

PERAN KALSIUM DALAM PENCEGAHAN PRE EKLAMSIA/EKLAMSIA

Vitri Yuli Afni Amran



GETPRESS INDONESIA

**PERAN KALSIUM DALAM PENCEGAHAN PRE
EKLAMPSIA/EKLAMPSIA**

Penulis : Vitri Yuli Afni Amran

ISBN :

Editor : Dr. Oktavianis, M.Biomed.

Desain Sampul dan Tata Letak : Tri Putri Wahyuni, S.Pd.

Penerbit : GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi :

Jl. Palarik RT 01 RW 06 Kelurahan Air Pacah
Kecamatan Koto Tangah Padang Sumatera Barat

website: www.getpress.co.id

email: adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, September 2024

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk
dan dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala limpahan rahmat dan karunia-Nya, sehingga buku yang berjudul Peran Kalsium dalam Pencegahan Preeklamsia/Eklamsia ini dapat terselesaikan dengan baik. Buku ini disusun dengan tujuan untuk memberikan wawasan mengenai peran penting kalsium dalam proses pencegahan dan pengelolaan preeklamsia serta eklamsia, yang merupakan salah satu komplikasi kehamilan serius dan penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu di seluruh dunia.

Buku ini menyajikan berbagai topik penting yang berkaitan dengan preeklamsia, mulai dari epidemiologi, etiologi, hingga patofisiologi penyakit ini. Selain itu, buku ini juga mengulas secara komprehensif tentang metabolisme kalsium, suplementasi kalsium, serta hubungan antara kadar kalsium serum dengan preeklamsia berat, eklamsia, dan normotensi. Kami berharap buku ini dapat menjadi referensi yang berguna bagi mahasiswa, tenaga kesehatan, dan para peneliti yang tertarik dalam bidang kesehatan ibu dan anak, khususnya terkait dengan pencegahan komplikasi kehamilan.

Semoga karya ini dapat memberikan manfaat bagi pembaca dan memberikan kontribusi dalam upaya peningkatan kesehatan ibu dan anak di Indonesia. Kami menyadari bahwa buku ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat kami harapkan.

Selamat membaca!

Padang, September 2024

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR TABEL.....	iv
DAFTAR GAMBAR	iv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
BAB II PREEKLAMSIA.....	8
BAB III EPIDEMIOLOGI DAN ETIOLOGI KEJADIAN PREEKLAMSIA.....	12
A. Epidemiologi.....	12
B. Etiologi	12
BAB IV FAKTOR RISIKO DAN KATEGORI PENYAKIT.....	19
A. Faktor Risiko.....	19
B. <i>Early</i> dan <i>Late Onset</i> Preeklamsia	21
BAB V PATOFISIOLOGI PREEKLAMSIA.....	22
BAB VI KALSIUM.....	24
A. Pengertian.....	24
B. Metabolisme kalsium	26
BAB VII PERAN KALSIUM DALAM PREEKLAMSIA	33
A. Metabolisme Kalsium dalam Preeklamsia.....	33
B. Hubungan Kadar kalsium serum terhadap kejadian preeklamsia berat/ eklamsia dan normotensi.	36
BAB VIII SUPLEMENTASI KALSIUM.....	40
BAB IX KARAKTERISTIK IBU DENGAN PREEKLAMSIA.....	44

BAB X PERBEDAAN KADAR KALSIUM SERUM ANTARA PREEKLAMSIA BERAT/ EKLAMSIA DAN NORMOTENSI	47
BAB XI PENUTUP	53

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penanda Keparahan Penyakit Hipertensi Dalam Kehamilan.....	10
Tabel 2. Kebutuhan asupan optimal kalsium perhari.....	31
Tabel 3. Perbedaan Rerata Kadar Kalsium Serum Pada Ibu Hamil Dengan Preeklamsia Berat/ eklamsia Dengan Normotensi.....	47

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skema Kelainan Hipertensi Dalam Kehamilan	9
Gambar 2. Perbedaan Invasi Tropoblas pada Hamil Normal dan Preeklamsia	14
Gambar 3. Struktur Kalsium	24
Gambar 4. Metabolisme Kalsium	27
Gambar 5. Distribusi kalsium dalam tubuh	30
Gambar 6. Metabolisme kalsium dalam preeclampsia	34
Gambar 7. Hubungan antara asupan kalsium dengan kejadian preeklamsia (Belizan,dkk 1988)	36
Gambar 8. Kelompok makanan yang mengandung asupan kalsium	41
Gambar 9. Kerangka Teori.....	42

BAB 1

PENDAHULUAN

Preeklamsia dapat menimbulkan komplikasi yang terjadi pada ibu hamil dengan usia kehamilan di atas 20 minggu yang ditandai dengan hipertensi, edema dan proteinuria positif. Komplikasi preeklamsia dapat terjadi pada ibu hamil, ibu bersalin dan ibu pasca melahirkan (Sagita, 2020). Preeklamsia akan menimbulkan masalah yang membahayakan ibu, mengakibatkan kelahiran prematur, oliguria hingga kematian pada ibu dan mengakibatkan janin yang dikandung mengalami pertumbuhan terhambat (Karpova, et.al. 2023).

Masalah kesehatan ibu yang dipengaruhi oleh preeklamsia dapat menyerang 3-8% ibu hamil, dan saat ini masih menjadi penyebab utama kesakitan dan kematian pada ibu dan bayi baru lahir dalam jangka pendek maupun jangka panjang (ma'ayeh, M dan Constatine, M. 2020). Angka kejadian preeklamsia masih menjadi masalah serius dan dapat mengancam keselamatan ibu dan janin selama kehamilan, terutama di negara berkembang. Pada tahun 2020, World Health Organization (WHO) menyatakan diperkirakan setiap harinya terdapat 934 kasus preeklamsia yang terjadi di seluruh dunia. Sekitar 342.000 ibu hamil mengalami preeklamsia setiap tahunnya. Preeklamsia termasuk dalam tiga penyebab utama komplikasi pada kehamilan dan persalinan setelah kejadian perdarahan (30%) dimana angka kejadian preeklamsia/eklamsia mencapai (25%) (WHO, 2020).

Angka kematian ibu di Indonesia sangat tinggi. Berdasarkan laporan Riskesdas tahun 2022, jumlah kematian ibu di Indonesia mencapai 183 kematian per 100.000 kelahiran hidup (Kemenkes RI, 2022). Data Profil Kesehatan Indonesia (2021) menyatakan, angka kematian ibu tertinggi pada tahun 2021 disebabkan oleh preeklamsia/eklampsia (1.077 kasus). Provinsi Sumatera Barat menduduki peringkat 10 kematian ibu terbanyak, jumlah kematian ibu pada tahun 2021 sebanyak 193 kasus, yang terjadi pada masa nifas, kehamilan, dan saat melahirkan (Badan Pusat Statistik Provinsi Sumatera Barat, 2021). Kota Padang menempati urutan pertama di Sumatera Barat dengan jumlah kematian ibu tertinggi pada tahun 2021 yaitu 30 kasus yang disebabkan oleh hipertensi dan pendarahan. (Dinas Kesehatan Kota Padang, 2021).

Permasalahan yang dapat ditimbulkan oleh kejadian preeklamsia diantaranya disfungsi ginjal, hati hingga kardiovaskuler. Kondisi janin pun beragam, mulai dari hipoperfusi hingga kematian dalam kandungan. Meski bayi bisa lahir hidup, namun memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami BBLR (berat badan lahir rendah) dan berbagai penyakit seperti keterbelakangan mental, hipertensi, jantung koroner, dan diabetes dibandingkan bayi yang lahir dari ibu sehat. (Visser W,1995; Leistikow EA,1998; dalam Felicia,dkk,2010)

Penyebab preeklamsia belum diketahui secara pasti, namun terdapat beberapa hipotesis mengenai etiologi preeklamsia antara lain: Iskemia Plasenta, Vasospasme Arteriolar, Peningkatan Toksisitas Lipoprotein Densitas Sangat Rendah, dan Immunologi Adhesi Mal. Preeklamsia merupakan penyakit yang melibatkan banyak aspek mulai dari faktor ibu, plasenta, dan janin (Cunningham, et.al, 2014). Kelainan yang terjadi pada preeklampsia antara lain iskemia plasenta, vasospasme umum, hemostasis abnormal dengan aktivasi sistem koagulasi, disfungsi endotel vaskular,

metabolisme oksida nitrat dan lipid normal, aktivasi leukosit, perubahan berbagai sitokin dan resistensi insulin, defisiensi nutrisi (kalsium, magnesium dan seng) (Sibai,2003; Cunningham,2014)

Defisiensi gizi dan mineral seperti kalsium memainkan peran penting dalam etiologi preeklamsia. Kalsium merupakan mineral yang vital dan dibutuhkan tubuh dalam jumlah yang lebih besar dibandingkan mineral lainnya. Sebanyak 99% kalsium terdapat pada jaringan keras seperti tulang dan gigi, sisanya 1% terdapat pada darah dan jaringan lunak. Kalsium serum terdapat dalam 3 fraksi yaitu kalsium ionik 50%, kalsium terikat albumin 40% dan kalsium bentuk kompleks 10% (Fikawati,2005; Poedjiadi,2009).

Ibu hamil yang kekurangan asupan kalsium akan menyebabkan peningkatan hormon paratiroid (PTH). Peningkatan PTH menyebabkan kalsium intraseluler meningkat melalui peningkatan permeabilitas membran sel terhadap kalsium, aktivitas adenilsiklase dan peningkatan cAMP (cyclic asdenosine monophosphate), akibatnya kalsium dari mitokondria dilepaskan ke dalam sitosol. Peningkatan kadar kalsium intraseluler pada otot polos pembuluh darah akan menyebabkan mudah dirangsang oleh vasokonstriksi yang pada akhirnya meningkatkan tekanan darah. (Churchill,1999; Jamilu,2009)

Mekanisme terjadinya preeklampsia berhubungan dengan peran ion kalsium sitosol. Hipokalsemia yang terjadi pada cairan ekstraseluler menyebabkan depolarisasi membran plasma preganglionik sel saraf pembuluh darah. Ketika potensial aksi terjadi, ion kalsium dapat masuk ke sitosol. Jumlah ion kalsium yang masuk ke sitosol mencerminkan jumlah asetilkolin yang dilepaskan. Masuknya kalsium menyebabkan vasokonstriksi. Jika hal ini terjadi maka terjadilah hipertensi (Churchill,1999; Jamilu,2009)

Peningkatan tekanan darah yang signifikan akan melukai endotel pembuluh darah ibu, terutama endotel glomerulus ginjal. Jika hal ini terus berlanjut maka akan menyebabkan peningkatan permeabilitas dan perubahan tekanan darah pada membran. Akibatnya, protein yang tidak dapat melewati jaringan glomerulus bisa keluar dan terbuang melalui urin. Hal ini dapat menyebabkan kadar protein urin positif, dan bila terus menerus terjadi dapat menurunkan cadangan albumin darah yang menyebabkan ibu mengalami edema. (Churchill,1999; Jamilu,2009).

Penelitian yang dilakukan oleh Camargo dkk(2013) di Brasil pada tahun 2010-2012 terhadap 788 responden yang mengalami preeklamsia menunjukkan bahwa suplementasi kalsium selama kehamilan secara signifikan mengurangi insiden preeklamsia dan konsekuensinya, termasuk morbiditas maternal berat dan kematian.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Idogun dkk(2006) di Nigeria pada wanita hamil trimester ke tiga yang terdiri dari 11 pasien preeklamsia dan 23 kontrol dengan usia 16-45 tahun, didapatkan bahwa kadar kalsium plasma lebih tinggi secara signifikan pada kelompok kontrol dibandingkan pada kelompok preeklamsia ($9,98 \pm 0,87$ vs $9,2 \pm 1,02$, p 0,043). Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa pasien dengan preeklamsia memiliki kadar kalsium lebih sedikit dibandingkan pada pasien kelompok kontrol.

Penelitian yang dilakukan oleh Suryano, dkk (2012) tentang hubungan kadar kalsium darah dengan kadar kalsium urin dan tekanan darah pada preeklamsia menunjukkan bahwa rerata kadar kalsium serum pada preeklamsia lebih rendah ($7,97 \pm 0,37$ mg/dl) dibandingkan dengan kehamilan normal ($8,82 \pm 0,45$ mg/dl). Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa semakin rendah kadar kalsium dalam darah ibu hamil, maka semakin tinggi pula tekanan darah ibu.

Gambaran latar belakang menjelaskan bahwa kalsium berpengaruh terhadap kejadian preeklampsia. Oleh karena itu, perlu dikembangkan informasi bagi para ibu yang sedang merencanakan kehamilan dan ibu hamil untuk memenuhi kebutuhan kalsiumnya. Buku ini diharapkan dapat membantu pembaca menganalisis hubungan kalsium dengan preeklamsia serta melakukan upaya pencegahan preeklamsia dengan mengonsumsi kalsium secara rutin dan sesuai kebutuhan.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan pendekatan cross-sectional, dimana pengukuran kadar kalsium serum pada ibu hamil dengan preeklampsia berat dan normotensi diamati secara bersamaan dan dilakukan hanya satu kali (tanpa follow up). Penelitian ini dilakukan di ruang bersalin dan IGD RSUP dr. M Djamil Padang, dengan melakukan uji analisis kadar kalsium serum di laboratorium biokimia Universitas Andalas.

Penelitian dilakukan pada bulan Desember 2014. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh ibu hamil dengan usia kehamilan ≥ 28 minggu dengan diagnosis preeklampsia berat/eklampsia dan dengan kehamilan normal yang datang ke RSUP Dr. M. Jamil Padang. Sampel yang diambil dalam penelitian ini merupakan bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian.

a. Kriteria inklusi:

- 1) Ibu hamil dengan usia kehamilan ≥ 28 minggu, ditentukan dengan :
HPHT
- 2) Terdiagnosis mengalami preeklamsia berat/ eklampsia dan hamil normal berdasarkan gejala klinis dan hasil laboratorium.
- 3) Kehamilan tunggal.
- 4) Bersedia menjadi responden dalam penelitian dan menandatangani lembar persetujuan penelitian (informed consent).

b. Kriteria eksklusi sampel

- 1) Ibu hamil dengan kematian janin dalam rahim.
- 2) Ibu hamil dengan kehamilan ganda.
- 3) Hipertensi Gestasional
Hipertensi yang timbul pada kehamilan tanpa disertai proteinuria dan hipertensi akan menghilang setelah 3 bulan pasca persalinan.
- 4) Diabetes Melitus

Suatu kondisi dimana jumlah/fungsi insulin tidak optimal. Ada perubahan kinetika insulin dan resistensi terhadap efek insulin. Akibatnya komposisi sumber energi pada plasenta ibu meningkat (kadar gula tinggi, kadar insulin tetap tinggi), melalui difusi terfasilitasi pada membran plasenta, dimana sirkulasi janin juga mengakibatkan komposisi sumber energi tidak normal (menyebabkan kemungkinan dari berbagai komplikasi). Ditandai dengan konsentrasi glukosa puasa 126 mg/dL atau lebih (WHO), dan ditemukan glukosa urin positif.

Kriteria ini diperoleh dari hasil pemeriksaan dan diagnosis dokter yang didokumentasikan dalam catatan rekam medik pasien.

Jumlah sampel pada penelitian ini sebanyak 48 orang dengan dua jenis sampel yaitu ibu dengan preeklampsia berat/eklampsia dan ibu dengan normotensi. Untuk mengetahui perbedaan antara 2 variabel yang bersifat kategorikal dan numerik digunakan uji hipotesis Mann Whitney karena setelah dilakukan uji normalitas dengan Shappiro-Wilk ditemukan nilai $p = 0,000$, dimana distribusi dikatakan normal jika nilai $p > 0,05$. Perbedaan dianggap signifikan jika $p < 0,05$.

Hasil penelitian menyatakan bahwa kadar kalsium pada ibu dengan preeklampsia berat/eklampsia lebih rendah (9,29(7.92-10.18)mg/dL) dibandingkan kadar kalsium pada

ibu hamil dengan normotensi (9.71(9.28-10.27)mg/dL). Berdasarkan uji statistik diperoleh p value sebesar 0,001 yang berarti secara statistik terdapat perbedaan antara kadar kalsium ibu preeklamsia berat/eklamsia dengan ibu normotensi.

Berdasarkan hasil penelitian ini, maka dapat disimpulkan bahwa ada beberapa masalah yang perlu diselesaikan, diantaranya sebagai berikut:

- a. Angka kematian ibu (AKI) di Indonesia masih menjadi masalah kesehatan dan merupakan salah satu yang tertinggi di Asia Tenggara. Tingginya AKI mencerminkan kualitas dan aksesibilitas fasilitas pelayanan kesehatan pada masa kehamilan dan nifas
- b. AKI Indonesia masih jauh dari target yang ingin dicapai dalam SDG'S
- c. Preeklamsia merupakan penyebab kematian pada maternal
- d. Rendahnya pengetahuan masyarakat khususnya ibu hamil dalam pemenuhan nutrisi untuk pencegahan preeklamsia

Berdasarkan rumusan masalah dan signifikansi hasil penelitian bahwa kalsium berpengaruh terhadap kejadian preeklamsia. Oleh karena itu perlu dilakukan pengembangan informasi kepada ibu yang merencanakan kehamilan dan ibu hamil untuk memenuhi kebutuhan kalsium. Dengan adanya buku ini diharapkan dapat membantu pembaca dalam menganalisa keterkaitan kalsium dengan preeklamsia dan melakukan upaya pencegahan preeklamsia dengan mengkonsumsi kalsium secara teratur serta sesuai dengan kebutuhan.

BAB II

PREEKLAMPSIA

Preeklamsia adalah sindrom khusus kehamilan yang dapat memengaruhi sistem organ mana pun. Preeklamsia adalah hipertensi yang didiagnosis berdasarkan proteinuria, bila proteinuria $>1+$ pada pemeriksaan dipstick atau ekskresi 0,3 g protein/24 jam. Jika tidak terdapat proteinuria, maka preeklamsia dapat dicurigai dengan gejala seperti sakit kepala, penglihatan kabur, nyeri perut/epigastrium, perubahan biokimia terutama jumlah trombosit yang rendah dan disertai kadar enzim hati yang tidak normal. (Cunningham, 2014; Myles, 2009; Sagita, 2020:Korpova, 2023).

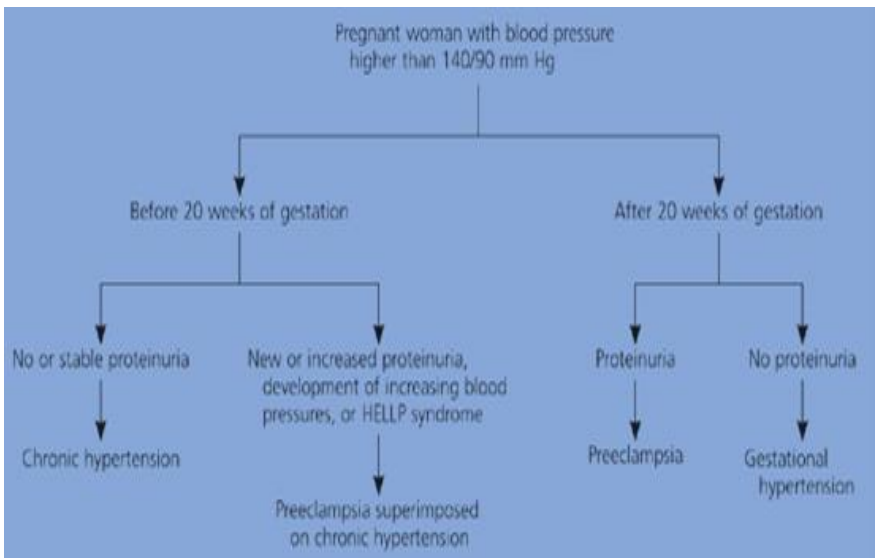
Preeklamsia merupakan penyakit dengan tanda hipertensi, edema dan proteinuria yang timbul akibat kehamilan, terutama pada ibu primigravida dengan umur <20 tahun dan >35 tahun pada usia kehamilan 20 sampai 40 minggu, kecuali terdapat penyakit trofoblas. (Prawirohardjo,2011; Idogun, dkk, 2006; Varney,2002).

Preeklamsia merupakan kelainan unik yang hanya ditemukan pada kehamilan manusia. Preeklamsia didefinisikan sebagai trias yang terdiri dari hipertensi, proteinuria, dan edema pada ibu hamil. Preeklamsia biasanya terjadi pada trimester ketiga kehamilan, meski pada beberapa kasus bisa muncul lebih awal. Banyak pasien preeklampsia menunjukkan trias klasik di atas, namun diketahui bahwa kelainan ini sebenarnya merupakan spektrum berbagai tanda dan gejala klinis yang menyertai perubahan mikrovaskuler di berbagai sistem organ. (Heffner dkk,2008; Cunningham,2014).

Preeklamsia berat terjadi bila tekanan darah lebih dari 160/110 mmHg, proteinuria lebih atau sama dengan $+2$, dapat disertai keluhan subjektif seperti nyeri epigastrium, sakit

kepala, gangguan penglihatan dan oliguria (Cunningham,2014; Myles,2009).

Kriteria diagnostik untuk preeklampsia meliputi peningkatan tekanan darah dan proteinuria setelah usia kehamilan 20 minggu. Edema tidak lagi menjadi kriteria diagnostik preeklampsia. Menegakkan diagnosis tidaklah sulit jika Anda memahami perbedaan antara preeklamsia dan gangguan hipertensi lainnya pada kehamilan. Gangguan hipertensi yang terjadi pada kehamilan antara lain: hipertensi kronik, preeklamsia/eklamsia, preeklamsia yang tumpang tindih dengan hipertensi kronik, dan hipertensi gestasional. Perbedaan gangguan tersebut dapat dilihat pada Gambar 2.1 di bawah ini (Wagner,2004):



Gambar 1. Skema Kelainan Hipertensi Dalam Kehamilan (Wagner,2004)

Preeklampsia dianggap berat jika terdapat hipertensi dengan proteinuria berat (minimal 5 g per 24 jam). Selain itu, preeklamsia dikatakan berat jika terdapat keterlibatan

multiorgan seperti edema paru, kejang, oliguria, trombositopenia, nyeri epigastrium persisten, sakit kepala, penglihatan kabur atau kebutaan (Sibai, 2003). Untuk mengklasifikasikan tingkat keparahan sindrom preeklampsia, lihat Tabel 1. di bawah ini:

Tabel 1. Penanda Keparahan Penyakit Hipertensi Dalam Kehamilan

Kelainan		Tidak berat	Berat
Tekanan diastolik	darah	< 110 mmHg	≥110 mmHg
		< 160 mmHg	≥160 mmHg
Tekanan sistolik	darah	≤ 2+	≥3+
Proteinuria		Tidak ada	Ada
Nyeri kepala		Tidak ada	Ada
Gangguan penglihatan		Tidak ada	Ada
Nyeri abdomen atas		Tidak ada	Ada
Oliguria		Normal	Meningkat
Kejang (eklamsia)		Tidak ada	Ada
Kreatinin serum		Minimal	Sangat meningkat
Trombositopenia		Tidak ada	Nyata
Peningkatan transaminase serum		Tidak ada	Ada
Retriksi pertumbuhan janin			

Kelainan	Tidak berat	Berat
Edema paru		

(Cunningham,2014).

Perbedaan antara hipertensi gestasional berat dan tidak berat atau preeklampsia dapat menyesatkan karena penyakit yang tampaknya ringan dapat dengan cepat memburuk menjadi penyakit yang parah. (Cunningham,2014).

BAB III

EPIDEMIOLOGI DAN ETIOLOGI KEJADIAN PREEKLAMPSIA

A. Epidemiologi

Insiden preeklamsia di Amerika Serikat berkisar antara 2-6% wanita hamil nulipara yang sehat. Di negara berkembang, angka kejadian preeklampsia berkisar antara 4-18%. Preeklamsia ringan terjadi pada 75% dan preeklamsia berat terjadi pada 25%. Dari seluruh kasus preeklamsia, sekitar 10% kehamilan terjadi pada usia kurang dari 34 minggu. Angka kejadian preeklamsia meningkat pada wanita dengan riwayat preeklamsia, kehamilan ganda, hipertensi kronis, dan penyakit ginjal. (Lim,2009; Cunningham,2014).

Ibu hamil primigravida, terutama remaja putri, lebih sering menderita preeklamsia dibandingkan multigravida. Faktor predisposisi lainnya adalah usia ibu hamil <25 atau >35 tahun, riwayat keluarga dengan preeklamsia/eklampsia, riwayat hipertensi sebelum hamil, obesitas dan diabetes (Pernoll, 1987; Wiknjosastro,2006).

B. Etiologi

Etiologi preeklamsia masih belum diketahui. Beberapa etiologi potensial meliputi: invasi trofoblas abnormal pada pembuluh darah rahim, intoleransi imunologis antara jaringan fetoplasenta dan ibu, maladaptasi dengan perubahan kardiovaskular atau perubahan inflamasi pada kehamilan, defisiensi nutrisi, dan kelainan genetik. Ada juga

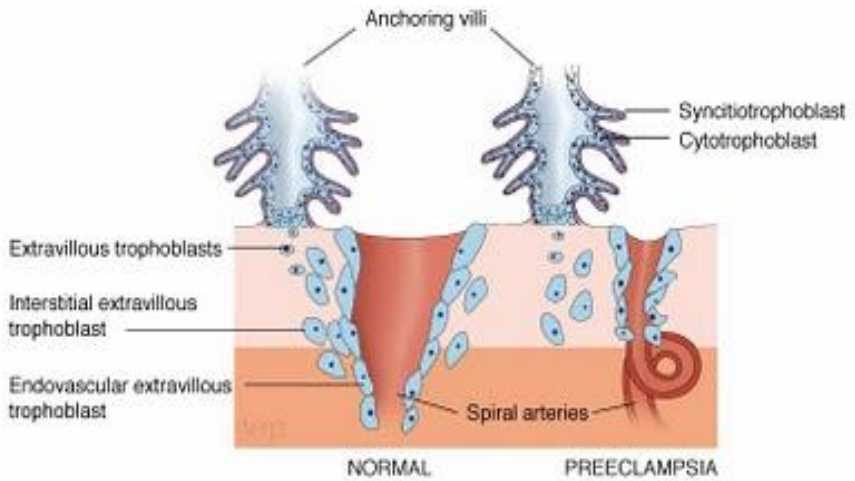
banyak kelainan patofisiologis pada preeklampsia. Beberapa kelainan yang dilaporkan antara lain iskemia plasenta, vasospasme umum, hemostasis abnormal dengan aktivasi sistem koagulasi, disfungsi endotel vaskular, metabolisme oksida nitrat dan lipid normal, aktivasi leukosit, dan perubahan berbagai sitokin serta resistensi insulin. (Sibai,2003; Cunningham,2014).

Cukup banyak teori yang menyatakan bahwa hipertensi terjadi pada kehamilan, sehingga Zweifel (1922) menyebut preeklampsia sebagai penyakit teori. Dasar patofisiologi preeklamsia adalah vasokonstriksi arterioli dan peningkatan sensitivitas pembuluh darah terhadap vasopresor. Teori yang diajukan untuk mengetahui etiologi preeklampsia adalah sebagai berikut:

1) Invasi trofoblas abnormal

Pada implantasi normal, ditunjukkan pada Gambar 2., arterioli spiral uterus mengalami *remodeling* ekstensif akibat invasi trofoblas endovaskular. Sel-sel ini menggantikan sel-sel lapisan endotel dan otot pembuluh darah untuk meningkatkan diameter pembuluh darah (Myles,2009; Cunningham,2014)

Vena hanya diinvasi secara dangkal. Pada preeklamsia, mungkin terjadi invasi trofoblas yang tidak lengkap. Dengan invasi superfisial seperti itu, pembuluh darah desidua, tetapi bukan pembuluh darah miometrium, menjadi dilapisi oleh trofoblas endovaskular. Arterioli miometrium tidak kehilangan lapisan endotel dan jaringan muskuloelastiknya serta diameter luarnya hanya setengah dari pembuluh darah pada plasenta normal (Fisher et al, 2009). Madazli et al (2000) menunjukkan bahwa tingkat invasi trofoblas yang rusak dari arteri spiralis berkorelasi dengan tingkat keparahan gangguan hipertensi. (Cunningham, 2014).



Gambar 2. Perbedaan Invasi Tropoblas pada Hamil Normal dan Preeklamsia (Cunningham, 2014).

2) Peran Immunologi

Pada kehamilan normal, limfosit T-helper (Th) diproduksi sehingga aktivitas tipe 2 meningkat dibandingkan tipe 1 – disebut bias tipe 2. Sel Th2 merangsang imunitas humoral, sedangkan sel Th1 merangsang sekresi sitokin inflamasi. Pada awal trimester kedua pada wanita yang selanjutnya mengalami preeklamsia, aktivitas Th1 meningkat dan terjadi perubahan rasio Th1/Th2. Faktor-faktor yang berkontribusi terhadap reaksi inflamasi yang dipicu secara imunologis distimulasi oleh mikropartikel plasenta (Redman dan Sargent, 2008 dalam Cunningham, 2014).

Hubungan antara leukosit desidua dan invasi sel sitotrofoblas penting untuk invasi dan perkembangan troblas. Maladaptasi sistem imun menyebabkan kegagalan invasi arteri spiralis sehingga menyebabkan pelepasan sitokin, enzim proteolitik dan radikal bebas. Selain itu imunisasi pada kehamilan sebelumnya juga

tidak efektif atau jumlah antigen yang timbul sangat banyak, misalnya pada kehamilan ganda (Mose, 2001). Dekker (1996) dalam penelitiannya, oral seks sebelum terjadi kehamilan akan membantu melindungi terhadap preeklamsia, hipotesis ini terjadi karena toleransi terhadap antigen pihak ayah. (dalam Sabarudin, 2006; Angsar MD, 2009).

Holff (1992) melaporkan maternal-fetal *Human Leucocyte Antigen* (HLA) mempunyai hubungan dengan hipertensi dalam kehamilan. Penelitian ini menyebutkan bahwa terdapat aktivasi komplemen netrofil dan makrofag pada wanita dengan preeklamsia (dalam Sabaruddin, 2006; Angsar MD, 2009).

Pada kehamilan normal, respon imun tidak menolak hasil konsepsi sebagai benda asing. Penyebabnya adalah *Human leukocyte antigen protein G* (HLA-G) yang berperan penting dalam memodulasi respon imun, sehingga tidak menolak hasil konsepsi (plasenta). Kehadiran HLA-G pada plasenta dapat melindungi trofoblas janin dari lisis oleh sel *Natural Killer* (NK) ibu. Selain itu, adanya HLA-G akan memudahkan invasi sel trofoblas ke dalam jaringan desidua ibu. (Prawirohardjo, 2011; Angsar MD, 2009).

Pada awal trimester kedua kehamilan, wanita yang cenderung mengalami preeklampsia tampaknya memiliki proporsi sel *Helper* yang lebih rendah dibandingkan wanita yang normotensif. (Prawirohardjo, 2011; Angsar MD, 2009).

3) Aktivasi endotel

Perubahan inflamasi diduga merupakan kelanjutan dari perubahan stadium I yang disebabkan oleh defek pada plasentasi. Menanggapi pelepasan faktor plasenta karena perubahan iskemia atau faktor pemicu lainnya, serangkaian peristiwa akan dipicu (Taylor et al, 2009). Faktor metabolik dan anti-angiogenik serta

mediator inflamasi lainnya diduga memicu cedera endotel (Cunningham,2014; Angsar MD,2009).

Disfungsi ini disebabkan oleh keadaan hiperaktivasi leukosit pada sirkulasi ibu (Faas, 2000; Gervasi, 2000; Redman, 1999). Sitokin seperti faktor nekrosis dan interleukin mungkin berperan dalam munculnya stres oksidatif. Stres oksidatif ditandai dengan adanya spesies oksigen reaktif (ROS) dan radikal bebas yang menyebabkan terbentuknya peroksida lipid yang dapat merambat sendiri (Manten et al., 2005). Hal ini akan membentuk radikal yang aman dan beracun yang melukai sel endotel, mengubah produksi oksida nitrat dan mengganggu keseimbangan prostaglandin. (Cunningham,2014; Angsar MD,2009).

Stres oksidatif mencakup produksi sel busa makrofag yang sarat lipid seperti yang terlihat pada atherosclerosis, aktivasi koagulasi mikrovaskuler, yang dimanifestasikan oleh trombositopenia, dan peningkatan permeabilitas kapiler, yang ditandai dengan edema dan proteinuria. (Cunningham,2014; Angsar MD,2009).

4) Faktor Nutrisi

Defisiensi nutrisi berperan terhadap terjadinya hipertensi pada kehamilan. Hal ini dibuktikan dengan penelitian tentang pemberian berbagai unsur seperti zinc, kalsium dan magnesium untuk mencegah preeklamsia. Pada masyarakat umum yang menjalani pola makan tinggi buah dan sayur yang memiliki aktivitas antioksidan, seperti tomat, wortel, brokoli, apel, jeruk, alpukat, mengalami penurunan tekanan darah. (Cunningham,2014; Angsar MD,2009).

Penelitian Angsar MD (2009) menyatakan bahwa mengonsumsi minyak ikan dapat menurunkan risiko terjadinya preeklampsia. Minyak ikan banyak mengandung asam lemak tak jenuh yang dapat menghambat produksi tromboksan, menghambat

aktivasi trombosit, dan mencegah vasokonstriksi pembuluh darah.

Carolli(1994) melaporkan kalsium turut berpengaruh terhadap penurunan kejadian preeklamsia. Pemberian kalsium 2gr/ hari sejak pertengahan kehamilan akan dapat mengurangi risiko preeklamsia. Diduga kalsium mempengaruhi vasodilatasi dan merupakan mediasi reaktifasi vaskuler dengan meningkatkan prostasiklin dan nitrit oksida (Cunningham,2014).

Patrelli dan Coworkers menyatakan dalam laporannya, bahwa peningkatan asupan kalsium menurunkan resiko preeklamsia pada wanita beresiko tinggi, kecuali pada perempuan yang kekurangan kalsium, pemberian supplement tidak memiliki efek yang bermanfaat (Cunningham,2014)

5) Peran genetik

Copper dkk(1979) mengemukakan kemungkinan timbulnya preeklamsia diduga adanya pengaruh gen tunggal resesif disamping pengaruh keturunan multifaktor. Ward(1993) menyebutkan wanita pembawa gen angiotensinogen T₂₃₅, memiliki resiko terjadinya preeklamsia cukup besar, tetapi peneliti lain tidak mendapatkan hubungan ini. Dizon dkk(1996) menemukan peningkatan mutasi faktor V Leiden pada penderita preeklamsia (Cunningham,2014).

Faktor keturunan telah diketahui dalam patogenesis preeklamsia dalam beberapa tahun terakhir. Banyak penelitian melaporkan peningkatan kejadian preeklamsia pada wanita yang lahir dari ibu yang menderita preeklamsia. Bukti yang mendukung peran faktor genetik terhadap kejadian preeklamsia adalah peningkatan *human leukosit antigen* (HLA) pada wanita. Penelitian yang telah dilakukan mengaitkan kejadian preeklamsia dengan faktor genetik yang

tampaknya berperan dalam terjadinya preeklamsia namun manifestasi penyakit ini belum dapat dijelaskan secara jelas. (Dekker,1998; Fairlie FM,1992).

Faktor keturunan dan keluarga dengan model gen tunggal. Genotipe ibu menentukan terjadinya hipertensi familial pada kehamilan dibandingkan dengan genotipe janin. Terbukti pada ibu yang mengalami preeklampsia, 26% anak perempuannya akan mengalami preeklampsia, sedangkan hanya 8% menantu perempuannya yang mengalami preeklamsia. (Prawirohardjo,2011; Cunningham, 2014).

BAB IV

FAKTOR RISIKO DAN KATEGORI PENYAKIT

A. Faktor Risiko

Beberapa studi mengemukakan faktor risiko terjadinya preeklamsia berat/ eklamsia antara lain (Rozikhan,2007; Wulandari, 2012; Duckit,2005):

1) Usia kehamilan

Penelitian menunjukkan bahwa usia kehamilan lebih dari 34 minggu memiliki risiko 16 kali lebih tinggi dibandingkan usia kehamilan kurang dari 34 minggu mengalami preeklamsia berat.

2) Pekerjaan

Ibu yang bekerja memiliki risiko 4 kali lipat untuk mengalami preeklamsia dibandingkan ibu hamil yang tidak bekerja. Aktivitas kerja seseorang dapat mempengaruhi fungsi otot dan sirkulasi darah. Hal ini akan berdampak pada meningkatnya kerja jantung dalam memenuhi kebutuhan selama proses kehamilan.

3) Usia

Wanita berusia <20 atau >35 tahun memiliki risiko dua kali lipat untuk mengalami preeklamsia, baik primipara maupun multipara. Data nasional Amerika Serikat menunjukkan bahwa risiko preeklamsia meningkat sebesar 30% setiap tahunnya. Sebaliknya, usia muda tampaknya tidak mempengaruhi risiko terjadinya preeklamsia.

4) Paritas

Wanita primigravida memiliki kejadian preeklamsia hampir dua kali lipat dibandingkan multipara. Preeklamsia menurunkan paritas grandemultigravida, namun kondisi obstetri seperti kehamilan multifetal dan mola hidatidosa, penyakit ginjal dan diabetes melitus membuat risiko terjadinya preeklamsia lebih tinggi.

5) Riwayat pernah mengalami preeklamsia/ eklamsia

Wanita yang pernah mengalami preeklamsia pada kehamilan pertama memiliki risiko tujuh kali lipat mengalami preeklamsia pada kehamilan kedua.

6) Kehamilan Kembar

Wanita hamil anak kembar memiliki risiko hampir tiga kali lipat terkena preeklamsia. Sebuah penelitian menemukan bahwa kehamilan kembar tiga memiliki risiko preeklamsia hampir tiga kali lipat dibandingkan kehamilan kembar.

7) Riwayat Keluarga

Wanita dengan riwayat keluarga preeklamsia hampir tiga kali lipat berisiko preeklamsia.

8) Kondisi medis yang sudah ada sebelumnya

Wanita penderita diabetes yang bergantung pada insulin hampir 4 kali lebih mungkin mengalami preeklamsia jika diabetes sudah ada sebelum kehamilan. Davies dkk menemukan bahwa prevalensi hipertensi kronis lebih tinggi pada wanita yang mengalami preeklamsia dibandingkan wanita yang tidak mengalami preeklamsia. Davies dkk juga menemukan bahwa prevalensi penyakit ginjal lebih tinggi pada wanita yang mengalami preeklamsia dibandingkan dengan yang tidak.

B. *Early* dan *Late Onset* Preeklamsia

Preeklamsia telah dikategorikan oleh beberapa peneliti menjadi 2 tahapan penyakit yaitu: *early-onset* preeklamsia dan *late-onset* preeklamsia. *Early-onset* preeklamsia biasa didefenisikan sebagai preeklamsia yang terjadi sebelum kehamilan 34 minggu sedangkan *late-onset* preeklamsia berkembang pada atau setelah 34 minggu. Meskipun tampilannya tumpang tindih, tetapi ada perbedaan pada hasil ibu dan janin, penanda biokimia, heritabilitas, dan fitur klinis (Raymond, 2011).

Lisonkova(2013), ras Afrika-Amerika, hipertensi kronis, dan kongenital anomali berhubungan dengan *early-onset* preeklamsia, sedangkan usia muda ibu, nuliparitas, dan diabetes mellitus lebih berhubungan dengan *late-onset* preeklamsia. *Early-onset* preeklamsia lebih berisiko tinggi terhadap kematian janin dibandingkan *late-onset* preeklamsia.

BAB V

PATOFISIOLOGI PREEKLAMPSIA

Faktor penyebab preeklamsia tidak berdiri sendiri, namun terkadang saling berhubungan antara invasi trofoblas dan iskemia plasenta (Roeshadi, 2007). Pada preeklampsia terdapat dua tahap perubahan yang mendasari patogenesisnya. Tahap pertama adalah: hipoksia plasenta yang terjadi akibat berkurangnya aliran darah pada arteri spiralis. Hal ini terjadi akibat kegagalan invasi sel trofoblas pada dinding arteri spiralis pada awal kehamilan dan awal trimester kedua kehamilan sehingga arteri spiralis tidak dapat berdilatasi sempurna sehingga mengakibatkan penurunan aliran darah pada ruang intervilus pada arteri spiralis. plasenta, sehingga menyebabkan hipoksia plasenta. (Roeshadi,2007).

Hipoksia plasenta yang terus menerus akan mengeluarkan zat toksik seperti sitokin, radikal bebas berupa lipid peroksidase dalam peredaran darah ibu, dan akan menimbulkan stres oksidatif, suatu kondisi dimana radikal bebas lebih dominan dibandingkan antioksidan. (Roeshadi 2007; Farid dkk, 2001).

Stres oksidatif pada tahap selanjutnya bersama dengan zat toksik yang bersirkulasi dapat merangsang kerusakan sel endotel pembuluh darah yang disebut disfungsi endotel yang dapat terjadi pada seluruh permukaan endotel pembuluh darah organ penderita preeklamsia. (Roeshadi 2007; Farid dkk. 2001).

Pada disfungsi endotel, terjadi ketidakseimbangan produksi zat yang berperan sebagai vasodilator seperti prostasiklin dan oksida nitrat dibandingkan dengan

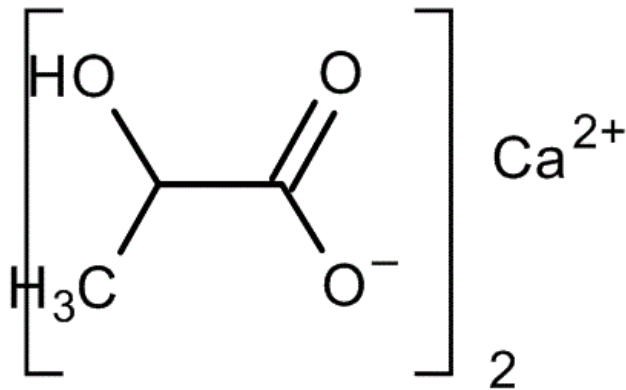
vasokonstriktor seperti endotel I, tromboksan, dan angiotensin II, sehingga terjadi vasokonstriksi ekstensif dan terjadi hipertensi (Roeshadi 2007).

BAB VI

KALSIUM

A. Pengertian

Kalsium adalah suatu unsur kimia dengan lambang Ca dan nomor atom 20. Kalsium merupakan logam alkali tanah, dan merupakan unsur terabaikan kelima yang paling berlimpah di bumi. Kalsium juga merupakan ion kelima yang paling diabaikan dalam air laut dalam hal molaritas dan massa, setelah natrium, klorida, magnesium, dan sulfat. (Kriek 2010; Dickson A, 1994).



Gambar 3. Struktur Kalsium

Kadar kalsium mencapai 2% dari total berat badan, sebanyak 99% kalsium terdapat pada jaringan keras, tulang dan gigi. 1% lainnya ada di dalam darah. Kalsium merupakan komponen penting dalam pembentukan tulang dan gigi serta

mencegah osteoporosis. Kalsium juga penting dalam kehidupan sel dan cairan jaringan, aktivitas beberapa sistem enzim, membantu proses kontraksi otot dan menjaga fungsi jantung tetap normal (Poedjiadi,2009; Murray dkk,2003).

Kalsium merupakan mineral yang sangat penting bagi manusia, termasuk untuk metabolisme tubuh, hubungan antar saraf, fungsi jantung dan pergerakan otot. (Poedjiadi,2009; Murray dkk,2003).

Poedjiadi (2009) manfaat kalsium bagi tubuh adalah mengaktifkan saraf, melancarkan peredaran darah, mengendurkan otot, menormalkan tekanan darah, menyeimbangkan kadar keasaman darah, menjaga keseimbangan cairan tubuh, mencegah osteoporosis (pengeroposan tulang), mencegah penyakit jantung, mengurangi risiko kanker usus besar, mengatasi kram, sakit punggung, wasir dan rematik, mengatasi keluhan pada saat haid dan menopause, meminimalkan pengeroposan tulang pada masa hamil dan menyusui, membantu mineralisasi gigi dan mencegah pendarahan akar gigi, mengatasi kulit kering dan pecah-pecah pada kaki dan tangan, memulihkan gairah seks yang menurun/melemah, mengatasi diabetes (mengaktifkan pankreas).

Setelah usia 20 tahun, tubuh manusia akan mulai mengalami kekurangan kalsium sebesar 1% per tahun. Dan setelah usia 50 tahun, jumlah kandungan kalsium dalam tubuh akan berkurang sebesar 30%. Kehilangan tersebut akan mencapai 50% ketika Anda mencapai usia 70 tahun dan kemudian Anda akan mengalami masalah kekurangan kalsium (Poedjiadi,2009; Murray dkk,2003).

Gejala awal kekurangan kalsium antara lain lesu, keringat berlebih, gelisah, sesak napas, daya tahan tubuh menurun, nafsu makan kurang, sembelit, muncet, susah tidur, kram, dan lain sebagainya (Poedjiadi,2009; Murray dkk,2003).

B. Metabolisme kalsium

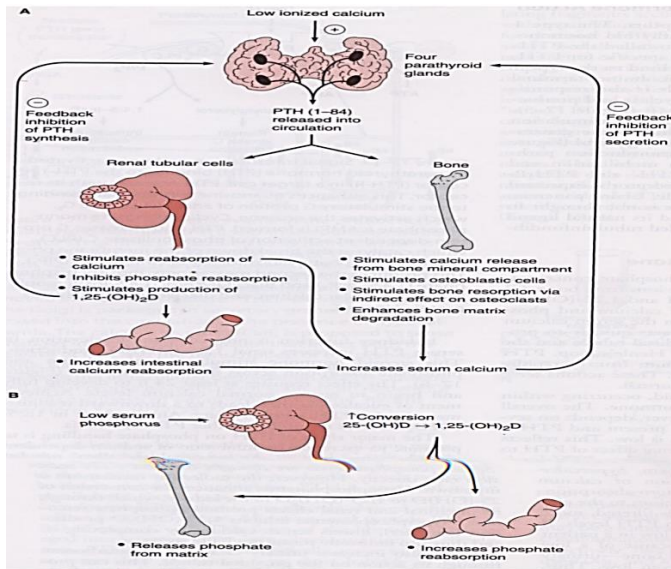
Kalsium sangat penting karena merupakan mineral paling melimpah di tubuh dan dibutuhkan untuk sebagian besar proses biologis. Sekitar 99% terdapat pada tulang dan gigi, sisanya 1% berbentuk ion dalam cairan intraseluler dan ekstraseluler, berikatan dengan protein dan membentuk kompleks dengan ion organik, seperti sitrat, fosfat, dan bikarbonat. Keseimbangan kalsium dijaga oleh 3 organ utama yaitu sistem pencernaan, tulang dan ginjal. (Charoenphandhu, 2007; Murray dkk, 2003).

Sistem gastrointestinal mempertahankan homeostasis kalsium dengan mengatur penyerapan kalsium melalui sel-sel gastrointestinal. Besarnya penyerapan tergantung pada asupan, umur, hormon vitamin D, kebutuhan kalsium dalam tubuh, pola makan tinggi protein dan karbohidrat serta tingginya kadar keasaman. Penyerapan kalsium bervariasi antara 10-60% dan pada manusia kira-kira 175 mg/hari. Jumlah ini akan menurun seiring bertambahnya usia dan meningkat ketika kebutuhan kalsium meningkat sedangkan asupannya rendah (Murray dkk, 2003; Schlenker, 2003).

Penyerapan kalsium terjadi di usus halus melalui mekanisme yang dikendalikan oleh hormon kalsitropik (1,25-dihidroksikolekalsiferol vitamin D3 (1,25-(OH)₂D₃) dan hormon paratiroid (PTH). Untuk menjaga keseimbangan kalsium, ginjal harus mengeluarkan kalsium ke dalam usus halus. Jumlah yang cukup sama dengan kalsium yang diserap di usus halus. Sekitar 90% kalsium yang masuk akan dikeluarkan melalui feses dan sebagian kecil melalui urine. Di dalam tulang juga terdapat sistem pertukaran kalsium untuk mengatur kadar kalsium dalam plasma dan cairan ekstraseluler (Charoenphandhu, 2007; Murray dkk, 2003).

Metabolisme kalsium dan tulang berkaitan erat satu sama lain dan terintegrasi. Defisiensi kalsium yang disebabkan oleh defisiensi vitamin D dan peningkatan PTH,

menyebabkan tulang melepaskan kalsium (peningkatan resorpsi tulang) untuk mengembalikan kalsium serum ke normal. Secara skematis metabolisme dapat dilihat pada Gambar 2.4 (Ganong, 2006).



Gambar 4. Metabolisme Kalsium (Ganong, 2006)

Penyerapan kalsium di usus halus terjadi melalui dua mekanisme yaitu aktif dan pasif. Transpor kalsium aktif terjadi di duodenum dan jejunum proksimal, sedangkan transpor pasif terjadi di seluruh usus halus. Duodenum merupakan tempat penyerapan kalsium yang paling efisien karena dapat mengambil kalsium bahkan pada diet rendah kalsium melalui mekanisme aktif, dan juga memiliki semua komponen untuk transportasi kalsium melalui jalur transeluler dan paraseluler. (Charoenphandhu, 2007; Murray dkk, 2003).

Mekanisme transpor kalsium di duodenum meliputi: (Charoenphandhu, 2007) :

1. Transpor kalsium jalur transeluler

Transeluler merupakan transpor aktif yang hanya terjadi di duodenum. Transportasi ini memicu pergerakan kalsium dalam 3 tahap, yaitu masuknya kalsium apikal, translokasi kalsium sitoplasma dalam bentuk terikat pada calbindin-D9k dan ekstrusi kalsium basolateral. Transportasi kalsium melalui jalur transeluler digunakan dalam kondisi fisiologis dan jalur ini menjadi semakin penting ketika kebutuhan kalsium meningkat, misalnya selama kehamilan dan menyusui.

2. Transpor kalsium jalur paraseluler

Transportasi paraseluler merupakan mekanisme aktif dan pasif. Komponen transpor kalsium paraseluler adalah transpor paraseluler pasif, yang diinduksi oleh pelarut, dan bergantung pada tegangan. Transportasi ini penting bila terdapat konsentrasi kalsium yang tinggi akibat asupan kalsium yang tinggi. Regulasi hormonal.

1) Hormon paratiroid

Kelenjer paratiroid normal masing-masing memiliki berat 30-40 mg dan bewarna coklat keabuan hingga abu-abu kekuningan. Setiap orang memiliki empat kelenjer paratyroid, sehingga pada orang dewasa massa jaringan paratyroid total rerata adalah 120-160 mg. Pasangan kelenjar paratyroid disebelah superior berasal dari kantong brankial keempat pada masa mudigah. Kelenjer paratyroid inferior terbentuk dari kantong brankial ketiga (Ganong,2012; Murray dkk,2003).

Kelenjer paratiroid menghasilkan hormon paratiroid yaitu suatu senyawa polipeptida dengan berat molekul kurang lebih 8500, fungsi utamanya

adalah memelihara homeostatis kalsium. Normalnya kadar kalsium dipertahankan dalam batas-batas yang sempit, yang membuktikan betapa pentingnya homeostatis kalsium dalam bentuk-bentuk kehidupan yang lebih tinggi Ganong, 2012; Murray dkk,2003).

Kalsium memainkan peranan penting dalam berbagai proses vital seperti eksibilitas neuromuskuler, kontraksi otot, permeabilitas membrane, dan koagulasi darah. Selanjutnya kalsium diperlukan untuk mengaktifkan banyak enzim yang amat penting dan memberikan penyangga struktur utama bagi organism tersebut. Pelepasan hormone paratyroid pada manusia normal ditentukan oleh faktor kadar kalsium ion yang mengadakan perfusi kedalam jaringan tiroid (Sabaruddin, 2006).

2) Vitamin D

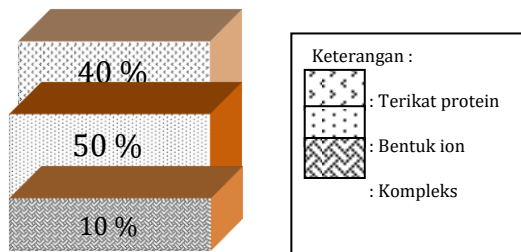
Vitamin D memiliki peran penting dalam menjaga homeostatis kalsium. Bentuk aktif vitamin D yang disebut 1,25 dihidroksikolekalsiferol (1,25-(OH)₂-D₃) secara langsung mempengaruhi penyerapan kalsium di usus. Bersama dengan hormon paratiroid, ia bekerja secara sinergis untuk meningkatkan resorpsi kalsium dari tulang (Ganong,2012; Murray dkk,2003).

3) Kalsitonin

Kalsitonin diproduksi oleh sel parafollicular atau sel C kelenjar tiroid. Kalsitonin akan menurunkan kadar kalsium plasma dengan menghambat mobilisasi kalsium dari tulang. Sekresi

kalsitonin berbanding lurus dengan kadar kalsium plasma. Peningkatan kadar kalsium secara langsung dapat meningkatkan kadar kalsitonin (Ganong,2012; Murray dkk,2003).

Kalsium dalam serum terdapat dalam 3 bentuk yaitu kalsium terionisasi (50%), kalsium terikat pada protein (40%), dan kalsium terikat pada ion organik atau kompleks (10%) (gambar 5).



Gambar 5. Distribusi kalsium dalam tubuh (Arnaud, 2000)

a. Kalsium dan jaringan sel

Kebutuhan untuk mempertahankan tingkat kalsium ekstrasel yang relatif tinggi, konsentrasi kalsium bebas intrasel sangat rendah. Bertahannya kalsium sitosol yang rendah karena membrane sel tidak dapat ditembus kalsium. Beberapa kalsium yang masuk kedalam sel dapat dihilangkan dengan cepat dari sitosol melalui aktivitas sejumlah pengantar kalsium dan saluran yang ada dan didalam membrane organel intrasel, di dalam particular, didalam endoplasma yang kecil / sarkoplasma reticulum, yang menangkap kalsium dan bertindak sebagai tempat penyimpanan intrasel (Geissler dkk,2005; J.Ray,1999).

Kadar kalsium sitosol bisa meningkat secara dramatis setelah di induksi agonis generasi inositol-1,4,5-trisphosphate (IP3) generasi ke dua, yang mengikat reseptor

spesifik pada retikulum endoplasma yang kecil dan menyebabkan peningkatan konsentrasi kalsium intrasel sebanyak 10 kali lipat. Pelepasan kalsium memulai aktivitas dengan mengikat berbagai molekul target, misalnya protein kinase C dan kalmodulin, yang pada gilirannya memicu sejumlah respon seluler yang beragam termasuk pembelahan sel, motilitas sel, kontraksi, sekresi, endositosis dan kesuburan (Geissler dkk,2005).

b. Kebutuhan Kalsium dalam Kehamilan

Perkembangan janin memerlukan keseimbangan kalsium ibu, terutama pada akhir kehamilan. Sekitar 200 mg/hari kalsium disimpan di tulang janin pada trimester ketiga, dengan jumlah total mencapai ± 30 gram. Oleh karena itu, perlu dilakukan pengaturan metabolisme kalsium ibu selama hamil untuk mengimbangi kebutuhan kalsium janin. National Institutes of Health (NIH), 1994 menentukan asupan kalsium optimal per hari sebagai berikut (Tabel 2.2) :

Tabel 2. Kebutuhan asupan optimal kalsium perhari.

Umur	Asupan optimal kalsium perhari (mg)
Bayi	
Bayi – 6 bulan	400
6 bulan – 1 tahun	600
Anak- anak	
1 – 5 tahun	800
6 – 10 tahun	800 – 1200
Remaja	
11 – 24 tahun	1200 – 1500

Laki-laki	
25 – 50 tahun	1000
> 65 tahun	1500
Wanita	
25 – 50 tahun	1000
> 50 tahun (post menopause)	
Dengan terapi oksigen	1000
Tanpa terapi oksigen	1500
> 60 tahun	1500
Hamil dan menyusui	1200-1500

Dikutip :NIH Consensus Conference. Optimal calcium intake.JAMA; 1994.

Selama kehamilan, kadar kalsium total dalam serum menurun akibat penurunan kadar albumin selama kehamilan, namun kadar kalsium terionisasi tidak berubah. Rata-rata kadar kalsium darah pada ibu hamil akan menurun sesuai dengan bertambahnya usia kehamilan, yaitu: trimester pertama $9,6 \pm 0,26$ mg/dL; trimester kedua $9,12 \pm 0,28$ mg/dL; dan pada trimester ketiga $8,92 \pm 0,32$ mg/dL (Jama, 1994).

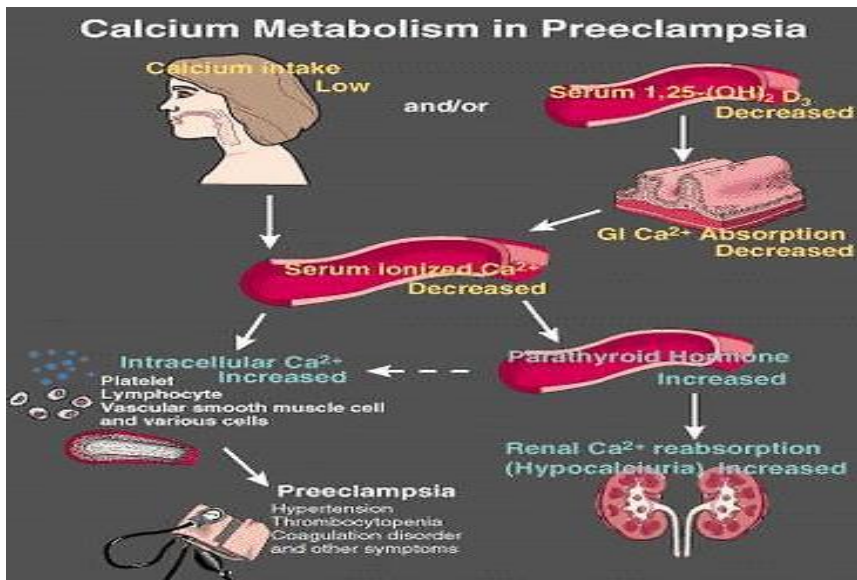
BAB VII

PERAN KALSIUM DALAM PREEKLAMISIA

A. Metabolisme Kalsium dalam Preeklamsia

Preeklamsia dapat terjadi dikarenakan adanya penurunan kadar kalsium yang disebabkan karena rendahnya asupan kalsium, untuk itu kalsium harus di bantu oleh vitamin D dalam metabolismenya. Rendahnya kadar vitamin D yang aktif ($1,25\text{ (OH)}_2\text{ D}_3$) didalam darah, menurunkan absorpsi kalsium terionisasi didalam saluran pencernaan, yang juga dapat menyebabkan rendahnya kadar kalsium dalam serum. Rendahnya kadar kalsium serum menyebabkan peningkatan hormon paratyroid (Hojo,1997; J.Ray,1999).

Peningkatan hormon paratiroid menyebabkan peningkatan kalsium intraseluler, melalui peningkatan permeabilitas membran sel terhadap kalsium. Peningkatan kadar kalsium intraseluler pada otot polos pembuluh darah akan dengan mudah merangsang vasokonstriksi yang pada akhirnya akan meningkatkan pembuluh darah. Sedangkan dengan peningkatan hormon paratiroid, kalsium di ginjal diserap kembali seperti yang dijelaskan gambar 2.6 (Hojo,1997; J.Ray,1999).



Gambar 6. Metabolisme kalsium dalam preeklampsia (Hojo M,1997)

Pengeluaran zat sisa metabolisme kalsium melalui urin pada akhir kehamilan meningkat dua kali lipat dibandingkan wanita tidak hamil. Kadar kalsium yang melebihi nilai normal pada kehamilan disebabkan oleh peningkatan penyerapan kalsium oleh saluran pencernaan dan peningkatan laju filtrasi glomerulus (Hojo,1997; J.Ray,1999).

Kalsium terionisasi dan kalsium kompleks mempunyai sifat mampu melewati membran semipermeabel, sehingga akan tersaring secara bebas di glomerulus. Reabsorpsi kalsium di tubulus ginjal terutama terjadi di tubulus proksimal yaitu sekitar 70%, kemudian 20% di *ansa henle* dan sekitar 8% di tubulus distal. (Hojo, 1997; J.Ray,1999).

Pengaturan ekskresi kalsium melalui urin terjadi di tubulus distal. Sekitar 90% kalsium yang terikat protein terikat pada albumin dan sisanya terikat pada globulin. Pada pH 7,4, setiap gr/dL albumin akan mengikat 0,8 mg/dL

kalsium. Kalsium ini akan terikat pada gugus karboksil albumin dan ikatan tersebut sangat bergantung pada pH serum, pada kasus asidosis akut ikatan ini akan berkurang sehingga kadar Ca^{2+} akan meningkat, begitu pula sebaliknya pada alkalosis akut. (Hojo,1997; J.Ray,1999).

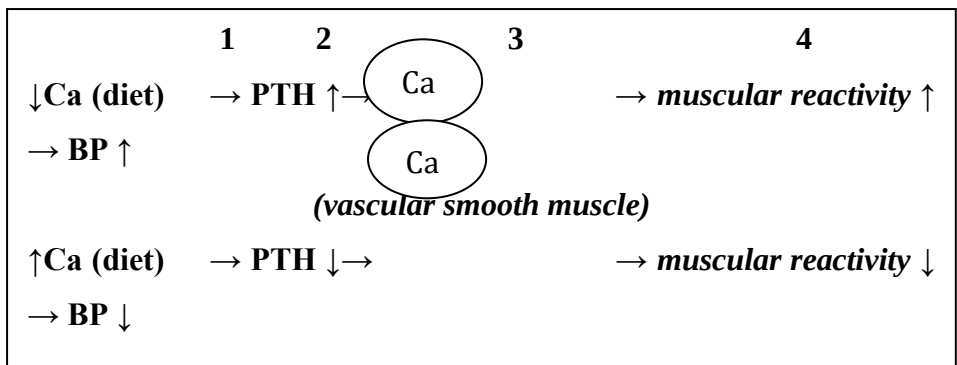
Kadar Ca^{2+} dalam serum diatur oleh 2 hormon penting yaitu PTH dan $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D. Di dalam sel, pengaturan homeostasis kalsium sangat kompleks, sekitar 90-99% kalsium intraseluler berada di mitokondria dan mikrosom. Rendahnya kadar Ca^{2+} dalam sitosol diatur oleh 3 pompa yang terletak di membran plasma, membran mikrosomal, dan membran dalam mitokondria. (Hojo,1997; J.Ray,1999).

Pada otot rangka dan otot jantung, kalsium berperan dalam proses eksitasi dan kontraksi jaringan tersebut. Pada otot rangka, mikrosom berkembang dengan sangat baik ke dalam retikulum sarkoplasma dan merupakan penyimpan kalsium yang sangat penting dalam sel yang bersangkutan. Depolarisasi membran plasma akan diikuti dengan masuknya sejumlah kecil Ca^{2+} ekstraseluler ke dalam sitosol dan hal ini akan mengakibatkan pelepasan Ca^{2+} yang berlebihan dari retikulum sarkoplasma ke dalam sitosol. Kemudian Ca^{2+} akan bereaksi dengan troponin yang akan mengakibatkan interaksi aktin-miosin dan terjadi kontraksi otot. Sedangkan proses relaksasi otot akan diawali dengan akumulasi kembali Ca^{2+} secara cepat oleh vesikel retikulum dari sitosol, sehingga kadar Ca^{2+} di sitosol akan kembali normal (Hojo,1997; J.Ray,1999).

Sel utama kelenjar paratiroid sangat sensitif terhadap kadar Ca^{2+} dalam serum. Peran hormon paratiroid dalam reabsorpsi Ca di tubulus distal, resorpsi tulang dan peningkatan penyerapan kalsium di usus melalui peningkatan $1,25\text{dihidroksikolekalsiferol}$ vitamin D, sangat penting untuk menjaga kadar Ca^{2+} dalam serum (Hojo,1997; J.Ray,1999).

B. Hubungan Kadar kalsium serum terhadap kejadian preeklamsia berat/ eklamsia dan normotensi.

Hubungan antara asupan kalsium dengan kejadian preeklamsia berat/ eklamsia dan normotensi dapat dilihat melalui tahapan sebagai berikut (gambar 2.7). Jika ibu hamil kekurangan asupan kalsium maka akan menyebabkan peningkatan hormon paratiroid. Peningkatan hormon paratiroid ini akan menyebabkan kalsium intraseluler meningkat melalui peningkatan permeabilitas membran sel terhadap kalsium, aktivasi adenilsiklase dan peningkatan cAMP (cyclic adenosine monophosphate). Akibatnya kalsium dari mitokondria dilepaskan ke sitosol. Peningkatan kadar kalsium intraseluler pada otot polos pembuluh darah akan menyebabkan mudah terstimulasi oleh vasokonstriksi yang pada akhirnya meningkatkan tekanan darah.



Gambar 7. Hubungan antara asupan kalsium dengan kejadian preeklamsia (Belizan,dkk 1988)

Mekanisme terjadinya preeklampsia berhubungan dengan peran ion kalsium sitosol. Hipokalsemia yang terjadi pada cairan ekstraseluler menyebabkan depolarisasi

membran plasma preganglionik sel saraf pembuluh darah, sehingga terjadi potensial aksi. Jumlah ion kalsium yang masuk ke sitosol mencerminkan jumlah asetilkolin yang dilepaskan. Masuknya kalsium ini menyebabkan vasokonstriksi. Jika hal ini terjadi maka terjadilah hipertensi. Selain itu, hipokalsemia pada cairan ekstraseluler juga menyebabkan kalsium masuk ke sitosol otot lurik. Hal ini akan menyebabkan penyempitan otot lurik dan bila terus menerus akan terjadi kejang atau eklampsia (Patterson,1984; Jamilu,2009; Churchill,2009).

Peningkatan tekanan darah yang signifikan akan melukai endotel pembuluh darah ibu, terutama endotel pada glomerulus ginjal. Jika hal ini terus berlanjut maka akan menyebabkan peningkatan permeabilitas dan perubahan tekanan darah pada membran. Akibatnya, protein yang seharusnya tidak bisa melewati jaring glomerulus bisa keluar dan terbuang melalui urin. Hal ini menyebabkan kadar protein dalam urin positif dan bila dibiarkan akan menurunkan cadangan protein albumin darah yang dapat menyebabkan ibu mengalami edema (Churchill,1999; Jamilu,2009).

Hipotesis di atas dibuktikan dengan beberapa uji coba kontrol acak mengenai hubungan asupan kalsium dengan kejadian preeklamsia. Hasil penelitian menunjukkan bahwa suplemen kalsium 1500-2000 mg selama kehamilan dapat mencegah preeklamsia (OR 0,38 (95% CI, 0,22-0,65). Secara statistik, suplemen kalsium 1000-1500 mg dapat menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 1,27 mmHg (CI 95 %-2.25-0.29 mmHg; $p = 0.01$), sedangkan untuk diastolik 0.24 mmHg (CI 95% -0.92-0.44mmHg; $p = 0.49$), namun penurunan tekanan darah tidak signifikan secara klinis (Bucher, 1996).

Penelitian yang dilakukan oleh Camargo dkk(2013) di Brasil pada tahun 2010-2012 terhadap 788 responden yang mengalami preeklamsia menunjukkan bahwa suplementasi kalsium selama kehamilan secara signifikan mengurangi

insiden preeklamsia dan konsekuensinya, termasuk morbiditas maternal berat dan kematian.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Idogun dkk(2006) di Nigeria pada wanita hamil trimester ke tiga yang terdiri dari 11 pasien preeklamsia dan 23 kontrol dengan usia 16-45 tahun, didapatkan bahwa kadar kalsium plasma lebih tinggi secara signifikan pada kelompok kontrol dibandingkan pada kelompok preeklamsia ($9,98 \pm 0,87$ vs $9,2 \pm 1,02$, $p = 0,043$). Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa pasien dengan preeklamsia memiliki kadar kalsium lebih sedikit dibandingkan pada pasien kelompok kontrol.

Prasetywan (2002) dalam penelitiannya di RSUP Dr. Kariadi Semarang menemukan bahwa rerata kadar kalsium total pada kelompok preeklamsia berat ($1,86 \pm 0,22$ mmol/L) lebih rendah dibandingkan rerata kadar kalsium total pada kelompok kehamilan normotensi ($2,09 \pm 0,23$ mmol/L) ($p = 0,009$).

Penelitian yang dilakukan oleh Suryano, dkk (2012) tentang hubungan kadar kalsium darah dengan kadar kalsium urin dan tekanan darah pada preeklampsia menunjukkan bahwa rerata kadar kalsium serum pada preeklampsia lebih rendah ($7,97 \pm 0,37$ mg/dl) dibandingkan dengan kehamilan normal ($8,82 \pm 0,45$ mg/dl). Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa semakin rendah kadar kalsium dalam darah ibu hamil, maka semakin tinggi pula tekanan darah ibu.

Penelitian yang dilakukan oleh Belizan dkk (1980) membuktikan bahwa perubahan metabolisme kalsium merupakan salah satu faktor terjadinya preeklampsia. Sebuah uji klinis suplementasi kalsium selama kehamilan, yang dilakukan oleh Belizan dan rekannya, dengan uji coba double-blind terkontrol yang membandingkan 1,5g kalsium karbonat versus plasebo pada 52 wanita hamil menunjukkan bahwa kelompok perlakuan mengalami penurunan tekanan darah trimester ketiga secara signifikan dan penurunan tekanan

darah. kejadian kehamilan dengan hipertensi (11,1% vs 4,0%).

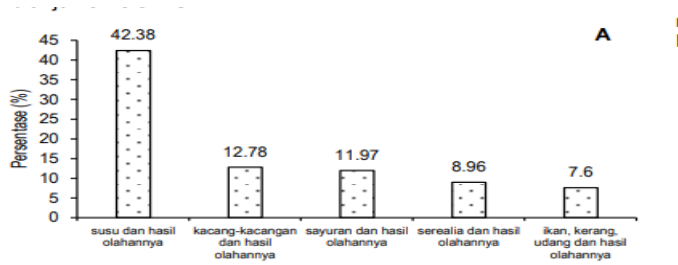
Sebuah uji coba terkontrol secara acak yang melibatkan lebih dari 1.700 wanita, suplemen kalsium dikaitkan dengan sekitar 50% penurunan risiko kehamilan dengan hipertensi. Risiko preeklamsia antara 45% dan 74% lebih rendah pada wanita yang menerima suplemen kalsium dibandingkan mereka yang tidak. Dapat disimpulkan bahwa suplementasi kalsium selama kehamilan juga membantu mengontrol tekanan darah, mencegah preeklampsia, dan mengurangi risiko prematuritas (Belizan dkk, 1980).

BAB VIII

SUPLEMENTASI KALSIUM

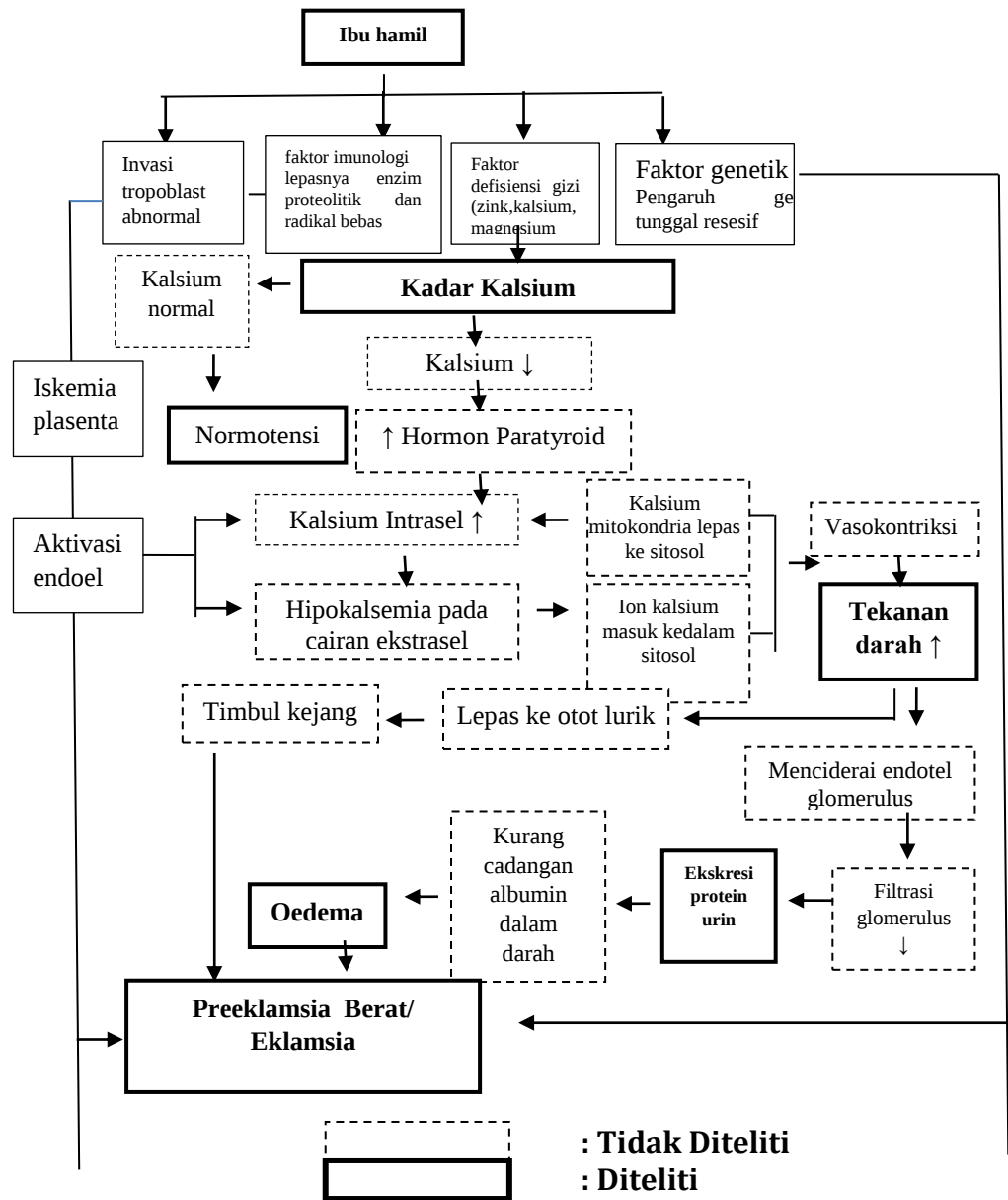
WHO merekomendasikan pemberian suplemen kalsium pada ibu hamil sebanyak 1.500-2.000 mg/hari dapat berperan dalam mencegah risiko preeklamsia. Hasil analisis pengaruh dosis dan lama pemberian kalsium terhadap preeklampsia menunjukkan terdapat pengaruh yang signifikan konsumsi kalsium <3 dosis/hari dibandingkan konsumsi kalsium 3 dosis per hari. Dimana dosis kalsium yang diberikan < 3 dosis/hari mempunyai risiko sebesar 2,54 kali, sedangkan lama pemberian kalsium setelah usia kehamilan 20 minggu menurunkan risiko terjadinya preeklampsia sebesar 0,45 kali dibandingkan dengan pemberian kalsium sebelum usia kehamilan 20 minggu. Pemberian suplementasi kalsium dapat dimulai dari kunjungan pertama *antenatal* dengan aturan dosis, durasi dan waktu yang tepat. Pemberian kalsium sebanyak 1.500-2.000 mg/hari, dengan durasi 3 dosis/hari dan dimulai setelah usia kehamilan >20 minggu dapat menurunkan risiko kehamilan dengan preeklamsia terutama bagi ibu yang memiliki risiko.

Kelompok makanan yang banyak mengandung asupan kalsium paling banyak adalah susu dan hasil olahannya sebanyak 42,38%, kacang-kacang dan hasil olahannya sebanyak 12,78%, sayuran dan hasil pengolahannya sebanyak 11,97%, serelia dan hasil olahannya sebanyak 8,69% serta ikan, kerang, udang dan hasil olahannya sebanyak 7,68%.



Gambar 8. Kelompok makanan yang mengandung asupan kalsium (valentina,et.al. 2014)

Peran Kalsium
dalam Pencegahan Pre Eklamsia/Eklamsia



Gambar 9. Kerangka Teori

Diawali dengan terjadinya kekurangan nutrisi (kalsium) pada ibu hamil yang menyebabkan peningkatan hormon paratiroid (PTH). Peningkatan hormon paratiroid ini menyebabkan kalsium intraseluler meningkat dengan meningkatkan permeabilitas membran sel terhadap kalsium, akibatnya kalsium dari mitokondria dilepaskan ke sitosol. Peningkatan kadar kalsium intraseluler pada otot polos pembuluh darah akan menyebabkan mudah dirangsang oleh vasokonstriksi yang pada akhirnya dapat meningkatkan tekanan darah.

Banyaknya kalsium yang masuk ke dalam sitosol menyebabkan hipokalsemia pada cairan ekstraseluler yang menyebabkan depolarisasi membran plasma preganglionik sel pembuluh darah, pada saat terjadi potensial aksi. Mekanisme terjadinya preeklamsia berkaitan dengan peran ion kalsium sitosol yang dapat menyebabkan vasokonstriksi dan pada akhirnya meningkatkan tekanan darah.

Peningkatan tekanan darah yang signifikan akan melukai endotel pembuluh darah, terutama endotel glomerulus. Jika hal ini terjadi terus menerus maka akan menyebabkan peningkatan permeabilitas dan perubahan tekanan darah pada membran. Akibatnya, protein yang seharusnya tidak bisa melewati jaring glomerulus bisa keluar dan terbuang melalui urin. Hal ini akan menyebabkan kadar protein urin menjadi positif. Jika hal ini terjadi terus menerus maka akan mengurangi cadangan protein dalam darah yang menyebabkan ibu mengalami edema.

Hipokalsemia juga menyebabkan kalsium masuk ke dalam sitosol otot lurik sehingga menyebabkan kontraksi otot lurik yang bila terjadi terus menerus menyebabkan kejang/eklampsia. Pada kehamilan normotensi tidak terjadi peningkatan tekanan darah disebabkan karena normalnya kadar kalsium.

BAB IX

KARAKTERISTIK IBU DENGAN PREEKLAMSA

Telah dilakukan penelitian di Ruang Bersalin dan IGD Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) dr. M. Djamil Padang pada tanggal 5 Agustus 2014 sampai dengan 11 November 2014. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* dengan jumlah subyek penelitian sebanyak 48 orang yang memenuhi kriteria inklusi dan setuju untuk ikut dalam penelitian. Subjek yang memenuhi kriteria inklusi diambil sampel darah vena untuk pengukuran kadar kalsium serum yang dilakukan pada ibu hamil trimester III.

1. Hasil Penelitian

a. Karakteristik responden

Rensponden pada penelitian ini merupakan ibu hamil dengan preeklamsia berat/ eklamsia dan normotensi, data karakteristik yang di kumpulkan adalah umur, paritas, pendidikan, dan pekerjaan. Berikut hasil pengolahan karakteristik rensponden ibu dengan kejadian preeklamsia berat/ eklamsia dan normotensi di RSUP dr. M djamil Padang :

Tabel 5.1 Karakteristik ibu dengan preeklamsia berat/ eklamsia dan normotensi

Karakteristik	Preeklamsia berat/ eklamsia	%	Normotensi	%	f	%
Umur						
< 20 atau > 35 tahun	9	75	3	25	12	100
20 – 35 tahun	15	41,7	21	58,3	36	100
Total	24	50	24	50	48	100
Graviditas						
Primigravida	5	35,7	9	64,3	14	100
Multigravida	15	51,7	14	48,3	29	100
Grandemultigravida	4	80	1	20	5	100
Total	24	50	24	50	48	100
Pendidikan						
Rendah	4	57,1	3	42,9	7	100
Menengah	16	59,3	11	40,7	27	100
Tinggi	4	28,6	10	71,4	14	100
Total	24	50	24	50	48	100
Pekerjaan						
Tidak bekerja	22	56,4	17	43,6	39	100
Bekerja	2	22,2	7	77,8	9	100
Total	24	50	24	50	48	100

Tabel 5.1 menunjukkan karakteristik ibu hamil, berdasarkan umur ibu dengan preeklamsia berat/ eklamsia sebanyak 9 orang (75%) ibu hamil berumur < 20 atau >35 tahun. Persentase paritas ibu hamil dengan preeklamsia berat/ eklamsia sebanyak 15 orang (51,7%) ibu hamil memiliki paritas multipara, sebanyak 5 orang (35,7%) ibu dengan primipara dan 4 orang (80%) ibu dengan grande

multipara. Pendidikan ibu hamil dengan preeklamsia berat/eklamsia sebanyak 4 orang (57,1%) berpendidikan rendah, sebanyak 16 orang (59,3%) berpendidikan menengah, dan sebanyak 4 orang (28,6%) ibu berpendidikan tinggi. Berdasarkan pekerjaan ibu hamil dengan preeklamsia berat/eklamsia sebanyak 22 orang (56,4%) ibu tidak bekerja, dan 2 orang (22,2%) ibu bekerja.

BAB X
PERBEDAAN KADAR KALSIUM SERUM ANTARA
PREEKLAMSI BERAT/ EKLAMSI DAN
NORMOTENSI

Perbedaan kadar kalsium dengan kejadian preeklamsia berat/eklamsia dan normotensi dilakukan dengan uji *mann-whitney* di karenakan dari hasil uji normalitas yang dilakukan dengan uji *shappiro-wilk* mendapatkan nilai signifikan 0,000 yang artinya data berdistribusi tidak normal. Setelah dilakukan transformasi data, variabel kalsium masih memiliki data yang tidak normal, yang artinya tidak bisa dilakukan uji statistik parametrik (Uji T-Independen) untuk itu dalam melakukan pengolahan data dilakukan uji statistik non parametrik (Mann-Whitney)

Tabel 3. Perbedaan Rerata Kadar Kalsium Serum Pada Ibu Hamil Dengan Preeklamsia Berat/ eklamsia Dengan Normotensi

	N	Median (mg/dL)	Min-Max (mg/dL)	P
Kadar kalsium kelompok preeklamsia berat/ eklamsia	24	9,29	(7,92-10,18)	0,001
Kadar kaslium kelompok normotensi	24	9,71	(9,28-10,27)	

Tabel 5.2 menyajikan hasil analisis dengan uji Mann-Whitney pada variabel kalsium. Kadar kalsium ibu dengan preeklamsia berat/ eklamsia lebih rendah (9,29(7,92-10,18)mg/dL) dibandingkan kadar kalsium pada ibu hamil dengan normotensi (9,71(9,28-10,27)mg/dL). Berdasarkan uji statistik diperoleh p value 0,001 ini artinya secara statistik terdapat perbedaan antara kadar kalsium ibu dengan preeklamsia berat/ eklamsia dan ibu normotensi.

1. Perbedaan rerata kadar kalsium ibu dengan preeklamsia berat/ eklamsia dan normotensi

Penelitian ini menunjukkan bahwa kadar kalsium ibu preeklamsia berat/ eklamsia lebih rendah (9,29(7,92-10,18)mg/dL) dibandingkan kadar kalsium pada ibu hamil normotensi (9,71(9,28-10,27)mg/dL). Berdasarkan uji *Mann-Whitney* diperoleh p value 0,001 ini artinya secara statistik terdapat perbedaan antara kadar kalsium serum ibu dengan preeklamsia berat/ eklamsia dan normotensi. Namun secara teori yang dikemukakan oleh Jamal(1994) dan Cunnigham(2014) kadar kalsium serum dari kedua kelompok masih menunjukkan dalam batas normal yang mana kadar kalsium normal pada trimester ketiga $8,92 \pm 0,32$ mg/dL.

Kadar kalsium serum yang normal pada kedua kelompok dikarenakan kurang lebih 99% kalsium didalam tubuh tersimpan ditulang, sementara sisanya 1% dalam bentuk ion pada cairan intraseluler dan ekstraseluler, terikat protein dan dalam bentuk kompleks dengan ion organik. Metabolisme kalsium dan tulang berkaitan erat satu sama lain dan terintegritas. Defisiensi kalsium yang terjadi mengakibatkan tulang akan melepaskan kalsium (reabsorpsi tulang meningkat) untuk dapat mengembalikan kalsium serum kembali normal. Untuk itu dalam penelitian ini dapat dilihat kadar kalsium serum pada ibu preeklamsia berat/ eklamsia menunjukkan dalam batas normal, namun apabila dibandingkan secara statistik dapat dilihat perbedaannya

pada ibu preeklamsia berat/ eklamsia lebih rendah dari pada normotensi.

Penelitian yang dilakukan oleh Belizan dkk, 1980 memberi bukti bahwa perubahan dalam metabolisme kalsium mungkin menjadi faktor dalam preeklampsia. Uji klinis dari suplementasi kalsium selama kehamilan, yang dilakukan Belizan dan rekan, dengan percobaan double-blind terkontrol membandingkan 1.5 g kalsium karbonat dibandingkan plasebo pada 52 wanita hamil menunjukkan bahwa kelompok perlakuan memiliki tekanan darah trimester ketiga secara signifikan lebih rendah dan pengurangan dalam kejadian kehamilan dengan hipertensi (11,1% vs 4,0%). Peneliti yang sama diamati pada kehamilan remaja dan mengamati insiden lebih rendah dari kelahiran prematur dan berat badan lahir rendah pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok plasebo.

Hasil meta-analisis dari berbagai uji coba kontrol acak mengenai hubungan asupan kalsium dengan kejadian preeklamsia menunjukkan bahwa suplemen kalsium 1500-2000 mg selama kehamilan dapat mencegah terjadinya preeklamsia (OR 0,38 (95% CI, 0,22- 0,65). Dari meta-analisis dapat disimpulkan bahwa secara statistik suplemen kalsium 1000-1500 mg dapat menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 1,27 mmHg (CI 95%-2,25-0,29 mmHg; $p=0,01$), sedangkan untuk diastolik 0,24 mmHg (CI 95% - 0,92 - 0,44mmHg; $p = 0,49$), namun penurunan tekanan darah tidak signifikan secara klinis (Bucher, 1996).

Prasetywan (2002) dalam penelitiannya di RSUP Dr. Kariadi Semarang menemukan bahwa rerata kadar kalsium total pada kelompok preeklamsia berat ($1,86 \pm 0,22$ mmol/L) lebih rendah dibandingkan rerata kadar kalsium total pada kelompok kehamilan normotensi ($2,09 \pm 0,23$ mmol/L) ($p=0,009$). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Suryano, dkk (2012) mengenai hubungan kadar kalsium darah dengan kadar kalsium urin dan tekanan darah pada preeklamsia diperoleh rata-rata kadar kalsium serum pada

preeklamsia lebih rendah ($7,97 \pm 0,37$ mg/dl). dibandingkan dengan kehamilan normal ($8,82 \pm 0,45$ mg/dl). Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa semakin rendah kadar kalsium dalam darah ibu hamil, maka semakin tinggi pula tekanan darah ibu.

Penelitian lain yang dilakukan oleh Idogun dkk (2006) di Nigeria pada wanita hamil trimester ke tiga yang terdiri dari 11 pasien preeklamsia dan 23 kontrol dengan usia 16-45 tahun, didapatkan bahwa kadar kalsium plasma lebih tinggi secara signifikan pada kelompok kontrol dibandingkan pada kelompok preeklamsia ($9,98 \pm 0,87$ vs $9,2 \pm 1,02$, $p:0,043$). Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa pasien dengan preeklamsia memiliki kadar kalsium lebih sedikit dibandingkan pada pasien kelompok kontrol.

Penelitian yang dilakukan oleh Camargo dkk (2013) di Brasil pada tahun 2010-2012 terhadap 788 responden yang mengalami preeklamsia menunjukkan bahwa suplementasi kalsium selama kehamilan secara signifikan mengurangi insiden preeklamsia dan konsekuensinya, termasuk morbidita maternal berat dan kematian.

Suplementasi kalsium berperan penting menjaga produksi NO dan mencegah preeklamsia (López-Jaramillo, 1996; Chen et al, 2013.). The Cochrane Collaboration menjelaskan 14 studi (lebih dari 15.000 wanita) dan menyimpulkan bahwa suplementasi kalsium menyebabkan penurunan signifikan dalam risiko preeklamsia dan efek ini lebih besar pada wanita dengan diet rendah kalsium (Hofmeyr et al., 2014). Hasil terakhir ini sangat penting di negara-negara berkembang dimana rendah diet kalsium karena gizi buruk adalah kenyataan (López-Jaramillo, 2008) dan suplemen kalsium mungkin menjadi alternatif murah untuk pencegahan preeklamsia (Sánchez-Aranguren et al, 2014).

Kadar kalsium yang normal pada kelompok preeklamsia berat/ eklamsia menyatakan bahwa berdasarkan teori kadar kalsium tidak mempengaruhi kejadian preeklamsia berat/ eklamsia. Preeklamsia berat/ eklamsia

merupakan penyakit yang terjadi selama kehamilan yang mana banyak faktor yang mempengaruhinya seperti penelitian yang dilakukan oleh Ulfah(2014) menyatakan secara statistik terdapat perbedaan rerata kadar feritin antara preeklamsia berat/ eklamsia dan normotensi (p value 0,004). Penelitian yang dilakukan Hartati(2014) menyatakan terdapat perbedaan rerata kadar endotelin-1 plasma penderita preeklamsia berat dengan normotensi (p value 0,01). Penelitian yang dilakukan oleh Herlina(2014) terdapat perbedaan rerata kadar nitric oxide (NO) antara preeklamsia dengan normotensi (p value 0,000).

Hipotesis dalam penelitian ini secara statistik telah terbukti bahwa semakin rendah kadar kalsium ibu hamil maka semakin beresiko ibu mengalami preeklamsia berat/ eklamsia dibandingkan ibu normotensi. Sesuai dengan teori, apabila wanita hamil kekurangan asupan kalsium akan menyebabkan peningkatan hormon paratyroid (PTH).

Peningkatan hormon paratiroid ini akan menyebabkan kalsium intraseluler meningkat dengan meningkatkan permeabilitas membran sel terhadap kalsium, mengaktifkan adenilsiklase dan meningkatkan cAMP (cyclic adenosine monophosphate), akibatnya kalsium dari mitokondria dilepaskan ke dalam sitosol. Peningkatan kadar kalsium intraseluler pada otot polos pembuluh darah akan menyebabkan mudah dirangsang oleh vasokonstriksi yang pada akhirnya meningkatkan tekanan darah.

Peningkatan tekanan darah yang signifikan akan melukai endotel pembuluh darah ibu, terutama endotel glomerulus ginjal. Jika hal ini terus berlanjut maka akan menyebabkan peningkatan permeabilitas dan perubahan tekanan darah pada membran. Akibatnya, protein yang tidak dapat melewati jaringan glomerulus bisa keluar dan terbuang melalui urin. Hal ini dapat menyebabkan kadar protein urin positif, dan bila terus menerus terjadi dapat menurunkan cadangan albumin darah sehingga menyebabkan ibu mengalami edema.

2. Keunggulan dan Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini mengkaji kadar kalsium serum pada ibu hamil trimester ke III yang mengalami preeklamsia berat/ eklamsia dan normotensi dengan kehamilan tunggal. Keterbatasan dalam penelitian ini peneliti tidak melakukan pemeriksaan kalsium tulang karena 99% kadar kalsium dalam tubuh terdapat pada tulang, hal ini karena peralatan yang akan digunakan untuk pemeriksaan kalsium pada tulang tidak tersedia di tempat penelitian. Selanjutnya, dari hasil penelitian berdasarkan teori kadar kalsium dari kedua kelompok masih dalam batas normal, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terhadap faktor lainnya yang mempengaruhi keseimbangan kadar kalsium seperti hormon paratyroid, kadar vitamin D, kadar albumin, kadar kalsitonin dan asupan kalsium dari diet ibu. Namun apabila kadar kalsium masih dalam batas normal perlu dilakukan pemeriksaan lainnya yang mempengaruhi terjadinya preeklamsia berat/ eklamsia seperti nitric oxide (NO), feritin, endotelin-1, MDA, asam urat, magnesium dan lainnya.

BAB XI

PENUTUP

1. Kesimpulan

- a. Rerata kadar kalsium serum pada ibu preeklamsia berat/ eklamsia 9,29 mg/dL.
- b. Rerata kadar kalsium serum pada ibu normotensi 9,71 mg/dL.
- c. Rerata kadar kalsium serum pada preeklamsia berat/ eklamsia lebih rendah dibandingkan kadar kalsium serum ibu hamil normotensi berdasarkan uji statistik diperoleh p value 0,001 yang artinya terdapat perbedaan rerata kadar kalsium antara preeklamsia berat/ eklamsia dengan normotensi

2. Saran

- a. Diperlukan penelitian terhadap kadar kalsium yang terdapat pada tulang, karena 99% kadar kalsium terdapat pada tulang.
- b. Diperlukan penelitian terhadap hormon paratyroid, kadar vitamin D, kadar albumin, kadar kalsitonin dan asupan kalsium dari diet ibu, karena dapat mempengaruhi kadar kalsium dalam tubuh.
- c. Diperlukan pemberian informasi kepada ibu hamil tentang peran dan kebutuhan kalsium selama kehamilan untuk pencegahan preeklamsia berat pada ibu hamil. Hal ini dapat memberikan kontribusi kepada peningkatan kesehatan maternal dan perinatal, dan meningkatkan kualitas sumber daya manusia dimasa mendatang.

Diperlukan pemeriksaan kalsium pada ibu hamil yang beresiko terjadi preeklamsia sebagai penilaian faktor resiko terjadinya preeklamsia sehingga dapat mencegah preeklamsia pada ibu hamil dan pemberian suplementasi kalsium bagi ibu yang beresiko selama kehamilan dan peningkatan asupan kalsium dalam makanan sehari-hari dengan berbagai sumber makanan yang mengandung kalsium dan terjangkau oleh ibu hamil.

DAFTAR PUSTAKA

- Almatsier, S. 2009. Prinsip Dasar Ilmu Gizi. PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.
- Almatsier, S ; Soetardjo, S dan Soekatri, M. 2011. Gizi Seimbang Dalam Daur Kehidupan. PT Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.
- Angsar, MD. 2009. Hipertensi dalam kehamilan, dalam ilmu kebidanan sarwono prawirohardjo edisi ke 4, eds T. Rachimhadhi & wiknjosastro GH, Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. Jakarta
- Arnaud, CD. 2000. Hormone-hormon kalsiotropik dan penyakit tulang metabolic. Dalam: Greenspan FS, Bexter JD (Eds). Endokrinologi dasar dan klinik. Edisi 2 (terjemahan). Jakarta
- Baumwell, S, et. Al. 2007. Preeclampsia: clinical manifestations and molecular mechanism. PMID 17570933. Dikutip dalam: www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/17570933
- Belizan JM, Villar J, Gonzalez L, et al. 1991. Calcium supplementation to prevent hypertension disorders of pregnancy. N engl J med.
- Belizan JM, Villar J, Perke J. 1988. The relationship between calcium intake and pregnancy induced hypertension; up to date evidence. Ann J obstet gynecol.
- Bucher HC, Guyatt GH, Cook RJ, et all. 1996. Effect calcium supplementation on pregnancy induced hypertension and preeclampsia: meta analisa of randomized controlled trial. JAMA.

- Camargo, EB, et.al. 2013. Survey of calcium supplementation to prevent preeclampsia: the gap between evidence and practice in brazil. Dikutip dari : <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/13/206>
- Charoenphandhu N. Physical Activity and Exercise Affect Intestinal Calsium Absorption : A Perspective Review. J. Sports Sci. Technol. 2007;7(1):171-81.
- Churchill, D, et.al. 1999. Fetal Growth Restriction. Dikutip dari <http://ncbi.nlm.nih.gov/pmc/artic/PMC3275298/>.
- Cunningham, et.al 2014. Obstetri William edisi 24. EGC. Jakarta
- Dahlan, MS. 2009. Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan. Edisi keempat; Seri Evidence Based Medicine 1. Salemba Medika, Jakarta.
- Data Rekam medic RSUP Dr. Mjamil Padang
- Dekker, GA, 1998. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. Dikutip dari : American journal of obstetric and gynologi. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937898701607>
- Dekker, GA. 1999. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women?. Dikutip dari journal of reproductive immunology volume 45 page 81-88.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165037899000406>
- Depkes. 2012. Profil Kesehatan Indonesia Tahun 2012. <http://www.depkes.go.id>

- Dickson,A,G and Goyet, C. 1994. Handbook of method for the analysis of the various parameters of the carbon dioxide system in seawater, version 2.
<http://id.m.wikipedia.org/wiki/kalsium>
- Farid, Mose, JC, Sabbaruddin, U & Purwara, BH 2001. Perbedaan kadar nitrit oksida serum penderita preeklampsia dengan hamil normal, Indonesia Journal of obstetric and gynecology, Vol 25, no 2, hh. 69-79.
- Fera Karnita, 2010. Hubungan Primigravida dengan Kejadian Preeklampsia di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Surabaya. Dikutip dari: www.unair.ac.id/?mahasiswadetail=28837
- Ganong, 2006. Pathophysiology of disease, an indroduction to clinical medicine. Edisi ke -5. San fransisco. Mc.Graw-hill, 2006
- Geissler, C dan Powers, H. 2005. Human Nutrition. 11th^{ed}. Elsevier, Churchill Livingstone.
- Guyton dan Hall. 2007. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi II, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Heffner Linda, J, dkk. 2008. At glance: system reproduksi. Erlangga. Jakarta
- Hoyo, M, et. Al. 1997. Calcium metabolism in preeclampsia: supplementation may help. Dikutip dari : www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/9746671/
- Idogun ES, et.al. 2007. Extracellular calcium and magnesium in preeclampsia and eclampsia. Dikutip dari : www.ncbi.nlm.nih.gov.m/pubmed/20690291/

- Jamilu, T. 2009. The use of magnesium sulphate for treatment severe preeclampsia and eclampsia. available at www.annalsafmed.org
- Kriek, et.al. 2010. Mechanistic Elucidation of the Formation of the inverse Ca(I) Sandwich Complex and stability of aryl substituted phenylcalcium complexes. Journal of the American Chemical Society. <http://id.m.wikipedia.org/wiki/kalsium>
- Lisinkova, S, Joseph. 2013. Incidence of preeclampsia : risk factors and outcomes associated with early-versus-late onset disease. <http://www.ajog.org/article/abstract>
- Myles, 2009. Buku ajar bidan. EGC. Jakarta
- Pernoll, et. al. 1987. Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment. Norwalk, conn: Appleton and Lange
- Poedjiadi, A. Dkk. 2009. Dasar-dasar biokimia. Penerbit Universitas Indonesia (UI-Press). Jakarta.
- Prasetywan, 2002. Perbandingan kadar kalsium darah pada preeclampsia berat dan kehamilan normotensi. Dikutip dari : <http://eprints.undip.ac.id/12130>
- Prawirohardjo, S. 2011. Ilmu Kebidanan. Edisi Keempat. PT. Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta.
- Putra TR, 1996. Metabolism tulang, dalam : noer S, Waspadji S, Rachman AM, et al. (eds) buku ajar penyakit dalam. Jilid I edisi 3. Balai penerbit FKUI. Jakarta.
- Ranakusuma B, soewondo P. gangguan metabolisme kalsium. Dalam : noer S, Waspadji S, S Rachman AM, et al. (eds). Buku ajar penyakit dalam. Jilid I. edisi 3. Balai penerbit FKUI. Jakarta.

- Raymond, D, Peterson, E, 2011. A Critical review of early onset and late onset preeclampsia. *Obstet gynecol surv* 2011 Aug; 66 (8): 497-506
- Roeshadi, RH. 2007. Upaya menurunkan angka kesakitan dan kematian ibu pada penderita preeclampsia dan eklampsia, Indonesia *Journal of obstetric and gynecology*, vol 31, no 3, hh. 123-133
- Rozikhan. 2007. Faktor-faktor resiko terjadinya preeklampsia berat di RS Dr. H. Soewondo Kendal. Semarang
- Sabarudin, F. 2006. Hubungan tekanan darah sistolik dan rasio kalsium kreatinin urin ibu hamil 16-20 minggu dengan kejadian preeklampsia. *SMF obstetri dan ginekologi FK unand*. Padang
- Sánchez-Aranguren et al, 2014. Endothelial Dysfunction and Preeclampsia: Role of Oxidative Stress. *Forntiers in Physiology Volume 5 Article 372*.
- Sastroasmoro, S dan Ismael, S. 2011. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*. Edisi Keempat. Sagung Seto, Jakarta
- Schlenker ED 2003. Minerals. Dalam : William Sw, Schlenker ED, penyuting, *Essential of Nutrition and Diet Therapy*. Edisi 8. Missouri: Mosby; h. 176-81
- Sibai. 2003. Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. <http://www.utilis.net/obstetric/sibai-GHTN.pdf>
- Sofowean, S. 2003. Preeklampsia-Eklampsia di beberapa Rumah Sakit di Indonesia, pathogenesis, dan kemungkinan pencegahan. *MOGI*, 27: 141-151
- Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI). 2012. *Laporan Pendahuluan*. BPS, BKKBN dan Kemenkes RI, Jakarta.

- Suryano DW, dkk. 2012. The correlation between calcium serum and calcium urine level with the blood pressure in preeclampsia. Dikutip dari : <http://indonesia.digitaljournals.org/index.php/ijog/article/download/1183/1158>
- Varney, H. 2002. Asuhan kebidanan. EGC. Jakarta
- Wagner, L, K. 2004. Diagnosis and Management of Preeclampsia. Am. Fam Physician. 15;70(12):2317-2324
- Wiknjosastro, Hanifa. 2006. Ilmu kebidanan, edisi ketiga, YBP-SP. Jakarta