

## **BAB II. TINJAUAN PUSTAKA**

### **2.1 Hipertensi Pada Kehamilan**

#### **2.1.1 Definisi Hipertensi Pada Kehamilan**

Hipertensi selama masa kehamilan diartikan sebagai suatu keadaan di mana tekanan darah sistolik mencapai 140 mmHg atau lebih, tekanan darah diastolik mencapai 90 mmHg atau lebih, peningkatan tekanan darah diastolic meningkat sebesar 15 mmHg atau lebih dibandingkan dengan tekanan darah awal (Astuti & Claudia, 2024).

Hipertensi pada kehamilan merupakan kondisi penyakit tidak menular yang berpotensi penyebab kematian ibu. Penyakit tidak menular (PTM) adalah jenis penyakit kronis yang tidak menular dari satu orang ke orang lain. Penyakit tidak menular meliputi tekanan darah tinggi, diabetes, penyakit jantung, stroke, kanker, dan penyakit paru obstruktif menahun (PPOK). PTM bertanggung jawab atas hampir 70% kematian di seluruh dunia. Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2007 dan 2013 menunjukkan tren peningkatan prevalensi Penyakit Tidak Menular (PTM) seperti hipertensi, diabetes, stroke, dan penyakit sendi/rematik/asam urat. Fenomena ini diperkirakan akan terus berlanjut dan bertambah. (Alatas, 2019).

#### **2.1.2 Klasifikasi**

Menurut (Alatas, 2019) yang pertama hipertensi kronik pada kehamilan (tekanan darah di atas 140/90 mmHg) yang terdeteksi sebelum masa kehamilan atau tekanan darah tinggi yang muncul sebelum mencapai usia kehamilan 20 minggu.

Kedua, hipertensi kronis dengan preeklampsia superimposed adalah kondisi preeklampsia yang muncul pada perempuan hamil yang telah mengalami tekanan darah tinggi sebelum masa kehamilan.

Ketiga yaitu hipertensi gestasional. Suatu kondisi tekanan darah tinggi yang membaik dalam waktu tiga bulan setelah melahirkan atau saat hamil dengan gejala preeklampsia namun tanpa adanya protein dalam urine. Tekanan darah sistolik yang mencapai  $\geq 140$  mmHg atau tekanan darah diastolik yang mencapai  $\geq 90$  mmHg, yang ditemukan pertama kali selama masa kehamilan, disertai tanda-tanda atau gejala preeklampsia lainnya, seperti mual atau jumlah trombosit yang rendah.(Alatas, 2019).

Keempat, preeklampsia dan eklampsia adalah hipertensi yang terjadi setelah minggu ke-20 kehamilan disertai proteinuria, sedangkan eklampsia adalah preeklampsia yang disertai kejang dan/atau koma. Eklampsia disebabkan oleh sakit kepala dan gangguan penglihatan, diikuti oleh kejang yang berlangsung 60-90 detik dengan tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg atau tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmHg dan proteinuria  $\geq 300$  mg/24 jam.

Diagnosis preeklampsia sebelumnya ditetapkan dengan adanya tekanan darah tinggi dan kehadiran protein dalam urine, yang keduanya merupakan indikator khas pada masa kehamilan. Walaupun kriteria ini telah menjadi acuan utama untuk preeklampsia, terdapat juga kondisi di mana tekanan darah tinggi terjadi tanpa proteinuria, namun disertai dengan tanda dan gejala yang menunjukkan adanya gangguan fungsi organ lain, yang mengindikasikan preeklampsia yang parah. Dengan demikian, definisi preeklampsia harus mencakup syarat-syarat berikut::

1. Hipertensi yang muncul pada kehamilan yang telah mencapai usia  $\geq 20$  minggu, ditandai dengan tekanan

darah sistolik melebihi 140 mmHg atau tekanan darah diastolik yang sama atau lebih dari 90 mmHg.

2. Hipertensi yang baru terjadi pada kehamilan tersebut disertai dengan salah satu atau lebih kerusakan organ yang menunjukkan komplikasi berat, yaitu:
  - a. Trombositopenia:  $<100.000$
  - b. Gangguan ginjal : serum kreatin  $>1,1$  mg/dL
  - c. Gangguan liver : kenaikan serum transaminase  $> 2$  kali normal dan atau munculnya nyeri di area epigastrik/ regio kana atas
  - d. Edema paru
  - e. gejala serta tanda dari sinyal sistem saraf: masalah penglihatan dan nyeri kepala (ciri eklampsia yang berisiko), serta
  - f. Masalah pada janin: pembatasan pertumbuhan dalam rahim (IUGR). Eklampsia merupakan jenis preeklampsia yang ditandai dengan kejang dan/atau kehilangan kesadaran (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Diagnosis dan Tatalaksana Preeklamsia, 2020).

### 2.1.3 Epidemiologi

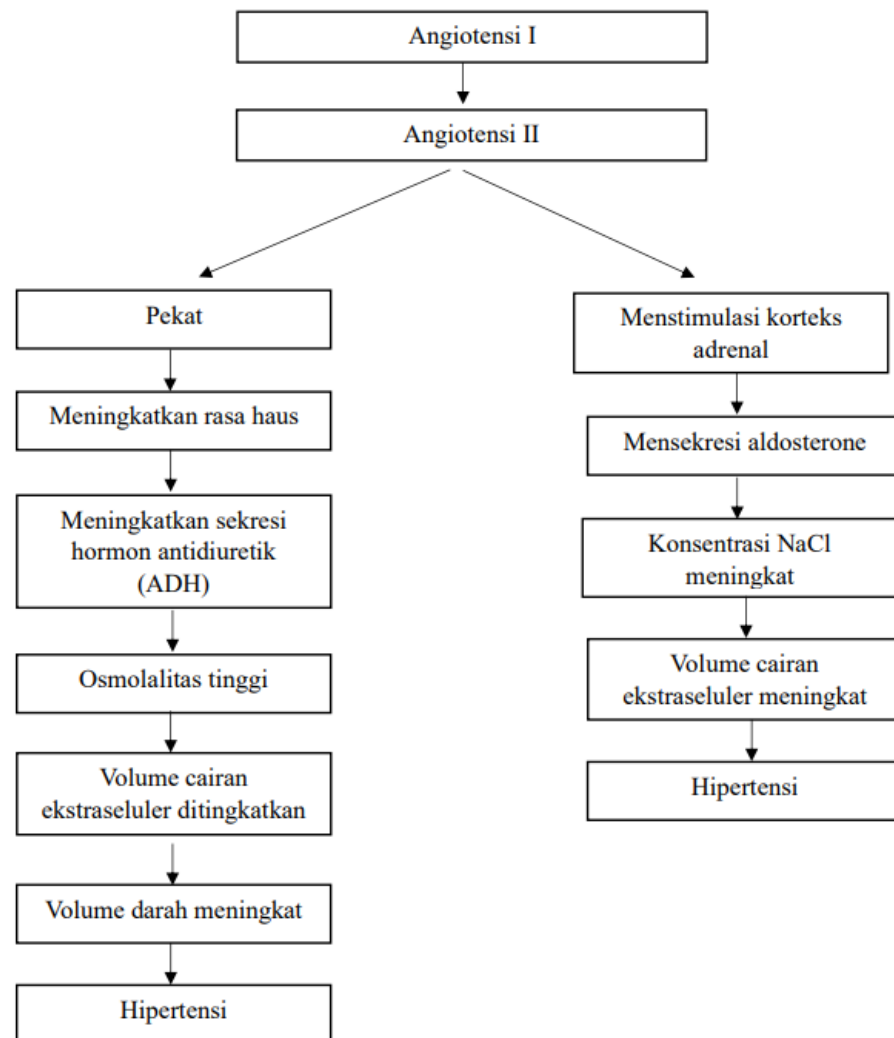
Hipertensi pada kehamilan merupakan masalah kesehatan global yang signifikan, yang memengaruhi sejumlah besar wanita hamil di seluruh dunia. Prevalensinya bervariasi tergantung pada populasi dan usia kehamilan. Menurut *American College of Obstetricians and Gynecologists*, sekitar 6-8% kehamilan mengalami komplikasi hipertensi. Angka ini dapat lebih tinggi di negara-negara berkembang atau pada populasi berisiko tinggi (Brohan et al., 2023).

Angka kejadian hipertensi selama masa kehamilan di seluruh dunia naik dari 16,30 juta pada tahun 1990 menjadi 18,08 juta di tahun 2019, menunjukkan kenaikan total sebesar 10,92% selama waktu itu. Di sisi lain, jumlah kematian yang disebabkan oleh hipertensi dalam kehamilan tercatat sebesar 27,83 ribu pada tahun 2019, yang menunjukkan penurunan sebesar 30,05% dari tahun 1990. Berdasarkan nilai insiden dan prevalensi, jumlah kematian dan years lived with disability (YLD) terutama dijumpai pada kelompok usia 25–29 tahun, diikuti oleh kelompok usia 30-34 dan 20-24 tahun. Sementara itu, tingkat kejadian terendah diamati pada kelompok berusia 25-29 tahun dan lebih tinggi pada kelompok termuda dan tertua. (B. Nuraini, 2015).

#### **2.1.4 Patofisiologi**

Patofisiologi hipertensi selama kehamilan merupakan proses yang menyebabkan tekanan darah tinggi, yang mekanismenya terkait dengan pembentukan angiotensin II dari angiotensin I melalui enzim pengubah angiotensin I (ACE). Enzim ACE memiliki peran yang signifikan dalam pengaturan tekanan darah secara fisiologis. Angiotensin bisa ditemukan dalam aliran darah dan dihasilkan oleh hati. Renin yang diproduksi di ginjal juga diubah oleh hormon ini menjadi angiotensin I. Di dalam paru-paru, ACE berfungsi untuk mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II memiliki peranan krusial dalam meningkatkan tekanan darah dengan dua cara utama. Cara pertama adalah dengan mengaktifkan sekresi hormon antidiuretik (ADH) dan memicu rasa haus. Hormon ADH dibuat di hipotalamus (kelenjar pituitari) dan berfungsi pada ginjal untuk mengatur osmolalitas serta volume urin. Saat kadar ADH meningkat volume urin yang diproduksi tubuh menurun secara signifikan akibat kerja hormon antidiuretik,

membuat urin lebih pekat dengan osmolalitas tinggi. Untuk menetralkan kondisi ini, tubuh meningkatkan volume cairan ekstraseluler dengan mentransfer cairan dari kompartemen intraseluler. Akibatnya, terjadi peningkatan volume darah yang berdampak pada kenaikan tekanan darah. Mekanisme pendukung melibatkan stimulasi korteks adrenal untuk menghasilkan aldosteron-hormon steroid krusial dalam regulasi ginjal. Aldosteron mengatur volume cairan ekstraseluler dengan mengurangi ekskresi NaCl melalui reabsorpsi garam di tubulus ginjal. Peningkatan konsentrasi NaCl ini memicu retensi cairan ekstraseluler lebih lanjut, yang memperbesar volume darah dan memperkuat efek kenaikan tekanan darah. (B. Nuraini, 2015).



**Gambar 1.** Patofisiologi Hipertensi

(B. Nuraini, 2015)

Beberapa teori yang saat ini banyak diterima untuk menjelaskan patogenesis preeklamsia meliputi teori mengenai gangguan vaskularisasi plasenta, iskemia plasenta, peran radikal bebas dan disfungsi endotel, intoleransi imunologis antara ibu dan janin, adaptasi kardiovaskular yang dipengaruhi faktor genetik, serta teori kekurangan gizi dan teori inflamasi (Prawirohardjo, 2016)

1. Teori kelanangan vaskularisasi plasenta. Pada hipertensi dalam kehamilan tidak terjadi invasi sel-sel trofoblas pada lapisan otot arteri spirals dan jaringan matriks sekitarnya. Lapisan otot spiralis menjadi tetap keras dan kaku sehingga lumen arteri spiralis tidak memungkinkan mengalami distensi dan vasodilatasi. Akibatnya, arteri spirals relatif mengalami vasokonstriksi dan terjadi kegagalan remodeling arteri spiralis, sehingga aliran darah uteroplasenta menurun, dan terjadilah hipoksia dan iskemi plasenta.
2. Teori iskemia plasenta, radikal bebas, dan disfungsi endotel. Kegagalan "remodeling arteri spiralis" mengakibatkan plasenta mengalami iskemia. Plasenta yang mengalami iksemia dan hipoksia akan menghasilkan oksidan. Salah satu oksidan penting yang dihasilkan plasenta iksemia adalah radikal hidroksil yang sangat toksis. Radikal hidroksil akan merusak membran sel, yang mengandung banyak asam lemak tidak jenuh menjadi preoksida lemak. Peroksida lemak sebagai oksidan akan beredar di seluruh tubuh dalam aliran darah dan akan merusak membran sel endotel. Kerusakan membran sel endotel mengakibatkan terganggunya fungsi endotel, bahkan rusaknya seluruh struktur sel endotel. Keadaan ini disebut disfungsi endotel.
3. Teori intoleransi imunologik antara ibu dan janin. Pada plasenta hipertensi dalam kehamilan, terjadi penurunan ekspresi HLA-G. Berkurangnya HLA-G di desidua daerah plasenta, menghambat invasi trofoblas ke dalam desidua.
4. Teori adaptasi kardiovaskular. Pada hamil normal pembuluh darah tidak peka terhadap rangsangan bahan vasopresor, sebaliknya pada hipertensi dalam kehamilan terjadi peningkatan kepekaan terhadap bahan-bahan vasopresor.

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

### **2.1.5 Diagnosis Hipertensi Pada Kehamilan**

Diagnosis hipertensi ditetapkan secara praktis ketika tekanan darah sistolik lebih dari 140 mmHg atau diastolik melebihi 90 mmHg. Metode Korotkoff fase V diterapkan untuk mengukur tekanan diastolik. Kenaikan sebesar 30 mmHg pada tekanan sistolik dan 15 mmHg pada tekanan diastolik selama masa kehamilan, meskipun tekanan darah. (Ediriweera et al., 2017).

Untuk ibu hamil, lebih baik memeriksakan tekanan darah saat posisi duduk, tidak disarankan terlentang. Tekanan darah biasanya lebih rendah saat terlentang. Untuk mendiagnosis hipertensi selama kehamilan, tekanan darah harus diukur dua kali dengan selang waktu 6 jam. Selama hamil, curah jantung meningkat sebesar 40%, terutama karena peningkatan volume stroke. Pada trimester ketiga, denyut jantung meningkat 10 kali per menit. Dalam tiga bulan kedua kehamilan, resistensi pembuluh darah di seluruh tubuh menurun. Penurunan ini berkaitan dengan penurunan tekanan darah. (Alatas, 2019).



### **2.1.6 Komplikasi Hipertensi Pada Kehamilan**

Hipertensi yang terjadi selama hamil dapat dikelompokkan menjadi beberapa jenis, yaitu preeklamsia, eklamsia, hipertensi kronis yang muncul pada masa kehamilan, hipertensi kronis disertai preeklamsia, serta hipertensi gestasional. Tekanan darah tinggi yang muncul akibat kehamilan dapat meningkatkan risiko terjadinya persalinan prematur, IUGR (pembatasan pertumbuhan janin dalam rahim), masalah kesehatan yang serius, tingkat kematian yang tinggi, gangguan fungsi ginjal akut, kerusakan hati akut, perdarahan saat dan setelah melahirkan, kondisi HELLP (hemolisis, peningkatan enzim hati, dan trombosit yang rendah), DIC (koagulasi intravaskular diseminata), perdarahan di otak, dan kejang. (Alatas, 2019).

## **2.2 Preeklampsia**

### **2.2.1 Definisi**

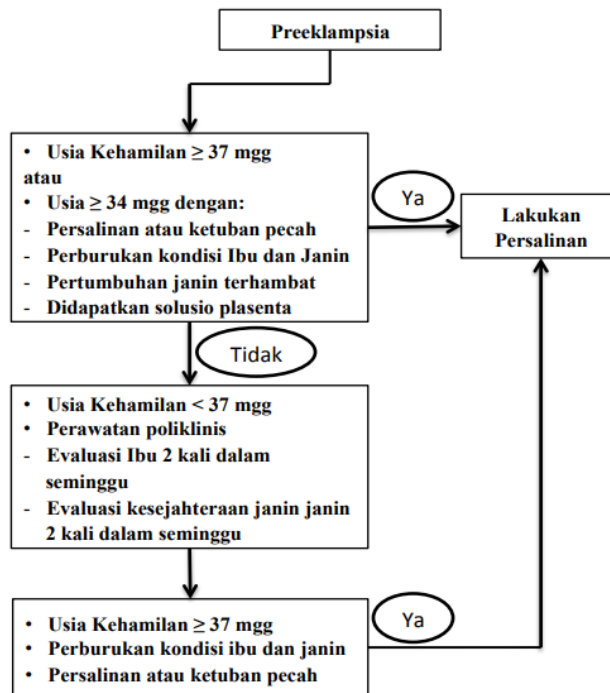
Preeklampsia adalah kondisi sistemik yang memengaruhi berbagai organ seperti ginjal, jantung, hati, dan otak. Kejadian preeklamsia sering kali berhubungan dengan persalinan yang terjadi lebih awal, lepasnya plasenta, serta kematian janin di dalam kandungan. Komplikasi yang bisa terjadi pada otak mencakup stroke iskemik, stroke perdarahan, pembengkakan otak, dan kejang. Preeklamsia juga terkait dengan sindrom ensefalopati reversibel pada bagian belakang otak (PRES) dan sindrom penyempitan pembuluh darah di otak yang bersifat sementara (RCVS). Untuk mendiagnosis preeklamsia dengan komplikasi pada otak, biasanya dilakukan pertimbangan terhadap gangguan metabolisme, paparan racun, infeksi pada sistem saraf pusat, dan penyumbatan pembuluh darah di otak. (Utami, 2019).

Preeklampsia merupakan kumpulan gejala atau sindrom yang muncul bersamaan dengan kenaikan tekanan darah yang baru terjadi pada trimester kedua kehamilan. Walaupun gejala yang muncul sering kali berhubungan dengan adanya proteinuria, gejala ini juga bisa disebabkan oleh berbagai masalah organ lainnya, seperti penglihatan yang buram, sakit kepala, nyeri di bagian atas perut, serta peningkatan cepat pada edema, yang menunjukkan adanya gangguan fungsi organ yang terkait dengan hipertensi. Untuk mendiagnosis, kriteria yang digunakan adalah adanya peningkatan tekanan darah  $\geq 140/90$  setelah minggu ke-20 pada wanita yang sebelumnya memiliki tekanan normal. Kriteria lainnya yang perlu dipenuhi adalah adanya proteinuria baru. Jika tidak ditemukan proteinuria, gejala lain dapat muncul, seperti penurunan jumlah trombosit, gangguan pada fungsi hati dan ginjal, edema paru, atau masalah pada penglihatan dan otak. (Utami, 2019).

### **2.2.2 Klasifikasi Preeklampsia**

#### **1. Preeklampsia ringan**

Timbulnya tekanan darah tinggi yang disertai dengan adanya protein dalam urin dan pembengkakan setelah usia kehamilan 20 minggu atau lebih. Ciri-ciri klinis dari preeklampsia ringan mencakup tekanan darah sistolik antara 140 mmHg dan kurang dari 160 mmHg serta tekanan darah diastolik dari 90 mmHg hingga kurang dari 110 mmHg yang diperoleh dari dua pengukuran yang dilakukan lebih dari 4 jam terpisah, ditambah dengan temuan proteinuria yang melebihi 0,3 g/liter atau 300 mg protein dalam 24 jam (secara kuantitatif) atau +2 pada tes dipstick (secara kualitatif), serta pembengkakan di area pretibial, perut, wajah, dan tangan. (Ali & Ode Sri Kamba Wuna, 2023).

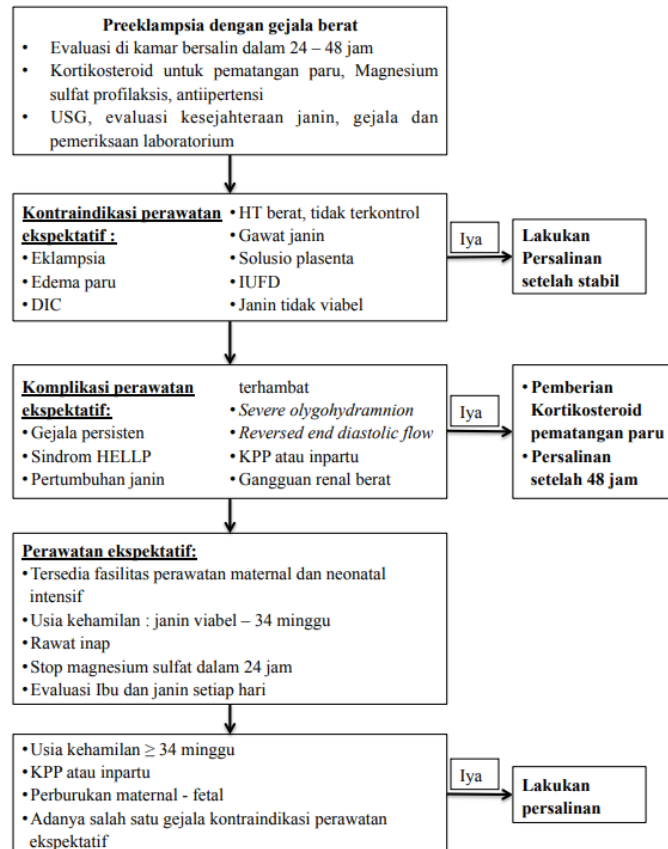


**Gambar 2.** Managemen preeklampsia tanpa gejala ringan

(Ali & Ode Sri Kamba Wuna, 2023).

## 2. Preeklampsia Berat

Timbulnya hipertensi ditandai dengan tekanan darah sistolik lebih dari 160 mmHg dan diastolik lebih dari 110 mmHg pada dua pemeriksaan yang dilakukan dengan selang waktu lebih dari 4 jam. Selain itu, terdapat proteinuria kualitatif lebih dari +3 menggunakan tes dipstick pada contoh urin yang diambil setidaknya setiap empat jam. Volume urin kurang dari 400-500 ml dalam waktu 24 jam, disertai dengan gejala seperti sakit kepala yang berkepanjangan, penglihatan kabur seperti bercak-bercak di depan mata, rasa nyeri di ulu hati, rasa mual atau muntah, kesulitan bernapas, serta perkembangan janin yang tidak optimal.(Ali & Ode Sri Kamba Wuna, 2023).



**Gambar 3.** Managemen preeklampsia tanpa gejala berat

(Ali & Ode Sri Kamba Wuna, 2023).

### 2.2.3 Penyebab Terjadinya Preeklampsia

Penyebab dari preeklampsia masih belum terungkap, namun terdapat beberapa faktor yang dapat memicu terjadinya preeklampsia, di antaranya adalah usia, jumlah kelahiran sebelumnya, usia saat hamil, tingkat pendidikan, pekerjaan, dan kondisi sosial ekonomi. (Hinelo et al., 2022a).

#### 2.2.4 Etiologi

Salah satu teori etiologi preeklampsia yang saat ini cukup banyak dianut yaitu teori iskemi plasenta, radikal bebas, dan disfungsi endotel. (Andalas M et al., 2022).

Penyebab preeklampsia masih belum sepenuhnya dipahami. Namun, terdapat beberapa faktor risiko yang terkait dengan preeklampsia pada wanita hamil, di antaranya:

1. Memiliki riwayat preeklampsia sebelumnya, atau terdapat anggota keluarga yang mengalami kondisi serupa saat hamil.
2. Preeklampsia cenderung muncul pada kehamilan pertama.
3. Wanita hamil yang berusia lebih dari 35 tahun.
4. Ibu yang memiliki berat badan berlebih.
5. Kehamilan dengan lebih dari satu janin.
6. Wanita hamil yang menderita hipertensi atau memiliki tekanan darah yang tinggi.
7. Respon imun yang tidak normal antara jaringan ibu, plasenta, dan janin. (Ali & Ode Sri Kamba Wuna, 2023).

#### 2.2.5 Patofisiologi Preeklampsia

Meskipun mekanisme patofisiologi preeklampsia masih belum sepenuhnya dipahami, terdapat dua faktor utama yang dicurigai menjadi penyebabnya: faktor plasenta (aliran darah yang buruk ke plasenta berperan dalam gejala klinis preeklampsia) dan faktor ibu seperti usia yang lebih tua, tekanan darah tinggi, masalah ginjal, diabetes mellitus, kelebihan berat badan, dan kehamilan kembar. Namun, timbulnya dan perkembangan preeklampsia tetap sulit untuk diprediksi. (Hinel et al., 2022b).

Salah satu teori yang sering digunakan untuk menjelaskan mekanisme patofisiologi preeklamsia adalah teori peradangan. Selama kehamilan yang normal, terjadi respons peradangan tingkat rendah. Proses ini bukanlah suatu penyakit, melainkan kondisi fisiologis. Preeklamsia muncul ketika respons peradangan meningkat hingga mencapai kondisi di mana sistem organ ibu tidak dapat berfungsi dengan baik. Respons peradangan yang sangat tinggi ini merupakan gabungan antara respons peradangan selama kehamilan yang normal dan gangguan aliran darah ibu akibat disfungsi sel endotel, yang juga memicu respons peradangan tersebut. Sebaliknya, respons peradangan yang terjadi dapat memicu aktivasi leukosit dalam aliran darah, yang menyebabkan kerusakan lebih lanjut pada lapisan endotel. (Veri et al., 2024).

#### **2.2.6 Komplikasi Preeklampsia**

Eklampsia adalah kejang yang dialami oleh wanita hamil dengan gejala-gejala preeklampsia. Preeklampsia sendiri adalah kumpulan gejala yang mencakup tekanan darah tinggi ( $\geq 140/90$  mmHg) dan adanya protein dalam urine yang terjadi setelah kehamilan memasuki usia lebih dari 20 minggu. Terdapat tiga kategori eklampsia, yakni eklampsia antepartum, eklampsia intrapartum, dan eklampsia postpartum. Eklampsia umumnya muncul pada trimester ketiga dan cenderung memburuk saat proses persalinan dimulai. Sekitar 60-75% kasus eklampsia terjadi sebelum persalinan, sedangkan sekitar 40-50% terjadi selama persalinan dan dalam 48 jam setelah melahirkan. Risiko mengalami kejang bisa berlangsung hingga enam minggu pasca melahirkan, kondisi ini sering dikenal sebagai eklampsia onset lambat. (Andalas M et al., 2022).

## 2.3 Proteinuria

### 2.3.1 Pengertian Proteinuria

Pada urine yang normal tidak mengandung protein. Kadar protein positif dalam urine disebabkan oleh adanya gangguan fungsi ginjal dalam penyaringan, yaitu peran glomerulus, misalnya pada infeksi glomerulus (glomerulonefritis), penyakit ginjal akibat diabetes, penyakit ginjal autoimun, dan lain-lain.. (Eliyani, 2022).

Proteinuria adalah kondisi abnormal yang ditandai dengan meningkatnya kadar protein dalam urine. Proteinuria menjadi salah satu tanda utama preeklampsia. Tekanan darah yang tinggi pada glomerulus dapat mengganggu proses filtrasi selektif di ginjal.

Proteinuria terjadi karena menurunnya kapasitas tubulus ginjal dalam menyalurkan kembali protein yang sudah disaring, sehingga jumlah protein yang disaring oleh glomerulus meningkat. Akibatnya, tubulus tidak dapat menyalurkan kembali semua protein tersebut, membuat protein tetap ada di dalam lumen tubulus dan dikeluarkan melalui urin. (Mutiara Rezky *et al.*, 2020).

Proteinuria adalah salah satu indikator yang digunakan untuk mendiagnosis preeklampsia dan eklampsia. Proteinuria merupakan kondisi di mana terdapat protein dalam urin melebihi 150 mg dalam waktu 24 jam. Proteinuria bisa muncul dalam keadaan fisiologis dengan jumlah kurang dari 200 mg per hari dan biasanya bersifat sementara, misalnya pada saat demam tinggi, gagal jantung, aktivitas fisik yang berat, saat pasien mendapatkan transfusi darah, atau saat pasien merasa kedinginan. Proteinuria patologis ditandai dengan keberadaan protein dalam urin yang lebih dari 200 mg per hari dalam beberapa pemeriksaan pada waktu yang berbeda. (Eliyani, 2022).

Proteinuria dibagi menjadi 3 kelompok berdasarkan konsentrasi protein dalam urine yaitu proteinuria hebat (ekskresi  $>4$  g/hari), proteinuria moderat atau sedang (ekskresi  $0,5 - 4$  g/hari), dan proteinuria ringan (ekskresi  $<0,5$  g/hari). Pada tipe proteinuria moderat atau sedang ditemukan pada ibu hamil yang mengalami preeklampsia. (Mutiara Rezky *et al.*, 2020).

Proteinuria terjadi akibat turunya kemampuan tubulus ginjal untuk menjadwalkan kembali protein yang telah disaring. Hal ini mengakibatkan peningkatan jumlah protein yang disaring oleh glomerulus, karena tubulus tidak mampu menyerap seluruh protein, sehingga protein tetap ada dalam cairan lumen tubulus dan dikeluarkan melalui urin. (Mutiara Rezky *et al.*, 2020).

### 2.3.2 Patofisiologi Proteinuria

Ginjal adalah organ yang berperan dalam pemeliharaan keseimbangan tubuh. Bagian fungsional utama dari ginjal adalah nefron, yang terdiri dari glomerulus dan tubulus. Glomerulus adalah jaringan pembuluh darah kecil, yaitu arteriol aferen dan arteriol eferen, yang dikelilingi oleh kapsul bowman.

Menurut (Cravedi & Remuzzi, 2013) terdapat 3 mekanisme terjadinya proteinuria diantaranya:

a. Kerusakan pada glomerular filtration barrier

Glomerulus memiliki tiga lapisan penyaring yang berfungsi menahan protein agar tidak lolos ke urin. Jika salah satu atau lebih lapisan ini rusak, protein dapat dengan mudah melewati saringan.

b. Peningkatan tekanan intraglomerular

Peningkatan tekanan darah dalam glomerulus dapat memaksa protein melewati saringan.



c. Penurunan jumlah protein yang direabsorpsi

Tubulus proksimal, bagian selanjutnya dari nefron (unit fungsional ginjal), biasanya akan menyerap kembali sebagian besar protein yang lolos dari glomerulus. Jika kemampuan reabsorpsi ini berkurang, maka jumlah protein dalam urin akan meningkat.

### 2.3.3 Kriteria Proteinuria

Proteinuria diartikan sebagai pengeluaran protein dalam urine, dengan kriteria protein urin pada pascapreeklampsia menurut American College of Obstetricians and Gynecologists yaitu  $\geq 300$  mg dalam waktu 24 jam atau hasil pemeriksaan dipstick menunjukkan  $\geq 1+$ , atau jika tidak ada proteinuria yang terdeteksi (Chauhan *et al.*, 2020).

**Tabel 2.3.3.1** Nilai Konsentrasi Protein Urin Dipstick

(Chandra *et al.*, 2020)

Protein Urin Dipstick	Konsentrasi Protein Urin
Negatif Trace	15-30 mg/dL
+1	30-100 mg/dL
+2	100-300 mg/dL
+3	300-1000mg/dL
+4	$\geq 1000$ mg/dL

### 2.3.4 Klasifikasi Proteinuria

Menurut (Jumaydha *et al.*, 2016) proteinuria di klasifikasikan menjadi proteinuria glomerular, tubular, overflow dan terisolasi (ortostatik dan transien).

a. Proteinuria Glomerular

Proteinuria glomerulus dapat terjadi akibat tingginya permeabilitas terhadap protein plasma pada penghalang filtrasi albumin, yang menyumbang sekitar 60-90% protein dalam urin.

Penurunan jumlah nefron yang berfungsi menyebabkan protein lebih mudah berdifusi melalui glomerulus.

b. Proteinuria tubulus

Jika seseorang mengalami kerusakan pada tubulus utama, ini akan menimbulkan gejala klinis proteinuria. Kondisi ini umum terjadi pada penyakit tubulointerstitial, kekurangan kalium berkepanjangan, dan gagal ginjal akut. Hal ini mengakibatkan penurunan kemampuan reabsorpsi di tubulus proksimal. Pada pasien leukemia, ekskresi lisozim mengalami peningkatan yang paling signifikan karena ada produksi protein yang tinggi.

c. Proteinuria karena produksi berlebih

Dengan bertambahnya produksi protein dengan berat molekul rendah, jumlah protein yang disaring melebihi kemampuan reabsorpsi tubulus, yang menimbulkan proteinuria. Situasi ini menyebabkan peningkatan produksi imunoglobulin rantai pendek yang dapat ditemukan dalam urin.

### **2.3.5 Faktor Penyebab Proteinuria**

a. Kerusakan Ginjal

Protein di dalam urin merupakan akibat dari kerusakan pada ginjal. Saat ginjal bekerja dengan baik, organ ini menyaring zat-zat sisa dari darah namun tetap menjaga komponen penting seperti albumin. Albumin adalah sejenis protein yang berfungsi untuk mencegah cairan keluar dari darah ke jaringan lainnya. Protein plasma merupakan bagian penting dari setiap makhluk hidup. Fungsi ginjal sangat krusial dalam menjaga keberadaan protein plasma, karena tubulus ginjal menyerap kembali protein melalui penghalang filtrasi glomerulus. (Mus et al., 2022).

b. Stress

Stres juga dapat memicu hipertensi. Hal ini dikarenakan kreatinin yang merupakan pengatur kadar protein dalam urin tidak stabil sehingga menyebabkan fungsi ginjal kesulitan menetralkan protein dalam urin. Stres dapat dihindari dengan membicarakan masalah tersebut kepada teman atau orang terdekat. (Mus et al., 2022).

c. Hipertensi

Hipertensi pada kehamilan merupakan kondisi yang umum terjadi pada ibu hamil. Kelainan berupa tekanan darah tinggi sering kali terdeteksi saat pemeriksaan fisik. Nilai tekanan darah sistolik dan diastolik di atas 140/90 mmHg diukur minimal dua kali dengan jarak waktu 4 jam. (PUTU ARYA SURYANDITHA et al., 2022).

d. Preeklampsia

Sebuah keadaan yang dapat berpengaruh pada wanita hamil, termasuk hipertensi yang abnormal tinggi, dan merupakan salah satu faktor yang dapat menyebabkan adanya protein dalam urine. (Arfani, 2022).

## 2.4 Antihipertensi Untuk Kehamilan

Dalam pengobatan tekanan darah tinggi, obat antihipertensi yang diminum biasanya menjadi pilihan utama dan kedua. Golongan obat antihipertensi yang termasuk dalam lini pertama adalah diuretik thiazide atau sejenisnya, inhibitor ACE, ARB, dan CCB, baik yang dihidropiridin maupun yang non-dihidropiridin. Sementara itu, untuk lini kedua, obat-obatan yang digunakan mencakup diuretik loop, diuretik yang mempertahankan kalium, antagonis aldosteron, beta-blocker yang selektif terhadap jantung, beta-blocker yang selektif dan vasodilator, beta-blocker yang tidak selektif terhadap jantung, beta-blocker dengan sifat simpatomimetik intrisik, kombinasi alfa dan beta-

blocker, inhibitor renin yang langsung, alpha-1 blocker, agonis alfa-1 yang bekerja di pusat, serta obat-obatan lain yang memiliki efek sentral dan vasodilator yang bekerja secara langsung. (Alatas, 2019)

Labetalol adalah obat antihipertensi yang paling umum digunakan untuk mengobati hipertensi selama kehamilan. Obat antihipertensi lainnya meliputi metildopa, acebutolol, atenolol, labetalol, metoprolol, oxprenolol, pindolol, propranolol, bendroflumethiazide, klorotiazid, hidroklorotiazid, ketanserin, hidralazin, isradipin, nikardipin, nifedipin, verapamil, klonidin, dan asam klorida. (Astuti & Claudia, 2024)

Obat antihipertensi yang direkomendasikan WHO dalam terapi Farmakologi preeklampsia adalah:

a. Calcium Chanel Blocker (CCB)

CCB menurunkan tekanan darah dengan mencegah kalsium memasuki sel-sel jaringan dan arteri. Kalsium menyebabkan jantung dan arteri berkontraksi lebih kuat. Dengan memblokir kalsium, penghambatan saluran kalsium memungkinkan pembuluh darah rileks dan terbuka. (World Health Organization, 2020).

1) Nifedipin

Nifedipin adalah salah satu obat calcium channel blocker yang sering digunakan sejak dekade terakhir. Berdasarkan RCT, nifedipine yang diambil melalui mulut dapat menurunkan tekanan darah dengan lebih cepat dibandingkan dengan labetalol yang diberikan secara intravena, yaitu sekitar satu jam setelah dosis pertama diberikan. Selain itu, nifedipine berfungsi sebagai dilator pembuluh darah arteriolar ginjal yang bersifat selektif, memiliki efek natriuretik, serta meningkatkan jumlah urin yang dihasilkan. Jika dibandingkan dengan labetalol yang

tidak mempengaruhi indeks jantung, nifedipine meningkatkan indeks jantung yang dapat bermanfaat dalam kondisi preeklamsia yang parah. Dosis yang direkomendasikan adalah 10 mg kapsul yang diminum, yang dapat diulang setiap 15 hingga 30 menit, dengan batas maksimum 30 mg. Penggunaan berlebihan dari penghambat saluran kalsium telah dilaporkan dapat menyebabkan hipoksia dan asidosis pada janin. Hal ini terjadi karena adanya hipotensi relatif setelah pemberian penghambat saluran kalsium. (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Diagnosis dan Tatalaksana Preeklamsia, 2020).

a. *Beta Blocker ( $\beta$  blocker)*

Beta-blocker merupakan kategori obat yang berfungsi dengan menghalangi berbagai reseptor adrenergik di sejumlah organ, seperti jantung, pembuluh darah tepi, bronkus, pankreas, dan hati. Penggunaan beta-blocker telah berlangsung selama bertahun-tahun. (World Health Organization, 2020).

Efek samping yang bisa dirasakan oleh orang yang menggunakan beta blocker antara lain merasakan lelah, pusing (hal ini bisa menjadi tanda bahwa detak jantung yang lambat), jari tangan atau kaki dingin (beta blocker dapat mempengaruhi suplai darah ke tangan dan kaki), kesulitan tidur atau mimpi buruk (World Health Organization, 2020).

1) *Atenolol*

Atenolol merupakan beta-blocker yang fokus pada jantung (berfungsi pada reseptor P1 dan P2). Atenolol bisa mengganggu perkembangan janin, terutama jika digunakan untuk waktu yang lama selama kehamilan atau jika diberikan pada trimester pertama, yang membuat penggunaannya hanya diperbolehkan dalam keadaan di mana obat

antihipertensi lain tidak berhasil. (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Diagnosis dan Tatalaksana Preeklamsia, 2020).

Atenolol dapat menembus plasenta dan masuk ke dalam sirkulasi darah janin. Sebuah penelitian kasus-kontrol telah mencatat adanya kelainan bawaan yang berkaitan dengan pemakaian beta-blocker (atenolol) selama masa kehamilan. Pemakaian atenolol sejak trimester pertama kehamilan dan seterusnya diasosiasikan dengan penurunan pertumbuhan janin jika dibandingkan dengan obat lainnya seperti calcium channel blocker, diuretik, atau metildopa. Atenolol sebaiknya dihindari pada trimester pertama kehamilan; penggunaan obat ini di trimester selanjutnya masih menjadi bahan pertanyaan. (World Health Organization, 2020).

Atenolol bekerja dengan menghambat efek adrenalin pada pembuluh darah dan otot jantung, yang menyebabkan relaksasi pembuluh darah dan penurunan laju detak jantung. Hal ini menghasilkan distribusi aliran darah yang lebih seimbang dan tekanan darah yang lebih rendah. Dosis atenolol yang dianjurkan adalah antara 50–100 mg sekali sehari. Dosis ini dapat disesuaikan berdasarkan reaksi pasien. Efek samping yang mungkin muncul akibat penggunaan atenolol antara lain adalah pusing, sensasi panas, sakit kepala, hiperplasia gusi, pembengkakan di bagian perifer, perubahan suasana hati, dan masalah pencernaan. (World Health Organization, 2020).

## b. Antagonis Reseptor

### 1) Metildopa

FDA telah menggolongkan metildopa kedalam kategori B, yang menunjukkan bahwa studi pada hewan tidak menunjukkan adanya risiko. Metildopa ialah obat antihipertensi yang paling sering diresepkan untuk ibu hamil yang mengalami hipertensi kronis. Metildopa memiliki rentang keamanan yang luas (sangat aman). (World Health Organization, 2020).

Menurut (World Health Organization, 2020) penggunaan metildopa dimulai pada dosis 250-500mg peroral 2 atau 3 kali sehari, dengan dosis maksimum 2 g per hari. Efek obat maksimal dicapai 4-6 jam setelah obat masuk dan menetap selama 10-12 jam sebelum diekskresikan lewat ginjal.

Metildopa yang merupakan agonis reseptor alfa yang memengaruhi sistem saraf pusat, adalah obat penurun tekanan darah yang sering diresepkan untuk wanita hamil yang mengalami hipertensi kronis. Sejak diperkenalkan pada tahun 1960, metildopa dikenal memiliki tingkat keamanan yang tinggi. Meskipun fokus utama metildopa adalah pada sistem saraf pusat, obat ini juga memberikan dampak ringan pada perifer dengan menurunkan tonus simpatis dan menurunkan tekanan darah. Namun, denyut jantung, aliran darah ginjal, dan curah jantung tetap hampir tidak terpengaruh. Beberapa efek samping yang dialami ibu meliputi rasa lelah, mulut kering, kantuk, depresi, tekanan darah rendah saat berdiri, serta kemungkinan terjadinya anemia hemolitik dan hepatitis yang disebabkan oleh

obat.(Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Diagnosis dan Tatalaksana Preeklamsia, 2020).

Penggunaan cara lain dari metildopa adalah dengan memberikan dosis intravena antara 250-500 mg setiap 6 jam, dengan batas maksimum 1 gram setiap 6 jam untuk menangani krisis hipertensi. Metildopa mampu menembus plasenta dalam jumlah tertentu dan juga dapat dikeluarkan melalui air susu ibu. (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Diagnosis dan Tatalaksana Preeklamsia, 2020).

## 2) Klonidin

Klonidin adalah obat antihipertensi yang bekerja pada agonis reseptor alfa-adrenergik dan imidazolin. Klonidin adalah obat antihipertensi yang menurunkan tekanan darah dan denyut jantung dengan cara melebarkan arteri sehingga aliran darah menuju jantung menjadi lebih lancar. (National Library of Medicine, 2023).

Dosis awal klonidin untuk perempuan yang sedang hamil adalah antara 0,05 mg hingga 0,1 mg yang diberikan secara oral dua kali sehari (pagi dan sore). Dosis tambahan sebesar 0,1 mg dapat diberikan setiap jam jika diperlukan dan jika pasien mampu mentolerirnya untuk mengatur tekanan darah. Jumlah total dosis klonidin yang dianjurkan setiap hari untuk setiap kasus hipertensi adalah maksimum 0,6 mg. (World Health Organization, 2020).

Efek samping dari klonidin termasuk rasa pusing, kelelahan, kecemasan, denyut jantung cepat, mulut kering, mata kering, penglihatan yang tidak jelas, nyeri pada otot atau sendi, mual dan muntah, sembelit, berkurangnya nafsu makan, kesulitan tidur, peningkatan frekuensi buang air kecil di malam hari, dan pembengkakan pada kaki serta tungkai.



Penghentian penggunaan klonidin secara mendadak dapat menyebabkan hipertensi yang berulang. (World Health Organization, 2020).