

**PERBEDAAN KADAR CALCIDIOL PADA HIPERTENSI
DALAM KEHAMILAN**
*CALCIDIOL LEVEL DIFFERENCE IN HYPERTENSION
IN PREGNANCY*

BAYU PRATAMA PUTRA



**DEPARTEMEN OBSTETRI & GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

TESIS
PERBEDAAN KADAR CALCIDIOL PADA HIPERTENSI
DALAM KEHAMILAN
CALCIDIOL LEVEL DIFFERENCE IN HYPERTENSION
IN PREGNANCY

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan program pendidikan
dokter spesialis dan mencapai gelar spesialis

Program Studi
Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

BAYU PRATAMA PUTRA

DEPARTEMEN OBSTETRI & GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

TESIS

**PERBEDAAN KADAR CALCIDIOL PADA HIPERTENSI
DALAM KEHAMILAN**

Disusun dan diajukan oleh :
BAYU PRATAMA PUTRA
Nomor Pokok: C105216105

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 26 Maret 2020
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

MENYETUJUI

KOMISI PENASEHAT

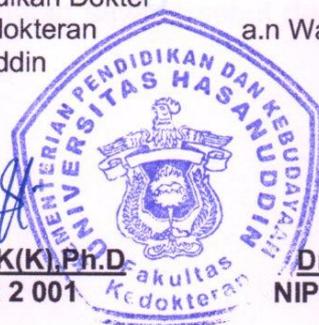
Dr. dr. Isharyah Sunarno, SpOG(K)
Ketua

dr. Johnsen Mailoa, Sp.OG(K)
Anggota

Manager Program Pendidikan Dokter
Spesialis Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Dekan
a.n Wakil Dekan Bidang Akademik
dan pengembangan

dr. Ulong Bahrun, Sp.PK(K),Ph.D.
NIP. 19680518 199802 2 001



Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : **Bayu Pratama Putra**

No. Pokok : C105216105

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul

PERBEDAAN KADAR CALCIDIOL PADA HIPERTENSI DALAM KEHAMILAN

adalah karya ilmiah saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah tesis ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diterbitkan sebelumnya, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari ternyata di dalam naskah tesis ini dapat dibuktikan terdapat unsur – unsur penjiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan saya tersebut dan diproses sesuai dengan hukum yang berlaku

Makassar, 26 Maret 2020

Yang menyatakan



Bayu Pratama Putra

PRAKATA

Dengan memanjatkan puji dan syukur ke hadapan Tuhan Yesus, atas segala berkat, karunia serta perlindungan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis bermaksud memberikan informasi ilmiah mengenai perbedaan kadar calcidiol pada hipertensi dalam kehamilan yang dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Dr. dr. Isharyah Sunarno, SpOG(K)** sebagai pembimbing I serta pembimbing statistik dan **dr. Johnsen Mailoa, SpOG(K)** sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada **dr. Sriwijaya, Sp.OG (K)** dan **Dr. dr. Effendi Lukas, Sp.OG(K)** sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K)**

;Ketua Program Studi **Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG(K)**;
Sekretaris Program Studi, **Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG(K)**, seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.

2. Penasihat akademik penulis **Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG(K)** yang selalu mendukung dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan dan penelitian untuk karya tulis ini.
3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi khususnya angkatan Juli 2016 atas bantuan dan kerjasamanya selama proses pendidikan
4. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
5. Kedua orang tua penulis **Jaffray Ukkas** dan **Aylee Ch Sheyoputri**, telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan.
6. Adik kandung penulis, saudara-saudara dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
7. Pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga

penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.

8. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Obstetri dan Ginekologi pada khususnya di masa yang akan datang.

Makassar, Maret 2020

Bayu Pratama Putra

ABSTRACT

ABSTRAK

BAYU PRATAMA PUTRA. *Perbedaan Kadar Calcidiol pada Hipertensi dalam Kehamilan* (dibimbing oleh Isharyah Sunarno, Johnsen Mailoa, Efendi Lukas, Sriwijaya).

Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan kadar vitamin D dengan preeklampsia berat, hipertensi kronik dan sindrom HELLP dalam kehamilan

Jenis penelitian ini adalah analitik komparatif dengan pendekatan potong lintang (*cross sectional study*). Data dan sampel darah diambil dari semua ibu hamil cukup bulan mengalami preeklampsia berat, hipertensi kronik dalam kehamilan dan sindrom HELLP pada rumah sakit jejaring pendidikan dengan total sampel mencapai 91 orang. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan Chi Square untuk uji hubungan, dan *one-way ANOVA* untuk uji komparatifnya.

Hasil penelitian menunjukkan dari total 91 sampel, terdapat 18 sindrom HELLP, 11 Hipertensi kronik dalam kehamilan dan 62 sisanya adalah PEB. Data demografi dan kadar Vitamin D antarkelompok dibandingkan dan dilakukan analisis hubungan. Tidak ada perbedaan yang signifikan secara statistik pada usia, paritas, usia kehamilan, IMT sebelum kehamilan maupun kenaikan berat badan selama kehamilan di antara kelompok tersebut. Nilai SGOT, SGPT, *Creatinin*, *Ureum* pada pasien sindrom HELLP lebih tinggi. Adapun jumlah trombosit tampak lebih rendah dibandingkan dengan 2 kelompok lainnya ($p < 0,001$). Tidak ditemukan perbedaan dan hubungan antarkadar vitamin D dengan PEB, sindrom HELLP dan hipertensi dalam kehamilan.

Kata kunci: Kadar Vitamin D, PEB, Sindrom HELLP dan Hipertensi, Kronik



ABSTRACT

BAYU PRATAMA PUTRA. *Calcidiol Level Difference In Hypertension in Pregnancy*, (supervised by **Isharyah Sunarno, Johnsen Mailoa, Efendi Lukas, and Sriwijaya**)

The purpose of this study is to analyze the relationship of vitamin D levels with severe preeclampsia, chronic hypertension and HELLP syndrome in pregnancy.

The method used was a comparative analytic cross-sectional study on 91 participants. Data and blood samples were taken from all pregnant women in significant months of pregnancy diagnosed with severe preeclampsia, chronic hypertension and HELLP syndrome in educational hospitals. Statistical analysis was performed using Chi Square to examine the relationship and one-way ANOVA to examine the comparative.

The results indicate that from total of 91 participants, there are 18 HELLP syndromes, 11 chronic hypertension and 62 with severe preeclampsia. Demographic data and Vitamin D levels among groups are compared and association analyzes are performed. There are no statistically significant differences in age, parity, gestational age, pre-pregnancy BMI and weight gained during pregnancy between these groups. SGOT, SGPT, Creatinin, Ureum levels in patients with HELLP syndrome are higher, whereas platelet counts are lower than the 2 other groups ($p < 0.001$). No differences and association are found between vitamin D levels in severe preeclampsia, HELLP syndrome and chronic hypertension in pregnancy.

Keywords : Vitamin D levels, severe preeclampsia, HELLP syndrome and chronic hypertension.

REVISI ARTILANGSUNG DAN SINGKATAN

DAFTAR PENDAHULUAN

A. Latar Belakang.....

B. Rumusan Masalah.....

C. Tujuan Penelitian.....

D. Manfaat Penelitian.....

DAFTAR TINJAUAN PUSTAKA

A. Vitamin D.....

a. Defisit.....

b. Metabolisme.....



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGANTAR.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN.....	xvii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Vitamin D.....	7
a. Definisi.....	7
b. Metabolisme	10

c. Ekskresi	12
d. Fungsi dan Fisiologi Vitamin D.....	12
e. Pengukuran dan Nilai Normal.....	14
B. Preeklampsia	15
a. Definisi	15
b. Epidemiologi	16
c. Faktor Risiko	17
d. Etiopatogenesis.....	21
e. Klasifikasi.....	23
C. Hipertensi kronik dalam kehamilan	26
a. Definisi	26
b. Epidemiologi	26
c. Etiologi	27
d. Patomekanisme	28
D. Sindrom HELLP	29
a. Definisi	29
b. Etiologi.....	29
c. Epidemiologi.....	30
d. Patogenesis	31
E. Hubungan Antara Vitamin D Dan Hipertensi	
Dalam Kehamilan.....	32
F. Kerangka Teori	36
G. Kerangka Konsep.....	37

H. Hipotesis	38
I. Definisi Operasional	38
BAB III. METODE PENELITIAN	43
A. Rancangan Penelitian	43
B. Lokasi dan Waktu Penelitian.....	43
C. Populasi Penelitian.....	43
D. Sampel Penelitian	44
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	44
F. Besaran sampel.....	45
G. Cara Kerja.....	46
H. Alur Penelitian	47
I. Pengolahan dan Penyajian Data.....	47
J. Aspek Etis	48
K. Waktu Penelitian.....	49
L. Personalia Penelitian	49
M. Anggaran penelitian.	49
N. Jadwal Penelitian.	50
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	51
A. Hasil Penelitian.....	51
B. Pembahasan.....	56
BAB V. SIMPULAN DAN SARAN.....	84
A. Simpulan.....	84
B. Saran.....	84

DAFTAR PUSTAKA	86
LAMPIRAN	101

DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Karakteristik demografi subjek penelitian	51
2. Sebaran beberapa parameter klinis subjek penelitian	52
3. Variabel laboratorium subjek penelitian.....	54

DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Bagan aktivitas, asupan dan sintesis Vitamin D	8
2. Proses Fotokimia dalam produksi dan pengaturan Vitamin D3 ...	9
3. Proses Metabolisme Vitamin D3	12
4. Faktor risiko Preeklampsia	21
5. Etiologi dan patomekanisme Preeklampsi.....	23
6. Etiologi Hipertensi kronik	27
7. Jalur interaksi aksis plasenta, endotel dan hati pada perkembangan HELLP.....	Sindrom 32
8. Efek peningkatan kadar Vitamin D dalam patogenesis preeklampsia	34
9. Jalur efek defisiensi vitamin D terhadap sistem renin-angiotensin- aldosteron	35
10. Kerangka Teori Penelitian.....	36
11. Kerangka Konsep Penelitian.....	37
12. Skema Alur Penelitian.....	47

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Naskah penjelasan untuk responden.....	100
2. Formulir persetujuan mengikuti penelitian setelah mendapat penjelasan.....	102
3. Formulir Penelitian.....	103
4. Data Primer	106

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
1,25(OH)D	1,25-dihydroxyvitamin D / Calcitriol
25(OH)D	25-hydroxyvitamin D / <i>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	1 α -hydroxylase
dL	Desiliter
DBP	<i>Vitamin D binding protein</i>
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
ELISA	Enzyme – Linked Immunosorbent Assay
ET-1	Endothelin-1
FGR	<i>Fetal Growth Restriction</i>
FGF-23	Fibroblast-like growth factor-23
HELLP	<i>Hemolysis, Elevated liver enzymes, and Low platelet count</i>
IU	<i>International Unit</i>
IL-2	interleukin-2
IL-6	interleukin-6

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
LDH	<i>Lactate dehydrogenase</i>
mmHg	Milimeter Air raksa
NO	Nitric oxide
PE	Preeklampsia
PEB	Preeklampsia Berat
PIGF	Placental Growth Factor
PNPK	Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran
PO4	Fosfat
PTH	Hormon Paratiroid
RAS	Sistem renin-angiotensin
ROS	Reactive Oxygen Species
RSUP	Rumah Sakit Umum Provinsi
UV	Ultraviolet
sFlt-1	fms-like tyrosine kinase-1
sVEGFR-1	Soluble vascular endothelial growth factor receptor 1
SGOT	Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase
SDKI	Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia
SPSS	Statistical Package for the Social Science
TNF-Alfa	<i>Tumor Necrosis Factor alfa</i>
TX	Thromboxane
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
Vitamin D	<i>Calciferol</i>
Vitamin D ₂	<i>Ergocalciferol</i>
Vitamin D ₃	<i>Cholecalciferol</i>
WHO	World Health Organization
μL	Mikroliter

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kematian ibu hamil merupakan masalah yang masih menjadi perhatian masyarakat dunia dewasa ini. Berdasarkan statistika kesehatan dunia yang dipublikasikan oleh *World Health Organization* (WHO) tahun 2017 terjadi 830 kematian ibu setiap harinya yang diakibatkan oleh kehamilan dan persalinan.(World Health Organization, 2017). Hampir semua kematian ibu (99%) terjadi di negara berkembang, 80% dari seluruh kematian ibu tersebut disebabkan perdarahan hebat setelah melahirkan, infeksi, preeklampsia, eklampsia, dan aborsi. (Angsar M M D, 2017)

Hipertensi adalah penyebab terbesar kedua yang menempati 14% dari total keseluruhan kematian langsung pada maternal di seluruh dunia dan diperkirakan 192 orang meninggal setiap hari karena phenakite ini. Preeklampsia dan eklampsia adalah dua penyakit hipertensi dalam kehamilan yang menjadi penyebab utama kematian ibu dan janin (Peres, Mariana and Cairrão, 2018). Berdasarkan data (WHO) tahun 2008, angka kejadian preeklampsia di seluruh dunia berkisar 0,51% - 38,4%. WHO juga memperkirakan kejadian preeklampsia tujuh kali lebih tinggi di Negara berkembang dibandingkan dengan di negara maju dimana prevalensi preeklampsia di negara maju adalah 1,3% - 6%, sedangkan di negara berkembang adalah 1,8% - 18%. Prevalensi Hipertensi kronik diperkirakan terjadi sebanyak 3-5% dari seluruh kehamilan. Penyakit ini juga

menyebabkan banyak komplikasi selama kehamilan seperti perkembangan janin terhambat, solusio plasenta dan persalinan prematur. (Seely and Ecker, 2014), (Saraswati and Mardiana, 2016), (Wibowo *et al.*, 2016)

Preeklampsia dan eklampsia mempengaruhi 3% hingga 5% dari semua kehamilan dan menyebabkan lebih dari 60.000 kematian ibu dan 500.000 kematian janin per tahun di seluruh dunia. (Angsar M M D, 2017) Sedangkan sindrom HELLP terjadi pada 0,2-0,8% kehamilan diseluruh dunia dengan tingkat kematian maternal yang bervariasi antara 1% di Amerika hingga 30% di Turki. (Abildgaard and Heimdal, 2013), (Saraswati and Mardiana, 2016)

Di Indonesia, berdasarkan 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%). Di Indonesia sendiri, insiden preeklampsia adalah sebanyak 128.273/tahun atau sekitar 5,3%, dan tidak tampak adanya kecenderungan penurunan insiden preeklampsia dalam dua dekade terakhir. (Wibowo *et al.*, 2016)

Data yang dihimpun oleh divisi fetomaternal di RSUD Wahidin Sudirohusodo Makassar menunjukkan selama tahun 2016 dan 2017 terdapat 252 kasus preeklampsia berat (65%), 20 kasus hipertensi kronik dalam kehamilan (5,2%) dan 60 kasus sindrom HELLP (15,8%) dari total 385 kasus hipertensi dalam kehamilan.

Penyebab preeklampsia sampai saat ini belum di ketahui secara pasti, sehingga para ahli menyebutnya dengan *The disease of theories*. Salah satu teori terjadinya preeklampsia adalah intoleransi pertumbuhan janin akibat maladaptasi sistem imun ibunya. Vitamin D merupakan agen imunomodulator yang poten dan beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara status vitamin D dengan risiko terjadinya preeklampsia. Kekurangan vitamin D juga dikaitkan dengan terjadinya hipertensi pada perempuan yang tidak hamil. Keadaan tersebut dapat terjadi akibat aktivasi sistem renin angiotensin aldosterone yang dapat meningkatkan tekanan darah melalui efek vasokonstriksi pembuluh darah secara langsung atau melalui retensi garam dan cairan yang kemudian berakhir dengan peningkatan tekanan darah. (Ullah *et al.*, 2010), (Movahedian *et al.*, 2015)

Vitamin D sendiri memiliki efek langsung pada jalur molekuler yang penting dalam patogenesis preeklampsia 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 menyebabkan terjadinya gangguan penyerapan kalsium di usus yang kemudian menyebabkan hipokalsemia. Sebagai mekanisme kompensasi, terjadi peningkatan reabsorpsi kalsium tubular dan menyebabkan hypocalciuria yang tampak pada pasien preeklampsia. Hipocalciuria yang terjadi telah dilaporkan dapat memprediksi kejadian preeklampsia jauh sebelum

manifestasi klinis muncul. Jadi, vitamin D telah dihipotesiskan mempengaruhi risiko terjadinya preeklampsia. Namun korelasi antara vitamin D dan preeklampsia belum sepenuhnya diteliti. (Movahedian *et al.*, 2015), (Singla *et al.*, 2012)

Kekurangan vitamin D sering ditemui selama kehamilan di banyak wilayah di seluruh dunia. Mengenai tingginya tingkat kekurangan vitamin D dan konsekuensi yang mungkin terjadi akibat kekurangan ini, jumlah ideal vitamin yang dibutuhkan untuk mempertahankan tingkat yang memadai pada perempuan hamil belum dapat ditentukan dengan pasti. (Movahedian *et al.*, 2015). Penilaian kadar vitamin D dilakukan dengan cara mengukur kadar Calcidiol (25 (OH) D) yang merupakan bentuk utama Vitamin D didalam tubuh.

Informasi dan data mengenai hubungan kadar vitamin D dengan sindrom HELLP sendiri belum tersedia dan menjadi penting untuk diteliti kedepannya. Berdasarkan hal tersebut diatas maka peneliti tertarik untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara vitamin D dan preeklampsia berat, hipertensi kronik dalam kehamilan serta sindrom HELLP?

B. Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat hubungan antara vitamin D dan preeklampsia berat?
2. Apakah terdapat hubungan antara vitamin D dan hipertensi kronik dalam kehamilan?
3. Apakah terdapat hubungan antara vitamin D dan sindrom HELLP?
4. Apakah terdapat perbedaan vitamin D pada preeklampsia berat, hipertensi kronik dalam kehamilan dan sindrom HELLP?

C. Tujuan Penelitian

a. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara vitamin D dengan hipertensi dalam kehamilan

b. Tujuan Khusus

1. Menentukan hubungan antara vitamin D dan preeklampsia berat
2. Menentukan hubungan antara vitamin D dan hipertensi kronik dalam kehamilan
3. Menentukan hubungan antara vitamin D dengan sindrom HELLP
4. Membandingkan vitamin D pada preeklampsia berat, hipertensi kronik dan sindrom HELLP
5. Menganalisis hubungan antara vitamin D dan preeklampsia berat, hipertensi kronik dan sindrom HELLP

D. Manfaat Penelitian

a. Manfaat Keilmuan :

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai kadar vitamin D pada pasien dengan preeklampsia berat, hipertensi kronik dalam kehamilan, dan sindrom HELLP
2. Sebagai data dasar dan acuan bagi penelitian mengenai jumlah suplementasi vitamin D yang diperlukan guna mencegah kejadian preeklampsia Berat, hipertensi kronik dalam kehamilan, dan sindrom HELLP

b. Manfaat Aplikasi :

- 1 Membantu klinisi dalam memutuskan perlu tidaknya pemberian suplementasi vitamin D selama kehamilan guna mencegah kejadian preeklampsia Berat, hipertensi kronik dalam kehamilan, sindrom HELLP.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

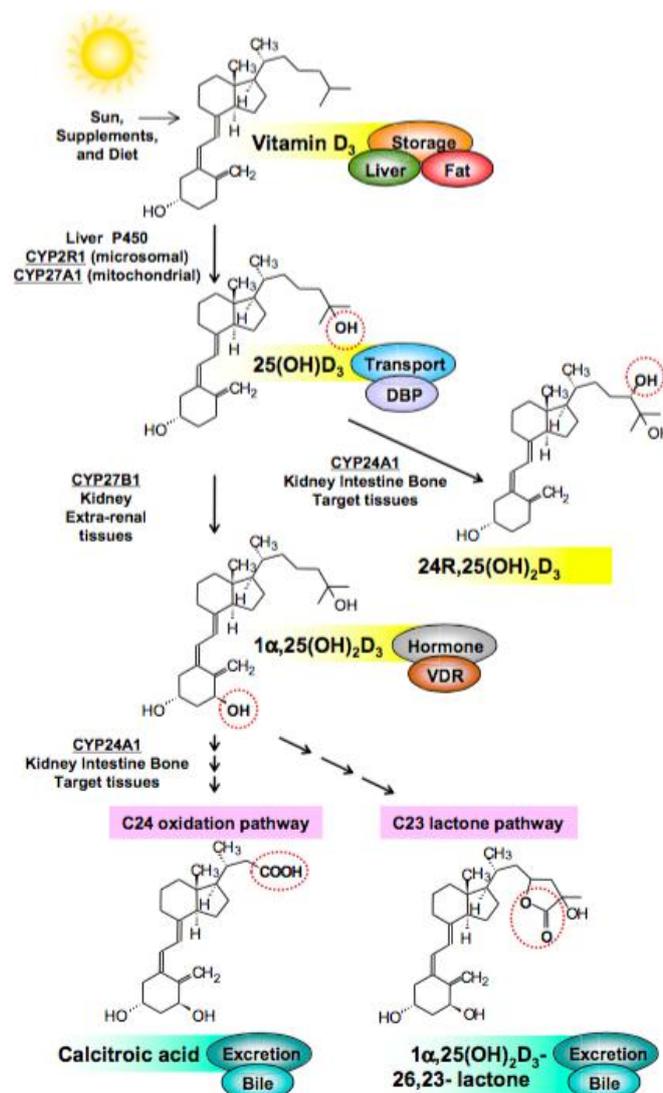
A. Vitamin D

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. (Dijk *et al.*, 2016)

Vitamin D bentuk D₂ maupun D₃ secara biologis didalam tubuh tidak aktif hingga mengalami dua reaksi hidroksilasi enzimatik. 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. (Karras, Wagner and Castracane, 2018)

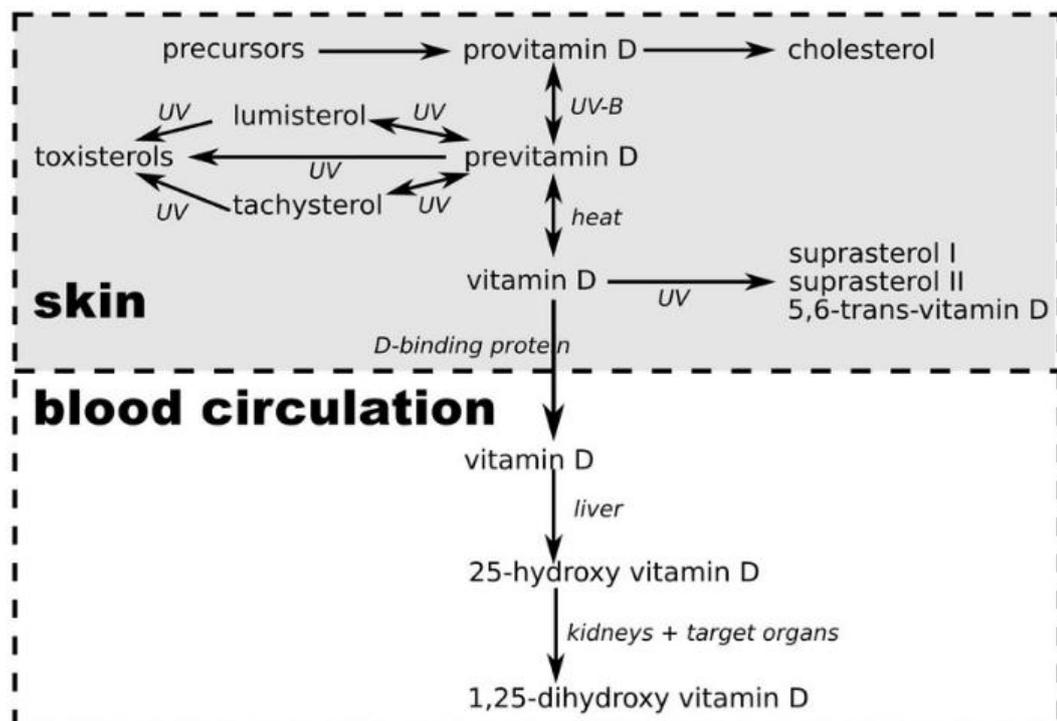
Calcitriol yang telah terikat dengan DBP kemudian akan di transport ke organ target serta terlibat dalam ekspresi gen pada level transkripsi dan akan berikatan dengan reseptor vitamin D yang terutama terletak pada inti sel target. Sintesis hormone ini diatur dengan sangat ketat utamanya melalui dua hormon yaitu hormone paratiroid (PTH) dan *fibroblast-like growth factor-23* (FGF-23). (Gil, Plaza-diaz and Mesa, 2018)



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

(Jones, Prosser and Kaufmann, 2018)

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. Selain itu Vitamin D3 yang berlebihan juga akan kembali dihancurkan oleh sel dermal menggunakan paparan sinar matahari (UVB). 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)(Wimalawansa, 2019)



Gambar 2. Proses Fotokimia dalam produksi dan pengaturan Vitamin D3

(Cholecalciferol) di kulit dan sirkulasi darah. (Dijk *et al.*, 2016)

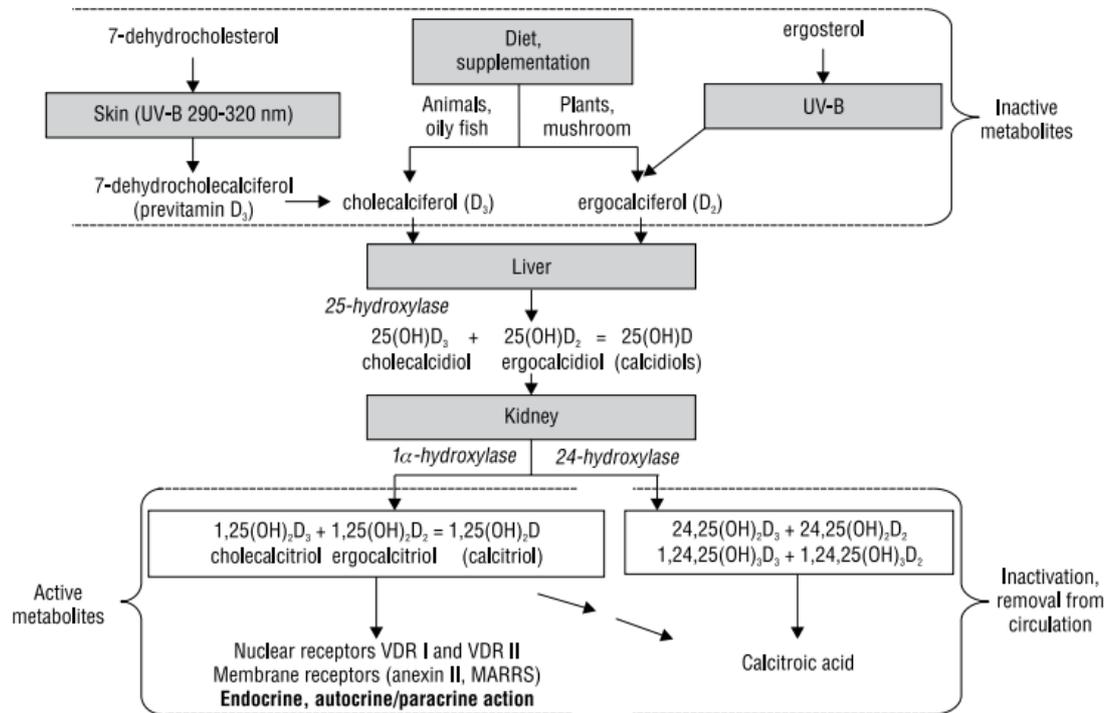
b. Metabolisme

Vitamin D diabsorpsi bersama dengan lemak lainnya dalam usus halus. Lemak di dinding lumen akan memicu pelepasan asam empedu dan enzim lipase pancreas yang mengemulsifikasi dan mendukung penyerapan vitamin D. 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. (Ross *et al.*, 2011)

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 dan bertahan di dalam plasma selama 2-3 hari. Vitamin D kemudian dikonversi di hati menjadi 25(OH)D (25(OH)D₂ dan 25(OH)D₃) oleh 25 hydroxylase (CYP27A). 25(OH)D ini kemudian berikatan dengan DBP dan bersirkulasi di dalam darah dalam waktu yang lebih lama yaitu 15-25 hari. 25(OH)D selanjutnya akan dimetabolisme di ginjal oleh 1 α -hydroxylase (CYP27B1) menjadi bentuk

yang disebut calcitriol (1,25(OH)₂D) yang merupakan bentuk biologis paling aktif namun memiliki masa paruh yang sangat singkat yaitu 3,5 – 21 jam. 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. (Bartoszewicz, Kondracka and Bednarczuk, 2013)

Produksi enzim CYP27B1 yang distimulasi oleh PTH merupakan respon terhadap penurunan kalsium serta oleh FGF23 oleh karena keadaan hipofosfotemia akibat ekskresi fosfat di ginjal. Ketika PTH ditekan atau terjadi aktivasi FGF23 oleh osteosit maka kadar 1 α -hydroxylase akan menjadi berkurang. Calcitriol juga dapat berperan dalam menekan enzim 1 α -hydroxylase (CYP27B1), meskipun mekanismenya belum sepenuhnya dipahami. Selain dari faktor-faktor utama diatas, penelitian terkini menunjukkan adanya substrat lain yang juga mempengaruhi CYP27B1 renal maupun ekstrarenal yaitu sitokin inflamasi seperti Interleukin 1, Interleukin 15, TGF beta, IGF-I, toll-loke receptor 2/4, inter feron gamma dan leptin. (Jones, Prosser and Kaufmann, 2018)



Gambar 3. Proses metabolisme Vitamin D. (Bartoszewicz, Kondracka and Bednarczuk, 2013)

c. 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. (Ross *et al.*, 2011)

d. 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)

Defisiensi vitamin D akan menyebabkan penurunan penyerapan kalsium di usus sehingga mengakibatkan berkurangnya kalsium dalam darah yang akan mengaktifkan sensor kalsium di kelenjar para tiroid, akibatnya akan terjadi peningkatan sekresi hormon paratiroid (hiperparatiroid sekunder). Hormon ini kemudian akan mempertahankan kadar serum kalsium pada kisaran normal dengan cara melepaskan kalsium yang disimpan dalam tulang dan resorpsi kalsium oleh ginjal. Dengan demikian, defisiensi vitamin D yang bersifat akut biasanya disertai

dengan kadar kalsium dan fosfor darah yang normal, tingkat ekskresi kalsium urin 24 jam rendah, dan kadar total 25(OH)D yang rendah. Pasien dengan defisiensi vitamin D yang parah dan sudah berlangsung lama dapat mengalami hipokalsemia dan/atau hipofosfatemia. (Kennel, Drake and Hurley, 2010)(Holick, 2017)

e. Pengukuran dan Nilai Normal

Vitamin D yang didapatkan dari makanan maupun yang diproduksi oleh kulit akan segera diubah menjadi serum 25 (OH) D dan hanya sebagian kecil yaitu sekitar 1 diantara 3 molekul yang diubah menjadi metabolit aktif 1,25 (OH) D. Dengan demikian, pengukuran kadar total 25 (OH) D merupakan pengukuran terbaik untuk menilai cadangan vitamin D dalam tubuh.(Bouillon, 2018)

1,25 (OH) D yang langsung bekerja di organ target tidak digunakan sebagai tolak ukur kecukupan vitamin D oleh karena :(Holick, 2010) (Bartoszewicz, Kondracka and Bednarczuk, 2013)(Bouillon, 2018)

1. Waktu paruh 1,25 (OH) D di dalam darah sangat singkat hanya sekitar 4-6 jam jika dibandingkan dengan 25 (OH) D yang selama 2-3 minggu.
2. Kadar 1,25 (OH) D di dalam darah ribuan kali lipat lebih rendah dibandingkan dengan kadar 25 (OH) D karena 99% 1,25 (OH) D berikatan dengan *vitamin D binding protein* (DBP) dan albumin

3. Hormon paratiroid memiliki kemampuan untuk meningkatkan produksi 1,25 (OH) D sebagai respon terhadap kalsium yang kurang akibat kekurangan 25 (OH) D sehingga dalam keadaan insufisiensi maupun defisiensi vitamin D, kadar 1,25 (OH) D dapat tetap normal bahkan meningkat

Status vitamin D ditentukan oleh pengukuran kadar 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D). Vitamin D dikatakan adekuat jika kadar 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) lebih dari 20 ng/ml (50 nmol/L), dinyatakan insufisiensi jika kadarnya antara 12 hingga 20 ng/ml (30-50 nmol/L) dan jika kurang dari 12 ng/ml (30 nmol/L) dinyatakan sebagai defisiensi. (Purswani *et al.*, 2017)

B. Preeklampsia

a. Definisi

Preeklamsia adalah sindrom yang mencakup terjadinya onset baru hipertensi pada usia kehamilan diatas 20 minggu pada perempuan yang sebelumnya memiliki tekanan darah yang normal. Keadaan ini dapat disertai dengan proteinuria, maupun tanda dan gejala lain seperti gangguan penglihatan, sakit kepala, nyeri epigastrium, dan edema. (Rana *et al.*, 2019)

Kriteria diagnostik untuk hipertensi didefinisikan sebagai tekanan darah sistolik yang persisten 140 mmHg atau lebih tinggi, atau tekanan diastolik 90 mmHg atau lebih tinggi. 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 diagnostik, 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. (Wibowo *et al.*, 2016) (Costa and Cecatti, 2018)

b. Epidemiologi

Preeklampsia terjadi pada 10 juta perempuan tiap tahunnya, dengan angka kejadian sekitar 5 – 7 % dari seluruh total ibu hamil di seluruh dunia.. Terdapat banyak faktor yang mempengaruhi frekuensi kejadian preeklampsia, di negara maju angkanya berkisar 5–6%, sedangkan preeklampsia berat berkisar antara 0.6-1.2%. Di Indonesia frekuensi kejadian preeklampsia sekitar 3-10%, sedangkan di Amerika Serikat dilaporkan bahwa kejadian preeklampsia sebanyak 5%. Di Indonesia, preeklampsia merupakan salah satu penyakit yang paling sering menyebabkan kematian ibu disamping pendarahan pasca persalinan dan

infeksi, yaitu perdarahan mencapai 28%, preeklampsia sebesar 24%, infeksi sebesar 11%, komplikasi *purperium* sebesar 8%, partus lama sebesar 5%, dan abortus sebanyak 5%. (Saraswati and Mardiana, 2016) (Schindler, 2018)(Rana *et al.*, 2019)

c. Faktor Risiko

Faktor risiko adalah faktor yang memperbesar kemungkinan seseorang untuk menderita penyakit tertentu. Faktor risiko preeklampsia, antara lain: (Leveno *et al.*, 2018)

1. Usia

Ibu dengan usia ≥ 40 tahun memiliki risiko 2 kali lipat lebih besar untuk mengalami preeklampsia. Dari penelitian di Amerika Serikat menunjukkan bahwa risiko preeklampsia 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 preeklampsia, namun demikian penelitian Zibaeenazhad 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 PE 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 preeklampsia dibandingkan dengan usia yang

lebih dari 20 tahun. (Rambaldi and Paidas, 2013) (Kumari, Dash and Singh, 2016)

2. Paritas

Nuliparitas meningkatkan kemungkinan terjadinya preeklampsia sebanyak 3 kali lipat.

3. Riwayat preeklampsia sebelumnya

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

4. Kehamilan multipel

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

5. Penyakit terdahulu

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

6. Jarak antar kehamilan

Hubungan antara risiko terjadinya preeklampsia 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 preeklampsia adalah sama dengan ibu yang belum pernah melahirkan sebelumnya. (Rambaldi and Paidas, 2013)

7. Indeks masa tubuh

Penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan risiko munculnya preeklampsia pada setiap peningkatan indeks massa tubuh. Hubungan antara berat badan ibu dan risiko preeklampsia bersifat progresif, kejadian preeklampsia meningkat dari 4,3% pada perempuan dengan indeks massa tubuh (IMT) <20 kg/m² menjadi 13,3% pada perempuan dengan IMT >35 kg/m². Sebuah studi kohort mengemukakan bahwa ibu dengan indeks massa tubuh >35 kg/m² memiliki risiko untuk mengalami preeklampsia sebanyak 2 kali lipat. Penelitian lainnya yang membandingkan risiko antara ibu dengan indeks massa tubuh rendah dan normal menemukan bahwa risiko terjadinya preeklampsia menurun drastis pada ibu dengan indeks massa tubuh <20 . Penelitian di Tanzania tahun 2018 juga melaporkan hal yang sama yaitu dibandingkan dengan perempuan yang memiliki IMT normal, perempuan yang berat badan berlebih dan obesitas memiliki risiko lebih tinggi mengalami preeklampsia yaitu 1,4 kali lipat dan 1,8 kali lipat namun demikian perempuan tergolong berat badan kurang tidak menurunkan risiko preeklampsia namun memiliki risiko yang lebih rendah yaitu lebih 0,7 kali lipat. (Mrema *et al.*, 2018)

8. Usia kehamilan

Preeklampsia dapat dibagi menjadi 2 subtipe dideskripsikan berdasarkan waktu onset dari preeklampsia. Preeklampsia *early-onset* terjadi pada usia kehamilan <34 minggu, sedangkan *late onset* muncul pada usia kehamilan ≥ 34 minggu. Preeklampsia *early onset* merupakan gangguan kehamilan yang dapat mengancam jiwa ibu maupun janin yang dikandungnya. Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa insidensi preeklampsia meningkat seiring dengan semakin tuanya usia kehamilan yang dibuktikan dengan preeklampsia yang terjadi pada usia kehamilan 20 minggu adalah 0.01/1000 persalinan dan insidensi preeklampsia pada usia kehamilan 40 minggu adalah 9.62/1000 persalinan. (Leveno *et al.*, 2018)

9. Peningkatan berat badan selama kehamilan

Peningkatan berat badan yang berlebihan selama kehamilan juga meningkatkan risiko preeklampsia hingga 2,28 kali lipat lebih tinggi dibandingkan peningkatan berat badan yang normal. (Shao *et al.*, 2017)

Faktor resiko	Resiko relatif (Interval Kepercayaan 95%)
Riwayat preeklamsia sebelumnya	8,4 (7,1–9,9)
Hipertensi kronik	5,1 (4,0–6,5)
Diabetes mellitus Pregestasional	3,7 (3,1–4,3)
Kehamilan multi janin	2,9 (2,6–3,1)
IMT sebelum hamil > 30	2,8 (2,6–3,1)
Sindrom Antifosfolipid	2,8 (1,8–4,3)
Sistemik lupus eritematosus	2,5 (1,0–6,3)
Riwayat stillbirth	2,4 (1,7–3,4)
IMT sebelum hamil > 25	2,1 (2,0–2,2)
Nullipara	2,1 (1,9–2,4)
Teknologi reproduksi berbantu	1,8 (1,6–2,1)
Riwayat solusio plasenta sebelumnya	2,0 (1,4–2,7)
Penyakit ginjal kronik	1,8 (1,5–2,1)
Usia maternal tua > 35 tahun	1,2 (1,1–1,3)

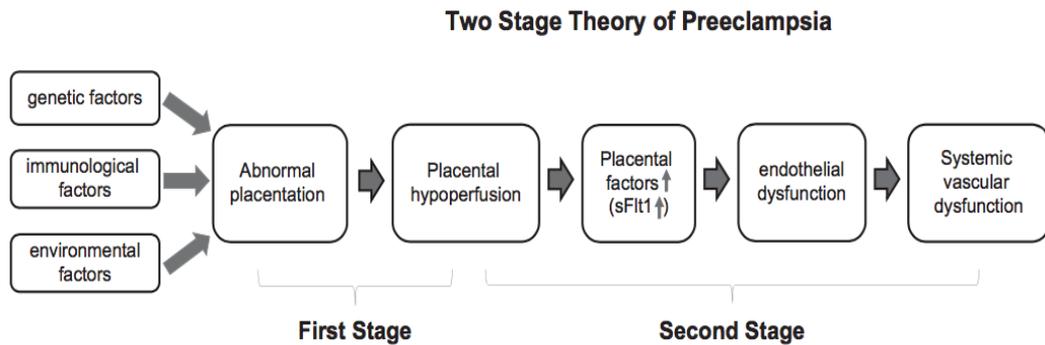
Gambar 4. Faktor risiko Preeklamsia (Rana *et al.*, 2019)

d. Etiopatogenesis

Peran plasenta dalam terjadinya hipertensi yang terkait dengan preeklamsia tampak pada membaiknya keadaan tekanan darah yang umumnya muncul setelah melahirkan. Pada preeklamsia terjadi gangguan pada dua komponen yaitu pertama adalah sinyal yang belum teridentifikasi yang muncul dari plasenta dan berhubungan dengan gangguan implantasi atau massa plasenta yang besar seperti pada mola hidatidosa atau pada kehamilan kembar, kedua adalah respon ibu yang menyimpang terhadap

sinyal kehamilan yang manifestasinya yang tergantung pada genotipe dan fenotipe ibu. Respon ini kemudian diperkuat oleh perubahan karakteristik fisiologis dan metabolik yang terjadi pada kehamilan sehingga menyebabkan sel-sel endotel vaskular lebih sensitif terhadap cedera atau atau rangsangan. Secara patofisiologi preeklampsia juga dapat dibagi menjadi dua tahap, yaitu perubahan perfusi plasenta dan sindrom maternal. Kedua tahapan ini dikenal dengan istilah “ The two stage theory”, dimana tahap pertamanya 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 disebut sebagai “Placental Factors”. Subtansi ini yang kemudian memasuki sirkulasi maternal dan 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) (Tomimatsu *et al.*, 2016)

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 uteroplacenta. (Myrtha, 2015)



Gambar 5. Etiologi dan patomekanisme Preeklampsia : “The Two Stage Theory” (Tomimatsu *et al.*, 2016)

e. Klasifikasi

Menurut klasifikasi PNPk preeklampsia 2016, hanya ada preeklampsia dan preeklampsia berat. Diagnosis preeklampsia 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 preeklampsia atau preklampsia 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).

Beberapa penelitian terbaru menunjukkan rendahnya hubungan antara kuantitas protein urin terhadap luaran preeklampsia, sehingga kondisi protein urin masif (lebih dari 5 gram) telah dieleminasi dari kriteria

pemberatan preeklampsia (preeklampsia berat). Kriteria terbaru tidak lagi mengkategorikan lagi preeklampsia ringan, dikarenakan setiap preeklampsia 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 preeklampsia: (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. Hipertensi Kronik dalam Kehamilan

a. Definisi

Hipertensi kronis dalam kehamilan didefinisikan sebagai tekanan darah ≥ 140 mm Hg sistolik dan/atau 90 mmHg diastolik sebelum kehamilan atau sebelum usia kehamilan 20 minggu atau mengonsumsi obat antihipertensi sebelum kehamilan, atau memiliki hipertensi yang menetap lebih 12 minggu setelah melahirkan. (Ankumah and Sibai, 2017)

b. Epidemiologi

Prevalensi hipertensi pada perempuan premenopause berkisar antara 25% pada ras kulit putih dan 30% pada ras kulit hitam. Hipertensi yang tidak terkontrol merupakan penyebab utama penyakit kardiovaskular dan mortalitas global. Peningkatan tekanan darah juga memiliki implikasi yang signifikan pada luaran kehamilan. Hipertensi kronik pada kehamilan diperkirakan terjadi pada 3-5% dari seluruh kehamilan. Terdapat 2 faktor risiko utama yang berkontribusi terhadap peningkatan prevalensi ini yaitu meningkatnya kehamilan dengan obesitas atau indeks massa tubuh yang meningkat (BMI) dan kehamilan pada usia tua. (Seely and Ecker, 2014), (Taylor *et al.*, 2015)

c. Etiologi

Sebagian besar kasus hipertensi kronis disebabkan oleh hipertensi esensial, biasanya disertai riwayat hipertensi dalam keluarga dan sering kali disebabkan oleh kelebihan berat badan atau obesitas. Penyebab sekunder hipertensi yang kurang umum ditemukan pada kelompok usia ini biasanya terjadi karena penyakit ginjal, gangguan neurologi, penyakit endokrin, penyakit vaskuler maupun penyebab lainnya seperti yang ditampilkan pada gambar 6. (Tranquilli *et al.*, 2014) (Alexander and Meena S Madhur, 2019)

Primary (90-95%)	Secondary (5-10%)				
	Penyakit Renal	Gangguan neurologi	Penyakit Endokrin	Penyakit Vaskuler	Lain-lain
Hipertensi Esensial	Penyakit Renovaskular	Tumor otak	Hiperplasia adrenal kongenital	<i>Aortic coarctation</i>	Zat (alcohol, nikotin)
	<i>Renal - Producing Tumor</i>	Hipertensi intrakranial	Hipertiroid Hiperparatiroid		Obat (OAINS, obat adrenergik)
	Penyakit ginjal kronik	<i>Sleep apnea</i>	Sindrom Cushing	Penyakit kolagen vaskuler	Herbal (Licorece, ephedra)
	Obstruksi traktus urinarius		Hyperaldosteronism primer		Kokain, amphetamines
	Penyakit polistikistik ginjal	Disfungsi autonomik	<i>Pheochromocytoma</i>	Vasculitis	Hipertensi yang dipicu kehamilan
	Penyakit Parenkim Ginjal				Hipertensi pasca operasi

Gambar 6. Etiologi Hipertensi kronis. (Alexander and Meena S Madhur, 2019)

d. Patomekanisme

Penyebab hipertensi sangat beragam, namun patofisiologinya dapat lebih dikelompokkan pada perubahan kondisi kardiovaskuler dan renovaskuler. Hipertensi dapat terjadi akibat dari peningkatan aktivitas sistem saraf simpatik akibat dari respons terhadap stres psikososial yang menyebabkan gangguan vaskuler; kelebihan produksi hormon penahan natrium dan vasokonstriktor, asupan natrium tinggi dalam jangka panjang; asupan diet kalium dan kalsium yang tidak memadai yang menyebabkan retensi air dan peningkatan tekanan vaskuler; peningkatan atau hilangnya sekresi renin dengan hasil produksi angiotensin II dan aldosteron yang meningkat; defisiensi vasodilator, seperti prostasiklin, nitrit oksida (NO), dan peptida natriuretik; perubahan dalam ekspresi sistem kallikrein-kinin yang mempengaruhi tonus pembuluh darah dan penanganan garam ginjal; kelainan resistensi pembuluh darah termasuk lesi selektif pada mikrovaskulatur ginjal; diabetes mellitus; resistensi insulin; obesitas; peningkatan aktivitas faktor pertumbuhan vaskular; perubahan dalam reseptor adrenergik yang mempengaruhi denyut jantung, sifat inotropik jantung, dan tonus pembuluh darah; dan mengubah transportasi ion seluler. Disfungsi endotel, peningkatan stres oksidatif, dan remodeling vascular seperti yang terjadi pada kehamilan abnormal dapat menyebabkan hipertensi dan berkontribusi pada patogenesisnya. (González *et al.*, 2014)(Hall and Hall, 2018)(Garofalidou and Munroe, 2020)

D. Sindrom HELLP

a. Definisi

Sindrom HELLP adalah kelainan obstetri yang mengancam jiwa biasanya merupakan varian atau komplikasi dari preeklampsia. Keadaan ini ditandai dengan adanya gangguan endotel di hati yang diikuti dengan aktivasi, agregasi dan penggunaan trombosit, yang akhirnya menimbulkan iskemia dan kematian seluler di hati. HELLP sendiri adalah singkatan dari 3 gangguan utama yang terjadi yaitu H - Hemolisis, EL – Peningkatan enzim hati, LP - Jumlah trombosit yang rendah. Sindrom HELLP biasanya terjadi pada trimester ketiga kehamilan. Walaupun pada beberapa kasus yang langka sindrom HELLP pernah dilaporkan terjadi pada usia kehamilan 21 minggu atau pada awal periode paska peralihan. (Yeasmin, 2015)

b. Etiologi

Sindrom HELLP tidak terjadi oleh karena satu penyebab tunggal. Terdapat banyak faktor risiko yang dapat meningkatkan kejadian sindrom HELLP. Preeklampsia dan riwayat sindrom HELLP pada kehamilan terdahulu adalah faktor risiko terbesar terjadinya sindrom HELLP. Namun, tidak semua perempuan hamil dengan preeklampsia kemudian mengalami sindrom HELLP. Faktor risiko lain termasuk: Usia 25 tahun, ras kaukasia, multipara, obesitas, pola makan yang buruk, kurang olahraga, penyakit diabetes mellitus. (Yeasmin, 2015)(Khan and Meiorowitz, 2018)

c. Epidemiologi

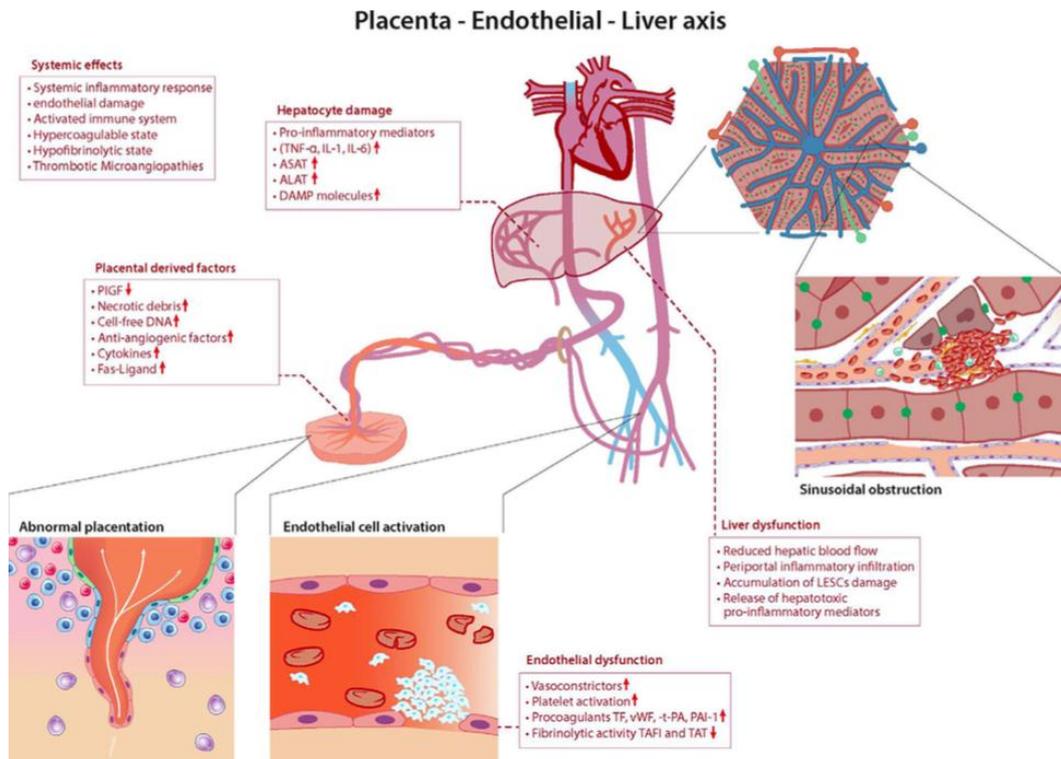
Sindrom HELLP ditemukan pada 0,5 - 0,9% kehamilan dan muncul bersamaan preeklampsia pada 80% kasus. Sindrom ini utamanya terjadi pada wanita hamil etnik kulit putih. Manifestasi Sindrom HELLP 70% terjadi sebelum persalinan (usia kehamilan 27-37 minggu). Sekitar 10% kasus bermanifestasi sebelum minggu ke-27 dan 20% nya setelah ke-37. 30% kasus sindrom HELLP terjadi setelah melahirkan, biasanya hingga 48 jam, meskipun beberapa kasus membutuhkan waktu hingga 7 hari. (Maria *et al.*, 2015) (Lieshout *et al.*, 2019),

Tingkat Rekurensi sindrom HELLP pada kehamilan berikutnya sekitar 2% -27%. Pasien dengan sindrom ini berisiko lebih tinggi terkena hipertensi dan penyakit kardiovaskular, sedangkan pada saat hamil berikutnya akan berisiko lebih tinggi untuk mengalami preeklampsia atau hipertensi yang dipicu kehamilan, persalinan prematur, pertumbuhan janin terhambat, dan solusio plasenta. (Khan and Meiorowitz, 2018)

Angka kematian maternal berkisar antara 1%-3% yang terjadi akibat komplikasi yang mengancam jiwa seperti solusio plasenta, edem pulmo yang diikuti dengan distress nafas akut, disseminated intravascular coagulation (DIC), perdarahan otak, syok sepsis, gagal ginjal akut dan perdarahan hepar akibat rupture hepar. Angka kematian janin berkisar antara 9%-24% sering kali dikarenakan adanya solusio plasenta , asfiksia intrauterine atau karena prematuritas. (Aloizos *et al.*, 2013)(Khan and Meiorowitz, 2018)

d. Patogenesis

Mekanisme patologis pada sindrom HELLP tidak diketahui secara pasti namun demikian aktivasi menyeluruh dari kaskade koagulasi dianggap sebagai masalah mendasar yang utama. Fibrin membentuk jaringan yang saling terhubung seperti jaring dalam pembuluh-pembuluh darah kecil. Hal ini menyebabkan hemolitik mikroangiopati dimana jaring yang terbentuk menyebabkan penghancuran sel darah merah saat sel-sel ini melintas melalui jaring tersebut sehingga terjadi anemia dan peningkatan LDH. Produk hasil hemolisis intravaskuler ini dapat memicu terjadinya penggunaan sel trombosit dan DIC. Kadaan serupa juga terjadi di hati dimana sel hati hilir menderita iskemia, yang menyebabkan nekrosis periportal. Kadar enzim hati yang tinggi pada sindrom HELLP dianggap sebagai dampak sekunder akibat obstruksi aliran darah hati oleh deposit fibrin di sinusoid. Obstruksi ini menyebabkan nekrosis periportal dan pada kasus yang berat dapat terjadi perdarahan intrahepatik yang membentuk hematoma subkapsular bahkan dapat menyebabkan ruptur dari kapsul Glisson. Kerusakan sel hati juga terjadi akibat tingginya kadar placenta-derived FasL (CD95L) yang dihasilkan oleh trofoblas vili juga dapat memicu terjadinya apoptosis sel hati yang dimediasi oleh TNF alfa. (Abildgaard and Heimdal, 2013)



Gambar 7. Jalur interaksi aksis plasenta, endotel dan hati pada perkembangan Sindrom HELLP. (Salmuth *et al.*, 2020)

E. Hubungan antara Vitamin D dan Hipertensi dalam Kehamilan

Dalam beberapa dekade terakhir, insufisiensi dan defisiensi vitamin D maternal telah menjadi perhatian masyarakat dunia. Perempuan hamil di seluruh dunia 5–50% mengalami insufisiensi vitamin D. (Abedi *et al.*, 2014). Hipovitaminosis D telah dikaitkan dengan preeklampsia. Patogenesis preeklampsia melibatkan sejumlah proses biologis, beberapa hipotesis menjelaskan bagaimana kadar vitamin D dapat mempengaruhi proses ini (Gambar 8). (Purswani *et al.*, 2017).

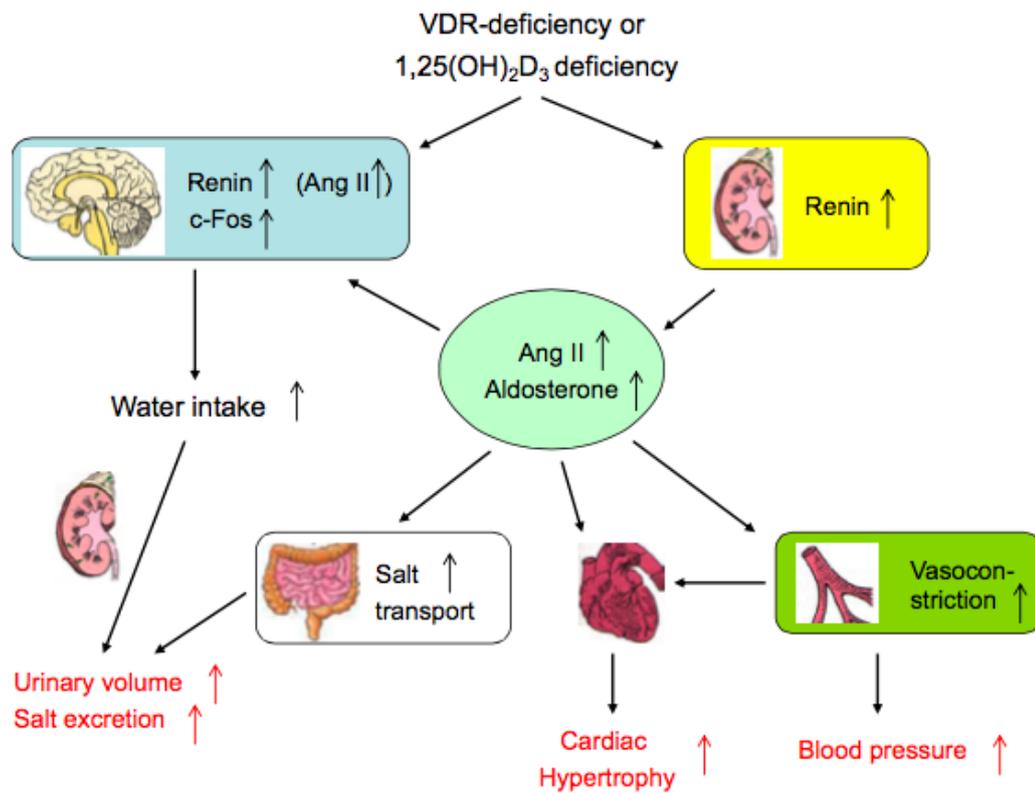
Vitamin D memiliki kemampuan menurunkan respon pro-inflamasi dan kadar stres oksidatif, mempromosikan angiogenesis melalui VEGF dan

modulasi gen terkait invasi serta implantasi plasenta normal, sehingga dapat mencegah abnormalitas plasentasi dan meregulasi tekanan darah melalui sistem renin-angiotensin (RAS) dan respon hormon paratiroid. (Li, 2018) (Nema, Sundrani and Joshi, 2019)

Penelitian menunjukkan adanya hubungan antara kadar vitamin D pada pasien hamil dengan risiko terjadinya preeklampsia. Kadar 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] yang kurang dari 37,5 nmol/L terkait dengan peningkatan lima kali lipat kejadian preeklampsia. Penelitian di Norwegia menunjukkan peningkatan asupan suplementasi vitamin D yang awalnya 3 µg perhari menjadi 15-20 µg dapat menurunkan frekuensi preeklampsia sebesar 23%. (Ullah *et al.*, 2010), (Taylor *et al.*, 2015)

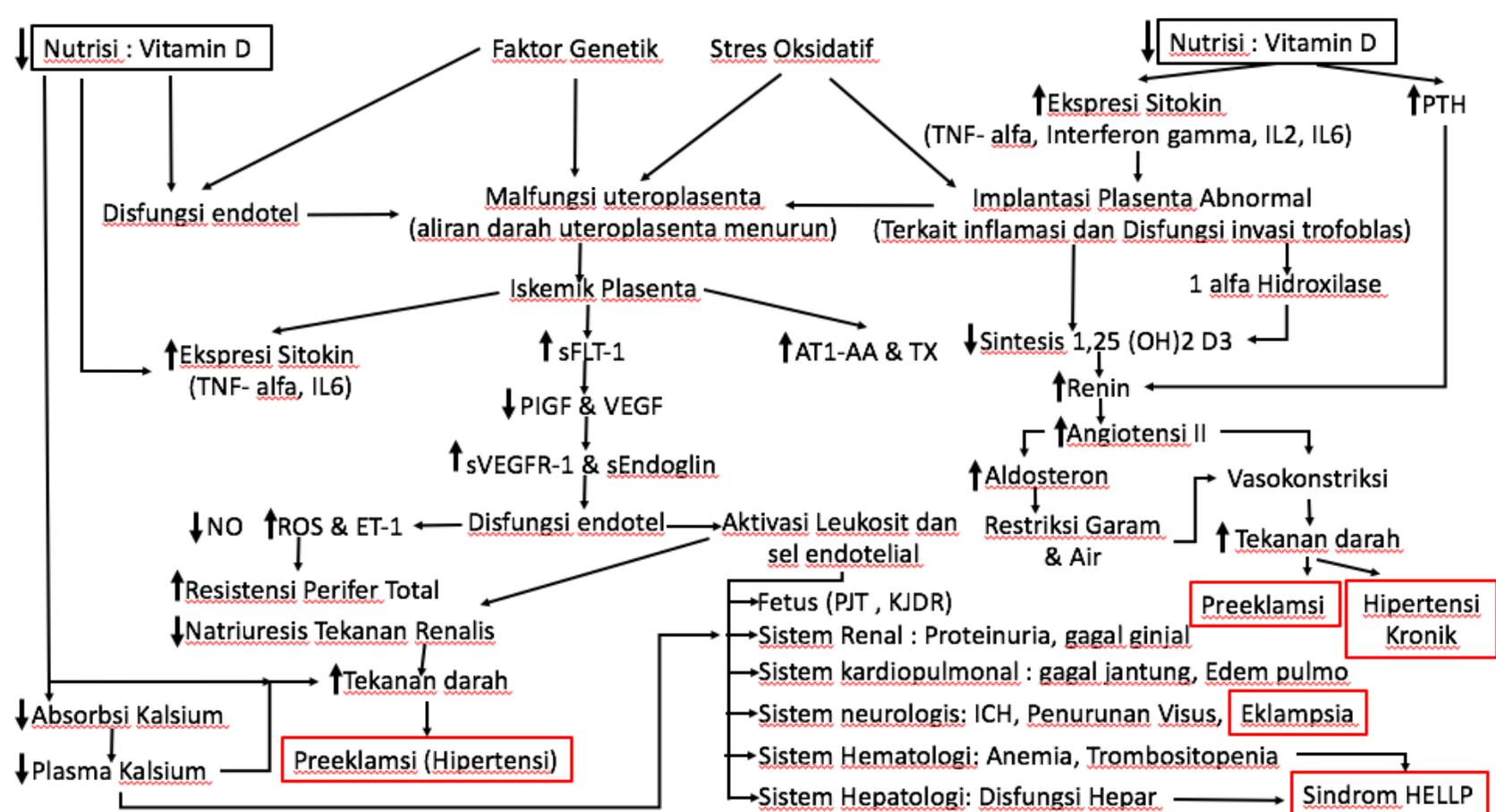
Tahapan preeklampsia	Karakteristik preeklampsia	Peningkatan Vitamin D
Tahap 1	Peradangan terkait implantasi plasenta abnormal	Menurunkan predisposisi terhadap respon proinflamasi Peningkatan Regulasi gen yang terkait dengan invasi plasenta dan implantasi yang normal
Tahap 2	Disfungsi vaskuler endothelial	Meningkatnya struktur, elastisitas dan ketebalan tunika intima dan media Menurunnya tekanan darah (regulasi sistem renin-angiotension) Menurunnya 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

Gambar 8. Efek peningkatan kadar Vitamin D dalam pathogenesis PE (Purswani *et al.*, 2017).



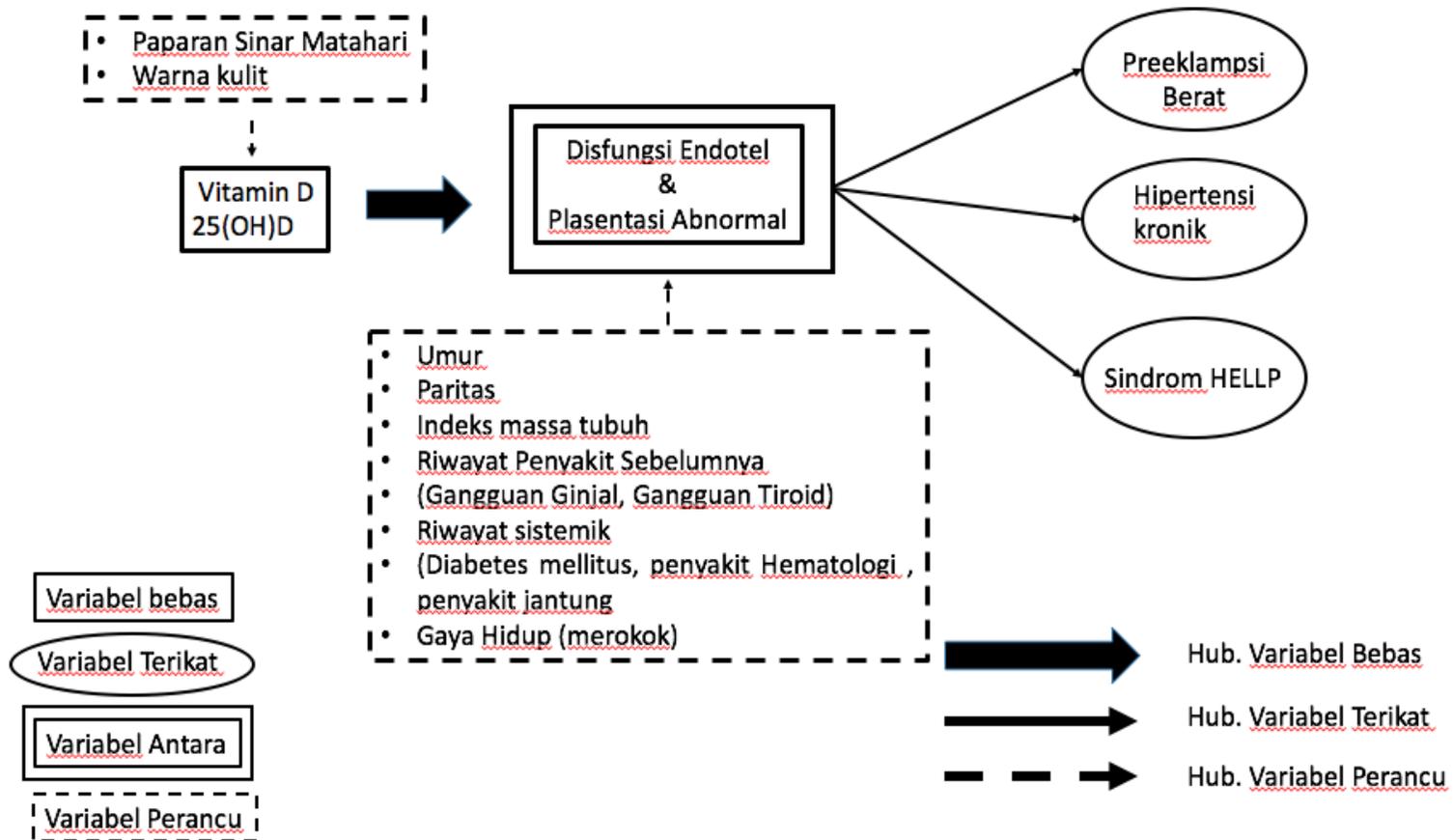
Gambar 9. Jalur efek defisiensi vitamin D terhadap sistem renin-angiotensin-aldosteron. (Li, 2018)

F. KERANGKA TEORI



Gambar 10. Kerangka Teori

G. KERANGKA KONSEP



Gambar 11. Kerangka Konsep

H. Hipotesis

1. Terdapat hubungan antara vitamin D dengan preeklampsia berat.
2. Terdapat hubungan antara vitamin D dengan Hipertensi kronik dalam kehamilan.
3. Terdapat hubungan antara vitamin D dengan sindrom HELLP.
4. Terdapat perbedaan kadar vitamin D pada preeklampsia berat, hipertensi kronik dalam kehamilan dan sindrom HELLP.

I. 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, SMP dan SMA dikategorikan sebagai pendidikan dasar dan tingkat pendidikan setelah SMA 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 . Dikatakan berat badan kurang (underweight) jika $\text{IMT} < 18,5 \text{ Kg}/\text{M}^2$, Berat badan normal (normoweight) jika $\text{IMT} 18,5-24,9 \text{ Kg}/\text{M}^2$, berat badan berlebih (overweight) jika $\text{IMT} 25-29,9 \text{ Kg}/\text{M}^2$ dan obese jika IMT lebih atau sama dengan $30,0 \text{ Kg}/\text{M}^2$.

5. Gravida dan paritas

Gravida didefinisikan sebagai jumlah kehamilan yang di alami oleh subjek sedangkan paritas didefinisikan sebagai jumlah persalinan dengan usia kehamilan diatas sama dengan 20 minggu, baik secara pervaginam maupun secara seksio sesar yang di alami oleh subjek.

6. Peningkatan berat badan selama kehamilan

Nilai yang diperoleh dari berat badan dalam kilogram saat masuk rumah sakit dikurangi dengan berat badan dalam kilogram saat sebelum subjek hamil. Dikatakan peningkatan berat badan selama kehamilan normal jika nilainya berada dalam rentang berikut untuk pasien dengan IMT kurang sebelum hamil yaitu $12,5-18 \text{ kg}$, IMT normal sebelum hamil yaitu

11,5-16 kg, IMT berlebih sebelum hamil 7-11,5 kg dan IMT obese sebelum hamil 5-9 kg.

7. Hipertensi kronik dalam kehamilan

Hipertensi kronik dalam kehamilan didefinisikan sebagai munculnya hipertensi sebelum kehamilan atau sebelum usia kehamilan mencapai 20 minggu. Hipertensi dinyatakan jika didapatkan tekanan darah sekurang-kurangnya 140 mmHg sistolik atau 90 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama.

8. Preeklampsia berat

Dikatakan sebagai preeklampsia berat bila didapatkan tekanan darah sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik atau 110 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama, disertai dengan salah satu kondisi klinis dibawah ini:

1. Protein urin >300 mg per 24 jam, atau pada tes dipstik urin hasil > 1+
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/regio 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).

9. Sindrom HELLP

Sindrom HELLP didefinisikan sesuai dengan klasifikasi Tennessee. Kriteria klasifikasi Tennessee adalah Hemolitik mikroangiopati pada apusan darah tepi, peningkatan SGOT melebihi 70 IU/L dan LDH melebihi 600 IU/L (kedua enzim meningkat lebih dari 2 kali lipat nilai normal) atau kadar bilirubin lebih dari 1.2 mg/dL, dan trombosit kurang dari 100.000 μ L. Dikatakan sindrom HELLP komplik jika memenuhi semua kriteria diatas, sedangkan parsial jika hanya memenuhi 2 kriteria.

10. Vitamin D

Kadar Vitamin D ditentukan dengan pengukuran 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] (calcidiol atau calcifediol) dalam serum atau plasma menggunakan ELISA. Vitamin D dinyatakan dalam satuan ng/ml. Vitamin D dikatakan adekuat jika kadar 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) lebih dari 20 ng/ml (50 nmol/L), dinyatakan insufisiensi jika kadarnya

antara 12 hingga 20 ng/ml (30 - 50 nmol/L) dan jika kurang dari 12 ng/ml (30 nmol/L) dinyatakan sebagai defisiensi.

11. 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+