

**TESIS**

**PROCALCITONIN PADA IBU PREEKLAMPSIA**

*PROCALCITONIN OF PREGNANT WOMAN WITH  
PREECLAMPSIA*

**NUR ISTIQAMAH FATIMAH**

**P102182009**



**PROGRAM STUDI MAGISTER KEBIDANAN**

**SEKOLAH PASCASARJANA**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**2021**

**HALAMAN PENGANTAR**  
**PROCALCITONIN PADA IBU PREEKLAMPSIA**

**TESIS**

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister**

Program Studi  
Ilmu Kebidanan

**Disusun dan Diajukan Oleh :**

**NUR ISTIQAMAH FATIMAH**

Kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA**  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**MAKASSAR**  
**2021**

**TESIS**

**PROCALCITONIN PADA IBU PREEKLAMPSIA**

Disusun dan diajukan oleh

**NUR ISTIQAMAH FATIMAH**

**Nomor Pokok P102182009**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis


Pada tanggal Juni 2021


dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Menyetujui,**

**Pembimbing Utama**

**Pembimbing Pendamping**

  
**dr. Siti Wahyuni Ph.D**  
NIP.196612191996032001

  
**Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp. OG (K)**  
NIP.197308312006042001

Ketua Program Studi  
Magister Ilmu Kebidanan,

  
Dekan Sekolah Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin,

  
**Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp. OG (K)**  
NIP.197308312006042001

  
**Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.**  
NIP.196703081990031001

### PERNYATAAN KEASLIAN PENULISAN

Bahwa yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : NUR ISTIQAMAH FATIMAH

Nomor Induk : P102182009

Program Studi : ILMU KEBIDANAN

Menyatakan dengan benar dan sesungguhnya bahwa semua tulisan tesis yang berjudul heparin binding protein pada ibu preeklampsia merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan plagiat, atau hasil pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari ditemukan plagiarisme sebagian atau keseluruhan dalam tesis maka saya bersedia menerima konsekuensi yang berlaku.

Makassar, Juni 2021

Yang menyatakan,



**NUR ISTIQAMAH FATIMAH**

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis haturkan kepada Allah SWT karena atas kehendak-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul "*Procalcitonin Pada Ibu Preeklampsia*" sebagai syarat dalam menyelesaikan studi di Sekolah Pascasarjana Magister Kebidanan Universitas Hasanuddin.

Dalam proses penyusunan tesis ini, peneliti banyak mendapat dukungan dari berbagai pihak yang terkait. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini peneliti ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, MA., selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar
2. Prof.Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Si., selaku Dekan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar.
3. Dr.dr. Sharvianty Arifuddin, Sp.OG (K)., selaku Ketua Program Studi Magister Kebidanan Universitas Hasanuddin Makassar.
4. dr. Sitti Wahyuni Ph.D selaku Ketua Komisi Penasehat dan Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp.OG (K) Selaku Sekertaris Komisi Penasehat yang telah membimbing penulis dalam penyusunan proposal sehingga proposal ini dapat diujikan didepan penguji.
5. Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS, Dr. dr. Prihantono, Sp.B (K) Onk, M.Kes dan Dr.dr. Sitti Maisuri Tadjuddin Chalid, Sp.OG (K) Selaku Tim Penguji yang telah menyempatkan diri untuk hadir pada seminar dan memberikan saran dan masukan dalam perbaikan tesis ini.

6. Kepala Dinas Kesehatan Kota Kendari yang telah memberi izin dalam melakukan penelitian.
7. Kepala Puskesmas Lepo-lepo dan Kepala rumah sakit Aliyah yang telah memberikan izin dalam melakukan penelitian
8. Ibu hamil di Puskesmas Lepo-lepo dan RS Aliyah yang telah berpartisipasi dalam penelitian ini.
9. Para Dosen dan Staff Program Studi Magister Kebidanan yang telah dengan tulus memberikan ilmunya selama menempuh pendidikan.
10. Kepada orangtua, saudara dan keluarga yang selalu memberikan dukungan dan doa kepada penulis.
11. Teman-teman magister kebidanan angkatan IX dan untuk Nurrahma Layuk selaku teman penelitian yang selalu kompak dan saling membantu dalam proses penyelesaian tesis.

Akhir kata, penulis memohon maaf apabila terdapat kekurangan dalam penulisan proposal ini. Penulis berharap kritik dan saran yang membangun untuk menjadikan tesis ini menjadi lebih baik.

Makassar, Juni 2021

**NUR ISTIQAMAH FATIMAH**

## ABSTRAK

NUR ISTIQAMAH FATIMAH. *Procalcitonin pada Ibu Preeklampsia* (dibimbing oleh Sitti Wahyuni dan Sharvianty Arifuddin)

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan kadar *procalcitonin* pada ibu hamil dengan dan tanpa infeksi saluran kemih, serta pada ibu preeklampsia dan tidak preeklampsia. Serta untuk menginvestigasi hubungan antara infeksi saluran kemih dalam kehamilan dengan kejadian preeklampsia. Desain penelitian adalah *cross sectional* dengan tehnik *accident sampling*. Responden penelitian berjumlah 65 , 45 ibu preeklampsia dan 20 tidak preeklampsia. Penelitian dilaksanakan pada bulan Oktober 2020 - Februari 2021. Status infeksi saluran kemih didapatkan dari kuesioner dan hasil pemeriksaan nitrit dan leukosit urin. Status preeklampsia didapatkan dari hasil pengukuran tekanan darah dan protein urin. Pengukuran kadar *procalcitonin* menggunakan metode *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA).

Dalam populasi penelitian ini, antara kelompok preeklampsia dan tidak preeklampsia, tidak terdapat perbedaan pada kategori usia, gravida dan gestasi. Tetapi kadar nitrit, leukosit urin serta gejala infeksi saluran kemih banyak terjadi pada ibu preeklampsia dibandingkan yang tidak preeklampsia. Tidak terdapat perbedaan kadar *procalcitonin* pada ibu hamil dengan dan tanpa infeksi saluran kemih ( $p= 0.482$ ), nilai minimal dan maximal kadar *procalcitonin* pada ibu infeksi saluran kemih yaitu 192.61-269.70 pg/ml, sedangkan pada ibu tidak infeksi saluran kemih yaitu 171.92-434.98 pg/ml. Kadar *procalcitonin* ditemukan lebih tinggi pada ibu hamil dengan preeklampsia dibandingkan ibu yang tidak preeklampsia ( $p= 0,005$ ), nilai kadar minimal dan maximal pada ibu preeklampsia yaitu 171.92 - 434.98 pg/ml, sedangkan pada ibu tidak preeklampsia yaitu 175.92 - 268.07 pg/ml. Tidak terdapat hubungan antara infeksi saluran kemih pada ibu hamil dengan kejadian preeklampsia ( $p < 0,074$ ).

Kesimpulan pada penelitian ini yakni tidak terdapat hubungan infeksi saluran kemih dalam kehamilan dengan kejadian preeklampsia.

Akan tetapi, kadar *procacitonin* ditemukan lebih tinggi pada ibu preeklampsia, yang menunjukkan bahwa inflamasi yang terjadi pada ibu preeklampsia penyebabnya bukan melalui infeksi saluran kemih.

Kata kunci: *Procalcitonin*, Preeklampsia, Infeksi Saluran Kemih



## DAFTAR ISI

COVER .....	i
HALAMAN PENGANTAR .....	ii
HALAMAN PENGESAHAN .....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENULISAN .....	iv
KATA PENGANTAR .....	v
ABSTRAK .....	vi
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR TABEL .....	viii
DAFTAR GAMBAR .....	ix
DAFTAR LAMPIRAN .....	x
DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN .....	xi
BAB I .....	1
PENDAHULUAN .....	1
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian .....	4
D. Manfaat Penelitian .....	5
BAB II .....	6
TINJAUAN PUSTAKA .....	6
A. Tinjauan Tentang Preeklampsia .....	6
B. Tinjauan Tentang Procalcitonin .....	12
C. Tinjauan Tentang Infeksi Saluran Kemih .....	15
D. Hubungan Procalcitonin dengan Infeksi Saluran Kemih .....	16
E. Hubungan Infeksi Saluran Kemih dengan Preeklampsia .....	18
F. Kerangka Teori .....	20
G. Kerangka Konsep .....	21
H. Hipotesis .....	21
I. Variabel Penelitian dan Definisi Operasional .....	22
J. Alur Penelitian .....	24
BAB III .....	25
METODE PENELITIAN .....	25
A. Desain, Waktu dan Lokasi Penelitian .....	25
B. Alat Pengumpulan Data .....	25
C. Populasi dan Sampel .....	25
D. Tahapan Penelitian .....	27
E. Analisis Data .....	30
BAB IV .....	32
HASIL PENELITIAN .....	32
BAB V .....	36

PEMBAHASAN .....	36
A. Karakteristik Responden .....	36
B. Perbandingan Kadar Procalcitonin Pada Ibu dengan dan tanpa Infeksi Saluran Kemih .....	38
C. Perbandingan Kadar Procalcitonin Pada Ibu dengan dan tanpa Preeklampsia.....	39
D. Hubungan antara Infeksi Saluran Kemih dan Preeklampsia .....	41
PENUTUP .....	43
A. Kesimpulan .....	43
B. Saran .....	43
DAFTAR PUSTAKA .....	45

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 .....	23
Tabel 4.1 .....	32
Tabel 4.2 .....	32
Tabel 4.3 .....	34
Tabel 4.4 .....	34

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 .....	16
Gambar 2.2 .....	17
Gambar 2.3 .....	20
Gambar 2.4 .....	21
Gambar 2.5 .....	24
Gambar 3.1 .....	26
Gambar 3.2 .....	28
Gambar 3.3 .....	29

## DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 : Surat Permohonan Menjadi Responden
- Lampiran 2 : Lembar Persetujuan Menjadi Responden
- Lampiran 3 : Kuisisioner Penelitian
- Lampiran 4 : Master Tabel
- Lampiran 5 : Output SPSS
- Lampiran 6 : Dokumentasi

## DAFTAR SINGKATAN

(TNF) –a	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
AKI	: Angka Kematian Ibu
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
HELLP	: <i>Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets coun</i>
IL-2	: <i>Interleukin-2</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
ISK	: Infeksi Saluran Kemih
IUGR	: <i>intrauterine growth restriction</i>
MmHg	: millimeter Hektogram
PE	: <i>Preeklampsia</i>
Pgml	: Picogram per milliliter
PLGF	: <i>Placental Growth Factor</i>
Seng	: <i>Soluble Endoglin</i>
sFlt-1	: <i>Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Angka Kematian Ibu (AKI) merupakan salah satu indikator dalam mengukur derajat kesehatan dan keberhasilan layanan suatu negara. Setiap hari terdapat sekitar 830 wanita meninggal karena komplikasi kehamilan ataupun persalinan di seluruh dunia (World Health Organization, 2018). Di Indonesia, berdasarkan data Kemenkes pada tahun 2017 angka kematian ibu berjumlah 1.712 kematian (Kemenkes RI, 2019). Angka kematian ibu di Kota Kendari dalam kurun waktu empat tahun terakhir berkisar antara 65 - 75 kematian (Dinkes Sultra, 2017).

Komplikasi utama yang menyebabkan kematian ibu adalah perdarahan pasca persalinan, infeksi, tekanan darah tinggi selama kehamilan (preeklampsia dan eklampsia), komplikasi persalinan, dan aborsi yang tidak aman (World Health Organization, 2018).

Preeklampsia (PE) merupakan suatu keadaan dimana terjadinya hipertensi (tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mm Hg atau tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mm Hg) dan proteinuria (300 mg atau lebih dalam spesimen urin selama jangka waktu 24 jam) setelah 20 minggu kehamilan dan sebelum 48 jam postpartum pada pasien

yang sebelumnya normotensi (American College of Obstetricians and Task Force on Hypertension in Pregnancy, 2013).

Menurut WHO, setiap tahun terdapat 50.000 kematian ibu hamil yang disebabkan preeklampsia dan eklampsia diseluruh dunia. Kejadian preeklampsia bervariasi antara 5-7% dari seluruh kehamilan (World Health Organization 2018). Kematian ibu di Indonesia akibat preeklampsia mencapai 26,57% dari 100.000 kelahiran hidup (Kemenkes 2018). Berdasarkan data rekam medik Rumah Sakit Bahteramas Provinsi Sulawesi Tenggara dari Januari hingga Oktober 2019, terdapat 83 kasus preeklampsia dengan 6 kematian ibu (Rekam Medik RS Bahteramas, 2019).

Aktivasi respon inflamasi sistemik yang berlebihan dianggap memainkan peran mendasar dalam patogenesis preeklampsia. Kelemahan fungsi endothelial vaskular, yang disebabkan inflamasi ditemukan pada wanita dengan preeklampsia. Respon inflamasi memiliki peran penting dalam inisiasi dan peningkatan aterosclerosis uteroplasenta sehingga infeksi yang meningkatkan inflamasi sistemik dapat meningkatkan risiko preeklampsia (Yan L, et al., 2018).

Infeksi saluran kemih berpotensi menyebabkan terjadinya aktivasi respon inflamasi sistemik dan kerusakan endotel, hal ini yang kemudian dapat menyebabkan terjadinya aterosclerosis



uteroplasenta dan hipoksia plasentayang akhirnya berkembang menjadi preeklampsia (Yan L,et all., 2018).

Meta-analisis yang dilakukan oleh Yan et al melaporkan infeksi saluran kemih selama kehamilan ditemukan sebagai faktor risiko perkembangan PE (Yan et al., 2018). Penelitian lain yang dilakukan di Tanzania mendapati adanya kaitan antara infeksi saluran kemih dan preeklamsia yang dibuktikan dengan tingginya bakteriuria pada ibu hamil dengan preeklamsia dan eklamsia dibandingkan dengan ibu hamil normal (Kaduma et al. 2019). Namun, sebuah studi kasus-kontrol tidak menemukan adanya hubungan antara infeksi saluran kemih selama kehamilan dengan kejadian preeklampsia (Shamsi *et al.*, 2010).

*Procalcitonin* banyak digunakan dalam praktik klinis karena dikenal sebagai penanda infeksi (Meisner, 2014). *Procalcitonin* merupakan salah satu dari beberapa prekursor *calcitonin* yang terlibat dalam respon sistem imun tubuh sehingga disebut hormokine. Sifat hormokine dari *procalcitonin* ini akan memberikan respon terhadap berbagai macam proses inflamasi dalam tubuh diantaranya infeksi (Davies, 2015). *Procalcitonin* sangat stabil dalam serum sehingga merupakan biomarker yang baik dalam mendeteksi infeksi saluran kemih (M. S., Hiremath and Basu, 2017).

Penatalaksanaan preeklampsia dapat memberikan hasil yang lebih baik apabila penyebabnya diketahui sedini mungkin. Melihat adanya kaitan antara infeksi saluran kemih dan *procalcitonin*, serta adanya kaitan antara inflamasi dan preeklampsia. Maka peneliti bermaksud untuk menginvestigasi hubungan antara infeksi saluran kemih dan preeklampsia melalui eksplorasi kadar *procalcitonin* pada ibu preeklampsia dan tidak preeklampsia.

### **A. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu :

- 1) Bagaimanakah perbandingan kadar *procalcitonin* pada ibu hamil dengan dan tanpa infeksi saluran kemih?
- 2) Bagaimanakah perbandingan kadar *procalcitonin* pada ibu hamil dengan dan tanpa preeklampsia?
- 3) Apakah terdapat hubungan antara infeksi saluran kemih pada ibu hamil dengan kejadian preeklampsia?

### **B. Tujuan Penelitian**

#### 1. Tujuan

- a. Membandingkan kadar *procalcocitonin* pada ibu hamil dengan dan tanpa infeksi saluran kemih.

- b. Membandingkan kadar *procalcitonin* pada ibu dengan dan tanpa preeklampsia.
- c. Identifikasi hubungan antara infeksi saluran kemih pada ibu hamil dengan kejadian preeklampsia.

### **C. Urgensi Penelitian**

Dapat diketahui hubungan antara infeksi saluran kemih pada kehamilan dengan kejadian preeklampsia melalui jalur *procalcitonin*.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Tentang Preeklampsia**

##### **1. Definisi Preeklampsia**

Preeklampsia adalah terjadinya hipertensi dimana tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mm Hg atau tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mm Hg, disertai dengan adanya protein dalam spesimen urin sebanyak 300 mg atau lebih dalam jangka waktu 24 jam, yang terjadi pada usia kehamilan lebih dari 20 minggu dan sebelum 48 jam postpartum pada ibu yang sebelumnya normotensif (American College of Obstetricians and Task Force on Hypertension in Pregnancy, 2013).

##### **2. Etiologi**

Terdapat beberapa faktor yang berperan dalam etiologi preeklampsia, yakni sebagai berikut:

- 1) Terjadinya implantasi plasenta yang disertai dengan invasi trofoblas yang tidak normal dari pembuluh uterus
- 2) Ketidaksesuaian toleransi imunologis antara ibu, plasenta, dan jaringan janin
- 3) Terjadinya maladaptasi ibu terhadap kardiovaskular atau perubahan inflamasi dari kehamilan normal

4) Faktor genetik (Cunningham, 2014).

### **3) Patogenesis Preeklampsia**

Beberapa teori menjelaskan tentang patofisiologi preeklampsia diantaranya kelainan vaskularisasi plasenta, disregulasi faktor angiogenik dan anti-angionik, iskemia plasenta, radikal bebas, intoleransi imunologik antara ibu dan janin, defisiensi gizi, inflamasi, dan disfungsi endotel (Prawirohardjo, 2014).

#### **a. Teori vaskularisasi plasenta**

Plasenta merupakan organ sentral dalam patogenesis preeklampsia. Selama plasentasi normal, terjadi invasi tropoblas ke arteri spiralis uterus sehingga terjadi degenerasi lapisan otot yang terjadi pada arteri spiralis serta penggantian sel endotel menjadi sel tropoblas. Interaksi ini bertujuan untuk menginduksi pembentukan pembuluh darah ibu menjadi pembuluh darah dengan kapasitas tinggi dan resistensi rendah sehingga dapat menyediakan akses oksigen ke dan nutrisi untuk plasenta dan perkembangan janin.

Pada kehamilan normal, sel tropoblas yang melapisi arteri spiralis menunjukkan karakteristik yang sama seperti sel endotel dengan mengadopsi fenotip endotel dan

mengekspresikan molekul adesi yang umumnya ditemukan pada permukaan sel endotel, hal ini terjadi melalui diferensiasi sel tropoblas selama invasi. Jika invasi sel tropoblas tidak mengalami hambatan, maka pada akhir trimester kedua kehamilan arteri spiralis pada uterus hanya dilapisi oleh sel tropoblas, sehingga sel endotel tidak terdapat lagi pada endometrium dan miometrium bagian superfisial. *Remodeling* pada arteri spiralis ini mengakibatkan arteri spiralis mempunyai diameter yang lebih besar dan bertahanan rendah, sehingga memungkinkan terjadinya peningkatan suplai darah ke janin.

Pada preeklampsia, proses ini menyimpang, dimana terjadi invasi sitotropoblas yang tidak sempurna, sehingga tidak semua arteri spiralis mengalami invasi oleh sel trofoblas pada lapisan otot arteri spiralis. Arteri spiralis yang terdapat pada miometrium tidak mengalami *remodeling* sehingga secara anatomi masih utuh, dimana masih terdapatnya komponen otot, jaringan elastik, dan jaringan saraf. Lapisan otot arteri spiralis menjadi tetap kaku dan keras sehingga lumen arteri spiralis tidak memungkinkan mengalami distensi dan vasodilatasi. Akibatnya, arteri spiralis relative mengalami vasokonstriksi atau penyumbatan sehingga aliran darah uteroplasenta menurun

dan menyebabkan terjadinya iskemia dan hipoksia plasenta yang berakibat terganggunya pertumbuhan janin intra uterin bahkan kematian janin intra uterin (Prawirohardjo, 2014).

b. Teori iskemia plasenta dan radikal bebas

Plasenta yang mengalami iskemia dan hipoksia akan menghasilkan oksidan (radikal bebas). Radikal ini akan merusak membran sel endotel pembuluh darah, nukleus dan protein sel endotel yang berujung pada terjadinya disfungsi endotel (Prawirohardjo, 2014). Stress oksidatif juga memainkan peran yang sangat kompleks dan signifikan dalam modulasi sinyal, menekan sintesis enzim antioksidan, dan memberikan dampak pada proses reparasi, peradangan, apoptosis, serta proliferasi sel. Stress oksidatif dapat didefinisikan sebagai ketidakseimbangan dalam produksi oksidan (radikal bebas dan metabolik reaktif). Stress oksidatif dapat memicu respon pro-inflamasi dan pelepasan sitokin seperti *Tumor Necrosis Factor* (TNF)  $\alpha$ , IL-6, IL-2, dapat memicu aktivasi komplemen, stimulasi sintesis faktor antiangiogenik : *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) dan *soluble endoglin* (sEng), serta mengurangi produksi dari *placental growth factor* (PLGF)(Mirkovic, *et al.* 2018)

### c. Teori disfungsi endotel

Pada ibu hamil dengan hipertensi, dominasi kadar oksidan peroksida lemak relatif tinggi sehingga menyebabkan membran sel endotel lebih rentan mengalami kerusakan karena letaknya yang berhubungan langsung dengan aliran darah yang mengandung asam lemak tidak jenuh dan sangat rentan terhadap oksidan radikal hidroksil, yang kemudian akan berubah menjadi peroksida lemak. Sel endotel yang terpapar peroksida lemak akan membuat membran sel endotel mengalami kerusakan yang mengakibatkan terganggunya fungsi endotel bahkan rusaknya seluruh struktur sel endotel atau disfungsi endotel (Prawirohardjo, 2014). Disfungsi endotel memiliki peran besar terhadap adanya protein urin pada ibu hamil yang menjadi salah satu trias preeklampsia (Nagarajappa *et al.* 2019).

### d. Teori inflamasi

Pada ibu hamil preeklampsia, respon inflamasi didapati berlebihan dibandingkan dengan ibu hamil normal (Minassian *et al.* 2013). Respon inflamasi berkaitan dengan inisiasi dan peningkatan aterosclerosis uteroplasenta. Peningkatan aterosclerosis uteroplasenta menyebabkan iskemia plasenta yang terjadi



karena invasi debris trofoblas di dalam sirkulasi darah akibat reaksi stress oksidatif yang terkait dengan ketidakseimbangan sistem imun dimana sel T-CD4+ proinflamasi meningkat dan sel regulator T berkurang (Harmon *et al.* 2016).

e. Teori intoleransi imunologik

Faktor imunologik berperan besar terhadap kejadian preeklampsia (Prawirohardjo, 2014). *Human Leucocyte Antigen Protein G* (HLA-G) pada perempuan yang hamil normal berfungsi melindungi trofoblas janin, dari lisis oleh sel Natural Killer (NK) dari ibu. Pada ibu hamil dengan preeklampsia terjadi penurunan HLA-G dan menghambat invasi trofoblas ke dalam desidua. Ibu hamil dengan preeklampsia memiliki respon imunologis yang abnormal ke unit fetoplacentaria ditandai dengan respon penolakan berupa protein urin (Monday Banda, 2019).

#### **4) Faktor Risiko**

Faktor etnis (gen), nutrisi, ibu hamil yang memiliki riwayat hipertensi dan ibu hamil yang mengalami obesitas berisiko lebih tinggi mengalami preeklampsia (Smith *et al.* 2016).

#### **5) Komplikasi Preeklampsia**

Komplikasi yang paling sering terjadi ialah sindrom *HELLP*, yakni keadaan dimana terjadi hemolisis, peningkatan enzim hati, dan penurunan trombosit. Selain itu, dapat terjadi komplikasi seperti edema paru, infark plasenta, abrupcio plasenta, prematuritas, kematian janin dalam kandungan (*intrauterine fetal death*), pertumbuhan janin terhambat (*intrauterine growth restriction*), eklampsia, hingga kematian ibu (Prawirohardjo, 2014).

## **B. Tinjauan Tentang Infeksi Saluran Kemih**

### **1. Definisi Infeksi Saluran Kemih**

Infeksi saluran kemih (ISK) adalah suatu keadaan dimana terdapat mikroorganisme didalam urin atau biasa disebut bakteriuria (Wakim *et al.* 2015). Bakteri yang menjadi penyebabnya merupakan bakteri gram negatif aerob yang umumnya ditemukan pada saluran pencernaan (*Enterobacteriaceae*). Bakteri *Escherichia coli* (*E coli*) merupakan penyebab 80% – 90% terjadinya infeksi saluran kemih. *E coli* bersumber dari flora fecal yang berkolonisasi ke daerah periuretra sehingga menyebabkan infeksi. Patogen lain yang juga dapat menyebabkan infeksi saluran kemih yakni: *Klebsiella pneumoniae* (5%); *Proteus mirabilis* (5%); *Enterobacter species* (3%); *Staphylococcus saprophyticus* (2%); Group B beta- hemolytic

Streptococcus (GBS; 1%); Proteus species (2%) (Kodner *et al*, 2010).

Perempuan umumnya beresiko empat hingga lima kali mengalami infeksi saluran kemih dibandingkan dengan laki – laki. Hal tersebut disebabkan oleh anatomi uretra perempuan lebih pendek dibandingkan laki – laki, sehingga mikroorganisme dari luar ataupun dari daerah perianal lebih mudah mencapai kandung kemih karena letaknya yang berdekatan (Johnson, 2014).

## **2. Klasifikasi Infeksi Saluran Kemih**

Infeksi saluran kemih dapat dibagi menjadi dua kategori umum berdasarkan lokasi anatomi, yaitu :

- a. Infeksi saluran kemih atas yang meliputi pielonefritis, abses intrarenal dan perinefrik yang dibagi menjadi dua yaitu pielonefritis akut (proses inflamasi parenkim ginjal yang disebabkan oleh infeksi bakteri) dan pielonefritis kronis (akibat dari proses infeksi bakteri berkelanjutan).
- b. Infeksi saluran kemih bawah, yang terdiri dari uretritis (infeksi uretra) dan sistitis (infeksi kandung kemih). Prostatitis (infeksi prostat) dan epididimidis (infeksi epididimis) juga dapat ditemui pada laki – laki (Sudoyo. 2009).

### **3. Patofisiologis infeksi saluran kemih**

Infeksi saluran kemih sebagian besar disebabkan oleh infeksi ascending berupa kolonisasi uretra dan daerah introitus vagina yang disebabkan oleh *Escherichia coli*. Mikroorganisme juga dapat menginvasi ke kandung kemih. Bakteri yang menyerang saluran kemih disebut dengan bakteri uropatogen dan dapat berkolonisasi dan atau pada uroepitel untuk melakukan pengerusakan terhadap epitel saluran kemih (Kodner *et al.* 2010).

Bakteri yang menginvasi ke kandung kemih dapat naik ke ginjal karena adanya refluks vesikoureter dan menyebarkan infeksi dari pelvis ke korteks karena refluks intrarenal. Refluks vesikoureter adalah keadaan patologis karena tidak berfungsinya valvula vesikoureter yang didapat baik secara kongenital ataupun akibat adanya infeksi (Wakim *et al.* 2015).

### **4. Manifestasi Klinis**

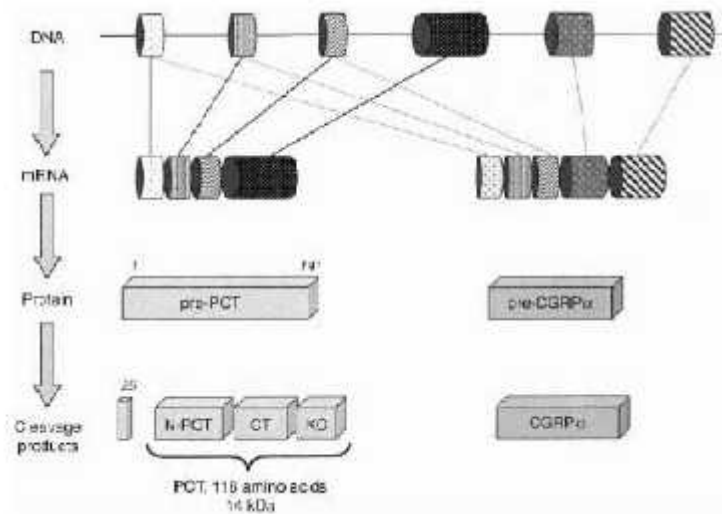
Manifestasi klinis infeksi saluran kemih sangat bervariasi, dari tanpa gejala (asimtomatis) ataupun disertai gejala (simptom) dari gejala yang ringan seperti panas, uretritis, sistitis hingga gejala yang cukup berat seperti pielonefritis akut, batu saluran kemih dan bakteremia (Sudoyo. 2009).

Gejala yang umumnya timbul antara lain ketidaknyamanan saat buang air kecil, kebutuhan untuk buang air kecil lebih sering

dari biasanya, perasaan urgensi ketika buang air kecil, kram atau nyeri di perut bagian bawah, rasa sakit selama hubungan seksual, perubahan jumlah urin, urin berwarna keruh, bau busuk atau luar biasa kuat, nyeri di daerah kandung kemih, sakit punggung, saat bakteri telah menyebar ke ginjal, penderita akan merasakan demam, mengigil, mual, dan muntah (Sudoyo. 2009).

### **C. Tinjauan Tentang Procalcitonin**

Procalcitonin adalah suatu prekursor hormon *calcitonin*. Diproduksi oleh gen CALC-1 yang berlokasi pada kromosom 11, mRNA ditranslasikan menjadi *pre-procalcitonin* yang akan dimodifikasi menjadi deretan asam amino (Davies, 2015). PCT terdiri atas 116 asam amino dengan besar molekul 13 kDa protein. Prokalsitonin diproduksi di sel-sel neuroendrokin kelenjar tiroid, paru dan pankreas. Bentuk prokalsitonin terdiri dari tiga jenis molekul sebagai suatu prohormon, yaitu kalsitonin (32 asam amino), kalsin (21 asam amino), dan suatu fragmen N-terminal yang bernama aminoprokalsitonin (57 asam amino) (Shiferaw *et al.* 2016).



Gambar 2.1 Struktur dan pemecahan procalcitonin

PCT merupakan salah satu dari beberapa prekursor calcitonin yang terlibat dalam respon sistem imun tubuh sehingga disebut hormokine. Sifat hormokine dari PCT ini akan memberikan respon terhadap berbagai macam proses inflamasi dalam tubuh seperti syok kardiogenik, trauma, pembedahan, luka bakar, dan infeksi (Davies, 2015).

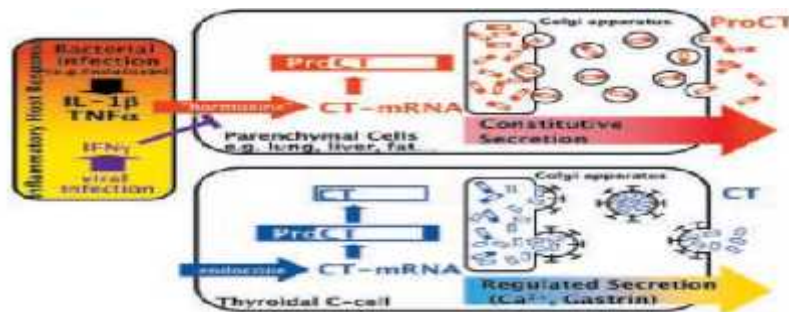
Sensitivitas pengukuran procalcitonin serum berkisar dari 58% - 94,1% dan spesifisitas berkisar antara 36,4% - 93,6%(Masajtis-Zagajewska and Nowicki, 2017).

#### D. Hubungan Procalcitonin dan Infeksi Saluran Kemih

Procalcitonin adalah prekursor peptida dari hormon kalsitonin yang dalam kondisi fisiologis normal, procalcitonin serum di bawah 0,5 ng / ml bahkan tidak terdeteksi dalam darah (Masajtis-

Zagajewska and Nowicki, 2017). Namun saat terjadi infeksi, utamanya infeksi yang disebabkan oleh bakteri, PCT dilepaskan ke seluruh tubuh sehingga konsentrasinya meningkat beberapa ribu kali lipat dalam darah (Levine *et al.* 2018).

Saat infeksi bakterial, makrofag akan mensintesis sitokin proinflamasi seperti interleukin (IL)-1 $\beta$ , tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , dan IL-6. Procalcitonin kemudian diekskresikan sebagai respon terhadap endotoksin atau mediator yang dihasilkan dalam respon terhadap infeksi bakterial (Dellinger *et al.* 2012).



Gambar 2.2 Mekanisme sekresi procalcitonin

Peningkatan PCT yang cukup besar terjadi bila terdapat reaksi peradangan sistemik yang disebabkan oleh endotoksin bakteri, exotoxin, dan beberapa jenis sitokin (Claeys, *et al.* 2002). Selain itu, beberapa penyakit diluar infeksi yang dapat meningkatkan kadar PCT antara lain malaria (Chiwakata, *et al.* 2001), penyakit jamur (Christofilopoulou, *et al.* 2002), pancreatitis (Kylanpaa, *et al.* 2001),

luka bakar (Dehne *et al.* 2002), penyakit Kawasaki (Okada *et al.* 2004), dan syok kardiogenik (Geppert, *et al.* 2003).

#### **E. Hubungan Infeksi Saluran Kemih dan Preeklampsia**

Wanita hamil lebih rentan untuk terkena ISKs karena beberapa perubahan anatomi dan hormonal (Parveen, 2011). Infeksi saluran kemih (ISK) merupakan kejadian yang umum terjadi selama kehamilan yang diperkirakan terjadi sekitar 20% pada setiap kehamilan (Michelim *et al.* 2016).

Perubahan fisiologis pada ibu hamil yang berkaitan dengan ISK, yang meliputi pembesaran uterus, penurunan aliran urin melalui ureter (peristaltik urin) dan penurunan tonus kandung kemih (Emiru *et al.* 2013). Peningkatan progesteron dan estrogen saat hamil juga menyebabkan penurunan tonus ureter dan kandung kemih. Peningkatan volum plasma dapat memfasilitasi pertumbuhan bakteri karena terjadi penurunan kemampuan dari saluran kemih bagian bawah untuk bertahan melawan patogen (Vasudevan, 2014).

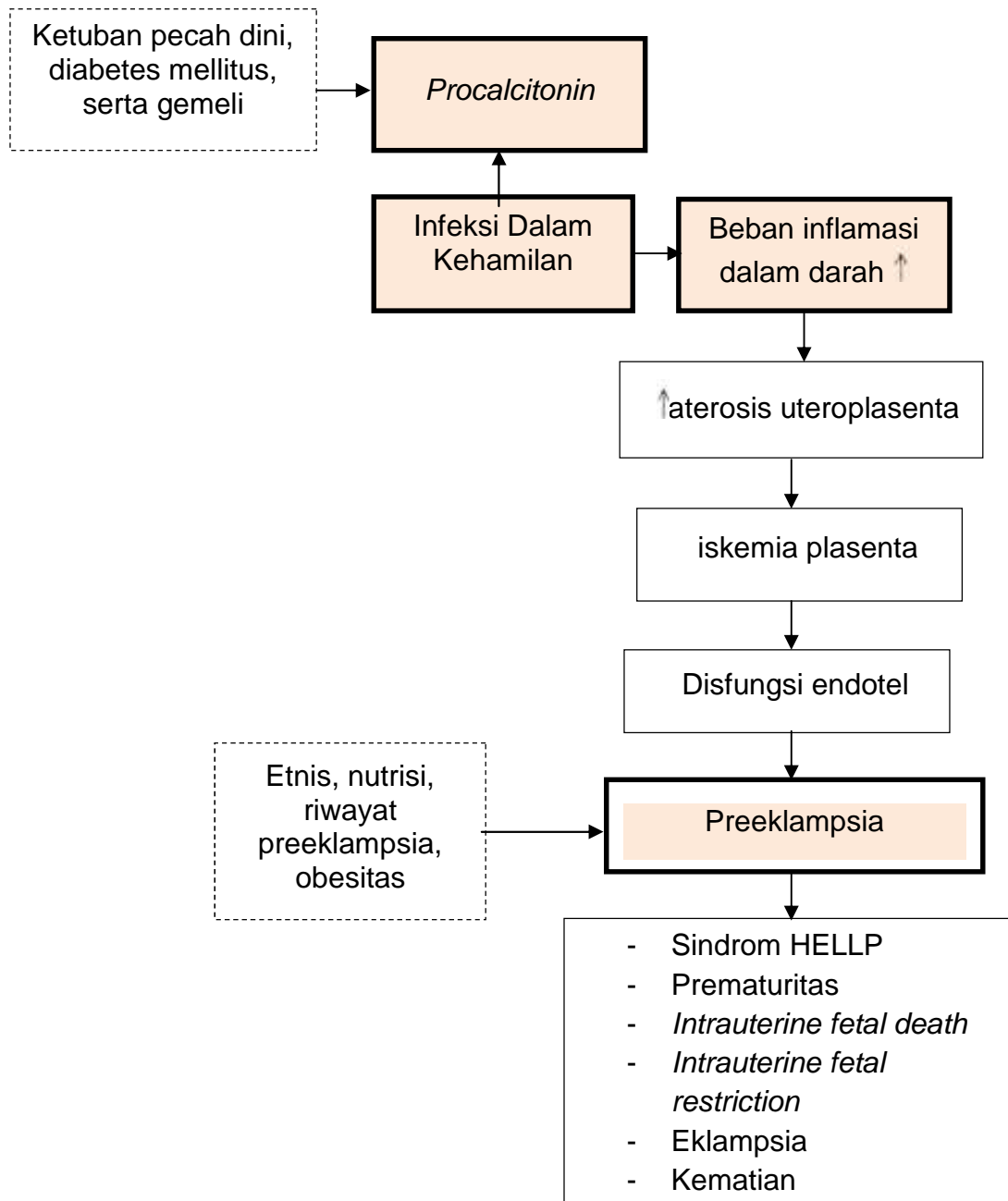
Infeksi saluran kemih selama kehamilan dikaitkan dengan anemia, amnionitis, dan kelahiran prematur, BBLR dan peningkatan risiko hipertensi pada ibu (preeklampsia) (Gilbert *et al.* 2013) Aktivasi respon inflamasi sistemik yang berlebihan dianggap memiliki peran penting dalam inisiasi dan peningkatan aterosclerosis uteroplasenta yang



berkaitan langsung dengan patofisiologi preeklampsia sehingga faktor apapun yang dapat memicu terjadinya peningkatan respon inflamasi sistemik dianggap dapat memberikan kontribusi pada kejadian PE (Khalil, 2017). ISK dianggap mampu meningkatkan resiko preeklampsia karena dapat memicu terjadinya peningkatan aktivasi respon inflamasi sistemik (Prawirohardjo, 2014).

Penelitian yang dilakukan oleh Minassian juga menemukan bahwa infeksi yang terjadi pada kehamilan dapat meningkatkan risiko kejadian preeklampsia dan eklampsia (Minassian *et al.* 2013).

## Kerangka Teori

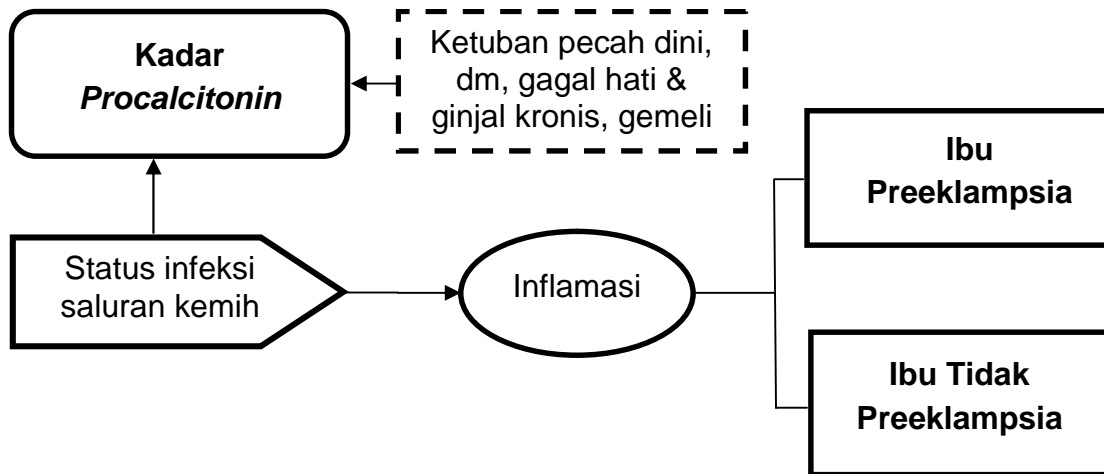


**Gambar 2.3 Kerangka Teori**

**Sumber : Modifikasi Teori dari Satish *et al* (2019), Prawirohardjo (2014), Yan *et al* (2018), Minassian *et al* (2013)**






## Kerangka Konsep

Peneliti dapat merumuskan kerangka konsep penelitian, serta variabel-variabel yang akan diteliti pada gambar berikut:



Gambar 2.4 Kerangka Konsep

Keterangan :

-  : Variabel *Independent*
-  : Variabel *Dependent*
-  : Variabel Kontrol
-  : Variabel Antara
-  : Variabel Pendahulu

## Hipotesis Penelitian

- a. Kadar *procalcitonin* lebih tinggi pada ibu hamil dengan infeksi saluran kemih dibanding ibu hamil tidak infeksi saluran kemih.
- b. Kadar *procalcitonin* lebih tinggi pada ibu hamil dengan preeklampsia dibanding ibu hamil tidak preeklampsia.

- c. Ada hubungan antara infeksi saluran kemih pada ibu hamil dengan kejadian preeklampsia yang dimediasi oleh kadar *procalcitonin*.

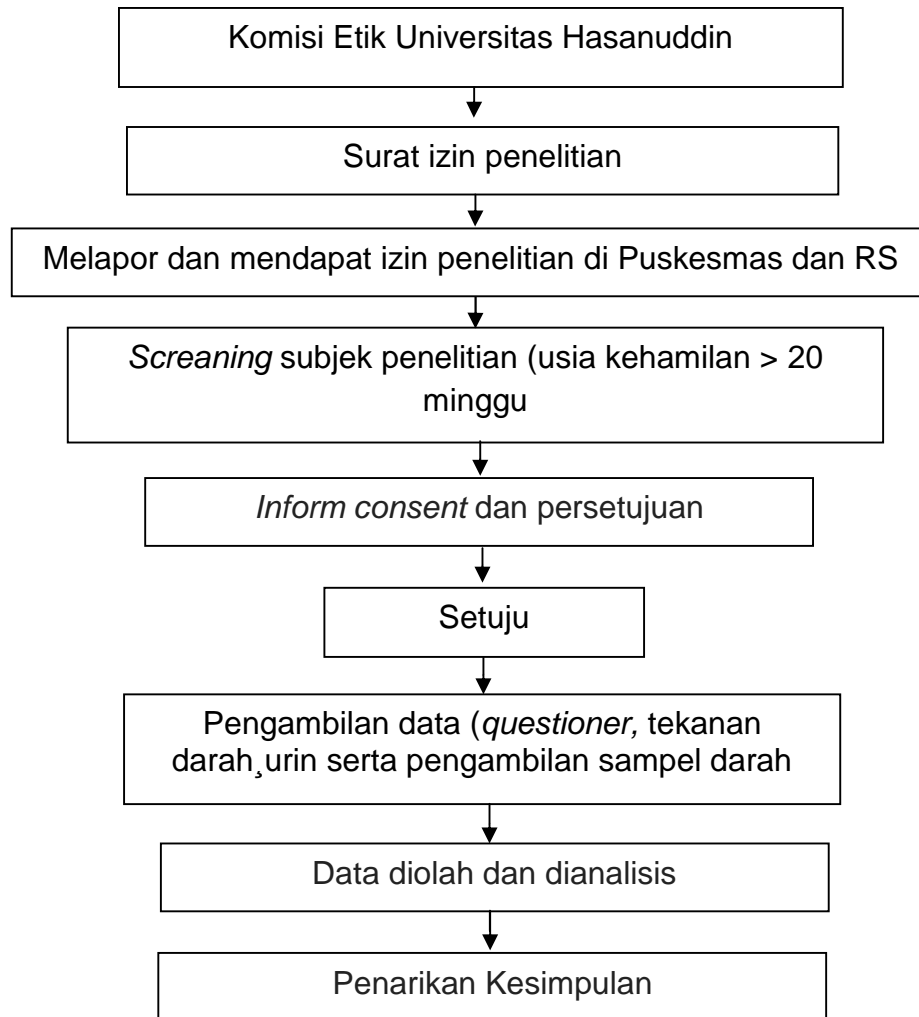
### Defenisi Operasional

No	Variabel	Definisi Operasional	Kriteria Objektif	Skala Ukur
1	Kadar <i>procalcitonin</i>	Hasil pemeriksaan serum ibu yang diperiksa menggunakan <i>enzymed linked immunosorbent assay</i> (ELISA).	Pg/ml	Rasio
2	Preeklamsia	Komplikasi kehamilan dimulai dari UK > 20 minggu yang ditandai dengan Tekanan darah sistolik 140 mmHg dan diastolic 90 mmHg. Protein urin (+)	a. Ya = Tekanan darah 140/90 mmHg dan protein urin (+) b. Tidak= Tekanan darah <140/90 mmHg dan protein urin (-)	Nominal
3	Usia	Usia diketahui dengan melihatkartu identitas atau berdasarkan pernyataan langsung dari subjek penelitian	a. Risiko tinggi = usia < 20 tahun atau > 35tahun b. Risiko rendah= usia 20-35 tahun	Ordinal
4	Gravida	Jumlah kehamilan	a. Primigravida = wanita yang hamil untuk pertama kali b. Multigravida = wanita yanghamil lebih dari satu kali hamil	Ordinal

5	Gestasi	Usia kehamilan dihitung dari HPHT	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Trimester II = usia kehamilan 20 – 27 mg</li> <li>b. Trimester III = usia kehamilan &gt; 28 mg</li> </ul>	
6	Infeksi Saluran Kemih (Lab)	Pengukuran leukosit dan nitrit urin menggunakan <i>dipstick test</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Positif = nitrit dan leukosit urin atau salah satunya &gt; +1</li> <li>b. Negatif= nitrit dan leukosit urin <math>\leq</math> +1</li> </ul>	Ordinal
7	Infeksi Saluran Kemih (Gejala)	Hasil wawancara dengan responden menggunakan media kuesioner	<ul style="list-style-type: none"> <li>a. Ya = nyeri saat berkemih, berkemih tidak tuntas, nyeri pada perut bagian bawah</li> <li>b. Tidak = apabila tidak ada gejala diatas</li> </ul>	Ordinal

**Tabel 2.1 Defenisi Operasional**

## Alur Penelitian



**Gambar 2.5 Alur Penelitian**