

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Preeklampsia

2.1.1 Definisi

Preeklampsia adalah hipertensi yang disertai dengan proteinuria pada wanita hamil dengan usia kehamilan di atas 20 minggu. Hipertensi didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan diastolik ≥ 90 mmHg. Proteinuria didefinisikan sebagai ekskresi protein dalam urin dengan kadar 300 mg/dl dalam urin tampung 24 jam atau dengan pemeriksaan kualitatif $\geq 1+$ pada pengambilan sampel urin secara acak. Berdasarkan waktu kejadiannya preeklampsia dibagi menjadi dua, yaitu onset awal, yang terjadi pada kehamilan < 34 minggu, dan onset lanjut, yang terjadi pada kehamilan ≥ 34 minggu. Jika gejala yang muncul adalah gejala preeklampsia dan ditambah dengan gejala lain, seperti koma dan/atau kejang, maka hal tersebut diklasifikasikan sebagai eklampsia. Preeklampsia berdasarkan gejala klinisnya diklasifikasikan menjadi dua, yaitu preeklampsia ringan dan berat.¹³

Preeklampsia dideskripsikan sebagai *the disease of theories* karena penyebab pastinya yang masih belum diketahui. Beberapa teori menunjukkan hubungan preeklampsia dengan faktor-faktor antara lain sebagai berikut¹⁴:

- (1) invasi abnormal sitotrofoblas terhadap arteriol spiralis
- (2) hipoperfusi uteroplasenta
- (3) ketidakseimbangan antara sintesis tromboksan dengan penurunan produksi prostaglandin

- (4) peningkatan stress oksidatif
- (5) gangguan metabolisme endotelin atau disfungsi endotel
- (6) perubahan reaktivitas vaskuler
- (7) penurunan laju filtrasi ginjal dengan retensi natrium dan air
- (8) penurunan volume intravaskuler
- (9) peningkatan iritabilitas sistem saraf pusat

dengan hipotesis terkuat pada poin terganggunya plasenta pada awal kehamilan.

2.1.2 Faktor Resiko

2.1.2.1 Usia

Duckitt melaporkan peningkatan risiko preeklampsia hampir dua kali lipat pada wanita hamil berusia ≥ 40 tahun, baik pada nullipara maupun multipara. Usia muda tidak meningkatkan risiko preeklampsia secara bermakna. Robillard, dkk melaporkan bahwa risiko preeklampsia pada kehamilan kedua meningkat dengan usia ibu.¹⁵

2.1.2.2 Paritas

Preeklampsia sering disebut sebagai penyakit kehamilan pertama karena banyaknya kasus preeklampsia yang muncul pada kehamilan pertama. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa nulliparitas meningkatkan kemungkinan terjadinya preeklampsia sebanyak 3 kali lipat. Sedangkan ibu yang masuk ke dalam golongan multiparitas adalah ibu yang sudah melahirkan lebih dari 1 kali dan tidak lebih dari 4 kali, memiliki risiko sebesar 1% untuk mengalami preeklampsia¹⁶.

2.1.2.3 Riwayat preeklampsia sebelumnya

Riwayat preeklampsia pada kehamilan sebelumnya merupakan faktor risiko utama. Menurut Duckitt risiko meningkat hingga 7 kali lipat. Kehamilan pada wanita dengan riwayat preeklampsia sebelumnya berkaitan dengan tingginya kejadian preeklampsia berat, preeklampsia onset dini, dan dampak perinatal yang buruk¹⁵.

2.1.2.4 Kehamilan multiple

Studi yang melibatkan 53.028 wanita hamil menunjukkan, kehamilan kembar meningkatkan risiko preeklampsia hampir 3 kali lipat. Analisa lebih lanjut menunjukkan kehamilan triplet memiliki risiko hampir 3 kali lipat dibandingkan kehamilan duplet. Sibai dkk menyimpulkan bahwa kehamilan ganda memiliki tingkat risiko yang lebih tinggi untuk menjadi preeklampsia dibandingkan kehamilan normal¹⁷.

2.1.2.5 Hipertensi Kronik

Chapell dkk meneliti 861 wanita dengan hipertensi kronik, didapatkan insiden *superimposed preeclampsia* sebesar 22% dan hampir setengahnya adalah preeklampsia onset dini (≤ 34 minggu) dengan luaran maternal dan perinatal yang buruk¹⁸.

2.1.2.6 Jarak Kehamilan

Studi yang melibatkan 760.901 wanita di Norwegia, memperlihatkan bahwa wanita multipara dengan jarak kehamilan sebelumnya 10 tahun atau lebih memiliki resiko preeklampsia hampir sama dengan nullipara. Robillard, dkk melaporkan bahwa resiko preeklampsia semakin meningkat sesuai dengan lamanya interval dengan kehamilan pertama^{15,19}

2.1.2.7 Indeks Massa Tubuh dan Obesitas sebelum Hamil

Obesitas merupakan faktor resiko preeklampsia dan risiko semakin besar dengan semakin besarnya IMT. Obesitas sangat berhubungan dengan resistensi insulin, yang juga merupakan faktor resiko preeklampsia.¹⁴

Obesitas meningkatkan risiko preeklampsia sebanyak 2,47 kali lipat, sedangkan wanita dengan IMT sebelum hamil > 35 dibandingkan dengan IMT 19-27 memiliki risiko preeklampsia 4 kali lipat. Pada studi kohort yang dilakukan oleh Conde-Agudelo dan Belizan pada 878.680 kehamilan, ditemukan fakta bahwa frekuensi preeklampsia pada kehamilan di populasi wanita yang kurus (BMI < 19,8) adalah 2,6% dibandingkan 10,1% pada populasi wanita yang gemuk (BMI > 29,0).²⁰

2.1.2.8 Usia Kehamilan

Preeklampsia dapat dibagi menjadi 2 subtype dideskripsikan berdasarkan waktu onset dari preeklampsia. Preeklampsia onset dini terjadi pada usia kehamilan ≤ 34 minggu, sedangkan onset lambat muncul pada usia kehamilan ≥ 34 minggu. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa insidensi preeklampsia meningkat seiring dengan semakin tuanya usia kehamilan yang dibuktikan dengan insidensi preeklampsia pada usia kehamilan 40 minggu adalah 9,62/1000 persalinan.²¹

2.1.3 Diagnosis Preeklampsia

2.1.3.1 Preeklampsia Ringan

Preeklampsia ringan adalah suatu sindroma spesifik kehamilan dengan menurunnya perfusi organ yang berakibat terjadinya vasospasme pembuluh darah dan inaktivasi endotel.²²

Diagnosis preeklampsia ringan ditegakkan berdasarkan timbulnya hipertensi disertai proteinuria dan/atau edema setelah kehamilan usia 20 minggu⁷.

- Hipertensi : Sistolik/Diastolik $\geq 140/90$ mmHg.
- Proteinuria : ≥ 300 mg/24 jam atau $\geq 1+$ dengan pengukuran *dipstick*
- Edema : Edema lokal tidak dimasukkan dalam kriteria preeklampsia, kecuali edema pada lengan, muka dan perut, edema generalisata.

2.1.3.2 Preeklampsia Berat

Preeklampsia berat ialah preeklampsia dengan tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg disertai proteinuria lebih dari 5 g/24 jam.

Preeklampsia digolongkan menjadi preeklampsia berat bila ditemukan satu atau lebih gejala sebagai berikut (*Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy, 2000*)^{6,7}:

- Tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 110 mmHg.
- Proteinuria lebih dari 5 g/24 jam atau 4+ dalam pemeriksaan kualitatif.
- Oliguria yaitu produksi urin kurang dari 500 cc/24 jam
- Kenaikan kadar kreatinin plasma
- Gangguan visus dan serebral : Penurunan kesadaran, nyeri kepala, skotoma dan pandangan kabur.
- Nyeri epigastrium atau nyeri pada kuadran kanan atas abdomen (akibat teregangnya kapsula Glisson)
- Edema paru dan sianosis

- Hemolisis mikroangiopatik
- Trombositopenia berat : $<100.000 \text{ sel/mm}^3$ atau penurunan trombosit dengan cepat
- Gangguan fungsi hepar (kerusakan hepatoselular) : Peningkatan kadar alanin dan aspartat aminotransferase.
- Pertumbuhan janin intrauterin terhambat (IUGR)
- Sindroma HELLP

2.1.4 Patofisiologi

Meskipun angka kejadian dan morbiditas preeklampsia sangat tinggi, berbagai penelitian yang telah dilakukan belum mampu menjelaskan patofisiologi preeklampsia secara komprehensif. Oleh karena banyak teori yang diajukan untuk mencari etiologi dan patofisiologinya, maka penyakit ini disebut dengan “*the disease of theories*”.

2.1.4.1 Teori Kelainan Vaskularisasi Plasenta

Pada kehamilan normal, rahim dan plasenta mendapat aliran darah dari cabang-cabang arteri uterina dan arteri ovarika. Kedua pembuluh darah tersebut menembus miometrium menjadi arteri arkuata dan arteri arkuata memberi cabang arteri radialis. Arteri radialis menembus endometrium menjadi arteri basalis dan arteri basalis memberi cabang arteri spiralis.

Pada kehamilan normal, dengan sebab yang belum jelas, terjadi invasi trofoblas ke dalam lapisan otot arteri spiralis, yang menimbulkan degenerasi lapisan otot tersebut sehingga terjadi dilatasi arteri spiralis. Invasi trofoblas juga memasuki jaringan sekitar arteri spiralis, sehingga jaringan matriks menjadi elastis dan memudahkan lumen arteri spiralis mengalami distensi dan dilatasi.

Distensi dan vasodilatasi lumen arteri spiralis ini memberi dampak penurunan tekanan darah, penurunan resistensi vaskular dan peningkatan aliran darah pada daerah utero-plasenta. Akibatnya, aliran darah ke janin cukup banyak dan perfusi jaringan juga meningkat, sehingga dapat menjamin pertumbuhan janin dengan baik. Proses ini dinamakan “Remodeling Arteri Spiralis”⁷.

Pada hipertensi dalam kehamilan tidak terjadi invasi sel-sel trofoblas pada lapisan otot arteri spiralis dan jaringan matriks sekitarnya. Lapisan otot arteri spiralis menjadi tetap kaku dan keras sehingga lumen arteri spiralis tidak memungkinkan mengalami distensi dan vasodilatasi. Akibatnya, arteri spiralis relatif mengalami vasokonstriksi, dan terjadi kegagalan “Remodeling Arteri Spiralis”, sehingga aliran darah uteroplasenta menurun, dan terjadilah hipoksia dan iskemia plasenta. Dampak iskemia plasenta akan menimbulkan perubahan-perubahan yang dapat menjelaskan patogenesis HDK selanjutnya.

Diameter rata-rata arteri spiralis pada kehamilan normal adalah 500 mikron, sedangkan pada preeklampsia rata-rata 200 mikron. Pada kehamilan normal vasodilatasi lumen arteri spiralis dapat meningkatkan 10 kali aliran darah ke uteroplasenta⁷.

2.1.4.2 Teori Iskemia Plasenta, Radikal Bebas, dan Disfungsi Endotel

A. Iskemia Plasenta dan Pembentukan Oksidan/Radikal Bebas

Terjadinya kegagalan proses remodeling arteri spiralis mengakibatkan plasenta mengalami iskemia. Plasenta yang mengalami iskemia dan hipoksia akan menghasilkan oksidan (disebut juga radikal bebas). Salah satu oksidan penting yang dihasilkan plasenta iskemia

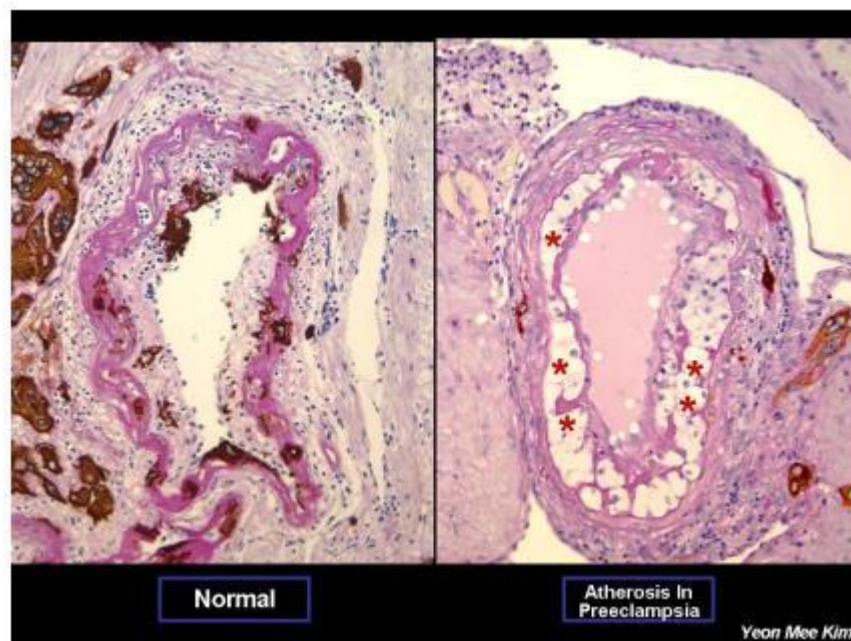
adalah radikal hidroksil yang sangat toksik, khususnya terhadap membran sel endotel pembuluh darah. Radikal hidroksil akan merusak membran sel, yang mengandung banyak asam lemak tidak jenuh menjadi peroksida lemak. Peroksida lemak selain akan merusak membran sel, juga akan merusak nukleus, dan protein sel endotel⁷.

B. Disfungsi Sel Endotel

Akibat sel endotel terpapar terhadap peroksida lemak, maka terjadi kerusakan sel endotel, yang kerusakannya dimulai dari membran sel endotel. Kerusakan membran sel endotel mengakibatkan terganggunya fungsi endotel, bahkan rusaknya seluruh struktur sel endotel. Pada waktu terjadi kerusakan sel endotel yang mengakibatkan disfungsi endotel, maka akan terjadi⁷ :

- Gangguan metabolisme prostaglandin, karena salah satu fungsi sel endotel adalah memproduksi prostaglandin, yaitu menurunnya produksi prostasiklin (PGE₂) yang merupakan suatu vasodilator kuat.
- Agregasi sel-sel trombosit pada daerah endotel yang mengalami kerusakan. Agregasi sel trombosit ini adalah untuk menutup tempat-tempat di lapisan endotel yang mengalami kerusakan. Agregasi trombosit memproduksi tromboksan (TXA₂) yang merupakan suatu vasokonstriktor kuat. Dalam keadaan normal, kadar prostasiklin (vasodilator) akan lebih tinggi dibandingkan kadar tromboksan, sedangkan pada preeklampsia kadar tromboksan menjadi lebih tinggi dibandingkan kadar prostasiklin sehingga terjadi vasokonstriksi dan kenaikan tekanan darah.

- Perubahan khas pada sel endotel kapilar glomerulus (glomerular endotheliosis)
- Peningkatan permeabilitas kapilar
- Peningkatan produksi bahan-bahan vasopressor, yaitu endotelin. Kadar Nitrit Oksida (vasodilator) menurun, sedangkan endotelin (vasokonstriktor) meningkat.
- Peningkatan faktor koagulasi



Gambar 1. Gambaran Histopatologi Atherosclerosis pada Preeklampsia
 Sumber : William Obstetrics. In: 22nd ed. McGraw-Hill, Medical Publishing Division; 2005. p. 762

2.1.4.3 Teori Intoleransi Immunologik antara Ibu dan Janin

Dugaan bahwa faktor imunologik berperan terhadap terjadinya hipertensi dalam kehamilan terbukti dengan fakta sebagai berikut⁷.

- Primigravida mempunyai resiko lebih besar terjadinya hipertensi dalam kehamilan jika dibandingkan dengan multigravida

- Ibu multipara yang kemudian menikah lagi mempunyai resiko lebih besar terjadinya hipertensi dalam kehamilan jika dibandingkan dengan suami yang sebelumnya.

Pada perempuan hamil normal, respons imun tidak menolak adanya “hasil konsepsi” yang bersifat asing. Hal ini disebabkan adanya *Human Leukocyte Antigen Protein-G* (HLA-G) yang berperan penting dalam modulasi respons imun, sehingga ibu tidak menolak hasil konsepsi (plasenta). Adanya HLA-G pada plasenta dapat melindungi trofoblas janin dari lisis oleh sel Natural Killer (NK) ibu.

Selain itu, adanya HLA-G akan mempermudah invasi sel trofoblas ke dalam jaringan desidua ibu. Jadi HLA-G merupakan pra-kondisi untuk terjadinya invasi sel trofoblas. Pada plasenta hipertensi dalam kehamilan, terjadi penurunan ekspresi HLA-G. Berkurangnya HLA-G di desidua daerah plasenta, menghambat invasi sel trofoblas ke dalam desidua. HLA-G juga merangsang produksi sitokin, sehingga memudahkan terjadinya reaksi inflamasi.

2.1.4.4 Teori Adaptasi Kardiovaskular

Pada kehamilan normal, pembuluh darah refrakter terhadap bahan-bahan vasopressor. Refrakter, berarti pembuluh darah tidak peka terhadap rangsangan bahan vasopressor, atau dibutuhkan kadar vasopressor yang lebih tinggi untuk menimbulkan respons vasokonstriksi. Pada kehamilan normal terjadinya refrakter pembuluh darah diakibatkan oleh adanya sintesis prostaglandin pada sel endotel pembuluh darah. Hal ini dibuktikan

bahwa daya refrakter terhadap bahan vasopressor akan hilang bila diberi prostaglandin sintesa inhibitor (bahan yang menghambat produksi prostaglandin)⁷.

Pada hipertensi dalam kehamilan, pembuluh darah kehilangan daya refrakter terhadap bahan vasokonstriktor sehingga terjadi peningkatan kepekaan terhadap bahan-bahan vasopressor. Artinya, daya refrakter pembuluh darah terhadap bahan vasopressor hilang sehingga pembuluh darah menjadi sangat peka terhadap bahan vasopressor. Banyak peneliti telah membuktikan bahwa peningkatan kepekaan terhadap bahan-bahan vasopressor pada hipertensi dalam kehamilan sudah terjadi pada trimester I. Peningkatan kepekaan pada kehamilan yang akan menjadi hipertensi dalam kehamilan, sudah dapat ditemukan pada usia kehamilan dua puluh minggu.

2.1.4.5 Teori Genetik

Ada faktor keturunan dan familial dengan model gen tunggal. Genotipe ibu lebih menentukan terjadinya hipertensi dalam kehamilan secara familial jika dibandingkan dengan genotipe janin. Telah terbukti bahwa pada ibu yang mengalami preeklampsia, 26% anak perempuannya akan mengalami preeklampsia pula, sedangkan hanya 8% anak menantu yang mengalami preeklampsia.

2.1.4.6 Teori Renin – Angiotensin – Aldosteron

Sistem renin – angiotensin – aldosteron (SRAA) berperan penting dalam pengendalian tonus vaskuler dan tekanan darah. Pada sistem ini, angiotensin disekresi oleh hati dan dibantu oleh renin untuk memproduksi

angiotensin I. Angiotensin I inaktif kemudian dikonversi menjadi angiotensin II yang aktif secara biologis oleh *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE) yang terikat pada endotel vaskuler. Angiotensin II yang beredar dalam darah akan berinteraksi dengan reseptor spesifik untuk merangsang kontraksi otot polos, menstimulasi produksi aldosteron dan menyebabkan retensi natrium. Pada wanita hamil dengan preeklampsia fase awal terdapat peningkatan reaktivitas vaskular terhadap *Norepinephrine* dan Angiotensin II. Peningkatan sensitivitas terhadap Angiotensin II memicu onset terjadinya hipertensi gestasional dan hipertensi dalam kehamilan secara keseluruhan berdasarkan pengaruhnya terhadap sistem renin-angiotensin-aldosteron²².

2.1.4.7 Teori Defisiensi Gizi

Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa defisiensi gizi berperan dalam terjadinya hipertensi dalam kehamilan. Penelitian terakhir membuktikan bahwa konsumsi minyak ikan dapat mengurangi resiko preeklampsia. Minyak ikan mengandung banyak asam lemak tidak jenuh yang dapat menghambat produksi tromboksan, menghambat aktivasi trombosit, dan mencegah vasokonstriksi pembuluh darah.

Beberapa peneliti juga menganggap bahwa defisiensi kalsium pada diet perempuan hamil mengakibatkan resiko terjadinya preeklampsia/eklampsia. Penelitian di Negara Equador Andes dengan metode uji klinik ganda tersamar, dengan membandingkan pemberian kalsium dan plasebo. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ibu hamil yang

diberi suplementasi kalsium cukup, kasus yang mengalami preeklampsia adalah 14% sedang yang diberikan plasebo glukosa adalah 17%.

2.1.5 Peran Elektrolit dalam Regulasi Tekanan Darah pada Preeklampsia

Elektrolit seperti Kalsium (Ca^{2+}), Magnesium (Mg^{2+}), Natrium (Na^+), dan Kalium (K^+) memainkan peran penting dalam preeklampsia dan eklampsia karena mereka memberikan kontribusi yang signifikan dalam fungsi otot polos vaskular. Ca^{2+} memainkan peran penting dalam fungsi otot polos vaskular^{23,24}.

Penurunan konsentrasi plasma Ca^{2+} menyebabkan peningkatan tekanan darah. Mg^{2+} bertindak sebagai kofaktor bagi banyak enzim (misalnya natrium kalium ATPase) dan terlibat dalam vasodilatasi perifer. Beberapa studi menunjukkan bahwa Ca^{2+} dan Mg^{2+} memiliki efek relaksasi pada pembuluh darah wanita hamil²⁴.

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 intraseluler. Perubahan ekstraseluler ini menjelaskan mengapa beberapa pasiennya mengalami kejang (eklampsia) karena penurunan kecil kalsium ekstraseluler dan/atau magnesium akan menyebabkan peningkatan rangsangan, 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 ini²⁴.

Menurut Wang dkk, 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 preeklampsia 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 otot²⁵.

2.2 Kehamilan Normotensi

Suatu kehamilan disebut normotensi apabila mempunyai tekanan darah sistolik <140 mmHg dan tekanan darah diastolik <90 mmHg yang diukur dengan tensimeter air raksa yang telah ditera dan diukur dua kali selang 4 jam setelah penderita istirahat dalam posisi duduk.

2.3 Magnesium

2.3.1 Magnesium

Magnesium adalah kation intraseluler paling banyak kedua dan kation terbanyak keempat dalam tubuh¹⁰. Magnesium memainkan peran fisiologis penting dalam banyak fungsi tubuh. Peran ini dicapai melalui dua hal penting dalam sifat magnesium; kemampuan untuk membentuk kelat dengan ligan anionik intraseluler penting, terutama ATP dan kemampuannya untuk bersaing dengan kalsium untuk mengikat protein dan membran sel. Magnesium sangat penting untuk sintesis asam nukleat dan protein, metabolisme dan banyak peran lain pada berbagai organ contohnya pada sistem neuromuskular dan kardiovaskular. Lebih

dari 300 enzim yang kerjanya bergantung pada magnesium. Pengaruh Magnesium pada aktivitas enzim adalah dengan (I) mengikat ligan seperti ATP (II) mengikat ke situs aktif enzim, contohnya seperti enolase, piruvat kinase, pirofosfatase, (III) menyebabkan perubahan konformasi selama proses katalitik, sebagai contoh. Na^+ , K^+ -ATPase, (IV) membantu agregasi multi-enzim kompleks misalnya. aldehid dehidrogenase, atau (V) mekanisme campuran di atas¹⁰.

Magnesium akan berkompetisi dengan kalsium untuk mendapatkan situs pengikatan pada membran sel dan menstimulasi penyerapan kalsium oleh retikulum sarkoplasma, magnesium akan membantu menjaga konsentrasi ion kalsium bebas intraseluler tetap rendah yang penting dalam banyak fungsi seluler. Sifat kelistrikan membran dan permeabilitasnya juga dipengaruhi oleh ion magnesium. Selain itu, magnesium dapat mempengaruhi vasokonstriksi pada otot polos pembuluh darah¹⁰.

Secara farmakologis, magnesium merupakan antagonis dari kalsium yang mempunyai efek vasodilator. Peningkatan curah jantung biasanya terjadi setelah pemberian magnesium untuk mengkompensasi efek vasodilator dan meringankan hipotensi. Magnesium akan mempengaruhi sistem saraf pusat dengan menghambat kanal kalsium dan merupakan antagonis dari reseptor *N-methyl-D-Aspartic Acid* (NMDA) sehingga menghasilkan efek neuroprotektif. Pemberian magnesium pada persalinan prematur dapat mengurangi insidensi palse serebral pada bayi²⁶.

Magnesium adalah obat anti-konvulsif lini pertama pada manajemen preeklampsia/eklampsia yang harus diberikan pada penderita preeklampsia/eklampsia yang sudah parah atau dalam keadaan gawat-darurat.

Regulasi magnesium dalam tubuh bergantung pada ekskresi renal. Kapasitas ekskresi renal berkisar dalam rentang yang luas, tergantung pada konsentrasi Magnesium dalam plasma. Konsentrasi Magnesium dan Kalsium yang berlebihan akan mengaktivasi reseptor kalsium pada ginjal yang memicu diuresis dan meningkatkan eliminasi dari kedua ion tersebut²⁶.

Berikut adalah fungsi fisiologis Magnesium dalam tubuh :

Tabel 2. Fungsi Fisiologis Magnesium dalam Tubuh

Fungsi Enzimatik	<ul style="list-style-type: none"> • Substrat enzim Kinase B : Hexokinase, Kreatin kinase, Protein kinase • ATPase atau GTPase : Na⁺,K⁺ -ATPase, Ca⁺ -ATPase • Aktivasi enzim secara langsung: Fosfofruktokinase, Kreatin kinase, 5-Fosforibosil-pirofosfat-sintetase, Adenilat siklase, Na⁺, K⁺ -ATPase.
Fungsi Membran	<ul style="list-style-type: none"> • Adhesi sel, Fluksasi elektrolit transmembran
Antagonis Kalsium	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraksi/Relaksasi otot • Pelepasan neurotransmitter • Konduksi potensial aksi
Fungsi Struktural	<ul style="list-style-type: none"> • Sintesis protein, asam nukleat, mitokondria, dan lain-lain.

2.3.2 Metabolisme Magnesium dalam Tubuh

Pada tubuh manusia dewasa normalnya mengandung 1000 mmol magnesium (22-26 gram). Distribusi magnesium dalam tubuh ditunjukkan dalam Tabel 3. Sekitar 60% magnesium terdapat pada tulang, dimana 30%-nya berfungsi sebagai reservoir untuk menstabilisasi kadarnya dalam serum. Sekitar 20% magnesium terdapat pada otot skelet, 19% pada jaringan lunak dan kurang dari

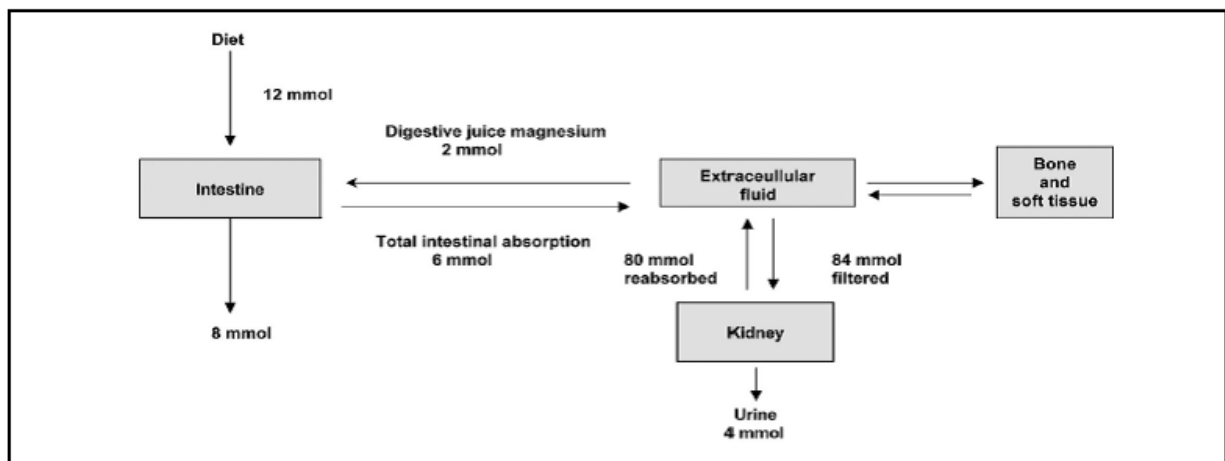
1% terdapat pada cairan ekstraseluler. Kadar magnesium dalam serum pada dewasa normalnya adalah 0,70 – 1,10 mmol/L, 20% terikat pada protein sedangkan 65% terionisasi atau membentuk kompleks dengan berbagai anion seperti fosfat dan sitrat. Fraksi magnesium yang terikat pada protein yaitu 60-70% berikatan dengan Albumin dan sisanya berikatan dengan Globulin. Konsentrasi magnesium pada cairan serebrospinal yaitu sekitar 1,1 mmol/L. Konsentrasi magnesium yang lebih tinggi pada cairan serebrospinal dikarenakan kemampuan magnesium dalam melakukan transpor aktif melewati sawar darah-otak.¹⁰

Tabel 3. Distribusi Magnesium dalam Tubuh Dewasa¹⁰

Jaringan	Berat (Kg)	Konsentrasi (mmol/Kg)	Konten (mmol)	Persentase Total Magnesium dalam Tubuh
Serum	3,0	0,85	2,6	0,3
Sel Darah Merah	2,0	2,5	5,0	0,5
Jaringan Lunak	22,7	8,5	193,0	19,3
Otot	30,0	9,0	270,0	27,0
Tulang	12,3	43,2	530,1	52,9
TOTAL	70,0	64,05	1000,7	100

Rata-rata asupan magnesium dari orang dewasa normal adalah sekitar 12 mmol/hari. Selain itu, sekitar 2 mmol/hari magnesium disekresikan ke dalam saluran pencernaan yaitu pada cairan empedu, pankreas, dan usus. 30% magnesium dari saluran pencernaan ini akan diabsorpsi sekitar 4 mmol/hari. Sebagian besar penyerapan terjadi di ileum dan kolon. Faktor-faktor yang mengendalikan penyerapan magnesium masih belum dapat dipahami dengan baik.

Studi mengatakan mengenai peran hormon paratiroid (PTH) dalam mengatur penyerapan magnesium, tetapi peran vitamin D dan metabolit aktif 1,25-dihidroksi vitamin D lebih kontroversial. Faktor diet lainnya yang diduga mempengaruhi penyerapan magnesium adalah oksalat, fosfat, protein, kalium dan seng. Ginjal memainkan peran utama dalam homeostasis magnesium dan pemeliharaan konsentrasi magnesium plasma. Dalam keadaan normal, ketika 80% dari total plasma magnesium dapat difiltrasi, 84 mmol magnesium disaring setiap hari dan 95% akan terabsorpsi dan menyisakan 3-5 mmol yang akan keluar melalui urin. Sekitar 15-20% dari magnesium yang tersaring diserap kembali dalam tubulus proksimal, 65-75% di segmen tebal lengkung henle dan sisanya di tubulus distal ginjal¹⁰.



Gambar 2. Distribusi Magnesium dalam Tubuh

Sumber : R, Swaminathan. Magnesium Metabolism and Its Disorders. 2003. Department of Chemical Pathology, St Thomas' Hospital, London, SE1 7EH. UK

Terdapat hubungan terbalik antara intake magnesium dengan tekanan darah. Studi epidemiologi membuktikan bahwa terdapat peningkatan insidensi hipertensi pada wilayah yang kadar intake magnesiumnya rendah. Terlebih lagi, berdasarkan 10 dari 15 studi pemberian suplementasi magnesium selalu

dihubungkan dengan penurunan tekanan darah. Studi in-vivo dan in-vitro menunjukkan bahwa magnesium dapat mempengaruhi tonus pembuluh darah dan reaktivitasnya. Defisiensi magnesium dapat meningkatkan Angiotensin II yang memicu Aldosteron plasma untuk memproduksi Tromboksan dan Prostaglandin sebagai agen vasokonstriktor. Resistensi insulin akibat defisiensi magnesium juga dikatakan dapat meningkatkan tonus pembuluh darah. Perubahan kadar kalsium bebas akibat defisiensi magnesium dapat meningkatkan reaktivitas pembuluh darah lebih tinggi lagi. Suplementasi magnesium dapat mengurangi efek Angiotensin II pada Aldosteron dan produksi agen vasodilator. Magnesium juga dapat mempengaruhi pelepasan nitrit oksida dan efeknya pada tonus pembuluh darah²⁷.

2.3.3 Defisiensi Diet Magnesium selama Kehamilan

Magnesium adalah kation keempat terbanyak dalam tubuh dan ditemukan paling banyak di tulang, otot dan jaringan otak, sedangkan kurang dari 1% total magnesium dalam tubuh terdapat pada plasma dan sel darah merah. Angka Kecukupan Gizi (AKG) magnesium adalah 280 mg/hari untuk wanita. Kebutuhan magnesium meningkat selama kehamilan dan masa laktasi yaitu sekitar 360-400 mg/hari. Sumber diet utama magnesium didapatkan dari sayuran hijau, sereal, dan daging²⁶. Defisiensi diet magnesium memiliki banyak konsekuensi, termasuk di dalamnya delirium, kelemahan otot, terganggunya metabolisme glukosa, aritmia jantung, kelainan vaskular dan gangguan keseimbangan elektrolit, terutama potassium. Kadar magnesium terbukti menurun selama kehamilan dan mencapai konsentrasi terendahnya pada akhir trimester I dikarenakan proses dilusi dan perluasan ruang ekstraseluler. Defisiensi magnesium berkontribusi pada

insufisiensi plasenta yang dapat menyebabkan preeklampsia karena perannya pada spasme arteri uterina dan peningkatan sintesis prostaglandin. Defisiensi magnesium juga sering dihubungkan dengan kelahiran prematur dan keram kaki selama kehamilan²⁶.

2.3.4 Hubungan antara Kadar Magnesium dalam Serum Rendah dengan Kejadian Preeklampsia pada Ibu Hamil

Kehamilan adalah keadaan fisiologis penipisan kadar magnesium dalam tubuh. Kadar magnesium total dan terionisasi secara signifikan lebih rendah pada wanita hamil dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil²⁸. Kadar magnesium cenderung menurun selama kehamilan dan penurunan lebih lanjut pada wanita yang menderita preeklampsia. Hal ini juga disebutkan dalam penelitian sebelumnya bahwa konsentrasi magnesium selama kehamilan melebihi asupan menciptakan keadaan hipomagnesemia yang fisiologis.

Defisiensi kadar magnesium dalam serum pada wanita hamil sering dikaitkan dengan kejadian preeklampsia, persalinan prematur dan kecil masa kehamilan (KMK). Selama kehamilan, terdapat penurunan yang berarti pada kadar magnesium akibat proses hemodilusi, peningkatan ekskresi melalui urin, serta peningkatan transfer mineral pada janin. Selain itu, rendahnya asupan diet magnesium serta meningkatnya proses metabolisme juga berperan dalam rendahnya kadar magnesium dalam serum wanita hamil dengan preeklampsia.

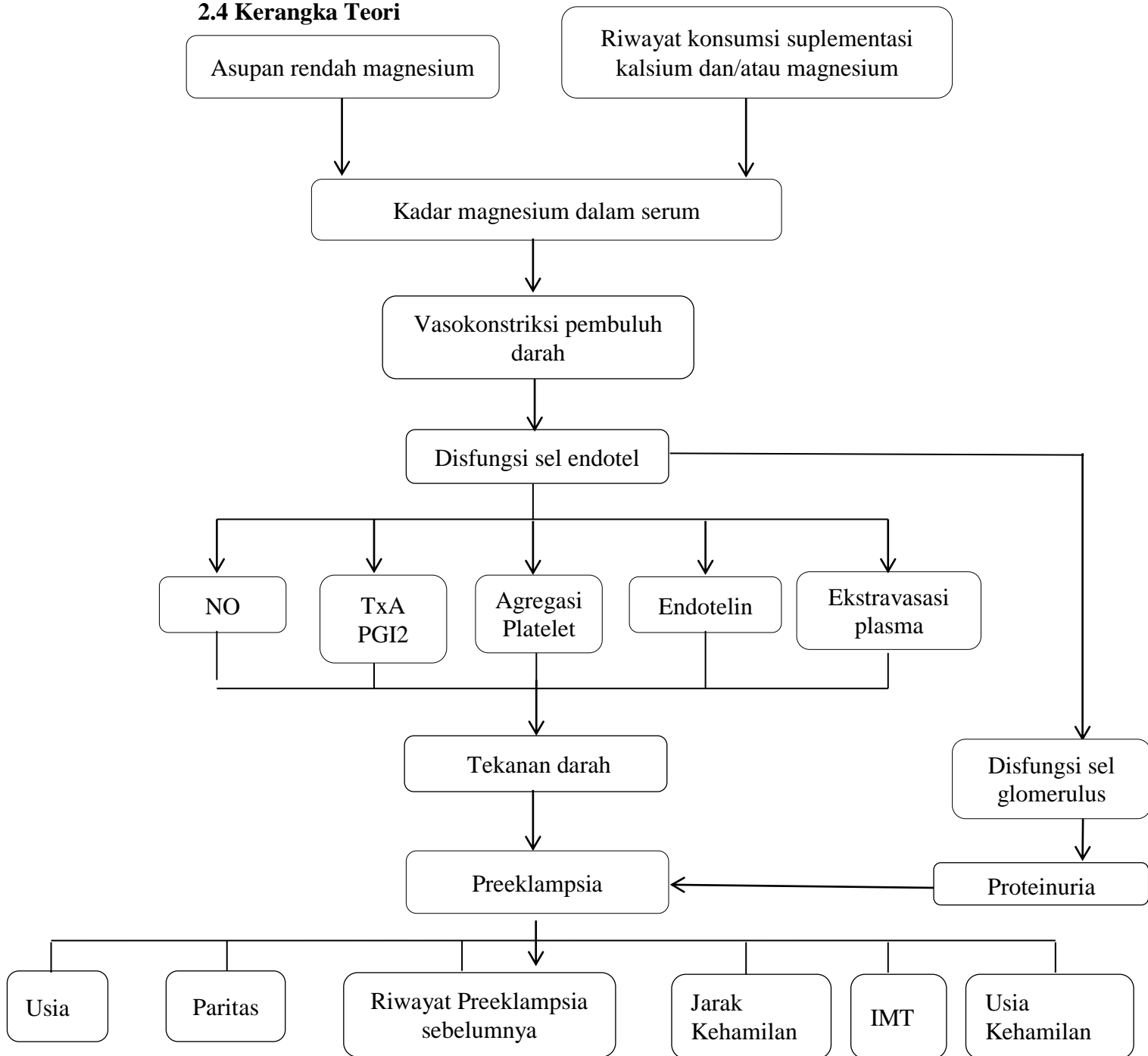
Defisiensi magnesium selama kehamilan dapat menyebabkan berbagai macam ancaman bahaya permanen pada janin, bukti berdasarkan studi pada binatang menunjukkan terjadinya kemunduran pertumbuhan, peningkatan

metabolisme lemak yang abnormal, resistensi insulin hingga menyebabkan diabetes^{8,29}.

Keseimbangan kadar magnesium dan kalsium memiliki peran penting terhadap regulasi tekanan darah karena pembuluh darah yang membutuhkan kalsium untuk berkontraksi dan juga membutuhkan magnesium untuk relaksasi. Magnesium berperan sebagai penghambat kanal kalsium dengan mencegah vasokonstriksi dan sebagai antagonis kalsium dalam meningkatkan kadar kalsium kadar kalsium intraseluler sehingga memicu terjadinya vasodilatasi. Dengan menurunnya kadar magnesium selama kehamilan dapat meningkatkan respons vasokonstriksi dari banyak agen-agen neurohormonal seperti *epinephrine/norepinephrine*, *angiotensin-II*, *serotonin*, *acetylcholine*, dan *bradykinin* sehingga dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah^{29,30}.

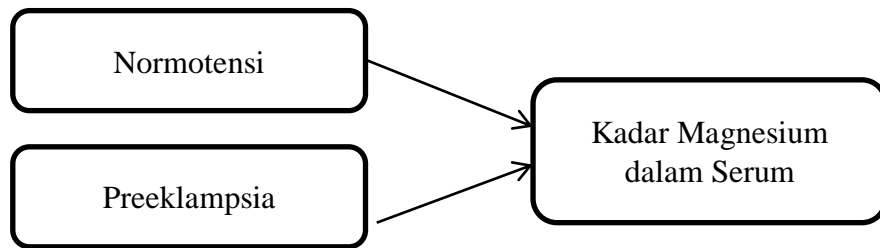
Akhir-akhir ini, peran stress oksidatif atau peroksida lipid yang berlebihan sering dikaitkan dengan preeklampsia. Terdapat ketidakseimbangan antara enzim-enzim antioksidan dengan produksi peroksida serta radikal bebas. Magnesium dibutuhkan dalam peran berbagai enzim seperti salah satunya aktivitas enzim *superoxide dismutase* yang dibutuhkan untuk menetralkan radikal bebas. Defisiensi magnesium selama kehamilan menyebabkan penurunan fungsi dan aktivitas enzim *superoxide dismutase* sehingga menyebabkan peningkatan peroksida lipid yang terakumulasi di lumen pembuluh darah sehingga dapat memicu peningkatan tekanan darah yang berujung pada terjadinya preeklampsia dan eklampsia²⁹.

2.4 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

2.5 Kerangka Konsep



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.6 Hipotesis

Terdapat perbedaan kadar magnesium dalam serum pada wanita hamil dengan preeklampsia dan wanita hamil normotensi.