

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Preeklamsia berat dan eklamsia merupakan sekumpulan gejala yang dapat terjadi pada kehamilan dan persalinan. Perubahan-perubahan ini perlu dikenali dengan baik, karena pengaruh yang ditimbulkannya merupakan masalah yang turut menentukan kesejahteraan dan keselamatan ibu dan janin yang dikandungnya. Angka kejadian preeklamsia berat dan eklamsia yang dilaporkan sangat bervariasi (Weiss, 2012; Dekker, 2011).

Preeklamsia merupakan permasalahan penting di bidang obstetric karena masih menjadi sebab utama kematian ibu dibandingkan perdarahan dan infeksi. Preeklamsia adalah sindrom spesifik kehamilan berupa berkurangnya perfusi organ akibat vasospasme dan aktivasi endotel yang terjadi setelah 20 minggu. Proteinuri merupakan tanda penting preeklamsia selain hipertensi dengan atau tanpa edem. Preeklamsia terdiri dari preeklamsia ringan dan preeklamsia berat. Sedangkan eklamsia adalah terjadinya kejang pada seorang wanita dengan preeklamsia yang tidak disebabkan oleh hal lain (Cunningham *et al* , 2014; Lim, 2011).

Savitz dan Zhang, yang melakukan penelitian di North Carolina (USA), mendapatkan kejadian hipertensi dalam kehamilan sebesar 43,1 per 1000 kehamilan tunggal. WHO mencatat angka kejadian Preeklamsia berat berkisar antara 0,51% sampai 38,4%. Sedangkan angka kejadian preeklamsia berat di Indonesia berkisar antara 3-10%. Insidensi preeklamsia di Amerika Serikat berkisar antara 2-6% pada wanita nullipara. Pada keseluruhan kasus preeklamsia 10% terjadi sebelum umur kehamilan 34 minggu. Secara keseluruhan angka kejadian preeklamsia berkisar 5-14% dari seluruh kehamilan.

Secara nasional prevalensi eklamsia berkisar 7-10% serta terus mengalami peningkatan setiap tahunnya. Frekuensi eklamsia di

negara-negara berkembang berkisar antara 0,3% sampai 0,7%. Berbeda dengan negara-negara maju dimana frekuensi eklamsia hanya berkisar antara 0,05% sampai 0,1%. Penelitian oleh Kusuma, dkk di RSUPN Dr.Cipto Mangunkusumo Jakarta didapatkan kasus eklamsia 36 kasus selama tahun 2008. Penelitian yang dilakukan di Perjan M.Djamil Padang tahun 1998 – 2002 didapatkan angka kejadian Preeklamsia 5,5% atau 663 kasus dan eklamsia 0,88% atau 106 kasus dari 12034 persalinan, 65% dari kasus preeklamsia adalah kehamilan aterm (Madi *et al*, 2003). Selama periode 1 Januari 2005 sampai 31 Desember 2007 di BLU RS DR. M. Djamil Padang didapatkan Preeklamsia berat sebanyak 220 kasus (4,99%) dan eklamsi sebanyak 47 orang (1,07%) dari 4407 persalinan (Defrin *et al*, 2008).

Data rekam medik pasien yang dirawat di bagian obstetri dan ginekologi RSUP Dr. M. Djamil Padang selama tahun 2011 mendapatkan 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 (Rekam medik, 2011; Rekam medik, 2012; Rekam medik, 2013).

Melihat masih tingginya angka kejadian preeklamsia dan eklamsia, penting untuk dapat mendeteksi keadaan ini secara dini, terutama kejadian eklamsia yang menimbulkan morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal yang lebih buruk. Dengan deteksi dini diharapkan dapat dilakukan intervensi terhadap perjalanan penyakitnya sehingga tidak menimbulkan akibat yang buruk terhadap kesejahteraan ibu dan janin (Handaya, 1995; Pangemanan, 2002).

Etiologi pastinya tidak diketahui, tetapi mungkin terkait dengan perubahan dalam status elektrolit. Meskipun relatif mudah pemeriksaannya dengan teknik investigasi modern, pengukuran elektrolit pada wanita preeklamsia sering diabaikan. Elektrolit seperti Kalsium (Ca^{2+}), Magnesium (Mg^{2+}), Natrium (Na^{+}), dan Kalium (K^{+})

memainkan peran penting dalam preeklamsia dan eklamsia karena mereka memberikan kontribusi yang signifikan dalam fungsi otot polos vaskular. Ca^{2+} memainkan peran penting dalam fungsi otot polos vaskular. (Indumati et al, 2011) Penurunan konsentrasi plasma Ca^{2+} menyebabkan peningkatan tekanan darah (Pallavi, 2012). Mg^{2+} bertindak sebagai co-faktor bagi banyak enzim (misalnya natrium kalium ATPase) dan terlibat dalam vasodilatasi perifer. (Pallavi, 2012) Beberapa studi menunjukkan bahwa Ca^{2+} dan Mg^{2+} memiliki efek relaksasi pada pembuluh darah wanita hamil (Golmohammad 2008).

Rasio kalsium dan magnesium penting dalam eksitabilitas dan transmisi sinyal sel saraf (Wang et al, 2004). Penelitian Idogun dkk menemukan rendahnya konsentrasi kalsium dan magnesium ekstraseluler menurunkan pula rasio kalsium dan magnesium dalam penelitiannya. Perubahan ekstraseluler ini menjelaskan mengapa beberapa pasiennya mengalami kejang (eklamsia) karena penurunan kecil kalsium ekstraseluler dan / atau magnesium akan menyebabkan peningkatan rangsangan dan letupan pembakaran, yang mengubah fisiologis dan patofisiologis proses seperti meningkatkan potensiasi jangka panjang, transmisi nyeri, epileptogenesis, dan kerusakan saraf. Peningkatan kalsium ekstraseluler dan magnesium akan memiliki efek sebaliknya pada proses ini (Idogun et al, 2007).

Menurut Wang dkk, efek ion divalen ekstraseluler ini pada transmisi sinyal dapat menjelaskan beberapa efek patofisiologis hipokalsemia dan hipomagnesemia (Wang et al, 2004). Defisiensi Ca^{2+} dan Mg^{2+} ini mengakibatkan timbulnya manifestasi klinis yang dapat diobservasi pada penyakit preeklamsia ini karena kedua ion ini penting dalam metabolisme seluler dan metabolisme neuronal serta menjaga stabilitas membran sel. Sedangkan ion natrium dan kalium merupakan ion utama dalam pembentukan potensial aksi dalam serat otot yang akan menimbulkan kontraksi otot (Guyton, 1997).

B. Rumusan Masalah

Bagaimana rerata rasio kadar kalsium magnesium dan rerata rasio kadar natrium kalium antara kehamilan dengan preeklamsia berat dan eklamsia.

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui perbedaan rasio kalsium magnesium antara PEB dengan eklamsia.
2. Mengetahui perbedaan rasio natrium kalium antara PEB dengan eklamsia.

D. Kerangka Pemikiran

Kalsium dan magnesium adalah dua ion intraselular yang sangat penting untuk metabolisme seluler seperti kontraktilitas otot, sekresi, aktivitas neuron maupun kematian sel (Vinay, 1999). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ada penurunan kadar kalsium dan magnesium pada pasien dengan preeklamsia (Hojo, 1997; Fawett, 1999). Sedangkan penyebab preeklamsia tetap sulit dipahami untuk pengetahuan ilmiah, kekurangan magnesium dan kalsium yang dianggap terlibat (Sibai, 1998; Wynn, 1988).

Studi dari awal 1950-an pertama dijelaskan sifat efek ion kalsium dan magnesium pada junction neuromuscular. Magnesium berkompetisi pada situs prejunctional dengan ion kalsium. Ion-ion bersaing satu sama lain, konsentrasi magnesium yang tinggi menghambat pelepasan asetilkolin (Ach) dan konsentrasi kalsium yang tinggi meningkatkan pelepasan Ach dari pra-sinapsis saraf terminal (Hojo, 1995; Fawett, 1999; Beras et al, 2011).

Selama cedera selular dan kematian sel, terjadi masuknya ion kalsium ke dalam sel yang mengarah ke peningkatan ion kalsium intraseluler dan hilangnya homeostasis kalsium (Fawett, 1999).

Mekanisme ini mendahului kematian sel dan juga terlihat pada cedera reperfusi (reperfusion injuries) (Vinay, 1999).

Kita juga tahu bahwa ada vasospasme, iskemia maupun hipoksia seluler pada preeklamsia berat dan eklamsia yang dapat menyebabkan cedera reperfusi (cedera sel reversibel) setelah perawatan. Karena secara fisiologis magnesium adalah antagonis kalsium, (Fawett, 1999; Guyton, 1997) berarti dalam upaya untuk mengurangi cedera seluler oleh kalsium; maka akan terjadi juga influx magnesium selama reperfusi. Hal ini bisa menjelaskan mengapa kalsium dan magnesium berkurang dalam darah dan CSF pasien PEB dan eklamsia. Hipotesis ini perlu diuji oleh penelitian eksperimental yang terkendali dengan baik.

Diperkirakan bahwa asupan magnesium telah menurun lebih dari setengah selama abad ini, karena penurunan magnesium dalam ekosistem yang mengakibatkan berkurangnya kandungan magnesium pada makanan. Konten magnesium dan kalsium dalam makanan lebih lanjut ditambah dengan overcooking, pengolahan dan pemrosesan kembali produk makanan (Dahle, 1995; Fawett *et al*, 1999; Macdonald *et al*, 2004).

Konsekuensi dari magnesium yang rendah dapat menyebabkan penurunan aliran darah otak, vasospasme serebral dan peningkatan letupan saraf. Macdonald dkk (Macdonald, 2004) menunjukkan secara eksperimen magnesium yang memiliki efek vasoprotektif. Dan ini menjelaskan penggunaan magnesium sulfat sebagai agen neuroprotectant dan antivasospastic. Magnesium (mg++) dapat meningkatkan aliran darah otak dan mengurangi kontraksi arteri serebral yang disebabkan oleh berbagai rangsangan (Macdonald, 2004). Dokter sekarang setuju bahwa obat untuk kejang pada Preeklamsia adalah magnesium sulfat (Shahnaz, 2007). Efek sistemik magnesium termasuk vasodilatasi dan peningkatan aliran darah, ini mencegah eklamsia yang secara selektif mendilatasi pembuluh darah otak dan menghilangkan vasospasme serebral yang berhubungan

dengan preeklamsia. Pada pasien eklamsia, itu akan mencegah kejang berulang yang bermanfaat dalam mengurangi mortalitas dan morbiditas pada ibu dan janin (Shahnaz, 2007).

Rasio kalsium dan magnesium penting dalam eksitabilitas dan transmisi sinyal sel saraf. Penelitian Idogun dkk menemukan rendahnya konsentrasi kalsium dan magnesium ekstraseluler menurunkan pula rasio kalsium dan magnesium dalam penelitiannya. Perubahan ekstraseluler ini menjelaskan mengapa beberapa pasiennya mengalami kejang (eklamsia) karena penurunan kecil kalsium ekstraseluler dan / atau magnesium akan menyebabkan peningkatan rangsangan dan letupan pembakaran, yang mengubah fisiologis dan patofisiologis proses seperti meningkatkan potensiasi jangka panjang, transmisi nyeri, epileptogenesis, dan kerusakan saraf. Peningkatan kalsium ekstraseluler dan magnesium akan memiliki efek sebaliknya pada proses ini (Wang et al, 2004; Idogun et al, 2007).

Efek ion divalen ekstraseluler ini pada transmisi sinyal dapat menjelaskan beberapa efek patofisiologis hipokalsemia dan hipomagnesemia. Defisiensi Ca dan Mg ini mengakibatkan timbulnya manifestasi klinis yang dapat diobservasi pada penyakit preeklamsia ini karena kedua ion ini penting dalam metabolisme seluler dan metabolisme neuronal serta menjaga stabilitas membran sel (Wang et al, 2004; Idogun et al, 2007).

Beberapa penelitian lain telah menunjukkan bahwa magnesium memiliki efek melindungi saraf maupun terhadap vasospasme (Pyne, 2001). Konsekuensi dari kekurangan inilah yang mungkin bertanggung jawab untuk manifestasi klinis yang diamati pada penyakit ini, karena kedua ion tersebut penting dalam metabolisme sel dan saraf serta stabilitas membran sel (Fawett, 1999). Semakin cepat terdeteksi adanya kekurangan kadar kalsium magnesium diharapkan akan semakin baik prognosis dan penatalaksanaannya.

Tingkat serum Na^+ ditemukan meningkat secara signifikan pada pasien preeklamsia bila dibandingkan dengan ibu hamil normal.

Mekanisme yang tepat retensi natrium pada Preeklamsia tidak jelas meskipun retensi mungkin karena vasokonstriksi yang mengarah ke pengurangan laju filtrasi glomerulus dan mekanisme stimulasi renin aldosteron angiotensin. Efek netto adalah penurunan cairan intraseluler dan peningkatan volume cairan ekstraseluler (Faisal, 2009; Sunitha et al, 2012).

Preeklamsia disertai dengan amplifikasi dari retensi natrium yang merupakan ciri kehamilan normal. Hal ini terkait dengan retensi natrium dan perubahan substansial dalam air intraseluler dan konsentrasi elektrolit. Mungkin perubahan ini terkait perubahan membran sel, yang tampaknya bertanggung jawab untuk beberapa perubahan patologis preeklamsia. Beberapa hal yang didokumentasikan dengan baik mencakup perubahan dalam menangani kadar ion natrium baik pada tingkat sistemik dan tingkat intraseluler (Faisal, 2009; Sunitha et al, 2012).

Hipokalemia yang signifikan terlihat pada pasien preeklamsia dibandingkan dengan wanita hamil normal. Perubahan hipokalemia pada kehamilan normal mungkin karena peningkatan kadar plasma aldosteron dan mineralokortikoid lainnya (Guly, 1992). Defisit kalium dalam tubuh sebagai akibat dari konservasi kalium yang tidak memadai oleh ginjal & saluran pencernaan, kehilangan kalium melalui feses bahkan dapat melebihi kehilangan melalui urin (Yussif, 2009).

Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam tingkat natrium dan kalium yang ditemukan oleh Khan dan Obembe *et al.* (Khan, 2011; Obembe *et al*, 2008; Beras et al, 2011). Hipokalemia pada preeklamsia mungkin karena kelainan pada transportasi natrium dan kalium melintasi membran sel otot polos pembuluh darah, yang biasanya bertanggung jawab untuk pemeliharaan tekanan darah (*Indumati et al, 2011*).

Pada keadaan fisiologis sinyal saraf dihantarkan melalui *potensial aksi*, yang merupakan perubahan cepat pada potensial membran. Untuk menghantarkan sinyal saraf, potensial aksi bergerak

di sepanjang serat saraf sampai tiba di ujung serat. Pelaku utama yang menyebabkan peristiwa depolarisasi dan repolarisasi membran saraf selama potensial aksi adalah gerbang voltase untuk saluran natrium. Gerbang voltase untuk saluran kalium juga berperan penting dalam meningkatkan kecepatan repolarisasi membran. Kedua saluran bergerbang voltase ini akan menunjang pompa $\text{Na}^+\text{-K}^+$ dan saluran bocor $\text{Na}^+\text{-K}^+$ (Vinay, 1999; Guyton, 1997).

Potensial aksi akan berjalan di sepanjang membran serat otot dalam cara yang sama seperti potensial aksi berjalan di sepanjang membran saraf. Potensial aksi akan menimbulkan depolarisasi membran serat otot, dan juga berjalan secara dalam di dalam serat otot, pada tempat dimana potensial aksi menyebabkan retikulum sarkoplasma melepaskan sejumlah besar ion kalsium, yang telah disimpan di dalam retikulum, ke dalam miofibril. Ion-ion kalsium menimbulkan kekuatan menarik antara filamen aktin dan miosin, yang menyebabkannya bergerak bersama-sama, dan menghasilkan proses kontraksi. Setelah kurang dari satu detik, ion kalsium dipompa kembali kedalam retikulum sarkoplasma, tempat ion-ion ini disimpan sampai potensial aksi otot yang baru datang lagi; pengeluaran ion kalsium dari miofibril akan menyebabkan kontraksi otot terhenti (Vinay, 1999; Guyton, 1997).

Manifestasi klinik pada eklamsia dihasilkan oleh iritabilitas susunan saraf pusat. Saat kejang terjadi peningkatan frekuensi kontraksi, dimana kekuatan kontraksi akan mencapai titik maksimumnya. Bila frekuensi mencapai titik kritis, kontraksi berikutnya terjadi begitu cepat sehingga mereka benar-benar bersatu bersama-sama, dan kontraksi secara keseluruhan nampak lancar dan berlangsung terus menerus. Hal ini terjadi karena terdapat cukup ion kalsium yang selanjutnya dipertahankan didalam sarkoplasma otot bahkan diantara potensial aksi, sehingga terjadi keadaan kontraksi penuh yang berlangsung terus menerus tanpa memungkinkan adanya relaksasi di antara potensial aksi (Vinay, 1999; Guyton, 1997). Karena

besarnya peran ion-ion tersebut dalam menjalankan berbagai fungsi homeostasis tersebut, maka dibutuhkan kadarnya yang seimbang baik intrasel maupun ekstrasel.

E. Hipotesis Penelitian

1. Rerata rasio kalsium magnesium pada eklamsia lebih rendah dibandingkan dengan preeklamsia.
2. Rerata rasio natrium kalium pada eklamsia lebih tinggi dibandingkan dengan preeklamsia.

F. Manfaat Penelitian

1. Keilmuan : Diharapkan dari penelitian ini dapat :
 - a. Menambah wawasan keilmuan tentang rasio kalsium magnesium dan rasio natrium kalium pada penderita PEB, dan eklamsia.
 - b. Menjadi data awal untuk penelitian selanjutnya.
 - c. Menambah pemahaman mengenai konsep gangguan elektrolit sebagai patofisiologi kejadian Preeklamsia .
2. Pelayanan : Melalui penelitian ini diharapkan dapat :
 - a. Meningkatkan pelayanan di RS. Dr. M. Djamil Padang sebagai rumah sakit pendidikan yang berdasarkan diagnosis dan etiopatogenesis.
 - b. Mengambil keputusan yang lebih cepat dalam menangani pasien di RSMJ Padang.