



Penelitian



HUBUNGAN INDEKS MASA TUBUH IBU HAMIL TRIMESTER I DENGAN KEJADIAN PREEKLAMPSIA

Diah Wulandari¹, Anisefa Tromina Herpi Putri²

¹ Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta, Indonesia

² Direktorat Jenderal Tenaga Kesehatan, Kementerian Kesehatan, Jakarta, Indonesia

INFORMASI ARTIKEL

Received: Januari 24, 2022
 Revised: Februari 24, 2022
 Accepted: Maret 26, 2022
 Available online: Maret 30, 2022

KATA KUNCI

Indeks massa tubuh; overweight; preeklampsia

KORESPONDENSI

Diah Wulandari

E-mail: diahwulandari.dik@gmail.com

A B S T R A K

Latar Belakang: Preeklampsia adalah gangguan progresif multisistem yang ditandai dengan onset baru hipertensi dan proteinuria atau onset baru hipertensi dan disfungsi organ dengan atau tanpa proteinuria pada pertengahan kehamilan atau postpartum. Preeklampsia di Indonesia 128.273 kasus/tahun (5,3%), merupakan penyebab utama kematian ibu melahirkan (15-20%), kematian perinatal, kelahiran prematur, *Intra Uterine Growth Restriction (IUGR)*. *Overweight* dan obesitas merupakan salah satu faktor risiko terjadinya preeklampsia.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan IMT pada ibu hamil kehamilan trimester I dengan kejadian preeklampsia.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain *case-control*. Populasi terjangkau adalah seluruh ibu hamil dan bersalin yang dirawat di RSUD Wates Kulon Progo, Yogyakarta pada Januari-Desember 2016. Sampel memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 20 kelompok kasus dan 20 kelompok kontrol. Data penelitian merupakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis dengan teknik *simple random sampling* yang diambil pada bulan September-Desember 2017. Data dianalisis menggunakan uji chi-square ($\alpha=0,05$), analisis regresi logistik ganda dan analisis stratifikasi uji *Mantel-Haenszel*.

Hasil: Kejadian preeklampsia pada ibu primigravida dengan IMT overweight sebanyak 9 kasus, ibu primigravida dengan IMT overweight dan tidak preeklampsia sebanyak 0 kasus, kejadian preeklampsia lebih berisiko 5,6 kali pada ibu dengan riwayat IMT overweight pada trimester I dibandingkan dengan ibu yang memiliki riwayat IMT normal pada hamil trimester I ($p\text{-value} = 0,01$; OR: 5,6; 95% CI: 1,254 – 25,060). Hasil penelitian pada uji *Mantel-Haenszel* menunjukkan terdapat perbedaan signifikan IMT ibu hamil trimester I pada kelompok kasus dan kelompok kontrol setelah dikontrol dengan paritas.

Kesimpulan: Ibu dengan IMT $\geq 25,0$ kg/m² memiliki risiko terjadinya preeklampsia

Background: Preeclampsia is a progressive, multisystem disorder characterized by new-onset hypertension and proteinuria or new-onset hypertension and organ dysfunction with or without proteinuria in mid-pregnancy or postpartum. Preeclampsia in Indonesia 128,273 cases/year (5.3%), is the main cause of maternal mortality (15-20%), perinatal mortality, premature birth, *Intra Uterine Growth Restriction (IUGR)*. *Overweight* and *obesity* are risk factors for preeclampsia.

Objective: This study aims to determine the relationship between BMI in first-trimester pregnant women and the incidence of preeclampsia.

Methods: This study used a case-control design. The affordable population was all pregnant and maternity women who were treated at Wates Kulon Progo Hospital, Yogyakarta in January-December 2016. The sample met the inclusion and exclusion criteria for as many as 20 case groups and 20 control groups. The research data is secondary data obtained from medical records using a simple random sampling technique taken in September-December 2017. The data were analyzed using the chi-square test ($\alpha=0,05$), the multiple logistic regression analysis, and the *Mantel-Haenszel* test stratification analysis.

Results: The incidence of preeclampsia in a primigravida with overweight BMI was 9 cases, primigravida with overweight BMI and without preeclampsia were 0 cases, the incidence of preeclampsia was 5.6 times riskier in pregnant women with a history of overweight BMI in the first trimester compared to pregnant women with a history of normal BMI in the first trimester of pregnancy ($p\text{-value} = 0.01$; OR: 5.6; 95% CI: 1.254 – 25.060). The results of the *Mantel-Haenszel* test showed a significant difference in the BMI of pregnant women in the first trimester in the case group and the control group after being controlled by parity.

Conclusion: Pregnant Women with a BMI of 25.0 kg/m² have a risk of developing

PENDAHULUAN

Angka kematian ibu (AKI) di Indonesia berdasarkan hasil survei penduduk antar sensus (SUPAS) 2015 mencapai 305 kasus setiap 100.000 kelahiran hidup. [1] Angka ini masih cukup tinggi jika dibandingkan dengan negara-negara tetangga di kawasan

ASEAN. AKI di Daerah Istimewa Yogyakarta tahun 2015 adalah 59 kasus setiap 100.000 kelahiran hidup. Sedangkan AKI di Kabupaten Kulon Progo pada tahun 2014 adalah 94 kasus setiap 100.000 kelahiran hidup, pada tahun 2016 adalah 38,23 kasus 100.000 kelahiran hidup. [2], [3]

Preeklampsia di Indonesia menurut POGI (2016), sebanyak 128.273 kasus/ tahun atau sekitar 5,3 %.[4] Preeklampsia adalah penyebab utama kematian ibu melahirkan (15-20% di negara maju) dan morbiditas (akut dan jangka panjang), kematian perinatal, kelahiran prematur, dan *Intra Uterine Growth Restriction (IUGR)*. [5] Sebanyak 4 kasus kematian ibu (36%) disebabkan oleh preeklampsia di Kabupaten Bantul tahun 2015.[6] Sebanyak 4 kasus kematian ibu (36%) disebabkan oleh preeklampsia di Kabupaten Bantul tahun 2015.[6] Jumlah kasus preeklampsia tahun 2016 yang tercatat di RSUD Wates sebanyak 117 kasus. Kejadian preeklampsia di RSUD Panembahan Senopati Bantul tahun 2013 tercatat sebanyak 55 kasus meningkat menjadi 60 kasus pada tahun 2014. [7]. Kasus Preeklampsia di RSUD Wonosari tahun 2014 sebanyak 91 dari 1643 kelahiran hidup. [8] Kejadian preeklampsia di RSUP Dr. Sardjito tahun 2013-2015 sebanyak 603 kasus (Suwoto, 2017). Preeklampsia berat di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta sebanyak 118 kasus dari 3036 persalinan pada tahun 2007-2009. [9] Sedangkan pada penelitian oleh Primarini (2018), kasus preeklampsia berat di RSUD Sleman pada Januari 2012-Desember 2015 sebanyak 241 kasus.

Wanita subur (20-44 tahun) di Amerika Serikat menunjukkan 24,5% memiliki status gizi overweight dan 23% diantaranya mengalami obesitas. Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menunjukkan prevalensi penduduk dewasa di Indonesia dengan overweight sebesar 13,5% dan obesitas sebesar 15,4% dari total sekitar 248 juta jiwa. Provinsi DIY memiliki presentase penduduk obesitas (pada usia >18tahun) 15,8% atau ± 568.800 jiwa. Presentase di Kota Yogyakarta sebanyak 22,8% atau ± 129.686 jiwa pada tahun 2013 meningkat menjadi 32% pada tahun 2014. [10] Sedangkan presentase obesitas pada tahun 2013 di Kabupaten Sleman 20,1% atau ± 114.328 jiwa, Kabupaten Bantul 14,9% atau ± 84.751 jiwa. Obesitas di Kabupaten Kulon Progo 10,9% atau ± 61.999 jiwa lebih tinggi dari Kabupaten Gunung Kidul 8,2% atau ± 46.641 jiwa. [11], [12] Indeks massa tubuh (IMT) wanita di Indonesia menunjukkan pola peningkatan, mulai dari tahun 2010 sebesar 23 kg/m² (22,3-23,7) meningkat menjadi 23,4 kg/m² (22,4-24,4) pada tahun 2014. [13]

Obesitas meningkatkan risiko pada ibu dalam masa antenatal, intranatal dan postnatal. Laporan CEMACH, 2007 merangkum risiko yang berkaitan dengan obesitas selama kehamilan bagi ibu, antara lain, mortalitas atau morbiditas berat, penyakit jantung, abortus spontan dan abortus berulang, preeklampsia, diabetes gestasional, tromboemboli, infeksi luka paska-operasi caesar, infeksi dari penyebab lain, perdarahan postpartum dan tingkat menyusui rendah. *Overweight* dan obesitas merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia. Preeklampsia

yang terjadi pada usia kehamilan 34 minggu atau pada usia kehamilan sebelumnya berkaitan dengan obesitas. [14].

Indeks massa tubuh ibu hamil yang semakin besar berkaitan dengan semakin tingginya risiko preeklampsia. Hal ini dibuktikan dengan adanya peningkatan kejadian preeklampsia 13,3% dari 4,3% pada ibu dengan IMT <19,8 kg/m² pada ibu hamil dengan IMT >35 kg/m². [15], [16] Pada penelitian yang dilakukan oleh Andriani, et al. di Padang ditemukan bahwa proporsi overweight ditemukan 2,7 kali lebih banyak pada pasien preeklampsia (17,4%), dibanding tidak preeklampsia (6,5%). Pada pasien preeklampsia, proporsi obesitas (28,2%) 2,6 kali lebih banyak dibandingkan yang tidak preeklampsia (10,9[17]%). [17]. Selain itu, pada penelitian Boghossian, et al. (2014), Ibu dengan *overweight* prakehamilan memiliki risiko terjadi preeklampsia 1,8 kali lipat pada kehamilan pertama dan 1,6 kali lipat pada kehamilan kedua dibandingkan dengan ibu yang memiliki IMT normal.[26]

Deteksi dini preeklampsia pada awal kehamilan sangat penting untuk dilakukan. Deteksi ini bisa dilakukan dengan identifikasi faktor-faktor risiko, salah satunya obesitas. Oleh karena itu dalam penelitian ini, peneliti ingin mengetahui hubungan IMT pada ibu hamil trimester I dengan kejadian preeklampsia.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *case control study*. Kelompok kasus adalah sejumlah ibu hamil dengan preeklampsia dan kelompok kontrol adalah ibu hamil tidak dengan preeklampsia di RSUD Wates Kulon Progo. Populasi target pada penelitian ini adalah seluruh ibu hamil dan bersalin di RSUD Wates Kulon Progo. Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah ibu hamil dan ibu bersalin yang dirawat di RSUD Wates Kulon Progo pada bulan Januari–Desember 2016. Jumlah sampel yang didapatkan pada penelitian ini yaitu sebanyak 20 kelompok kasus dan 20 kelompok kontrol.

Kriteria inklusi kasus pada kelompok kasus meliputi: kehamilan tunggal, umur kehamilan >20 minggu, mempunyai catatan medis lengkap, dan diagnosis preeklampsia. Kriteria inklusi kasus pada kelompok kontrol meliputi: kehamilan tunggal, umur kehamilan >20 minggu, mempunyai catatan medis lengkap, dan kehamilan normal. Sedangkan kriteria Eksklusi meliputi: *underweight* (IMT < 18,50kg/m²), mempunyai riwayat penyakit tertentu (hipertensi kronik, penyakitginjal, diabetes melitus, infeksi saluran kencing, riwayat preeklampsia sebelumnya, riwayat preeklampsia pada keluarga, dan penyakit autoimun antara lain lupus), hamil dengan kelainan (mola hidratisosa, kehamilan kembar, hidramnion), hasil dari kehamilan atau persalinan buruk (kematian ibu, bayi meninggal, dan bayi cacat).

Data penelitian merupakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis dengan teknik *simple random sampling* dengan waktu pengambilan data pada bulan September-November 2017. Data yang didapatkan dalam penelitian ini meliputi data karakteristik responden (IMT, Usia, dan Paritas), data kejadian preeklampsia. Variabel independent dalam penelitian ini adalah IMT, variabel dependen adalah kejadian preeklampsia dan variabel perancu berupa usia dan paritas. IMT didapatkan dari mengukur berat badan (kg) dibagi dengan kuadrat dari tinggi (m²) pada saat kehamilan. Kejadian

PE merupakan diagnosis yang ditegakkan oleh dokter SpOG dalam rekam medis.

$$\text{IMT} = \frac{\text{Berat Badan (kg)}}{\text{Kuadrat Tinggi Badan (m}^2\text{)}}$$

Menurut panduan *Institute of Medicine* (IOM) yang menggunakan klasifikasi IMT dari *World Health Organization* (WHO), kenaikan berat badan optimal adalah sebesar 12,5-18 kg untuk *underweight*, 11,5-16 kg untuk berat badan normal, 7-11,5 kg untuk *overweight*, dan 5-9 kg untuk obesitas [2].

Tabel 1. Klasifikasi Internasional Underweight, Overweight, dan Obese Pada Orang Dewasa Menurut IMT dan Rekomendasi Kenaikan Berat Badan Selama Kehamilan

Klasifikasi	IMT* (kg/m ²) <i>Principal cut-off points</i>	Rekomendasi Kenaikan BB (kg) selama kehamilan (IOM)	<i>Kecepatan Kenaikan BB* pada Trimester 2 dan 3 (rata-rata kg/minggu)</i>
<i>Underweight</i>	<18,50	12,5 – 18	0,45 (0,45-0,58)
<i>Normal range</i>	18,50 – 24,99	11,5 – 16	
<i>Overweight</i>	≥25,00		0,45 (0,36–0,45)
<i>Pre-Obese</i>	25,00 – 29,99	7 – 11,5	0,27 (0,23–0,32)
<i>Obese</i>	≥30,00		
<i>Obese class I</i>	30,00 – 34,99	5 – 9	0,23 (0,18–0,27)
<i>Obese class II</i>	35,00 – 39,99	5 – 9	0,23 (0,18–0,27)
<i>Obese class III</i>	≥40,00	5 – 9	0,23 (0,18–0,27)

* perhitungan diasumsikan 0,-2 kg (1.1–4.4 lbs) kenaikan berat badan berdasarkan [3, 4, 5]

Sumber : [6, 2]

Pengolahan data yang dilakukan pada penelitian ini yaitu analisis univariat untuk mengetahui gambaran karakteristik responden, bivariat menggunakan uji chi-square ($\alpha=0,05$) mengetahui hubungan IMT dengan kejadian preeklampsia, dan analisis regresi logistik ganda dan analisis stratifikasi uji Mantel-Haenszel untuk mengontrol variabel perancu yang mempunyai potensi untuk mengaburkan hubungan antara IMT pada ibu hamil trimester I dengan kejadian preeklampsia.

Pada penelitian ini sudah mendapatkan ijin penelitian dan kelaikan etik penelitian/ *ethical clearance* (No. LB.01.01/KE-01/XLIII/875/2017) di RSUD Wates sebagai bentuk *informed consent* untuk mengkaji rekam medis pasien dan data-data lain yang menunjang penelitian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 2. Tabel Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian

No	Variabel	Kasus		Kontrol	
		<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
1	IMT				
	IMT <i>Overweight</i>	12	60	4	20
	IMT Normal	8	40	16	80
2	Usia				
	Usia <20 atau >40 Tahun	3	15	1	5
	Usia 20-40 tahun	17	85	19	95
3	Paritas				
	Primigravida	13	65	6	30
	Multigravida/ Grandemultipara	7	35	14	70

Sumber: Data sekunder, Januari-Desember 2016

Tabel 2 menunjukkan bahwa jumlah sampel pada kelompok kasus sebanyak 20 sampel. Karakteristik umum subyek

penelitian menunjukkan bahwa paling banyak pada kelompok kasus adalah ibu dengan IMT *overweight* sebanyak 12 responden (60 %), ibu berusia 20-40 tahun yaitu 17 responden (85%) dan

primigravida yaitu 13 responden (65%). Jumlah sampel pada kelompok kontrol sebanyak 20. Pada kelompok ckontrol paling banyak ditemukan ibu dengan IMT normal 16 responden (80%),

usia 20-40 tahun sebanyak 19 responden (95%), dan 14 responden (70%) adalah multigravida atau grande multipara.

HUBUNGAN IMT PADA IBU HAMIL TRIMESTER I, USIA, PARITASDENGAN KEJADIAN PREEKLAMPSIA

Tabel 3. Analisis Bivariat Hubungan IMT pada Ibu Hamil Trimester I, Usia, Paritas dengan Kejadian Preeklampsia

Variabel	Preeklampsia		Tidak Preeklampsia		P-value	Crude OR (95%CI)
	N	%	N	%		
IMT						
<i>Overweight</i>	12	60	4	20	0,012	6,0 (1,458-24,686)
Normal	8	40	16	80		
Usia						
<20 atau >40 Tahun	3	15	1	5	0,302	3,3 (0,318-35,364)
20-40 Tahun	17	85	19	95		
Paritas						
Primigravida	13	65	6	30	0,028	4,3 (1,150-16,323)
Multigravida atau Grande multipara	7	35	14	70		

Uji *Chi-Square*

Keterangan : *Crude OR* adalah estimasi risiko variabel secara individual terhadap kelompok kasus dan kontrol

Tabel 3 didapatkan hasil uji bivariat antara variabel paritas dengan kejadian preeklampsia memenuhi kriteria uji *chi square*. Sehingga sama seperti pada variabel IMT, *p-value* yang digunakan adalah *p-value continuity correction*. *P-value* 1-sided yang didapat sebesar 0,028 (*p-value* < 0,05) yang berarti bahwa variabel paritas berpengaruh terhadap kejadian preeklampsia. Nilai OR primigravida dan multigravida/ grande multipara yang didapat sebesar 4,3 (CI : 1,150 – 16,323). Ibu primigravida berisiko 4,3 kali lebih besar

daripada ibu multigravida/ grande multipara dalam kejadian preeklampsia.

Uji bivariat menunjukkan bahwa pada penelitian ini terdapat dua variabel yang berpengaruh terhadap kejadian preeklampsia yaitu IMT dan paritas. Kedua variabel ini dianalisa lebih lanjut dalam uji multivariat untuk mengetahui hubungan kedua variabel ini terhadap kejadian preeklampsia.

HUBUNGAN IMT DENGAN KEJADIAN PREEKLAMPSIA SETELAH DIKONTROL DENGAN PARITAS

Tabel 4. Analisis Regresi Logistik Ganda Kejadian Preeklampsia dengan Kontrol Paritas

Variabel	Coef. Beta	p-value	Adjusted OR	95% CI		R ²
				Lower	Upper	
IMT	1,792	0,020	6,0	1,331	27,047	0,242
Paritas	1,466	0,048	4,3	1,015	18,504	
Constant	-5,130	0,005	0,006			

Uji Regresi Logistik Ganda

Keterangan : *Adjusted OR* adalah estimasi risiko variabel secara bersamaan terhadap kelompok kasus dan kontrol

Berdasarkan tabel 4 didapatkan nilai Beta pada tabel di atas menunjukkan arah hubungan dari variabel IMT dan paritas. Nilai Beta sebesar 1,792 (IMT) dan 1,466 (paritas) menunjukkan hubungan yang positif dengan kejadian preeklampsia. Jika dari hasil analisis tersebut dibuat persamaan logistik ganda maka akan didapatkan model persamaan sebagai berikut:

$$\text{Probabilitas/Predicted} = \frac{\exp(-1,530 + 1,792(\text{IMT}) + 1,466(\text{paritas}))}{1 + (\exp(-1,530 + 1,792(\text{IMT}) + 1,466(\text{paritas})))}$$

Jika IMT *overweight* diberi nilai 1 dan paritas primigravida diberi nilai 1, maka dengan menggunakan persamaan di atas didapatkan nilai *predicted* terjadinya preeklampsia sebesar 0,8491. Nilai ini lebih besar dari 0,5 yang berarti nilai *predicted* masuk dalam kelompok 1 yang adalah kelompok preeklampsia. Sehingga jika ibu dengan IMT *overweight* dan primigravida, prediksinya adalah preeklampsia. Hal ini diperkuat oleh *p-value* IMT sebesar 0,02 dan *p-value* paritas sebesar 0,048. Kedua *p-value* < α (0,05) yang mengindikasikan bahwa model signifikan dan membuktikan bahwa IMT dan paritas berpengaruh terhadap terjadinya preeklampsia.

Risiko terjadi preeklampsia paling besar dipengaruhi oleh IMT, yang dapat dilihat dari nilai OR yang didapat. Risiko

terjadinya preeklampsia pada ibu IMT *overweight* pada trimester I 6 kali dibandingkan dengan ibu dengan IMT normal (OR = 6,00 ; 95% CI : 1,331-27,047). Sedangkan pada ibu primigravida berisiko 4,3 kali dibandingkan dengan ibu multigravida atau grandemultipara (OR = 4,333 ; 95% CI : 1,015-18,504). Variabel IMT dan paritas secara bersamaan mampu menjelaskan 24% variasi risiko terjadinya preeklampsia ($R^2=0,242$), sedangkan sisanya oleh variabel lain yang tidak diteliti.

STRATIFIKASI HUBUNGAN IMT PADA TRIMESTER I DENGAN KEJADIAN PREEKLAMPSIA

Tabel 5. Analisis Stratifikasi Hubungan IMT pada Ibu Hamil Trimester I dengan Kejadian Preeklampsia

Variabel Paritas	IMT	PE	Tidak PE	Total	p-value Fisher's exact test	OR (95% CI)	p-value Mantel-Haenszel	Common OR Estimate (95% CI)
		n	n	n				
Primi gravida	Over weight	9	0	9	0,008	2,5 (1,170-5,341)	0,041	5,6 (1,254-25,060)
	Normal	4	6	10				
Multigravida atau Grandemultipara	Overweight	3	4	7	0,428	1,9 (0,282-12,455)		
	Normal	4	10	14				
Total		20	20	40		6,0		

Uji Mantel Haenszel

Pada tabel 5 dapat kita lihat hasil uji *Mantel Haenszel* ini menunjukkan *p-value* kejadian preeklampsia pada primigravida kelompok IMT *overweight* dibandingkan dengan IMT normal sebesar 0,008 (p value < 0,05). Sedangkan *p-value* pada kejadian preeklampsia multigravida/ grandemultipara pada kelompok IMT *overweight* disbanding normal sebesar 0,428. Hal ini berarti bahwa primigravida memiliki pengaruh pada kelompok *overweight* pada kejadian preeklampsia.

Pada *table test of conditional independence*, dapat dilihat bahwa *p-value* sebesar 0,041 yang berarti bahwa paritas adalah variabel perancu.

Nilai OR primigravida pada kelompok *overweight* dibandingkan kelompok IMT normal sebesar 2,5. Sedangkan nilai OR multigravida/ nulipara pada kelompok *overweight* dibandingkan dengan kelompok IMT normal sebesar 1,9. Secara total didapatkan OR kelompok *overweight* dibandingkan kelompok IMT normal sebesar 6.

Nilai OR primigravida berbeda sebesar 10 % dari nilai total OR. Sedangkan pada OR multigravida berbeda 10 % dari nilai total OR. Nilai OR masing-masing strata berbeda dengan nilai total OR. Tabel *Test of Homogeneity of Odds Ratio* memiliki *p-value* sebesar 0,065 (> 0,05) sehingga nilai OR masing-masing strata dianggap homogen. Hal ini berarti bahwa paritas adalah variabel perancu namun tidak berinteraksi.

Hasil dari *Mantel Haenszel Common Odds Ratio Estimate* menunjukkan estimasi sebesar 5,605 (95% CI : 1,254 – 25,060).

Setelah diketahui bahwa variabel IMT dan paritas memiliki pengaruh positif terhadap kejadian preeklampsia maka analisis yang dilakukan selanjutnya adalah uji stratifikasi, untuk menghilangkan perancu dan membuktikan hubungan variabel utama dengan efek yang terjadi.

Dengan mengontrol variabel paritas, risiko terjadinya preeklampsia pada ibu dengan IMT *overweight* sebesar 5,6 kali dibandingkan dengan IMT normal.

Preeklampsia merupakan kondisi spesifik pada kehamilan yang ditandai dengan adanya disfungsi plasenta dan respon maternal terhadap adanya inflamasi sistemik dengan aktivasi endotel dan koagulasi. Diagnosis preeklampsia ditegakkan berdasarkan adanya hipertensi spesifik (tekanan darah sekurang-kurangnya 140mmHg/ 90 mmHg) yang disebabkan kehamilan disertai dengan gangguan sistem organ lainnya pada usia kehamilan di atas 20 minggu. Preeklampsia ditegakkan adanya protein urin, namun jika protein urin tidak didapatkan, salah satu tanda dan gejala dan gangguan lain dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis preeklampsia, yaitu:[18]–[20] a) trombositopenia: trombosit < 100.000/ microliter, b) gangguan ginjal: kreatinin serum >1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya, c) gangguan liver: peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik/ regio kanan atas abdomen, d) edema paru, e) didapatkan gejala neurologis: stroke, nyeri kepala, gangguan visus, f) gangguan pertumbuhan janin yang menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta: oligohidramnion, *fetal growth restriction* (FGR) atau adanya *absent or reversed end diastolic velocity* (ARDV)[4]. Seorang ibu memiliki peningkatan risiko preeklampsia jika memiliki 1 faktor risiko tinggi atau lebih dari satu faktor risiko menengah.

Tabel 6. Klasifikasi risiko yang dinilai pada kunjungan antenatal pertama [21]–[23]

Risiko Tinggi	Risiko Sedang
• Riwayat preeklampsia	• Nullipara
• Kehamilan ganda	• Obesitas (Indeks masa tubuh > 30 kg/m ²)
• Hipertensi kronis	• Riwayat preeklampsia keluarga
• Diabetes Mellitus tipe 1 atau 2	• Usia ≥ 40 tahun
• Penyakit ginjal	• Riwayat khusus pasien (interval kehamilan > 10 tahun)
• Penyakit <i>auto immune</i>	• Kehamilan pertama dengan pasangan baru

Hubungan IMT pada Ibu Hamil Trimester I dengan Kejadian Preeklampsia

Pada penelitian ini kejadian preeklampsia pada kelompok kasus dengan *overweight* saat trimester I lebih banyak 40% dari kelompok kontrol dengan *overweight* saat trimester I. Hasil penelitian menunjukkan bahwa IMT memiliki pengaruh signifikan terhadap kejadian preeklampsia. IMT merupakan variabel yang berpengaruh terhadap kejadian preeklampsia pada ibu hamil. Ibu dengan IMT *overweight* memiliki risiko 6,0 kali dibandingkan dengan ibu dengan IMT normal ($p\text{-value}=0,012$; OR=6,0; 95% CI: 1,458 – 24,686). Paritas merupakan variabel perancu namun tidak berinteraksi. Dengan mengontrol variabel paritas, risiko terjadinya preeklampsia pada ibu dengan IMT *overweight* sebesar 5,6 kali dibandingkan dengan IMT normal ($p\text{-value}=0,041$; OR=5,6; 95% CI: 1,254–25,060).

Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang hasil penelitian Weiss, *et al.* (2004) menyatakan wanita hamil dengan obesitas 3,3 kali lebih berisiko untuk terjadi preeklampsia dibandingkan dengan wanita hamil yang memiliki berat badan normal. [24] Risiko terjadinya preeklampsia meningkat pada *overweight*, namun lebih kepada preeklampsia ringan dari pada preeklampsia berat. Obesitas kelas I-III berisiko 4 kali lipat terjadi preeklampsia ringan hingga sedang [25] Pada penelitian Boghossian, *et al.* (2014), ibu dengan *overweight* prakehamilan memiliki risiko terjadi preeklampsia 1,8 kali lipat pada kehamilan pertama dan 1,6 kali lipat pada kehamilan kedua dibandingkan dengan ibu yang memiliki IMT normal.[26] Hasil penelitian ini sejalan juga dengan penelitian yang dilakukan oleh Wulandari *et al* (2019) didapatkan hasil bahwa makin tinggi skor faktor risiko (usia > 40 tahun, primigravida IMT ≥ 25 kg/m², riwayat preeklampsia, interval kehamilan > 10 tahun, riwayat keluarga, menderita hipertensi dan menderita DM), makin rendah kadar molekul VEGF

dan PIGF, makin tinggi skor faktor risiko makin tinggi kadar molekul sFlt-1 dan Rasio sFlt-1/ PIGF (marker yang digunakan sebagai prediktor kejadian preeklampsia). [27]

Namun, pada penelitian yang dilakukan oleh Sween, *et al.* (2015), IMT tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan risiko preeklampsia. [28] Walaupun begitu terdapat hubungan signifikan antara kadar lemak tubuh dengan preeklampsia. Peningkatan kadar lemak tubuh sekitar 1% meningkatkan kemungkinan terjadinya preeklampsia sekitar 12%. Selain itu, juga dijelaskan bahwa kejadian preeklampsia ringan dan berat pada usia akhir kehamilan, lebih banyak ditemukan pada wanita *overweight* atau obesitas. [29]

Pada obesitas terjadi perubahan metabolik dan fisiologis yang signifikan. Jaringan adiposa bukan hanya sebagai penyimpanan lemak, namun juga jaringan hormon aktif yang memproduksi mediator endokrin seperti sitokin dan adipokin. [30]. Obesitas dikaitkan dengan peningkatan kadar trigliserida, asam lemak bebas dan penurunan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) dan peningkatan atau stabil *Low Density Lipoprotein* (LDL) [9]. Hasil rasio HDL dan LDL yang lebih rendah dan hipertrigliseridemia meningkatkan keadaan aterogenik. Jaringan adiposa menghasilkan mediator proinflamasi seperti IL-6 (Interleukin-6), *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF-alpha), dan Protein C-Reaktif (CRP), semuanya tercatat meningkat pada wanita gemuk dibandingkan wanita kurus. [10]. CRP ditemukan lebih tinggi pada wanita hamil dengan preeklampsia- [31]

Berat badan berbanding terbalik dengan kadar kolesterol HDL. Pada obesitas terjadi peningkatan kadar trigliserida akibat *very low density lipoprotein* (VLDL) di dalam hepar karena peningkatan asam lemak bebas. Hal tersebut menyebabkan regenerasi sel oksidatif yang berakibat pada disfungsi sel endotel sehingga memicu terjadinya preeklampsia. [32]–[34]. Mediator endokrin tersebut telah dikaitkan dengan keadaan proinflamasi dan protrombotik, resisten insulin dan stress oksidatif, yang merupakan patogenesis preeklampsia, serta risiko penyakit kardiovaskular seumur hidup pada ibu. [35], [36]

Mekanisme spesifik dimana obesitas meningkatkan risiko preeklampsia masih belum jelas. Teori dengan bukti eksperimental yang kuat yaitu iskemia plasenta.[37] [16]. Meningkatnya IMT dikaitkan dengan aktivasi respon inflamasi pada plasenta. Pada penelitian terkini, obesitas berkaitan dengan meningkatnya ekspresi sitokin pro-inflamasi pada plasenta dan mensirkulasi IL-6 sampai akhir kehamilan. Terdapat lebih banyak jaringan otot pada dinding pembuluh darah pada plasenta ibu yang obesitas dari pada ibu yang normal[38]. Penelitian oleh Hayes, *et al.* (2014), membuktikan bahwa adanya gangguan pada invasi trofoblastik dan pembentukan pembuluh darah pada tikus yang diberi diet tinggi lemak,

dikarenakan terdapat aktin otot polos disekitar arteri spiralis plasenta pada hari ke-18. [39]

Kegagalan invasi sel trofoblas disertai dengan aktivasi sel imun proinflamasi yang meningkatkan jumlah makrofag dan sel *natural killer* pada uterus dan plasenta. Pada penelitian *in vitro*, aktivasi makrofag menghambat migrasi sitotrofoblas. Hal tersebut menyebabkan berkurangnya pembuluh plasenta dan aliran darah uterus dan iskemia plasenta. Selain itu, inflamasi plasenta yang terjadi mengakibatkan banyak faktor iskemia plasenta masuk ke aliran darah ibu, kemudian mengaktifkan sel imun perifer yaitu limfosit T termasuk TNF- α , IL-6, IL-7, *anti-angiogenic factor* sFlt-1 dan sel B yang memproduksi agonistik autoimun terhadap reseptor angiotensin tipe 1 (AT1-aa) yang mengarah pada kerusakan sel endotel dan pembuluh darah serta hipertensi [37]. Peningkatan prevalensi preeklampsia terlihat pada epidemiologi obesitas yang merupakan keadaan inflamasi kronis sehingga meningkatkan risiko preeklampsia. [37]

Hubungan Usia dengan Kejadian Preeklampsia

Penelitian ini menunjukkan ibu dengan usia kejadian preeklampsia lebih tinggi pada usia <20 tahun atau ≥ 40 tahun dibandingkan dengan jumlah kejadian preeklampsia pada wanita usia 20-39 tahun. Pada analisis bivariat menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang bermakna antara usia (*p-value*= 0,6) pada kelompok kasus dan kontrol kejadian preeklampsia. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian oleh [40] *advanced maternal age* (>35tahun) tidak memiliki hubungan yang signifikan pada kedua kelompok nulipara dan multipara dengan kejadian preeklampsia.

Penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Indriani (2011), yang menyatakan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara faktor umur ibu dengan kejadian preeklampsia. Kelompok usia >35 tahun berisiko 3,4 kali lebih besar untuk mengalami preeklampsia di bandingkan umur 20-35 tahun. Kemungkinan risiko beberapa komplikasi lebih besar pada wanita muda (usia ≤ 19 tahun) dibandingkan dengan usia 25-29 tahun pada saat persalinan. Semakin muda usia wanita risiko dari banyak komplikasi semakin besar. Ibu hamil yang berusia 15-19 tahun juga memiliki kemungkinan tinggi terjadi preeklampsia berat, eklampsia, perdarahan post partum, *fetal distress*, dan perkembangan janin buruk, serta kemungkinan rendah terjadi hipertensi dan preeklampsia *superimposed*. Dibandingkan dengan wanita usia 25-29 tahun, wanita usia ≥ 35 tahun memiliki risiko lebih besar untuk terjadi persalinan preterm, hipertensi, preeklampsia berat, dan preeklampsia *superimposed*. Wanita berusia ≥ 40 tahun pada saat persalinan juga dihubungkan dengan meningkatnya kemungkinan risiko terjadinya preeklampsia ringan,

pertumbuhan janin yang buruk dan fetal distress. Wanita lebih muda dan wanita usia maternal lanjut memiliki risiko lebih tinggi terjadi beberapa komplikasi. [33]

Pada penelitian yang lain, wanita muda (≤ 19 tahun) dikaitkan dengan peningkatan kemungkinan terjadinya preeklampsia ringan (terdapat peningkatan 60% pada usia 15-19 tahun, peningkatan 2,5 kali lipat pada usia 11-14 tahun) dan preeklampsia berat (terdapat peningkatan 40% pada usia 15-19 tahun). Sedangkan pada wanita usia maternal lanjut (35-39 tahun) meningkat 30% dan hampir 80% pada wanita usia ≥ 40 tahun untuk kemungkinan risiko hipertensi serta peningkatan 2 sampai 3 kali lipat terjadi preeklampsia *superimposed*. [41] [19]. Ibu hamil berusia ≥ 40 tahun berisiko 2 kali lipat mengalami preeklampsia dibandingkan dengan ibu berusia <30 tahun [20]. Pada penelitian kohort oleh [21], ibu dengan usia paling ekstrim memiliki hubungan yang signifikan dengan risiko preeklampsia yang lebih besar [21]. Ibu hamil berusia risiko tinggi 5,5 kali mengalami kejadian preeklampsia dibandingkan ibu usia reproduksi [22].

Wanita hamil usia <20 tahun dan >35 tahun berisiko lebih besar terjadi preeklampsia, karena seiring peningkatan usia, akan terjadi proses degeneratif yang meningkatkan risiko hipertensi kronis. [42]. *Advanced maternal age* (AMA) berhubungan dengan disfungsi endotel pada subjek dengan tekanan darah normal dan pasien hipertensi. Pada AMA terdapat perubahan yang disebabkan oleh penurunan progresif jalur nitrat oksida dan menghasilkan stress oksidatif sehingga terjadi disfungsi endotel. Hal ini dianggap sebagai indikator awal kerusakan aterosklerotik dan keadaan kardiovaskuler [24]. Preeklampsia dapat terjadi pada wanita usia < 20 tahun dan > 35 tahun. Preeklampsia risiko meningkat pada usia muda dan nulipara disebabkan terdapat mekanisme imunologi selain endokrin dan genetik. Selain itu, pembentukan antibodi terhadap antigen plasenta belum sempurna pada kehamilan pertama. Kehamilan pada usia > 35 tahun dapat meningkatkan insiden hipertensi. [16], [33], [34]

Karakteristik subjek penelitian pada variabel usia paling banyak adalah usia 20-40 tahun (85% pada kelompok kasus, dan 95% pada kelompok kontrol.

Hubungan Paritas dengan Kejadian Preeklampsia

Penelitian ini menunjukkan kejadian preeklampsia ibu primigravida pada kelompok kasus 30% lebih banyak dibandingkan dengan kejadian preeklampsia ibu primigravida pada kelompok kontrol. Ibu primigravida berisiko 4,3 kali lebih besar daripada ibu multigravida/ grandemultipara dalam kejadian preeklampsia (*p-value*=0,028 ; OR = 4,3 ; 95% CI : 1,150-16,323).

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian English, *et al.* (2015) yang menunjukkan bahwa nulipara lebih berisiko 2,9 kali

terjadi preeklampsia. [43] Bartsch, *et al.* (2016) juga melaporkan hasil penelitian bahwa nulipara adalah populasi terbanyak terjadi preeklampsia ($p\text{-value}=0,32$; RR 2,1; 95% CI 0,274-0,370).[44] Paritas pada ibu merupakan salah satu faktor terjadinya preeklampsia. Multiparitas (melahirkan > 2x) mempunyai risiko lebih rendah terjadi preeklampsia. Paritas > 3x berisiko terjadinya preeklampsia. Penurunan fungsi sistem reproduksi terjadi pada ibu dengan paritas tinggi (lebih dari 4). [45]

Primigravida lebih berisiko untuk mengalami preeklampsia karena terpapar virus korion. Hal ini karena proses implantasi trofoblas ke jaringan desidua terganggu yang disebabkan terjadi karena mekanisme imunologi pembentukan *blocking antibody* yang dilakukan oleh HLA-G (human leukocyte antigen G) terhadap antigen plasenta belum terbentuk secara sempurna. Primigravida sering mengalami stress saat menjelang persalinan yang peningkatan pelepasan *corticotropic releasing hormone* (CRH) oleh hipotalamus dan meningkatkan kadar kortisol. Efek kortisol berfungsi mempersiapkan tubuh merespon stressor dengan meningkatkan respon dari curah jantung dan mempertahankan tekanan darah dari respon simpatis- [16], [33], [34], [46]

Preeklampsia, gangguan hipertensi pada kehamilan, dihipotesiskan sebagai respon imunologis ibu terhadap antigen janin asing yang berasal dari sperma sang ayah. Respon ini dapat dikurangi dengan paparan antigen ayah yang lama, seperti melalui kehamilan sebelumnya, yang mungkin menjelaskan mengapa multipara biasanya berisiko rendah untuk preeklampsia daripada nulipara. Multipara dengan pasangan baru dipresentasikan dengan antigen paternal baru sehingga memiliki risiko peningkatan risiko preeklampsia dan hipertensi gestasional yang sama seperti nullipara, dibandingkan dengan multipara tanpa perubahan pasangan. [47] Perubahan pasangan meningkatkan risiko preeklampsia pada kehamilan berikutnya. Sistem imun pada ibu janin bisa menjadi mekanisme yang mendasarinya. Wanita multipara dengan pasangan baru didekatkan dengan wanita primigravida. [48]

SIMPULAN

Preeklampsia lebih berisiko 5,6 kali terjadi pada ibu dengan riwayat indeks massa tubuh *overweight* dibandingkan ibu dengan riwayat indeks massa tubuh normal pada ibu hamil trimester I setelah mengontrol paritas. Preeklampsia lebih berisiko 4,3 kali terjadi pada ibu dengan riwayat paritas primigravida dibandingkan ibu dengan riwayat paritas multigravida atau grandemultipara. Kejadian preeklampsia tidak berhubungan dengan usia ibu.

Tenaga kesehatan perlu mengkaji dan mengontrol IMT ibu sebelum dan selama kehamilan sebagai langkah deteksi dini komplikasi kehamilan yaitu preeklampsia.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penelitian ini dapat dilaksanakan dengan baik berkat bantuan dari berbagai pihak, untuk itu peneliti mengucapkan terima kasih kepada Kepala Dinas Kesehatan Provinsi Daerah Istimewa Yogyakarta, Kepala Dinas Kesehatan Kabupaten Kulon Progo, dan Direktur RSUD Wates, yang telah memberikan izin dalam pengambilan data pada penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Kemenkes RI, "Profil Kesehatan Tahun 2014," Kementerian Kesehatan RI, Jakarta, 2015.
- [2] Dinkes Kabupaten Kulon Progo, "Profil Kesehatan Kulonprogo 2016 (Data 2015)," Kulon Progo, 2016.
- [3] Dinkes DIY, "Profil Kesehatan Provinsi DIY 2015," Yogyakarta, 2016.
- [4] POGI, *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran: Diagnosis dan Tata Laksana Pre-eklampsia*. Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia Himpunan Kedokteran Feto Maternal, 2016.
- [5] B. Sibai, G. Dekker, and M. Kupferminc, "Pre-eclampsia," *The Lancet*, vol. 365, no. 9461, pp. 785–799, Feb. 2005, doi: 10.1016/S0140-6736(05)17987-2.
- [6] Dinas Kesehatan Kabupaten Bantul, "Profil Kesehatan Kabupaten Bantul Tahun 2016 Data Tahun 2015," *Program*, pp. 1–50, 2016.
- [7] U. K. Niswah, D. Wulandari, and Surjani, "Hubungan Peningkatan Berat Badan Ibu Hamil dengan Preeklampsia di RSUD Panembahan Senopati Bantul," Yogyakarta, 2016. Accessed: Jan. 19, 2022. [Online]. Available: http://etd.repository.ugm.ac.id/home/detail_pencarian/94266
- [8] A. T. Lhaksmi, W. D. Astuti, and Zulaela, "Hubungan Preeklampsia dengan Berat Bayi Lahir Rendah di RSUD Wonosari," Yogyakarta, 2016.
- [9] S. N. Djannah and I. S. Arianti, "Gambaran Epidemiologi kejadian Preeklampsia/ Eklampsia di RSUD PKU Muhammadiyah Yogyakarta Tahun 2007-2009," *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*, vol. 13, no. 4, pp. 378–385, 2010.
- [10] Dinkes Kota Yogyakarta, "Profil Kesehatan Tahun 2015 Kota Yogyakarta (Data Tahun 2014)," Yogyakarta, 2015.

- [11] Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, *Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Tahun 2013*. Jakarta: Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI, 2013.
- [12] Dinkes Kota Yogyakarta, "Profil Kesehatan Tahun 2015 Kota Yogyakarta (Data Tahun 2014)," Yogyakarta, 2015.
- [13] "WHO. 2015. trends in maternal mortality 1990-2015".
- [14] G. Lewis, Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom., and Confidential Enquiry into Maternal and Child Health., *Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer - 2003-2005: the seventh report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom*. CEMACH, 2007.
- [15] N. J. Eastman and H. Hemschemeyer, *Williams Obstetrics*, 24th ed., vol. 51, no. 7. Jakarta, 1951. doi: 10.1097/00000446-195107000-00024.
- [16] F. G. Cunningham *et al.*, "Williams OBSTETRICS," 2014.
- [17] C. Andriani, N. I. Lipoeto, and B. I. Utama, "Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan Kejadian Preeklampsia di RSUP Dr. M. Djamil Padang," 2016. [Online]. Available: <http://jurnal.fk.unand.ac.id>
- [18] J. M. Roberts *et al.*, *ACOG Guidelines: Hypertension in pregnancy*. 2012. doi: doi: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
- [19] L. Magee *et al.*, "Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary," *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 36, no. 5, pp. 416–438, 2014, doi: 10.1016/S1701-2163(15)30588-0.
- [20] A. L. Tranquilli *et al.*, "The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP," *Pregnancy Hypertension*, vol. 4, no. 2, pp. 97–104, 2014, doi: 10.1016/j.preghy.2014.02.001.
- [21] R. Malik and V. Kumar, "Hypertension in Pregnancy," 2016, pp. 375–393. doi: 10.1007/5584_2016_150.
- [22] NICE, *Hypertension in pregnancy*. Manchester, 2013.
- [23] L. Green, R. Houlden, L. Buck, and L. Mackillop, *Reducing the risk of pre-eclampsia Information for women taking aspirin in pregnancy*. Oxford: Oxford University Hospital NHS Trust, 2015. Accessed: Jan. 20, 2022. [Online]. Available: <http://maternitycare.co.nz/wp-content/uploads/2019/11/Oxford-Reducing-the-Risk-of-Preeclampsia.pdf>
- [24] J. L. Weiss *et al.*, "Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate—a population-based screening study," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 190, no. 4, pp. 1091–1097, Apr. 2004, doi: 10.1016/j.ajog.2003.09.058.
- [25] S. Sohlberg, O. Stephansson, S. Cnattingius, and A. K. Wikström, "Maternal body mass index, height, and risks of preeclampsia," *American Journal of Hypertension*, vol. 25, no. 1, pp. 120–125, Jan. 2012, doi: 10.1038/ajh.2011.175.
- [26] N. S. Boghossian *et al.*, "Risk factors differ between recurrent and incident preeclampsia: A hospital-based cohort study," *Annals of Epidemiology*, vol. 24, no. 12, pp. 871-877.e3, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.annepidem.2014.10.003.
- [27] D. Wulandari, M. Sulchan, and S. T. Hidayat, "Levels of molecular angiogenic and antiangiogenic in pregnant women with risk of preeclampsia," *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, vol. 8, no. 10, p. 4034, Sep. 2019, doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20194376.
- [28] L. K. Sween, A. D. Althouse, and J. M. Roberts, "Early-pregnancy percent body fat in relation to preeclampsia risk in obese women," *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 212, no. 1, pp. 84.e1-84.e7, Jan. 2015, doi: 10.1016/j.ajog.2014.07.055.
- [29] WHO, "BMI Classification," WHO, 2016. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html. (accessed Jan. 20, 2022).
- [30] D. D. Briana and A. Malamitsi-Puchner, "Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies.," *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)*, vol. 16, no. 10, pp. 921–37, Oct. 2009, doi: 10.1177/1933719109336614.
- [31] M. WOLF, "Obesity and preeclampsia: the potential role of inflammation*1," *Obstetrics & Gynecology*, vol. 98, no. 5, pp. 757–762, Nov. 2001, doi: 10.1016/S0029-7844(01)01551-4.
- [32] *Williams Obstetrics*, 24th ed. McGraw-Hill Education.
- [33] N. Indriani, "Analisis Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Preeklampsia/ Eklampsia pada Ibu Bersalin," Jakarta, 2011.
- [34] I. B. G. Manuaba, *Ilmu Kebidanan, Penyakit Kandungan, dan KB untuk Pendidikan Bidan*, 2nd ed. Jakarta: EGC, 2010.
- [35] A. H. Berg and P. E. Scherer, "Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease," *Circulation Research*, vol. 96, no. 9, pp. 939–949, May 2005, doi: 10.1161/01.RES.0000163635.62927.34.
- [36] A. S. Greenberg and M. S. Obin, "Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism," *The*

- American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 83, no. 2, pp. 461S-465S, Feb. 2006, doi: 10.1093/ajcn/83.2.461S.
- [37] F. T. Spradley, A. C. Palei, and J. P. Granger, "Immune mechanisms linking obesity and preeclampsia," *Biomolecules*, vol. 5, no. 4. MDPI AG, pp. 3142–3176, Nov. 12, 2015. doi: 10.3390/biom5043142.
- [38] K. A. Roberts *et al.*, "Placental structure and inflammation in pregnancies associated with obesity," *Placenta*, vol. 32, no. 3, pp. 247–254, Mar. 2011, doi: 10.1016/j.placenta.2010.12.023.
- [39] E. K. Hayes *et al.*, "Trophoblast Invasion and Blood Vessel Remodeling Are Altered in a Rat Model of Lifelong Maternal Obesity," *Reproductive Sciences*, vol. 21, no. 5, pp. 648–657, May 2014, doi: 10.1177/1933719113508815.
- [40] Y. Wang, T. Tanbo, T. Åbyholm, and T. Henriksen, "The impact of advanced maternal age and parity on obstetric and perinatal outcomes in singleton gestations," *Archives of Gynecology and Obstetrics*, vol. 284, no. 1, pp. 31–37, Jul. 2011, doi: 10.1007/s00404-010-1587-x.
- [41] P. A. Cavazos-Rehg *et al.*, "Maternal Age and Risk of Labor and Delivery Complications," *Maternal and Child Health Journal*, vol. 19, no. 6, pp. 1202–1211, 2015, doi: 10.1007/s10995-014-1624-7.
- [42] F. G. Cunningham, P. C. MacDonald, and N. F. Gant, *William Obstetrics*, 18th ed. United States: Norwalk, Conn. : Appleton & Lange, c1989, 1995.
- [43] F. A. English, L. C. Kenny, and F. P. McCarthy, "Risk factors and effective management of preeclampsia," *Integrated Blood Pressure Control*, vol. 8, pp. 7–12, 2015, doi: 10.2147/IBPC.S50641.
- [44] E. Bartsch *et al.*, "Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: Systematic review and meta-analysis of large cohort studies," *The BMJ*, vol. 353, Apr. 2016, doi: 10.1136/bmj.i1753.
- [45] C. Henderson and K. Jones, *Buku Ajar Konsep Kebidanan*. Jakarta: EGC, 2016.
- [46] S. N. Kalantaridou, E. Zoumakis, A. Makriganakis, L. G. Lavasidis, T. Vrekoussis, and G. P. Chrousos, "Corticotropin-releasing hormone, stress and human reproduction: an update," *Journal of Reproductive Immunology*, vol. 85, no. 1, pp. 33–39, May 2010, doi: 10.1016/j.jri.2010.02.005.
- [47] L. S. Trupin, L. P. Simon, and B. Eskenazi, "Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparas," *Epidemiology*, vol. 7, no. 3, pp. 240–244, 1996, Accessed: Jan. 20, 2022. [Online]. Available: <http://www.jstor.org/stable/3702856>
- [48] P. Tubbergen, A. M. A. Lachmeijer, S. M. Althuisius, M. E. J. Vlak, H. P. Van Geijn, and G. A. Dekker, "Change in paternity: A risk factor for preeclampsia in multiparous women?," *Journal of Reproductive Immunology*, vol. 45, no. 1, pp. 81–88, 1999, doi: 10.1016/S0165-0378(99)00040-6.