

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Menurut Survei Demografi Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2012, AKI pada tahun 2007 sebesar 228/100.000 Kelahiran Hidup (KH) meningkat menjadi 359 /100.000 KH. Peningkatan Angka Kematian Ibu ini mengindikasikan bahwa Indonesia mengalami keadaan yang hampir sama dengan tingkat kesehatan ibu dan anak pada masa 15 tahun sebelumnya yaitu pencapaian Angka Kematian Ibu 390/100.000 KH di tahun 1994 (Swasono, 2013).

Faktor yang berkontribusi terhadap penyebab kematian ibu secara garis besarnya dapat dikelompokkan menjadi penyebab langsung dan penyebab tidak langsung. Penyebab langsung kematian ibu salah satunya adalah preeklamsia/eklamsia (Kemenkes, 2012).

Preeklamsia adalah suatu sindrom spesifik pada kehamilan dengan gejala klinis berupa penurunan perfusi organ akibat vasospasme dan aktivasi endotel. Preeklamsia hingga saat ini masih merupakan komplikasi serius dalam kehamilan dan patofisiologinya masih belum diketahui dengan pasti (Finger, 2008). Preeklamsia terutama ditandai dengan hipertensi dan proteinuria, atau dapat disertai dengan abnormalitas hasil pemeriksaan laboratorium yaitu: fungsi ginjal, hepar, atau hemostasis setelah kehamilan 20 minggu (Cunningham, 2014).

Preeklamsia merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu dan janin. *The World Health Organization* (WHO) melaporkan angka kematian yang disebabkan oleh preeklamsia sebesar 16% di negara berkembang. Angka kejadian preeklamsia berkisar antara 5-10% dari seluruh kehamilan (Cunningham, 2014). Preeklamsia di Indonesia masih merupakan tiga besar penyumbang tertinggi angka kematian ibu bersalin setelah perdarahan dan infeksi, dengan angka kejadian bervariasi antara 2,1-8,5%. Dari data rekam medik pasien yang dirawat di bagian obstetri dan ginekologi RSUP Dr. M. Djamil Padang selama tahun 2011 didapatkan angka kejadian preeklamsia sebanyak 125 kasus (8,31%) dari 1395 persalinan. Angka ini

meningkat setiap tahunnya, yaitu sebanyak 193 kasus (11,47%) dari 1.682 persalinan selama tahun 2012, dan sebanyak 206 kasus (12,02%) dari 1.714 persalinan selama tahun 2013 (Pasca, 2016)

Preeklamsia mengakibatkan 3-25 kali lipat peningkatan risiko komplikasi obstetrik yang berat dan merupakan penyebab dari 30-40% kematian perinatal di Indonesia (Roeshadi, 2004). Oleh sebab itu diperlukan analisis faktor risiko yang berpengaruh terhadap kejadian preeklamsia, sehingga diharapkan bisa mengurangi dampak buruk kejadian preeklamsia ini.

Preeklamsia dibedakan menjadi preeklamsia awitan dini (PEAD) dan preeklamsia awitan lambat (PEAL) yang dibagi berdasarkan usia kehamilan timbulnya manifestasi klinis preeklamsia. PEAD dan PEAL memiliki patogenesis yang berbeda. PEAD sering dihubungkan dengan gangguan perfusi uteroplasenta yang disebabkan oleh gangguan invasi trofoblas, sedangkan PEAL sering dihubungkan dengan adanya faktor ekstrinsik dan faktor maternal (Wikstrom, 2007; Valensise, 2008; Soto, 2011).

Banyak teori yang dianut tentang penyebab preeklamsia antara lain: teori kelainan vaskularisasi plasenta, teori iskemia plasenta, radikal bebas, teori disfungsi endotel, teori imunologik, teori genetik, teori defisiensi gizi, dan teori inflamasi (Cunningham, 2014). Walaupun demikian yang menjadi dasar pencetus untuk patogenesis dari preeklamsia adalah kerusakan yang berhubungan dengan plasenta. Hampir semua ahli sepakat bahwa vasospasme merupakan awal preeklamsia (Martaadisoebrata, 2013).

Diet ibu selama hamil merupakan salah satu faktor yang berhubungan dengan etiologi preeklamsia; diet tidak cukup, terutama dalam hal kalsium, magnesium, selenium, vitamin A dan C, merupakan faktor yang berkontribusi terhadap preeklamsia. Studi epidemiologi baru-baru ini telah menekankan peran kekurangan vitamin D dalam perkembangan preeklamsia (Bakacak, 2015).

Faktor imunologik diduga berperan terhadap kejadian hipertensi dalam kehamilan. Pada preeklamsia plasenta menunjukkan respon inflamasi yang kuat dan terjadinya peningkatan dalam aktivitas sistem imunologi. Hal ini menyatakan bahwa sistem immunomodulasi vitamin D secara potensial

memberikan manfaat terhadap implantasi plasenta selama kehamilan (Dawodu, 2013, Uwe G, 2013).

Dalam studi invitro baru-baru ini menunjukkan hubungan peningkatan angiogenesis dan penghambatan pelepasan molekul adhesi dari sel endotel dengan vitamin D. Pengaruh defisiensi vitamin D dalam immunomodulasi dan perkembangan plasenta telah ditekankan dalam berbagai penelitian dan dengan demikian, hal ini menempatkan pengaruh kekurangan vitamin D terhadap patofisiologi preeklamsia (Bakacak, 2015).

Selain itu vitamin D dalam bentuk aktif 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> berperan dalam stimulasi transport Ca<sup>2+</sup> dari intestinal, reabsorpsi pada tubulus renal dan tulang sehingga meningkatkan konsentrasi Ca<sup>2+</sup> ekstraseluler dan menurunkan Ca intraseluler, mengakibatkan terjadinya relaksasi otot polos dan pada akhirnya dapat menurunkan tekanan darah (Zuzana, 2009).

Ibu dengan kekurangan vitamin D pada awal kehamilan telah dikaitkan dengan peningkatan risiko preeklamsia. Sebuah penelitian yang dilakukan Elina dkk menunjukkan bahwa rendahnya konsentrasi serum 25 (OH) D ibu meningkatkan risiko preeklamsia dan bahwa suplementasi vitamin D menurunkan risiko ini. Penelitian Shand AW dkk pada tahun 2010 di Kanda menunjukkan bahwa perempuan dengan tingkat sirkulasi vitamin D yang rendah lebih mungkin untuk memiliki hipertensi dalam kehamilan dalam analisis univariat. Dalam analisis multivariat lain, Penelitian gagal menunjukkan adanya hubungan antara kadar vitamin D dan pengembangan pre-eklamsia, hipertensi gestasional atau kelahiran prematur (Shand AW et al. 2010).

Sebuah studi serupa dari Amerika Serikat yang dilakukan oleh Powe dkk juga gagal untuk menunjukkan hubungan antara tingkat vitamin D trimester pertama dan perkembangan selanjutnya dari preeklamsia. Namun, dua meta-analisis, termasuk meta-analisis dari 31 penelitian, menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D dikaitkan dengan pre-eklamsia (Powe et al, 2010).

## B. Rumusan Masalah

Dengan memperhatikan latar belakang masalah diatas, dapat dirumuskan masalah penelitian:

1. Apakah terdapat perbedaan kadar 1,25 dihidroksi vitamin D3 serum maternal antara preeklamsia awitan dini (PEAD), preeklamsia awitan lambat (PEAL) dan hamil normal.
2. Apakah terdapat perbedaan kadar kalsium serum maternal antara preeklamsia awitan dini (PEAD), preeklamsia awitan lambat (PEAL) dan hamil normal.

## C. Tujuan Penelitian

### 1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbedaan kadar 1,25 dihidroksi vitamin D3 dan Kalsium serum maternal antara pasien preeklamsia awitan dini (PEAD), preeklamsia awitan lambat (PEAL) dengan kehamilan normal.

### 2. Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui kadar 1,25 dihidroksi vitamin D3 dan Kalsium serum maternal pasien preeklamsia awitan dini (PEAD).
2. Untuk mengetahui kadar 1,25 dihidroksi vitamin D3 dan Kalsium serum maternal pasien preeklamsia awitan lambat (PEAL).
3. Untuk mengetahui kadar 1,25 dihidroksi vitamin D3 dan Kalsium serum pasien dengan kehamilan normal.
4. Untuk mengetahui perbedaan kadar 1,25 dihidroksi vitamin D3 serum maternal antara pasien preeklamsia awitan dini (PEAD), preeklamsia awitan lambat (PEAL) dan hamil normal.
5. Untuk mengetahui perbedaan kadar kalsium serum maternal antara pasien preeklamsia awitan dini (PEAD), preeklamsia awitan lambat (PEAL) dan hamil normal.

#### **D. Manfaat Penelitian**

1. Untuk Pelayanan

Meningkatkan pelayanan Obstetri di RSUP Dr. M. Djamil Padang sebagai Rumah Sakit Pendidikan yang mengutamakan diagnosis etiopatogenesis.

2. Untuk Ilmu Pengetahuan

Menambah hasanah dalam ilmu pengetahuan mengenai patogenesis preeklamsia berat dihubungkan dengan kadar 1,25 dihidroksi vitamin D3 dan Kalsium.

3. Untuk Peneliti

1. Menambah pengetahuan peneliti dalam patogenesis preeklamsia.
2. Menambah pengetahuan peneliti dalam melakukan pemeriksaan kadar 1,25 dihidroksi vitamin D3 dan Kalsium.

#### **E. Kerangka Pemikiran**

Preeklamsia masih merupakan masalah yang besar dalam bidang obstetri, karena itu perlu mendapat perhatian khusus dalam pengelolaannya. Namun demikian, sampai saat ini patogenesis penyakit ini masih tetap belum diketahui dengan jelas. Berdasarkan hal tersebut, dikembangkan beberapa cara pemeriksaan untuk menduga kemungkinan terjadinya preeklamsia (Dekker, 2010).

Preeklamsia masih menjadi tantangan bagi peneliti di dunia. Beragam pendapat dan penelitian telah dilakukan untuk menurunkan dan mencegah terjadinya preeklamsia. Sampai saat ini, etiologi dan patofisiologi preeklamsia belum diketahui dengan pasti, akan tetapi berdasarkan gejala-gejala dan kerusakan yang ditimbulkannya, para peneliti mengajukan berbagai cara baik sebagai penduga maupun untuk deteksi dini preeklamsia (Dekker, 2010).

Lebih dari 100 pemeriksaan klinik, biofisik dan biokimia telah diajukan untuk tujuan tersebut, namun hasilnya sering tidak konsisten bahkan tidak jarang bertentangan. Hal ini disebabkan karena ketidakseragaman populasi yang diteliti, definisi preeklamsia yang dipakai serta cara untuk menyatakan hasil dan faktor-faktor yang mempengaruhi pada setiap daerah berbeda (Dekker, 2010).

Konsep dari maladaptasi imunologik maternal fetal menjadi implikasi umum sebagai penyebab preeklamsia. Implantasi fetoplasenta ke permukaan miometrium membutuhkan beberapa elemen yaitu toleransi imunologik antara fetoplasenta dan maternal, pertumbuhan trofoblas yang akan melakukan invasi ke dalam lumen arteri spiralis dan pembentukan sistem imun (Bounds, 2015).

Komponen fetoplasenta yang melakukan invasi ke miometrium melalui arteri spiralis secara imunologik akan menimbulkan dampak adaptasi dan maladaptasi yang sangat penting dalam proses kehamilan. Dampak adaptasi menyebabkan tidak terjadi penolakan hasil konsepsi yang bersifat asing, hal ini disebabkan karena adanya HLA-G yang berperan penting dalam modulasi sistem imun. Adanya HLA-G pada plasenta dapat melindungi trofoblas janin dari lisis oleh sel *natural Killer* (NK) ibu dan mempermudah invasi sel trofoblas ke jaringan desidua ibu. Sebaliknya pada plasenta hipertensi dalam kehamilan terjadi penurunan HLA-G yang kemungkinan akan menyebabkan terjadinya maladaptasi (Bounds, 2015).

Maladaptasi diikuti dengan peningkatan rasio sel T yaitu Thelper 1 / Thelper 2 menyebabkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi. Pada sel Thelper1 menyebabkan peningkatan TNF $\alpha$  dan peningkatan INF $\gamma$  sedangkan pada Thelper 2 menyebabkan peningkatan IL-6 dan penurunan TGFB1. Peningkatan inflamasi sitokin menyebabkan hipoksia plasenta sehingga hal ini akan membebaskan zat-zat toksis beredar dalam sirkulasi darah ibu yang akan menyebabkan terjadinya stress oksidatif (Bounds, 2015).

Stress oksidatif bersamaan dengan zat toksis yang beredar dapat merangsang terjadinya kerusakan pada sel pembuluh darah yang disebut disfungsi endotel. Mekanisme kerusakan sel endotel dihubungkan dengan berbagai faktor. Salah satu faktornya adalah status kadar vitamin D pada ibu hamil. Vitamin D dibawa dari ibu ke janin melalui bentuk aktif 1,25 (OH) $_2$ D. Bentuk aktif 1,25 (OH) $_2$ D ini terjadi setelah mengalami hidrolisis di dalam ginjal. Kerusakan sel pembuluh darah pada plasenta dan ginjal menyebabkan kegagalan sintesis dari 1,25 (OH) $_2$ D sehingga menghasilkan efek biologi berupa regulasi tekanan darah. Regulasi tekanan darah berhubungan dengan sistem renin angiotensin. Renin bekerja secara enzimatik pada protein plasma

yang menyebabkan pembentukan angiotensin I dan angiotensin II yang memberikan pengaruh vasokonstriksi yang sangat kuat sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah. Tahap ini merupakan tahap klinik (tahap 2) dari etiopatogenesis preeklamsia (Bounds, 2015).

Ibu dengan kekurangan vitamin D pada awal kehamilan telah dikaitkan dengan peningkatan risiko preeklamsia. Sebuah penelitian yang dilakukan Elina dkk menunjukkan bahwa rendahnya konsentrasi serum 25 (OH) D ibu meningkatkan risiko preeklamsia dan bahwa suplementasi vitamin D menurunkan risiko ini. Penelitian Shand AW dkk pada tahun 2010 di Kanda menunjukkan bahwa perempuan dengan tingkat sirkulasi vitamin D yang rendah lebih mungkin untuk memiliki hipertensi dalam kehamilan dalam analisis univariat. Dalam analisis multivariat lain, Penelitian gagal menunjukkan adanya hubungan antara kadar vitamin D dan pengembangan pre-eklamsia, hipertensi gestasional atau kelahiran prematur (Shand AW et al. 2010).

Sebuah studi serupa dari Amerika Serikat yang dilakukan oleh Powe dkk juga gagal untuk menunjukkan hubungan antara tingkat vitamin D trimester pertama dan perkembangan selanjutnya dari preeklamsia. Namun, dua meta-analisis, termasuk meta-analisis dari 31 penelitian, menunjukkan bahwa kekurangan vitamin D dikaitkan dengan pre-eklamsia (Powe et al, 2010).

Beberapa studi menunjukkan kadar rendah  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  pada hipertensi dalam kehamilan. Dan mengganggu perubahan regulasi hormon  $\text{Ca}^{2+}$  memberikan kontribusi terhadap perkembangan preeklamsia dan simptom dari hipokalsiuria. Studi yang mengganggu pada preeklamsia, kadar  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  yang rendah menyebabkan absorpsi  $\text{Ca}^{2+}$  dari intestinal dan serum ion  $\text{Ca}^{2+}$ . Ion  $\text{Ca}^{2+}$  yang rendah menyebabkan peningkatan kadar  $\text{Ca}^{2+}$  yang menstimulasi kehilangan  $\text{Ca}^{2+}$  dari tulang dan reabsorpsi  $\text{Ca}^{2+}$  dari ginjal yang memicu hipokalsiuria. Karenanya  $\text{Ca}^{2+}$  dalam urin merupakan marker dari preeklamsia.

Dalam sebuah studi mengenai hubungan status vitamin D dalam kehamilan dengan risiko preeklamsia yang dilakukan di Rumah Sakit Sainte Justine Universitas Montreal didapatkan dari 39% perempuan dengan kekurangan vitamin D ( $25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol / l}$ ) terdapat korelasi positif yang

kuat dengan peningkatan risiko preeklamsia dibandingkan dengan mereka yang memiliki kadar konsentrasi vitamin D yang normal (Wei, 2012).

Pada penelitian lain di Departemen Kesehatan Masyarakat Universitas Amsterdam dilakukan perbandingan antara wanita dengan kadar vitamin D yang normal dengan wanita yang memiliki kadar vitamin D yang sangat rendah saat kehamilan, didapatkan hasil peningkatan risiko preeklamsia namun setelah dilakukan koreksi hasil tersebut tidak signifikan (Weert, 2016).

#### **F. Hipotesis Penelitian**

Terdapat perbedaan bermakna kadar 1,25 dihidroksi vitamin D3 dan Kalsium serum antara pasien dengan Preeklamsia Awitan Dini, Preeklamsia Awitan Lambat dan hamil normal.

