

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN KALSIMUM TERHADAP
PERUBAHAN TEKANAN DARAH DAN KADAR ET-1 PADA
IBU HAMIL DENGAN RIWAYAT PREEKLAMPSI**

***THE EFFECT OF GIVING CALSIUM ON CHANGES IN BLOOD
PRESSURE AND ET-1 LEVELS IN PREGNANT WOMEN WITH A
HISTORY OF PREECLAMPSIA***

IRMAYANTI

P102171042



SEKOLAH PASCASARJANA MAGISTER KEBIDANAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2019



**PENGARUH PEMBERIAN KALSIUM TERHADAP
PERUBAHAN TEKANAN DARAH DAN KADAR ET-1 PADA
IBU HAMIL DENGAN RIWAYAT PREEKLAMPSI**

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

**Program Studi
Kebidanan**

Disusun dan Diajukan oleh

**IRMAYANTI
P1021710042**

**SEKOLAH PASCASARJANA MAGISTER KEBIDANAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR
2019**



TESIS

PENGARUH PEMBERIAN KALSIMUM TERHADAP PERUBAHAN TEKANAN DARAH DAN KADAR ET-1 PADA IBU HAMIL DENGAN RIWAYAT PREEKLAMPSI

Disusun dan diajukan oleh

IRMAYANTI

Nomor Pokok P102171042

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Disertasi

pada tanggal 16 Mei 2019

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes

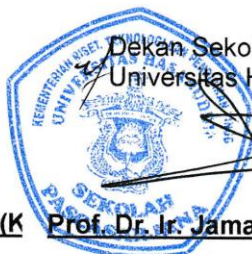
Ketua

Dr. Werna Nontji, S.Kp., M.kep

Anggota

Ketua Program Studi
Ilmu Kebidanan

Dekan Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin,



Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp. OG(K) Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.



PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Irmayanti

Nomor Mahasiswa : P102171042

Program Studi : Magister Ilmu Kebidanan

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa penelitian tesis yang saya tulis benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat di buktikan bahwa sebagian atau keseluruhan penelitian tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan saya.

Makassar, Mei 2019

Yang menyatakan

Irmayanti



ABSTRAK

IRMAYANTI. Pengaruh Pemberian Kalsium terhadap Endotelin-1 pada Ibu Hamil dengan Riwayat Preeklampsia (dibimbing oleh Irfan Idris dan Werna Nontji).

Penelitian ini bertujuan mengetahui kadar endotelin-2 dan tekanan darah pada ibu hamil dengan riwayat preeklampsia sebelum dan setelah pemberian kalsium selama delapan minggu dengan dosis 3x500 mg/hari.

Penelitian ini menggunakan metode desain quasi eksperimental dengan rancangan *pre-posttest*. Pengambilan sampel dilakukan secara purposif. Sampel sebanyak 30 ibu hamil yang terdiri atas 13 orang dengan hipertensi dan 17 orang dengan tekanan darah normal. Data dianalisis dengan menggunakan analisis univariat dan bivariat dengan uji statistik *paired T test*.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada ibu hamil hipertensi didapatkan TD sistole dengan *p value*. 000<0,05 yang berarti signifikan dan pada sampel tekanan darah normal didapatkan TD sistole dengan *p value* .046<0,05 yang berarti signifikan. selanjutnya, kadar endotelin-1 pada ibu hamil hipertensi diperoleh *p value* .037<0,05 yang berarti signifikan, sedangkan pada ibu hamil dengan tekanan darah normal diperoleh *p value*.151>0,05, yang berarti tidak signifikan.

Kata kunci: riwayat preeklampsia, kalsium, tekanan darah, endotelin-1



ABSTRACT

IRMAYANTI. *The Effect of Calcium Treatment on the Endothelin-1 in Pregnant Women with Preeclampsia History* (supervised by **Irfan Idris and Werna Nontji**)

This research aimed to investigate the endothelin-1 levels and the blood pressure in pregnant women with the preeclampsia history before and after the calcium treatment for 8 weeks with the doses of 3 x 500 mg/day.

The research used the method of the quasi-experimental design and the pre-post test. The 30 samples of the pregnant women were chosen using the Purposive Sampling Technique who were then divided into the group of 13 samples with hypertension and the group of 17 samples with normal blood pressure. The data were analyzed using the analyses of univariate and bivariate and the statistical test of Paired T test.

The research results indicated that in the pregnant women with the hypertension, TD cystole was found with the pValue of $0.000 < 0.05$, which meant it was significant and in the samples with the normal blood pressure, the TD cystole was found with the pValue was $0.046 < 0.05$, and means significant. Meanwhile, the levels of endothelin-1 in the pregnant women with hypertension showed the pValue of $0.037 < 0.05$ which means significant, while in pregnant women with the normal blood pressure the pValue of $0.151 > 0.05$ was found meaning it was insignificant.

Keywords: *preeclampsia history, calcium, blood pressure, endothelin-1*



KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, puji syukur penulis panjatkan atas Kehadirat Allah SWT yang telah memberikan Rahmat dan Hidayahnya yang sangat luar biasa. Sehingga Hasil penelitian ini dengan judul “Pengaruh Pemberian Kalsium Terhadap Endotelin-1 Pada Ibu Hamil Dengan Riwayat Preeklamsi” akan dibahas untuk mengetahui yang sering terjadi di dunia penelitian, pelayanan kesehatan dan instansi kesehatan ,sehingga kita akan lebih paham tentang preeklamsi terutama tentang ibu hamil dengan riwayat preeklamsi.

Selanjutnya, Peneliti mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang terlibat dalam penyusunan Proposal penelitian ini, khususnya kepada Dosen Pembimbing yang telah banyak membantu penyusunan Proposal Penelitian ini :

1. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu ,SE.,MS selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar
2. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jumpa .,M.Sc Selaku Dekan Sekolah Pasca sarjana Universitas Hasanuddin Makasssar
3. Dr. dr, Sharvianty Arifuddin., Sp.OG., (K) selaku Ketua Program Studi Magister Kebidanan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar
4. Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes selaku pembimbing I dalam memberikan an dan masukannya dalam penyusunan hasil penelitian



5. Dr. Werna Nontji, S.Kp. M.Kep, selaku pembimbing II dalam memberikan masukan dan arahan dalam penyusunan hasil penelitian.
6. Dewan Penguji Dr. dr. Isharya Sunarno, Sp.OG(K), Prof. DR. Gemini Alam, M.Sc. Apt dan Dr.dr Burhanuddin Bahar, MS. yang telah memberikan saran dan masukan demi kesempurnaan hasil Penelitian ini.
7. Seluruh Staf pengajar S2 Ilmu Kebidanan Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan bekal ilmu yang sangat bermanfaat bagi penulis.
8. Kedua orang Tua, Suami, Mertua dan Saudara yang senantiasa memberikan motivasi, doa, perhatian serta semangat kepada peneliti dalam penyusunan hasil penelitian ini.
9. Team Penelitian dan Bidan yang telah memberikan dukungan doa dan semangatnya selama ini dalam penyusunan hasil Penelitian ini.
10. Semua teman-teman angkatan Magister Ilmu Kebidanan yang sama berjuang dalam menyelesaikan Tugas Akhir ini.

Terima kasih penulis ucapkan kepada banyak pihak yang telah membantu dalam pengumpulan data dan informasi sehingga dapat menyelesaikan hasil penelitian ini. Akhir kata peneliti mengucapkan Terima Kasih.

Makassar, Mei 2019

Irmayanti



DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL LUAR	i
SAMPUL DALAM	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN TESIS	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
ABSTRAK	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
Rumusan Masalah	7
Tujuan Penelitian	7



D. Manfaat Penelitian	8
E. Ruang Lingkup Penelitian	9
F. Sistematika Penulisan	9
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	10
A. Tinjauan Umum Tentang Preeklamsi	10
B. Tinjauan Umum Tentang Riwayat Preeklamsi	21
C. Tinjauan Tentang Endotelin-1	22
D. Tinjauan Tentang Kalsium	27
E. Tinjauan Tentang Hubungan Kalsium dengan Endotelin-1 ...	31
F. Kerangka Teori	33
G. Kerangka Konsep	34
H. Defenisi Operasional	35
I. Hipotesis Penelitian	36
BAB III METODE PENELITIAN	37
A. Desain Penelitian	37
B. Lokasi dan Waktu Penelitian	37
C. Populasi dan Sampel	37
D. Metode Pengumpulan Data	40
E. Alur Penelitian	42
F. Tehnik Pengolahan dan Analisis Data	43
Etika Penelitian	44
Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	47



BAB IV PEMBAHASAN DAN HASIL	48
A. Hasil Penelitian	48
B. Pembahasan	55
C. Keterbatasan Penelitian	65
BAB V PENUTUP	66
A. Kesimpulan	66
B. Saran	66
DAFTAR PUSTAKA	67
LAMPIRAN	



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Faktor yang Mempengaruhi Sekresi Endotelin-1	25
Tabel 2.1	Definisi Operasional	35
Tabel 4.1	Karakteristik ibu hamil riwayat preeklampsia	49
Tabel 4.2	Perbandingan Tekanan Darah Dengan Kadar Endotelin-1 Based Line Ibu Hamil Riwayat Preeklampsia	51
Tabel 4.3	Perbandingan Kadar <i>Endotelin-1</i> pada Ibu Hamil dengan Riwayat Preeklampsia sebelum dan setelah pemberian kalsium	52
Tabel 4.4	Perubahan Tekanan darah pada Ibu Hamil dengan Riwayat Preeklampsia sebelum dan setelah pemberian kalsium	53



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Sekresi Remodeling vaskuler plasenta kehamilan normal dan preeklamsi	21
Gambar 2.2 Kerangka Teori.....	33
Gambar 2.3 Kerangka Konsep.....	34
Gambar 3.1 Alur Penelitian.....	42



DAFTAR GRAFIK

Grafik 4.1 Dinamika tekanan darah ibu hamil	54
---	----



DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 : Rekomendasi Persetujuan Etik
- Lampiran 2 : Permintaan Izin Penelitian
- Lampiran 3 : Izin Penelitian
- Lampiran 4 : Balasan Izin Penelitian dari Dinas Kesehatan
- Lampiran 5 : Surat Keterangan Meneliti dari Puskesmas
- Lampiran 6 : Lembar Penjelasan Kepada Calon Responden
- Lampiran 7 : Lembar Persetujuan Setelah Penjelasan
- Lampiran 8 : Kuesioner Penyaringan
- Lampiran 9 : Lembar Observasi Pemberian Kalsium
- Lampiran 10 : Hasil Observasi Konsumsi Kalsium
- Lampiran 11 : Lembar Observasi Tekanan Darah
- Lampiran 12 : Tabel Master Data Penelitian
- Lampiran 13 : Hasil Uji Statistik Penelitian
- Lampiran 14 : Dokumentasi Penelitian





BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Preeklampsia adalah gangguan hipertensi kehamilan yang secara signifikan mempengaruhi morbiditas dan kematian ibu di seluruh dunia. Hal ini terjadi dalam 5-7% dari seluruh kehamilan, dan merupakan penyebab utama kematian ibu di Negara berkembang. Preeklampsia merupakan suatu sindrom spesifik pada kehamilan dengan gejala klinis berupa penurunan perfusi organ akibat vasospasme dan aktivasi endotel. Bentuk sindrom ini ditandai oleh hipertensi, dan proteinuria yang terjadi setelah minggu ke-20 kehamilan. (Kartika. 2012).

Preeklampsia juga merupakan faktor penting morbiditas dan mortalitas perinatal, karena berhubungan dengan kelahiran prematur dan pembatasan pertumbuhan dalam rahim. Ada banyak faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya preeklampsia, seperti umur, paritas, preeklampsia sebelumnya, riwayat keluarga preeklampsia, kehamilan kembar, kondisi kesehatan sebelumnya seperti diabetes, hipertensi kronis, penyakit autoimun, jarak kehamilan serta faktor lainnya (Gustri et al, 2016)

Banyak teori telah dikemukakan tentang terjadinya hipertensi dalam kehamilan, tetapi tidak ada satu pun teori yang dianggap mutlak benar. Teori yang sekarang banyak dianut adalah Disfungsi sel endotel. Perubahan membran endotel mengakibatkan terganggunya fungsi



endotel, bahkan rusaknya seluruh struktur sel endotel. Asupan kalsium yang rendah menyebabkan peningkatan tekanan darah tinggi dengan merangsang pelepasan hormone paratiroid dan renin yang mengarah terjadinya peningkatan konsentrasi kalsium intra seluler dalam vaskuler sel otot polos dan mengakibatkan vasokonstriksi. Peranan suplemen kalsium dalam menurunkan gangguan hipertensi dalam kehamilan adalah dengan menurunkan pelepasan kalsium paratiroid dan konsentrasi kalsium intraseluler, akhirnya terjadi penurunan kontraksi otot polos dan peningkatan vasodilatasi (Aamer *et al.*, 2011; Prawirohardjo, 2013).

Preeklampsia merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas maternal di daerah berkembang, serta menyebabkan peningkatan hingga 5 kali mortalitas perinatal. Di dunia, 50.000 – 70.000 wanita meninggal tiap tahunnya akibat preeklampsia dan eklampsia. WHO (*World Health Organization*) memperkirakan kasus preeklampsi tujuh kali lebih tinggi di negara berkembang dari pada di negara maju. Rendahnya prevalensi di negara maju berkisar antara 1,3%-6% dibandingkan yang terjadi di negara berkembang yaitu 1,8%-18%, hal ini menunjukkan bahwa ada sisi dari preeklampsi mampu dicegah dengan perbaikan manajemen pelayanan kesehatan (Neorpramana *et al* 2013).

Penanganan kasus Hipertensi Dalam Kehamilan masih tetap kontroversi, karena sampai saat ini etiologi dan patofisiologi penyakit HDK

belum jelas diketahui sehingga penanganan dan pencegahannya tidak sempurna dan masih bersifat



empiris. WHO telah mengembangkan rekomendasi untuk pencegahan preeklampsia dan eklampsia diantaranya ialah dengan pemberian anti platelet, antihipertensi, pemberian Vitamin C dan Vitamin E serta pemberian Suplemen Kalsium (WHO, 2014).

Penelitian yang di lakukan oleh Savitz dan Zhang di North Carolina (USA), mendapatkan bahwa angka kejadian hipertensi dalam kehamilan sebesar 43,1 per 1000 kehamilan tunggal.

Di Indonesia angka kejadian preeklampsi merupakan penyumbang kematian ibu hamil dan bersalin tertinggi ketiga setelah pendarahan dan infeksi, dengan angka kejadian bervariasi antara 2,1-8,5%. Salah satu program untuk mencegah terjadinya preeklampsi pada ibu hamil yaitu dengan asuhan antenatal yang berkualitas dengan cara mendeteksi dini adanya faktor risiko terjadinya komplikasi pada masa kehamilan (Kemenkes, 2013).

Data dari dinas kesehatan provinsi sulawesi selatan didapatkan bahwa penyebab kematian tertinggi pada ibu hamil tahun 2016 yaitu kasus preeklampsi dengan jumlah 3 kasus. Upaya yang dilakukan dalam mengantisipasi masalah kematian ibu yaitu melalui peningkatan peran kader Posyandu agar proaktif mendampingi ibu-ibu hamil dalam mendapatkan pelayanan kesehatan serta penyuluhan-penyuluhan sehingga diharapkan ibu-ibu hamil sadar akan kondisi kesehatannya dan

memakan pertolongan persalinan dari Tenaga Kesehatan (Profil Kesehatan Provinsi Sul-Sel, 2017).



Data dari 5 Puskesmas yaitu Bara-barayya, Kassi-kassi, Jumpandang Baru, Mamajang, dan Batua Raya, didapatkan bahwa angka kejadian Hipertensi tinggi. Data dari Puskesmas Kassi-kassi sebesar 2,31% dari 690 ibu hamil, Bara-bayya sebesar 2,87% dari 769 ibu hamil, Ujung Pandang Baru sebesar 3,02% dari 790 ibu hamil, Mamajang sebesar 2,87% dari 699 ibu hamil dan Batua Raya sebesar 2,45% dari 612 ibu hamil.

WHO merekomendasikan bahwa ibu hamil mendapatkan tambahan suplemen kalsium sebesar 1500 – 2000 mg per hari sejak usia kehamilan 20 minggu hingga akhir kehamilan untuk semua ibu hamil terutama pada ibu yang memiliki resiko hipertensi kehamilan (WHO, 2016). Selain untuk tulang, kalsium juga dibutuhkan untuk mencegah preeklampsia atau tekanan darah tinggi pada ibu hamil yang dapat menyebabkan kejang pada ibu, prematuritas, bahkan kematian.

Tantangan yang paling sering di temui dalam mencapai pelaksanaan program suplementasi mikronutrien yang efektif pada ibu hamil adalah ibu hamil tidak mengkonsumsi kalsium, sehingga perlu adanya strategi yang dapat membantu ibu hamil untuk mengonsumsi suplemen kalsium secara teratur. Beberapa penelitian melaporkan bahwa frekuensi ANC berhubungan bermakna dengan kepatuhan ibu dalam mengonsumsi suplemen kalsium. Dan berbagai studi tentang evaluasi

suplementasi kalsium menunjukkan bahwa selama ini informasi
sai faktor-faktor yang berhubungan dengan kepatuhan konsumsi



kalsium masih terbatas dan belum banyak informasi mengenai tingkat kecukupan kalsium pada ibu hamil di Indonesia (Galih. P, dkk. 2016, Subandrate, *et al.* 2017).

Pada masa kehamilan Kebutuhan kalsium meningkat. Selain penting bagi kesehatan tulang ibu dan janin, asupan kalsium yang cukup dapat mengurangi kejadian hipertensi selama kehamilan, mengurangi risiko preeklampsia dan mencegah kelahiran prematur (Camargo, 2013). Beberapa penelitian tentang intake kalsium pada kehamilan normal dan kehamilan dengan komplikasi, terdapat efek yang signifikan pemberian tablet kalsium dan vitamin D pada ibu hamil terhadap tekanan darah, kadar kalsium dan hasil keluaran pada bayi yang dilahirkan (Wuna *et al.*, 2016).

Endotelin-1 adalah suatu peptida vasoaktif ampuh yang diproduksi di sel endotel yang bersifat sebagai vasokonstriktor. Endotelin-1 (ET-1) adalah endotelium derivat yang ampuh sebagai vasokonstriktor yang paling kuat, bahkan lebih kuat dari angiotensin II yang diproduksi di sel endotel dan bereaksi pada sel otot polos pembuluh darah yang menyebabkan vasokonstriksi. Jika terjadi hipokalsemia, maka tekanan darah akan meningkat karena terjadi vasokonstriksi, sehingga perlunya pemberian kalsium untuk meningkatkan terjadinya vasodilatasi.

Penelitian yang dilakukan Susi Hartati dkk, terdapat perbedaan

endotelin-1 yang signifikan pada penderita preeklampsia dengan dan normotensif (Susi Hartati, dkk. 2015).



Penelitian yang dilakukan oleh Wahid, dkk didapatkan bahwa tekanan darah pada ibu hamil yang hipertensi setelah pemberian tablet kalsium terjadi penurunan dengan rerata sistol 4,66 mmHg dan rerata diastol 6.66 mmHg diikuti juga dengan kadar kalsium pada ibu hipertensi lebih tinggi dengan rerata 0,217 mg/dl dibandingkan dengan normotensi rerata 0,117 mg/dl (Wahid *et al.*, 2016).

Salah satu faktor resiko terjadinya preeklampsia adalah riwayat preeklampsia pada kehamilan yang lalu, sebagaimana hasil penelitian yang dilakukan oleh Michael Helewe bahwa ibu hamil dengan riwayat preeklampsia memiliki resiko 7 kali lipat mengalami preeklampsia pada kehamilan berikutnya (Laura *et al.*, 2014)

Berdasarkan hal tersebut diatas, maka peneliti tertarik untuk meneliti lebih lanjut tentang Endotelin-1 pada ibu hamil dengan riwayat preeklampsia yang diberikan kalsium.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dikemukakan tersebut, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Bagaimana tekanan darah ibu hamil dengan riwayat preeklampsia yang

rikan kalsium ?



2. Bagaimana kadar endotelin-1 ibu hamil dengan riwayat preeklamsi yang diberikan kalsium ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Diketuainya perubahan tekanan darah dan kadar Endotelin-1 ibu hamil dengan riwayat preeklamsi sebelum dan setelah pemberian kalsium.

2. Tujuan Khusus

- a. Diketuainya perbedaan tekanan darah ibu hamil sebelum dan sesudah pemberian kalsium pada ibu hamil dengan riwayat preeklamsi
- b. Diketuainya perbedaan endotelin-1 ibu hamil sebelum dan sesudah pemberian kalsium pada ibu hamil dengan riwayat preeklamsi

D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini antara lain:

1. Manfaat praktis

- a. Bidan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan

bidan tentang preeklamsi, dan juga dapat memperbaiki



pencatatan tentang riwayat pasien sehingga pasien dapat tertangani dengan baik.

b. Bagi Pelayanan Kesehatan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi serta tentang preeklamsi pada ibu hamil riwayat preeklamsi.

2. Manfaat teoritis

Dapat menjadi salah satu sumber bacaan bagi pihak-pihak yang terkait untuk pengaruh kalsium terhadap hipertensi dan preeklamsi

3. Bagi Peneliti Selanjutnya

Sebagai bahan informasi untuk peneliti selanjutnya agar dapat meneliti lebih mendalam tentang keberhasilan pemberian kalsium dengan variable yang berbeda.

E. Ruang Lingkup Penelitian

Ruang lingkup penelitian ini adalah ibu hamil dengan riwayat preeklamsi yang ada di wilayah kerja Puskesmas kota Makassar. Adapun Variabel Independent dalam penelitian ini adalah pemberian kalsium pada ibu hamil riwayat preeklamsi dan variabel dependent adalah Endotelin-1. Pada penelitian ini, peneliti juga mengukur tekanan darah ibu hamil setiap satu kali seminggu selama 8 minggu pemberian

Pengambilan sampel darah dilakukan sebanyak 2 kali yaitu pre



dan post, sampel darah diperiksa di laboratorium RS Pendidikan Universitas Hasanuddin.

F. Sitematika Penulisan

- BAB I : Pendahuluan menggunakan latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, ruang lingkup penelitian, daftar singkatan dan istilah, sistematika penulisan
- BAB II : Tinjauan pustaka berkaitan dengan tinjauan umum tentang preeklamsi, kalsium, *endotelin-1* dan hubungan kalsium dengan *endotelin-1*.
- BAB III : Metode penelitian mencakup rancangan penelitian, lokasi dan waktu penelitian, alat penelitian, populasi dan sampel, pengumpulan data dan alur penelitian.
- BAB IV : Hasil penelitian dan pembahasan
- BAB V : Kesimpulan dan Saran



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Tentang Preeklampsia

1. Pengertian Hipertensi

- a. Hipertensi kronik adalah hipertensi yang timbul sebelum umur kehamilan 20 minggu atau hipertensi yang pertama kali didiagnosis setelah umur kehamilan 20 minggu dan hipertensi menetap sampai 12 minggu pasca persalinan.
- b. Preeklamsia adalah hipertensi yang timbul setelah 20 minggu kehamilan disertai dengan proteinuria.
- c. Eklamsia adalah preeklamsia yang disertai dengan kejang-kejang sampai dengan koma.
- d. Hipertensi kronik dengan superposed preeklamsia adalah hipertensi kronik di sertai tanda-tanda preeklamsia atau hipertensi kronik disertai proteinuria.
- e. Hipertensi gestasional (transient hipertensi) adalah hipertensi yang timbul pada kehamilan tanpa disertai proteinuria dan hipertensi menghilang setelah 3 bulan pascapersalin, kehamilan dengan preeklamsia tetapi tanpa proteinuria.

2. Pengertian Preeklamsia

Preeklamsia adalah sindrom klinis pada masa kehamilan (setelah kehamilan 20 minggu) yang ditandai dengan peningkatan



tekanan darah (>140/90 mmHg) dan proteinuria (0,3 gram/hari) pada wanita yang tekanan darahnya normal pada usia kehamilan sebelum 20 minggu (Adnan, Qoimah U. N. 2016).

Preeklamsia memberikan dampak bagi kesehatan baik ibu maupun janin yang dikandungnya. Bagi janin, preeklamsia menyebabkan terjadinya hambatan pertumbuhan. Bagi ibu, komplikasi preeklamsia meliputi kegagalan ginjal, HELLP syndrome (haemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia), kejang dan stroke atau bahkan kematian (Bahar H, Mulya F. M. 2014).

3. Patofisiologi

Patofisiologi preeklamsia dibagi menjadi dua tahap, yaitu perubahan perfusi plasenta dan sindrom maternal. Tahap pertama terjadi selama 20 minggu pertama kehamilan. Pada fase ini terjadi perkembangan abnormal *remodelling* dinding arteri spiralis. Tahap kedua atau disebut juga fase sistemik yaitu abnormalitas saat perkembangan plasenta, diikuti produksi substansi yang jika mencapai sirkulasi maternal menyebabkan terjadinya sindrom maternal. Fase ini merupakan fase klinis preeklamsia, dengan elemen pokok respons inflamasi sistemik maternal dan disfungsi endotel (Richard E, 2012).

Sel endotel pada ibu dengan preeklamsia tidak memiliki kemampuan yang baik dalam melepaskan suatu senyawa pemicu

vasodilatasi yaitu nitrit oksida dan vasokonstriksi yaitu Endotelin-1 (Judy Djami, 2014)



4. Faktor risiko

Terdapat banyak faktor risiko untuk terjadinya preeklampsia, yang dapat dikelompokkan dalam faktor risiko sebagai berikut:

1) Paritas ibu

Kira-kira 85% preeklamsi terjadi pada kehamilan pertama. Paritas 2-3 merupakan paritas paling aman ditinjau dari kejadian preeklamsi dan risiko meningkat lagi pada grandemultigravida (Bobak, 2005). Selain itu primitua, lama perkawinan ≥ 4 tahun juga dapat berisiko tinggi timbul preeklamsi (Rochjati, 2003)

2) Kondisi kesehatan : Hiperplasentosis, seperti mola hidatidosa, kehamilan multipel, diabetes mellitus, hidrops fetalis, bayi besar

Hiperplasentosis/kelainan trofoblas juga dianggap sebagai faktor predisposisi terjadinya preeklamsi, karena trofoblas yang berlebihan dapat menurunkan perfusi uteroplasenta yang selanjutnya mempengaruhi aktivasi endotel yang dapat mengakibatkan terjadinya vasospasme, dan vasospasme adalah dasar patofisiologi preeklamsi/eklamsi. Hiperplasentosis tersebut misalnya: kehamilan multiple, diabetes melitus, bayi besar, 70% terjadi pada kasus molahidatidosa (Prawirohardjo, 2008; Cunningham, 2006).

3) Umur ibu : kurang dari 20 tahun atau lebih dari 35 tahun

usia aman untuk kehamilan dan persalinan adalah 23-35 tahun. perhatian maternal pada wanita hamil dan bersalin pada usia



dibawah 20 tahun dan setelah usia 35 tahun meningkat, karena wanita yang memiliki usia kurang dari 20 tahun dan lebih dari 35 tahun di anggap lebih rentan terhadap terjadinya preeklamsi (Cunningham, 2006). Selain itu ibu hamil yang berusia ≥ 35 tahun telah terjadi perubahan pada jaringan alat-alat kandungan dan jalan lahir tidak lentur lagi sehingga lebih berisiko untuk terjadi preeklamsi (Rochjati, 2003).

4) Jarak kehamilan

5) Genetik

Genotip ibu lebih menentukan terjadinya hipertensi dalam kehamilan secara familial jika dibandingkan dengan genotip janin. Telah terbukti pada ibu yang mengalami preeklamsi 26% anak perempuannya akan mengalami preeklamsi pula, sedangkan 8% anak menantunya mengalami preeklamsi. Karena biasanya kelainan genetik juga dapat mempengaruhi penurunan perfusi uteroplasenta yang selanjutnya mempengaruhi aktivasi endotel yang dapat menyebabkan terjadinya vasospasme yang merupakan dasar patofisiologi terjadinya preeklamsi/eklamsi (Wiknjastro, 2008; Cunningham, 2008).

6) Riwayat preeklamsi pada kehamilan sebelumnya

Riwayat hipertensi adalah ibu yang pernah mengalami hipertensi

sebelum hamil atau sebelum umur kehamilan 20 minggu. Ibu yang mempunyai riwayat hipertensi berisiko lebih besar mengalami



preeklamsi, serta meningkatkan morbiditas dan mortalitas maternal dan neonatal lebih tinggi. Diagnosa preeklamsi ditegakkan berdasarkan peningkatan tekanan darah yang disertai dengan proteinuria atau edema anasarka (Cunningham, 2006).

- 7) Penyakit ginjal dan hipertensi yang sudah ada sebelum kehamilan
- 8) Obesitas
- 9) Penyakit autoimun

Gambaran klinik preeklamsia bervariasi dan sangat individual. Sulit untuk menentukan gejala mana yang muncul lebih dahulu. Tetapi secara teoritis biasanya didahului oleh edema, hipertensi kemudian proteinuria.

5. Diagnosis

Hipertensi dalam kehamilan adalah preeklamsia, eklamsia, gestational hipertensi, superimposed preeklamsia. Preeklamsia muncul pada umur kehamilan setelah 20 minggu disertai hipertensi dan proteinuria. Hipertensi dalam kehamilan didefinisikan dengan tekanan sistolik ≥ 140 atau tekanan diastolik ≥ 90 mmhg, pada wanita tanpa tekanan darah normal sebelum kehamilan. Proteinuria adalah ekskresi protein urin ≥ 300 mg/24 jam. Kriteria penegakkan diagnosis dan klasifikasi preeklamsia yang digunakan saat ini adalah menurut *National High Blood Pressure Education Program Working Group on*

High Blood Pressure in Pregnancy (2000)



6. Klasifikasi preeklamsi

Preeklamsi merupakan penyulit kehamilan yang akut dan dapat membahayakan kesehatan maternal maupun neonatal. Gejala klinik preeklamsi dapat dibagi menjadi preeklamsi ringan dan preeklamsi berat:

a. Preeklamsi ringan (PER)

- 1) Pengertian PE ringan Preeklamsi ringan adalah suatu sindrom spesifik kehamilan dengan menurunnya perfusi organ yang berakibat terjadinya vasospasme pembuluh darah dan aktivasi endotel (Prawirohardjo, 2008).
- 2) Diagnosis PE ringan Diagnosis preeklamsi ringan menurut Prawirohardjo 2008, ditegakkan berdasarkan atas munculnya hipertensi disertai proteinuria pada usia kehamilan lebih dari 20 minggu dengan ketentuan sebagai berikut:

- 1). TD \geq 140/90 mmHg
- 2). Proteinuria: \geq 300 mg/24 jam atau pemeriksaan kualitatif 1 atau 2+
- 3). Edema: edema generalisata (edema pada kaki, tangan, muka, dan perut).

b. Preeklamsi berat

- a) Pengertian PE berat Preeklamsi berat adalah preeklamsi dengan tekanan darah \geq 160/110 mmHg, disertai proteinuria \geq 5 g/24 jam atau 3+ atau lebih (Prawirohardjo, 2008).



b) Diagnosa PE berat Diagnosis preeklamsi berat menurut Prawirohardjo 2008, dan Wiknjosastro 2007, ditegakkan bila ditemukan salah satu atau lebih tanda/gejala berikut:

- 1) TD \geq 160/110 mmHg
- 2) Proteinuria \geq 5 g/24 jam; 3 atau 4+ dalam pemeriksaan kualitatif.
- 3) Oliguria yaitu produksi urin kurang dari 500cc/24jam
- 4) Kenaikan kadar kreatinin plasma
- 5) Gangguan visus dan serebral: penurunan kesadaran, nyeri kepala, skotoma dan pandangan kabur.
- 6) Nyeri epigastrium atau nyeri pada kuadran kanan atas abdomen.
- 7) Edema paru-paru dan sianosis
- 8) Hemolisis mikroangiopatik
- 9) Trombositopenia berat
- 10) Gangguan fungsi hepar
- 11) Pertumbuhan janin intra uterin yang terhambat
- 12) Sindrom HELLP

7. Penanganan

Terdapat perbedaan manajemen hipertensi pada kehamilan dan di luar kehamilan. Kebanyakan kasus hipertensi di luar kehamilan

adalah hipertensi esensial yang bersifat kronis. Terapi hipertensi di luar kehamilan ditujukan untuk mencegah komplikasi jangka

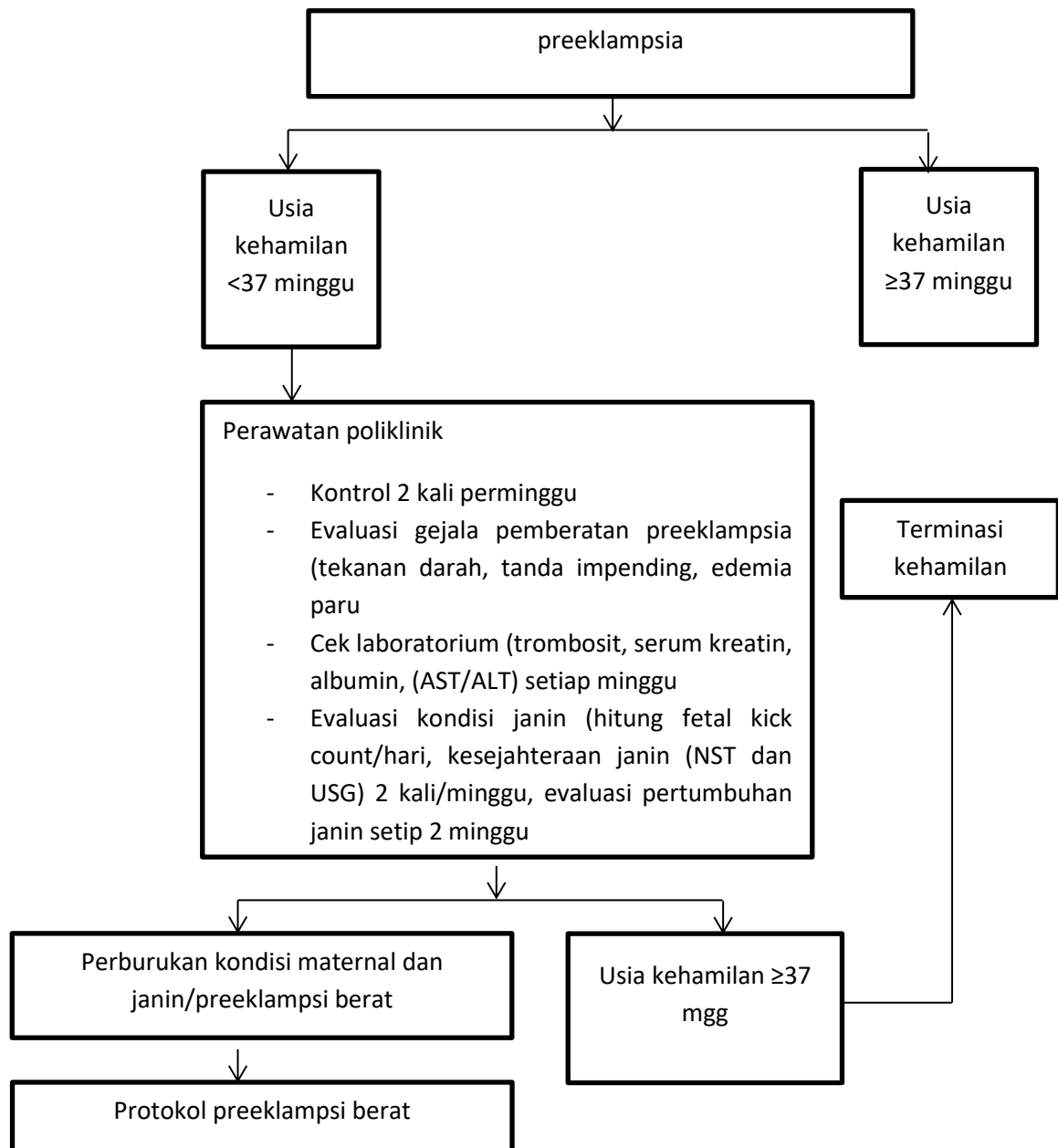


panjang, seperti *stroke* dan *infark miokard*, sedangkan hipertensi pada kehamilan biasanya kembali normal saat post-partum, sehingga terapi tidak ditujukan untuk pencegahan komplikasi jangka panjang. Preeklampsia berisiko menjadi eklampsia, sehingga diperlukan penurunan tekanan darah yang cepat pada preeklampsia berat. Selain itu, preeklampsia melibatkan komplikasi multisistem dan disfungsi endotel, meliputi kecenderungan protrombotik, penurunan volume intravaskuler, dan peningkatan permeabilitas endotel. Preeklampsia *onset* dini (<34 minggu) memerlukan penggunaan obat antihipertensi secara hati-hati; selain itu, diperlukan tirah baring dan *monitoring* baik terhadap ibu maupun bayi.

Pasien preeklampsia biasanya sudah mengalami deplesi volume intravaskuler, sehingga lebih rentan terhadap penurunan tekanan darah yang terlalu cepat; hipotensi dan penurunan aliran uteroplasenta perlu diperhatikan karena iskemia plasenta merupakan hal pokok dalam patofisiologi preeklampsia. Selain itu, menurunkan tekanan darah tidak mengatasi proses primernya.



Alur Penanganan preeklampsia



Sumber: Bahar H, Mulya F. M. 2014

Berbagai penelitian pada preeklampsia telah dilakukan untuk mencari faktor risiko, etiologi, maupun intervensi yang terbaik untuk eklampsia, tetapi konsensus yang telah ada untuk preeklampsia masih kurang. Sejumlah teori mengenai mekanisme etiopatofisiologi



preeklamsia telah banyak didiskusikan, tetapi teori-teori etiologi dan patogenesis tersebut masih belum dapat dibuktikan secara pasti. Karena itulah preeklamsia masih digambarkan sebagai sebuah—*disease of theories*”. Dari banyak teori yang telah dikemukakan, tidak ada satu pun teori tersebut yang dianggap mutlak benar. Teori-teori tersebut diantaranya adalah :

- (1) teori iskemia plasenta, radikal bebas, dan disfungsi endotel,
- (2) teori intoleransi imunologik antara ibu dan janin,
- (3) teori kelainan pada vaskularisasi plasenta,
- (4) teori adaptasi kardiovaskular,
- (5) teori defisiensi gizi,
- (6) teori inflamasi, dan
- (7) teori genetik (Adnan, Qoimah U. N. 2016).

8. Pencegahan preeklamsi

Pencegahan preeklamsi dilakukan dalam upaya untuk mencegah terjadinya preeklamsi pada perempuan hamil yang memiliki resiko terjadinya preeklamsi. Pencegahan dapat dilakukan dengan 2 cara yaitu:

- a. Pencegahan non medikal Yaitu pencegahan dengan tidak memberikan obat, cara yang paling sederhana yaitu dengan tirah baring. Kemudian diet, ditambah suplemen yang mengandung:

- 1) minyak ikan yang kaya akan asam lemak tidak jenuh misal: omega-3 PUFA,



2) antioksidan: vitamin C, vitamin E, dll.

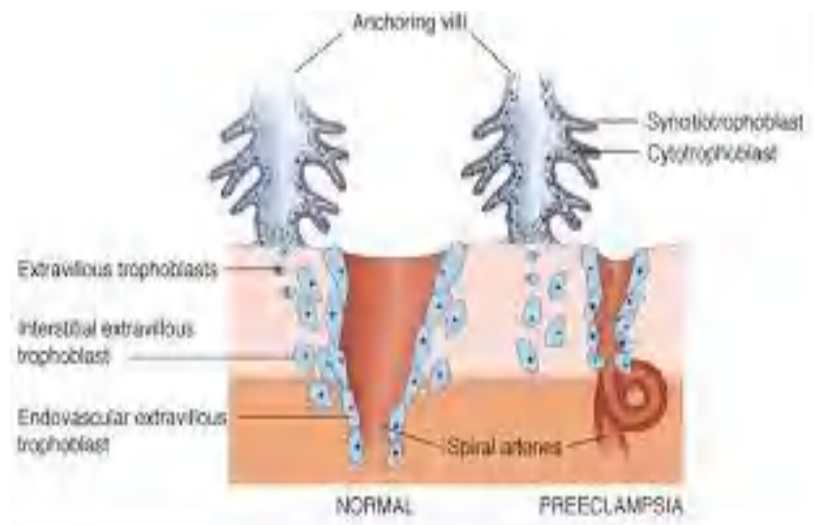
3) elemen logam berat: zinc, magnesium, kalium.

- b. Pencegahan dengan medikal Pemberian deuretik tidak terbukti mencegah terjadinya hipertensi bahkan memperberat terjadinya hipovolumia. Pemberian kalsium: 1.500-2.000mg/hari, selain itu dapat pula diberikan zinc 200 mg/hari, magnesium 365 mg/hari. Obat trombotik yang dianggap dapat mencegah preeklampsia adalah aspirin dosis rendah (Prawirohardjo, 2008)

9. Plasenta pada kehamilan normal dan preeklamsia

Pada kehamilan normal terjadi invasi trofoblas ke dalam lapisan otot arteri spiralis, yang menimbulkan degenerasi lapisan otot tersebut. Degenerasi lapisan otot menyebabkan lapisan menjadi lunak, sehingga lumen arteri spiralis dengan mudah mengalami distensi dan vasodilatasi yang akan memberi dampak penurunan tekanan darah, penurunan resistensi, dan peningkatan aliran darah pada daerah uteroplacenta. Akibatnya aliran darah ke janin cukup banyak dan perfusi jaringan meningkat, sehingga dapat menjamin pertumbuhan janin dengan baik. Proses ini dikenal dengan istilah *remodeling* arteri spiralis.





Gambar. 2.1 : Remodeling vaskuler pada kehamilan normal dan preeklamsia. (Karumanchi, 2007)

Pada preeklamsia tidak terjadi invasi sel – sel trofoblas pada lapisan otot arteri spiralis. Lapisan otot menjadi kaku dan keras, sehingga lumen arteri spiralis tidak mungkin menjadi distensi dan vasodilatasi. Akibatnya arteri spiralis relatif mengalami vasokonstriksi, sehingga aliran darah uteroplasenta menurun dan terjadilah hipoksia dan iskemia plasenta yang tentunya akan berpengaruh juga terhadap keadaan janin intra uterin (Jeyabalan A *et al.*, 2010).

B. Tinjauan tentang Riwayat Preeklamsia

Ibu hamil riwayat preeklamsia adalah seorang Ibu hamil yang pada kehamilan sebelumnya telah di diagnosis menderita preeklamsia oleh tenaga medis. Faktor resiko preeklamsia adalah riwayat tekanan darah

yang kronis sebelum kehamilan, riwayat preeklamsia pada kehamilan sebelumnya, riwayat preeklamsia pada ibu atau saudara



perempuan, kegemukan, mengandung lebih dari satu anak, riwayat diabetes, kelainan ginjal dan rematoid arthritis (Prasetijo Budi, 2011).

Riwayat hipertensi adalah ibu yang pernah mengalami hipertensi sebelum hamil atau sebelum umur kehamilan 20 minggu. Ibu yang mempunyai riwayat hipertensi berisiko lebih besar mengalami preeklamsi, serta meningkatkan morbiditas dan mortalitas maternal dan neonatal lebih tinggi. Diagnosa preeklamsi ditegakkan berdasarkan peningkatan tekanan darah yang disertai dengan proteinuria atau edema anasarka (Cunningham, 2006).

Penelitian yang dilakukan oleh Michael Helewa bahwa ibu hamil dengan riwayat preeklamsi memiliki resiko 7 kali lipat mengalami preeklamsi pada kehamilan berikutnya (Laura *et al.*, 2014))

Penelitian yang juga dilakukan oleh Edouard dkk, bahwa ibu hamil riwayat preeklamsi beresiko terjadi superimposed preeclampsia pada kehamilan berikutnya dengan OR 3,76 (Vassilis Tsatsaris, *et al.* 2013).

C. Tinjauan Tentang Endotelin-1

1. Definisi Endotelin-1

Endotelin-1 adalah suatu peptida vasoaktif ampuh yang diproduksi di sel endotel yang bersifat sebagai vasokonstriktor.

Endotelin merupakan lapisan sel yang melapisi dinding vaskuler yang

ghadap ke lumen dan melekat pada jaringan sub endotel yang ri atas kolagen dan bebagai glikosaminoglikan termasuk



fibrinektin (Jeyabalan A *et al.*, 2010). Endotelin membantu dalam aktivitas vasomotor seperti vasokonstriksi, proliferasi sel otot polos dan produksi hormon (Karah Salaets *et al*, 2014).

Endotelin-1 (ET-1) adalah endotelium derivat yang ampuh sebagai vasokonstriktor yang paling kuat, bahkan lebih kuat dari angiotensin II yang diproduksi di sel endotel dan bereaksi pada sel otot polos pembuluh darah yang menyebabkan vasokonstriksi (Cornelius C *et al*, 2013).

2. Produksi, Regulasi dan Sekresi *Endotelin*

Masing-masing gen *Endotelin* diproduksi oleh tiga gen yang berbeda dan di sintesa sebagai bagian dari sebuah prekursor protein mRNA besar yang disebut preproendotelin. Gen ET-1 pada manusia berlokasi pada kromosom 6. Hormon dan faktor-faktor vaskuler memodulasi sintesa preproendotelin-1 dan gen ET-1 dengan meregulasi ikatan faktor transkripsi seperti GATA-2 dan AP-1 terhadap elemen spesifik dari promoter gen ET-1. mRNA diterjemahkan ke dalam protein preproendotelin-1 yang merupakan asam amino rantai panjang 203 yang kemudian akan akan dikonversi menjadi prohormon asam amino 39 *big* ET-1, yang disekresi dan bersirkulasi dalam plasma. *Endothelin cenvverting enzym* (ECE) mengkonversi *big* ET-1 akan disekresi terutama menuju lapisan pembatas otot polos dinding

pembuluh darah. Sejumlah kecil peptida akan disekresi ke dalam lumen pembuluh darah (Manuel D *et al*, 2014)



Endotelin-1 berasal dari hasil pemecahan prepropeptida yang sangat besar yang mengandung 203 asam amino. Prepropeptida akan dipecah oleh enzim endopeptidase membentuk molekul proendotelin yang mengandung 38-39 asam amino, selanjutnya proendotelin akan dipecahkan oleh *endothelin converting enzyim* (ECE) menjadi bentuk akhir 21 asam amino menjadi endotelin-1 (Munir S, 2013).

3. Reseptor Endotelin

Reseptor endotelin telah berhasil diisolasi dan diklasifikasikan berdasarkan afinitasnya terhadap endotelin yaitu ET_A dan ET_B . Perbedaan distribusi reseptor endotelin di dalam berbagai jaringan berkaitan dengan efek endotelin di dalam jaringan tersebut. Ikatan endotelin dengan reseptor disosiasi berlangsung relatif lambat sehingga menimbulkan efek endotelin berlangsung cukup lama (Elly Herwana, 2012).

Kedua reseptor memainkan peran kunci dalam homeostatis sirkulasi dan fungsi pembuluh darah. Reseptor ET_A dikaitkan dengan efek vasokonstriktor dari endotelin dan ditemukan di dalam otot polos pembuluh darah, jantung dan pembuluh darah otak. ET_B terdistribusi luas didalam ginjal, uterus, sistem saraf pusat, dan sel endotel. ET_B dikategorikan menjadi 2 tipe yaitu ET_{B1} dan ET_{B2} yang terlibat

dalam efek vasokonstriksi dan vasodilatasi. ET_{B1} ditemukan dalam sel endotel yang mengatur efek vasokonstriksi dan ET_{B2} ditemukan



dalam sel-sel otot polos pembuluh darah mengarahkan efek vasokonstriktor bersama dengan ET_A (Kawanabe Y dkk, 2011).

4. Faktor yang mempengaruhi sekresi *Endotelin-1*

Regulasi produksi *endotelin* selalu paralel terhadap reseptor *endotelin*. Faktor-faktor ekstraseluler dapat mempengaruhi pembentukan ET-1, baik yang bersifat positif maupun negatif melalui beberapa mediator intraseluler yang memodifikasi transkripsi gen. Beberapa agen seperti insulin, *low density lipoprotein* (LDL), adrenalin, angiotensin II, arginin, vasopresin, zat-zat yang berasal dari trombosit yang beragregasi seperti *beta transforming growth factor*, produk koagulasi seperti trombin, sitokinseperti interleukin 1,2,6 dan TNF α meningkatkan pembentukan ET-1 melalui aktivasi protein kinase C (Henning Morawierits et al. 2013)

Tabel 2.1 Faktor-faktor yang mempengaruhi sekresi ET-1

Faktor yang mengstimulasi	Faktor yang menghambat
Vasokonstriktor Endotelin-1 Angiotensin II Vasopresin Norepinefin Isoprostan 8 epi prostaglandin F	Vasodilatasi Bradikin Nitric okside Prostaglandin E2 dan 12 Adrenomedulin Artial dan Brain natriuretic Peptida
Agen Trombogenik Trombin	Antikoagulan Heparin Hirudin



Sitokon dan <i>growth factors</i> Interleukin 1 dan 3 TNF α <i>Granulocyte macrophage colony stimularing</i> Faktor (GCSF) Inteferron-Gamma Transforming growth factor β 1 Endotoksin	Tidak ada
Faktor fisik dan kimia Tegangan mekanik Tegangan tanpa distonsi sel Hipoksia Stress tegangan tingkat rendah Hemodinamic pressure overload	Faktor kimia dan fisik
Umur	
Faktor-faktor lain Insulin Serotonin Kortikosteroid Eritropoetin Oxidized-LDL Siklosporin Agregasi trombosit Infiltrasi makrofag Pembentukan lesi aterosklerosis	Faktor-faktor lain Nitrat Progerteron Estrogen PPAR <i>Calcium ionophones</i> Montelukast Tidak ada Tidak ada

(Kuchan MJ Frangos et, al 1995 dalam Oktavia Lilisari, 2007).

5. Peran Endotelin-1 dalam Fisiologi manusia

Endotelin-1 berperan penting dalam protes reproduksi dan kehamilan. ET-1 berfungsi sebagai regulator penting dari perkembangan folikel dan mengakhiri fase luteal. Dalam kehamilan ET-1 terlokalisir di plasenta manusia, endotelin terlibat dalam konstiksi pembuluh darah plasenta (Shirasuna et, al. 2012).

Pada janin, arteri paru-paru menunjukkan tekanan yang lebih ar dari pada arteri sistemik. Resistensi pembuluh darah pada janin



lebih tinggi dari bayi yang baru lahir dan orang dewasa. Arteri resistensi paru dan pembuluh darah janin mengerut oleh ET-1 bersama temuan ini menunjukkan bahwa vasokonstriksi lebih besar terjadi pada sirkulasi paru dari sirkulasi sistemik yang mengarah ke peningkatan tekanan darah yang diamati dalam sistem paru pada janin. ET-1 memainkan peran kunci dalam menjaga resistensi pembuluh darah paru basal tinggi dengan bertindak pada ETA di kedua arteri paru dan pembuluh darah janin (Alexandra P, Lubo Z, 2013).

D. Tinjauan Tentang Kalsium

1. Pengertian

Kalsium merupakan sebuah elemen kimia yang memiliki simbol Ca dan nomor atom 20. Kalsium adalah mineral penting yang paling banyak dibutuhkan oleh manusia sehingga Kalsium merupakan mineral yang paling banyak terdapat dalam tubuh. Didalam tulang, garam-garam kalsium berperan menjaga integritas struktur kerangka, sedangkan didalam cairan ekstraselluler dan sitosol, Ca^{2+} sangat berperan pada berbagai proses biokimia tubuh. Kedua kompartemen tersebut selalu berada dalam keadaan yang seimbang (Hofmeyr, et al. 2015).



Kalsium bermanfaat untuk membantu proses pembentukan tulang dan gigi serta diperlukan dalam pembekuan darah, kontraksi otot, transmisi sinyal pada sel saraf (Sulastri, 2015).

Setelah umur melebihi 20 tahun, pada umumnya tubuh manusia akan mulai mengalami penurunan kalsium kurang lebih sebanyak 1% per tahun. Apabila umur melebihi 50 tahun, jumlah kandungan kalsium akan menyusut sebanyak 30%. Kehilangan kalsium dapat mencapai 50% ketika sudah mencapai umur 70 tahun (Hofmeyr, et, al. 2015).

2. Metabolisme kalsium dalam kehamilan

Dalam masa kehamilan terjadi peningkatan kebutuhan kalsium. Janin memerlukan 300 mg kalsium perhari pada akhir kehamilan. Hormon paratiroid berperan meningkatkan absorpsi kalsium di usus untuk memenuhi kebutuhan tersebut. Pada saat kehamilan kadar kalsium dalam serum akan menurun namun kadar kalsium yang terionisasi tidak berubah, hasil akan menurun sesuai dengan bertambahnya umur kehamilan yaitu: trimester I: $9,6 \pm 0,26$ mg/dL, trimester II: $9,12 \pm 0,28$ mg/dL, dan pada trimester III: $8,92 \pm 0,32$ mg/dL. Kurang lebih 200 mg/hari kalsium tersimpan dalam tulang janin pada trimester 3 dengan jumlah keseluruhan mencapai ± 30 gram. Dengan demikian dibutuhkan penyesuaian metabolisme ibu selama

hamilan untuk mengadakan kompensasi terhadap kebutuhan kalsium janin (Prankin *et, al.* 2013).



Ekskresi kalsium dalam urin pada akhir usia kehamilan meningkatkan 2 kali lipat dibandingkan saat tidak hamil. Hiperkalsiuria dalam kehamilan disebabkan oleh karena meningkatnya absorpsi kalsium oleh saluran pencernaan dan peningkatan laju filtrasi glomerulus (Schlembach D. *et al.* 2015).

Regimen kalsium setiap hari yang disepakati secara bersama-sama adalah dimulai pada usia remaja muda. Status nutrisi dan asupan kalsium sangat penting selama kehamilan yang akan berefek pada kelahiran dan kondisi post partum pada ibu dan bayi. Tubuh ibu hamil mampu menyediakan 50 sampai dengan 300 mg perhari Ca^{2+} untuk perkembangan tulang fetus (Tahir M, dkk. 2014)

Suplemen kalsium pada kehamilan mempengaruhi sistem kontrol kardiovaskular menghasilkan penurunan tekanan darah pada bayi. Secara kontras pada beberapa studi ditemukan asupan suplemen kalsium sebanyak 2 gram setiap hari tidak berpengaruh menurunkan insiden atau beratnya hipertensi dalam kehamilan (Wahid N. *et al.* 2016).

3. Manfaat Pemberian Kalsium Pada Ibu Hamil Dan Janin

Ibu hamil dan bayi membutuhkan kalsium untuk menguatkan tulang dan gigi, Mengurangi resiko kanker atau tertularnya bibit penyakit pada janin, Mencegah bayi dapat lahir secara premature,

mencegah bayi lahir dengan kondisi terlambatnya ubun-ubun utup, membentuk otot dan saraf agar berkembang secara



sempurna pada janin. Janin mengumpulkan kalsium dari ibunya sekitar 25 sampai 30 mg sehari dan paling banyak ketika trimester ketiga kehamilan (Mulyana D, 2014).

Selain untuk janin, kalsium juga bermanfaat untuk ibu hamil dalam membantu pembuluh darah berkontraksi dan berdilatasi, kalsium juga diperlukan untuk mengantarkan sinyal syaraf, kontraksi otot dan sekresi hormon, mengurangi resiko terjadinya komplikasi pada masa kehamilan, mencegah adanya resiko osteoporosis pada ibu hamil, memperlancar peredaran darah dan detak jantung, memperlancar proses metabolisme, mencegah terjadinya kram selama kehamilan yang disebabkan oleh kurangnya kalsium, dan mencegah terjadinya penyakit rakhitis selama masa kehamilan.

Jika kebutuhan kalsium tidak tercukupi dari makanan, maka kalsium yang dibutuhkan janin akan diambil dari ibu. Sangat disarankan bagi ibu hamil untuk mencukupkan kebutuhan kalsium setiap hari dengan mengkonsumsi makanan yang mengandung kalsium. Cadangan kalsium bagi ibu hamil sangat penting dengan mengkonsumsi berbagai jenis makanan seperti tahu, tempe, kacang merah, susu, keju, yoghurt, sayuran hijau, kacang kedelai, ikan salmon, buah-buahan kering, kacang putih, lobak, biji wijen, jeruk, oatmeal, ikan sarden, tofu, kol, brokoli, kacang almond, pisang, dan

sebagainya (Kartika, D. 2012).



4. Defenisi Pemberian Kalsium

Pemberian tablet kalsium pada ibu hamil maksimal mengandung 500 mg kalsium elemental per tabletnya. Sehingga membutuhkan 3 hingga 4 tablet per hari. Selain itu perlunya tablet kalsium dikonsumsi terpisah dari suplemen besi karena akan muncul efek negatif pada absorpsi kalsium dan besi jika dikonsumsi secara bersamaan (Galih P, dkk, 2016)

Berdasarkan angka kecukupan gizi (AKG) tahun 2013 konsumsi kalsium yang dianjurkan bagi ibu hamil adalah sebanyak 2 g/hari atau setara dengan 2000 mg/hari. Berdasarkan rekomendasi WHO menyatakan bahwa pada ibu hamil mendapatkan tambahan suplemen kalsium sebesar 1500-2000 mg/hari sejak usia kehamilan 20 minggu hingga akhir kehamilan untuk semua ibu hamil terutama pada ibu yang memiliki resiko hipertensi kehamilan (WHO, 2016). Selain mengkonsumsi tablet kalsium, ibu hamil juga harus memenuhi kebutuhan hariannya melalui makanan dan minuman, sumber utama kalsium adalah susu dan hasil olahannya, udang dan sarden. Selain untuk tulang, kalsium juga dibutuhkan untuk mencegah preeklampsia atau tekanan darah tinggi pada ibu hamil yang dapat menyebabkan kejang pada ibu, prematuritas, bahkan kematian (Bahar H, Mulya F. 2014).



E. Hubungan Endotelin-1 dengan Kalsium

Kalsium bermanfaat untuk membantu proses pembentukan tulang dan gigi serta diperlukan dalam pembekuan darah, kontraksi otot, transmisi sinyal pada sel saraf. Kalsium dapat membantu mencegah terjadinya osteoporosis. Kalsium juga berperan penting dalam menurunkan tekanan darah serta dapat untuk mengurangi resiko terkena penyakit kardiovaskuler. Kalsium merupakan cara penanganan untuk mencegah terjadinya preeklampsia. Kalsium pada hipertensi kehamilan sangat penting diperhatikan karena kekurangan kalsium dalam diet dapat memicu terjadinya hipertensi (Marwidah, 2017).

Asupan kalsium yang rendah menyebabkan peningkatan tekanan darah tinggi dengan merangsang pelepasan hormon paratiroid dan atau renin yang mengarah terjadinya peningkatan konsentrasi kalsium intra seluler dalam vaskuler sel otot polos dan mengakibatkan vasokonstriksi. Peranan suplemen kalsium dalam menurunkan gangguan hipertensi dalam kehamilan adalah dengan menurunkan pelepasan kalsium paratiroid dan konsentrasi kalsium intraseluler, akhirnya terjadi penurunan kontraksi otot polos dan peningkatan vasodilatasi (Aamer *et al.*, 2011).

Sedangkan endotelin-1 adalah suatu peptida vasoaktif ampuh yang diproduksi di sel endotel yang bersifat sebagai vasokonstriktor. Endotelin-1 (ET-1) adalah endotelium derivat yang ampuh sebagai vasokonstriktor yang paling kuat, bahkan lebih kuat dari angiotensin II yang diproduksi di

sel endotel dan bereaksi pada sel otot polos pembuluh darah yang mengakibatkan vasokonstriksi. Perlunya pemberian kalsium agar kadar

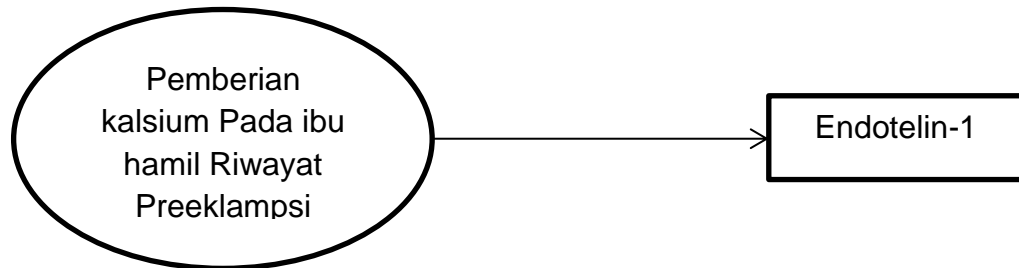


kalsium dalam darah tetap seimbang, karena jika terjadi hipokalsemia maka akan terjadi vasokonstriksi .



F. Kerangka Konsep

Sesuai dengan Konsep pemikiran diatas disusunlah kerangka konsep terhadap variabel yang diteliti sebagai berikut :



Keterangan :

Variabel Independent



Variabel Dependent



Gambar 2.3. Kerangka konsep *Endotelin-1* ibu hamil dengan riwayat Preeklamsia yang diberikan kalsium

Variabel dalam penelitian ini adalah pengaruh kalsium terhadap kadar endotelin-1 dan akan dilakukan uji hipotesis untuk menilai kadar endotelin-1 ibu hamil dengan riwayat preeklamsia setelah diberikan kalsium.



G. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Skala	Kriteria
Pemberian kalsium	<ul style="list-style-type: none"> - Pemberian suplemen kalsium merupakan suatu tindakan pemenuhan kebutuhan gizi pada ibu hamil yang bertujuan untuk menormalkan tekanan darah - Suplemen Kalsium adalah tablet 500 mg, diberikan selama 8 minggu kepada ibu hamil dengan dosis 3x500 mg/hari dengan metode pemeriksaan lembar kontrol 	Nominal	<p>1= Patuh Jika ibu hamil mengkonsumsi selama 2 bulan dengan dosis 3x500 mg secara teratur</p> <p>0= tidak Patuh Jika ibu hamil mengkonsumsi kalsium <2 bulan dengan dosis 3x500 mg</p>
Tekanan darah	<p>Hipertensi dalam kehamilan adalah : kondisi tekanan darah pada ibu hamil yang tinggi atau jika tekanan darah diatas 140/90 mmHg.</p> <p>Tekanan darah adalah : tekanan darah sebelum dan sesudah intervensi pada ibu hamil sesuai dengan hasil pemeriksaan</p>	Ratio	<ul style="list-style-type: none"> - Normal : sistole \leq 120 dan distole \leq 80 mmHg - Hipertensi : sistole \geq 140 dan diastole \geq 90 mmHg <p>1 = tekanan darah normal 2 = tekanan darah tinggi</p>
Endotelin	Endotelin-1 adalah suatu peptida vasoaktif ampuh yang di produksi di sel endotel yang bersifat sebagai vasokonstriktor.	Interval	<p>Endotelin berdasarkan analisa hasil laboratorium</p> <p>Serum : 1,2 – 2,5 Pg/ml (rerata 1,8 Pg/ml)</p> <p>Rendah : <1,2 Pg/ml</p>



	Diukur dari sampel darah. Pengukuran endotelin-1 menggunakan metode ELISA.		Normal : 1,2-2,5 Pg/ml Tinggi : >2,5 Pg/ml
Riwayat PE	Ibu hamil yang pada kehamilan sebelumnya pernah menderita preeklamsi	-	-

H. Hipotesis Penelitian

1. Pemberian kalsium berpengaruh terhadap tekanan darah pada ibu hamil riwayat preeklamsi
2. Pemberian kalsium berpengaruh terhadap kadar Endotelin-1 pada ibu hamil riwayat preeklamsi

