

**DISERTASI**

**EFEK KONSUMSI KURMA AJWA (*Phoenix Dactylifera L.*)  
TERHADAP LUARAN PERINATAL WANITA HAMIL DENGAN  
ANCAMAN PREEKLAMPSIA;  
ANALISIS KADAR *SOLUBLE FMS LIKE TYROSINE KINASE-1*  
(sFLT-1) PADA IBU DAN DARAH TALIPUSAT NEONATUS**



**M HAMSAH  
C013171007**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

**DISERTASI**

**EFEK KONSUMSI KURMA AJWA (*Phoenix Dactylifera L.*)  
TERHADAP LUARAN PERINATAL WANITA HAMIL DENGAN  
ANCAMAN PREEKLAMPSIA;  
ANALISIS KADAR *SOLUBLE FMS LIKE TYROSINE KINASE-1*  
(sFLT-1) PADA IBU DAN DARAH TALIPUSAT NEONATUS**

Disertasi  
Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Doktor

Program Studi Ilmu Kedokteran

Disusun dan diajukan oleh

**HAMSAH  
C013171007**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2022**

## DISERTASI

EFEK KOMSUMSI KURMA AJWA (*Phoenix Dactylefera L*) TERHADAP  
 LUARAN PERINATAL WANITA HAMIL DENGAN ANCAMAN PREEKLAMISIA :  
 ANALISIS KADAR SOLUBLE FMS LIKE TYROSINE KINASE -1 (SFLT-1)  
 DARAH TALI PUSAT NEONATUS

The Effects Of Consumption Of Ajwa Dates (*Phoenix Dactylifera L*) On Perinatal  
 Outcomes Of Pregnant Women With The Threat Of Preeclamsia; Analysis  
 Levels Of Soluble Fms Like Tyrosine Kinase-1 (Sflt-1) In Mother  
 And Neonatus Umbilical Cord Blood

Disusun dan diajukan  
 Oleh

**M. Hamsah**  
 C013171007

Telah dipertahankan di hadapan Penilai Ujian yang dibentuk dalam rangka  
 Penyelesaian Studi Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran  
 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
 pada tanggal, 27 April 2022  
 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui  
 Promotor,

  
**Prof. Dr. dr. Nusratuddin Abdullah, Sp.OG(K)**  
 Nip. 19611225 198810 1 001

Co. Promotor

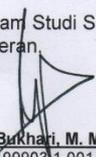
Co. Promotor

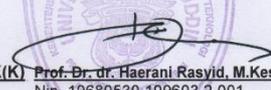
  
**Prof. Dr. dr. Suryani As'ad, M.Sc, Sp.GK(K)**  
 Nip. 19600504 198601 2 002

  
**Dr. dr. Masrudin A. M, Sp.OG(K), MARS**  
 Nidn. 930057601

Ketua Program Studi S3  
 Ilmu Kedokteran,

Dekan Fakultas Kedokteran  
 Universitas Hasanuddin,

  
**dr. Agussalim Burkhari, M. Med, Ph.D, Sp.GK(K)**  
 Nip. 19700821 199903 1 001

  
**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK**  
 Nip. 19680530 199603 2 001

**ABSTRACT**

**M. HAMSAH.** *The Effect of Consumption of Ajwa Dates (Phoenix Dactylifera L.) on Perinatal Outcomes of Pregnant Women with The Threat of Preeclampsia, Analysis Levels of Soluble FMS Like Tyrosine Kinase-1 (sFLT-1) in Mother and Neonatus Umbilical Cord Blood (Supervised by Nusratuddin Abdullah, Suryani As'ad, and Nasruddin Andi Mappiware)*

The purpose of this study is to determine the effect of consumption of Ajwa dates (*Phoenix dactylifera L.*) on sFLT-1 levels of pregnant women at risk of preeclampsia and neonatal umbilical cord blood, as well as perinatal outcomes.

The research was a quasi-experimental study with a post test control design. The study population was pregnant women with a gestational age of 28-30 weeks who had antenatal and delivery examinations at RSIA Sitti Khadijah 1 Muhammadiyah Makassar City Branch with risk factors for preeclampsia. The study sample was all members of the population who had signed the informed consent, met the inclusion and exclusion criteria. All pregnant women who had given informed consent, if diagnosed with severe preeclampsia and meet the inclusion criteria, were willing to have their urine sample taken, then they are included as the study group, while healthy pregnant women were included as the control group.

The decrease in sFLT-1 levels in the cubital vein in the intervention group is greater (a decrease of 33.57%) compared to the control group (a decrease of 18.47%). The level of sFLT-1 in the umbilical vein in the intervention and control groups do not decrease significantly after delivery. Consumption of Ajwa dates (*Phoenix dactylifera L.*) is effective in inhibiting the progression of the threat of preeclampsia in pregnant women who has previously been predicated with preeclampsia and can improve perinatal outcomes with the potential for asphyxia due to risk factors for preeclampsia.

**Keywords:** Ajwa dates, preeclampsia, sFLT-1 levels, Neonatal umbilical cord



## ABSTRAK

**M. HAMSAH.** *Efek Konsumsi Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) terhadap Luan Perinatal Wanita Hamil dengan Ancaman Preeklampsia: Analisis Kadar Soluble FMS Like Troysine Kinase-1 (Sfit-1) pada Ibu dan Darah Tali Pusat Neonatus* (dibimbing oleh Nusratudin Abdullah, Suryani As'ad, dan Nasruddin Andi Mappiware).

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh konsumsi buah kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) terhadap kadar Sfit-1 wanita hamil yang terancam preeklampsia dan darah tali pusat neonatus serta hasil luaran perinatal.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental semu dengan desain kontrol pascauji. Populasi penelitian adalah ibu hamil yang melakukan pemeriksaan antenatal dan persalinan di RSIA Muhammadiyah Sitti Khadijah 1 Cabang Kota Makassar dengan usia kehamilan 28-30 minggu dengan memiliki faktor risiko preeklampsia. Sampel penelitian adalah semua anggota populasi yang telah menandatangani lembar persetujuan (*informed consent*), memenuhi kriteria inklusi, dan eksklusif. Semua ibu hamil yang telah diberikan lembar persetujuan jika terdiagnosis preeklampsia berat dan memenuhi kriteria inklusi serta bersedia diambil sampel urinya dimasukkan sebagai kelompok penelitian, sedangkan ibu hamil yang sehat dimasukkan sebagai kelompok kontrol.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penurunan kadar Sfit-1 pada vena cubiti di kelompok intervensi lebih besar (33.57%) dibandingkan dengan kelompok kontrol (18.47%). Kadar Sfit-1 pada vena umbilikalis kelompok intervensi dan kontrol tidak terjadi penurunan yang signifikan setelah persalinan mengonsumsi buah kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) sehingga efektif menghambat progresivitas ancaman preeklampsia pada wanita hamil yang sebelumnya diprediksi mengalami preeklampsia dan dapat memperbaiki hasil luaran perinatal yang berpotensi asfiksia karena faktor risiko preeklampsia.

Kata kunci : kurma ajwa, preeklampsia, kadar Sfit-1, tali pusat neonatus





KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN, RISET DAN TEKNOLOGI  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
Jl. Perintis Kemerdekaan Kampus Tamalanrea Km. 10 Makassar 90245  
Telp. ( 0411 ) 586010, 585836, 586200 Psw. 2767 Fax. (0411) 586297

### PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : M. Hamsah  
Nomor Pokok : C013171007  
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran  
Jenjang : S3

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulis saya berjudul : **Efek Komsumsi Kurma Ajwa (*Phoenix Dactylefera L*) terhadap Luan Perinatal Wanita Hamil dengan Ancaman Preklampsia : Analisis Kadar Soluble FMS Like Tyrosine Kinase -1 (SFLT-1) Darah Tali Pusat Neonatus**

Adalah karya tulis saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain, bahwa Disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan Disertasi ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 27 April 2022

ng menyatakan,



M. Hamsah

## ABSTRAK

**M. HAMSAH.** EFEK KONSUMSI KURMA AJWA (*PHOENIX DACTYLIFERA L*) TERHADAP LUARAN PERINATAL WANITA HAMIL DENGAN ANCAMAN PREEKLAMPSIA ; ANALISIS KADAR SOLUBLE FMS LIKE TYROSINE KINASE-1 (sFlt-1) PADA IBU DAN DARAH TALIPUSAT NEONATUS (DIBIMBING OLEH : NUSRATUDDIN ABDULLAH, SURYANI AS'AD, NASRUDDIN ANDI MAPPIWARE)

Tujuan penelitian ini adalah Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsumsi buah kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) terhadap kadar sFlt-1 wanita hamil yang terancam preeklampsia dan darah tali pusat neonatus, serta hasil luaran perinatal.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian quasi eksperimental dengan desain *post test control design*. Populasi penelitian adalah ibu hamil dengan usia kehamilan 28-30 minggu yang melakukan pemeriksaan antenatal dan persalinan di RSIA Sitti Khadijah 1 Muhammadiyah Cabang Kota Makassar dengan memiliki faktor risiko Preeklampsia. Sampel penelitian adalah semua anggota populasi yang telah menandatangani *informed consent*, memenuhi kriteria inklusi, dan eksklusi. Seluruh ibu hamil yang telah diberikan *informed consent*, bila terskrining dengan risiko preeklampsia dan memenuhi kriteria inklusi, bersedia diambil sampel urine-nya maka dimasukkan sebagai kelompok penelitian, sedangkan ibu hamil yang sehat dimasukkan sebagai kelompok kontrol.

Hasil : Penurunan kadar sFlt-1 pada vena cubiti pada kelompok intervensi lebih besar (penurunan 33.57%) dibandingkan dengan kelompok kontrol (penurunan 18.47%). Kadar sFlt-1 pada vena umbilikal kelompok intervensi dan kontrol tidak terjadi penurunan yang signifikan setelah persalinan. Konsumsi buah kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L*) efektif menghambat progresivitas ancaman preeklampsia pada wanita hamil yang sebelumnya diprediksi mengalami preeklampsia dan dapat memperbaiki hasil luaran perinatal yang berpotensi asfiksia karena faktor risiko preeklampsia.

*Kata Kunci: Kurma Ajwa, preeklampsia, Kadar sFLT-1, Tali pusat Neonatus*

## ABSTRACT

**M. HAMSAH.** THE EFFECTS OF CONSUMPTION OF AJWA DATES (PHOENIX DACTYLIFERA L) ON PERINATAL OUTCOMES OF PREGNANT WOMEN WITH THE THREAT OF PREECLAMPSIA; ANALYSIS LEVELS OF SOLUBLE FMS LIKE TYROSINE KINASE-1 (SFLT-1) IN MOTHER AND NEONATUS umbilical cord blood (SUPERVISED BY : NUSRATUDDIN ABDULLAH, SURYANI AS'AD, NASRUDDIN ANDI MAPPIWARE)

The purpose of this study was to determine the effect of consumption of Ajwa dates (*Phoenix dactylifera* L.) on sFlt-1 levels of pregnant women at risk of preeclampsia and neonatal umbilical cord blood, as well as perinatal outcomes.

**Methods:** This research is a quasi-experimental study with a post test control design. The study population was pregnant women with a gestational age of 28-30 weeks who had antenatal and delivery examinations at RSIA Sitti Khadijah 1 Muhammadiyah Makassar City Branch with risk factors for preeclampsia. The study sample was all members of the population who had signed the informed consent, met the inclusion and exclusion criteria. All pregnant women who have given informed consent, if screened for preeclampsia risk and meet the inclusion criteria, are willing to have their urine sample taken, then they are included as the study group, while healthy pregnant women are included as the control group.

**Results:** The decrease in sFlt-1 levels in the cubital vein in the intervention group was greater (a decrease of 33.57%) compared to the control group (a decrease of 18.47%). The level of sFlt-1 in the umbilical vein in the intervention and control groups did not decrease significantly after delivery. Consumption of ajwa dates (*Phoenix dactylifera* L) was effective in inhibiting the progression of the threat of preeclampsia in pregnant women who had previously been predicated with preeclampsia and could improve perinatal outcomes with the potential for asphyxia due to risk factors for preeclampsia.

*Keywords: Ajwa dates, preeclampsia, sFLT-1 levels, Neonatal umbilical cord*

**P****RAKATA**

*Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatu*

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT karena berkat Rahmat dan Hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan disertasi penelitian ini. Penulisan disertasi ini merupakan bagian dari rangkaian persyaratan dalam rangka menyelesaikan pendidikan Program S3 Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Dalam penyusunan disertasi penelitian ini penulis tidak terlepas dari hambatan dan keterbatasan kemampuan maupun ilmu yang dimiliki oleh penulis. Namun berkat dukungan dan bantuan dari berbagai pihak sehingga disertasi ini dapat terselesaikan.

Oleh karena itu dengan penuh ketulusan dan kerendahan hati penulis menyampaikan terimakasih sebesar-besarnya dan penghargaan kepada yang terhormat ;

1. **Prof. Dr. Ir. Lamaluddin Jompa, M.Sc** selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar.
2. **Prof. Dr. Hamka Naping, M.A** selaku Dekan Sekolah Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin Makassar.
3. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes,Sp.PD-KGH, Sp.GK** selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

4. **dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK(K)** selaku Ketua Program Studi S3 Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
5. **Prof. Dr.dr. Nusratuddin Abdullah, SpOG(K), MARS** selaku Promotor, **Prof. Dr. dr. Suryani As'Ad, SpGK(K), M.Sc.** dan **Dr.dr. Nasrudin, A.M, Sp.OG(K) MARS, M.Sc** selaku Co-Promotor yang senantiasa meluangkan waktu dan memberikan arahan serta bantuannya sehingga disertasi ini siap untuk di ujikan di depan penguji.
6. **Prof.dr. R. Bambang W MS, M.CN, Ph.D, Sp.GK(K), Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG(K), dr. Agussalim Bukhari, M.Med, Ph.D, Sp.GK(K), Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS, Dr. dr. Yuyun Widaning-sih, Sp PK(K), Dr. dr. Moh. Khidri Alwi, M.Kes, M.Ag** selaku penguji yang menyempatkan diri untuk hadir.
7. Direktur RSIA Sitti Khadijah 1 Muhammadiyah Cabang Makassar yang telah memberikan izin dalam pengambilan data penelitian.
8. Seluruh Dosen pengajar S3 Ilmu Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan bekal ilmu yang sangat bermanfaat bagi peneliti.
9. Staf dan pengelola S3 Ilmu Kedokteran Universitas hasanuddin, Bapak Akmal, Bapak Abdul muin, dan Bapak Rahmat yang selalu membantu peneliti.
10. Kepada orang tua tercinta Alm. Ayahanda H. M. Said Arsyad dan Ibunda Hj.Ti'no yang telah mencurahkan seluruh kasih sayang dan juga

mendidik anakda dengan penuh kesabaran juga memberikan dukungan baik secara material maupun spiritual sehingga penulis bisa sampai pada tahap ini.

11. Kepada Saudara(i) saya yang saya banggakan Almarhum H. Muh. Amin, H. Arfah, Hj. Siti Madina, Siti Marwah, dan Musdalifah serta seluruh keponakan yang tidak bisa saya sebutkan namanya satu persatu. Terima kasih telah dengan sabar mendukung dan mensupport saya selama menempuh Pendidikan dari S1 sampai S3 ini.
12. Ucapan terimakasih kepada pasien penelitian yang telah bersedia sebagai subyek penelitian.
13. Teman-teman seperjuangan S3 Kedokteran angkatan 2017 yang telah memberikan dukungan, bantuan, serta semangatnya dalam penyusunan disertasi ini.
14. Tim peneliti kurma Ajwa Fakultas Kedokteran UMI dan RSIA Sitti Khadijah 1 Muhammadiyah Cabang Makassar. Secara khusus kepada TS Dr. dr. Ida Royani, M.Kes, dr. Nur Azizah, mahasiswa yang tergabung dalam penelitian ini Nabila Fajrin Budiman, Dian Anugrah, Zherant Parningan Tammi, Nurul Magfirahtul Iffah, Imam Hidayat, Aghnia Ulya Aftha, Andi Rini Triwahyuni, Amar Ma'ruf, Ghina Azizah, Taufik Hidayat, Safira Nurfabirra Dwiyanti, Nur Fadillah, Lalibah Syafirah, Resti, Andi Isyraf Ma'arif dan juga kepada adinda Suci Noviyannah yang telah memberikan dukungan, bantuan, serta semangatnya dalam penyusunan disertasi ini.

15. Juga terima kasih kepada seluruh sahabat-sahabat saya dalam Yayasan Semangat Berkah Addariyah yang telah memberikan kesempatan kepada saya sebagai Ketua Yayasan selalu berkarya dan bersama-sama menjalankan aktivitas sosial, serta memberikan pengertian membantu berjalannya aktivitas Yayasan selama menempuh Pendidikan Doktoral.

Dengan segenap kerendahan hati, penulis mengharapkan saran dan kritik membangun guna perbaikan dan penyempurnaan disertasi ini.

*Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatu*

Makassar, 21 April 2022

**Peneliti**

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
ABSTRAK .....	vii
ABSTRACT .....	viii
PRAKATA .....	ix
DAFTAR ISI .....	xiii
DAFTAR TABEL .....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xix
DAFTAR SINGKATAN .....	xx
BAB I .....	1
PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	9
C. Tujuan Penelitian .....	9
D. Manfaat Penelitian .....	10
E. Target dan Luaran .....	11
BAB II .....	12
TINJAUAN PUSTAKA .....	12

A.	Hipertensi Dalam Kehamilan .....	12
1.	Definisi .....	12
2.	Patogenesis .....	15
3.	Klasifikasi Klinik .....	17
B.	Faktor Antiangiogenik .....	28
1.	Soluble Fms-Like tyrosine Kinase-1 (sFlt-1) .....	28
2.	Disfungsi Endotel .....	30
3.	Intoleransi Immunologis Antara Ibu Dan Janin .....	31
C.	Luaran Perinatal .....	31
1.	Mortalitas Perinatal .....	32
2.	Morbiditas Perinatal .....	32
D.	Kurma ajwa (Phoenix Dactylifer L.) .....	36
1.	Definisi .....	36
2.	Kandungan Kurma Ajwa .....	36
3.	Aplikasi Buah kurma Dalam Pengobatan Tradisional .....	42
4.	Aktivitas Biologik dan Farmakologik Buah Kurma Ajwa .....	42
E.	Kerangka Teori .....	54
F.	Kerangka Konsep .....	56
I.	Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif .....	58
BAB III	.....	60
METODE PENELITIAN	.....	60

A.	Desain Penelitian .....	60
B.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	60
C.	Populasi Penelitian .....	60
D.	Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	60
E.	Ijin Penelitian .....	63
F.	Instrumen dan Teknik Pengumpulan Data.....	63
1.	Alat Pengumpulan data.....	63
2.	Prosedur Pengumpulan Data.....	63
3.	Prosedur Kerja.....	64
G.	Alur Penelitian.....	68
BAB IV .....		69
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN .....		69
A.	Hasil Penelitian .....	69
1.	Karakteristik Subyek Penelitian .....	70
2.	Analisis Hasil Luaran .....	72
B.	PEMBAHASAN .....	75
1.	Analisis luaran Perinatal pada wanita risiko preeklamsia dengan pemberian kurma ajwa dan tidak diberikan kurma ajwa.....	77
2.	Analisis kadar sFlt-1 pada wanita risiko preeklamsia dengan pemberian kurma ajwa dan tidak diberikan kurma ajwa.....	85

BAB V .....	97
PENUTUP.....	97
A.    Simpulan.....	97
B.    Saran .....	98
LAMPIRAN.....	106

## DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Definisi Klinik Preeklamsia .....	17
Tabel 2. 2 Faktor Risiko Preeklamsia (Dikutip dari The American College Obstetriciant & Gynekologist, 2013).....	23
Tabel 2. 3 Potensial Farmakologi Kurma Ajwa (Hussain, 2014) .....	28
Tabel 2. 4 Asfiksia perinatal berdasarkan penilaian APGAR score (IDAI, 2004).....	34
Tabel 2. 5 Kandungan Nutrisi Kurma Ajwa (Mohamed, 2019) .....	41
Tabel 2. 6 Review Kandungan Nutrisi Buah Kurma (Baliga, 2011) .....	50
Tabel 2. 7 Kandungan glukosa buah kurma ajwa (Phoenix dactilifera L.) (Khalid et al., 2017).....	51
Tabel 2. 8 Kandungan asam amino buah kurma ajwa (Phoenix dactilifera L.) (Khalid et al., 2017).....	52
Tabel 2. 9 Kandungan mineral buah kurma ajwa (Phoenix dactilifera L.) (Khalid et al. 2017).....	52
Tabel 2. 10 Kandungan phenolik buah kurma ajwa (Phoenix dactilifera L.) (Saleh et al. 2011; Ragab et al. 2013, Hamad et al. 2015; Ahmed et al. 2016; Khalid, et al. 2017) .....	53
Tabel 2. 11 Kandungan flavonoid buah kurma ajwa (Phoenix dactilifera L.) (Hamad et al. 2015, Ahmed et al. 2016; Khalid, et al. 2017).....	53
Tabel 4. 1 Karakteristik Subyek Penelitian	70
Tabel 4. 2 Analisis Hasil Luaran Neonatus dan Plasenta .....	72
Tabel 4. 3 Analisis kadar sFlt-1 Pra dan Post perlakuan darah vena cubiti .....	73
Tabel 4. 4 Analisis kadar sFlt-1 darah vena umbilikalis .....	74

**DAFTAR GAMBAR**

Gambar 2. 1 Remodelling of spiral dikutip dari (Kedia 2016).....	17
Gambar 2. 2 Kurma Ajwa ( <i>Phoenix dactylifera</i> L.) .....	36
Gambar 2. 3 Struktur Kimia Senyawa Bioaktif Kurma Ajwa, dikutip dari Zhang, et al (2013).....	49

**DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1. Lembar <i>etichal clearence</i> penelitian.....	106
Lampiran 2. Permohonan Izin Pemeriksaan Sampel .....	107
Lampiran 3. Hasil SPSS Karakteristik Responden.....	110

## DAFTAR SINGKATAN

Lambang	Keterangan
AA	<i>Arachidonic acid</i>
ADE	<i>Ajwa date extract</i>
AKB	Angka Kematian Bayi
AKI	Angka Kematian Ibu
AKN	Angka Kematian Neonatus
ANC	<i>Antenatal care</i>
APGAR	<i>Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration</i>
ASC	<i>Ascorbic acid</i>
ASEAN	<i>Association of South East Asia Nations</i>
BBLR	Bayi berat lahir rendah
BKB	Bayi kurang bulan
Ca	Kalsium
Ca <sup>2+</sup>	Kalsium yang terionisasi
CAT	<i>Enzym like catalase</i>
CCL4	Cyclooxygenase
CLIA	Chemiluminescent Immunoassay
COX	<i>Carbon tetrachloride</i>
D <sup>2</sup>	Ergokalsiferol
D <sup>3</sup>	Kolekalsiferol
DASH	<i>Dietary Approach to Stop Hypertension</i>
DIC	<i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
dL	Desiliter D
DMG	iabetes melitus gestasional
DPPH	<i>2,2-diphenyl-1-pikrihidrazil</i>
EGCG	<i>Epigallocatechin gallate</i>

---

GD2PP	Gula darah 2 jam postprandial
GDP	Gula darah puasa
GFR	Glomerulus Filtration Rate
GPx	<i>Glutathione S-transferase</i>
GSH	<i>Glutathione peroxidase</i>
GST	<i>Glutathione</i>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<i>Hydrogen peroxide</i>
HA	<i>Haem-agglutinating antibody</i>
HCL	Hidrogen Klorida
HELLP	<i>Hemolysis, Elevated, Liver enzyme, Low Platelet</i>
HLA-G	<i>Human leucocyte antigen protein G</i>
HT	Hipertensi
HUCBS	<i>Human Umbilical Cord Blood Serum</i>
HUVECs	Human umbilical vein endothelial cells
IDAI	Ikatan Dokter Anak Indonesia
iNOS	<i>Inducible nitric oxide synthase</i>
IUFD	Intra Uterine Fetal Death
IUGR	<i>Intrauterine Growth Restriction</i>
L	Liter
LDH	Laktat Dehidrogenase
LPO	<i>Lactoperoxidase</i>
MAP	<i>Mean Arterial Presurre</i>
MDGs	<i>Millenium Development Goals</i>
mEq	Milliequivalent
Mg	Milligram
Mmol	Millimoles
NF	Nuclear factor
NHBPEP	National High Blood Pressure Education Program
NK	<i>Natural killer</i>
NO	<i>Nitric oxide</i>
OH	<i>Hydroxyl radical</i>

---

---

OLL	Dioleoyl-3-linoleoyl-sn-glycerol
PAR-2	Proteinase-activated receptor-2
PE	Preeklamsia
PFC	<i>Plaque-forming cell</i>
PG	Prostaglandin
PGI2	Prostasiklin
PJT	Pertumbuhan janin terhambat
PIGF	<i>Placental Growth Factor</i>
PNPK	Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran
POGI	Persatuan Obstetri dan Ginekologi Indonesia
RAAS	Renin Angiotensin-Aldosteron System
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
ROO	<i>Peroxyl radical</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
ROT	<i>Roll Over Test</i>
RPF	Renal Plasma Glow
SDF	<i>Soluble dietary fiber</i>
SDGs	<i>Sustainable Development Goals</i>
SDKI	Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia
sEng	Serum endoglin
sFLT-1	<i>Soluble Fms-like tyrosine kinase-1</i>
SGA	<i>Small for gestational age</i>
SGOT	Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SGPT	Serum Glutamic Pyruvate Transaminase
SI	Satuan Internasional
SOD	<i>Superoksida dismutase</i>
SPSS	Statistical Package for Social Science
TAG	Triasilgliserol
TBARS	<i>Thiobarbituric Acid Reactive Substance</i>
TDF	<i>Total dietary fiber</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>

---

---

TxA <sub>2</sub>	Tromboksan A <sub>2</sub>
UNICEF	<i>United Nations Children's Fund</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
1,25-hidroksi kolekalsirol (25(OH)D <sup>2</sup> )	Erkalsitriol
1,25-hidroksi kolekalsirol (25(OH)D <sup>3</sup> )	Kalsitriol
[3Ca <sub>3</sub> (PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> , Ca (OH) <sub>2</sub> ]	Hydroxlapapatit
7-dehidrokolesterol	Prekursor Kolekalsiferol
25-hidroksi kolekalsirol (25(OH)D <sup>3</sup> )	Kolekalsiferol
25-hidroksi ergokalsiferol (25(OH)D <sup>2</sup> )	Ergokalsiferol
µg	Miugram

---

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang

Hipertensi dalam kehamilan merupakan penyebab utama terjadinya kematian ibu dan anak, penyakit yang akut dan berat, dan kecacatan jangka panjang terjadi pada 10% wanita hamil di seluruh dunia (Duley 2018; Steegers *et al.* 2010; Khan KS *et al.* 2006).

Sepuluh juta wanita mengalami hipertensi kehamilan yang mengarah ke preeklamsia terjadi sekitar 5-10% setiap tahun di seluruh dunia (*Preeklamsia fondation*, 2013). Prevalensi preeklamsia di negara maju mencapai 1,3%-6% dan di negara berkembang mencapai 1,8%-18% (PNPK, 2016; Uzan *et al.* 2011). Preeklamsia (PE) merupakan penyakit terkait kehamilan yang memiliki morbiditas dan mortalitas tinggi. Di Indonesia, PE menduduki peringkat kedua tertinggi penyebab kematian bayi selama 3 tahun berturut. (UNICEF, 2017).

Adapun angka kematian bayi secara global masih mengkhawatirkan, setiap tahunnya, 2,6 juta bayi di seluruh dunia, tak mampu bertahan hidup selama lebih dari satu bulan. Satu juta di antaranya meninggal saat lahir (UNICEF, 2017).

Angka Kematian Bayi (AKB) adalah jumlah kematian bayi dalam usia 28 hari pertama kehidupan per 1000 kelahiran hidup. Angka Kematian Bayi menurut *World Health Organization* (WHO) (2015) pada negara ASEAN (*Association of South East Asia Nations*) seperti di Singapura 3 per 1000 kelahiran hidup, Malaysia 5,5 per 1000 kelahiran hidup, Thailand 17 per 1000 kelahiran

hidup, Vietnam 18 per 1000 kelahiran hidup, dan Indonesia 27 per 1000 kelahiran hidup. Angka kematian bayi di Indonesia masih tinggi dari negara ASEAN lainnya, jika dibandingkan dengan target dari *Millenium Development Goals* (MDGs) pada tahun 2015 yaitu 23 per 1000 kelahiran hidup yang sekarang menjadi *Sustainable Development Goals* (SDGs) pada tahun 2030 yaitu 12 per 1000 KH. Menurut *United Nations Children's Fund* (UNICEF 2017), 80 persen kematian disebabkan oleh asfiksia, komplikasi saat lahir, atau infeksi seperti pneumonia dan sepsis (WHO, 2017; UNICEF, 2017).

Perhatian terhadap upaya penurunan angka kematian neonatal (0-28 hari) menjadi penting karena kematian neonatal memberi kontribusi terhadap 59% kematian bayi. Berdasarkan hasil Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2012, Angka Kematian Neonatus (AKN) pada tahun 2012 sebesar 19 per 1.000 kelahiran hidup. Angka ini sama dengan AKN berdasarkan SDKI tahun 2007 dan terdapat penurunan 1 point dibanding SDKI tahun 2002-2003 yaitu 20 per 1.000 kelahiran hidup (Sutarjo 2014). Kasus kematian bayi berdasarkan faktor dari bayi, akibat prematur berkontribusi sebanyak 32 kasus (21,92%), akibat asfiksia neonatorum berkontribusi sebanyak 46 kasus (31,51%) (Hartiningrum 2014; Profil Kemenkes, 2016).

Sebagian besar hipertensi kehamilan akan mengarah ke preeklamsia, dimana preeklamsia merupakan penyakit sistemik maternal yang ditandai dengan timbulnya tekanan darah tinggi yaitu sistole  $\geq 140$  mmHg dan diastole  $\geq 90$  mmHg serta terdapat proteinuria setelah usia kehamilan 20 minggu yang disertai gangguan organ (Sarwono, 2012; Pedoman Nasional Pelayanan

Kedokteran (PNPK) Diagnosis dan Tata Laksana Preeklamsia, 2016; Rahmi *et al.* 2016).

Berdasarkan data dari Rekam Medis RSIA Sitti Khadijah 1 Makassar didapatkan jumlah bayi lahir hidup 5000 dan jumlah bayi meninggal 24 dengan Hipertensi (HT)/PE ditahun 2015. Pada tahun 2016 didapatkan jumlah bayi lahir hidup 4870 dan jumlah bayi meninggal 26 dengan HT/PE. Pada tahun 2017, didapatkan jumlah bayi lahir hidup 5012 dan jumlah bayi meninggal dengan HT/PE. Sedangkan pada tahun 2018 Trimester I (6 bulan terakhir) didapatkan jumlah bayi lahir hidup 3030 dan jumlah bayi meninggal 37 dengan HT/PE (Sumber: Rekam medis RSIA Sitti Khadijah 1 Makassar 2018).

Preeklamsia ditandai oleh peningkatan tekanan darah disertai proteinuria. Peningkatan tekanan darah pada PE direspon oleh vasokonstriksi perifer dan menimbulkan berkurangnya kelenturan pembuluh darah arteri sehingga terjadi gangguan pada kompleks sawar darah plasenta. Suplai nutrisi dari ibu ke bayi juga terganggu baik dalam kuantitas maupun kualitas akibat vasokonstriksi dan gangguan pada sawar darah plasenta (Powe *et al.* 2011; Profil Kemenkes, 2015).

Peningkatan tekanan darah yang berlangsung progresif selama kehamilan berlangsung mengalami resolusi segera setelah ekspulsi plasenta paska salin. PE disimpulkan berkenaan erat dengan proses plasentasi yang gagal bahkan PE dapat timbul pada kehamilan mola dimana terbentuk jaringan sitotrofoblas, cikal bakal plasenta namun janin tidak terbentuk (Myatt *et al.* 2002).

Pada saat ini patofisiologi preeklamsia belum sepenuhnya dipahami sehingga preeklamsia sering disebut sebagai "*The Disease of Theory*". Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan menunjukkan beberapa mekanisme yang dapat diterima sebagai faktor utama terjadinya preeklamsia, diantaranya faktor imunologik, faktor genetik, dan faktor kegagalan plasentasi. Selanjutnya ditemukan juga peranan *stress oksidative* sebagai suatu kondisi ketidak seimbangan produksi antioksidant dengan prooksidant yang difasilitasi oleh peroksidasi lipid pada membran sel menyebabkan kerusakan yang menyebabkan disfungsi endotel vaskuler (Serdas Z *et al.* 2014; Mahendale S 2003).

Beberapa penelitian telah membahas pengaruh stres oksidatif pada kehamilan dan komplikasi terkait pada janin dan ibu. Stres oksidatif disebabkan oleh ketidak seimbangan antara produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam sel dan jaringan dan kemampuan sistem biologis untuk mendetoksifikasinya. Selama kehamilan normal, stres oksidatif meningkatkan respon inflamasi sistemik normal dan biasanya dikendalikan dengan baik oleh mekanisme tubuh yang seimbang dari detoksifikasi produk anti-oksidatif. Namun, kehamilan juga merupakan kondisi di mana adaptasi dan keseimbangan ini dapat dengan mudah terganggu. ROS yang berlebihan merugikan dan berhubungan dengan banyak komplikasi kehamilan, seperti preeklamsia (PE), pertumbuhan janin terhambat (PJT), diabetes melitus gestasional (DMG), dan kelahiran prematur, dengan merusak plasentasi. Antioksidan terapi, yang meliputi vitamin A, C, dan E, selenium, asam folat, dan flavonoid, dapat memperbaiki atau mencegah suatu penyakit. (Joo *et al.* 2021)

Bidang penelitian terbaru yang menjanjikan melibatkan peran protein yang diproduksi oleh plasenta yang menghambat angiogenesis. Dua dari "faktor antiangiogenik" *soluble Fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1), dan *soluble endoglin* (sEng) telah terbukti menghasilkan penyakit seperti preeklamsia pada hewan pengerat. Konsentrasinya meningkat dalam sirkulasi ibu selama berminggu-minggu hingga berbulan-bulan sebelum penyakit bermanifestasi. Plasenta wanita yang ditakdirkan untuk mengalami preeklamsia memproduksi protein ini secara berlebihan yang kemudian memasuki sirkulasi ibu. Menetralkan tindakan mereka sekarang sedang diselidiki pada hewan coba, dan dalam beberapa penelitian telah membalikkan penyakit pada hewan pengerat. Kegembiraan mengenai intervensi ini diredam oleh pemahaman yang terbatas tentang peran fungsional zat antiangiogenik pada kehamilan normal. Preeklamsia mungkin memiliki banyak penyebab, dan penyebab lainnya sedang diselidiki, termasuk prostaglandin, molekul mirip digoksin, mekanisme imunologis, autoantibodi yang memicu reseptor yang menyebabkan penyempitan pembuluh darah (autoantibodi agonis terhadap reseptor angiotensin-1), stres oksidatif, patologi mitokondria, dampak hipertensi dan prahipertensi pada kesehatan endovaskular, dan gen yang sensitif terhadap lingkungan rendah oksigen. (Preeclampsia Foundation, 2021)

Penelitian terkait dengan penggunaan biomarker sebagai prediktor preeklamsia. Salah satu prediktor biomarker yang telah terbukti dapat menjadi prediktor preeklamsia adalah rasio sFlt-1 dengan *Placental Growth Factor* (PlGF) yang juga akan mempengaruhi luaran perinatal (Sovio U, *et al.* 2017; Kelly *et al.* 2017; Acharya, 2014) Berdasarkan *National Institute for Health and*

*Clinical Excellence* (2010) gangguan hipertensi pada kehamilan membawa dampak bagi bayi. Di Inggris dilaporkan kematian perinatal yaitu 1 dari 20 kelahiran bayi mengalami bayi lahir mati tanpa kelainan kongenital yang terjadi pada wanita dengan preeklamsia. Kelahiran prematur juga terjadi pada ibu hamil dengan preeklamsia yaitu 1 dari 250 wanita pada kehamilan pertama mereka akan melahirkan sebelum 34 minggu, dan 14-19 % pada wanita dengan preeklamsia mengalami bayi berat lahir rendah (BBLR) (*National Institute for Health and Clinical Excellence, 2010*).

Komplikasi pada ibu yang mengancam jiwa pada preeklamsia yaitu *ablasio plasenta*, gagal ginjal akut, hemolysis, *elevated liver enzymes and low platelet count* (HELLP syndrome), konvulsi, edema pulmonar, dan kemungkinan komplikasi lainnya akibat sesaria. Dampak dari hasil luaran janin pada kehamilan dengan preeklamsia di antaranya prematuritas yang dapat dinilai berdasarkan uji *Dubowitz*, asfiksia berdasarkan penilaian *Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration (APGAR) score*, *small for gestational age (SGA)* menurut grafik *Lubchencho*, dan *stillbirth* (Uzan *et al.* 2011; Backes *et al.* 2012).

Berbagai hasil positif terkait sFlt-1 sebagai patogenesis preeklamsia dikaitkan dengan luaran perinatal. Bergen *et al.* (2014) telah melakukan penelitian dengan hasil ditemukannya hubungan antara peningkatan kadar *cord blood sFlt-1* dengan *small for gestational age at birth (SGA)* pada bayi.

Powers dan Varughese melakukan pengukuran kadar sFlt-1 dengan mengambil darah melalui vena cubiti ibu, sedangkan Tsao melakukan pengukuran sFlt-1 melalui tali pusat. Sebagian besar penelitian terkait pengukuran kadar

sFlt-1 mengambil darah melalui vena cubiti ibu yang jika dibandingkan dengan serum darah tali pusat manusia/ *Human Umbilical Cord Blood Serum* (HUCBS) maka hasil yang diperoleh seharusnya lebih signifikan pada pemeriksaan melalui HUCBS karena HUCBS merupakan sumber yang lebih kaya berbagai sitokin dan berbagai macam faktor pertumbuhan termasuk faktor proangiogenik PIGF dan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan faktor antiangiogenik (sFlt-1 dan sEng).

Komplikasi dari preeklamsia pada ibu meliputi oliguria, anuria, solusio plasenta dan sindrom *hemolysis, elevated liver enzyme, low platelets* (HELLP) sedangkan untuk bayinya, meningkatkan risiko *Intrauterine Growth Restriction* (IUGR), *Small for Gestational Age* (SGA), kelahiran premature, asfiksia perinatal dan kematian janin dalam Rahim (Sivakumar *et al.* 2007).

Selain memberikan efek buruk bagi ibu, hipertensi pada kehamilan juga mempengaruhi hasil luaran janin (*fetal outcome*) seperti bayi kurang bulan (BKB), *fetal uterine growth restriction* (IUGR), berat bayi lahir rendah (BBLR) dan bahkan kematian perinatal. Dua jenis hipertensi pada kehamilan yang patut diwaspadai adalah preeklamsia dan eklamsia (Sirait, 2007). Berdasarkan efek buruk yang dapat ditimbulkan hipertensi dalam kehamilan, Kenny *et al.* tahun 2014 menemukan suatu metode dalam penelitian factor risiko yaitu dengan menggunakan pengukuran *Mean Arterial Pressure* (MAP) dan hasilnya menunjukkan bahwa pada ibu hamil dengan preeklamsia nilai MAP lebih tinggi dengan ibu hamil dengan tekanan darah normal dan tahun 2013 Ghojzadeh *et al.* melakukan suatu penelitian menggunakan pengukuran *Roll Over Test* (ROT)

dengan hasil bahwa ada hubungan nilai ROT yang positif pada ibu hamil yang preeklamsia.

Preeklamsia mempunyai hubungan dengan vasokonstriksi sirkulasi pada plasenta yang mengakibatkan iskemik kronik pada plasenta tersebut dan *stress oksidatif*. Sesudah itu *stress oksidatif* dapat menginduksi substansi sirkulasi maternal yang berperan pada disfungsi endotel, *hipermiabilitas vascular* serta hipertensi. Kondisi tersebut dapat berperan terhadap komplikasi bagi ibu dan neonates (Carbonnel, 2011).

Dari uraian tentang patofisiologi terjadinya preeklamsia yang telah dijelaskan bahwa proses yang bertanggung jawab adalah terjadinya ketidak seimbangan antara stress oxidative dengan kemampuan pertahanan anitoxidant sehingga perlu dipikirkan upaya pencegahan perkembangan penyakit melalui suplemen antioxidant dari bahan alami (Bhattachary *et al.* 1999).

Dalam hal ini buah kurma ajwa memiliki kandungan yang kaya akan antioxidant yang dapat memberikan perlindungan terhadap aktivitas stress oxidative yang terkait dengan beberapa penyakit serta vitamin yang dimilikinya. Pada beberapa penelitian menunjukkan bahwa senyawa *Phenolic* dan *Flavonoid* disebut sebagai zat yang memiliki manfaat dalam menghambat aktivitas *stress oxidative* (Araceli *et al.* 2003).

*Journal of Human Hypertension* melaporkan pada tahun 2015, bahwa konsumsi kurma dalam jumlah sedang memberikan efek yang menguntungkan yang pasti pada dalam mengontrol tekanan darah karena kandungan potasi-

umnya yang tinggi dan sodium yang rendah (Houston 2011). Selain itu, *American Heart Association* juga merekomendasikan kurma untuk kesehatan jantung sebagai kontributor utama DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) (Laurant and Touyz 2000).

Berdasarkan pada uraian di atas peneliti tertarik untuk mengukur hasil luaran perinatal, kadar *soluble frm like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) darah vena *cubity* dan darah tali pusat pada wanita hamil dengan pemberian kurma ajwa (*Phoenix Dactylifera L.*) selama hamil.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah :

1. Bagaimana perbedaan kadar *soluble frm like tyrosin kinase-1* (sFlt-1) darah vena cubiti pada wanita hamil yang terancam preeklamsia yang mengkonsumsi kurma ajwa (*Phoenix Dactylifera L*) dengan yang tidak?
2. Bagaimana pengaruh konsumsi kurma ajwa (*Phoenix Dactylifera L*) pada wanita hamil yang terancam preeklamsia terhadap luaran perinatalnya?
3. Bagaimana perbedaan kadar *soluble frm like tyrosin kinase-1* (sFlt-1) darah tali pusat neonatus yang terancam preeklamsia yang mengkonsumsi kurma ajwa (*Phoenix Dactylifera L*) dengan yang tidak?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsumsi buah kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) terhadap kadar sFlt-1 wanita hamil yang

terancam preeklamsia dan darah tali pusat neonatus, serta hasil luaran perinatal.

## **2. Tujuan Khusus**

1. Mengukur kadar sFlt-1 vena cubiti wanita hamil yang terancam preeklamsia pada kelompok intervensi dan kontrol.
2. Mengukur kadar sFlt-1 tali pusat neonatus pada kelompok intervensi dan kontrol.
3. Menilai luaran perinatal pada kelompok intervensi dan kontrol.
4. Membandingkan hasil pengukuran kadar sFlt-1 vena cubiti wanita hamil yang terancam preeklamsia pada kelompok intervensi dan kontrol.
5. Membandingkan hasil pengukuran kadar sFlt-1 tali pusat pada kelompok intervensi dan kontrol.
6. Membandingkan hasil penilaian luaran perinatal pada kelompok intervensi dan kontrol.

## **D. Manfaat Penelitian**

Manfaat penelitian ini yaitu :

### **1. Manfaat teoritis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi tambahan ilmu pengetahuan dan menjadikan rujukan khususnya terkait tentang upaya mencegah progresivitas preeklamsi dengan menggunakan bahan-bahan alami seperti buah-buahan.

**2. Manfaat klinis**

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi jalan alternative dalam mencegah dan menghambat terjadinya preeklamsia.

**3. Bagi institusi dan lembaga kesehatan**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan masukan dalam mengambil kebijakan untuk meningkatkan kualitas pelayanan kesehatan dalam bidang kebidanan khususnya dalam pencegahan terjadinya PE.

**E. Target dan Luaran**

1. Dijadikan sebagai acuan penelitian lebih lanjut.
2. Publikasi pada Journal Nasional atau Internasional.
3. Dapat dijadikan sebagai suatu asupan standar pada pencegahan ibu hamil preeklamsia berat.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Hipertensi Dalam Kehamilan

##### 1. Definisi

Hipertensi dalam kehamilan dimana tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg dan atau tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmHg yang diukur dua kali dengan selang waktu 4-6 jam, disertai proteinuria (kadar protei  $\geq 30$  mg/dl urin atau  $\geq 300$  mg/24 jam urin tamping atau  $\geq +1$  pemeriksaan urinalisis atau dipstick) yang didapatkan setelah umur kehamilan 20 minggu dan semua kelainan ini akan menghilang sebelum 6 minggu paska persalinan (Wang *et al.* 2007; Creasy *et al.* 2014; Cunningham *et al.* 2014).

Dalam standar operasional prosedur manajemen klinis penanganan hipertensi dalam kehamilan mendefenisikan hipertensi dalam kehamilan adalah tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmhg dan tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmhg (King Edward Memorial Hospital Obstetric and Gyneology, 2016).

Komplikasi maternal akut preeklamsia antara lain eklamsia, stroke, solusio plasenta, *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC), ruptur hati dan perdarahan, edema paru, gagal ginjal akut, dan kematian. Sedangkan komplikasi maternal kronis preeklamsia antara lain hipertensi kronis, diabetes mellitus, penyakit jantung coroner dan defisit neurologis. Komplikasi perinatal antara lain still birth, prematuritas, pertumbuhan janin terhambat, komplikasi neonatal dan sekuelnya terutama terkait prematuritas. Subklasifikasi

preeklamsia dapat juga berdasarkan derajat beratnya karakteristik maternal dan fetal. Sindroma preeklamsia meluas tidak hanya timbulnya hipertensi disertai timbulnya proteinuria, tetapi keterlibatan maternal dan fetal seperti insufisiensi renal, disfungsi hepatoseluler ataupun pertumbuhan janin terhambat. Definisi preeklamsia dapat digunakan dalam praktik klinis dimana penilaian klinis penting dalam penatalaksanaan, ataupun juga dalam penelitian dimana kriteria objektif tergantung peneliti. Dalam penelitian ini tidak digunakan definisi klasik preeklamsia (Staff *et al.* 2013).

Selain memberikan efek buruk bagi ibu, hipertensi pada kehamilan juga mempengaruhi hasil luaran janin (*fetal outcome*) seperti bayi kurang bulan (BKB), *fetal uterine growth restriction* (IUGR), berat bayi lahir rendah (BBLR) dan bahkan kematian perinatal. Dua jenis hipertensi pada kehamilan yang patut diwaspadai adalah preeklamsia dan eklamsia (Sirait, 2007).

Faktor risiko terjadinya preeklamsia antara lain nullipara (multipara dengan pasangan baru mempunyai risiko yang sama seperti nullipara), hipertensi kronis, diabetes mellitus, penyakit ginjal, obesitas, kondisi hiperkoagulitas (misalnya sindrom anti fosfolipid), usia tua maternal dan kondisi yang menyebabkan bertambahnya massa plasenta (misalnya kehamilan multifetus dan molahidatidosa). Riwayat preeklamsia pada kehamilan sebelumnya meningkatkan risiko berulangnya preeklamsia. Pada kebanyakan kasus tidak ditemukan riwayat keluarga, akan tetapi riwayat keluarga derajat pertama meningkatkan 2 sampai 4 kali lipat risiko terjadinya preeklamsia (Wang *et al.* 2009).

Penelitian epidemiologi mendapatkan 20% perempuan dengan riwayat preeklamsia berkembang menjadi hipertensi atau terdapat mikroalbuminuria hingga 7 tahun setelahnya dibandingkan hanya 2% pada perempuan tanpa riwayat preeklamsia. Risiko jangka panjang terhadap penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular meningkat dua kali lipat pada preeklamsia dan hipertensi gestasional. Preeklamsia berat, rekurensi preeklamsia, preeklamsia disertai persalinan preterm, dan preeklamsia disertai pertumbuhan janin terhambat mempunyai hubungan kuat terjadinya penyakit kardiovaskular di kemudian hari. Preeklamsia dan penyakit kardiovaskular mempunyai faktor risiko yang sama antara lain hipertensi kronis, diabetes, obesitas, penyakit ginjal, dan sindroma metabolik. Penelitian lainnya menunjukkan preeklamsia sebagai faktor risiko penyakit gagal ginjal (*end stage renal disease*) di kemudian hari (Wang *et al.* 2009).

Pada penelitian menggunakan hewan coba yang diinduksi sFlt-1 eksogen memperlihatkan gejala preeklamsia seperti hipertensi, proteinuria, dan kerusakan ginjal. Sedangkan pada manusia kadar sFlt-1 juga terbukti meningkat pada pasien preeklamsia, dan kadarnya menurun hingga normal kembali setelah melahirkan. Berbeda dengan dengan sFlt-1, kadar PlGF dan VEGF dalam sirkulasi justru menurun pada preeklamsia (Bergmann *et al.* 2010; Maynard and Karumanchi, 2011).

Berbagai pendekatan untuk prediksi dan skrining preeklamsia terutama pada awal kehamilan seiring dengan kemajuan penelitian yang mengungkap patogenesis preeklamsia. Beberapa penanda biologis (biomarker) yang digunakan sebagai prediktor dan kemajuan sonografi menilai gangguan perfusi

dengan doppler velocimetry diharapkan menjadi pengembangan modalitas tatalaksana preeklamsia (Szarka *et al.* 2010; Lorenzo *et al.* 2012).

## 2. Patogenesis

Sebelum terjadi proses implantasi, zona pellusida menghilang dan blastokis menyentuh permukaan endometrium. Setelah terjadi erosi ringan pada sel-sel epitel permukaan endometrium, trofoblas terbenam dalam endometrium, dan blastokis seluruhnya melekat berada dalam endometrium. Melekatnya trofektoderm blastokis ke permukaan endometrium melalui proses aposisi dan adhesi. Jaringan kapiler di bagian superfisial endometrium diinvasi oleh sitotrofoblas, selanjutnya invasi berlanjut mencapai arteri spiralis. Saat implantasi, arteri spiralis memperoleh sebuah lapisan sel di dalam endotel yang berasal dari invasi sitotrofoblas. Selama invasi vaskular ini terjadi perubahan tunika muskularis pembuluh darah sehingga struktur ini menjadi tidak dapat dikenali dan kehilangan lapisan ototnya pada pembuluh darah tersebut. Konsekuensi proses alamiah tersebut adalah diameter arteri spiralis lebih lebar karena tanpa lapisan otot. Proses tersebut merupakan suatu mekanisme adaptasi agar aliran darah dari maternal ke janin optimal, proses ini disebut *remodeling arteri spiralis*. Lumen arteri spiralis diinvasi oleh sitotrofoblas sepanjang beberapa sentimeter memasuki miometrium, berbagai perubahan vaskular ini tidak dijumpai pada desidua parietalis. Trofoblas dapat ditemukan di semua arteri spiralis desidua viseralis pada trimester kedua. (Pribadi Adhi *et al.* 2015; Warrington *et al.* 2013).

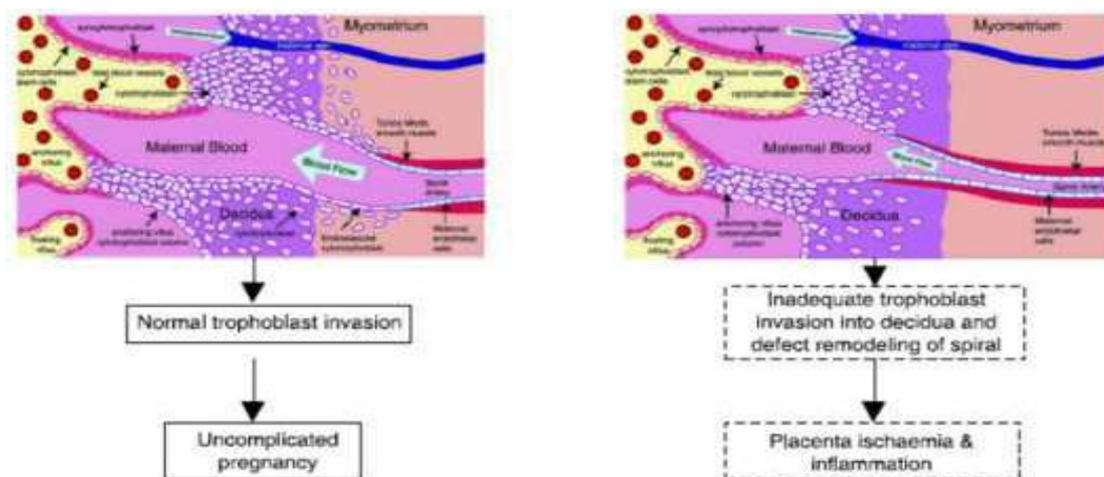
Hipoperfusi uteroplacenta pada pre-eklamsia berefek pada terganggunya pasokan oksigen dari ibu kepada janin. Jika kondisi ini terus

menerus berlanjut dan proses adaptasi yang diupayakan oleh janin tidak dapat terus berlangsung maka refleks vagal muncul dan menyebabkan janin mengalami bradikardi yang nampak sebagai kondisi gawat janin. Sesuai dengan teori tersebut, hasil penelitian memperlihatkan bahwa dari ibu yang menderita PEB ditemukan bayi dengan gawat janin berjumlah 13 (20%) (Bawono, 2015).

Preeklamsia ini sangat berpengaruh pada pasokan darah dari ibu ke plasenta, yang dapat menyebabkan buruknya pertumbuhan janin dalam kandungan ibu dan dapat memicu terjadinya persalinan prematur. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa dari ibu yang menderita PEB terdapat bayi dengan kelahiran prematur sebanyak 17 orang (26,2%). Penelitian lain di RSUD Dr. Kariadi Semarang menemukan hasil 24,1% luaran perinatal berupa kelahiran premature (Akip, 2015).

Darah maternal selanjutnya memasuki ruang antar-vilus dan berkontak secara langsung dengan sinsitiotrofoblas. Seiring dengan berlanjutnya invasi endometrium oleh trofoblas, arteri-arteri spiralis desidua terbuka membentuk lakuna yang segera terisi darah maternal. Bentuk seperti ini dinamakan system hemokorionendotelial, yaitu kontak antara darah maternal dan sinsitium merupakan sarana terjadinya transfer nutrisi, oksigen, serta hasil katabolisme janin dan plasenta. Bila invasi trofoblas tidak terjadi atau kurang sempurna maka terjadi kegagalan *remodelling arteri spiralis*. Hal ini mengakibatkan darah menuju lakuna hemokorionendotelial mengalir kurang optimal dan bila dalam jangka waktu lama mengakibatkan hipoksia plasenta. Hipoksia dalam jangka lama menyebabkan kerusakan endotel pada plasenta yang menambah berat

hipoksia. Produk dari kerusakan vaskuler selanjutnya akan terlepas dan memicu gejala klinis preeklamsia (Pribadi Adhi *et al.* 2015; Hladunewich *et al.* 2007).



**Gambar 2. 1 Remodelling of spiral dikutip dari (Kedia 2016)**

### 3. Klasifikasi Klinik

Pemahaman preeklamsia berkembang sebagai penyakit hipertensi heterogen dari kehamilan yang menyebabkan pokja hipertensi 2013 ACOG merevisi definisi preeklamsia untuk memasukkan komponen cenderung memberat dengan atau tanpa proteinuria dan menghilangkan derajat proteinuria sebagai kriteria cenderung memberat (Tabel 1). Kriteria ini telah dikonfirmasi baru-baru ini dalam pembaruan pedoman praktik ACOG.

**Tabel 2. 1 Definisi Klinik Preeklamsia**

Preeklamsia
Peningkatan tekanan darah

Sistolik  $\geq 140$  mmHg atau diastolik  $\geq 90$  mmHg, 2 kali pengukuran, jarak 4 jam dengan tensi normal sebelumnya

DAN Proteinuria

$\geq 300$  mg/24 jam urin tampung

Atau protein/kreatinin  $\geq 0,3$

Atau urin dipstick = 1+

ATAU adanya gejala berat

### Gejala berat

Tekanan darah sistolik  $\geq 160$  mmHg atau diastolic  $\geq 110$  mmHg, 2 kali pengukuran, jarak 4 jam setelah istirahat

Trombositopeni ( $< 100.000 \mu\text{L}$ )

Peningkatan Fungsi hepar 2x normal atau nyeri persisten kuadran kanan atas atau nyeri epigastrium

Konsentrasi serum kreatinin  $> 1.1$  mg/dL atau keliapatan dua kali kreatinin selama tidak ditemukan gangguan ginjal lain

Edema pulmonum

Onset baru gejala serebral atau penglihatan

## 4. Faktor Risiko

Melalui pendekatan *safe motherhood* terdapat determinan yang dapat mempengaruhi terjadinya komplikasi kehamilan seperti preeklamsia/eklamsia yang menjadi faktor utama penyebab angka kematian ibu tinggi disamping perdarahan dan infeksi. Determinan tersebut dapat dilihat dari determinan dekat (*proximate determinants*), determinan antara (*intermediate determinants*) dan determinan konstekstual (*contextual determinants*) (Maine D dan McCarthy J, 1992).

### a. Determinan dekat

Wanita yang hamil memiliki risiko untuk mengalami komplikasi hipertensi dalam kehamilan, sedangkan wanita yang tidak hamil tidak memiliki risiko tersebut.

b. Determinan antara

1) Status Reproduksi

a) Kehamilan ganda

Sebuah studi yang dilakukan oleh Sibai *et al.* 2014 menyimpulkan bahwa wanita dengan kehamilan kembar berisiko tinggi untuk mengalami hipertensi gestasional dan preeklamsia. Peningkatan massa plasenta pada kehamilan kembar dapat memicu peningkatan sFlt-1 yang memainkan peran penting di patofisiologi terjadinya preeklamsia.

b) Usia

Hubungan peningkatan usia terhadap preeklampasia dan eklamsia adalah sama dan meningkat lagi pada wanita yang berusia diatas 35 tahun. Usia yang baik untuk hamil berkisar antara 20 – 35 tahun. Pada usia tersebut alat reproduksi wanita telah berkembang dan berfungsi secara maksimal. Sebaliknya pada wanita dengan usia kurang dari 20 tahun atau lebih dari 35 tahun tidak baik untuk hamil karena memiliki risiko tinggi, seperti terjadinya keguguran atau kegagalan persalinanm bahkan bisa menyebabkan kematian. Agustin (2014) melaporkan bahwa dari

218 ibu hamil yang preeklamsia, 66% diantaranya berusia lebih dari 35 tahun.

c) Paritas

Preeklamsia umumnya terjadi pada wanita primigravida. Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa nullipara lebih berisiko mengembangkan preeklamsia dibandingkan dengan multipara. Kintiraki *et al.* (2015) dalam penelitiannya menyimpulkan bahwa wanita nullipara tiga kali lipat berpotensi mengalami preeklamsia. Penelitian yang dilakukan Agustin (2014) bahwa ibu hamil nullipara mengalami preeklamsia terbanyak yaitu 59% dari total sampel dan sejalan dengan data dari Persatuan Obstetri dan Ginekologi Indonesia/POGI (2016) bahwa nullipara memiliki risiko preeklamsia hampir 3 kali lipat (RR 2,91 95% CI 1,28 – 6,61).

d) Jenis kelamin janin

Sebuah studi di Norwegia melaporkan bahwa pada wanita yang melahirkan janin laki – laki >40 minggu umur kehamilan, dan janin perempuan yang lahir prematur minggu berisiko tinggi untuk mengembangkan preeklamsia.

2) Status Kesehatan

a) Riwayat Hipertensi

Wanita yang sebelum hamil menderita diabetes memiliki risiko 2 sampai 4 kali untuk preeklamsia. Sebuah tinjauan sistematis terbaru oleh Bramham *et al.* melaporkan bahwa risiko

relative untuk mengembangkan preeklamsia pada wanita dengan hipertensi kronis hampir 8 kali lipat lebih tinggi disbanding dengan wanita yang tidak hipertensi. POGI (2016) risiko preeklamsia meningkat 7 kali lipat pada wanita dengan riwayat preeklamsia sebelumnya. Riwayat Preeklamsia. Wanita dengan riwayat preeklamsia dalam kehamilan sebelumnya memiliki peningkatan risiko preeklamsia pada kehamilan saat ini dibandingkan dengan wanita hamil tanpa riwayat preeklamsia.

b) Stres/Cemas

Manifestasi fisiologis dari stres diantaranya dapat meningkatkan tekanan darah yang berhubungan dengan kontraksi pembuluh darah resevoir kulit, ginjal dan organ lain, sekresi urin meningkat sebagai efek dari nirepinefrin, retensi air dan garam meningkat oleh karena produksi mineralkortikoid dikarenakan volume darah meningkat serta peningkatan curah jantung (Kelliat, 1998). Wanita yang hamil, secara fisiologi akan mengalami perubahan pada dirinya, baik itu fisik ataupun psikologisnya hal ini menyebabkan semua ibu hamil rentan mengalami stres.

Stres yang terjadi pada ibu hamil akan menstimulasi aktivasi system safat simpatis, aktivasi ketokolamin (epinefrin) peningkatan kadar kortisol sehingga terjadi vasokonstriksi arteri

dan pada akhirnya meningkatkan tekanan darah (Sherwood, 2014).

c) Status Gizi

Sudah diketahui secara umum bahwa wanita obesitas mempunyai risiko mengalami preeklamsia/eklamsia 3,5 kali lebih tinggi dibandingkan dengan wanita dengan IMT normal. Wanita hamil dengan IMT obesitas berisiko lima kali lebih besar untuk menderita preeklamsia dibandingkan dengan wanita hamil dengan IMT normal (Reslan & Khalil, 2010).

d) Riwayat penderita diabetes mellitus

Selama kehamilan normal, wanita hamil mengalami resistensi insulin singkat dan glikemia setelah makan. Peningkatan konsumsi gula pada wanita hamil menyebabkan hiperglikemia. Risiko preeklamsia meningkat pada wanita dengan riwayat keluarga diabetes tipe 2 atau pra kehamilan hiperinsulinemia dan resistensi insulin. Risiko preeklamsia meningkat 4 kali lipat pada wanita penderita diabetes melitus (POGI, 2016).

3) Lain – lain

1. Merokok
2. Aktifitas fisik
3. Defisiensi micronutrient
4. Kesehatan mental

## 5. Status sosial ekonomi

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Rumelia *et al* (2017) mendapatkan hasil bahwa Aktivitas fisik olahraga, stres, memiliki risiko terjadinya preeklamsia (usia kehamilan 27 dan 32 minggu).

**Tabel 2. 2 Faktor Risiko Preeklamsia (Dikutip dari The American College Obstetrician & Gynecologist, 2013)**

Faktor Risiko Preeklamsia
Primpara
Riwayat preeklamsi pada kehamilan sebelumnya
Hipertensi kronik dan/atau penyakit ginjal kronik
Riwayat trombophilia
Kehamilan ganda
Fertilisasi in vitro
Riwayat keluarga yang preeklamsia
DM tipe 2 dan DM tipe 1
Obesitas
Sistemik Lupus Eritematosus
Usia Ibu hamil lebih dari 40 tahun

## 5. Penegakan Diagnosis

Penegakan diagnosis dilakukan dengan pengukuran tekanan darah pada wanita hamil disetiap kunjungan. Menurut Sarwono Prawirohardjo (2009) terjadinya preeklamsia dapat dideteksi secara dini dengan memakai *Mean Arterial Pressor Test* (MAP) dan *Roll Over Test* (ROT). Sensitifitas dari MAP 93% dan spesifisitas 62%, sedangkan ROT sensitifitasnya 93% dan spesifitasnya 91%. Pemeriksaan MAP pada kehamilan 18-26 minggu, ROT diperiksa pada kehamilan 28-32 minggu.

- 1) Pemeriksaan tekanan darah

Hipertensi dalam kehamilan didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg atau tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmHg, berdasarkan pada rata-rata minimal dua pengukuran, diambil setidaknya 15 menit terpisah, menggunakan lengan yang sama. (FIGO, 2016).

## 2) *Mean Arterial Pressure (MAP)*

Arterial Pressure (MAP) adalah nilai rata-rata tekanan arteri yang dinilai dengan mengukur tekanan diastole dan sistol, kemudian menentukan nilai rata-rata arteri. MAP dikatakan positif jika hasilnya  $> 90$  mmHg, negatif jika hasilnya  $< 90$  mmHg (Suprihatin and Norontoko, 2015).

Tekanan arteri rerata dapat ditentukan dengan rumus berikut (Sherwood, 2014):

$$\text{MAP} = \frac{\text{TD Sistolik} + 2 \text{ TD Diastolik}}{3}$$

Mean Arterial Pressure (MAP) mampu menjadi prediktor hipertensi dalam kehamilan, dimana Kuc, *et al.* (2013) mengatakan MAP adalah alat yang ampuh untuk memprediksi preeklamsia pada trimester awal kehamilan dan menghasilkan tingkat deteksi yang tinggi (72%). Sesuai dengan teori Nokele, *et al.* (2014) tentang MAP yaitu tekanan arteri rata-rata normal sepanjang siklus jantung adalah 95 mmHg. MAP ditentukan oleh volume stroke, jika volume stroke tinggi maka nilai MAP akan meningkat dan bila volume stroke menurun maka akan diikuti dengan turunnya nilai MAP.

## 3) *Roll Over Test (ROT)*

*Roll Over Test (ROT)* adalah pengukuran tekanan darah pada dua posisi yang berbeda, yaitu pada posisi tidur sisi kiri dan posisi tidur terlentang. ROT dikatakan positif jika terjadi perubahan/peningkatan tekanan darah diastolik antara posisi tidur samping dan terlentang  $\geq 15$  mmHg dan negatif saat perubahan diastol  $< 15$  mmHg (Suprihatin and Norontoko, 2015). Suatu penelitian yang dilakukan oleh Bakht R et al. (2004) yang melihat nilai prediksi ROT dalam mendiagnosis preeklamsia. Penelitian tersebut menunjukkan 71,4 % pasien dengan ROT positif mengalami preeklamsia. Hasilnya menunjukkan bahwa sensitivitas ROT adalah 64% dan spesifitasnya adalah 92%. Nilai prediksi positif adalah 71% dan nilai prediksi negatif adalah 90%.

#### 4) Pemeriksaan urine

Pada kehamilan normal, terjadi peningkatan proteinuria dari 0,15 g/d sebelum hamil hingga 0,3 g/d selama kehamilan. Ini disebabkan oleh peningkatan aliran plasma ginjal dan laju filtrasi glomerulus, serta perubahan protein di nefron. Kondisi ini akan kembali normal setelah melahirkan. Pemeriksaan protein urine ini harus dilakukan minimal 1 kali pada kunjungan awal selama kehamilan (FIGO, 2016). Dikatakan preeklamsia jika hasil pemeriksaan proteinuria/kreatinin mencapai  $>30$  mg/mmol [0,3 mg/mg] atau  $>300$  mg/hari atau setidaknya 1 g/L [ '2+' ] pada tes dipstik (Brown *et al.* 2001).

## 6. Pencegahan

Pencegahan sekunder yaitu (PNPK, 2016) :

- a) Istirahat

Berdasarkan telaah 2 studi kecil yang didapat dari Cochrane, istirahat di rumah 4 jam/hari bermakna menurunkan risiko preeklamsia dibandingkan tanpa pembatasan aktivitas. Istirahat di rumah 15 menit 2x/hari ditambah suplementasi nutrisi juga menurunkan risiko preeklamsia.

b) Restriksi Garam

Dari telaah sistematis 2 penelitian yang melibatkan 603 wanita pada 2 RCT menunjukkan restriksi garam (20 – 50 mmol/hari) dibandingkan diet normal tidak ada perbedaan dalam mencegah preeklamsia, kematian perinatal, perawatan unit intensif dan skor APGAR < 7 pada menit kelima.

c) Aspirin dosis rendah

Berbagai *Randomized Controlled Trial* (RCT) menyelidiki efek penggunaan aspirin dosis rendah (60-80 mg) dalam mencegah terjadinya preeklamsia. Beberapa studi menunjukkan hasil penurunan kejadian preeklamsia pada kelompok yang mendapat aspirin. Agen antiplatelet vs plasebo atau tanpa pengobatan untuk pencegahan primer preeklamsia dan komplikasinya Berdasarkan data Cochrane yang menganalisis 59 uji klinis (37.560 subyek), didapatkan penurunan risiko preeklamsia sebanyak 17% pada kelompok yang mendapat agen antiplatelet. Peningkatan yang nyata dijumpai pada kelompok dengan risiko yang tinggi dibandingkan kelompok risiko sedang. Dibandingkan penggunaan aspirin dosis 75 mg atau kurang, penggunaan agen antiplatelet dosis yang

lebih tinggi berhubungan dengan penurunan yang nyata risiko preeklamsia.

d) Suplementasi kalsium

Suplementasi kalsium berhubungan dengan penurunan kejadian hipertensi dan preeklamsia, terutama pada populasi dengan risiko tinggi untuk mengalami preeklamsia dan yang memiliki diet asupan rendah kalsium.

e) Suplementasi antioksidan kurma ajwa (*Phoenix Dactylifera*)

Dari jurnal penelitian farmasi, biologi dan kimia yang dilakukan oleh Mohamed R *et al* (2015) kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) dapat digunakan sebagai pengobatan alami berbagai infeksi penyakit, aterosklerosis, diabetes, Hipertensi, dan kanker. Karena buah tersebut mengandung sumber yang kaya akan karbohidrat, serat makanan, vitamin, mineral tertentu dan antioksidan yang tinggi.

Hal ini sejalan dengan penelitian Patel Mariyam *et al* (2015), Dari jurnal pengolahan makanan dan minuman yang dilakukan melaporkan bahwa buah kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) mengandung vitamin, serat, fitokimia, antioksidan serta kaya akan zat besi dan kalium yang memiliki peranan dalam mencegah dan mengobati anemia dan hipertensi.

Penelitian eksperimental terbukti menunjukkan bahwa *Ajwa date extract* (ADE) merupakan antioxidant yang banyak dibandingkan dengan buah dan sayur yang lain (Al-Farsi *et al.* 2005; Chaira *et al.* 2009; Ragab *et al.* 2013).

Wanita yang mendapat suplementasi antioksidan cenderung membutuhkan dan terapi rawat inap untuk hipertensi selama antenatal. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ali Hafez el far *et al*, (2016) menyatakan bahwa kurma ajwa memiliki kandungan antioksidan yang sangat tinggi.

**Tabel 2. 3 Potensial Farmakologi Kurma Ajwa (Hussain, 2014)**

<b>Activity</b>	<b><i>P.dactilyfera</i>/Extract</b>	<b>Study type</b>	<b>Conclusion</b>
<b>Antioxidant</b>	Aquaeous extract (fruits)	in vitro	Hydroxyl radical scavenging potential Superoxide scavenging potential
	Phenolic and flavonoid fractions (fruits)	in vitro	Antioxidant capacity Radical scavenging potential
	Aquaeous methanol extract (fruits)	in vitro	Total phenolic content Total flavonoid content
<b>Anticancer</b>	Methanolic extract (fruits)	in vitro	Antioxidant capacity Total Phenolic Content
	Done extract (ODE) and polyphenol rich extract (DPE)		Growth inhibiton of Caco-2 cells

## **B. Faktor Antiangiogenik**

### **1. Soluble Fms-Like tyrosine Kinase-1 (sFlt-1)**

Angiogenesis ini ditandai dengan meningkatnya permeabilitas vaskuler, proliferasi dan migrasi sel endotel. Hal ini diatur oleh berbagai faktor pro dan anti-angiogenik, angiopoietins dan matriks metalloproteinase. Faktor anti-angiogenik dan pro-angiogenik telah diketahui memainkan peran penting dalam

patofisiologi pre-eklamsia (PE). sFlt-1 adalah faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF, *Vascular Endothelial Growth Factor*) reseptor 1 yang larut dalam aliran darah. sFlt-1 mengikat faktor pertumbuhan proangiogenik VEGF dan plasenta (PlGF, *Placental Growth Factor*), dengan demikian hal ini akan menekan fungsi mereka. Faktor pertumbuhan angiogenik VEGF dan PlGF telah diselidiki secara ekstensif dalam perkembangan pembuluh darah plasenta normal dan abnormal (Muttukrisna et al., 2011).

Pada kehamilan normal, konsentrasi serum sFlt-1 menurun dari minggu ke 8-12 ke minggu 16-20, secara bertahap meningkat di minggu 26-30, dan dengan cepat terjadi peningkatan pada minggu 35-39 kehamilan, dan kembali ke tingkat normal setelah melahirkan. Pada preeklamsia kadar sFlt-1 mulai meningkat mendekati akhir trimester II pada wanita yang nantinya mengalami preeklamsia, 4 sampai 5 minggu sebelum manifestasi klinis terdeteksi pertama kali. Seiring dengan berjalannya waktu, manifestasi preeklamsia nyata sebagai peningkatan sFlt-1 dengan konsentrasi meningkat 2-4 kali dibanding kehamilan normal dan terbesar pada preeklamsia berat (Maynard *et al.* 2011).

Eksresi sFlt-1 di plasenta meningkat pada kasus preeklamsia dan berhubungan dengan peningkatan kadar serum sFlt-1 pada sirkulasi maternal. Kadar sFlt-1 dalam sirkulasi meningkat beberapa minggu sebelum onset klinis preeklamsia dan berhubungan dengan derajat keparahan, kadar sFlt-1 akan normal kembali beberapa hari setelah persalinan bersamaan dengan perbaikan klinis hipertensi dan proteinuria. Penurunan kadar sFlt-1 pada wanita hamil perokok dapat menjelaskan efek protektif terhadap preeklamsia, kemungkinan

berhubungan dengan penurunan produksi sFlt-1 di villi plasenta. Teridentifikasinya sFlt-1 sebagai kunci penting dalam hubungan patologis plasenta dan kerusakan endotelial maternal diharapkan biomarker ini dapat menjadi pengembangan terapi yang lebih efektif (Maynard and Karumanchi, 2011).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa ibu hamil dengan PEB yang memiliki riwayat hipertensi kronik sebanyak 8 orang. Hasil ini didukung oleh penelitian Chappell *et al* pada 861 wanita dengan hipertensi kronik, memperoleh insiden preeklamsia ditumpangkan sebesar 22% (n = 180) dan hampir setengahnya adalah preeklamsia onset dini (<34 minggu) dengan luaran maternal dan perinatal yang lebih buruk (Akip, 2015).

## **2. Disfungsi Endotel**

Kerusakan membran sel endotel mengakibatkan terganggunya fungsi endotel, bahkan rusaknya seluruh struktur sel endotel yang akan menyebabkan terjadinya :

- 1) Gangguan metabolisme prostaglandin, yaitu menurunnya produksi prostasiklin (PGE<sub>2</sub>) yang merupakan suatu vasodilatator kuat.
- 2) Agregasi sel – sel trombosit pada daerah endotel yang mengalami kerusakan. Agregasi trombosit memproduksi tromboksan (TxA<sub>2</sub>) yaitu vasokonstriktor kuat. Dalam keadaan normal, kadar prostasiklin lebih banyak dari pada tromboksan, sedangkan pada preeklamsia kadar tromboksan lebih banyak dari prostasiklin, sehingga menyebabkan vasokonstriksi yang akan menyebabkan peningkatan tekanan darah. Perubahan khas pada sel endotel kapiler glomerulus (*glomerular endotheliosis*).

- 3) Peningkatan permeabilitas kapiler
- 4) Peningkatan produksi bahan – bahan vasopresor yaitu endotelin
- 5) Peningkatan faktor koagulasi (Peterson, 2010; Reslan and Khalil, 2010; Prawirohardjo, 2010).

### **3. Intoleransi Immunologis Antara Ibu Dan Janin**

Pada perempuan normal, respon imun tidak menolak adanya hasil konsepsi yang bersifat asing. Hal ini disebabkan adanya *human leucocyte antigen protein G* (HLA-G) yang melindungi trofoblas janin dari lisis oleh sel *natural killer* (NK) ibu. HLA-G juga akan mempermudah invasi sel trofoblas kedalam jaringan desidua ibu (Peterson, 2010; Prawirohardjo, 2010).

Pada plasenta ibu yang mengalami preeklamsia, terjadi penurunan ekspresi HLA-G yang akan mengakibatkan terlambatnya invasi trofoblas ke dalam desidua. Kemungkinan terjadi immune-maladaptation pada preeklamsia (Reslan & Khalil, 2010; Prawirohardjo, 2010).

### **C. Luaran Perinatal**

Preeklamsia digambarkan sebagai sindrom spesifik kehamilan, multifaktorial yang berhubungan dengan berkurangnya perfusi orga sekunder untuk vasospasme dan aktivasi endotel. Preeklamsia mempengaruhi baik ibu dan janin. Komplikasi preeklamsia pada janin menyebabkan prematuritas, gawat janin, retardasi pertumbuhan intrauterin, dan kematian janin dalam rahim (Sultana, 2013).

## **1. Mortalitas Perinatal**

Sebanyak 25% dari jumlah stillbirth, kematian bayi dengan usia kehamilan sekurang-kurangnya 20 minggu atau jika bayi ditimbang beratnya mencapai 500 gram, dan kematian neonatal pada negara berkembang diasosiasikan dengan preeklampsia. Di negara-negara dengan pendapatan rendah dan menengah, masih banyak rumah sakit yang sulit bahkan tidak dapat mengakses neonatal intensive care unit, sehingga mortalitas dan morbiditas yang berkaitan dengan preeklampsia masih lebih tinggi jika dibandingkan dengan angka mortalitas dan morbiditas pada negara dengan akses yang lebih baik terhadap fasilitas kesehatan tersebut.

## **2. Morbiditas Perinatal**

Preeklampsia memberikan pengaruh pada suplai darah dari ibu ke plasenta, yang dapat menyebabkan buruknya pertumbuhan janin dalam kandungan ibu dan dapat memicu terjadinya persalinan prematur. Menjadi penyebab dari 12% bayi yang lahir dengan berat badan lahir rendah dan seperlima dari bayi yang lahir prematur. Di negara dengan tingkat pendapatan tinggi, bayi yang dilahirkan terlalu dini merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas perinatal, dan preeklampsia adalah faktor utama kelahiran prematur. Komplikasi yang berasosiasi dengan kelahiran prematur meliputi respiratory distress, apneu, ikterik, kern ikterik, kesulitan dalam menyusui, hipoglikemia, kejang, periventricular leucomalacia, dan memperpanjang waktu perawatan di rumah sakit. Selain itu, data juga menunjukkan bahwa bayi yang lahir dari ibu dengan preeklampsia memiliki risiko lebih besar untuk menderita cerebral palsy dibandingkan dengan anak yang lahir dari ibu dengan kondisi

kehamilan tanpa komplikasi dan 30 juta bayi mengalami gangguan pertumbuhan setiap tahunnya di negara berkembang, dan 1 dari 7 bayi tersebut berhubungan dengan kasus ibu dengan preeklamsia.

### **3. *Intra uterine growth restriction (IUGR)***

Menurut Harper (2004) IUGR adalah janin dengan berat badan sama atau kurang dari 10 persenti yang tidak dapat mencapai pertumbuhan yang optimal karena terhambat oleh factor maternal, fetal atau plasenta. Pertumbuhan janin dalam kandungan merupakan penanda yang baik akan kondisi janin. Kehamilan dengan komplikasi *intra uterine growth restriction* didefinisikan sebagai proses patologis reduksi pertumbuhan janin yang diasosiasikan dengan peningkatan angka kematian perinatal. Preeklamsia sebagai komplikasi kehamilan dengan karakter penurunan aliran darah dan iskemi uteroplasenta merupakan faktor risiko yang paling dominan dalam terjadinya IUGR.

### **4. Berat badan lahir rendah (BBLR)**

BBLR adalah berat badan bayi baru lahir kurang dari 2500 gram tanpa memandang usia gestasi. Pertumbuhan janin dalam uterus ibu memiliki pengaruh yang besar terhadap berat badan bayi ketika lahir. Suplai darah dan nutrisi dari sistem uteroplasenta memiliki peran yang penting dalam pertumbuhan janin intra uteri dan berat badan lahir. Pada kasus ibu dengan preeklamsia, dimana terjadi gangguan pada system uteroplasenta, pertumbuhan janin dan berat badan lahir menjadi tidak optimal sehingga muncul luaran perinatal berupa bayi berat badan lahir rendah.

### **5. Asfiksia**

Asfiksia menurut IDAI (ikatan dokter anak Indonesia) adalah kegagalan bayi baru lahir atau beberapa saat setelah lahir untuk bernapas secara spontan. Sebuah studi menunjukkan bahwa faktor risiko akan terjadinya asfiksia pada bayi dapat dilihat dari riwayat obstetri ibu, riwayat perkembangan janin, dan komplikasi persalinan. Di antara faktor risiko tersebut, terdapat preeklamsia dan kelahiran premature sebagai faktor risiko terjadinya asfiksia.

Janin sangat bergantung pada fungsi plasenta sebagai tempat pertukaran oksigen, nutrisi dan pembuangan produk sisa. Gangguan aliran darah umbilical maupun plasental dapat menyebabkan terjadi asfiksia, dapat terjadi selama kehamilan, pada proses persalinan atau segera setelah lahir. Salah satu pathogenesis hipertensi menyebabkan gangguan sirkulasi darah utero-plasenter sehingga pasokan oksigen ke bayi menjadi kurang. Hipoksia bayi dalam uterus ditunjukkan dengan gawat janin yang berlanjut menjadi asfiksia pada saat bayi baru lahir. Penilaian ini dapat diukur dengan menggunakan APGAR (*Appearance, Pulse, Grimace, Activity, and Respiration*) score.

**Tabel 2. 4 Asfiksia perinatal berdasarkan penilaian APGAR score (IDAI, 2004)**

TANDA	NILAI		
	0	1	2
Laju jantung	0	< 100	>100
Pernapasan	Tidak ada	Lambat	Menangis Kuat Lengan, kaki
Tonus otot	Tidak ada	Alat gerak sedikit fleksi	Fleksi baik Menangis, melaw
Refleks	Tidak bereaksi	Sedikit gerakan	an

Warna	Biru,pucat	Tubuh kemerahan, alat gerak biru	Merah muda seluruhnya
-------	------------	-------------------------------------	--------------------------

---

## 6. Gawat janin

Gawat janin adalah ditemukannya denyut jantung janin diatas 160/menit atau kurang dari 100/menit ditandai dengan denyut jantung janin tidak teratur, keluarnya mekonium yang kentak saat persalinan (Prawirohardjo, 2012).

Salah satu patogenesis dari preeklamsia adalah adanya hipoperfusi uteroplasenta yang berefek pada terganggunya suplai oksigen dari ibu kepada janin. Jika kondisi ini terus menerus berlanjut, maka janin akan berusaha untuk beradaptasi dengan lingkungan yang kadar oksigennya tidak optimal dan berusaha untuk melindungi organ-organ vital dari kerusakan yang disebabkan oleh kondisi tersebut. Proses adaptasi yang diupayakan oleh janin tidak dapat terus berlangsung, terlebih lagi jika suplai oksigen terus turun dan menstimulasi kemoreseptor pada arteri karotikus sehingga refleks vagal muncul dan menyebabkan janin mengalami bradikardi yang nampak sebagai kondisi gawat janin.

## 7. Kelahiran premature

Kelahiran premature adalah bayi yang lahir krang dari 37 minggu (WHO). Preeklamsia dapat muncul jika proses inflamasi sistemik pada ibu menyebabkan ibu untuk melakukan dekompensasi. Ibu dengan preeklamsia mengalami peningkatan produksi kortisol dan dan sitokin yang lebih besar dibandingkan dengan ibu tanpa komplikasi kehamilan. Hal ini diasosiasikan dengan meningkatnya risiko kelahiran bayi prematur. Studi lain menunjukkan

bahwa kelahiran prematur sering terjadi pada ibu dengan preeklamsia terjadi dikarenakan persalinan merupakan terapi definitif preeklamsia, sehingga persalinan perlu dilakukan untuk menyelamatkan ibu bayi.

#### **D. Kurma ajwa (*Phoenix Dactylifer L.*)**

##### **1. Definisi**

Kurma merupakan salah satu tumbuhan yang tertua di dunia. Nama ilmiah dari buah kurma adalah *Phoenix dactylifera* L. yang berasal dari bahasa Yunani yaitu *Phoenix*, yang memiliki arti buah yang berwarna merah atau ungu, dan juga *dactylifera* dalam bahasa Yunani disebut dengan “daktulos” yang memiliki arti jari (Munawwarah, 2015).



**Gambar 2. 2 Kurma Ajwa (*Phoenix dactylifera* L.)**

##### **2. Kandungan Kurma Ajwa**

Kurma Ajwa mengandung karbohidrat yang tinggi, serat, lemak, protein, dan mineral yang menjadikannya paling unggul diantara kurma lainnya (Al-Shahib and Marshall, 2003; Abdu, 2011). Penelitian eksperimental terbukti

menunjukkan bahwa *Ajwa date extract* (ADE) merupakan antioxidant yang kuat (Al-Farsi *et al.* 2005; Chaira *et al.* 2009; Ragab *et al.* 2013).

Kurma Ajwa merupakan jenis kurma yang terkenal di Madinah. Karakteristik dari kurma Ajwa yaitu berbentuk elips, berwarna merah terang ketika belum matang dan berubah menjadi berwarna sawo matang ketika buah matang (Hammad, 2014).

Aktivitas ini dihubungkan dengan tingginya kandungan polyphenols, flavonoids, and flavones yang terkandung dalam ADE yang membantu pencarian radikal bebas (Abdu, 2011). Penelitian lain juga menyebutkan aktivitas antioksidant kurma Ajwa dihubungkan dengan kandungan yang kaya dengan carotenoids, phenolics, melatonin and vitamins (Hoehler and Marquardt, 1996; Grosse *et al.* 1997; Meki and Hussein; 2001; Al-Farsi *et al.* 2005; Sutken *et a*, 2007; Chaira *et al.*, 2009 and Abdu, 2011).

Melatonin merupakan protektor yang efisien untuk DNA (Lopez-Burillo *et al.* 2003), protein dan lipids dalam membran seluler (Cuzzocrea & Reiter, 2001). Juga bertindak sebagai antagonis dan supressor sejumlah radikal bebas endogen dan eksogen yang dihasilkan selama proses seluler berlangsung (Zang *et al.* 1998 and Guo *et al.* 2003).

## **2.1. Kandungan Metabolit Pada Beberapa Jenis Buah Kurma.**

### **a) Antioksidant**

*Glutathione* (GSH) dan *ascorbic acid* (ASC) bentuk antioksidant larut dalam air dan tocopherol bentuk yang larut dalam lemak. Kandungan GSH bervariasi antara 0.011 hingga 0.295  $\mu\text{mol}$ . Kandungan GSH tertinggi ditemukan pada Rashodia, Khlas Al Ahsa dan Nabtiti Ali cultivars (0.247,

0.177 and 0.295  $\mu\text{mol}/1\text{ gram}$ , secara berturut-turut). Kurma Khodry mengandung GSH paling rendah (0.011  $\mu\text{mol}/1\text{ gram}$ ). Sementara itu kandungan ASC bervariasi antara 0.051 and 0.541  $\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}\text{ FW}$ . Ditemukan tertinggi pada Rashodia, Sokary and Nabitit Ali (0.541, 0.526 and 0.516  $\mu\text{mol}/1\text{gram}$ ) dan paling rendah pada Ajwa Al Madinah (0.051  $\mu\text{mol}/1\text{gram}$ ). Kandungan tocopherol total bervariasi antara 0.09 hingga 0.28  $\mu\text{mol}/1\text{ gram}$  dimana kurma Sokary memiliki kandungan tertinggi (0.28  $\mu\text{mol}/1\text{gram}$ ), dan Khla Al Qassim mengandung *tocopherol* paling rendah (0.09  $\mu\text{mol}/1\text{ gram}$ ) (Hamad Ismail *et al.* 2015).

b) Asam Amino

Beberapa asam amino ditemukan dalam buah buahan, ada sekitar 12 studi terkait dengan cultivar yang kaya akan asam amino. Kultivar menunjukkan perbedaan nyata kandungan asam amino (37–108  $\mu\text{mol}/1\text{ gram}$ ). Proline adalah asam amino utama dan banyak terdapat dalam kurma Nabitit Alidan Rashodia cultivars (85 and 126  $\mu\text{mol}/1\text{gram}$ , secara berturut-turut). Cystein adalah asam amino yang paling sedikit ditemukan dalam kurma (0.001–0.11  $\mu\text{mol}/1\text{ gram}$ ) (Hamad Ismail *et al.*, 2015).

c) Gula

Hamad Ismail *et al.* (2015) mengukur kandungan monosakarida (*glucose, fructose*), disaccharides (*sucrose*) dan gula total pada 12 jenis kurma. Kandungan total gula pada berbagai jenis kurma ditemukan sangat tinggi diantaranya pada jenis Khla Al Qassim yang mengandung 0.11 mg/100 gram dan 0.3 mg/100 gram, menunjukkan bahwa kurma merupakan sumber yang kaya akan gula. Sebagian besar penelitian

menunjukkan bahwa tumbuhan tersebut banyak mengandung gula dan fruktosa diantaranya yang tertinggi Nabtit Ali, Sokary dan Rashodia.

d) Asam Organik

Kandungan total rerata asam organik pada buah kurma bervariasi antara 17 hingga 26 mg/1gram. Ada enam jenis asam organik yang diidentifikasi, termasuk *malic acid* yang paling banyak dan konsentrasinya pada kurma 5 hingga 10 mg/1 gram diikuti oleh sejumlah kecil *succinic acid*, *isobutyric acid*, *citric acid*, *oxalic acid* dan *formic acid* (Hamad Ismail et al. 2015)

e) *Phenolic* dan *Flavonoid*

Senyawa phenolik dapat berkontribusi secara langsung sebagai antioksidan karena adanya fungsi hidroksil yang berada di sekeliling inti yang merupakan donor Hidrogen yang kuat. Senyawa *phenolic* yang berasal dari tumbuhan menunjukkan efek antioxidant mereka melalui berbagai mekanisme, diantaranya kemampuan mereka mencari radikal bebas, ion logam kelat (senyawa yang yang dihasilkan oleh kombinasi senyawa yang mengandung gugus elektron donor dengan ion logam, membentuk suatu struktur cincin) yang berfungsi sebagai enzim antioxidant dan menghambat oxidase (Kulkarni *et al.* 2004).

Penelitian yang dilakukan oleh Hong *et al.* (2006) dan Bilgari *et al.* (2008) menunjukkan bahwa buah kurma dengan tingkat kematangan yang berbeda-beda mengandung 13 flavonoid glycoside dari luteolin, quercetin dan apigenin. Sebagai tambahan procyanidin oligomers hingga beberapa *decamer* telah diidentifikasi (Hong *et al.*, 2006).

Dalam suatu penelitian *in vitro* yang dilakukan oleh Vayalil (2002) dilaporkan bahwa buah kurma mengandung zat antixidatif dan antimutagenic. Meski Vayalil tidak mengukur kandungan *phenolic* total atau flavonoid totalnya, dan konsekuensinya adalah tidak terindikasi materi-materi yang bertanggung jawab terhadap aktivitas biologis. di sisi lain, penelitian yang dilakukan oleh Bilgari *et al.* (2008) telah menunjukkan korelasi yang kuat antara aktivitas antioxidant dan *phenolic* total serta total flavonoid dari buah kurma.

Hamad Ismail *et al.* (2015) mencatat tingginya kandungan *phenolic* total pada buah kurma (10.47 hingga 22.11 mg/100 gram) kurma Ajwa Al Madinah memiliki kandungan *phenolic* paling tinggi (22.11 mg/100 gram), selanjutnya Nabt Saif (22 mg/100 gram), sementara Khla Al Qassim memiliki kandungan yang paling rendah (10.47 mg/100 gram). Dalam penelitian ini ditemukan gallic, p-coumaric, dan *ferulic acid* adalah *phenolic* yang paling banyak ditemukan. Selain itu, berbagai jenis flavonoid telah diidentifikasi; quercetin, luteolin, apigenin, isoquercetrin, dan rutin. Kandungan flavonoid total dalam rentang 1.22 dan 2.82 mg/100 gram, dimana Saffawy memiliki kandungan tertinggi (2.82 mg/100 gram), diikuti Ajwa Al Madinah (2.78 mg/100 gram), dan Al Qassim memiliki kandungan yang paling rendah (1.22 mg/100 gram).

f) Makro dan Mikronutrisi

Hamad Ismail *et al.* (2015) jenis kurma yang ditelitinya mengandung mineral dalam jumlah yang signifikan. Potassium ditemukan paling tinggi (180.7–796.7 mg/100 gram), diikuti fosfor (30.4–110.1 mg/100 g),

magnesium (21.1–97.3 mg/100 g), dan sodium (4.39–9.37 mg/100 g). Hasil analisa menunjukkan jumlah kandungan mineral pada jenis kurma yang diteliti; Khlal Al Kharj memiliki kandungan potasium yang tertinggi (796.7 mg/100 g), magnesium (97.3 mg/100 g), sodium (9.3 mg/100 g) dan kalsium (0.919 mg/100 g) sementara Nabtit Ali dan Sokary memiliki kandungan besi paling tinggi (1.648 dan 1.644 mg/100g).

g) Aktivitas Anti-inflamasi

Aktivitas anti-inflamasi murni dari buah Ajwa terungkap dengan adanya penghambatan enzim *cyclooxygenase* (COX)-1 dan -2 nya. Pada konsentrasi 50 g/mL, senyawa 1–4, campuran asam lemak, dan ftalat menghambat enzim COX-1 sebesar 59, 48, 50, 6, 4, 33, dan 26% dan enzim COX-2 sebesar 60, 40, 39, 17, 16, 28, dan 27%, masing-masing. Di antaranya, flavonoid glikosida 1 menunjukkan profil penghambatan enzim COX-1 tertinggi, mirip dengan aspirin, dan penghambatan enzim COX-2 mirip dengan naproxen. Triterpenoid 2 dan 3 juga menunjukkan penghambatan enzim COX-1 dan -2 sedang, mirip dengan ibuprofen (Nair 2013).

**Tabel 2. 5 Kandungan Nutrisi Kurma Ajwa (Mohamed, 2019)**

<b>Parameter</b>	<b>Percentage</b>
Protein (g/100 g)	8.85 ± 0.12
Fat (g/100 g)	0.09 ± 0.00
Fiber (g/100 g)	2.73 ± 0.08
Carbohydrate (g/100 g)	86.17 ± 0.06
Total sugar (g/100 g)	66.40 ± 0.28
Fructose (g/100 g)	32.22 ± 0.06

Glucose (g/100 g)	33.66 ± 0.15
Sucrose (g/100 g)	229.33 ± 0.85
Calcium (mg/kg)	696.67 ± 5.77
Potassium (mg/kg)	6,366.67 ± 57.74
Sodium (mg/kg)	83.96 ± 0.76
Magnesium (mg/kg)	471.00 ± 6.00
Manganese (mg/kg)	3.79 ± 0.39
Copper (mg/kg)	1.42 ± 0.08
Iron (mg/kg)	61.67 ± 1.15
Zinc (mg/kg)	4.74 ± 0.39

---

### 3. Aplikasi Buah kurma Dalam Pengobatan Tradisional

Sejak jaman dahulu buah dan biji kurma telah digunakan dalam berbagai pengobatan tradisional di berbagai wilayah dimana kurma tumbuh (Duke, 1992; Khare, 2007). Di negara Maroko, kurma digunakan untuk pengobatan hipertensi dan diabetes (Tahraoui *et al.*, 2007). Orang Mesir kuno menggunakan kurma sebagai bahan utama *aprodiasic* dan permen tonik. Mereka juga mengkonsumsi serbuk dan bunganya untuk meningkatkan kesuburan (Khare, 2007; Zaid, 1999). Bubuk kurma dicampur dalam susu digunakan sebagai tonik untuk ibu hamil dan menyusui (Puri *et al.* 2000). Kurma kering yang dicampur dengan almond, biji quince, kacang pistachio, rempah rempah dan gula merupakan makanan yang bergizi tinggi untuk diberikan pada wanita hamil dan wanita menyusui (Chandra *et al.* 1992; Puri *et al.* 2000).

### 4. Aktivitas Biologik dan Farmakologik Buah Kurma Ajwa

#### 1) Antioksidant

Antioksidant adalah senyawa yang dapat memperlambat atau menghambat oksidasi lipid atau molekul lainnya melalui inhibisi inisiasi atau propagasi reaksi rantai oksidatif. Status antioksidant seluler menentukan kemungkinan kerusakan oksidatif dan biasanya berubah dalam bentuk respon terhadap stres oksidatif. Antioksidan pool seluler terdiri dari enzim pemburu radikal bebas; *enzym like catalase (CAT)*, *superoksida dismutase (SOD)* dan *glutathione peroxidase (GPx)*. Antioksidant seluler serta kapasitasnya yang tinggi sebagai pemburu radikal bebas yang terkait dengan berbagai penyakit *hydroxyl radical (OH)* dan *peroxyl radical (ROO)* yang sangat reaktif dan dikenal sebagai produk biologis dalam mengurangi oksigen molekular (Biglari et al. 2009).

Antioksidant dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok menurut daya larutnya; hydrophilic antioksidant (larut dalam air), diantaranya sebagian besar senyawa phenolic dan asam ascorbat, dan lipophilic antioksidant (larut dalam lemak) diantaranya carotenoid dan vitamin (Al-Farsi et al. 2005; Alhussen 2009).

Pengamatan terhadap aktivitas antioksidant pada buah kurma berhubungan dengan senyawa phenolic, anthocyanin, flavonoid glikosida, dan procyanidin yang terkandung dalam kurma (Al Farsi et al. 2005). Mekanisme antioksidant pada ekstrak cairan buah kurma kemungkinan terkait dengan kemampuan zat aktifnya untuk mendetoksifikasi radikal bebas dan menghambat peroksidasi lipid dalam hepar dan oksidasi protein.

Telah jelas pula bahwa efek anti inflamasi poliphenol melalui kemampuannya menghambat produksi produksi *nitric oxide* (NO) dan *tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) untuk membantu kemampuan hepatoprotektif. Telah diajukan bahwa flavonoid pada buah kurma (*Phoenix dactylifera*) dapat berperan dalam kemampuan hepatoprotektif melalui penghambatan cytochrome P-450 aromatase (Rikans *et al.* 1987; Al-Qarawi *et al.* 2004; Bastway *et al.* 2008).

Kurma mengandung phytosterol, lipid dan polifenol dan menunjukkan aktivitas antioksidant melalui tes DPPH (*2,2-diphenyl-1-pikrihidrazil*). Campuran ethyl acetat, methanol dan cairan ekstrak ajwa menghambat COX-1, COX-2 dan enzim LPO (*lactoperoxidase*). Campuran methanol dan ekstrak kurma juga menunjukkan aktivitas antioksidant. Campuran hidroaseton dengan ekstrak biji kurma menunjukkan aktivitas antioksidant pada tikus yang diinduksi dengan *Carbon tetrachloride* (CCL<sub>4</sub>) (Al-Farsi *et al.* 2005, Al-Turki, 2008; Zhang *et al.* 2013; Mohamed Lemine *et al.* 2014; Ahmed *et al.* 2015) yang disebabkan oleh zat-zat toksik. Penelitian yang dilakukan oleh menunjukkan bahwa sari kurma dapat menjadi sumber antioksidant alami. (Vayalil, 2002; Pitsch *et al.* ; 2010; Farag , 2011).

Efek antioksidant kurma utamanya diperankan oleh senyawa phenolik dan flavonoid yang terkandung di dalamnya. Suatu penelitian untuk menentukan aktivitas antioksidant sirup buah kurma (Rotab Yaman, Tamr Saudi, dan Tamr-Iraq) dengan metode *Thiobarbituric Acid Reactive Substance* (TBARS), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> *scavenging ability* dan metode DPPH

menunjukkan bahwa aktivitas antioksidant ketiganya cukup tinggi hingga tinggi. Aktivitas antioksidant dari kurma didasari oleh berbagai mekanisme antara lain; menghalau radikal bebas, memburu NO,  $\cdot\text{OH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  (*Hydrogen peroxide*), kelasi  $\text{Fe}^{2+}$ , kemampuan untuk mengurangi logam transisi, dan kemampuannya untuk mencegah peroksidasi lipid (Al-Mamary M et al., 2010).

## **2) Anti hiperlipidemik**

Suatu penelitian pada tikus menunjukkan bahwa pemberian tepung biji kurma dapat menurunkan trigliserida plasma, kolesterol total, dan *low density lipoprotein*. Penelitian lain yang dilakukan menunjukkan konsumsi kurma Medjool atau Hallawi dapat menurunkan VLDL (*very low density lipoprotein*) setelah empat minggu (Al-Maiman 2005; Rock et al. 2009) .

## **3) Hepatoprotektor**

Beberapa penelitian menunjukkan tikus yang diberi makan ekstrak kurma mengalami penurunan kadar enzim marker hepatic secara signifikan (alkaline phosphatase, transaminase, gamma-glutamyl transferase dan dehidrogenase), dan kadar malondialdehyde hepar. Secara bersamaan mengalami peningkatan level enzim antioksidant (Ekstrak kurma menunjukkan kegunaannya untuk memperbaiki status fungsi normal terhadap toksik hepar, dan melindungi dari serangan carbon tetrachloride hepatotoxicity pada hati tikus (Burtis dan Ashwood, 2001; Al-Qarawi et al., 2004, Bastway et al., 2008; Jassim dan Naji, 2010; Mohammad dan Habibi, 2011).

## **4) Nephroprotektor**

Ekstrak daging dan biji kurma secara nyata menunjukkan aksi nefroprotektif dengan cara menahan peningkatan kreatinin plasma dan konsentrasi urea yang diinduksi oleh gentamicin nefrotoksik dan ameliorat pada kerusakan tubular proksimal. Pemberian oral biji kurma menyebabkan penurunan kreatinin secara signifikan. Suspensi cairan biji kurma memperlihatkan aktivitas nefroprotektif pada komplikasi diabetik tikus melalui penurunan parameter biokimia dan jaringan ginjal melalui assessment TBARS, *nitric oxide* (NO), *reduced glutathione*, *superoxide dismutase* (SOD), glutathione S-transferase, dan catalase. Ekstrak hydroacetone dari biji kurma menunjukkan nefroproteksi yang menyerang CCL<sub>4</sub> pada tikus yang diinduksi toksik renal (Al-Qarawi et al., 2008; A Orabia dan Shawky, 2014; Abdel Aziz et al., 2015; Ahmed et al., 2015).

## 5) Anti Inflamasi

Kurma Ajwa kaya akan magnesium dan dikenal karena manfaat anti-inflamasinya. Kurma Ajwa memiliki beberapa sifat anti-inflamasi tertinggi yang mirip dengan obat komersial seperti aspirin atau ibuprofen. (Parvez et al. 2021)

Suspensi serbuk kurma mempunyai efek protektif pada hiperplasia prostatik atipik pada tikus wistar yang diinduksi melalui modulasi ekspresi sitokine dan/atau upregulasi reseptor autokrin/parakrinnya. Campuran ethyl asetat, methanol dan ekstrak sari kurma juga menghasilkan efek anti inflamasi (Elberry et al. 2011; Metwaly et al. 2012; Zhang et al. 2013).

## 6) Immunostimulator

Kurma berhasil menstimulus imunitas seluler dan *haem-agglutinating antibody* (HA) titer dan *plaque-forming cell* (PFC) dihitung sebagai parameter dari imunitas humoral setelah kelahiran bayi. Ekstrak air panas dari buah kurma matang secara signifikan menstimulasi sistem imun seluler tikus dan secara klinik memperbaiki marker imunologik dari kasus kasus rhinitis alergik ((Puri et al., 2000; Karasawa et al., 2011; Boghdadi et al. 2012).

## 5. Kurma Ajwa Dalam Literatur Islam

Sejarah kurma ajwa telah dimulai sejak 5000 tahun sebelum masehi. Merupakan kemewahan rasa kurma dengan warna hitam khas, tekstur lembut, dan rasa yang enak. Kurma ini hanya tumbuh di Madina Al Munawwarah Saudi Arabia dinamakan juga sebagai “kurma Nabi” karena telah disebutkan secara khusus oleh Nabi Muhammad SAW dalam Haditsnya sebagai makanan yang dapat mencegah tubuh dari racun yang berbahaya.

Beberapa hadits Nabi Muhammad SAW terkait dengan Kurma Ajwa:

1. Shahih Al-Bukhari dan Shahih Muslim, diriwayatkan hadits dari Shahabat Sa’ad bin Abi Waqqash, dari Nabi Shallallahu ‘alaihi wa sallam, bahwa beliau pernah bersabda.

مَنْ تَصَبَّحَ بِسَبْعِ تَمْرَاتٍ عَجْوَةً، لَمْ يَضُرَّهُ ذَلِكَ الْيَوْمَ سُمٌّ وَلَا سِحْرٌ

*“Barangsiapa mengkonsumsi tujuh butir kurma Ajwa pada pagi hari, maka pada hari itu ia tidak akan terkena racun maupun sihir” (HR Al-Bukhari no. 5769 dan Muslim no. 2047, 155, dari Shahabat Sa’ad bin Abu Waqqash)*

2. Rasulullah Shallallahu ‘alaihi wa sallam bersabda:

الْعَجْوَةُ مِنَ الْجَنَّةِ، وَهِيَ شِفَاءٌ مِنَ السُّمِّ

“Kurma Ajwa itu berasal dari surga, ia adalah obat dari racun” (HR Ibnu Majah no. 3453, Ahmad III/48 dari Sahabat Jabir bin Abdillah dan Abi Sa’id, demikian juga At-Tirmidzi dalam Sunan at-Tirmidzi no. 2066 dari Abu Hurairah).

Imam Ibnul Qayyim memberikan komentar terhadap hadits tersebut, “Yang dimaksud dengan kurma Ajwa disini adalah kurma Ajwa Al-Madinah, yakni salah satu jenis kurma di kota itu, dikenal sebagai kurma Hijaz yang terbaik dari seluruh jenisnya. Bentuknya amat bagus, padat, agak keras dan kuat, namun termasuk kurma yang paling lezat, paling harum dan paling empuk” (Ath-Thibb An-Nabawy oleh Imam Ibnu Qayyim Al-Jauziyyah hal. 331).

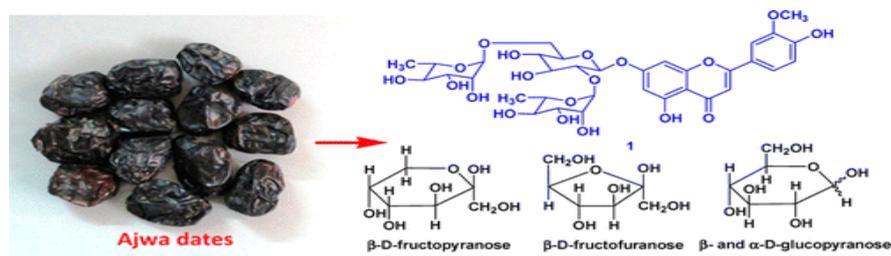
3. Dari Aisyah Radhiyallahu ‘anha, bahwasanya Rasulullah Shallallahu ‘alaihi wa sallam bersabda.

إِنَّ فِي عَجْوَةِ الْعَالِيَةِ شِفَاءً، أَوْ إِنَّهَا تَرْيَاقٌ، أَوَّلَ الْبُكْرَةِ

“Sesungguhnya dalam kurma Ajwah yang berasal dari Aliyah arah kota Madinah di dataran tinggi dekat Nejed itu mengandung obat penawar atau ia merupakan obat penawar, dan ia merupakan obat penawar racun apabila dikonsumsi pada pagi hari” (HR Muslim no. 2048 dari Aisyah)

## 6. Struktur Kimia Kurma Ajwa

Struktur kimia senyawa bioaktif kurma ajwa dapat dilihat pada gambar berikut :



**Gambar 2. 3 Struktur Kimia Senyawa Bioaktif Kurma Ajwa, dikutip dari Zhang, et al (2013)**

## 7. Kandungan Nutrisi dan Metabolit Kurma Ajwa

Secara umum kurma mengandung nutrisi yang sangat lengkap. Baliga *et al.* (2011) melakukan review kandungan kimiawi dan metabolit dari kurma secara keseluruhan.

Daging buah Kurma mengandung gula (70 %) terutama glukosa, sukrosa dan fruktosa; serat dan sedikit protein serta lemak. Kurma juga mengandung riboflavin, thiamine, biotin, folat, dan asam askorbat. Daging buah kurma kaya akan besi, kalsium, cobalt, copper, fluorine, magnesium, mangan, potassium, fosfor, sodium, copper, sulfur, selenium, dan zink.. Mengonsumsi 100 gram kurma dapat menyediakan 15 % RDA selenium, copper, potassium, dan magnesium (Al Farsi dan Lee, 2008).

Kadar potassium tinggi dengan sodium yang rendah pada kurma merupakan keadaan yang ideal pada penderita hipertensi. Dibandingkan dengan buah kering lainnya ( buah prem, aprikot, ara, kismis, dan persik) USDA national nutrient database melaporkan bahwa rata-rata mereka mengandung

0.8  $\mu\text{g}$  Se, 0.3 mg Cu, 864 mg K, and 43 mg Mg. Sehingga kandungan mineral kurma lebih baik (Appel *et al.* 1997; USDA, 2007; Al Farsi dan Lee, 2008).

**Tabel 2. 6 Review Kandungan Nutrisi Buah Kurma (Baliga, 2011)**

Komposisi	Kadar Terendah	Kadar Tertinggi
Moisture (g/100g)	7.2	50.4
Fat (g/100g)	0.1	1.4
Ash (g/100g)	1	1.9
Protein (g/100g)	1.1	2.6
Amino Acids (mg/100 g)		
Alanine	30	133
Arginine	34	148
Aspartic Acid	59	309
Cysteine	13	67
Glutamic Acid	100	382
Glycine	42	268
Histidine	0.1	46
Isoleucine	4	55
Leucine	41	242
Lysine	42	154
Methionine	4	62
phenylalanine	25	67
proline	36	148
serine	29	128
threonine	23	95
tryptofan	7	92
tyrosine	15	156
Carbohydrates (g/100g)	52.6	88.6
Fructose	13.6	36.8
Glucose	17.6	41.4
Sucrose	0.5	33.9
Fiber (g/100g)		
soluble	0.4	1.3
insoluble	3.03	7.4
Minerals		
Mg	31	150
Na	1	261
Ca	5	206
P	35	74

K	345	1287
Mn	0.01	0.4
Fe	0.1	1.5
Zn	0.02	0.6
Cu	0.01	0.8
Se	0.24	0.4
Vitamin ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ )		
A (retinol)	3	44.7
B1 (Thiamin)	50	120
B2 ( Riboflavin)	60	160
B3 (Niacin)	1274	1610
B6 (Pyridoxal)	165	249
B9 (Folate)	39	65
C (Ascorbic Acid)	400	16,000
$\alpha$ - carotenoids ( $\mu\text{g}/100\text{g}$ )	3	3
$\beta$ -carotenoids ( $\mu\text{g}/100\text{g}$ )	2.5	146
Zeaxanthin ( $\mu\text{g}/100\text{g}$ )	33	33
$\beta$ -zeaxanthin ( $\mu\text{g}/100\text{g}$ )	9	9
lutein ( $\mu\text{g}/100\text{g}$ )	28	541
Neoxanthin ( $\mu\text{g}/100\text{g}$ )	184	381
Phenolics (mg/100g)	3.91	661
Anthocyanins (mg/100g)	0.2	1.5

Selain itu, Khalid et al. (2017) telah melakukan suatu review kandungan kurma ajwa pada hasil analisis beberapa penelitian sebelumnya. Hasil tersebut disajikan pada tabel 7, 8, dan 9.

**Tabel 2. 7 Kandungan glukosa buah kurma ajwa (*Phoenix dactilifera L.*) (Khalid et al., 2017)**

Sugars	Assirey, 2015	Khalid et al., 2016	Gasim, 1994
Glucose	51,3	54.5	51.2
Fructose	48.5	52	48.7
Maltose	-	22.5	-
Galactose	-	12,2	-

**Tabel 2. 8 Kandungan asam amino buah kurma ajwa (*Phoenix dactilifera* L.) (Khalid et al., 2017)**

<b>Asam Amino</b>	<b>Assirey, 2015 (mg/100g) DW</b>	<b>Hamad et al., 2015 (<math>\mu</math>mol/g) FW</b>	<b>Ali et al., 2014 (mg/g) DW</b>
Alanine	82	9.2	0.75 - 1.16
Arginine	93	1.42	0.45 – 1.23
Asparagines	186	0.26	1.29 - 2.80
Cysteine	-	0.001	0.89 - 1.38
Glutamate	205	0.8	1.76 - 3.79
Glicine	83	65	1.04 – 1.98
Histidine	26	0.99	0.36 - 0.54
Isoleucine	44	0.15	0.55 - 0.80
Leucine	57	0.02	0.89 - 1.32
Lysine	73	7.3	0.75 - 1.14
Methionine	27	0.021	0.03 - 0.23
Phenylalanine	45	0.99	0.62 - 0.87
Proline	86	16	1.04 – 1.98
Serine	59	0.19	0.48 - 0.74
Threonine	53	-	0.59 - 0.81
Tryptophan	44	0.027	-
Tyrosine	-	0.80	0.22 - 0.51
Valine	65	3.13	0.66 - 0.95

**Tabel 2. 9 Kandungan mineral buah kurma ajwa (*Phoenix dactilifera* L.) (Khalid et al. 2017)**

<b>Mineral</b>	<b>Khalid et al., 2016 (mg/100 g)</b>	<b>Assirey, 2015 (mg/100 g)</b>	<b>Hamad et al.. 2015 (mg/100 g)</b>
Manganese	0.36 – 0.5	-	0.31
Magnesium	1.5	-	35.94
Sodium	7.5 – 8.1	7.5	7.01
Potassium	6.45	476.3	290.02
Zinc	0.46 – 0.52	-	1.2
Phosphorus	1.9 – 2.3	27	53.82

Calcium	2	187	0.339
Iron	0.15 – 0.5	-	0.15
Cadmium	0.001 – 0.005	-	0.001
Iron	0.15 – 0.5	-	0.15
Cadmium	0.001 – 0.005	-	0.001
Kalium			290.025

Selain zat-zat gizi utama, kurma ajwa juga mengandung zat-zat fitokimia yang penting dalam metabolisme tubuh terutama pada mekanisme antioksidan yaitu phenolic dan juga flavonoid (Tabel 10, 11).

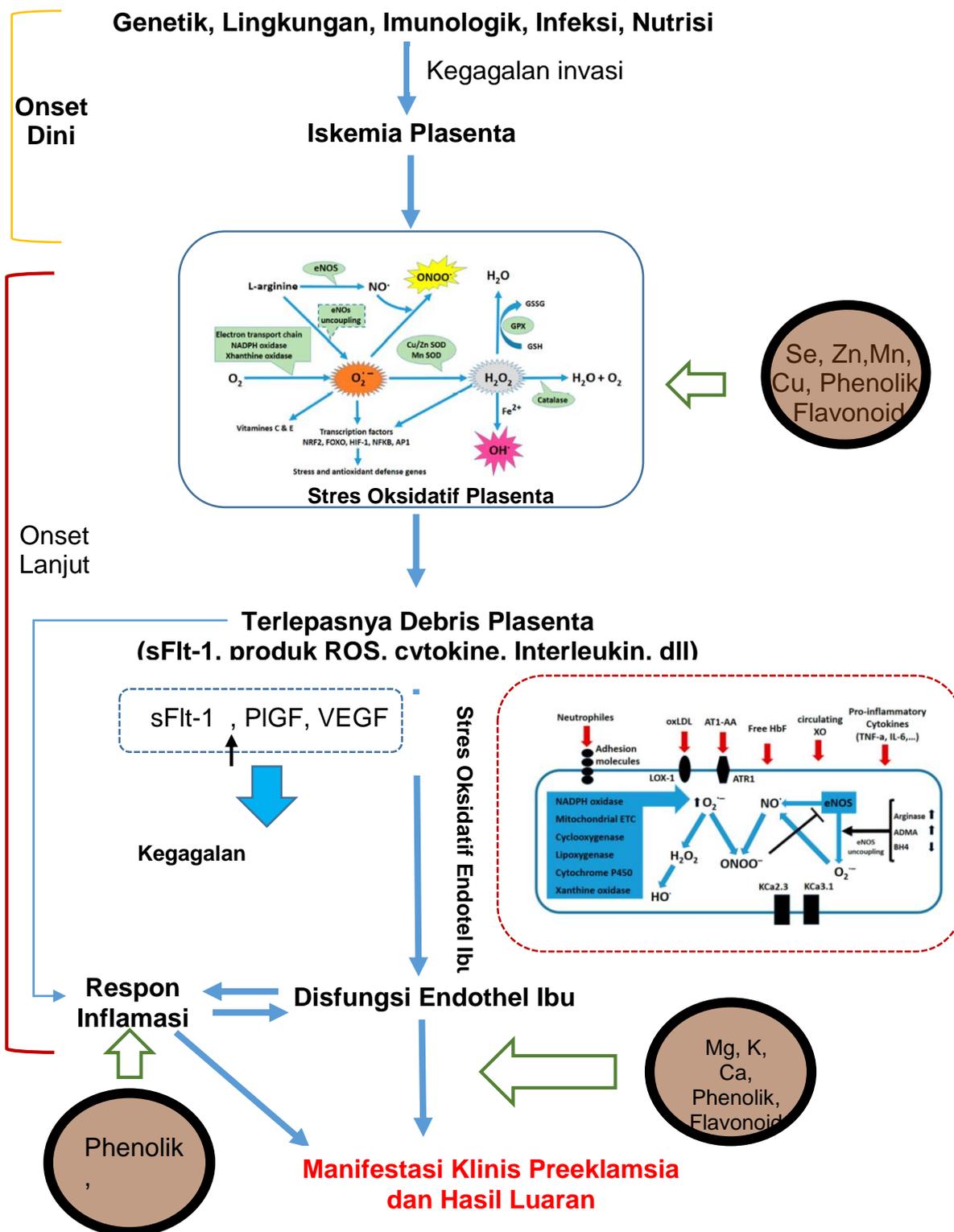
**Tabel 2. 10 Kandungan phenolik buah kurma ajwa (*Phoenix dactilifera* L.) (Saleh et al. 2011; Ragab et al. 2013, Hamad et al. 2015; Ahmed et al. 2016; Khalid, et al. 2017)**

Phenolic acid	Jumlah (mg/100gr)
Caffeic acid	0.026 – 0.050
Ferullic acid	2.52 – 3.20
Protocatechuic acid	1.27 – 2.20
Catechin	0.50 – 0.80
Gallic acid	13.90 – 14.10
<i>p</i> - coumaric acid	3.08 – 3.50
Chlorogenic acid	0.18 – 0.20
Resorcinol acid	0.03 – 0.05
Total phenols	22.10 – 455.80

**Tabel 2. 11 Kandungan flavonoid buah kurma ajwa (*Phoenix dactilifera* L.) (Hamad et al. 2015, Ahmed et al. 2016; Khalid, et al. 2017)**

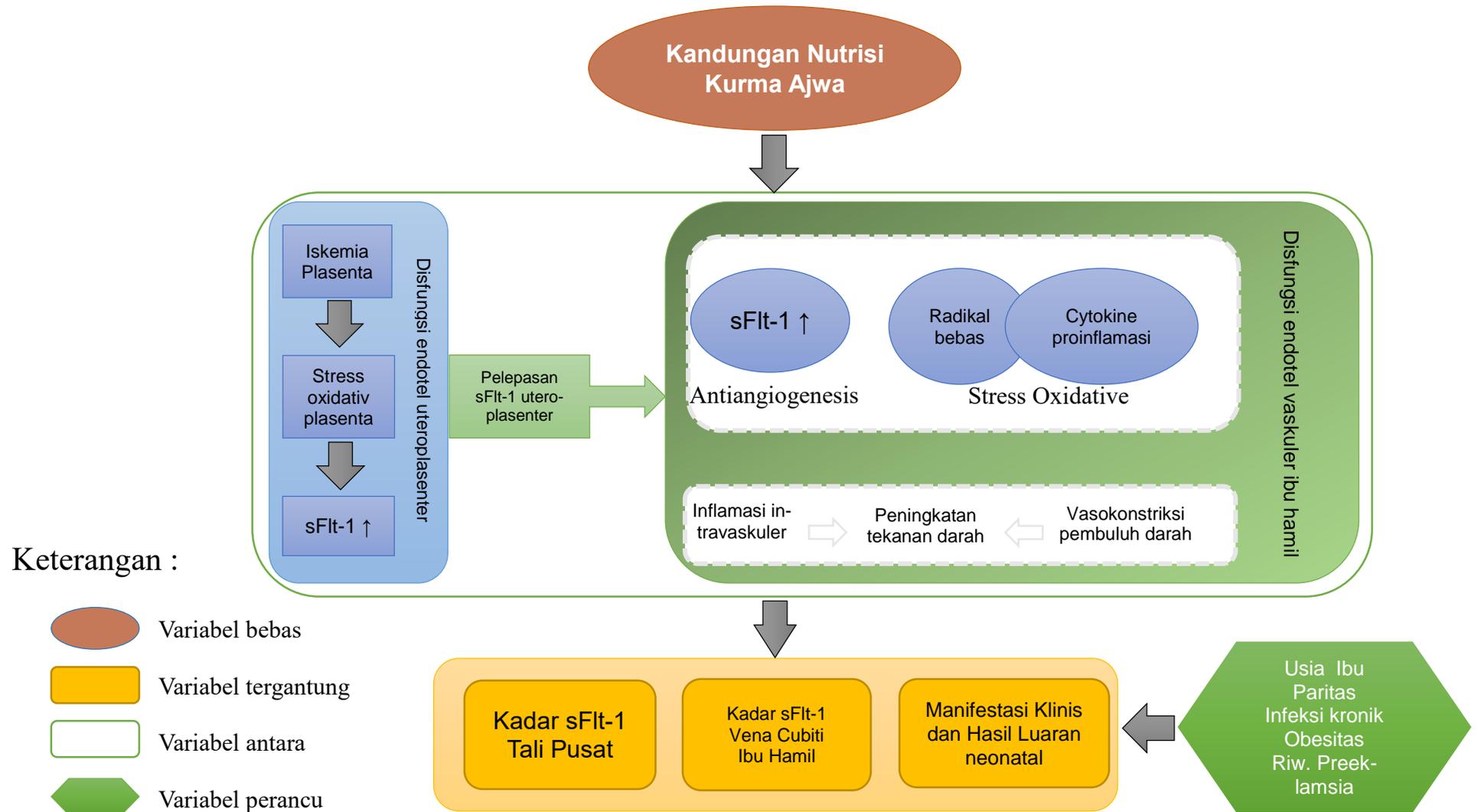
Flavonoid	Quantity (mg/100 mg) DW)
Quercetin	1.21
Luteolin	0.04
Rutin	0.86
Iso- quercetin	0.41
Apigenin	0.26

E. Kerangka Teori



Dikutip dari (Royani et al. 2019)

### F. Kerangka Konsep



### **G. Hipotesis Penelitian**

1. Kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) dapat menurunkan kadar sFlt-1 vena cubiti wanita hamil dengan ancaman preeklamsia.
2. Kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) dapat memperbaiki hasil luaran perinatal.
3. Kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*) dapat menurunkan kadar sFlt-1 tali pusat neonatus.

### **H. Variabel Penelitian**

#### **1. Variabel bebas**

Pemberian buah kurma ajwa (*Phoenix dactylifera L.*).

#### **2. Variabel antara**

Mekanisme yang memperantarai penghambatan progresifitas perlangsungan preeklamsia yang meliputi stress oksidatif endothel, kondisi antiangiogenesis, efek vasokonstriksi dan inflamasi, yang menyebabkan disfungsi endothel.

#### **3. Variabel tergantung**

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah luaran perinatal, kadar sFlt-1 pada darah vena cubiti dan tali pusat.

#### **4. Variabel perancu**

Mekanisme yang mempengaruhi terjadinya proses patofisiologi preeklamsia yang tidak diamati: usia ibu, paritas, infeksi kronik, obesitas, Riwayat preeklamsia.

## I. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif

### 1. Kurma Ajwa

Kurma Ajwa adalah buah kurma Ajwa kualitas premium yang sifat dan karakteristiknya telah sesuai dengan sediaan. Diperoleh secara langsung dari distributor kurma resmi yang ada di kota Medinah Saudi Arabia.

### 2. Dosis kurma ajwa yang diberikan

Dosis kurma yang diberikan adalah sebanyak tujuh butir sehari yang secara keseluruhan beratnya kurang lebih 50 gram. Pemilihan dosis ini berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Razali N et al. (2017) untuk mengetahui efek pemberian 7 butir kurma kepada wanita hamil dalam fase akhir kehamilannya terhadap onset persalinan atau kebutuhan terhadap induksi persalinan atau tindakan invasif lainnya. Penelitian lain juga telah dilakukan oleh Al-Kuran dan Kordi dengan memberikan kurma sebanyak 60-67 gram dan 70-75 gram setiap hari.

### 3. Pengukuran MAP, dan ROT

**MAP:** *Mean Arterial Pressure*, adalah nilai rerata tekanan arteri yang dinilai dengan mengukur tekanan diastole dan systole dan menghitung reratanya dengan rumus:

$$\text{MAP} = \frac{\text{TD Sistolik} + 2 \text{ TD Diastolik}}{3}$$

Interpretasi: positif : MAP  $\geq$ 90 mmHg, negatif : MAP <90 mmHg

**ROT** : *Rollsi Over Test* (ROT) adalah pengukuran tekanan darah pada dua posisi yang berbeda, yaitu posisi berbaring miring ke kiri dan berbaring telentang.

Wanita hamil berbaring dalam sikap miring ke kiri, kemudian tekanan darah diukur, dicatat dan diulangi sampai tekanan darah tidak berubah. Kemudian penderita tidur telentang kemudian diukur dan dicatat kembali tekanan darahnya.

Interpretasi : Positif, jika perubahan/peningkatan tekanan darah diastolik antara kedua posisi tersebut  $\geq 20$  mmHg, dan dinyatakan negatif jika perubahan tersebut  $< 20$  mmHg.

#### **4. Kadar sFlt-1**

Protein antiangiogenik yang beredar dalam darah. Dimana kadar normal sFlt-1  $1,90 \pm 0,22$  ng/mL. Tidak normal jika  $> 1,90 \pm 0,22$  ng/mL.