

TESIS

**KADAR RENDAH CALCIDIOL PADA PREEKLAMPSIA BERAT
LOW CALCIDIOL LEVEL IN SEVERE PREECLAMPSIA**

KENY STEFANUS

C105216201



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
BIDANG ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

TESIS

**KADAR RENDAH CALCIDIOL PADA PREEKLAMPSIA BERAT
LOW CALCIDIOL LEVEL IN SEVERE PREECLAMPSIA**

KENY STEFANUS

C105216201



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
BIDANG ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

KADAR RENDAH CALCIDIOL PADA PREEKLAMPSIA BERAT

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

KENY STEFANUS

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
BIDANG ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

KADAR RENDAH ESTRADIOL PADA

PREEKLAMSI BERAT

Disusun dan diajukan oleh:

KENY STEFANUS

Nomor pokok: C105216201

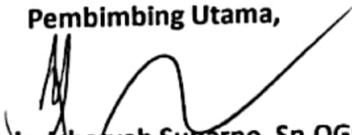
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 27 November 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,


Dr. dr. Jsharyah Sunarno, Sp. OG(K)
NIP. 19690317200032001

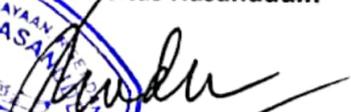
Pembimbing Pendamping,


dr. Nurbani Bangsawan, Sp. OG(K)
NIP. 196301241990031007

Ketua Program Studi Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp. OG (K)
NIP. 196809042000032001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin


Prof. dr. Budi, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 196612311995031009



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Keny Stefanus

Nomor mahasiswa : C105216201

Program studi : Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan
Ginekologi

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

Makassar, 30 November 2020



Keny Stefanus

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan limpahan kasih karunianya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul ” **KADAR RENDAH CALCIDIOL PADA PREEKLAMPSIA BERAT** ” sebagai salah satu persyaratan yang harus dipenuhi dalam Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih belum sempurna dan masih memiliki banyak kekurangan. Oleh sebab itu, penulis dengan segala kerendahan hati sangat mengharapkan masukan dan koreksi dari berbagai pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat terselesaikan karena adanya bantuan dan partisipasi dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar – besarnya kepada Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp.OG(K) selaku Pembimbing Utama dan dr. Nurbani Bangsawan, Sp.OG(K) sebagai Pembimbing Anggota, Dr. dr. St. Maisuri T. Chalid, Sp.OG(K) sebagai Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah banyak memberikan saran dan bimbingan sejak masa penelitian hingga seminar hasil penelitian ini terlaksana.

Penulis juga hendak menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar – besarnya kepada:

1. Ketua Departemen Ilmu Obstetri dan Ginekologi, Prof, Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K), guru kami yang telah membimbing, mengajar, dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.
2. Ketua Program Studi Ilmu Obstetri dan Ginekologi, Dr. dr. Deviana S. Riu, Sp.OG(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat, dan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini.
3. Penasehat Akademik penulis, Dr. dr. Rina Previana, Sp.OG(K), guru yang senantiasa memberi ilmu, arahan, masukan, dan semangat kepada penulis dalam menjalani pendidikan dokter spesialis obsteri & ginekologi.
4. Staf pengajar di Departemen Obstetri dan Ginekologi yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan tesis ini.
5. Seluruh responden yang telah bersedia menjadi subjek penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar – besarnya.
6. Teman – teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Obstetri dan Ginekologi, yang telah banyak berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan, dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang sangat

berharga selama masa pendidikan penulis dan semoga rasa persaudaraan tersebut dapat terus terjaga.

7. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi – tingginya kepada kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Denny Salim dan Ibunda Hellianti Tio Sudarmin atas kasih sayang, kesabaran, jerih payah, dan dukungan kepada penulis. Terima kasih juga kepada mertua saya Lily yang telah banyak memberikan dukungan dan motivasi kepada penulis. Terima kasih kepada saudara – saudara dan saudara – saudara ipar saya yang telah banyak memberikan dukungan doa dan semangat, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan doa yang tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Khususnya kepada istri saya Wenny Victory atas kasih sayang, pengorbanan, pengertian, dan kesabaran saat mendampingi selama masa pendidikan. putra tercinta Xavier Bless yang selalu menghadirkan sukacita selama penulis menjalani masa pendidikan.

Akhir kata tak lupa penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar – besarnya kepada semua pihak terutama guru – guru kami dan teman – teman residen selama penulis menjalani masa pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangsih bagi perkembangan

ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi dimasa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian dan ketulusan kita. Amin.

Makassar, November 2020

Keny Stefanus

ABSTRAK

KENY STEFANUS. *Kadar Rendah Calcidol Pada Preeklamsia Berat* (dibimbing oleh Isharyah Sunarno, Nurbani Bangsawan, Siti Maisuri, Deviana Soraya Riu).

Defisiensi calcidiol banyak terjadi pada ibu hamil sehingga mempengaruhi proses implantasi plasenta dan sistem renin angiotensin menyebabkan preeklamsia. Penelitian ini menganalisis hubungan Calcidiol dengan kehamilan normal, preeklamsia dan preeklamsia berat.

Penelitian bersifat potong lintang. Sampel di ambil dari ibu hamil usia kehamilan lebih dari 34 minggu pada beberapa rumah sakit di kota Makassar periode Juni 2019 - Agustus 2020 total sampel 91 orang. Analisis statistik menggunakan chi square, fisher exact dan regresi logistic untuk uji hubungan. *One-way ANOVA* di lakukan untuk uji komparatifnya.

Tidak ditemukan hubungan bermakna karakteristik demografi penelitian dengan preeklamsia. Faktor risiko preeklamsia berat adalah umur ibu ($p=0,039$), riwayat penyakit keluarga ($p=0,043$) dan paparan matahari ($p=0,026$). Faktor umur merupakan pengaruh paling kuat risiko preeklamsia berat (OR 4,464). Nilai rata – rata calcidiol paling rendah pada preeklamsia berat dan paling tinggi pada kehamilan normal.

Kata kunci: Calcidol, Preeklamsia, Preeklamsia Berat.

ABSTRACT

KENY STEFANUS. *Low Calcidiol Level In Severe Preeclampsia* (supervised by Isharyah Sunarno, Nurbani Bangsawan, Siti Maisuri, Deviana Soraya Riu).

Calcidiol deficiency often occurs in pregnant women, affecting the implantation process of the placenta and the renin-angiotensin system that cause preeclampsia. This study analyzed the correlation between calcidiol and normal pregnancy, preeclampsia, and severe preeclampsia.

This is a cross-sectional study. Samples were obtained from pregnant women with more than 34 weeks of gestational age in several hospitals in Makassar from June 2019-August 2020 with a total sample of 91 women. Statistical analyses used were Chi-square, Fisher's exact, and logistic regression to test the relationship. One-way ANOVA was carried out for comparative test. There was no significant correlation between demographic characteristics and preeclampsia. Risk factors of severe preeclampsia consisted of age ($p = 0.039$), family disease history ($p = 0.043$), and sun exposure ($p = 0.026$). The age factor is strongest influence on the risk of severe preeclampsia (OR 4.464). Mean values of calcidiol were lowest in severe preeclampsia and highest in normal pregnancies.

Keywords: Calcidiol, Preeclampsia, Severe preeclampsia.

DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL / JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xvii
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	7
C. Tujuan Penelitian	7
Tujuan umum	7
Tujuan khusus	8
D. Manfaat Penelitian	8
Manfaat pelayanan	8
Manfaat akademik	8

II. TINJAUAN PUSTAKA

A. Vitamin D	9
A. Definisi	9
B. Sumber Vitamin D	11
C. Metabolisme	12
D. Ekskresi	14
E. Asupan Berlebih	14
F. Fungsi Dan Fisiologi	15
G. Kehamilan Dan Laktasi	16
H. Nilai Normal	16
B. Preeklamsia	17
A. Definisi	17
B. Epidemiologi	18
C. Faktor Risiko	19
D. Etiologi	23
E. Patofisiologi	35
F. Klasifikasi	39
C. Hubungan Antara Calcidiol Dan Preeklamsia	
Dalam Kehamilan	41
D. Kerangka Teori	45
E. Kerangka Konsep	46
F. Hipotesis	46
G. Definisi Operasional	47

III. METODE PENELITIAN	
A. Rancangan Penelitian	52
B. Lokasi dan Waktu Penelitian	52
C. Populasi, Penelitian	52
D. Sampel Penelitian	53
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	53
F. Besaran Sampel	54
G. Cara Kerja	55
H. Alur Penelitian	56
I. Pengolahan dan Penyajian Data	57
J. Aspek Etis	57
K. Waktu Penelitian	58
L. Personalia Penelitian	58
M. Anggaran Penelitian	58
N. Jadwal Penelitian	59
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil	60
B. Pembahasan	65
V. SIMPULAN DAN SARAN	
A. Simpulan	98
B. Saran	98
DAFTAR PUSTAKA	99
LAMPIRAN	113

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Faktor Risiko Preeklamsia Berat	22
2. Faktor Immunogenetik Pada Preklampsia	27
3. Efek Peningkatan Calcidiol Dalam Patogenesis Preeklamsia	42
4. Hubungan Karakteristik, Faktor Risiko Dan Konsumsi Vitamin D Dengan Preeklamsia	61
5. Hubungan Karakteristik, Faktor Risiko Dan Paparan Matahari Terhadap Calcidiol Dengan Preeklamsia	62
6. Analisis Regresi Logistik Binary dan Multinomial Terhadap Faktor Risiko Dan Paparan Matahari Dengan Preeklamsia Berat	63
7. Distribusi Berdasarkan Calcidiol dan Tekanan Darah	64

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Bagan Aktivitas, Asupan dan Sintesis Vitamin D	10
2. Proses Fotokimia Dalam Produksi dan Pengaturan Vitamin D3	12
3. Remodeling Pembuluh Darah Pada Kehamilan Normal dan Preeklamsia	26
4. Disfungsi Endotel Antara Kehamilan Normal dan Preeklamsia	29
5. Aterosis Pada Pembuluh Darah <i>Placental Bed</i>	30
6. Alur Patogenesis Preeklamsia	35
7. Hipotesis Tentang Peranan sFlt1 Pada Preeklamsia	37
8. Abnormal Plasentasi Pada Preeklamsia	37
9. Etiologi dan Patomekanisme Preeklamsia	38
10. Jalur Metabolisme Vitamin D dan Hubungannya Dengan PTH Serta Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron	43
11. Metabolisme Vitamin D Pada Kehamilan Normal dan Preeklamsia	44
12. Kerangka Teori	45
13. Kerangka Konsep	46
14. Skema Alur Penelitian	56
15. Flow Diagram Penelitian	60

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Persetujuan Etik	113
2. Naskah Penjelasan Responden	114
3. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan	116
4. Formulir Penelitian	117
5. Data Penelitian	120
6. Curriculum Vitae	143

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
1,25(OH)D	<i>1,25-dihydroxyvitamin D / Calcitriol</i>
25(OH)D	<i>25-hydroxyvitamin D / calcidiol / calcifediol</i>
ACOG	<i>American College of Obstetrics and gynecology</i>
ARDV	<i>Absent or Reversed End Diastolic Velocity</i>
ASI	Air susu ibu
AT ₁ -AA	<i>Angiotensin II type 1 receptor autoantibodies</i>
Ca	Kalsium
CYP	<i>Cytochrome P450</i>
CYP27B1	<i>1α-hydroxylase</i>
dL	Desiliter
EDTA	<i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
ELISA	<i>Enzyme – Linked Immunosorbent Assay</i>
ET-1	Endothelin-1
FGR	<i>Fetal Growth Restriction</i>
FGF-23	<i>Fibroblast-like growth factor-23</i>
LDH	<i>Lactate dehydrogenase</i>
mmHg	Milimeter Air raksa
NO	Nitric oxide
PE	Preeklamsia
PEB	Preeklamsia Berat
PIGF	Placental Growth Factor
PNPK	Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran
PO ₄	Fosfat

PTH	Hormon Paratiroid
RAS	Sistem renin-angiotensin
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RSUP	Rumah Sakit Umum Provinsi
UV	Ultraviolet
sFlt-1	<i>fms-like tyrosine kinase-1</i>
sVEGFR-1	<i>Soluble vascular endothelial growth factor receptor 1</i>
SGOT	Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SDKI	Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Science</i>
TNF-Alfa	<i>Tumor Necrosis Factor alfa</i>
TX	<i>Thromboxane</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
Vitamin D	<i>Calciferol</i>
Vitamin D ₂	<i>Ergocalciferol</i>
Vitamin D ₃	<i>Cholecalciferol</i>
VDBP	<i>Vitamin D Binding Protein</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
µL	Mikroliter

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Vitamin D adalah hormon steroid yang larut dalam lemak dan mengatur banyak fungsi dalam tubuh manusia. Ada dua bentuk utama vitamin D yaitu vitamin D₂ (*ergocalciferol*) dan vitamin D₃ sebagai *cholecalciferol*. Vitamin D₂ yang berasal dari tanaman dan masuk ke dalam tubuh melalui makanan sedangkan vitamin D₃ berasal dari kolesterol di temukan ketika kulit terpapar sinar ultraviolet matahari. Vitamin D di produksi paling banyak ketika kulit terpapar sinar ultraviolet dan bekerja pada 7-dehydrocholesterol menghasilkan pre vitamin D yang kemudian dikonversi menjadi vitamin D, yang akan masuk ke dalam sirkulasi darah menuju ke hati. Di hati vitamin D oleh 25-hydroxylase diubah menjadi 25-hydroxyvitamin D[25(OH)D]. Kadar dari 25-hydroxyvitamin D[25(OH)D] di ukur untuk mendapatkan calcidiol dalam tubuh dan menjadi precursor untuk metabolisme aktif berupa calcitriol atau 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D] yang di mediasi oleh 1 α -hydroxylase (CYP27B1) di ginjal. Kemudian 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D] yang dilepaskan ke ginjal dan berperan penting dalam homeostatis kalsium bersamaan dengan produksi hormon paratiroid yang diekskresikan dari kelenjar paratiroid. Peran dari 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25(OH)₂D] adalah untuk meningkatkan penyerapan kalsium dari usus dan menghambat sekresi dari

hormon paratiroid untuk mempertahankan kadar normal serum kalsium (Barrett H, McLElduff A., 2010; Pérez-López FR et al., 2015).

Rendahnya Calcidiol selama kehamilan telah ketahu pada banyak populasi di dunia dan memiliki hubungan yang erat dengan hasil luaran pada ibu dan bayi. Kekurangan calcidiol biasa terjadi di Eropa Utara, terutama pada wanita dengan kulit berpigmen. Defisiensi calcidiol meningkat tiga kali pada musim dingin dan musim semi dibandingkan musim panas dan musim gugur di Inggris. Pada populasi antenatal di London, tingkat calcidiol kurang dari 25 nmol/L ditemukan 47% Asia India, 64% Timur Tengah, 58% kulit hitam dan 13% kaukasia. Pada ibu hamil di US terdapat 33 % kekurangan Calcidiol, 24% di Canada, 45% di Belgia, 44% di Belanda, 20% di Spanyol, dan 77% di German. Di asia angka kejadian kekurangan Calcidiol sebanyak 90% di Turki, 67% di Iran, 96% di India, 69% di China. Obesitas sebelum hamil telah dihubungkan dengan rendahnya Calcidiol pada wanita hamil maupun bayinya. Sebanyak 61% wanita yang mengalami obesitas (indeks massa tubuh [BMI] ≥ 30) ditemukan kekurangan calcidiol sebelum hamil, dibandingkan 36% pada wanita dengan BMI sebelum hamil kurang dari 25. (De-Regil LM., 2016; Royal college of obstetricians and gynaecologists., 2014).

Berdasarkan *Institute Of Medicine* dan *The Endocrine Society* dikatakan kekurangan calcidiol apabila diperoleh kadar dari 25-hydroxyvitamin D kurang dari 20ng/ml, dan kadar yang optimal ≥ 20 ng/ml (Pérez-López FR et al., 2015; De-Regil LM., 2016).

Vitamin D memiliki peran penting dalam kehamilan dengan ditemukannya *nuclear vitamin D receptors (VDR)* dan vitamin D *activating 1 α -hydroxylase* pada jaringan spesifik dalam kehamilan seperti decidua dan placenta. Pada data – data penelitian yang ada di indikasikan bahwa pemberian vitamin D selama kehamilan dapat mengurangi angka kejadian risiko preeklamsia, preterm, berat badan lahir rendah, karies gigi pada bayi dan mengurangi risiko infeksi pada bayi yang dapat sepsis (Karras SN et al., 2016).

Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) di tahun 2013 terdapat tiga penyebab utama kematian ibu yaitu perdarahan (30,3%), hipertensi dalam kehamilan (27,1%), dan infeksi (7,3%). WHO memperkirakan kejadian preeklamsia tujuh kali lebih tinggi di Negara berkembang dibandingkan dengan di negara maju. Prevalensi preeklamsia di negara maju adalah 1,3% - 6%, sedangkan di negara berkembang adalah 1,8% - 18. Di Indonesia sendiri, Insiden preeklamsia adalah sebanyak 128.273/tahun atau sekitar 5,3%, dan tidak tampak adanya kecenderungan penurunan insiden preeklamsi dalam dua dekade terakhir. (Wibowo *et al.*, 2016), (Primadi O. Kemenkes., 2015) Pada tahun 2012 kematian ibu akibat preeklamsia dan eklamsia memiliki presentasi sebesar 26,9% dan pada

tahun 2013 menjadi 27,1% (Depkes RI, 2015).

Preeklamsia adalah kelainan multisistem pada kehamilan yang ditandai dengan hipertensi dan proteinuria setelah 20 minggu masa kehamilan. Kelainan tersebut terjadi pada 5-7 % kehamilan, dengan angka kejadian 23,6 kasus per 1.000 kelahiran di Amerika Serikat (Wagner, 2004). Berdasarkan data rekapitulasi preeklamsia divisi Fetomaternal di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo diperoleh adanya kenaikan persentasi preeklamsia dalam 3 tahun terakhir berturut – turut pada tahun 2015, 2016, dan 2017 adalah 57,8 %, 65,2 %, dan 70, 6 % dengan angka kematian ibu (AKI) mengalami penurunan berturut – turut 7 orang, 5 orang, dan 1 orang. Berbagai upaya telah di lakukan oleh pemerintah untuk menurunkan angka kejadian preeklamsia tetapi belum menunjukkan hasil yang memuaskan.

Sekitar 2-7% wanita hamil mengalami komplikasi preeklamsia, banyaknya faktor risiko yang dapat menyebabkan preeklamsia, yang akhirnya menyebabkan tingginya angka mortality dan morbidity pada ibu seperti edema pulmonal, eklampsia, gagal ginjal dan kerusakan pada hepar. Bahkan pada penelitian yang lain di katakan dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular. Meskipun penyebab pasti preeklamsia belum dapat di tentukan secara pasti, dikatakan penyebab paling utama adalah perkembangan placenta yang abnormal dan berhubungan dengan placenta yang iskemik (Bärebring L et al., 2016).

Rendahnya Calcidiol dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah. Kekurangan Calcidiol juga di hubungkan dengan kurangnya

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dan peningkatan inflamasi oleh sitokin yang dapat menyebabkan kerusakan pembuluh darah. Calcidiol sendiri memiliki efek langsung pada jalur molekuler yang penting dalam patogenesis preeklamsia seperti invasi trofoblastik dan imunomodulasi serta pengendalian tekanan darah, proteinuria, angiogenesis abnormal, dan peradangan yang berlebihan. Reseptor 1,25-dihidroksivitamin D (calcitriol) telah ditemukan pada jaringan target yang mengatur tekanan darah. Kadar calcitriol yang menurun selama preeklamsia menyebabkan terjadinya gangguan penyerapan kalsium di usus yang kemudian menyebabkan hipokalsemia yang mana dapat menyebabkan angka kejadian preeklamsia. Sebagai mekanisme kompensasi, terjadi peningkatan reabsorpsi kalsium tubular dan menyebabkan hipokalsiuria selama preeklamsia. Hipokalsiuria yang terjadi telah dilaporkan dapat memprediksi kejadian preeklamsia jauh sebelum manifestasi klinis muncul. Jadi, calcidiol telah dihipotesiskan mempengaruhi risiko terjadinya preeklamsia. Namun korelasi antara calcidiol dan preeklamsia belum sepenuhnya diteliti (Abdallah SM, 2011).

Berdasarkan American College of Obstetrics and Gynaecology, sampai sekarang masih kekurangan data – data untuk rekomendasi pemberian suplemen vitamin D pada ibu hamil agar tidak terjadi kekurangan calcidiol. Selain itu, masih kurangnya bukti yang kuat untuk pemberian suplemen vitamin D sebagai pencegah terjadinya preeklamsia (Primadi O. Kemenkes., 2015). Pada Guidelines yang di terbitkan oleh WHO di katakan

bahwa pemberian vitamin D tidak di rekomendasikan sebagai salah satu cara mencegah terjadinya preeklamsia tetapi pada *Royal College Obstetrician and gynaecologist* dan guidelines NICE pemberian vitamin D sebesar 10 mcg per hari di rekomendasikan pada ibu hamil hal ini juga di dukung pada beberapa penelitian yang lain (Royal college of obstetricians and gynaecologists., 2014; National Institute for Health and Clinical Excellence., 2008).

Pada penelitian – penelitian yang ada di katakan bahwa pemberian vitamin D yang cukup pada saat hamil dapat mencegah atau menurunkan angka kejadian preeklamsia, salah satunya pada penelitian yang di lakukan oleh Nasira Arain pada tahun 2015 dengan sistematik review selain itu juga terdapat penelitian yang di lakukan oleh Senam Behjat Sasan yang mendukung akan hal ini (Arain N., 2015; Behjat sasan S., 2017).

Saat ini pemberian vitamin D pada ibu hamil yang bertujuan untuk mengurangi angka kejadian preeklamsia masih menjadi pembicaraan ada beberapa penelitian yang mendukung tetapi ada juga penelitian yang tidak sependapat. Pada penelitian yang di lakukan oleh Juhi M. Purswani pada tahun 2017 dengan sistematik review di katakan pemberian vitamin D untuk mencegah terjadinya preeklamsia tidak terlalu bermakna hal ini juga di dukung oleh penelitian yang di lakukan Maria C Magnus pada tahun 2018 di katakan bahwa tidak ada bukti kuat hubungan calcidiol dengan penyebab preeklamsia. Pada penelitian yang di lakukan oleh Kawtar Nassar pada tahun 2017 dengan metode sistematik review di temukan bahwa calcidiol

merupakan unsur yang kuat sebagai salah satu untuk pencegahan terjadinya preeklamsia, hal ini juga di dukung dengan adanya penelitian lain yang di lakukan oleh Win Khaing pada tahun 2017 dengan metode sistematik review dan network meta-analisis di katakan pemberian vitamin D dapat menurunkan kejadian preeclampsia. Pada penelitian di lakukan oleh Andraž Dovnik pada tahun 2018 di dapatkan bahwa pemberian vitamin D pada ibu hamil sangat di rekomendasikan dan berpotensi untuk mencegah terjadinya preeklamsia, diabetes dan kelahiran preterm. Sampai saat ini masih terdapat perbedaan pendapat di antara pakar mengenai hubungan calcidiol dengan kejadian preeklamsia berdasarkan hal tersebut peneliti tertarik untuk meneliti tentang pengaruh hubungan antara calcidiol dengan kejadian preeklamsia. (Purswani JM., 2017; [Magnus. M.](#), 2018; Nassar K., 2017; Khaing W., 2017; Dovnik A., 2018).

B. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara calcidiol dan kejadian preeklamsia?

C. Tujuan Penelitian

a. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara calcidiol dan kejadian preeklamsia

b. Tujuan Khusus

1. Mengetahui hubungan antara calcidiol dan kejadian kehamilan normal
2. Mengetahui hubungan antara calcidiol dan kejadian preeklamsia
3. Mengetahui hubungan antara calcidiol dan kejadian preeklamsia berat
4. Membandingkan kadar calcidiol dengan kehamilan normal, preeklamsia dan preeklamsia berat

D. Manfaat Penelitian

1. Memberikan Bagi Bidang Pelayanan :
 - Dapat mengetahui kadar minimal calcidiol untuk ibu hamil dalam mencegah terjadinya penyakit preeklamsia dan preeklamsia berat yang di harapkan dapat menurunkan tingkat kematian ibu dan bayi
 - Dapat mengetahui batasan Calcidiol pada kehamilan normal
 - Dapat menjadi acuan dalam pemberian vitamin D pada ibu hamil ketika pemeriksaan rutin kehamilan untuk mencegah preeklamsia dan preeklamsia berat
2. Bagi Bidang Akademik:
 - Sebagai data dasar untuk melanjutkan penelitian untuk mengetahui besarnya dosis pemberian vitamin D yang di butuhkan dalam kehamilan untuk mencegah terjadinya preeklamsia dan preeklamsia berat.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

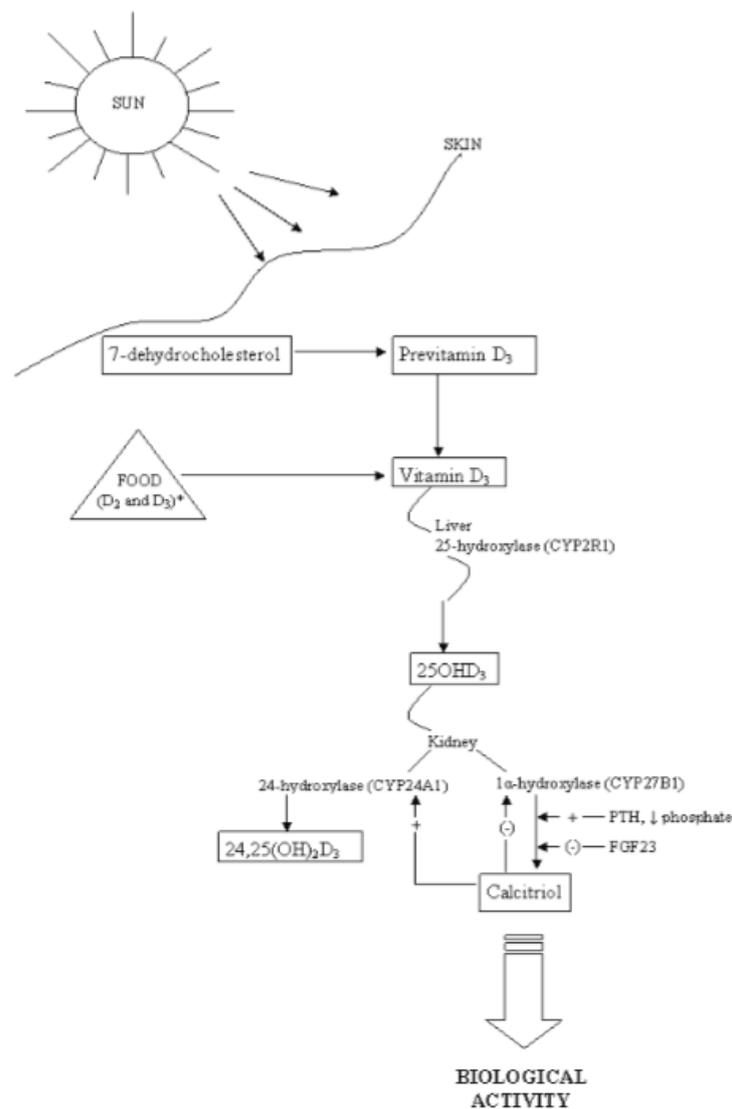
A. VITAMIN D

a. Definisi

Vitamin D yang juga dikenal dengan nama calcsiferol merupakan vitamin larut lemak dan prohormon yang memiliki dua bentuk utama yaitu vitamin D2 (*ergocalciferol*) yang sebagian besar dibuat oleh manusia dan ditambahkan ke dalam makanan serta vitamin D3 (*cholecalciferol*) yang disintesis pada kulit manusia dari *7-dehydrocholesterol* dan juga didapatkan dari makanan hewani (Ross *et al.*, 2011).

Vitamin D bentuk D2 maupun D3 secara biologis tidak aktif hingga mengalami dua reaksi hidroksilasi enzimatis. Reaksi yang pertama terjadi di hati yang dimediasi oleh *25-hydroxylase* dan membentuk *25-hydroxyvitamin D(25(OH)D)*. Reaksi yang kedua terjadi di ginjal, dimediasi oleh *1 α -hydroxylase(CYP27B1)* yang membentuk *25(OH)D* menjadi hormon biologik aktif disebut calcitriol (*1,25-dihydroxyvitamin D*). Gen *1 α -hydroxylase* juga diekspresikan dalam beberapa jaringan ekstra renal, tetapi kontribusinya ke dalam formasi calcitriol masih belum diketahui. *25(OH)D* yang merupakan prekursor dari calcitriol adalah bentuk utama Vitamin D yang bersirkulasi dan berikatan secara spesifik dengan plasma pembawa protein yang dikenal sebagai *Vitamin D binding protein (DBP)*. DBP juga mengangkut vitamin D dan calcitriol (Ross *et al.*, 2011).

Sintesis calcitriol oleh ginjal diatur dengan sangat ketat melalui dua hormon yaitu hormone paratiroid (PTH) dan *fibroblast-like growth factor-23* (FGF-23). Setelah sintesis di ginjal, calcitriol berikatan dengan DBP dan ditransportasikan ke organ target. Calcitriol terlibat dalam ekspresi gen pada level transkripsi dan akan berikatan dengan reseptor vitamin D yang terutama terletak pada inti sel target (Ross *et al.*, 2011).



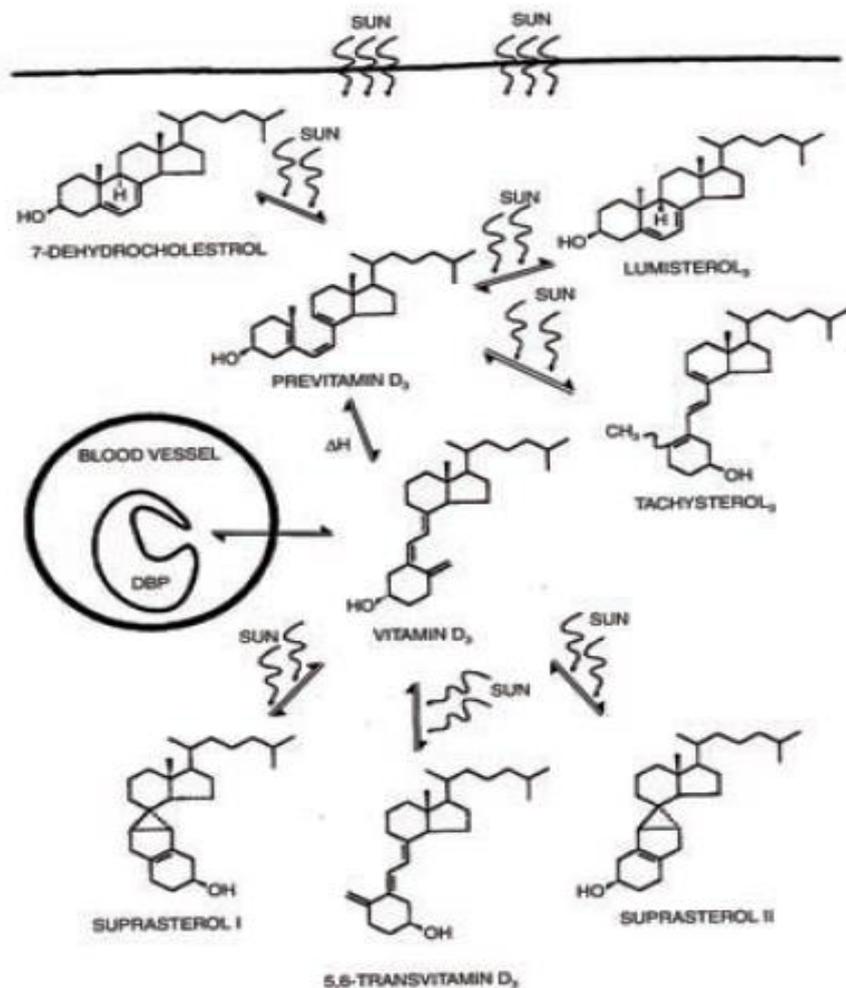
Gambar 1. Bagan aktivitas, asupan dan sintesis Vitamin D.

b. Sumber Vitamin D

Sumber asupan vitamin D didapatkan dari makanan dan suplementasi. Terdapat beberapa sumber alami vitamin D termasuk minyak ikan, minyak hati ikan, dan kuning telur . Vitamin D3 disintesis pada kulit manusia dari *7-dehydrocholesterol* dengan paparan radiasi ultraviolet B (UVB) yang panjang gelombangnya mencapai 290 sampai 320 nm. Produksi vitamin D3 di kulit dipengaruhi oleh jumlah radiasi UVB yang mencapai dermis dan ketersediaan *7- dehydrocholesterol*. Dengan demikian, tingkat sintesis dipengaruhi oleh sejumlah faktor, termasuk musim, pigmentasi kulit, lingkungan tempat tinggal, penggunaan tabir surya, pakaian, dan jumlah kulit yang terpapar matahari. Umur juga merupakan faktor yang mempengaruhi sintesis vitamin D dimana seiring bertambahnya usia, sintesis akan semakin berkurang karena terjadi penurunan kadar *7-dehydrocholesterol* dan karena perubahan morfologi kulit (Ross *et al.*, 2011).

Keracunan vitamin D tidak diakibatkan paparan sinar matahari yang berkepanjangan. Aktivasi termal dari previtamin D3 pada kulit menimbulkan banyak zat lainnya seperti lumisterol dan tachysterol yang kemudian akan membatasi pembentukan vitamin D3 itu sendiri. Vitamin D3 juga dapat diubah menjadi bentuk nonaktif. Individu yang tinggal di kutub selama musim dingin dan awak kapal selam dengan paparan sinar UVB yang sangat terbatas tetap memiliki kadar 25(OH)D yang dapat terdeteksi

dalam darahnya, yang mungkin didapatkan dari sumber makanan dan telah disintesis serta disimpan (Ross *et al.*, 2011).



Gambar 2. Proses Fotokimia dalam produksi dan pengaturan Vitamin D₃ (Cholecalciferol) di kulit

c. Metabolisme

Vitamin D diabsorpsi bersama dengan lemak lainnya dalam usus halus. Penyerapan vitamin D tergantung pada lemak di dinding lumen, yang memicu pelepasan asam empedu dan enzim lipase pancreas. Sehingga

vitamin D lebih efisien untuk diserap ketika dikonsumsi dengan makanan yang mengandung lemak. Jumlah optimal lemak yang diperlukan untuk absorpsi yang maksimal dari vitamin D belum dapat ditentukan (Ross *et al.*, 2011).

Di dalam dinding usus, vitamin D, kolesterol, trigliserida, lipoprotein, dan lipid lainnya dibentuk menjadi kilomikron. Fraksi vitamin D yang baru terserap juga diangkut bersama asam amino dan karbohidrat ke dalam sistem porta untuk mencapai hati secara langsung, kemudian vitamin D ini akan ikut bergabung ke dalam kilomikron serta memasuki sirkulasi sistemik melalui jalur limfatik. Lipid kilomikron akan dimetabolisme di jaringan perifer khususnya di jaringan adiposa serta otot skeletal yang kaya akan enzim dan mengekspresikan lipoprotein lipase. Selama proses hidrolisis kilomikron trigliserida fraksi vitamin D yang terdapat dalam kilomikron juga akan dapat terserap oleh jaringan perifer ini.

Vitamin D awalnya merupakan bentuk prohormon yang tidak aktif dan harus dimetabolisme menjadi bentuk hormonal yang aktif sebelum dapat berfungsi. Prohormone ini akan dilepaskan dari kulit atau dari sistem limfatik dan masuk ke dalam sirkulasi darah serta dikonversi di hati menjadi 25(OH)D oleh enzim CYP25(OH)D ini kemudian berikatan dengan DBP dan bersirkulasi di dalam darah. Saat terjadi kekurangan kadar kalsium (atau kekurangan kadar fosfat) maka 25(OH)D akan di metabolisme di ginjal oleh 1 α -hydroxylase menjadi bentuk yang disebut calcitriol yang merupakan bentuk yang aktif. Metabolisme ini diatur oleh kadar kalsium dan

fosfat melalui PTH serta hormon fosfatik (FGF23), yang bertujuan untuk mempertahankan homeostasis kalsium dan fosfat. FGF23 bekerja menurunkan ekspresi transport sodium fosfat di ginjal dan menurunkan kadar serum calcitriol (Ross *et al.*, 2011).

Produksi enzim CYP27B1 yang distimulasi oleh PTH merupakan respon terhadap penurunan kalsium. Produksi enzim ini juga distimulasi oleh keadaan hipofosfotemia dari FGF23 akibat ekskresi fosfat di ginjal, walaupun pada kadar yang lebih rendah. Ketika PTH ditekan atau terjadi aktivasi FGF23 oleh osteosit maka kadar *1 α -hydroxylase* akan menjadi berkurang. Selanjutnya, calcitriol dapat berperan dalam menekan enzim *1 α -hydroxylase* (CYP27B1), meskipun mekanismenya belum sepenuhnya dipahami (Ross *et al.*, 2011).

d. Ekskresi

Produk metabolisme vitamin D diekskresikan oleh empedu ke feses dan sangat sedikit yang terbuang melalui urin karena terjadi proses penyerapan kembali vitamin D di ginjal.

e. Asupan Berlebih

Kelebihan vitamin D dapat mengarah pada keadaan intoksikasi vitamin D atau hipervitaminosis D. Kondisi ini menyebabkan hiperkalsemia dan akhirnya dapat terjadi kalsifikasi jaringan lunak dan menyebabkan kerusakan ginjal dan jantung. Bentuk vitamin D yang menyebabkan intoksikasi adalah 25(OH)D (*calcidiol* atau *calcifediol*).

f. Fungsi dan Fisiologi Vitamin D

Fungsi dominan vitamin D dalam bentuk hormonal (calcitriol atau *1,25-dihidroksivitamin D*) adalah meningkatkan kadar kalsium plasma dan fosfat, yang diperlukan untuk mineralisasi tulang. Selanjutnya, peningkatan kalsium plasma juga diperlukan untuk kegiatan di *neuromuskular junction* serta vasodilatasi, transmisi saraf, dan sekresi hormon. Calcitriol berfungsi sebagai bagian dari sistem endokrin untuk pemeliharaan kadar kalsium serum dengan meningkatkan plasma kalsium terionisasi ke kisaran normal melalui tiga mekanisme yang berbeda. Mekanisme pertama, yang tidak membutuhkan PTH, adalah peran Calcitriol dalam merangsang penyerapan kalsium dan fosfat secara langsung oleh usus, dimana aktivitas terbesarnya terjadi di duodenum dan jejunum. Pada mekanisme kedua, calcitriol memainkan peran penting dalam mobilisasi kalsium dari tulang, proses ini membutuhkan PTH. Calcitriol menginduksi pembentukan dan aktivasi osteoklas yang berfungsi dalam mobilisasi kalsium dari tulang. Singkatnya, calcitriol memfasilitasi pembentukan osteoklas dengan merangsang sekresi protein yang disebut aktivator reseptor, yang pada gilirannya bertanggung jawab untuk osteoklastogenesis dan resorpsi tulang. Pada mekanisme ketiga, calcitriol bersama dengan PTH menstimulasi reabsorpsi kalsium di tubulus distal ginjal dan memastikan terjadinya retensi kalsium oleh ginjal ketika kalsium diperlukan kembali oleh tubuh (Ross *et al.*, 2011).

g. Kehamilan Dan Laktasi

Peran vitamin D dalam kehamilan dan perkembangan janin menjadi fokus perhatian saat ini sedikit data yang tersedia mengenai efek nutrisi pada kehamilan dan laktasi. Kadar calcitriol diketahui meningkat selama kehamilan, namun terdapat faktor lain yang juga merangsang peningkatan penyerapan kalsium. Sebagian besar bukti menunjukkan bahwa kalsium dipindahkan dari ibu ke janin tanpa membutuhkan calcitriol. ASI bukan merupakan sumber vitamin D yang signifikan untuk bayi dan tidak berubah kadarnya kecuali dengan pemberian suplementasi paling kurang 2.000 IU / hari. Bukti yang ada menunjukkan bahwa pemberian suplementasi vitamin D tidak mempengaruhi proses resorpsi tulang ibu yang terjadi selama laktasi, atau pemulihan pasca laktasi (Ross *et al.*, 2011).

h. Nilai Normal

Status vitamin D ditentukan oleh pengukuran calcidiol atau kadar 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D). Calcidiol dikatakan adekuat jika kadar 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) lebih dari 50 nmol/L dan kurang dari 50 nmol/L dinyatakan sebagai defisiensi (Purswani *et al.*, 2017; Institute of Medicine, 2011).

B. PREEKLAMPSIA

a. Definisi

Preeklampsia adalah sindrom yang mencakup terjadinya onset baru hipertensi di pertengahan trimester dua kehamilan. Meskipun sering kali disertai dengan proteinuria, preeklampsia dapat dikaitkan dengan banyak tanda dan gejala lain, termasuk gangguan penglihatan, sakit kepala, nyeri epigastrium, dan edema (Roberts *et al.*, 2012).

Kriteria diagnostik untuk hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik yang persisten 140 mm Hg atau lebih tinggi, atau tekanan diastolik 90 mm Hg atau lebih tinggi setelah 20 minggu kehamilan pada wanita dengan tekanan darah yang normal sebelumnya (Roberts *et al.*, 2012).

Hipertensi tidak berarti bahwa seorang pasien mengalami preeklampsia; diperlukan kriteria lain. Umumnya, terdapat onset baru proteinuria, tetapi dengan tidak adanya proteinuria yang memenuhi atau melebihi ambang diagnostic, salah satu kriteria berikut ini dapat menetapkan diagnosis: onset baru trombositopenia (<100.000 per mikroliter), gangguan fungsi hati (peningkatan enzim hati dua kali dari nilai normal), insufisiensi ginjal (konsentrasi serum kreatinin >1.1 mg/dL, edema paru, atau gangguan visual atau gangguan cerebral. Proteinuria ditentukan dengan ekskresi 300 mg atau lebih protein dalam pengumpulan urin 24 jam atau, rasio protein / kreatinin minimal 0,3 mg / dL merupakan ambang batas setara yang dapat diterima untuk diagnosis karena memiliki kecocokan atau

melebihi nilai protein 300 mg dalam pengumpulan urin 24 jam. Pembacaan dipstick 1+ juga mengarah ke proteinuria, tetapi metode kualitatif ini memiliki banyak hasil yang *false positive* dan *false negative*, metode ini dapat digunakan untuk diagnosis bila tidak tersedia metode kuantitatif (Roberts *et al.*, 2012).

Beberapa temuan klinis meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas. Wanita dengan tekanan darah sistolik 140-160 mmHg dan tekanan darah diastolik 90-110 mmHg, disertai adanya trombositopenia, gangguan fungsi hati, insufisiensi ginjal, edema paru, atau kehilangan penglihatan atau gangguan serebral harus dianggap sebagai preeklamsia berat (Roberts *et al.*, 2012).

b. Epidemiologi

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2008, angka kejadian preeklamsia di seluruh dunia berkisar 0,51%-38,4%. Di negara maju, angka kejadian pre berkisar 5%–6%, frekuensi pre untuk tiap negara berbeda-beda karena banyak faktor yang mempengaruhi. Di Indonesia frekuensi kejadian preeklamspsia sekitar 3-10%, sedangkan di Amerika Serikat dilaporkan bahwa kejadian pre sebanyak 5%. Di Indonesia, preeklamsia merupakan salah satu penyakit yang paling sering menyebabkan kematian ibu disamping pendarahan pasca persalinan dan infeksi, yaitu perdarahan mencapai 28%, preeklamsia sebesar 24%, infeksi

sebesar 11%, komplikasi *purperium* sebesar 8%, partus lama sebesar 5%, dan abortus sebanyak 5% (Saraswati and Mardiana, 2016).

Insidens preeklamsia berat berkisar antara 0.6-1.2% dari semua kehamilan di negara barat. Dilaporkan pula bahwa kejadian preeklamsia berat meningkat pada wanita yang sebelumnya memiliki riwayat preeklamsia, pada wanita dengan diabetes mellitus, hipertensi kronik, obesitas, thrombofilia, dan pada kehamilan multi janin (Heazell, Alexander, Norwitz., 2010).

c. Faktor Risiko

Faktor risiko adalah faktor yang memperbesar kemungkinan seseorang untuk menderita penyakit tertentu. Faktor–faktor yang berkaitan dengan preeklamsia seperti obesitas, kehamilan ganda, usia ibu lebih dari 35 tahun, serta ras Afrika–Amerika. Hubungan antara berat badan ibu dan preeklamsia cukup progresif. Risiko ini meningkat dari 4,3% pada perempuan yang memiliki Indeks Massa Tubuh (IMT) 20 kg/m^2 menjadi 13,3% pada wanita yang memiliki $\text{IMT} > 35 \text{ kg/m}^2$. Pada perempuan dengan kehamilan kembar dibandingkan kehamilan tunggal, insiden hipertensi gestasional meningkat secara signifikan (Cunningham *et al.*, 2014).

Besarnya faktor risiko preeklamsia :

1. Usia

Ibu dengan usia ≥ 40 tahun memiliki risiko 2 kali lipat lebih besar untuk mengalami preeklamsia. Dari penelitian di Amerika Serikat menunjukkan bahwa risiko preeklamsia meningkat hingga 30% setiap penambahan 1 tahun setelah ibu mencapai usia 34 tahun. Sedangkan ibu yang hamil di usai muda cenderung tidak mempengaruhi risiko terjadinya preeklamsia, namun demikian penelitian Zibaenazhad menemukan primigravida muda kurang dari 20 tahun dan semua pasien di atas 30 tahun memiliki peningkatan risiko hipertensi. Sheraz dan rekannya juga melaporkan temuan yang sama dan menyatakan bahwa Preeklamsia lebih sering terjadi pada pasien yang lebih muda dari 21 tahun dan lebih tua dari 35 tahun. Secara lebih spesifik Kumar melaporkan bahwa perempuan hamil berusia kurang dari 20 tahun memiliki 3,87 kali lipat risiko untuk mengalami preeklamsia dibandingkan dengan usia yang lebih dari 20 tahun. (Rambaldi and Paidas, 2013) (Kumari, Dash and Singh, 2016)

2. Paritas

Nuliparitas meningkatkan kemungkinan terjadinya preeklamsia sebanyak 3 kali lipat.

3. Riwayat preeklamsia sebelumnya

Ibu yang mengalami preeklamsia pada kehamilan pertamanya, akan memiliki risiko 7 kali lipat lebih besar untuk mengalami preeklamsia pada kehamilan berikutnya.

4. Kehamilan multipel

Risiko ibu mengalami preeklamsia meningkat 3 kali lipat bila janin yang dikandungnya lebih dari satu.

5. penyakit terdahulu

bila ibu pernah menderita diabetes, maka risiko terkena preeklamsia meningkat 4 kali lipat, ibu yang pernah didiagnosis dengan sindrom antifosfolipid meningkatkan risiko terjadinya preeklamsia secara signifikan.

6. Jarak antar kehamilan

Hubungan antara risiko terjadinya preeklamsia dengan interval kehamilan lebih signifikan dibandingkan dengan risiko yang ditimbulkan dari pergantian pasangan seksual. Risiko pada kehamilan kedua atau ketiga secara langsung berhubungan dengan waktu persalinan sebelumnya, ketika intervalnya adalah lebih dari sama dengan 10 tahun, maka risiko ibu tersebut mengalami preeklamsia adalah sama dengan ibu yang belum pernah melahirkan sebelumnya.

7. Indeks masa tubuh

Penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan risiko munculnya preeklamsia pada setiap peningkatan indeks massa tubuh. sebuah studi kohort mengemukakan bahwa ibu dengan indeks massa tubuh > 35 memiliki risiko untuk mengalami preeklamsia sebanyak 2 kali lipat. sebuah studi lain yang membandingkan risiko antara ibu dengan indeks massa tubuh rendah dan normal menemukan bahwa risiko terjadinya preeklamsia menurun drastis pada ibu dengan indeks massa tubuh < 20 .

8. Usia kehamilan

Preeklamsia dapat dibagi menjadi 2 subtipe dideskripsikan berdasarkan waktu onset dari preeklamsia. preeklamsia *early-onset* terjadi pada usia kehamilan <34 minggu, sedangkan *late onset* muncul pada usia kehamilan ≥ 34 minggu. preeklamsia *early onset* merupakan gangguan kehamilan yang dapat mengancam jiwa ibu maupun janin yang dikandungnya. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa insidensi preeklamsia meningkat seiring dengan semakin tuanya usia kehamilan yang dibuktikan dengan preeklamsia yang terjadi pada usia kehamilan 20 minggu adalah 0.01 / 1000 persalinan dan insidensi preeklamsia pada usia kehamilan 40 minggu adalah 9.62 / 1000 persalinan (Cunningham *et al.*, 2014).

Faktor Risiko	Risiko relative (interval kepercayaan 95%)
Usia ≥ 40 tahun, Primipara	1.68 (1.23–2.29)
Usia ≥ 40 tahun, multipara	1.68 (1.23–2.29)
Riwayat Keluarga	2.90 (1.70–4.93)
Nullipara	2.91 (1.28–6.61)
Kehamilan multi janin	2.93 (2.04–4.21)
Diabetes	3.56 (2.54–4.99)
Indeks massa tubuh sebelum hamil $\geq 35 \text{ kg/m}^2$	4.29 (3.52–5.49)

Preeklampsia Sebelumnya	7.19 (5.85–8.83)
Sindrom antifosfolipid	9.72 (4.34–21.75)

Tabel 1. Tabel Faktor Risiko Preeklamsia.

(Heazell, Alexander, Norwitz., 2010)

d. Etiologi

Preeklamsia merupakan kelainan multisistemik yang berpengaruh pada ibu dan janin. Interaksi abnormal antara trofoblas janin dan desidua ibu, termasuk sel-sel sistem kekebalan tubuh ibu, menyebabkan invasi plasenta yang tidak adekuat dan *remodeling* vaskular maternal. Umumnya, preeklamsia mengganggu dua komponen:

1. Gangguan implantasi plasenta atau ukuran plasenta yang lebih besar seperti pada kehamilan multifetal.
2. Kelainan respon ibu terhadap heterotif dan fenotif akibat perubahan fisiologi dan metabolisme tubuh selama masa kehamilan menyebabkan disfungsi endotel pembuluh darah dan inflamasi multisistemik (Granger *et al.*, 2001).

Penelitian tentang preeklamsia telah dilakukan sejak dulu, tetapi penyebab preeklamsia sampai sekarang belum diketahui secara pasti. Berbagai mekanisme untuk menjelaskan penyebabnya telah banyak diajukan, tetapi belum memuaskan, oleh karena banyaknya teori yang ada mengenai etiologi dan patofisiologi maka preeklamsia disebut "*the disease of theories*". Diduga sebelumnya preeklamsia merupakan "satu penyakit", melainkan merupakan penyakit multifaktorial yang meliputi faktor ibu, janin,

dan plasenta. Faktor-faktor yang dianggap penting, diantaranya yaitu: (Cunningham *et al.*, 2014)

1. Implantasi plasenta dengan invasi trofoblastik abnormal pada pembuluh darah uterus.
2. Toleransi imunologi yang maladaptif diantara jaringan maternal, paternal (plasental), dan fetal.
3. Maladaptif maternal terhadap perubahan kardiovaskular atau inflamasi pada kehamilan normal.
4. Faktor genetik, termasuk gen predisposisi serta pengaruh epigenetik.

Invasi Trofoblastik yang Abnormal

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 uteroplasenta. 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.

proliferasi trofoblas akan menginvasi lapisan desidua dan miometrium dalam dua tahap, yaitu : intersisial dan endovaskuler. Pertama, sel-sel trofoblas endovaskuler menginvasi arteri spiralis ibu dengan

mengganti endotelium dan merusak jaringan elastis pada tunika media dan jaringan otot polos dinding arteri serta menggantinya dengan material jaringan fibrinoid. Proses ini selesai pada akhir trimester I dan proses terjadi sampai *deciduomyometrial junction* (Decherney AH dan Nathan L., 2003).

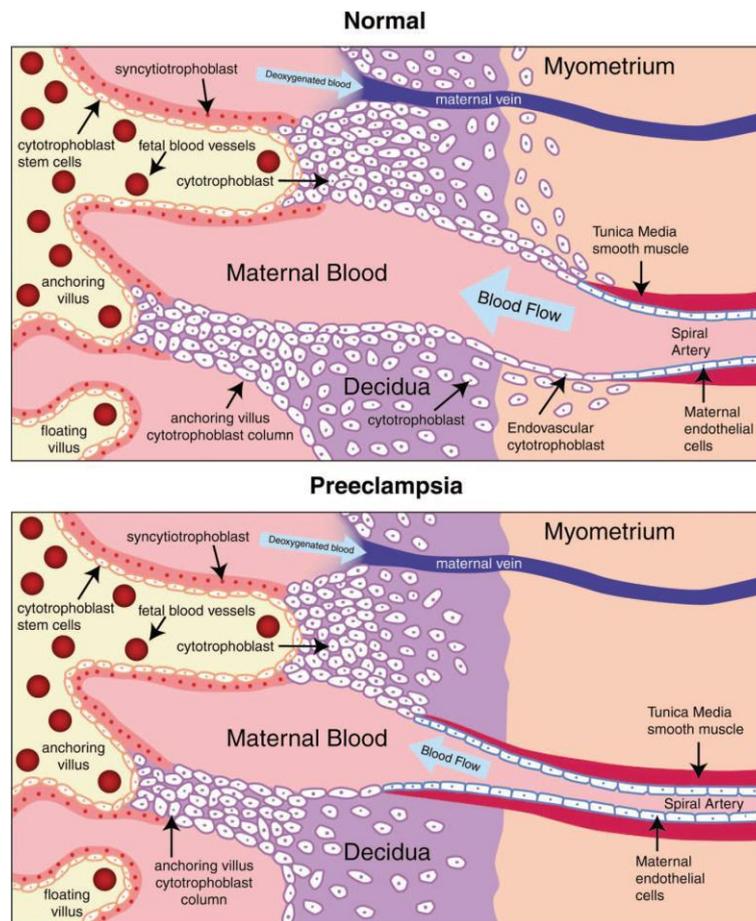
Terdapat fase istirahat hingga kehamilan mencapai 14-16 minggu, tahap kedua terjadi invasi sel trofoblas ke dalam lumen arteri spiralis hingga kedalaman miometrium. Kemudian proses berulang seperti tahap pertama, yaitu penggantian sel endotel, rusaknya jaringan elastis dan jaringan otot polos, dan penggantian material fibrinoid pada dinding arteri. Akhir dari proses ini adalah dinding pembuluh darah menjadi tipis, otot dinding arteri lemas berbentuk seperti kantung yang berdilatasi secara pasif untuk menyesuaikan kebutuhan aliran darah ke janin (Decherney AH dan Nathan L., 2003).

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 relative mengalami vasokonstriksi, sehingga aliran darah uteroplasenta menurun dan terjadilah hipoksia dan iskemia plasenta yang tentunya akan berpengaruh juga terhadap keadaan janin intra uterin

Preeklamsia dapat terjadi akibat kegagalan pada proses invasi plasenta. Pertama, tidak semua arteri spiralis mengalami invasi oleh sel trofoblas. Kedua arteri yang mengalami invasi, pada tahap pertama berjalan normal, tetapi pada tahap kedua tidak berlangsung normal sehingga bagian

arteri spiralis dalam myometrium tetap berbentuk dinding muskuloelastis reaktif (Decherney AH dan Nathan L., 2003).

Gambar 3. Remodeling Pembuluh Darah Pada Kehamilan Normal dan Preeklamsia (Powe CE et al., 2014).



Sebagai tambahan, arteriosis akut (seperti arteriosklerosis) berkembang pada arteri spiralis segmen miometrium pada penderita preeklamsia. Lesi ini menyebabkan lumen arteri mengecil atau bahkan obliterasi mengakibatkan penurunan aliran darah ke plasenta dan berhubungan dengan luasnya infark plasenta.

Pada preeklamsia, adanya daerah pada arteri spiralis yang memiliki resistensi vaskuler disebabkan karena kegagalan invasi trofoblas ke arteri spiralis pada tahap kedua. Akibatnya terjadi gangguan aliran darah di daerah intervili yang menyebabkan penurunan perfusi darah ke plasenta. Hal ini dapat menimbulkan iskemia dan hipoksia di plasenta yang berakibat terganggunya pertumbuhan bayi intrauterin hingga kematian bayi (Decherney AH, Nathan L., 2003).

Faktor Immunologi

Gangguan toleransi sistem imun ibu terhadap antigen janin dan antigen plasenta yang berasal dari paternal merupakan teori lain yang menjelaskan penyebab preeklamsia. Perubahan histologis pada permukaan maternal-plasental diduga merupakan reaksi penolakan akut. Beberapa faktor ditunjukkan pada Tabel 2 (Cunningham *et al.*, 2014).

Tabel 2. Beberapa Contoh Faktor Immunogenetik yang diwariskan yang dapat mengubah ekspresi genotipe dan fenotipe pada preeklamsia.

“Imunisasi” yang didapat dari kehamilan sebelumnya
Haplotipe HLA-A, -B, -D, -1a, -1l yang diwariskan

Haplotipe yang diwariskan untuk reseptor sel NK yang disebut juga *killer immunoglobulin-like receptor* (KIR). Kemungkinan menyebabkan gen menjadi rentan seperti pada diabetes dan hipertensi kronis

HLA = antigen leukosit manusia NK = Pembunuh alami

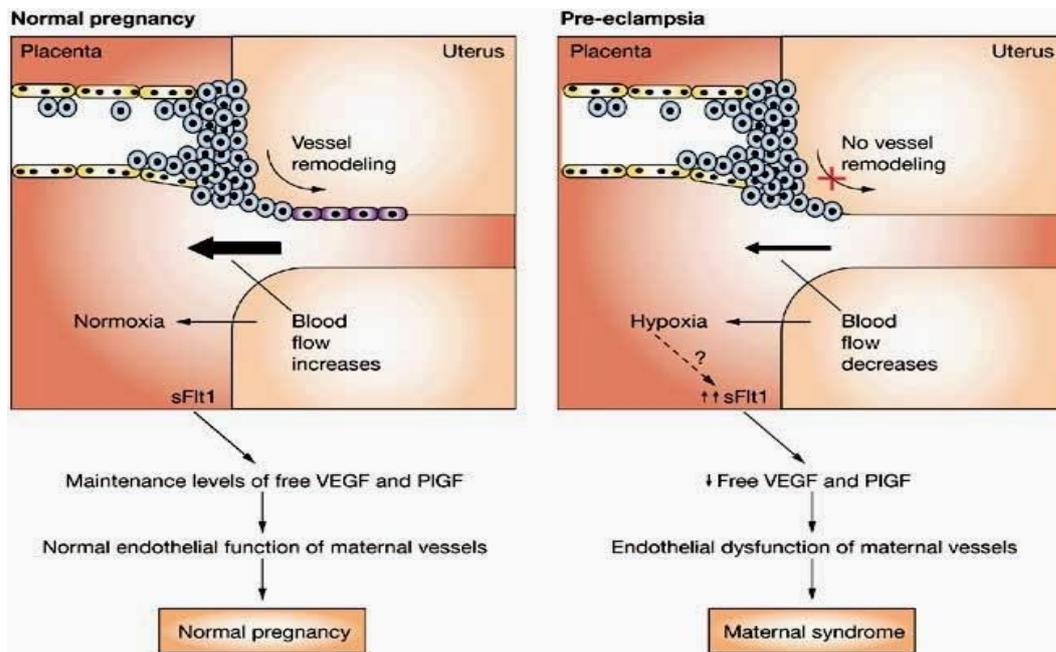
Telah terdapat data empiris yang menunjukkan gangguan yang disebabkan oleh sistem imun. Sebagai contoh, risiko preeklamsia meningkat karena pembentukan antibodi terhadap antigen pada area plasenta yang terganggu. Pada kondisi ini, kehamilan pertama mempunyai risiko yang lebih tinggi. Gangguan toleransi juga dapat menjelaskan bertambahnya risiko bila antigen parental meningkat. Sebagai contoh, wanita dengan kehamilan mola mempunyai insidensi preeklamsia dengan onset awal lebih tinggi. Wanita hamil dengan janin trisomi 13 memiliki risiko preeklamsia 30-40%. Wanita - wanita tersebut menunjukkan peningkatan kadar - kadar faktor antiangiogenik dalam serum. Gen untuk faktor ini, yaitu *sFLT-1*, terletak pada kromosom 13. Sebaliknya, wanita yang pada kehamilan sebelumnya pernah terpapar antigen parental dengan pasangan yang sama menunjukkan imunitas terhadap preeklamsia. Penelitian di Parkland Hospital tahun 1986 pada 9.000 kehamilan disebutkan bahwa penyakit hipertensi menurun secara bermakna pada perempuan yang sebelumnya pernah aborsi dibandingkan dengan nulipara. Penelitian lain menunjukkan bahwa wanita multipara yang hamil dengan pasangan yang berbeda mempunyai risiko preeklamsia lebih tinggi (Cunningham *et al.*, 2014).

Pada tahun 2009, sebuah penelitian yang mengkaji peran *maladaptasi imunitas* dalam patofisiologi preeklamsia. Pada awal kehamilan yang akan menjadi preeklamsia, trofoblas ekstravili mengekspresikan penurunan kadar *Human Leukosit Antigen G* (HLA-G)

yang immunosupresif menyebabkan rusaknya vaskularisasi plasenta pada tahap I. Imunogenitas trofoblas selama kehamilan kembali normal, limfosit *T-helper (Th)* yang diproduksi meningkatkan aktivasi tipe 2. Sel-sel Th-2 meningkatkan imunitas humoral, sedangkan sel Th-1 merangsang sekresi sitokin inflamasi. Pada permulaan trimester kedua pada wanita preeklamsia, aksi Th-1 meningkat dan terjadi perubahan rasio Th1/Th2 (Cunningham *et al.*, 2014).

Aktivasi Sel Endotel

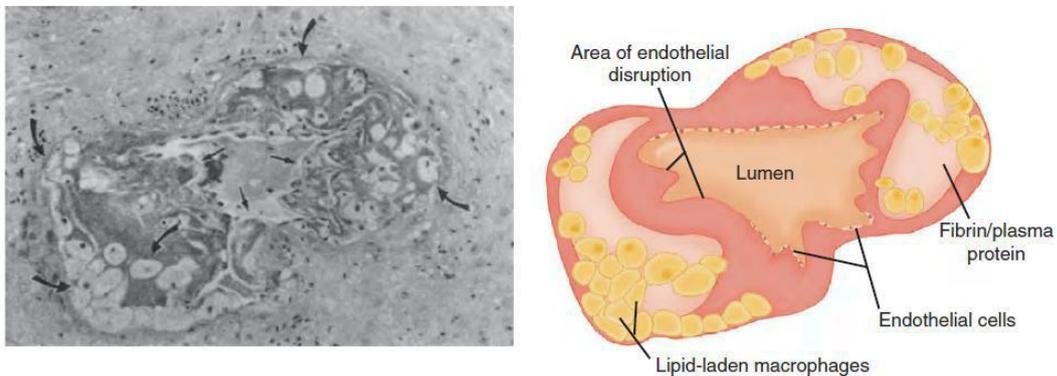
Perubahan inflamasi diduga merupakan kelanjutan perubahan tahap I yang disebabkan oleh invasi plasenta yang abnormal. Serangkaian keadaan terjadi sebagai terhadap faktor plasenta yang dilepaskan akibat perubahan iskemik atau penyebab lain. Cedera endotel diduga dipicu oleh faktor metabolik dan anti angiogenik serta mediator inflamasi (Cunningham *et al.*, 2014).



Gambar 4. Disfungsi Endotel Antara Kehamilan Normal dan Preeklamsia

Disebutkan bahwa disfungsi endotel disebabkan karena hiperaktivasi dalam sirkulasi maternal. Secara singkat, sitokin, seperti *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan *interleukin* (IL) berperan dalam terjadinya stres oksidatif pada preeklamsia. Hal ini ditandai oleh *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan radikal bebas yang menyebabkan terbentuknya peroksida lemak. Peroksida lemak akan membentuk radikal toksik yang akan merusak sel endotel, mengubah produksi nitrit oksida, dan mengganggu keseimbangan prostaglandin. Akibat lain stres oksidatif adalah meningkatkan produksi sel busa yang kaya lemak yang terdapat pada aterosclerosis, aktivasi koagulasi mikrovaskular, yang ditandai trombositopenia, dan peningkatan permeabilitas kapiler yang bermanifestasi klinis edema dan proteinuria (Cunningham *et al.*, 2014).

Gambar 5. Aterosis Pada Pembuluh Darah *Placental Bed*.



Faktor Nutrisi

Tekanan darah pada populasi yang banyak mengonsumsi buah dan sayuran dengan antioksidan tinggi memperlihatkan hasil yang rendah, sedangkan pada perempuan yang mengonsumsi asam askorbat kurang dari 85 mg per hari insiden preeklamsia meningkat dua kali lipat. Populasi dengan asupan kalsium rendah yang diberi suplementasi kalsium akan mendapat sedikit efek dalam menurunkan angka kematian bayi, tetapi tidak berpengaruh pada kejadian preeklamsia. Sejumlah penelitian menyebutkan bahwa suplementasi antioksidan vitamin C dan E tidak memberikan efek yang bermanfaat (Cunningham *et al.*, 2014).

Faktor Genetik

Preeklamsia adalah penyakit multifaktorial dan poligenik. Dari hasil penelitian yang dilakukan tahun 2009 terdapat risiko terjadinya preeklamsia pada anak perempuan dengan ibu yang pernah preeklamsia sebesar 20-

40%, pada saudara perempuan dengan preeklamsia 11-37%, dan pada saudara kembar sebesar 22-47%. Penelitian lain yang dilakukan oleh Nilsson dkk (2004) menyebutkan adanya komponen genetik untuk terjadinya hipertensi gestasional disertai preeklamsia. Disebutkan juga bahwa angka kejadian preeklamsia meningkat hingga 60% pada kembar monozigotik perempuan.

Kecenderungan herediter ini merupakan interaksi ratusan gen yang diwariskan, baik ibu maupun ayah, yang mengontrol fungsi metabolik dan enzimatik di setiap organ. Dengan demikian manifestasi klinis setiap perempuan penderita preeklamsia akan menempati spektrum yang dibahas pada konsep gangguan dua tahap. Dalam hal ini ekspresi fenotif akan berbeda meskipun genotif sama karena dipengaruhi interaksi dengan faktor lingkungan (Cunningham *et al.*, 2014).

Patogenesis dari etiologi preeklamsia dapat dijelaskan sebagai berikut:

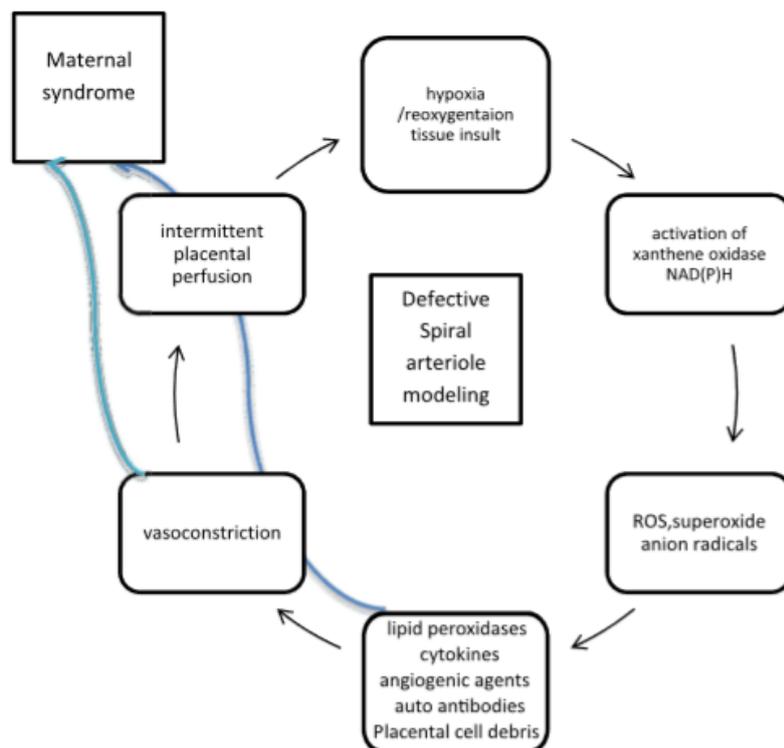
1. Kelainan uteroplasenta: Arteri spiralis uterus gagal membentuk sinusoid yang cukup luas untuk memenuhi vaskularisasi plasenta. Pada kehamilan normal, invasi trofoblastik ke dalam miometrium dan desidua mengubah arteri spiralis menjadi sinusoid dengan resistensi yang rendah. Perubahan ini memungkinkan vaskularisasi plasenta dan janin terpenuhi. Pada preeklamsia, kelainan invasi trofoblastik pada pembuluh darah rahim dapat menyebabkan gangguan aliran darah yang mengarah pada hipoksia. Kelainan perfusi dan hemodinamika dapat menyebabkan pembentukan aterosclerosis akut dan plak aterosklerotik pada

arteri spiralis. Beberapa faktor dari plasenta dilepaskan untuk mengompensasi aliran darah ke plasenta. Faktor ini selanjutnya dapat menyebabkan gangguan pada maternal. Faktor yang dilepaskan dari plasenta berupa angiogenik, sitokinin, produk peroksidasi lipid, autoantibodi, dan sisa-sisa sel plasenta.

2. Faktor angiogenik: iskemik plasenta diyakini berpengaruh terhadap disfungsi sel endotel dengan mengubah keseimbangan antara tingkat sirkulasi faktor pertumbuhan angiogenik dan anti angiogenik. Faktor ini adalah *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)*, *Placental Growth Factor (PlGF)*, dan *Soluble fms-like Tyrosine kinase 1 (sFlt-1)*. *Soluble fms-like Tyrosine kinase 1 (sFlt-1)* berfungsi untuk menghambat aktivitas VEGF dan PlGF. *Soluble Endoglin (s-Eng)* adalah protein antiangiogenik lain yang terlibat dalam patogenesis preeklamsia. Baik sFlt-1 dan s-Eng ditemukan meningkat dalam sirkulasi ibu sebelum onset preeklamsia.
3. Peroksidasi lipid: oksidasi lipoprotein (stres oksidatif) terjadi pada kehamilan normal namun sangat meningkat pada preeklamsia. Peroksidasi lipid dari sinsitio trofoblast menyebabkan pelepasan oksidatif metabolik yang stabil seperti *malondialdehid* dan *4-hidroksinonenal* yang menyebabkan kerusakan endotel.
4. Inflamasi dan sitokin: peran plasenta dalam peningkatan sitokin proinflamasi belum diketahui secara pasti. Tetapi plasentasi yang buruk selain menyebabkan hipoksia juga dapat meningkatkan pelepasan

mediator inflamasi pada sirkulasi ibu. Leukosit di tempat implantasi plasenta dan vena uterus diaktifkan untuk melepaskan sitokin dan oksigen reaktif. Sel positif-elastase yang merupakan penanda aktivasi neutrofil ditemukan meningkat di desidua dan tempat implantasi plasenta.

5. Fragmen plasenta dan mikro partikel: banyak mikro partikel dari permukaan plasenta dan sinsitiotrofoblas yang beredar dalam sirkulasi ibu dengan preeklamsia akibat kematian sel karena hipoksia. Hal ini meningkatkan respon inflamasi ibu terhadap kehamilan. Sitokeratin dan DNA janin secara langsung merusak sel endotel vaskular. Hal tersebut juga berinteraksi dengan sel fagosit dan berkontribusi pada respon inflamasi.
6. Autoantibodi: penelitian terbaru menunjukkan bahwa wanita dengan preeklamsia memiliki autoantibodi yang disebut ATI-AA. Antibodi ini mengaktifkan reseptor angiotensin II. Ini didapatkan dalam sirkulasi ibu 2 tahun setelah kelahiran anak dan menunjukkan bahwa preeklamsia adalah penyakit autoimun yang diinduksi oleh kehamilan.
7. Genetik: preeklamsia adalah kelainan genetik dan dipengaruhi oleh faktor lingkungan. Hal ini dibuktikan dengan meningkatnya angka kejadian preeklamsia pada ibu, anak perempuan, saudara perempuan, dan cucu perempuan yang memiliki riwayat keluarga dengan preeklamsia. Kecenderungan preeklamsia pada anggota keluarga telah dipelajari dengan kemungkinan diturunkan (Granger *et al.*, 2001).



Gambar 6. Alur Patogenesis Preeklamsia

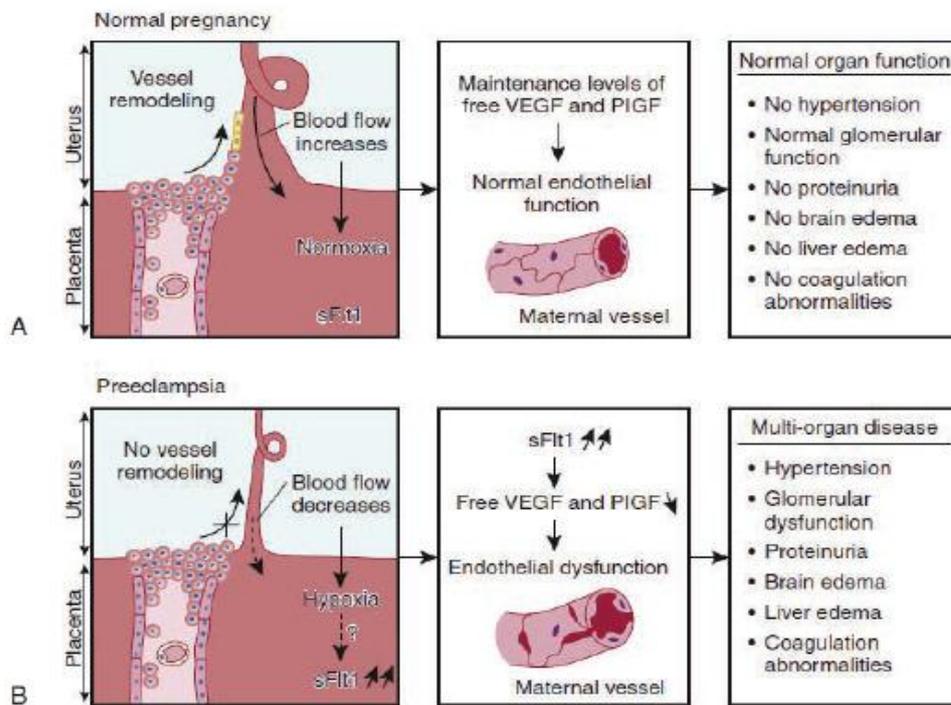
e. Patofisiologi

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. Abnormalitas dimulai pada saat perkembangan plasenta, diikuti produksi substansi yang jika mencapai sirkulasi maternal menyebabkan terjadinya sindrom maternal. Tahap ini merupakan tahap kedua atau disebut juga fase sistemik. Fase ini merupakan fase klinis pre, dengan elemen pokok respons inflamasi sistemik maternal dan disfungsi endotel (Myrtha, 2015).

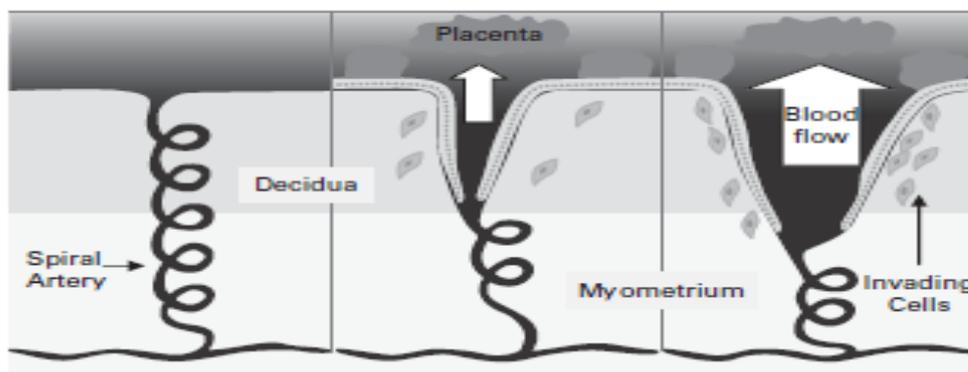
Pada kehamilan preeklamsia, invasi arteri uterina ke dalam plasenta dangkal, aliran darah berkurang, menyebabkan iskemi plasenta pada awal trimester kedua. Hal ini mencetuskan pelepasan faktor-faktor plasenta yang menyebabkan terjadinya kelainan multisistem pada ibu. Pada wanita dengan penyakit mikrovaskuler, seperti hipertensi, diabetes melitus, dan penyakit kolagen, didapatkan peningkatan insiden preeklamsia, mungkin preeklamsia ini didahului gangguan perfusi plasenta (Myrtha, 2015).

Selain itu, didapatkan perubahan irama sirkadian normal, yaitu tekanan darah sering kali lebih tinggi pada malam hari disebabkan peningkatan aktivitas vasokonstriktor simpatis, yang akan kembali normal setelah persalinan. Hal ini mendukung penggunaan metildopa sebagai antihipertensi. Tirah baring sering dapat memperbaiki hipertensi pada kehamilan, mungkin karena perbaikan perfusi uteroplasenta (Myrtha, 2015).

Obesitas merupakan salah satu faktor risiko penting terjadinya preeklamsia. Dislipidemia dan diabetes melitus gestasional meningkatkan risiko preeklamsia dua kali lipat, mungkin berhubungan dengan disfungsi endotel. (Myrtha, 2015)

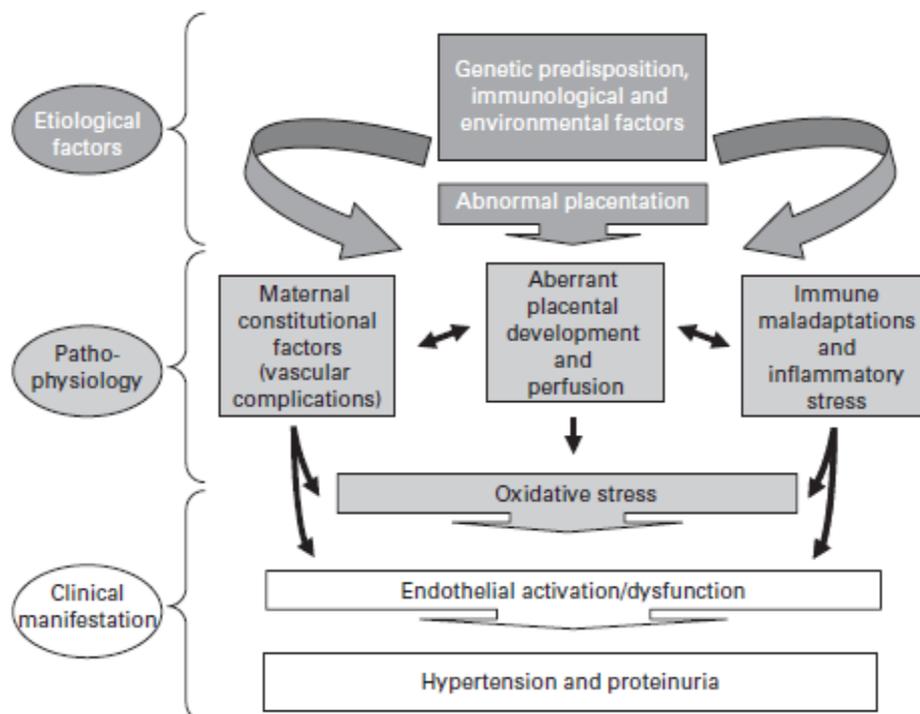


Gambar 7. Hipotesis Tentang Peranan *soluble fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt1) pada Preeklamsia.
(Myrtha, 2015)



Gambar 8. Abnormal Plasentasi pada Preeklamsia.

Dalam perkembangan plasenta yang normal, sel invasif yang berasal dari plasenta menginvasi arteri spiralis uterus ibu, mengubah pembuluh darah yang kaku dan kecil (gambar kiri) menjadi pembuluh darah yang elastis dan besar, yang mampu memberikan perfusi adekuat untuk mendukung perkembangan janin (gambar kanan). Pada preeklamsia, invasi sel plasenta terganggu dan arteri spiralis tetap sebagai pembuluh darah kaku dengan kaliber kecil (gambar tengah). Hal ini dapat menyebabkan plasenta tidak mendapat perfusi adekuat dan / atau terjadi iskemik (Heazell, Alexander, Norwitz,. 2010).



Gambar 9. Etiologi dan Patomekanisme Preeklamsia.

(Heazell, Alexander, Norwitz, 2010)

f. Klasifikasi

Menurut klasifikasi PNPk preeklamsia 2016, hanya ada preeklamsia dan preeklamsia berat. Diagnosis preeklamsia dapat ditegakkan bila terdapat salah satu gejala dan gangguan lain dapat berikut yaitu: (Wibowo *et al.*, 2016)

1. Trombositopenia : trombosit < 100.000 / mikroliter.
2. Gangguan ginjal : kreatinin serum >1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya.
3. Gangguan liver : peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik /regio kanan atas abdomen.
4. Edema Paru.
5. Didapatkan gejala neurologis : stroke, nyeri kepala, gangguan visus.
6. Gangguan pertumbuhan janin yang menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta : Oligohidramnion, Fetal Growth Restriction (FGR) atau didapatkan adanya absent or reversed end diastolic velocity (ARDV).

Sedangkan gejala dan kondisi yang menunjukkan kondisi pemberatan preeklamsia atau preklamsia berat adalah salah satu dibawah ini : (Wibowo *et al.*, 2016)

1. Tekanan darah sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik atau 110 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama.
2. Trombositopenia : trombosit < 100.000 / mikroliter.

3. Gangguan ginjal : kreatinin serum >1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya.
4. Gangguan liver : peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik /regio kanan atas abdomen
5. Edema Paru
6. Didapatkan gejala neurologis : stroke, nyeri kepala, gangguan visus.
7. Gangguan pertumbuhan janin menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta: Oligohidramnion, Fetal Growth Restriction (FGR) atau didapatkan absent or reversed end diastolic velocity (ARDV).

Pemeriksaan Doppler arteri uterina dapat membantu dalam memprediksi preeklamsia pada populasi berisiko. Doppler pada arteri uterina pada usia kehamilan 20-24 minggu, untuk mendeteksi invasi trofoblas yang abnormal, dapat memprediksi sekitar 40% kejadian preeklamsia, dan pemeriksaan ini mampu memprediksi preeklamsia secara dini hingga 80%. Beberapa penanda biokimia, seperti *Placental Growth Factor* (PIGF), *tirosin fms kinase-1* (sFlt-1), *Placental Protein 13* (PP13), dan *Pregnancy Associated Plasma Protein A* (PAPP-A), telah dievaluasi namun belum digunakan secara rutin (Granger *et al.*, 2001).

Beberapa penelitian terbaru menunjukkan rendahnya hubungan antara kuantitas protein urin terhadap luaran preeklamsia, sehingga kondisi protein urin massif (lebih dari 5 gram) telah dieleminasi dari kriteria pemberatan preeklamsia (preeklamsia berat). Kriteria terbaru tidak lagi

mengkategorikan lagi preeklamsia ringan, dikarenakan setiap preeklamsia merupakan kondisi yang berbahaya dan dapat mengakibatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas secara signifikan dalam waktu singkat (Wibowo *et al.*, 2016).

Berikut rekomendasi Pengukuran tekanan darah untuk skrining preeklamsia (Wibowo *et al.*, 2016):

1. Pemeriksaan dimulai ketika pasien dalam keadaan tenang.
2. Sebaiknya menggunakan tensimeter air raksa atau yang setara, yang sudah tervalidasi.
3. Posisi duduk dengan manset sesuai level jantung.
4. Gunakan ukuran manset yang sesuai.
5. Gunakan bunyi korotkoff V pada pengukuran tekanan darah diastolik.

Sedangkan untuk penentuan proteinuria direkomendasikan sebagai berikut: Proteinuria ditegakkan jika didapatkan secara kuantitatif produksi protein urin lebih dari 300 mg per 24 jam, namun jika hal ini tidak dapat dilakukan, pemeriksaan dapat digantikan dengan pemeriksaan semikuantitatif menggunakan dipstick urin > 1+ (Wibowo *et al.*, 2016).

C. Hubungan antara calcidiol dan preeklamsia dalam kehamilan

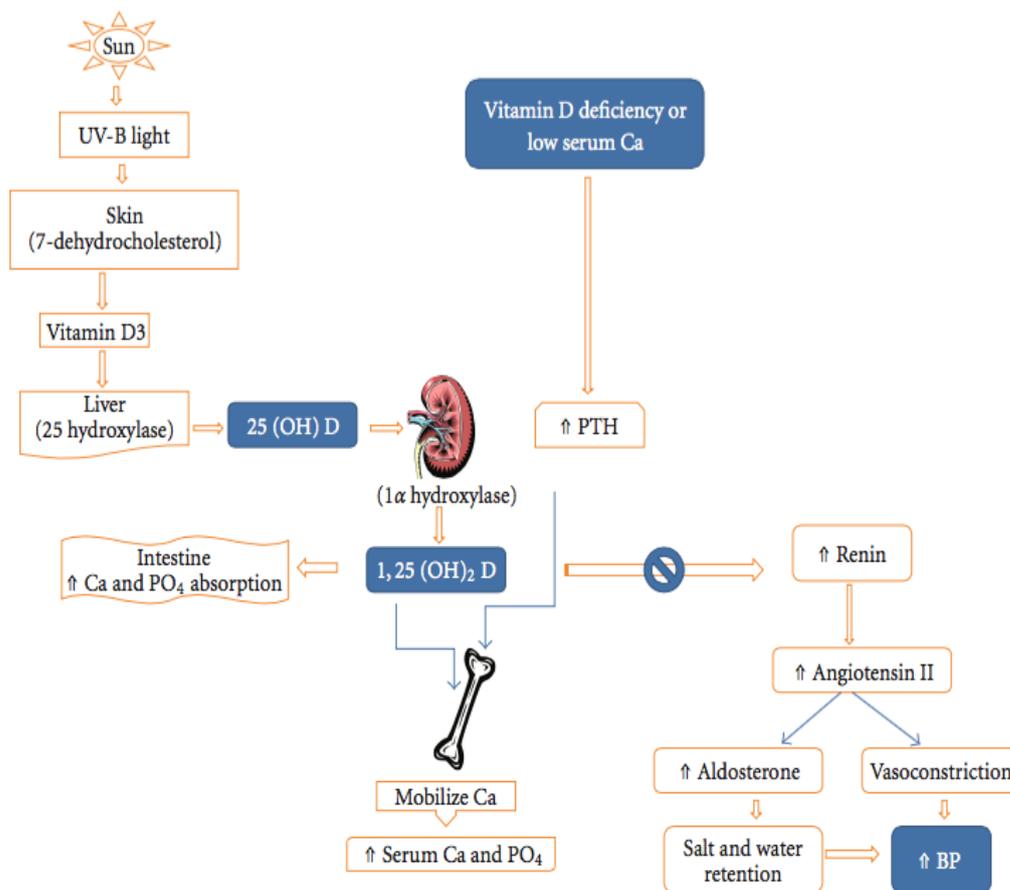
Pada beberapa dekade terakhir, insufisiensi dan defisiensi calcidiol maternal telah menjadi perhatian masyarakat dunia. Diperkirakan 5–50% wanita hamil di seluruh dunia mengalami insufisiensi vitamin D (Abedi *et al.*, 2014). Hipovitaminosis D telah dikaitkan dengan preeklamsia. Patogenesis

preeklamsia melibatkan sejumlah proses biologis, ada beberapa hipotesis yang menjelaskan bagaimana calcidiol dapat mempengaruhi proses ini (Tabel 3) (Puswani *et al.*, 2017).

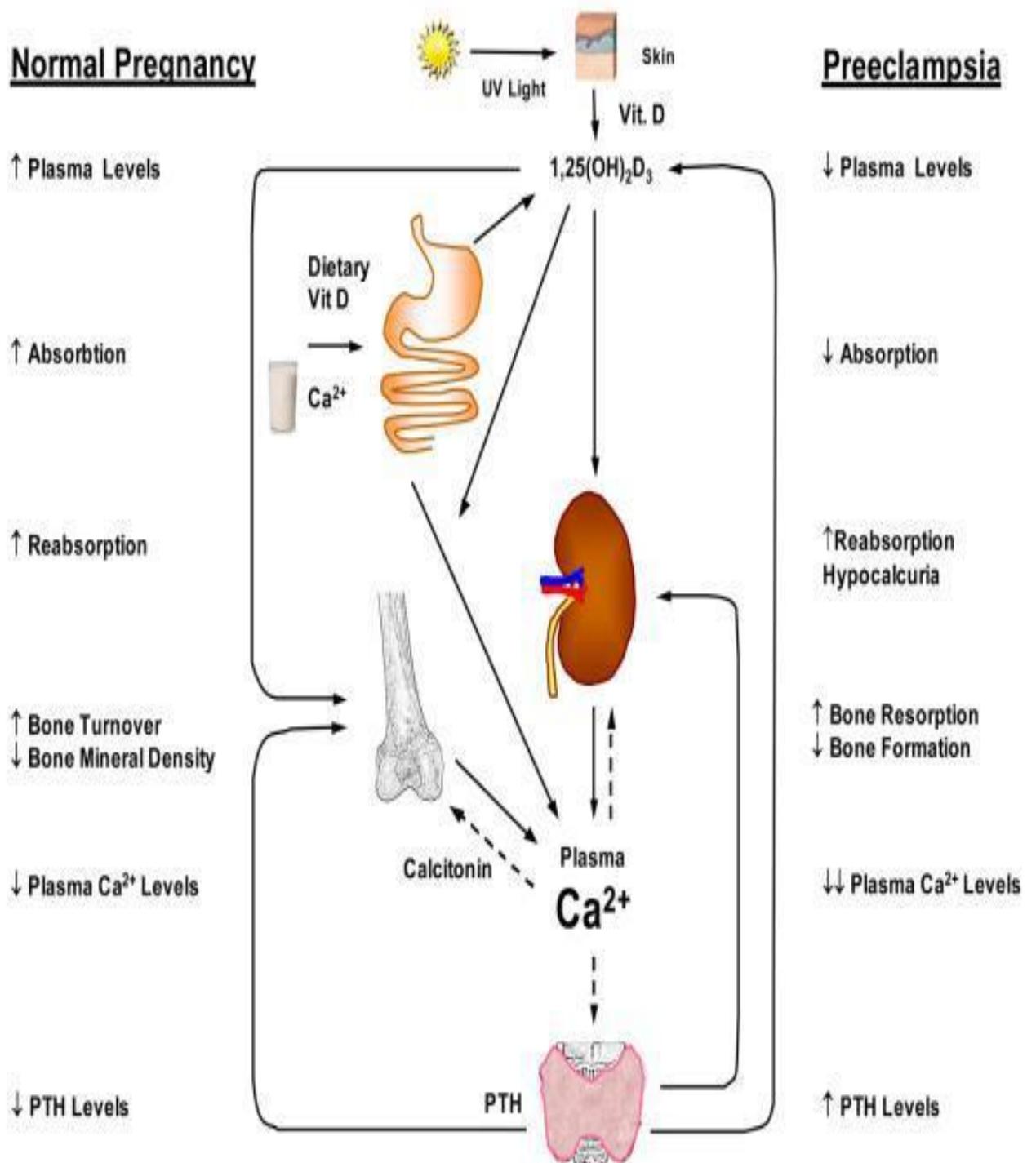
Tahapan Preeklamsia	Karakteristik Preeklamsia	Peningkatan Calcidiol
Tahap 1	Peradangan terkait implantasi plasenta abnormal	Menurunkan predisposisi terhadap respon proinflamasi
		Peningkatan regulasi gen yang terkait dengan invasi plasenta dan implantasi yang normal
Tahap 2	Disfungsi endothelial vaskuler	Meningkatnya struktur, elastisitas dan ketebalan tunika intima dan media
		Menurunnya tekanan darah (regulasi sistem renin-angiotension)
		Menurunkan tingkat stress oksidatif
	Proteinuria yang dimediasi oleh <i>renal vascular endothelial growth factor</i> (VEGF)	Meningkatnya proliferasi sel otot polos vaskuler akibat dari peningkatan transkripsi gen VEGF

Tabel 3. Efek Peningkatan Calcidiol Dalam Patogenesis Preeklamsia.

Peran vitamin D dalam memodulasi respon pro-inflamasi dan penurunan stres oksidatif, mempromosikan angiogenesis melalui VEGF dan modulasi gen, dan meningkatkan tekanan darah melalui sistem renin-angiotensin (RAS) dan Hormon paratiroid yang kemudian akan menyebabkan terjadinya Preeklamsia serta gangguan lainnya (Ullah *et al.*, 2010).

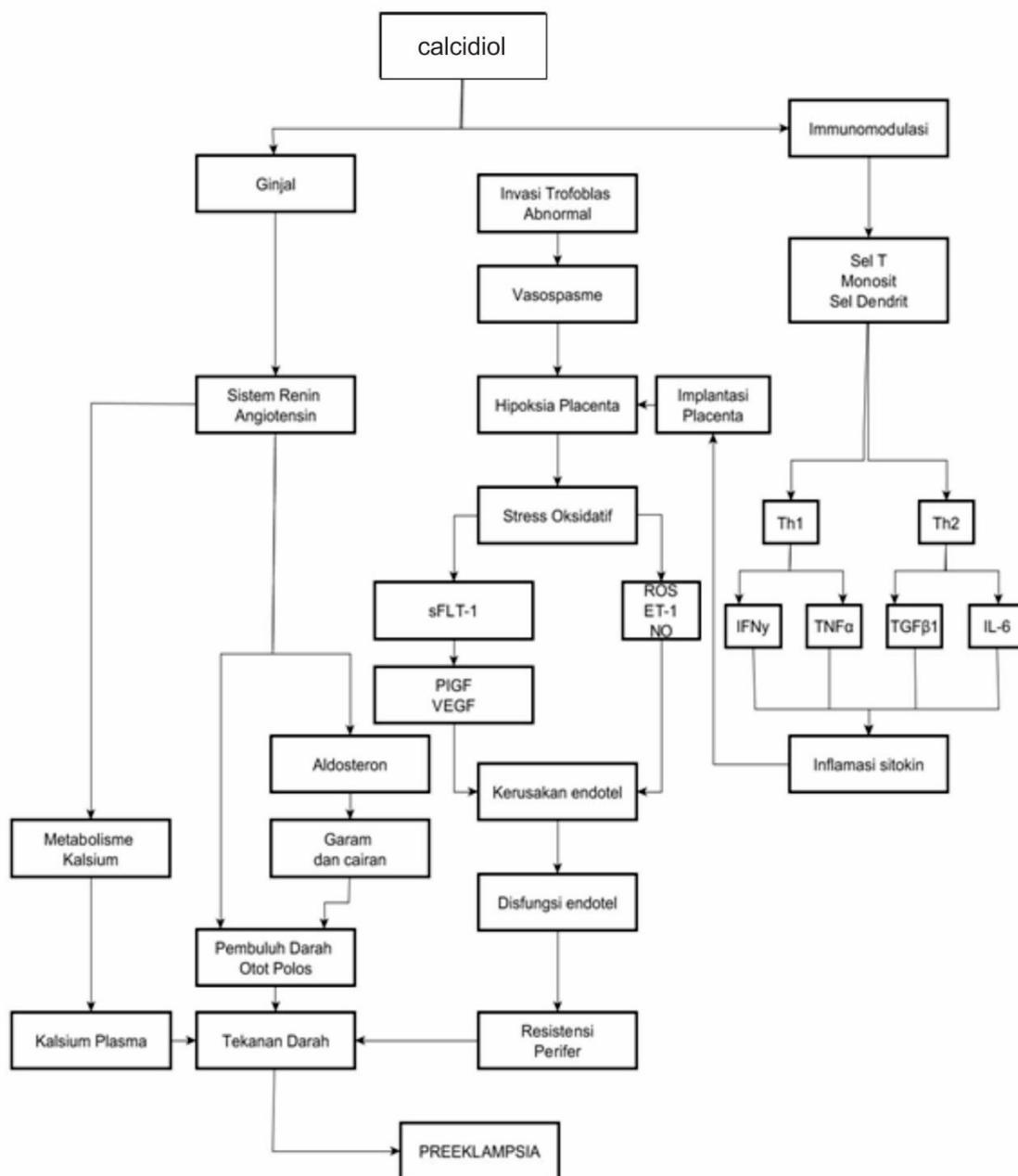


Gambar 10. Jalur Metabolisme Vitamin D dan Hubungannya Dengan PTH Serta Sistem Renin-Angiotensin-Aldosteron (Ullah *et al.*, 2010).



Gambar 11. Metabolisme Vitamin D Pada Kehamilan Normal dan Preeklamsia (Adamova Z.,2009).

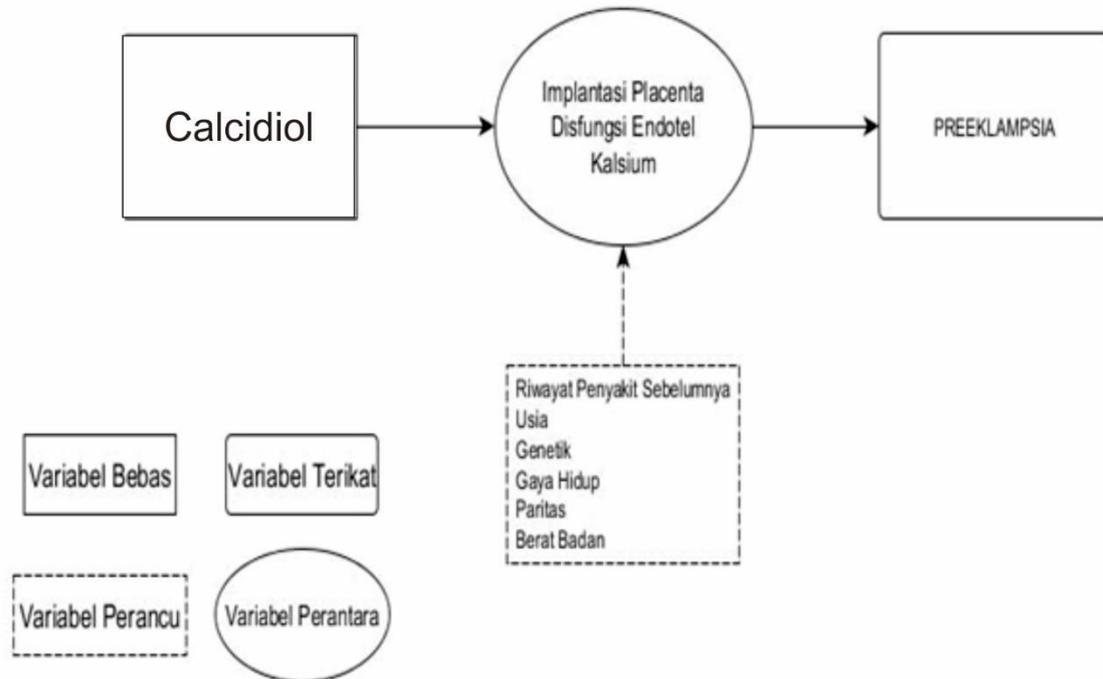
D. KERANGKA TEORI



Gambar 12. Kerangka Teori

TNF- α : Tumor Necrosis Factor Alfa, IFN γ : Interferon Gamma, TGF- β 1: Transforming Growth Factor Beta 1, IL-6: Interleukin-6, sFLT-1: Soluble fms-like Tyrosine Kinase 1, PIGF: Placental Growth Factor, VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor, NO: Nitric Oxide, ROS: Reactive Oxygen Species (ROS), ET-1: Endothelin-1.

E. KERANGKA KONSEP



Gambar 13. Kerangka Konsep

F. HIPOTESIS

Calcidiol rendah berhubungan dengan kejadian Preeklamsia berat

G. DEFINISI OPERASIONAL

1. Usia Ibu

Dihitung berdasarkan tanggal lahir dan dinyatakan dalam tahun.

2. Usia Kehamilan

Dihitung berdasarkan rumus Naegele dari hari pertama haid terakhir dengan siklus haid 28 – 32 hari, dihitung dalam minggu.

3. Tingkat pendidikan

Tingkat pendidikan adalah jenjang pendidikan terakhir yang dimana pasien telah menyelesaikannya dan mendapatkan ijazah kelulusan pada jenjang pendidikan tersebut. Sesuai dengan jenjang di Indonesia yang dimulai dari sekolah dasar (SD) setara madrasah ibtidaiyah (MI), sekolah menengah pertama (SMP) setara madrasah tsanawiyah (MTs) dan, sekolah menengah atas (SMA) setara sekolah menengah kejuruan (SMK), dan madrasah aliyah (MA) pendidikan lanjut seperti diploma, strata 1, strata 2 dan strata 3 atau yang setara. Pada penelitian ini, tingkat pendidikan SD dan SMP dikategorikan sebagai pendidikan dasar dan tingkat Pendidikan SMA dan sarjana sebagai kelompok tingkat pendidikan tinggi

4. Indeks massa tubuh (IMT)

Nilai yang didapatkan dari berat badan dalam kilogram dibagi dengan tinggi badan dalam meter pangkat dua. Nilai IMT didapatkan dari berat badan sebelum hamil dan dinyatakan sebagai kg/M^2 . Dalam penelitian

IMT di bagi menjadi 2 kategori $IMT < 30 \text{ Kg/M}^2$ dan $IMT > 30 \text{ Kg/M}^2$ sebagai faktor risiko preeklamsia.

5. Gravida dan Paritas

Gravida didefinisikan sebagai jumlah kehamilan yang dialami oleh subjek sedangkan paritas didefinisikan sebagai jumlah persalinan dengan usia kehamilan di atas sama dengan 20 minggu, baik secara pervaginam maupun secara seksio sesar yang dialami oleh subjek. Terdapat dua kategori dalam penelitian ini primigravida dan multigravida.

6. Riwayat Kontrasepsi

Riwayat penggunaan kontrasepsi sebelum kehamilan di bagi menjadi dua kategori antara hormonal seperti pil, suntikan dan implant dan non hormonal seperti AKDR tipe non hormonal dan kondom.

7. Riwayat Penyakit Sebelum

Dinilai apakah pada kehamilan sebelumnya pernah menderita preeklamsia maupun preeklamsia berat.

8. Riwayat Penyakit Keluarga

Melihat dari sisi keluarga kandung baik pihak istri maupun dari ibu pihak suami yang memiliki riwayat atau pernah menderita penyakit preeklamsia.

9. Tipe Merokok

Menilai jenis paparan dari rokok yang bersifat aktif, pasif maupun tidak pernah terpapar selama kehamilan.

10. Preeklamsia

Kriteria diagnostik untuk hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik yang persisten 140 mm Hg atau lebih tinggi, atau tekanan diastolik 90 mm Hg atau lebih tinggi setelah 20 minggu kehamilan pada wanita dengan tekanan darah yang normal sebelumnya dan disertai dengan salah satu gejala atau gangguan lain berupa :

1. Trombositopenia : trombosit < 100.000 / mikroliter.
2. Gangguan ginjal : kreatinin serum >1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya.
3. Gangguan liver : peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik /regio kanan atas abdomen.
4. Edema Paru.
5. Didapatkan gejala neurologis : stroke, nyeri kepala, gangguan visus.
6. Gangguan pertumbuhan janin yang menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta : Oligohidramnion, Fetal Growth Restriction (FGR) atau didapatkan adanya absent or reversed end diastolic velocity (ARDV).

11. Preeklamsia berat

Dikatakan sebagai preeklamsia berat bila kriteria diagnosis preeklamsia dipenuhi dan jika didapatkan salah satu kondisi klinis dibawah ini :

1. Hipertensi : Tekanan darah sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik

atau 110 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama.

2. Trombositopeni : Trombosit < 100.000 / μ L.
3. Gangguan ginjal : Kreatinin serum diatas 1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum dari sebelumnya pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya.
4. Gangguan liver :Peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik /region kanan atas abdomen.
5. Edema paru.
6. Gejala neurologis : Stroke, nyeri kepala, gangguan visus.
7. Gangguan sirkulasi uteroplasenta : Oligohidramnion, *Fetal Growth Restriction* (FGR) atau didapatkan adanya *absent or reversed end diastolic velocity* (ARDV).

12. Calcidiol

Vitamin D ditentukan dengan pengukuran 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] (calcidiol atau calcifediol) dalam serum atau plasma menggunakan ELISA. Vitamin D dikatakan adekuat jika kadar 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) lebih dari sama dengan 20 ng/ml (50 nmol/L) dan kurang dari 20 ng/ml (50 nmol/L) dinyatakan sebagai defisiensi.

13. Proteinuria

Proteinuria ditegakkan jika didapatkan secara kuantitatif produksi protein urin lebih dari 300 mg per 24 jam, namun jika hal ini tidak dapat dilakukan, pemeriksaan dapat digantikan dengan pemeriksaan semikuantitatif menggunakan dipstik urin > 1+

14. Paparan Matahari

Lamanya paparan matahari yang di nilai dengan kategori sering dan jarang, kriteria sering adalah ketika mendapatkan paparan matahari selama 30 sampai 60 menit perhari di katakan jarang apabila mendapatkan paparan matahari kurang dari 30 menit perhari pada waktu 09.00 sampai 15.00

15. Konsumsi Vitamin D

Menilai apakah selama kehamilan pernah konsumsi vitamin D secara rutin baik pada trimester pertama, kedua dan ketiga sampai persalinan.

16. Jenis Kendaraan

Melihat jenis kendaraan yang di gunakan sehari – hari, pada penelitian ini hanya membedakan dua kategori yaitu kendaraan roda empat mobil dan kendaraan roda dua berupa motor.

17. Jenis Pakaian

Jenis pakaian yang di nilai merupakan pakaian sehari – hari yang sering di gunakan dalam beraktifitas di luar rumah.