

**HUBUNGAN KADAR HEMOGLOBIN DENGAN
KEJADIAN PREEKLAMPSIA
Studi Observasional pada Ibu Hamil di Rumah Sakit Islam
Sultan Agung Semarang**

Skripsi
untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:
Aida Ayu Nabila
30101800006

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2021

SKRIPSI
HUBUNGAN KADAR HEMOGLOBIN DENGAN KEJADIAN PREEKLAMPSIA

Studi Observasional pada Ibu Hamil di Rumah Sakit Islam

Sultan Agung Semarang

Yang dipersiapkan dan disusun oleh

Aida Ayu Nabila

30101800006

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji

pada tanggal 5 Januari 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I



dr. Yulice Soraya Nur Intan, Sp. OG

Anggota Tim Penguji I



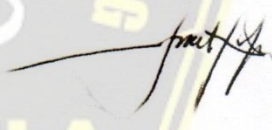
dr. Muslich Azhari, Sp. OG

Pembimbing II



Dr. dr. Hadi Sarosa, M. Kes

Anggota Tim Penguji II



Drs. Purwito Soegeng Prasetijono, M. Kes

Semarang, 10 Februari 2022

Fakultas Kedokteran

Universitas Islam Sultan Agung

Dekan,



Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp. KF

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Aida Ayu Nabila

NIM : 30101800006

Dengan ini menyatakan bahwa Skripsi yang berjudul :

**“HUBUNGAN KADAR HEMOGLOBIN DENGAN KEJADIAN
PREEKLAMPSIA (Studi Observasional pada Ibu Hamil di Rumah Sakit
Islam Sultan Agung Semarang)”**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai aturan yang berlaku.

Semarang, 25 November 2021
Yang menyatakan,



Aida Ayu Nabila

PRAKATA

Assalamu 'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Alhamdulillahirabbil 'aalaamiin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“HUBUNGAN KADAR HEMOGLOBIN DENGAN KEJADIAN PREEKLAMPSIA”**.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp. KF, S.H., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang
2. dr. Yulice Soraya Nur Intan, Sp. OG dan Dr. dr. Hadi Sarosa, M.Kes selaku dosen pembimbing I dan II yang telah meluangkan waktu dan tenaga, memberikan banyak ilmu dan membimbing dengan sepenuh hati sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
3. dr. Muslich Ashari, Sp. OG dan Drs. Purwito Soegeng Prasetyono, M.Kes selaku dosen penguji I dan II yang telah meluangkan waktu dan tenaga, memberikan banyak ilmu dan membimbing dengan sepenuh hati sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
4. Bapak Indra Susila dan Ibu Adiani Rahmawati yang selalu memberi dukungan dan doa tulus serta cinta kasih yang selalu menjadi semangat bagi penulis.

5. Almarhum Eyang Agoestono, Eyang Kartini, Eyang Juwarlan dan Eyang Mursudariyah yang selalu memberikan dukungan dan doa tulus serta perjuangannya yang selalu dikenang penulis.
6. Adik Isyad Dzaki Fitriyadi yang selalu memberi dukungan untuk penulis.
7. Sahabat seperjuangan Meutia Kunprajanti, Laytsa Rizky, Nafisa Majid, Anindita Putri, Radite Sekar dan Marsya Trilaksmi yang senantiasa memberikan dukungan satu sama lain dalam mengerjakan skripsi ini.
8. Keluarga Asisten Laboratorium Mikrobiologi angkatan 2018 yang senantiasa memberikan dukungan satu sama lain dalam mengerjakan skripsi ini.
9. Staff Bagian Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu dalam proses pengambilan data sehingga skripsi ini dapat selesai dengan lancar.
10. Semua pihak yang telah membantu dan mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.

Sebagai akhir kata dari penulis, mudah-mudahan skripsi ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh

Semarang, 2 November 2021
Penulis



Aida Ayu Nabila

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
SURAT PERNYATAAN.....	iii
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tujuan Umum.....	3
1.3.2. Tujuan Khusus.....	3
1.4. Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	4
1.4.2. Manfaat Praktis.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Preeklamsia.....	5
2.1.1. Definisi Preeklamsia	5
2.1.2. Epidemiologi Preeklamsia	5
2.1.3. Etiologi Preeklamsia	6
2.1.4. Faktor Resiko Preeklamsia.....	8
2.1.5. Patofisiologi	11
2.2. Kadar Hemoglobin.....	16
2.2.1. Faktor Yang Mempengaruhi Kadar Hemoglobin	17
2.3. Hubungan Kadar Hemoglobin dengan Preeklamsia	18

2.4.	Kerangka Teori	20
2.5.	Kerangka Konsep.....	20
2.6.	Hipotesis	20
BAB III METODE PENELITIAN.....		21
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian	21
3.2.	Variabel Penelitian dan definisi operasional.....	21
3.2.1.	Variabel Penelitian	21
3.2.2.	Definisi Operasional.....	21
3.3.	Populasi dan Sampel Penelitian	22
3.3.1.	Populasi	22
3.3.2.	Sampel.....	23
3.3.3.	Besar Sampel.....	23
3.3.4.	Teknik <i>Sampling</i>	24
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian	24
3.5.	Cara Penelitian	25
3.5.1.	Persiapan Penelitian	25
3.5.2.	Perizinan Penelitian.....	25
3.5.3.	Pelaksanaan Penelitian	25
3.6.	Tempat dan Waktu Penelitian.....	26
3.6.1.	Tempat Penelitian.....	26
3.6.2.	Waktu Penelitian	26
3.7.	Analisis Hasil	26
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN		27
4.1.	Hasil Penelitian	27
4.1.1.	Analisis Univariat.....	29
4.1.2.	Analisis Bivariat.....	29
4.2.	Pembahasan.....	30
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		36
5.1.	Kesimpulan	36
5.2.	Saran	36

DAFTAR PUSTAKA	37
LAMPIRAN	42



DAFTAR SINGKATAN

AKI	: Angka Kematian Ibu
BB	: Berat Badan
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
DINKES	: Dinas Kesehatan
ETC	: <i>Electron Transport Chain</i>
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
IL-6	: Interleukin 6
IUGR	: <i>Intra Uterine Growth Retardation</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
p1GF	: <i>Placental Growth Factor</i>
PUFA	: <i>Polyunsaturated Fatty Acids</i>
Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RSI	: Rumah Sakit Islam
SDGs	: <i>Sustainable Development Goals</i>
sFlt1	: <i>Soluble Fms Like Tyrosine Kinase 1</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Kerangka Teori.....	20
Gambar 2.2. Kerangka Konsep	20



DAFTAR TABEL

Tabel 3.1.	Interpretasi Koefisien korelasi (<i>Contingency coefficient</i>)26
Tabel 4.1.	Distribusi Nilai Sebaran Berdasarkan Karakteristik Umur, Kadar Hb, Berat Badan dan Gravida Ibu Hamil di RSI Sultan Agung Semarang Periode Januari 2017 hingga Agustus 202127
Tabel 4.2.	Distribusi Frekuensi Kadar Hemoglobin Kelompok Kasus dan Kelompok Kontrol pada Ibu Hamil di RSI Sultan Agung Semarang Periode Januari 2017 Hingga Agustus 2021.....29
Tabel 4.3.	Analisis Bivariat Kadar Hemoglobin dengan Kejadian Preeklamsia pada Ibu Hamil di RSI Sultan Agung Semarang Periode Januari 2017 Hingga Agustus 202130



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Surat Keterangan Selesai Penelitian	42
Lampiran 2.	<i>Ethical Clearance</i>	43
Lampiran 3.	Surat Izin Penelitian	44
Lampiran 4.	Data Preeklamsia, Usia, BB, Anemia, Usia Kehamilan dan Gravida Ibu Hamil di RSI Sultan Agung Semarang Periode Januari 2017 hingga Agustus 2021.....	45
Lampiran 5.	Hasil Pengolahan Data Menggunakan SPSS.....	46
Lampiran 6.	Surat Pengantar Ujian Skripsi.....	54



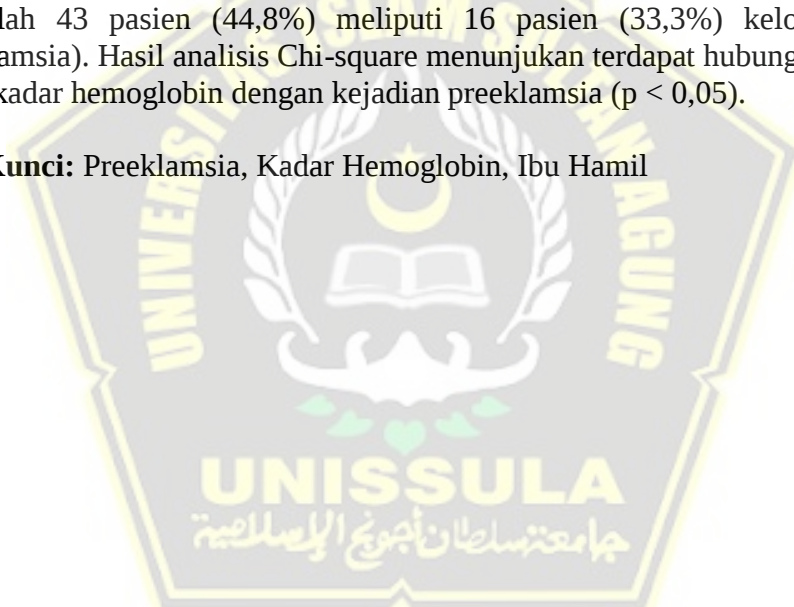
INTISARI

Salah satu penyebab kematian ibu hamil yakni preeklamsia. Preeklamsia merupakan hipertensi pada kehamilan diatas 20 minggu disertai proteinuria atau disertai gangguan sistem organ lain. Penyebab preeklamsia masih belum jelas hingga saat ini. Hemoglobin adalah salah satu faktor yang berhubungan dengan preeklamsia. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan kadar hemoglobin dengan kejadian preeklamsia di RSI Sultan Agung Semarang.

Penelitian ini dengan metode observasional analitik rancangan *case-control*. Jumlah sampel 96 pasien dari 2180 populasi yang terbagi atas 48 pasien preeklamsia (kasus) dan 48 pasien tidak preeklamsia (kontrol). Sampel didapatkan dari bagian Rekam Medis RSI Sultan Agung Semarang pada periode bulan Januari 2017 sampai dengan bulan Agustus 2021. Teknik pengambilan sampel dengan *consecutive sampling*. Data penelitian diuji dengan uji Chi-square.

Jumlah pasien dengan kadar hemoglobin < 11 gr/dL lebih banyak yakni berjumlah 53 pasien (55,2%) meliputi 32 pasien (66,7%) kelompok kasus (preeklamsia) dibanding pasien dengan kadar hemoglobin ≥ 11 gr/dL yakni berjumlah 43 pasien (44,8%) meliputi 16 pasien (33,3%) kelompok kasus (preeklamsia). Hasil analisis Chi-square menunjukan terdapat hubungan bermakna antara kadar hemoglobin dengan kejadian preeklamsia ($p < 0,05$).

Kata Kunci: Preeklamsia, Kadar Hemoglobin, Ibu Hamil



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Preeklamsia merupakan hipertensi pada kehamilan diatas 20 minggu disertai proteinuria atau disertai gangguan sistem organ lain (POGI, 2016). Preeklamsia meningkatkan resiko terjadinya solutio plasenta, kelahiran prematur, retriksi pertumbuhan janin intrauterus (IUGR) hingga kematian perinatal (Armaly *et al.*, 2018). Disfungsi endotel berhubungan dengan konsentrasi hemoglobin (Helina *et al.*, 2016). Terdapat hubungan signifikan antara anemia dengan preeklamsia (Ali *et al.*, 2011). Anemia berat meningkatkan resiko preeklamsia sebesar 3,6 kali dibanding tanpa anemia (Ali *et al.*, 2011). Sekitar 17 dari 97 wanita dengan anemia berat rentan mengalami preeklamsia dan eklamsia (Rohilla *et al.*, 2011). Penelitian mengenai anemia dengan preeklamsia belum banyak dilakukan di Indonesia. Penelitian tentang anemia dengan kejadian preeklamsia belum pernah dilakukan di RSI Sultan Agung Semarang.

Insidensi preeklamsia di Amerika Serikat, Kanada, dan Eropa Barat berkisar 2-5% dan di negara berkembang berkisar 4-18% dari semua kehamilan (Warouw *et al.*, 2016). Insidensi preeklamsia di Indonesia berkisar 3-10% (Warouw *et al.*, 2016). Insidensi preeklamsia di RSI Sultan Agung Semarang periode 2017-2021 yakni sekitar 1267 pasien yang telah didiagnosis oleh dokter spesialis obsgyn. Preeklamsia merupakan penyebab utama kematian ibu hamil yakni sekitar 29,6% disusul oleh perdarahan

24,5% , penyebab lain-lain 27,6%, infeksi 6% dan gangguan metabolik sekitar 0,5% (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, 2019).

Hemoglobin berhubungan dengan preeklamsia (Wagnew *et al.*, 2020). Hemoglobin adalah parameter yang dipakai untuk menentukan prevalensi anemia. Anemia adalah kondisi kurangnya kadar hemoglobin dibawah normal yakni <11 g/dl (WHO, 2011). Insidensi anemia ibu hamil di Indonesia yakni 48,9 % (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2019). Anemia berpengaruh terhadap pertumbuhan dan perkembangan bayi, penurunan fungsi imunitas, penurunan perkembangan psikomotor, kelahiran prematur hingga kematian bayi (Wahtini, 2019). Ibu hamil dengan anemia berisiko mengalami perdarahan saat bersalin yang berakibat pada kematian (Tanziha *et al.*, 2016).

Anemia meningkatkan resiko terjadinya preeklamsia (Wagnew *et al.*, 2020). Adanya penurunan hemoglobin mengakibatkan penurunan kemampuan darah untuk mengangkut oksigen sehingga terjadi hipoksia plasenta (Correa *et al.*, 2016). Penelitian Maio *et al* (2011) juga menyebutkan bahwa hemoglobin berperan dalam disfungsi endotel yakni pada *endothelium-dependent vasodilatation* (Maio *et al.*, 2011). Gangguan vasodilatasi pada *endothelium-dependent* mempengaruhi kondisi hipertensi (Helina *et al.*, 2016).

Terdapat hubungan kadar hemoglobin dengan kadar Nitric Oxide dengan korelasi positif (Helina *et al.*, 2016). Hemoglobin berperan sebagai *buffer* untuk mengatur kesediaan NO (Helina *et al.*, 2016). *Nitric Oxide*

berperan mengatur ketahanan vaskular pada saat kehamilan. Adanya penurunan hemoglobin mengakibatkan penurunan *Nitric Oxide* yang menyebabkan terjadinya disfungsi endotel (Helina *et al.*, 2016).

Berdasarkan latar belakang tersebut penulis ingin meneliti hubungan Kadar Hemoglobin dengan Kejadian Preeklamsia di RSI Sultan Agung Semarang dikarenakan fasilitas untuk perawatan ibu hamil di RSI Sultan Agung Semarang sudah sangat memadai dan RSI Sultan Agung Semarang merupakan rumah sakit rujukan lini ke 2.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan kadar Hemoglobin dengan kejadian Preeklamsia di RSI Sultan Agung Semarang?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar hemoglobin dengan kejadian preeklamsia di RSI Sultan Agung Semarang.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Menghitung kejadian preeklamsia di RSI Sultan Agung Semarang.

1.3.2.2. Menghitung kejadian ibu hamil dengan anemia di RSI Sultan Agung Semarang.

1.3.2.3. Menganalisis hubungan kadar hemoglobin dengan kejadian preeklamsia.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai referensi pemikiran data dalam bidang kedokteran mengenai hubungan antara kadar hemoglobin dengan kejadian preeklamsia.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan bermanfaat dalam usulan pemeriksaan penunjang pada ibu hamil untuk memonitoring kondisi ibu hamil.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Preeklamsia

2.1.1. Definisi Preeklamsia

Preeklamsia merupakan hipertensi pada kehamilan diatas 20 minggu disertai proteinuria atau disertai gangguan sistem organ lain (POGI, 2016). Preeklamsia ringan ditandai tekanan darah sistolik $\geq$ 140 mmHg atau diastolik 90 mmHg disertai proteinuria $\geq$ 300 mg/L atau lebih dari +1 pada dipstick. Preeklamsia berat ditandai tekanan darah sistolik $\geq$ 160 mmHg atau diastolik 110 mmHg disertai salah satu kondisi gangguan sistem organ lain seperti trombositopeni (trombosit <100.000 / mikroliter), gangguan ginjal (kreatinin serum $>1,1$ mg/dL), gangguan liver (peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal) atau edema paru (POGI, 2016).

Dampak negatif preeklamsia terhadap ibu dan janin yakni meningkatkan resiko terjadinya solutio plasenta, kelahiran prematur, retriksi pertumbuhan janin intrauterus (IUGR), *cerebral palsy* bahkan hingga kematian perinatal (Kartawidjaja, 2020).

2.1.2. Epidemiologi Preeklamsia

Insidensi preeklamsia di Amerika Serikat, Kanada, dan Eropa Barat berkisar 2-5% dan di negara berkembang berkisar 4-18% (Warouw *et al.*, 2016). Insidensi preeklamsia di Indonesia berkisar

3-10% (Warouw *et al.*, 2016). Insidensi preeklamsia di RSI Sultan Agung Semarang periode 2017-2021 yakni sekitar 1.267 pasien yang telah didiagnosis oleh dokter spesialis obsgyn. WHO menyebutkan bahwa sekitar 80% kematian ibu disebabkan oleh penyebab obstetri langsung seperti perdarahan hebat, preeklamsia/eklamsia, infeksi dan aborsi (WHO, 2017). Preeklamsia merupakan penyebab utama terbesar kematian ibu hamil yakni sekitar 29,6% (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, 2019).

2.1.3. Etiologi Preeklamsia

Etiologi preeklamsia belum diketahui pasti. Tiga penyebab yang diduga yakni maladaptasi imunologi, genetik predisposisi dan defek vaskular.

2.1.3.1. Maladaptasi Imunologi

Sel imun seperti makrofag, *uterine natural killer cells* (NK cells), *dendritic cells* (DCs) dan *Tregulatory cells* (Tregs) berperan penting dalam proses invasi sel trofoblas selama plasentasi. Terdapat ketidakseimbangan makrofag, *uterine natural killer cells* (NK cells), *dendritic cells* (DCs) dan *Tregulatory cells* (Tregs) sehingga terjadi kegagalan respon imun maternal yang mengakibatkan gangguan proses invasi trofoblas dan gangguan aliran plasenta (LaMarca *et al.*, 2016).

2.1.3.2. Genetik Predisposisi

Genetik ibu dan genetik janin mempengaruhi terjadinya preeklamsia. Single Nucleotide Polymorphism (SNP) merupakan satuan variasi genetik pasangan basa tunggal dalam rangkaian DNA. Single Nucleotide Polymorphism (SNP) terletak pada *placental enhancer regions* dekat FLT1 sehingga dapat mempengaruhi ekspresi FLT1 pada transkripsi gen (Gray *et al.*, 2019). FLT1 diekspresikan pada trofoblas janin sebagai sFlt-1 yang dilepaskan ke sirkulasi ibu selama kehamilan. Pelepasan sFlt-1 yang berlebih akan menyebabkan disfungsi endotel (McGinnis *et al.*, 2017).

2.1.3.3. Faktor Media Vaskular

Pada wanita dengan preeklamsia terjadi kegagalan proses invasi sel sitotrofoblas kedalam arteri spiralis yang berkontribusi meningkatkan stress oksidatif. Pada plasentasi normal, sel sitotrofoblas membentuk *extravillous trophoblast* (EVT) yang bermigrasi kedalam desidua dan menginvasi myometrium. Pada preeklamsia, invasi sel trofoblas terbatas pada bagian desidua proksimal yang menyebabkan ketidaksempurnaan remodelling arteri spiralis yang mengakibatkan vasokonstriksi pada lumen arteri

spiralis, penurunan perfusi uteroplacenta yang berakibat pada gangguan aliran plasenta (Correa *et al.*, 2016).

Gangguan aliran plasenta ini mengakibatkan hipoksia plasenta sehingga berefek pada peningkatan radikal bebas dan stress oksidatif yang mengakibatkan terjadinya ketidakseimbangan *reactive oxygen species* (ROS) yang berakibat pada disfungsi endotel yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas vaskular (Rana *et al.*, 2019). Adanya disfungsi endotel berkaitan dengan konsentrasi hemoglobin (Helina *et al.*, 2016).

2.1.4. Faktor Resiko Preeklamsia

2.1.4.1. Usia

Terdapat hubungan usia dengan preeklamsia. Ibu hamil dengan usia < 20 th dan >35 th memiliki resiko mengalami preeklamsia sebesar 9,444 kali lebih tinggi dibanding ibu hamil dengan rentang usia 20-35 th (Marniarti *et al.*, 2016). Usia reproduktif yang aman untuk kehamilan dan persalinan adalah 20-35 th. Usia < 20 th dan > 35 th merupakan usia yang beresiko mengalami preeklamsia dikarenakan keadaan alat reproduksi remaja belum sempurna terkait dengan ukuran uterus yang belum normal untuk menerima kehamilan pada usia < 20 th dan dikarenakan terjadi proses degeneratif yang mempengaruhi

pembuluh darah perifer akibat perubahan fungsional dan struktural pada usia > 35 th (Tendean dan Wagey, 2021).

2.1.4.2. Gravida

Status gravida berhubungan dengan preeklamsia. Ibu hamil primigravida memiliki berisiko mengalami preeklamsia 11,267 kali lebih tinggi dibanding multigravida (Fajarsari dan Prabandari, 2016). Rasio sFlt1 / P1GF pada primigravida lebih tinggi 50% dibanding multigravida (Bdolah *et al.*, 2014). SFlt-1 berperan dalam proses apoptosis pada trofoblas sehingga adanya peningkatan sFlt1 berakibat pada peningkatan radikal bebas dan stress oksidatif (Jiang *et al.*, 2015). Peningkatan stress oksidatif memicu terjadinya disfungsi endotel (Rana *et al.*, 2019).

2.1.4.3. Obesitas

Resiko mengalami preeklamsia 6,102 lebih tinggi pada IMT >29 dibanding IMT <29 (Fajarsari dan Prabandari, 2016). Peningkatan berat badan secara berlebihan pada ibu hamil akan berakibat pada peningkatan *C-Reactive Protein* (CRP) dan sitokin inflamasi yang berakibat pada peningkatan stress oksidatif (Roberts *et al.*, 2011).

2.1.4.4. Diabetes Mellitus

Ibu hamil dengan diabetes mellitus memiliki resiko lebih tinggi mengalami preeklamsia sebesar 3 sampai 4 kali

(Tendean dan Wagey, 2021). Kadar IL-6 pada ibu hamil dengan diabetes melitus lebih tinggi dibandingkan ibu hamil tanpa diabetes melitus (Morisset *et al.*, 2011). Peningkatan sitokin inflamasi seperti IL-6 berpengaruh terhadap terjadinya preeklamsia (Wang *et al.*, 2011).

2.1.4.5. Riwayat Hipertensi

Ibu hamil dengan riwayat hipertensi berisiko mengalami preeklamsia sebesar 13,64 kali lebih tinggi dibanding ibu hamil tanpa riwayat hipertensi sebelumnya (Das *et al.*, 2019).

2.1.4.6. Kehamilan Kembar

Resiko preeklamsia meningkat sebesar 8,49 kali pada kehamilan kembar (Das *et al.*, 2019). Resiko preeklamsia meningkat pada kehamilan kembar dikarenakan kehamilan kembar memiliki rasio sFlt1 / P1GF lebih tinggi (Droge *et al.*, 2015).

2.1.4.7. Hemoglobin

Hemoglobin berhubungan dengan preeklamsia (Wagnew *et al.*, 2020). Pada penelitian di sub-Sahara Afrika menyebutkan bahwa kadar hemoglobin berhubungan dengan preeklamsia (Wagnew *et al.*, 2020). Terdapat hubungan signifikan antara anemia dengan preeklamsia (Ali *et al.*, 2011). Anemia berat meningkatkan risiko

preeklamsia sebesar 3,6 kali dibanding tanpa anemia (Ali *et al.*, 2011). Salah satu faktor utama patogenesis preeklamsia yakni terjadinya disfungsi endotel, hal ini berkaitan dengan konsentrasi hemoglobin (Helina *et al.*, 2016).

2.1.5. Patofisiologi

2.1.5.1. Patofisiologi Preeklamsia

Penyebab preeklamsia masih belum jelas hingga saat ini. Banyak teori yang dikemukakan antara lain:

1. Teori Abnormalitas Vaskularisasi Plasenta

Pada kehamilan normal terjadi dilatasi arteri spiralis akibat adanya invasi sel sitotrofoblas kedalam arteri spiralis pada uterus. Sel sitotrofoblas menginvasi dan menggantikan lapisan endotelial dari arteri spiralis. Invasi sitotrofoblas masuk hingga ke jaringan sekitar arteri spiralis bahkan sampai kedalam miometrium sehingga sel endotelial sudah tidak berada pada endometrium atau bagian superfisial miometrium sehingga terjadi proses remodelling arteri spiralis yang menyebabkan vasodilatasi pada lumen arteri spiralis. Pada wanita dengan preeklamsia terjadi kegagalan proses invasi sel sitotrofoblas kedalam arteri spiralis. Invasi sel trofoblas hanya terbatas pada bagian desidua proksimal yang menyebabkan ketidaksempurnaan

remodelling arteri spiralis. Kegagalan dari proses remodelling arteri spiralis mengakibatkan vasokonstriksi pada lumen arteri spiralis, penurunan perfusi uteroplasenta yang berakibat pada iskemi progresif sehingga dapat menghambat kebutuhan suplai darah janin (Rana *et al.*, 2019).

2. Teori Iskemia Plasenta, Radikal Bebas dan Disfungsi Endotel

Kegagalan invasi sel sitotrofoblas mengakibatkan ketidaksempurnaan proses remodelling arteri spiralis yang berakibat terjadinya penurunan perfusi uteroplasenta sehingga suplai nutrisi pada fetus berkurang. Gangguan aliran plasenta ini mengakibatkan hipoksia plasenta sehingga berefek pada peningkatan radikal bebas dan stress oksidatif yang mengakibatkan terjadinya ketidakseimbangan antara *reactive oxygen species* (ROS) *generating enzymes* dan antioksidan. Pada wanita dengan preeklamsia terjadi peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) *generating enzymes* dan penurunan antioksidan yang meliputi *superoxide dismutase* dan *glutathione peroxide*. Adanya penurunan antioksidan yang bereaksi dengan *polyunsaturated fatty acids* (PUFA) pada membran sel dan lipoprotein pada

plasma mengakibatkan terbentuknya lipid peroksida yang berakibat pada disfungsi endotel yang mengakibatkan peningkatan permeabilitas vaskular (Rana *et al.*, 2019).

3. Teori Mekanisme Angiogenik

Pada wanita dengan preeklamsia terjadi peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) *generating enzymes* dan penurunan antioksidan yang meliputi *superoxide dismutase* dan *glutathione peroxide*. Adanya peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dan penurunan aktivitas dari *mitochondrial electron transport chain* (ETC) *enzymes cytochrome C oxidase* pada *syncytiotrophoblast* mengakibatkan peningkatan ekspresi protein antiangiogenik faktor (sFLT1) pada plasenta (Kleinrouweler *et al.*, 2012). Adanya peningkatan protein antiangiogenik faktor (sFLT1) akan menghambat aktivitas protein proangiogenic seperti VEGF yang berfungsi penting pada pemeliharaan fungsi sel endotel (Powe *et al.*, 2011).

2.1.5.2. Patofisiologi Preeklamsia terkait Hemoglobin

Mikronutrien sangat diperlukan untuk kehamilan. Kekurangan mikronutrien seperti zat besi dan folat sering terjadi selama kehamilan dikarenakan meningkatnya

kebutuhan nutrisi ibu dan janin (WHO, 2016). Zat besi merupakan komponen yang diperlukan tubuh untuk menghasilkan hemoglobin, apabila tubuh mengalami kekurangan zat besi akan berdampak pada penurunan hemoglobin (Lopez *et al.*, 2016).

Hemoglobin adalah protein yang berfungsi mengangkut O_2 ke jaringan dan mengembalikan CO_2 dan proton ke paru-paru (Kennelly dan Rodwell, 2020). Adanya penurunan hemoglobin mengakibatkan penurunan kemampuan darah untuk mengangkut O_2 sehingga terjadi hipoksia plasenta. Hipoksia plasenta mempengaruhi invasi sel trofoblas (Chen *et al.*, 2018). Hipoksia plasenta dapat mempengaruhi invasi sel trofoblas sehingga invasi sel trofoblas terbatas pada bagian desidua proksimal yang menyebabkan ketidaksempurnaan *remodelling* arteri spiralis. Ketidaksempurnaan *remodelling* arteri spiralis menyebabkan terjadinya vasokonstriksi pada lumen arteri spiralis dan berdampak pada peningkatan tekanan darah (Correa *et al.*, 2016).

Hipoksia plasenta berdampak pada peningkatan faktor angiogenik yakni FLT1 . FLT1 diekspresikan oleh trofoblas janin sebagai sFlt-1 yang dilepaskan ke sirkulasi ibu selama kehamilan. Pelepasan sFlt-1 yang berlebih akan

menyebabkan disfungsi endotel (McGinnis et al., 2017). Adanya peningkatan protein antiangiogenik faktor (sFLT1) akan menghambat aktivitas protein proangiogenic seperti VEGF yang berfungsi penting pada pemeliharaan fungsi sel endotel (Powe et al., 2011). sFlt-1 berperan dalam proses apoptosis pada trofoblas sehingga berakibat pada peningkatan radikal bebas dan stress oksidatif (Jiang et al., 2015). Peningkatan stress oksidatif memicu terjadinya disfungsi endotel (Rana et al., 2019).

Disfungsi endotel mengakibatkan perubahan struktur endotel glomerular pada ginjal, perubahan struktur vena umbilikal dan perubahan endotel plasenta-uterina yang berdampak pada gangguan permeabilitas endotel (Aouache et al., 2018). Ibu hamil dengan preeklamsia mengalami penurunan *glomerular filtration rate* (GFR) dikarenakan terdapat perubahan histopatologi pada ginjal dan perubahan struktur endotel glomerular pada ginjal yang menyebabkan peningkatan permeabilitas endotel pada sawar filtrasi glomerulus terhadap protein plasma sehingga urine tidak dapat terfiltrasi secara optimal dan berdampak pada proteinuria (Van Der Graaf et al., 2012).

Disfungsi endotel mengakibatkan perubahan struktur membran endotel sehingga menyebabkan perubahan

permeabilitas endotel. Adanya perubahan struktur membran endotel mengakibatkan peningkatan permeabilitas endotel yang berdampak pada kebocoran plasma dari lumen pembuluh darah ke ruang interstitial sehingga terjadi edema (Aouache *et al.*, 2018).

Hemoglobin janin (HbF) juga berpengaruh dalam proses patogenesis preeklamsia. Hemoglobin janin (HbF) terbentuk saat usia 10 minggu gestasi hingga saat kelahiran (Hansson *et al.*, 2015). Saat terjadinya hemolisis, eritrosit akan ruptur dan *free* HbF akan keluar ke sirkulasi maternal (Hansson *et al.*, 2015). *Free* HbF mampu mengakibatkan kerusakan endotel dikarenakan bersifat pro-inflamasi sehingga menyebabkan kerusakan barrier ibu-janin (Hansson *et al.*, 2015). *Free* HbF juga mampu mengakibatkan vasokonstriksi pada lumen arteri spiralis melalui mekanisme pengikatan ferrous HbF dengan *Nitric Oxide* (NO) yang menyebabkan penurunan jumlah NO dan berakibat pada peningkatan tekanan darah (Bellos *et al.*, 2020).

2.2. Kadar Hemoglobin

Hemoglobin berfungsi mendistribusikan oksigen ke jaringan dan mengembalikan dan proton ke paru-paru (Kennelly dan Rodwell, 2020). Hemoglobin mengandung gugus heme yang mempunyai afinitas tinggi

terhadap oksigen (Hansson et al., 2015). Banyaknya hemoglobin diukur dengan menggunakan Hemocue, dinyatakan dalam g/dL. Hemoglobin adalah parameter yang dipakai untuk menentukan prevalensi anemia. Anemia adalah kondisi kurangnya kadar hemoglobin dibawah normal yakni <11 g/dl (WHO, 2011).

Terdapat hubungan hemoglobin dengan Nitric Oxide dengan korelasi positif (Helina et al., 2016) . Hemoglobin berperan sebagai buffer untuk mengatur kesediaan NO (Helina et al., 2016) . Nitric Oxide berperan mengatur ketahanan vaskular pada saat kehamilan. Adanya penurunan hemoglobin mengakibatkan penurunan Nitric Oxide yang menyebabkan terjadinya disfungsi endotel (Helina et al., 2016) . Disfungsi endotel berkontribusi terhadap terjadinya preeklamsia (Boeldt dan Bird, 2017).

2.2.1. Faktor Yang Mempengaruhi Kadar Hemoglobin

2.2.1.1. Konsumsi Tablet Fe

Terdapat hubungan konsumsi tablet Fe dengan anemia pada ibu hamil (Millah, 2019)

2.2.1.2. Tingkat Pengetahuan Ibu Hamil

Semakin tinggi pengetahuan ibu hamil akan mempengaruhi pola konsumsi pangan dan kesadaran terhadap konsumsi tablet zat besi (Sumiyarsi *et al.*, 2018).

2.2.1.3. Paritas

Kehamilan multiparitas akan meningkatkan resiko terjadinya anemia (Sjahriani dan Faridah, 2019).

2.2.1.4. Usia Ibu

Rentang usia 20-35 th merupakan usia reproduktif yang aman untuk kehamilan dan persalinan (Tendean dan Wagey, 2021). Pada usia < 20 dan > 35 th merupakan usia yang beresiko mengalami anemia. Usia < 20 th meningkatkan resiko anemia dikarenakan perkembangan biologis alat reproduksi belum optimal untuk menerima kehamilan. Pada usia < 20 th kondisi psikis belum matang sehingga mengakibatkan kurangnya perhatian terhadap pemenuhan zat gizi salah satunya zat besi selama masa kehamilan (Sumiyarsi *et al.*, 2018).

Pada usia > 35 th meningkatkan resiko anemia dikarenakan terjadi proses degeneratif (Sumiyarsi *et al.*, 2018).

2.2.1.5. Jarak Kelahiran

Jarak kelahiran yang terlalu dekat dapat meningkatkan resiko anemia dikarenakan belum pulih dan belum optimalnya kondisi ibu serta pemenuhan zat gizi pada ibu hamil (Sjahriani dan Faridah, 2019).

2.3. Hubungan Kadar Hemoglobin dengan Preeklamsia

Hemoglobin berhubungan dengan preeklamsia (Wagnew *et al.*, 2020).

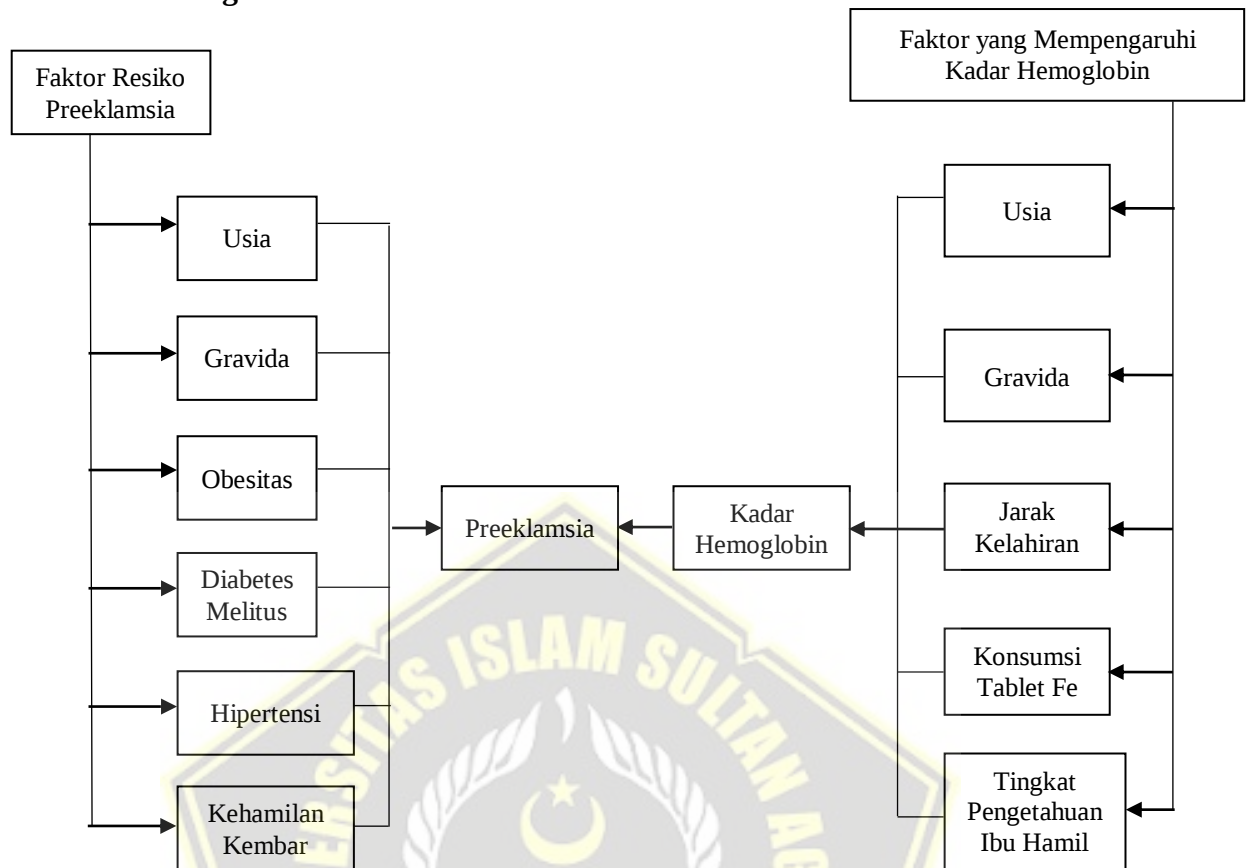
Pada penelitian di sub-Sahara Afrika menyebutkan bahwa kadar hemoglobin berhubungan dengan preeklamsia (Wagnew *et al.*, 2020).

Terdapat hubungan signifikan antara anemia dengan preeklamsia (Ali *et al.*, 2011). Anemia berat meningkatkan resiko preeklamsia sebesar 3,6 kali dibanding tanpa anemia (Ali *et al.*, 2011).

Penelitian Purwanti *et al* (2021) di RSUD Sungai Lilin Kabupaten Musi Banyuasin juga menyebutkan terdapat hubungan hemoglobin dengan preeklamsia ($p = 0,025$). Hemoglobin adalah protein yang berfungsi mengangkut O_2 ke jaringan dan mengembalikan CO_2 dan proton ke paru-paru (Kennelly dan Rodwell, 2020). Adanya penurunan hemoglobin mengakibatkan penurunan kemampuan darah untuk mengangkut oksigen sehingga terjadi hipoksia plasenta (Correa *et al.*, 2016).

Hipoksia plasenta diduga berperan dalam patofisiologi preeklamsia (Matsubara, 2017). Hipoksia plasenta mempengaruhi invasi sel trofoblas yang menyebabkan ketidaksempurnaan *remodelling* arteri spiral dan berdampak pada peningkatan sFlt-1. sFlt-1 berperan dalam proses apoptosis pada trofoblas sehingga berakibat pada peningkatan radikal bebas dan stress oksidatif (Jiang *et al.*, 2015). Pelepasan sFlt-1 yang berlebih akan menyebabkan disfungsi endotel (McGinnis *et al.*, 2017).

2.4. Kerangka Teori



Gambar 2.1. Kerangka Teori

2.5. Kerangka Konsep



Gambar 2.2. Kerangka Konsep

2.6. Hipotesis

Terdapat hubungan antara kadar hemoglobin dengan kejadian preeklamsia di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini termasuk dalam jenis penelitian observasional analitik dengan menggunakan desain *Case Control*.

3.2. Variabel Penelitian dan definisi operasional

3.2.1. Variabel Penelitian

3.2.1.1. Variabel Bebas

Kadar Hemoglobin.

3.2.1.2. Variabel Terikat

Kejadian Preeklamsia.

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Preeklamsia

Diagnosis preeklamsia ditegakkan oleh dokter spesialis obsgyn yang dilihat dari dokumen rekam medis pasien di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dengan kriteria tekanan darah ≥ 140 mmHg sistolik atau 90 mmHg diastolik pada usia kehamilan diatas 20 minggu dengan proteinuria (protein dalam urin ≥ 300 mg/L atau lebih dari +1 pada dipstick) atau disertai gangguan sistem organ lain seperti trombositopeni (trombosit <100.000 /mikroliter), gangguan ginjal (kreatinin serum $>1,1$ mg/dL),

gangguan liver (peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal) atau edema paru (POGI, 2016). Skala yang digunakan adalah skala nominal dengan kategori :

- Preeklamsia
- Tidak preeklamsia

3.2.2.2. Kadar Hemoglobin

Banyaknya hemoglobin pada eritrosit yang diukur dengan menggunakan Hemocue, dinyatakan dalam g/dL. Hemoglobin digunakan sebagai parameter untuk menentukan prevalensi anemia. Anemia adalah kondisi kurangnya kadar hemoglobin dibawah normal yakni <11 g/dL (WHO, 2011). Data kadar hemoglobin dilihat dari hasil laboratorium yang didapatkan dari dokumen rekam medis saat pasien masuk ke Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Skala yang digunakan adalah skala nominal dengan kategori :

- Anemia ($Hb < 11$ gr/dL)
- Tidak Anemia ($Hb \geq 11$ gr/dL)

3.3. Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1. Populasi

Ibu hamil usia 20-35 tahun dengan usia kehamilan diatas 20 minggu yang dirawat inap maupun rawat jalan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode 2017-2021.

3.3.2. Sampel

3.3.2.1. Kriteria Inklusi:

1. Ibu hamil dengan riwayat gravida lebih dari 1 (multigravida)
2. Ibu hamil dengan janin tunggal
3. Data dokumen rekam medis yang lengkap, meliputi :
nomor register pasien, usia pasien, usia gestasi, riwayat gravida dan terdapat hasil pemeriksaan hemoglobin.

3.3.2.2. Kriteria Eksklusi:

1. Ibu hamil yang memiliki riwayat seperti diabetes melitus dan hipertensi.
2. Status Indeks Massa Tubuh (IMT)

3.3.3. Besar Sampel

Sampel adalah objek yang diselidiki dalam penelitian dan mewakili seluruh populasi (Notoatmodjo, 2018). Penentuan besar sampel menggunakan rumus korelasi nominal-nominal (Dahlan, 2016). Jumlah sampel tersebut dapat diperoleh dengan rumus sampel sebagai berikut:

$$N1 = N2 = \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})}{0,5 \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right]^2 + 3$$

$$N1 = N2 = \left[\frac{(1,96 + 0,84)}{0,5 \ln \left(\frac{1+0,40}{1-0,40} \right)} \right]^2 + 3$$

$$N1 = N2 = 47 \text{ orang}$$

Keterangan:

N1 = Jumlah sampel minimal yang diperlukan untuk kelompok kasus

N2 = Jumlah sampel minimal yang diperlukan untuk kelompok kontrol

α = Kesalahan tipe satu (0,05 = 5%)

β = Kesalahan tipe dua (0,2 = 20%)

Z_{α} = Nilai standar alpha (1,96)

Z_{β} = Nilai standar beta (0,84)

Ln = Eksponensial atau log dari bilangan natural

r = Koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna (0,40)

Besar minimal keseluruhan sampel yang dibutuhkan adalah 94 pasien diambil dari data rekam medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode 2017-2021 terdiri atas 47 pasien preeklamsia (kasus) dan 47 pasien bukan preeklamsia (kontrol).

3.3.4. Teknik Sampling

Teknik pengambilan sampel dengan *consecutive sampling*.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

Instrumen dan bahan penelitian yang digunakan pada penelitian ini berasal dari data sekunder yaitu Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang tahun 2017-2021 dan *Ethical clearance* (EC) dari Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.5. Cara Penelitian

3.5.1. Persiapan Penelitian

Mengajukan proposal penelitian yang berisi perumusan masalah, studi pustaka, menetapkan sampel dan populasi penelitian serta rancangan penelitian

3.5.2. Perizinan Penelitian

3.5.2.1. Mengajukan ethical clearance ke Komisi Bioetika Penelitian

Kedokteran / Kesehatan FK Unissula

3.5.2.2. Perizinan ke Bagian Penelitian Rumah Sakit Islam Sultan

Agung Semarang

3.5.3. Pelaksanaan Penelitian

Melakukan pengambilan data di bagian Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Data yang digunakan yaitu data dokumen Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode tahun 2017 hingga 2021. Pengambilan data dimulai dari data kelompok kasus (preeklamsia) dan kelompok kontrol (tidak preeklamsia). Data diambil sesuai kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Data yang sudah diambil dilihat faktor risiko (anemia dan tidak anemia) berdasarkan hasil laboratorium pemeriksaan kadar hemoglobin. Pengambilan data dilakukan dengan metode Consecutive Sampling sampai jumlah data terpenuhi. Seluruh data yang telah didapatkan akan dianalisis dengan menggunakan aplikasi *IBM SPSS Statistics* versi 26.

3.6. Tempat dan Waktu Penelitian

3.6.1. Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang.

3.6.2. Waktu Penelitian

Penelitian dilaksanakan pada bulan September 2021 sampai bulan Oktober 2021.

3.7. Analisis Hasil

Analisis data yang digunakan pada penelitian ini bertujuan untuk membuktikan hipotesis dari data yang telah dikumpulkan. Seluruh data yang diperoleh dianalisis secara univariat dengan tujuan untuk mendeskripsikan karakteristik dari sampel penelitian, kemudian dilanjutkan dengan analisis bivariat untuk melihat hubungan antar variabel menggunakan uji *Chi-Square*. Hasil penelitian dinyatakan bermakna ($p < 0,05$) dan tidak dinyatakan tidak bermakna ($p > 0,05$). Tingkat keeratan hubungan antar variabel bebas dengan variabel tergantung di uji keeratan hubungan dengan *Contingency coefficient*. Pengolahan data diolah dengan menggunakan data aplikasi *IBM SPSS Statistics* versi 26. Interpretasi dari *Contingency coefficient* sebagai berikut:

Tabel 3.1. Interpretasi Koefisien korelasi (*Contingency coefficient*)

Interval Koefisien	Tingkat hubungan
0,00 – 0,199	Sangat rendah
0,20 – 0,399	Rendah
0,40 – 0,599	Sedang
0,60 – 0,799	Kuat
0,80 – 1,000	Sangat kuat

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

Jumlah sampel pada penelitian ini 96 pasien dari 2180 populasi yang terbagi atas 48 pasien preeklamsia (kasus) dan 48 pasien tidak preeklamsia (kontrol). Sampel didapatkan dari bagian Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang pada periode Januari 2017 sampai dengan Agustus 2021 yang diseleksi dengan kriteria inklusi yakni ibu hamil dengan janin tunggal berusia 20-35 tahun dengan usia kehamilan diatas 20 minggu, riwayat gravida lebih dari 1 (multigravida), kelengkapan data rekam medis meliputi nama, nomor register pasien, usia pasien, usia gestasi, riwayat gravida dan terdapat hasil pemeriksaan hemoglobin dan diseleksi dengan kriteria eksklusi yakni ibu hamil dengan riwayat diabetes melitus dan hipertensi.

Tabel 4.1. Distribusi Nilai Sebaran Berdasarkan Karakteristik Umur, Kadar Hb, Berat Badan dan Gravida Ibu Hamil di RSI Sultan Agung Semarang Periode Januari 2017 hingga Agustus 2021

Kategori	Preeklamsia		p
	Kasus	Kontrol	
Usia Ibu (tahun)	28,94 ± 2,854	29,21 ± 2,601	0,690
Rerata Kadar Hb (gr/dL)	10,712 ± 1,415	11,265 ± 1,368	0,040
Berat Badan (kg)	68,5 ± 6,34	62,5 ± 6,97	0,034
Multigravida			0,386
G2	38 responden	32 responden	
G3	7 responden	11 responden	
G4	3 responden	5 responden	

Tabel 4.1 menunjukkan rerata usia ibu hamil pada kelompok kasus yakni $28,94 \pm 2,854$ tahun, sedangkan rata-rata usia ibu hamil pada kelompok kontrol yakni $29,21 \pm 2,601$ tahun. Hasil uji *Chi-Square* menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara usia dengan kejadian preeklamsia (*P-value* 0,690). Tabel 4.1 menunjukkan rerata berat badan ibu hamil pada kelompok kasus yakni $68,5 \pm 6,34$ kg sedangkan rerata berat badan ibu hamil pada kelompok kontrol yakni $62,5 \pm 6,97$ kg. Hasil uji *Chi-Square* menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara berat badan dengan kejadian preeklamsia (*P-value* 0,034).

Ibu hamil dengan gravida 2 pada kelompok kasus sejumlah 38 responden dan kelompok kontrol sejumlah 32 responden. Ibu hamil dengan gravida 3 pada kelompok kasus sejumlah 7 responden dan kelompok kontrol 11 responden. Ibu hamil dengan gravida 4 pada kelompok kasus sejumlah 3 responden dan kelompok kontrol sejumlah 5 responden. Hasil uji *Chi-Square* menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara gravida dengan kejadian preeklamsia (*P-value* 0,386). Tabel 4.1 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan rerata kadar hemoglobin yakni rata-rata kadar hemoglobin pada kelompok kasus sebesar $10,712 \pm 1,415$ gr/dL dan rata-rata kadar hemoglobin pada kelompok kontrol sebesar $11,265 \pm 1,368$ gr/dL.

4.1.1. Analisis Univariat

Tabel 4.2. Distribusi Frekuensi Kadar Hemoglobin Kelompok Kasus dan Kelompok Kontrol pada Ibu Hamil di RSI Sultan Agung Semarang Periode Januari 2017 Hingga Agustus 2021

Kadar Hb	Preeklamsia		Jumlah
	Kasus	Kontrol	
<11gr/dL	32 (66,7%)	21 (43,8%)	53 (55,2%)
≥11gr/dL	16 (33,3%)	27 (56,3%)	43 (44,8%)
Total	48 (100 %)	48 (100%)	96 (100%)

Data kadar hemoglobin terbagi menjadi dua kelompok yakni kadar hemoglobin < 11 gr/dL dan kadar hemoglobin ≥ 11 gr/dL. Jumlah pasien dengan kadar hemoglobin < 11 gr/dL lebih banyak yakni berjumlah 53 pasien (55,2%) meliputi 32 pasien (66,7%) kelompok kasus (preeklamsia) dibanding pasien dengan kadar hemoglobin ≥ 11 gr/dL yakni berjumlah 43 pasien (44,8%) meliputi 16 pasien (33,3%) kelompok kasus (preeklamsia).

4.1.2. Analisis Bivariat

4.1.2.1. Hubungan Kadar Hemoglobin dengan Kejadian Preeklamsia

Hasil analisis bivariat bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan dan besar keeratan dari kadar hemoglobin dengan kejadian preeklamsia pada ibu hamil. Uji yang digunakan dalam analisis ini adalah uji Chi-Square.

Tabel 4.3. Analisis Bivariat Kadar Hemoglobin dengan Kejadian Preeklamsia pada Ibu Hamil di RSI Sultan Agung Semarang Periode Januari 2017 Hingga Agustus 2021

Anemia	Preeklamsia		Nilai	
	Kasus	Kontrol	P-value	C
Ya	32 (66,7%)	21 (43,8%)	0,040	0,225
Tidak	16 (33,3%)	27 (56,3%)		
Total	48 (100 %)	48 (100%)		

Hasil uji *Chi-Square* menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara kadar hemoglobin dengan kejadian preeklamsia (*P-value* 0,040). Nilai *Contingency coefficient* (*C*) sebesar 0,225 menunjukkan terdapat hubungan kadar hemoglobin dengan kejadian preeklamsia dengan korelasi positif lemah yang artinya semakin tinggi kadar hemoglobin meningkatkan kejadian preeklamsia.

4.2. Pembahasan

Preeklamsia merupakan hipertensi pada kehamilan diatas 20 minggu disertai proteinuria atau disertai gangguan sistem organ lain (POGI, 2016). Penyebab preeklamsia masih belum jelas hingga saat ini. Usia merupakan salah satu faktor risiko terjadinya preeklamsia (Fox *et al.*, 2019). Ibu hamil dengan usia < 20 th dan > 35 th memiliki resiko mengalami preeklamsia sebesar 9,444 kali lebih tinggi dibanding ibu hamil dengan rentang usia 20-35 th (Marniarti *et al.*, 2016). Hasil uji *Chi-Square* pada penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara usia dengan kejadian preeklamsia (*P-value* 0,690) dikarenakan penelitian ini hanya melibatkan ibu hamil usia 20-35 th.

Resiko preeklamsia juga meningkat pada primigravida dikarenakan pada primigravida memiliki tingkat rasio soluble fms like tyrosine kinase 1 (sFlt1) / placental growth factor (PlGF) 50% lebih tinggi dibandingkan multigravida (Bdolah et al., 2014). sFlt-1 berperan dalam proses apoptosis pada trofoblas sehingga adanya peningkatan sFlt1 berakibat pada peningkatan radikal bebas dan stress oksidatif (Jiang et al., 2015). Peningkatan stress oksidatif memicu terjadinya disfungsi endotel (Rana et al., 2019). Disfungsi endotel berkontribusi terhadap terjadinya preeklamsia (Boeldt dan Bird, 2017). Ibu hamil primigravida memiliki resiko mengalami preeklamsia sebesar 11,267 kali lebih tinggi dibandingkan ibu hamil multigravida (Fajarsari dan Prabandari, 2016). Hasil uji *Chi-Square* pada penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan bermakna antara gravida dengan kejadian preeklamsia (*P-value* 0,386) dikarenakan penelitian ini hanya melibatkan ibu hamil multigravida.

Adanya peningkatan IMT juga berhubungan dengan kejadian preeklamsia. Peningkatan berat badan secara berlebih pada ibu hamil akan berakibat pada peningkatan C-Reactive Protein (CRP) dan sitokin inflamasi yang berakibat pada peningkatan stress oksidatif (Roberts et al., 2011). Peningkatan stress oksidatif memicu terjadinya disfungsi endotel (Rana et al., 2019). Disfungsi endotel berkontribusi terhadap terjadinya preeklamsia (Boeldt dan Bird, 2017). Penelitian Fajarsari dan Prabandari (2016) di Kabupaten Banyumas menyebutkan bahwa terdapat hubungan IMT dengan kejadian preeklamsia (*P-value* 0,000). Ibu hamil dengan IMT >29 memiliki

resiko mengalami preeklamsia sebesar 6,102 kali lebih tinggi dibanding ibu hamil dengan IMT < 29 (Fajarsari dan Prabandari, 2016). Penelitian Purwanti *et al* (2021) di RSUD Sungai Lilin Kabupaten Musi Banyuasin juga menyebutkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara obesitas dengan kejadian preeklamsia (P -value 0,025). Ibu hamil dengan obesitas memiliki resiko mengalami preeklamsia sebesar 11,714 kali lebih tinggi dibanding ibu hamil tanpa obesitas (Purwanti *et al.*, 2021). Hasil uji *Chi-Square* pada penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara berat badan dengan kejadian preeklamsia (P -value $< 0,05$). Adanya keterbatasan data tinggi badan pada dokumen rekam medik mengakibatkan peneliti terbatas dalam menganalisa variabel indeks massa tubuh.

Distribusi kejadian anemia pada penelitian ini lebih banyak yakni 53 pasien (55,2%) dibanding dengan kejadian tidak anemia yakni 43 pasien (44,8%). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Ayu dan Cahaya (2018) di RSUD Raden Mattaher Jambi yang menyebutkan bahwa distribusi kejadian anemia lebih banyak yakni berjumlah 85 pasien (55,9%) terbagi atas 32 pasien kelompok kasus (preeklamsia) dan 53 pasien kelompok kontrol (tidak preeklamsia) dibanding kejadian tidak anemia yakni berjumlah 67 pasien (44,1%) terbagi atas 44 pasien kelompok kasus (preeklamsia) dan 23 pasien kelompok kontrol (tidak preeklamsia).

Hasil analisis uji *Chi-Square* pada penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara kadar hemoglobin dengan kejadian preeklamsia (P -value 0,040). Hal ini sesuai dengan penelitian yang

dilakukan oleh Wagnew *et al* (2020) yang menyebutkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara kadar hemoglobin dengan kejadian preeklamsia (*P-value* 0,001). Penelitian Purwanti *et al* (2021) di RSUD Sungai Lilin Kabupaten Musi Banyuasin juga menyebutkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara kadar hemoglobin dengan kejadian preeklamsia (*P-value* 0,025). Penelitian Bilano *et al* (2014) menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara anemia dengan kejadian preeklamsia (*P-value* <0,001). Adanya penurunan hemoglobin mengakibatkan penurunan kemampuan darah untuk mengangkut oksigen sehingga terjadi hipoksia plasenta (Correa *et al.*, 2016). Hipoksia plasenta diduga berperan dalam patofisiologi preeklamsia (Matsubara, 2017).

Kekurangan mikronutrien seperti zat besi dan folat sering terjadi selama kehamilan dikarenakan meningkatnya kebutuhan nutrisi ibu dan janin (WHO, 2016). Zat besi merupakan komponen yang diperlukan tubuh untuk menghasilkan hemoglobin, apabila tubuh mengalami kekurangan zat besi akan berdampak pada penurunan hemoglobin (Lopez *et al.*, 2016). Adanya penurunan hemoglobin mengakibatkan penurunan kemampuan darah untuk mengangkut oksigen sehingga terjadi hipoksia plasenta (Correa *et al.*, 2016).

Hipoksia plasenta dapat mempengaruhi proses invasi sel trofoblas sehingga invasi sel trofoblas terbatas pada bagian desidua proksimal yang menyebabkan ketidaksempurnaan *remodelling* arteri spiral. Ketidaksempurnaan *remodelling* arteri spiral menyebabkan terjadinya

vasokonstriksi pada lumen arteri spiralis dan berdampak pada peningkatan tekanan darah (Correa et al., 2016). Hipoksia plasenta juga berdampak pada peningkatan faktor angiogenik yakni FLT1. Adanya peningkatan protein antiangiogenik faktor (sFLT1) akan menghambat aktivitas protein proangiogenik seperti VEGF yang berfungsi penting pada pemeliharaan fungsi sel endotel (Powe et al., 2011).

Disfungsi endotel mengakibatkan perubahan struktur endotel glomerular pada ginjal yang berdampak pada gangguan permeabilitas endotel (Aouache *et al.*, 2018). Adanya perubahan struktur endotel glomerular pada ginjal menyebabkan terjadinya peningkatan permeabilitas endotel pada sawar filtrasi glomerulus terhadap protein plasma sehingga urine tidak dapat terfiltrasi secara optimal dan berdampak pada proteinuria (Van Der Graaf *et al.*, 2012). Disfungsi endotel meningkatkan permeabilitas vaskular yang mengakibatkan esktravasasi cairan ke interstitial sehingga terjadi edema (Mackow *et al.*, 2015)

Penelitian Wagnew *et al* (2020) melaporkan hasil analisis perhitungan OR sebesar 3,22 yang menunjukkan ibu hamil dengan anemia berisiko 3,22 kali lebih besar untuk mengalami preeklamsia dibanding ibu hamil tanpa anemia. Penelitian Bilano *et al* (2014) melaporkan hasil analisis perhitungan OR sebesar 2,98 yang menunjukkan ibu hamil dengan anemia berisiko 2,98 kali lebih besar untuk mengalami preeklamsia dibanding ibu hamil tanpa anemia. Penelitian Ali *et al* (2011) melaporkan hasil analisis perhitungan OR sebesar 3,6 yang menunjukkan ibu hamil dengan anemia berisiko 3,6

kali lebih besar untuk mengalami preeklamsia dibanding ibu hamil tanpa anemia.

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya terletak pada faktor risiko yang dilibatkan. Usia, gravida, obesitas, diabetes melitus, riwayat hipertensi, kehamilan kembar merupakan faktor risiko terjadinya preeklamsia (Fox *et al.*, 2019). Penelitian Purwanti *et al* (2019) di RSUD Sungai Lilin Kabupaten Musi Banyuasin menyebutkan bahwa faktor risiko usia, riwayat hipertensi dan obesitas tidak dikontrol. Faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian preeklamsia seperti usia, gravida, obesitas, diabetes melitus, riwayat hipertensi, kehamilan kembar dikontrol dalam penelitian ini sehingga penelitian ini hanya melibatkan faktor resiko kadar hemoglobin ibu hamil. Data yang diperoleh dari penelitian ini hanya diambil melalui rekam medis RSI Sultan Agung Semarang dan tidak bertemu langsung dengan responden sehingga masih terdapat keterbatasan data seperti indeks massa tubuh. Peneliti terbatas dalam menganalisa variabel indeks massa tubuh dikarenakan pencatatan data tinggi badan pada dokumen rekam medik kurang lengkap. Keterbatasan lain dalam penelitian ini adalah data riwayat penyakit solutio plasenta tidak di eklusi.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasar hasil yang didapatkan oleh peneliti mengenai hubungan kadar hemoglobin terhadap kejadian preeklamsia dapat disimpulkan bahwa:

- 5.1.1. Kejadian ibu hamil dengan preeklamsia di RSI Sultan Agung Semarang periode Januari 2017 sampai dengan Agustus 2021 sejumlah 1.267 pasien.
- 5.1.2. Kejadian ibu hamil dengan anemia di RSI Sultan Agung Semarang periode Januari 2017 sampai dengan Agustus 2021 sejumlah 614 pasien. Ibu hamil yang mengalami anemia lebih banyak pada kelompok kasus (preeklamsia) sebesar 66,7 % daripada kelompok kontrol (tidak preeklamsia) sebesar 43,8%.
- 5.1.3. Terdapat hubungan yang bermakna antara kadar hemoglobin dengan kejadian preeklamsia (*P-value* 0,04).

5.2. Saran

- 5.2.1. Perlu dilakukan pengukuran langsung mengenai indeks massa tubuh yakni berat badan dan tinggi badan responden di RSI Sultan Agung Semarang.
- 5.2.2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan menambahkan riwayat penyakit solutio plasenta sebagai kriteria eklusi.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali, A. A. *et al.* (2011) 'Severe anaemia is associated with a higher risk for preeclampsia and poor perinatal outcomes in Kassala hospital, eastern Sudan', *BMC Research Notes*, 4(1), p. 311. doi: 10.1186/1756-0500-4-311.
- Aouache, R. *et al.* (2018) 'Oxidative Stress in Preeclampsia and Placental Diseases', *International Journal of Molecular Sciences*, 19(5). doi: 10.3390/ijms19051496.
- Armaly, Z. *et al.* (2018) 'Preeclampsia: Novel mechanisms and potential therapeutic approaches', *Frontiers in Physiology*, 9(JUL), pp. 1–15. doi: 10.3389/fphys.2018.00973.
- Ayu, D. and Cahaya, D. (2018) 'Hubungan Kadar Hemoglobin dan Indeks Massa Tubuh dengan Kejadian Preeklamsia di RSUD Raden Mattaher Jambi', *Jurnal Kebidanan*.
- Bdolah, Y. *et al.* (2014) 'Relationship between Nulliparity and Preeclampsia may be Explained by Altered Circulating Soluble Fms-like Tyrosine Kinase 1', *Hypertension in Pregnancy*, 33(2), pp. 250–259. doi: 10.3109/10641955.2013.858745.
- Bellos, I. *et al.* (2020) 'The role of hemoglobin degradation pathway in preeclampsia: A systematic review and meta-analysis', *Placenta*, 92(January), pp. 9–16. doi: 10.1016/j.placenta.2020.01.014.
- Bilano, V. L. *et al.* (2014) 'Risk factors of pre-eclampsia/eclampsia and its adverse outcomes in low- and middle-income countries: A WHO secondary analysis', *PLoS ONE*, 9(3), pp. 1–9. doi: 10.1371/journal.pone.0091198.
- Boeldt, D. S. and Bird, I. M. (2017) 'Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia', *Journal of Endocrinology*, 232(1), pp. R27–R44. doi: 10.1530/JOE-16-0340.
- Chen, C. *et al.* (2018) 'Severe anemia, Sickle Cell Disease and Thalassemia as Risk Factors for Hypertensive Disorders in Pregnancy in Developing Countries', *Pregnancy Hypertension*, 13(June), pp. 141–147. doi: 10.1016/j.preghy.2018.06.001.
- Correa, P. J. *et al.* (2016) 'Etiopathogenesis, Prediction, and Prevention of Preeclampsia', *Hypertension in Pregnancy*, 35(3), pp. 280–294. doi: 10.1080/10641955.2016.1181180.

- Das, S. *et al.* (2019) 'Incidence and risk factors of pre-eclampsia in the paropakar maternity and women's hospital, Nepal: A retrospective study', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16(19), pp. 1–8. doi: 10.3390/ijerph16193571.
- Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah (2018) 'Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah Tahun 2018 - 2023 Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah', p. 20.
- Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah (2019) 'Profil Kesehatan Provinsi Jateng Tahun 2019', *Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Tengah*, 3511351(24), pp. 273–275.
- Droge, L. *et al.* (2015) 'Maternal serum sFlt-1/PlGF Ratio in Twin Pregnancies with and without Pre-eclampsia in Comparison with Singleton Pregnancies', *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 45(3), pp. 286–293. doi: 10.1002/uog.14760.
- Fajarsari, D. and Prabandari, F. (2016) 'Pengaruh Paritas Dan Indeks Masa Tubuh (IMT) Terhadap Kejadian Preeklampsia Di Kabupaten Banyumas', *Bidan Prada : Jurnal Ilmiah Kebidanan*, 7(2), pp. 104–113.
- Fox, R. *et al.* (2019) 'Preeclampsia: Risk factors, diagnosis, management, and the cardiovascular impact on the offspring', *Journal of Clinical Medicine*, 8(10), pp. 1–22. doi: 10.3390/jcm8101625.
- Van Der Graaf, A. M. *et al.* (2012) 'From Preeclampsia to Renal Disease: A role of Angiogenic Factors and The Renin-Angiotensin Aldosterone System', *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(SUPPL. 3), pp. 51–57. doi: 10.1093/ndt/gfs278.
- Gray, K., Saxena, R. and Karumanchi, A. (2019) 'Genetic Predisposition to Preeclampsia is conferred by Fetal DNA Variants near FLT1, a gene involved in The Regulation of Angiogenesis', *Physiology & Behavior*, 176(3), pp. 139–148. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.562.Genetic.
- Handayani, S. and Mubarakah, K. (2019) 'Kondisi Demografi Ibu dan Suami pada Kasus Kematian Ibu', *Higeia Journal of Public Health Research and Development*, 3(5), pp. 99–108.
- Hansson, S. R., Nääy, Å. and Erlandsson, L. (2015) 'Oxidative stress in preeclampsia and the role of free fetal hemoglobin', *Frontiers in Physiology*, 6(JAN), pp. 1–11. doi: 10.3389/fphys.2014.00516.
- Helina, S., Ariadi, A. and Sulastri, D. (2016) 'Korelasi Kadar Hemoglobin dengan Kadar Nitric Oxide pada Preeklampsia dan Kehamilan Normal', *Jurnal Kesehatan Andalas*, 4(3), pp. 808–814. doi: 10.25077/jka.v4i3.368.

- Jiang, Z. *et al.* (2015) 'A role of sFlt-1 in Oxidative Stress and Apoptosis in Human and Mouse Pre-eclamptic Trophoblasts', *Biology of Reproduction*, 93(3), pp. 1–7. doi: 10.1095/biolreprod.114.126227.
- Kartawidjaja, J. (2020) 'Pengaruh Penggunaan MGSO4 Sebagai Terapi Pencegahan Kejang pada Preeklampsia', *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan*, 7(1), pp. 393–400.
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia (2019) *Profil Kesehatan Indonesia, Short Textbook of Preventive and Social Medicine*. JAKARTA: Kementrian Kesehatan RI. doi: 10.5005/jp/books/11257_5.
- Kennelly, J. and Rodwell, V. W. (2020) *Protein : Mioglobin dan Hemoglobin, Biokimia harper Edisi 31*.
- Kleinrouweler, C. E. *et al.* (2012) 'Accuracy of Circulating Placental Growth Factor, Vascular Endothelial Growth Factor, Soluble Fms-like Tyrosine Kinase 1 and Soluble Endoglin in the Prediction of Pre-eclampsia: A systematic review and meta-analysis', *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 119(7), pp. 778–787. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03311.x.
- LaMarca, B. *et al.* (2016) 'Identifying Immune Mechanisms mediating The Hypertension during Preeclampsia', *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 311(1), pp. R1–R9. doi: 10.1152/ajpregu.00052.2016.
- Lantu, A. F., Tendean, H. M. M. and Suparman, E. (2016) 'Kadar Hemoglobin (Hb) Ibu Hamil di Puskesmas Bahu Manado', *e-CliniC*, 4(1), pp. 516–519. doi: 10.35790/ec1.4.1.2016.11020.
- Lopez, A. *et al.* (2016) 'Iron Deficiency Anaemia', *Department of Internal Medicine and Clinical Immunology*, 387(10021), pp. 907–916. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60865-0.
- Mackow, E. R., Gorbunova, E. E. and Gavrilovskaya, I. N. (2015) 'Endothelial cell dysfunction in viral hemorrhage and edema', *Frontiers in Microbiology*, 6(JAN), pp. 1–10. doi: 10.3389/fmicb.2014.00733.
- Maio, R. *et al.* (2011) 'Association between hemoglobin level and endothelial function in uncomplicated, untreated hypertensive patients', *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 6(3), pp. 648–655. doi: 10.2215/CJN.06920810.
- Marniarti, Rahmi, N. and Djokosujono, K. (2016) 'Analisis Hubungan Usia, Status Gravida dan Usia Kehamilan dengan Pre- Eklampsia pada Ibu Hamil di Rumah Sakit Umum dr . Zaionel Abidin Provinsi Aceh Tahun',

- Journal of Healthcare Technology and Medicine*, 2(1), pp. 99–109.
Available at: <http://jurnal.uui.ac.id/index.php/JHTM/article/view/353>.
- Matsubara, K. (2017) ‘Hypoxia in the pathogenesis of preeclampsia’, *Hypertension Research in Pregnancy*, 5(2), pp. 46–51. doi: 10.14390/jsshp.hrp2017-014.
- McGinnis, R. *et al.* (2017) ‘Variants in the Fetal Genome near FLT1 are Associated with Risk of Preeclampsia’, *Nature Genetics*, 49(8), pp. 1255–1260. doi: 10.1038/ng.3895.
- Morisset, A. S. *et al.* (2011) ‘Circulating Interleukin-6 Concentrations During and After Gestational Diabetes Mellitus’, *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 90(5), pp. 524–530. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01094.x.
- POGI (2016) *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Diagnosis dan Tatalaksana Preeklampsia*.
- Powe, C. E., Levine, R. J. and Karumanchi, S. A. (2011) ‘Preeclampsia, A Disease of the Maternal Endothelium: The Role of Antiangiogenic Factors and Implications for Later Cardiovascular Disease’, *Circulation*, 123(24), pp. 2856–2869. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853127.
- Purwanti, P., Aisyah, S. and Handayani, S. (2021) ‘Hubungan Riwayat Hipertensi, Kadar Haemoglobin dan Obesitas Dengan Kejadian Preeklampsia pada Ibu Hamil di RSUD Sungai Lilin Kab. Musi Banyuasin Tahun 2019’, *Jurnal Ilmiah Universitas Batanghari Jambi*, 21(1), p. 413. doi: 10.33087/jiubj.v21i1.1341.
- Rana, S. *et al.* (2019) ‘Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives’, *Circulation Research*, 124(7), pp. 1094–1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
- Roberts, J. M. *et al.* (2011) ‘The role of obesity in preeclampsia’, *Pregnancy Hypertension*, 1(1), pp. 6–16. doi: 10.1016/j.preghy.2010.10.013.
- Rohilla *et al.* (2011) ‘Severe Anaemia in Pregnancy: a tertiary hospital experience from Northern India’, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 31(6), p. 557. doi: 10.3109/01443615.2011.569781.
- Sikoway, S., Mewo, Y. and Assa, Y. (2020) ‘Gambaran Kadar Hemoglobin pada Ibu Hamil Trimester III di Rumah Sakit Robert Wolter Mongisidi Manado’, *Medical Scope Journal*, 1(2), pp. 82–85. doi: 10.35790/msj.1.2.2020.28004.

- Sjahriani, T. and Faridah, V. (2019) 'Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Anemia Pada Ibu Hamil', *Jurnal Kebidanan : Jurnal Medical Science Ilmu Kesehatan Akademi Kebidanan Budi Mulia Palembang*, 5(2), pp. 106–115. doi: 10.35325/kebidanan.v9i2.195.
- Sugiyono (2015) *Metode Penelitian Pendidikan Pendekatan Kuantitatif Kualitatif Dan R&D*. 22nd edn. Bandung: ALFABETA.
- Sumiyarsi, I. *et al.* (2018) 'Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Hemoglobin Ibu Hamil Trimester Iii', *PLACENTUM: Jurnal Ilmiah Kesehatan dan Aplikasinya*, 6(2), p. 20. doi: 10.20961/placentum.v6i2.22836.
- Tanziha, I., Utama, L. J. and Rosmiati, R. (2016) 'Faktor Risiko Anemia Ibu Hamil Di Indonesia', *Jurnal Gizi dan Pangan*, 11(2), pp. 143–152. doi: 10.25182/jgp.2016.11.2.%p.
- Tendean, H. M. M. and Wagey, F. W. (2021) 'Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Terjadinya Preeklampsia', 9(28), pp. 68–80.
- Wagnew, M. *et al.* (2020) 'Systematic and meta-analysis of factors associated with preeclampsia and eclampsia in sub-Saharan Africa', pp. 1–23. doi: 10.1371/journal.pone.0237600.
- Wahtini, S. (2019) 'Faktor-faktor yang berpengaruh dengan kejadian anemia pada bayi', *Journal of Health Studies*, 3(1), pp. 21–27. doi: 10.31101/jhes.764.
- Wang, Y. *et al.* (2011) 'Elevated Maternal Soluble Gp130 and IL-6 Levels and Reduced Gp130 and SOCS-3 Expressions in Women Complicated with Preeclampsia', *Department of Obstetrics and Gynecology American Heart Association*, 23(1), pp. 1–7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163360.Elevated.
- Warouw, P., Suparman, E. and Wagey, F. (2016) 'Karakteristik Preeklampsia di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado', *Jurnal e-Clinic*, 4(1), pp. 375–379. doi: 10.1300/J234v01n02_10.
- WHO (2011) 'Haemoglobin Concentrations for the Diagnosis of Anaemia and Assessment of Severity', *Department of Nutrition for Health and Development (NHD) World Health Organization*, pp. 1–6. doi: 2011.
- WHO (2016) *Iron Deficiency Anaemia Assesment, Prevention and Control*, World Health Organization. doi: 10.1136/bmj.314.7096.1759.
- World Health organization (2017) 'Maternal mortality Evidance brief', *Maternal mortality*, (1), pp. 1–4. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329886/WHO-RHR-19.20-eng.pdf?ua=1>.