

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Gravida**

##### **2.1.1. Definisi Gravida**

Gravida adalah wanita hamil (Dorland, 2002). Gravida merupakan salah satu komponen dari status paritas yang sering dituliskan dengan notasi G-P-Ab, di mana G menyatakan jumlah kehamilan (gestasi), P menyatakan jumlah paritas, dan Ab menyatakan jumlah abortus.

##### **2.1.2. Klasifikasi Gravida**

Berdasarkan jumlahnya, kehamilan seorang wanita dapat dibedakan menjadi:

- a. Primigravida adalah wanita yang hamil untuk pertama kalinya (Dorland, 2002). Status paritasnya  $G_1P_0Ab_0$ .
- b. Multigravida adalah seorang perempuan yang telah hamil beberapa kali. Juga ditulis gravida II, III, dst., bergantung pada jumlah kehamilan (Dorland, 2002).

##### **2.1.3. Perubahan Fisiologi pada Kehamilan**

Beberapa perubahan fisiologi selama kehamilan adalah:

- a. Sistem Kardiovaskular

Estrogen dan progesteron menyebabkan relaksasi otot polos pembuluh darah sehingga terjadi vasodilatasi menurunkan resistensi vaskular perifer

sebesar 20% (Heidemann, 2005). Pada minggu ke-5 *cardiac output* akan meningkat dan perubahan ini terjadi untuk mengurangi resistensi vaskular sistemik. Peningkatan *cardiac output* selama kehamilan tidak akan menyebabkan kenaikan tekanan darah kecuali jika terjadi preeklampsia (Williams, 2010).

b. Sistem Respirasi

Selama kehamilan, ventilasi meningkat sejak trimester pertama. Total peningkatan adalah 40% (Williams, 2010). Frekuensi pernapasan hanya mengalami sedikit perubahan selama kehamilan, tetapi volum tidal, volume ventilasi per menit dan pengambilan oksigen per menit akan bertambah secara signifikan pada kehamilan lanjut. Perubahan ini mencapai puncaknya pada minggu ke-37 dan akan kembali hampir seperti sedia kala dalam 24 minggu setelah persalinan (Prawirohardjo, 2008).

c. Sistem Genitourinari

Aliran darah ginjal dan GFR (Glomerulus Filtration Rate) meningkat 10-20% sebelum menstruasi. Jika terjadi kehamilan, corpus luteum menetap dan perubahan hemodinamik ini berlangsung terus. Pada usia 16 minggu gestasi, level GFR 55% di atas ambang wanita tidak hamil (Williams, 2010).

**2.2. Hipertensi dalam Kehamilan**

**2.2.1. Definisi Hipertensi dalam Kehamilan**

Berdasarkan JNC VII, hipertensi tingkat 1 adalah jika tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg atau diastolik  $\geq 90$  mmHg.

**Tabel 2.1. Klasifikasi Tekanan Darah pada Dewasa (JNC VII, 2003)**

<b>Klasifikasi Tekanan Darah</b>	<b>Sistolik (mmHg)</b>	<b>Diastolik (mmHg)</b>
<b>Normal</b>	< 120	dan < 80
<b>Prehipertensi</b>	120-139	atau 80-89
<b>Hipertensi tingkat 1</b>	140-149	atau 90-99
<b>Hipertensi tingkat 2</b>	$\geq 160$	atau $\geq 100$

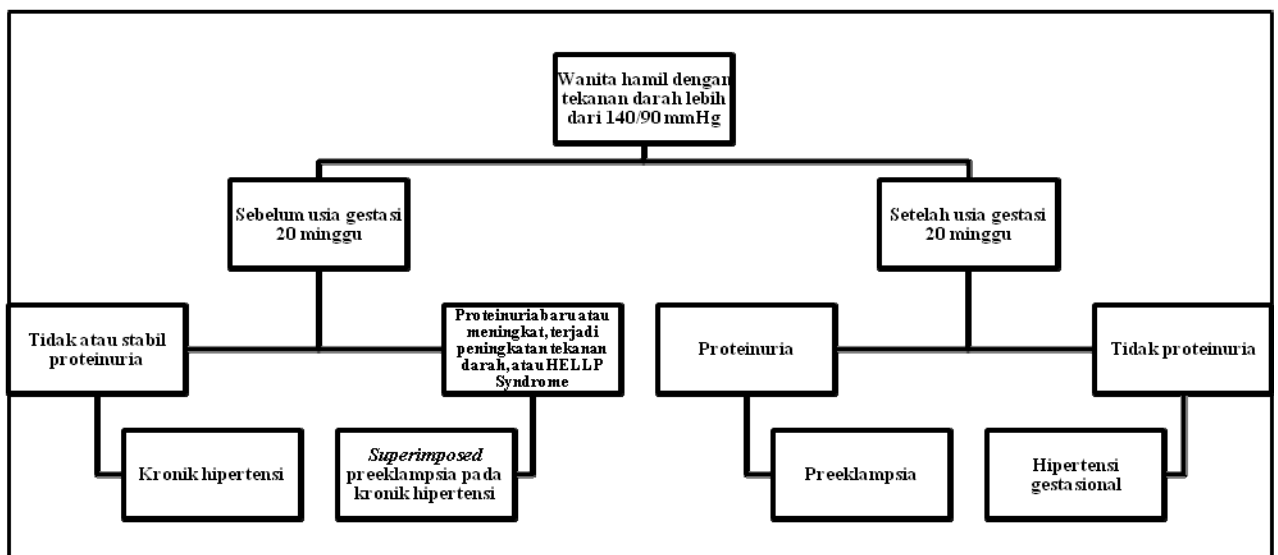
Hipertensi dalam kehamilan adalah tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg atau diastolik  $\geq 90$  mmHg yang terjadi saat kehamilan. Dalam *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* (JOGC) (2008), hipertensi dalam kehamilan adalah tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmHg pada *office measurement*.

### 2.2.2. Klasifikasi Hipertensi dalam Kehamilan

Berdasarkan *National High Blood Pressure Education Program* (NHBPEP) *Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* (2000), hipertensi dalam kehamilan dapat diklasifikasikan menjadi:

- a. Hipertensi kronik
- b. Preeklampsia-eklampsia
- c. Hipertensi kronik dengan *superimposed* preeklampsia
- d. Hipertensi gestasional: (1) hipertensi transien dalam kehamilan jika preeklampsia tidak terjadi pada saat melahirkan dan tekanan darah kembali normal setelah 12 minggu postpartum (diagnosis retrospektif) atau (2) hipertensi kronik jika tekanan darah tetap tinggi.

### 2.2.3. Diagnosis Hipertensi dalam Kehamilan



**Gambar 1. Algoritma untuk Membedakan Penyakit Hipertensi dalam Kehamilan (Wagner, 2004)**

#### **2.2.4. Hipertensi Kronik dalam Kehamilan**

Hipertensi kronik didefinisikan sebagai hipertensi yang terjadi sebelum kehamilan atau hipertensi yang pertama kali didiagnosis sebelum usia kehamilan 20 minggu. Yang dimaksud hipertensi adalah tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg atau diastolik  $\geq 90$  mmHg. Hipertensi yang pertama kali didiagnosis sebelum kehamilan dan tidak menghilang setelah postpartum juga diklasifikasikan sebagai hipertensi kronik (NHBPEP, 2000).

#### **2.2.5. Preeklampsia-eklampsia**

##### **a. Definisi Preeklampsia-eklampsia**

Preeklampsia adalah penyakit multisistem yang bermanifestasi hipertensi dan proteinuria (Impey, 2008). Berdasarkan *NICE Clinical Guideline* (2010), preeklampsia adalah hipertensi yang timbul setelah 20 minggu kehamilan dengan proteinuria yang signifikan. Proteinuria yang signifikan adalah jika terdapat  $\geq 300$  mg protein dalam urin 24 jam atau terdapat lebih dari 30 mg/mmol pada spot urine: sampel kreatinin. Eklampsia adalah preeklampsia yang disertai dengan kejang-kejang dan/atau koma (Prawirohardjo, 2008).

##### **b. Etiologi Preeklampsia**

Etiologi dan patofisiologi preeklampsia masih kurang dimengerti, tetapi diduga ada komponen genetik yang berperan penting dalam terjadinya preeklampsia (Peterson, 2009). Laivuori (2003) dalam Peterson (2009) menyatakan telah mengidentifikasi area pada kromosom 2p25 dan 9p13 yang berhubungan dengan preeklampsia dari hasil penelitiannya terhadap 15 *multiplex* keluarga Finlandia.

Selain komponen genetik, banyak literatur yang memfokuskan pada derajat invasi trofoblas oleh plasenta sebagai penyebab preeklampsia. Pada kasus preeklampsia, invasi trofoblas tidak sempurna. Selain itu, derajat keparahan preeklampsia juga bergantung pada derajat invasi trofoblas

(ACOG, 2002). Trofoblas adalah *sine qua non* dari preeklampsia, karena preeklampsia akan menghilang dengan dilahirkannya plasenta (Gant, 1980).

Sharma *et al* (2003) menyatakan bahwa preeklampsia masih merupakan “*the disease of theories*” dan tidak ada hipotesis tunggal yang dapat menjelaskan etiologinya. Preeklampsia berhubungan dengan spasme pembuluh darah yang luas, lesi patologis pada banyak sistem organ termasuk *uroplacental vascular bed* dan peningkatan aktivasi trombosit dengan pemakaian trombosit serta aktivasi lanjutan dari sistem pembekuan darah pada sirkulasi mikrovaskular.

Imunologi telah dihipotesiskan berperan penting dalam perkembangan preeklampsia. Bukti yang kuat untuk mendukung hal ini adalah bahwa preeklampsia lebih banyak terjadi pada primipara (Zhang, 2007). Gambaran histologik dari preeklampsia adalah invasi trofoblas yang tidak sempurna, vaskulitis, trombosis, dan iskemi plasenta (Matthiesen, *et al.*, 2005).

### **c. Faktor Risiko Preeklampsia**

Preeklampsia adalah gangguan utama pada kehamilan pertama (primigravida). Faktor risiko lainnya termasuk *multiple pregnancy*, riwayat preeklampsia pada kehamilan sebelumnya, hipertensi kronik, diabetes pregestasional, penyakit vaskular dan jaringan ikat, nefropati, *antiphospholipid antibody syndrome*, obesitas, umur  $\geq 35$  tahun, dan ras Amerika-Afrika (ACOG, 2002). Rata-rata 40-50% wanita multipara dengan diagnosa preeklampsia memiliki riwayat preeklampsia pada kehamilan sebelumnya (Pipkin, *et al.*, 2001).

Wanita yang memiliki risiko sedang terjadinya preeklampsia adalah yang memiliki salah satu dari kriteria di bawah ini (NICE *Clinical Guideline*, 2010):

- 1) Primigravida
- 2) Umur  $\geq 40$  tahun
- 3) Interval kehamilan  $\geq 10$  tahun

Interval kehamilan yang panjang, lebih dari 7 tahun, berhubungan dengan peningkatan risiko preeklampsia dua kali lipat (Zhang, 2007).

- 4) BMI saat kunjungan pertama  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>

5) Riwayat keluarga preeklampsia

6) *Multiple pregnancies*

Wanita yang memiliki risiko tinggi terjadinya preeklampsia adalah yang memiliki salah satu dari kriteria di bawah ini (NICE *Clinical Guideline*, 2010):

1) Riwayat hipertensi pada kehamilan sebelumnya

2) Penyakit ginjal kronik

3) Penyakit autoimun seperti SLE atau Sindrom Antifosfolipid

4) Diabetes Tipe 1 atau Tipe 2

5) Hipertensi kronik

**d. Klasifikasi Preeklampsia**

Preeklampsia dapat diklasifikasikan berdasarkan derajat keparahannya, yaitu:

1) Preeklampsia Ringan

Diagnosa preeklampsia ringan ditegakkan dengan kriteria:

a) Hipertensi: sistolik/diastolik  $\geq 140/90$  mmHg.

b) Proteinuria:  $\geq 300$  mg/24 jam atau  $\geq 1+$  dipstik.

2) Preeklampsia Berat

Preeklampsia berat ditandai oleh satu atau lebih kriteria berikut (ACOG, 2002):

a) Tekanan darah sistolik  $\geq 160$  mmHg atau diastolik  $\geq 110$  mmHg pada saat dua pemeriksaan setidaknya berjarak 6 jam saat pasien beristirahat di tempat tidur.

b) Proteinuria  $> 5$  gr dalam spesimen urin 24 jam atau  $> +3$  pada dua kali pemeriksaan urin sewaktu.

c) Oliguria kurang dari 500 ml dalam 24 jam

d) Gangguan penglihatan dan serebral

e) Edema paru dan sianosis

f) Nyeri epigastrium atau nyeri kuadran atas abdomen

g) Fungsi hati terganggu

h) Trombositopenia

i) Pertumbuhan janin terganggu

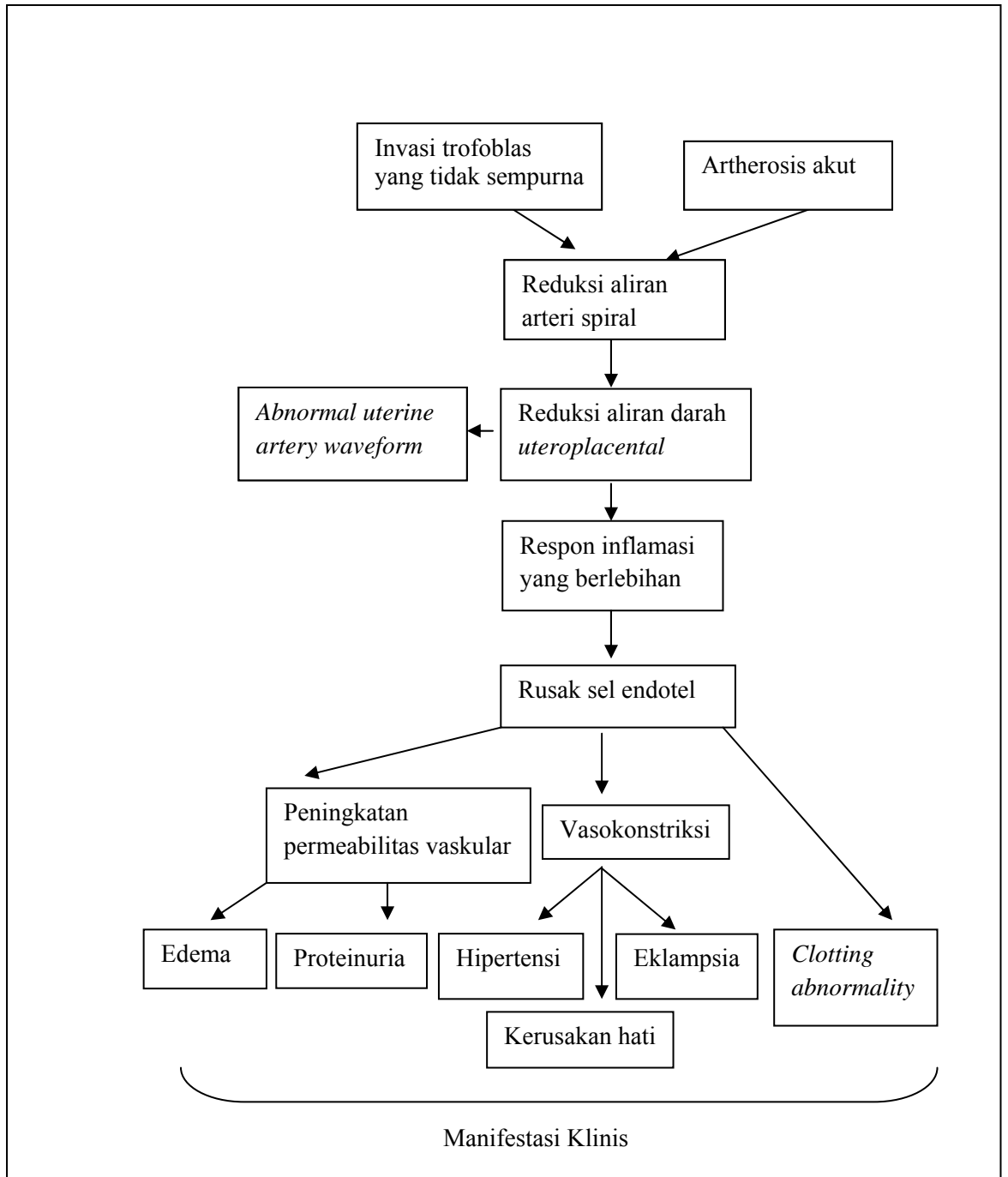
**Tabel 2.2 Perbedaan Preeklampsia Ringan dan Berat (Guidotti, 2005)**

<b>Gambaran Klinis</b>	<b>Ringan</b>	<b>Berat</b>
<b>Tekanan darah diastolik</b>	≥ 90 mmHg tapi < 110 mmHg	≥ 110 mmHg
<b>Proteinuria</b>	1+	≥ 2+
<b>Edema generalisata (termasuk wajah dan tangan)</b>	Tidak ada	Ada
<b>Sakit kepala</b>	Tidak ada	Ada
<b>Gangguan penglihatan</b>	Tidak ada	Ada
<b>Nyeri perut bagian atas</b>	Tidak ada	Ada
<b>Oliguria</b>	Tidak ada	Ada
<b>Hilangnya pergerakan bayi</b>	Tidak ada	Ada

#### **e. Patogenesis Preeklampsia**

Walaupun etiologi preeklampsia belum jelas, semua faktor risiko menunjukkan kepada patofisiologi umum yang mendominasi, yaitu disfungsi endotel (Matthiesen, *et al.*, 2005). Pada disfungsi endotel terjadi ketidakseimbangan substansi vasoaktif sehingga dapat terjadi hipertensi. Disfungsi endotel juga menyebabkan permeabilitas vaskular meningkat sehingga menyebabkan edema dan proteinuria. Jika terjadi disfungsi endotel maka pada permukaan endotel akan diekspresikan molekul adhesi, seperti *Vascular Cell Adhesion Molecule-1* (VCAM-1) dan *Intercellular Cell Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) (Dharma, 2005). Wanita hamil dengan preeklampsia mengalami peningkatan sensitivitas terhadap agen pressor, penurunan kadar prostasiklin (vasodilator) dan peningkatan kadar tromboksan (vasokonstriktor) dibandingkan dengan wanita hamil normal (Parisaei, 2008).

Selain itu diduga bahwa respon inflamasi maternal yang berlebihan melawan antigen fetal yang dianggap asing menyebabkan terganggunya invasi trofoblas dengan defek pada *remodeling* arteri spiral. Hal ini menyebabkan peninggian resistensi vaskular dan penurunan perfusi plasenta (Matthiesen, *et al.*, 2005).



**Gambar 2. Patogenesis Preeklampsia (Impey, 2008)**

**f. Komplikasi Preeklampsia**



Komplikasi preeklampsia dapat dibagi menjadi komplikasi maternal dan fetal (Impey, 2008).

### 1) Maternal

Munculnya satu atau lebih dari komplikasi di bawah ini-mungkin muncul bersamaan-adalah indikasi untuk terminasi kehamilan berapa pun umur gestasi.

#### a) Eklampsia

Eklampsia adalah kejang grand mal akibat spasme serebrovaskular. Kematian disebabkan oleh hipoksia dan komplikasi dari penyakit berat yang menyertai.

#### b) Perdarahan serebrovaskular

Perdarahan serebrovaskular terjadi karena kegagalan autoregulasi aliran darah otak pada MAP (*Mean Arterial Pressure*) di atas 140 mmHg.

#### c) Masalah liver dan koagulasi: *HELLP Syndrome*

*HELLP Syndrome* terdiri dari hemolisis (H), peningkatan enzim hati (EL) dan berkurang jumlah trombosit (LP). DIC (*Disseminated Intravascular Coagulation*), gagal hati, dan ruptur hepar mungkin terjadi.

#### d) Gagal ginjal

Hemodialisis diperlukan pada kasus yang berat

#### e) Edema paru

#### f) Kematian maternal

Ada beberapa bukti yang menunjukkan bahwa terjadinya preeklampsia menjadi tanda risiko penyakit bagi ibu di kemudian hari. Adaptasi fisiologis yang dibutuhkan untuk perkembangan janin optimal selama kehamilan dengan preeklampsia menekan (*stress*) beberapa sistem organ di tubuh. Tekanan tersebut menyebabkan kelainan pada ibu. Wanita dengan riwayat preeklampsia memiliki risiko menjadi hipertensi di kemudian hari dan gangguan metabolik, seperti tingginya kadar insulin dan menurunnya fungsi endotel dibandingkan dengan wanita yang tidak mengalami komplikasi dalam kehamilan (Thadhani, 2008).

## 2) Fetal

Kematian perinatal dan morbiditas fetus meningkat. Pada usia kehamilan 36 minggu, masalah utama adalah IUGR. IUGR terjadi karena plasenta iskemi yang terdiri dari area infark. Kelahiran prematur juga sering terjadi. *At-term*, preeklampsia mempengaruhi berat lahir bayi dengan peningkatan risiko kematian dan morbiditas bayi. Pada semua umur gestasi terjadi peningkatan risiko abrupsio plasenta (Impey, 2008).

### g. Penatalaksanaan Preeklampsia

Terminasi kehamilan tetap merupakan terapi definitif preeklampsia. Walaupun risiko maternal dan fetal harus dipertimbangkan dalam pengambilan keputusan terminasi kehamilan, indikasi yang jelas untuk melakukan terminasi kehamilan ada, yaitu (ACOG, 2002):

#### 1) Indikasi Fetal

- a) Restriksi pertumbuhan intrauterin yang berat
- b) *Nonreassuring fetal surveillance*
- c) Oligohidramnion

#### 2) Indikasi Maternal

- a) Usia kehamilan sama atau lebih dari 38 minggu
- b) Jumlah trombosit di bawah  $100.000/\text{mm}^3$
- c) Gangguan hati yang progresif
- d) Gangguan ginjal yang progresif
- e) Diduga terjadi abrupsio plasenta
- f) Sakit kepala berat dan gangguan penglihatan yang menetap
- g) Nyeri epigastrik yang berat, mual, dan muntah
- h) Eklampsia

Magnesium sulfat adalah obat pilihan untuk mencegah *eclamptic seizure* pada wanita dengan preeklampsia berat dan sebagai terapi pada eklampsia. Regimen magnesium sulfat yang sering digunakan adalah 6 gr *loading dose* diikuti dengan *continuous infusion* 2 gr/jam.

Obat antihipertensi direkomendasikan untuk wanita hamil dengan tekanan darah sistolik  $\geq 160$ -180 mmHg dan diastolik  $\geq 105$ -110

mmHg. Hidralazin dan labetalol adalah obat antihipertensi yang paling sering digunakan pada preeklampsia berat (Wagner, 2004). Hidralazin bekerja langsung merelaksasi otot polos arteriol dengan mekanisme yang belum dapat dipastikan. Labetolol memiliki efek vasodilatasi karena selain menghambat reseptor  $\beta$ , obat ini juga menghambat reseptor  $\alpha$  (Nafrialdi, 2008).

#### **2.2.6. Hipertensi Kronik dengan *Superimposed* Preeklampsia**

Diagnosa hipertensi kronik dengan *superimposed* preeklampsia jika ditemukan beberapa hal di bawah ini (NHBPEP, 2000):

- a. Wanita dengan hipertensi dan tidak ada proteinuria pada awal kehamilan (<20 minggu) mengalami proteinuria, yaitu 0,3 gr protein atau lebih pada specimen urin 24 jam.
- b. Wanita dengan hipertensi dan proteinuria sebelum usia kehamilan 20 minggu.
- c. Peningkatan proteinuria secara tiba-tiba.
- d. Peningkatan tekanan darah pada wanita yang memiliki riwayat hipertensi terkontrol sebelumnya secara tiba-tiba.
- e. Trombositopenia (jumlah trombosit < 100.000 sel/mm<sup>3</sup>).
- f. Peningkatan ALT atau AST ke level abnormal.

#### **2.2.7. Hipertensi Gestasional**

Wanita dengan peningkatan tekanan darah yang dideteksi pertama kali setelah pertengahan kehamilan, tanpa proteinuria, diklasifikasikan menjadi hipertensi gestasional. Jika preeklampsia tidak terjadi selama kehamilan dan tekanan darah kembali normal setelah 12 minggu postpartum, diagnosis *transient hypertension* dalam kehamilan dapat ditegakkan. Namun, jika tekanan darah menetap setelah postpartum, wanita tersebut didiagnosis menjadi hipertensi kronik (NHBPEP, 2000).

### **2.3. Hubungan Status Gravida dengan Hipertensi dalam Kehamilan**

Insiden hipertensi dalam kehamilan pada nullipara 4-5 kali lebih besar daripada multipara. Sekitar 30-50% wanita yang mengalami hipertensi pada kehamilan pertamanya berisiko untuk mengalami hipertensi pada kehamilan selanjutnya (Zhang, 1997).

Preeklampsia, salah satu penyakit hipertensi dalam kehamilan, adalah penyakit utama pada primigravida. Risiko terjadinya preeklampsia adalah 4,1% pada kehamilan pertama dan 1,7% pada kehamilan selanjutnya (Hernández-Díaz, 2009). Pakar menginterpretasikan predileksi kejadian preeklampsia lebih sering pada kehamilan pertama sebagai bukti adanya faktor imunologis yang berperan dalam patofisiologi preeklampsia (Gant, 1980).

Teori primipara dan preeklampsia sudah diterima secara luas sebagai inti dari beberapa teori patofisiologi. Sebagai contoh, preeklampsia terjadi sebagai konsekuensi dari reaksi imun maternal melawan antigen paternal yang diekspresikan di plasenta dan reaksi ini menimbulkan defek pada invasi trofoblas dan disfungsi plasenta. Risiko preeklampsia yang lebih rendah pada multipara disebabkan oleh terjadinya desensitisasi setelah paparan antigen paternal di plasenta pada kehamilan pertama. Risiko yang lebih rendah pada multipara juga berkaitan dengan invasi trofoblas yang lebih baik setelah modifikasi arteri spiral selama kehamilan pertama. (Hernández-Díaz, 2009).

Pada primigravida atau ibu yang pertama kali hamil sering mengalami stres dalam menghadapi persalinan. Stress emosi yang terjadi pada primigravida menyebabkan peningkatan pelepasan *Corticotropin-Releasing Hormone* (CRH) oleh hipotalamus, yang kemudian menyebabkan peningkatan kortisol. Efek kortisol adalah mempersiapkan tubuh untuk berespons terhadap semua stressor dengan meningkatkan respons simpatik, termasuk respons yang ditujukan untuk meningkatkan curah jantung dan mempertahankan tekanan darah (Corwin, 2001). Primigravida juga memiliki adaptasi psikososial maternal yang lebih rendah daripada multigravida dan lebih cemas tentang keselamatan diri dan bayi, persiapan melahirkan, dan ketakutan menghadapi persalinan (Zhi, 2008).