

Hubungan Diabetes Melitus dengan Kejadian Preeklampsia di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung Periode 1 Januari - 30 Juni 2018

Dila Aulia¹, Rodiani², Risti Graharti³

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Obstetrik dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

³Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Preeklampsia merupakan salah satu penyebab kesakitan dan kematian ibudi dunia. Preeklampsia didefinisikan sebagai hipertensi kehamilan dengan proteinuria setelah 20 minggu masa kehamilan. Proteinuria didefinisikan sebagai ekskresi 300 mg atau lebih protein dalam pengumpulan urin 24 jam atau rasio protein / kreatinin acak minimal 0,3 mg / dL. Salah satu faktor resiko terjadinya preeklampsia adalah diabetes melitus. Tujuan utama penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara diabetes melitus dengan kejadian preeklampsia. Terdapat lima teori yang mendasari terjadinya preeklampsia, salah satunya adalah iskemia plasenta, radikal bebas, dan disfungsi endotel. Iskemia plasenta dapat menyebabkan stress oksidatif yang merupakan salah satu patogenesis preeklampsia. Sindrom resistensi insulin (obesitas dan resistensi insulin) memiliki peran penting dalam patogenesis preeklampsia karena lemak yang mengalami oksidasi secara langsung maupun terinduksi akan memicu terjadinya stres oksidatif. Penelitian merupakan analitik observasional dengan rancangan *case control*. Hasil penelitian berdasarkan uji *Chi Square* menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna dengan $p = 0,018$ dan $OR = 5,800$. Ini menunjukkan bahwa terjadi peningkatan resiko untuk terjadinya preeklampsia pada ibu yang mengalami diabetes melitus. Disimpulkan bahwa terdapat hubungan diabetes melitus dengan kejadian preeklampsia pada ibu bersalin di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode 1 Januari – 30 Juni 2018.

Katakunci: Diabetes melitus, Faktor resiko, Preeklampsia.

Relationship between Diabetes Mellitus with The Incidence of Preeclampsia in RSUD DR. H. Abdul Moeloek Lampung on The Period 1 January - 30 June 2018

Abstract

Preeclampsia is one of maternal morbidity and mortality causes in the world. Definition of preeclampsia is the hypertension of pregnancy with proteinuria after 20 weeks of pregnancy. Proteinuria is the excretion of 300 mg or more protein in 24 hours urine or protein ratio / random creatinine minimal 0,3 mg. One of risk factor for preeclampsia is diabetes mellitus. The main objective of this study was to determine the relationship between diabetes mellitus and the incidence of preeclampsia. There are five theories underlying the occurrence of preeclampsia, one of which is placental ischemia, free radicals, and endothelial dysfunction. Placental ischemia can cause oxidative stress which is one of the pathogenesis of preeclampsia. Insulin resistance syndromes (obesity and insulin resistance) have an important role in the pathogenesis of preeclampsia because fat directly or induced oxidation will trigger oxidative stress. The research is observational analytic with case control design. The results of the study based on the Chi Square test showed meaningful relationship significant with $p = 0,018$ and $OR = 5,800$. This shows that there is an increased risk for the occurrence of preeclampsia in mothers who have diabetes mellitus. It was concluded that there is a relationship between diabetes mellitus and the incidence of preeclampsia in RSUD DR. H. Abdul Moeloek Lampung on period 1 January – 30 June 2018.

Key words: Diabetes mellitus, Risk factors, Preeclampsia.

Korespondensi: Dila Aulia, alamat Bandar Agung kec. Manggul Kab. Lahat Sumatera Selatan, HP: 082176688277, e-mail: auliadila97@gmail.com.

Pendahuluan

Angka Kematian Ibu (AKI) di Indonesia masih cukup tinggi dibandingkan dengan negara-negara lain. Angka kematian ibu maternal berguna untuk menggambarkan tingkat kesadaran perilaku hidup sehat, status gizi dan kesehatan ibu kondisi kesehatan lingkungan, tingkat pelayanan kesehatan terutama untuk ibu hamil, waktu melahirkan dan masa nifas.¹ Menurut *World Health*

Organization (WHO) tahun 2016 terdapat angka kematian ibu di dunia yang sangat tinggi, sekitar 830 wanita meninggal karena komplikasi kehamilan atau persalinan di seluruh dunia setiap harinya. Diperkirakan pada tahun 2015, sekitar 303.000 wanita meninggal selama dan setelah kehamilan dan persalinan.²

Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2012 dalam Laporan Tahunan Direktorat Kesehatan Keluarga Tahun 2016 menyatakan angka kematian ibu sudah mengalami penurunan pada periode tahun 1994-2012 yaitu pada tahun 1994 sebesar 390 per 100.000 kelahiran hidup, tahun 1997 sebesar 334 per 100.000 kelahiran hidup, tahun 2002 sebesar 307 per 100.000 kelahiran hidup, tahun 2007 sebesar 228 per 100.000 kelahiran hidup namun pada tahun 2012, angka kematian ibu meningkat kembali menjadi sebesar 359 per 100.000 kelahiran hidup.³

Menurut profil kesehatan Provinsi Lampung tahun 2015, kematian ibu terbesar terjadi pada usia antara 20 sampai 34 tahun dengan jumlah kematian 102, diikuti kematian pada usia ≥ 35 tahun dengan jumlah kematian 41, dan usia < 20 tahun dengan jumlah kematian sebanyak 6 kasus. Kasus kematian ibu terbanyak di Provinsi Lampung terdapat di Lampung Utara. Sedangkan Bandar Lampung menduduki urutan kedua kasus kematian ibu terbanyak. Penyebab kematian ibu di Lampung antara lain perdarahan, hipertensi, infeksi, gangguan sistem peredaran darah, gangguan metabolik dan lain-lain.¹

Menurut WHO tahun 2011, gangguan hipertensi kehamilan mempengaruhi sekitar 10% ibu hamil di seluruh dunia. Di Afrika dan Asia hampir sepersepuluh dari semua kematian ibu dikaitkan dengan gangguan hipertensi pada kehamilan, sementara seperempat kematian maternal di Amerika Latin dikaitkan dengan komplikasi tersebut.⁴

Preeklampsia didefinisikan sebagai hipertensi kehamilan dengan proteinuria setelah 20 minggu masa kehamilan. Proteinuria didefinisikan sebagai ekskresi 300 mg atau lebih protein dalam pengumpulan urin 24 jam atau rasio protein / kreatinin acak minimal 0,3 mg / dL. Urine dipstick tidak bisa mendiagnosis preeklampsia secara pasti kecuali metode lain tidak tersedia, dalam hal ini pengukuran minimal 1+ harus diperoleh.⁵

Sepuluh juta wanita di seluruh dunia mengalami preeklampsia setiap tahun. Dari kasus tersebut, 7.600 wanita hamil meninggal setiap tahun akibat preeklampsia dan gangguan hipertensi terkait.⁶ Berdasarkan survei pendahuluan yang dilakukan peneliti di RSUD H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada tanggal 14 Juni 2018 menunjukkan bahwa

pada tahun 2017 terdapat 311 ibu yang mengalami preeklampsia, sedangkan pada tahun 2018 pada bulan Januari sampai Juni terdapat 103 ibu dengan preeklampsia. Meskipun data preeklampsia pada bulan Januari sampai Juni menunjukkan angka yang lebih sedikit daripada tahun 2017 tetapi angka kejadian preeklampsia masih cukup tinggi di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

Terdapat lima faktor resiko tinggi yang terkait dengan preeklampsia. Urutan faktor resiko berikut sesuai dengan nilai *Odds Ratio* (OR): riwayat hipertensi (OR = 7,487), usia lanjut (OR = 6,321), lipid darah tinggi (OR = 5,578), indeks massa tubuh (OR = 5,412), dan riwayat diabetes melitus (OR = 4,568).⁷

Diabetes melitus merupakan salah satu faktor resiko terjadinya preeklampsia. Preeklampsia mempengaruhi 2-7% kehamilan pada wanita non-diabetes tetapi wanita dengan riwayat diabetes tipe 1, diabetes tipe 2 dan diabetes gestasional dapat meningkatkan resiko preeklampsia di negara maju. Faktor resiko yang diketahui untuk preeklampsia pada wanita dengan diabetes tipe 1 dan tipe 2 termasuk nuliparitas, usia lanjut ibu dan kontrol gula darah yang buruk.⁸ Berdasarkan hasil survei pendahuluan yang dilakukan oleh peneliti di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung didapatkan bahwa pada tahun 2017 terdapat 129 ibu yang mengalami preeklampsia dengan penyakit diabetes melitus, sedangkan tahun 2018 pada bulan Januari sampai dengan Juni terdapat 45 penderita preeklampsia dengan penyakit diabetes melitus.

Patofisiologi preeklampsia dengan resistensi insulin hampir mirip, diantaranya disfungsi endotel, aterosklerosis dan inflamasi. Oleh karena itu, *pregestional insulin resistant* atau ibu yang telah mengalami resistensi insulin sebelum kehamilan atau mempunyai derajat resistensi insulin yang lebih tinggi selama kehamilan memerankan peran koadjuvant dalam pengembangan preeklampsia.⁹

Rumah Sakit Umum Daerah Abdul Moeloek merupakan salah satu rumah sakit rujukan di Provinsi Lampung dimana sebagai rujukan untuk penyakit-penyakit yang tidak bisa ditangani oleh puskesmas. Penyakit yang sulit untuk ditangani salah satunya termasuk kasus preeklampsia dan angka kejadian preeklampsia di RSAM juga masih cukup tinggi.

Metode

Penelitian ini dilakukan di ruang delima dan bagian rekam medis Rumah Sakit Umum Daerah DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada 26 November sampai 12 Desember 2018. Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan desain analitik observasional karena tidak terdapat perlakuan terhadap objek yang diteliti. Rancangan penelitian yang digunakan adalah observasional *case control* yaitu survei analitik yang menyangkut hubungan faktor resiko yang dipelajari dengan menggunakan pendekatan retrospektif dengan tujuan untuk mengetahui hubungan diabetes melitus dengan kejadian preeklampsia selama periode waktu yang ditentukan.¹⁰

Populasi kasus pada penelitian ini adalah ibu bersalin yang mengalami preeklampsia di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung bulan Januari – Juni 2018 yaitu sebanyak 103 dan populasi kontrol pada penelitian ini adalah ibu bersalin yang tidak mengalami preeklampsia di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung bulan Januari – Juni 2018 yaitu 161. Sampel yang dibutuhkan adalah 32 kasus dan 32 kontrol sehingga jumlah sampel keseluruhan adalah 64 sampel.

Metode pengumpulan data yang dilakukan yaitu dengan mengumpulkan datasekunder yang diperoleh dari status kebidanan rekam medik RSAM Lampung periode 1 Januari sampai 30 Juni 2018. Analisis data menggunakan uji digunakan uji *Chi Square*. Uji statistik dilakukan pada derajat kepercayaan 95% dengan $\alpha=0,05$. Hasil uji dinyatakan bermakna apabila $p<0,05$. Penelitian ini telah lolos kaji etik oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran

Universitas Lampung dengan nomor 3919/UN26.18/PP.05.02.00/2018.

Hasil

Pada kelompok kasus terlihat ibu yang memiliki riwayat hipertensi cenderung mengalami preeklampsia dengan jumlah 19 responden (59,4%). Usia mayoritas responden yang mengalami preeklampsia yaitu pada usia 20-35 tahun dengan jumlah 16 responden (50,0%). Pada ibu preeklampsia yang tidak mengalami diabetes melitus terdapat 20 responden (62,5%). Mayoritas responden juga merupakan multigravida yaitu berjumlah 29 responden (90,6%), multipara dengan jumlah 12 responden (37,5%), dan tidak memiliki riwayat abortus dengan jumlah 25 responden (78,1%). Sedangkan, pada bagian jarak kehamilan terlihat bahwa ibu yang mempunyai jarak kehamilan lebih dari lima tahun cenderung mengalami preeklampsia dengan jumlah 15 responden (46,9%).

Pada kelompok kontrol dapat disimpulkan bahwa ibu bersalin cenderung tidak memiliki riwayat hipertensi dengan jumlah 29 responden (90,6%). Usia mayoritas ibu sekitar 20-35 tahun dengan jumlah 20 responden (62,5%). Pada ibu bersalin yang tidak mengalami diabetes melitus terdapat 29 responden (90,6%). Mayoritas responden juga multigravida dengan jumlah 22 responden (68,8%), nulipara dan primipara mempunyai jumlah yang sama yaitu 11 responden (34,4%), dan tidak memiliki riwayat abortus dengan jumlah 29 responden (90,6%). Sedangkan pada bagian jarak kehamilan, ibu bersalin yang mempunyai jarak kehamilan 1-5 tahun lebih banyak yaitu sebanyak 16 responden (50,0%).

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian Yang Berhubungan dengan Kasus

Karakteristik		Kasus		Kontrol	
		F	%	f	%
Riwayat hipertensi	Ya	13	40,6	3	9,4
	Tidak	19	59,4	29	90,6
Usia ibu	<20 tahun	1	3,2	6	18,75
	20-35 tahun	16	50	20	62,5
	>35 tahun	15	46,8	6	18,75
Diabetes melitus	Ya	12	37,5	3	9,4
	Tidak	20	62,5	29	90,6
Gravida	Primigravida	3	9,4	10	31,3
	Multigravida	29	90,6	22	68,7
Paritas	Nulipara	3	9,4	10	31,2
	Primipara	11	34,4	11	34,4
	Multipara	15	46,8	11	34,4
	Grandemultipara	3	9,4	0	0
Riwayat abortus	Ya	7	21,88	3	9,4
	Tidak	25	78,12	29	90,6
Jarak kehamilan ibu	<1 tahun	4	12,5	10	31,2
	1-5 tahun	13	40,6	17	53,12
	>5 tahun	15	46,8	5	15,6

Karakteristik pasien berdasarkan diagnosis diabetes melitus, pada kelompok kasus (preeklampsia) terdapat sebanyak 12 (37,5%) ibu bersalin yang mengalami diabetes melitus dan sebanyak 14 (62,5%) ibu bersalin yang tidak mengalami diabetes melitus.

Sedangkan pada kelompok kontrol (tanpa preeklampsia) terdapat sebanyak 3 (9,4%) ibu bersalin yang mengalami diabetes melitus dan sebanyak 27 (90,6%) ibu bersalin yang tidak mengalami diabetes melitus.

Tabel 2. Karakteristik Pasien Berdasarkan Diagnosis Diabetes Melitus

Diabetes Melitus	Kasus	%	Kontrol	%
Tidak	20	62,5	29	90,6
Ya	12	37,5	3	9,4
Total	32	100	31	100

Hasil uji statistik dengan *chi-square* diperoleh nilai $p=0,018$ ($p \text{ value} < \alpha \{0,05\}$). Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang signifikan antara diabetes melitus dengan kejadian preeklampsia pada ibu bersalin di RSUD H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Pada hasil analisis data juga didapatkan nilai *Odds Ratio* (OR) sebesar 5,800. Hal ini berarti bahwa ibu hamil dengan

diabetes melitus beresiko 5 kali lebih besar mengalami preeklampsia dibandingkan dengan ibu hamil yang tidak preeklampsia.

Sedangkan nilai OR diperoleh nilai 5,800 (CI 95% 1,4-23,2), maka dapat disimpulkan ibu hamil dengan diabetes melitus beresiko 5 kali lebih besar mengalami preeklampsia dibandingkan dengan ibu hamil yang tidak preeklampsia.

Tabel 3. Bivariat Hubungan Diabetes Melitus dengan Preeklampsia

Hubungan Diabetes Melitus dengan Preeklampsia								
		Diagnosis Pasien				Total	P	OR (CI 95%)
		Preeklampsia		Tidak Preeklampsia				
		n	%	n	%			
Diabetes Melitus	Tidak	20	62,5	29	90,6	49	0,018	5,800 (1,4-23,2)
	Ya	12	37,5	3	9,4	15		
		32	100	31	100	64		

Pembahasan

Preeklampsia didefinisikan sebagai hipertensi kehamilan dengan proteinuria setelah 20 minggu masa kehamilan. Proteinuria didefinisikan sebagai ekskresi 300 mg atau lebih protein dalam pengumpulan urin 24 jam atau rasio protein / kreatinin acak minimal 0,3 mg / dL. Urine dipstick tidak bisa mendiagnosis preeklampsia secara pasti kecuali metode lain tidak tersedia, dalam hal ini pengukuran minimal 1+ harus diperoleh.⁵

Preeklampsia terjadi melalui beberapa mekanisme yang mendasari. Terdapat lima teori yang mendasari terjadinya preeklampsia yaitu teori kelainan vaskularisasi plasenta, teori iskemia plasenta, radikal bebas dan disfungsi endotel, teori intoleransi imunologik antara ibu dan janin, teori defisiensi gizi dan teori inflamasi. Pada teori iskemia plasenta, radikal bebas dan disfungsi endotel terjadi kegagalan *remodelling arteri spiralis* yang akan menyebabkan iskemia plasenta. Plasenta yang mengalami iskemia akan menghasilkan oksidan (radikal bebas) yang sangat toksik yaitu hidrosil yang akan merusak pembuluh darah, sehingga terjadilah disfungsi endotel. Produksi radikal bebas akan meningkat jika terjadinya iskemia plasenta yang akan menyebabkan stres oksidatif.¹¹

Terdapat lima faktor resiko tinggi yang terkait dengan preeklampsia yaitu usia lanjut, lipid darah tinggi, indeks massa tubuh, dan riwayat diabetes melitus.⁷ Faktor usia berpengaruh terhadap terjadinya preeklampsia. Pada wanita hamil usia kurang dari 20 tahun insiden > 3 kali lipat. Wanita yang lebih tua, yang dengan bertambahnya usia akan menunjukkan peningkatan kejadian hipertensi kronis, menghadapi resiko yang lebih besar untuk menderita hipertensi karena kehamilan atau *superimposed preeclampsia*.¹² Lipid yang terdapat pada darah dengan jumlah yang cukup tinggi akan menyebabkan stress oksidatif yang merupakan salah satu patogenesis dari preeklampsia. Salah satu produk proksidasi lipid adalah Hidroksi Alkenal Alpha-Beta tidak jenuh (HNE). HNE yang terdapat pada orang yang obesitas dan preeklampsia bisa menyebabkan peningkatan stress oksidatif dan dapat pula menimbulkan penyakit diabetes melitus.¹³ Pasien preeklampsia lebih banyak yang mengalami obesitas dari sebelum hamil jika dibandingkan

dengan yang tidak preeklampsia. Pada penelitian sebelumnya didapatkan bahwa resiko preeklampsia meningkat 3 kali lipat pada ibu hamil dengan obesitas.¹⁴ Wanita yang mengalami resistensi insulin pada saat sebelum kehamilan menjadi salah satu faktor resiko terjadinya preeklampsia. Resistensi insulin pada usia kehamilan 22-26 minggu adalah prediktor preeklampsia yang signifikan.⁸

Penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan Hosler tahun 2011. Menurut penelitian Hosler, ibu hamil yang berumur ≥ 35 tahun beresiko 4,05 kali untuk menderita diabetes melitus pada kehamilannya dibandingkan dengan umur ibu hamil <35 tahun.¹⁵ Sementara pada penelitian ini didapatkan responden yang berumur <35 tahun sebanyak 43 (67,1%) lebih besar jika dibandingkan dengan responden yang berumur >35 tahun sebanyak 21 (32,8%) responden. Namun, penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Rumah sakit Achmad Mochtar bukit tinggi tahun 2012-2013 yang menyatakan bahwa dari 126 kasus preeklampsia berat, 96 kasus (59,26%) diantaranya merupakan kelompok usia 20-35 tahun.¹⁶

Paritas juga merupakan faktor resiko yang berhubungan dengan perkembangan terjadinya preeklampsia.¹⁷ Berdasarkan teori imunologis, pada kehamilan pertama terjadi pembentukan *blocking antibodies* terhadap antigen tidak sempurna. Hal ini dapat menghambat invasi arteri spiralis ibu oleh trofoblas sampai batas tertentu sehingga mengganggu fungsi plasenta. Akibatnya sekresi vasodilator prostasiklin oleh sel-sel endotel plasenta berkurang dan sekresi tromboksan bertambah sehingga terjadi vasokonstriksi generalisata dan sekresi aldosteron menurun. Hal ini meningkatkan terjadinya preeklampsia.¹⁸ Teori tersebut tidak sesuai dengan penelitian ini. Hasil penelitian yang dilakukan, paritas ibu yang mengalami preeklampsia didominasi oleh multigravida.

Pada penelitian ini, hasil yang didapatkan sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Nerenberg yang menggunakan studi kohort dan data yang dipakai adalah data dari register Program Kesehatan Perinatal Alberta yang menunjukkan bahwa

wanita dengan diabetes gestasional memiliki resiko 90% lebih tinggi dibandingkan mereka yang tidak mengalami diabetes gestasional (OR = 1,9, CI95% 1,7-21).¹⁹ Penelitian lain yang relevan adalah penelitian yang menggunakan studi kasus kontrol dilakukan Shamsi yang bertempat di enam rumah sakit terpilih di Karachi dan dua rumah sakit bersalin di Rawalpindi menyatakan bahwa wanita dengan riwayat diabetes pra-gestasional memiliki kemungkinan lebih besar mengalami preeklampsia dibandingkan dengan wanita tanpa diabetes pra-gestasional (OR = 7,36, CI95% 1,37-33,66).²⁰

Diabetes yang terjadi sebelum kehamilan beresiko untuk memicu terjadinya preeklampsia pada kehamilan dibandingkan dengan yang tidak memiliki riwayat diabetes melitus.²⁰ Wanita yang mengalami resistensi insulin sebelum kehamilan dapat terjadi mekanisme kerusakan vaskular yang ditandai oleh tingkat inflamasi kronis, fasilitasi aterogenik, dan proses protrombotik yang akan mempengaruhi vaskularisasi normal dan plasentasi normal.⁹

Menurut penerlitan Gustri tahun 2016 menyatakan bahwa riwayat diabetes melitus tidak berpengaruh terhadap kejadian preeklampsia (OR = 1,00, CI95% 0,06-16,25) karena wanita hamil yang menderita diabetes melitus cenderung lebih memperhatikan kondisi kesehatannya dengan cara mengontrol pola hidup sehat sehingga tubuh ibu dan janinnya tetap sehat.²¹ Penyakit diabetes melitus baik bawaan maupun diabetes yang didapat selama kehamilan bisa menyebabkan komplikasi yang terjadi pada kehamilan yaitu hidramnion (cairan ketuban terlalu banyak), distosia (persalinan macet), dan preeklampsia.²²

Simpulan

Diabetes melitus berhubungan dengan kejadian preeklampsia pada ibu bersalin di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Ibu yang mempunyai riwayat diabetes melitus sebelum kehamilan penting untuk melakukan pengecekan gula darah secara rutin dan mengontrol pola hidup sehat agar kesehatan ibu dan janin dapat tetap terjaga dan tidak menimbulkan komplikasi pada kehamilan.

Daftar Pustaka

1. Dinas Kesehatan. Profil Kesehatan Provinsi Lampung Tahun 2015. Bandar Lampung: Dinas Kesehatan; 2015.
2. WHO. Maternal Mortality. Geneva: WHO; 2016.
3. Barat B, Payung K, Syafrani P, Diliarosta S, Heriyadi P. Laporan Tahunan Direktorat Kesehatan Keluarga Tahun 2016. Jakarta: Direktorat Kesehatan Keluarga; 2016.
4. WHO. Recommendations for Prevention and Treatment of Preeclampsia and Eclampsia. Geneva: WHO; 2011.
5. Borhart. Emergency Department Management of Obstetric Complications. Washington DC: Springer International Publishing; 2017.
6. Vata PK, Chauhan NM, Nallathambi A, Hussein F. Assessment of Prevalence of Preeclampsia from Dilla Region of Ethiopia. BMC Research; 2015 Quan LM, Qui-Lian X, Gen-Qin Z, Lin-Lin W, Heng X. An Analysis of The Risk Factors of Preeclampsia and Prediction Based On Combined Biochemical Indexes. The Kaohsiung Journal of Medical Sciences. 2018;34:109-12.
7. Weissgerber TL, Mudd LM. Preeclampsia and Diabetes Reports. NIH-PA Author Manuscript; 2016.
8. Valdes E, Alvaro SM, Barbara M, Mauro PC. Assessment of Pregestational Insulin Resistance as a Risk Factor of Preeclampsia. Gynecologic and Obsetric Investigation. 2012;77:111-116.
9. Notoatmodjo S. Metodologi Penelitian Kesehatan. Jakarta: Rineka Cipta; 2012.
10. Prawirohardjo S. Ilmu Kebidanan. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2016.
11. Imron R, Nora ITN. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Preeklampsia dan Eklampsia Pada Ibu Bersalin. 2014;10(1).
12. Yasa GP. Peranan Peroksidasi Lipid Pada Patogenesis Preeklampsia [Skripsi]. Denpasar: FK UNUD; 2013.
13. Andriani C, Nur IL, Bobby IU. Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan Kejadian Preeklampsia di RSUD DR. M. Djamil Padang. Jurnal Kesehatan Andalas; 2013.
14. Hosler AS, Seema GN, Anne MR. Stressful Events, Smoking Exposure and Other Maternal Risk Factors Associated with

- Gestasional Diabetes Mellitus. *Journal of Pediatric and Perinatal*. 2011;25(6):566-74.
15. Asmana SK, Syahredi, Noza H. Hubungan Usia dan Paritas dengan Kejadian Preeklampsia Berat di Rumah Sakit Achmad Mochtar Bukittinggi Tahun 2012-2013. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2016;5(3).
 16. Norma. *Asuhan Patologi Teori dan Tinjauan Kasus*. Jakarta: Mustika Dwi S Nu Med; 2013.
 17. Suwanti, Wibowo E, Safitri N. Hubungan Tekanan Darah dan Paritas dengan Kejadian Eklampsia di Ruang Bersalin RSUP NTB Tahun 2012. *Media Bina Ilmiah*. 2014;8(1):25-30.
 18. Nerenberg KA, Johnson JA, Leung B, Savu A, Ryan EA, Chik CL, dkk. Risk of Gestasional Diabetes and Preeclampsia Over the Last Decade in a Cohort of Alberta Women; 2013.
 19. Shamsi U, Juanita H, Azra S, Nadeem Z, Zeeshan Q, Sarah S. A Multicentre Matched Case Control Study of Risk Factors for Preeclampsia in Healthy Women in Pakistan. *BMC Women's Health*. 2014;10:14.
 20. Gustri Y, Rico JS, Feranita U. Determinan Kejadian Preeklampsia Pada Ibu Hamil di RSUP DR. Mohammad Hoesin Palembang. *Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat*. 2016;7(3):209-17.
 21. Puspitasari AA. Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Preeklampsia Pada Ibu Hamil (Studi di RSUP DR. Kariadi Semarang Tahun 2007) [Skripsi]. Universitas Negeri Semarang; 2009.