

**TESIS**

**ANALISIS KADAR SERUM L – ARGININ DAN 25 – HIDROKSIVITAMIN D SEBAGAI PREDIKTOR SURVIVAL IBU PREEKLAMPSIA BERAT**

***THE ANALYSIS OF L – ARGININE AND 25 HYDROXYVITAMIN D SERUM LEVELS AS PREDICTORS OF MATERNAL SURVIVAL OF SEVERE PREECLAMPSIA***

**Disusun dan diajukan oleh**

**DWI WAHYUNINGSIH  
(P102182019)**



**PROGRAM STUDI MAGISTER KEBIDANAN  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**

**ANALISIS KADAR SERUM L – ARGININ DAN 25 – HIDROKSIVITAMIN D  
SEBAGAI PREDIKTOR SURVIVAL IBU PREEKLAMPSIA BERAT**

Tesis  
Sebagai salah satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi  
Ilmu Kebidanan

Disusun dan diajukan oleh

DWI WAHYUNINGSIH

Kepada

**SEKOLAH PASCASARJANA PROGRAM STUDI MAGISTER  
KEBIDANAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**

**TESIS**

**ANALISIS KADAR SERUM L – ARGININ DAN 25 – HIDROKSIVITAMIN D  
SEBAGAI PREDIKTOR SURVIVAL IBU PREEKLAMPSIA BERAT**

Disusun dan diajukan oleh

**DWI WAHYUNINGSIH**

**P102182019**

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi **ILMU KEBIDANAN**  
Fakultas **SEKOLAH PASCASARJANA Universitas Hasanuddin**

Pada tanggal 11 Januari 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

**Pembimbing Utama**



**Dr. Andi Nilawati Usman, S.KM., M.Kes**  
NIP : 19830407 201904 4001

**Pembimbing Pendamping**



**Dr. dr. Prihantono, Sp. B (K) Onk., M.Kes**  
NIP : 197440629 200812 1001

**Ketua Program Studi**



**Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp. OG (K)**  
NIP : 19730831 200604 2001



**Dean of the Faculty of Postgraduate Studies**

**Prof. Dr. Jr. Jamaluddin Jompa, M.Sc**  
NIP : 40670308 199003 1001

### PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dwi Wahyuningsih

NIM : P102182019

Program Studi : Ilmu Kebidanan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin

Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

**Analisis Kadar Serum L – Arginin Dan 25 – Hidroksivitamin D Sebagai  
Prediktor Survival Ibu Preeklampsia Berat**

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilan alihan tulisan orang lain bahwa Tesis yang saya tulis ini benar – benar merupakan hasil karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Tesis ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Januari 2021

Yang menyatakan



Dwi Wahyuningsih

## PRAKATA

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillahirabbil' alamin, dengan mengucapkan puji syukur pada Allah SWT, Sang pemberi inspirasi bagi yang mau berpikir. Dengan hidayah – Nyalah sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis yang berjudul “Analisis Kadar Serum L – Arginin dan 25 - Hidroksivitamin D Sebagai Prediktor Survival Ibu Preeklampsia Berat”.

Penyusunan tesis ini tidak terlepas dari bimbingan, arahan, dan dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan 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. Andi Nilawati Usman, SKM, M.Kes., selaku pembimbing I yang senantiasa meluangkan waktu memberikan arahan dan masukan serta bantuannya sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
5. Dr. dr. Prihantono, Sp, BO(k), M.Kes , selaku pembimbing II yang senantiasa meluangkan waktu memberikan arahan dan masukan serta bantuannya sehingga tesis ini dapat terselesaikan.
6. Prof. Dr. Nik Hazlina Nik Hussain ; dr. Andi Ariyandi, PhD ; dan dr. Joko Hendarto, PhD. Selaku penguji yang telah memberi masukan, bimbingan, serta perbaikan pada tesis penulis.
7. Para Dosen dan Staff Program Studi Magister Kebidanan yang telah dengan tulus memberikan ilmunya selama menempuh pendidikan.
8. Teman – teman mahasiswa Magister Kebidanan angkatan 9 yang banyak membantu dalam penulisan tesis penelitian ini.
9. Terkhusus dan istimewa kepada kedua orang tua Bapak Masrul Patongai dan Ibu Nurhayati yang telah tulus ikhlas memberikan kasih sayang, cinta, doa, perhatian, dukungan moral dan materil yang telah diberikan selama ini. Terkhusus juga kepada kakakku Ririn Setia Rini yang selalu memberikan

dukungannya kepada saya dalam menyelesaikan masa studi magister kebidanan.

Akhir kata penulis mengharapkan kritik dan saran membangun guna perbaikan dan penyempurnaan tesis penelitian ini. Semoga Allah SWT Selalu melimpahkan rahmat-Nya kepada semua pihak yang membantu penulis selama ini, Amin.

Makassar, Januari 2021

Dwi Wahyuningsih

## ABSTRAK

**DWI WAHYUNINGSIH.** *Analisis Kadar Serum L-Arginin dan 25 Hidroksivitamin D sebagai Prediktor Survival Ibu Preeklampsia Berat* (dibimbing Andi Nilawati Usman dan Prihantono).

Penelitian ini bertujuan menentukan kadar serum L - arginin dan 25 - hidroksivitamin D sebagai prediktor survival pada ibu preeklampsia berat, menganalisis perbandingan kadar serum L - arginin dan 25 hidroksivitamin D yang rendah pada kelompok ibu hamil normal, preeklampsia berat dan preeklampsia berat dengan komplikasi.

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif observasional dengan desain kohort retrospektif. Sampel penelitian yaitu ibu hamil trimester III yang dibagi menjadi tiga kelompok yaitu masing masing 30 sampel untuk ibu hamil normal, 30 sampel dengan preeklampsia berat, dan 12 sampel untuk preeklampsia berat dengan komplikasi yang diambil melalui rekam medik. Penelitian ini dilakukan di empat rumah sakit di Kota Makassar, yaitu RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, RSIA Sitti Khadijah I Makassar, RS Unhas Makassar dan RSKDIA Sitti Fatimah Makassar. Analisis data menggunakan uji deskriptif, analisis survival, dan *one way anova*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa serum L - arginin tidak memiliki pengaruh terhadap lama survival ibu preeklampsia berat, tetapi pada kadar serum 25 - hidroksivitamin D memiliki pengaruh terhadap lama survival dari ibu preeklampsia berat. Sementara itu, tidak terdapat perbedaan signifikan antara kadar serum L - arginin dan 25 - hidroksivitamin D pada masing - masing kelompok dengan status ibu normal preeklampsia berat dan preeklampsia berat dengan komplikasi.

Kata kunci: Analisis survival, Ibu Hamil Normal, Preeklampsia Berat, Preeklampsia Berat dengan Komplikasi, Kadar Serum L – Arginin, Kadar Serum 25 Hidrosivitamin D.



## ABSTRACT

**DWI WAHYUNINGSIH.** *The Analysis of L – Arginine and 25 Hydroxyvitamin D Serum Levels as Predictors of Maternal Survival of Severe Preeclampsia* (supervised by **Andi Nilawati Usman** and **Prihantono**)

The aims of this study are to determine l – arginine and 25 – hydroxyvitamin d serum levels as predictors of survival in mothers with severe preeclampsia and to analyze the comparison between l – arginine and 25 – low hydroxyvitamin d serum levels in the normal group of pregnant women, severe preeclampsia, and severe preeclampsia with complication.

This research was an observational qualitative study with a retrospective cohort design. The samples were III trimester pregnant women who were divided into three groups, i.e. 30 samples for normal pregnant women, 30 samples for severe preeclampsia, and 12 samples for severe preeclampsia with complications taken obtained through medical records. The research was conducted in four hospitals in Makassar, i.e. Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Sitti Fatimah Mother and Child Hospital (RSIA), Hasanuddin University Hospital, and RSKDIA Sitti Fatimah. The data were analyzed using descriptive test, survival test, and one way anova test.

The results of the research indicate that the serum level of l – arginine has no effect on the long survival of severe preeclampsia mothers, but the serum level of 25 – hydroxyvitamin d has an effect on the long survival of severe preeclampsia mothers. Meanwhile, there is no significant difference between serum level of l – arginine and the serum level of 25 – hydroxyvitamin d in each group of normal maternal status, severe preeclampsia, and severe preeclampsia with complication.

Key words: survival analysis, normal pregnant women, severe preeclampsia, and severe preeclampsia with complication, serum level of l – arginine, serum level of 25 hydroxyvitamin





## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	<b>i</b>
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	<b>iii</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN</b> .....	<b>iv</b>
<b>PRAKATA</b> .....	<b>v</b>
<b>ABSTRAK</b> .....	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>viii</b>
<b>DAFTAR ISI</b> .....	<b>ix</b>
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	<b>xi</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	<b>xii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN</b> .....	<b>xiv</b>
<b>I. PENDAHULUAN</b>	
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah .....	7
C. Tujuan Penelitian .....	8
D. Urgensi Penelitian.....	8
E. Kerangka Teori .....	10
F. Kerangka Konsep.....	11
G. Hipotesis Penelitian .....	11
H. Definisi Operasional.....	12
<b>II. METODOLOGI PENELITIAN</b>	
A. Desain Penelitian .....	17
B. Tempat dan Waktu Penelitian .....	18
C. Populasi dan Sampel .....	19
D. Alur Penelitian.....	22
E. Pengumpulan Data .....	23
F. Prosedur Pengambilan Data .....	23
G. Pengolahan dan Analisis Data .....	24
H. Etika Penelitian .....	27
<b>III. HASIL DAN PEMBAHASAN</b>	
A. Hasil.....	28
1. Karakteristik Responden.....	29
2. Karakteristik Responden Berdasarkan Survival .....	31

3. Karakteristik Responden Berdasarkan Kadar Serum L – Arginin .....	33
4. Karakteristik Responden Berdasarkan Kadar Serum 25 – Hidroksivitamin D .....	34
5. Analisis Survival Kadar Serum L – Arginin dan 25 – Hidroksivitamin D Terhadap Status Ibu .....	36
6. Perbandingan Kadar Serum L – Arginin Terhadap Status Ibu .....	45
7. Perbandingan Kadar Serum 25 Hidroksivitamin D Terhadap Status Ibu .....	46
B. Pembahasan.....	47
1. Karakteristik Responden.....	47
2. Interpretasi Analisis Survival .....	53
C. Keterbatasan Penelitian .....	55
<b>IV. KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
A. Kesimpulan .....	56
B. Saran .....	57

**DAFTAR PUSTAKA**

**LAMPIRAN**

## DAFTAR TABEL

### Tabel Halaman

1.1 Definisi Operasional.....	12
3.1 Karakteristik Responden.....	29
3.2 Karakteristik Responden Berdasarkan Survival .....	31
3.3 Karakteristik Responden Berdasarkan Kadar Serum L – Arginin .....	33
3.4 Karakteristik Responden Berdasarkan Kadar Serum 25 – Hidroksivitamin D .....	34
3.5 Pengujian Parameter .....	41
3.5.1 Model Regresi Cox Proporsional Hazard .....	41
3.6 Perbandingan Kadar Serum L – Arginin Terhadap Status Ibu.....	45
3.7 Perbandingan Kadar Serum 25 Hidroksivitamin D Terhadap Status Ibu .....	46

## DAFTAR GAMBAR

### Halaman

1.1 Kerangka Teori .....	10
1.2 Kerangka Konsep .....	11
1.3 Alur Penelitian.....	22
3.5 Grafik survival Kaplan Meier Kadar Serum L – Arginin.....	36
3.5.1 Grafik survival Kaplan Meier Kadar Serum 25 – Hidroksivitamin D .....	37
3.5.2 Grafik survival Kaplan Meier Umur.....	38
3.5.3 Grafik survival Kaplan Meier Obat.....	38
3.5.4 Grafik survival Kaplan Meier Suplemen .....	39
3.5.5 Grafik survival Kaplan Meier Lama Perawatan .....	40
3.6 Mean Plot Kadar Serum L – Arginin.....	45
3.7 Mean Plot Kadar Serum 25 – Hidroksivitamin D .....	46

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Hasil Uji Statistik Lampiran
Lampiran 2	Master Tabel Responden
Lampiran 3	Rekomendasi Etik Lampiran
Lampiran 4	Surat Ijin Penelitian dari Dinas Penanaman Modal & Pelayanan Terpadu Satu Pintu Lampiran
Lampiran 5	Surat Keterangan Selesai Meneliti Rs Unhas
Lampiran 6	Surat Keterangan Selesai Meneliti RSKDIA Siti Fatimah
Lampiran 7	Surat Keterangan Selesai Meneliti RSIA Sitti Khadijah I
Lampiran 8	Surat Keterangan Selesai Meneliti RSUP DR. Wahidin Sudirohusodo
Lampiran 9	Dokumentasi Penelitian

## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / Singkatan	Keterangan
PE / E	Preeklampsia / Eklampsia
WHO	World Health Organization
Kemenkes	Kementerian Kesehatan
IUGR	Intra Uterine Growth Restriction
ANC	Antenatal Care
NO	Nitrit Oxide
FDA	Food Drugs Administration
GRAS	Geenerally Recognized as Safe
25 (OH)D	25 – Hidroksivitamin D
WUS	Wanita Usia Subur
HLA-G	Human Leucocyte Antigen Protein G
O <sub>2</sub> -	Superoksida
ONOO-	Peroxynitrite
cGMP	Cyclic guanosine monophosphate
sGC	Soluble guanylate cyclase
PTH	Hormon paratiroid
Th1	T helper 1
Th2	T helper 2
eNOS	Endhotelial NO synthase
TNF $\alpha$	Tumor Necrosis Factor $\alpha$
dNK	Desidual natural killer
FLT1	Fms-like tyrosine kinase 1
SFLT	Soluble fms-like tyrosine kinase
sENG	Soluble endoglin
PIGF	Placental growth factor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
TxA <sub>2</sub>	Thromboxane A <sub>2</sub>
IFN $\gamma$	Interferon $\gamma$

TGF $\beta$	Tumor Growth Factor $\beta$
TNF $\alpha$	Tumor Necrosis Factor $\alpha$
1,25 -(OH) $_2$ D $_3$	1,25 Hidroksivitamin D
Ca $^{+}$	Calcium
SPSS	Statistical Product and Service
PH	Proportional Hazard
HR	Hazard Rasio

---

# **BAB I PENDAHULUAN**

## **A. Latar Belakang**

Kematian ibu pada tahun 2017 sangat tinggi, diperkirakan bahwa di seluruh dunia sekitar 810 wanita meninggal setiap hari akibat dari komplikasi pada saat kehamilan maupun persalinan. Pada tahun 2017, sebagian besar di negara yang memiliki pendapatan rendah dan negara maju diperkirakan sekitar 295.000 wanita meninggal selama dan setelah kehamilan dan persalinan (WHO 2019). Preeklampsia adalah suatu masalah obstetrik yang belum bisa teratasi secara tuntas di dunia, begitupun di Indonesia. Angka Kematian Ibu pada tahun 2015 sebesar 305 per 100.000 kelahiran hidup (Kemenkes RI, 2018). Terjadinya komplikasi utama pada kehamilan disebabkan karena adanya penyakit hipertensi dalam kehamilan, termasuk *hipertensi gestasional*, *preeclampsia* (PE), dan eklampsia dan menyumbang 14% kematian ibu (Purswani et al. 2017). Pada tahun 2018 di Provinsi Sulawesi Selatan angka kematian sebanyak 142 penyebab utamanya yaitu terjadinya hipertensi dalam kehamilan (35.91%). (Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan, 2019)

Preeklampsia merupakan suatu gejala yang khusus dalam kehamilan yang ditandai dengan tekanan darah tinggi dan *proteinuria* setelah 20 minggu kehamilan yang terjadi pada 8% wanita hamil (Baker et al. 2010). Pada preklampsia terjadi tekanan darah  $\geq 140 / 90$  mmHg pada dua kesempatan setidaknya 4 jam terpisah atau  $\geq 160 / 110$  mmHg dalam interval yang lebih pendek per menit (Chaiworapongsa et al. 2014). Kehamilan pre-eklampsia dan eklampsia sebagian besar melahirkan secara premature.



Selain itu, terjadinya komplikasi baik ibu maupun janin, pembatasan pertumbuhan *intrauterine* (PJT) dan kematian janin (*IUGR*) (Chaiworapongsa et al. 2014). Penyebab terjadinya pre-eklampsia hingga saat ini belum diketahui, tetapi ada banyak pendapat mengenai penyebab terjadi pre-eklampsia sehingga disebut penyakit teori. Banyak teori yang diungkapkan para ahli tetapi tiga hipotesis yang saat ini menempati penyelidikan utama terjadinya pre eklampsia yaitu faktor *imunologi*, *sindroma prostaglandin* dan *iskemia uteroplasenta*. Pre-eklampsia berat yang dialami ibu hamil tidak terjadi dengan sendirinya, ada banyak faktor risiko yang dapat mempengaruhi kejadian pre-eklampsia berat yaitu : usia ibu, paritas, usia kehamilan, jumlah anak, jumlah kunjungan ANC dan riwayat hipertensi (Karima, Machmud, and Yusrawati 2015).

Arginin merupakan senyawa kompleks asam amino yang memiliki bentuk aktif dalam bentuk L - arginin (2 – amino – 5 guanidino – pentanoic acid), dan mempunyai berat molekul 174.204g/mol. Metabolisme L – arginin dilakukan di *enterosit* dan juga *liver*. Arginin dapat meningkatkan NO, merelaksasikan pembuluh darah sehingga berperan dalam mengobati *angina* dan beberapa masalah *kardiovaskuler* lainnya (Utami and Jasa 2019). Secara umum, arginin dapat ditemukan pada protein nabati dan hewani seperti produksi susu, daging dan terutama terbanyak pada ikan (7% dari total protein) dan kacang – kacangan (15% dari total protein). *Food Drug Administration (FDA)* menggolongkan penggunaannya sebagai *Generally Recognized as Safe (GRAS)* (Utami and Jasa 2019).

Vitamin D ialah salah satu mikronutrien yang bersifat larut dalam lemak yang berperan dalam metabolisme *kalsium* dan *fosfat*, *homeostasis*

*kalsium*, kesehatan *vaskuler*, *diferensiasi* dan *proliferasi sel*. Vitamin D, yang biasa disebut “*sunshine vitamin*”, sering dikaitkan dengan beberapa penyakit mulai dari penyakit degeneratif sampai keganasan. Bukti menunjukkan bahwa apabila kadar vitamin D lebih tinggi dari yang dibutuhkan untuk menjaga *homeostasis kalsium* maka dapat mengurangi resiko *resistensi insulin*, obesitas, *sindrom metabolik*, dan keganasan (Fiannisa, Kedokteran, and Lampung 2019)

Penelitian di Indonesia dan Malaysia, pada 504 wanita usia subur (WUS) berusia 18 - 40 tahun menemukan rata-rata konsentrasi serum 25(OH)D adalah 48 nmol/L dengan prevalensi defisiensi vitamin D sebesar 63%. Wanita pekerja merupakan bagian dari WUS (wanita usia subur) yang perlu mendapatkan perhatian karena rentan terhadap berbagai masalah, seperti gizi disebabkan peran fisiologis wanita dalam melahirkan dan menstruasi. Selain itu, pekerja wanita jarang terpapar sinar matahari hal ini diakibatkan, karena adanya jam bekerja yang dimulai dari pagi hingga sore dan bekerja di dalam ruangan yang tertutup sehingga beresiko mengalami kekurangan vitamin D yang bersumber dari sinar matahari. Selain itu, defisiensi vitamin D juga dapat terjadi karena gaya hidup yang cenderung menghindari matahari, penggunaan tabir surya, asupan makanan vitamin D rendah. Defisiensi vitamin ini dapat diatasi dengan cara meningkatkan sintesis vitamin D melalui *fortifikasi*, suplementasi vitamin D dan melalui paparan sinar matahari (Yosephin et al. 2014)

Dari penelitian (Vadillo-Ortega et al. 2011) mengatakan bahwa suplemen vitamin I - arginin ditambah dengan antioksidan menghasilkan penurunan yang signifikan dalam resiko kelahiran prematur yang

diindikasikan dibandingkan dengan plasebo. Selanjutnya, literatur yang ada menunjukkan bahwa L - arginin memiliki efek langsung pada tekanan darah pada model hewan percobaan, manusia normal, pasien hipertensi, wanita dengan pre-eklampsia, dan wanita hamil yang sehat. Namun, perlu diperhatikan pada wanita dengan penyakit tukak lambung tidak dianjurkan untuk pemberian L - arginin karena dapat memperburuk gejala dari penyakitnya. Untuk perlindungan dari pre-eklampsia akan baik jika vitamin L - arginin dan antioksidan ditambahkan sebelum usia kehamilan 24 minggu (Vadillo-Ortega et al. 2011).

Resiko untuk terjadinya preeklampsia berat pada ibu hamil itu tinggi, apabila ibu kekurangan Vitamin seperti vitamin A, C, E dan lainnya termasuk vitamin D ibu yang rendah selama kehamilan. Selain itu, Kekurangan vitamin D dikaitkan dengan disfungsi endotel vaskular terkait dengan terjadinya peradangan. Kerusakan atau *disfungsi sel endotel* tampaknya menjadi peristiwa patofisiologis dasar dari sistem *vaskular maternal* pada wanita dengan preeklampsia (Tehrani and Behboudi-Gandevani 2017). Beberapa peneliti, telah menggambarkan hubungan kelahiran prematur dengan status vitamin D ibu yang rendah. Serangkaian peristiwa yang memulai kelahiran prematur, termasuk kontraksi uterus, *ruptur membran* dan pelebaran dan penipisan serviks selanjutnya yang akan berpotensi terjadinya peradangan sistemik yang dikaitkan dengan status 25 (OH) D rendah (Kiely, Hemmingway, and O'Callaghan 2017).

Pada manusia, pemberian L - arginin dapat meningkatkan sirkulasi uteroplasenta dan penurunan tekanan darah ibu, dan *stress oksidatif* dapat

memainkan peran kunci dalam pengembangan *disfungsi endotel* dan preeklampsia (Sulistiyowati, Avisena, and R 2018).

Penelitian dari (Hyppönen et al. 2014) ada beberapa mekanisme di mana vitamin D berpotensi mencegah atau setidaknya menunda perkembangan menjadi pre-eklampsia. Sebagai contoh, perkembangan menjadi preeklampsia dapat disebabkan oleh banyak *defek imun* dan *vaskular*. Salah satu mekanisme potensial berkaitan dengan kontrol sel T efektor yang rusak oleh sel T regulator. Hal ini dapat menyebabkan *invasi* plasenta yang buruk, yang pada gilirannya menyebabkan pelepasan faktor *vasokonstriksi* yang diturunkan oleh plasenta dan akibatnya hipertensi maternal dan proteinuria (Hyppönen et al. 2014).

Penelitian telah dilakukan untuk mencari hubungan antara l - arginin dengan preeklampsia. Beberapa penelitian melaporkan bahwa ada signifikansi statistik antara suplementasi l - arginine dan kadar *Nitric Oxide* pada wanita dengan preeklampsia. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa ada peningkatan kadar *oksida nitrat* dalam darah setelah suplementasi l - arginin dan wanita yang terpenuhi kadar l – arginin maupun suplementasi l - arginin dalam tubuhnya memiliki peluang lebih rendah untuk mengembangkan preeklampsia dibandingkan dengan mereka yang tidak menerima suplementasi l – arginin maupun kurang kadar l – arginin dalam tubuh. Studi ini menunjukkan *spesifisitas oksida nitrat* sebagai penanda untuk pengembangan preeklampsia (Rachel, Pakyanadhan, and Abraham 2018).

Beberapa penelitian menemukan bahwa vitamin D yang rendah berhubungan dengan terjadinya preeklampsia dibuktikan dengan penelitian (Barrera et al. 2015) yang menyatakan bahwa kadar *kalsitriol* ibu dan plasenta rendah pada ibu yang mengalami preeklampsia. Perubahan ini terkait dengan beberapa disfungsi di kompartemen ibu dengan plasenta, termasuk *deregulasi* sistem kekebalan tubuh, yang ditandai dengan tingginya tingkat *sitokin pro-inflamasi* pada preeklampsia, suplementasi vitamin D telah disarankan untuk mengurangi kejadian preeklampsia.

Penelitian sebelumnya telah dilakukan oleh Sukmawati pada tahun 2019 dengan judul hubungan kadar serum 25 – hidroksivitamin D dengan preeklampsia berat dimana dalam penelitian ini peneliti mengambil sampel darah dari ibu hamil yang mengalami preeklampsia berat untuk diketahui apakah ada hubungan rendahnya kadar serum 25 – hidroksivitamin D dengan kejadian preeklampsia berat. Selain itu, peneliti mengambil sampel darah dari ibu hamil normal dan ibu hamil preeklampsia dengan komplikasi sebagai pembandingan. Hasil dari penelitian ini adalah kadar serum 25 - hidroksivitamin D yang rendah terdapat pada preeklampsia berat sedangkan kadar serum 25 - hidroksivitamin D yang paling tinggi adalah preeklampsia berat komplikasi.

Penelitian selanjutnya dilakukan oleh heldayanti sirenden pada tahun 2019 dengan judul hubungan I – arginin dengan preeklampsia berat dimana dalam penelitian ini peneliti mengambil sampel darah dari ibu hamil yang mengalami preeklampsia berat untuk diketahui apakah ada hubungan rendahnya kadar serum I – arginin dengan kejadian preeklampsia berat. Selain itu, peneliti mengambil sampel darah dari ibu hamil normal dan ibu

hamil preeklampsia dengan komplikasi sebagai pembanding. Hasil dari penelitian ini adalah semakin rendah kadar serum I - arginin semakin berat preeklampsia yang terjadi.

Penelitian sekarang ini bertujuan untuk mencari kadar serum I - arginin dan kadar serum 25 - hidroksivitamin D sebagai prediktor survival pada ibu preeklampsia berat, dan sampel pada penelitian ini adalah sampel dari penelitian sebelumnya yang telah dilakukan dimana peneliti sebelumnya mengambil sampel darah dari ibu hamil normal, preeklampsia berat, preeklampsia dengan komplikasi, untuk melihat kadar serum I - arginin dan kadar serum 25 - hidroksivitamin D, dan pada penelitian sekarang hanya melihat survival dari sampel penelitian sebelumnya melalui data rekam medis. Selain itu, menganalisis perbandingan kadar serum I - arginin dan kadar serum 25 - hidroksivitamin D pada ibu hamil normal dan preeklampsia berat dan preeklampsia berat dengan komplikasi.

Untuk itu berdasarkan permasalahan diatas maka perlu dilakukan penelitian mengenai analisis kadar serum I - arginin dan kadar serum 25 - hidroksivitamin D sebagai prediktor survival pada ibu preeklampsia berat.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan data dan hasil penelitian tentang peran I - arginin dan 25 hidroksivitamin d pada ibu preeklampsia berat, maka rumusan masalah dalam penelitian ini :

1. Apakah kadar serum I – arginin dan kadar serum 25 hidroksivitamin D bisa digunakan sebagai prediktor survival ibu preeklampsia berat ?

2. Bagaimana perbandingan kadar serum I – arginin dan 25 hidroksivitamin D pada ibu hamil normal, preeklampsia berat dan preeklampsia berat dengan komplikasi.

### **C. Tujuan Penelitian**

#### **1. Tujuan Umum**

Tujuan penelitian ini adalah untuk menentukan kadar serum I – arginin dan 25 – hidroksivitamin D sebagai prediktor survival pada ibu preeklampsia berat.

#### **2. Tujuan Khusus**

- a. Menganalisis kadar serum I – arginin sebagai prediktor survival pada ibu preeklampsia berat.
- b. Menganalisis kadar serum kadar serum 25 hidroksivitamin D sebagai prediktor survival pada ibu preeklampsia berat
- c. Menganalisis perbandingan kadar serum kadar serum I – arginin dan 25 – hidroksivitamin D pada ibu hamil normal, preeklampsia berat dan preeklampsia berat dengan komplikasi.

### **D. Urgensi Penelitian**

#### **1. Manfaat Teoritis**

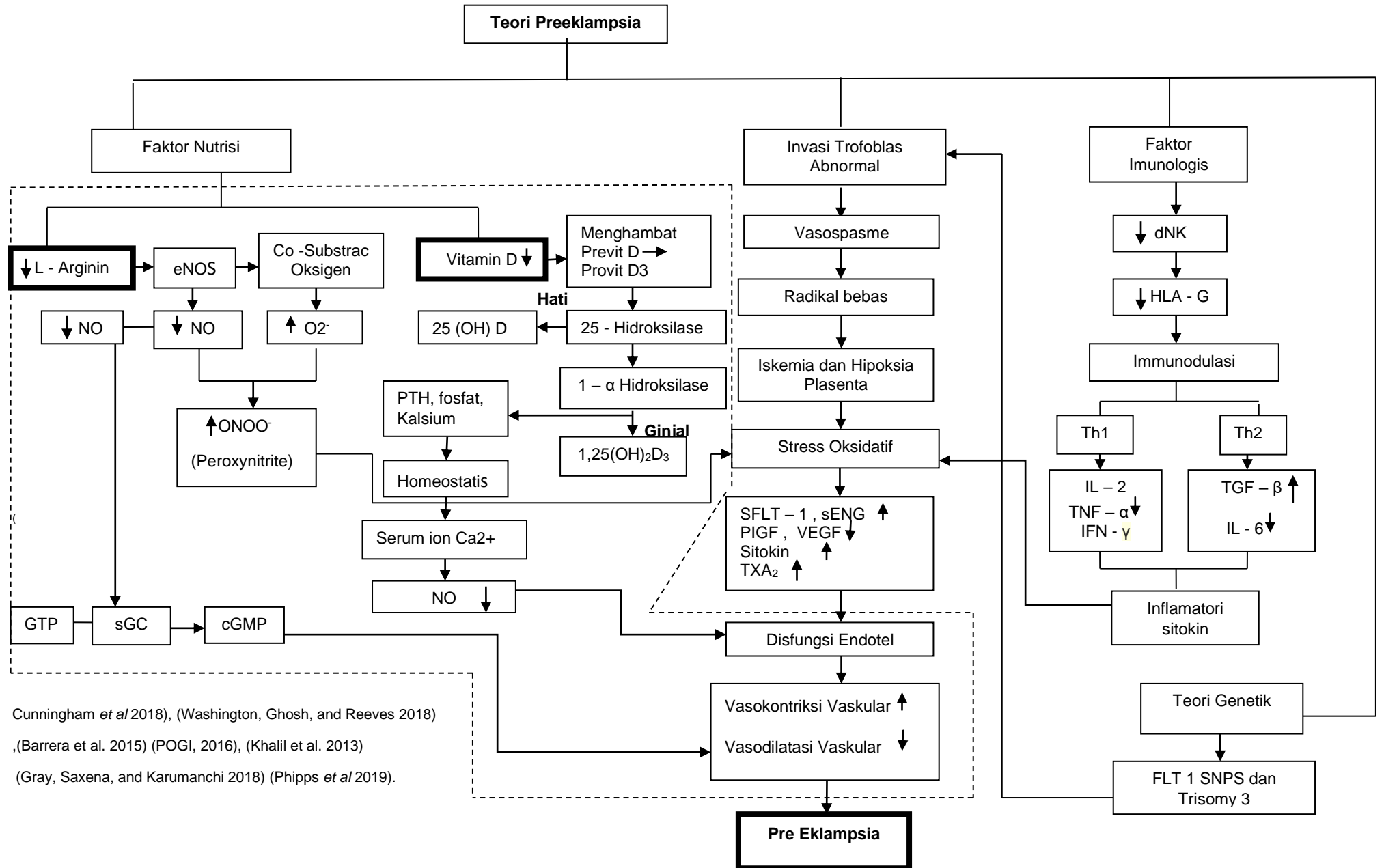
Sebagai pengembangan keilmuan terkait dengan I – arginin dan 25-hidroksivitamin D pada ibu hamil yang mengalami preeklampsia berat, sehingga nantinya dapat menjadi bahan pertimbangan dalam pemberian intervensi pada wanita usia subur guna pencegahan dan penanganan terjadinya preeklampsia.

## **2. Manfaat Praktis**

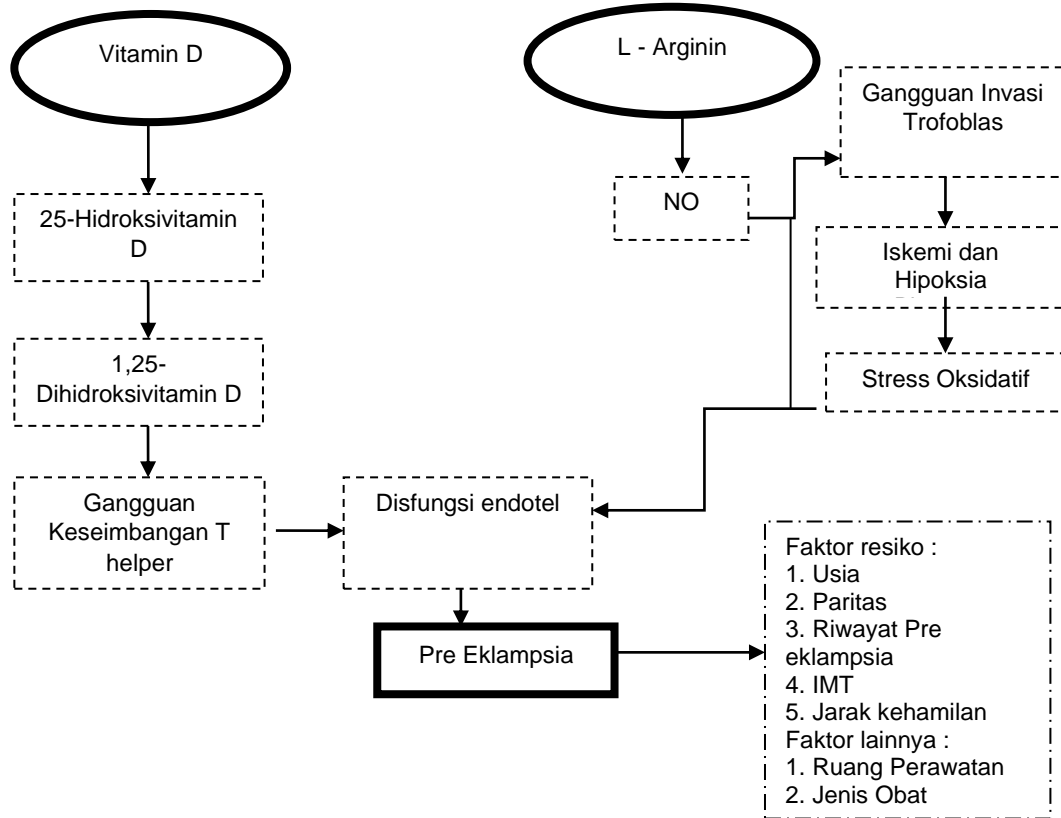
- a. Sebagai bahan informasi tentang pentingnya pemberian L – arginin dan 25 hidroksivitamin D pada semua ibu hamil, baik normal maupun yang mengalami preeklampsia berat.
- b. Hasil penelitian ini, diharapkan dapat menambah pengetahuan mengenai penyebab terjadinya preeklampsia pada ibu hamil, selain itu menjadi bahan pertimbangan kepada pengambil kebijakan untuk menurunkan AKI dengan cara meningkatkan kualitas pelayanan dalam masyarakat serta mencegah dan menangani kasus preeklampsia pada ibu hamil khususnya ibu hamil yang kekurangan L – arginin dan vitamin d agar bisa terpenuhi vitamin ibu selama kehamilan.



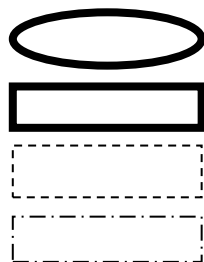
### E. Kerangka Teori



**F. Kerangka Konsep**



Keterangan :



: Variabel Independen

: Variabel Dependen

: Variabel antara

: Variabel control

**G. Hipotesis Penelitian**

Kadar serum l – arginin dan serum 25 – hidroksivitamin D sebagai prediktor survival ibu pre eklampsia berat.

### H. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Kriteria Obyektif	Skala
1	Kadar serum I-arginin	I-Arginin adalah asam amino alami dasar, Konsentrasi arginin pada ibu hamil, normalnya $70 \geq 70 \mu\text{M}$	1. Normal : $70 - \geq 70 \mu\text{M}$ 2. Rendah : $\leq 70 \mu\text{M}$	Ratio
2	Kadar serum 25 hidroksivitamin D	Vitamin D adalah sebuah vitamin yang larut lemak yang dibuat di dalam kulit saat kulit terpapar sinar matahari. Kadar Vitamin D 25-OH dalam serum dianjurkan diantara 30–100 ng/ml. Sumber yang berbeda menyantumkan kadar optimal vitamin D 25-OH berkisar 25—80 ng/ml	1. Ade kuat : $\geq 50 \text{ nmol/L}$ 2. Insufisiensi : 25 - 50 nmol/L	Ratio
3	Preeklampsia berat	Preeklamsia umumnya terjadi setelah kehamilan 20 minggu. Kondisi ini biasanya ditandai dengan peningkatan tekanan darah 160/110 mmHg atau lebih selain itu dan adanya protein +2 dan terjadi gangguan penglihatan	Tekanan darah : Sistolik 160 dan $\geq 160 \text{ mmHg}$ Diastolik 110 dan $\geq 110 \text{ mmHg}$ disertai dengan protein urin +2	Ordinal

		pada ibu.		
4	Preeklampsia berat dengan komplikasi	Preeklamsia umumnya terjadi setelah kehamilan 20 minggu. Kondisi ini biasanya ditandai dengan peningkatan tekanan darah 160/110 mmHg atau lebih selain itu dan adanya protein +2 dan terjadi gangguan penglihatan pada ibu. Salah satu dan disertai dengan penyakit seperti asma, jantung, diabetes gestasional, perdarahan dll. komplikasi dari preeklampsia berat yang tidak tertangani menyebabkan sindrom HELLP, stroke, edema paru, gagal ginjal dan gangguan pembekuan darah.	Tekanan darah :  Sistolik $\geq$ 160 mmHg  Diastolik $\geq$ 110 mmH Tekanan darah :  Sistolik 160 dan $\geq$ 160 mmHg  Diastolik 110 dan $\geq$ 110 mmHg  disertai dengan protein urin +2g  Komplikasi disertai dengan penyakit seperti asma, jantung, diabetes gestasional, perdarahan dll.	Ordinal
5	Ibu hamil normal	Ibu hamil trimester III dengan tekanan darah normal yaitu yaitu berkisar antara 110/70 – 120/80 mmHg tanpa adanya komplikasi dan protein urin.	Tekanan darah :  Sistolik 90 – 139 mmHg  Diastolik 60 – 90 mmHg	Ordinal

6	Umur ibu	Umur adalah satuan waktu yang digunakan untuk menghitung seseorang sejak ia dilahirkan hingga berulang tahun. Semakin cukup umur, tingkat kematangan seseorang akan lebih dalam berpikir dan bekerja. Umur ibu hamil diklasifikasikan berdasarkan data yang ada dimana dapat dilihat melalui status rekam medis ibu..	1. Risiko Rendah : 20-35 tahun 2. Risiko Tinggi : < 20 tahun dan > 35 tahun	Ordinal
7	Paritas	Frekuensi ibu pernah hamil, melahirkan hidup atau mati yang dilihat dari data rekam medis.	1. Primigravida : melahirkan 1 kali 2. Multigravida : melahirkan > 1 kali 3. Grande multigravida : > 4 kali	Ordinal
8	IMT	IMT merupakan suatu pengukuran dari hasil perhitungan berat badan dan tinggi badan, selain itu IMT digunakan untuk melihat status kesehatan seseorang Pengukuran IMT berdasarkan hasil meteran (tinggi badan) dan Timbangan	1. Kurus : < 17.0 – 18.4 Kg/m <sup>2</sup> 2. Normal : 18.5 – 25.0 Kg/m <sup>2</sup> 3. Gemuk : 25.1 – 27.0 Kg/m <sup>2</sup> 4. Obesitas >27.0 Kg/m <sup>2</sup>	Ordinal

		(berat badan). Selain itu, status IMT ibu bisa dilihat melalui rekam medis ibu yang sudah tercatat.	
9	Jarak kehamilan	Kehamilan dengan jarak diatas 24 bulan sangat baik untuk ibu, karena kondisi dari dari endometrium sudah kembali normal, jikalau ibu mengalami kehamilan, endometrium akan siap untuk memberikan nutrisi pada hasil konsepsi. Jarak kehamilan ibu dapat dilihat melalui status rekam medis.	1. Tidak beresiko : > 24 bulan 2. Beresiko: < 24 bulan Ordinal
10	Riwayat PE/E	Riwayat hipertensi yang dialami ibu sebelum kehamilan dilihat dari data rekam medis	1. Normal : Tidak ada riwayat hipertensi 2. Risiko Tinggi: Ada riwayat hipertensi Ordinal
11.	Ruang perawatan	Ruang perawatan merupakan fasilitas / tempat merawat pasien.	1. Ruang Nifas 2. Ruang ICU Nominal
12.	Obat	Obat merupakan bahan atau panduan bahan yang digunakan untuk menyelidiki system fisiologis	Obat yang diberikan yaitu : 1. Antibiotik 2. Analgetik 3. Antagonis Kalsium 4. Antibiotik + Analgetik Nominal

	maupun dalam keadaan patologi dalam menegakkan diagnosa.	5. Antibiotik + Antiinflamasi 6. Antibiotik + Antagonis Kalsium 7. Analgetik + Antagonis Kalsium 8. Antibiotik + Analgetik + Antagonis Kalsium	
13. Suplemen / Vitamin	Suplemen adalah produk kesehatan dimana mengandung satu atau lebih zat yang bersifat nutrisi maupun obat, yang dipercaya dapat meningkatkan daya tahan tubuh, mempercepat proses masa pemulihan, dan lainnya.	Suplemen yang diberikan yaitu : 1. Suplemen Makanan 2. Suplemen Zat Besi / Mineral 3. Vitamin 4. Suplemen Makanan + Suplemen zat besi	Nominal
14. Lama perawatan	Lama perawatan merupakan faktor yang mempengaruhi kondisi dari pasien, tindakan medis, ataupun komplikasi yang terjadi pada pasien selama perawatan.	Lama perawatan (hari) yaitu : 1. 1 - 3 hari 2. 4 - 6 hari 3. 7 - 14 hari	Ordinal

## **BAB II METODOLOGI PENELITIAN**

### **A. Desain Penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif observasional dengan desain *kohort retrospektif* yaitu mencari analisis kadar serum I – arginin dan 25 – hidroksivitamin D sebagai prediktor survival ibu preeklampsia berat. Selain itu, juga menganalisis perbandingan kadar serum I – arginin dan kadar serum 25 – hidroksivitamin D pada ibu hamil normal, preeklampsia berat dan preeklampsia dengan komplikasi. Penelitian ini merupakan penelitian lanjutan, dimana penelitian sebelumnya telah dilakukan oleh Sukmawati dan Heldayanti pada bulan juni – agustus tahun 2019 dengan judul tesis hubungan kadar serum 25 – hidroksivitamin D dengan preeklampsia berat dan hubungan kadar serum kadar I – arginin dengan preeklampsia berat. Data nilai kadar serum I – arginin dan 25 – hidroksivitamin D dari masing – masing kelompok ibu hamil telah didapatkan dari penelitian sebelumnya.

Analisis survival merupakan analisis kapan terjadinya suatu kejadian dimana data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder atau berupa dokumentasi tertulis dan identifikasi yang ditetapkan sebagai kriteria pasien preeklampsia berat yang diperoleh dari rekam medis di di Rumah sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS Unhas, Rumah Sakit Ibu dan Anak Siti Khadijah I, dan Rumah Sakit Kesehatan Ibu dan Anak (RSKDIA) Fatimah Kota Makassar.



## **B. Tempat dan Waktu Penelitian**

### **1. Tempat Penelitian**

Penelitian ini telah dilakukan di Rumah sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS Unhas, Rumah Sakit Ibu dan Anak Siti Khadijah I, dan Rumah Sakit Kesehatan Ibu dan Anak (RSKDIA) Fatimah Kota Makassar.

Penelitian dilakukan ke empat Rumah Sakit karena masing – masing rumah sakit memiliki kelebihan yaitu Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Wahidin Sudirohusodo merupakan Rumah Sakit tipe A selain itu juga rumah Sakit pendidikan dan rujukan tertinggi di kawasan timur Indonesia, RS Unhas merupakan Rumah Sakit unggulan dengan layanan yang dimilikinya diantaranya yaitu : *trauma center, diagnostic center, cancer center, fertility endocrine reproductive center, research center*, Rumah Sakit Ibu dan Anak Siti Khadijah I merupakan Rumah Sakit yang memberikan pelayanan kesehatan ibu dan anak secara paripurna, bermutu dan terjangkau oleh semua lapisan masyarakat, Rumah Sakit Kesehatan Ibu dan Anak (RSKDIA) Fatimah Kota Makassar merupakan Rumah Sakit yang memberikan pelayanan penuh terhadap ibu dan anak.

### **2. Waktu Penelitian**

Penelitian ini telah dilakukan pada bulan Juni – Oktober 2020.

## C. Populasi dan Sampel Penelitian

### 1. Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah ibu hamil yang memeriksakan kehamilan pada trimester III yaitu ibu hamil normal, ibu hamil preeklampsia berat, dan ibu preeklampsia berat dengan komplikasi yang menjadi telah menjadi sampel pada penelitian sebelumnya yang dilakukan di Rumah sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS Unhas, Rumah Sakit Ibu dan Anak Siti Khadijah I, dan Rumah Sakit Kesehatan Ibu dan Anak (RSKDIA) Fatimah Kota Makassar.

### 2. Sampel

#### a. Besar Sampel

Besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus Lemeshow, sebagai berikut :

$$n = \frac{NZ^2pq}{d^2(N - 1) + pq}$$

Keterangan :

n = Besar sampel

N = Besar populasi

Z = Derajat kepercayaan 1,96

P = Perkiraan proporsi kejadian variabel yang diteliti (0,49)

q = 1 – p = 1 – 0,49 = 0,51 (Behjat Sasan et al. 2017)

d = 10% (penyimpangan absolute penelitian)

$$n = \frac{90 \times 1,96 \times 0,15 \times 0,85}{(0,01)^2 \times (90 - 1) + 1,96^2 \times 0,5 \times 0,51}$$
$$n = 57$$

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini yaitu ibu dan bayi. Jumlah 72 sampel pada kehamilan trimester III yang dibagi menjadi tiga kelompok yaitu masing masing 30 sampel untuk kehamilan normal, 30 sampel dengan preeklampsia berat dan 12 sampel untuk preeklampsia berat dengan komplikasi.

#### **b. Teknik Pengambilan Sampel**

Pengambilan sampel pada penelitian ini merupakan data sekunder (data rekam medis) yang dilakukan di Rumah sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS Unhas, Rumah Sakit Ibu dan Anak Siti Khadijah I, dan Rumah Sakit Kesehatan Ibu dan Anak (RSKDIA) Fatimah Kota Makassar. Penelitian ini merupakan penelitian lanjutan dari penelitian sebelumnya sukrawati dan heldayanti yang dilakukan pada bulan Juni – Agustus tahun 2019. Data yang diambil pada penelitian ini yaitu ibu hamil normal, preeklampsia berat dan preeklampsia berat dengan komplikasi. Dengan kriteria sampel yaitu :

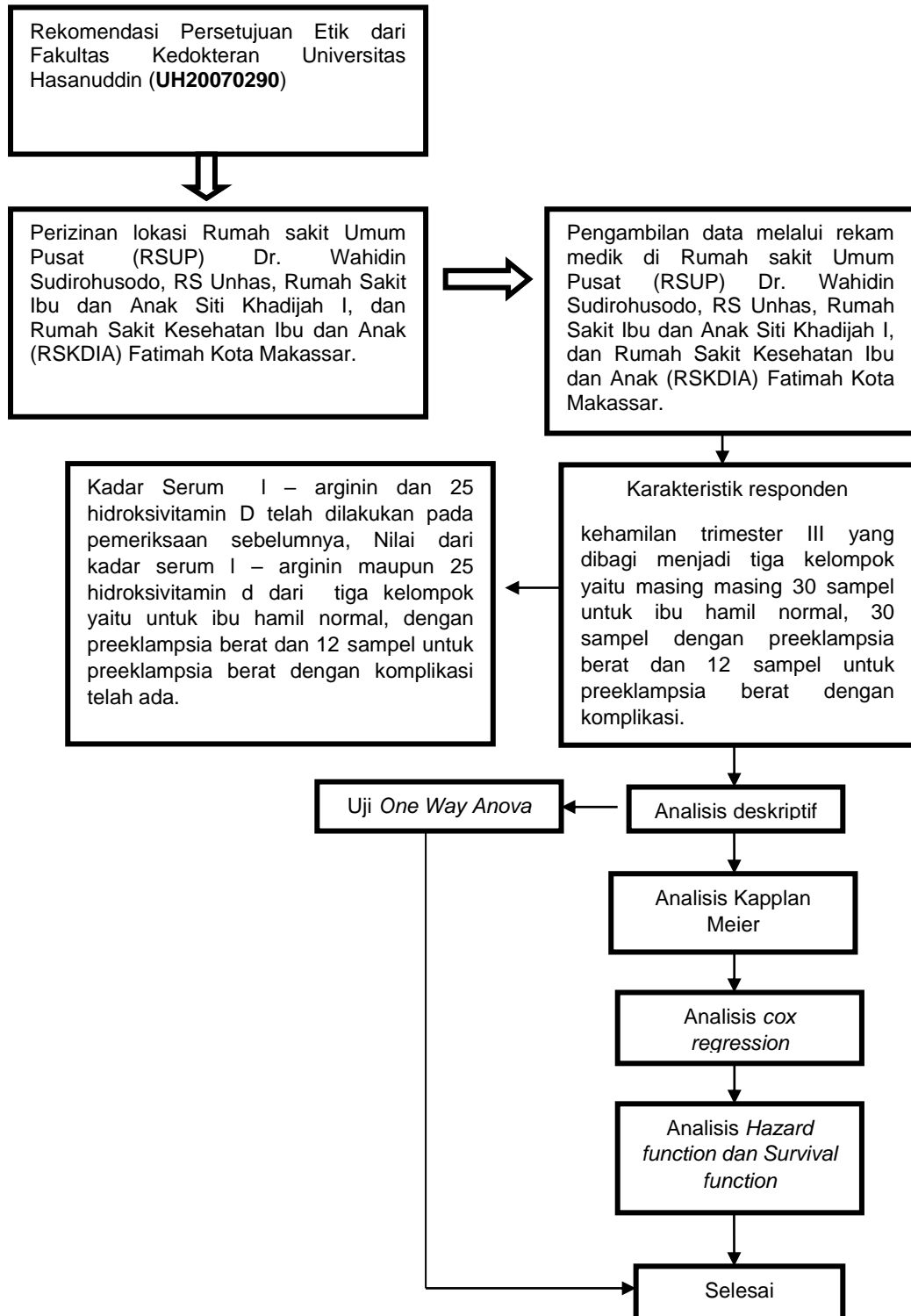
- 1) Kriteria Inklusi
  - a) Ibu hamil trimester III
  - b) Kehamilan tunggal

- c) Ibu yang tidak memiliki kelainan sistemik lainnya sebelum kehamilan (gangguan ginjal, penyakit jantung, asma, diabetes melitus, tumor, dan lain – lain)

2) Kriteria eksklusi

- a) Ibu atau keluarga yang menolak menjadi responden
- b) Komplikasi lain selain preeklampsia

#### D. Alur Penelitian



## **E. Pengumpulan Data**

### **1. Jenis dan Sumber Data**

Beberapa data yang digunakan sebagai sumber data dalam penelitian ini adalah data sekunder (data rekam medis). Dalam penelitian ini data yang diambil berasal dari rekam medis meliputi : karakteristik pasien , ruang perawatan, suplemen yang diberikan. Selain itu, data yang didapat dari penelitian ini adalah data yang didapat dari penelitian sebelumnya, dimana peneliti sebelumnya telah memperoleh kadar serum I – arginin dan 25 – hidroksivitamin D pada sampel penelitian (ibu hamil normal, preeklampsia berat, preeklampsia berat dengan komplikasi).

## **F. Prosedur Pengumpulan Data**

Adapun prosedur pengambilan data yang dilakukan oleh peneliti, sebagai berikut :

### **1. Prosedur Administratif**

Pengumpulan data dilakukan setelah mendapat ijin dari lokasi penelitian dan Komisi Etik Penelitian Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

### **2. Prosedur Teknik**

- a) Peneliti membawa surat ijin penelitian ke Rs terkait untuk meminta ijin meneliti.
- b) Setelah mendapat persetujuan dari Rs peneliti melakukan penelitian dengan mengambil data sekunder (data rekam medis) setelah itu menganalisis data yang didapat.

## G. Pengolahan dan Analisis Data

### 1. Pengolahan Data

Pengolahan data dilakukan dengan program SPSS (*Statistical Product and Service*) Version 24 dengan melalui beberapa tahap, yaitu:

#### a. Variabel Status

Variabel status menunjukkan status pasien pada akhir pengamatan. Terdapat dua status yaitu *event* dan *sensor*. *Event* artinya pasien mengalami kejadian yang sedang diteliti. *Sensor* artinya pasien tidak mengalami kejadian yang sedang diteliti. *Sensor* dapat berupa pasien tidak mengalami kejadian atau pasien hilang dari pengamatan. Bila variabel status berupa *meninggal* atau *sensor*, maka *meninggal* (*event*) diberi kode 1 sementara variabel *sensor* diberi kode 0.

#### b. Person Time

*Person time* adalah waktu pengamatan mulai dari awal pengamatan sampai dengan akhir pengamatan. Satuan *person time* adalah tahun.

#### c. Variabel Bebas

Variabel bebas dapat berupa variabel numerik maupun kategorik. Bila variabel bebas adalah variabel kategorik, buatlah sistem pengkodean yang konsisten pada kategori pembanding dan resiko. Kategori yang digunakan sebagai pembanding adalah kategori yang tidak beresiko.

## 2. Analisis Data

Metode statistik untuk analisis data yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

### a. Pengecekan asumsi PH

Asumsi PH dapat diketahui dengan membuat kurva Kaplan Meier. Metode lain untuk menguji asumsi PH adalah dengan membuat kurva – *In In Survival* dan *global test*. Asumsi PH terpenuhi apabila :

- 1) Garis survival pada kurva Kaplan Meier tidak saling berpotongan
- 2) Garis survival pada kurva – *In In survival* tidak saling berpotongan
- 3) Nilai p pada uji *global test* lebih besar dari 0,05.

Mungkin terdapat beberapa variabel yang memenuhi asumsi PH dan beberapa variabel tidak memenuhi asumsi PH. Perlakuan pada variabel yang memenuhi asumsi PH berbeda dengan variabel yang tidak memenuhi asumsi PH

### b. Analisis Bivariat dan penilaian HR

Untuk variabel yang memenuhi asumsi PH, analisis bivariat dilakukan dengan analisis *cox regression*, untuk variabel yang tidak memenuhi asumsi PH, analisis *cox regression* tidak bisa dilakukan.

### c. Analisis Multivariat

Variabel yang masuk analisis multivariate adalah variabel yang pada analisis bivariat mempunyai nilai  $p < 0,25$ . Variabel yang tidak memenuhi asumsi PH dan secara teoritis penting, harus dimasukkan kedalam analisis multivariate. Bila semua variabel memenuhi asumsi PH, maka analisis multivariat yang dipilih adalah *analisis time independen cox regression*. Apabila terdapat variabel yang tidak



memenuhi asumsi PH, maka dapat dilakukan analisis *cox regression* model interaksi atau *cox regression model stratifikasi*.

d. Interpretasi Hasil

Setelah menyelesaikan analisis survival maka langkah selanjutnya yaitu interpretasi hasil sebagai berikut :

- 1) Variabel yang berhubungan dengan variabel tergantung dengan melihat nilai p dan interval kepercayaan dari HR pada masing – masing variabel. Dikatakan berhubungan jika nilai p kurang dari 0,05 dan pada interval kepercayaan tidak ada angka 0.
- 2) Urutan kekuatan dari variabel – variabel yang berhubungan dengan variabel tergantung. Pada analisis survival, urutan kekuatan dilihat dari nilai besarnya nilai HR.
- 3) Model atau rumus untuk memprediksikan *hazard function* dan *survival function*.

e. Kadar L - Arginin

Untuk mengetahui perbedaan kadar l - arginin dengan masing-masing kelompok sampel diantaranya ibu hamil normal, ibu preeklampsia berat dan preeklampsia berat dengan komplikasi dilakukan dengan uji *one way anova* kemudian diolah dengan *Statistical Product and Service Solution (SPSS) 24 for windows*.

f. Kadar 25 - Hidroksivitamin D

Untuk mengetahui hubungan kadar serum 25 - hidroksivitamin d dengan masing-masing kelompok sampel diantaranya ibu hamil normal, ibu preeklampsia berat dan preeklampsia berat dengan komplikasi dilakukan dengan uji *one way anova* kemudian diolah

dengan *Statistical Product and Service Solution (SPSS) 24 for windows*.

#### **H. Etika Penelitian**

Penelitian ini di setujui oleh komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar (UH20070290).