PERBEDAAN KADAR LAKTAT DEHIDROGENASE BERDASARKAN DERAJAT PREEKLAMPSIA

PROPOSAL SKRIPSI

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

DANIEL VERDIKA, 030002300021

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, JULI 2026

Bidang Ilmu: Klinik

PROPOSAL SKRIPSI

JUDUL

PERBEDAAN KADAR LAKTAT DEHIDROGENASE BERDASARKAN DERAJAT PREEKLAMPSIA

UNIVERSITAS TRISAKTI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

DANIEL VERDIKA, 030002300021

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TRISAKTI

JAKARTA, JULI 2026

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

JUDUL:

PERBEDAAN KADAR LAKTAT DEHIDROGENASE BERDASARKAN DERAJAT PREEKLAMPSIA

DANIEL VERDIKA

NIM 030002300021

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim Penguji Proposal Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Rabu, Tanggal 1 Juli 2026

Pembimbing



dr. Magdalena Wartono, MKK
NIK: 2600/USAKTI

PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	:	Daniel Verdika
NIM	:	030002300021
Program Studi	:	Kedokteran
Alamat Korespondensi	:	Jalan Tawakal 1 nomor 1, Tomang, Grogol Petamburan, Jakarta Barat, DKI Jakarta
Telepon / mobile	:	087891007900
E-mail	:	030002300021@std.trisakti.ac.id
Judul Skripsi	:	Perbedaan Kadar Laktat Dehidrogenase Berdasarkan Derajat Preeklampsia

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang saya tulis ini adalah benar-benar merupakan hasil karya ilmiah saya sendiri. Skripsi ini belum pernah diajukan sebagai suatu karya ilmiah untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut sesuai dengan SK Permendiknas No. 17 Tahun 2010 tentang pencegahan dan penanggulangan plagiat di perguruan tinggi, serta Permenristekdikti RI No. 44 Tahun 2015 dan Perubahan Permenristekdikti RI No. 50 Tahun 2018.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya, agar dapat dimanfaatkan sebagaimana mestinya.

Jakarta, 1 Juli 2026



Daniel Verdika
NIM: 030002300021

DAFTAR ISI

HALAMAN

HALAMAN JUDUL i
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING ii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN iii
DAFTAR ISI iv
DAFTAR TABEL vi
DAFTAR GAMBAR vii
DAFTAR ARTI SINGKATAN ix

BAB I PENDAHULUAN 1
1.1 Latar belakang 1
1.2 Perumusan masalah 2
1.3 Tujuan 2
1.3.1 Tujuan umum 2
1.3.2 Tujuan khusus 2
1.4 Hipotesis 3
1.5 Manfaat 3
1.5.1 Bagi pengembangan ilmu pengetahuan 3
1.5.2 Bagi profesi/institusi 3
1.5.3 Bagi masyarakat 3

BAB II TINJAUAN PUSTAKA, RINGKASAN PUSTAKA, DAN KERANGKA TEORI 4
2.1 Tinjauan pustaka 4
2.1.1 Laktat dehidrogenase 4
2.1.1.1 Definisi 4
2.1.1.2 Metode pemeriksaan LDH 4
2.1.1.3 Faktor yang memengaruhi kadar LDH 5
2.1.1.4 Nilai rujukan dan klasifikasi klinis kadar LDH 5
2.1.2 Preeklampsia 6
2.1.2.1 Definisi 6
2.1.2.2 Etiologi 7
2.1.2.3 Epidemiologi 7
2.1.2.4 Patofisiologi 8
2.1.2.5 Diagnosis preeklampsia 10
2.1.2.6 Faktor yang memengaruhi derajat preeklampsia 11
2.1.2.7 Komplikasi 12
2.1.2.8 Penanganan 12
2.1.3 Perbedaan kadar LDH berdasarkan derajat preeklampsia 13
2.2 Ringkasan pustaka 16
2.3 Kerangka teori 17

BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL 18
3.1 Kerangka konsep 18
3.1.1 Variabel penelitian 18
3.1.1.1 Variabel bebas 18

3.1.1.2 Variabel tergantung....18
3.2 Definisi operasional....19

BAB IV METODE....20
4.1 Desain....20
4.2 Lokasi dan waktu penelitian....20
4.2.1 Lokasi penelitian....20
4.2.2 Waktu penelitian....20
4.3 Populasi, subjek dan sampel penelitian....20
4.3.1 Populasi....20
4.3.1.1 Populasi target....20
4.3.1.2 Populasi terjangkau....20
4.3.2 Subjek....20
4.3.2.1 Kriteria pemilihan subjek....20
4.3.2.2 Perhitungan jumlah subjek....21
4.4 Bahan dan instrumen penelitian....23
4.4.1 Bahan penelitian....23
4.4.2 Instrumen penelitian....23
4.5 Analisis data....23
4.5.1 Analisis univariat....23
4.5.2 Analisis bivariat....24
4.6 Alur kerja penelitian....25
4.7 Etika penelitian....25
4.8 Penjadwalan penelitian....26
4.9 Pembiayaan penelitian....26

DAFTAR PUSTAKA....27
LAMPIRAN....30

DAFTAR TABEL

HALAMAN

Tabel 1. Ringkasan pustaka 16
Tabel 2. Definisi operasional 19
Tabel 3. Penjadwalan penelitian 26
Tabel 4. Pembiayaan penelitian 26

DAFTAR GAMBAR

HALAMAN

Gambar 1. Kerangka teori 17
Gambar 2. Kerangka konsep 18
Gambar 3. Alur penelitian 25

DAFTAR LAMPIRAN

HALAMAN

Lampiran 1. *Dummy table* univariat.....30
Lampiran 2. *Dummy table* bivariat.....31
Lampiran 3. Formulir ekstraksi data rekam medis.....32

DAFTAR ARTI SINGKATAN

ACOG	:	*American College of Obstetricians and Gynecologists*
AKI	:	Angka Kematian Ibu
APLS	:	*Antiphospholipid Syndrome* / Sindrom Antifosfolipid
DM	:	Diabetes Melitus
HELLP	:	*Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets*
IFCC	:	*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*
IMT	:	Indeks Massa Tubuh
ISSHP	:	*International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*
IU/L	:	*International Units per Liter*
LDH	:	Laktat Dehidrogenase / *Lactate Dehydrogenase*
LES/SLE	:	Lupus Eritematosus Sistemik / *Systemic Lupus Erythematosus*
NAD+	:	Nicotinamide Adenine Dinucleotide (Bentuk teroksidasi)
NADH	:	Nikotinamid Adenin Dinukleotida tereduksi / *Nicotinamide Adenine Dinucleotide tereduksi*
PCOS	:	*Polycystic Ovary Syndrome* / Sindrom Ovarium Polikistik
PGK	:	Penyakit Ginjal Kronis
PlGF	:	*Placental Growth Factor*
POGI	:	Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia
PrCr	:	*Protein-to-Creatinine Ratio* / Rasio Protein banding Kreatinin
RS	:	Rumah Sakit
SB	:	Simpangan Baku
SD	:	*Standard Deviation*
SDGs	:	*Sustainable Development Goals*
sEng	:	*Soluble endoglin*
sFlt-1	:	*Soluble fms-like tyrosine kinase-1*
SGOT	:	*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*
SGPT	:	*Serum Glutamic Pyruvic Transaminase*
VEGF	:	*Vascular Endothelial Growth Factor*

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Preeklampsia merupakan komplikasi hipertensi spesifik gestasi yang memengaruhi 3–8% ibu hamil dan menjadi penyebab sekitar 16% kematian maternal di seluruh dunia.[1,2] Tinjauan meta-analisis mengonfirmasi bahwa prevalensi global penyakit ini mencapai 4,43% dari total kehamilan.[3] Preeklampsia tercatat sebagai penyebab pada 988 kasus. Fakta ini menegaskan tingginya beban klinis penyakit ini, yang berkontribusi secara signifikan sebesar 23,8%-37,1% terhadap total mortalitas maternal di Indonesia.[4–6]

Secara klinis, preeklampsia didefinisikan sebagai sindrom yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah ≥ 140/90 mmHg pada usia kehamilan ≥ 20 minggu, disertai proteinuria/tanda keterlibatan organ target. Penyakit ini diklasifikasikan secara ringkas menjadi dua derajat utama, yakni preeklampsia tanpa gejala berat dan preeklampsia dengan gejala berat. Diagnosis derajat berat ditegakkan apabila tekanan darah mencapai batas ≥ 160/110 mmHg atau pasien menunjukkan manifestasi kerusakan organ target klinis.[7]

Patogenesis utama perkembangan preeklampsia diawali oleh gangguan invasi trofoblas pada arteri spiralis yang memicu iskemia plasenta kronis dan disfungsi endotel sistemik.[8,9] Kondisi vasokonstriksi luas dan disfungsi endotel yang progresif ini mengakibatkan hipoksia pada jaringan maternal, sehingga sel-sel tubuh terpaksa beralih menggunakan jalur metabolisme anaerobik.[10,11] Kerusakan integritas membran sel akibat memburuknya kondisi iskemik dan hipoksia tersebut memfasilitasi terjadinya kebocoran serta pelepasan enzim intraseluler secara masif, terutama LDH, ke dalam sirkulasi darah maternal.[12,13] Oleh karena pelepasan enzim ini berbanding lurus dengan luasnya tingkat kerusakan sel, maka diekspektasikan akan terdapat perbedaan kadar LDH serum yang bermakna antara derajat preeklampsia.[14,15]

Beberapa literatur medis, khususnya Eleti *et al*. dan Selvi *et al.,* melaporkan adanya perbedaan kadar LDH serum yang signifikan, di mana kadar tersebut terukur paling tinggi pada kondisi preeklampsia dengan gejala berat. Preeklampsia

memicu kerusakan sel endotel dan pelepasan LDH secara masif ke dalam sirkulasi ibu, yang mencapai tingkat tertingginya pada kondisi dengan gejala berat.[16,17] Keselarasan peningkatan enzim ini juga dibuktikan oleh studi Nasir *et al*. dan Agustira *et al*., melaporkan bahwa kadar LDH terukur lebih tinggi secara signifikan pada tingkat keparahan maksimal penyakit.[18,19] Meskipun demikian, tidak semua literatur menunjukkan korelasi yang seragam. Sebuah studi analitik observasional oleh Novara *et al.*, melaporkan temuan yang berbeda, di mana rata-rata kadar LDH pada preeklampsia derajat berat justru ditemukan paling rendah dibandingkan dengan derajat lainnya.[15]

Penegakan diagnosis perburukan preeklampsia saat ini bertumpu pada parameter organ spesifik konvensional atau biomarker angiogenik yang berbiaya tinggi dan terbatas aksesnya.[17,20] Sebagai alternatif, enzim LDH memenuhi kriteria klinis yang terjangkau secara finansial dan mudah dievaluasi karena mampu merefleksikan hemolisis dan disfungsi endotel sistemik.[21,22] Meskipun demikian, pemanfaatan klinis LDH masih terhambat oleh ketiadaan konsensus nilai ambang batas universal, serta inkonsistensi data di penelitian demografis, maka kesenjangan ini yang menjadikan penelitian komparatif di populasi lokal esensial untuk dilakukan.[15,23]

1.2 Perumusan masalah

Apakah terdapat perbedaan rata-rata kadar LDH serum yang bermakna antara ibu hamil dengan preeklampsia tanpa gejala berat dan preeklampsia dengan gejala berat?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas ibu dengan mengetahui perbedaan kadar LDH berdasarkan derajat preeklampsia.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Untuk menentukan proporsi dan karakteristik derajat preeklampsia pada ibu hamil.
2. Untuk menentukan rerata kadar LDH serum pada ibu hamil dengan preeklampsia tanpa gejala berat dan preeklampsia dengan gejala berat.

3. Untuk menganalisis perbedaan rerata kadar LDH serum secara komparatif antara kelompok ibu hamil dengan preeklampsia tanpa gejala berat dan preeklampsia dengan gejala berat.

1.4 Hipotesis

Terdapat perbedaan kadar LDH serum yang bermakna secara statistik antara kelompok ibu hamil dengan preeklampsia dengan gejala berat dibandingkan dengan kelompok preeklampsia tanpa gejala berat.

1.5 Manfaat

1.5.1 Bagi pengembangan ilmu pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan bukti empiris mengenai kadar LDH serum tunggal sebagai biomarker derajat keparahan preeklampsia dan menjadi landasan teori bagi penelitian obstetri lanjutan.

1.5.2 Bagi profesi/institusi

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi masukan praktis bagi tenaga medis dan rumah sakit untuk memanfaatkan evaluasi LDH sebagai alternatif pemeriksaan penunjang klinis yang lebih mudah diuji dan terjangkau secara finansial agar dapat digunakan sebagai alat bantu objektif stratifikasi risiko perburukan preeklampsia secara dini.

1.5.3 Bagi masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan edukasi kepada ibu hamil mengenai urgensi pemeriksaan antenatal berkala agar progresivitas preeklampsia dapat dideteksi sedini mungkin guna mencegah komplikasi maternal dan fetal.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA, RINGKASAN PUSTAKA, DAN KERANGKA TEORI

2.1 Tinjauan pustaka

2.1.1 Laktat dehidrogenase

2.1.1.1 Definisi

Laktat dehidrogenase (LDH) adalah enzim intraseluler yang mengkatalisis reaksi reversibel pada konversi piruvat menjadi laktat, dengan memanfaatkan NADH sebagai donor elektron. Arah reaksi enzim ini sangat ditentukan oleh kondisi redoks dan ketersediaan oksigen di dalam sel.[11] Secara molekuler, LDH merupakan enzim tetramerik yang tersusun dari kombinasi subunit *Heart type* dan subunit *Muscle type*, yang bergabung membentuk lima varian isoenzim (LDH-1 hingga LDH-5). Dalam kondisi fisiologis yang normal, LDH terlokalisasi di dalam kompartemen intraseluler, sehingga hanya ditemukan dalam jumlah yang sangat minimal di sirkulasi sistemik. Namun, apabila terjadi disrupsi integritas membran sel akibat kondisi patologis seperti hipoksia, stres oksidatif, maupun iskemia, enzim ini akan mengalami pelepasan masif ke dalam aliran darah. Akibatnya, peningkatan kadar LDH serum dapat terdeteksi secara klinis sebagai penanda biokimiawi yang sensitif terhadap kerusakan jaringan.[22]

2.1.1.2 Metode pemeriksaan LDH

Pemeriksaan kadar LDH serum dilakukan menggunakan sampel darah vena perifer sebanyak 2 – 3 mL yang ditampung di dalam tabung tanpa antikoagulan. Sampel dibiarkan membeku secara sempurna selama ± 30 menit pada suhu ruang sebelum disentrifugasi untuk memisahkan serum. Serum yang telah terpisah harus segera diproses atau disimpan pada suhu 2 – 8 °C sesuai panduan prapemeriksaan laboratorium standar.[12] Pengukuran aktivitas enzim LDH serum dilakukan menggunakan metode kinetik enzimatik yang mengacu pada standar IFCC. Metode ini memantau laju penurunan absorbansi NADH secara spektrofotometri pada panjang gelombang 340 nm menggunakan *automated chemistry analyzer*. Prinsip dasar reaksi ini bertumpu pada karakteristik NADH yang menyerap cahaya pada panjang gelombang 340 nm, sedangkan bentuk teroksidasinya (NAD^+) tidak.

Dengan demikian, laju penurunan absorbansi yang terdeteksi berbanding lurus dengan aktivitas katalitik LDH di dalam sampel. Sebagai alternatif pada fasilitas laboratorium dengan instrumentasi terbatas, metode kolorimetri dapat diaplikasikan, meskipun memiliki tingkat presisi dan akurasi analitik yang lebih rendah jika dibandingkan dengan metode referensi primer IFCC.[13]

2.1.1.3 Faktor yang memengaruhi kadar LDH

Enzim LDH sangat sensitif terhadap hilangnya integritas membran sel, namun pelepasannya tidak spesifik untuk satu patologi penyakit.[16,22] Pada kehamilan, peningkatan drastis kadar LDH sangat dipengaruhi oleh tingkat keparahan hipoksia jaringan yang memicu peralihan ke metabolisme anaerobik, peristiwa hemolisis mikroangiopatik, serta nekrosis iskemik pada organ target maternal.[19,22] Semakin berat akumulasi kerusakan dan disintegrasi seluler tersebut, semakin masif pula fraksi enzim LDH yang dilepaskan ke dalam sirkulasi darah ibu.[16,22]

Selain dipengaruhi secara langsung oleh patofisiologi progresif dari preeklampsia, kadar LDH serum juga dapat teramplifikasi secara signifikan oleh faktor di luar kehamilan.[16,22] Faktor-faktor perancu klinis utama yang harus ditekankan meliputi penyakit kardiovaskular (penyakit arteri koroner, kelainan jantung, dan strok), gangguan hati akut maupun kronis (hepatitis atau sirosis hepatis), penyakit atau gagal ginjal, serta kelainan hematologi (anemia hemolitik, leukemia). Lebih lanjut, kondisi sistemik dan medis lainnya yang juga merupakan faktor perancu penting mencakup diabetes melitus (baik pragegestasional maupun gestasional), hipertensi kronik, dan gangguan tiroid. Karena kondisi-kondisi penyerta ini dapat mendistorsi pengukuran kadar LDH dan mengaburkan representasi tingkat keparahan preeklampsia yang sebenarnya, maka faktor-faktor medis tersebut secara ketat ditetapkan sebagai kriteria eksklusi yang wajib disingkirkan dalam observasi klinis pasien.[16,24]

2.1.1.4 Nilai rujukan dan klasifikasi klinis kadar LDH

Dalam konteks gangguan hipertensi dalam kehamilan, ketiadaan konsensus global mengenai ambang batas universal menyebabkan adanya variasi interpretasi klinis antarstudi.[20,22] Meskipun demikian, pedoman ACOG secara definitif

menetapkan bahwa kadar LDH serum yang mencapai 600 IU/L atau lebih merupakan indikator objektif terjadinya proses hemolisis mikroangiopatik, yang sekaligus menjadi kriteria utama penegakan diagnosis sindrom HELLP.[21]

Untuk memfasilitasi stratifikasi risiko klinis, berbagai literatur observasional membagi peningkatan kadar LDH pada preeklampsia ke dalam tiga kategori keparahan, yaitu kadar < 600 IU/L, 600 – 800 IU/L, dan > 800 IU/L. Peningkatan kadar LDH yang melampaui 800 IU/L terbukti secara bermakna memiliki korelasi dengan peningkatan insidensi kegawatdaruratan maternal obstetri yang fatal, seperti eklampsia, solusio plasenta, gagal ginjal akut, dan edema paru, serta sangat memperburuk luaran perinatal. [16,24]

Di sisi lain, sebagai upaya deteksi dini, beberapa literatur mutakhir telah merumuskan titik potong diagnostik alternatif yang spesifik untuk mengevaluasi derajat keparahan preeklampsia sebelum mencapai fase krisis. Studi oleh Thang *et al.,* melaporkan bahwa kadar LDH ≥ 254,7 U/L merupakan prediktor independen yang sangat kuat (aOR 9,67) terhadap risiko komplikasi maternal yang merugikan.[23] Sejalan dengan hal tersebut, studi Selvi *et al.,* juga menemukan nilai ambang batas LDH sebesar 258,5 U/L yang memiliki sensitivitas 78% dan spesifisitas 72,5% dalam membedakan kasus preeklampsia dengan gejala berat dan preeklampsia tanpa gejala berat.[17]

2.1.2 Preeklampsia

2.1.2.1 Definisi

Preeklampsia merupakan gangguan multisistemik spesifik pada kehamilan yang ditandai oleh awitan baru hipertensi setelah usia kehamilan 20 minggu.[21,25] Diagnosis preeklampsia ditegakkan jika hipertensi gestasional disertai dengan proteinuria, atau dalam kondisi tanpa proteinuria, disertai minimal satu tanda disfungsi organ maternal awitan baru (insufisiensi ginjal, gangguan hepatik, trombositopenia, edema paru, komplikasi neurologis) maupun disfungsi uteroplasenta seperti pertumbuhan janin terhambat.[7,21,25]

Konsensus ISSHP merekomendasikan agar preeklampsia tidak lagi diklasifikasikan berdasarkan derajat keparahan (seperti preeklampsia ringan atau berat) mengingat sifat penyakit ini yang progresif dan berisiko memburuk secara

cepat tanpa dapat diprediksi.[25] Meskipun demikian, untuk kepentingan stratifikasi risiko klinis, tata laksana obstetri esensial, serta komparasi luaran biomarker, ACOG dan POGI tetap mempertahankan klasifikasi derajat keparahan.[7,21]

2.1.2.2 Etiologi

Etiologi definitif dari preeklampsia belum sepenuhnya dapat dijelaskan secara pasti. Preeklampsia secara fundamental dikonseptualisasikan sebagai sindrom heterogen dan multifaktorial yang berpusat pada disfungsi plasenta.[4,26] Berdasarkan tinjauan patofisiologis, etiologi utama bermula dari kegagalan sitotrofoblas dalam melakukan invasi secara adekuat, yang menyebabkan tidak sempurnanya proses remodeling arteri spiralis maternal pada awal masa kehamilan. Kegagalan adaptasi vaskular ini memicu kondisi hipoperfusi, iskemia, dan hipoksia pada plasenta.[19,21] Kondisi lingkungan plasenta yang iskemik ini kemudian melepaskan berbagai faktor anti-angiogenik dan mediator inflamasi ke dalam sirkulasi maternal, yang pada akhirnya memicu disfungsi endotel sistemik dan manifestasi klinis preeklampsia.[9,21]

2.1.2.3 Epidemiologi

Secara global, meta-analisis dari 70 studi dengan 2.465.570 partisipan melaporkan prevalensi preeklampsia sebesar 4,43% dari seluruh kehamilan.[3] Penyakit ini berkontribusi terhadap > 50.000 kematian ibu dan 500.000 kematian perinatal/tahun, dengan beban morbiditas terbesar terkonsentrasi di negara berkembang.[4,27] Di Indonesia, insidensi preeklampsia diperkirakan mencapai 128.273 kasus/tahun, atau sekitar 5,3% dari seluruh kehamilan, dengan kontribusi mencapai 25% terhadap total kematian ibu nasional.[7]

Jumlah kematian ibu mengalami lonjakan signifikan dari 3.572 kasus pada tahun 2022 menjadi 4.482 kasus pada tahun 2023, yang menegaskan bahwa Indonesia masih tertinggal dari target SDGs berupa AKI < 70/100.000 kelahiran hidup pada tahun 2030.[1,5] Tingginya beban klinis preeklampsia di tingkat layanan rujukan juga dibuktikan oleh studi multisenter INAPRES di 30 rumah sakit se-Indonesia, yang melaporkan bahwa komplikasi ini mencatatkan mortalitas maternal sebesar 1,33%, disertai komplikasi penyerta yang berat berupa sindrom HELLP (8,9%), eklampsia (7,4%), dan perawatan di ruang *Intensive Care Unit* (12,6%).[28]

2.1.2.4 Patofisiologi

Patofisiologi preeklampsia saat ini paling komprehensif dijelaskan melalui kerangka konseptual *two-stage model*. Pada kondisi kehamilan normal, tubuh ibu melakukan adaptasi berupa vasodilatasi pembuluh darah sistemik dan peningkatan volume cairan intravaskular untuk menyuplai nutrisi ke janin.[29] Namun, pada preeklampsia, proses adaptasi ini gagal terjadi akibat kelainan perkembangan plasenta di awal kehamilan (Tahap 1), yang kemudian memicu kaskade kerusakan endotel sistemik pada tubuh ibu di paruh kedua kehamilan (Tahap 2).[9,26] Berikut adalah penjabaran patofisiologi tersebut:

1. Tahap pertama: fase plasenta

Tahap pertama atau fase subklinis umumnya terjadi pada trimester pertama kehamilan.[26,30] Pada kehamilan fisiologis yang normal, sel-sel sitotrofoblas ekstravili janin akan menginvasi lapisan desidua dan miometrium ibu, serta merombak (*remodeling*) arteri spiralis rahim.[9,30] Perombakan ini mengubah arteri spiralis dari pembuluh darah yang sempit, berotot tebal, dan berresistensi tinggi menjadi pembuluh darah besar (kapasitas tinggi) dengan resistensi rendah, yang menjamin suplai darah yang maksimal bagi janin.[9,30] Pada preeklampsia, invasi sitotrofoblas ini terjadi secara dangkal dan tidak memadai.[31] Akibatnya, proses remodeling arteri spiralis menjadi tidak lengkap, pembuluh darah ibu tetap sempit dan kaku serta mempertahankan resistensi aliran yang tinggi.[30–32] Kegagalan adaptasi vaskular primer ini secara langsung menyebabkan penurunan perfusi darah ke unit uteroplasenta, yang memicu kondisi hipoksia, iskemia plasenta kronis, dan peningkatan stres oksidatif secara lokal pada jaringan plasenta.[9,31]

2. Tahap kedua: fase klinis

Tahap kedua bermanifestasi pada trimester kedua atau ketiga kehamilan sebagai respons terhadap iskemia plasenta.[26,30] Plasenta yang mengalami iskemia dan hipoksia (khususnya pada lapisan sinsitiotrofoblas yang mengalami stres) melepaskan berbagai mediator inflamasi, partikel seluler, dan terutama faktor antiangiogenik ke dalam sirkulasi darah ibu.[10,30] Dua molekul antiangiogenik utama yang diproduksi secara berlebihan adalah sFlt-1 dan sEng.[9,30] Molekul sFlt-1 bertindak sebagai reseptor umpan (*decoy receptor*) yang mengikat dan

menetralkan faktor pertumbuhan proangiogenik esensial di darah ibu, yaitu VEGF dan PlGF.[9,30] Penurunan kadar VEGF dan PlGF bebas ini merusak fungsi pemeliharaan pembuluh darah, memicu ketidakseimbangan angiogenik, dan pada akhirnya menyebabkan disfungsi endotel sistemik di seluruh tubuh ibu.[9,30] Disfungsi endotel generalisata ini merupakan akar dari seluruh manifestasi klinis (sindrom maternal) pada preeklampsia, yang bermanifestasi sebagai:

1. Hipertensi: Terjadi akibat vasokonstriksi parah akibat hilangnya faktor vasodilator (nitrat oksida) dan respons inflamasi vaskular.[30,31]
2. Proteinuria dan Edema: Kerusakan sel endotel kapiler (khususnya glomerular endotheliosis di ginjal) meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, menyebabkan bocornya protein ke urin dan cairan ke ruang interstitial.[30,31]
3. Kerusakan Hematologi dan Multiorgan: Permukaan endotel yang rusak memicu aktivasi keping darah (trombosit) dan kaskade koagulasi yang bermanifestasi pada trombositopenia, peningkatan enzim hati akibat nekrosis hepatoseluler, dan hemolisis sel darah merah.[9,31]

Kondisi iskemia plasenta pada preeklampsia memicu hipoksia jaringan yang berkepanjangan *(prolonged hypoxia)*, sehingga memaksa sel-sel untuk beralih secara berlebihan menggunakan jalur glikolisis anaerobik. Pada fase ini, enzim intraseluler LDH memegang peran krusial dengan meregulasi peningkatan aktivitasnya untuk mengkatalisis konversi piruvat menjadi laktat. Lebih jauh, pelepasan faktor dari plasenta yang iskemik menyebabkan disfungsi endotel sistemik, mikrotrombosis, dan hemolisis mikroangiopatik yang berujung pada nekrosis jaringan. Kerusakan dan kematian sel yang ekstensif inilah yang pada akhirnya menyebabkan kebocoran enzim LDH secara masif ke dalam sirkulasi darah maternal.[14] Pelepasan enzim ini mampu merefleksikan hasil kumulatif dari disfungsi multiorgan, hipoksia plasenta, dan kerusakan endotel yang lebih parah dibandingkan dengan kriteria diagnosis baku seperti SGOT/SGPT yang cenderung hanya merepresentasikan kerusakan pada organ spesifik. Kemampuan patofisiologis LDH dalam mempercepat eskalasi kerusakan sistemik ini menjadikannya instrumen esensial untuk memprediksi komplikasi dan menentukan prognosis luaran maternal.[22] Selain keandalan secara patofisiologis, literatur klinis

mutakhir juga secara seragam menegaskan bahwa jika dibandingkan dengan biomarker angiogenik spesifik yang berbiaya tinggi, evaluasi LDH jauh lebih terjangkau secara finansial *(affordable*), mudah dievaluasi *(easily evaluated),* dan tersedia secara luas *(widely accessible),* sehingga penggunaannya sangat aplikatif dan ideal sebagai prediktor keparahan penyakit di fasilitas layanan kesehatan dengan sumber daya yang terbatas.[17,20,23]

2.1.2.5 Diagnosis preeklampsia

1. Preeklampsia tanpa gejala berat

Diagnosis preeklampsia ditegakkan apabila pada ibu hamil yang sebelumnya memiliki tekanan darah normal ditemukan peningkatan tekanan darah ≥ 140/90 mmHg pada dua kali pemeriksaan dengan jarak setidaknya 4 jam setelah usia kehamilan 20 minggu, yang disertai dengan/tanpa proteinuria. Proteinuria secara kuantitatif didefinisikan sebagai ekskresi protein ≥ 300 mg dalam pengumpulan urine 24 jam, rasio protein banding kreatinin (PrCr) ≥ 0,3 mg/dL, atau hasil dipstick urine ≥ 2+ apabila metode pengukuran kuantitatif tidak tersedia.[21,33]

2. Preeklampsia dengan gejala berat

Diagnosis preeklampsia ditegakkan apabila pasien memenuhi kriteria preeklampsia dasar dan disertai oleh satu atau lebih kriteria pemberatan, seperti tekanan darah yang mencapai ≥ 160/110 mmHg pada 2 kali pengukuran dengan jarak setidaknya 4 jam. Peningkatan tekanan darah tingkat berat ini dapat dikonfirmasi dalam interval hitungan menit untuk memfasilitasi pemberian terapi antihipertensi yang tepat waktu. Kriteria pemberatan sistemik lainnya meliputi trombositopenia dengan jumlah trombosit < 100.000/µL, insufisiensi ginjal progresif dengan konsentrasi kreatinin serum > 1,1 mg/dL atau meningkat 2 kali lipat dari nilai dasar, serta kejadian edema paru.[21]

Keterlibatan organ vital lain, seperti gangguan fungsi hati yang diindikasikan oleh peningkatan konsentrasi enzim hati hingga lebih dari 2 kali lipat batas atas nilai normal, nyeri persisten yang parah pada kuadran kanan atas abdomen atau epigastrium yang tidak responsif terhadap pengobatan, serta munculnya nyeri kepala persisten atau gangguan penglihatan, juga menjadi syarat definitif untuk menegakkan preeklampsia dengan gejala berat.[21]

2.1.2.6 Faktor yang memengaruhi derajat preeklampsia

a. Faktor maternal

1. Usia maternal; usia ibu hamil ≤ 20 tahun serta usia lanjut > 35-40 tahun. Secara independen meningkatkan probabilitas perburukan keparahan preeklampsia.[6,26]
2. Obesitas (IMT ≥ 30 kg/m²), IMT ibu hamil yang mencapai angka 30 - 35 kg/m² atau lebih, inflamasi sistemik yang secara langsung memperburuk kerusakan pada pembuluh darah endotel ibu.[26,34]
3. Nulliparitas, adaptasi imunologi maternal yang kurang optimal terhadap aloantigen janin atau paternal dapat memicu respons penolakan yang memperberat disfungsi endotel.[26,35]
4. Riwayat preeklampsia sebelumnya memiliki kerentanan yang sangat kuat terhadap perburukan derajat komplikasi.[26,27]
5. Riwayat keluarga preeklampsia menunjukkan predisposisi genetik yang merupakan salah satu prediktor terjadinya komplikasi pada kehamilan.[9,26]

b. Faktor obstetri

1. Kehamilan multifetus mengakibatkan bertambahnya beban hemodinamik dan meluasnya massa plasenta yang memicu pelepasan mediator antiangiogenik.[9,26]
2. Jarak kehamilan yang sangat panjang ≥ 10 tahun menyebabkan hilangnya memori adaptasi fisiologis, yang mengakibatkan respons imunologi ibu kembali menyerupai kondisi nullipara.[6,36]

c. Faktor komorbid

1. Hipertensi kronik pada kehamilan < 20 minggu, mendasari terjadinya disfungsi endotel vaskular yang menurunkan toleransi hemodinamik.[9,26,37]
2. Diabetes melitus pregestasional menginduksi resistensi insulin dan disfungsi mitokondria yang memperburuk stres oksidatif serta kerusakan epitel pembuluh darah.[36,38]
3. Penyakit ginjal kronik menyebabkan penurunan laju filtrasi glomerulus, dan kerusakan arsitektur ginjal prakehamilan mengganggu regulasi volume cairan serta mediator vasoaktif, yang secara nyata mempercepat kaskade vasokonstriksi menuju disfungsi multiorgan selama masa gestasi.[34,38]

4. Penyakit autoimun SLE dan APLS menghasilkan autoantibodi yang memicu stres inflamasi dan merangsang produksi radikal bebas dalam plasenta.[10,26,34]
5. Gangguan tiroid dan PCOS menjadi prediktor independen yang meningkatkan kerentanan ibu terhadap preeklampsia akibat ketidakseimbangan hormonal dan gangguan metabolik persisten.[27]

2.1.2.7 Komplikasi

Preeklampsia merupakan gangguan vaskular sistemik progresif yang menganca Secara spesifik di Indonesia, komplikasi berupa edema paru dan cedera ginjal akut (AKI) merupakan prediktor mortalitas maternal yang paling tajam akibat preeklampsia.[28] Pada janin, kondisi iskemia kronis ini secara langsung bermanifestasi pada tingginya risiko persalinan prematur, hambatan pertumbuhan janin, hingga kematian janin intrauterin.[39]

2.1.2.8 Penanganan

Pada preeklampsia tanpa gejala berat, fokus utama adalah pemantauan ketat dan pengendalian tekanan darah agar tidak berkembang menjadi bentuk dengan gejala berat.[4] Antihipertensi diberikan apabila tekanan darah tetap tinggi secara persisten, umumnya saat tekanan darah ≥ 140–150/90–100 mmHg pada preeklampsia non-berat, serta wajib diberikan jika sistolik ≥ 160/110 mmHg.[4,7,21] Obat lini pertama adalah nifedipin oral (sediaan pelepasan lambat), dengan alternatif lain seperti metildopa atau labetalol oral.[4,7] Pemantauan klinis pasien dilakukan secara berkala yang meliputi evaluasi tekanan darah, gejala subjektif, serta fungsi organ target seperti ginjal, hati, dan profil trombosit. Selain itu, kesejahteraan janin juga dinilai melalui pemantauan pergerakan secara klinis dan evaluasi pertumbuhan menggunakan Ultrasonografi.[21,25] Terminasi kehamilan akan direncanakan apabila usia gestasi telah mendekati aterm atau jika sewaktu-waktu ditemukan tanda-tanda perburukan pada kondisi maternal maupun perinatal.[21,25]

Antihipertensi parenteral diberikan apabila tekanan darah sistolik mencapai ≥ 160/110 mmHg.[4,7,21] Pilihan obat intravena yang direkomendasikan meliputi labetalol, hidralazin, atau nikardipin, sedangkan nifedipin oral sediaan *immediate-release* dapat diberikan sebagai alternatif apabila akses intravena belum

tersedia.[4,7,21] Target penurunan tekanan darah diarahkan secara bertahap ke kisaran sistolik 140–150 mmHg dan diastolik 90–100 mmHg guna mencegah komplikasi serebrovaskular maternal tanpa mengganggu perfusi uteroplasenta.[4,21] Untuk profilaksis dan tata laksana kejang, magnesium sulfat direkomendasikan sebagai agen lini pertama melalui pemberian dosis *loading* dan *maintenance* sesuai protokol.[4,21] Setelah kondisi ibu stabil, keputusan terminasi kehamilan diambil berdasarkan usia gestasi, fungsi organ maternal, dan kondisi janin. Pada banyak kasus preeklampsia dengan gejala berat terutama bila disertai sindrom HELLP, edema paru, atau gangguan ginjal berat persalinan dini melalui induksi persalinan atau seksio sesarea menjadi bagian integral dari penatalaksanaan.[7,21]

2.1.3 Perbedaan kadar LDH berdasarkan derajat preeklampsia

Peningkatan kadar LDH serum pada preeklampsia merupakan konsekuensi biokimia langsung dari kaskade kerusakan multiorgan akibat disfungsi endotel sistemik. Kondisi iskemia plasenta dan hipoksia jaringan yang progresif akan mendorong peralihan metabolisme seluler menuju jalur anaerobik. Pada fase ini, enzim LDH memegang peran krusial dalam mengkatalisis konversi piruvat menjadi laktat guna meregenerasi NAD^+ demi menjaga kelangsungan proses glikolisis.[11] Ketika derajat hipoksia semakin berat dan kerusakan sel mencapai tahap ireversibel yang menghancurkan integritas membran, enzim LDH akan mengalami kebocoran masif ke dalam sirkulasi darah sistemik sebagai penanda objektif terjadinya jejas jaringan.[22] Pada komplikasi preeklampsia tingkat lanjut seperti sindrom HELLP, proses lisis eritrosit akan melepaskan fraksi isoenzim LDH-1 dan LDH-2 ke dalam sirkulasi, sedangkan sel hepatosit yang mengalami iskemia akibat vasospasme arteri hepatika akan secara masif melepaskan LDH-5.[40] Fenomena patofisiologis inilah yang mendasari terjadinya perbedaan kadar LDH total serum yang nyata antar-kelompok klinis, di mana besaran pelepasan enzim tersebut secara langsung merefleksikan resultan kumulatif dari tingkat kerusakan multiorgan pada masing-masing derajat preeklampsia.[22,40]

Secara klinis, mayoritas literatur membuktikan adanya perbedaan kadar LDH serum yang bermakna antarkelompok derajat keparahan preeklampsia. Studi potong lintang oleh Eleti *et al.* menunjukkan selisih rerata kadar LDH yang sangat

signifikan, mulai dari 378,6 IU/L pada ibu hamil normotensi, 580,5 IU/L pada preeklampsia tanpa gejala berat, hingga terukur jauh lebih tinggi, mencapai 932,2 IU/L pada kelompok preeklampsia dengan gejala berat.[16] Keandalan evaluasi selisih kadar LDH tunggal ini juga didukung oleh studi Selvi *et al*., yang menetapkan bahwa nilai batas ukur LDH sebesar 258,5 U/L memiliki performa yang baik secara independen dalam membedakan derajat keparahan penyakit, dengan tingkat sensitivitas 78% dan spesifisitas 72,5%.[17] Pola perbedaan kadar yang bermakna ini juga tervalidasi secara kuat pada demografi populasi lokal di Indonesia. Studi analitik observasional oleh Agustira *et al.*, di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek, Lampung, melaporkan perbedaan rerata LDH yang signifikan (p = 0,032), di mana kadar LDH terukur sebesar 518,88 IU/L pada kelompok preeklampsia ringan dan meningkat menjadi 695,02 IU/L pada kelompok preeklampsia berat.[18] Temuan ini diperkuat oleh penelitian Nasir *et al*., yang mencatat perbedaan rerata LDH yang nyata secara statistik antara kelompok pasien preeklampsia fase awal (302,9 IU/L) dibandingkan dengan pasien dengan komplikasi berat (488,6 IU/L).[19] Studi kohort prospektif oleh Thang *et al.,* turut mengonfirmasi perbedaan profil enzimatik ini, di mana kelompok preeklampsia dengan gejala berat memiliki kadar yang jauh lebih tinggi (241,8 U/L) dibandingkan dengan kehamilan normal (198,9 U/L).[23] Rahardjo *et al*., secara definitif membuktikan adanya perbedaan yang bermakna pada kadar LDH antara kelompok preeklampsia, preeklampsia berat, dan eklampsia (p=0,037).[32] Walaupun sebagian besar literatur mendukung ekspektasi adanya perbedaan kadar tersebut, temuan empiris yang inkonsisten tetap dijumpai. Sebuah studi analitik komparatif oleh Novara *et al*., melaporkan bahwa rerata kadar LDH pada kelompok preeklampsia berat (167,63 U/L) justru terukur secara bermakna lebih rendah (p = 0,039) dibandingkan kelompok preeklampsia ringan maupun ibu hamil normotensi (183,53 U/L).[15]

Meskipun berbagai bukti empiris telah menunjukkan adanya perbedaan rerata kadar LDH yang bermakna antar derajat preeklampsia, validasi klinis parameter ini sebagai instrumen pembeda keparahan penyakit masih dihadapkan pada sejumlah tantangan. Salah satu limitasi utamanya adalah ketiadaan konsensus global

mengenai standar nilai ambang batas diagnostik yang baku, serta masih ditemukannya inkonsistensi signifikansi profil perbedaan enzimatik pada beberapa studi pada populasi lokal Indonesia.[15,23] Di sisi lain, literatur secara seragam menegaskan keunggulan LDH sebagai biomarker yang sangat terjangkau secara finansial *(affordable),* lebih mudah dievaluasi *(easily evaluated)*, dan mampu merefleksikan resultan kumulatif dari besaran hipoksia jaringan secara sistemik jika dibandingkan dengan kriteria diagnosis standar yang cenderung bersifat organ-spesifik.[17,20,23]

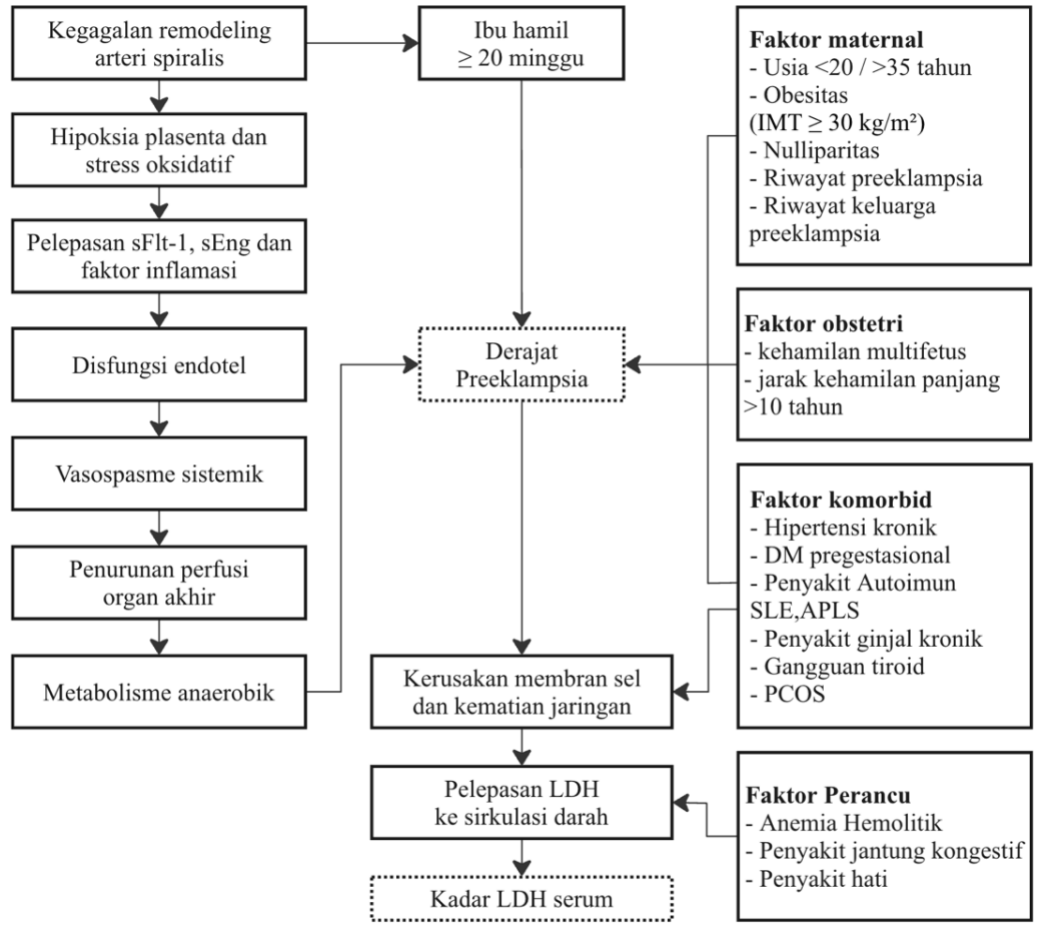
2.2 Ringkasan pustaka

Tabel 1. Ringkasan pustaka

Peneliti	Lokasi & Tahun	Desain	Subjek	Variabel yang diteliti	Lama	Hasil
Selvi, *et al.*[17]	Turki, 2023	*Cross-sectional*	103 ibu hamil; 40 tanpa gejala berat & 33 dengan gejala berat serta 30 ibu hamil sehat.	Kadar LDH dan derajat keparahan preeklampsia.	3 tahun	Terdapat perbedaan rerata LDH yang bermakna secara statistik, kadar pada preeklampsia dengan gejala berat lebih tinggi ($p < 0,001$). Nilai batas ukur LDH 258,5 U/L terbukti memiliki performa diagnostik yang baik dalam membedakan derajat penyakit.
Eleti, *et al.*[16]	India, 2023	*Cross-sectional*	230 ibu hamil; 60 normotensi 60 PE tanpa gejala berat, 60 PE dengan gejala berat, dan 50 eklampsia	Kadar LDH dan derajat preeklampsia	12 bulan	Terdapat perbedaan rerata kadar LDH serum ($p < 0,001$) antar-kelompok klinis, di mana rerata kadar terukur semakin membesar seiring dengan eskalasi derajat keparahan dari preeklampsia hingga eklampsia.
Nasir, *et al.*[19]	Irak, 2025	*Case-control*	150 ibu hamil; 50 normotensi, 50 PE ringan, 50 PE berat.	Kadar LDH, derajat penyakit,dan luaran maternal/perinatal	16 bulan	Analisis komparatif menunjukkan perbedaan rerata LDH, di mana kelompok PE berat terukur lebih tinggi ($p < 0,001$) dibandingkan PE ringan.
Agustira, *et al.*[18]	Indonesia, 2018	*Cross-sectional*	75 ibu hamil; 34 PE ringan, 41 PE berat.	Hubungan derajat preeklampsia terhadap kadar LDH	1 tahun	Terdapat perbedaan yang bermakna ($p = 0,032$). Rerata LDH pada kelompok PE berat (695,02 IU/L) terbukti lebih tinggi dibandingkan dengan PE ringan (518,88 IU/L).
Novara, *et al.*[15]	Indonesia, 2019	*Case-control*	42 ibu hamil; 14 normotensi, 14 preeklampsia ringan, 14 preeklampsia berat.	Perbedaan kadar LDH pada berbagai derajat keparahan preeklampsia.	Tidak dicantumkan	Terdapat perbedaan yang bermakna ($p = 0,039$), namun dengan temuan anomali data di mana kadar LDH pada preeklampsia berat justru terukur secara signifikan paling rendah jika dibandingkan dengan kelompok ringan maupun normotensi.

LDH: Laktat Dehidrogenase; PE: Preeklampsia; IU/L: *International Units per Liter;*

2.3 Kerangka teori



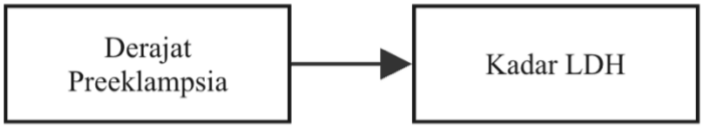
Keterangan

: Variabel yang diteliti

Gambar 1. Kerangka teori

BAB III
KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka konsep



Gambar 2. Kerangka konsep

3.1.1 Variabel penelitian

3.1.1.1 Variabel bebas

Variabel bebas yang diteliti adalah derajat preeklampsia (preeklampsia tanpa gejala berat dan preeklampsia dengan gejala berat).

3.1.1.2 Variabel tergantung

Variabel tergantung yang diteliti dalam penelitian ini adalah kadar LDH serum.

3.2 Definisi operasional

Tabel 2. Definisi operasional

Variabel	Definisi	Alat ukur	Cara mengukur	Hasil	Skala	Referensi
Kadar LDH	Kadar enzim Laktat Dehidrogenase dalam serum darah ibu hamil dengan preeklampsia yang mencerminkan derajat kerusakan sel akibat hemolisis, nekrosis hepatoseluler, dan kerusakan tubulus ginjal.	Rekam medis pasien / lembar catatan medis terintegrasi.	Observasi dan ekstraksi data sekunder rekam medis. Hasil analisis sampel serum darah vena menggunakan mesin *Automated Clinical Chemistry Analyzer* melalui metode kinetik enzimatik spektrofotometri.	Nilai mutlak (absolut) kadar LDH dalam satuan IU/L.	Numerik (Rasio)	IFCC (2023).[13]
Derajat Preeklampsia	Klasifikasi derajat preeklampsia berdasarkan kriteria ACOG dan POGI yang ditegakkan berdasarkan hasil pengukuran tekanan darah, pemeriksaan proteinuria, dan temuan klinis tambahan.	Rekam medis pasien / lembar catatan medis terintegrasi.	Data diambil dari diagnosis akhir rekam medis; diklasifikasikan berdasarkan kriteria klinis (Tekanan darah, proteinuria, trombosit, kreatinin, LDH, dan gejala klinis).	1. Preeklampsia Tanpa Gejala Berat, 2. Preeklampsia dengan Gejala Berat.	Kategorikal (Ordinal)	*American College of Obstetricians and Gynecologists*. (2020).[21]

LDH: Laktat dehidrogenase; IU/L: *International units per liter*; ACOG: *American College of Obstetricians and Gynecologists*; POGI: Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia; IFCC: *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*.

BAB IV
METODE

4.1 Desain

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik komparatif dengan pendekatan *cross-sectional*, yaitu pengukuran variabel bebas (derajat keparahan preeklampsia) dan variabel tergantung (kadar LDH) dilakukan pada satu waktu yang bersamaan.

4.2 Lokasi dan waktu penelitian

4.2.1 Lokasi penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan di RS X.

4.2.2 Waktu penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan Agustus – November 2026.

4.3 Populasi, subjek dan sampel penelitian

4.3.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah semua ibu bersalin di RS X.

4.3.1.1 Populasi target

Populasi target pada penelitian ini adalah seluruh ibu hamil dengan usia kehamilan ≥ 20 minggu yang terdiagnosis preeklampsia (terdiri atas preeklampsia tanpa gejala berat dan preeklampsia dengan gejala berat) di RS X.

4.3.1.2 Populasi terjangkau

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah ibu hamil dengan usia kehamilan ≥ 20 minggu yang terdiagnosis preeklampsia (preeklampsia tanpa gejala berat dan preeklampsia dengan gejala berat) di RS X pada periode waktu 1 Januari 2025 hingga 31 Desember 2025.

4.3.2 Subjek

4.3.2.1 Kriteria pemilihan subjek

Pemilihan subjek pada penelitian ini dilakukan dengan teknik *non-probability sampling*, secara spesifik menggunakan metode *consecutive sampling*. Melalui metode ini, setiap data sekunder dari rekam medis pasien ibu hamil yang terdiagnosis preeklampsia dan memenuhi kriteria inklusi maupun eksklusi akan

dimasukkan ke dalam penelitian secara berurutan hingga batas besar sampel minimal terpenuhi.

1. Kriteria inklusi

– Ibu hamil dengan diagnosis preeklampsia
– Memiliki data rekam medis yang lengkap, termasuk: data identitas, usia kehamilan, tekanan darah, hasil pemeriksaan proteinuria, dan hasil pemeriksaan kadar LDH serum sebelum menerima intervensi komprehensif.

2. Kriteria eksklusi

– Pasien dengan diagnosis penyerta penyakit hepatitis atau sirosis hepatis,
– Pasien dengan riwayat kelainan hematologi seperti anemia hemolitik, dan leukemia,
– Pasien dengan diagnosis penyerta berupa diabetes melitus,
– Pasien dengan diagnosis penyerta hipertensi kronik,
– Pasien dengan diagnosis penyakit ginjal kronis (PGK),
– Pasien dengan diagnosis penyakit kardiovaskular (seperti gagal jantung kongestif, penyakit arteri koroner, atau stroke),
– Pasien dengan diagnosis PCOS,
– Pasien dengan diagnosis penyerta autoimun (SLE/APLS),
– Pasien dengan diagnosis gangguan tiroid,
– Pasien dengan kehamilan multifetus.

4.3.2.2 Perhitungan jumlah subjek

Penelitian ini menggunakan desain analitik komparatif yang membandingkan variabel numerik, yaitu kadar LDH serum, pada dua kelompok kategorikal tidak berpasangan (kelompok preeklampsia tanpa gejala berat dan preeklampsia dengan gejala berat).

Oleh karena itu, estimasi besar sampel minimum dihitung menggunakan rumus uji beda dua rerata independen, dengan persamaan sebagai berikut:

$$n_1 = n_2 = 2\left(\frac{(Z_\alpha + Z_\beta)\, S_{gab}}{x_1 - x_2}\right)^2$$

Keterangan

- $n_1,\ n_2$ = Besar sampel minimal untuk masing-masing kelompok.
- Z_α = Derajat kemaknaan (kesalahan tipe I). α = 0,05 atau tingkat kepercayaan 95%, ditetapkan nilai standar normal sebesar 1,96.
- Z_β = Kekuatan penelitian (*power of the test* / kesalahan tipe II). Untuk β = 0,20 (20%) atau kekuatan penelitian 80%, ditetapkan nilai standar normal sebesar 0,84.
- S_{gab} = Simpangan baku (standar deviasi) gabungan berdasarkan penelitian pustaka acuan.
- $x_1 - x_2$ = Selisih rerata kadar LDH antara kedua kelompok berdasarkan literatur acuan.

Penetapan nilai simpangan baku dan selisih rerata dalam penelitian ini didasarkan pada literatur acuan utama oleh Eleti *et al*.[16], dengan rincian temuan klinis sebagai berikut:

- Rerata kadar LDH preeklampsia tanpa gejala berat (x_1) = 580,5 IU/L dengan simpangan baku (S_1) = 213 IU/L.
- Rerata kadar LDH preeklampsia dengan gejala berat (x_2) = 932,2 IU/L dengan simpangan baku (S_2) = 448 IU/L.

Dikarenakan kedua kelompok memiliki nilai simpangan baku yang berbeda, maka terlebih dahulu dilakukan perhitungan simpangan baku gabungan (S_{gab}) dengan penjabaran sebagai berikut:

$$S_{gab} = \sqrt{\frac{S_1^2 + S_2^2}{2}} = \sqrt{\frac{213^2 + 448^2}{2}} = \sqrt{\frac{246.073}{2}} = 350{,}76$$

Setelah diperoleh nilai simpangan baku gabungan sebesar 350,76, perhitungan estimasi besar sampel minimum dimasukkan ke dalam rumus utama:

$$n_1 = n_2 = 2\left(\frac{(Z_\alpha + Z_\beta)\, S_{gab}}{x_1 - x_2}\right)^2$$

$$n = 2\left(\frac{(1{,}96 + 0{,}84) \times 350{,}76}{932{,}2 - 580{,}5}\right)^2$$

$$n = 2\left(\frac{2{,}8 \times 350{,}76}{351{,}7}\right)^2$$

$$n = 2\left(\frac{982.128}{351{,}7}\right)^2$$

$$n = 2 \times (2.792)^2$$

$$n = 15{,}59 = 16$$

$$n \times 2 = 16 \times 2 = \mathbf{32\ Subjek}$$

Dengan demikian, jumlah sampel akhir yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah 32 subjek, yang terdiri atas 16 subjek kelompok preeklampsia tanpa gejala berat dan 16 subjek kelompok preeklampsia dengan gejala berat.

4.4 Bahan dan instrumen penelitian

4.4.1 Bahan penelitian

Data sekunder yang bersumber dari dokumen rekam medis pasien ibu hamil dengan diagnosis preeklampsia yang menjalani perawatan di RS X.

4.4.2 Instrumen penelitian

Instrumen utama untuk pengumpulan data adalah formulir ekstraksi data rekam medis. Adapun instrumen laboratorium yang digunakan oleh pihak rumah sakit untuk menghasilkan data sekunder LDH pada rekam medis adalah mesin *Automated Clinical Chemistry*.

4.5 Analisis data

Seluruh data sekunder dari rekam medis yang telah dikumpulkan akan melalui tahapan *editing, coding, processing,* dan *cleaning*. Data tersebut kemudian akan diolah dan dianalisis menggunakan perangkat lunak statistik komputer *Statistical Product and Service Solutions* (SPSS) versi 32.

4.5.1 Analisis univariat

Analisis univariat bertujuan untuk mendeskripsikan karakteristik subjek penelitian (seperti usia maternal, usia kehamilan, dan paritas) serta melihat distribusi dari variabel independen (derajat preeklampsia) dan variabel dependen

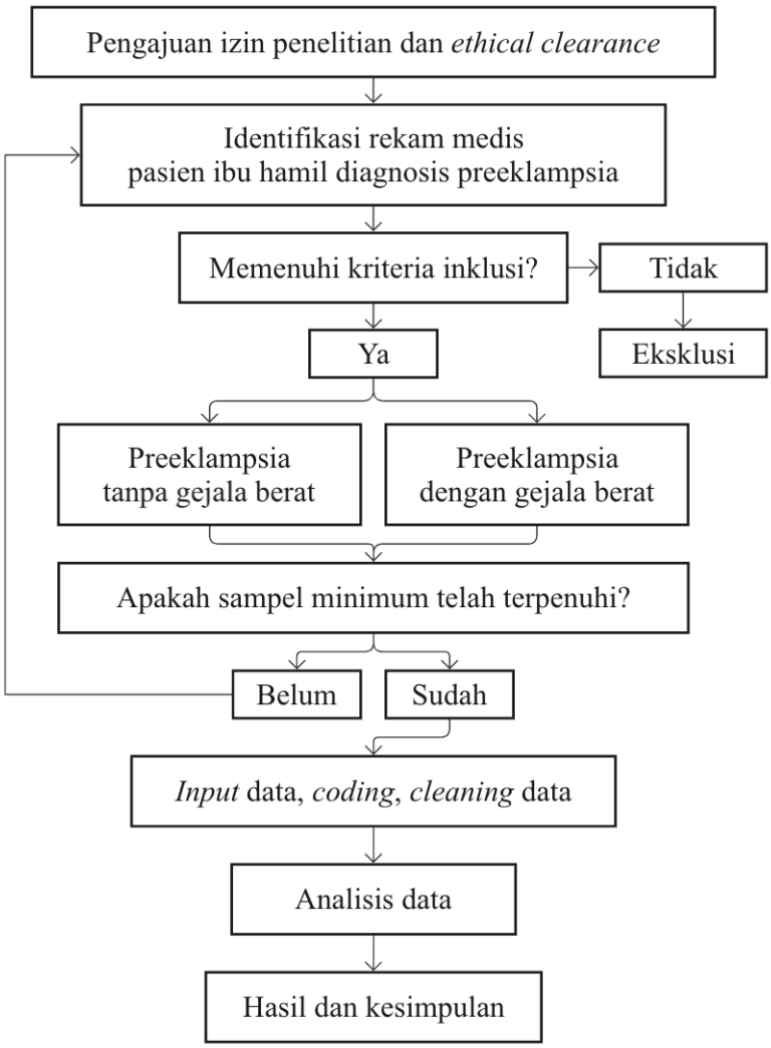
(kadar LDH). Data yang berskala kategorikal akan disajikan dalam bentuk distribusi frekuensi (n) dan persentase (%). Sementara itu, cara penyajian deskriptif untuk data kadar LDH akan menyesuaikan dengan hasil uji normalitas sebaran data.

4.5.2 Analisis bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk menilai kemaknaan perbedaan rerata kadar LDH serum antara preeklampsia tanpa gejala berat dan preeklampsia dengan gejala berat. Algoritma pengujian statistik melalui tahapan berikut:

1. **Uji normalitas data.** Sebaran normalitas data dievaluasi menggunakan uji Shapiro-Wilk (untuk n ≤ 50) atau Kolmogorov-Smirnov (untuk n > 50). Kesamaan varian antarkelompok dinilai menggunakan *Levene's test*.Data kadar LDH dinyatakan berdistribusi normal apabila nilai signifikansi statistik menunjukkan p > 0,05.
2. **Uji hipotesis komparatif.** Apabila sebaran data berdistribusi normal dan memiliki varian yang homogen, pengujian dilanjutkan menggunakan uji parametrik *Independent Sample T-test*. Apabila sebaran data normal namun varian tidak homogen, digunakan *Welch's T-test*. Sebaliknya, jika data terbukti tidak berdistribusi normal, pengujian dilakukan menggunakan uji alternatif nonparametrik *Mann-Whitney U-test.*
3. **Kriteria pengambilan keputusan (uji signifikansi):** Kemaknaan statistik ditentukan berdasarkan tingkat signifikansi (α) sebesar 5% dengan interval kepercayaan 95%. Hipotesis penelitian diterima jika didapatkan nilai probabilitas p < 0,05.

4.6 Alur kerja penelitian



Gambar 3. Alur kerja

4.7 Etika penelitian

Penelitian ini dilaksanakan setelah memperoleh persetujuan kaji etik (*ethical clearance*) dari Komisi Etik Riset Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti yang akan diajukan segera setelah ujian proposal disetujui. Seluruh kerahasiaan identitas subjek dijamin melalui anonimitas data.

4.8 Penjadwalan penelitian

Tabel 3. Penjadwalan pelaksanaan penelitian

Kegiatan	Waktu (Januari – Desember Tahun 2026)											
	Jan	Feb	Mar	Apr	Mei	Jun	Jul	Ags	Sep	Okt	Nov	Des
Pemilihan judul												
Penyusunan dan penyelesaian BAB I **(Pendahuluan)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB II (**Tinjauan Pustaka)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB III **(Kerangka konsep & definisi operasional)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB IV **(Metode)**												
Konsultasi												
Penyerahan proposal												
Persiapan ujian												
Seminar proposal												
Pengerjaan sampel												
Analisis data												
Penyusunan skripsi												
Seminar hasil												

4.9 Pembiayaan penelitian

Tabel 4. Pembiyaan pelaksanaan penelitian

No.	Uraian	Jumlah	Harga satuan (Rp)	Total (Rp)
1.	Fotokopi proposal	3 Rangkap	40.000	120.000
2.	Transportasi pengambilan data	2 kali	1.700.000	3.400.000
3.	Biaya etik penelitian	1	100.000	100.000
Total				3.620.000

DAFTAR PUSTAKA

1. Cresswell JA, Alexander M, Chong MYC, et al. Global and regional causes of maternal deaths 2009–20: a WHO systematic analysis. Lancet Glob Health. 2025;13(4):e626–34. doi: 10.1016/S2214-109X(24)00560-6
2. World Health Organization (WHO). 2025. Available at: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pre-eclampsia. Accessed 2026 Jun 14
3. Vera-Ponce V, Loayza-Castro J, Ballena-Caicedo J, et al. Global prevalence of preeclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome: a systematic review and meta-analysis. Front Reprod Health. 2025;7:1706009. doi: 10.3389/frph.2025.1706009
4. Magee LA, McLeod A, Brown MA, et al. A literature review and best practice advice for second and third trimester risk stratification, monitoring, and management of pre-eclampsia. Int J Gynecol Obstet. 2021;154(Suppl 1):3–31. doi: 10.1002/ijgo.13763
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Profil kesehatan indonesia 2023. Jakarta; 2024.
6. Ari NC, Novembriany YE, Norlina S, et al. Preeclampsia and the associated risk factors among pregnant women in indonesia: a literature review. Path of Science. 2024;10(3):1001–12. doi: 10.22178/POS.102-1
7. Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI). Pedoman nasional pelayanan kedokteran: diagnosis dan tatalaksana preeklampsia. Jakarta; 2016.
8. Cunningham FG, Leveno KJ, Dashe JS, et al. Williams obstetrics. New York: McGraw-Hill; 2022.
9. Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, et al. Pre-eclampsia. Lancet. 2021;398(10297):341–54. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32335-7
10. Redman CWG, Staff AC, Roberts JM. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: the convergence point for multiple pathways. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(2 Suppl):S907–S927. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.047
11. Murray RK, Bender DA, Botham KM, et al. Harper's illustrated biochemistry. New York: McGraw-Hill; 2022.
12. Rifai N. Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics. Rifai N, editor. St. Louis: Elsevier; 2024.
13. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) LM. IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37°C. EJIFCC. 2023;34(1).
14. Raghuwanshi K, Kushram B, Dandotiya D, et al. Lactate dehydrogenase (LDH) as an indicator of pre-eclampsia. Bioinformation. 2025;21(2):116–20. doi: 10.6026/973206300210116
15. Novara T, Harini IM, Sutrisno. Perbedaan kadar laktat dehidrogenase (LDH) pada Berbagai derajat keparahan preeklampsia. J Kedokt Brawijaya. 2019;30(4):272–6. doi: 10.21776/ub.jkb.2019.030.04.5
16. Eleti MR, Agrawal S, Dewani D, et al. Serum LDH levels in normotensive and preeclamptic-eclamptic pregnant women and its correlation with

fetomaternal outcome. Cureus. 2023;15(5):e38600. doi: 10.7759/cureus.37220
17. Selvi E, Kurt Bilirer K, Batman A, et al. Fibrinogen to albumin ratio, lactate dehydrogenase to albumin ratio and uric acid to albumin ratio in preeclampsia. J Clin Med. 2025;15(1):1. doi: 10.3390/jcm15010001
18. Agustira A, Ayu S PR, Apriliana E. Hubungan derajat preeklampsia terhadap kadar ldh di rsud abdul moeloek provinsi lampung periode januari-desember 2018. ABDIKAN: Jurnal Pengabdian Masyarakat Bidang Sains dan Teknologi. 2022;1(2):178–82. doi: 10.55123/abdikan.v1i2.277
19. Nasir SK, Khalil RY, Mahmood MB, et al. Serum lactate dehydrogenase level in preeclampsia and its correlation with disease severity, maternal and perinatal outcomes. BMC Womens Health. 2025;25(1):108. doi: 10.1186/s12905-025-03622-5
20. Teklemariam A, Abebe E, Agidew M, et al. Diagnostic performance of lactate dehydrogenase as a potential biomarker in predicting preeclampsia and associated factors. Front Med. 2024;11(1):1240848. doi: 10.3389/fmed.2024.1240848
21. American College of Obstetricians, (ACOG) G. Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin, number 222. Obstet Gynecol. 2020;135(6):e237–e260. doi: 10.1097/AOG.0000000000003891
22. Deeksha HS, Pajai S, Eleti MR, et al. A comprehensive review on serum lactate dehydrogenase (LDH) and uric acid in preeclampsia: implications for maternal health and disease severity. Cureus. 2024;16(3):e56928. doi: 10.7759/cureus.56928
23. Thang NM, Ky ND, Huong TT, et al. Prognostic value of antepartum LDH serum levels in predicting adverse maternal outcomes in hypertensive disorders of pregnancy: a prospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2025;25(1):1249. doi: 10.1186/s12884-025-08293-6
24. Mary VP, Chellatamizh M, Padmanaban S. Role of serum ldh in preeclampsia as a prognostic factor a cross sectional case control study in tertiary care hospital. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2017;6(2):595–8. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20170389
25. Magee LA, Brown MA, Hall DR, et al. The 2021 international society for the study of hypertension in pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertens. 2022;27:148–69. doi: 10.1016/j.preghy.2021.09.008
26. Chang KJ, Seow KM, Chen KH. Preeclampsia: recent advances in predicting, preventing, and managing the maternal and fetal life-threatening condition. Int J Environ Res Public Health. 2023;20(4):2994. doi: 10.3390/ijerph20042994
27. Nandagopal P, Sanaullah AAR, Nandagopal S, et al. Unveiling the risks and outcomes of preeclampsia: a case-control study in the uae. BMC Pregnancy Childbirth. 2025;25(1):1247. doi: 10.1186/s12884-025-08448-5
28. Aldika Akbar M, Gumilar K, Aziz M, et al. Maternal death associated with preeclampsia in Indonesia. Pregnancy Hypertens. 2025;42:101400. doi: 10.1016/j.preghy.2025.101400

29. Kepley JM, Bates K, Mohiuddin SS. Physiology, maternal changes. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024.
30. Papapanagiotou A, Daskalaki MA, Gargalionis AN, et al. The role of angiogenetic factors in preeclampsia. Int J Mol Sci. 2025;26(21):10431. doi: 10.3390/ijms262110431
31. Kutllovci Hasani K, Ajeti N, Goswami N. Understanding preeclampsia: cardiovascular pathophysiology, histopathological insights and molecular biomarkers. Medical Sciences. 2025;13(3):154. doi: 10.3390/medsci13030154
32. Rahardjo B, Primarintan TN. Exploring the relationship between lactate dehydrogenase levels, leukocyte counts, low birth weight, and the severity of preeclampsia in pregnant women: a cross-sectional study at saiful anwar hospital malang (July 2021 to June 2022). Asian Journal of Health Research. 2023;2(2):42–9. doi: doi.org/10.55561/ajhr.v2i2.112
33. Witkowski P, Dzieński B, Stefańska K, et al. Preeclampsia: contemporary concepts in pathophysiology, risk stratification, prevention and monitoring. J Clin Med. 2026;15(5):1944. doi: 10.3390/jcm15051944
34. Bergman K, Svanvik T, Basic C, et al. Heart disease in pregnancy and risk of pre-eclampsia: a Swedish register-based study. Open Heart. 2024;11(1):e002728. doi: 10.1136/openhrt-2024-002728
35. Sharma DD, Chandresh NR, Javed A, et al. The management of preeclampsia: a comprehensive review of current practices and future directions. Cureus. 2024;16(1):e51512. doi: 10.7759/cureus.51512
36. Liu Y, Zhong S, Zhong K, et al. Analysis of the association between history of gestational diabetes mellitus and hypertensive disorders in a subsequent pregnancy: a retrospective cohort study. Front Endocrinol (Lausanne). 2026;17:1736779. doi: 10.3389/fendo.2026.1736779
37. MacDonald TM, Walker SP, Hannan NJ, et al. Clinical tools and biomarkers to predict preeclampsia. EBioMedicine. 2022;75:103780. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103780
38. Arkorful J, Browne JL, Adu-Bonsaffoh K, et al. Predictive accuracy of ophthalmic artery doppler for pre-eclampsia: a systematic review. BMJ Open. 2025;15(6):e094348. doi: 10.1136/bmjopen-2024-094348
39. Tomimatsu T, Mimura K, Endo M, et al. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction. Hypertens Res. 2017;40:305–10. doi: 10.1038/hr.2016.152
40. Christensen AP, Bert S, Nadkarni S. Immune mechanisms of vascular disease in preeclampsia. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2025;45(10):1715–23. doi: 10.1161/ATVBAHA.124.321670

LAMPIRAN

Lampiran 1. *Dummy table* univariat

Tabel 4. Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	Jumlah (n)	Persentase (%)
Usia maternal[6,18]		
<20 tahun		
20–35 tahun		
>35 tahun		
Usia kehamilan[25]		
<34 minggu		
34–36 minggu		
≥37 minggu		
Paritas[6,16,21]		
Primipara		
Multipara		
Grandemultipara		
Derajat preeklampsia[7,21]		
Tanpa gejala berat		
Dengan gejala berat		

n: Jumlah subjek; %: Persentase.

Tabel 5. Distribusi rerata dan median kadar LDH

Variabel numerik	Jumlah (n)	Rerata ± simpangan Baku	Median (min - maks)
Kadar LDH serum (IU/L)	32		

n: Jumlah subjek; LDH: Laktat Dehidrogenase; IU/L: *International Units per Liter*; Min: Nilai minimum; Maks: Nilai maksimum.

Lampiran 2. *Dummy table* bivariat

Tabel 6. Perbandingan kadar LDH berdasarkan derajat preeklampsia

Variabel	Preeklampsia tanpa gejala berat (n=16)	Preeklampsia dengan gejala berat (n=16)	Nilai p
Kadar LDH serum (IU/L)			
Rerata ± simpangan baku			

n: Jumlah subjek; LDH: Laktat Dehidrogenase; IU/L*: International Units per Liter* *; Uji T-Tidak Berpasangan (*Independent Sample T-Test*) ‡: Uji Mann-Whitney Nilai p bermakna secara statistik apabila p < 0,05.

Lampiran 3. Formulir ekstraksi data rekam medis

A. IDENTITAS DAN KARAKTERISTIK DEMOGRAFI

- Kode sampel: .....
- Usia maternal: ..... Tahun

B. DATA OBSTETRI DAN KLINIS

- Paritas (status kehamilan): Gravida..... Partus..... Abortus..... (G...P...A...)
- Usia kehamilan (gestasi): ..... Minggu
- Jenis kehamilan: [ ] tunggal / [ ] kembar (multifetus)
- Tekanan darah sistolik: ..... mmHg
- Tekanan darah diastolik: ..... mmHg

C. SKRINING KRITERIA EKSKLUSI

Apakah pasien memiliki diagnosis penyerta berikut?

- Penyakit hati akut/kronis (misal: Hepatitis, Sirosis) : [ ] Ya / [ ] Tidak
- Kelainan hematologi terkait lisis sel (Anemia Hemolitik) : [ ] Ya / [ ] Tidak
- Penyakit ginjal kronis (PGK) atau gagal ginjal : [ ] Ya / [ ] Tidak
- Penyakit kardiovaskular (Gagal Jantung Kongestif) : [ ] Ya / [ ] Tidak
- Diabetes melitus (Pregestasional / Gestasional) : [ ] Ya / [ ] Tidak
- Hipertensi kronik (usia kehamilan <20 minggu) : [ ] Ya / [ ] Tidak
- Gangguan tiroid : [ ] Ya / [ ] Tidak
- Polycystic ovary syndrome (PCOS) :[ ] Ya / [ ] Tidak

(Jika terdapat minimal satu jawaban "Ya" Maka pasien dieksklusi/didrop-out).

D. DATA LABORATORIUM PENUNJANG

(Sesuai Hasil Lab saat Diagnosis Ditegakkan)

- Kadar LDH serum: ..... IU/L (variabel utama)

E. DIAGNOSIS DOKTER

- [ ] Preeklampsia tanpa gejala berat
- [ ] Preeklampsia dengan gejala berat