin

Williams dkk. menyimpulkan bahwa toleransi ibu-janin terhadap aloantigen ayah adalah proses aktif di mana pTreg secara khusus merespons antigen ayah untuk menginduksi toleransi. Dengan demikian, terapi harus bertujuan untuk tidak menekan sistem kekebalan ibu melainkan untuk meningkatkan toleransi. Dapat disimpulkan bahwa plasenta memang

memungkinkan antibodi IgG ibu mengalir ke janin untuk melindunginya dari infeksi. Juga, sel janin asing bertahan dalam sirkulasi ibu (seperti halnya DNA janin yang sekarang digunakan dalam diagnosis prenatal). Salah satu penyebab preeklampsia jelas merupakan respon imun abnormal terhadap plasenta. ²⁵

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. ²⁶

Menurut *Abramova MYu, Churnosov MI*. Dalam *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* berjudul *Modern concepts of etiology, pathogenesis and risk factors for preeclampsia, 2021* bahwa Mekanisme terjadinya PE dipelajari secara ekstensif di seluruh dunia, dan telah dilaporkan >30 hipotesis untuk perkembangan komplikasi kehamilan ini, yang sebagian besar merupakan gangguan plasentasi yang paling signifikan. Komponen utama patofisiologi hipertensi arteri pada preeklampsia adalah ketidakseimbangan biologis zat aktif

yang diproduksi oleh sel endotel, yang terlibat dalam regulasi tonus vaskular. Hal tersebut dikenal dengan beberapa istilah sebagai berikut: ²⁷

a. Iskemik Plasenta

Iskemia plasenta merangsang pelepasan mediator yang menyebabkan endoteliosis sistemik, yang menyebabkan penurunan sintesis vasodilator (prostasiklin, nitrogen monoksida [NO], dan faktor hiperpolarisasi yang bergantung pada endotel). Secara bersamaan, produksi endotelin-1 dan tromboksan A₂ meningkat, yang memiliki efek vasokonstriktor yang kuat. Gangguan tersebut menyebabkan peningkatan resistensi pembuluh darah perifer total dan, karenanya, tekanan darah meningkat.

b. *The Deregulation Of The Complement System* (Deregulasi Sistem Komplemen)

Deregulasi sistem komplemen, yang paling sering dikaitkan dengan adanya mutasi pada gen yang mengontrol biosintesis regulator aktivasi komplemen, yaitu faktor H, kofaktor membran, faktor I, komponen C3, dll. Gangguan sistem komplemen menyebabkan kerusakan endogen pada struktur jaringan, endotelium, sel darah, dan trombosit dengan pembentukan mikrotrombi berikutnya, dan perkembangan disfungsi endotel dan gangguan sistemik toleransi janin.

c. *Immune Maladjustment Of The Mother's Body*

Human leukocyte antigen (HLA)-G, disajikan pada permukaan sel trofoblas, yang berinteraksi dengan reseptor *Killer inhibitor reseptor* (KIR) sel uNK, mengurangi sitotoksitas *natural cytotoxic cells* (NK) dan membatasi migrasinya melintasi plasenta, sehingga melindungi janin dari reaksi imunologis yang merugikan dari tubuh ibu. Oleh karena itu, defek pada

ekspresi plasenta dari reseptor HLA-G dan KIR dapat dikaitkan dengan peningkatan risiko komplikasi kehamilan, yang didasarkan pada gangguan sirkulasi uteroplasenta.

Menurut S.A. Robertson et al. (2018), bahwa T-limfosit membentuk 10%–20% sel imun desidua pada awal trimester pertama dan signifikan dalam proses implantasi dan plasentasi. Ketidakseimbangan antara limfosit T regulator (Treg) dan efektor (Teff) (bias terhadap Teff) juga dapat menjadi salah satu mekanisme imunologi potensial untuk pengembangan PE. Teff secara negatif mempengaruhi perkembangan plasenta melalui pelepasan sitokin proinflamasi dan aktivasi sitotoksitas yang bergantung pada antigen dari trofoblas. Treg desidua mensekresi IL-10 dan TGF- β dan mengekspresikan CD25 dan PD-L1, yang menghambat limfosit T efektor dan menetralkan efeknya, dan juga memiliki sifat antiinflamasi, imuno, dan vasoregulasi yang kuat.

d. Disfungsi endotel

Disfungsi endotel adalah pusat dari patogenesis preeklampsia “sindrom ibu” dan mendasari ketidakseimbangan mediator vasoaktif, yang menginduksi pergeseran ke arah peningkatan produksi vasokonstriktor. Faktor angiogenik sirkulasi yang tidak seimbang secara tidak langsung mempengaruhi pembentukan disfungsi endotel dan manifestasi klinis preeklampsia, yang membentuk lingkaran setan. Faktor antiangiogenik endogen (endostatin), sFlt1, adalah antagonis VEGF kuat yang meningkat secara signifikan pada preeklampsia. VEGF signifikan tidak hanya dalam angiogenesis tetapi juga dalam mempertahankan fungsi normal endotel dan

mengontrol pembentukan fenestra endotel (fitur khas endotel glomerulus ginjal)

berdasarkan hasil penelitian mengenai penyebab preeklampsia menyatakan bahwa salah satu gangguan fungsi plasenta yaitu iskemia plasenta dan gangguan ketidakseimbangan angiogenik setelah diteliti menjadi penyebab utama preeklampsia. Diketahui bahwa iskemia plasenta terjadi karena kerusakan eritrosit yang menyebabkan pelepasan hemoglobin dan zat besi atau Fe dalam jumlah besar ke dalam sirkulasi darah ibu. Hal ini selanjutnya menghasilkan induksi ferritin. Ferritin adalah salah satu jenis protein yang mengikat Fe yang terdapat pada kelenjar getah bening, hati, tulang belakang, mukosa plasenta, usus halus, ginjal, testis, otot rangka dan plasma.¹¹

3 Patofisiologi

Preeklampsia adalah penyakit vaskular heterogen pada kehamilan yang muncul pada wanita yang sebelumnya normotensif. Selama paruh kedua kehamilan dengan hipertensi dan proteinuria, atau tanda terkait preeklampsia tanpa adanya proteinuria. Dua subtipe yang berbeda telah sering digunakan dalam literatur berdasarkan waktu timbulnya preeklampsia adalah *early-onset* <34 + 0 and *late-onset* ≥34 minggu kehamilan. Preeklampsia dianggap sebagai penyakit dua tahap di mana perfusi plasenta yang buruk menghasilkan faktor-faktor yang menyebabkan penyakit vaskular sistemik dan manifestasi klinis preeklampsia.²⁸

Umumnya, mekanisme terjadinya preeklampsia awal dan akhir berbeda. Dengan demikian, perkembangan preeklampsia yang terlambat, yang tercatat pada 88% dari semua kasus, terutama disebabkan oleh penyebab ibu (sindrom

metabolik, hipertensi arteri, penyakit ginjal kronis, dll.) dalam kombinasi dengan disfungsi plasenta. Tanda-tanda remodeling yang tidak sempurna dari arteri yang melingkar hanya ditemukan pada sebagian kecil wanita dengan preeklampsia yang berkembang setelah minggu ke 34 kehamilan. Onset dini tercatat pada 12% kasus preeklampsia dan dikaitkan dengan lesi plasenta yang luas dan risiko komplikasi ibu dan janin yang lebih tinggi. Faktor pemicu preeklampsia dini adalah gangguan plasentasi pada tahap awal kehamilan. ²⁷

Untuk meningkatkan pemahaman tentang patofisiologi dari preeklampsia, teori yang paling penting diintegrasikan menjadi dua tahap (praklinis dan klinis) dijelaskan oleh Redman et al. dalam *the National Specialized Commission of Hypertension in Pregnancy of the Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations*, 2019 bahwa Pada tahap pertama, perubahan perkembangan plasenta dan perubahan yang tidak memadai dalam sirkulasi uterus adalah akibat dari hipoksia jaringan plasenta, dan terutama dari fenomena hipoksia dan reoksigenasi, dan memberikan perkembangan stres oksidatif dan produksi inflamasi yang berlebihan dan faktor antiangiogenik. ²⁹

Pada tahap kedua, plasenta disfungsi dan faktor-faktor yang dilepaskannya merusak endotelium sistemik dengan mengakibatkan munculnya hipertensi dan dalam kompromi organ target. Glomerulus perubahan (glomeruloendotheliosis) adalah yang paling khas, dan bertanggung jawab atas munculnya proteinuria. Roberts et al dalam *the National Specialized Commission of Hypertension in Pregnancy of the Brazilian Federation of Gynecology and Obstetrics Associations*, 2019 mengusulkan teori yang lebih kompleks, di mana mereka mengasosiasikan tahapan ini dengan faktor konstitusional ibu dalam keyakinan bahwa disfungsi plasenta saja tidak cukup untuk menyebabkan penyakit.

Selain itu, karena sebagian besar perubahan metabolik pada preeklampsia mewakili eksaserbasi perubahan yang diamati pada kehamilan normal, pada ibu hamil dengan predisposisi faktor (obesitas, sindrom metabolik, penyakit yang bertanggung jawab untuk respon inflamasi basal kronis) dan kelainan implantasi plasenta, menginduksi tahap kedua, yaitu bentuk klinis penyakit. ²⁹

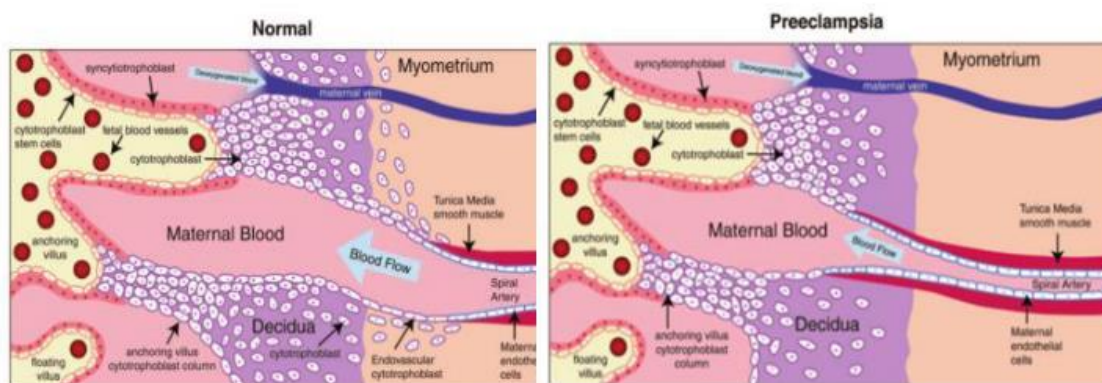
Meskipun penyebab pasti preeklampsia masih belum jelas, akan tetapi beberapa penelitian terakhir mengarah pada gangguan dalam proses perkembangan plasenta. Dugaan ini muncul karena dengan melahirkan bayi disertai plasentanya maka pasien dengan preeklampsia akan berangsur-angsur membaik. Perkembangan plasenta sangatlah penting bagi pertumbuhan dan perkembangan janin. ³⁰

Suplai darah ke plasenta didapatkan melalui arteri spiralis yang merupakan percabangan dari arteri uterina, pada kehamilan usia dini sel sitotrofoblas menginvasi dinding uterus dengan merobek endotel dan tunica media dari arteri spiralis. Dinding pembuluh darah arteri spiralis akan mengalami perubahan, perubahan yang terjadi yaitu aliran dari aliran rendah dengan resistensi tinggi menjadi aliran tinggi dengan resistensi rendah, perubahan ini sangatlah penting dalam menjaga pertumbuhan plasenta yang normal. ³⁰

Dalam perkembangannya terdapat dua fase invasi sitotrofoblas ke dinding endometrium, yakni

a) fase pertama terjadi saat sitotrofoblas menginvasi decidua hingga mencapai arteri spiralis, fase ini terjadi saat kehamilan berusia sekitar 10-12 minggu dan

b) fase kedua terjadi saat sitotrofoblas menginvasi miometrium, fase ini terjadi saat kehamilan berusia 15-16 minggu. Pada preeklampsia terjadi ketidakseimbangan invasi sitotrofoblas ke miometrium (fase ke 2). Arteri spiralis tetap sempit dan suplai darah dari ibu ke janin menjadi terbatas. Kondisi ini semakin parah seiring dengan pertambahan usia kehamilan, karena sistem vaskularisasi uterus yang tidak bisa mencukupi kebutuhan nutrisi dan oksigen bagi perkembangan janin.



Gambar 1. Invasi trofoblas pada kehamilan normal dan preeklampsia

Invasi trofoblas pada uterus merupakan proses diferensiasi yang unik, dimana 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.³¹

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. ¹⁰

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. ³¹

4 Klasifikasi Preeklampsia

Klasifikasi ini pada dasarnya dan terutama bersandar pada pemahaman baru tentang patofisiologi preeklampsia dan juga studi epidemiologi yang ekstensif. Yang paling penting dalam klasifikasi baru preeklampsia adalah bahwa proteinuria bukan lagi kriteria dasar dan perlu untuk mendiagnosis PE dengan peningkatan tekanan darah 140/90 mmHg. Proteinuria 5 g dan IUGR tidak lagi kriteria untuk mendiagnosis berat preeklampsia. Fakta penting lainnya

adalah pengenalan indikator disfungsi endotel multi-sistem sebagai kriteria yang sama untuk mendiagnosis preeklampsia.³²

Klasifikasi berdasarkan *the American College of Obstetricians and Gynaecologists* (ACOG) cenderung sederhana, tepat dan mudah untuk penanganan klinis. Menurut klasifikasi ini, *Hypertensive disease in pregnancy* (HDP) dapat dibagi menjadi empat kelompok dasar: 1) Preeklampsia/eklampsia; 2) hipertensi kronis; 3) Hipertensi kronis dengan superimposed preeklampsia; 4) Hipertensi gestasional.³²

a. Preeklampsia/eklampsia

Manifestasi hipertensi setelah Minggu ke-20 kehamilan terkait dengan proteinuria yang signifikan. Meskipun menurut *the American College of Obstetricians and Gynaecologists* (ACOG) ini dianggap klasik, saat ini, adanya proteinuria tidak wajib untuk diagnosis dari preeklampsia. Jika hipertensi, setelah minggu ke-20, terkait dengan gangguan sistemik atau kerusakan organ target (trombositopenia, disfungsi hati, gagal ginjal, edema, eklampsia imminen, atau eklampsia), penyakit harus didiagnosis bahkan tanpa adanya proteinuria. Itu hubungan hipertensi arteri dengan tanda-tanda plasental gangguan, seperti pertumbuhan janin terhambat dan/atau tanda-tanda gawat janin harus memperhatikan diagnosis preeklampsia, bahkan tanpa adanya proteinuria.

Eklampsia adalah manifestasi kejang dari gangguan hipertensi kehamilan dan merupakan salah satu manifestasi penyakit yang lebih parah. Eklampsia didefinisikan sebagai kejang tonik-klonik, fokal, atau multifokal onset baru tanpa adanya kondisi penyebab lain seperti epilepsi, iskemia dan infark arteri serebral, perdarahan intrakranial, atau penggunaan obat.

Beberapa dari diagnosis alternatif ini mungkin lebih mungkin dalam kasus di mana kejang onset baru terjadi setelah 48-72 jam pascapersalinan atau ketika kejang terjadi selama pemberian magnesium sulfat.³³

b. *Chronic Hypertension*

Hipertensi Kronis didefinisikan sebagai hipertensi yang didiagnosis sebelum usia kehamilan 20 minggu. Dengan tidak adanya indikasi lain, wanita dengan hipertensi kronis yang membutuhkan pengobatan harus melahirkan antara 37 dan 39 minggu kehamilan, dan mereka yang tidak memerlukan pengobatan harus melahirkan antara 38 dan 39 minggu kehamilan.

Episode hipertensi kronis pada kehamilan dapat berbahaya bagi ibu dan bayi. Wanita hamil dengan tekanan darah sistolik lebih dari 160 mm Hg atau diastolik 110 mm Hg selama 15 menit harus diberikan obat antihipertensi sesegera mungkin, tetapi setidaknya dalam waktu satu jam. Wanita dengan hipertensi akut berat yang resisten terhadap pengobatan medis atau preeklamsia superimposed dengan gambaran berat yang berada pada usia kehamilan 34 minggu atau lebih harus melanjutkan persalinan. Pada preeklamsia superimposed, pasien dengan hipertensi berat dapat menimbulkan komplikasi seperti, eklampsia, edema paru, koagulasi intravaskular, insufisiensi ginjal yang terus berlanjut dan solusio plasenta. Jika ditemukan hasil abnormal pada pengujian janin harus dilanjutkan ke persalinan tanpa memandang usia kehamilan. *Chronic hypertension with superimposed pre-eclampsia* terkait dengan peningkatan risiko hasil yang merugikan bagi ibu dan bayi, termasuk risiko 50% hambatan pertumbuhan janin serta peningkatan persalinan prematur dan kematian perinatal. Dalam

beberapa situasi, wanita yang datang sebelum usia kehamilan 34 minggu dan memiliki preeklamsia dengan gambaran yang parah dapat ditangani dengan harapan sampai usia kehamilan 34 minggu jika dirawat di fasilitas dengan sumber daya yang sesuai untuk merawat ibu dan bayi.^{34, 29}

c. *Superimposed Preeclampsia*

Pada 17-25% wanita hamil dengan hipertensi kronis, preeklamsia yang tumpang tindih juga akan berkembang. Pada 50% dari wanita hamil, preeklamsia akan berkembang sebelum 34 minggu kehamilan. Wanita hamil dengan *Superimposed preeclampsia* memiliki perkiraan yang lebih buruk daripada mereka yang hanya memiliki preeklamsia atau hanya hipertensi kronis. Menegakkan diagnosis *Superimposed preeclampsia* sangat sering diperdebatkan dan salah. Menurut kelompok kerja ACOG, diagnosis *Superimposed preeclampsia* tentu saja mungkin dalam situasi berikut: hipertensi yang memburuk secara tiba-tiba atau kebutuhan untuk meningkatkan terapi, sementara regulasi yang digunakan menjadi baik dengan dosis obat yang lebih kecil; peningkatan enzim hati; penurunan jumlah trombosit $100 \times 10^6/L$; nyeri di kuadran kanan atas atau terjadinya sakit kepala parah; kongesti paru atau edema paru; insufisiensi ginjal diukur dengan peningkatan kreatinin serum.

d. *Gestational Hypertension*

Hipertensi gestasional diidentifikasi setelah minggu ke-20 kehamilan di sebelumnya wanita hamil normotensif tanpa proteinuria atau manifestasi tanda/gejala lain yang berhubungan dengan preeklamsia. Bentuk hipertensi ini akan hilang hingga 12 minggu setelah melahirkan. Jika tingkat tekanan darah atau *blood pressure* (BP) tetap tinggi, itu harus diklasifikasikan

kembali sebagai hipertensi arteri kronis yang ditutupi oleh perubahan fisiologis paruh pertama kehamilan. Mempertimbangkan konsep terkini tentang diagnosis preeklamsia, bahkan tanpa adanya proteinuria, satu harus selalu waspada terhadap kemungkinan evolusi yang tidak menguntungkan kasus yang awalnya didiagnosis sebagai hipertensi gestasional, karena hingga 25% dari pasien ini akan menunjukkan pre-eklamsia tanda dan/atau gejala terkait, sehingga mengubah diagnosisnya.

5 Komplikasi

Menurut Fatkhiyah, 2018 bahwa Preeklamsia pada awalnya penyakit ringan sepanjang kehamilan, namun pada akhir kehamilan berisiko terjadinya kejang yang dikenal eklamsia. Jika eklamsia tidak ditangani secara cepat dan tepat, terjadilah kegagalan jantung, kegagalan ginjal dan perdarahan otak yang berakhir dengan kematian. ³⁵

Sebagai akibat dari gangguan aliran darah uteroplasenta akibat kegagalan transformasi fisiologis arteri spiralis atau gangguan vaskular plasenta, atau keduanya, manifestasi preeklamsia juga dapat terlihat pada unit janin-plasenta. Abnormalitas pada plasenta dan kegagalan transformasi fisiologis arteri spiralis pada trimester pertama atau awal kedua membatasi aliran darah ke unit uteroplasenta. Mekanisme tambahan iskemia uteroplasenta kronis termasuk gangguan vaskular plasenta Di antara wanita dengan preeklamsia, manifestasi klinis yang mengikuti dari iskemia uteroplasenta ini meliputi pertumbuhan janin terhambat, oligohidramnion, solusio plasenta, dan kondisi janin yang memburuk yang ditunjukkan pada surveilans antepartum. Akibatnya, janin berada pada peningkatan risiko kelahiran prematur spontan atau terindikasi. ³³

6 Faktor Maternal Yang Mempengaruhi Kejadian Preeklampsia Pada Kehamilan

Ogawan, 2017 bahwa Faktor usia pada kehamilan dengan usia lanjut menjadi salah satu menjadi faktor resiko terjadinya komplikasi kehamilan, contohnya seperti diabetes melitus gestasional, preeklampsia, plasenta previa, operasi caesar, prematur, BBLR, dan kematian pada ibu. Menurut Gustris, 2016 bahwa Usia yang dapat menimbulkan preeklampsia adalah usia < 20 dan > 35 tahun karena ada perubahan struktural dan fungsional dari tubuh yang terjadi pada pembuluh darah perifer yang bertanggung jawab dalam perubahan tekanan darah.³⁵

Menurut Dona Mirsa Putri, Ariadi dan Yusrawa, 2021 bahwa Usia di atas 35 tahun merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia. Ini mungkin karena penuaan pembuluh darah uterus dan peningkatan kekakuan arteri yang menyebabkan hilangnya kepatuhan vaskular kardiovaskular secara bertahap yang menyebabkan disfungsi endotel. Usia lanjut (>35 tahun) merupakan faktor risiko untuk hasil ibu dan perinatal yang buruk pada wanita hamil preeklampsia.³⁶

Menurut Nur dan Arifuddin, 2017 bahwa Faktor primigravida sering dialami stress dalam menghadapi persalinan sehingga stress emosi yang terjadi menyebabkan pelepasan *Corticotropic Releasing Hormone* (CRH) oleh hipotalamus, yang kemudian menyebabkan peningkatan kortisol. Efek kortisol akan merespon tubuh untuk meningkatkan simpatis dalam meningkatkan curah jantung untuk mempertahankan tekanan darah, hipertensi terjadi apabila adanya peningkatan curah jantung dan resistensi perifer total.^{31, 37}

Selain itu hubungan paritas dengan preeklampsia pada penelitian yang dilakukan oleh Asmana 2016, dilakukan dengan uji statistik *chi square test* dan *ratio prevalence*. Berdasarkan *ratio prevalence* didapatkan kesimpulan bahwa belum dapat ditentukan apakah pada nullipara merupakan sebuah faktor risiko atau faktor protektif dari kejadian preeklampsia (RP=0,765; CI= 0,565-1,034). Hasil analisis menggunakan *chi square* menunjukkan tidak adanya antara paritas dengan preeklampsia berat (p value= 0,096).³⁸

Hasil penelitian Rahmawati, 2021 terdapat 27 orang (38.0%) dengan paritas beresiko yang mengalami preeklampsia dan sebanyak 7 orang (9.9%) dengan paritas beresiko tidak mengalami preeklampsia sedangkan ibu dengan paritas tidak beresiko yang mengalami preeklampsia sebanyak 18 orang (25.4%) dan ibu dengan tidak beresiko yang tidak mengalami preeklampsia sebanyak 19 orang (26.8%). Dengan menggunakan uji *Chi-square* didapatkan nilai kemaknaan $p = 0.007 < \alpha = 0.05$, yang berarti H_a di terima dan H_0 di tolak, hal ini berarti ada pengaruh antara paritas ibu dengan terjadinya preeklampsia pada ibu hamil. (Rahmawati et al., 2021)

Menurut Nur Masruroh dan Fauziyatun Nisa, 2021 bahwa berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan diperoleh hasil bahwa Riwayat Hipertensi Dari 30 responden, sebagian besar (86,7%) tidak memiliki riwayat hipertensi, hanya 13,7% responden yang memiliki riwayat hipertensi. Dari analisis didapatkan nilai t hitung untuk riwayat hipertensi adalah 11,489 dengan tingkat kemaknaan $p = 0,001 (< 0,005)$ yang artinya riwayat hipertensi merupakan determinan dari kejadian preeklampsia dan eklampsia. Riwayat hipertensi menempati nilai tertinggi kelima dalam t hitung sebagai determinan penyebab

preeklampsia dan eklampsia pada ibu hamil trimester III di RS Prima Husada Sidoarjo.³⁸

B. BIOMARKER SERUM

1 Marker angiogenik

Seiring dengan semakin banyaknya penelitian dibidang biomarker preeklampsia, beberapa penelitian terakhir berfokus pada berbagai peptida yang memperantai terjadinya proses angiogenesis. Angiogenesis adalah proses pertumbuhan pembuluh darah yang sangat berperan penting dalam pertumbuhan plasenta secara normal. Terdapat 2 macam peptida yang memperantai terjadinya proses angiogenesis, yaitu *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Placental Growth Factor* (PIGF). Ketidakseimbangan kedua peptide angiogenesis tersebut dipercaya berperan besar dalam terjadinya preeklampsia pada ibu hamil.³⁰

Pada ibu hamil yang menderita preeklampsia, didapatkan kadar VEGF yang lebih rendah dibandingkan ibu hamil yang tidak menderita preeklampsia, begitupula dengan PIGF, pada ibu hamil dengan preeklampsia didapatkan kadar yang lebih rendah dibandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklampsia. Pada beberapa penelitian pasien kanker yang mendapat anti VEGF menunjukkan munculnya gejala hipertensi dan proteinuria, hal ini menunjukkan bahwa anti VEGF dapat berperan dalam munculnya gejala preeklampsia pada ibu hamil.³⁰

PIGF dapat dideteksi dengan mudah melalui pemeriksaan urine, sedangkan VEGF memerlukan pemeriksaan ELISA agar dapat dideteksi secara akurat, oleh karena itu penggunaan rasio perbandingan PIGF dan

sFLT-1 saat usia pertengahan kehamilan dapat menjadi alat prediksi preeklampsia.³⁰

2 Marker Anti Angiogenik

a) *Soluble FMS-like tyrosine kinase (sFLT-1)*

sFLT-1 merupakan salah satu jenis pengikat membrane FLT-1. sFLT-1 bersirkulasi secara bebas di serum, dan bertugas dalam mengikat dan menetralkan VEGF dan PlGF. Beberapa penelitian menemukan bahwa terdapat hubungan antara peningkatan sFLT-1 dengan preeklampsia. Kadar sFLT-1 mulai meningkat saat usia kehamilan 5 minggu sebelum terjadinya preeklampsia dan kadar tersebut tetap meningkat dibandingkan dengan wanita yang tidak menderita preeklampsia. sFLT-1 dipercaya berhubungan erat dengan tingkat keparahan penyakit.³⁹

Kadar sFLT-1 pada ibu hamil dengan preeklampsia akan menurun jika bayi dan plasenta sudah dilahirkan. Selain itu juga pada ibu nulipara didapatkan kadar sFLT-1 yang lebih tinggi dibanding ibu multipara. *Maynard et al*, mengatakan bahwa “mRNA dari sFLT-1 dibuat oleh plasenta ibu hamil yang menderita preeklampsia”. Lebih jauh lagi, *Maynard* menemukan bahwa tikus hamil yang mendapat suntikan adenovirus sFLT-1 menderita hipertensi dan proteinuria, selain itu juga ditemukan endotheliolisis glomerulus, dan beberapa gejala patologis seperti pada preeklampsia.³⁹

Pada penelitian yang dilakukan oleh *Staff et al*, dikemukakan bahwa sFLT-1 diproduksi sebagian besar berasal dari plasenta. Pada ibu dengan preeklampsia didapatkan kadar sFLT-1 meningkat sebanyak 29 kali lipat dibandingkan kadar sFLT-1 pada janin, hal ini menunjukkan bahwa tidak ada peran dari janin dalam menambah kadar sFLT-1 pada ibu hamil yang

menderita preeklampsia. Lebih jauh lagi ditemukan peningkatan kadar sFLT-1 secara signifikan pada ibu dengan preeklampsia impending eklampsia dan pada pasien dengan sistemik lupus eritomatosus.³⁹

b) Soluble Endoglin

Soluble Endoglin atau disingkat sEng bertugas mengikat *Transforming Growth Factor Beta-1* (TGF β -1) dan *Transforming Growth Factor Beta-2* (TGF β -2). sEng merupakan faktor antiangiogenik yang berperan dalam menghambat TGFB1 berikatan dengan reseptornya, sehingga terjadi gangguan dalam produksi Nitrit Oksit (NO), vasodilatasi, dan pembentukan kapiler oleh sel endotelial in vitro. Pada kehamilan normal, kadar sEng menurun antara trimester pertama dan kedua, dan pada pasien dengan preeklampsia, kadar preeklampsia tetap tinggi dan cenderung terus meningkat. sEng juga berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit dan kadarnya menurun setelah bayi dan plasenta dilahirkan dari ibu hamil dengan preeklampsia. sEng dapat dipergunakan sebagai salah satu biomarker yang dapat memprediksi kemunculan preeklampsia pada ibu hamil, hal ini disebabkan sEng dapat meningkat beberapa minggu sebelum munculnya gejala PE pada ibu yang sedang hamil. Lebih jauh lagi pada ibu hamil yang menderita preterm preeklampsia, akan terjadi peningkatan kadar sEng sampai 2 kali lipat pada usia kehamilan 17-20 minggu.^{30, 26}

3 Marker Immunologis

a) Placental Protein 13 (PP-13)

Protein Plasenta 13 (PP-13) berukuran relatif kecil, kurang lebih 32-kDa dimer protein, dan protein ini terdapat dalam jumlah besar di plasenta. Protein ini dipercayai memiliki peran dalam fungsi imunobiologi dalam

proses remodelling pembuluh darah ibu setelah terjadi invasi oleh plasenta. Kadar PP-13 selama kehamilan normal akan meningkat namun pada kehamilan yang akan menjadi preeklampsia kadar PP-13 akan menurun, khususnya saat usia kehamilan 11-13 minggu, hal ini juga ditemukan pada kehamilan dengan IUGR (*Intra Uterine Growth Retardation*). Lebih jauh lagi kadar PP-13 dapat dipergunakan sebagai marker prediktor terjadinya preeklampsia (khusus sebelum usia kehamilan 34 minggu). Kombinasi pengukuran kadar PP-13 dengan pemeriksaan indeks pulsasi arteri uterina menggunakan USG dapat dipergunakan dalam usaha memprediksi kejadian preeklampsia. Pada pasien dengan preeklampsia akan didapatkan kadar PP-13 yang rendah dan nilai indeks pulsasi arteri uterina yang tinggi. ³⁰

b) *Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A)*

Plasma Protein A yang berhubungan dengan Kehamilan atau *Pregnancy-Associated Plasma Protein A (PAPP-A)* adalah protein terglisosilasi berukuran besar yang diproduksi oleh trofoblas. PAPP-A bertanggung jawab dalam membelah *Insulin-Like Growth Factor (IGF)*, sehingga IGF dapat melakukan tugas biologisnya. Kadar PAPP-A yang ditemukan menurun pada trimester pertama erat hubungannya dengan kejadian preeklampsia, meskipun pada dasarnya PAPP-A lebih bagus sebagai marker dalam melihat pertumbuhan janin (IUGR) dibandingkan memprediksi preeklampsia, oleh karena itu penggunaan PAPP-A sebaiknya juga diikuti dengan penggunaan Indeks Pulsasi Arteri Uterina. ³⁰

4 Marker Metabolik

a) Visfatin

Visfatin adalah suatu adipokine yang dikeluarkan oleh kelenjar adiposa dan berperan dalam sintesis nikotinamid dengan *5phosphoribosyl-1-pyrophosphate* untuk membuat nikotiamid mononukleotida. Visfatin dipercaya berperan besar dalam regulasi keseimbangan glukosa. Kadarnya di dalam plasma darah sangat dipengaruhi oleh berbagai macam jenis penyakit seperti Diabetes Milletus tipe 2, obesitas, IUGR, dan diabetes gestasional. Visfatin dapat ditemukan di plasenta, membran fetus, dan miometrium. Telah ditemukan bahwa pada ibu hamil dengan preeklampsia didapatkan kadar Visfatin yang lebih rendah dibandingkan ibu hamil normal, lebih jauh lagi kadar Visfatin dipercaya berhubungan dengan tingkat keparahan preeklampsia. ³⁰

5 Marker Endocrine

a) Inhibin A dan Activin A

Inhibin A dan Activin A adalah suatu glikoprotein dan merupakan salah satu jenis *Growth Factor* tipe beta. Baik inhibin A dan Activin A disekresikan dalam jumlah besar oleh fetoplasenta selama kehamilan. Inhibin A berperan besar dalam kegiatan hormonal dengan cara memberikan umpan negatif pada gonadotropin, sedangkan Activin A berperan dalam berbagai macam kegiatan biologis di dalam tubuh. Pada kehamilan normal, kadar kedua hormon ini meningkat pada trimester ketiga, dan pada pasien dengan preeklampsia ditemukan bahwa kadar kedua hormon ini meningkat 10 kali lipat pada pasien dengan preeklampsia berat. Pada preeklampsia terjadi

stress oksidatif dan peradangan sistemik pada ibu, hal ini menyebabkan pembentukan Activin A meningkat.³⁰

b) Apolipoprotein E

Salah satu teori terjadinya preeklampsia adalah adanya abnormalitas regulasi lipid yang berakibat stress oksidatif pada sel. Ibu hamil dengan preeklampsia memiliki profil lipid yang abnormal, yaitu terjadi peningkatan trigliserida yang memicu terjadinya disfungsi endothel. Apolipoprotein E (ApoE) adalah lemak pengganti yang bertugas mengurangi inflamasi dan mengeluarkan kolesterol berlebih dari sirkulasi melalui hepar. ApoE dikode oleh kromosom 19 yang memiliki 3 alel, dan mengkode 3 plasma ApoE, yaitu e2, e3, dan e4. ApoE e4 dikenal sebagai salah satu faktor penyebab Alzheimer, sedangkan e2 dan e4 dipercaya berhubungan dengan peningkatan trigliserida dan VLDL. Oleh karena itu ApoE dipercaya memiliki hubungan dalam menyebabkan terjadinya preeklampsia. Nagy et al, menemukan bahwa ApoE e2 pada ibu hamil dengan preeklampsia jauh lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol. Akan tetapi mekanisme pasti mengapa ApoE menyebabkan preeklampsia sampai saat ini belum ditemukan secara pasti.³⁰

6 Biomarker Urine

a) Sistatin C (Cys C)

Sistatin C (Cys C) adalah suatu inhibitor sistein protease yang diproduksi oleh semua sel berinti. Cys C merupakan protein dengan berat molekul yang rendah (13,3 kDa) dan memiliki fungsi protektif terhadap sistein peptidase, juga termasuk grup cathepsin. Meskipun sistein protease pada prinsipnya berperan dalam degradasi protein, ia juga berperan dalam

proses angiogenesis, apoptosis, dan invasi dari plasenta. Secara umum kadar Cys C di dalam urine sangatlah rendah, dan berkisar antara 0,03 sampai 0,3 mg/L. Setelah melewati saringan glomerulus, Cys C diserap di tubulus proximal dan dikatabolisasi secara maksimal. (>99%). Gangguan dalam fungsi ginjal, termasuk endotheliosis selama kehamilan sangat erat hubungannya dengan peningkatan kadar Cys C didalam urine, dan dipercaya dapat dipergunakan sebagai alat prediksi gangguan ginjal terkait dengan kehamilan.

Menurut Yamile *et al*, didapatkan kadar Cys C yang meningkat sebanyak 8 kali lipat pada pasien dengan usia kehamilan 16 minggu dan 20 minggu yang kedepannya menderita preeklampsia.³⁰

C. FERRITIN SERUM

Ferritin adalah penyusun utama kristal ferihidrit dari suatu apoferritin. Apoferritin yang tersusun dari 24 subunit, memiliki dua tipe monomer, yaitu tipe *L (light)* dan *H (heavy)*. Monomer tipe L lebih sulit untuk mengambil besi, namun mudah untuk mempertahankannya, sedangkan monomer tipe H adalah sebaliknya. Ferritin banyak terdapat di hati dan empedu.¹

Menurut *Bronwyn Sinclair MB ChB (Otago) in FRACP General and Obstetric Physician* diperkirakan hanya 20–35% wanita yang memiliki simpanan zat besi tubuh yang cukup (kadar feritin serum >70 g/L; setara dengan 500mg zat besi) untuk menyelesaikan kehamilan tanpa suplementasi zat besi, dan kebutuhan zat besi selama kehamilan sangat rendah. tidak selalu dipenuhi oleh asupan zat besi dari makanan. Akibatnya, besi suplementasi sering diperlukan pada wanita hamil. Pada periode postpartum, kebutuhan zat besi lebih rendah tetapi tetap sedikit meningkat untuk memenuhi kebutuhan zat besi selama menyusui.⁴⁰

Ferritin serum merupakan tolak ukur kadar simpanan besi dalam retikuloendotelial. Ferritin serum sama seperti pewarnaan besi dalam sumsum tulang, yaitu memberikan informasi klinis yang sama. Setiap 1 µg/L ferritin serum menggambarkan simpanan besi sebanyak 8 – 10 mg. Kadar normal ferritin serum sekitar ≥ 30 µg/L. Kadar ferritin serum dipengaruhi oleh penambahan umur. Semakin meningkat umur, semakin tinggi pula kadar ferritin serumnya. Ferritin serum selain digunakan untuk menjadi tolak ukur defisiensi besi, dapat juga digunakan untuk melihat keefektifan pengobatan anemia dengan pemberian tablet besi (sulfa ferosus). ferritin serum akan meningkat jika anemia sudah mengalami perbaikan. ¹

Tabel 1 Kadar Normal Feritin Serum Berdasarkan Umur Dan Jenis Kelamin ¹

Umur	Kadar Feritin Serum (µg/L)
Laki-laki	
20 – 60 tahun	30 – 400
60 – 90 tahun	16 – 650
Perempuan	
17 – 60 tahun	15 – 150
60 – 90 tahun	15 – 650
Anak	
6 bulan – 15 tahun	7 – 140

Kadar ferritin serum selama kehamilan akan menurun akibat adanya hemodilusi. Minggu ke- 12 sampai minggu ke- 15 konsentrasi ferritin serum mengalami penurunan. Minggu ke- 32 hingga persalinan konsentrasi ferritin serum cenderung stabil atau bahkan meningkat pada periode postpartum. ¹

Ferritin serum dapat dipengaruhi kadarnya pada beberapa keadaan klinis, misalnya penyakit hati akut, sirosis, penyakit Hodgkin, leukemia akut, infeksi, gagal ginjal kronis (dialisis), dan tumor yang solid (kadang- kadang). Keadaan

klinis tersebut dapat menyebabkan kenaikan kadar ferritin serum palsu atau bahkan pada penderita anemia defisiensi besi yang seharusnya memiliki kadar ferritin serum yang rendah, akan tetapi karena mengalami keadaan klinis di atas, mungkin kadar ferritin serumnya menjadi normal atau bahkan meningkat. Jika pasien mengalami keadaan klinis di atas, kadar ferritin serum antara 50 – 100 µg/L tidak dapat diartikan dengan pasti, karena jika pada pasien dengan hemodialisis dan peradangan, kadar ferritin serum kurang dari 50 – 60 µg/L, menandakan cadangan besi kurang dan sangat mengarah ke anemia defisiensi besi. Sedangkan kadar ferritin serum lebih dari 100 µg/L dapat memastikan tidak adanya defisiensi besi. ¹

Ferritin berkorelasi positif dan hemoglobin berhubungan negatif dengan proses inflamasi dan infeksi, sehingga ferritin serum yang tinggi tidak hanya sebagai penanda penyimpanan zat besi tetapi juga merupakan indikator peradangan dan stres oksidatif. ⁴¹

Ferritin, protein bulat ~475-481 kilodalton, mampu menyerap hingga 4500 atom besi dalam inti mineral 80nm-nya. Sel dengan kadar besi tinggi kaya akan ferritin rantai L yang mewakili fungsi penyimpanan jangka panjang untuk ferritin rantai L. Ferritin kaya H diyakini lebih aktif dalam metabolisme besi dan kinetika. Bukti yang muncul menunjukkan peran yang luas untuk ferritin melampaui kapasitas fungsional penyimpanan besi. Ferritin mitokondria memainkan peran penting dalam metabolisme sel. Ferritin mitokondria manusia menggabungkan besi, sehingga memodulasi metabolisme besi seluler. Besi ekstraseluler diambil oleh sel, diangkut ke mitokondria, di mana ia berfungsi sebagai kofaktor penting untuk fungsi enzim, reaksi oksidasi-reduksi, produksi energi, sintesis dan perbaikan DNA, dan proses seluler lainnya. ⁴²

Kadar feritin serum juga berkorelasi dengan sinyal fenotipik lainnya termasuk morfologi eritrosit. Peningkatan kadar feritin berkorelasi dengan biomarker kerusakan sel; dengan biomarker terkait stres oksidatif terutama interleukin 6 (IL-6); dengan protein C-reaktif sensitivitas tinggi atau *High sensitivity C-Reactive Protein* (HsCRP); dan keberadaan dan/atau keparahan proses penyakit kronis. Peningkatan kadar feritin serum mungkin menunjukkan kerusakan sel ketika kelebihan besi katalitik yang tidak terikat dapat menjadi penyebab sebenarnya dari kerusakan sel. ⁴²

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 sintesa 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. ⁴²

Dalam jurnal Penelitian yang dilakukan di Distrik Minhang, Shanghai, Cina mengatakan bahwa Feritin serum ibu (SF) dan vitamin B12 diukur menggunakan *electrochemiluminescence immunoassay* (Roche Diagnostics, modul Cobas 6000

analyzer e601, Jerman). Nilai abnormal SF didefinisikan sebagai kurang dari 12 g/L. CV *intra-assay* feritin dan vitamin B12 adalah 1,38% menjadi 4,3%, 2,90% menjadi 4,92%, masing-masing. CV *interassay feritin* dan vitamin B12 masing-masing adalah 5,11% hingga 7,52%, 3,14% hingga 5,37%.⁴³

D. KADAR FERRITIN SERUM PADA KEJADIAN PREEKLAMPSIA

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 selama setengah dari akhir kehamilan dengan preeklampsia. 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 decidua 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 dihipotesiskan oleh **Hubel et al.**

Permulaan
Reaksi Haber-Weiss yang dikatalisasi oleh Fe
<ul style="list-style-type: none"> ➤ $\text{Fe(III)} + \text{O}_2^- \rightarrow \text{O}_2 + \text{Fe(II)}$ ➤ $\text{Fe(III)} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe(III)} + \text{OH}^- + \text{OH}$ Fenton reaction

Sumber hydrogen peroksida untuk reaksi Fenton adalah superoksida yang dikatalisasi oleh superoksida dismutase ($2\text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \text{SOD} \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$)

Selanjutnya
Fe(II) dan Fe (III) tertentu bereaksi dengan lipid hidroperoksida (ROOH) dan hydrogen peroksida untuk memisahkan ikatan O-O.
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Proses ini menghasilkan RO, suatu radikal alkoxy, yang dapat juga memisahkan H dari asam lemak tidak jenuh dan hidroperoksida. ➤ Radikal peroksil ROO yang dihasilkan tersebut dapat melanjutkan proses peroksidasi lipid.

Sumber: Rayman et al.

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.

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.

Pelepasan Fe intrasel secara normal disekuestrasikan dalam feritin, dan feritin serum menggambarkan jumlah protein yang tersimpan. 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. ⁴²

Feritin yang terukur dalam serum tampaknya terutama berasal dari makrofag dan tidak mengandung besi simpanan tetapi mencerminkan penyimpanan besi secara keseluruhan dan konsentrasi feritin di hati dan jaringan lain. ⁴⁵

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.

Beberapa penanda inflamasi, seperti sitokin, protein fase akut dan molekul adhesi sel, telah dipelajari untuk tujuan diagnostik, serta mengaitkannya dengan tingkat keparahan dan hasil perinatal. Menurut Black & Horowitz (2018), *C-reactive protein* (CRP), *interleukin* (IL) -6, IL-10 dan tumor *necrosis factor alpha* (TNF- α) adalah penanda yang paling banyak dianalisis selama beberapa dekade. Selain itu, feritin adalah protein yang sangat menjanjikan, ditemukan di semua sel

manusia dan tingkat konsentrasinya yang tinggi juga dikaitkan dengan preeklampsia. ⁴⁶

Dapat dilihat bahwa pada preeklampsia, aktifitas antioksidan menurun drastis. Stress oksidatif (tidak seimbangnya 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 endotelial disfungsi 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.

Penilaian melalui *Cutoff* yang ada untuk SF (misalnya, 15 mg/L) spesifik tetapi kurang sensitif untuk ID (*iron deficiency*), sedangkan *cutoff* yang lebih tinggi (misalnya, 30 mg/L) lebih sensitif, tetapi literatur terbatas. ⁴⁵

Dalam jurnal Internasional *Official Journal of the British Blood Transfusion Society Transfusion*, 2017 dikatakan bahwa Semua ambang batas feritin serum diubah menjadi nanogram per mililiter untuk memudahkan perbandingan. ⁴⁷

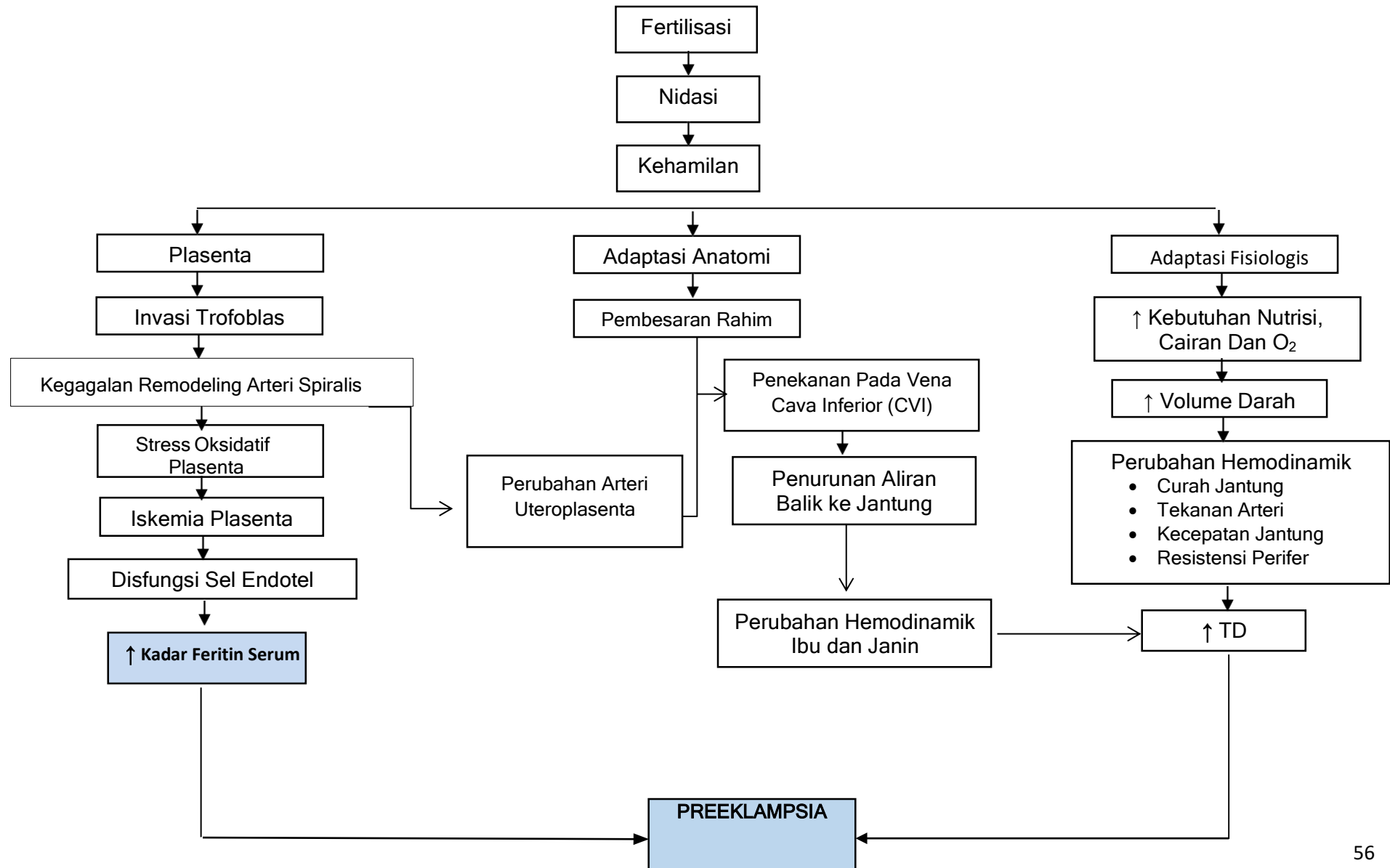
Dalam jurnal Internasional *Bangladesh Medical Journal Association between Serum Ferritin and Pre-eclampsia*, 2018 dikemukakan bahwa persen saturasi transferin, AST serum, LDH, seruloplasmin, malondialdehid, dan bilirubin total tidak dinilai tetapi parameter ini dipelajari oleh peneliti lain. Dalam penelitian ini, risiko berkembangnya preeklampsia ditemukan terkait dengan feritin serum yang abnormal. Studi tersebut mengungkapkan bahwa peningkatan serum Ferritin meningkatkan risiko berkembangnya preeklampsia di antara ibu hamil setidaknya dua kali lipat. ⁴⁸

Penelitian yang dilakukan di Sekolah Tinggi Kedokteran dan Rumah Sakit Sir Salimullah. Serum Ferritin diuji di departemen biokimia, Universitas Kedokteran Bangabandhu Sheikh Mujib (BSMMU). Penelitian dilakukan dari Januari 2008 sampai Desember 2009 dan jumlah sampel adalah 80. Sebanyak 80 ibu hamil, terdiri dari 40 PE dan 40 primi atau multigravida normotensif pada trimester ketiga terdaftar dalam penelitian ini. Rerata Tekanan Darah Sistolik (SBP) dan Tekanan Darah Diastolik (DBP) secara signifikan lebih tinggi pada kelompok PE pada kedua kesempatan dibandingkan dengan wanita normotensif dengan usia kronologis yang sama. Dari 40 kasus, 65% pasien memiliki proteinuria berat (+++) dan 17,5% memiliki proteinuria sedang (++) dan 17,5% memiliki proteinuria ringan. Perbedaan antara kasus dan kontrol sehubungan dengan proteinuria sangat signifikan. Lebih dari dua pertiga (67,5%) kasus tidak mengalami anemia defisiensi besi, sedangkan sisanya (32,5%) mengalami anemia defisiensi besi ringan. Dalam penelitian ini, kadar feritin serum rata-rata kelompok preeklampsia hampir 10 kali lebih tinggi ($167,11 \pm 10,43$ ngm/ml) dibandingkan dengan kontrol ($17,0 \pm 3,03$ ngm/ml) dibandingkan dengan kontrol ($431,0 \pm 10,93$ gm/dl) . Lebih dari sepertiga kasus menunjukkan feritin serum >210 ngm/ml, dibandingkan dengan tidak ada kelompok kontrol. Kadar feritin serum secara signifikan lebih tinggi pada pasien preeklampsia dibandingkan kelompok kontrol. ⁴⁸

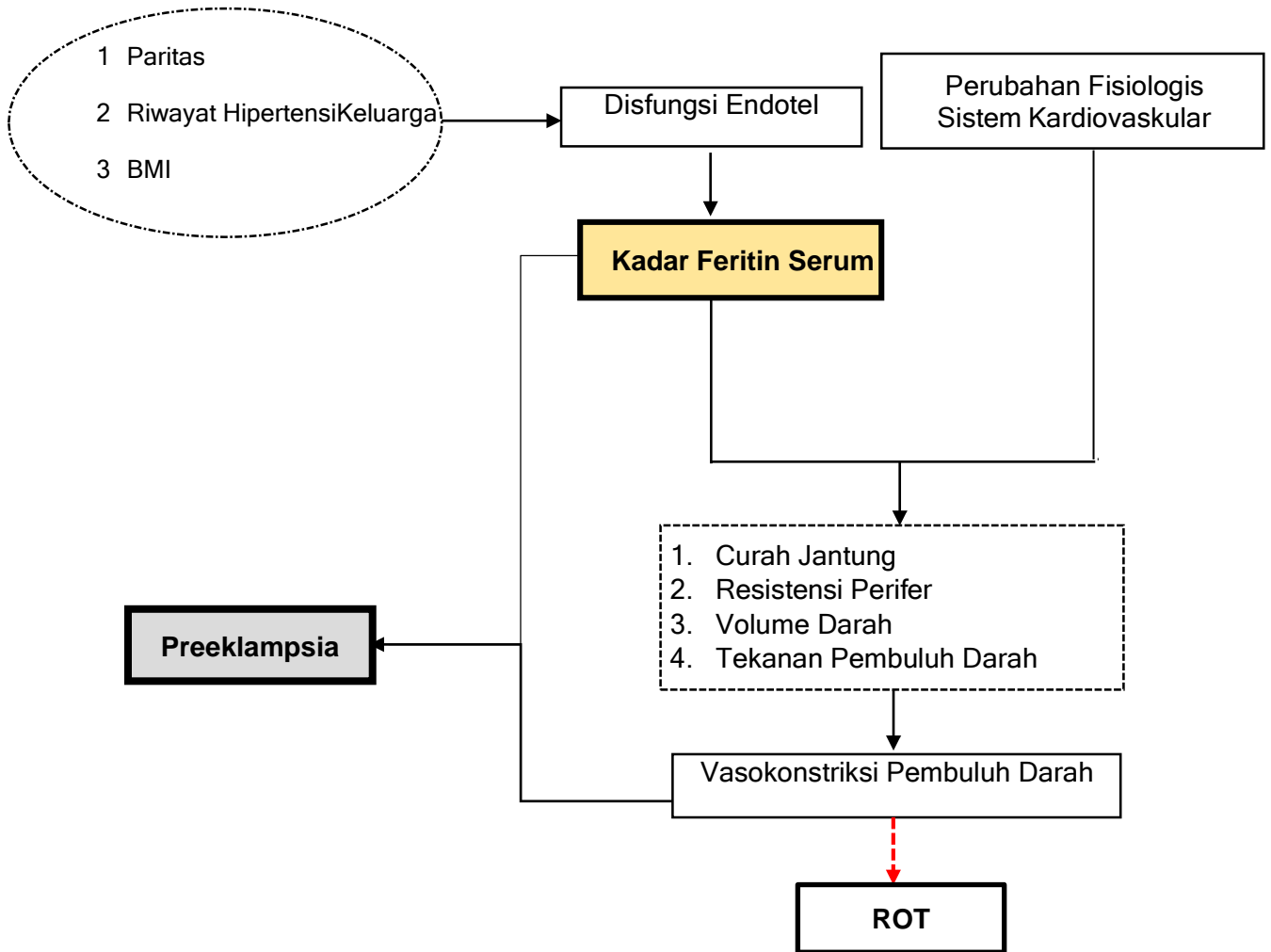
Menurut Syed Moshfiqur Rahman, Md. Shahjahan Siraj, Mohammad Redwanul Islam, Anisur Rahman & Eva-Charlotte Ekström, 2021 bahwa Regresi linier multivariabel mengungkapkan bayi baru lahir dari wanita dengan feritin plasma tertile tertinggi pada usia kehamilan 30 minggu (median = 29 g/L) rata-rata memiliki berat badan lahir lebih rendah (95% CI: 172, – 14; p = 0,021) dibandingkan bayi baru lahir pada ibu dengan kadar feritin serum yang rendah

(median = 8 g/L). Regresi logistik menunjukkan bahwa kemungkinan berat badan lahir rendah kira-kira dua kali lebih tinggi [rasio odds (OR) = 2,27; 95% CI: 1,40, 3,67] di antara mereka dengan ibu dengan kadar feritin serum yang tinggi daripada kadar feritin serum yang rendah pada usia kehamilan 30 minggu. Hasilnya menunjukkan bahwa peningkatan feritin plasma pada kehamilan dapat memiliki efek yang tidak diinginkan pada berat lahir. ⁴⁹

E. Kerangka Teori



F. Kerangka Konsep



- Variabel Independen
- Variabel Dependen
- Variabel Antara
- Variabel Confounding

G. Hipotesis

Kadar ferritin serum berpengaruh pada kejadian preeklampsia pada ibu hamil dengan usia kehamilan ≥ 20 minggu

H. Defenisi Operasional

No	Variabel	Defenisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Kriteria Objektif	Skala Ukur
Independen						
1	Preeklampsia	Komplikasi kehamilan dimulai dari UK > 20 minggu yang ditandai dengan Tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan diastolic ≥ 90 mmHg. Protein urin (+)	Rekam medis pasien	Observasional	1. Preeklampsia Jika berdasarkan hasil pemeriksaan didiagnosa PE dan terdapat di rekam medis. 2. Tidak Preeklampsia Jika kehamilan normal.	Nominal
Dependen						
2	Kadar Ferritin Serum	Hasil pemeriksaan darah ibu yang diperiksa menggunakan <i>enzymed linked immunosorbent assay</i> (ELISA).	Elisa KIT	Tes laboratorium dengan elisa kit.	$\mu\text{g/L}$	Interval
Confounding						
3	Paritas	Banyaknya kelahiran hidup maupun mati yang dimiliki oleh perempuan hamil pada saat dilakukan pemeriksaan.	Rekam medis pasien	Observasional	1. Primigravida Jika ibu dengan kehamilan pertama 2. Multigravida Jika ibu dengan lebih dari satu kali hamil	Nominal
4	Riwayat Hipertensi Keluarga	Kondisi riwayat kesehatan ibu hamil pada catatan medis saat dilakukan pemeriksaan	Rekam medis pasien	Observasional	1. Ya Jika ibu memiliki riwayat hipertensi dalam keluarga 2. Tidak Jika ibu tidak memiliki riwayat hipertensi dalam keluarga	Nominal
5	BMI	catatan medis pada saat	Rekam medis	Observasional	1 Normal 18,6 – 24,9	Nominal

		dilakukan pemeriksaan berupa tinggi dan berat badan sebelum hamil	pasien		2 Abnormal <ul style="list-style-type: none"> • Underweight (kurang berat badan) < 18,5 • Overweight 25 – 29,9 • Obesity > 30. 	
6	Roll Over Test	Suatu metode pengukuran tekanan darah untuk menilai aliran darah uteroplasenta dengan melihat selisih tekanan diastol pada pengukuran tekanan darah dengan posisi miring kiri dan terlentang.	Tensimeter dan stetoskop.	Pengurangan tekanan diastol posisi miring kiri dengan tekanan diastol posisi terlentang.	1. Positif Jika selisih diastol ≥ 20 mmHg 2. Negatif Jika selisih diastol < 20 mmHg	Nominal
Antara						
7	Curah Jantung	Perubahan kardiovaskuler menyebabkan kerusakan endotel dan kebocoran di sel sub-endotel yang menyebabkan konstituen darah, termasuk trombosit dan endapan fibrinogen di sub endotel sehingga membuat curah jantung meningkat	-	-	-	-
8	Resistensi Perifer	Suatu kondisi dimana Lapisan otot arteri spiralis menjadi tetap kaku dan keras sehingga lumen arteri spiralis tidak memungkinkan untuk mengalami distensi dan vasodilatasi.	-	-	-	-
9	Volume Darah	Sebagai akibat dari arteri spiralis yang mengalami vasokonstriksi, dan selanjutnya terjadi kegagalan remodeling arteri spiralis, sehingga aliran darah uteroplasenta menurun.	-	-	-	-

10	Tekanan Pembuluh Darah	Peningkatan Tekanan Pembuluh Darah disebabkan oleh vasospasme (penyempitan pembuluh darah). Vasospasme itu sendiri dapat menyebabkan kerusakan pembuluh darah..	-	-	-	-
----	------------------------	---	---	---	---	---