



PENYAKIT DAN KELAINAN DARI KEHAMILAN



Ninik Azizah • Vivin Eka Rahmawati • Nurul Hidayah
Juliani Purba • Abbas Mahmud • Niken Bayu Argaheni • Sukaisi
Sri Hernawati Sirait • Lenny Nainggolan • Putu Oky Ari Tania

**PENYAKIT
DAN KELAINAN
DARI KEHAMILAN**



UU 28 tahun 2014 tentang Hak Cipta

Fungsi dan hak cipta Pasal 1

Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 1 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi

Pendekatan Perilaku Pasal 20

Ketersediaan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 21, Pasal 24, dan Pasal 25 tidak berlaku terhadap:

- penggunaan kutipan singkat Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait untuk keperluan penelitian ilmiah yang ditujukan hanya untuk keperluan penyebaran informasi ilmiah;
- Penggunaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk kepentingan penelitian ilmu pengetahuan;
- Penggunaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, diskusi pertemuan dan Konograme yang telah dilakukan Pemerintah sebagai bahan ajar, dan
- penggunaan untuk kepentingan pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan yang memangkinas suatu Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Perangakan, Produser Perogram, atau Lembaga Penyiaran.

Sanksi Pelanggaran Pasal 112

- Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat(1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggasaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat(1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggasaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).

Penyakit dan Kelainan dari Kehamilan

Ninik Azizah, Vivin Eka Rahmawati, Nurul Hidayah
Juliani Purba, Abbas Mahmud, Niken Bayu Argaheni, Sukaisi
Sri Hernawati Sirait, Lenny Nainggolan , Putu Oky Ari Tania



Penerbit Yayasan Kita Menulis

Penyakit dan Kelainan dari Kehamilan

Copyright © Yayasan Kita Menulis, 2022

Penulis:

Ninik Azizah, Vivin Eka Rahmawati, Nurul Hidayah
Juliani Purba, Abbas Mahmud, Niken Bayu Argaheni, Sukaisi
Sri Hernawati Sirait, Lenny Nainggolan, Putu Oky Ari Tania

Editor: Ronal Watrianthos

Desain Sampul: Devy Dian Pratama, S.Kom.

Penerbit

Yayasan Kita Menulis

Web: kitamenulis.id

e-mail: press@kitamenulis.id

WA: 0821-6453-7176

IKAPI: 044/SUT/2021

Ninik Azizah., dkk.

Penyakit dan Kelainan dari Kehamilan

Yayasan Kita Menulis, 2022

xii; 164 hlm; 16 x 23 cm

ISBN: 978-623-342-464-6

Cetakan 1, Mei 2022

- I. Penyakit dan Kelainan dari Kehamilan
- II. Yayasan Kita Menulis

Katalog Dalam Terbitan

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak maupun mengedarkan buku tanpa
izin tertulis dari penerbit maupun penulis

Kata Pengantar

Puji Syukur kita panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, atas segala karunia, rahmat dan hidayahNya sehingga buku “Penyakit dan Kelainan dari Kehamilan” ini dapat disusun dan diselesaikan dengan baik.

Buku Penyakit Dan Kelainan Dari Kehamilan bertujuan untuk memberikan pengetahuan kepada pembaca agar dapat memahami Konsep Dasar dan penatalaksanaan dari Penyakit – Penyakit dan Kelainan serta komplikasi yang dapat terjadi dalam masa kehamilan.

Cakupan materi dan metode pemaparan ini diharapkan dapat membantu pembaca agar lebih mudah memahami materi tentang:

Bab 1 Penyakit dan Kelainan Alat Kandungan

Bab 2 Penyakit Cardiovasikuler

Bab 3 Penyakit Pankreas

Bab 4 Diabetes Dalam Kehamilan

Bab 5 Penyakit Menular

Bab 6 Penyakit Toxoplasmosis

Bab 7 Penyakit Rubella

Bab 8 Penyakit Herpes

Bab 9 Anemia Defisiensi Ferum Dalam Kehamilan

Bab 10 Sistemik Lupus Eritematosus

Penulis menyadari masih terdapat kekurangan dalam penyusunan buku ini, oleh karena itu kritik dan saran dari pembaca sangat kami harapkan

agar dapat membantu penyempurnaan buku ini pada edisi berikutnya. Akhir kata penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu penyusunan buku ini hingga terselesaikan dengan baik.

Jombang, April 2022

Tim Penulis

Daftar Isi

Kata Pengantar	v
Daftar Isi	vii
Daftar Gambar	ix
Daftar Tabel	xi

Bab 1 Penyakit dan Kelainan Alat Kandungan

1.1 Pendahuluan	1
1.2 Penyakit dan Kelainan Alat Kandungan.....	2
1.2.1 Penyakit Dan Kelainan Alat Kandungan Pada Vulva Dan Vagina 3	
1.2.2 Penyakit Dan Kelainan Alat Kandungan Pada Uterus	8
1.2.3 Penyakit Dan Kelainan Alat Kandungan Pada Ovarium	21

Bab 2 Penyakit Cardiovaskuler

2.1 Pendahuluan	31
2.2 Diagnosis Penyakit Jantung Pada Kehamilan	35

Bab 3 Penyakit Pankreas

3.1 Pendahuluan	39
3.2 Klasifikasi Pankreatitis Akut	45
3.3 Pankreatitis Kronis	48

Bab 4 Diabetes Dalam Kehamilan

4.1 Pendahuluan	53
4.2 Patofisiologi DMG	56
4.3 Diagnosis DMG.....	58
4.3.1 Tatalaksana DMG.....	60
4.3.2 Komplikasi dan Risiko DMG.....	61
4.4 Diabetes Mellitus Dengan Kehamilan	62
4.5 Infografis Diabetes Dalam Kehamilan.....	61

Bab 5 Penyakit Menular

5.1 Pendahuluan	65
5.2 Penyakit Menular Seksual	69
5.2.1 Sepsis Pada Kehamilan	70

5.2.2 Infeksi Virus.....	71
Bab 6 Penyakit Toxoplasmosis	
6.1 Pendahuluan.....	77
6.2 Toxoplasmosis Pada Kehamilan	79
Bab 7 Penyakit Rubella	
7.1 Pendahuluan.....	89
7.2 Ibu Hamil Dengan Rubella.....	93
7.3 Hipotesis Toksisitas Retinoid Pada Infeksi Rubella	96
Bab 8 Penyakit Herpes	
8.1 Pendahuluan.....	99
8.2 Patogenesis.....	104
8.3 Diagnosis.....	110
8.4 Infeksi Kongenital dan Neonatal	112
Bab 9 Anemia Defisiensi Ferum Dalam Kehamilan	
9.1 Pendahuluan.....	117
9.2 Diagnosis Anemia Defisiensi Besi Dalam Kehamilan.....	121
9.3 Pengaruh Defisiensi Ferum Pada Kehamilan.....	124
9.4 Tatalaksana Anemia Defisiensi Ferum Pada Kehamilan	126
Bab 10 Sistemik Lupus Eritematosus	
10.1 Pendahuluan.....	129
10.2 Kehamilan.....	130
10.3 Sistemik Lupus Eritematosus	133
10.3.1 Faktor Risiko.....	133
10.3.2 Diagnosis.....	135
10.3.3 Imunologi Penyakit	137
10.4 Sistemik Lupus Eritematosus pada Kehamilan.....	138
Daftar Pustaka	147
Biodata Penulis	161

Daftar Gambar

Gambar 1.1: Unicornuate Uterus.....	9
Gambar 1.2: Uterus Didelphys	10
Gambar 1.3: Bicornuate Uterus	10
Gambar 1.4: Septate Uterus	11
Gambar 1.5: Rahim Arkuata.....	11
Gambar 1.6: Ovarium.....	22
Gambar 1.7: Kista Ovarium.....	22
Gambar 1.8: Kista Folikular dan Kista Luteum	24
Gambar 1.9: Kista Denoma dan Kista Coklat	24
Gambar 1.10: Kista Dermoid.....	25
Gambar 4.1: Data mengenai Diabetes Gestasional	54
Gambar 4.2: Tanda dan Gejala DMG.....	56
Gambar 4.3: Patofisiologi DMG	57
Gambar 4.4: Algoritme Diagnosis DMG	64
Gambar 4.5: Mitos dan Fakta Diabetes Gestasional	64
Gambar 6.1: Ilustrasi Toksoplasmosis	78
Gambar 6.2: T. gondii	79
Gambar 6.3: Transmisi Toksoplasmosis.....	80
Gambar 6.4: Siklus Toxoplasma gondii.....	81
Gambar 6.5: Serodiagnosis Toksoplasmosis.....	83
Gambar 7.1: Ruam Makulopapular Rubella Mirip Dengan Campak Tetapi Lesi Kurang Intens Merah.....	92
Gambar 7.2: Mekanisme Molekular Kerusakan Sistem Penglihatan, Pendengaran, Kardiovaskular, Nervus	95
Gambar 8.1: Virus Herpes Simpleks.....	102
Gambar 8.2: Lesi Herpes Genital	106
Gambar 8.3: Lesi Aktif Herpes Genitalis.....	108
Gambar 8.4: Patofisiologi Infeksi HSV	109
Gambar 8.5: Herpes Neonatal.....	114
Gambar 9.1: Konsentrasi Hemoglobin Pada Wanita Hamil Yang Sehat.....	118
Gambar 9.2: Stadium Defisiensi Ferum.....	121

Daftar Tabel

Tabel 9.1: Nilai Normal Hb, Eritrosit, dan Hematokrit	119
Tabel 10.1: Klasifikasi Kriteria Sistemik Lupus Eritematosus	136

Bab 1

Penyakit dan Kelainan Alat Kandungan

1.1 Pendahuluan

Komplikasi kehamilan, persalinan dan nifas merupakan masalah kesehatan utama bagi kesehatan wanita, karena merupakan penyebab terbesar kematian ibu dan bayi. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan 585.000 perempuan meninggal akibat komplikasi kehamilan dan persalinan, sekitar satu perempuan meninggal setiap menitnya. Penyebab terjadi kematian ibu adalah perdarahan postpartum, preeklampsia/eklampsia dan infeksi. Komplikasi kehamilan, persalinan dan nifas merupakan determinan langsung kematian ibu. Semakin tinggi kasus komplikasi maka semakin tinggi kasus kematian ibu. (Saifuddin, 2019)

Kehamilan dapat berkembang menjadi masalah atau komplikasi setiap saat. Sekarang ini secara umum sudah diterima bahwa setiap kehamilan membawa risiko bagi ibu. WHO memperkirakan bahwa sekitar 15% dari seluruh wanita yang hamil akan berkembang menjadi komplikasi yang berkaitan dengan kehamilannya, serta dapat mengancam jiwanya. Dari wanita hamil di Indonesia, sebagian besar akan mengalami komplikasi atau masalah yang bisa menjadi fatal. Survei demografi dan kesehatan yang dilaksanakan pada tahun

1997 menyatakan bahwa dari tahun 1992-1997, 26 % wanita dengan kelahiran hidup mengalami komplikasi. Sebagai bidan akan menemukan wanita hamil dengan komplikasi-komplikasi yang mungkin dapat mengancam jiwanya.(Anonim, 2015)

Lebih dari 90% kematian ibu disebabkan oleh komplikasi obstetrik pada masa kehamilan, persalinan, dan nifas. Komplikasi akan cenderung meningkat pada ibu hamil yang memiliki faktor risiko, meskipun komplikasi dapat pula terjadi pada ibu hamil yang tidak dikategorikan berisiko. Diperkirakan 15% kehamilan akan mengalami keadaan risiko tinggi dan komplikasi obstetrik yang dapat membahayakan ibu maupun janin apabila tidak ditangani dengan memadai.(Kartika mariyona, 2019)

Pemeriksaan dan pengawasan terhadap ibu hamil sangat perlu dilakukan secara teratur. Hal ini bertujuan untuk menyiapkan seoptimal mungkin fisik dan mental ibu dan anak selama dalam kehamilan. Selain itu juga untuk mendeteksi dini adanya kelainan, komplikasi dan penyakit yang biasanya dialami oleh ibu hamil sehingga hal tersebut dapat dicegah atau diobati sehingga angka morbiditas dan mortalitas ibu dan bayi dapat berkurang.

1.2 Penyakit dan Kelainan Alat Kandungan

Proses kehamilan dan persalinan merupakan proses yang sangat rumit dan panjang, juga melibatkan banyak organ. hal ini dapat menimbulkan banyak kesulitan yang akan dihadapi jika salah satu komponen yang terlibat mengalami gangguan atau kelainan. Gangguan atau kelainan tersebut bisa berasal dari anatomi maupun fungsional dari suatu organ, bisa juga disebabkan infeksi, keganasan, dan kongenital. Bahkan gangguan pada kehamilan dan persalinan dapat terjadi dikarenakan gangguan organ yang sekilas tidak memiliki hubungan langsung dengan reproduksi, misalnya penyakit jantung dan sebagainya.

Berdasarkan *American College of Obstetricians and Gynecologists*, Pada tahun 2007 angka kelahiran caesar sebanyak 31,8 % dan merupakan angka tertinggi yang pernah dilaporkan untuk Amerika Serikat. Sekitar 60% di antaranya, kelahiran caesar primer diakibatkan oleh diagnosis kelainan pada

alat kandungan. Frekuensi yang tinggi ini sebagai akibat dari perubahan lingkungan yang berkembang jauh lebih cepat daripada seleksi alam menurut Darwin. Manusia beradaptasi dengan buruk terhadap banyaknya makanan modern, dan salah satu akibatnya adalah berbagai macam kelainan pada alat kandungan.(Anonim, 2020)

1.2.1 Penyakit Dan Kelainan Alat Kandungan Pada Vulva Dan Vagina

Pada aplasia vagina tidak ada vagina dan di tempatnya introitus vagina dan terdapat cekungan yang agak dangkal atau yang agak dalam. Terapi terdiri atas pembuatan vagina baru beberapa metode sudah dikembangkan untuk keperluan itu. Pada vagina dapat terjadi atresia vagina, adanya sekat vagina, dan kista vagina.

Pada atresia vagina terdapat gangguan dalam kanalisasi, sehingga terbentuk suatu septum yang horizontal. Septum itu dapat ditemukan pada bagian proksimal vagina, akan tetapi bisa juga pada bagian bawah, diatas hymen (atresia retrohimenalis). Bila penutupan vagina itu menyeluruh, menstruasi timbul tetapi darah haid tidak keluar. Terjadilah hematokolpos yang dapat mengakibatkan hematometra dan hematosalpinx. Bila penutupan vagina tidak menyeluruh, tidak akan timbul kesulitan, kecuali mungkin pada partus kala dua.(Distosia et al., 2014)

Kelainan Bawaan

Atresia vulva dalam bentuk atresia himenalis yang menyebabkan hematokolpos, hematometra dan atresia vagina dapat menghalangi konsepsi. Kelainan vagina yang cukup sering dijumpai dalam kehamilan dan persalinan adalah septum vagina terutama vertika longitudinal. Septum yang lengkap sangat jarang menyebabkan distosia karena separoh vagina yang harus dilewati oleh janin biasanya cukup melebar sewaktu kepala lahir. Akan tetapi septum yang tidak lengkap kadang-kadang menghambat turunnya kepala.

Struktur vagina yang kongenital biasanya tidak menghalangi turunnya kepala, akan tetapi yang disebabkan oleh parut akibat perlukaan dapat menyebabkan distosia (Distosia et al., 2014).

Varises

Wanita hamil sering mengeluh melebarnya pembuluh darah di tungkai, vagina, vulva dan wasir serta menghilang setelah anak lahir. Hal ini karena reaksi sistem vena terutama dinding pembuluh darah seperti otot-otot di tempat lain melemah akibat pengaruh hormon steroid (Distosia et al., 2014).

Bahaya varises dalam kehamilan dan persalinan adalah bila pecah dapat berakibat fatal dan dapat pula terjadi emboli udara. Varises yang pecah harus dijahit baik dalam kehamilan maupun setelah lahir.

Penanganannya:

1. jangan berdiri atau duduk terlalu lama;
2. jangan memakai ikat pinggang terlampau kencang (ketat);
3. jalan-jalan dan senam hamil untuk memperlancar peredaran darah (anonim, 2020).

Edema

Edema vulva sebagai bendungan lokal timbul pada waktu hamil, biasanya sebagai gejala preeklamsia akan tetapi dapat pula mempunyai sebab lain misalnya gangguan gizi. Edema dapat juga terjadi pada persalinan dengan disproporsi sefalopelvik atau wanita mengejan terlampau lama. Pada persalinan lama dengan penderita dibiarkan mengedan terus, dapat pula timbul oedema pada vulva. Kelainan ini umumnya jarang merupakan rintangan bagi kelahiran per vaginam (Distosia et al., 2014).

Hematoma

Pembuluh darah pecah sehingga hematoma di jaringan ikat yang renggang di vulva, sekitar vagina atau ligamentum latum. Pendarahan dan hematoma vulva dan vagina bisa pula disebabkan trauma, baik trauma di luar persalinan maupun trauma dalam persalinan, misalnya jatuh terduduk pada tempat yang keras atau koitus yang kasar. Bila hematom kecil resorpsi sendiri, bila besar harus insisi dan bekuan darah dikeluarkan (Anonim, 2020).

Peradangan

Peradangan vulva sering bersamaan dengan peradangan vagina dan dapat terjadi akibat infeksi spesifik seperti sifilis, gonorea, trikomoniasis, kandidiasis dan amebiasis dan infeksi tidak spesifik seperti eksema, diabetes melitus,

bartolinitis, abses, dan kista bartolini. Sifilis disebabkan oleh *Troponema pallidum*.

Luka primer di vulva sering tidak disadari penderita dalam stadium 2 dijumpai kondilomata lata yaitu tonjolan kulit lebar-lebar dengan permukaan licin basah warna putih atau kelabu dan sangat infeksius wanita hamil fluor albus harus diperiksa kemungkinan lues di samping pemeriksaan gonorea, trikomoniasis dan kandidiasis. Gonorea dapat menyebabkan vulvovaginitis dalam kehamilan dengan keluhan fluor albus dan disuria. Bayi yang lahir dari ibu penderita gonorea dapat mengalami blenorea neonatorum.

Trikomoniasis vaginalis disebabkan oleh parasit golongan protozoa menimbulkan gejala fluor albus dan gatal. Pasangan pria dapat ditulari melalui persetubuhan dan sebaliknya ia dapat menulari pasangan wanita. Penularan dapat juga terjadi melalui handuk. Metronidazole sejak lama merupakan obat yang ampuh baik vaginal maupun peroral. Karena trikhomonas vaginalis termasuk golongan protozoa seperti amoeba dan malaria maka dapat juga diobati dengan derivat kinin.

Kandidiasis disebabkan oleh jamur *kandida albicans* dengan keluhan utama gatal di vulva dan introitus vagina dengan atau tanpa disertai fluor albus. Diabetes dalam kehamilan merupakan faktor predisposisi terjadinya kandidiasis. Sejak dulu diobati dengan larutan gentian violet 1-2% sebaiknya setiap hari sekurang-kurangnya 2 kali seminggu. Sekarang dipakai fungisid *myconazole* dalam bentuk salep.

Amoebiasis infeksi vagina dengan *entamoeba histolytica* dengan keluhan keputihan, nyeri waktu coitus, pada pemeriksaan didapat ulkus-ulkus warna merah dan mudah berdarah. Terapi dengan suntikan emetin 30-45 mg/hr selama 5-6 hari bersama dengan terapi lokal obat anti amoeba. Eksema mengganggu penderita karena gatal kadang-kadang vulva jadi basah. Alergi kulit menjadi lebih nyata dalam kehamilan dapat diobati antihistamin atau kortikosteroid.

Diabetes melitus dapat menyebabkan pruritus dalam kehamilan. Pruritus ini harus diobati penyakit primernya. Peradangan mendadak kista bartolini biasanya oleh gonokokus. Ada kalanya bartholinitis menjadi abses karena saluran kelenjar tertutup dan berlangsung proses pneranahan di dalam kelenjar dan harus disembuhkan sebelum persalinan. Kista kecil dan tidak mengganggu dibiarkan saja dalam kehamilan dan baru diangkat kira-kira 3 bulan setelah persalinan.(Distosia et al., 2014)

Kondiloma Akuminata

Kondiloma Akuminata merupakan penyakit infeksi daerah genital yang disebabkan oleh *Human Papiloma Virus* (HPV). Angka kejadian Kondiloma Akuminata semakin lama makin bertambah bahkan melebihi herpes genital. Penularan Kondiloma Akuminata terutama melalui hubungan seksual. Trauma berulang dapat meningkatkan infektivitas dan replikasi virus.

Masa inkubasi Kondiloma Akuminata bervariasi antara 2 minggu sampai 9 bulan. Gambaran klinis Kondiloma Akuminata khas dengan bentuk akuminata, keratotik dan papul. Diagnosis ditegakkan cukup dengan melihat gambaran klinis. Pemeriksaan penunjang dibutuhkan bila gambaran lesi meragukan atau curiga keganasan.

Pearly penile papules merupakan variasi normal dari glan penis yang memiliki gambaran mirip Kondiloma Akuminata. Penatalaksanaan dapat dilakukan oles tinktura podofilin 25%. Larutan *Trichloroacetic Acid* (TCA) 80-95% dapat diberikan untuk ibu hamil. Bedah eksisi, bedah listrik, bedah beku merupakan penatalaksanaan yang memberikan hasil memuaskan dalam sekali sesi (Ratnasari, 2018).

Fistula

Fistula vesikovaginal atau fistula rectovaginal biasanya terjadi pada waktu bersalin baik sebagai tindakan operatif maupun akibat nekrosis tekanan. Tekanan lama antara kepala dan tulang panggul gangguan sirkulasi sehingga terjadi kematian jaringan local dalam 5-10 hari lepas dan terjadi lubang. Akibatnya terjadi inkontinensia alvi. Fistula kecil yang tidak disertai infeksi dapat sembuh dengan sendirinya. Fistula yang sudah tertutup merupakan kontra indikasi per vaginam.

Pada persalinan, tekan antara kepala dan tulang punggung pada jaringan lunak yang terlalu lama dapat menyebabkan jaringan tersebut edematous, hematoma, dan akhirnya nekrosis (Distosia et al., 2014).

Kista Vagina

Kista vagina berasal dari duktus Gartner atau duktus Muller. Letak lateral dalam vagina bagian proksimal, di tengah, distal di bawah orifisium uretra eksternum. Bila kecil dan tidak ada keluhan dibiarkan tapi bila besar dilakukan pembedahan. Marsupialisasi sebaiknya 3 bulan setelah lahir.

Pada kista vagina bila dijumpai dalam kehamilan, penanganannya antara lain:

1. Kehamilan muda: diekstirpasi setelah kehamilan 3 – 4 bulan.
2. Dalam persalinan: jika kecil maka tidak menghalangi turunnya kepala, tidak mengganggu persalinan (Anonim, 2020).

Pintu Vagina Yang Lemah

Dalam kehamilan, dinding depan atau dinding belakang vagina dapat menonjol keluar dari vulva dan dapat menyebabkan sakit pinggang dan perasaan turun. Dalam kehamilan keadaan ini tidak dapat diobati, tetapi tirah baring dapat mengurangi keluhan – keluhan.

Tumor Vagina

Kadang – kadang ada tumor di dalam vagina, biasanya berupa kista (berasal dari saluran Gartner atau Muller). Kista ini sedapat – dapatnya harus diekstirpasi tetapi kalau tidak mungkin dan terutama kalau mengganggu kemajuan persalinan maka dapat di punksi

Karsinoma Cerviks

Karsinoma cerviks menimbulkan fluor berbau busuk biasanya bercampur dengan darah, perdarahan kontak ialah perdarahan pada persetubuhan atau buang air besar dan sering juga menimbulkan perasaan gatal pada kemaluan luar. Pada toucher teraba tukak atau tumor pada cerviks yang rapuh dan mudah berdarah. Pada pemeriksaan in speculo tukak atau tumor pada cerviks dapat dilihat dan perlu dibuat eksisi percobaan untuk diagnosa pasti. Diagnosa dini dibuat dengan pemeriksaan Papa nicolaou.

Pengobatan di antaranya:

1. Jika kehamilan masih muda, maka diberi penyinaran. Biasanya karena penyinaran ini terjadi abortus, tetapi kalau dalam 4 minggu belum juga terjadi abortus maka anak harus dikeluarkan dengan hysteretomi abdominal karena anak akan cacat oleh pengaruh sinar Rontgen.
2. Jika kehamilan sudah besar, agar anak dapat hidup di dunia luar maka anak akan dilahirkan dengan SC. Persalinan per vaginam tidak dibenarkan, mengingat kesukaran dilatasi cerviks dan kemungkinan

perdarahan. Penyinaran dimulai 1 – 2 minggu setelah SC (Distosia et al., 2014).

1.2.2 Penyakit Dan Kelainan Alat Kandungan Pada Uterus

Merupakan jaringan otot yang kuat, terletak di pelvis minor di antara kandung kemih dan rectum. Dinding depan, belakang dan atas tertutup peritoneum, sedangkan bagian bawahnya berhubungan dengan kandung kemih. Bentuknya seperti bola lampu dan gepeng.

Untuk menyangga posisinya uterus disangga beberapa ligamen jaringan ikat dan parametrium. Ukurannya tergantung dari usia wanita dan paritas. Ukuran anak-anak 2-3 cm, nulipara 6-8 cm, multipara 8-9cm. dindingnya terdiri dari 3 lapisan; peritoneum, lapisan otot dan endometrium.(Distosia et al., 2014)

Kelainan Bawaan Uterus

1. Pengembangan Saluran Reproduksi Wanita

Diferensiasi seksual dimulai pada awal periode kehamilan janin (saat ketika janin masih dalam kandungan ibunya). Sistem genital pria dan wanita identik hingga minggu keenam kehidupan. Ada dua pasang saluran genital simetris, yaitu saluran mesonefrik (Wolffian) dan paramesonefrik (Mullerian). Saluran Wolffian bentuk dari sistem reproduksi pria dan saluran Mullerian adalah bentuk dari sistem reproduksi wanita.

Pada embrio wanita, saluran Wolffian memulai untuk degenerasi tetapi memungkinkan maturasi saluran Mullerian. Kedua saluran Mullerian tumbuh dan melebur di tengah untuk menjadi rahim, ligamen dan tuba falopi. Kelainan kongenital uterus pada hal ini terjadi karena adanya kegagalan untuk menyelesaikan pemanjangan saluran bilateral, fusi, kanalisasi atau resorpsi septum saluran Mullerian (Uterus, 2021).

Ada banyak istilah umumnya digunakan untuk menggambarkan berbagai jenis kelainan rahim: (Uterus, 2021)

a. Hipoplasia / Agenesis

Terjadi ketika rahim tidak ada. Mungkin ada atau tidak ada vagina. Kondisi ini diketahui sebagai sindrom Rokitansky-Kuster-Hauser.

b. Unicornuate Uterus

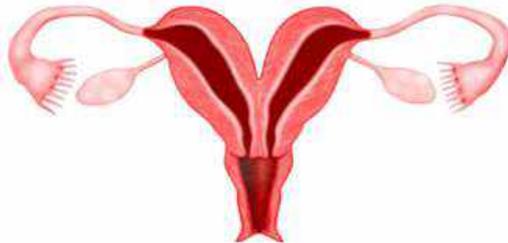
Dapat terlihat ketika hanya satu sisi yang terbentuk saluran Mullerian. Rahim memiliki “bentuk penis” yang khas pada sistem pencitraan seperti USG atau MRI. Kadang terlihat seperti tanduk rudimenter (sederhana). Jika tanduk rudimenter memiliki rongga, pasien mungkin mengalami nyeri panggul unilateral siklikal, kedua dari pengumpulan darah di rongga dan tidak dapat mengalir keluar dari rahim. Kondisi seperti ini memiliki tingkat spontan aborsi dan kelahiran prematur yang tinggi.



Gambar 1.1: Unicornuate Uterus (Uterus, 2021)

c. Uterus Didelphys

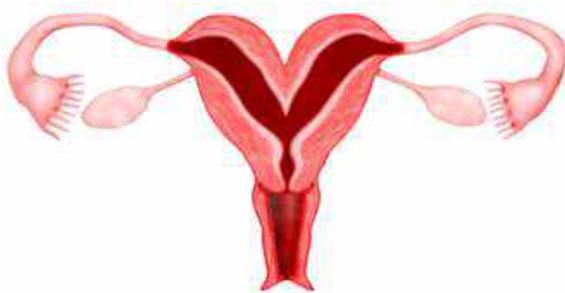
Terbukti ketika kedua saluran Mullerian berkembang tetapi gagal untuk melebur, sehingga pasien memiliki “rahim ganda”. Ini merupakan suatu kondisi dengan serviks ganda dan partisi vagina. Pasien dengan kondisi seperti ini juga dapat mengalami insiden aborsi spontan dan kelahiran prematur yang tinggi.



Gambar 1.2: Uterus Didelphys (Uterus, 2021)

d. Bicornuate Uterus

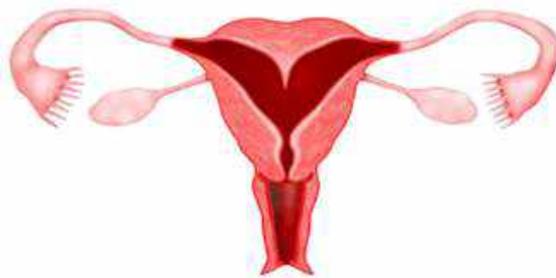
Terjadi ketika hanya bagian atas sistem Mullerian (yang membentuk rahim) gagal untuk menyatu, sehingga bagian bawah rahim normal, bagian atas memiliki 2 bagian (bercabang dua). Rahim “berbentuk hati “. Terdapat satu serviks. Anomali ini merupakan hasil dari tidak lengkapnya fusi tanduk uterus pada tingkat fundus.



Gambar 1.3: Bicornuate Uterus (Uterus, 2021)

e. Septate Uterus

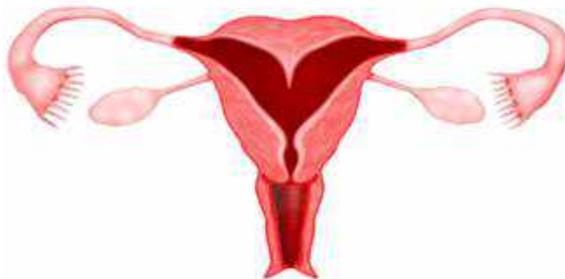
Terjadi ketika dua saluran Mullerian melebur, tetapi partisi di antara keduanya masih ada, membagi sistem menjadi dua bagian. Dengan septum vagina lengkap (g), serviks dan uterus dapat dipartisi. Biasanya septum mengenai hanya pada bagian atas dari uterus. Septum uterus merupakan malformasi uterus umum dan menyebabkan keguguran. Kondisi ini dapat dikoreksi oleh histeroskopi.



Gambar 1.4: Septate Uterus (Uterus, 2021)

f. Rahim Arkuata

Terjadi ketika resorpsi septum uterovaginal yang hampir lengkap meninggalkan lekukan cekung ringan pada rongga endometrium, pada tingkat fundus, memberikan konfigurasi rahim arkuata



Gambar 1.5: Rahim Arkuata (Uterus, 2021)

g. Terkait obat Diethylstilbestrol (DES)

DES merupakan estrogen sintesis aktif secara oral yang diperkenalkan pada tahun 1940 an yang digunakan untuk pengobatan dan keguguran berulang dan kelahiran prematur. Wanita yang terpapar pengobatan ini memiliki anak dengan kelainan rahim dan kelainan yang paling umum adalah rongga rahim yang berbentuk T. Kelainan yang lain termasuk rahim kecil, cincin penyempitan dan defek pengisian intrauterin. Obat ini telah dilarang digunakan untuk kehamilan sejak tahun 1971.

2. Prevalensi

Prevalensi (insiden) malformasi uterus diperkirakan sekitar 6.7% pada populasi umum. Sedikit lebih tinggi (7.3 %) pada populasi infertilitas, dan secara signifikan lebih tinggi pada populasi wanita dengan riwayat keguguran berulang (16 %).

3. Penyebab

Dalam sebagian besar kasus, penyebab kelainan kongenital uterus tidak diketahui.

4. Tanda Gejala

Banyak wanita dengan kelainan kongenital uterus tidak memiliki tanda gejala. Gejala terdeteksi ketika pemeriksaan USG rutin. Namun, beberapa tanda gejala yang mungkin dialami oleh wanita dengan kelainan rahim adalah:

a. Dismenore

Beberapa wanita karena kelainan rahim mungkin mengalami nyeri yang hebat ketika menstruasi. Terdapat beberapa penyebab dari dismenore ini. Wanita-wanita ini memiliki kecenderungan untuk mengembangkan endometriosis, dengan darah pada tuba falopi (hematosalping) dan kista endometriotik. Pada beberapa wanita dengan tanduk rudimenter dan rongga, terdapat pendarahan di rongga rudimenter tetapi tidak ada saluran keluar bagi darah menstruasi untuk mengalir keluar vagina. Ini menyebabkan nyeri panggul selama menstruasi;

b. Keguguran Berulang Atau Kelahiran Prematur Berulang

Kelainan kongenital uterus juga lebih sering terlihat pada pasien karena keguguran berulang. Septate uterus adalah kelainan yang paling umum dan salah satunya dengan akibat reproduksi terburuk. Namun, kelainan ini adalah yang paling bisa menerima koreksi laparoskopis;

c. Amenore Primer

Terdapat beberapa kondisi yang dapat menyebabkan seorang gadis/ remaja tidak memiliki menstruasi sama sekali. Hymen imperforata (selaput dara imperforate) merupakan kondisi sederhana yang mana tidak ada pembukaan di selaput dara dan

darah menstruasi terkumpul di vagina. Kondisi ini dengan mudah dapat didiagnosis dengan melakukan scan USG dan selaput dara dapat dipotong dengan 2 sayatan seperti bentuk silang (sayatan melintang) untuk memperbaiki kondisi ini. Kondisi yang lainnya adalah sebagian atau seluruhnya tidak adanya vagina dan tidak adanya serviks. Hal ini merupakan masalah yang lebih kompleks. (Uterus, 2021)

Kelainan Pertumbuhan Uterus

Alat kandungan terbentuk dari saluran Muller kanan dan kiri yang pada ujungnya bersatu akan membentuk vagina bagian atas dan uterus, sedangkan bagian yang tetap terpisah akan menjadi tuba. Gangguan pertumbuhan saluran Muller dapat menimbulkan aplasi atau hipoplasi alat kandungan, sedangkan gangguan persatuan saluran Muller menimbulkan berbagai kelainan dari alat kandungan (Distosia et al., 2014).

1. Uterus Duplex

Jika terjadi kehamilan pada salah satu bagian uterus, maka bagian yang lain akan ikut membesar. Karena lapisan otot kurang tebal maka dapat terjadi kelemahan His dan ruptur uteri. Bagian uterus yang ikut membesar itu dapat menghalangi jalan lahir.

2. Uterus Bicornis

Sering ditemukan letak sungsang yang tak dapat diversi. Mungkin terjadi abortus dan partus praematurus. Pada uterus bicornis, pembukaan dapat terganggu oleh bagian uterus yang membesar; kornu yang kosong ikut membesar dan dapat merupakan tumor yang menghalangi jalan lahir. Mungkin terjadi inertia uteri dan ruptur uteri.

3. Uterus Subseptus

Dapat menyebabkan letak lintang yang tak dapat diversi. Kalau plasenta melekat pada septum maka disebut placenta accreta. Uterus subseptus dapat juga menjadi sebab abortus (habitualis).

4. Uterus Arcuatus

Uterus arkuatus hanya mempunyai cekungan di fundus uteri, kelainan ini paling ringan dan sering dijumpai. Uterus arkuatus dapat menyebabkan letak lintang.

5. Uterus Bicornis Dengan Kornu Yang Rudimenter

Dapat terjadi kehamilan dalam kornu yang rudimenter yang sifat – sifatnya kehamilan ektopic. Kehamilan ini terjadi dengan migratio eksterna. Biasanya terjadi ruptur dari kornu setelah bulan ketiga. Pada operasi, kornu yang rudimenter ini sebaiknya diekstirpasi.

Uterus bikornis unilateral rudimentarius terdiri atas 1 uterus dan disampingnya terdapat tanduk lain. Uterus unikornis terdiri atas 1 uterus, 1 servik yang berkembang dari satu saluran kanan dan kiri. Kelainan ini dapat menyebabkan abortus, kehamilan ektopik dan kelainan letak janin.

Kelainan Letak Uterus

1. Anteversio Uteri

Kelainan letak pada uterus ke depan dijumpai pada perut gantung. Perut gantung terdapat pada multipara karena melemahnya dinding perut, terutama multipara gemuk, hal ini menghalangi masuknya kepala ke dalam panggul, pembukaan tidak lancar. Dalam persalinan tidur telentang, setiap ada his fundus dorong ke atas.

2. Retrofleksio Uteri

Retroflexi uteri sering dijumpai pada wanita Indonesia dan tidak usah kita anggap sebagai hal yang patologis. Kalau terjadi kehamilan maka beberapa kemungkinan yang terjadi adalah:

- a. biasanya retroflexi terkoreksi secara spontan;
- b. terjadi abortus;
- c. terjadi inkarserasi dari rahim yang terus membesar di dalam rongga panggul kecil: retroflexio uteri gravidit inkarserata.

Biasanya bila terjadi kehamilan, uterus dalam retroflexio secara berangsur – angsur akan menjadi lurus. Pelurusan ini dapat terhalang karena adanya perlekatan-perlekatan antara alat kandungan dengan alat-alat sekitarnya, dan juga kalau promontorium sangat menonjol. Kadang - kadang retroflexi uteri menyebabkan kemandulan karena kedua tuba tertekuk.

Uterus gravidus yang bertumbuh terus bisa terkurung dalam rongga panggul disebut retrofleksio uteri gravididi inkarserata. Nasib kehamilan pada retrofleksio uteri dapat koreksi spontan, abortus, koreksi tidak lengkap, inkarserasi.

Apakah retroflexi dapat menyebabkan abortus masih disangsikan, tetapi pada retroflexi uteri gravididi inkarserata kemungkinan abortus lebih besar. Jika kehamilan terus berlangsung tanpa perbaikan letak rahim, maka akhirnya rahim yang membesar ini akan mengisi seluruh rongga panggul dan terjepit. Inkarserasi baru terjadi antara minggu ke 13 – 17 (Distosia et al., 2014).

Gejala-gejalanya adalah:

- a. Retensi urine sampai inkontinensia paradoksal.
Keadaan ini dapat menimbulkan cystitis, pyelitis, pyelonefritis, dan uremia. Bahkan dapat terjadi ruptur dari kandung kemih yang mengakibatkan peritonitis yang membawa maut.
- b. Tekanan pada alat-alat sekitarnya dapat menimbulkan perasaan nyeri, tenesmi, dan obstipasi.
- c. Dapat terjadi abortus karena kurang ruang
Jika seorang wanita pada kehamilan muda mengeluh tidak dapat kencing harus selalu diingatkan kemungkinan retroflexi uteri gravididi.

Pengobatan:

Sebelum minggu ke-12 retroflexi uteri gravididi tidak perlu dihiraukan, karena uterus biasanya memperbaiki letaknya sendiri. Pasien boleh dianjurkan posisi berlutut pada malam hari dan pagi hari selama 10 menit. Dengan letak demikian diharapkan uterus dapat jatuh ke depan. Jika pada minggu ke-12 uterus masih dalam posisi retroflexi uteri gravididi maka reposisi tangan diusahakan.

Jika ternyata setelah beberapa hari uterus tetap jatuh ke belakang, maka setelah reposisi dipasang pessarium Hodge. Pessarium diangkat lagi setelah kehamilan mencapai 18 minggu. Jika sudah terjadi inkarserasi pasien harus diopname. Agar tidak terjadi perdarahan ex vacuo perlu dipasang dauer catheter dan kandung kemih dikosongkan berangsur-

angsur. Kemudian diusahakan reposisi dari luar, namun bila tidak berhasil maka reposisi operatif perlu dilakukan

3. Prolapsus Uteri

Prolapsus uteri adalah keadaan di mana turunnya uterus melalui hiatus genitalis yang disebabkan kelemahan ligamen-ligamen, fascia endopelvik dan otot dasar panggul yang menyokong uterus. Turunnya uterus dari tempat biasa disebut desensus uteri atau prolaps uteri. Terbagi dalam 3 tingkat:

- a. Tingkat 1 bila servik belum keluar dari vulva;
- b. Tingkat 2 bila servik sudah keluar vulva tapi corpus belum;
- c. Tingkat 3 bila korpus uteri sudah berada di luar vulva

Kehamilan dapat terjadi pada prolaps tingkat 1 dan 2:

- a. Jika uterus dengan prolapsus parsialis menjadi hamil, maka biasanya uterus yang membesar itu keluar dari rongga kecil dan terus tumbuh di dalam rongga perut. Jika uterus naik, maka cervix akan ikut tertarik ke atas hingga prolapsus tidak tampak lagi atau berkurang. Jika uterus tidak keluar dari rongga panggul, maka akan terjadi inkaserasi yang menimbulkan abortus.
- b. Jika ada prolapsus dalam kehamilan, maka sebaiknya uterus ditahan dengan pessarium sampai bulan ke-4. Namun, bila dasar panggul terlalu lemah hingga pessarium terus jatuh maka pasien dianjurkan tirah baring sampai bulan ke-4 (Distosia et al., 2014).

Uterus dan vagina dipertahankan posisinya oleh:

- a. Tonus otot uterus.
- b. Ligamen-ligamen yang memfiksasi uterus · Lig kardinale · Lig rotundum · Lig infundibulopelvikum · Lig sakrouterina.
- c. Fascia endopelvik.
- d. Otot-otot dasar panggul m levator ani.

Etiologi Prolapsus Uteri, di antaranya:

- a. Dasar panggul yang lemah, karena kerusakan dasar panggul pada persalinan yang terlampau sering dengan penyulit seperti ruptura perineum atau oleh karena usia lanjut.
- b. Tarikan pada janin pada pembukaan yang belum lengkap.
- c. Ekspresi Crede yang berlebihan pada saat mengeluarkan plasenta.
- d. Asites, tumor-tumor di daerah pelvis, batuk yang kronis dan pengejan (obslipasi atau striktura pada traktus urinarius).
- e. Relinakulum uteri yang lemah (asteni atau kelainan congenital berupa kelemahan jaringan penyokong uterus yang sering pada nullipara (Distosia et al., 2014).

Patologi Prolapsus Genitalis:

- a. Dengan adanya persalinan yang sulit, menyebabkan kelemahan pada ligamentum-ligamentum, fascia endopelvik, otot-otot dan fascia dasar panggul ok peningkatan tekanan intra abdominal dan faktor usia.
- b. Karena servis uteri terletak diluar vagina akan menggeser celana dalam dan menjadi ulkus decubitus.
- c. Dapat menjadi SISTOKEL karena kendornya fascia dinding depan vagina (mis: trauma obstetrik) sehingga vesika urinaria terdorong ke belakang dan dinding depan vagian terdorong ke belakang.
- d. Dapat terjadi URETROKEL, karena uretra ikut dalam penurunan tersebut. Harus di DD/dengan Difertikulum Uretra, pada Difertikulum Uretra, uretra dan vesika urinaria normal saja, hanya di belakang uretra ada lubang yang menuju ke kantong antara uretra dan vagina.
- e. Dapat terjadi REKTOKEL, karena kelemahan fascia di dinding belakang vagina, ok trauma obstetric atau lainnya, hingga rekrum turun ke depan dan menyebabkan dinding vagina atas belakang menonjol ke depan.

- f. Dapat terjadi ENTEROKEL, karena suatu hernia dari kavum dauglasi yang isinya usus halus atau sigmoid dan dinding vagina atas belakang menonjol ke depan.
- g. Sistokel, uretrokel, rektokel, enterokel dan kolpokel disebut prolaps vagina.
- h. Prolaps uteri sering diikuti prolaps vagina, tetapi prolaps vagina dapat berdiri sendiri.

Gejala klinis prolapsus uteri:

Sangat individual dan berbeda-beda, kadang-kadang prolapsus uterinya cukup berat tapi keluhannya (-) dan sebaliknya. Prolapsus uteri dapat mendadak seperti nyeri, muntah, kolaps dll (jarang). Keluhan-keluhan yang sering terjadi di antaranya:

- a. Terasa ada yang mengganjal/menonjol digenitalia ekstema (vagina atau perasaan berat pada perut bagian bawah).
- b. Riwayat nyeri di pinggang dan panggul yang berkurang atau hilang dengan berbaring.

Komplikasi Prolapsus Uteri:

- a. Keratinisasi mukosa vagina dan portio uteri.
- b. Dekubitus.
- c. Hipertropi serviks uteri dan elongasioa koli.
- d. Gangguan miksi dan stress inkontinensia.
- e. Infeksi saluran kencing.
- f. Infertilitas.
- g. Gangguan partus.
- h. Hemoroid.
- i. Inkarserasi usus (Distosia et al., 2014).

Penanganan Prolapsus Uteri

Pencegahan:

Faktor-faktor yang mempermudah prolapsus uteri dan dengan anjuran:

- a. istirahat yang cukup, hindari kerja yang berat dan melelahkan gizi cukup;
- b. pimpin yang benar waktu persalinan, seperti:
 - tidak mendedan sebelum waktunya;
 - kala II jangan terlalu lama;
 - kandung kemih kosongkan);
 - episiotomi agar dijahit dengan baik;
 - episiotomi jika ada indikasi;
 - bantu kala II dengan FE atau VE.

Pengobatan:

- a. Pengobatan Tanpa Operasi
 - tidak memuaskan dan hanya bersifat sementara;
 - pada prolapsus uteri ringan;
 - ingin punya anak lagi · menolak untuk dioperasi;
 - keadaan umum pasien tak mengizinkan untuk dioperasi, caranya antara lain:
 - 1) latihan otot dasar panggul;
 - 2) stimulasi otot dasar panggul dengan alat listrik;
 - 3) pemasangan pesarium.
- b. Pengobatan dengan Operasi
 - operasi manchester/manchester-fothergill;
 - histeraktomi vaginal;
 - kolpopleksis (operasi neugebauer-la fort);
 - Operasi-operasi lainnya: Ventrofikasi/histeropeksi

Interposisi

Jika Prolaps uteri terjadi pada wanita muda yang masih ingin mempertahankan fungsi reproduksinya cara yang terbaik adalah dengan:

- a. pemasangan pesarium;
 - b. ventrofiksasi (bila tak berhasil dengan pemasangan pesarium) (distosia et al., 2014);
4. Elongatio colli (cervix yang panjang)
Cervix yang panjang menyulitkan kehamilan, namun biasanya tidak mengganggu persalinan.
5. Myoma Uteri

Adalah tumor jinak dari otot-otot rahim.

Pengaruh myoma adalah sebagai berikut:

- a. mengurangi kemungkinan kehamilan karena endometrium kurang baik;
- b. kemungkinan abortus lebih besar;
- c. dalam kehamilan, myoma kadang sangat membesar hingga menekan alat-alat sekitarnya;
- d. dapat menimbulkan kelainan letak;
- e. dapat menyebabkan plasenta praefia, dan plasenta accreta;
- f. dapat menimbulkan inertia uteri;
- g. jika letaknya dekat cervix dapat mengganggu jalan lahir.

Pengaruh kehamilan dan persalinan pada myoma:

- a. tumor tumbuh lebih cepat akibat hipertensi dan edema terutama dalam bulan-bulan pertama, mungkin karena pengaruh hormonal;
- b. tumor menjadi lebih lunak, dapat berubah bentuk dan mudah terjadi gangguan sirkulasi di dalamnya. tumor tampak merah disebut degenerasi merah atau tampak seperti daging disebut degenerasi daging;
- c. torsi pada mioma subserosum yang bertangkai. torsi ini dapat menyebabkan nekrosis dengan gambaran akut abdomen.

Penanganan:

Sebisa mungkin dilakukan tindakan konservatif, karena tindakan enukleasi myoma pada kehamilan sangat berbahaya yang dapat menimbulkan perdarahan hebat dan abortus. Jika akan dilakukan tindakan enukleasi sebaiknya ditunda setelah masa nifas. Operasi terpaksa dilakukan jika ada

penyulit-penyulit yang menimbulkan gejala-gejala akut atau karena myoma sangat membesar. Jika myoma menghalangi jalan lahir dilakukan SC, dan bila perlu disusul dengan histerektomi (Distosia et al., 2014).

6. Karsinoma Servisis Uteri

Kanker leher rahim mempunyai pengaruh tidak baik terhadap kehamilan, persalinan dan nifas. Selain kemandulan, abortus, perdarahan, hambatan pertumbuhan janin. Apabila penyakit ini tidak diobati pada kira-kira 2/3 di antara penderita kehamilan dapat mencapai cukup bulan. Kematian janin dapat juga terjadi.

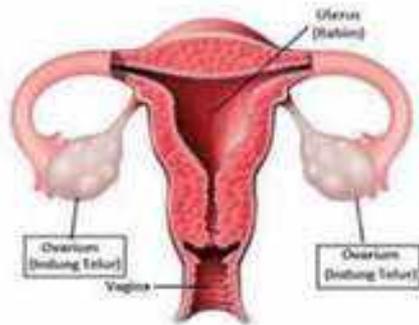
Pada trisemester I penderita harus segera diobati baik dengan penyinaran maupun operasi radikal. Pengobatan dengan sinar rontgen sebanyak 2000 rad kepada pelvis menyebabkan hasil konsepsi mati dengan akibat abortus. Pada trisemester II harus segera dilakukan histerotomi untuk mengosongkan rahim disusul dengan penyinaran dan operasi radikal. Trisemester III untuk kehamilan yang lebih 36 mg atau lebih segera melakukan seksio sesarea, bila kurang 36 minggu sedapat dapatnya ditunda sampai janin ditaksir 2500 gram. Penundaan 1 atau 2 minggu masih dianggap aman.(Distosia et al., 2014)

7. Karsinoma Korporis Uteri

Hampir tidak memungkinkan hamil. Oleh karena itu kombinasi tumor ini dengan kehamilan jarang. Terapi dalam kehamilan sama seperti yang tidak hamil yaitu histerektomi dengan atau tanpa penyinaran sebelum atau sesudahnya.

1.2.3 Penyakit Dan Kelainan Alat Kandungan Pada Ovarium

Ovarium adalah salah satu organ reproduksi utama pada wanita yang berbentuk seperti kacang kenari. Ovarium terdiri dari dua bagian, yaitu pada sisi kanan dan kiri organ reproduksi wanita. Masing-masing ovarium terletak pada dinding samping rongga pelvis posterior dalam fossa ovarian dan ditahan oleh mesenterium pelvis.(Rachman, 2018)

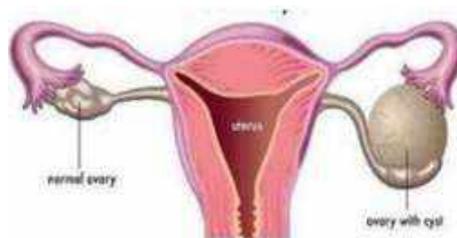


Gambar 1.6: Ovarium (IDAI, 2017)

Cystoma Ovarii

1. Pengertian

Kista ovarium merupakan kantung yang berisi cairan, normalnya berukuran kecil, yang terletak di ovarium. Kista ovarium dapat terbentuk kapan saja, pada masa pubertas sampai menopause, juga selama masa kehamilan. Kista ovarium adalah suatu tumor, baik berukuran kecil ataupun besar, cystic ataupun solid, jinak ataupun ganas. Ini merupakan salah satu tumor jinak yang sering ditemukan pada wanita di masa reproduksinya. (IDAI, 2017)



Gambar 1.7: Kista Ovarium (IDAI, 2017)

2. Etiologi

Penyebab pasti dari kista ovarium belum diketahui secara pasti, akan tetapi salah satu pemicunya adalah hormonal. Penyebab terjadinya kista ovarium dipengaruhi oleh banyak faktor yang saling

berhubungan. Beberapa faktor risiko yang memengaruhi terjadinya kista ovarium adalah sebagai berikut:

a. Gaya hidup tidak sehat, di antaranya:

- konsumsi makanan yang tinggi lemak dan kurang serat;
- zat tambahan pada makanan;
- kurang olahraga;
- merokok dan mengonsumsi alkohol;
- terpapar dengan polusi dan agen infeksius;
- sering stres;
- zat polutan.

b. Gangguan pembentukan hormon

Kista ovarium disebabkan oleh dua gangguan pembentukan hormon yaitu pada mekanisme umpan balik ovarium dan hipotalamus. Estrogen merupakan sekresi yang berperan sebagai respon hipersekresi folikel stimulasi hormon. Dalam menggunakan obat-obatan yang merangsang pada ovulasi atau misalkan pola hidup yang tidak sehat ibu bisa menyebabkan ketidakseimbangan hormon

3. Klasifikasi

Kista ovarium terdiri dari dua jenis yaitu:

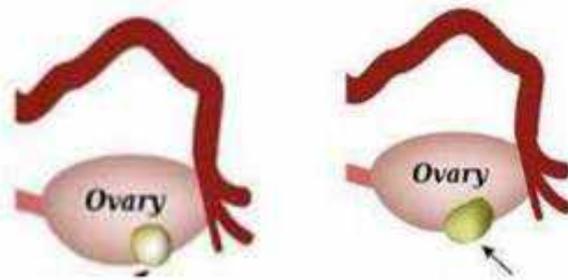
a. Fisiologis (Fungsional)

Kista ovarium fungsional memiliki karakteristik bersifat jinak dan tidak menyebar ke luar ovarium. Kista ini terbentuk setelah telur dilepaskan sewaktu ovulasi atau terjadi bersamaan dengan siklus menstruasi yang normal, umumnya berukuran <6 cm.

Ada beberapa macam kista fungsional, yaitu:

- Kista Folikuler

Merupakan jenis tumor jinak ovarium yang paling sering ditemukan. Penyebabnya yaitu kegagalan proses ovulasi (LH surge) dan kemudian cairan intrafolikel tidak diabsorpsi kembali.



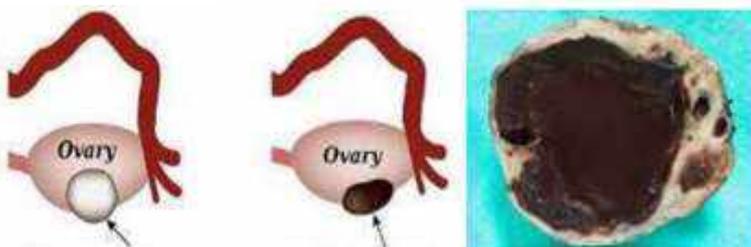
Gambar 1.8: Kista Folikular dan Kista Luteum (IDAI, 2017)

- Kista Korpus Luteum
Kista korpus luteum terjadi akibat pertumbuhan lanjut korpus luteum atau perdarahan yang mengisi rongga yang terjadi setelah ovulasi.
- Kista Teka Lutein
Kista jenis ini tidak pernah mencapai ukuran yang besar. Umumnya bilateral dan berisi cairan jernih kekuningan.

b. Patologis (Neoplastik)

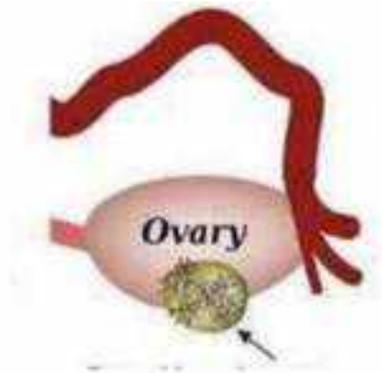
Kista ovarium neoplastik yaitu kista yang pemicunya berkaitan dengan pertumbuhan abnormal dari sel. Kista ini bersifat jinak juga ganas serta bisa menyebar ke bagian tubuh lain. kista ovarium neoplastik ini ada beberapa macam, yaitu:

- Kista Denoma
Kista yang berasal dari luar sel indung telur. Biasanya bersifat jinak, tapi dapat membesar dan menimbulkan nyeri.



Gambar 1.9: Kista Denoma dan Kista Coklat (Endometrioma) (IDAI, 2017)

- Kista Coklat (Endometrioma)
Disebut kista coklat karena berisi timbunan darah yang berwarna coklat kehitaman. Merupakan jaringan endometrium yang tidak pada tempatnya.
- Kista Dermoid
Kista ini berisi bagian-bagian tubuh (kulit, kuku, rambut, gigi, lemak). Dapat dijumpai di kedua indung telur, berukuran kecil dan tidak menimbulkan gejala.



Gambar 1.10: Kista Dermoid (IDAI, 2017)

- Kista Ovari Senosum
Kista ini terjadi pada kedua ovarium (bilateral). Ukuran kista 5-15 cm, kista berisi cairan serosa, jernih kekuningan.
 - Kista Ovari Musinosum
Tumor ini umumnya adalah multilokuler dan lobukulus yang berisi cairan musinosum berwarna kebiruan di dalam kapsul yang dindingnya tegang.
4. Patofisiologi
- Pada ovarium normal akan membentuk beberapa kista kecil yang disebut Folikel de Graff. Pada pertengahan siklus, folikel dominan dengan diameter lebih dari 2.8 cm akan melepaskan oosit mature. Folikel yang ruptur akan menjadi korpus luteum, yang pada saat matang memiliki struktur 1,5 – 2 cm dengan kista di tengah-tengah.

Bila tidak terjadi fertilisasi pada oosit, korpus luteum akan mengalami fibrosis dan pengerutan secara progresif. Namun bila terjadi fertilisasi, korpus luteum mula-mula akan membesar kemudian secara gradual akan mengecil selama kehamilan.

Kista ovarii yang berasal dari proses ovulasi normal disebut kista fungsional dan selalu jinak. Kista dapat berupa folikular dan luteal yang kadang-kadang disebut kista theca-lutein. Kista tersebut dapat distimulasi oleh gonadotropin, termasuk FSH dan HCG. Kista fungsional multiple dapat terbentuk karena stimulasi gonadotropin atau sensitivitas terhadap gonadotropin yang berlebihan. Pada neoplasia tropoblastik gestasional (hydatidiform mole dan choriocarcinoma) dan kadang-kadang pada kehamilan multiple dengan diabetes, HCG menyebabkan kondisi yang disebut hiperreaktif lutein.

Pasien dalam terapi infertilitas, induksi ovulasi dengan menggunakan gonadotropin (FSH dan LH) atau terkadang clomiphene citrate, dapat menyebabkan sindrom hiperstimulasi ovarii, terutama bila disertai dengan pemberian HCG. Kista neoplasia dapat tumbuh dari proliferasi sel yang berlebihan dan tidak terkontrol dalam ovarium serta dapat bersifat ganas atau jinak. Neoplasia yang ganas dapat berasal dari semua jenis sel dan jaringan ovarium. (Siallagan, 2021)

5. Komplikasi dan Pengaruhnya pada Kehamilan dan Persalinan adalah:
 - a. abortus;
 - b. dapat terjadi torsi tumor;
 - c. dapat menimbulkan kelainan letak;
 - d. dapat menghalangi jalan lahir.
6. Penatalaksanaan secara umum

Penanganan kista ovarium bersifat individual atau tidak sama antara penderita satu dengan yang lainnya. Penanganannya akan bergantung pada seberapa bahayanya kista tersebut dan bagaimana kondisi pasien. Penanganan pada kista ovarium meliputi:

- a. Kontrasepsi Oral

Kontrasepsi oral hormonal dapat digunakan untuk menekan aktivitas ovarium dan menghilangkan kista. Terapi hormonal ini biasanya dilakukan pada kista yang masih kecil <4 cm.

- b. Laparoscopi
Laparoscopi atau sayatan kecil untuk memasukkan alat seperti selang yang dilengkapi kamera dan pisau bedah. Operasi ini dilakukan dengan cara melihat organ dalam dan memotong kista tanpa pembedahan abdomen.
 - c. Laparotomi
Operasi kista dengan sayatan besar pada abdomen untuk mengangkat kista.
 - d. Kistektomi
Kistektomi yaitu pengangkatan kista pada ovarium tanpa mengambil ovarium, hanya kista saja yang diangkat.
 - e. Oofektomi
Operasi pengangkatan ovarium akibat tumor ovarium yang besar atau dicurigai adanya kanker ovarium, dan pada operasi histektomi (operasi pengangkatan rahim sekaligus juga pengambilan satu atau dua ovarium tergantung usia). Apabila semua ovarium diangkat dinamakan operasi oofektomi parsial.
 - f. Salpingo-Oofektomi
Operasi pengangkatan ovarium beserta tuba fallopi. Jika operasi dilakukan pada satu sisi ovarium dinamakan salpingo-oofektomi unilateral, jika dilakukan pada kedua sisi dinamakan salpingo-oofektomi bilateral.
 - g. Histektomi Total
Pengangkatan ovarium, tuba dan rahim (Manuaba, 2012).
7. Penatalaksanaan pada Kehamilan dan Persalinan
- Lebih mudah didiagnosa pada kehamilan muda, sedangkan jika uterus sudah sangat besar diagnosa sulit dilakukan, bahkan kadang baru diketahui adanya kista setelah persalinan. Mengingat penyulit-penyulit yang mungkin timbul dan kemungkinan keguguran, maka sebaiknya kistoma ovarii di operasi walaupun penderita hamil. Karena adanya kemungkinan korpus luteum graviditas ikut terangkat, hingga terjadi abortus, maka sebaiknya operasi ditunda sampai bulan ke-4, karena pada bulan ke-4 faal korpus luteum telah diambil alih

oleh plasenta. Dan untuk memperkecil kemungkinan abortus sebelum dan sesudah operasi ibu diberi progesteron (25 mg IM / hari).

Jika tumor ini baru ditemukan pada hamil tua, operasi ditunda sampai sesudah persalinan, karena luka operasi yang baru sembuh dapat mengganggu kekuatan mengejan. Jika tumor menghalangi jalan lahir dilakukan SC, dan sekaligus dilakukan pengangkatan tumor. Dalam keadaan darurat misalnya karena tidak mungkin melakukan operasi, maka kista yang menghalangi jalan lahir dapat dipungsi untuk menghindari ruptur uteri (Correa and Montero, 2013).

Tuba

Telah diketahui bersama bahwa patensi tuba mutlak untuk pembuahan. Kelainan pada tuba seperti peradangan atau tumor hampir tidak memungkinkan hamil. Apabila terjadi kehamilan juga akan menghasilkan kehamilan luar uterus, yang biasanya terganggu pada kehamilan muda. Hal tersebut terjadi pada Kehamilan Ektopik Terganggu (KET).

Tumor Ovarium

Tumor ovarium baik kecil maupun besar, kistik atau padat, jinak atau ganas mempunyai arti obstetrik yang lebih penting daripada tumor tumor lain. Dalam kehamilan tumor ovarium jarang dijumpai, yang paling sering kista dermoid. Komplikasi yang paling sering dan berbahaya adalah torsi yang menyebabkan nekrosis jaringan dan infeksi dengan gejala-gejala sakit perut mendadak. Kista dapat pecah karena trauma dan pengakhiran persalinan.

Pada masa nifas juga berbahaya karena pengecilan rahim memperbesar kemungkinan torsi.

1. Diagnosis

Sering tumor kecil diketahui apabila diperiksa secara bimanual dalam kehamilan muda. Tumor yang mengisi rongga panggul mudah dikenal dalam persalinan apabila dilakukan pemeriksaan dalam.

2. Penanganan

Dalam kehamilan tumor ovarium yang lebih besar telur angsa harus dikeluarkan karena:

- a. kemungkinan keganasan;
- b. kemungkinan torsi;

c. kemungkinan menimbulkan komplikasi obstetrik yang gawat.

Triwulan pertama, pengangkatan tumor sebaiknya ditunda sampai 16 minggu. Operasi paling baik antara 16-20 mg. Operasi pada kehamilan muda dapat disusul oleh abortus apabila korpus luteum graviditatis yang menghasilkan progesteron ikut terangkat. Pada kehamilan lebih 16 minggu plasenta sudah terbentuk sehingga fungsi corpus luteum diambil alih plasenta dan produksi progesteron berlangsung terus, pada kehamilan > 20 mg teknik lebih sulit sehingga rangsangan mekanis pada uterus sulit dihindarkan sehingga dapat terjadi partus prematurus.

Bila tumor diketahui pada kehamilan tua dan tidak menyebabkan penyulit obstetrik atau gejala-gejala akut, atau tidak mencurigakan akan mengganas dapat ditunggu partus spontan. Operasi dapat dilakukan dalam masa nifas. Lain halnya dengan tumor yang dianggap ganas atau yang disertai gejala-gejala akut. Dalam hal ini operasi harus segera dilakukan tanpa menghiraukan usia kehamilan (Distosia et al., 2014).

Bab 2

Penyakit Cardiovasculer

2.1 Pendahuluan

Penyakit jantung pada kehamilan merupakan penyebab pertama kematian ibu non-obstetri dan penyebab keempat kematian ibu secara umum (Chen and Liang, 2021). Jumlah wanita usia subur dengan penyakit kardiovaskular meningkatkan risiko anak-anak dengan penyakit jantung bawaan. Wanita hamil dengan usia yang lebih tua dikaitkan dengan peningkatan komorbiditas termasuk hipertensi, diabetes, dan penyakit kardiovaskular bawaan.

Selain komplikasi jantung, wanita hamil dengan penyakit jantung berada pada peningkatan risiko obstetrik (hipertensi gestasional dan perdarahan post partum), komplikasi janin dan neonatal (kelahiran prematur dan menghambat pertumbuhan janin). Selama dekade terakhir, bidang kardio-obstetri telah berkembang secara signifikan dengan pengembangan program kardio-obstetrik multidisiplin untuk mengatasi penyakit jantung pada kehamilan (Co-chair et al., 2021).

Gejala penyakit jantung dapat diketahui pertama kali dengan munculnya perubahan haemodinamik selama masa kehamilan. Sehingga sangat diperlukan deteksi dini saat antenatal care dan pengetahuan yang komprehensif bagi tenaga kesehatan (Akbar, 2018).

Perubahan Fisiologis Kehamilan

Kehamilan berkaitan dengan perubahan fisiologis tubuh dan metabolismenya selama masa kehamilan. Wanita dengan fungsi struktur jantung normal dapat beradaptasi dengan baik sedangkan wanita dengan penyakit jantung akan mengalami dekompensasi yang dapat mengakibatkan komplikasi dalam kehamilan bahkan menyebabkan kematian janin dan ibu.

Perubahan sistem kardiovaskuler yang terjadi untuk pemenuhan kebutuhan metabolisme ibu hamil dan janinnya seperti:

1. Laju jantung mengalami peningkatan 15%-25% selama kehamilan mulai dari prakonsepsi sampai dengan trimester awal kehamilan dan terus meningkat sampai dengan akhir kehamilan.
2. Volume plasma naik sekitar 40% pada 24 minggu kehamilan, peningkatan sel darah merah lebih sedikit hanya 30% yang menyebabkan anemia defisiensi.
3. Curah jantung meningkat 30% pada kehamilan tunggal dan meningkat 15% pada kehamilan kembar.
4. Penurunan resistensi perifer yang akan sedikit menurunkan tekanan darah (Paramita and Fathoni, 2016).

Pada awal trimester pertama kehamilan yang tidak terdiagnosis sebelumnya akan mengakibatkan cadangan jantung berkurang. Peningkatan kerja jantung disebabkan oleh karena:

1. Peningkatan konsumsi oksigen karena pertumbuhan janin, pembesaran rahim dan payudara.
2. Peningkatan berat badan ibu hamil berkisar 10-14 kg.
3. Lapisan plasenta bekerja seperti fistula arterio-vena (Rampengan, 2014).

Konseling Sebelum Kehamilan

Konseling pra-kehamilan dianjurkan pada ibu hamil dengan penyakit jantung. Ibu hamil dengan penyakit jantung memiliki risiko komplikasi pada ibu dan janinnya selama kehamilan, sehingga konseling pra-kehamilan sangat diperlukan (Co-chair et al., 2021).

Konseling sebelum kehamilan juga membantu ibu untuk mengambil keputusan yang berhubungan dengan kondisi medis serta mempertimbangkan kondisi psikosial dan kultural. Perlu adanya pertimbangan dan diskusi mengenai prognosis jangka panjang, fertilitas, kemungkinan keguguran, risiko penyakit jantung bawaan, obat-obatan yang dikonsumsi, rencana perawatan lanjutan, proses persalinan yang akan dilakukan dan risiko pada ibu dan janinnya (Siu, Colman and Street, 2001).

Kapasitas fungsional jantung harus diklasifikasikan berdasar kriteria *New York Heart Association* (NYHA), 1978. Klasifikasi ini didasarkan disabilitas di masa lalu dan sekarang dan pengaruh aktivitas fisik.

Klasifikasi ini membagi menjadi 4 kelas:

1. Kelas 1

Tidak ada batasan aktivitas fisik. Tidak memiliki gejala gagal jantung atau angina sama sekali.

2. Kelas 2

Batasan ringan aktivitas fisik. Tidak sesak saat istirahat, namun jika melakukan aktivitas sehari-hari maka akan muncul gejala palpitasi, sesak, kelelahan, atau angina.

3. Kelas 3

Batasan berat aktivitas fisik. Tidak sesak saat istirahat, namun aktivitas ringan dari aktivitas sehari-hari sudah memunculkan gejala palpitasi, sesak, kelelahan, atau angina.

4. Kelas 4

Gangguan berat. Gejala gagal jantung atau angina terus muncul meskipun dalam keadaan istirahat. Jika melakukan aktivitas maka gejala akan memberat (Ilham and Akbar, 2018).

Terdapat beberapa skoring untuk mengestimasi risiko kardiak pada ibu hamil dengan penyakit kardiovaskular, namun yang lazim digunakan saat ini adalah *modified World Health Organization IV* (mWHO-IV), yaitu:

1. mWHO kelas risiko I, meliputi stenosis katup pulmonal ringan, *Patent Ductus Arteriosus* (PDA) kecil, prolaps katup mitral ringan, penyakit jantung bawaan simpel (defek septum atrium/ventrikel. PDA, anomali drainase vena pulmonal) yang telah dikoreksi, irama

- ektopik tunggal atrium/ventrikel (atrial/ventricular ectopic beats, isolated)
2. mWHO kelas risiko II (bila tidak ada keluhan dan tanpa penyulit), meliputi defek septum atrium/ventrikel yang belum dikoreksi, *Tetralogy of Fallot* (ToF) yang telah dikoreksi, aritmia jantung, sindrom Turner tanpa dilatasi aorta
 3. mWHO kelas risiko II-III, meliputi gangguan fungsi ventrikel kiri ringan (fraksi ejeksi >45%), kardiomiopati hipertrofi, penyakit katup jantung yang tidak termasuk dalam mWHO kelas risiko I maupun IV, penyakit Marfan atau penyakit aorta torakal bawaan tanpa dilatasi aorta, katup aorta bikuspid dengan diameter aorta 45 mm pada penyakit Marfan atau penyakit aorta torakal bawaan; tanpa dilatasi aorta, katup aorta bikuspid dengan diameter aorta <45mm, koartasio aorta yang telah dikoreksi, defek atriofentriular
 4. mWHO kelas risiko III, meliputi gangguan fungsi ventrikel kiri sedang (fraksi ejeksi 30-45%), riwayat kardiomiopati peripartum tanpa residu gangguan fungsi ventrikel kiri, katup mekanik, penurunan fungsi ventrikel kanan ringan, sirkulasi Fontan dengan klinis baik dan tanpa adanya penyakit jantung penyerta lainnya, penyakit jantung sianotik yang belum dikoreksi, penyakit jantung kompleks lainnya, stenosis mitral sedang, stenosis aorta berat asimtomatik, dilatasi aorta sedang (40-45 mm pada penyakit Marfan atau penyakit aorta torakal bawaan; 45-50 mm pada katup aorta bikuspid, sindrom Turner, *aortic size index* [AoSI] 20-25 mm/m², ToF 45 mm pada penyakit Marfan atau penyakit aorta torakal bawaan; >50 mm takikardi ventrikel
 5. mWHO kelas risiko IV, meliputi hipertensi arteri pulmonal (HAP), gangguan fungsi ventrikel kiri berat (fraksi ejeksi <45 mm pada penyakit Marfan atau penyakit aorta torakal bawaan; >50 mm pada katup aorta bikuspid, sindrom Turner, ASI >25 mm/m², ToF >50 mm), *Vascular Ehlers-Danlos*, re-koartasio berat, sirkulasi Fontan dengan komplikasi

Estimasi risiko sebaiknya disempurnakan dengan memperhitungkan prediktor CARPREG (Cardiac Disease in Pregnancy), ZAHARA (Zwangerschap bij Aangeboren Hartafwijking), dan ROPAC (Registry of Pregnancy and Cardiac disease) (PERKI, 2021).

2.2 Diagnosis Penyakit Jantung Pada Kehamilan

Menegakkan diagnosis pada penyakit jantung saat kehamilan dengan melakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, pengukuran tekanan darah rutin, pemeriksaan protein urin jika ibu hamil atau keluarga mempunyai riwayat hipertensi dan preeklamsia. Pemeriksaan lain untuk menegakkan diagnosis yaitu dengan elektrokardiografi, ekokardiografi, uji latihan (Exercise Testing), diagnosis dengan radiasi pengion, magnetic resonance imaging, dan kateterisasi jantung (Siu, Colman and Street, 2001).

Penyakit jantung dan pembuluh darah dalam kehamilan meliputi penyakit jantung bawaan yaitu sianotik dan non sianotik, kehamilan dengan hipertensi pulmonal, mitral valve prolapse, kardiomiopati peripartum, kardiomiopati hipertrofi, aritmia, emboli paru, katup artifisial hipertensi dalam kehamilan, kehamilan dengan kelainan marfan, dan penyakit kardiak pulmonal pada kehamilan (Prawiroharjo, 2009).

Penyakit Katup Jantung Pada Kehamilan

Penyakit jantung katup merupakan penyakit jantung yang paling sering ditemukan pada ibu hamil. Wanita dengan katup mekanis sangat berisiko tinggi mengalami komplikasi dalam kehamilan. Penyedia layanan harus mewaspadaai tanda bahaya yang mengindikasikan wanita dengan risiko komplikasi yang sangat tinggi (Co-chair et al., 2021).

1. Lesi Stenosis

Peningkatan curah jantung pada kehamilan terutama antara trimester pertama dan kedua, akan meningkatkan gradien tekanan transvalvular katup stenotik hingga +50%, sehingga meningkatkan risiko komplikasi maternal dan fetal.

2. Mitral Stenosis

Penyakit jantung katup rematik ini paling sering ditemukan pada wanita usia produktif. Stenosis mitral disebut ringan bila area katup $>1,5$ cm² atau gradien rerata tekanan transmitral <6 mmHg, disebut Sedang apabila area katup 1,0-1,5 cm² atau gradien rerata tekanan transmitral 6-12 mmHg, dan berat bila area katup $<1,0$ cm² atau gradien rerata tekanan transmitral >12 mmHg. Ibu hamil dengan mitral stenosis meningkatkan risiko kejadian lahir prematur sebesar 20-30%, IUGR sebesar 50-20% dan kematian janin 1-5%.

3. Aorta Stenosis

Penyebab paling umum stenosis aorta (SA) adalah katup bikuspid dan penyakit jantung rematik (terutama di Indonesia) (PERKI, 2021).

Penyakit Jantung Bawaan Pada Kehamilan

Penyakit jantung bawaan (PJB) adalah kelainan pada struktur dan fungsi jantung yang sudah ada sejak lahir. Sianosis, hipertensi pulmonal, atau keduanya (sindrom Eisenmenger) meningkatkan risiko kematian pada ibu hamil dengan PJB. Morbiditas pada maternal disebabkan karena gagal jantung, aritmia, endokarditis, penyakit tromboemboli.

Sedangkan morbiditas pada janin termasuk prematuritas dan cacat jantung bawaan (Paramita and Fathoni, 2016).

1. Penyakit jantung bawaan sianotik akibat hipertensi arteri pulmonal

Penyakit jantung bawaan non sianotik dengan aliran pirau kiri ke kanan yang deras, dapat menyebabkan peningkatan tahanan (resistensi) dan tekanan vaskular pulmonal.

2. Penyakit jantung bawaan sianotik tanpa hipertensi arteri pulmonal

Risiko yang terjadi pada janin jika saturasi oksigen $<85\%$ dapat menghambat pertumbuhan janin, prematuritas dan kematian janin (Task et al., 2018).

a. Atrial Septal Defect

Atrial Septal Defect (ASD) adalah cacat bawaan lahir berupa lubang pada septum interatrial yang terjadi karena kegagalan fusi septum interatrial semasa janin. Penyakit jantung yang paling umum terjadi pada wanita hamil. Komplikasi ASD termasuk

aritmia dan embolus paradoksikal, jarang terjadi pada wanita hamil sebelum usia 40 tahun (Roche-kelly and Nelson-piercy, 2014).

b. Ventricular Septal Defect

Ventricular Septal Defect (VSD) adalah cacat bawaan lahir berupa lubang pada septum interventrikular, akibat kegagalan fusi septum interventrikular semasa janin

c. Atrio-Ventricular Septal Defect (AVSD)

Atrio-Ventricular Septal Defect (AVSD) adalah cacat bawaan lahir akibat defisiensi atau gangguan pertumbuhan bantalan endokardial atau jaringan septum tepat di atas atau di bawah katup atrio-ventrikular (AV), atau di daerah septum AV. Risiko pada maternal yaitu gagal jantung terjadi apabila regurgitasi berat atau dengan gangguan fungsi ventrikel (Task et al., 2018).

d. Koarktasio Aorta

Koarktasio Aorta (KoA) adalah penyempitan pada arkus aorta bagian distal atau aorta descendens torakalis. Risiko obstetrik yang terjadi adanya gangguan hipertensi dan preeklamsi serta keguguran.

e. Penyakit Katup Pulmonal dan Alur Ventrikel Kanan

Kelainan ini dapat berupa *pulmonal stenosis* (PS) atau *pulmonal regurgitasi* (PR), keduanya bisa menyebabkan beban tekanan atau beban volume pada ventrikel kanan, hipertrofi ventrikel kanan dan selanjutnya gangguan fungsi ventrikel kanan.

f. Obstruksi Alur keluar Ventrikel Kiri

Obstruksi alur keluar ventrikel kiri kongenital dapat terjadi di tingkat subvalvar, valvar (paling sering) atau supralvalvar

g. Tetralogi Fallot

Tetralogi Fallot (TF) adalah cacat jantung bawaan yang terdiri dari 4 kelainan, yaitu, VSD tipe perimembranus subaortik, aorta overriding, Pulmonal Stenosis infundibular dengan atau tanpa pulmonal stenosis valvar, dan hipertrofi ventrikel kanan.

h. Anomali Ebstein

Anomali Ebstein adalah cacat jantung bawaan berupa pergeseran insersi daun posterior dan atau daun septal katup trikuspid ke inferior atau ke arah apeks ventrikel kanan. Pasien simtomatik dengan sianosis dan/atau gagal jantung harus diberikan konseling agar tidak terjadi kehamilan.

i. Transposition of the Great Arteries

Transposition of the Great Arteries (TGA) adalah cacat jantung bawaan dimana kedua pembuluh darah arteri besar tertukar letaknya; aorta keluar dari morfologi ventrikel kanan dan arteri pulmonalis dari morfologi ventrikel kiri. Pada kelainan ini, koneksi *Atrio-Ventrikular* (AV) konkordans sedangkan *Ventrikulo-Arterial* (VA) diskordans.

j. Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries

Congenitally corrected transposition of the great arteries (cc-TGA) adalah cacat jantung bawaan di mana kedua ventrikel dan kedua arteri besar tertukar letaknya; morfologi atrium kanan berhubungan dengan morfologi ventrikel kiri yang kemudian mengeluarkan arteri pulmonalis; sedangkan morfologi atrium kiri berhubungan dengan morfologi ventrikel kanan yang mengeluarkan aorta. Pada kelainan ini, koneksi AV diskordans dan VA diskordans. Risiko melahirkan bayi dengan berat lahir rendah dan prematuritas meningkat sebesar 38%.

k. Sirkulasi Fontan

Operasi Fontan adalah operasi paliatif pada cacat jantung bawaan dengan ventrikel tunggal (univentrikel), di mana darah vena cava inferior dan vena cava superior dialirkan langsung ke arteri pulmonalis tanpa melalui ventrikel (PERKI, 2021). Pasien dengan sirkulasi fontan meningkatkan risiko keguguran, perdarahan dalam kehamilan, prematuritas dan kematian neonatal (Task et al., 2018).

Bab 3

Penyakit Pankreas

3.1 Pendahuluan

Pankreatitis adalah inflamasi pankreas yang berlangsung akut (onset tiba-tiba, durasi kurang dari 6 bulan) atau akut berulang (>1 episode pankreatitis akut sampai kronis - durasi lebih dari 6 bulan). Rentang gejala dan penyakit berbeda-beda. Pankreatitis pada kehamilan telah dikaitkan dengan kejadian tingginya kematian ibu dan janin pada masa dahulu.

Namun, penelitian terbaru menemukan bahwa angka ini menurun karena diagnosis dini dan pilihan terapi yang lebih baik, yang meningkatkan pengobatan gejala pankreas sehingga mencegah persalinan prematur. Tingkat kambuhan pankreatitis yang berhubungan dengan batu empedu sampai 70% dibandingkan penyebab lain. Pencitraan pankreas dapat dilakukan dengan menggunakan *ultrasound* (USG) dan *computed tomography* (Juneja et al., 2013).

Pankreatitis Akut

Pankreatitis akut disebabkan oleh autodigesti pankreas sebagai hasil dari refluks empedu atau isi duodenum ke dalam duktus pankreatikus. Pankreatitis dapat menyebabkan nyeri di seluruh perut atau terlokalisir di kuadran atas yang menjalar ke punggung atau ke panggul, bersifat intermittent, dalam waktu menit hingga jam, berlangsung selama beberapa hari hingga minggu

dan umumnya disertai mual muntah. Pankreatitis biasanya disertai dengan riwayat penyalahgunaan alkohol atau penyakit traktus biliaris misalnya batu empedu, hiperlipoproteinemia, parotitis, dan tumor pancreas (Irmayanti et al., 2019).

Pankreatitis akut adalah kejadian langka pada kehamilan, terjadi pada sekitar 3 dari 10.000 kehamilan. Pankreatitis akut pada kehamilan berkisar dari pankreatitis ringan hingga pankreatitis serius yang terkait dengan nekrosis, abses, pseudokista, dan sindrom disfungsi organ multipel. Perubahan hematologi dan biokimia terkait kehamilan memengaruhi interpretasi tes diagnostik dan penilaian keparahan AP.

Seperti pada penyakit lain yang terkait dengan kehamilan, akut pankreatitis dikaitkan dengan kekhawatiran yang lebih besar karena berhubungan dengan janin. Kemajuan terbaru dalam gastroenterologi klinis telah meningkatkan diagnosis dini dan manajemen *pankreatitis bilier* yang efektif. Studi diagnostik seperti ultrasonografi endoskopi, *kolangiopan kreatografi* resonansi magnetik dan *kolangiopankreatografi retrograde endoskopik* dan modalitas terapi yang mencakup sfingterotomi endoskopik, pemasangan stent bilier, ekstraksi batu saluran empedu umum, dan kolesistektomi laparoskopik merupakan tonggak utama dalam gastroenterologi.

Ketika akut pankreatitis dikelola dengan benar pada kehamilan tidak membawa prognosis yang buruk seperti di masa lalu (Pitchumoni & Yegneswaran, 2009).

Prevalensi

Pankreatitis akut (AP) adalah masalah umum dengan insiden tahunan 5 sampai 80 per 100.000 populasi umum. Insiden akut pankreatitis pada kehamilan bervariasi dan kira-kira 1 dalam 1000 sampai 1 dalam 10.000 kelahiran. Variasi yang luas dalam kejadian dipengaruhi oleh prevalensi faktor etiologi yang paling penting yaitu penyakit batu empedu.

Dalam sebuah penelitian retrospektif dari Amerika Serikat selama 10 tahun, mengidentifikasi 25 kasus akut pankreatitis pada kehamilan. Sebelas dari 25 pasien ini didiagnosis pada trimester pertama kehamilan ketika dokter harus dengan jelas membedakan antara hiperemesis gravidarum dan AP.

Dalam studi lain, 43 wanita hamil dari 147197 didiagnosis dengan akut pankreatitis; 19% di antaranya di diagnosis pada trimester pertama, 26% pada trimester kedua, dan 53% pada trimester ketiga (salah satunya postpartum),

menunjukkan bahwa akut pankreatitis lebih sering terjadi dengan bertambahnya usia kehamilan, paralel dengan frekuensi penyakit batu empedu pada kehamilan.

Dahulu, akut pankreatitis selama kehamilan membuat tingkat kematian ibu dan janin tinggi, yaitu sebesar 20% dan 50% secara berturut-turut. Semakin berkembang kemajuan diagnosis dan terapi, dilaporkan data bahwa kejadian pankreatitis akut sebanyak 34 episode tanpa kematian ibu dan kematian janin hanya 4,7% (Pitchumoni & Yegneswaran, 2009).

Etiologi dan Faktor Risiko

Etiologi akut pankreatitis selama kehamilan serupa dengan yang ada pada populasi umum. akut pankreatitis pada kehamilan paling sering dikaitkan dengan penyakit batu empedu atau hipertrigliseridemia. Batu empedu adalah penyebab paling umum dari akut pankreatitis selama kehamilan yang bertanggung jawab untuk lebih dari 70% kasus.

Insiden penyakit terkait batu empedu termasuk kolesistitis akut dan pankreatitis bilier yang mempersulit kehamilan adalah sekitar 0,05%-0,8%. Patogenesis akut pankreatitis pada penyakit batu empedu dikaitkan dengan penginapan atau impaksi batu atau mikrolitiasis di ampula vater yang memulai aktivasi prematur tripsinogen intracinar menjadi tripsin (Pitchumoni & Yegneswaran, 2009).

Tingkat prevalensi batu empedu bervariasi menurut etnisitas. Penduduk asli Amerika Indian, Meksiko, Amerika Latin dan Pima Indian semuanya memiliki insiden yang tinggi sedangkan insiden lebih rendah di Asia dan Afrika. Banyak penelitian telah melaporkan tingginya insiden batu empedu pada populasi dari negara bagian utara India. Penyakit kandung empedu sangat terkait dengan sindrom metabolik, masalah yang terus meningkat insidennya di seluruh dunia. Penurunan berat badan yang cepat merupakan faktor yang baru-baru ini dikenal untuk mikrolitiasis dan batu empedu.

Meskipun kehamilan itu sendiri merupakan faktor risiko, risikonya meningkat seiring dengan paritas. Kenaikan berat badan dan perubahan hormonal memengaruhi wanita hamil untuk pembentukan lumpur empedu dan batu empedu. Identifikasi etiologi bilier untuk akut pankreatitis adalah penting karena seperti pada pasien yang tidak hamil, episode akut pankreatitis akan terjadi pada sepertiga sampai dua pertiga pasien kecuali jika batu empedu diangkat (Pitchumoni & Yegneswaran, 2009).

Penyebab paling umum dari gejala pankreas selama kehamilan adalah kolelitiasis (yaitu, batu empedu yang menyumbat saluran pankreas). Penyebab umum lainnya adalah pankreatitis yang diinduksi hipertrigliserida. Hipertrigliseridemia ini dapat dikaitkan dengan peningkatan estrogen karena kehamilan dan kecenderungan keluarga untuk beberapa wanita terhadap kadar trigliserida tinggi. Kadar lipid dan lipoprotein (termasuk trigliserida) meningkat selama kehamilan, yang meningkat tiga kali lipat puncaknya pada trimester ketiga (Juneja et al., 2013).

Peningkatan kolesterol hingga 50% sebagai akibat dari tingkat darah yang lebih tinggi dari estrogen. Tingkat trigliserida yang dibutuhkan untuk menginduksi pankreatitis akut adalah antara 750 dan 1000 mg/dL. Kadar trigliserida serum total selama kehamilan biasanya kurang dari 300 mg/dL. Setelah melahirkan, kadar trigliserida biasanya turun. Lima puluh persen wanita dengan pankreatitis mengalami hipokalsemia akibat berkurangnya kalsium selama kehamilan, yang memburuk dengan pankreatitis (Juneja et al., 2013).

Obat-obatan, khususnya tetrasiklin dan tiazid (tidak umum digunakan pada kehamilan), serta peningkatan konsumsi alkohol, juga dapat menyebabkan pankreatitis. Baru-baru ini, pankreatitis telah dikaitkan dengan lebih dari 800 mutasi gen regular konduktansi transmembran cystic fibrosis (Juneja et al., 2013).

Patofisiologi

Sekresi kolesterol dalam empedu hepatic meningkat pada trimester kedua dan ketiga dibandingkan dengan asam empedu dan fosfolipid, menyebabkan empedu jenuh, volume kandung empedu puasa dan postprandial lebih besar, dengan penurunan kecepatan dan volume pengosongan. Volume residu yang besar dari empedu jenuh di kantong empedu pasien hamil menyebabkan retensi kristal kolesterol dan akhirnya batu empedu.

Pembentukan lumpur dan batu empedu sangat terkait dengan frekuensi dan jumlah kehamilan. Hingga 10% dari pasien mengembangkan batu atau lumpur selama setiap kehamilan, dengan obesitas dan peningkatan serum leptin menjadi faktor risiko [28]. Setelah melahirkan, motilitas kandung empedu menjadi normal ketika lumpur dan batu dapat hilang (Pitchumoni & Yegneswaran, 2009).

Dalam manajemen tes darah awal dilakukan untuk menegakkan diagnosis akut pankreatitis dan untuk menilai tingkat keparahan. Kadar serum amilase dan

lipase merupakan penanda akut pankreatitis yang dapat diandalkan selama kehamilan. Tingkat serum lipase tidak berubah selama kehamilan, dan tingkat amilase baik normal atau hanya sedikit meningkat. Perubahan kimia darah pada kehamilan normal tidak menghalangi penilaian tingkat keparahan. Peningkatan kadar alanin aminotransferase serum hingga > 3 kali batas atas normal merupakan penanda biokimia yang sangat sensitif dari pankreatitis bilier. Abnormalitas enzim hati dan bilirubin serta perubahan kadar yang cepat harus menunjukkan etiologi bilier (Pitchumoni & Yegneswaran, 2009).

Kadar SGOT serum juga dapat meningkat hingga lebih dari 150 U/L. Peningkatan serum kreatinin (>1,8 mg/dL) dalam 24 jam berhubungan dengan nekrosis pankreas. Hipertrigliseridemia dapat mencetuskan terjadinya pankreatitis akut. Penderita dengan dislipidemia, hipertrigliseridemia dan atau hiperkolesterolemia terjadi akumulasi lemak dalam sel asinus pankreas yang mengganggu eksositosis sehingga enzim disekresi lebih banyak.

Pada beberapa kasus hipertrigliseridemia kadar amilase serum tidak meningkat banyak karena trigliserida mengandung inhibitor yang dapat menginterferensi pemeriksaan amilase serum. Enzim *laktat dehydrogenase* (LDH) merupakan enzim yang mengkatalisis perubahan laktat menjadi piruvat. Enzim ini terdapat di seluruh tubuh termasuk pankreas sehingga berbagai gangguan dapat menyebabkan peningkatan LDH (Irmayanti et al., 2019).

Pankreatitis menyebabkan pengeluaran amilase dan enzim pankreas lain ke dalam sirkulasi. Peningkatan amilase ditemukan pada 75% penderita pankreatitis. Kadar amilase serum meningkat dalam 6 sampai 12 jam, tetap tinggi selama beberapa hari, dan kembali normal dalam waktu 7 hari.

Berat molekul amilase rendah (50 kD) sehingga amilase dapat difiltrasi oleh glomerulus dan ditemukan dalam urine. Amilase urin tetap meninggi selama beberapa hari bahkan saat kadar dalam serum telah kembali normal sehingga amilase serum merupakan indikator pankreatitis akut yang lebih sensitif bila dibandingkan amilase urin. Peningkatan amilase serum hampir selalu berasal dari pankreas walaupun parotitis juga dapat menyebabkan pelepasan amilase ke dalam sirkulasi.

Pada kasus-kasus peningkatan amilase serum, pengukuran lipase serum dapat membantu dalam diagnosis pankreatitis karena lipase hanya disekresikan oleh pankreas dan kadarnya dalam serum bertahan selama 5-10 hari. Peningkatan lipase lebih dari tiga kali dari nilai rujukan merupakan penanda diagnostik yang lebih spesifik daripada peningkatan serum amilase. Pada pasien ini kadar

amilase serum 117 U/L (N: 13-53 U/L) dan lipase serum 153 U/L (N: 13-51 U/L) (Irmayanti et al., 2019). Pankreatitis juga menyebabkan leukositosis (10.000-30.000/ μ L), hiperglikemia, hipoalbuminemia dan peningkatan serum bilirubin. Penurunan albumin serum hingga 3 gr/dL pada 10% penderita yang berhubungan dengan pankreatitis berat dan peningkatan mortalitas.

Diagnostik

Diagnosis pankreatitis akut memerlukan dua dari tiga ciri berikut: (1) nyeri perut yang konsisten dengan pankreatitis akut (mulai akut dari nyeri epigastrium yang persisten dan parah yang sering menjalar ke punggung); (2) aktivitas lipase serum (atau aktivitas amilase) setidaknya tiga kali lebih besar dari batas atas normal; dan (3) temuan karakteristik pankreatitis akut pada *computed tomography* (CECT) kontras dan pencitraan resonansi magnetik (MRI) atau ultrasonografi transabdominal yang kurang umum (Pitchumoni & Yegneswaran, 2009).

Kesalahan diagnosis pankreatitis yang paling umum terjadi pada trimester pertama adalah hiperemesis. Pada wanita yang mengalami mual dan muntah yang parah pada trimester pertama, pertimbangkan untuk mendapatkan amilase, kadar lipase, dan tes fungsi hati, yang bila meningkat merupakan diagnostik untuk pankreatitis (Juneja et al., 2013).

Dalam mengevaluasi pasien hamil dengan pankreatitis akut, empat pertanyaan penting yang harus dijawab adalah:

1. Apakah pasien memiliki akut pankreatitis (menegakkan diagnosis dan mengesampingkan penyebab lain)?
2. Jika pankreatitis akut, berapa tingkat keparahan yang diprediksi?
3. Adakah penyebab bilier?
4. berapakah trimester kehamilan?

Jawaban atas pertanyaan terakhir menentukan pilihan studi pencitraan dan cara terapi (Pitchumoni & Yegneswaran, 2009).

Ultrasonografi abdomen, CT scan, EUS, dan MRCP adalah studi pencitraan yang tersedia dalam mendiagnosis etiologi bilier untuk pankreatitis akut. ERCP diagnostik harus dihindari bila memungkinkan karena risiko terkait perdarahan, perforasi, pankreatitis, radiasi janin, sementara USG perut, MRCP dan EUS tidak membawa risiko ini.

Penatalaksanaan umum akut pankreatitis pada kehamilan adalah suportif. Kolesistektomi laparoskopik idealnya dilakukan pada trimester kedua saat risiko terhadap janin paling kecil dan hanya ada masalah teknis terbatas akibat pembesaran rahim. Hasil akhir pasien hamil dengan akut pankreatitis telah meningkat secara substansial dengan kemajuan teknis dalam pencitraan dan endoskopi terapeutik. Untungnya, jika ditangani lebih awal, persalinan prematur dapat dihindari dan insiden serangan berulang dapat diminimalkan (Juneja et al., 2013)

Diagnosis Pankreatitis akut dapat ditegakkan dari gejala klinis yaitu adanya nyeri perut yang terus menerus dirasakan pasien dan tidak dipengaruhi oleh posisi dan aktivitas. Gejala umum yang timbul adalah gejala klasik yaitu nyeri midepigastrik, mual dan muntah disertai demam (Irmayanti et al., 2019).

Jika nyeri perut sangat menunjukkan adanya pankreatitis akut, tetapi aktivitas amilase dan/atau lipase serum kurang dari tiga kali batas atas normal, seperti yang mungkin terjadi pada presentasi yang tertunda, pencitraan akan diperlukan untuk memastikan diagnosis. Jika diagnosis pankreatitis akut ditegakkan dengan nyeri perut dan oleh peningkatan aktivitas enzim pankreas serum, CECT biasanya tidak diperlukan untuk diagnosis di ruang gawat darurat atau saat masuk rumah sakit (Banks et al., 2013).

3.2 Klasifikasi Pankreatitis Akut

Pankreatitis akut dapat dibagi menjadi dua jenis: pankreatitis edema interstisial dan pankreatitis nekrosis.

Pankreatitis Edema Interstisial

Sebagian besar pasien dengan pankreatitis akut mengalami pembesaran pankreas difus (atau kadang-kadang terlokalisasi) karena edema inflamasi. Pada CECT, parenkim pankreas menunjukkan peningkatan yang relatif homogen, dan lemak peripankreas biasanya menunjukkan beberapa perubahan inflamasi berupa kekaburan atau stranding ringan. Mungkin juga terdapat beberapa cairan peripankreas. Gejala klinis pankreatitis edema interstisial biasanya hilang dalam minggu pertama (Banks et al., 2013).

Pada pasien yang menderita pankreatitis akut, organ pankreas mengalami pembesaran difus oleh karena proses edema inflamasi. Pada pemeriksaan

CECT parenkim pankreas memperlihatkan gambaran penyengatan homogen, terkadang ditemukan cairan di bagian tepi atau yang dikenal sebagai *acute peripancreatic fluid collection*. Sementara itu, gejala klinis pankreatitis edematosa interstisial biasanya akan berkurang dalam minggu pertama.

Namun apabila akumulasi cairan tersebut tidak diserap, cairan akan dilapisi oleh dinding inflamasi yang dikenal sebagai pseudokista pankreas. Pseudokista terjadi sekitar 10% dari pankreatitis akut dan bertanggung jawab terhadap sekitar 80% lesi kistik pankreas (Cahyono, 2014).

Pankreatitis Nekrosis

Sekitar 5-10% pasien mengalami nekrosis parenkim pankreas, jaringan peripankreas atau keduanya. Pankreatitis nekrosis paling sering bermanifestasi sebagai nekrosis yang melibatkan pankreas dan jaringan peripankreas dan lebih jarang sebagai nekrosis hanya pada jaringan peripankreas, dan jarang hanya pada parenkim pankreas saja. Gangguan perfusi pankreas dan tanda-tanda nekrosis peripankreas berkembang selama beberapa hari, 16-19 yang menjelaskan mengapa CECT awal mungkin meremehkan tingkat akhirnya nekrosis pankreas dan peripankreas.

Dalam beberapa hari pertama penyakit, pola perfusi parenkim pankreas seperti yang terlihat pada CECT mungkin tidak merata, dengan atenuasi yang bervariasi sebelum area peningkatan yang terganggu menjadi lebih terbatas tegas dan/atau menyatu. Setelah minggu pertama penyakit, area parenkim pankreas yang tidak meningkat harus dianggap sebagai nekrosis parenkim pankreas. Riwayat alami dari nekrosis pankreas dan peripankreas bervariasi, karena dapat tetap padat atau cair, tetap steril atau terinfeksi, menetap, atau menghilang seiring waktu (Banks et al., 2013).

Pankreatitis nekrosis steril terbentuk sekitar 10-14 hari dari onset sakit. Setelah kurang lebih 4 minggu acute necrotic collection mengecil (namun jarang sekali menghilang) dan dilapisi oleh dinding inflamasi yang tebal dan kokoh yang berisi debris dan cairan, dikenal sebagai walled-off necrosis. Pada kondisi tertentu pankreatitis nekrosis yang semula bersifat steril dapat terkontaminasi mikroorganisme yang berubah menjadi pankreatitis nekrosis terinfeksi, yang mempunyai risiko mortalitas mencapai 20%–30%. Diagnosis pankreatitis nekrosis terinfeksi ditegakkan melalui aspirasi jarum halus dipandu dengan CT scan.

Selain itu, adanya infeksi dapat diduga apabila pada pemeriksaan CECT didapatkan gambaran gas di parenkim pankreas atau peripankreas (Cahyono, 2014).

Komplikasi Pankreatitis Akut

1. Gagal organ

Tiga sistem organ harus dinilai untuk menentukan kegagalan organ: pernapasan, kardiovaskular dan ginjal. Frekuensi terjadinya gagal organ pada pasien dengan pankreatitis akut berat yaitu gagal organ multipel (27%), gagal respirasi (46%), gagal ginjal (16,2%), gagal jantung (17,6%), gagal hati (18,9%) dan perdarahan saluran cerna (10,8%), dengan angka mortalitas akibat gagal organ multipel sebesar 45% (Zhu et al., 2003).

Kegagalan organ didefinisikan sebagai skor 2 atau lebih untuk salah satu dari tiga sistem organ ini dengan menggunakan sistem penilaian Marshall. Sistem penilaian Marshall yang dimodifikasi memiliki keunggulan kesederhanaan, penerapan universal di seluruh pusat internasional, dan kemampuan untuk membuat stratifikasi tingkat keparahan penyakit dengan mudah dan objektif (Banks et al., 2013).

2. Komplikasi lokal

Klasifikasi Atlanta 1 yang asli membedakan antara pankreatitis interstisial tanpa komplikasi dan pankreatitis akut yang terkait dengan 'komplikasi lokal'. Komplikasi lokal adalah pengumpulan cairan peripankreas akut, pseudokista pankreas, pengumpulan nekrotik akut dan nekrosis ber dinding. Komplikasi lokal lain dari pankreatitis akut termasuk disfungsi lambung, trombosis vena limpa dan portal, dan nekrosis kolon.

3. Komplikasi sistemik

Eksaserbasi komorbiditas yang sudah ada sebelumnya, seperti penyakit arteri koroner atau penyakit paru-paru kronis, yang dipicu oleh pankreatitis akut didefinisikan sebagai komplikasi sistemik.

3.3 Pankreatitis Kronis

Definisi Pankreatitis Kronis

Pankreatitis kronis (CP) adalah sindrom yang ditandai dengan peradangan pankreas kronis progresif, fibrosis, dan jaringan parut, yang mengakibatkan kerusakan dan hilangnya eksokrin (asinar), endokrin (sel pulau), dan sel duktus¹. Sindrom ini umumnya dikaitkan dengan gambaran klinis nyeri perut, insufisiensi eksokrin dan endokrin, kanker pankreas sekunder, dan komplikasi lainnya.

Dapat diterima bahwa fibrosis yang dipicu oleh peradangan memuncak pada pankreatitis kronis. Meskipun *Pankreatitis Akut* (AP) dan CP diyakini sebagai entitas yang berbeda, banyak data yang mendukung bahwa AP, akut pankreatitis berulang (RAP), dan CP mewakili rangkaian penyakit (Forsmark & Pham, 2018).

Etiologi dan Faktor Risiko

Etiologi CP secara tradisional diklasifikasikan sebagai alkohol, herediter, obstruktif, hiperlipidemia, dan idiopatik. Bukti terbaru bahwa pada kebanyakan pasien, lebih dari satu "etiologi" hadir. Sistem klasifikasi dikelompokkan berdasarkan pengubah risiko, bukan etiologi, yang dapat berinteraksi untuk menghasilkan penyakit pankreas: toksik-metabolik, idiopatik, genetik, autoimun, CP terkait akut pankreatitis yang berulang dan parah, dan faktor etiologi obstruktif.

Pengembangan sistem klasifikasi ini didasarkan pada prinsip bahwa risiko seseorang untuk mengembangkan CP ditentukan oleh satu atau lebih faktor risiko (Forsmark & Pham, 2018).

Adapun faktor risiko dari pankreatitis kronik adalah:

1. Merokok

Prevalensi merokok meningkat dengan jumlah alkohol yang dikonsumsi. Namun, data baru dari studi kasus terkontrol menunjukkan bahwa ada hubungan independen antara merokok dan akut pankreatitis dan CP²¹. Secara keseluruhan, 46% dari semua kasus pankreatitis dapat dikaitkan dengan merokok. Dalam meta-analisis baru-baru ini, perkiraan risiko gabungan untuk CP adalah 2,5 untuk perokok saat ini jika dibandingkan dengan yang tidak pernah

merokok setelah penyesuaian penggunaan alkohol. Risiko CP pada perokok adalah linier, dan, sementara bertindak sebagai faktor risiko independen, itu juga merupakan pengubah penyakit, dengan efek merugikan sinergis dalam hubungannya dengan konsumsi alkohol. Iskemia pankreas memburuk dan infiltrasi leukosit meningkat pada model hewan yang merokok dan menggunakan alkohol menunjukkan satu mekanisme yang mungkin untuk sinergi ini.

2. Faktor genetik pada pankreatitis

Variasi genetik yang sangat terkait dengan CP adalah yang ada di PRSS1 (tripsinogen kationik), SPINK1 (inhibitor protease serin kazal-tipe 1), dan CFTR (pengatur konduktansi transmembran fibrosis kistik) dan, pada tingkat lebih rendah, CTRC (chymotrypsin C) dan CASR (reseptor penginderaan kalsium). Mutasi dan polimorfisme ini memiliki mekanisme dan penetrasi variabel yang berbeda.

Mutasi yang paling poten adalah pada PRSS1, mutasi gain-of-function, yang dapat menyebabkan kondisi dominan autosomal pankreatitis herediter (HP). HP berbeda dari banyak bentuk pankreatitis lainnya pada onset awal, perkembangan yang cepat ke CP stadium akhir, dan peningkatan risiko adenokarsinoma pankreas secara signifikan. Tes genetik dapat dipertimbangkan ketika pasien memiliki riwayat keluarga dengan CP idiopatik, RAP, atau pankreatitis masa kanak-kanak, memiliki kerabat dengan mutasi yang diketahui terkait dengan HP, berusia lebih muda dari 25 tahun, atau memiliki RAP dengan etiologi yang tidak pasti.

3. Pankreatitis autoimun

Penyakit autoimun meningkatkan risiko CP sekitar tiga kali lipat. Risiko juga meningkat di antara pasien dengan penyakit radang usus (IBD), lupus eritematosus sistemik, dan gangguan autoimun lainnya. Pankreatitis autoimun (AIP) adalah penyakit radang pankreas yang baru-baru ini dikenali yang selanjutnya diklasifikasikan menjadi dua subtipe. Tipe 1, yang disebut pankreatitis sklerosis limfoplas-macystic, adalah penyakit sistemik yang memengaruhi pankreas, saluran

empedu, ginjal, kelenjar ludah, retroperitoneum, dan organ lainnya. Hal ini juga terkait dengan infiltrasi organ-organ ini oleh sel plasma yang mengandung IgG4, dengan peningkatan kadar serum IgG430. IgG4 tidak dianggap patogen tetapi berguna untuk diagnosis. AIP tipe 1 paling sering terlihat pada pria paruh baya yang mengalami ikterus obstruktif tanpa rasa sakit, presentasi yang mirip dengan kanker pankreas yang jauh lebih umum.

Tipe 2 hanya memengaruhi pankreas, disebut pankreatitis duktus-sentris idiopatik, tidak terkait dengan IgG430, dan umumnya terlihat pada pasien yang lebih muda dengan AP. Selanjutnya, tipe 2 tidak memiliki biomarker dan sangat terkait dengan IBD. Kedua subtype tersebut responsif terhadap kortikosteroid; namun, relaps adalah tipikal pada AIP Tipe I dan jarang terjadi pada AIP Tipe 2. Jadi, terapi pemeliharaan dengan imunomodulator atau rituximab sering diperlukan untuk pasien dengan AIP. Sebelum memulai percobaan terapeutik, penting untuk menyingkirkan keganasan pankreas (Forsmark & Pham, 2018).

4. Kelainan anatomi dan obstruksi duktus

Obstruksi duktus pankreas karena striktur inflamasi, tumor jinak, atau keganasan menyebabkan pankreatitis obstruktif kronis hulu dari obstruksi. Potensi pan-kreatitis karena keganasan yang mendasari memerlukan pencarian yang cermat untuk kanker pada mereka yang berisiko lebih tinggi (umumnya di atas usia 40) (Forsmark & Pham, 2018).

Patofisiologi

Model hipotesis two-hit dapat digunakan untuk menguraikan patogenesis CP: dalam pengaturan faktor risiko akut pankreatitis yang sudah ada sebelumnya (genetik, metabolik, dan lingkungan), episode pertama akut pankreatitis (first hit) memulai atau mengaktifkan sistem imun diikuti dengan pemulihan lengkap, atau patologis dengan perkembangan menuju CP.

Kaskade langkah menuju CP ini dipicu, asalkan ada kerusakan berkelanjutan pada pankreas melalui stres oksidatif atau episode peradangan akut yang berulang, yang mungkin atau mungkin tidak terlihat secara klinis. Secara

kolektif, urutan ini telah menciptakan hipotesis kejadian akut *pankreatitis sentinel* (SAPE).

Secara keseluruhan, sekitar 20% pasien dengan akut pankreatitis mengalami kekambuhan dan 36% pasien RAP berkembang menjadi CP (Forsmark & Pham, 2018). Patogenesis pankreatitis diduga melalui konsumsi alkohol kronis yang membuat sel asinar peka terhadap cedera dengan mengganggu mekanisme yang melindungi terhadap stres retikulum endoplasma. CP bukan hanya cedera alkohol tetapi gangguan inflamasi kronis kompleks yang terkait dengan faktor genetik, metabolisme, dan lingkungan.

CP alkoholik awalnya dapat muncul sebagai episode klinis AP, dan perkembangan CP tidak dapat dihindari pada pasien dengan akut pankreatitis alkoholik. Studi menyelidiki hubungan antara konsumsi alkohol dan CP pada 540 pasien dan 695 kontrol. Analisis mengungkapkan hubungan yang signifikan antara alkohol dan CP hanya dengan konsumsi lima atau lebih minuman beralkohol per hari menunjukkan tingkat ambang batas minum.

Baru-baru ini, varian genetik dalam lokus gen CLDN2 telah diidentifikasi yang memengaruhi risiko pankreatitis terkait alkohol 17. Temuan ini merupakan contoh interaksi kompleks antara berbagai faktor risiko di CP. Alkohol meningkatkan risiko CP dengan cara yang bergantung pada dosis, dan bukti menunjukkan bahwa paparan terus menerus meningkatkan kemungkinan perkembangan menjadi CP (Forsmark & Pham, 2018).

Bab 4

Diabetes Dalam Kehamilan

4.1 Pendahuluan

Diabetes Mellitus (DM) merupakan salah satu penyakit tidak menular yang menyebabkan kematian utama di Indonesia. Berdasarkan data Riskesdas pada tahun 2007, persentase penyakit tidak menular sebagai penyebab kematian di Indonesia adalah sebesar 59,5%. Prevalensi DM berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur ≥ 15 tahun, hasil Riskesdas tahun 2018 adalah sebesar 2%. Angka ini menunjukkan peningkatan dibandingkan hasil Riskesdas 2013 yaitu sebesar 1,5%. Bila dilihat dari data prevalensi DM menurut hasil pemeriksaan gula darah, dapat dilihat juga adanya peningkatan yaitu dari 6,9% pada 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018 (Khairani, 2019).

Menurut (Decroli, 2019), DM merupakan penyakit yang sangat kompleks, sehingga tidak ada satu pengertian yang singkat maupun jelas yang cukup menggambarkan penyakit ini. Namun, dilihat secara luas, DM adalah kumpulan masalah anatomi dan juga kimiawi yang terjadi dalam tubuh seseorang akibat berbagai macam faktor. Pada DM tentunya terdapat defisiensi dari insulin baik secara absolut maupun relatif serta adanya gangguan dari fungsi insulin itu sendiri. DM dapat dibagi lagi menjadi beberapa kelompok, yaitu diabetes mellitus tipe 1, diabetes mellitus tipe 2, diabetes mellitus tipe lain, dan juga diabetes pada masa kehamilan.

Angka kejadian penyakit diabetes mellitus pada kehamilan mengalami peningkatan secara global, khususnya di negara berkembang dengan prevalensi di kisaran 3,8% sampai 21%. (Rahmawati and Bachri, 2019) Berdasarkan data *International Diabetes Federation (IDF)* 2017, menyatakan bahwa 1 dari 7 kelahiran di dunia dipengaruhi oleh Diabetes Melitus Gestasional/DM pada kehamilan.

Data di Indonesia sendiri menunjukkan prevalensi DM hasil Riskesdas tahun 2018 didapatkan persentase sebesar 2% berdasarkan diagnosis dokter. Dari jumlah tersebut, sebanyak 60% adalah wanita. Sedangkan jumlah diabetes gestasional diperkirakan sebesar 1.9 – 3.6%. Ditemukannya angka mortalitas dan morbiditas perinatal meningkat pada kasus ibu hamil dengan diabetes mellitus, hal tersebut berkorelasi secara langsung berkaitan dengan hiperglikemia yang dialami ibu (B, Nurshanty and Sasiarini, 2017).



Gambar 4.1: Data mengenai Diabetes Gestasional (P2PTM, 2018)

Definisi Diabetes Dalam Kehamilan

Terdapat dua sebutan DM dalam kehamilan, ialah:

1. Diabetes Mellitus Gestasional (DMG) merupakan diabetes yang dialami saat kehamilan namun sebelumnya ibu tidak mempunyai penyakit DM.
2. Pre-Diabetes Mellitus Gestasional (PDMG) merupakan DM yang terjadi pada kehamilan dengan wanita yang mempunyai riwayat DM

sebelumnya, baik DM tipe 1 ataupun DM tipe 2. (Mufdillah et al., 2019).

Pada kasus PGDM biasanya pasien dengan DM tipe 2 yang berencana hamil, telah terlebih dahulu melakukan konseling. Yang mana pasien diberikan edukasi target glukosa darah selama kehamilan, obat anti diabetes oral akan diganti ke insulin (selain pada kondisi tertentu), dan lainnya tergantung daripada penyakit penyerta yang dialami pasien.

Berdasarkan hal tersebut, maka fokus dalam bab ini yaitu mengenai GDM/DMG yang mana perlu menjadi perhatian dikarenakan seringnya terjadi keterlambatan diagnosis. DMG merupakan terjadinya gangguan pada toleransi glukosa yang pertama kali ditemukan pada wanita yang sedang hamil. DMG ialah kondisi pada perempuan yang tidak terdiagnosis DM sebelumnya, namun setelah itu didapatkan hasil glukosa tinggi sepanjang kehamilan (Adli, 2021).

Faktor Risiko DMG

1. Umur saat hamil

Wanita hamil umur lebih dari 35 tahun mempunyai risiko lebih besar dibanding wanita hamil pada umur lebih muda. Wanita yang berumur ≥ 35 tahun kecenderungan mempunyai glukosa darah tinggi sebab kadar insulin menjadi menurun produksinya oleh tubuh (Mufdillah et al., 2019).

2. Kegemukan (Obese/Overweight)

Overweight adalah tahapan yang terjadi sebelum obesitas. Kegemukan adalah keadaan tubuh dengan lemak sangat besar. Pada DMG, pankreas memproduksi insulin, tetapi insulin tersebut tidak bisa bekerja optimal dalam menolong sel-sel badan menyerap glukosa disebabkan kandungan lemak di dalam darah tinggi, paling utama kolesterol serta trigliserida (Mufdillah et al., 2019).

3. Kenaikan berat badan yang berlebih pada saat hamil

4. Riwayat DM di keluarga

Diabetes Mellitus dalam kehamilan dapat terjadi, pada wanita yang memiliki riwayat DM di keluarga. Bila salah satu ataupun kedua orang tua mempunyai penyakit DM, persentase akan menurun ke anaknya sebesar sekitar 84%, sebab pada gen terdapat enzim yaitu

daeminase yaitu enzim yang memfasilitasi fosforilasi glukosa jadi glukosa 6 fosfat. Proses tersebut terjadi pada sel yang terletak di pankreas sehingga apabila terjadi mutasi gen pada keturunan dapat menyebabkan penurunan genetik.

Sedangkan apabila dalam keluarga tidak didapati riwayat DM nya, maka tidak ada pengaruh terhadap mutasi gen yang akan diturunkan. Adapun bila ditemukan DMG pada penderita dengan tidak ada riwayat DM dalam keluarga, kemungkinan besar faktor yang berpengaruh menyebabkan hal tersebut adalah gaya hidup yang tidak baik (Rahmawati & Bachri, 2019).

Tanda dan Gejala DMG

Tidak semua wanita hamil dapat merasakan gejala DMG, namun gejala tersebut dapat dirasakan saat gula darah melonjak tinggi (hiperglikemia), seperti berikut:



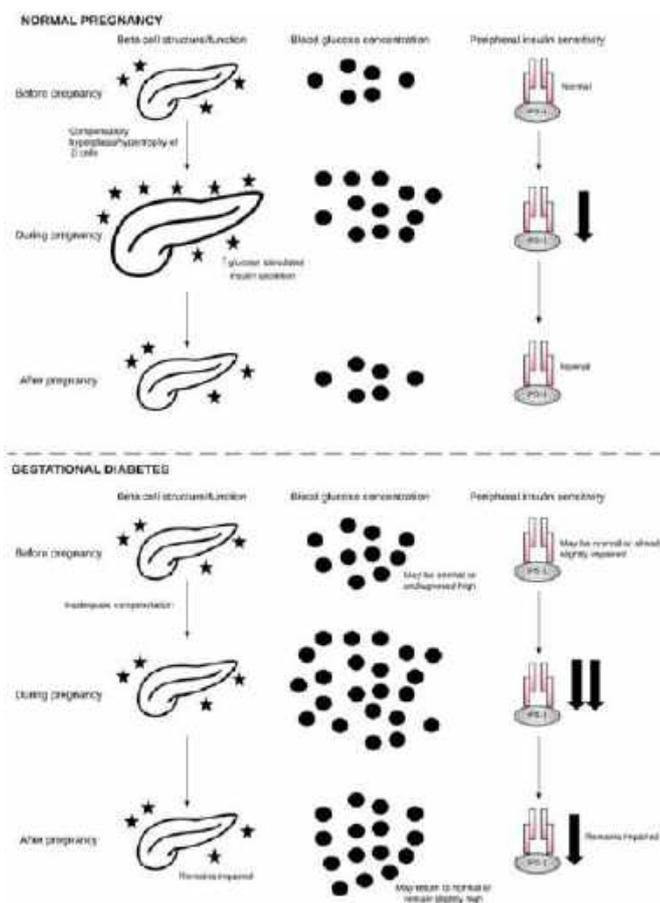
Gambar 4.2: Tanda dan Gejala DMG (P2PTM, 2020)

4.2 Patofisiologi DMG

Menurut Kurniawan (2016), pada kehamilan yang normal terjadi peningkatan kebutuhan dari insulin di fase akhir. Hal tersebut hanya sedikit berbeda bila dibandingkan dengan kehamilan pada wanita dengan DMG. Walaupun

demikian, pada ibu hamil dengan diabetes mellitus gestasional respons dari insulin berkurang terhadap nutrisi yang masuk secara konsisten.

DMG umumnya disebabkan oleh disfungsi sel beta (β cell) dan resistensi insulin kronis selama kehamilan. Fungsi sel beta adalah untuk menyimpan dan menyekresi insulin. Disfungsi sel beta adalah ketika sel beta tidak dapat memperkirakan konsentrasi glukosa (gangguan sensitivitas) dan ketika tidak lagi dapat menyekresi insulin dalam jumlah cukup. Disfungsi sel beta diperparah oleh resistensi insulin, sehingga berakibat menimbulkan hiperglikemia (Plows et al., 2018).



Gambar 4.3: Patofisiologi DMG (Plows et al., 2018)

Resistensi dari insulin muncul saat sel-sel dalam tubuh tidak berespons dengan adekuat lagi terhadap insulin. Kegagalan signaling insulin menyebabkan translokasi inadekuat dari glucose transporter 4 (GLUT-4). GLUT-4 adalah transporter utama yang berperan untuk membawa glukosa untuk diubah menjadi energi. Uptake glukosa pada DMG menurun hingga 54% dibandingkan kehamilan normal (Plows et al., 2018).

Pada kehamilan yang normal, diketahui bahwa sel β akan melalui proses hiperplasi maupun hipertrofi, yang mana hal tersebut terjadi selama kehamilan sebagai kompensasi sel dalam pemenuhan kebutuhan metabolisme. Gula dalam darah/glukosa meningkat, seiring dengan penurunan sensitivitas insulin, dan akan kembali normal setelah kehamilan berakhir. Tetapi pada DMG, sel beta gagal memenuhi kebutuhan tersebut, sehingga terjadilah hiperglikemia (Plows et al., 2018).

4.3 Diagnosis DMG

Ada dua strategi yang digunakan untuk mendiagnosis DMG, dan diagnosis didapat dengan melakukan salah satu di antaranya:

1. “One-step” yaitu Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dilakukan dengan pembebanan glukosa sebesar 75 gram.
2. Pendekatan “Two-steps”, yaitu dengan pembebanan glukosa sebesar 50 gram dilakukan tanpa puasa kemudian selanjutnya diberikan pembebanan glukosa sebesar 100 gram TTGO apabila skrining awal didapatkan hasil yang positif (ADA, 2015, h.98).

One-Step Strategy

Pada strategi ini, pemeriksaan TTGO dilakukan dengan menggunakan 75 gram glukosa. Biasanya, tes ini dilakukan saat kehamilan berusia 24-28 minggu. Kondisi lainnya, tes ini dilakukan apabila belum terdiagnosis DM sebelumnya. TTOG harus diperiksa pada waktu pagi hari sesudah puasa selama semalaman kurang lebih delapan jam. Untuk pengukuran dari kadar glukosa plasma sendiri, dilakukan dalam tiga waktu, yaitu dalam kondisi puasa, kemudian 1 jam serta 2 jam setelah TTOG.(ADA, 2015, h. S13)

Bila memenuhi setidaknya satu kriteria hasil kadar glukosa berikut maka dapat didiagnosis DMG. Hasil kadar glukosa pada One-Step Strategy:

1. Puasa : 92 mg/dL (5,1 mmol/L)
2. 1 jam : 180 mg/dL (10 mmol/L)
3. 2 jam : 153 mg/dL (8,5 mmol/L) (ADA, 2015, h. S14)

Strategi One-step digunakan untuk memperkirakan terjadinya perluasan diabetes mellitus gestasional (dari persentase 5-6% menjadi 15-20%) dengan alasan bahwa cuma dibutuhkan satu hasil yang tidak normal untuk penegakan diagnosis. Kelemahan dari ini adalah kemungkinan over diagnosis yang menyebabkan terjadinya biaya pengobatan yang semakin tinggi.

Two-Steps Strategy

Langkah 1:

Tes ini biasa dilakukan pada pasien yang dulunya belum pernah diketahui maupun dinyatakan terdiagnosis DM, dan di kehamilan 24 sampai 28 minggu. Pada tahap ini dilakukan dengan pemberian glukosa sebanyak 50 gram dalam kondisi tidak puasa. Kemudian akan dilakukan pengukuran glukosa plasma dalam waktu 1 jam setelah pemberian glukosa. Apabila didapatkan hasil kadar glukosa plasma > 140 mg/dL (7,8 mmol/L), maka perlu dilakukan TTOG kembali dengan pemberian glukosa sebesar 100 gram.(ADA, 2015, h. S14)

Langkah 2:

Pada tahap ini dilakukan TTOG dengan pemberian glukosa sebanyak 100 gram dalam kondisi puasa. Wanita hamil di diagnosis DMG, apabila didapatkan ≥ 2 dari 4 hasil pemeriksaan kadar glukosa berikut ini.

Hasil kadar glukosa pada Two-Steps Strategy

Carpenter/Coustan

1. Puasa : 95 mg/dL (5,3 mmol/L)
2. 1 jam : 180 mg/dL (10 mmol/L)
3. 2 jam : 155 mg/dL (8,6 mmol/L)
4. 3 jam : 140 mg/dL (7,8 mmol/L) (ADA, 2015, h. S14)

NDDG (National Diabetes Data Group)

1. Puasa : > 105 mg/dL (5,8 mmol/L)
2. 1 jam : > 190 mg/dL (10,6 mmol/L)
3. 2 jam : > 165 mg/dL (9,2 mmol/L)
4. 3 jam : > 145 mg/dL (8 mmol/L) (ADA, 2015, h. S14)

Strategi Two-steps secara general digunakan di Amerika Serikat. Hal tersebut dikarenakan keefektifan dan keuntungan dari one-step strategy masih memerlukan banyak uji klinis serta adanya kemungkinan imbas yang negatif dikarenakan risiko yang sensitif yaitu meningkatnya biaya kesehatan maupun intervensi di masa kehamilan. Strategi dari Two-steps sendiri pada pelaksanaannya yang tanpa harus puasa pada awal skrining lebih mudah dilakukan.

4.3.1 Tatalaksana DMG

Diet

Penanganan awal untuk DMG adalah intervensi gaya hidup, yang meliputi terapi nutrisi medis dan olahraga sehari-hari. Penanganan ini adalah pilar dalam tercapainya kontrol glikemik. Pengaturan pola diet harus dapat menunjang kenaikan berat badan pada ibu yang seharusnya sesuai capaian di tiap masa kehamilannya.

Pengaturan pola diet sebagai upaya kontrol glikemik juga diharapkan mampu mencapai kondisi normoglikemia, namun tidak jatuh pada kondisi lipolisis ataupun kondisi ketonuria. Untuk wanita non-obesitas dengan DMG, diet yang mengandung 30-35 kkal per kg berat badan, dengan 33-40% kalori dari karbohidrat.

Sebagai terapi tambahan dalam kontrol glikemik, yang tidak kalah penting adalah latihan serta olahraga agar target tercapai. Olahraga ringan setiap hari selama 30 menit atau lebih dianjurkan untuk wanita dengan DMG, jika dia tidak memiliki kontraindikasi medis atau kebidanan. Jalan cepat merupakan salah satu contoh olahraga yang disarankan untuk ibu hamil dengan DMG. Biasanya setelah makan, latihan lengan dalam posisi duduk juga dapat rutin dilakukan dalam waktu sepuluh menit.

Hal tersebut dilakukan setelah makan dengan harapan terjadi penurunan kadar glukosa sekaligus untuk mencapai target kontrol glikemik.(Adli, 2021)

Kontrol Glikemik

Faktor kunci pengelolaan DMG adalah kontrol glikemik yang ketat, termasuk pemantauan kadar glukosa darah yang sering dilakukan setiap hari. Berikut ini merupakan target dari hasil pemeriksaan glukosa plasma pada pasien DMG (ADA, 2015, h. S78):

1. Sesudah puasa atau preprandial <95 mg/ dL (5,3 mmol/L)
2. Sesudah makan 1 jam (GD1JPP) <140 mg/dL (7,8 mmol/L) atau
3. Sesudah makan 2 jam (GD2JPP) <120 mg/dL (6,7 mmol/L)

Penggunaan Insulin

Pengendalian glukosa darah biasanya dimulai dari pengaturan pola diet kemudian melakukan olahraga secara rutin. Namun jika hal tersebut telah dilakukan namun belum berhasil mengontrol kadar glukosa darah sesuai target, maka ibu dengan DMG perlu mendapat terapi yaitu insulin. Hal tersebut tentunya perlu konsul lebih lanjut ke dokter spesialis, dikarenakan penggunaan terapi insulin untuk kontrol glikemik bersifat kompleks.

4.3.2 Komplikasi dan Risiko DMG

Bagi ibu:

1. Preeklamsia/Eklamsia.
2. Komplikasi proses persalinan.
3. Risiko DM Tipe 2 di kemudian hari.

Bagi bayi:

1. Makrosomia (ukuran bayi besar).
2. Distosia bahu.
3. Stillbirth (kematian bayi dalam kandungan).
4. Kelainan kongenital.
5. Lahir prematur.
6. Pertumbuhan janin terhambat.
7. Hipoglikemia (glukosa darah rendah saat lahir).
8. Hiperbilirubinemia (kuning setelah lahir).
9. Hipokalsemia (Kurniawan, 2017).

4.4 Diabetes Mellitus Dengan Kehamilan

Pembahasan di subbab ini mengarah kepada wanita yang terlebih dahulu menderita penyakit DM dan ingin merencanakan kehamilan. Berikut hal-hal yang perlu menjadi perhatian penting:

Pengelolaan Sebelum Konsepsi

Bagi perempuan dengan DM Tipe 2 dan berkeinginan untuk hamil, perhatikan hal-hal berikut:

1. Penting untuk melakukan konseling berkaitan dengan glukosa darah plasma. Di bawah ini target hasil pemeriksaan glukosa darah:
 - a. Gula darah puasa dan sebelum makan: 80-110 mg/dL.
 - b. Gula darah 1 jam sesudah makan: 100-155 mg/dL.
 - c. Hasil pemeriksaan HbA1c < 7%, ataupun diharapkan hasil HbA1c senormal mungkin, dengan catatan tidak sering mengalami hipoglikemia berulang.
 - d. Dianjurkan agar tidak mengalami hipoglikemia berat.
2. Pentingnya konsumsi suplemen yaitu asam folat dengan dosis 800 mcg-1mg/hari (apabila memiliki riwayat seperti neural tube defect, maka dianjurkan untuk konsumsi asam folat 4 mg/hari).
3. Dianjurkan untuk tidak merokok dan tidak mengonsumsi alkohol.
4. Apabila sedang mengonsumsi obat yang memiliki sifat teratogenik maka harus dihentikan konsumsinya. Adapun contoh obat yang dimaksud sebagai berikut: obat golongan ACE-inhibitor, golongan Angiotensin II Receptor Blockers (ARB), dan obat hipoglikemik.
5. Apabila sedang dalam pengobatan oral anti diabetes, maka pasien dianjurkan untuk beralih pengobatan dengan penggunaan insulin. Untuk kasus polycystic ovarium syndrome, merupakan pengecualian sehingga tetap mengonsumsi metformin.
6. Penting untuk melakukan skrining ataupun evaluasi retina, dan apabila didapatkan kelainan dilakukan koreksi oleh optalmologis.

7. Lakukan evaluasi juga untuk kesehatan kardiovaskular (Tim PERKENI, 2021).

Pengelolaan Dalam Kehamilan

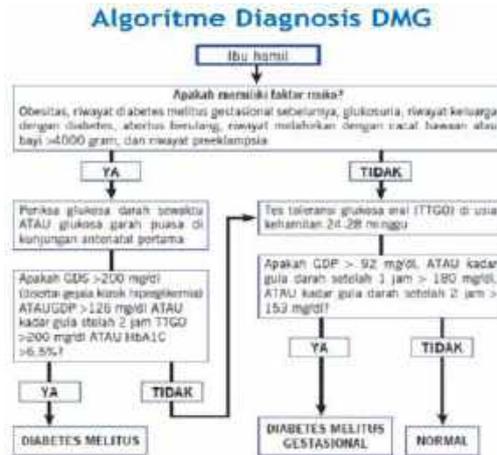
1. Dalam kehamilan, tentunya glukosa darah dalam kondisi terkendali dengan target berikut ini:
 - a. GDP 70-95 mg/dL.
 - b. GD1JPP 110-140 mg/dL atau GD2JPP 100-120 mg/dL.

Diharapkan target glukosa darah ini tercapai, namun dengan catatan tidak sering jatuh pada kondisi hipoglikemia.

2. Pada ibu hamil yang memiliki riwayat hipertensi yang kronis, maka target TD yang perlu menjadi perhatian adalah:
 - a. TDS : 110-135 mmHg.
 - b. TDD : 85 mmHg.

Pengendalian glukosa darah selama kehamilan sangat penting dalam pengawasan dokter ahli berkompeten dalam bidangnya, mengingat penggunaan insulin pada ibu hamil dosis insulinnya harus dikendalikan dan proses titrasi dosisnya juga kompleks (Tim PERKENI, 2021).

4.5 Infografis Diabetes Dalam Kehamilan



Gambar 8.4: Algoritme Diagnosis DMG (Kurniawan, 2017)



Gambar 8.5: Mitos dan Fakta Diabetes Gestasional (P2PTM)

Bab 5

Penyakit Menular

5.1 Pendahuluan

Penyakit menular adalah penyakit yang mudah menyebar dalam suatu populasi. Salah satu contoh penyakit menular adalah Covid-19 yang diawali di akhir tahun 2019 di Wuhan. Hanya beberapa bulan, penyakit tersebut menyebar ke berbagai Negara, termasuk Indonesia. Penyakit Menular disebabkan oleh mikroorganisme patogen dari kelompok virus, prion, bakteri, protozoa, cacing, dan jamur. Patogen dapat menyebabkan penyakit pada tuan rumah/host yang sehat. patogen oportunistik membutuhkan host atau gangguan pada flora normal.

Pada bab ini akan dibahas beberapa Patogen yang menyebabkan masalah pada kehamilan. Penyakit Infeksi yang disebabkan oleh bakteri, virus dan parasit dapat menyebabkan kematian janin, cedera organ tergantung pada patogennya. Infeksi selama kehamilan berdampak pada perkembangan janin termasuk perkembangan dan fungsi plasenta, yang dapat menyebabkan pembatasan pertumbuhan janin (Virine et al., 2015).

Beberapa uraian terkait penyakit menular, yaitu:

1. Kasus penyakit sporadis adalah infeksi yang tersebar atau terisolasi di populasi tertentu, sedangkan penyakit endemik secara rutin ditemukan dalam populasi atau wilayah tertentu.
2. Epidemik adalah wabah penyakit yang meluas di suatu wilayah tertentu selama jangka waktu tertentu; epidemik yang menyebar ke banyak negara disebut pandemi.
3. Penyakit zoonosis adalah penyakit yang ditularkan dari hewan ke manusia.
4. Penyakit menular dapat menular (menyebarkan dari orang ke orang) atau tidak menular (tidak menyebar dari orang ke orang). Penyakit menular adalah penyakit yang mudah menyebar dalam suatu populasi.
5. Patogen dapat menyebabkan infeksi laten (asimtomatik) atau infeksi aktif di mana pasien memiliki gejala dan penyakit.
6. Tanda adalah indikator objektif penyakit yang dapat dilihat atau diverifikasi. Gejala bersifat subjektif dan terutama dirasakan oleh pasien.
7. Penyakit akut memiliki onset yang cepat dan perkembangan yang cepat; kronis penyakit ditandai dengan onset dan perkembangan yang lebih lambat. (Norman-McKay, 2019)

Patogen atau agen infeksi dapat menyebabkan penyakit dengan cara menularkan ke pejamu yang rentan. Reservoir adalah habitat hidup atau mati di mana patogen ditemukan secara alami. Sebaliknya, sumber menyebarkan agen dari reservoir ke host baru. Penularan suatu penyakit menular dapat secara langsung atau kontak tidak langsung. Penularan kontak langsung yaitu pejamu terinfeksi melalui kontak fisik langsung dengan sumber patogen. Kontak tidak langsung yaitu patogen menyebar dari sumber ke inang tanpa kontak fisik langsung.

Ada tiga jenis umum penularan tidak langsung yaitu melalui udara, kendaraan, dan vektor. Lima tahap umum penyakit menular adalah masa inkubasi, fase prodromal, fase akut, periode penurunan, dan fase konvalesen (Norman-McKay, 2019).

Selama kehamilan, terjadi perubahan besar dalam tubuh seperti perubahan hormonal, metabolisme, dan regulasi kekebalan tubuh untuk mempromosikan perkembangan janin yang sehat. Pada ibu hamil, kebutuhan sistem kekebalan untuk mentoleransi janin yang sedang tumbuh. Pada kondisi tertentu seperti adanya tropisme unik pada janin oleh virus tertentu mengakibatkan keadaan *immunocompromised* yang rentan terhadap infeksi (Amir et al., 2020).

Pada kehamilan dan masa nifas, penyesuaian secara fisiologis dan imunologis ibu, dirancang untuk memfasilitasi perkembangan janin, sehingga dapat mengganggu kapasitas ibu untuk merespons infeksi (Greer et al., 2019). Ibu dengan riwayat penyakit psikiatri, infeksi selama kehamilan meningkatkan risiko psikosis pada keturunannya. Infeksi ibu selama kehamilan tampaknya berkontribusi pada risiko infeksi pada masa kanak-kanak, yang bersama-sama membuat anak lebih rentan terhadap perkembangan psikosis (Blomström et al., 2016).

Infeksi virus selama kehamilan seperti infeksi oleh virus herpes, wabah Ebola dan epidemi virus serta pandemi lainnya mengakibatkan wanita hamil menderita efek yang lebih buruk (seperti persalinan prematur dan masalah pada janin) daripada populasi umum dan wanita tidak hamil. Wanita hamil dapat mengalami transformasi imunologis, di mana sistem kekebalan diperlukan untuk meningkatkan dan mendukung kehamilan dan pertumbuhan janin (Adams Waldorf and McAdams, 2013). Infeksi virus selama kehamilan termasuk: morbiditas ibu, keguguran, lahir mati, intrauterin pembatasan pertumbuhan (IUGR), kelahiran prematur, kematian neonatal, dan kelainan kongenital (Yu, Hu and Cao, 2022).

Kejadian infeksi bervariasi dengan perubahan virulensi patogen dan kekebalan populasi inang. Banyak penyakit menular memiliki pola yang khas. Infektivitas patogen ditentukan oleh kecepatan penyebaran organisme dalam suatu komunitas (campak, misalnya, sangat menular, sedangkan gondok kurang menular (Gillespie and Bandford, 2012).

Secara global, infeksi pada kehamilan menjadi penyebab langsung ketiga kematian ibu yang paling umum, mewakili sekitar 11% dari semua kematian ibu. Infeksi terkait kehamilan berkontribusi secara signifikan banyak kematian dikaitkan dengan kondisi lain. Beban kematian ibu berhubungan langsung dengan infeksi lebih tinggi di negara berpenghasilan rendah dan menengah (10,7%), dibandingkan dengan negara-negara berpenghasilan tinggi (4,7%).

Infeksi ibu tetap menjadi penyebab penting kematian di beberapa dari Negara berpenghasilan tinggi. . Infeksi yang menyebabkan kematian ibu tidak langsung, termasuk malaria, demam berdarah, pielonefritis, penyakit seperti influenza dan HIV/AIDS (Bonet et al., 2018). Infeksi selama kehamilan dapat disebabkan oleh TORCH (Cytomegalovirus, Toxoplasmosis, Herpes Simplex Virus, and Rubella). Beberapa antibiotik yang digunakan pada pengobatan penyakit infeksi pada kehamilan mungkin tidak aman untuk janin yang sedang berkembang tergantung pada: tahap kehamilan (Ledan, 2020).

Infeksi saluran kemih pada wanita hamil disebabkan oleh Enterobacteriaceae, terutama *Escherichia coli*, *Klebsiella*, dan *Enterobacter spp.* yang menyumbang hampir 90% dari infeksi. Patogen lain termasuk *Proteus mirabilis*, kelompok B *Streptococcus* (GBS), dan *Staphylococcus saprophyticus*. Kolonisasi vagina GBS dikaitkan dengan ketuban pecah dini, persalinan prematur, dan sepsis neonatorum.

Namun, itu juga bisa menjadi penyebab ISK pada sekitar 5% pasien. Komplikasi dalam Kehamilan Morbiditas yang terkait dengan bakteriuria asimtomatik, sistitis, dan pielonefritis adalah signifikan. Bakteriuria asimtomatik telah dikaitkan dengan *Intrauterine Growth Restriction* (IUGR), kelahiran prematur, dan berat badan lahir rendah bayi. Pielonefritis akut selama kehamilan membawa peningkatan risiko komplikasi seperti: anemia, disfungsi ginjal, persalinan prematur, IUGR, ketuban pecah dini, preeklamsia, dan syok septik.

Infeksi saluran kemih *Asymptomatic Bacteriuria* (ASB), ke pielonefritis dihubungkan dengan dampak merugikan tidak hanya bagi ibu tetapi juga neonatus.(Ledan, 2020) Pada penelitian deteksi bakteri pada urine ibu hamil, didapatkan bakteri Gram Negatif yang paling dominan (Ashriady dkk, 2020). Plasenta membatasi transmisi vertikal selama kehamilan dan telah mengembangkan mekanisme pertahanan mikroba yang kuat. Namun, mikroorganisme yang menyebabkan penyakit bawaan kemungkinan telah mengembangkan berbagai mekanisme untuk melewati pertahanan ini (Megli and Coyne, 2022).

Transmisi vertikal patogen di seluruh ibu antarmuka janin dapat menyebabkan infeksi janin, yang dapat mengganggu organogenesis dan berhubungan dengan anomali kongenital dari setiap sistem organ utama. Anomali kongenital terjadi pada sekitar 3% kelahiran hidup dan proporsi yang disebabkan oleh infeksi yang buruk (Megli and Coyne, 2022).

Infeksi Chlamydia Trachomatis

Chlamydia trachomatis adalah bakteri intraseluler dengan kemampuan untuk eksis dalam bentuk istirahat dan infeksi dalam sel epitel pada host manusia. Kemampuan ini untuk menghindari deteksi host dan eliminasi juga berkontribusi pada kemampuannya untuk menyebabkan efek pada wanita. Infeksi ini sering tanpa memiliki gejala.

Chlamydia trachomatis juga merupakan penyebab penting penyebab servitis, uretritis, dan penyakit radang panggul, yang merupakan infeksi pada rahim, saluran tuba, atau struktur panggul yang dapat bervariasi dalam presentasi sebagai endometritis asimtomatik, salpingitis, abses tuboovarian, peritonitis panggul, perihepatitis, atau periappendicitis. Selain itu, infeksi *C. trachomatis* dapat menimbulkan risiko khusus bagi ibu hamil.

Chlamydia trachomatis dan Infeksi saluran reproduksi lainnya telah lama dicurigai sebagai faktor risiko untuk hasil kehamilan yang merugikan. Infeksi klamidia selama kehamilan menimbulkan risiko seperti keguguran (kehamilan) yang berakhir secara spontan sebelum janin mencapai viabel usia kehamilan 24 minggu), lahir mati (kematian janin pada usia 28 minggu lagi kehamilan), dan kelahiran prematur (kelahiran sebelum kehamilan 37 minggu) baik oleh infeksi janin langsung, plasenta rusak, atau penyakit ibu yang parah (Adachi, Nielsen-Saines and Klausner, 2016).

5.2 Penyakit Menular Seksual

Sifilis adalah penyakit menular seksual (PMS) yang disebabkan oleh bakteri spirochete *Treponema pallidum* yang dapat diobati secara efektif dengan penisilin dosis tunggal jangka panjang. Selama kehamilan, infeksi dapat ditularkan secara vertikal ke janin yang mengakibatkan: hasil kehamilan yang merugikan parah seperti sifilis kongenital, kehilangan janin atau lahir mati, kematian neonatus dan prematuritas atau berat badan lahir rendah. Pada tahun 2016, lebih dari setengah juta kasus kongenital sifilis tercatat secara global, yang mengakibatkan lebih dari 200.000 kelahiran mati dan kematian neonatus.

Namun, sifilis kongenital tetap yang paling umum kedua penyebab lahir mati yang dapat dicegah. Sifilis berkembang dalam berbagai tahap: sifilis awal (primer, sekunder dan laten awal) sifilis) dan sifilis lanjut (sifilis laten dan

tersier). Transmisi vertikal ke janin melalui plasenta dimungkinkan pada setiap tahap infeksi dan kehamilan.

Namun, transmisi tergantung pada sejauh mana spirochetes hadir dalam darah dan oleh karena itu risiko Penularan dari ibu ke anak tertinggi adalah sifilis dini, terutama pada masa sekunder tahap [9]. Karena manifestasi tahap sifilis yang berbeda sering (sifilis primer) atau selalu (sifilis laten) tanpa gejala, jika tidak didiagnosis menggunakan metode skrining infeksi sering tetap tidak dikenali, yang meningkatkan risiko penularan ibu ke anak. (Brandenburger and Ambrosino, 2021)

5.2.1 Sepsis Pada Kehamilan

Sepsis adalah disfungsi organ yang berpotensi mengancam jiwa yang disebabkan oleh respons pejamu yang tidak teratur terhadap infeksi. Definisi dan kriteria identifikasi yang paling banyak digunakan untuk sepsis didasarkan pada: konsensus untuk pasien dewasa. Perubahan fisiologis normal kehamilan (sirkulasi hiperdinamik, takikardia, penurunan oksigen) cadangan, hiperkoagulabilitas) tumpang tindih dengan respons pejamu yang tidak teratur terhadap infeksi dan tantangan lebih lanjut identifikasi infeksi selama kehamilan dan nifas dini (Bonet et al., 2018).

Angka kematian kasus sepsis telah dilaporkan setinggi 8% pada ibu hamil dan morbiditas signifikan pada orang yang selamat dengan perkiraan morbiditas / mortalitas rasio 50:1. Sepsis saluran genital saat ini merupakan penyebab utama kematian ibu langsung. Meskipun bukti peningkatan kerentanan terhadap infeksi terbatas, wanita hamil tidak mengalami perkembangan cepat menjadi sepsis berat dan syok septik, terutama yang berhubungan dengan kelompok Infeksi streptokokus. di negara berpenghasilan rendah dan menengah, tingkat kematian setelah infeksi nifas bisa setinggi sebanyak 50%

Pada masa nifas ada hubungan antara perkembangan sepsis dan operatif kelahiran (persalinan caesar dan instrumental) serta intervensi peripartum, seperti intrauterin tamponade untuk perdarahan obstetrik masif. Pada sepsis ibu, *Escherichia coli* dan grup *B Streptococcus* (GBS) adalah bakteri patogen yang paling umum, tetapi hasil yang paling parah terkait dengan *E. coli* dan grup *A Streptococcus* (GAS).

Bahkan, tampaknya ada kecenderungan yang lebih besar (oleh 20-100 kali lipat) untuk bakteremia streptokokus grup A dan grup B pada wanita hamil daripada yang tidak hamil perempuan. Juga, sebagai catatan khusus, pandemi

influenza tampaknya secara tidak proporsional mempengaruhi wanita hamil dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil dengan usia yang sama. Infeksi parasit, seperti malaria, dapat memperparah ibu (mengakibatkan sepsis berat) dan kematian ibu) dan janin (keguguran, lahir mati, kelahiran prematur, hambatan pertumbuhan janin).

Infeksi jamur adalah penyebab sepsis yang jarang pada wanita hamil yang imunokompeten, tetapi kehamilan dapat meningkatkan kerentanan terhadap beberapa infeksi jamur, seperti kandidiasis vulvo-vagina (yang dapat terjadi pada hingga 20% wanita hamil). Diperkirakan bahwa estrogen dapat meningkatkan kepatuhan sel ragi ke sel epitel vagina, sehingga mendorong kolonisasi yang, bila digabungkan dengan peningkatan kandungan glikogen vagina, dapat membantu proliferasi sel ragi (blastospora) dan transformasi ke bentuk filamen yang lebih ganas (hifa dan pseudohifa).

Selanjutnya, meskipun infeksi coccidioidomycosis tidak meningkat pada wanita hamil yang imunokompeten, terlihat peningkatan keparahan penyakit, dengan risiko yang lebih besar. Penyakit terlihat pada trimester ketiga dan periode postpartum awal. Ini telah dikaitkan dengan baik kekebalan seluler yang tertekan terhadap spesies *Coccidioides* pada kehamilan serta perubahan estradiol dan progesteron. Infeksi telah dikaitkan dengan efek yang merugikan bagi bayi, termasuk: keguguran, lahir mati dan kelahiran prematur (Greer et al., 2019).

5.2.2 Infeksi Virus

Infeksi virus pada kehamilan membawa empat risiko berbeda (Cornish et al., 2020):

1. Hasil kehamilan yang merugikan: infeksi virus akut secara konsisten dikaitkan dengan spektrum yang luas dari komplikasi kebidanan.
2. Penyakit ibu akut yang parah dengan konsekuensi morbiditas dan/atau mortalitas.
3. Penularan vertikal ke janin (selama kehamilan), mengakibatkan infeksi kongenital yang dapat menyebabkan kematian intrauterin atau cacat permanen.
4. Penularan perinatal ke janin (saat persalinan), yang dapat menyebabkan penyakit neonatus berat.

HIV

HIV (termasuk dua jenis HIV-1 dan HIV-2) menghancurkan sistem kekebalan tubuh dan akhirnya menyebabkan defisiensi imun didapat sindrom. Sejak awal ini abad, >1,5 juta wanita usia subur t setiap tahun terancam oleh infeksi HIV-1 untuk berbagai luasnya. Infeksi HIV-1 ibu menyumbang hasil kehamilan, seperti persalinan prematur, keguguran, dan IUGR, yang memburuk pada wanita dengan penyakit HIV lanjut atau immunosupresi (Yu, Hu and Cao, 2022)

Tidak jelas bagaimana infeksi HIV menyebabkan efek samping tertentu pada hasil kehamilan. Di dalamnya, mengenali pergantian fitur struktural dan fungsional plasenta pada infeksi HIV dapat memberikan dampak mekanistik ke dalam janin dan kesehatan neonatus. Penilaian patologis plasenta spesimen telah mengidentifikasi berat plasenta rendah, ibu malperfusi vaskular, korioamnionitis, dan peradangan plasenta yang relatif terhadap infeksi HIV (Yu, Hu and Cao, 2022).

Hepatitis B

Hepatitis virus akut adalah penyebab paling umum dari penyakit kuning pada kehamilan. Perjalanan sebagian besar infeksi virus tidak terpengaruh oleh kehamilan. Infeksi virus Hepatitis B kronis (Hepatitis B Virus/ HBV) (Chronic Hepatitis B / CHB) tetap menjadi masalah kesehatan global, dengan ~ 240 juta orang terinfeksi di seluruh dunia, yang tetap berisiko terkena penyakit hati stadium akhir dan karsinoma hepatoseluler (Hepatoceluler carcinoma/HCC).

Di daerah penularan HBV, penularan ibu ke anak (MTCT) adalah infeksi yang penting (Gerlich, 2013), Infeksi virus Hepatitis B (HBV) dapat menyebabkan Hepatitis akut atau kronis. Infeksi HBV sebelumnya jauh lebih sering tetapi masih ada 240 juta pembawa HBV kronis hari ini dan kurang lebih 620.000 meninggal per tahun akibat sirosis hati sequelae akhir atau karsinoma hepatoseluler (Komatsu, 2014)

Virus Hepatitis B (HBV) dan virus Hepatitis C (HCV) dapat diperoleh melalui paparan produk darah yang terkontaminasi, aktivitas seksual atau penularan perinatal. Walaupun prevalensi HBV rendah di AS (0,4%), dengan sekitar satu juta orang Amerika terinfeksi secara kronis oleh HBV, Di Korea, tingkat positif antigen permukaan Hepatitis B (HBsAg) tinggi hingga 10% - pada 1980-an.

Setelah pengenalan vaksinasi HBV pada tahun 1983, secara singkat kepositifan HBsAg turun signifikan menjadi 3% pada tahun 2008.(8) (Data, 2019). Pemeriksaan HBsAg reaktif/ positif menunjukkan adanya infeksi Hepatitis B di dalam tubuh. Hasil pemeriksaan serologi menunjukkan bahwa proporsi HBsAg positif pada penduduk Indonesia diatas umur 1 tahun adalah 7,1%. Proporsi yang lebih tinggi ditemukan pada penduduk dewasa dibandingkan anak. (Xu et al., 2018)

Infeksi HBV kronis didiagnosis dengan adanya antigen permukaan Hepatitis B (HBsAg) dalam serum selama lebih dari 6 bulan (Silasi et al., 2015). Persalinan dapat meningkat jika Hepatitis B akut didapat pada trimester terakhir. MTCT terjadi pada lebih dari 60% dari kehamilan yang berhubungan dengan infeksi HBV akut pada atau mendekati aterm (Silasi et al., 2015), Terjadinya keguguran, terjadinya kerusakan hati. Infeksi virus Hepatitis B (HBV) dapat menyebabkan Hepatitis akut, atau kronis, sirosis hati, dan karsinoma hepatoseluler (HCC). (Karnsakul and Schwarz, 2017)

Virus Hepatitis B (HBV) adalah bentuk Hepatitis kronis yang paling umum di seluruh dunia. Pembawa kronis dapat terus menularkan penyakit selama bertahun-tahun sebelum menjadi gejala. Infeksi sering terjadi pada anak usia dini ketika yang tidak menunjukkan gejala dan kemudian mengarah ke keadaan karier kronis. Infeksi HBV kronis berefek pada peningkatan risiko insufisiensi hati kronis, sirosis dan karsinoma hepatoseluler.

Infeksi HBV akut selama kehamilan biasanya ringan dan tidak berhubungan dengan teratogenisitas atau mortalitas. Pengobatan utamanya suportif, dengan pemantauan tes biokimia hati dan waktu protrombin. Kecuali pasien memiliki gagal hati akut atau Hepatitis berat yang berkepanjangan, terapi antivirus biasanya tidak diperlukan. Infeksi HBV kronis umumnya ditoleransi dengan baik pada wanita yang tidak memiliki penyakit hati lanjut. Tetapi, tes biokimia hati harus dipantau setiap trimester dan postpartum.

Penularan transplasental karena prosedur lebih jarang menjadi penyebab, sementara menyusui tampaknya tidak memiliki risiko yang besar. Keputusan pengiriman harus dibuat dalam konteks indikasi kebidanan yang biasa.

Ada sekitar 25.000 bayi yang lahir dari ibu hamil yang positif-HBsAg setiap tahun, dan, tanpa intervensi, penularan dapat terjadi pada 85% bayi yang terpapar; di antara bayi yang terinfeksi sekitar 90% akan menjadi terinfeksi HBV kronis. Bayi yang dilahirkan oleh wanita HBsAg-positif harus menerima vaksin Hepatitis B dan Hepatitis B (HBIG) dalam waktu 12 jam setelah

kelahiran, diikuti dengan penyelesaian seri vaksin Hepatitis B dan tes serologis pasca-vaksinasi.

Profilaksis pascapajanan hingga 95% efektif dalam mencegah penularan HBV di antara bayi yang lahir dari ibu dengan HBsAg-positif. Sementara profilaksis telah berhasil dalam mengurangi penularan HBV ibu-ke-bayi, ada sedikit dukungan untuk mengatasi kebutuhan perawatan kesehatan ibu dengan infeksi HBV (Harris et al., 2018) (Wan et al., 2017)

Kehamilan dan Infeksi Virus Hepatitis B

Ibu dengan komplikasi fungsi hati yang sangat abnormal rentan terhadap perdarahan postpartum, infeksi nifas, bayi berat badan rendah, gawat janin, kelahiran ystemin, kematian janin, dan asfiksia neonatal. Infeksi HBV selama kehamilan sering dapat ditoleransi, Hepatitis berat dan kegagalan hati yang disebabkan oleh reaksi hati perinatal masih terjadi, dan dapat memiliki hasil yang tidak menguntungkan (Kumar, Singh and Sinha, 2012). Pada suatu populasi ibu hamil yang dilakukan pemeriksaan HBsAg pada 66 orang ibu hamil diperoleh 2 (3%) yang reaktif atau dinyatakan positif HBsAg,

Pemeriksaan HBsAg reaktif/ positif menunjukkan adanya infeksi Hepatitis B di dalam tubuh.. Prevalensi Hepatitis B surface antigen (HBsAg) di Indonesia tahun 2013 yaitu sebesar 7,1%, juga dibandingkan data prevalensi tahun 2007 sebesar 9,4% (Dakl and Alnuaimy, 2020). HBsAg reaktif dapat berpotensi timbulnya infeksi selama kehamilan yang akan berdampak pada perkembangan janin termasuk perkembangan, fungsi plasenta, pembatasan pertumbuhan janin (Virine et al., 2015).

Selain itu kehamilan HBsAg positif dapat mengakibatkan risiko yang lebih tinggi pada ibu seperti kehamilan kolestasis intrahepatik, perdarahan postpartum. Pada persalinan pervaginam, HBsAg positif memiliki risiko solusio plasenta. (Zhang et al., 2020) Wanita hamil dapat mengalami transformasi imunologis, di mana sistem kekebalan diperlukan untuk meningkatkan dan mendukung kehamilan dan pertumbuhan janin (Adams Waldorf and McAdams, 2013).

Terdapat 1-9 % bayi yang lahir mengalami infeksi HBV dari ibu pembawa HBV, meskipun bayi baru lahir menerima HBIG dan vaksin HBV aktif dalam periode neonatal. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian vaksinasi kepada ibu selama periode antenatal dapat bermanfaat untuk mengurangi tingkat penularan dalam kandungan (Eke et al., 2017). Penelitian pada ibu hamil, dengan melakukan pemeriksaan HBsAg didapatkan HBsAg positif adalah 13

(2%) dari 647 ibu hamil sepanjang tahun 2018 di salah satu Kabupaten di Indonesia., di antara yang reaktif berada di usia 20-30 tahun. (Mahmud and Haninggar, 2021)

Virus Corona

Human coronavirus (HCoV) adalah kelompok yang beragam dari virus yang mampu menginfeksi manusia. HCoV adalah yang kedua penyebab paling umum dari flu biasa (rhinovirus adalah pertama). Infeksi HCoV ditularkan melalui droplet, aerosol, dan kontak dekat. Sebagian besar pasien memiliki infeksi tanpa gejala atau gejala ringan dan baik prognosis setelah infeksi. Beberapa pasien berkembang menjadi parah penyakit dan meninggal karena kegagalan multi-organ, termasuk pernapasan, gastrointestinal (GI), hati, dan neurologis. Pembawa asimtomatik dapat terjadi dan menularkan penyakit coronavirus 2019 (COVID-19).

Beberapa jenis HCoV telah menyebabkan wabah yang parah sindrom pernafasan akut (SARS) yang disebabkan oleh SARS-CoV, Sindrom pernapasan Timur Tengah yang disebabkan oleh MERS-CoV dan COVID-19 yang disebabkan oleh pernapasan akut yang parah sindrom coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Tingkat kematian SARS, MERS, dan COVID-19 adalah 10%, 35%–38%, dan 5,6%, masing-masing. Buruk faktor prognostik termasuk usia lanjut; viral load; kelebihan berat badan atau obesitas; dan penyakit penyerta seperti hipertensi, diabetes, dan penyakit jantung koroner. HCoV Infeksi pada kehamilan mungkin berpotensi mengancam jiwa, mewakili masalah manajemen yang rumit untuk ibu dan janin. (Fan et al., 2021)

Lebih banyak pasien hamil dengan SARS daripada pasien yang tidak hamil dengan SARS mengalami gagal ginjal dan koagulopati intravaskuler diseminata. Ada tiga kematian pada kelompok hamil, sedangkan tidak ada kematian pada kelompok kontrol tidak hamil. COVID-19 meningkatkan angka berat badan lahir rendah dan angka kelahiran prematur. Wanita hamil dengan COVID-19 memiliki efek samping yang lebih sedikit komplikasi ibu dan bayi dibandingkan dengan SARS atau MERS (Fan et al., 2021).

Bab 6

Penyakit Toxoplasmosis

6.1 Pendahuluan

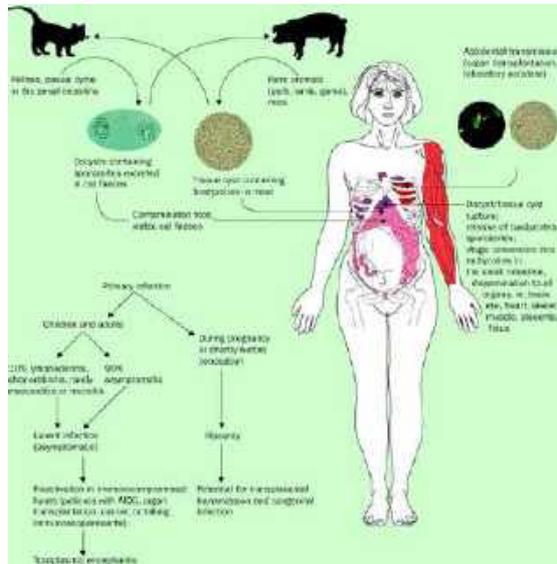
Toksoplasmosis adalah salah satu infeksi kronis umum yang disebabkan oleh parasit *Toxoplasma gondii*. Meskipun infeksi pada wanita sehat yang tidak hamil adalah *self-limited* dan sebagian besar tanpa gejala, perhatian utama adalah risiko pada janin melalui transmisi vertikal dalam kehamilan.

Toksoplasmosis kongenital dapat mengakibatkan kerusakan neurologis permanen dan bahkan morbiditas yang serius seperti kebutaan. Program skrining dilaksanakan di berbagai negara tergantung pada prevalensi dan virulensi parasit di wilayah masing-masing. Setelah diagnosis infeksi, terapi antibiotik yang tepat harus dimulai karena telah terbukti mengurangi risiko penularan janin.

Pencegahan primer tetap menjadi intervensi kunci untuk menghindari infeksi dan karenanya pendidikan pasien merupakan aspek penting dari manajemen (Thulliez, 1993; Ahmed, Sood and Gupta, 2020).

Toksoplasmosis adalah penyakit parasit yang tersebar luas yang biasanya tidak menimbulkan gejala. Namun, infeksi pada wanita hamil dapat menyebabkan infeksi pada bayi, yang mengakibatkan kemungkinan cacat mental dan kebutaan. Risiko pada bayi terkait dengan usia kehamilan pada saat infeksi.

Risiko penularan terbesar ke bayi adalah selama trimester ketiga, tetapi penyakit ini parah ketika didapat selama trimester pertama.



Gambar 6.1: Ilustrasi Toksoplasmosis (Sumber: sciencedirect.com)

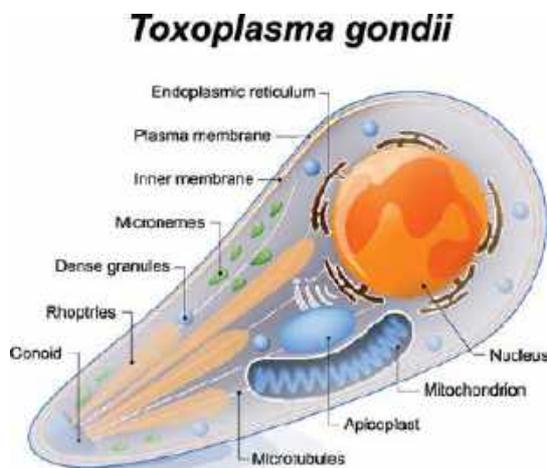
Di beberapa negara, wanita hamil diskринing untuk toksoplasmosis dengan menguji antibodi terhadap parasit. Wanita yang tidak memiliki antibodi pada awal kehamilan tetapi mengembangkan antibodi selama kehamilan dianggap memiliki infeksi aktif dan bayinya berisiko lebih tinggi terkena toksoplasmosis.

Antibiotik (spiramisin dan sulfonamid) dapat diresepkan untuk mencoba mengurangi risiko penularan dari ibu ke anak, dan untuk mengurangi keparahan infeksi pada bayi; namun obat ini memiliki potensi efek toksik yang merugikan (Peyron et al., 1999).

6.2 Toxoplasmosis Pada Kehamilan

Toksoplasmosis adalah infeksi parasit yang disebabkan oleh *Toxoplasma gondii*. Ketika didapat selama kehamilan, toksoplasmosis sering tidak dikenali pada ibu, tetapi dapat menyebabkan infeksi kongenital yang parah dengan kerusakan mata dan neurologis pada bayi. Hingga 38% wanita di Amerika Serikat memiliki kekebalan terhadap *T. gondii* dari infeksi sebelumnya.

Ini membuat sekitar 62% wanita berisiko terkena toksoplasmosis selama kehamilan. Pendidikan tentang pencegahan primer toksoplasmosis telah menurunkan tingkat infeksi primer, tetapi masih merupakan patogen penting. Sekitar 1 hingga 2 kasus toksoplasma kongenital terjadi per 10.000 anak yang lahir (Van Kessel and Eschenbach, 2021).



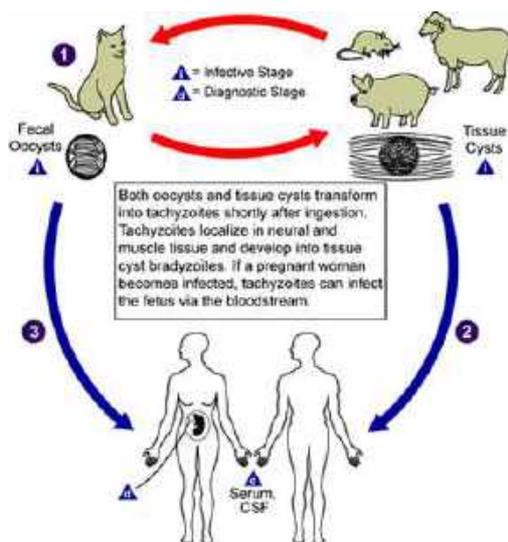
Gambar 6.2: *T. gondii* (Sumber: pregistry.com)

T. gondii adalah parasit protozoa dengan tiga bentuk yang berbeda. Siklus hidup *T. gondii* telah digambarkan dengan jelas. Host definitifnya adalah kucing. Ookista menghasilkan sporozoit dalam sel enteroepitel usus. Ookista dikeluarkan dalam tinja kucing untuk periode yang bervariasi dari 7 hingga 20 hari setelah infeksi awal. Ookista tidak menular ketika ditumpahkan tetapi menjadi menular dalam waktu 21 hari setelah ditumpahkan kecuali ada suhu ekstrim.

Ookista tidak bersporulasi di bawah 4°C atau di atas 37°C. Bentuk kedua, disebut sebagai takizoit, bertahan hidup dan berkembang biak hanya di lokasi

intraseluler. Takzoit mudah dihancurkan dengan pembekuan dan pencairan atau melalui kontak dengan cairan lambung pencernaan. Organisme berkembang biak setiap 4 sampai 6 jam, setelah invasi sel inang telah terjadi.

Terakhir, bentuk kista jaringan toksoplasma mungkin mengandung sedikit hingga banyak organisme. Kista jaringan terbentuk di jaringan hewan yang terinfeksi dalam waktu seminggu setelah infeksi. Kista dapat terjadi di semua organ tubuh tetapi tampaknya memiliki predileksi khusus pada otak dan otot rangka. (Remington, Thulliez and Montoya, 2004).



Gambar 6.3: Transmisi Toksoplasmosis (Sumber:polymedlab.ph)

Excystation di usus dimulai dengan menelan ookista menular oleh manusia atau karnivora lainnya. Sporozoit dibebaskan dan menyebar luas melalui aliran darah selama tahap infeksi. Trophozoites kemudian berkembang dan berkembang biak di dalam sel, yang akhirnya menyebabkan pecahnya dan kematian sel dan penyebaran lebih lanjut dari *T. gondii*.

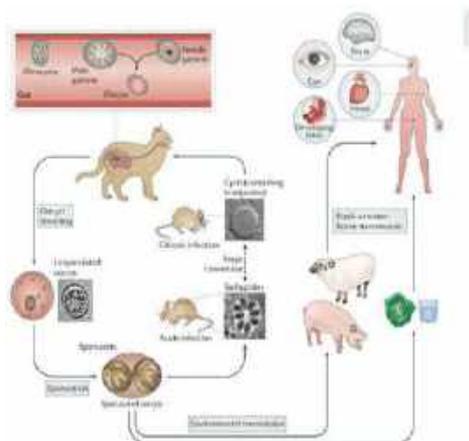
Dengan aktivasi respons antibodi imun pejamu, tahap ketiga dimulai. Infeksi janin hanya terjadi selama fase infeksi akut, ketika *T. gondii* dalam darah ibu diangkut ke plasenta dan janin. Pembentukan antibodi yang ditimbulkan sebagai respons terhadap parasit mengubah parasit dari trofozoit menjadi bentuk kista jaringan, dan parasit tidak lagi bersirkulasi dalam darah sehingga menyebabkan infeksi kongenital.

Dengan demikian, infeksi janin belum pernah dilaporkan pada wanita dengan toksoplasmosis kronis yang terjadi sebelum kehamilan. Bentuk kista jaringan dapat bertahan di jaringan orang dewasa, seperti otak dan otot, sepanjang hidup pejamu, menghasilkan infeksi laten kronis.

Beberapa penelitian telah menggambarkan rute utama penularan *T. gondii*. Studi sebelumnya menetapkan bahwa menelan kista jaringan pada daging yang terinfeksi dan ookista di tanah, makanan, atau air yang terkontaminasi dengan kotoran kucing adalah dua rute utama penularan. Organisme bersel tunggal ini banyak ditemukan di seluruh dunia dan cenderung menginfeksi burung dan mamalia. Parasit membentuk struktur seperti telur yang disebut ookista.

Ookista harus tertelan melalui mulut, yang berarti infeksi tidak dapat ditularkan dari orang ke orang. Manusia terinfeksi parasit toksoplasmosis melalui kontak dengan kotoran hewan yang terinfeksi (kotoran). Kucing adalah inang utama. Mereka memperoleh *T. gondii* dari memakan hewan pengerat atau burung yang terinfeksi dan kemudian dapat menularkan infeksi tersebut ke manusia yang menanganinya.

Cara lain untuk tertular infeksi ini adalah menyentuh atau memakan daging domba, babi, atau kanguru mentah atau setengah matang. Parasit dapat disimpan dalam kantong kecil (kista) di jaringan otot daging tersebut. Minum susu yang tidak dipasteurisasi yang terkontaminasi juga dapat menyebabkan infeksi parasit toksoplasmosis (Better Health, 2014).



Gambar 6.4: Siklus *Toxoplasma gondii* (Sumber: Researchgate.net)

Gejala

Kebanyakan wanita yang mendapatkan infeksi akut *T. gondii* tidak menunjukkan gejala. Hanya sekitar 10% wanita yang memiliki tanda atau gejala selama infeksi akut. Limfadenopati adalah manifestasi klinis yang paling umum dari infeksi baru-baru ini. Node yang membesar biasanya diskrit, dengan kekencangan yang bervariasi, tidak nyeri tekan, dan tidak supuratif.

Limfadenopati dapat dikaitkan dengan penyakit seperti flu, dengan demam, kelelahan, dan sakit kepala. Kelompok kelenjar getah bening yang paling sering terlibat adalah serviks, suboksipital, supraklavikula, aksila, dan inguinal. Gejala yang lebih serius atau spesifik seperti polimiositis, dermatomiositis, dan korioretinitis jarang terjadi pada orang dewasa dengan kekebalan normal.

Pada kebanyakan kasus infeksi pada hewan dan manusia, toksoplasmosis tidak menimbulkan gejala apapun. Satu-satunya bukti infeksi adalah deteksi antibodi dalam darah terhadap parasit toksoplasmosis.

Gejala meliputi:

1. pembengkakan kelenjar getah bening, terutama di sekitar leher;
2. sakit dan nyeri otot;
3. sakit kepala;
4. demam;
5. umumnya merasa tidak enak badan;
6. peradangan paru-paru;
7. peradangan otot jantung;
8. peradangan pada mata, misalnya pada retina (di bagian belakang mata).

Durasi Infeksi

Parasit toksoplasmosis dapat menyebabkan infeksi jangka panjang. Setelah infeksi, sejumlah kecil parasit dapat tetap terkunci di dalam kista di bagian tubuh tertentu, seperti otak, paru-paru, dan jaringan otot. Dalam keadaan normal, sistem kekebalan akan dengan mudah menghancurkan parasit yang lolos dari kista ini, tetapi seseorang dengan kekebalan yang rendah mungkin tidak dapat menangkis serangan. Parasit dapat sangat meningkat jumlahnya dan menyebabkan berbagai penyakit serius, termasuk infeksi otak.

Efek Toxoplasmosis pada Bayi

Jika bayi yang baru lahir terinfeksi, paling buruk, mereka hanya akan menderita penyakit ringan. Namun, toksoplasmosis pada kehamilan dapat membuat bayi dalam kandungan terkena parasit dan ini berpotensi lebih serius. Jika seorang wanita tertular toksoplasmosis untuk pertama kalinya saat hamil, parasit dapat memengaruhi bayi melalui plasenta.

Efek toksoplasmosis pada bayi dapat mencakup:

1. ruam kulit;
2. kerusakan sistem saraf;
3. keterbelakangan mental;
4. kalsifikasi serebral (pengerasan jaringan otak);
5. kerusakan hati;
6. masalah mata;
7. kematian janin (dalam kasus yang jarang terjadi).

Diagnosis

Skринing untuk tidak adanya atau adanya antibodi spesifik IgG atau IgM sangat penting untuk membuat diagnosis infeksi toksoplasma akut pada kehamilan. Tes pewarna Sabin-Feldman, yang terutama mengukur antibodi IgG, adalah standar emas untuk mendeteksi antibodi spesifik *T. gondii*. Titer biasanya tidak terdeteksi sampai 1 sampai 2 minggu setelah akuisisi *T. gondii* dan kemudian dapat bertahan pada tingkat rendah seumur hidup. Antibodi IgG juga dideteksi dengan tes *Igg Immunofluorescent Antibodi (IFA)*.



Gambar 6.5: Serodiagnosis Toksoplasmosis (Sumber: biomerieux-diagnostics.com)

Peningkatan titer antibodi terhadap *T. gondii* harus didokumentasikan untuk mendiagnosis seorang wanita yang dicurigai tertular infeksi toksoplasma dalam kehamilan. Penggunaan titer antibodi tunggal telah menyebabkan peningkatan angka terminasi kehamilan untuk dugaan toksoplasmosis ketika, pada kenyataannya, wanita tersebut mungkin telah memperoleh infeksi sebelum kehamilan.

Titer antibodi IgG yang stabil menunjukkan infeksi kronis, yang tidak menimbulkan risiko bagi janin. Sampel serum yang diperoleh dengan selang waktu 3 minggu perlu diuji titer IgG terhadap toksoplasmosis di laboratorium yang sama pada hari yang sama. Peningkatan titer IgG empat kali lipat atau lebih menunjukkan infeksi toksoplasmosis akut.

Variabilitas tes dari hari ke hari mengharuskan serum berpasangan yang digunakan untuk mendokumentasikan peningkatan antibodi dijalankan di laboratorium yang sama pada hari yang sama. Variabilitas tes cukup besar sehingga hasil positif palsu sering terjadi ketika serum berpasangan diuji di laboratorium yang berbeda atau pada waktu yang berbeda pada hari yang sama.

Adanya antibodi IgM terhadap toksoplasmosis dideteksi menggunakan tes IFA, *Immunosorbent Agglutination Assay* (ISAGA), atau *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). IgM dapat dideteksi dalam 2 minggu pertama infeksi menggunakan metode ISAGA atau ELISA. Namun, titer IgM dapat tetap meningkat selama satu tahun atau lebih; dengan demikian, kehadiran antibodi IgM tidak diagnostik infeksi toksoplasmosis akut. Peningkatan titer IgG empat kali lipat dalam dua sampel yang dilakukan di laboratorium yang sama pada hari yang sama adalah bukti adanya infeksi akut.

Karena IgM dapat tetap meningkat selama bertahun-tahun, sampel serum yang diambil dengan interval 3 minggu perlu diuji di laboratorium yang sama pada hari yang sama. Peningkatan titer IgM adalah bukti yang cukup dari infeksi akut. Sebaliknya, titer IgM positif tunggal dapat berarti bahwa infeksi diperoleh baik selama kehamilan atau sebelum pembuahan. Jika infeksi didapat sebelum pembuahan, janin sangat kecil kemungkinannya untuk mengalami toksoplasmosis kongenital.

Namun, jika infeksi didapat selama kehamilan, maka infeksi kongenital mungkin terjadi. Tes antibodi IgM negatif hampir mengesampingkan infeksi yang baru saja didapat kecuali serum diuji terlalu dini setelah terpapar. Wanita yang positif untuk IgG dan negatif untuk IgM didefinisikan sebagai kebal dan

tidak diperlukan tindak lanjut lebih lanjut, karena janin mereka tidak berisiko toksoplasmosis kongenital.

Jika toksoplasmosis akut didapat selama kehamilan, bayi berisiko terkena toksoplasmosis kongenital. Tiga serangkaian klasik dari tanda-tanda yang berhubungan dengan infeksi toksoplasma kongenital adalah korioretinitis, kalsifikasi serebral, dan hidrosefalus.

Namun, hanya 10% sampai 15% dari bayi yang terinfeksi secara kongenital menunjukkan tanda-tanda infeksi kongenital. Sisanya 90% bayi dengan toksoplasmosis kongenital tidak menunjukkan gejala saat lahir. Sayangnya, kelompok besar bayi tanpa gejala sisa yang dapat diamati saat lahir ini tetap berisiko tinggi mengalami gejala berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun setelah lahir.

Sebagian besar bayi dengan toksoplasmosis kongenital saat lahir menunjukkan tanda-tanda nonspesifik seperti prematuritas dan retardasi pertumbuhan. Sekuele selanjutnya yang paling umum adalah okular (karioretinitis). Gejala sisa neurologis yang terlambat juga sering terjadi pada bayi; ini mungkin dimulai dengan peningkatan protein cairan serebrospinal saat lahir, kemudian berkembang menjadi hidrosefalus, kejang, dan nistagmus. Toksoplasmosis neurologis bawaan dapat menyebabkan keterbelakangan mental dan kebutaan di kemudian hari. Bukti terbaru juga menunjukkan bahwa titer antibodi ibu yang tinggi terhadap *T. gondii* mengindikasikan frekuensi tuli anak-anak.

Potensi paparan janin terhadap *T. gondii* ditentukan oleh bukti serologis infeksi akut pada ibu ketika terjadi peningkatan empat kali lipat atau lebih pada antibodi IgG atau IgM terhadap toksoplasmosis. Langkah selanjutnya adalah menentukan apakah janin benar-benar tertular *T. gondii* dan memiliki manifestasi toksoplasmosis kongenital.

Metode sebelumnya untuk mendiagnosis infeksi janin dalam rahim termasuk pengambilan sampel plasenta dan darah janin melalui teknik pengambilan sampel darah periumbilikal (PUBS) dan kordosentesis. Tes ini sulit dilakukan dan meningkatkan risiko perdarahan janin dan keguguran spontan. Baru-baru ini, PCR telah digunakan untuk mengidentifikasi *T. gondii* dalam cairan ketuban. Cairan ketuban dapat diperoleh dengan mudah pada kehamilan dibandingkan dengan darah janin. Keberhasilan awal dengan teknik ini memberikan dorongan untuk beberapa studi konfirmasi dan dorongan untuk menyempurnakan pengujian PCR.

Sebagai hasil dari upaya, pengujian PCR cairan ketuban telah meniadakan kebutuhan untuk pengambilan sampel PUBS. PCR kini telah menjadi metode yang optimal untuk mendeteksi paparan janin terhadap infeksi *T. gondii*. Dengan demikian, pengujian PCR cairan ketuban adalah standar perawatan untuk mendiagnosis akuisisi janin toksoplasmosis dalam rahim.

Selama beberapa tahun terakhir, beberapa penelitian telah mengkonfirmasi kemanjuran PCR sejak laporan awal oleh Hohlfield dan rekan dan telah menemukan keduanya sensitif dan spesifik. Spesifisitas pengujian PCR cairan ketuban berkisar antara sekitar 96% hingga 100%, dan sensitivitas PCR sekitar 81%. Temuan dari penelitian ini telah memperkuat kesimpulan bahwa hasil PCR negatif dari cairan ketuban tidak mengesampingkan infeksi kongenital.

Namun, dengan spesifisitas yang tinggi, ini akan mencegah penghentian kehamilan yang tidak perlu atau pemberian perawatan yang berpotensi toksik. Selain itu, sensitivitas untuk mendeteksi toksoplasmosis kongenital meningkat menjadi 91% ketika kombinasi PCR dan inokulasi cairan ketuban tikus dilakukan.

Baru-baru ini, dengan menggunakan sekuens gen yang paling dilestarikan di antara berbagai strain *T. gondii*, sensitivitas PCR untuk mendeteksi infeksi janin telah meningkat lebih jauh. Dalam laporan baru-baru ini, sedikitnya 0,05 *T. gondii* takizoit, dalam volume reaksi 50 L, terdeteksi dalam uji *in vitro*.

Pengobatan

Jika terinfeksi selama kehamilan, baik ibu dan bayi harus dipantau secara ketat selama kehamilan dan setelah bayi lahir. Diobati dengan antibiotik tertentu membantu mengurangi kemungkinan bayi terkena toksoplasmosis. Antibiotik adalah obat yang mengobati jenis infeksi tertentu. Perawatan ini juga membantu mengurangi keseriusan gejala yang mungkin dialami bayi. Jika terinfeksi sebelum 18 minggu kehamilan, perlu antibiotik yang disebut spiramisin.

Obat ini membantu mengurangi kemungkinan bayi terkena infeksi. Jika terinfeksi setelah 18 minggu kehamilan, layanan kesehatan memberikan antibiotik lain yang disebut pirimetamin, sulfadiazin atau leucovorin. Obat-obatan ini direkomendasikan untuk digunakan setelah 18 minggu kehamilan. Jika meminumnya sebelum 18 minggu kehamilan, obat-obatan dapat menyebabkan cacat lahir pada bayi (March of Dimes, 2021).

Pencegahan

Wanita hamil dan orang yang memiliki sistem kekebalan tubuh yang lemah harus mengambil tindakan pencegahan terhadap toksoplasmosis. Jika seorang wanita terinfeksi sebelum dia hamil, maka sistem kekebalannya akan menyerang parasit dan membuatnya tidak berbahaya. Masalah hanya terjadi jika seorang wanita terinfeksi untuk pertama kalinya saat hamil.

Seorang wanita hamil dan orang-orang dengan sistem kekebalan yang lemah dapat mengambil tindakan pencegahan sederhana untuk mengurangi risiko infeksi parasit, yaitu (Pregnancy Birth and Baby, 2020):

1. Kenakan sarung tangan saat berkebun, terutama saat menangani tanah — juga, cuci tangan sampai bersih setelahnya dengan sabun dan air panas.
2. Jangan makan daging mentah atau setengah matang - terutama daging domba, babi, dan daging rusa, termasuk makanan dingin siap saji apa pun. Masak semua daging merah sampai tidak ada sisa warna merah jambu dan airnya bening.
3. Jangan makan daging yang diawetkan (misalnya Parma ham, salami).
4. Jangan mencicipi daging sebelum benar-benar matang. Cuci tangan secara menyeluruh setelah menangani daging mentah.
5. Cuci semua peralatan dapur secara menyeluruh setelah menyiapkan daging mentah.
6. Selalu cuci buah dan sayuran sebelum dimasak dan dimakan — ini termasuk salad siap saji.
7. Hindari minum susu kambing yang tidak dipasteurisasi atau makan produk yang dibuat darinya.
8. Jangan menangani atau mengadopsi kucing liar.
9. Jauhkan hewan terutama kucing dari tempat menyiapkan/menyimpan makanan.
10. Cuci tangan dan bagian tubuh lain yang terbuka dengan sabun dan air mengalir setelah menyentuh hewan, kandangnya, atau wadah makanannya.
11. Hindari kotoran kucing di kotoran kucing atau tanah — kenakan sarung tangan jika mengganti nampan kotoran kucing dan cuci

tangan sampai bersih setelahnya. Jika sedang hamil atau kekurangan kekebalan, mintalah orang lain untuk menggantinya dan kosongkan baki kotoran setiap hari.

12. Beri makan kucing makanan kucing kering atau kalengan daripada daging mentah.
13. Tutupi kotak pasir luar ruangan anak-anak untuk mencegah kucing menggunakannya sebagai kotak pasir.

Bab 7

Penyakit Rubella

7.1 Pendahuluan

Rubella adalah penyakit menular yang disebabkan oleh virus. Virus rubella berasal dari anggota tunggal dari genus Rubivirus dalam famili Togaviridae. Rubella menyebabkan penyakit sistemik jinak yang menyerupai kasus campak ringan, dan sebelumnya dikenal sebagai "campak Jerman" tetapi disebabkan oleh virus yang berbeda dari campak (Mawson and Croft, 2019).

Infeksi infeksi virus rubella biasanya menyebabkan demam ringan dan ruam pada anak-anak dan orang dewasa. Virus rubella ditularkan melalui tetesan udara ketika orang yang terinfeksi bersin atau batuk. Manusia dianggap satu-satunya inang yang diketahui (WHO, 2020).

Ketika tidak adanya kehamilan, rubella umumnya infeksi ringan, sembuh sendiri, dan relatif jinak. Namun, infeksi rubella ibu selama trimester kehamilan bisa menjadi masalah besar dan bisa mengakibatkan kematian janin atau kelahiran bayi dengan konstelasi anomali kongenital yang dikenal sebagai sindrom rubella kongenital/ congenital rubella syndrome (CRS) (Leung, Hon and Leong, 2019).

Epidemiologi

Era pra-vaksin, insiden kasus rubella puncaknya terjadi pada masa anak-anak berusia 5 hingga 9 tahun, dan tingkat puncak biasanya terjadi pada akhir musim dingin dan awal musim semi, dengan kasus sporadis muncul sepanjang tahun di daerah beriklim sedang (Meissner and Hamer, 2016). Setelah penerapan vaksinasi secara luas di Amerika Serikat, rubella menjadi semakin langka, dengan hanya kadang-kadang kasus yang diimpor dari negara-negara endemik rubella (Leung, Hon and Leong, 2019).

Kasus rubella sering pada kedua jenis kelamin secara merata pada anak-anak, sedangkan pada orang dewasa, rubella memengaruhi lebih banyak wanita daripada pria (Leung, Hon and Leong, 2019). Setelah pengenalan vaksin virus hidup, wabah rubella lebih sering terjadi di kalangan remaja yang lebih tua dan dewasa muda (Meissner and Hamer, 2016). Faktor risiko rubella termasuk individu yang tidak lengkap divaksinasi atau tidak divaksinasi, bepergian ke daerah endemik, paparan anggota dalam rumah dengan rubella, dan defisiensi imun (Leung, Hon and Leong, 2019).

Kasus-kasus rubella umum terjadi. Di negara-negara di mana rubella endemik, diperkirakan terjadi pada tingkat 1,30/100.000 pada populasi umum (Bouthry et al., 2014). Secara global, rubella lebih banyak dari 100.000 bayi lahir setiap tahun dengan CRS dilaporkan di seluruh dunia, terutama di negara-negara di mana vaksinasi rubella rutin tidak tersedia. Hingga 60% wanita usia subur di seluruh dunia tetap rentan terhadap rubella dan CRS. Di negara-negara miskin, CRS merupakan penyebab utama anomali perkembangan pada janin, terutama penyebab kebutaan dan ketulian (Mawson and Croft, 2019).

Pada tahun 2011, *World Health Organization* (WHO) memperbarui panduannya tentang strategi untuk pengenalan vaksin rubella ke dalam jadwal imunisasi nasional dan merekomendasikan kampanye vaksinasi, yang menargetkan terutama anak-anak berusia 9 bulan hingga 14 tahun (Leung, Hon and Leong, 2019).

Di Indonesia, angka kejadian rubella tidak pasti. Dilaporkan di Daerah Istimewa Yogyakarta, terjadi penurunan kasus campak dan rubella dari tahun 2018 hingga 2020. Tahun 2020 masih ditemukan kasus rubella sejumlah 13 kasus yang tersebar di 5 kabupaten/ kota. Namun Indonesia berkomitmen untuk mencapai eliminasi kasus campak dan rubella pada tahun 2026 (Dinas Kesehatan DIY, 2021).

Patofisiologi

Manusia adalah satu-satunya tempat berkembangnya rubella yang diketahui. Virus tertular melalui kontak orang ke orang melalui partikel di udara dari sekresi saluran pernapasan individu yang terinfeksi rubella ketika batuk, bersin, atau berbicara (Bouthry et al., 2014). Setelah menginfeksi sel-sel pejamu yang rentan melalui endositosis yang diperantarai reseptor, virus bereplikasi di sel nasofaring dan kemudian menyebar ke jaringan limfoid regional nasofaring dan saluran pernapasan bagian atas.

Proses ini diikuti oleh fase akut (viremic), yang ditandai dengan penyebaran virus secara hematogen ke berbagai organ tubuh, dan biasanya terjadi 5-7 hari setelah inokulasi. Ruam atau erupsi muncul kira-kira 2-8 hari setelah timbulnya viremia dan menghilang 3 hari kemudian seiring dengan berkembangnya respon imun humoral (Leung, Hon and Leong, 2019).

Orang yang terinfeksi menularkan dari 8 hari sebelum sampai 8 hari setelah munculnya ruam. Kekebalan yang diperoleh setelah pulih dari infeksi alami atau melalui vaksinasi adalah seumur hidup; namun, reinfeksi telah dilaporkan setelah infeksi rubella tipe liar dan setelah menerima satu dosis vaksin rubella (Bouthry et al., 2014).

Kasus sindrom rubella kongenital (CRS), infeksi janin terjadi secara transplasental selama fase viremia ibu dengan rubella (Leung, Hon and Leong, 2019). Risiko penularan ke janin tergantung pada waktu infeksi ibu; ketika infeksi rubella terjadi sebelum 10 minggu kehamilan, hal itu dapat menyebabkan cacat janin multipel pada 90% kasus.

Risiko cacat bawaan menurun dengan infeksi di kemudian hari dalam kehamilan (Meissner and Hamer, 2016). Semakin dini usia kehamilan ibu yang mengalami infeksi rubella, semakin parah malformasi yang terjadi ada janin (Mawson and Croft, 2019). Usia kehamilan >20 minggu jika ibu mengalami infeksi rubella, kemungkinan tidak berdampak ada janin.

Patogenesis CRS adalah multifaktorial dan tidak dipahami dengan baik. Pada CRS, kerusakan janin dapat terjadi akibat beberapa mekanisme termasuk nekrosis epitel vili korionik, apoptosis sel yang terinfeksi oleh kerusakan virus langsung, penghambatan mitosis, dan perkembangan terbatas sel prekursor oleh virus rubella, dan kerusakan struktur pada sel endotel darah. Pada pembuluh darah yang mengakibatkan iskemia pada organ yang sedang berkembang (Bouthry et al., 2014).

Tanda dan Gejala

Tanda dan gejala rubella kadang hanya sedikit yang muncul atau bahkan tidak ada fase awal (prodromal). Beberapa mengalami demam ringan selama 1 sampai 5 hari, malaise, adenopati, sakit kepala, sakit tenggorokan, dan flu ayam. Demam, jika ada pada anak kecil, bersifat ringan dan jarang berlangsung lebih dari satu hari. Bisa juga muncul eksantema berwarna merah muda (gambar 7.1), diskrit, yang, seperti campak, biasanya dimulai pada wajah dan menyebar ke sefalokaudal (Zitelli and Davis', 2018).

Gejala lain adanya ruam dalam waktu 24 jam, dan kemudian mulai memudar, hilang sepenuhnya dalam 72 jam. Bintik-bintik Forschheimer, sebuah enanthem yang terdiri dari bintik-bintik kemerahan kecil di langit-langit lunak, terlihat pada beberapa pasien pada hari pertama ruam dan dapat membantu dalam diagnosis banding. Adanya adenopati, nodus oksipital, servikal posterior, dan postaurikularis cenderung membesar secara mencolok. Arthritis dan artralgia sering terjadi pada pasien wanita remaja dan dewasa, dimulai pada hari ke-2 atau ke-3 dan biasanya berlangsung selama 5 hingga 10 hari. Nyeri sendi berat atau ringan mungkin terpengaruh (Mawson and Croft, 2019).



Gambar 7.1: Ruam Makulopapular Rubella Mirip Dengan Campak Tetapi Lesi Kurang Intens Merah (George, Viswanathan And Sapkal, 2019)

Namun, banyak pasien yang terinfeksi rubella tidak menunjukkan gambaran yang khas. Tetapi, hingga 50% orang yang terinfeksi tidak menunjukkan gejala namun mampu menularkan virus ke orang lain. Poliartritis dan poliartalgia adalah komplikasi yang paling umum, umumnya terjadi pada wanita dewasa dan biasanya berlangsung 3 sampai 4 hari, bertahan selama 1 bulan. Manifestasi lain, meskipun jarang, termasuk ensefalitis pasca infeksi, trombositopenia, manifestasi hemoragik dan sindrom Guillain-Barré (Bouthry et al., 2014).

Gambaran infeksi rubella banyak yang menyerupai infeksi virus lain. Perlu pengujian serologis diperlukan untuk menegakkan diagnosis. Pengujian tersebut penting jika pasien hamil atau telah melakukan kontak dengan wanita hamil atau jika gejala artritis merupakan gambaran yang menonjol, yang mensimulasikan gambaran demam rematik akut atau artritis rheumatoid (Zitelli and Davis', 2018).

7.2 Ibu Hamil Dengan Rubella

Sampai saat ini, diketahui bahwa infeksi rubella selama kehamilan dapat berdampak buruk pada janin. Dokter Norman McAlister Gregg (1892-1966), kebangsaan Australia adalah dokter spesialis mata yang pertama sekali mendeskripsikan hubungan antara infeksi rubella pada ibu hamil usia kehamilan awal dengan katarak kongenital.

Gregg mendapatkan bahwa katarak melibatkan semua bagian mata kecuali bagian terluar lapisan lensa, menunjukkan bahwa pembentukan katarak telah dimulai pada awal kehamilan karena faktor toksik atau infeksi.

Adapun dampak ibu hamil dengan rubella, antara lain (Mawson and Croft, 2019):

1. kelainan mata: katarak, mikrofalmia dan retinopati, serta beberapa komplikasi sistemik;
2. ubun-ubun menonjol dan ruam saat lahir;
3. gangguan pertumbuhan janin (iugr) dan berat badan lahir rendah;
4. kejang;
5. defek pendengaran dan kardiovaskular (paling sering duktus arteriosus paten);

6. mikrosefali;
7. keterbelakangan psikomotor;
8. gangguan perilaku dan bicara;
9. purpura trombositopenik;
10. hepatitis;
11. hepatosplenomegali;
12. lesi tulang;
13. radang paru-paru;
14. diabetes mellitus;
15. gangguan tiroid;
16. panensefalitis rubella progresif.

Kasus di Inggris menyebutkan seorang ibu hamil dengan rubella, bayi yang dilahirkan terdapat tanda-tanda infeksi intrauterin, seperti jaundice, trombositopenia, patent ductus arteriosus (Mawson and Croft, 2019). Tidak seperti kebanyakan infeksi umum, yang biasanya memiliki tingkat kematian yang tinggi, rubella pada orang dewasa dianggap sebagai penyakit ringan dengan gejala seperti flu ayam (*coryza*) selama 1-7 hari diikuti oleh ruam 2 sampai 4 hari, dan kemudian gejala berkembang.

Oleh karena itu tidak ada alasan untuk mencurigai bahwa infeksi rubella pada ibu hamil dapat sangat merusak janin, terutama karena cacat lahir dianggap sebagian besar berasal dari genetik.

Masuknya Virus Rubella

Virus rubella dapat menyebabkan infeksi pada berbagai turunan garis sel manusia. Diketahui, manusia merupakan satu-satunya reservoir rubella yang menginfeksi. Masuknya virus rubella pada ibu tidak hamil (*postnatal*) ditularkan terutama dengan menghirup tetesan udara yang sarat virus atau kontak langsung dengan nasofaring yang terinfeksi sekresi (Leung, Hon and Leong, 2019).

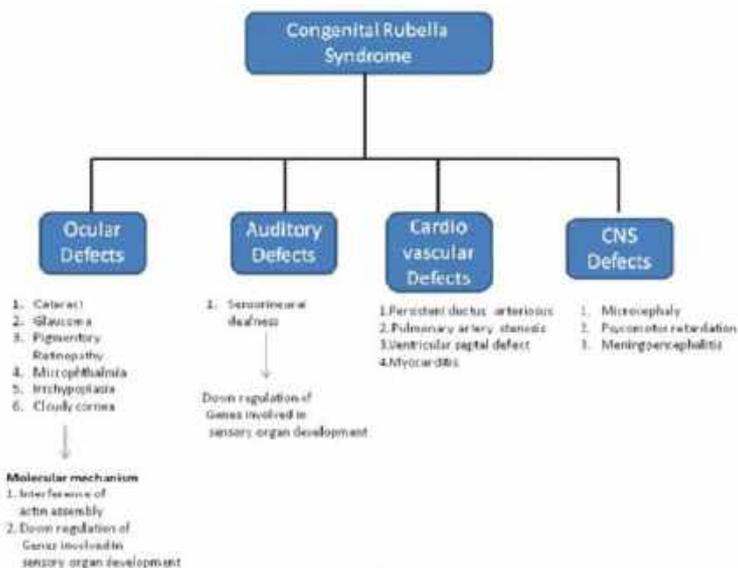
Mekanisme Molekular

Diketahui, pada ibu hamil, virus rubella mampu menginfeksi plasenta, menyebar ke janin, dan mengubah fungsi beberapa sistem janin dengan mengganggu pembentukan organ dan menyebabkan peradangan sistemik. Akibatnya virus menginvasi sel pada fase awal pertumbuhan janin.

Ini ditandai dengan adanya reseptor serumpun virus rubella ada di mana-mana atau ada dalam berbagai bentuk. Bukti menunjukkan bahwa perlekatan virion virus rubella ke sel inang adalah dimediasi melalui protein E1. Selain itu, protein E1 memainkan peran penting dalam fusi membran dalam kompartemen endosome (Kataw and Sugiura, 1988).

Studi lain (Cong, Jiang and Tien, 2011) menunjukkan bahwa salah satu reseptor sel inang yang diidentifikasi mengikat protein E1, adalah myelin oligodendrosit glikoprotein (MOG), anggota dari superfamili immunoglobulin (Ig). MOG terutama diekspresikan di sistem saraf pusat dan ekspresinya juga telah terdeteksi di jaringan lain seperti limpa, hati dan timus tikus. Karena ekspresi MOG yang terbatas dalam sel-sel jaringan ini, kemungkinan ada peran reseptor dan koreseptor lain dalam perlekatan virus rubella.

Seperti diketahui, infeksi virus rubella pada ibu hamil berlangsung selama fase perkembangan organ pada janin yang dapat menyebabkan CRS (Gambar 7.2). Selain itu, karena sistem kekebalan yang belum matang, bayi CRS saat lahir terus-menerus mengalami infeksi dan ini diyakini menjelaskan manifestasi klinis CRS (George, Viswanathan and Sapakal, 2019).



Gambar 7.2: Mekanisme Molekular Kerusakkan Sistem Penglihatan, Pendengaran, Kardiovaskular, Nervus (George, Viswanathan and Sapakal, 2019)

7.3 Hipotesis Toksisitas Retinoid Pada Infeksi Rubella

Disinyalir bahwa tanda dan gejala infeksi rubella disebabkan oleh perubahan metabolisme hati akibat vitamin A. Ini menyebabkan vitamin A menumpuk di dalam hati dan merusak hati, dan kemudian vitamin A di sirkulasi hati dan berubah menjadi konsentrasi yang toksik. Polimorfisme pada reseptor vitamin A dan gen imunitas bawaan juga telah dilaporkan memengaruhi respons antibodi terhadap imunitas yang diinduksi vaksin rubella.

Bahwa infeksi rubella merusak enzim yang bertanggung jawab untuk mengubah retinol menjadi asam retinoat dan untuk mengkatabolisme asam retinoat, sehingga meningkatkan konsentrasi senyawa vitamin A (secara kolektif disebut retinoid) dan menyebabkan kerusakan dan disfungsi hati. Konsentrasi retinol serum menurun sebagai akibat dari gangguan mobilisasi hati dan sekresi protein pembawa retinol-binding protein (RBP). Jika infeksi terjadi pada minggu-minggu awal kehamilan, perkembangan janin sangat diatur oleh retinoid endogen, sehingga menyebabkan kerusakan hati (Mawson and Croft, 2019).

Pembacaan Laboratorium Rubella

Pemeriksaan laboratorium untuk rubella dengan serologi. Di Indonesia biaya pemeriksaan laboratorium untuk rubella cukup tinggi. Pemeriksaan ini biasanya sepaket dengan pemeriksaan TORCH (Toxoplasma gondii, Rubella, Cytomegalovirus, Herves).

Pemeriksaan IgG (immunoglobulin G) adalah untuk memeriksa apakah di masa lalu pernah atau tidaknya terinfeksi TORCH, dengan hasil:

1. IgG (-) artinya, tidak pernah terinfeksi TORCH,
2. -IgG (+) artinya, pernah terinfeksi

Pemeriksaan IgM (immunoglobulin M) adalah untuk memeriksa apakah saat ini terinfeksi, dengan hasil:

1. IgM (-) artinya, tidak sedang terinfeksi TORCH
2. -IgM (+) artinya, sedang terinfeksi TORCH

Waktu yang tepat untuk pemeriksaan rubella adalah bila pajanan seperti itu diduga telah terjadi, spesimen darah harus diambil dari wanita hamil sesegera mungkin untuk pengukuran antibodi. Selain itu, aliquot serum dari pengambilan darah ini harus dibekukan untuk pengujian ulang jika perlu. Jika sampel yang diperoleh pada saat pajanan positif untuk rubella-spesifik imunoglobulin G (IgG), maka wanita tersebut kemungkinan akan kebal dan tidak berisiko.

Jika negatif, sampel kedua harus diperoleh dalam 2 hingga 3 minggu dan diuji secara bersamaan dengan sisa aliquot dari sampel awal. Jika tes ini negatif, sampel ketiga harus diperoleh pada 6 minggu. Jika antibodi terdeteksi pada spesimen kedua atau ketiga, infeksi telah terjadi dan janin berisiko (Zitelli and Davis', 2018).

Vaksinasi Rubella

Vaksin rubella adalah strain hidup yang dilemahkan, dengan dosis tunggal memberikan lebih dari 95% kekebalan jangka panjang, yang serupa dengan yang diinduksi oleh infeksi alami. Vaksin rubella tersedia baik dalam formulasi monovalen (vaksin yang ditujukan hanya pada satu patogen) atau lebih umum dalam kombinasi dengan vaksin lain seperti vaksin campak (MR), campak dan gondok (MMR), atau campak, gondok dan varicella (MMRV) (WHO, 2020).

Reaksi yang ditimbulkan setelah vaksinasi umumnya ringan. Antara lain mungkin termasuk rasa sakit dan kemerahan di tempat suntikan, demam ringan, ruam dan nyeri otot. Mengingat besarnya dampak rubella, kampanye imunisasi rubella secara massal perlu digalakkan di Indonesia.

Bab 8

Penyakit Herpes

8.1 Pendahuluan

Saat seorang wanita hamil banyak hal yang terjadi perubahan dalam dirinya, dan ini akan berpengaruh pada kesehatannya. Salah satu perubahan yang terjadi adalah perubahan daya tahan tubuh. Perubahan daya tahan tubuh saat kehamilan akan meningkatkan kepekaan terhadap berbagai infeksi yang disebabkan karena mikroorganisme seperti jamur, bakteri, parasit, virus dan lainnya.

Beberapa penyakit infeksi menular seksual (PIMSp yang disebabkan oleh virus akan memberikan dampak yang relevan terhadap kehamilan, dan ini merupakan penyebab angka kesakitan dan kematian baik pada ibu maupun pada janin (Triana, et al., 2021).

Infeksi herpes simpleks adalah salah satu infeksi menular seksual yang paling umum. Karena infeksi ini umum terjadi pada wanita reproduksi, maka dapat tertular dan menular ke janin selama kehamilan dan bayi baru lahir . Virus herpes simpleks merupakan penyebab penting infeksi bayi baru lahir, yang dapat menyebabkan kematian atau kecacatan jangka panjang. Penularan di dalam rahim jarang terjadi, sering terjadi penularan selama pengiriman transmisi.

Risiko terbesar penularan ke janin dan bayi baru lahir terjadi pada kasus infeksi ibu yang pertama kali terjadi pada trimester ketiga kehamilan. Risiko penularan herpes simpleks dari ibu ke janin dan neonatal dapat dikurangi dengan melakukan pengobatan dengan obat antivirus atau melakukan operasi caesar dalam beberapa kasus tertentu (Straface, et al., 2012).

Virus herpes simpleks (HSV) adalah salah satu bibit penyakit yang disebabkan oleh virus pada manusia yang paling umum di seluruh dunia. Virus herpes simpleks dikategorikan menjadi 2 jenis, yaitu HSV-1 yang terutama ditularkan melalui kontak mulut-ke-mulut yang menyebabkan herpes mulut dan juga menyebabkan herpes alat kelamin (herpes genitalis), dan HSV-2 yang merupakan infeksi menular seksual yang menyebabkan herpes genitalis.

Baik HSV-1 dan HSV-2 sangat lazim dan mampu menyebabkan infeksi seumur hidup. Meskipun infeksi HSV umumnya terjadi hanya terbatas pada bagian kulit, mukosa mulut, bibir dan alat kelamin, virus ini penyebab yang paling sering terjadi pada ensefalitis sporadis, yaitu infeksi mematan yang potensial pada susunan saraf pusat. Khususnya, HSV-1 lebih mungkin daripada HSV-2 untuk ditularkan ke bayi baru lahir. Risiko penularan virus dari ibu ke janin atau neonatus telah menjadi masalah kesehatan utama karena meningkatnya insiden infeksi HSV pada wanita hamil.

Selain itu, hasil beberapa studi menyatakan bahwa infeksi HSV-1 pada janin meningkat selama kehamilan dan berhubungan dengan risiko gangguan perkembangan saraf, sehingga mengakibatkan gejala sisa neurologis jangka panjang, termasuk disfungsi kognitif, ketidakmampuan belajar, dan demensia pada orang dewasa (Qiau, et al., 2020).

Virus herpes simpleks tipe 2 (HSV-2) adalah yang paling banyak penyebab umum ulkus genital di banyak negara. Diperkirakan 19,2 juta infeksi HSV-2 baru terjadi di antara orang dewasa dan remaja berusia 15-49 tahun di seluruh dunia pada tahun 2012, dengan tingkat tertinggi di antara kelompok usia yang lebih muda. HSV-2 adalah infeksi seumur hidup; perkiraan prevalensi HSV-2 global sebesar 11,3% diterjemahkan menjadi sekitar 417 juta orang dengan infeksi pada tahun 2012. HSV tipe 1 (HSV-1) biasanya menyebabkan penyakit tidak menular seksual infeksi herpes mulut.

Namun, HSV-1 dapat juga dapat ditularkan ke alat kelamin melalui seks oral dan semakin dicatat sebagai penyebab HSV genital, terutama di negara-negara berpenghasilan tinggi. Secara global, diperkirakan 140 juta orang memiliki infeksi HSV-1 genital pada tahun 2012 (WHO, 2016).

Infeksi pertama herpes genitalis (HSV-2p pada wanita hamil bisa memberikan gejala penyakit lebih parah dibandingkan pada wanita tidak hamil, sedangkan untuk infeksi ulangan tidak berbeda. Perhatian utama pada herpes genitalis yaitu risiko penularan pada janin selama kehamilan dan saat persalinan berupa risiko keguguran langsung, kelahiran prematur, pertumbuhan janin terhambat, herpes kongenital, herpes neonatal dan meningkatkan penularan *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) sehingga termasuk masalah kesehatan yang sangat penting (Triana, et al., 2021).

Herpes genital pada wanita hamil berisiko tinggi karena dapat meningkatkan angka kematian ibu dan neonatus. Herpes neonatorum merupakan penyakit dengan tingkat angka kesakitan dan angka kematian yang tinggi. Herpes genitalis merupakan salah satu infeksi oportunistik pada HIV atau *Acquired Immuno Deficiency Syndrome* (AIDS) yang dapat terindikasi sebagai ulkus genitalis kronik (Alberto & Indira, 2018).

Struktur Virus

Virus herpes simpleks (HSV) atau disebut juga *Herpes Virus Hominis* (HVH) adalah jenis virus berukuran besar, virion beramplop dengan inti DNA untai ganda. Ada reaktivitas silang yang cukup besar antara sebagian besar glikoprotein HSV-1 dan HSV-2, yang memediasi pelekatan dan penetrasi ke dalam sel dan membangkitkan respons imun inang. Namun, respons antibodi terhadap glikoprotein G memungkinkan perbedaan serologis antara HSV-1 dan HSV-2 (Pinninti & Kimberlin, 2014).

HSV merupakan virus DNA dari kelas simplexvirus, subfamily Alphaherpesviridae dan famili Herpesviridae. Virus ini berukuran berkisar 15-200 nm, masa tunas (inkubasi) rata-rata 7 hari bisa lebih 26 hari, sesudah terjadi kontak langsung dengan lesi aktif dan virus bereplikasi di dalam nukleus hospes. HSV ada 2 jenis yaitu:

1. HSV-1 yang berkaitan dengan glikoprotein G1.
2. HSV-2 berkaitan dengan glikoprotein G2; secara sifat fisikokimia, biologik maupun serologi kedua virus ini sulit dibedakan dan sensitif terhadap desinfektan maupun pengaruh lingkungan (Alifa, 2021).



Gambar 8.1: Virus Herpes Simpleks (Indasah, 2020 Epidemiologi Penyakit Menular)

Etiologi

Selama kehamilan terjadi tekanan imunokompetensi ibu yang dapat memengaruhi terjadinya berbagai penyakit infeksi. Tekanan sistem imunitas akan semakin meningkat seiring dengan bertambahnya usia kehamilan, serta memengaruhi perjalanan penyakit infeksi genital. Pada trimester tiga terjadi pengurangan terbesar jumlah limfosit T dan CD4 dalam sampel darah tepi wanita hamil, tetapi tidak demikian halnya dengan limfosit B.

Herpes genitalis menempati urutan kedua tersering di dunia dan juga penyebab ulkus genital tersering di negara maju. HSV-2 merupakan penyebab herpes genital tersering terjadi (82 %), sedangkan HSV-1 yang lebih sering dikaitkan dengan luka di mulut dan bibir, ternyata dapat pula ditemukan pada 18 % kasus herpes genitalis (Saifuddin, 2016).

Epidemiologi

Dalam beberapa tahun terakhir, herpes genital telah menjadi infeksi menular seksual yang umum. Sejak akhir tahun 1970-an, prevalensi HSV-2 telah meningkat 30%, mengakibatkan satu dari lima orang dewasa terinfeksi. Prevalensi HSV pada pasien dengan penyakit menular seksual (PMS) bervariasi dari 17% hingga 40% (6% pada populasi umum dan 14% pada wanita hamil).

Usia dan jenis kelamin merupakan faktor risiko penting yang terkait dengan penularan infeksi herpes genitalis. Faktanya, prevalensi infeksi HSV meningkat seiring bertambahnya usia, mencapai maksimum sekitar 40 tahun. Infeksi ini muncul terkait dengan jumlah pasangan seksual yang lebih dari satu, dan mengenai seks lebih sering pada wanita daripada pria. Selain itu, etnis, kemiskinan, penyalahgunaan kokain, aktivitas seksual yang lebih dini, perilaku seksual, dan vaginosis bakterial dapat memfasilitasi risiko infeksi pada wanita sebelum kehamilan.

Prevalensi herpes genital meningkat pada wanita hamil. Di Italia, prevalensi herpes genitalis bervariasi dari 7,6% menjadi 8,4% yang merupakan angka prevalensi lebih rendah dari dibandingkan dengan negara lain. Misalnya, di AS, sekitar 22% wanita hamil terinfeksi HSV-2, dan 2% wanita terkena herpes genital selama kehamilan, menyebabkan terjadinya risiko penularan infeksi herpes pada bayi.

Di Italia, jumlah wanita yang terinfeksi HSV selama kehamilan adalah sekitar 3% (Straface, et al., 2012). Studi di Kanada melaporkan rata-rata angka kejadian herpes genitalis karena HSV-2 yaitu 17%. Hasil Survei Pemeriksaan Kesehatan dan Gizi Nasional (NHANESp yang dilakukan tahun 1998 sampai 2004 memprediksi sekitar 63% wanita hamil menderita HSV-1, 22% menderita HSV-2, dan 13% menderita HSV-1 dan HSV-2. Persentase tersebut menurun pada survei tahun 2005 sampai 2010, pada saat HSV-1 menjadi 33% sedangkan HSV-2 menjadi 20,3%.

Penelitian di Tanzania dan Zimbabwe melaporkan HSV-2 adalah penyebab terbanyak terjadinya infeksi menular seksual pada wanita hamil (Triana, et al., 2021). Dampak herpes genital selama kehamilan dapat menyebabkan aborsi spontan, retardasi pertumbuhan intrauterin, persalinan prematur, dan infeksi herpes kongenital dan neonatal.

Risiko infeksi neonatal bervariasi dari 30% sampai 50% untuk infeksi HSV yang terjadi pada akhir kehamilan (trimester tiga), sedangkan infeksi awal kehamilan membawa risiko sekitar 1%. Ketika infeksi HSV primer terjadi selama akhir kehamilan, tidak ada waktu yang cukup untuk mengembangkan antibodi yang diperlukan untuk menekan replikasi virus sebelum persalinan.

Sekitar 85% penularan perinatal terjadi selama periode intrapartum sementara penularan HSV dari ibu ke janin selama kehamilan lebih jarang terjadi. Selain itu, hasil penelitian menunjukkan bahwa pada wanita hamil yang terinfeksi HIV menunjukkan bahwa berhubungan dengan infeksi HSV dan secara

signifikan dapat juga meningkatkan risiko penularan HIV perinatal terutama pada wanita yang memiliki diagnosis klinis herpes genital selama kehamilan (Straface, et al., 2012).

Infeksi herpes genital HSV-2 meningkatkan risiko tertular HIV dua hingga tiga kali lipat; oleh karena itu, semua orang dengan herpes genital harus dites HIV (Workowski, et al., 2021).

8.2 Patogenesis

Virus herpes simpleks dapat ditularkan melalui kontak langsung. Penularan infeksi HSV-1 melalui kontak langsung dengan air ludah atau cairan lain yang terinfeksi, sedangkan penularan infeksi HSV-2 melalui kontak seksual pada mukosa atau kulit yang terluka akibat virus tersebut. Virus akan bereplikasi di bagian kulit lapisan epidermis dan dermis lalu berpindah ke jaringan saraf dan berdiam diri ketika fase laten (Triana, et al., 2021).

HSV-1 mendominasi pada lesi orofasial, dan biasanya ditemukan di ganglia trigeminal, sedangkan HSV-2 paling sering ditemukan di ganglia lumbosakral. Namun demikian virus ini dapat menginfeksi daerah orofasial dan saluran genital. Di beberapa negara maju HSV-1 baru-baru ini muncul sebagai agen penyebab utama pada lesi genital. Perubahan perilaku seksual dewasa muda sebagian merupakan menjadi insiden yang lebih tinggi (Straface, et al., 2012).

Virus herpes simpleks dapat kambuh jika ada faktor pencetus, seperti kelelahan, daya tahan tubuh menurun, stres pikiran dan hubungan seks yang terlalu sering. Masa inkubasi virus umumnya 3 sampai 7 hari, bahkan bisa lebih lama. Manifestasi klinik yang timbul bervariasi dari ringan sampai berat, gejala diawali dengan rasa terbakar dan gatal didaerah luka yang terjadi beberapa jam sebelum timbulnya luka.

Selain itu dapat pula disertai gejala umum seperti demam, nyeri otot dan lemah. Muncul gelembung-gelembung (vesikelp berkelompok dengan dasar eritema yang gampang pecah. Kelenjar getah bening regional dapat membesar dan teras nyeri (Indasah, 2020).

Diketahui ada 4 jenis infeksi virus herpes simpleks yaitu:

Infeksi Primer (Infeksi Inisial)

Virus masuk ke dalam tubuh hospes melalui kontak langsung secara fisik dengan kulit yang terluka atau membran mukosa kemudian virus bereplikasi di kulit bagian epidermis dan dermis sehingga terjadi kerusakan sel dan peradangan (inflamasi). Infeksi ini merupakan infeksi pertama pada seseorang yang rentan, umumnya subklinis atau terbatas pada lesi superfisial (Triana, et al., 2021).

Virus ini tidak perlu berasal dari genital, gejala infeksi herpes genitalis akan timbul pada wanita hamil yang belum mempunyai antibodi HSV setelah terpapar lesi herpes genitalis aktif pada pasangannya. Ketika terjadi infeksi HSV akan timbul gejala awal yang dirasakan seperti rasa panas, gatal, kencang atau kesemutan pada kulit sebelum munculnya lesi pada kulit (berkisar 2-12 hari berbentuk papula, pustula atau vesikel yang berkelompok dengan dasar eritema tergantung tingkat beratnya penyakit. Lesi akan bertahan sampai 20 hari tanpa pemberian terapi dan akan terbentuk respon antibodi dan bertahan sepanjang hidup setelah 3-4 minggu sejak terjadi infeksi.

Vesikel yang timbul gampang pecah dan bisa menimbulkan multipel erosi dan ulkus eritema dangkal setelah pecah. Gejala ini bisa hilang 2-3 minggu. Pada wanita lokasi lesi yang sering muncul yaitu di vagina, serviks, labia mayor, labia minor dan introitus, namun lesi infeksi HSV bisa juga berada di bokong dan paha. HSV dengan peradangan pada serviks bisa disertai dengan keluhan keputihan yang bermanah dan darah.

Pada wanita dengan kasus HSV primer ada 80% kasus, sedangkan kasus limfadenopati pada kelenjar limfa dan inguinal ada 57%. Gejala-gejala lain bisa timbul mengikuti gejala pertama seperti lemah badan, sakit kepala, sakit otot dan demam. Antibodi spesifik belum terbentuk pada periode 1 infeksi primer, menyebabkan lesi yang terjadi berlangsung lama dan cukup luas. Virus berpindah tempat dari lesi mukokutan ke ganglion saraf regional dan bersifat laten sehingga tidak menimbulkan gejala.

Wanita hamil disertai seronegatif HSV bisa tertular herpes genitalis ketika bersalin karena mempunyai pasangan dengan seropositif HSV-2, terjadi sekitar 13 %. Perubahan hormonal pada wanita hamil akan meningkatkan risiko terjadinya infeksi dibandingkan tidak hamil (Alifa, 2021).

Laporan Kasus Infeksi Primer Herpes Genitalis

Wanita hamil umur 19 tahun dengan kehamilan trimester ketiga, datang dengan keluhan utama ada bintil-bintil di alat kelamin. Keluhan dialami sejak 5 hari yang lalu, awalnya bintil-bintil kecil warna kemerahan berisi cairan bening, lalu semakin membesar dan cairan bening berubah menjadi keruh seperti nanah dan nyeri bila disentuh. Pasien juga mengeluh sakit kepala, lemas, pegal-pegal dan ada demam ketika muncul bintil-bintil, ketika buang air kecil terasa panas dan nyeri.

Hasil pemeriksaan alat kelamin pada labia mayora dijumpai vesikel berbentuk bulat, banyak dan berkelompok serta berisi nanah. Tampak desil dangkal tertutup purulen, dasar eritema berbatas tegas dan nyeri pada saat pemeriksaan. Hasil pemeriksaan gram tidak ditemukan adanya bakteri tapi dijumpai sel-sel neutrofil. Pemeriksaan Tzank test tidak dilakukan karena pasien tidak bersedia (Hendrawan & Sakti, 2017).



Gambar 8.2: Lesi Herpes Genital (Hendrawan & Sakti, 2017). Venereologi G2P1A0H0 32-33 Minggu Dengan Herpes Genitalis

Infeksi Non Primer (Non Primary Infection)

Infeksi pada seseorang yang telah memiliki imunitas terhadap salah satu HSV (misalnya HSV-1 p atau pada hasil pemeriksaan diagnostik menunjukkan pasien memiliki antibodi terhadap salah satu tipe HSV, namun terinfeksi oleh HSV tipe lain (misalnya HSV-2p maka ini dikatakan periode infeksi non primer.

Untuk membedakan infeksi primer dengan non primer diperlukan pemeriksaan serologi tipe spesifik untuk mengetahui adanya antibodi dari infeksi sebelumnya atau tidak. Umumnya infeksi ini lebih ringan daripada infeksi primer, namun bila infeksi jenis ini terjadi pada wanita hamil menjelang melahirkan maka bayi yang terinfeksi dapat mengalami infeksi berat akibat tidak adanya antibodi spesifik.

Infeksi Rekuren (Recurrent Infection)

Terjadi jika virus kembali bermultiplikasi atau aktif kembali. Lesi lebih sedikit dan ringan, bersifat lokal dan unilateral, kelainan berlangsung lebih singkat dan dapat menghilang dalam waktu 5 hari. Pada bentuk rekuren ini biasanya disebabkan oleh faktor pencetus, misalnya: stres fisik atau psikis, minuman beralkohol, menstruasi, hubungan seks yang berlebihan dan kadang-kadang sulit ditentukan (PERDOSKI, 2017).

Infeksi HSV rekuren pada kehamilan bisa mengalami reaktivasi pada genitalis baik secara tanpa gejala maupun dengan gejala. Gejala yang lebih sering muncul yang disebabkan karena HSV-2 yaitu lesi kecil di genital berupa vesikel yang berkelompok yang dapat menjadi ulserasi dan berkrusta, namun lesi ini sedikit dan lebih kecil bila dibandingkan dengan infeksi primer. Infeksi rekuren HSV ditandai dengan timbulnya antibodi pada jenis virus HSV yang sama dan gejalanya lebih ringan (7-10 harip dibandingkan infeksi primer (Djojogugito, 2016).

Rekurensi HSV-2 lebih sering dibandingkan HSV-1, umumnya rekurensi lebih sering terjadi pada satu tahun pertama setelah periode pertama, sedangkan tahun-tahun selanjutnya jarang terjadi (Saifuddin, 2016).



Gambar 8.3: Lesi Aktif Herpes Genitalis (Alifa, 2021) Herpes Genitalis Pada Kehamilan

HIV dapat meningkatkan kerentanan dan penularan pada HSV-2, pada kadar CD4+ yang rendah bisa meningkatkan keparahan perjalanan penyakit HSV-2. Pada wanita hamil yang terinfeksi HIV adanya koinfeksi oleh HSV-2 menyebabkan penyebaran mukosa yang lebih sering. Penularan HSV-2 berkaitan erat dengan kadar RNA HIV plasma dan berhubungan terbalik dengan kadar CD4+ . Infeksi HIV bisa meningkatkan keparahan yang lebih tinggi pada beberapa IMS dibanding dengan wanita hamil tanpa infeksi HIV (Alberto & Indira, 2018).

Infeksi herpes diseminata, yang dapat muncul dengan ensefalitis, hepatitis, lesi kulit diseminata atau kombinasi dari kondisi ini, jarang terjadi pada orang dewasa. Namun, lebih sering dilaporkan pada wanita hamil, terutama pada immunocompromised. Kematian ibu yang terkait dengan ini kondisinya tinggi. Semua wanita dengan gangguan kekebalan, seperti mereka yang terinfeksi virus HIV, pada peningkatan risiko episode berulang gejala herpes genital yang lebih parah dan sering selama kehamilan dan pelepasan HSV tanpa gejala pada aterm. Sebagai koinfeksi dengan HSV dan HIV menghasilkan peningkatan replikasi kedua virus, ada kekhawatiran bahwa reaktivasi genital HSV dapat meningkatkan risiko penularan perinatal baik HIV maupun HSV, meskipun hal ini tidak telah direalisasikan dalam praktik di Inggris (Foley, et al., 2014).

Pelepasan Virus Tanpa Gejala (Asimptomatic Viral Shedding)

Gejala ini lebih banyak terjadi pada seseorang yang baru mengalami infeksi primer, yaitu sekitar 1-2 % pada seseorang yang imunokompeten, sementara 6 % terjadi dalam beberapa bulan pertama sesudah infeksi primer dan pada

8.3 Diagnosis

Herpes genital simtomatik primer, yang terjadi setelah masa inkubasi 2-20 hari, berlangsung hingga 21 hari. Pada wanita menyebabkan lepuh dan ulserasi pada genitalia eksterna dan serviks yang menyebabkan nyeri vulva, disuria, keputihan, dan limfadenopati lokal. Lesi vesikular dan ulseratif pada paha bagian dalam, bokong, perineum atau pada kulit perianal juga diamati.

Baik pada pria maupun wanita, infeksi primer dapat diperumit oleh gejala sistemik seperti demam, sakit kepala, mialgia (38% pada pria, 68% pada wanita), dan kadang-kadang meningitis dan neuropati otonom yang mengakibatkan retensi urin, terutama pada wanita. Semua infeksi virus herpes yang dicurigai harus dikonfirmasi melalui tes virus atau serologis. Diagnosis herpes genital berdasarkan presentasi klinis saja memiliki sensitivitas 40% dan spesifisitas 99% dan tingkat positif palsu 20%.

Tes yang digunakan untuk mengkonfirmasi adanya infeksi HSV dapat dibagi menjadi dua kelompok dasar:

Teknik Deteksi Virus

Yaitu teknik pengujian DNA virus primer adalah kultur virus dan deteksi antigen HSV dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Dengan teknik deteksi virus, hasil negatif tidak mengesampingkan adanya infeksi. Diagnosis HSV harus dikonfirmasi baik secara serologis atau dengan kultur virus. Isolasi HSV dalam kultur sel adalah tes virologi yang lebih disukai untuk pasien yang mencari pengobatan medis untuk ulkus genital atau lesi mukokutan lainnya dan memungkinkan membedakan jenis kedua HSV (HSV-1 dan HSV-2 (Straface, et al., 2012).

HSV PCR darah tidak boleh dilakukan untuk mendiagnosis infeksi herpes genital, kecuali dalam kasus di mana ada kekhawatiran untuk infeksi diseminata (misalnya, hepatitis (Workowski, et al., 2021).

Sensitivitas tes ini terbatas karena beberapa masalah yang berkaitan dengan pengambilan sampel dan transportasi spesimen. Selain itu, saat lesi sembuh, mereka cenderung menjadi kultur positif. Dengan demikian, kultur genital positif memberikan bukti konklusif infeksi HSV genital; namun, hasil negatif tidak menyingkirkan adanya infeksi. Teknik reaksi berantai polimerase melibatkan amplifikasi urutan DNA atau RNA tertentu sebelum deteksi dan dengan demikian dapat mendeteksi bukti DNA virus pada konsentrasi rendah.

Dalam satu penelitian yang sangat besar, hasil PCR tiga sampai lima kali lebih mungkin positif daripada kultur. Kultur lebih mungkin positif pada peningkatan konsentrasi virus. Teknik reaksi berantai polimerase tersedia secara komersial dan dapat membedakan antara HSV-1 dan HSV-2. Reaksi berantai polimerase memberikan peningkatan sensitivitas terhadap kultur dan pada akhirnya dapat menggantikan kultur sebagai standar perawatan untuk diagnosis (Straface, et al., 2012).

Teknik Deteksi Antibodi

Mencakup penggunaan tes serologi berbasis laboratorium dan di tempat perawatan untuk mendeteksi keberadaan antibodi terhadap HSV-1 atau HSV-2 (Straface, et al., 2012). Pemeriksaan tes serologi ini untuk mengetahui serokonversi setelah infeksi primer yaitu adanya imunoglobulin (IgG). Pemeriksaan ini berdasarkan HSV glikoprotein, di mana protein ini akan membangkitkan respon antibodi tipe spesifik glikoprotein G1 (HSV-1 p dan glikoprotein G2 (HSV-2). Antibody IgG terbentuk setelah 1-2 minggu setelah infeksi primer dan menetap. Sensitivitas pemeriksaan ini 90%-100%, dan spesifitasnya 99%-100% (Alifa, 2021).

Pada pemeriksaan kehamilan ini sangat penting, karena dengan adanya serum IgG yang ditemukan pada awal lesi dengan menggunakan teknik PCR dan dikombinasikan dengan antibodi, maka infeksi primer dan rekuren bisa dibedakan. Pemeriksaan IgG pada swab wanita hamil dapat dilakukan sampai beberapa minggu sebelum persalinan untuk dapat membedakan apakah infeksi primer atau rekuren.

Deteksi antigen virus menggunakan metode direct immunofluorescence assay, enzyme immunoassay, dan Tzank atau pewarnaan Papanicolaou tidak direkomendasikan lagi karena tidak spesifik dan tidak sensitif kecuali jika ada keterbatasan (Triana, et al., 2021).

Untuk menegakkan diagnosa herpes genetalis di Divisi IMS RSUD. Dr. Soetomo Surabaya yaitu berdasarkan gejala klinis yang muncul dan jika masih dijumpai ada vesikel maka dilakukan pemeriksaan Tzank smear. Didapat hasil positif pemeriksaan tzank smear yaitu 21 kasus (5,25%p dari total pemeriksaan tzank smear (Bonita & Murtiastutik, 2016).

Pada kunjungan prenatal pertama riwayat pasangan juga harus diselidiki. Dalam kasus riwayat positif pada pasangan pria, sangat disarankan untuk tidak melakukan hubungan oral dan seksual pada saat kambuh untuk menghindari

infeksi (khususnya selama trimester ketiga kehamilan). Selain itu, penggunaan kondom selama kehamilan juga sangat direkomendasikan untuk meminimalkan risiko penularan virus, meskipun pasangan pria tidak memiliki lesi aktif (Straface, et al., 2012).

8.4 Infeksi Kongenital dan Neonatal

Perlu dibedakan antara infeksi kongenital dan infeksi neonatus dengan HSV. Faktanya, infeksi HSV pada bayi baru lahir dapat diperoleh selama kehamilan, intrapartum dan postnatal. Ibu adalah sumber infeksi paling umum untuk dua rute pertama penularan virus. Infeksi kongenital sangat jarang terjadi karena perolehan virus di dalam rahim; infeksi HSV neonatus terjadi ketika munculnya lesi lebih dari 48 jam setelah lahir (Straface, et al., 2012).

Infeksi kongenital: semakin dini infeksi terjadi, semakin tinggi kemungkinan kerusakan organ janin. Gejala infeksi intrauterin dapat terlihat jelas, biasanya dalam 48 jam pertama, atau tidak terlihat. Temuan serupa dengan infeksi kongenital lainnya (yaitu Cytomegalovirus atau Toksoplasmosis). Bayi baru lahir dapat menunjukkan 3 gejala yang ditandai dengan vesikel kulit, korioretinitis, dan keterlibatan sistem saraf pusat (Alberto & Indira, 2018).

Infeksi HSV intrauterin menyumbang 5% dari infeksi HSV pada neonatus. Risiko tertinggi infeksi intrauterin pada wanita hamil (sekitar 50% yang mengembangkan infeksi HSV diseminata dan 90% di antaranya terkait dengan HSV-2. Infeksi maternal primer dan rekuren dapat menyebabkan penyakit kongenital, meskipun risiko setelah infeksi rekuren kecil. Penularan virus intrauterin paling tinggi selama 20 minggu pertama kehamilan yang menyebabkan aborsi, lahir mati, dan anomali kongenital. Kematian perinatal adalah 50%.

Infeksi HSV neonatus terjadi 85-90% didapat pada saat proses persalinan dan 5-10% disebabkan setelah persalinan. Infeksi HSV neonatus disebabkan oleh HSV-2 sekitar 70-85%, sedangkan sisanya disebabkan oleh HSV-1. Infeksi HSV-2 membawa prognosis yang lebih buruk daripada yang disebabkan oleh HSV-1.

Penularan penyakit pada bayi baru lahir tergantung pada jenis infeksi genital ibu pada saat persalinan. Faktanya, herpes neonatal jauh lebih sering (50% pada bayi dari ibu dengan infeksi HSV primer dibandingkan dengan bayi dari

ibu dengan infeksi HSV berulang (<3%). Namun, sebagian besar infeksi HSV neonatus (sekitar 70%p diakibatkan oleh paparan infeksi HSV genital asimtomatik pada ibu menjelang persalinan).

Pecahnya ketuban yang berkepanjangan merupakan faktor risiko untuk mendapatkan infeksi neonatal. Infeksi intrauterin kongenital ditandai dengan vesikel kulit atau jaringan parut, lesi mata (chorioretinitis, microphthalmia, dan katarak), kerusakan neurologis (kalsifikasi intrakranial, mikrosefali, kejang, dan ensefalomalasia), retardasi pertumbuhan, dan perkembangan psikomotor. Bayi yang terinfeksi intrapartum atau postnatal oleh HSV dapat dibagi menjadi tiga kategori utama, yaitu:

Penyakit HSV yang terlokalisasi pada kulit, mata, atau mulut; gejala ini dikaitkan dengan kematian yang rendah tetapi angka morbiditasnya secara signifikan tinggi, dan dapat berkembang menjadi ensefalitis atau penyakit yang menyebar jika tidak diobati (Straface, et al., 2012). Kelompok vesikel terlokalisasi di kulit yang terpapar saat melahirkan.

Diagnosa bisa sulit, karena mata mungkin satu-satunya organ yang terlibat (keratokonjungtivitis, korioretinitis, katarak, ablasi retina). Lepuh kulit yang khas mungkin tidak ada (17% kasp atau hanya sedikit. Lesi kulit akan kambuh pada 50% bayi baru lahir, lebih dari 3 kekambuhan disebabkan oleh HSV-2 dalam 6 bulan pertama kehidupan akan meningkatkan risiko gejala sisa neurologis jangka panjang (Alberto & Indira, 2018).

HSV ensefalitis dengan atau tanpa keterlibatan kulit, mata, atau mulut yang menyebabkan morbiditas neurologis di antara sebagian besar penderita (Straface, et al., 2012). Ensefalitis atau meningoensefalitis (30%p mungkin merupakan tanda klinis yang unik yang terkait dengan HSV diseminata. Diagnosis mungkin sulit ditegakkan ketika terjadi vesikel di kulit (kasus < 30%), harus dicurigai pada bayi baru lahir ketika terjadi gangguan pada sistem persyarafan atau terjadi kejang yang tidak bisa dijelaskan. Analisis cairan cerebrospinal (CSFp menunjukkan pleositosis (50-150 sel/mm³, sebagian besar sel mononuklear), kadar glukosa rendah dari protein tinggi (>100 mg/dl). Sekitar 70 % dapat mengobati gejala sisa neurologis, seperti keterbelakangan mental, kejang, cystic ensefalomalasia dan retinopati (Alberto & Indira, 2018).

HSV diseminata yang bermanifestasi sebagai disfungsi multiorgan yang parah (termasuk sistem saraf pusat, hati, paru-paru, otak, adrenal, kulit, mata, dan/atau mulut dan memiliki risiko kematian melebihi 80% tanpa terapi

(Straface, et al., 2012). Gejalanya meliputi: iritabilitas, kejang, sindrom gangguan pernafasan, penyakit kuning, koagulapati intravaskuler diseminata (Disseminated Intravascular Coagulopathy), syok, hepatomegali dan karakteristik vesikel. Prognosisnya parah terutama selama infeksi HSV-1, insiden kematian (80% tanpa terapi antivirus), 31% ketika asiklovir dosis tinggi diberikan (Alberto & Indira, 2018).



Gambar 8.5: Herpes Neonatal (Alifa, 2021 Herpes Genitalis Pada Kehamilan)

Pada saat didiagnosis beberapa gejala yang ditemukan yaitu: vesikel kulit 68%, demam 39%, lesu 38%, kejang-kejang 27%, konjungtivitis 19%, pneumonia 13%, dan koagulasi intravaskular diseminata 11%. Gejala kadang-kadang muncul saat lahir, tetapi terjadi pada 60% lebih lambat dari 5 hari setelah lahir dan kadang-kadang muncul setelah 4-6 minggu kehidupan

Infeksi lokal pada neonatus dijumpai sebanyak 50% yang terinfeksi, keterlibatan sistem saraf pusat (SSP) pada 33%, dan infeksi diseminata pada 17% kasus. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa infeksi HSV diseminata ditandai terutama oleh kegagalan hati dan adrenal terkait dengan

gejala syok dan koagulopati intravaskular diseminata. Gejala lain dari infeksi diseminata HSV termasuk lekas marah, kejang, gangguan pernapasan, penyakit kuning, dan sering eksantema vesikular karakteristik yang sering dianggap patognomonik untuk infeksi. Namun, lebih dari 20% bayi dengan infeksi diseminata tidak mengembangkan vesikel kulit selama perjalanan penyakitnya. Ensefalitis tampaknya menjadi komponen umum dari bentuk infeksi ini, terjadi pada sekitar 60-75% bayi dengan infeksi HSV diseminata.

Kematian tanpa terapi > 80% kasus. Prognosis bayi dengan penyakit HSV diseminata atau manifestasi neurologis buruk. Mortalitas pada kasus dengan keterlibatan neurologis sekitar 5% dengan 50% anak dengan gejala sisa neurologis, sedangkan pada kasus dengan kematian keterlibatan multi organ, adalah 30% dan persentase gejala sisa 20%.

Bab 9

Anemia Defisiensi Ferum Dalam Kehamilan

9.1 Pendahuluan

Anemia merupakan masalah kesehatan yang banyak dialami oleh masyarakat dan kondisi ini berkontribusi meningkatkan morbiditas dan mortalitas ibu maupun janin. Data *World Health Organization* (WHO) 2011 menyatakan bahwa kejadian anemia pada kehamilan berkisar 38,2% dengan prevalensi tertinggi di kawasan Asia Tenggara yaitu 48,7%. Indonesia sebagai negara berkembang juga memiliki permasalahan kesehatan yang cukup tinggi terkait anemia defisiensi ferum pada ibu hamil, hal ini tergambar dalam hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 yang menyebutkan prevalensi anemia sebesar 48,9% di mana 84,6% anemia ibu hamil terjadi pada kelompok umur 15-24 tahun.(Kemenkes RI, 2018)

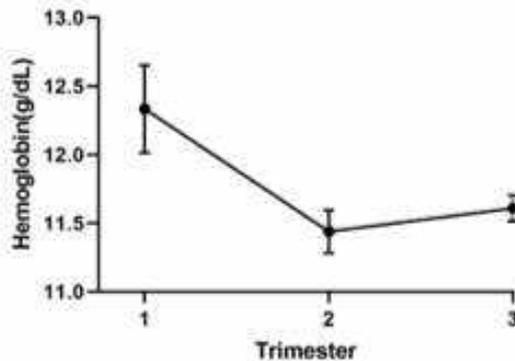
Defisiensi ferum menjadi masalah kekurangan gizi yang paling umum dialami oleh wanita hamil. Sekitar 75% kejadian anemia defisiensi ferum terjadi karena kekurangan nutrisi. Prevalensi defisiensi ferum dan mikronutrien lain selama kehamilan sampai saat ini masih merupakan masalah yang menyebabkan angka kesakitan dan kematian ibu maupun anak. Beberapa masalah yang ditimbulkan akibat kekurangan ferum ini yaitu bayi lahir

prematur, mortalitas ibu dan anak serta penyakit infeksi (Kemenkes RI, 2018). Status ferum ibu selama kehamilan dapat memengaruhi simpanan ferum bayi saat lahir. Anemia defisiensi ferum pada ibu mengakibatkan masalah kinerja fisik, gangguan bernafas, mudah lelah, palpitasi, masalah tidur, dan depresi masa postpartum. Risiko yang dapat terjadi saat kehamilan adalah pre eklamsia, perdarahan post partum dan infeksi (Rukuni et al., 2016).

Risiko terhadap janin dan bayi adalah gangguan pertumbuhan janin, berat badan lahir rendah, dan prematur. Ferum juga berfungsi untuk metabolisme dan fungsi saraf. Anak dengan defisiensi ferum memiliki risiko mengalami gangguan perkembangan kognitif, social emosional, fungsi adaptif, dan motorik.

Definisi Anemia Fisiologis

Dalam kehamilan, secara fisiologis terdapat ekspansi volume plasma yang dimulai pada trimester pertama dan meningkat pada trimester ketiga yang melebihi peningkatan produksi dari sel darah merah dan hemoglobin. Hasil hemodilusi memiliki kontribusi pada penurunan Hb selama kehamilan. Risiko anemia dapat terjadi pada ibu hamil akibat adanya perubahan fisiologis dan rentan terjadi sekitar 20-24 minggu kehamilan.



Gambar 9.1: Konsentrasi Hemoglobin Pada Wanita Hamil Yang Sehat (Robert T. dan Means, 2020)

Anemia fisiologis terjadi pada kehamilan bertujuan untuk meningkatkan perfusi plasenta dengan mengurangi viskositas darah ibu dan memfasilitasi pengiriman oksigen serta nutrisi ke janin melalui perluasan massa eritrosit. Dimulai kira-kira minggu keenam kehamilan, volume plasma meningkat

secara tidak proporsional dengan memperluas massa eritrosit, mencapai nilai maksimum pada usia kehamilan sekitar 24 minggu. Volume plasma maksimum 40-50% lebih tinggi dari pada awal kehamilan. Peningkatan volume plasma ini menyebabkan "anemia fisiologis" dan keadaan ini tidak termasuk dalam definisi anemia secara klinis.

Volume plasma ibu umumnya menurun selama minggu-minggu terakhir kehamilan, dan akibatnya Hct, Hb, dan jumlah eritrosit bersirkulasi meningkat. Volume darah ibu akan kembali ke tingkat sebelum hamil dalam satu sampai enam minggu setelah melahirkan dan eritropoiesis akan kembali normal sekitar satu bulan setelah melahirkan. (Means, 2020)

Definisi Anemia Defisiensi Ferum

Anemia merupakan konsentrasi hemoglobin (Hb), hitung eritrosit, dan hematokrit (Hct) yang lebih rendah dari nilai normal (Tabel 9.1). *World Health Organisation* (WHO) mendefinisikan anemia pada kehamilan adalah jika kadar hemoglobin (Hb) <11g/dL atau hematokrit (Ht) < 33% serta anemia postpartum apabila Hb < 10 g/dL. (World Health Organization et al., 2012)

Tabel 9.1: Nilai Normal Hb, Eritrosit, dan Hematokrit (World Health Organization et al., 2012)

	Hb (g/dL)	Eritrosit (x1012/L)	Ht (%)
Wanita Dewasa	11,7–15,7	3,8–5,2	36–46
Wanita Hamil	>11	3,42–4,55	>33
Post partum	>10	3,42–4,55	>30

Nilai ambang batas yang digunakan untuk menunjukkan status anemia pada ibu hamil didasarkan pada kriteria WHO yang telah ditetapkan dalam 3 kategori, yaitu normal (≥ 11 gr/dl), anemia ringan (8-9 gr/dl) dan anemia berat.

Etiologi Anemia Defisiensi Ferum

Penyebab anemia defisiensi ferum bervariasi berdasarkan usia, jenis kelamin, dan status sosial ekonomi. Kekurangan ferum dapat terjadi akibat asupan zat besi yang tidak memadai, gangguan penyerapan, atau kehilangan darah. Anemia defisiensi ferum paling sering disebabkan oleh kehilangan darah. Hal ini juga dapat terjadi karena asupan makanan yang rendah, adanya peningkatan kebutuhan sistemik untuk ferum seperti pada kehamilan. Di negara berkembang, parasit juga merupakan penyebab anemia defisiensi ferum.

Etiologi anemia defisiensi ferum pada kehamilan adalah masalah pencernaan dan absorpsi, hypervolemia yang berakibat terhadap pengenceran darah, kebutuhan ferum meningkat, rendahnya kandungan ferum dalam menu makanan, dan meningkatnya volume darah yang tidak sebanding dengan penambahan volume plasma. (Low et al., 2016)

Tanda dan Gejala Anemia Defisiensi Besi Pada Ibu Hamil

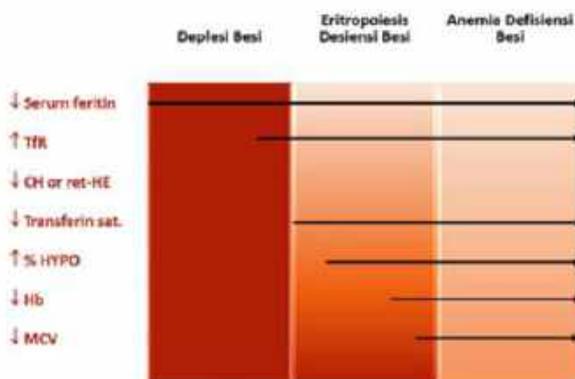
Tanda dan gejala yang dialami oleh ibu hamil akibat defisiensi ferum hampir sama dengan gejala anemia lainnya, yaitu disebabkan oleh menurunnya transport oksigen ke jaringan. Awalnya penderita kurang semangat dalam melakukan kegiatan fisik, mudah lelah dan terkadang disertai sesak. Apabila tingkatan anemia semakin parah, maka penderita akan mengalami tanda dan gejala yang semakin jelas, yaitu menurunnya kinerja dan imun tubuh, gelisah, apatis, masalah kognitif dan konsentrasi, sesak, berdebar, kepala terasa pusing, hipotensi, dan tampak pucat.

Berat ringannya keluhan yang dialami oleh penderita berkaitan dengan risiko dan riwayat penyakit yang dimiliki oleh klien. Tanda dan gejala tergantung pada derajat anemia yang dialami. Gejala biasanya adalah mudah lelah, lemah, lesu, gelisah, sesak nafas, terutama saat beraktivitas, sinkop, nyeri dada dan toleransi olahraga berkurang. Sebahagian penderita anemia ringan tidak menunjukkan gejala tersebut. Tanda-tanda anemia kulit lebih dingin bila disentuh, takipnea, hipotensi (ortostatik) dan konjungtiva pucat. (Low et al., 2016)

9.2 Diagnosis Anemia Defisiensi Besi Dalam Kehamilan

Menurut WHO, anemia defisiensi ferum merupakan kondisi di mana cadangan ferum dalam tubuh tidak mencukupi, yang terbukti dengan turunnya kadar hemoglobin lebih dari 2 standar deviasi dari nilai rujukan pada populasi yang sama. Wanita hamil mengalami perubahan fisiologis yang berpotensi untuk risiko anemia, dan paling rentan sejak usia kehamilan 20-24 minggu. (Cappellini, Musallam and Taher, 2020) Dalam kehamilan seperti yang telah disebutkan sebelumnya, defisiensi ferum sampai saat ini adalah penyebab anemia yang paling umum terjadi dalam kehamilan. (Pavord et al., 2020)

Anemia defisiensi ferum digambarkan dengan eritrosit mikrositik hipokrom. Spektrum defisiensi ferum (Gambar 9.2) mulai dari deplesi besi (cadangan ferum menurun), eritropoiesis defisiensi besi (menurunnya cadangan dan transportasi ferum), dan anemia defisiensi besi (cadangan, transportasi ferum dan ferum fungsional rendah).



Gambar 9.2: Stadium Defisiensi Ferum (Pavord et al., 2020)

Stadium anemia defisiensi ferum adalah sebagai berikut:

1. Stadium 1 – Deplesi Besi (Ferum)

Deplesi cadangan ferum ditandai dengan menurunnya serum feritin ($<40 \mu\text{g/L}$), pada pemeriksaan hemoglobin dan ferum dalam serum masih normal. Pada stadium ini terjadi penyerapan ferum di usus meningkat.

2. Stadium 2 – Eritropoiesis Defisiensi besi

Jika kondisi deplesi ferum terus berlanjut, maka cadangan ferum menjadi sangat rendah, akibatnya persediaan ferum untuk eritropoiesis akan berkurang. Keadaan ini disebut eritropoiesis defisiensi ferum, gejala klinis anemia belum tampak dan kadar hemoglobin masih normal. Hasil pemeriksaan laboratorium tersapat penurunan ferum serum dan saturasi transferin, sedangkan *Total Iron Binding Capacity* (TIBC) meningkat.

3. Stadium 3 – Anemia defisiensi Ferum

Pada stadium ini telah terjadi gangguan fungsi, di mana terjadi penurunan kadar Hb, MCV, MCH di samping menurunnya kadar feritin dan kadar ferum di dalam serum. Pada stadium ini biasanya sudah tampak manifestasi klinis anemia.

Salah satu pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk diagnosis anemia defisiensi ferum adalah konsentrasi hemoglobin (Hb). Hemoglobin merupakan protein dalam darah yang dapat menggambarkan kadar ferum di sirkulasi.

Klasifikasikan derajat keparahan anemia menurut WHO adalah:

1. Ringan : kadar Hb <11 mg/dL
2. Sedang : kadar Hb <10 mg/dL
3. Berat : kadar Hb <7 mg/dL

Metabolisme Zat Besi (Ferum)

Sumber ferum untuk metabolisme berasal dari makanan dan proses penghancuran eritrosit di retikulo endotelial oleh makrofag. Terdapat 2 bentuk ferum yang bersumber dari makanan yaitu heme (contohnya ikan, daging, udang, ayam, cumi) dan non heme (contohnya kacang-kacangan, buah, beras, sayuran).

Sebelum diserap zat besi yang bersumber dari makanan dalam bentuk ion ferri harus direduksi terlebih dahulu ke bentuk ion ferro. Proses penyerapan ini dipermudah oleh asam hidroklorida yang dihasilkan oleh sel parietal lambung, vitamin C, fruktosa dan asam amino. Bentuk ion ferro ini kemudian diserap oleh sel mukosa usus halus dan kemudian mengalami oksidasi menjadi bentuk ion ferri kembali.

Sebahagian kecil ion ferri berikatan dengan apoferritin membentuk feritin, dan sebahagian besar mengalami reduksi menjadi bentuk ion ferro lagi yang akan dilepaskan ke dalam aliran darah dan ion ferro direoksidasi menjadi bentuk ion ferri yang kemudian berikatan dengan transferin dan disimpan sebagai cadangan di dalam hati, lien dan sumsum tulang dalam bentuk feritin.

Apabila cadangan ferum dalam tubuh berkurang atau kebutuhan ferum bertambah, maka penyerapan ferum juga akan bertambah, sebaliknya apabila cadangan ferum bertambah maka penyerapan akan berkurang. (Kumiati, 2020)

Faktor Risiko Anemia Pada Kehamilan

Hasil studi yang dilakukan oleh (Okia et al., 2019) mengemukakan beberapa faktor yang diduga berhubungan dengan anemia pada kehamilan ini termasuk usia kehamilan, status perkawinan, jumlah anak, pekerjaan, tingkat pendidikan, jumlah kunjungan antenatal care (ANC) dan komplikasi termasuk riwayat perdarahan post partum (PPH) serta preeklamsia.

Beberapa faktor yang dapat menimbulkan risiko anemia pada kehamilan adalah:

1. Asupan Nutrisi

Kandungan nutrisi yang dikonsumsi oleh ibu hamil memiliki pengaruh terhadap risiko anemia. Perubahan fisiologis yang dialami ibu memerlukan cukup nutrisi. Selain kekurangan zat besi, kekurangan kadar asam folat dan vitamin B12 juga sering dialami ibu hamil. Karena hal tersebut, maka ibu hamil dianjurkan untuk mengonsumsi makanan dengan komposisi nutrisi bervariasi, khususnya yang mengandung ferum, asam folat, dan vitamin B12.

2. Kehamilan Ganda

Kebutuhan ferum pada kehamilan ganda akan lebih banyak dibandingkan dengan kehamilan tunggal. Penambahan berat badan pada ibu yang hamil cenderung lebih tinggi dibandingkan dengan kehamilan tunggal. Hal ini menyebabkan peningkatan mediator inflamasi sistemik seperti IL-6, yang dapat meningkatkan kebutuhan ferum. Kondisi ini menjadi penyebab ibu dengan kehamilan ganda memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami defisiensi ferum.

3. Infeksi dalam kehamilan

Ibu hamil yang mengalami infeksi dan inflamasi cenderung mengalami defisiensi ferum. Infeksi parasit, tuberculosis, HIV, malaria, maupun penyakit lain seperti *inflammatory bowel disease* atau keganasan akan memperburuk keadaan anemia, dan anemia pun akan memperburuk kondisi inflamasi dan/atau infeksi tersebut. Hasil studi Tegegne K.T, et.al. (2021) mengemukakan bahwa wanita hamil dengan infeksi parasit memiliki risiko empat kali lebih tinggi untuk

mengalami anemia dibandingkan dengan wanita hamil yang tidak mengalami infeksi.

4. Diabetes Gestasional

Keadaan pada hiperglikemi, transferin tidak mampu berfungsi secara optimal karena mengakomodasi peningkatan kebutuhan ferum janin dan mengalami hiperglikosilasi. Akibat yang ditimbulkan adalah berkurangnya transpor ferum ke janin sehingga tidak cukup memenuhi kebutuhan perkembangan organ janin. Sekitar 40–90% kadar ferum berkurang pada organ neonatus yang dilahirkan oleh ibu hamil diabetes.

5. Kehamilan Remaja

Anemia yang terjadi pada kehamilan remaja diakibatkan oleh berbagai faktor, misalnya akibat penyakit infeksi, genetik, atau status gizi yang rendah. Masa remaja adalah masa tumbuh kembang yang belum selesai, sehingga rentan untuk mengalami defisiensi nutrisi karena kebutuhan tubuh yang memerlukan ferum pada fase ini. Studi di Amerika menyebutkan sekitar 9–13% remaja mengalami anemia pada trimester 1 dan terjadi peningkatan yang signifikan pada trimester 3 menjadi 57–66%.

9.3 Pengaruh Defisiensi Ferum Pada Kehamilan

Kebutuhan ferum selama kehamilan secara signifikan lebih besar daripada dalam keadaan tidak hamil. Kebutuhan zat besi meningkat secara alamiah selama kehamilan untuk memenuhi peningkatan kebutuhan unit fetoplasenta, untuk meningkatkan massa eritrosit ibu, dan untuk mengkompensasi kehilangan zat besi saat melahirkan. (Garzon et al., 2020)

Ferum sangat penting untuk fungsi sel melalui perannya dalam pengiriman oksigen, transpor elektron, dan aktivitas enzimatik. Sel-sel dengan tingkat metabolisme yang tinggi membutuhkan lebih banyak ferum dan risiko akan lebih besar terjadi pada ibu yang mengalami kekurangan ferum. Kebutuhan

ferum selama kehamilan meningkat seiring dengan meningkatnya volume darah ibu. Kekurangan ferum dapat menimbulkan gangguan kesehatan pada ibu, berat badan lahir rendah, prematuritas dan pembatasan pertumbuhan intrauterin. (Low et al., 2016)

Beberapa hasil riset menyebutkan bahwa anak yang dilahirkan oleh ibu dengan riwayat anemia defisiensi ferum saat hamil, akan berisiko mengalami diabetes, obesitas, hipertensi, dan penyakit yang berhubungan dengan kardiovaskular di kemudian hari atau yang dikenal dengan istilah fetal programming. (Alwan and Hamamy, 2015)

Ibu hamil yang mengalami defisiensi ferum ringan, dalam transpor ferum masih mengutamakan terhadap janin dan ibu belum mengalami perubahan klinis. Pada ibu yang mengalami defisiensi ferum sedang-berat, terjadi kekurangan ferum pada unit maternal-plasenta yang mengakibatkan risiko jangka pendek dan jangka panjang pada ibu maupun anak yang akan dilahirkan.

Pengaruh Terhadap Ibu.

Berat ringannya masalah yang dialami ibu akan tergantung pada derajat keparahan anemia. Defisiensi ferum yang berat akan berpengaruh terhadap fungsi tubuh, seperti aktivitas fisik menurun, stres kardiovaskular yang meningkat (takikardia, hipotensi), gangguan fungsi enzim, sistem termoregulasi, fungsi otot, fungsi saraf dan respon imun yang berakibat pada peningkatan risiko infeksi. (Cappellini, Musallam and Taher, 2020)

Kadar ferum juga berhubungan dengan preeklamsia. Perubahan struktur dan fungsi plasenta pada anemia defisiensi ferum dapat mempertinggi risiko terjadinya preeklamsia. Studi (Lewandowska, Sajdak and Lubiński, 2019) menyebutkan bahwa kadar serum ferum 21–80 $\mu\text{g/dL}$ pada usia kehamilan 10–14 minggu, berisiko 2,19 kali lipat untuk mengalami hipertensi dibandingkan dengan ibu hamil dengan serum ferum $>121 \mu\text{g/dL}$.

Pengaruh Terhadap Plasenta.

Kadar ferum dapat memengaruhi kesehatan maupun fungsi plasenta. Bersama dengan zinc dan asam folat, ferum berperan untuk memicu aktivitas superoxide dismutase, yang merupakan antioksidan bermanfaat mencegah efek negatif radikal bebas yang berlebihan di unit fetoplasenta. Defisiensi ferum dengan atau tanpa anemia akan berpengaruh pada angiogenesis, vaskulogenesis, dan fungsi dan perkembangan plasenta.

Kondisi defisiensi ferum memiliki risiko terjadinya peningkatan sitokin proinflamasi, leptin, dan *tumor necrosis factors* (TNF- α) di plasenta. Kondisi ini menyebabkan risiko komplikasi kehamilan yakni kelahiran preterm, preeklamsia, juga pertumbuhan janin yang terhambat.

9.4 Tatalaksana Anemia Defisiensi Ferum Pada Kehamilan

Alasan utama untuk mempertahankan keadaan kecukupan zat besi selama kehamilan adalah untuk melindungi kesehatan ibu dan mendukung perkembangan janin. Akibat kekurangan zat besi pada trimester pertama dan kedua dengan terjadi peningkatan morbiditas ibu dan peningkatan risiko berat badan lahir rendah, prematuritas atau pembatasan pertumbuhan intrauterin.

Untuk tatalaksana defisiensi ferum pada kehamilan, pemberian zat besi oral merupakan manajemen lini pertama yang direkomendasikan. (Garzon et al., 2020). WHO mempromosikan suplementasi ferum setiap hari selama kehamilan untuk wanita yang tinggal di daerah dengan prevalensi defisiensi ferum yang tinggi karena pemberian profilaksis ferum pada wanita dengan cadangan ferum yang rendah menunjukkan manfaat yang signifikan. Dosis yang tepat untuk suplementasi profilaksis ferum saat ini menunjukkan 60-120 mg/hari (World Health Organization et al., 2012).

Upaya tatalaksana anemia defisiensi ferum di Indonesia oleh Kementerian Kesehatan dilaksanakan melalui pemberian tablet tambah darah (TTD) minimal 90 tablet pada ibu hamil. Suplemen tersebut dianjurkan untuk dikonsumsi setiap hari. (Kemenkes RI, 2018)

Terdapat beberapa permasalahan yang mungkin dialami oleh ibu dalam mengonsumsi TTD yaitu adanya gejala gastrointestinal seperti konstipasi, mual, BAB hitam dan nyeri epigastrium. Hal ini dapat memengaruhi kepatuhan ibu dalam mengonsumsi TTD secara rutin setiap hari. Edukasi tentang pentingnya kecukupan ferum selama kehamilan perlu dilakukan agar kepatuhan ibu untuk mengonsumsi TTD dapat meningkat.

Apabila respon penderita tidak adekuat atau mengalami intoleransi terhadap ferum oral maka preparat ferum parenteral dapat menjadi alternatif untuk mengatasi permasalahan anemia. Indikasi pemberian ferum parenteral

misalnya adanya masalah pencernaan yang dapat mengganggu absorpsi ferum, atau masalah kesehatan lainnya seperti *angiodisplasia*, *inflammatory bowel disease*, *hereditary hemorrhagic telangiectasias*. Pengobatan secara parenteral dianjurkan pada usia kehamilan >34 minggu. Hal ini dilakukan supaya kadar hemoglobin cukup saat menjalani persalinan.

Bab 10

Sistemik Lupus Eritematosus

10.1 Pendahuluan

Autoimun adalah suatu kondisi yang dipicu oleh sistem imun yang menyebabkan sistem imun akan menyerang molekul tubuh itu sendiri. Hal ini terjadi karena buruknya toleransi imunologis sel imun yang bersifat terlalu auto-reaktif (Singh et al., 2016). *Sistemik Lupus Eritematosus* (SLE) merupakan salah satu penyakit autoimun reumatik yang paling umum terjadi pada masa kehamilan (Knight and Nelson-Piercy, 2017).

Penyakit autoimun sistemik ini umum terjadi pada usia yang produktif, berkisar antara usia 20-43 tahun (Wang et al., 2015). Pada pasien SLE selama dan setelah kehamilan dalam beberapa dekade ini, outcome kehamilan mengalami perbaikan nyata (Taraborelli and Erkan, 2015). Kehamilan dengan autoimun memberikan tantangan tersendiri, risiko terutama pada janin dikarenakan kemampuan autoantibodi untuk menembus sawar/ barrier plasenta, namun risiko pada maternal atau ibu juga tidak bisa dianggap sepele.

Kehamilan merupakan suatu periode penting dalam kehidupan wanita, dalam hal ini seorang ibu, karena terjadi perubahan imunologikal dan hormonal yang harus dapat menerima/ toleran terhadap pertumbuhan janin di dalam tubuh (Zamora-Medina et al., 2021). Janin yang tumbuh di dalam uterus ibarat benda asing bagi tubuh seorang ibu. Hal ini secara normal akan mencetuskan respon

imun. Wanita yang hamil dapat menghadapi penyakit selama fase kehamilannya dan kehamilan membawa perubahan fisiologi unik. Oleh karena itu, peran sistem imun harus mampu melakukan kompromi selama kehamilan. Namun, kondisi akan menjadi lebih kompleks ketika seorang wanita dengan penyakit autoimun mengalami kehamilan.

10.2 Kehamilan

Seorang ibu akan melewati perubahan secara anatomi dan fisiologi selama kehamilan, hal ini bertujuan untuk memelihara dan mengakomodasi perkembangan janin (Soma-Pillay et al., 2016). Perubahan tersebut merupakan mekanisme tubuh beradaptasi untuk menghadapi peningkatan kebutuhan metabolik pada ibu dan janin, selain itu untuk memastikan sirkulasi utero-plasental yang memadai bagi pertumbuhan dan perkembangan janin (Sanghavi and Rutherford, 2014).

Wanita hamil melewati sejumlah adaptasi pada banyak sistem organ, salah satu bentuk adaptasi merupakan perubahan hormonal, sementara adaptasi yang lainnya terjadi untuk membantu kehamilan dan perkembangan janinnya. Perubahan fisiologi ibu selama kehamilan antara lain peningkatan lemak dan air total tubuh, penurunan konsentrasi protein plasma terutama albumin, peningkatan volume darah, output kardiak, dan aliran darah ke ginjal dan unit uteropasental, serta penurunan tekanan darah (Costantine, 2014). Lonjakan hormon pada kehamilan akan mencetuskan adaptasi pada tubuh dan otak ibu, yang selain bertujuan untuk memfasilitasi perawatan pasca persalinan juga melindungi fetus (Hoekzema et al., 2020).

Menurut Zeng et al., (2017), kehamilan pada manusia ditandai dengan perubahan metabolisme lipid maternal, yang terbagi menjadi 2 fase, yaitu fase anabolik dan katabolik. Fase anabolik terjadi pada dua trimester awal dan dikaitkan terhadap beberapa faktor yang bersama-sama meningkatkan deposisi lipid pada jaringan maternal.

Fase katabolik terjadi pada trimester ketiga kehamilan dan bercirikan peningkatan pemecahan deposit lemak sebagai konsekuensi dari aktivitas lipolitik jaringan adiposa yang meningkat. Perubahan-perubahan di atas akan dapat ditoleransi dengan baik oleh wanita yang sehat tetapi dapat

memperburuk atau akan mengekspos penyakit yang sudah ada sebelumnya atau komplikasi lain terkait kehamilan.

Selama kehamilan, terjadi pula perubahan anatomi pada sistem kardiovaskular. Jantung akan bergeser lebih ke lateral dan ke arah kiri atas dari dada karena diafragma yang terangkat secara progresif. Otot dinding ventrikel jantung sebelah kiri akan membesar untuk memfasilitasi peningkatan volume darah. Pada sistem gastrointestinal juga mengalami perubahan. Tekanan sfingter esofagus bawah akan menurun sebagai akibat dari progesteron pada sel otot halus yang berhubungan dengan terjadinya heartburn dan berkontribusi pada gejala mual dan muntah (Kazma et al., 2020).

Menurut Bhatia and Chhabra, (2018), terjadi pembengkakan pada mukosa hidung/ nasal, orofaring, laring karena efek dari estrogen. Terjadi peningkatan diameter anterioposterior dan arah berlawanan pada dinding dada masing-masing sebesar 2 cm dan menghasilkan peningkatan lingkaran dada sebesar 5-7 cm.

Selain perubahan fisiologi, dan anatomi juga terjadi adaptasi dan perubahan sistem imun pada kehamilan yang sehat. Adaptasi utama yang terjadi pada sistem imun maternal bertujuan untuk melindungi ibu dan janinnya dari patogen sementara menghindari respons imun yang merugikan terhadap kehadiran janin. Janin dapat dianggap sebagai benda asing (allogenic) (Abu-Raya et al., 2019).

Imunologi Kehamilan

Wanita hamil merupakan kelompok populasi yang spesial akibat kerentanannya terhadap beberapa penyakit infeksi dikarenakan kondisi imunologi yang unik akibat kehamilan. Risiko infeksi selama kehamilan akan meningkat. Terdapat pula konsep yang menyatakan bahwa imunologi kehamilan seperti juga transplantasi organ (Mor and Cardenas, 2010).

Seperti yang telah disebutkan di atas, bahwa selama kehamilan akan terjadi peningkatan volume plasma sekitar 40-50% dan red cell mass sebesar 20%. Hematokrit yang rendah akan menurunkan viskositas darah dan menurunkan resistensi aliran darah pada sirkulasi uteroplasenta (Bhatia and Chhabra, 2018).

Fungsi mendasar dari sistem imun adalah untuk melindungi inang/ host dari patogen. Adaptasi sistem imun maternal tidak kalah penting selama kehamilan untuk melindungi ibu dan janin dari patogen sekaligus menghindari respon imun yang merugikan melawan janin alogenik (Abu-Raya et al., 2019). Pada

tahun 1953, Medawar menuliskan mengapa janin tidak direjeksi atau ditolak dari tubuh maternal? Blastosis janin yang menempel pada uterus, dikelilingi oleh trofektoderm yang akan berkembang menjadi vilus plasenta dan sel trofoblas sehingga akan menembus uterus untuk memberi suplai darah dari maternal (Moffett et al., 2017). Janin dapat dianggap sebagai cangkok atau graft yang mengekspressikan alloantigen bagi sistem imun maternal. Beberapa hal dapat menyebabkan toleransi sistem imun maternal bagi janin.

Menurut Medawar ada beberapa hipotesis yang menyertai proteksi plasenta janin antara lain sedikitnya ekspresi dari antigen histokompatibilitas dari jaringan janin karena adanya pemisahan anatomi ibu dan janin, terdapat toleransi imun maternal terhadap antigen janin, dan terdapat hambatan dan regulasi respons imun antifetal pada maternal (Morelli et al., 2015). Kehamilan yang sehat dan berhasil diduga karena penerimaan janin. Janin semi-allogenik terlindung dari respons imun maternal.

Proses implantasi, plasentasi pada trimester pertama serta awal trimester kedua dari kehamilan mirip dengan luka terbuka yang memerlukan respon inflamasi yang kuat. Pada tahap awal imunologikal, blastosit akan menembus lapisan epitelium uterus untuk melakukan implantasi, terjadi pergantian trofoblas pada endotelium dan otot polos pembuluh darah untuk mengamankan aliran darah plasenta-janin. Pada tahap awal trimester, respon inflamasi bertanggungjawab terhadap gejala morning sickness (Mor and Cardenas, 2010).

Trimester kedua, merupakan tahapan bagi janin untuk berkembang, pada tahap ini berada pada keadaan anti-inflamasi, sehingga seorang ibu tidak lagi merasakan mual dan muntah. Pada tahapan akhir imunologikal dari kehamilan, janin telah sempurna berkembang, semua organ telah berfungsi dan siap untuk lahir ke dunia. Kelahiran ditandai dengan influks sel imun pada miometrium untuk mencetuskan kembali proses proinflamasi. Lingkungan inflamasi ini akan mendukung kontraksi uterus, bayi akan terdorong keluar uterus, plasenta akan direjeksi.

Pada kehamilan terjadi keadaan proinflamasi sekaligus antiinflamasi, bergantung pada tahapan kehamilan. Sitokin yang terlibat pada pro dan anti-inflamasi juga akan terlibat pada sensitivitas terhadap penyakit infeksi. Pada infeksi parasit malaria, wanita hamil akan lebih rentan pada setengah periode awal kehamilan dan risiko akan berkurang selama periode sisanya. Sedangkan secara umum, wanita yang hamil akan lebih resisten terhadap infeksi virus termasuk HIV (Mor and Cardenas, 2010).

10.3 Sistemik Lupus Eritematosus

Dalam rangka sebagai pertahanan tubuh, sistem imun juga dapat mengarahkan ke terjadinya penyakit. Pertama sindroma defisiensi imun di mana terdapat ketidakmampuan satu atau lebih komponen sistem imun sebagai perlindungan untuk merespons patogen, dan yang kedua pada penyakit autoimun (Wang et al., 2015). Pada kondisi tertentu, sistem imun mungkin mengalami kegagalan untuk membedakan antara bahan asing (non self) dengan sel tubuh sendiri (self). Respon yang menyimpang melawan self akan berimplikasi pada lebih dari 80 penyakit inflamasi, yang secara keseluruhan disebut dengan penyakit autoimun (Theofilopoulos et al., 2017).

Sekitar 100 penyakit autoimun, beberapa di antaranya memengaruhi organ spesifik seperti sirosis bilier primer, dan beberapa lainnya terjadi disfungsi imunologi yang bervariasi dan melibatkan banyak organ seperti Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) (Wang et al., 2015). SLE merupakan penyakit inflamasi autoimun kronis yang menyerang beberapa organ di tubuh. Penyakit ini sembilan kali lebih banyak diderita oleh wanita dibandingkan pria, dan lebih sering terjadi pada usia produktif 30-29 tahun (Yamamoto and Aoki, 2016).

Penyakit SLE jarang ditemui, dan menyerang multisistem, yang menunjukkan gejala bervariasi dari ringan sampai mengancam jiwa. Gejalanya antara lain ruam, arthritis atau infeksi sendi, anemia, trombositopenia atau jumlah keping darah menurun, serositid, nefritis, kejang dan atau psikosis yang menyerang kejiwaan. Penyakit ini merupakan penyakit autoimun reumatik yang paling sering terjadi pada kehamilan (Knight and Nelson-Piercy, 2017).

10.3.1 Faktor Risiko

Choi et al. (2016), melaporkan terdapat beberapa faktor risiko pada perkembangan SLE. Di antaranya adalah faktor demografik, klinis, biomarker, genetik dan lingkungan. Faktor demografik meliputi ras, jenis kelamin, dan faktor sosio-ekonomi. SLE sering menjangkit wanita diusia produktif. Ras atau etnik seperti Afrika-Amerika, Asia dan Aborigin memiliki insidensi terjadi SLE yang lebih tinggi, memiliki gejala penyakit yang lebih berat dan dapat menyebabkan kerusakan organ serta risiko kematian lebih tinggi dibandingkan ras Kaukasus. Ras Afrika-Amerika dan Hispanik dengan SLE memiliki tingkat komplikasi obstetrik yang lebih tinggi (Abdwani et al., 2018).

Faktor genetik yang menjadi faktor risiko SLE adalah mutasi pada gen *Major Histocompatibility Complex* (MHC), dan defisiensi komplemen. Pengaruh lingkungan dapat diamati pada perokok serta polutan di udara. Merokok dapat meningkatkan aktivitas penyakit. Polusi industri seperti silika juga dapat meningkatkan risiko SLE juga berdampak pada manifestasi, keparahan dan outcome dari SLE. Konsumsi alkohol, suplementasi vitamin D, paparan ultraviolet (UV) dan paparan beberapa virus juga berimplikasi sebagai faktor yang memengaruhi perkembangan SLE selama periode preklinis dan mungkin sebagai pemicu munculnya penyakit (Choi et al., 2016)

Infeksi merupakan salah satu penyebab kematian pada pasien SLE, terutama di daerah berkembang. SLE dengan komplikasi infeksi menunjukkan peningkatan kematian 4,98 kali. Infeksi juga dapat menyebabkan kerusakan organ pada pasien. Risiko juga prevalensinya menjadi jauh lebih tinggi karena kombinasi kerusakan sistem imun dan penggunaan obat immunosupresif.

Beberapa indikator atau biomarker pada pasien SLE seperti AnuA, anti β 2 glikoprotein-I (β 2GPI) terdeteksi pada sebagian besar penyakit autoimun seperti SLE. Begitu pula antibodi antifosfolipid berasosiasi dengan peningkatan risiko kerusakan organ pada penderita (Zeng et al., 2021). Telah diketahui luas bahwa beberapa biomarker dapat muncul bertahun-tahun sebelum gejala klinis atau diagnosis SLE ditegakkan.

Autoantibodi dan berbagai jalur yang terkait imun dan inflamasi termasuk aktivasi komplemen dan sitokin, kemokin spesifik diperkirakan menjadi beberapa petunjuk diagnosis pertama dari onset penyakit. ANA dan anti-Ro60 dan antibodi anti-SSB/La muncul lebih awal daripada anti-Sm dan antibodi anti-U1RNP. Pasien dengan hasil positif terhadap aCL menunjukkan penyakit yang lebih berat, termasuk frekuensi lebih tinggi mengalami penyakit ginjal dan sistem saraf pusat juga trombositopenia pada pasien SLE (Choi et al., 2016).

Kerusakan organ pada pasien SLE dengan komplikasi serositis secara umum bergejala lebih berat daripada pasien tanpa serositis (Zeng et al., 2021). Lupus nefritis (LN) terjadi sekitar 50% pada pasien SLE dan merupakan penyebab kerusakan ginjal yang paling umum namun bukan satu-satunya, pada pasien SLE. Lupus nefritis ini secara khas berkembang pada awal terjadinya penyakit, umumnya pada 6 sampai 36 bulan pertama dan mungkin muncul pada diagnosis awal (Al-Gahtani, 2021).

10.3.2 Diagnosis

Diagnosis untuk SLE cukup menantang pada tahap awal penyakit karena terbatas pada ciri dan gejala yang muncul, selain itu tantangan yang lain adalah *Antibodi Antinuklear* (ANA) yang negatif atau terjadi gejala yang dominan pada organ tertentu, juga presentasi penyakit yang jarang namun menunjukkan keparahan dan membutuhkan pengobatan segera. Uji ANA yang negatif tidak bisa mengesampingkan diagnosis SLE karena 20% pasien mungkin negatif (negatif atau negatif palsu) pada berbagai tahapan penyakit (Fanouriakis et al., 2021). Penelitian klinis sebelumnya menunjukkan bahwa antibodi antinucleosom (AnuA) merupakan indikator diagnosis yang lebih sensitif dibanding dengan antibodi anti-SM pada pasien SLE (Zeng et al., 2021).

Lupus merupakan penyakit dengan sejumlah besar antibodi yang dapat terdeteksi, namun ANA menjadi uji skrining yang sering digunakan karena sensitivitasnya yang tinggi. Namun, dua puluh tujuh persen ahli lupus internasional melakukan diagnosis SLE walaupun tanpa adanya hasil ANA yang positif. ANA menunjukkan spesifisitas untuk diagnosis yang rendah untuk SLE karena hasil positif dapat juga ditemukan pada beberapa penyakit autoimun yang lain seperti tiroiditis autoimun, penyakit liver autoimun ataupun amiastenia.

Oleh karena itu, ANA harus diujikan hanya pada kasus dewasa dan anak-anak dengan gejala atau tanda-tanda yang merujuk pada SLE. Terdapat beberapa autoantibodi spesifik yang digunakan untuk mengonfirmasi diagnosis SLE, utamanya anti-double strand DNA dapat digunakan untuk mendiagnosis dan evaluasi aktivitas penyakit, juga antibodi anti-Sm juga sangat spesifik untuk SLE (Gergianaki and Bertsias, 2018).

Diagnosis antara lain dapat menggunakan uji serologi, menggunakan biomarker dengan autoantibodi serta presentasi tipikal dan atipikal. Diagnosis lupus memerlukan data terintegrasi antara gejala penderita, temuan pemeriksaan fisik dan hasil uji diagnostik. *American College of Rheumatology* (ACR) mengklasifikasikan kriteria secara klinis untuk lupus. SLE merupakan penyakitnya periodikal yang melibatkan satu sistem organ bahkan lebih, sehingga penderita harus menunjukkan gejala penyakit ini dalam beberapa tahun sebelum memenuhi klasifikasi kriteria.

Beberapa gejala akan sangat nampak seperti manifestasi mukokutan yang diwakilkan oleh 4 kriteria yaitu fotosensitif, ruam malar, lesi discoid, dan sariawan. Terdapat pula kriteria yang memunculkan adanya penyakit ginjal

seperti proteinuria yang signifikan, sedimen urin aktif atau biopsi ginjal dengan adanya lupus nefritis, sitopenia juga bermanfaat untuk menegakkan diagnosis lupus (Bertsias et al., 2020).

Klasifikasi kriteria SLE dapat digolongkan berdasarkan sistem kutan, persendian, serositis, ginjal, sistem saraf, sistem hematologi, imunologi. Berdasarkan ACR dan *Systemic Lupus International Clinics (SLCC)* menunjukkan dari beberapa kriteria sensitivitas dan spesifisitasnya bervariasi (Cunha and Gilek-Seibert, 2016).

Tabel 10.1: Klasifikasi Kriteria Sistemik Lupus Eritematosus (Cunha and Gilek-Seibert, 2016).

Sistem Organ Yang Terdampak	ACR 1997	SLCC 2012
Sistem Kutan	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ruam Malar 2. Ruam Discoid 3. Fotosensitif 4. Sariawan pada mulut atau nasofaring 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lupus kutaneus akut (ruam malar, fotosensitif atau ruam lupus) atau lupus kutaneus subakut 2. Lupus kutaneus kronis (termasuk ruam diskoid) 3. Sariawan pada mulut atau rongga hidung 4. Kerontokan rambut tanpa jaringan parut
Persendian	<ol style="list-style-type: none"> 5. Artritis atau nyeri sendi yang nonerosif yang melibatkan \geq sendi perifer yang ditandai dengan nyeri, bengkak atau efusi 	<ol style="list-style-type: none"> 5. Sinovitis melibatkan ≥ 2 sendi perifer yang ditandai dengan bengkak atau efusi dan ≥ 30 menit kaku sendi di pagi hari
Serositis	<ol style="list-style-type: none"> 6. A. Pleuritis (nyeri pleuritik/ <i>pleuritic rub</i>/ efusi pleural) atau B. perikarditis (melalui EKG, perikardial <i>rub</i> atau efusi) 	<ol style="list-style-type: none"> 6. Serositis (satu atau beberapa): <ul style="list-style-type: none"> • Pleurisi • Efusi pleural • <i>Rub</i> pleural • Nyeri perikardial • <i>Rub</i> perikardial • Efusi perikardial • Perikarditis melalui EKG
Ginjal	<ol style="list-style-type: none"> 7. A. Proteinuria persisten ($> 0,5g/$ hari atau $> 3+$ melalui test <i>dipstick</i> urin) B. ditemukan sel silinder pada urin (<i>cellular cast</i>) 	<ol style="list-style-type: none"> 7. Ginjal, Adanya 1 atau lebih: <ul style="list-style-type: none"> • Protein urin atau kreatinin (atau 24 jam protein urin) $> 0,5g/ 24$ jam • Adanya sel darah merah <i>cast</i>
Saraf	<ol style="list-style-type: none"> 8. A. Kejang atau B. Psikosis 	<ol style="list-style-type: none"> 8. Neurologis, adanya 1 atau lebih: <ul style="list-style-type: none"> • Kejang • Psikosis • Multipleks mononeuritis

		<ul style="list-style-type: none"> • Mielitis • Neuropati perifer atau kranial • <i>Acute confusional state</i>
Hematologi	9. A. Anemia hemolitik atau B. Leukopenia (<4.000/mm ³ pada ≥ 2 kali) C. Limfopenia (<1.500/mm ³ pada 2 kali) atau D. trombositopenia (<100.000/mm ³)	9. Hemolitik anemia 10. Leukopenia (<4.000/mm ³ minimal 1 kali, atau Limfopenia (<1.000/mm ³ minimal 1 kali) 11. Trombositopenia (<100.000/mm ³ minimal 1 kali)
Imunologi	10. A. Anti-dSDNA (anti double stand DNA) atau B. Anti-Sm (anti-Smith) atau C. Antibodi antifosfolipid (satu atau beberapa): <ul style="list-style-type: none"> • Antibodi antikardioliipin (IgG atau IgM) • Antikoagulan lupus • Uji sifilis positif palsu atau > 6 bulan terkonfirmasi imobilisasi <i>treponema pallidum</i> atau <i>fluorescent treponemal antibody absorption test</i>) 11. Antibosi antinuclear (ANA) positif	12. Antibodi antinuklear (ANA) 13. Anti-dSDNA (anti double stand DNA) atau 14. Anti-Sm (anti-Smith) 15. Antibodi antifosfolipid, satu atau lebih: <ul style="list-style-type: none"> • Antikoagulan lupus • Rapid Plasma Reagin (RPR) positif palsu • Antikardioliipin dengan titer sedang atau tinggi (IgA, IgG atau IgM) • Glikoprotein anti-$\beta 2$ 16. Komplemen C3, C4 dan CH50 yang rendah 17. Uji Coomb direk
Klasifikasi SLE	Empat dari 11 kriteria	Empat dari kriteria termasuk 1 kriteria klinis dan 1 kriteria imunologis Atau biopsi terbukti nefritis kompatibel SLE dan dengan ANA atau antibodi anti-DsDNA
Sensitivitas	83%	97%
Spesifisitas	96%	84%

10.3.3 Imunologi Penyakit

Sistemik Lupus Eritematosus ditandai dengan adanya autoantibodi melawan antigen nuklear, deposis kompleks imun dan kerusakan jaringan pada ginjal, kulit, jantung dan paru-paru. Berbagai sel imun dan mediator inflamasi diketahui berperan dalam memperburuk kondisi SLE, terutama disfungsi sel T dan sel B (Herrada et al., 2019).

Patogenesis dari SLE sangat kompleks, kegagalan toleransi terhadap antigen dalam tubuh (self) berperan penting untuk terjadinya SLE. Respons imun innate atau non spesifik dan adaptive atau spesifik terhadap antigen self akan mengakibatkan dihasilkannya autoantibodi dan deposisi kompleks imun (ikatan antigen dan antibodi yang terbentuk) pada jaringan-jaringan tubuh yang selanjutnya akan mengaktivasi komplemen, akumulasi netrofil dan monosit juga limfosit yang reaktif terhadap self (Pan et al., 2020).

Pada pasien dengan SLE, sitokin IFN- α dapat mendukung transformasi monosit menjadi sel dendritik. Sel dendritik merupakan sel yang berperan sebagai APC (antigen presenting cells) yang mengenali antigen dan secara berkesinambungan memproduksi sitokin IFN- α yang pada gilirannya akan bersirkulasi dan menyebabkan respon autoimun pada SLE (Pan et al., 2020). Sel dendritik yang matur dapat mengaktifkan sel T, sebaliknya sel dendritik yang imatur/ tolerogenik yaitu monosit, dapat berdiferensiasi menjadi sel dendritik dan mendorong sel T menjadi hiporesponsif dan menginduksi toleransi imun (Herrada et al., 2019).

Komponen sistem imun innate yang juga penting dalam patogenesis SLE adalah komplemen (C). Seseorang yang mengalami defisiensi dari protein komplemen C1 dan C4 akan sangat rentan berkembang menjadi SLE, dengan defisiensi C1q merupakan prediktor genetik yang kuat untuk penyakit ini. Sembilan puluh tiga persen individu dengan defisiensi C1q dan 75% dengan defisiensi C4, menunjukkan gejala seperti SLE.

Beberapa bukti penting juga mendukung patogenesis SLE, melalui peran dari sitokin seperti BlyS, IL-6, IL-7, IL-18 dan TFNs tipe I serta TNF- α . Pada penderita SLE, beberapa sitokin tersebut diekspresikan secara berlebihan (overexpressed) (Herrada et al., 2019).

10.4 Sistemik Lupus Eritematosus pada Kehamilan

Penyakit SLE diketahui terjadi secara dominan pada wanita dengan usia produktif atau usia mengandung. Penyakit ini dapat 'kambuh' atau relapse yang terjadi pada sepanjang periode kehamilan dan sering terjadi segera setelah kehamilan berakhir. Frekuensi terjadinya flare atau kemunculan

kembali bahkan perburukkan gejala., dilaporkan terjadi pada 7-33% pada wanita yang mengalami remisi setidaknya enam bulan sebelum proses pembuahan (fertilisasi). Sekitar 61-67% penderita dengan SLE aktif pada onset kehamilan dilaporkan mengalami flare (Zamani et al., 2020). Remisi dari penyakit diartikan penurunan atau hilangnya gejala ada satu periode waktu.

SLE yang terjadi selama kehamilan berasosiasi dengan beberapa outcome kehamilan yang merugikan (Zamani et al., 2020). Namun beberapa pendapat menyatakan bahwa penderita dengan kondisi stabil pada saat pembuahan, aktivitas penyakit tidak memburuk, maka jika terjadi flare yang muncul umumnya ringan atau jarang membutuhkan perubahan pengobatan. Insiden komplikasi termasuk preeklampsia, prematur atau keterbatasan pertumbuhan janin/ Fetal Growth Restriction ataupun keguguran terjadi lebih tinggi pada penderita SLE (Yamamoto and Aoki, 2016)).

Pada penelitian (Chen et al., 2015) melaporkan dari 83 kehamilan dengan SLE dapat dibagi menjadi 3 kelompok yaitu, penderita dengan remisi lebih dari 6 bulan; penderita dengan aktivitas penyakit sebelum 6 bulan; dan pasien yang didiagnosis dengan SLE selama kehamilan. Pada kehamilan dengan SLE juga berisiko pada ibu. Outcome pada ibu hamil dengan SLE meliputi kematian, flare lupus, komplikasi obstetrik seperti hipertensi, preeklampsia, eklampsia dan sindrom HELPP. Sindrom HELPP merupakan kumpulan gejala Hemolisis, peningkatan enzim liver dan penurunan jumlah trombosit. Sedangkan pada janin, hasil fatal yang mungkin terjadi adalah aborsi karena terapeutik aborsi elektif, aborsi spontan, prematur, lahir mati (stillbirth), berat badan lahir rendah (BBLR) < 2500 gram pada bayi.

Naseri et al. (2018) melaporkan melalui *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) menghitung remisi 6 bulan sebelum periode kehamilan berasosiasi signifikan dengan flare dan keguguran. Sedangkan pada wanita yang pada penelitian tersebut meninggal pada kehamilan 12 minggu, mengalami keguguran, trombositopenia yang berat dan serositis.

Onset baru untuk SLE selama kehamilan umumnya terjadi pada trimester kedua dengan lebih tingginya tingkat keterlibatan organ ginjal dan hematologi. Penelitian Ku et al menyebutkan bahwa onset baru untuk SLE selama kehamilan atau masa nifas terjadi pada 22,9% dari subyek penelitian, yang menunjukkan bahwa diagnosis pertama SLE cukup sering terjadi selama periode kehamilan. Kelompok ini sering kali memiliki prognosis yang buruk (Ku et al, 2016).

Gejala

Pasien dengan SLE yang aktif saat terjadi kehamilan, sangat mungkin terjadi flare. Flare yang terjadi selama kehamilan tergantung pada aktivitas penyakit pada saat fertilisasi. Frekuensi flare dilaporkan sekitar 7-33% pada wanita yang mengalami ke kambuhan sekitar 6 bulan sebelum fertilisasi atau pemuahan, sedangkan 61-67% flare terjadi pada pasien dengan SLE aktif pada saat kehamilan (Zamani et al., 2020).

Beberapa gejala klinis pada onset awal SLE antara lain demam, ruam, arthritis, sariawan, kerontokan rambut, serositis, leukopenis, trombositopenia, leupus nefritis, neuropsikiatrik lupus, lupus pneumonia, gangguan jantung, gangguan gastrointestinal terkait lupus (Zeng et al., 2021). Gejala lupus antara lain nyeri otot dan sendi, demam, ruam, nyeri dada, kerontokan, sensitivitas terhadap matahari dan cahaya, masalah pada ginjal, sariawan, kelelahan yang berkepanjangan, anemia, masalah ingatan, pembekuan darah, mata kering, bengkak atau ruam pada kelopak mata (Al-Gahtani, 2021).

Flare atau aktivitas penyakit selama kehamilan dapat menjadi sukar karena ciri dan gejala dapat meniru kehamilan yang normal. Kelelahan terjadi pada lebih dari 80% penderita SLE, berkorelasi dengan fibromyalgia. Melasma atau bercak-bercak di kulit terjadi pada 70% wanita hamil dan muncul sebagai hiperpigmentasi simetrik pada kulit, termasuk pada pipi dan hidung (membentuk pola 'malar'). Sebaliknya ruam malar terdiri atas plak edematus dan eritematosus.

Ketidaknyamanan pada sistem muskuloskeletal juga terjadi pada kehamilan. Gejala muskuloskeletal dari kehamilan yang tidak diikuti dengan inflamasi sendi (bengkak dan terdapat efusi cairan), berbeda dengan flare lupus. Sesak napas pada kehamilan juga dapat dibedakan dengan gejala respiratori yang mendasari pleurisi lupus.

Pada sistem hematologi, terjadinya anemia hemolitik oleh uji Coombs positif, haptoglobin rendah, jumlah retikulosit yang tinggi dan atau peningkatan kadar laktat dehidrogenase adalah sejumlah manifestasi dari lupus. Secara normal, jumlah hitung sel darah putih (leukosit) pada kehamilan akan meningkat pada trimester pertama, namun jumlah yang lebih dari 15.000/ mm³ adalah ketidaknormalan (Stojan and Baer, 2012), termasuk sindroma HELPP merupakan gejala yang umum pada kehamilan dengan SLE.

Pada kehamilan normal terjadi peningkatan 10-50% kadar komplemen karena merupakan hasil dari peningkatan sintesis hepatik karena estrogen. Yang membedakan dengan gejala lupus adalah hipokomplementemia ketika jumlah C3, C4 atau CH50 menurun di bawah kadar normal atau kadar komplemen tersebut turun sampai 25% atau lebih. Sedangkan pada wanita dengan kerusakan awal ginjal pada lupus nefritis terjadi peningkatan derajat protein loss (Stojan and Baer, 2012).

Definisi flare pada SLE adalah definisi flare ringan, sedang dan berat mengacu pada index flare SELENA-SLEDAI, yaitu jika satu atau dua dari kriteria terpenuhi. 1) skor dari instrumen Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2 K) meningkat, 2) aktivitas penyakit baru muncul atau memburuk, perubahan pengobatan, dan gejala baru atau perburukan dan kerusakan organ yang diakibatkan Lupus (Zeng et al., 2021).

Terapi

Terapi dan manajemen bertujuan untuk mencegah atau menekan aktivitas penyakit di ibu sekaligus meminimalkan bahaya pada janin, menyeimbangkan risiko pengobatan dengan risiko penyakit yang tidak tertangani. Pengobatan yang aman selama kehamilan dan selama proses laktasi untuk menjaga remisi dan atau mengatasi flare antara lain HCQ, azathioprine, cylosporine dan tacrolimus (Knight and Nelson-Piercy, 2017).

Menurut Herrada et al. (2019), diketahui bahwa saat ini belum ada pengobatan untuk SLE, tetapi pendekatan farmakologi terkini dilakukan untuk manajemen SLE termasuk pemberian kortikosteroid dan obat immunosupresif. Obat-obatan tersebut dapat mengendalikan aktivitas penyakit, namun memiliki efek samping. Terapi yang dianjurkan untuk mentarget sel B antara lain pengurangan sel B dan menghambat faktor survival sel B seperti stimulator limfosit B (BlyS).

Yamamoto and Aoki (2016), melaporkan terapi untuk penderita SLE dalam kehamilan dibagi menjadi masa pra-pembuahan dan selama kehamilan. Pada saat pra-pembuahan, pemberhentian pengobatan sebelum pembuahan mungkin dilakukan untuk menghindari fetotoksitas, namun penderita perlu didukasi bahwa pemberhentian pengobatan mungkin akan mengaktifkan SLE dan berujung kepada komplikasi kehamilan.

Terapi yang umum dilakukan:

1. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs) merupakan pengobatan yang umum dilakukan pada penderita SLE dan umumnya aman digunakan selama kehamilan kedua pada trimester ketiga yang dapat menyebabkan prematur Closure dari duktus arteriosus.
2. Aspirin dosis rendah digunakan untuk mencegah preeklampsia.
3. Antihipertensi seperti nifedipine, methyldopa, hydralazine. Angiotensin-converting enzyme inhibitors dan angiotensin II receptor bloker kontraindikasi selama kehamilan karena terkait dengan anomali kongenital dan komplikasi kehamilan.
4. Hydroxychloroquine disarankan digunakan selama kehamilan karena mampu mencegah terjadinya heart block kongenital pada janin.
5. Glukokortikoid meningkatkan kemungkinan terjadinya oral cleft atau bibir sumbing, FGR dan prematur membran ruptur.
6. Agen immunosupresif seperti azathioprine relatif aman dibandingkan agan immunosupresif yang lain.
7. Calcineurin inhibitor seperti takrolimus dan siklosporin juga cukup aman. Siklosporin digunakan untuk mengatasi penyakit ginjal selama kehamilan, tetapi menunjukkan risiko nefrotoksitas pada ibu.
8. Tacrolimus terbukti aman dan efektif serta resolusi cepat terhadap proteinuria, dan menurunkan risiko flare dalam 1 tahun ketika dibandingkan dengan siklofosfamid.
9. Siklofosfamid diberikan untuk penanganan manifestasi berat untuk lupus, namun dapat memberikan risiko pada janin seperti malformasi jani pada trimester pertama, retardasi pertumbuhan dan supresi pada hematopoiesis janin ketika diberikan pada trimester ketiga.
10. Agen biologikal seperti anti-TNF dan rituximab diberikan bagi ibu hamil dengan *rheumatoid arthritis* (RA) dan penyakit bowel inflamasi aman selama trimester pertama, namun perlu diperhatikan penggunaannya di trimester ketiga.
11. Intravena immunoglobulin diberikan untuk pengobatan trombositopenia, dan tidak memiliki efek merugikan/ samping yang dilaporkan (Yamamoto and Aoki, 2016; Stojan and Baer, 2012).

Manajemen untuk mikroangiopati tergantung pada diagnosis dan usia kehamilan. Kelahiran yang dipercepat merupakan penanganan untuk pilihan terhadap terjadinya sindrom HELLP pada usia kehamilan 34 minggu. Pada usia kehamilan 27-34 minggu perlu dilakukan usaha awal untuk menstabilkan pasien. Terapi yang dianjurkan jika terindikasi anemia (hemoglobin $<8\text{g/dL}$), demam (suhu tubuh $>38^{\circ}\text{C}$), dan serum albumin yang rendah ($<3\text{g/dL}$) karena gejala tersebut dapat mengancam janin (Stojan and Baer, 2012).

Komplikasi

Bernas and Sammaritano (2015) menyebutkan bahwa konsekuensi kehamilan pada pasien dengan SLE menunjukkan risiko komplikasi yang lebih besar dibanding kehamilan pada wanita sehat. Kelahiran prematur atau sebelum waktunya, dan keterbatasan pertumbuhan intrauterin juga meningkat pada pasien dengan SLE. Hal ini dapat dikarenakan terjadi ruptur/ pecahnya membran sebelum waktunya, kelahiran setelah usia 20 minggu dan sebelum 37 minggu (preterm labor) atau iatrogenik terjadi ketika flare yang berat atau stres pada janin.

Beberapa ras tertentu seperti ras Afrika-Amerika memiliki risiko tinggi pada kehamilan dengan SLE, antara lain hipertensi, gagal ginjal, pneumonia, kelahiran dengan Cesar, kelahiran prematur dan FGR dibandingkan ras kulit putih (Abdwani et al., 2018). Di Amerika Serikat, dari 16,7 juta kehamilan, sekitar 13.555 berkaitan dengan 20 kali peningkatan kematian ibu dan risiko morbiditas termasuk kelahiran dengan operasi cesar (odd ratio 1,7), preterm labor (OR: 2,4) dan preeklampsia (OR: 3).

Komplikasi preeklampsia terjadi sekitar 13-35% dibandingkan dengan kehamilan normal sekitar 5-8%. Melalui 29 studi observasi didapatkan 2571 kehamilan dengan prosentase prematur sebesar 39,4%, abortus spontan 16%, keterbatasan perkembangan intrauterin 12,7%, lahir mati 3,6% dan kematian janin 2,5% (Stojan and Baer, 2012)

Kondisi ibu hamil dengan SLE yang memiliki derajat kerusakan organ yang ireversibel, berisiko mengalami komplikasi dan perburukan dari kerusakan organ sebelumnya. Pasien SLE dengan lupus nefritis yang aktif memiliki risiko lebih tinggi mengalami komplikasi. Terdapat asosiasi antara lupus nefritis dengan hipertensi pada ibu selama kehamilan dan kelahiran prematur.

Penderita penyakit paru-paru dapat mengalami perburukan karena kompresi jantung, dan mengalami risiko gagal jantung karena overload volume akibat

peningkatan volume sirkulasi darah. Penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas di penderita SLE. Bisa disebabkan karena kehamilan yang memicu stres vaskuler yang menyebabkan kerentanan endotelium yang merupakan manifestasi dari preeklampsia. Risiko sepsis dan pneumonia juga sangat meningkat karena patogenesis SLE tersebut atau karena disregulasi imun dan akibat pemberian terapi immunosupresif. Komplikasi hematologi seperti hemoragik postpartum, perdarahan antepartum, anemia saat melahirkan dan trombositopenia. Risiko tromboembolisme dan stroke juga meningkat 6,5 kali dibanding ibu hamil yang normal (de Jesus et al., 2015).

Patogenesis

Etiologi SLE belum diketahui secara pasti. Beberapa faktor risiko diidentifikasi berkontribusi terhadap kerentanan SLE dan mengaktifkan sistem imun sehingga menyebabkan respon inflamasi. Patogenesis penyakit ini sangat kompleks yang melibatkan banyak komponen sistem imun. Keseimbangan sistem imun berganti yang akan menyerang tubuh atau inang penderita sehingga berkurangnya self-tolerance.

Sel T dan B menjadi aktif menyebabkan produksi antibodi yang mengakibatkan terbentuknya kompleks imun atau ikatan antara antibodi yang diproduksi dengan antigen di dalam tubuh penderita. Kompleks imun ini akan bersirkulasi dan terdeposit di jaringan-jaringan yang pada akhirnya berpotensi menyebabkan kerusakan organ (Cunha and Gilek-Seibert, 2016).

Pada kehamilan, perkembangan plasenta dan embrio merupakan bahan asing bagi ibu dan sangat mungkin mencetuskan mekanisme pertahanan oleh sistem imun, di samping itu, embrio yang dihasilkan akibat fertilisasi harus bertahan dari sistem imun ibunya agar dapat berkembang menjadi janin yang sehat. Pada kondisi penyakit SLE, estrogen memiliki efek yang luas dan kompleks terhadap sistem imun.

Selama periode kehamilan, respons imun utamanya diperankan sel Th2. Konsentrasi sitokin antara lain interleukin 2 dan 12 (IL-2 dan IL-12), interferon γ (IFN- γ), *tumor necrosis factor* (TNF) yang diproduksi oleh sel Th1 akan menurun. Sementara itu sitokin yang diproduksi sel Th2 seperti IL-4 dan IL-10 juga respons imun humoral akan berlebihan. Perubahan ini akan mencetuskan flare. Konsentrasi IL-17 yang tinggi ditemukan pada wanita dengan SLE yang mengalami preeklampsia dan abortus berulang. Sitokin IL-10 juga diproduksi

berlebihan pada penderita SLE yang menyebabkan stimulasi berlebihan pada limfosit B.

Sel Treg pada penderita SLE memiliki jumlah yang berkurang serta fungsinya terganggu. Sel Treg adalah subset sel T yang berperan dalam pengaturan respon imun dan induksi toleransi self. Hal ini menyebabkan berkurangnya kemampuan migrasi dan menekan proliferasi sel T efektor CD4+ dan CD25- (Stojan and Baer, 2012).

Sepertiga penderita SLE, ukuran plasenta akan berkurang karena vaskulitis plasenta yang berasosiasi dengan iskemia. Perubahan pembuluh plasenta akan mengganggu nutrisi dan oksigenasi janin sehingga mengganggu perkembangan dan menyebabkan prematur membran ruptur.

Pada beberapa kasus pre eklampsia, terbentuk sel busa yang jenuh akan lipid terakumulasi pada dinding arteri spiral uterus, yang serupa dengan tahapan awal aterosklerosis. Keadaan tersebut dapat menyebabkan keguguran atau pre eklampsia atau menyebabkan kegagalan perkembangan janin (Bălănescu et al., 2017).

Daftar Pustaka

- Abdwani, R., Al Shaqsi, L. and Al-Zakwani, I. (2018) 'Neonatal and obstetrical outcomes of pregnancies in systemic lupus erythematosus', *Oman Medical Journal*, 33(1), pp. 15–21. doi: 10.5001/omj.2018.04.
- Abu-Raya, B. et al. (2020) 'Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy', *Frontiers in Immunology*, 11(October), pp. 1–18. doi: 10.3389/fimmu.2020.575197.
- Adachi, K., Nielsen-Saines, K. and Klausner, J. D. (2016) 'Chlamydia trachomatis Infection in Pregnancy: The Global Challenge of Preventing Adverse Pregnancy and Infant Outcomes in Sub-Saharan Africa and Asia', *BioMed Research International*. Hindawi Publishing Corporation, 2016. doi: 10.1155/2016/9315757.
- Adams Waldorf, K. M. and McAdams, R. M. (2013) 'Influence of infection during pregnancy on fetal development', *Reproduction*, 146(5), pp. 1–2. doi: 10.1530/REP-13-0232.
- Adli, F. K. (2021) *Diabetes Mellitus Gestasional: Diagnosis dan Faktor Risiko*, *Jurnal Medika Utama*, 03(01), pp. 1545–1551.
- Ahmed, M., Sood, A. and Gupta, J. (2020) 'Toxoplasmosis in pregnancy', *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. Elsevier Ireland Ltd, 255, pp. 44–50. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.003.
- Al-Gahtani, S. N. (2021) 'A Review of Systemic Lupus Erythematosus (SLE): Symptoms, Risk Factors, Treatment, and Health Related Quality of Life Issues', *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases*, 11(04), pp. 115–143. doi: 10.4236/ojra.2021.114014.

- Alberto, D. M. D. C. & Indira, I . E., (2018). Herpes Genitalis Disertai Lesi Ekstragenital Primer Pada Gravida Trimester III Dengan Human Immunodeficiency Virus (HIVp Stadium I . *Medicina*, 49(2), pp. 67-71.
- Alifa, D., (2021). Herpes Genitalis Pada Kehamilan. *Indonesian Journal of Obstetrics & Gynecology Science*, pp. 57-66.
- Alwan, N. and Hamamy, H. (2015) ‘Maternal Iron Status in Pregnancy and Long-Term Health Outcomes in the Offspring’, *Journal of Pediatric Genetics*, 04(02), pp. 111–123. doi:10.1055/s-0035-1556742.
- American Diabetes Association. (2015) Classification and Diagnosis of Diabetes, *Diabetes Care*, 38(Suppl. 1):S8-S16. DOI: 10.2337/dc15-S005.
- Amir, M. et al. (2020) ‘Maternal microbiome and infections in pregnancy’, *Microorganisms*, 8(12), pp. 1–21. doi: 10.3390/microorganisms8121996.
- Anonim (2015) ‘Makalah DETEKSI DINI KOMPLIKASI KEHAMILAN PADA TRIMESTER I , II’.
- Anonim (2020) ‘Kelainan dan Penyakit Sistem Reproduksi’, *Kelainan dan Penyakit Sistem Reproduksi*, 3, pp. 1205–1206.
- Ashriady dkk (2020) ‘Deteksi Bakteri pada Ibu Hamil dan Post Partum di Kabupaten Mamuju’, 11(April), pp. 58–62.
- B, H. P., Nurshanty, A. and Sasiarini, L. (2017) Keterlambatan Diagnosis Diabetes Mellitus pada Kehamilan, *Jurnal Kedokteran Braw ijaya*, 29(3), pp. 281–285.
- Bălănescu, A., Donisan, T. and Bălănescu, D. (2017) ‘An ever-challenging relationship : lupus and pregnancy’, pp. 29–37.
- Banks, P. A., Bollen, T. L., Dervenis, C., Gooszen, H. G., Johnson, C. D., Sarr, M. G., Tsiotos, G. G., Vege, S. S., Windsor, J. A., Horvath, K. D., Mortele, K. J., Gardner, T. B., Van Santvoort, H., Pelaez-Luna, M., Yadav, D., Stefanidis, G., Delakidis, S., Morgan, D. E., Thoeni, R. F. L., ... Zyromski, N. J. (2013). Classification of acute pancreatitis - 2012: Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 62(1), 102–111. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302779>

- Bermas, B. L. and Sammaritano, L. R. (2015) 'Fertility and pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus', *Fertility Research and Practice*, 1(1), pp. 1–7. doi: 10.1186/s40738-015-0004-3.
- Bertsias, G., Cervera, R., Boumpas, D.T. (2020) 'Systemic Lupus Erythematosus: Pathogenesis and clinical features', <https://www.eular.org>
- Better Health (2014) Toxoplasmosis. Available at: <https://www.betterhealth.vic.gov.au/health/conditionsandtreatments/toxoplasmosis>.
- Bhatia, P. and Chhabra, S. (2018) 'Physiological and Anatomical Changes of Pregnancy: Implications for Anaesthesia', *Indian Journal of Anaesthesia*, 62(9), pp. 651-657. doi: 10.4103/ija.IJA.
- Blomström, Å. et al. (2016) 'Associations between Maternal Infection during Pregnancy, Childhood Infections, and the Risk of Subsequent Psychotic Disorder - A Swedish Cohort Study of Nearly 2 Million Individuals', *Schizophrenia Bulletin*, 42(1), pp. 125–133. doi: 10.1093/schbul/sbv112.
- Bonet, M. et al. (2018) 'The global maternal sepsis study and awareness campaign (GLOSS): Study protocol', *Reproductive Health*, 15(1), pp. 1–28. doi: 10.1186/s12978-017-0437-8.
- Bonita, L. & Murtiastutik, D., (2016). Penelitian Retrospektif : Gambaran Klinis Herpes Simpleks Genitalis. *Periodical of Dermatology end Venereology*, 1 April, 29(1), pp. 30-35.
- Bouthry, E. et al. (2014) 'Rubella and pregnancy: Diagnosis, management and outcomes', *Prenatal Diagnosis*. doi:10.1002/pd.4467.
- Brandenburger, D. and Ambrosino, E. (2021) 'The impact of antenatal syphilis point of care testing on pregnancy outcomes: A systematic review', *PLoS ONE*, 16(3 March), pp. 1–28. doi: 10.1371/journal.pone.0247649.
- Cahyono, J. S. B. (2014). *Tata Laksana Terkini Pankreatitis Akut*. *PPDS2 Gastroenterohepatologi Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada Yogyakarta*, 27(2), 43–50.
- Cappellini, M.D., Musallam, K.M. and Taher, A.T. (2020) 'Iron deficiency anaemia revisited', *Journal of Internal Medicine*, 287(2), pp. 153–170. doi:10.1111/joim.13004.

- Chen, P. and Liang, J. (2021) 'Pregnancy Complications and Risk of Uterine Rupture Among Women With Singleton Pregnancies in China', research square, pp. 1–23.
- Chen, S. et al. (2015) 'Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus: A retrospective study of 83 pregnancies at a single centre', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12(8), pp. 9876–9888. doi: 10.3390/ijerph120809876.
- Choi, M. Y. et al. (2016) 'Preventing the development of SLE: Identifying risk factors and proposing pathways for clinical care', *Lupus*, 25(8), pp. 838–849. doi: 10.1177/0961203316640367.
- Co-chair, J. G. et al. (2021) 'Canadian Cardiovascular Society: Clinical Practice Update on Cardiovascular Management of the Pregnant Patient', *Canadian Journal of Cardiology*. doi: 10.1016/j.cjca.2021.06.021.
- Cong, H., Jiang, Y. and Tien, P. (2011) 'Identification of the Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein as a Cellular Receptor for Rubella Virus \square ', 85(21), pp. 11038–11047. doi:10.1128/JVI.05398-11.
- Cornish, E. F. et al. (2020) 'Innate Immune Responses to Acute Viral Infection During Pregnancy', *Frontiers in Immunology*, 11, pp. 1–42. doi: 10.3389/fimmu.2020.572567.
- Correa, G. and Montero, A. V. (2013) 'Kista Ovarium', *UMM*, pp. 1–10.
- Costantine, M. M. (2014) 'Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy', *Frontiers in Pharmacology*, 5 (April), pp. 1–5. doi: 10.3389/fphar.2014.00065.
- Cunha, J. S. and Gilek-Seibert, K. (2016) 'Systemic Lupus Erythematosus: A Review of the Clinical Approach to Diagnosis and Update on Current Targeted Therapies', *Rhode Island medical journal* (2013), 99(12), pp. 23–27.
- Dakl, A. A. A. and Alnuaimy, W. A. (2020) 'Epidemiology of hepatitis B and C in Al-Muthanna province', *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology*, 14(2), pp. 492–494. doi: 10.37506/ijfmt.v14i2.2851.
- Data, A. (2019) 'KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B', *Clinical and Molecular Hepatology*, 25(2), pp. 93–159. doi: 10.3350/cmh.2019.1002.

- de Jesus G.R., Mendoza-Pinto, K., de Jesus, N.M., dos Santos, F. C., Klumb, E.M., Carrasco, M. G., Levy, R. A. (2015) 'Understanding and Managing Pregnancy in Patients with Lupus', *Autoimmune Diseases*, 2015.
- Decroli, E. (2019) *Diabetes Melitus Tipe 2*, Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
- Dinas Kesehatan DIY, D. (2021) 'Zero Kasus Campak Menuju Eliminasi Campak?', 29 Januari 2021. Available at: <https://www.dinkes.jogjaprovo.go.id/berita/detail/zero-kasus-campak-menuju-eliminasi-campak>.
- Distosia, P. et al. (2014) 'Kelainan Alat Kandungan dan Penanganannya', *lubuk alung*.
- Djojosingito, F., (2016). Infeksi Herpes Simpleks Dalam Kehamilan. *Jurnal Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Riau*, pp. 1-4.
- E, F. et al., (2014). *Management of Genital Herpes in Pregnancy*. Inggris: Royal College Of Obstetricians & Gynaecologists.
- Eke, A. C. et al. (2017) 'Hepatitis B immunoglobulin during pregnancy for prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus', *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi: 10.1002/14651858.CD008545.pub2.
- Fan, S. et al. (2021) 'Human Coronavirus Infections and Pregnancy', *Maternal-Fetal Medicine*, 3(1), pp. 53–65. doi: 10.1097/FM9.0000000000000071.
- Fanourakis, A. et al. (2021) 'Update in the diagnosis and management of systemic lupus erythematosus', *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80(1), pp. 14–25. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218272.
- Forsmark, C., & Pham, A. (2018). *Chronic pancreatitis: Review and update of etiology, risk factors, and management [version 1; referees: 2 approved]*. *F1000Research*, 7(May), 1–11. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12852.1>
- Garzon, S. et al. (2020) 'Iron deficiency anemia in pregnancy: Novel approaches for an old problem', *Oman Medical Journal*, 35(5), pp. 1–9. doi:10.5001/omj.2020.108.

- George, S., Viswanathan, R. and Sapkal, G.N. (2019) 'Molecular aspects of the teratogenesis of rubella virus', *Biological Research*, pp. 1–8. doi:10.1186/s40659-019-0254-3.
- Gergianaki, I. and Bertias, G. (2018) 'Systemic Lupus Erythematosus in primary care: An update and practical messages for the general practitioner', *Frontiers in Medicine*, 5(MAY). doi: 10.3389/fmed.2018.00161.
- Gerlich, W. H. (2013) 'Medical Virology of Hepatitis B: How it began and where we are now', *Virology Journal*, 10, p. 239. doi: 10.1186/1743-422X-10-239.
- Gillespie, S. and Bandford, K. (2012) *Medical Microbiology and Infection at a Glance*. Fourth Edi. Oxford: Wiley Blackwell.
- Greer, O. et al. (2019) 'Sepsis: Precision-based medicine for pregnancy and the puerperium', *International Journal of Molecular Sciences*, 20(21). doi: 10.3390/ijms20215388.
- Harris, A. M. et al. (2018) 'Hepatitis B virus testing and care among pregnant women using commercial claims data, United States, 2011-2014', *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. Hindawi, 2018. doi: 10.1155/2018/4107329.
- Hendrawan, I . W. & Sakti, P. T., (2017). *Venereologi G2P1A0H0 32-33 Minggu Dengan Herpes Genitalis*. *Jurnal Kedokteran Unram*, pp. 50-54.
- Herrada, A. A. et al. (2019) 'Innate immune cells' contribution to systemic lupus erythematosus', *Frontiers in Immunology*, 10(MAR), pp. 1–9. doi: 10.3389/fimmu.2019.00772.
- Hoekzema, E. et al. (2020) 'Becoming a mother entails anatomical changes in the ventral striatum of the human brain that facilitate its responsiveness to offspring cues', *Psychoneuroendocrinology*, 112(November 2019), p. 104507. doi: 10.1016/j.psyneuen.2019.104507.
- IDAI (2017) 'Tinjauan Teori', *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), pp. 1689–1699.
- Ilham, M. and Akbar, A. (2018) 'Diagnosis Penyakit Jantung Dalam Kehamilan', (August).
- Indasah, (2020). *Epidemiologi Penyakit Menular*. Kota Kediri: Strada Press.

- Irmayanti, Ibrahim Abd Samad, & Mutmainnah. (2019). Pankreatitis Akut. *Green Medical Journal*, 1(1), 139–154. <https://doi.org/10.33096/gmj.v1i1.27>
- Juneja, S., Tandon, P., Virk, S., Bindal, V., & Gupta, S. (2013). Acute pancreatitis in pregnancy: A treatment paradigm based on our hospital experience. *International Journal of Applied and Basic Medical Research*, 3(2), 122. <https://doi.org/10.4103/2229-516x.117090>
- Karnsakul, W. and Schwarz, K. B. (2017) 'Hepatitis B and C', *Pediatric Clinics of North America*, 64(3), pp. 641–658. doi: 10.1016/j.pcl.2017.01.007.
- Kartika mariyona (2019) 'Komplikasi dan faktor risiko kehamilan', *Journal Menara Medika*, 1(2), pp. 109–116.
- Kataw, S. and Sugiura, A. (1988) 'Low pH-induced Conformational Change of Rubella Virus Envelope Proteins', *Gen Virol*, 69, pp. 2797–2807. Available at: <https://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/jgv/69/11/JV0690112797.pdf?expires=1648382701&id=id&accname=guest&checksum=A45F554546D32FE480268D7615B0A38F>.
- Kazma, J. M., van Den Anker, J., Allegaert, K., Dallmann, A., Ahmadzia, H.K. (2020) 'Anatomical and Physiological Alteration of Pregnancy' 47(4): 271-285. doi:10.1007/s10928-020-09677-1.
- Kemenkes RI (2018) 'Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018', *Kementerian Kesehatan RI*, 53(9), pp. 1689–1699.
- Khairani. (2019) *Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018*, Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.
- Knight, C. L. and Nelson-Piercy, C. (2017) 'Management of systemic lupus erythematosus during pregnancy: Challenges and solutions', *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*, 9, pp. 37–53. doi: 10.2147/OARRR.S87828.
- Komatsu, H. (2014) 'Hepatitis B virus: Where do we stand and what is the next step for eradication?', *World Journal of Gastroenterology*, 20(27), pp. 8998–9016. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.8998.

- Ku, M., Guo, S., Shang, W., Li, Q., Zeng, R. et al. (2016) 'Pregnancy outcome in chinese patients with SLE: A Retrospective Study of 109 Pregnancies', *Plos One*, 11(7): e0159364. doi:10.1371/journal.pone.0159364.
- Kumar, M., Singh, T. and Sinha, S. (2012) 'Chronic Hepatitis B Virus Infection and Pregnancy', *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 2(4), pp. 366–381. doi: 10.1016/j.jceh.2012.09.001.
- Kurniati, I. (2020) 'Anemia Defisiensi Zat Besi (Fe)', *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung*, 4(1), pp. 18–33.
- Kurniawan, F. (2017) Diabetes Melitus Gestasional, in *Diabetes Melitus Gestasional*. Available at: <http://www.p2ptm.kemkes.go.id/dokumen-ptm/diabetes-melitus-gestasional-dr-farid-kurniawan>.
- Kurniawan, L. B. (2016) Patofisiologi, Skrining, dan Diagnosis Laboratorium Diabetes Melitus Gestasional, *CDK-246*, pp. 811–813.
- Ledan, S. (2020) 'Infectious diseases in pregnancy', *U.S. Pharmacist*, 45(8), pp. 22–26. doi: 10.1097/01.jpn.0000333922.07458.e0.
- Leung, A.K.C., Hon, K.L. and Leong, K.F. (2019) 'Rubella (German measles) revisited', *Hong Kong Medical Journal*, 25(2), pp. 134–141. doi:10.12809/hkmj187785.
- Lewandowska, M., Sajdak, S. and Lubiński, J. (2019) 'Can serum iron concentrations in early healthy pregnancy be risk marker of pregnancy-induced hypertension?', *Nutrients*, 11(5). doi:10.3390/nu11051086.
- Low, M.S.Y. et al. (2016) 'Daily iron supplementation for improving anaemia, iron status and health in menstruating women', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(4). doi:10.1002/14651858.CD009747.pub2.
- Mahmud, A. and Haninggar, R. D. (2021) 'Prevalence of Reactive HBsAg in Pregnant Women at Binanga Health Center , Mamuju Regency', 3(1), pp. 48–53.
- Manuaba (2012) 'Komplikasi Umum Pada Kehamilan- Ketuban Pecah Dini', *Pengantar Kuliah Obstetri*, p. 456.
- March of Dimes (2021) Toxoplasmosis. Available at: <https://www.marchofdimes.org/complications/toxoplasmosis.aspx>.
- Mawson, A.R. and Croft, A.M. (2019) 'Rubella virus infection, the congenital rubella syndrome, and the link to autism', *International Journal of*

- Environmental Research and Public Health, 16(19). doi:10.3390/ijerph16193543.
- Means, R.T. (2020) Iron deficiency and iron deficiency anemia: Implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters, *Nutrients*. doi:10.3390/nu12020447.
- Megli, C. J. and Coyne, C. B. (2022) ‘Infections at the maternal–fetal interface: an overview of pathogenesis and defence’, *Nature Reviews Microbiology*, 20(2), pp. 67–82. doi: 10.1038/s41579-021-00610-y.
- Meissner, H.C. and Hamer, D.H. (2016) ‘Rubella’, *International Encyclopedia of Public Health*, 385(9984), pp. 410–413. doi:10.1016/B978-0-12-803678-5.00392-1.
- Moffett, A., Chazara, O. and Colucci, F. (2017) ‘Maternal allo-recognition of the fetus’, *Fertility and Sterility*, 107(6), pp. 1269–1272. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.001.
- Mor, G. and Cardenas, I. (2010) ‘The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity’, *American Journal of Reproductive Immunology*, 63(6), pp. 425–433. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x.
- Morelli, S., Mandal, M., Goldsmith, L.T., Kashani, B. N., Ponzio, N. M. (2015) ‘The maternal immune system during pregnancy and its influence on fetal development’, *Research and Reports in Biology*, 2015 (6): 171-189. doi: 10.2147/rrb.s80652.
- Mufdillah et al. (2019) *Mengenal dan Upaya Mengatasi Diabetes Melitus dalam Kehamilan*, Yogyakarta: Nuha Medika.
- Naseri, E. P. et al. (2018) ‘Systemic Lupus Erythematosus and Pregnancy: A Single-Center Observational Study of 69 Pregnancies’, *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia*, 40(10), pp. 587–592. doi: 10.1055/s-0038-1672136.
- Norman-McKay, L. (2019) *Microbiology: Basic and Clinical Principles*. New York: Pearson.
- Okia, C.C. et al. (2019) ‘Prevalence, morphological classification, and factors associated with anemia among pregnant women accessing antenatal clinic at Itojo Hospital, south western Uganda’, *Journal of Blood Medicine*, 10, pp. 351–357. doi:10.2147/JBM.S216613.

- Pan, L. et al. (2020) 'Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus', *World Journal of Pediatrics*, 16(1), pp. 19–30. doi: 10.1007/s12519-019-00229-3.
- Paramita, D. A. and Fathoni, M. (2016) 'Penyakit Jantung Bawaan pada Kehamilan', 43(9), pp. 665–668.
- Pavord, S. et al. (2020) 'UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy', *British Journal of Haematology*, 188(6), pp. 819–830. doi:10.1111/bjh.16221.
- Pencegahan dan Pengendalian Penyakit Tidak Menular (P2PTM), *Diabetes Mellitus Gestasional*, Kemenkes RI.
- PERDOSKI, 2017. *Panduan Praktek Klinis Bagi Dokter Spesialis Kulit Dan Kelamin Indonesia*. Jakarta: PERDOSKI.
- PERKI (2021) *Panduan tata laksana penyakit kardiovaskular pada kehamilan*. Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskuler Indonesia. Jakarta barat
- Peyron, F. et al. (1999) 'Treatments for toxoplasmosis in pregnancy', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010(1). doi: 10.1002/14651858.CD001684.
- Pinninti, S. G. & Kimberlin, D. W., (2014). Preventing Herpes Simplex Virus in The Newborn. *Clin Perinatol*, 41(4), pp. 1-16.
- Pitchumoni, C. S., & Yegneswaran, B. (2009). Acute pancreatitis in pregnancy. *World Journal of Gastroenterology*, 15(45), 5641–5646. <https://doi.org/10.3748/wjg.15.5641>
- Plows, J. F. et al. (2018) The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus, *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), pp. 1–21.
- Prawirohardjo Sarwono. (2009). *Ilmu Kebidanan Sarwono Prawirohardjo*. Jakarta : PT. Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo
- Pregnancy Birth and Baby* (2020) *Toxoplasmosis*. Available at: <https://www.pregnancybirthbaby.org.au/toxoplasmosis>.
- Qiau, H. et al., (2020). Herpes Simplex Virus Type 1 Infection Leads To Neurodevelopmental Disorder-Associated Neuropathological Changes. *Plos Phatogens*, pp. 1-24.

- Rachman, T. (2018) 'RS PKU Muhammadiyah jogya', *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952., pp. 10–27.
- Rahmawati, A. and Bachri, S. (2019) Deskripsi Faktor Resiko Diabetes Mellitus Gestasional Di Poli Kandungan RSD Kalisat Jember, *Jurnal Kesehatan dr Soebandi*, 7(2), pp. 98–105.
- Rampengan, S. H. (2014) *Penyakit Jantung pada Kehamilan*. Badan Penerbit FKUI. Jakarta
- Ratnasari, D. T. (2018) 'Kondiloma Akuminata', *Jurnal Ilmiah Kedokteran Wijaya Kusuma*, 5(2), p. 18. doi: 10.30742/jikw.v5i2.336.
- Remington, J. S., Thulliez, P. and Montoya, J. G. (2004) 'Recent Developments for Diagnosis of Toxoplasmosis', *Journal of Clinical Microbiology*, 42(3), pp. 941–945. doi: 10.1128/JCM.42.3.941-945.2004.
- Roche-kelly, E. and Nelson-piercy, C. (2014) 'Managing cardiovascular disease during pregnancy : best practice to optimize outcomes', 10, pp. 421–433.
- Rukuni, R. et al. (2016) 'Maternal and neonatal outcomes of antenatal anemia in a Scottish population: A retrospective cohort study', *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 95(5), pp. 555–564. doi:10.1111/aogs.12862.
- Saifuddin (2019) 'hubungan kelebihan penambahan berat badan selama kehamilan dengan kejadian hipertensi dan preeklamsia dalam kehamilan', *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), pp. 1689–1699.
- Saifuddin, B., (2016). *Ilmu Kebidanan Sarwono Praworohardjo*. Jakarta: PT. Bina Pustaka Sarwono Praworohardjo.
- Sanghavi, M. and Rutherford, J. D. (2014) 'Cardiovascular physiology of pregnancy', *Circulation*, 130(12), pp. 1003–1008. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009029.
- Siallagan, A. (2021) 'UNIVERSITAS SUMATERA UTARA Poliklinik UNIVERSITAS SUMATERA UTARA', *Jurnal Pembangunan Wilayah & Kota*, 1(3), pp. 82–91.
- Silasi, M. et al. (2015) 'Viral Infections During Pregnancy', *American Journal of Reproductive Immunology*, 73(3), pp. 199–213. doi: 10.1111/aji.12355.

- Singh, S. P., Wal, P. Wal, A., Srivastava, V., Tiwari, R., Sharma, R. D. (2016) 'Understanding Autoimmune Disease: An Update Review', *International journal of Pharmaceutical Technology and Biotechnology*, 3(3): 51-65.
- Siu, S. C., Colman, J. M. and Street, E. (2001) 'Heart disease and pregnancy 710', pp. 710–715.
- Soma-Pillay, P. et al. (2016) 'Physiological changes in pregnancy', *Cardiovascular Journal of Africa*, 27(2), pp. 89–94. doi: 10.5830/CVJA-2016-021.
- Stojan, G. and Baer, A. N. (2012) 'Flares of systemic lupus erythematosus during pregnancy and the puerperium: Prevention, diagnosis and management', *Expert Review of Clinical Immunology*, 8(5), pp. 439–453. doi: 10.1586/eci.12.36.
- Straface, G. et al., (2012). Herpes Simplex Virus Infection in Pregnancy. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, pp. 1-6.
- Taraborelli, M. and Erkan, D. (2015) 'Pregnancy-Related Challenges in Systemic Autoimmune Diseases', *Journal of Infusion Nursing*, 38(5), pp. 360–368. doi: 10.1097/NAN.0000000000000124.
- Task, A. et al. (2018) 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy The Task Force for the Management of Cardiovascular. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340.
- Theofilopoulos, A.N., Dwight H. Kono, and R. B. D. (2017) '乳鼠心肌提取 HHS Public Access', *Nature immunol*, 18(7), pp. 716–724. doi: 10.1038/ni.3731.The.
- Thulliez, P. (1993) 'Toxoplasmosis and pregnancy', *Médecine et maladies infectieuses*, 23(FEV), pp. 170–175. doi: 10.1016/S0399-077X(05)80618-3.
- Tim PERKENI. (2021) *Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia*, Jakarta: PB Perkeni.
- Triana, A., Ayu, A. D., Zulfikar, D. & Yustin, E., (2021). *Tatalaksana Herpes Genitalis Pada Kehamilan*. CDK-291, pp. 732-737.
- Uterus, K. K. (2021) 'B ab 11 Kelainan Kongenital Uterus', *Kelainan Kongenital Uterus*.

- Van kessel, K. A. and Eschenbach, D. A. (2021) *Toxoplasmosis in Pregnancy*, The Global Library of Women's Medicine. Available at: [https://www.glowm.com/section-view/heading/Toxoplasmosis in Pregnancy/item/187#.YeQMfCyyRYs](https://www.glowm.com/section-view/heading/Toxoplasmosis%20in%20Pregnancy/item/187#.YeQMfCyyRYs).
- Virine, B. et al. (2015) 'Hepatitis B virus (HBV) variants in untreated and tenofovir treated chronic hepatitis B (CHB) patients during pregnancy and post-partum follow-up', *PLoS ONE*, 10(10), pp. 1–9. doi: 10.1371/journal.pone.0140070.
- Wan, Z. et al. (2017) 'Maternal Hepatitis B Virus Infection and Pregnancy Outcomes', *Journal of Clinical Gastroenterology*, 52(1), pp. 73–78. doi: 10.1097/MCG.0000000000000842.
- Wang, P. H., Teng, S. W. and Lee, F. K. (2015) 'Disease activity of pregnant women with systemic lupus erythematosus', *Journal of the Chinese Medical Association*, 78(4), pp. 193–194. doi: 10.1016/j.jcma.2014.12.007.
- WHO (2020) Rubella 4, WHO. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/rubella>.
- WHO, (2016). *Treatment of Genital Herpes Simplex Virus*. Switzerland: WHO.
- Workowski, K. A. et al., (2021). *Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines*., US: US Department of Health and Human Services/Centers for Disease.
- World Health Organization et al. (2012) 'Guideline : Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women', World Health Organization, p. 32. Available at: www.who.int/5Cn.
- Xu, C. et al. (2018) 'Comparison of hepatitis B viral loads and viral antigen levels in child-bearing age women with and without pregnancy', *BMC Pregnancy and Childbirth*, 18(1), pp. 1–8. doi: 10.1186/s12884-018-1932-9.
- Yamamoto, Y. and Aoki, S. (2016) 'Systemic lupus erythematosus: Strategies to improve pregnancy outcomes', *International Journal of Women's Health*, 8, pp. 265–272. doi: 10.2147/IJWH.S90157.

- Yu, W., Hu, X. and Cao, B. (2022) 'Viral Infections During Pregnancy: The Big Challenge Threatening Maternal and Fetal Health', *Maternal-Fetal Medicine*, 4(1), pp. 72–86. doi: 10.1097/fm9.000000000000133.
- Zamani, B. et al. (2020) 'The study of factors associated with pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus', *BMC Research Notes*, 13(1), pp. 1–6. doi: 10.1186/s13104-020-05039-9.
- Zamora-Medina, M. del C. et al. (2021) 'Systemic lupus erythematosus and pregnancy: Strategies before, during and after pregnancy to improve outcomes', *Revista Colombiana de Reumatologia*, 28(S 1), pp. 53–65. doi: 10.1016/j.rcreu.2021.03.004.
- Zeng, X., Zheng, L., Rui, h., Kang, R., Chen, J., Chen, H, Liu, J. (2021) 'Risk factors for the flare of systemic lupus erythematosus and its influence on prognosis: a single-center retrospective analysis', *Advances in Rheumatology*, 61(1). doi: 10.1186/s42358-021-00202-7.
- Zeng, Z., Liu, F. and Li, S. (2017) 'Metabolic Adaptations in Pregnancy: A Review', *Annals of Nutrition and Metabolism*, 70(1), pp. 59–65. doi: 10.1159/000459633.
- Zhang, Y. et al. (2020) 'Maternal HBsAg carriers and pregnancy outcomes: a retrospective cohort analysis of 85,190 pregnancies', *BMC Pregnancy and Childbirth*, 20(1), pp. 1–16. doi: 10.1186/s12884-020-03257-4.
- Zhu, A. J., Shi, J. Sen, & Sun, X. J. (2003). Organ failure associated with severe acute pancreatitis. *World Journal of Gastroenterology*, 9(11), 2570–2573. <https://doi.org/10.3748/wjg.v9.i11.2570>
- Zitelli, B.J. and Davis' (2018) *Infectious Diseases*. 7th edn. Elsevier. Available at: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/rubella>.

Biodata Penulis



Ninik Azizah, SST., M.Kes. Menyelesaikan Pendidikan Diploma III Kebidanan di UNUSA Surabaya (2001), Diploma IV Bidan Pendidik di UNPAD Bandung (2004) dan S2 Pendidikan Kesehatan di UNS Solo (2012). Saat ini mengabdikan diri di Prodi D III Kebidanan Fakultas Ilmu Kesehatan UNIPDU Jombang.



Vivin Eka Rahmawati lahir di Sidoarjo, 23 April 1990, tamat dari Universitas Sebelas Maret Surakarta. Wanita yang kerap disapa Vivin ini adalah anak pertama dari tiga bersaudara. Sekarang mengabdikan diri sebagai pengajar di Universitas Pesantren Tinggi Darul Ulum Jombang.



Nurul Hidayah lahir di Medan, tanggal 16 Oktober 1989. Ia tercatat sebagai lulusan Sarjana dari Fakultas Farmasi, Universitas Sumatera Utara (USU) tahun 2012 dan lulusan Magister dari Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung (ITB) tahun 2015. Wanita yang kerap disapa Nurul ini adalah anak kelima dari pasangan Abdul Husain (ayah) dan Nurhayati Tarigan (ibu). Ia tercatat mengawali karir sebagai Dosen di Fakultas Farmasi Universitas Tjut Nyak Dhien Medan pada tahun 2015, dan pada tahun

2018 sampai sekarang telah bergabung sebagai dosen tetap Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Medan.



Juliani Purba lahir di Simpang Sigodang, pada 8 Juli 1959. Ia tercatat sebagai lulusan D.IV Program Ahli Perawat Pendidik di USU pada tahun 1999. Ia juga lulusan Magister Manajemen peminatan Administrasi Manajemen di UMSU di tahun 2004. Pada tahun 2015, Ia menyelesaikan pendidikan kembali yaitu Magister Kesehatan Masyarakat peminatan Kesehatan Reproduksi dari FKM Medistra di Deli Tua Husada. Ia menjadi Tenaga Pendidikan SPK Depkes P.Siantar (tahun 1983), Guru Muda di SPK Depkes P.Siantar (tahun 1986), dan menjadi Guru Madya SPK Depkes P,Siantar (tahun 1994). Sejak tahun 2001 hingga saat ini, Ia menjadi Dosen Fungsional di D3 Prodi Kebidanan Pematangsiantar Poltekkes Kemenkes Medan.

Wanita yang kerap disapa dengan Ibu Juli ini adalah anak dari pasangan R.K.Purba (ayah) dan K.Saragih (ibu) dan istri dari J.Garingging serta ibu dari 5 putri.



Abbas Mahmud, lahir di Ujung Pandang, pada 11 Januari 1974. Ia tercatat sebagai lulusan Sarjana Farmasi dan Profesi Apoteker di Universitas Hasanuddin (UNHAS), Magister (S-2) di bidang Biomedik – Mikrobiologi juga dari Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin. Pria yang kerap disapa Abbas ini adalah anak dari pasangan H. Mahmud (ayah) dan Hj. Hasnah (ibu). Abbas Mahmud bekerja sebagai Dosen di Jurusan Kebidanan Poltekkes Kemenkes Mamuju sejak 2012.



Niken Bayu Argaheni, S.ST, M.Keb., dosen di Universitas Sebelas Maret Surakarta. Founder dari Perempuan Berdaya. Penerima Hibah Penelitian dan Pengabdian Riset Group “Pengaruh Mat Pilates Exercise Terhadap Skala Nyeri, Kecemasan, Frekuensi Nadi Pada Remaja Putri Dengan Dismenorea Primer di Surakarta (2020)”, “Pembelajaran Daring Research Group Ibu Hamil Guna Pencegahan Covid-19 (2020)”, Bimbingan Konseling Spiritual Bagi Pengasuh Dan Anak Asuh Panti Asuhan Anak Penderita HIV/AIDS Di Yayasan Lentera Surakarta (2021)”. Dapat dihubungi di kontak: +6285740888008, email: kinantiniken@gmail.com



Sukaisi, lahir di Medan, pada 6 Maret 1976. Pernah menyelesaikan pendidikan di Bidan Pendidik Diploma IV FK UGM tahun 2005 dan 2015 pendidikan di Ilmu Biomedik FK USU Medan. Saat ini bekerja di Prodi DIII Kebidanan Medan Jurusan Kebidanan Poltekkes Kemenkes Medan



Sri Hernawati Sirait, lahir di Sei Rampah Deli Serdang, Sumatera Utara, pada tanggal 01 Januari 1977. Penulis mengawali pendidikan kesehatan di Akademi Keperawatan Depkes RI Medan (1996-1999). Selanjutnya melanjutkan pendidikan S1 Keperawatan Universitas Gadjah Mada Yogyakarta (2005-2008), kemudian menempuh pendidikan Magister Kesehatan Masyarakat peminatan Kesehatan Reproduksi di Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sumatera Utara Medan (2010-2012). Penulis bekerja sebagai staf dosen di Prodi Kebidanan Pematangsiantar Poltekkes Kemenkes Medan sejak tahun 2001 sampai sekarang



Lenny Nainggolan lahir di Pulo, Sumatera Utara pada 14 Mei 1980. Penulis mengawali pendidikan kesehatan di SPK Depkes RI Medan. Kemudian melanjutkan Pendidikan D.III Kebidanan Depkes RI Medan, D.IV Bidan Pendidik di Universitas Gadjah Mada Yogyakarta serta menempuh pendidikan Magister Kebidanan di Universitas Andalas Padang. Penulis bekerja sebagai dosen di Prodi Kebidanan Pematangsiantar Poltekkes Kemenkes Medan sejak tahun 2005 sampai saat ini.



Putu Oky Ari Tania lahir pada 1 Juli 1986 di Surabaya. Penulis lulus sarjana dan magister dari Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Airlangga pada tahun 2008 dan 2011. Sekarang bekerja sebagai tenaga pengajar pada Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya, bagian Biomedik Penelitian Biomolekuler. Beberapa publikasi ilmiah telah diterbitkan di berbagai jurnal nasional terakreditasi di bidang Biomedik, Imunologi dan Herbal tanaman. Sejak tahun 2013, penulis aktif melakukan penelitian dengan pendanaan internal institusi maupun eksternal dari Kemeristek Dikti dan Risbin Kemenkes. Pada tahun 2021, pernah menerbitkan buku dengan yayasan Kita Menulis pada buku Metodologi Penelitian Kesehatan dan Buku Genetika dan Biologi. Beberapa tulisannya mengarah ke bidang imunologi yang memang menjadi mata kuliah yang diampu oleh penulis.

PENYAKIT DAN KELAINAN DARI KEHAMILAN

Buku Penyakit Dan Kelainan Dari Kehamilan bertujuan untuk memberikan pengetahuan kepada pembaca agar dapat memahami Konsep Dasar dan penatalaksanaan dari Penyakit - Penyakit dan Kelainan serta komplikasi yang dapat terjadi dalam masa kehamilan.

Cakupan materi dan metode pemaparan ini diharapkan dapat membantu pembaca agar lebih mudah memahami materi tentang:

Bab 1 Penyakit dan Kelainan Alat Kandungan

Bab 2 Penyakit Cardiovaskuler

Bab 3 Penyakit Pankreas

Bab 4 Diabetes Dalam Kehamilan

Bab 5 Penyakit Menular

Bab 6 Penyakit Toxoplasmosis

Bab 7 Penyakit Rubella

Bab 8 Penyakit Herpes

Bab 9 Anemia Defisiensi Ferum Dalam Kehamilan

Bab 10 Sistemik Lupus Eritematosus



YAYASAN KITA MENULIS
press@kitamenulis.id
www.kitamenulis.id

