

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Terdahulu

Berdasarkan studi pendahuluan, kejadian pre-eklamsia di Banyumas tepatnya di Puskesmas Baturaden I dan Puskesmas Kalibagor dengan penelitian deskriptif menggunakan metode *case control* dan *cross sectional* responden yang mengalami kejadian pre-eklamsia sebanyak 50% (Elsanti and Dwi A, 2016; Elsanti, Yulistika and Yuliarti, 2016). Hasil studi penelitian di RSUD Prof. Dr. Margono Soekardjo Purwokerto menggunakan metode *cross sectional* pada tahun 2018 didapatkan rerata kadar kalsium darah pada kelompok pre-eklamsia berat lebih rendah dibandingkan dengan kelompok pre-eklamsia ringan dan normotensi, hal ini membuktikan adanya potensi keterlibatan kalsium pada pre-eklamsia berat tapi pada penelitian ini belum diteliti asupan kalsium pada ibu dan faktor resiko lain yang juga berperan dalam pre-eklamsia seperti obesitas, riwayat penyakit pada ibu, kehamilan ganda dan riwayat pre-eklamsia sebelumnya (Harini *et al.*, 2018). Pada penelitian ini penulis menggunakan variabel asupan konsumsi suplemen kalsium dengan metode *cohort* dan pendekatan *retrospektif*.

Perbedaan penelitian terdahulu dengan penelitian yang akan dilakukan yaitu terletak pada tujuan penelitian, kategori obat yang diteliti serta jenis dan rancangan metode, yaitu penelitian terdahulu dilakukan secara *cross sectional* sedangkan penelitian yang akan dilakukan yaitu metode *cohort* dengan pendekatan *restrospektif*. Adapun persamaan penelitian terdahulu dengan penelitian yang akan dilakukan di wilayah yang sama yaitu di Kabupaten Banyumas.

B. Landasan Teori

1. Kehamilan

Kehamilan adalah masa dimana wanita membawa embrio atau fetus di dalam tubuhnya dimulai dengan pembuahan antara sperma dan sel telur serta berakhir dengan persalinan. Proses kehamilan dimulai dari fertilisasi

yaitu bertemunya sel telur dan sel sperma. Setelah masuk ke organ genitalia interna wanita, sperma akan menghadapi beberapa rintangan antara lain: lender vagina yang sifatnya asam, lender serviks yang kental, panjangnya uterus serta silia yang ada di tuba fallopi. Tempat bertemunya ovum dan sperma paling sering di daerah *ampulla tuba* dan akan terbentuk zigot. Zigot akan membelah menjadi dua tingkat sel, empat sel, delapan sel dan seterusnya. Pada hari ke empat, zigot sudah berubah menjadi *morula* lalu masuk dan menempel ke dinding rahim. Kehamilan dimulai sejak terjadinya proses penempelan ini. Di hari ke tujuh, gumpalan tersebut sudah tersusun menjadi lapisan sel yang mengelilingi suatu ruang yang berisi sekelompok sel di bagian dalamnya (Megasari *et al.*, 2015).

Proses kehamilan berlangsung sekitar 40 minggu (280 hari) dan tidak lebih dari 43 minggu (300 hari). Menurut usianya, kehamilan dibagi menjadi 3 trimester yaitu (Prawirohardjo, 2014) :

- a. Trimester kesatu, dimulai dari konsepsi sampai bulan ketiga (0 sampai 12 minggu)
- b. Trimester kedua, dimulai dari bulan keempat sampai bulan keenam (13 sampai 27 minggu)
- c. Trimester ketiga, dimulai dari bulan ketujuh sampai bulan kesembilan (28 sampai 40 minggu)

2. Farmakokinetika dan Farmakodinamika pada Kehamilan

a. Farmakokinetika

Selama kehamilan terjadi perubahan-perubahan fisiologi yang mempengaruhi farmakokinetika obat. Perubahan tersebut meliputi peningkatan cairan tubuh misalnya penambahan volume darah sampai 50% dan curah jantung sampai dengan 30%. Pada akhir semester pertama, aliran darah ginjal meningkat 50% dan pada akhir kehamilan aliran darah ke rahim mencapai puncaknya hingga 600-700 ml/menit. Peningkatan cairan tubuh tersebut terdistribusi 60% di plasenta, janin, dan cairan amniotik, 40% di jaringan si ibu (Depkes, 2006).

b. Farmakodinamika

1) Mekanisme Kerja Obat pada Ibu Hamil

Efek obat pada jaringan reproduksi, uterus, dan kelenjar susu pada kehamilan kadang dipengaruhi oleh hormon-hormon sesuai dengan fase kehamilan. Efek obat pada jaringan tidak berubah bermakna karena kehamilan tidak berubah, walau terjadi perubahan misalnya curah jantung, aliran darah ke ginjal. Perubahan tersebut kadang menyebabkan wanita hamil membutuhkan obat yang tidak dibutuhkan pada saat tidak hamil. Contohnya glikosida jantung dan diuretik yang dibutuhkan pada kehamilan karena peningkatan beban jantung pada kehamilan. Atau insulin yang dibutuhkan untuk mengontrol glukosa darah pada diabetes yang diinduksi oleh kehamilan (Depkes, 2006).

2) Mekanisme Kerja Obat pada Janin

Beberapa penelitian untuk mengetahui kerja obat di janin berkembang dengan pesat, yang berkaitan dengan pemberian obat pada wanita hamil ditujukan untuk pengobatan janin walaupun mekanismenya masih belum diketahui jelas. Contohnya kortikosteroid diberikan untuk merangsang matangnya paru janin bila ada prediksi kelahiran prematur, atau fenobarbital yang dapat menginduksi enzim hati untuk metabolisme bilirubin sehingga insiden *jaundice* (bayi kuning) akan berkurang. Selain itu, fenobarbital juga dapat menurunkan resiko perdarahan intracranial bayi kurang umur. Anti aritmia juga diberikan pada ibu hamil untuk mengobati janinnya yang menderita aritmia jantung (Depkes, 2006).

3. Pre-eklamsia

a. Pengertian

Pre-eklamsia merupakan kondisi spesifik pada kehamilan yang ditandai dengan adanya disfungsi plasenta dan respon maternal terhadap

adanya inflamasi sistemik dengan aktivitas endotel dan koagulasi. Diagnosis Pre-eklamsia ditegakkan berdasarkan adanya hipertensi spesifik yang disebabkan kehamilan disertai dengan gangguan sistem organ lainnya pada usia kehamilan diatas 20 minggu. Pre-eklamsia sebelumnya selalu di definisikan dengan adanya hipertensi dan proteinuria yang baru terjadi pada kehamilan (*new onset hypertension with proteinuria*). Meskipun kedua karakter ini masih menjadi definisi klasik pre-eklamsia, beberapa wanita lain menunjukkan adanya kondisi berat dari pre-eklamsia meskipun pasien tersebut tidak mengalami proteinuria (POGI, 2016).

b. Penegakan Diagnosis Pre-eklamsia

Pre-eklamsia didefinisikan sebagai hipertensi yang baru terjadi pada kehamilan atau diatas usia kehamilan 20 minggu disertai adanya gangguan organ. Jika hanya didapatkan hipertensi saja kondisi tersebut tidak dapat disamakan dengan pre-eklamsia, harus di dapatkan gangguan organ spesifik akibat pre-eklamsia tersebut. Kebanyakan kasus pre-eklamsia ditegakkan dengan adanya proteinuria, namun jika proteinuria tidak di dapatkan, salah satu gejala dan gangguan lain dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis pre-eklamsia, yaitu:

- 1) Trombositopenia : trombosit < 100.000/mikro liter
- 2) Gangguan ginjal : kreatinin serum > 1,1 mg/dL atau di dapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya
- 3) Gangguan liver : peningkatan konsentrasi transaminase dua kali normal atau adanya nyeri di daerah epigastrik/region kanan atas abdomen
- 4) Edema paru
- 5) Di dapatkan gejala neurologis : stroke, nyeri kepala, gangguan visus
- 6) Gangguan pertumbuhan janin yang menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta : Oligohidramnion, *Fetal Growth Restriction*

(FGR) atau di dapatkan adanya *Absent or Reserved end Diastolic Velocity* (ARDV) (POGI, 2016).

c. Patofisiologi

Plasenta adalah organ sentral yang menyebabkan terjadinya preeklampsia. Terlepasnya plasenta dapat menghilangkan preeklampsia. Pemeriksaan patologis plasenta pada wanita dengan preeklampsia berat mengungkapkan beberapa kelainan termasuk infark, ateroskia, thrombosis, dan inflamasi kronis. Kemungkinan lain yang terlihat pada plasenta preeklampsia adalah konsekuensi dari hipertensi dan luka pada endotel yang disebabkan oleh preeklampsia. Namun, hal tersebut disebabkan jika ada kelainan perkembangan plasenta yang mendahului gangguan pada ibu hamil (Powe, Levine and Karumanchi, 2011).

Pada plasentasi normal, sel sitotrofoblas yang berasal dari embrio menginvasi dinding rahim ibu. Setelah invasi, sitotrofoblas ditemukan di otot halus dan lapisan endotelial arteri desidua ibu. Interaksi ini akan menginduksi perombakan ulang pembuluh darah ibu menjadi pembuluh darah “high-capacitance” dan “low-resistance” yang menyediakan akses terhadap oksigen dan nutrisi ibu untuk plasenta dan janin yang sedang berkembang. Sebagai bagian dari proses ini, sitotrofoblas menggunakan fenotip endotel, mengekspresikan molekul adhesi yang ditemukan di permukaan sel endotel. Pada preeklampsia, proses ini terjadi penyimpangan. Invasi sitotrofoblas tidak lengkap, dengan sel sitotrofoblas hanya terdapat di lapisan superfisial dari desidua. Arteri spiralis gagal untuk di invasi atau dirombak ulang, mengakibatkan hambatan resistensi tinggi pada pembuluh darah sehingga terjadi iskemik pada plasenta, terlihat pada pemeriksaan patologis plasenta preeklampsia. Keadaan iskemik pada plasenta memicu peningkatan stres oksidatif dan pelepasan factor anti-angiogenik yang akan menyebabkan peningkatan tekanan darah tinggi (Powe, Levine and Karumanchi, 2011).

Hipoksia dapat berkontribusi pada perkembangan plasenta abnormal tersebut karena kegagalan sitotrofoblas untuk sepenuhnya

menginvasi dan mengganti molekul adhesi, juga dapat direproduksi secara in-vitro saat sitotrofoblas dikultur pada kondisi hipoksia. Namun, hipoksia akibat plasentasi abnormal juga berkontribusi pada komplikasi janin dan maternal pada penyakit preeklampsia (Powe, Levine and Karumanchi, 2011).

d. Penentuan Proteinuria

Proteinuria ditetapkan bila ekskresi protein di urin melebihi 300 mg dalam 24 jam atau tes urin dipstik > positif 1. Pemeriksaan urin dipstik bukan merupakan pemeriksaan yang akurat dalam memperkirakan kadar proteinuria. Konsentrasi protein pada sampel urin sewaktu bergantung pada beberapa faktor, termasuk jumlah urin. Pemeriksaan kadar protein kuantitatif pada hasil dipstik positif 1 berkisar 0-2400 mg/24 jam, dan positif 2 berkisar 700-4000 mg/24 jam. Pemeriksaan tes urin dipstik memiliki angka positif palsu yang tinggi (67-83%). Positif palsu dapat disebabkan kontaminasi duh vagina, cairan pembersih dan urin yang bersifat basa. Pemeriksaan proteinuria dipstik hanya dapat digunakan sebagai tes skrining dengan angka positif palsu yang sangat tinggi dan harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan protein urin tamping 24 jam atau rasio protein banding kreatinin. Pemeriksaan rasio protein banding kreatinin dapat memprediksi proteinuria dengan lebih baik (POGI, 2016).

e. Gejala Pre-eklamsia

Gejala terjadinya pre-eklamsia :

- 1) Gangguan masalah penglihatan
- 2) Sakit kepala
- 3) Nyeri epigastrium
- 4) Terjadi edema

(Anonim, 2013)

f. Faktor Resiko Pre-eklamsia

1) Faktor Resiko Sedang :

- a. Nulipara
- b. Obesitas (indeks massa tubuh $> 30 \text{ kg/m}^2$)
- c. Riwayat pre-eklamsia pada ibu atau saudara perempuan
- d. Usia ≥ 35 tahun
- e. Riwayat khusus pasien (interval kehamilan > 10 tahun)

2) Faktor Resiko Tinggi :

- a. Riwayat pre-eklamsia
- b. Kehamilan multipel
- c. Hipertensi kronis
- d. Diabetes Mellitus tipe 1 dan 2
- e. Penyakit ginjal
- f. Penyakit auto imun

(POGI, 2016)

4. Suplemen Kalsium

Suplementasi kalsium berhubungan dengan penurunan kejadian hipertensi dan pre-eklamsia, terutama pada populasi dengan resiko tinggi untuk mengalami pre-eklamsia dan yang memiliki diet asupan rendah kalsium. Suplementasi ini tidak memberikan perbedaan yang signifikan pada populasi yang memiliki diet kalsium yang adekuat. Tidak ada efek samping yang tercatat pada suplementasi ini (POGI, 2016).

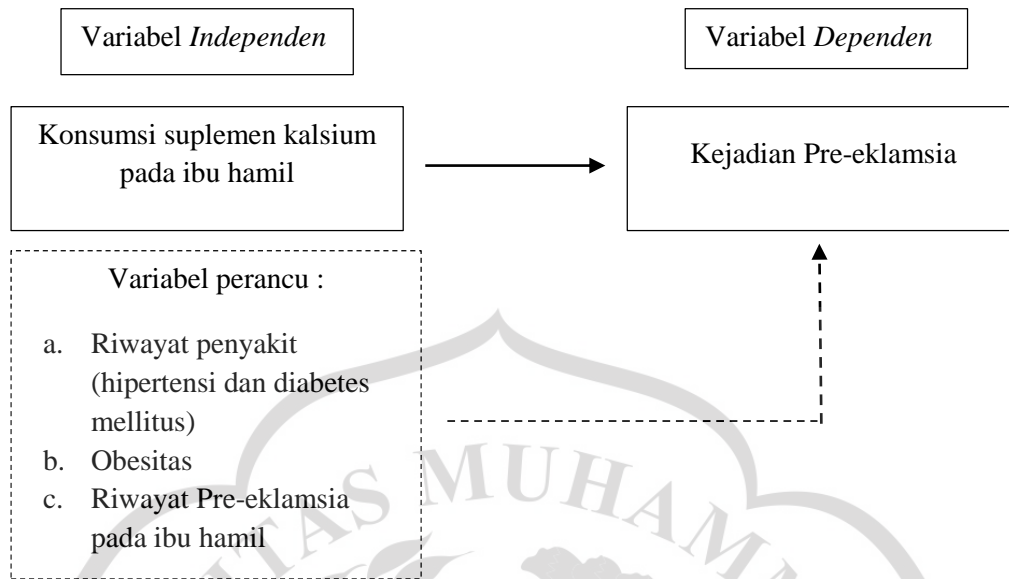
Kebutuhan kalsium pada orang dewasa kurang lebih 300 mg di absorpsi di saluran cerna (diambil dari makanan yang mengandung 1000 mg kalsium) dan sisanya 700 mg tidak diabsorpsi lalu diekskresikan lewat feses. Absorpsi kalsium pada ibu hamil otomatis akan meningkat dua kali lipat untuk pemenuhan baik bagi ibu maupun bagi janin yang dikandungnya. Karena janin dalam sehari membutuhkan kurang lebih 300 mg kalsium, hormon paratiroid membantu meningkatkan absorpsi kalsium di usus untuk memenuhi kebutuhan tersebut. Kalsium pada ibu juga berperan penting

untuk mencegah terjadinya pre-eklamsia dan osteoporosis dini. Minimal ibu mengonsumsi suplemen kalsium 2x sehari dengan sediaan 500 mg karena dalam sehari minimal harus memenuhi 1000 mg untuk pencegahan. Bila ibu tidak mengonsumsi suplemen kalsium dalam satu hari, tidak terjadi dampak yang terlalu signifikan asalkan pemenuhan kebutuhan kalsium juga dibantu dengan makanan atau susu yang mengandung cukup kalsium (Negara, 2013).

Peranan kalsium yang rendah pada ibu hamil dapat menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah dengan merangsang pelepasan hormon paratiroid dan/atau renin yang mengarah terjadinya peningkatan konsentrasi kalsium intraseluler dalam vaskuler sel otot polos dan mengakibatkan vasokonstriksi. Peranan suplemen kalsium dalam menurunkan gangguan hipertensi dalam kehamilan adalah dengan menurunkan pelepasan kalsium paratiroid dan konsentrasi kalsium intraseluler, akhirnya terjadi penurunan kontraksi otot polos dan terjadi peningkatan vasodilatasi (Negara, 2013).

Menurut Sibai dalam penelitian Anasiru, 2015 ibu hamil di diagnosa mengalami pre-eklamsia ringan apabila tekanan darah mencapai 140/90mmHg tetapi masih kurang dari 160/110mmHg dan proteinurin 300mg/24 jam atau pemeriksaan dipstik +1 sedangkan pre-eklamsia berat apabila tekanan darah mencapai 160/100mmHg dan proteinurin 500mg/24 jam atau dipstik +2 lalu oligourie < 500 ml/24 jam, serum kreatinin meningkat dan oedema paru (*cyanosis*). Pada pasien yang mengalami pre-eklamsia berat tidak boleh melahirkan secara normal atau mengejan hebat dikarenakan hal ini dapat memicu tingginya tekanan darah pada tubuh dan hal ini berbanding lurus dengan terjadinya pre-eklamsia. Maka solusinya menurut Tierney dan Rambulangi dalam penelitian Andalas, Ramadana dan Rudiyanto, 2017 pada pasien yang mengalami pre-eklamsia berat adalah dengan dilakukan *sectio caesarea* untuk mengurangi efek komplikasi yang mungkin akan terjadi.

C. Kerangka Konsep



Gambar 2.1. Kerangka Konsep

Keterangan :



D. Hipotesis

H1 : ★ Diduga ada hubungan antara tingkat kecukupan konsumsi suplemen kalsium terhadap kejadian Pre-eklamsia di Puskesmas Kabupaten Banyumas Wilayah Barat (Puskesmas Rawalo, Puskesmas Wangon II, Puskesmas Purwojati dan Puskesmas Pekuncen).

H0 : Diduga tidak ada hubungan antara tingkat kecukupan konsumsi suplemen kalsium terhadap kejadian Pre-eklamsia di Puskesmas Kabupaten Banyumas Wilayah Barat (Puskesmas Rawalo, Puskesmas Wangon II, Puskesmas Purwojati dan Puskesmas Pekuncen).