

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

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

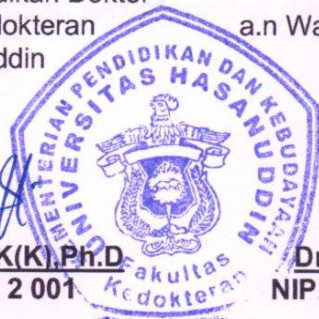
dr. Johnsen Mailoa, Sp. OG(K)

Anggota

Manager Program Pendidikan Dokter
Spesialis Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Dekan
a.n Wakil Dekan Bidang Akademik
dan pengembangan

dr. Ulong Bahrin, 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.



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 Preeklampsia.....	23
6. Etiologi Hipertensi kronik	27
7. Jalur interaksi aksis plasenta, endotel dan hati pada perkembangan Sindrom HELLP.....	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
PO ₄	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- α	<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. Hypocalciuria 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

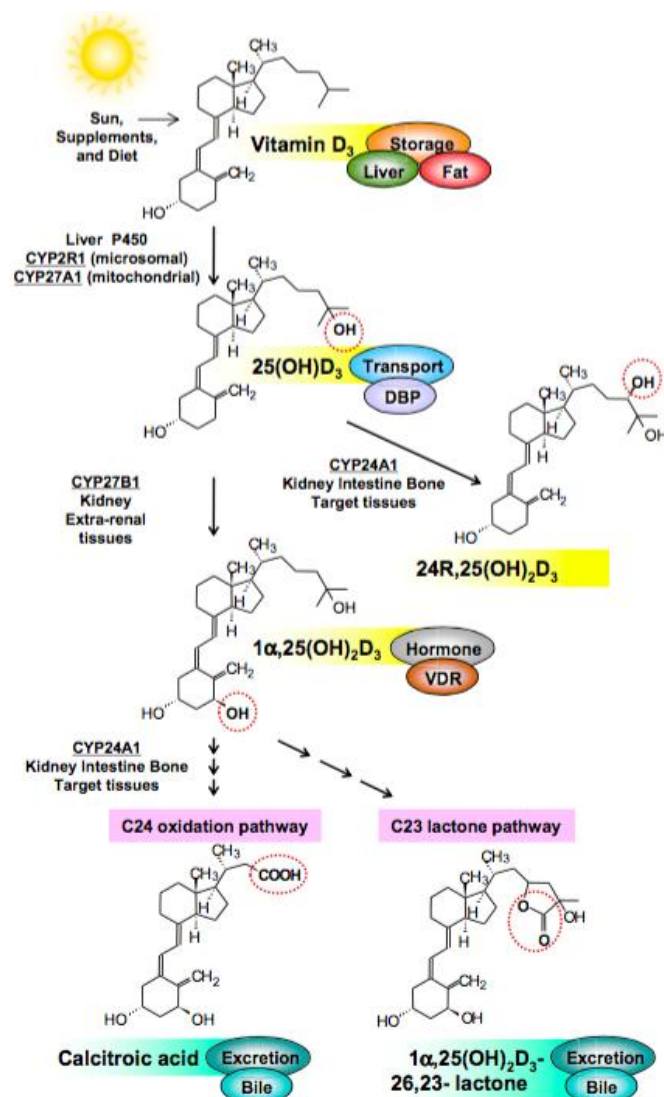
A. Vitamin D

a. Definisi

Vitamin D yang juga dikenal dengan nama calsiferol 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)

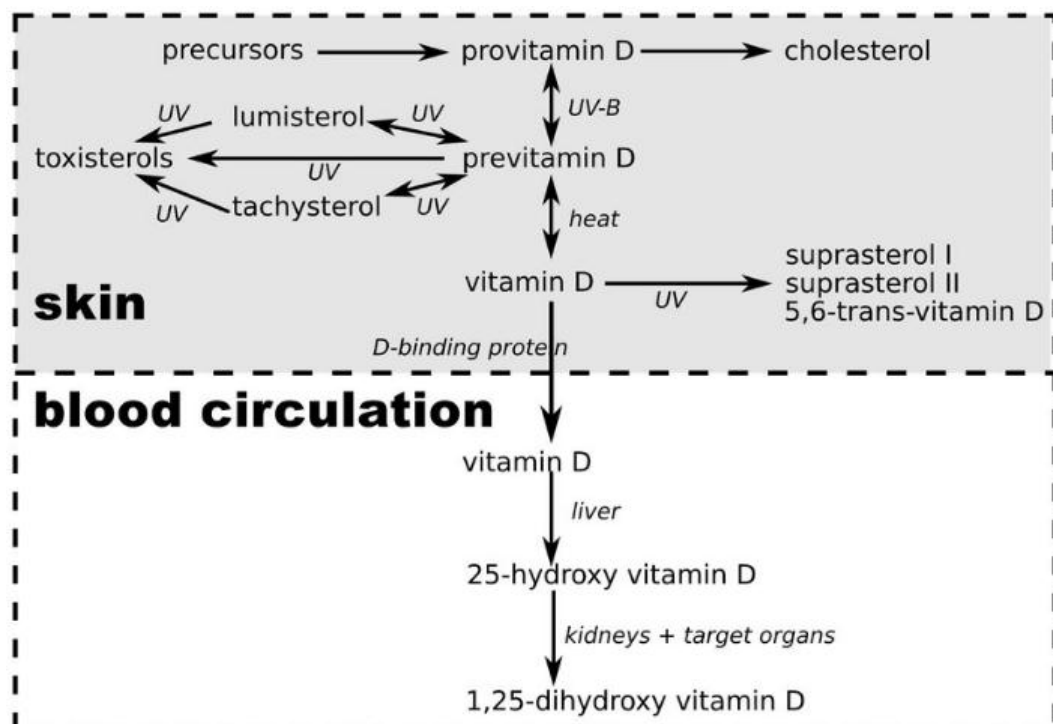
Calcitriol yang telah terikat dengan DBP kemudian akan di transport ke organ target serta terlibat dalam ekspresi gen pada level transkripsi dan akan berikatan dengan reseptor vitamin D yang terutama terletak pada inti sel target. Sintesis hormone ini diatur dengan sangat ketat utamanya melalui dua hormon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



Gambar 1. Bagan aktivitas, asupan dan sisntesis 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 sikulasi darah. (Dijk *et al.*, 2016)

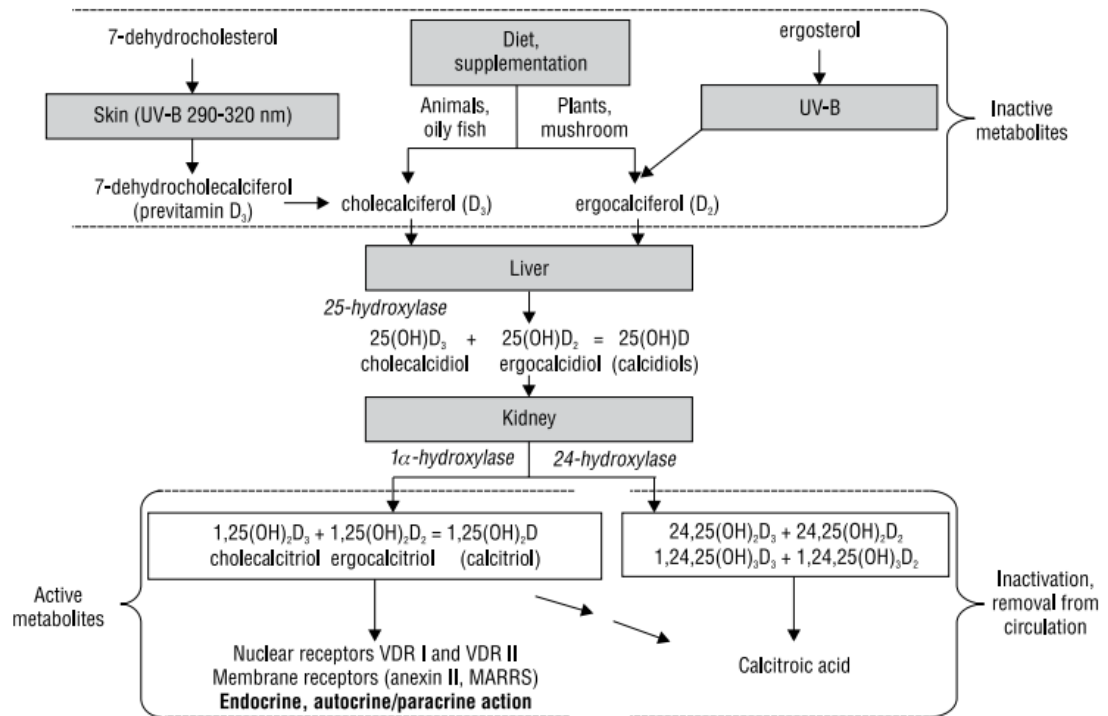
b. Metabolisme

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-like receptor 2/4, interferon 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

Preeklamsi 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) $<20 \text{ kg/m}^2$ menjadi 13,3% pada perempuan dengan IMT $>35 \text{ kg/m}^2$. Sebuah studi kohort mengemukakan bahwa ibu dengan indeks massa tubuh $>35 \text{ kg/m}^2$ 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 subtype 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)

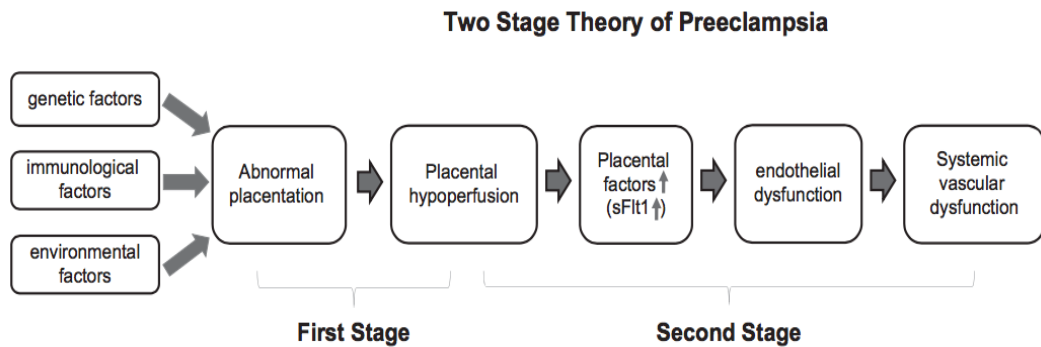
Gambar 4. Faktor risiko Preeklampsia (Rana *et al.*, 2019)

d. Etiopatogenesis

Peran plasenta dalam terjadinya hipertensi yang terkait dengan preeklampsia tampak pada membaiknya keadaan tekanan darah yang umumnya muncul setelah melahirkan. Pada preeklampsia 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 spiral. Abnormalitas dimulai pada saat perkembangan plasenta, diikuti produksi substansi yang disebut sebagai “Placental Factors”. Substansi 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 uteroplasenta. (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 polistik ginjal	Disfungsi autonomik	<i>Pheochromocytoma</i>	Vasculitis	Hipertensi yang dipicu kehamilan
	Penyakit Parenkim Ginjal				Hipertensi pasca operasi

Gambar 6. Etiologi Hipertensi kronik.(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

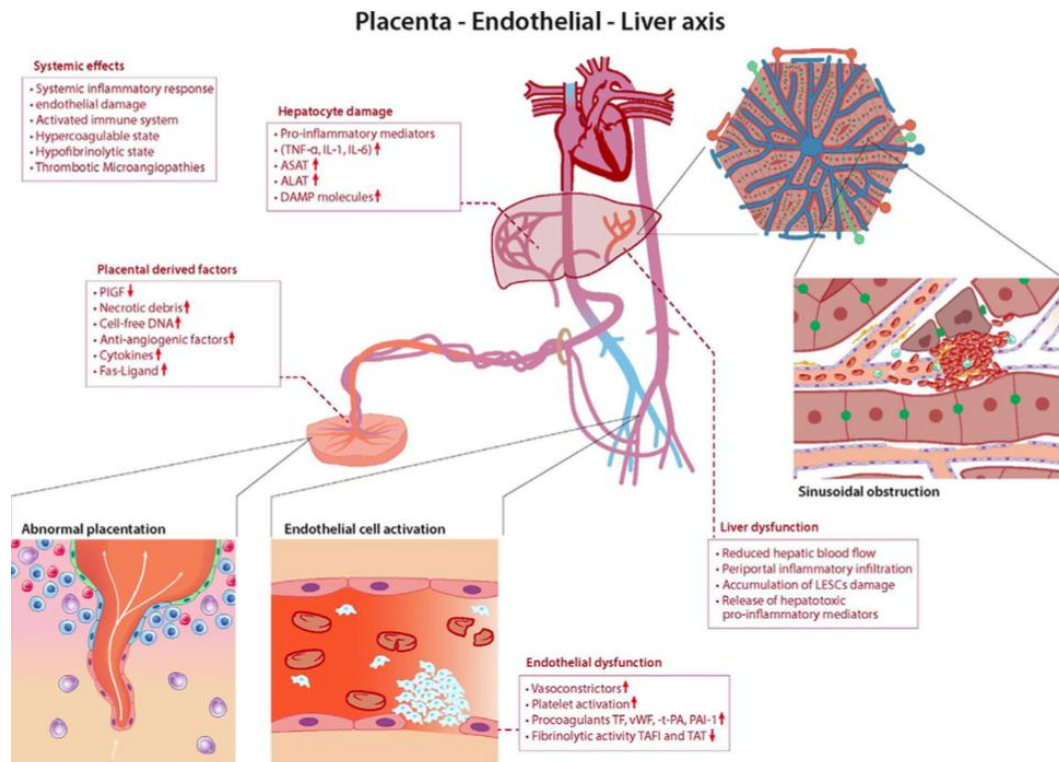
Sindrom HELLP ditemukan pada 0,5 - 0,9% kehamilan dan muncul bersamaan preeklampsia pada 80% kasus. Sindrom ini utamanya terjadi pada wanita hamil etnik kulit putih. Manifestasi Sindrom HELLP 70% terjadi sebelum persalinan (usia kehamilan 27-37 minggu). Sekitar 10% kasus bermanifestasi sebelum minggu 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).

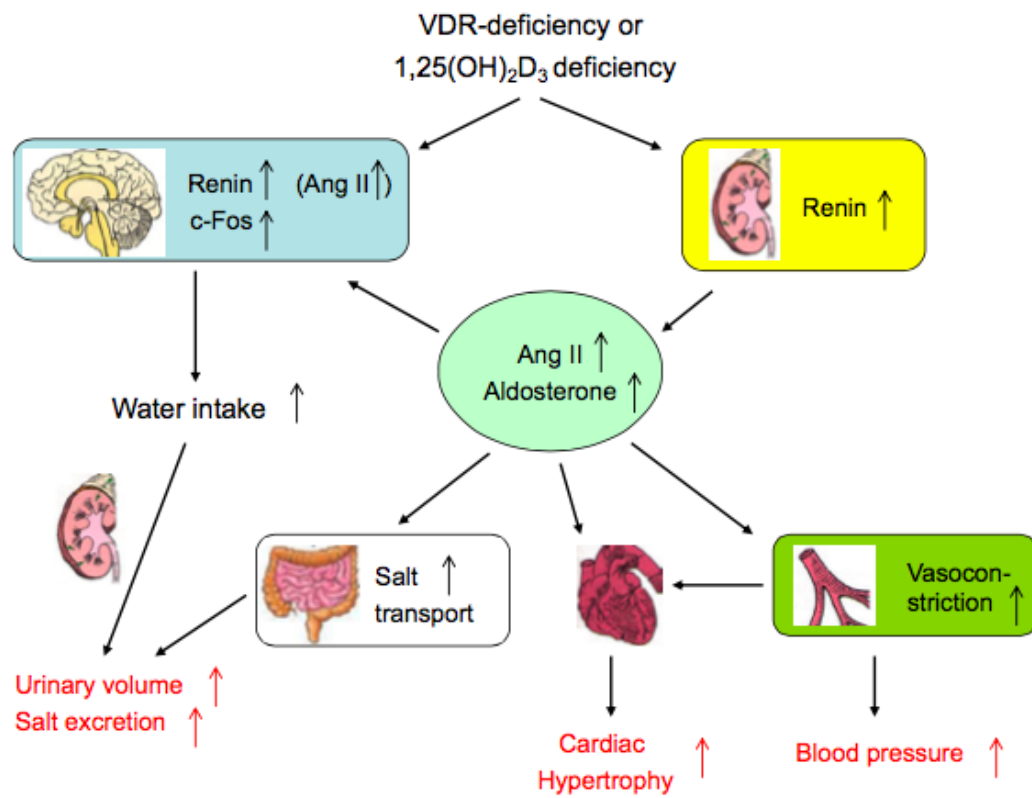
Vitamin D memiliki kemampuan menurunkan respon pro-inflamasi dan kadar stres oksidatif, mempromosikan angiogenesis melalui VEGF dan

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)

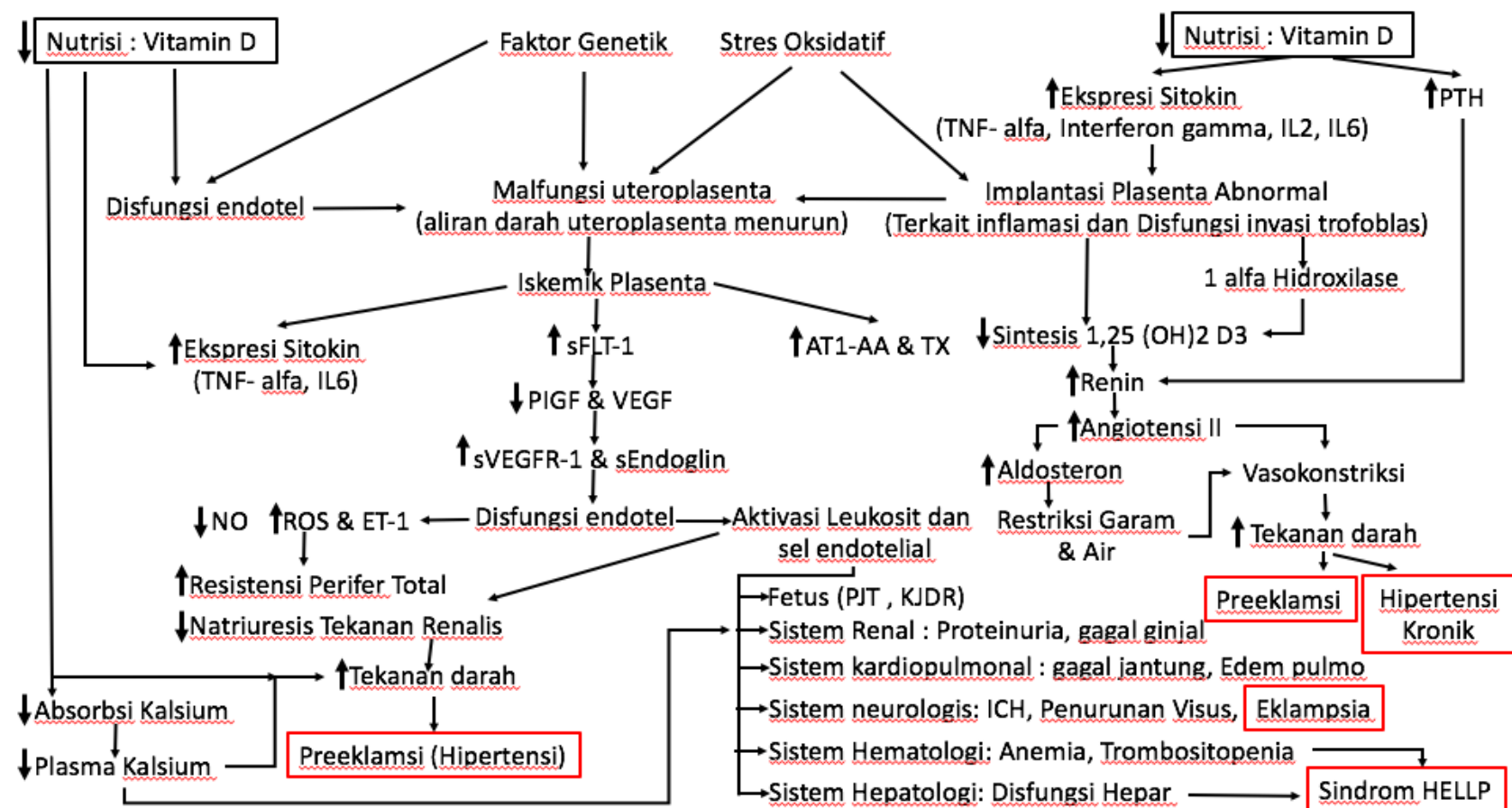
Tahapan preeklampsia	Karakteristik preeklampsia		Peningkatan Vitamin D
Tahap 1	Peradangan implantasi abnormal	terkait plasenta	Menurunkan predisposisi terhadap respon proinflamasi Peningkatan Regulasi gen yang terkait dengan invasi plasenta dan implantasi yang normal
Tahap 2	Disfungsi vaskuler	endothelial	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).



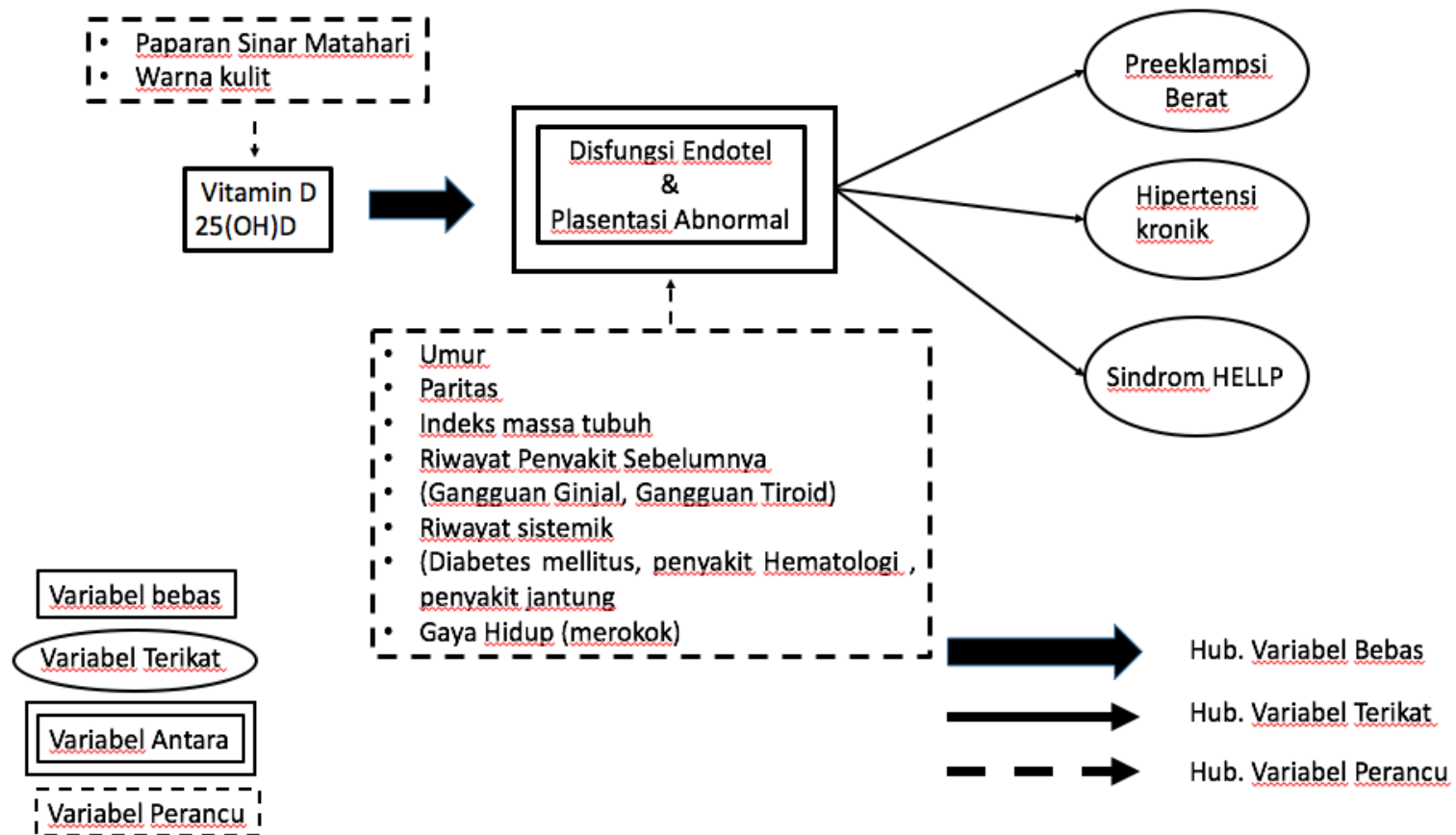
Gambar 9. Jalur efek defisiensi vitamin D terhadap sistem renin-angiotensin-aldosteron. (Li, 2018)

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 $\text{IMT} 18,5\text{-}24,9 \text{ Kg}/\text{M}^2$, berat badan berlebih (overweight) jika $\text{IMT} 25\text{-}29,9 \text{ Kg}/\text{M}^2$ 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 dialami oleh subjek sedangkan paritas didefinisikan sebagai jumlah persalinan dengan usia kehamilan diatas sama dengan 20 minggu, baik secara pervaginam maupun secara seksio sesar yang dialami 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 $12,5\text{-}18 \text{ kg}$, 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 komplit 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+

BAB II

METODE PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik korelatif dengan pendekatan potong lintang (*cross sectional study*) yang dilakukan untuk menentukan hubungan vitamin D dengan preeklampsia berat, hipertensi kronik dalam kehamilan dan sindrom HELLP. Teknik sampling yang digunakan dalam penelitian ini adalah *Consecutive sampling*.

B. Lokasi dan Waktu Penelitian

1. Tempat Penelitian:

Instalasi Rawat Darurat kebidanan, dan ruang persalinan RSUP Dr Wahaidin Sudirohusodo Makassar, Rumah Sakit Labuang Baji Makassar, Rumah Sakit Ibu dan Anak St. Fatimah serta Rumah Sakit Umum Bhayangkara Makassar

2. Waktu Penelitian :

Penelitian dilakukan pada 1 Oktober 2018 – 31 Oktober 2019

C. Populasi Penelitian

Semua ibu hamil yang didiagnosis preeklampsia berat, hipertensi kronik dalam kehamilan dan sindrom HELLP di RSUP Dr Wahaidin Sudirohusodo Makassar, Rumah Sakit Ibu dan Anak Siti Khadijah I Makassar, Rumah Sakit Ibu dan Anak St. Fatimah serta Rumah Sakit Ibu dan Anak Pertiwi.

D. Sampel Penelitian

Semua Ibu hamil yang didiagnosis sebagai preeklampsia berat, hipertensi kronik dalam kehamilan atau sindrom HELLP yang memenuhi kriteria inklusi serta bersedia mengikuti penelitian

E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

1. Kriteria Inklusi

- a. Berdomisili di Sulawesi Selatan
- b. Ras melayu mongoloid
- c. Suku Bugis, Makassar, Toraja, Jawa dan Mandar
- d. Semua ibu hamil dengan usia kehamilan 37 - 42 minggu sesuai rumus Naegele.
- e. Terdiagnosa sebagai preeklampsia berat, hipertensi kronik dalam kehamilan atau sindrom HELLP (klasifikasi Tennessee)
- f. Tidak merokok secara aktif maupun pasif
- g. Bersedia diikutsertakan dalam penelitian.

2. Kriteria Eksklusi

- a. Sampel rusak.
- b. Pasien dengan hipertensi gestasional, dan *superimposed preeclampsia*.
- c. Penyakit sistemik: Diabetes Mellitus, gangguan tiroid, penyakit hematologi, penyakit jantung.

d. Riwayat Penyakit ginjal sebelum kehamilan

F. Besaran Sampel

Besarnya sampel ditentukan berdasarkan rumus sebagai berikut:

$$n = \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})}{0,5 \ln \left(\frac{1+r}{1-r} \right)} \right]^2 + 3$$

$$n = \left[\frac{(1,64 + 1,28)}{0,5 \ln \left(\frac{1+0,5}{1-0,5} \right)} \right]^2 + 3 = 25,3$$

Keterangan:

n = Besar sampel yang dibutuhkan

Alpha (α) = Kesalahan tipe satu ditetapkan 5 %

Z_{α} = Nilai standar alpha = 1,64

Beta (β) = Kesalahan tipe dua ditetapkan 10 %

Z_{β} = Nilai standar beta = 1,28

r = koefisien korelasi minimal yang dianggap bermakna,
ditetapkan 0,55

Dengan koefisiensi korelasi minimal yang dianggap bermakna 0,55, kesalahan tipe satu ditetapkan 5%, hipotesis 1 arah, kesalahan tipe dua ditetapkan 10%, maka untuk mengetahui korelasi antara kadar vitamin D dengan preeklampsia berat, hipertensi kronik dalam kehamilan dan sindrom HELLP diperlukan sebanyak 26 sampel masing-masing variabel terikat.

G. Cara Kerja

1. Alokasi Subjek

Subjek adalah ibu hamil yang telah terdiagnosa preeklampsia berat, hipertensi kronik dalam kehamilan atau sindrom HELLP yang memenuhi kriteria inklusi dan bersedia ikut penelitian.

2. Cara Penelitian

a. Persiapan mengikuti penelitian

Peneliti menjelaskan tentang maksud dan tujuan penelitian kepada subjek penelitian. Apabila subjek penelitian setuju untuk ikut serta dalam penelitian, maka subjek penelitian menandatangani persetujuan pada lembar yang telah disediakan (sesuai lampiran 1).

b. Pengambilan data

Pengisian lembar kuesioner yang telah disediakan, berupa anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang sesuai daftar lampiran. Data selanjutnya di kompilasi, diinput dan dianalisa dengan menggunakan perangkat software SPSS.

c. Persiapan

Alat dan bahan yang disiapkan pada masing-masing rumah sakit adalah :

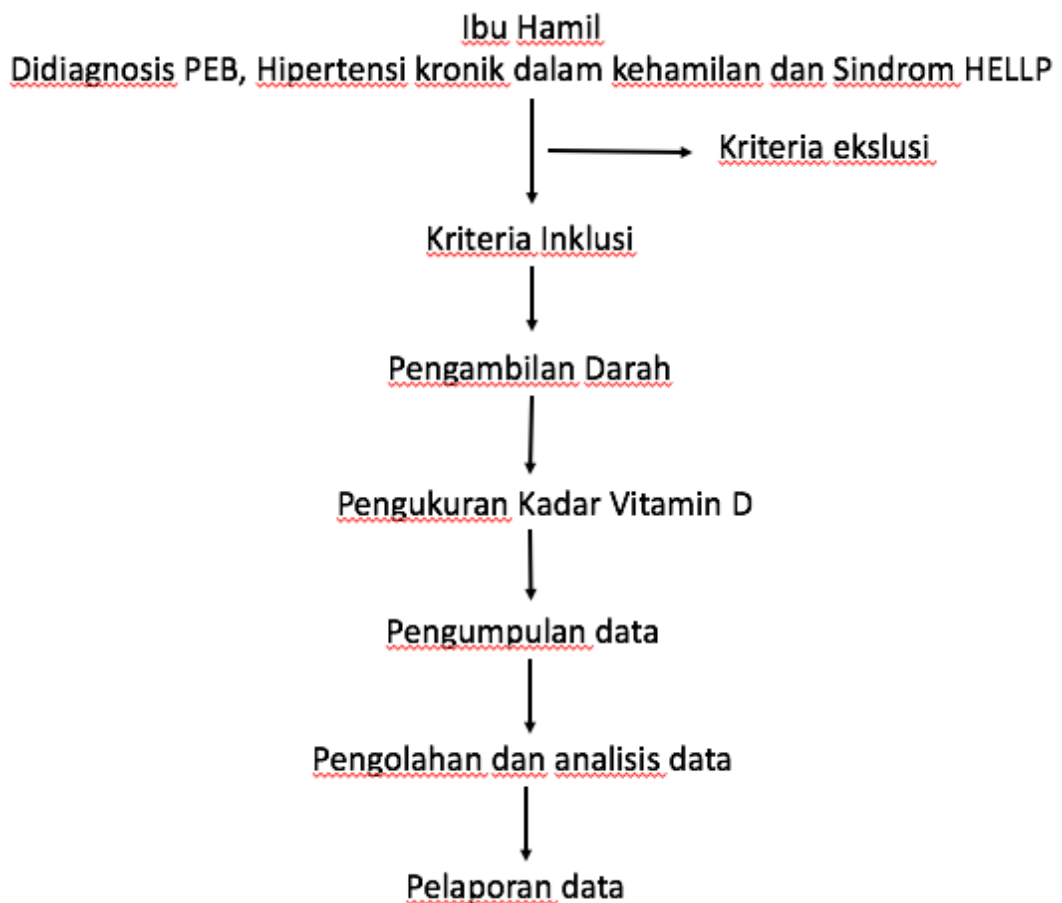
1. Surat Persetujuan Penelitian
2. Kuesioner Penelitian

3. BD Vacutainer serum (tabung warnah merah) tanpa EDTA

4. *Flashback Blood Collection Needle*

H. Alur Penelitian

Alur penelitian dan pengambilan data sebagai berikut :



Gambar 12. Skema Alur Penelitian

I. Pengolahan dan Penyajian Data

Data yang diperoleh dicatat dalam formulir khusus, diolah, dan hasilnya ditampilkan dalam bentuk narasi, tabel, atau grafik, kemudian dilakukan uji

statistik untuk analisis deskriptif dan uji hipotesis. Uji normalitas distribusi data variabel dependen dan independen kemudian dilakukan dengan menggunakan *Kolmogorov – Smirnov test*. Sebaran data dikatakan normal jika $P > 0,05$ dan sebaran data dikatakan tidak normal jika nilai $P < 0,05$. Jika uji distribusi normal, maka untuk menguji hubungan antara Vitamin D dengan preeklampsia berat, hipertensi kronik dan Sindrom HELLP digunakan uji hubungan dengan Chi Square, sedangkan untuk menilai perbandingan kadar vitamin D ketiga variabel terikat digunakan uji hipotesis Komparatif *one-way ANOVA* jika data berdistribusi normal atau Uji *kruskal-Wallis* jika data tidak berdistribusi normal. Semua hasil analisis data diolah menggunakan SPSS for windows versi 25.0 (IBM Corp., Armonk, Newyork, USA).

J. Aspek Etis

Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti meminta keterangan kelayakan etik (Ethical clearance) dari Komisi Etik Penelitian Biomedis pada Manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Peneliti menjelaskan kepada semua pasien maksud dan tujuan penelitian secara lisan, kemudian diminta kesediaan serta persetujuan tertulis (*Informed consent*) secara sukarela dan apabila karena suatu alasan tertentu, pasien berhak mengundurkan diri dari penelitian.

K. Waktu Penelitian

Persiapan	: 2 minggu
Pengumpulan Data	: 28 minggu
Pengolahan/analisa data	: 4 minggu
Penulisan laporan	: 2 minggu
Lama Penelitian	: 36 minggu

L. Personalia Penelitian

Pelaksana	: dr. Bayu Pratama Putra
Pembantu pelaksana	: PPDS OBGIN FK UNHAS
Pembimbing Pertama	: Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp.OG(K)
Pembimbing Kedua	: dr. Johnsen Mailoa, Sp.OG(K)
Pembimbing Statistik	: Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp.OG(K)
Penyanggah Pertama	: Dr. dr. Efendi Lukas, Sp.OG(K)
Penyanggah Kedua	: dr. Sriwijaya Qadar, Sp.OG (K)

M. Anggaran Penelitian

Semua biaya yang diperlukan dalam penelitian ini seluruhnya ditanggung oleh peneliti.

N. Jadwal Penelitian

Tahap	Jenis kegiatan	Waktu
a. Persiapan	- Izin penelitian - Pengurusan Komisi Etis	2 minggu
b. Pelaksanaan	Pengumpulan sampel darah pasien preeklampsia berat , Hipertensi kronik dalam kehamilan dan Sindrom HELLP - Pemeriksaan laboratorium	28 minggu
c. Penyelesaian	Pengisian data dan analisa statistik	4 minggu

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Hasil Penelitian

Dalam penelitian didapatkan kelompok preeklampsia berat, sindrom HELLP, dan hipertensi kronik memiliki jumlah sampel masing – masing 62 orang, 18 orang, dan 11 orang. Karakteristik demografi subjek penelitian dipaparkan dalam tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik demografi subjek penelitian

Tabel 2. Karakteristik demografi subjek penelitian							
Karakteristik	Kelompok						p*
	PEB (n = 62)		Sindrom HELLP (n = 18)		Hipertensi Kronik (n = 11)		
	n	%	n	%	n	%	
Pekerjaan							
Tidak Bekerja	54	87,1	17	94,4	8	72,7	0,243
Bekerja	8	12,9	1	5,6	3	27,3	
Pendidikan							
Pendidikan dasar	54	87,1	17	94,4	79	86,8	0,792
Pendidikan Tinggi	8	12,9	1	5,6	12	13,2	

**Chi-Square test*

Tabel 1 menunjukkan bahwa subjek penelitian sebagian besar tidak bekerja. Strata pendidikan subjek penelitian sebagian besar adalah pendidikan dasar. Karakteristik demografi subjek penelitian berdasarkan pekerjaan dan pendidikan, bersifat homogen.

Tabel 2. Sebaran beberapa parameter klinis subjek penelitian

Variabel	Kelompok									p
	PEB			Sindrom HELLP			Hipertensi Kronik			
	(n=62)			(n=18)			(n=11)			
	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	
Usia	30	6	29	31	7	31	34	6	32	0,111*
Paritas	1	2	1	1	1	1	2	2	1	0,443**
IMT										
sebelum hamil	24	4	23	23	2	22	24	2	24	0,299**
Kenaikan berat badan	15	4	15	14	4	15	12	4	1313	0,113**
Sistolik	179	20	180	169	14	170	166	13	170	0,020**
Diastolik	111	8	110	107	11	110	92	28	90	0,010**

*ANOVA, ** *Kruskal-Wallis*

Tabel 2 menunjukkan bahwa tekanan darah pada ketiga kelompok menunjukkan perbedaan signifikan dengan nilai rata – rata tekanan darah sistolik dan diastolik pada kelompok PEB paling tinggi diantara ketiga kelompok tersebut.

Indeks massa tubuh sebelum hamil dan kenaikan berat badan selama kehamilan tidak menunjukkan perbedaan antar ketiga kelompok.

Table 3 menunjukkan bahwa SGOT, SGPT, kreatinin, ureum, LDH dan platelet meningkat pada sindrom HELLP. Perburukan hasil laboratorium ini berhubungan dengan komplikasi preeklampsia berat.

Parameter laboratorium pada kelompok sindrom HELLP secara umum berbeda secara signifikan dengan kedua kelompok lainnya. Peningkatan kadar enzim hati sangat dominan terlihat pada kelompok sindrom HELLP

dibandingkan dengan kedua kelompok lainnya. Hal ini dikarenakan pada sindrom HELLP terjadi kerusakan hati yang tidak dialami pada 2 kelompok lainnya

Akibat terjadinya hemolisis, kadar LDH pada kelompok sindrom HELLP mengalami peningkatan yang sangat signifikan. Selain itu, kadar trombosit juga ditemukan sangat rendah dikarenakan penggunaan trombosit yang meningkat akibat dari aktivasi dan perlengketannya ke daerah vaskuler yang mengalami kerusakan.

Peningkatan ureum dan kreatinin yang lebih tinggi juga terlihat pada kelompok dengan sindrom HELLP meskipun masih berada dalam rentang nilai normal yang menunjukkan tidak terjadinya kerusakan ginjal di ketiga kelompok tersebut.

Tabel 3 . Variabel Laboratorium Subjek Penelitian

Variabel	Kelompok									p
	PEB			Sindrom HELLP			Hipertensi Kronik			
	(n=62)			(n=18)			(n=11)			
	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	Mean	SD	Median	
SGOT	28	11	26	174	120	154	19	6	19	0,000*
SGPT	21	13	17	102	65	95	12	5	10	0,000*
Kreatinin	0,65	0,24	0,65	0,98	0,38	0,88	0,54	0,21	0,48	0,000*
Ureum	23	13	21	42	16	44	13	10	11	0,000**
LDH	294	103	276	1178	1040	867	209	16	213	0,000*
PLT	271335	100012	243500	83067	69943	68850	268273	82434	250000	0,000*
Vitamin D	42	33	34	38	29	32	31	12	31	0,401**

*ANOVA, ** *Kruskal-Wallis*

Kadar Vitamin D Cenderung lebih tinggi pada preeklampsia berat diikuti sindrom HELLP dan paling rendah pada hipertensi kronik. Keadaan ini berhubungan dengan kejadian hipertensi pada preeklampsia berat dan sindrom HELLP yang bersifat akut, sedangkan pada hipertensi kronik tekanan darah yang tinggi telah berlangsung lama.

B. Pembahasan

Penelitian ini menunjukkan bahwa sebagian besar subjek penelitian tidak bekerja (ibu rumah tangga). Hal ini berbeda dengan temuan dari data Badan Pusat Statistik (BPS) yang menunjukkan bahwa tingkat partisipasi kerja perempuan pada tahun 2018 adalah sebesar 55,48%. Tingkat pendidikan pada ketiga kelompok tergolong pada tingkat pendidikan dasar (SD hingga SMA). Keadaan ini sesuai dengan data dari BPS (2018) menunjukkan bahwa sebanyak 30,43% perempuan di yang tinggal di daerah perkotaan memiliki pendidikan tertinggi berupa pendidikan menengah atas, berbeda dengan perempuan yang tinggal di daerah pedesaan dimana hanya 12,83% perempuan yang memiliki pendidikan tertinggi berupa pendidikan menengah pertama. Kesesuaian data ini disebabkan oleh sampel penelitian yang sebagian besarnya berasal dari daerah perkotaan.

Pada penelitian-penelitian yang menghubungkan antara status sosioekonomi (SES) dan preeklampsia didapatkan hasil yang tidak konsisten. Penelitian di Meksiko menunjukkan peningkatan resiko 2 kali lipat terhadap kejadian Preeklampsia dan eklampsia pada subjek dengan level sosioekonomi rendah. Peningkatan resiko juga ditemukan pada penelitian di India dan Korea. Faktor sosial ekonomi yang rendah terkait dengan masalah gizi, berkurangnya perawatan antenatal dan kondisi higienis yang buruk sehingga menjadi faktor resiko preeklampsia.(Article, Gandhi and Rao, 2014)(Choe, Min and Cho, 2016)

Berbeda dengan penelitian di Mesir tahun 2011 yang menunjukkan bahwa sosioekonomi merupakan faktor resiko yang tidak signifikan. Perbedaan hasil ini dapat dikarenakan oleh tidak adanya kesepakatan mengenai indikator apa saja yang termasuk dalam Status sosioekonomi (SES) walaupun umumnya SES akan mengarah pada status sosial dan ekonomi yang membedakan dan menjadi karakteristik seseorang. Beberapa peneliti menggunakan indikator pendidikan berupa buta huruf atau kemampuan baca tulis, pekerjaan dan pendapatan, sedangkan penelitian lain menggunakan indikator asuransi kesehatan, akses untuk pemeriksaan kehamilan, Tingkat pendidikan (SD, SMP, SMA dan seterusnya), maupun akses listrik, sanitasi dan air bersih.(Youssef *et al.*, 2018)(Ross *et al.*, 2019)

Rerata umur subjek penelitian berada pada rentang reproduksi sehat. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian retrospektif di Arab Saudi menunjukkan bahwa rata-rata umur perempuan yang mengalami hipertensi pada kehamilan adalah 31,3 tahun $\pm 6,7SD$. (Subki and Algethami, 2018). Resiko preeklampsia meningkat seiring bertambahnya usia ini ditemukan baik pada perempuan nullipara maupun multipara. Usia 35 tahun ke atas 1,2 kali sedangkan usia 40 tahun keatas resikonya meningkat menja di 1,5 kali.(Shiozaki and Saito, 2018) Perempuan berusia yang lebih tua diduga memiliki sistem vaskuler yang kurang adaptif dan lebih mungkin memiliki penyakit penyerta sehingga saat terjadi kehamilan,

perubahan fisiologi kehamilan menjadi tidak dapat ditoleransi yang kemudian akan menyebabkan gangguan kardiovaskuler diantaranya adalah peningkatan tekanan darah. Pada penelitian ini tidak terbukti umur berhubungan dengan terjadinya preeklampsia berat, sindrom HELLP, maupun hipertensi kronis. Keadaan ini mungkin disebabkan sebagian besar subjek penelitian berada dalam rentang umur reproduksi sehat (20-35 tahun) yang juga dipengaruhi oleh faktor lainnya seperti genetik maternal dan paternal serta ras yang berbeda. (Reslan and Khalil, 2010)

Faktor genetik maternal diduga memiliki peran >50% sebagai penyebab seseorang rentan mengalami preeklampsia. Penelitian genomik secara luas telah mengidentifikasi gangguan pada lebih dari 1 lokus gen yang dapat menyebabkan preeklampsia. Penelitian Founds dan rekannya tahun 2009 menemukan terdapat 36 gen utama pada plasenta pasien preeklampsia di trimester pertama. Faktor lain terkait genetik adalah gen paternal. Beberapa penelitian membandingkan pria yang ibunya mengalami preeklampsia dengan pria yang ibunya tidak mengalami preeklampsia dan menemukan bahwa riwayat keluarga pria tersebut meningkatkan risiko lebih dari 2 kali lipat istrinya mengalami preeklampsia. (Reslan and Khalil, 2010)

Ras juga berperan dalam terjadinya preeklampsia. Di Amerika Serikat, risiko perempuan kulit hitam untuk mengalami preeklampsia dua kali lebih tinggi daripada perempuan kulit putih. Populasi penduduk Cina Asia, Cina Selandia Baru, dan Asia Amerika memiliki insidensi preeklampsia yang rendah dibandingkan dengan populasi orang Amerika keturunan Afrika,

penduduk asli Amerika dan Eropa. (Xiao *et al.*, 2014) Perempuan Afrika-Amerika memiliki tingkat insiden preeklampsia tertinggi (5,2%), sedangkan perempuan Asia memiliki tingkat insiden terendah (3,5%). Di antara perempuan Afrika-Amerika, insiden preeklampsia lebih besar jika ras suaminya berbeda dari ras istri (5,8%) dibandingkan jika ras istri dan suami sama (5,2%). Di antara perempuan Asia, insiden preeklampsia lebih besar jika ras suami berbeda (4,6%) dibandingkan jika ras istri dan suami sama (3,2%). Sebaliknya di antara perempuan pribumi-Amerika, insiden preeklampsia lebih besar jika ras suami dan istrinya adalah sama (9,7%) daripada jika keduanya dari ras yang berbeda (3,3%). (Reslan and Khalil, 2010)

Gen-gen dominan yang terlibat dalam terjadinya preeklampsia juga berbeda untuk populasi yang berbeda sebagai contoh penelitian Zhou yang melibatkan 156 pasien preeklampsia pada populasi suku Han di Cina menemukan 7 alel pada 6 gen secara signifikan berhubungan dengan preeklampsia yaitu rs4762 di AGT, rs1800896 di IL-10, rs1800629 dan rs1799724 di TNF α , rs2070744 di NOS3, rs7412 di APOE, dan rs2549782 di ERAP2. (Zhou *et al.*, 2018), Berbeda dengan penelitian pada populasi Amerika Latin yang menemukan 23 alel pada 15 gen secara signifikan berhubungan dengan preeklampsia yaitu rs3783550 A di IL1A, rs12150220-L155H di NLRP1, 298Asp/Asp, -786C, -786CC, 2087GA, 2087A, Intron-4aa di eNOS, Alele AD genotip, C dan D di MBL2, rs1319501 TC+CC, rs3801266 AG+GG di NAMPT, rs 1014064 G, rs1424954 A,

rs2161983 A di ACVR2A, 1298cc di MTHFR, -1082GG di IL10, rs1143630 T di IL1B, 148Glu di APEX1, delesi pada GSTT1, -11377GG di ADIPOQ, -514TT di LIPC, Genotip DD di ACE, Alele HLA-G*0104 di HLA-G. (Michita *et al.*, 2018) Dari kedua penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tiap ras memiliki gen preeklamsianya masing-masing. Di Indonesia, informasi gen dominan preeklampsia belum didapatkan data maupun penelitian yang menunjukan gen dominan pada preeklampsia.

Penelitian kali ini tidak didapati adanya hubungan antar paritas dan ketiga kelompok subjek yang diteliti. Penelitian di Amerika menemukan bahwa nullipara lebih cenderung untuk mengalami hipertensi kehamilan. Namun, penelitian tersebut dilakukan pada perempuan–perempuan usia <20 tahun. (Gold *et al.*, 2014) Bartsch dan rekannya melakukan kajian sistematis pada 92 penelitian yang menemukan bahwa preeklampsia lebih banyak ditemukan pada pasien dengan primipara memiliki risiko 2,1 kali lipat lebih tinggi untuk mengalami preeklampsi, namun data yang ada tidak cukup untuk menginterpretasikan mengenai mekanisme primiparitas menyebabkan preeklampsia. (Bartsch *et al.*, 2016) Hipertensi pada kehamilan yang terjadi pada kehamilan pertama diduga disebabkan oleh adanya faktor imunologi yaitu terbentuknya antibodi terhadap *placental antigenic site*. (Opitasari and Andayasari, 2014).

Hasil yang berbeda didapatkan pada penelitian di Arab Saudi yang menunjukkan bahwa rata – rata paritas perempuan yang mengalami hipertensi pada kehamilan adalah sebesar 3 ± 2 SD. (Subki and Algethami,

2018) Hubungan antara paritas dan hipertensi pada kehamilan masih menunjukkan hasil yang inkonsisten. Hal tersebut mungkin disebabkan oleh adanya pengaruh lain seperti hamil dari suami yang berbeda.

Penelitian epidemiologi menunjukkan bahwa preeklampsia lebih sering muncul pada perempuan nullipara dibandingkan multipara. Namun risiko hanya berkurang pada kehamilan kedua dan seterusnya jika suami perempuan tersebut tidak berbeda. Multipara dengan pasangan yang berbeda memiliki risiko lebih tinggi untuk preeklampsia daripada perempuan multipara dengan pasangan yang sama, mungkin karena adanya efek perlindungan dari paparan berulang terhadap antigen spesifik. Hipotesis yang dikenal dengan Primipaternitas menyatakan bahwa risiko preeklampsia dapat berkurang karena adanya adaptasi sistem imun terhadap paparan berulang antigen pasangan (Varian HLA-G janin dari ayah) yang dianggap asing. Menurut hipotesis ini, pasangan baru akan memberikan antigen baru, sehingga menghasilkan risiko preeklampsia yang mirip dengan risiko selama kehamilan pertama. Laki-laki yang lahir dari ibu yang preeklampsia memiliki risiko 1,5 kali lipat menjadi ayah dari kehamilan preeklampsia (Cormick *et al.*, 2016)(Shiozaki and Saito, 2018)

Jumlah kehamilan tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan terjadinya preeklampsia berat , sindrom HELLP maupun hipertensi kronik, pada penelitian ini. Opitasari dan Andayasari melaporkan bahwa nullipara memiliki kemungkinan sebesar 78% untuk mengalami preeklampsia (RR1,78; p = 0, 000). (Opitasari and Andayasari, 2014) Mekanisme yang

mungkin menjelaskan keadaan ini adalah adanya maladaptasi sistem imun selama kehamilan. Kehamilan menyebabkan munculnya reaksi imun bagi ibu karena sifat janin yang semi alogenik. Salah satu mekanisme yang diyakini penting untuk menunjang keberhasilan kehamilan adalah pergeseran rasio Th1 (T-helper proinflamasi) menjadi Th2 (T-helper supressor). Wegmann menjelaskan bahwa Th2 yang meningkat dan tertekannya Th1 akan mencegah sel T sitotoksik menyerang fetus dan trofoblas yang berkembang. Th1 yang tinggi akan menyebabkan terjadinya gangguan implantasi, pada keadaan dimana terjadi maladaptatif imun meningkatnya respon inflamasi dan disfungsi endotel di perifer yang berakhir pada munculnya hipertensi dalam kehamilan. (Liu, Wang and Gao, 2019). Perbedaan hasil penelitian ini menunjukkan maladaptatif sistem imun tidak selalu menjadi penyebab preeklamsia dan preeklamsia sendiri merupakan penyakit multi faktor, salah satu faktor yang berpengaruh adalah riwayat hipertensi dalam kehamilan sebelumnya dan jarak antar kehamilan. (Shiozaki and Saito, 2018)(Grum, Hintsa and Hagos, 2018)

Riwayat hipertensi pada kehamilan terdahulu memiliki peran yang besar terhadap rekurensi preeklampsia di kehamilan sekarang. (Cormick *et al.*, 2016) Sebuah penelitian mempelajari hubungan antara faktor-faktor risiko preeklampsia di Norwegia, yang melibatkan 323 kasus preeklampsia dan 650 kontrol yang sehat menemukan bahwa riwayat preeklamsia sebelumnya sangat meningkatkan risiko preeklampsia pada kehamilan yang sekarang (meningkat 20 kali lipat), terutama pada pasien

preeklampsia onset dini (rasio odds [OR], 42,4; interval kepercayaan 95% [CI], 11,9-151,6) dibandingkan dengan perempuan yang melahirkan tanpa preeklampsia sebelumnya. Chen dan rekannya meneliti kejadian dan faktor risiko preeklampsia berulang pada kehamilan kedua; mereka menganalisis data untuk 1641 dengan penelitian kohort prospektif. Tiga puluh dua persen (interval kepercayaan 95%, 17%-48%) dari perempuan dengan preeklampsia sebelumnya akan mengalami hipertensi pada saat kehamilan kedua. Hernández-Díaz et al, dalam sebuah penelitian prospektif besar di Swedia melaporkan risiko preeklampsia sebesar 14,7% pada kehamilan kedua di antara perempuan dengan preeklampsia pada kehamilan pertama dan 31,9% di antara perempuan dengan preeklampsia pada 2 kehamilan sebelumnya.

Risiko rekurensi bervariasi di tiap penelitian dari 7% hingga 65% dan dipengaruhi oleh berbagai faktor salah satu diantaranya adalah ras. Bramham dan rekannya mempelajari populasi dari berbagai ras serta menemukan bahwa ras kulit hitam (OR, 2.29; 95% CI, 1.16-4.53) dan Asia (OR, 2.98; 95% CI, 1.33-6.59) merupakan prediktor demografis tunggal terhadap kejadian rekurensi preeklampsia. Angka rekurensi yang tinggi juga dilaporkan terjadi pada perempuan Brasil yang sebagian besar bukan ras kulit putih dan pada perempuan dari India, Peru, Afrika Selatan, dan Vietnam (rekurensi hingga 75%). (Giannubilo and Landi, 2014)

Hubungan antara risiko preeklampsia dengan jarak antar kehamilan lebih signifikan daripada hubungan antara risiko preeklampsia dengan

perubahan pasangan. Risiko pada kehamilan kedua atau ketiga terkait langsung dengan lama waktu sejak persalinan sebelumnya. Risiko preeklampsia pada multipara hampir sama dengan yang terjadi pada perempuan nulipara, ketika jarak antar kehamilannya 10 tahun atau lebih. Probabilitas preeklampsia akan meningkat sebesar 1,12 setiap tahunnya selama interval kehamilan tersebut. Sebuah penelitian *cross-sectional* dari Uruguay menemukan bahwa perempuan yang memiliki jarak antar kehamilan lebih dari 59 bulan memiliki risiko preeklampsia yang meningkat secara signifikan (risiko relatif 1,83) jika dibandingkan perempuan dengan jarak kehamilan 18-23 bulan. (Shiozaki and Saito, 2018). Jarak antar kehamilan yang pendek (<18 bulan) juga dapat dikaitkan dengan hasil kehamilan yang merugikan karena menipisnya cadangan nutrisi ibu dan kegagalan untuk mengatasi penyakit penyerta yang ada. Sementara jarak antar kehamilan yang lebih lama memungkinkan pemulihan ibu yang lebih baik namun dikaitkan dengan penurunan kesuburan, usia maternal yang lebih tua, penyakit maternal dan adanya kemungkinan berganti pasangan yang juga terkait dengan risiko preeklampsia yang lebih tinggi. (Cormick *et al.*, 2016)

Penelitian Subki dan rekannya menunjukkan bahwa perempuan dengan hipertensi pada kehamilan secara umum memiliki tekanan darah sistolik rata – rata adalah $157,6 \text{ mmHg} \pm 15,4 \text{ SD}$ dan tekanan darah diastolik rata – rata adalah $92,6 \text{ mmHg} \pm 11,4 \text{ SD}$. (Subki and Algethami, 2018) Penelitian di Iran tahun 2007 menemukan bahwa tekanan darah

sistolik rata – rata perempuan dengan preeklampsia adalah $165 \text{ mmHg} \pm 5,0 \text{ SD}$ dan tekanan diastolik rata – rata adalah sebesar $108 \text{ mmHg} \pm 4,3 \text{ SD}$. (Saadat *et al.*, 2007) Nilai rata – rata tekanan darah sistolik dan diastolik pada kelompok preeklampsia berat di penelitian ini paling tinggi diantara ketiga kelompok tersebut, sedangkan Hipertensi kronik adalah yang paling rendah. Secara teori, perempuan dengan tekanan darah yang normal, akan mengalami penurunan tekanan darah saat hamil menjelang akhir trimester pertama. Penurunan ini dianggap sebagai dampak dari vasodilatasi vaskuler meskipun terjadi peningkatan volume plasma akibat kehamilan. Tekanan darah biasanya turun 5 hingga 10 mmHg dan menetap pada nilai tersebut selama kehamilan dan kembali ke nilai dasarnya sebelum hamil di trimester ketiga. Pasien yang menderita hipertensi kronik ketika hamil juga akan mengikuti pola tersebut diatas, sehingga tekanan darah pasien tersebut akan mengalami penurunan saat kehamilan. (Seely and Ecker, 2014) Berbeda dengan preeklampsia maupun sindrom HELLP yang merupakan penyakit akut dengan ketidakseimbangan faktor angiogenik dan anti angiogenik yang mengakibatkan peradangan sistemik dan disfungsi endotel (endoteliosis) menyebabkan terjadi vasokonstriksi perifer, sehingga perubahan fisiologis berupa penurunan tekanan darah tidak akan berpengaruh, selain itu penambahan volume plasma akibat kehamilan dan akibat terjadinya endoteliosis glomerulus ginjal akan ikut membebani vaskuler yang berdampak pada tekanan darah yang lebih tinggi pada kedua entitas ini dibandingkan dengan hipertensi kronik. (Reslan and Khalil, 2010)

Mrema dalam penelitiannya menunjukkan bahwa IMT maternal rata-rata perempuan yang mengalami hipertensi pada kehamilan adalah $25,0 \text{ Kg/m}^2 \pm 4,1 \text{ SD}$ dan pada hipertensi kronik adalah sebesar $25,5 \text{ Kg/m}^2 \pm 4,9 \text{ SD}$. (Mrema *et al.*, 2018) Shao Y tahun 2017 menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara indeks massa tubuh maternal dengan kejadian preeklampsia dimana perempuan dengan IMT diatas normal (berlebih dan obese) lebih cenderung untuk mengalami preeklampsia jika dibandingkan perempuan yang memiliki IMT normal atau kurang (OR 1,81; 95% CI, 1,37 – 2,39). (Shao *et al.*, 2017) Penelitian Abedi tahun 2013 menunjukkan hasil yang berbeda, perempuan dengan preeklampsia cenderung untuk memiliki IMT yang lebih rendah yaitu $22,39 \text{ Kg/m}^2 \pm 3,6 \text{ SD}$. (Abedi *et al.*, 2014) Secara teori, gangguan metabolisme dan bio-kimia baru akan terjadi saat IMT tergolong berlebih dan obesitas dimana terjadi respon peradangan sistemik yang kronik yang terkait dengan tahap kedua preeklampsia. Keadaan ini mengarah pada respons inflamasi sistemik, dimana terjadi peningkatan kadar protein C-reaktif plasma dan sitokin inflamasi tertentu serta peningkatan neutrofil yang melepaskan senyawa beracun seperti spesies oksigen reaktif dan myeloperoxidase, yang mampu menyerang dan menghancurkan integritas sel endotelium vaskular. Mekanisme ini pada akhirnya menyebabkan gejala klinis preeklampsia. (Shao *et al.*, 2017)

Pada penelitian ini, IMT sebelum hamil pada ketiga subjek penelitian berada dalam rentang normal, selain itu tidak ditemukan hubungan antara

IMT dengan terjadinya preklampsia berat, sindrom HELLP maupun hipertensi kronik. Hal ini disebabkan adanya faktor lain selain IMT seperti genetika, ras , aktivitas fisik, dan pola makan yang mempengaruhi terjadinya preeklampsia.

Xiao menemukan bahwa prevalensi kejadian preeklampsia lebih rendah pada populasi masyarakat tionghoa dibandingkan dengan kaukasia maupun perempuan kulit hitam. Namun, mekanisme terjadinya masih belum jelas dan diduga terkait dengan gaya hidup diantaranya adalah pola makan. Masyarakat tionghoa dan masyarakat eropa yang hidup di negara yang sama memiliki pola makan yang berbeda. Masyarakat tionghoa cenderung lebih banyak mengonsumsi tahu yang terbuat dari kedelai dan kaya akan kalsium, suplementasi kalsium sendiri telah terbukti menurunkan kejadian preeklampsia hingga 50%. (Xiao *et al.*, 2014)

Konsumsi buah dan sayur memiliki faktor protektif terhadap terjadinya preeklampsia seperti yang di ungkapkan dalam penelitian Grum dan rekannya. Pola diet ini akan memberikan asupan kaya vitamin E dan C yang memiliki efek antioksidan. Adanya antioksidan dalam kadar yang sesuai di plasma dan plasenta akan mencegah hipoperfusi dan memungkinkan sel endotel berfungsi normal sehingga tidak terjadi preeklampsia. (Grum, Hints and Hagos, 2018)

Aktivitas fisik dianggap memiliki pengaruh terhadap preeklampsia. Sebuah penelitian yang mengevaluasi antara jenis aktivitas fisik seperti pekerjaan rumah tangga dan resiko preeklampsia menemukan

berkurangnya resiko sebesar 60% pada wanita yang beraktifitas lebih dari 4 jam dibandingkan mereka yang hanya melakukan pekerjaan rumah kurang dari waktu tersebut. Namun Untuk pekerjaan yang membutuhkan lebih banyak waktu berdiri, kekuatan fisik, atau mengoperasikan mesin industri, kecenderungan tidak tampak pengurangan resiko. Sebaliknya, wanita dengan beban kerja yang berat bahkan memiliki resiko preeklampsia yang sedikit meningkat. Saftlas dan rekannya menemukan bahwa perempuan yang menghabiskan paling sedikit waktu duduk saat bekerja berada pada resiko preeklampsia yang lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang menghabiskan banyak waktu untuk duduk di tempat kerja. (Spracklen *et al.*, 2017)

Terdapat 3 mekanisme yang diusulkan oleh Weissgerber dan rekannya mengenai bagaimana aktivitas menjadi faktor proteksi. (Gao *et al.*, 2020)

1. Peningkatan pertumbuhan plasenta dan vaskularisasi mungkin merupakan respons adaptif terhadap pengurangan sementara aliran darah plasenta selama latihan. Adaptasi ini meningkatkan perfusi plasenta dan kapasitas transportasi, dan dapat mencegah berkurangnya nutrisi dan suplai oksigen ke janin. Oleh karena itu olahraga teratur pada awal kehamilan dapat melindungi terhadap perkembangan plasenta abnormal yang berkontribusi terhadap preeklampsia

2. Mencegah / mengurangi stres oksidatif. Olahraga teratur mengurangi stres oksidatif dengan meningkatkan sistem pertahanan antioksidan. Latihan awal akan meningkatkan produksi pro-oksidan, dan penipisan antioksidan yang sesuai diperlukan untuk mengembalikan keseimbangan oksidatif. Ketika latihan diulangi secara teratur, tubuh beradaptasi dengan meningkatkan sistem pertahanan antioksidan untuk membatasi kerusakan sel akibat stres oksidatif yang disebabkan oleh olahraga.
3. Peningkatan sistemik pada tekanan gesek vaskular selama latihan otot besar diduga sebagai stimulus perbaikan endotel yang dipicu oleh olahraga. Olahraga meningkatkan viskositas dan aliran darah, tekanan nadi, dan detak jantung, yang semuanya berkontribusi terhadap peningkatan tekanan gesek vaskuler. Latihan aerobik menghasilkan perbaikan jangka pendek pada fungsi endotel untuk mengimbangi peningkatan tekanan geser selama latihan, dan paparan tekanan gesek yang berulang-ulang akan menyebabkan pembentukan ulang struktural sistem vaskular. Adaptasi struktural ini mengurangi tekanan gesek, dan mengembalikan fungsi endotel ke keadaan sebelum latihan. Mekanisme ini menjelaskan mengapa fungsi endotel tidak mengalami peningkatan sebagai efek latihan pada subjek manusia yang sehat.

Peningkatan fungsi endotel hanya terjadi pada pasien dengan disfungsi endotelial akibat penyakit. Oleh karena itu, olahraga tidak dapat mengubah fungsi endotel pada subjek dengan respon endotel normal, tetapi dapat mengurangi atau bahkan memperbaiki disfungsi endotel yang terjadi akibat penyakit.

Hutcheon dan rekannya menunjukkan bahwa penambahan berat badan rata-rata pasien preeklampsia dengan usia kehamilan ≥ 37 minggu adalah $15,4 \text{ Kg} \pm 6,6 \text{ SD}$. (Hutcheon *et al.*, 2018) Hal tersebut sesuai dengan penelitian ini. Peningkatan berat badan identik dengan peningkatan jaringan adiposa yang aktif secara hormonal dan dapat memproduksi sitokin pro inflamasi yang mengganggu fungsi endotel pembuluh darah. (Hutcheon *et al.*, 2018) Penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan berat badan tidak memiliki pengaruh yang signifikan terhadap terjadinya preeklampsia berat dan sindrom HELLP maupun hipertensi kronik, hal ini dapat disebabkan karena peningkatan berat badan pada ketiga kelompok yang berkisar antara 12-15 kg masih merupakan peningkatan berat badan saat hamil yang tergolong normal untuk perempuan dengan IMT sebelum hamil yang normal ($18,5\text{-}24,9 \text{ Kg/M}^2$). Dengan demikian faktor lain mungkin mempengaruhi kejadian preeklampsia berat dan sindrom HELLP maupun hipertensi kronik pada subjek penelitian seperti yang telah dijelaskan sebelumnya.

Parameter laboratorium menunjukkan bahwa kelompok dengan preeklampsia berat dan hipertensi kronis memiliki rata-rata nilai

laboratorium yang normal jika dibandingkan dengan kelompok sindrom HELLP. Hal tersebut terjadi karena penegakan diagnosis sindrom HELLP sendiri memerlukan pemeriksaan laboratorium untuk diagnostik jika dibandingkan dengan kelompok preeklampsia berat dan hipertensi kronik. Fungsi ginjal yang dinilai melalui pemeriksaan ureum dan kreatinin menunjukkan nilai yang normal pada ketiga kelompok.

Sindrom HELLP juga memiliki dampak gangguan organ yang lebih berat dibandingkan preeklampsia dan hipertensi kronik. 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 anemia hemolitik mikroangiopati dimana jaring yang terbentuk menyebabkan penghancuran sel darah merah saat sel-sel ini melintas melalui jaring tersebut. Hemolisis ini akan menyebabkan LDH meningkat yang tidak tampak pada hipertensi kronik dan preeklampsia berat. (Abildgaard and Heimdal, 2013), (Yeasmin, 2015)

Fibrin juga akan terbentuk di pembuluh darah hati yang menyebabkan mikroangiopati sehingga terjadi penurunan aliran darah. Keadaan ini dibuktikan oleh penelitian sonografi doppler yang menunjukkan penurunan signifikan aliran darah portal dan total aliran darah hati pada 9 perempuan dengan sindrom HELLP yang tidak ditemukan pada 49 perempuan dengan preeklampsia berat saja. Penurunan aliran darah akan

menyebabkan kerusakan sel hati dan berakibat pada peningkatan SGOT dan SGPT seperti yang ditemukan pada penelitian ini. Kerusakan sel hati akan diperparah oleh meningkatnya FasL yang dihasilkan plasenta (CD95L) yang merupakan racun bagi sel hati manusia. Kandungan FasL dalam trofoblas vili dan konsentrasinya dalam darah maternal meningkat serta lebih tinggi pada sindrom HELLP dibandingkan dengan preeklampsia. FasL akan memicu produksi TNF alfa yang dapat menginduksi apoptosis serta nekrosis sel hati. Trombosis mikrovaskuler yang terjadi di berbagai vaskuler di tubuh juga terjadi di hati dan pada akhirnya memperparah kerusakan hati. Trombosis terjadi akibat kombinasi dari kerusakan endotel karena zat anti angiogenik disertai dengan paparan TNF alfa serta konsentrasi tinggi *Von willebrand factor* yang ditemukan pada sindrom HELLP. (Abildgaard and Heimdal, 2013) Trombosis juga menjadi penyebab trombositopenia akibat meningkatnya penggunaan trombosit untuk menutupi kerusakan vaskuler yang terjadi.

Beberapa penelitian mengenai kadar vitamin D, telah dilakukan Indonesia. Penelitian di Sumatera terhadap 239 perempuan Minangkabau yang hamil trimester pertama menunjukkan 82,8% diantaranya mengalami defisiensi vitamin D. (Aji *et al.*, 2019). Penelitian lain di Jakarta melibatkan 234 perempuan hamil di trimester pertama (<14 minggu) menemukan bahwa 99,6% diataranya mengalami defisiensi vitamin D. (Wibowo *et al.*, 2017)

Pada penelitian ini ditemukan kadar vitamin D normal pada ketiga kelompok penelitian. Perbedaan hasil ini dengan penelitian lain sebelumnya mungkin disebabkan oleh pengukuran vitamin D yang dilakukan pada trimester ketiga kehamilan (saat usia kehamilan aterm). Kadar 25(OH)D tidak berubah pada trimester ke tiga kecuali terjadi perubahan pola sintesis dan asupan (Mulliganthor, Megan L. Felton, Shaili K. Riek, Amy E. Bernal-Mizrachi, 2013). Berdasarkan teori diatas maka dapat disimpulkan bahwa tidak terjadi perubahan pola sintesis dan asupan sumber vitamin D selama kehamilan pada subjek penelitian, dengan demikian informasi mengenai kadar vitamin D sebelum hamil menjadi penting untuk diketahui agar dapat menjelaskan mengapa kadar vitamin D pada ketiga kelompok penelitian adalah normal. Selain itu penelitian ini tidak menyediakan informasi mengenai asupan suplementasi vitamin D baik sebelum maupun selama masa kehamilan, sehingga pada dasarnya subjek mungkin telah memiliki kadar vitamin D yang adekuat sebelum hamil atau mendapatkan asupan yang cukup, baik dari diet sehari-hari maupun melalui suplementasi tambahan multivitamin selama kehamilan. Perbedaan ras, pola diet dan paparan matahari mungkin ikut mempengaruhi normalnya kadar normal vitamin D pada penelitian ini. Data mengenai pola diet dan paparan matahari hubungannya dengan kecukupan vitamin D pada masyarakat di Indonesia, belum tersedia.

Sintesis vitamin D di kulit berperan dalam memenuhi 80-90% kebutuhan dan merupakan 1 dari 2 sumber utama vitamin D. Proses ini

memerlukan paparan cahaya matahari yang adekuat. Produksi vitamin D₃ (D₃) di kulit bukanlah proses enzimatik. Vitamin D₃ (cholecalciferol) diproduksi dari 7-dehydrocholesterol (7-DHC) melalui proses dua langkah di mana cincin B dipecah oleh sinar UV (spektrum 280-320 UVB) dari matahari, membentuk pra-vitamin D₃ yang diisomerkan menjadi vitamin D₃. Intensitas UVB dan pigmentasi kulit berkontribusi pada laju pembentukan D₃. Melanin di kulit menghalangi UVB mencapai 7-DHC, sehingga membatasi produksi D₃, seperti halnya pakaian dan tabir surya. Intensitas UVB dari sinar matahari bervariasi sesuai dengan musim dan garis lintang, sehingga semakin jauh dari garis khatulistiwa, semakin sedikit waktu dalam setahun seseorang mendapatkan paparan matahari untuk menghasilkan Vitamin D₃. (Bikle, 2015).

Beberapa faktor dapat membatasi sintesis vitamin D di kulit, termasuk usia, kondisi lingkungan seperti polusi, waktu yang dihabiskan di dalam ruangan dan kondisi kerja, kebiasaan berpakaian (cuaca, budaya dan agama), pigmentasi kulit dan penggunaan tabir surya.

Penurunan kadar sintesis vitamin D di kulit terjadi pada individu usia tua. Konsentrasi rata-rata 7-dehydrocholesterol dalam epidermis dari 77-88 tahun adalah 65% lebih rendah dari pada 21-29 tahun. Penelitian lain melaporkan sintesis vitamin D₃ menjadi lebih rendah 78% pada usia 62-80 tahun dibandingkan pada usia 20-30 tahun. (Tsiaras and Weinstock, 2011)

Penelitian di Teheran yang merupakan salah satu kota dengan polusi udara yang parah menunjukkan kekurangan vitamin D di kalangan remaja

lebih tinggi di daerah yang bepolusi daripada di daerah yang tidak bepolusi. Hal ini disebabkan tingkat polusi atmosfer yang tinggi dapat secara signifikan mengurangi UVB yang sampai ke permukaan bumi. (Feizabad *et al.*, 2017)

Penggunaan pakaian, jenis bahan dasar serta warnanya juga mempengaruhi paparan matahari ke kulit. Penelitian Lubis mendapati bahwa wanita pekerja yang menggunakan jilbab memiliki kadar memiliki kadar 3,3 kali lipat lebih rendah dibandingkan mereka yang tidak berjilbab. (Lubis, 2015) Penelitian yang dilakukan oleh Tsiaras dan Weinstock lain menunjukkan hal yang serupa. Penelitian tersebut mengemukakan bahwa wanita muslim yang memakai cadar memiliki risiko 2,5 kali mengalami defisiensi vitamin D dibandingkan perempuan Eropa. Pakaian berbahan serat ringan, non-sintetis seperti katun dan linen kurang efektif dalam menghalangi radiasi UV dibandingkan wol, sutra, nilon, dan polyester. Pemutihan kain katun menyebabkan transmisi radiasi UV 10% lebih tinggi dibandingkan kain yang tidak diputihkan. Penelitian lain yang meneliti pengaruh kain putih dan hitam terhadap paparan UV menemukan bahwa wol hitam mengurangi radiasi UVB sebesar 98,6%, sedangkan kapas putih hanya menguranginya sebesar 47,7%. (Tsiaras and Weinstock, 2011) Hovsepian dan rekannya melakukan penelitian prevalensi kekurangan vitamin D antara pria dan wanita di kota yang cerah di Iran. Mereka menemukan kekurangan vitamin D lebih tinggi di antara kaum perempuan, meskipun sinar matahari melimpah di wilayah tersebut. Kekurangan ini

dikaitkan dengan budaya yang mengharuskan perempuan untuk mengenakan syal dan pakaian yang pada dasarnya menutupi bagian-bagian tubuh seperti tangan, kaki, dan leher. (Hovsepian *et al.*, 2011)

Melanin mengabsorpsi radiasi UVB dengan sangat kuat, sehingga pigmentasi kulit dianggap sebagai tabir surya alami tubuh dan dapat menurunkan sintesis vitamin D. Individu yang memiliki konsentrasi pigmen melanin yang lebih tinggi (kulit berpigmen gelap), seperti orang Amerika keturunan Afrika, membutuhkan waktu paparan UV yang lebih lama untuk menghasilkan jumlah vitamin D3. Pada tingkat populasi, perempuan Afrika-Amerika memiliki kemungkinan 20 kali lipat untuk memiliki kadar serum 25(OH)D3 <25 nmol/l dibandingkan dengan perempuan kaukasian. (Tsiaras and Weinstock, 2011)

Secara teoritis, agen tabir surya topikal mengganggu menyerap dan penyebaran radiasi UV serta memantulkan radiasi tersebut. (Tsiaras and Weinstock, 2011) Dengan demikian, tabir surya akan mengurangi bahan baku vitamin D yang disintesis oleh kulit. Namun penelitian terbaru menunjukkan tidak ada keterkaitan antara penggunaan tabir surya dengan defisiensi vitamin D. (Neale *et al.*, 2019)

Defisiensi vitamin D pada trimester awal kehamilan dianggap dapat menyebabkan gangguan plasentasi baik pertumbuhan dan fungsinya. Hal tersebut dibuktikan dengan adanya masalah pada jaringan trofoblas extravillous pada desidua dan arteri spiralis perempuan dengan preeklampsia. (Wagner dan Hollis, 2018) Abedi dan rekannya melaporkan

bahwa perempuan dengan defisiensi vitamin D lebih cenderung untuk mengalami preeklampsia jika dibandingkan dengan kelompok kontrol (OR 24,04; 95% CI, 2,10 – 274,8). (Abedi *et al.*, 2014) Sejalan dengan penelitian diatas, Sahu dan rekannya juga menemukan pasien yang mengalami defisiensi vitamin D lebih cenderung untuk mengalami preeklampsia dan eklampsia. (Sahu, Tripathy and Bhuyan, 2017) Kajian sistematik menunjukkan bahwa perempuan hamil dengan kadar vitamin D <20 ng/ml memiliki risiko yang sangat tinggi untuk mengalami preeklampsia. (Akbari *et al.*, 2018)

Berbeda dengan hasil penelitian diatas, Bodnar LM dan rekannya melakukan penelitian pada 2986 perempuan usia kehamilan dibawah sama dengan 26 minggu menemukan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar vitamin D dengan terjadinya preeklampsia dan preeklampsia berat. (Bodnar *et al.*, 2014) Hasil yang serupa ditemukan pada penelitian kohort yang melibatkan 2074 perempuan nullipara di Amsterdam dimana penelitian tersebut juga menyatakan tidak ada bukti yang kuat mengenai hubungan status vitamin D di trimester pertama kehamilan dengan hipertensi pada kehamilan. (Weert *et al.*, 2016)

Sejalan dengan penelitian Bodnar dan Weert, pada penelitian ini ditemukan tidak adanya hubungan yang signifikan antara kadar vitamin D dengan terjadinya preeklampsia berat. Hal ini mungkin dikarenakan dalam penelitian ini vitamin D yang di ukur adalah 25(OH)D dan diukur pada trimester ketiga.

25(OH)D merupakan tolak ukur yang baik untuk menilai status vitamin D seseorang karena merupakan gabungan kadar vitamin D yang didapatkan dari asupan makanan dan yang didapatkan dari metabolisme di kulit dengan bantuan cahaya matahari, namun bentuk ini merupakan bentuk yang tidak aktif dan perlu diubah lagi menjadi bentuk aktif yaitu 1,25(OH)D agar dapat bekerja di organ target, sehingga 25(OH)D tidak secara langsung mempengaruhi patogenesis terjadinya hipertensi dalam kehamilan.

Saat usia kehamilan aterm, ibu hamil memiliki konsentrasi 1,25(OH)D dua kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan yang tidak hamil, setidaknya 50% dari peningkatan ini berasal dari plasenta dan/atau jaringan desidua. Penyebab dan kegunaan peningkatan 1,25(OH)D ini belum sepenuhnya dipahami, saat ini konsep yang diusulkan adalah bahwa lonjakan 1,25(OH)D merupakan respon fisiologis agar terjadi toleransi imun pada permukaan maternal-fetal, sehingga mendukung fungsi plasenta. (Karras, Wagner and Castracane, 2018)(Callaghan and Kiely, 2018) Selain itu, kadar 1,25(OH)D yang tinggi akan meningkatkan penyerapan kalsium di usus yang berguna metabolisme ibu dan janin. (Larqué and Leis, 2018) Walaupun terjadi peningkatan 1,25(OH)D, kadar 25(OH)D tidak mengalami perubahan pada trimester ketiga kecuali terjadi perubahan pola sintesis dan asupan (Mulliganthor, Megan L. Felton, Shaili K. Riek, Amy E. Bernal-Mizrachi, 2013).

Penelitian Reslan dan rekannya yang juga menghubungkan preeklampsia dengan kadar rendah vitamin D serum, mengusulkan penjelasan alternatif untuk hubungan antara defisiensi vitamin D dan preeklampsia. Mereka tidak menekankan masalah pada kemampuan imunomodulasi vitamin D, namun mengusulkan bahwa kejadian preeklampsia terkait dengan penurunan penyerapan kalsium pada subjek yang kekurangan vitamin D. Penelitian ini menyimpulkan bahwa, penurunan kalsium plasma dikaitkan dengan peningkatan tekanan darah dan peningkatan produksi protein urin. Untuk mendukung hipotesis ini penelitian tersebut menggunakan dua model uji hewan. Pertama, domba betina hamil yang telah terbukti mengalami penurunan kalsium plasma berhubungan dengan kejadian yang mirip dengan preeklampsia. Demikian pula penurunan kalsium plasma meningkatkan kemampuan angiotensin II untuk menyebabkan kontraksi otot polos pembuluh darah pada tikus. Para penulis menyimpulkan bahwa penurunan vitamin D menyebabkan penurunan penyerapan kalsium yang kemudian menyebabkan efek sistemik seperti pada preeklampsia. Hasil penelitian ini menunjukkan kadar vitamin D yang normal dan tidak adanya hubungan antara vitamin D dengan ketiga variabel hipertensi dalam kehamilan. Oleh karena itu penyebab lain seperti kadar kalsium serum perlu dipikirkan sebagai penyebab terjadinya hipertensi pada subjek penelitian. (Reslan and Khalil, 2010)

Kajian sistematis oleh Christensen menemukan bahwa penelitian-penelitian yang menyatakan tidak terdapat hubungan antara vitamin D

dengan preeklamsia umumnya memiliki jumlah sampel yang kecil, memiliki populasi yang pada dasarnya memiliki status vitamin D yang adekuat, dan perbedaan ras pada subjek. (Christesen *et al.*, 2012)

Hubungan antara sindrom HELLP dan defisiensi vitamin D masih belum banyak diteliti mungkin disebabkan oleh insidensi sindrom HELLP dan hipertensi kronis yang jauh lebih kecil dibandingkan dengan insiden preeklamsia.

Sindrom HELLP pada umumnya dianggap sebagai perburukan dari Preeklamsia, namun Abbade menemukan bahwa 48,7% dari total subjek penelitiannya tidak memenuhi kriteria preeklamsia. Hasil yang sama ditemukan pada penelitian di Lituania yang mendapati hanya 42,4% dari total 59 pasien sindrom HELLP yang memenuhi kriteria Preeklamsia. (Rimaitis *et al.*, 2019) Namun, kedua penelitian ini sepakat bahwa pasien dengan sindrom HELLP mengalami hipertensi. Dengan demikian dapat disimpulkan, sindrom HELLP bisa terjadi pada pasien yang mengalami hipertensi kronik maupun hipertensi gestasional akan tetapi kedua penelitian ini masih bersifat observasional.

Penelitian ini tidak menunjukkan adanya hubungan antara vitamin D dengan sindrom HELLP, seperti halnya tidak berhubungan dengan Preeklamsia berat. Terlepas dari kontroversial penyebab sindrom HELLP, sindrom ini secara umum masih dianggap sebagai perburukan dari preeklamsia.

Hasil penelitian ini menunjukkan hipertensi kronik dalam kehamilan tidak berhubungan dengan vitamin D. Vitamin D aktif yaitu 1,25(OH)D memiliki efek untuk mempengaruhi peningkatan tekanan darah secara langsung di vaskuler maupun melalui sistem renin angiotensin aldosterone di ginjal, sehingga seharusnya kekurangan 25(OH)D akan berujung pada kekurangan 1,25(OH)D. Pada keadaan defisiensi vitamin D akan terjadi penurunan penyerapan kalsium di usus yang akan menyebabkan kalsium serum berkurang. Kalsium serum yang berkurang akan merangsang sensor kalsium di kelenjar paratiroid untuk mensekresikan hormon paratiroid. Hormon ini akan bekerja untuk merangsang ginjal menghasilkan 1,25(OH)D guna meningkatkan penyerapan kalsium di usus. Mekanisme ini menyebabkan pasien dengan defisiensi vitamin D (25(OH)D) memiliki kadar 1,25(OH)D tetap normal bahkan meningkat sehingga tidak akan terjadi aktivasi sistem renin angiotensin aldosterone maupun gangguan vaskuler yang akan menyebabkan terjadinya hipertensi. (Tsiaras and Weinstock, 2011)

Kadar 1,25(OH)D utamanya di hasilkan proses hidrosilase enzim 1 alfa hidroksilase (enzim yang dikode oleh gen CYP27B1) di sel proximal tubulus ginjal, hanya sebagian kecil yang berasal dari ekstrarenal seperti sel-sel epitel di payudara kulit, usus, dan prostat; kelenjar endokrin termasuk kelenjar paratiroid (PTG), pankreas, tiroid, testis, ovarium, dan plasenta; sel-sel sistem kekebalan tubuh termasuk makrofag, dan limfosit T

dan B dan sel dendritik (DC); osteoblas dan kondrosit. (Bikle, 2015), (Tsiaras and Weinstock, 2011)

Defisiensi 1,25(OH)D dapat terjadi pada penyakit yang mengakibatkan gangguan pada enzim 1 alfa hidroksilase seperti kelainan bawaan *vitamin D-dependent rickets* tipe I, gagal ginjal berat, dan hipoparatiroid, maupun kondisi yang menyebabkan peningkatan *clearance* seperti penambahan usia (proses penuaan). (Christakos *et al.*, 2011)

Vitamin D-dependent rickets tipe I menyebabkan penurunan kadar 1,25(OH)D akibat gangguan aktivitas enzim 1 alfa hidroksilase. Penyakit ini sangat jarang terjadi dan bersifat hereditas yang disebabkan oleh mutasi gen CYP27B1. (Streeten and Levine, 2013)

Pasien dengan hipoparatiroidisme atau pseudohipoparatiroidisme mengalami penurunan kadar hormon paratiroid yang bersirkulasi atau kegagalan dalam kemampuan jaringan target untuk merespons hormon. Hormon paratiroid adalah faktor stimulasi untuk enzim 25-hidroksivitamin D alfa hidroksilase ginjal, kurangnya hormon paratiroid atau kegagalan respon berkaitan dengan 1,25-dihidroksi-vitamin D yang rendahnya sirkulasi namun kadar 25-hidroksivitamin D biasanya tetap dalam kisaran normal. (Audran and Kumar, 1985)

Usia erat kaitannya dengan penurunan kadar 1,25(OH)D. Kemampuan ginjal untuk mengubah 25(OH)D menjadi 1,25(OH), peningkatan ekspresi gen 24(OH) ase serta peningkatan *clearance*

1,25(OH)₂D juga telah dilaporkan menurun dengan bertambahnya usia. (Christakos *et al.*, 2011)

Kerusakan ginjal merupakan penyebab tersering defisiensi 1,25(OH)₂D. Patogenesis defisiensi 1,25(OH)₂D dapat dijelaskan dari beberapa kondisi yang terjadi yaitu hilangnya massa ginjal yang disertai retensi fosfat akan menyebabkan penurunan aktivitas 1 alfa hidroksilase ginjal. Selain itu kejadian ini menyebabkan penghambatan aktivitas 1- alfa hidroksilase oleh peningkatan kadar serum ureum. Kadar plasma 1, 25-dihydroxyvitamin D akan mulai berkurang ketika *clearance* kreatinin menurun hingga 25 sampai 30 ml/menit. Laju filtrasi glomerulus yang terus menurun akan menyebabkan kadar 1,25(OH)₂D menurun hingga akhirnya mencapai kadar tidak terdeteksi saat kerusakan ginjal mencapai tahap akhir. (Dusso, 2011), (Tsiaras and Weinstock, 2011)

Faktor- faktor tersebut diatas mengarah ke gangguan enzim 1 alfa hidroksilase yang pada akhirnya menyebabkan defisiensi 1,25(OH)₂D yang merupakan vitamin D bentuk aktif dan secara teoritis berperan dalam terjadinya hipertensi. Dengan demikian, penelitian terhadap kadar enzim 1 alfa hidroksilase dan 1,25(OH)₂D perlu dilakukan saat menilai hubungan antara vitamin D dengan hipertensi dalam kehamilan kedepannya.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan

Vitamin D dapat terlibat dalam patogenesis hipertensi dalam kehamilan dengan adanya kecenderungan kadar yang lebih rendah pada hipertensi kronik dibandingkan dengan preeklampsia berat dan sindrom HELLP, walaupun Calcidiol bukan merupakan faktor yang ikut terlibat secara langsung pada patomekanisme hipertensi dalam kehamilan.

B. Saran

Hasil yang diperoleh dari penelitian ini membuka peluang dilakukannya penelitian lanjutan untuk menganalisis peran vitamin D terhadap hipertensi dalam kehamilan. Berikut beberapa saran untuk penelitian yang akan datang :

1. Penelitian dengan metode *Randomized Control Trial* terhadap bentuk aktif vitamin D (1,25(OH)D) dan enzim 1 alfa hidroksilase menggunakan teknik ELISA
2. Melibatkan berbagai faktor perancu seperti ras, riwayat hipertensi dalam kehamilan sebelumnya, riwayat hamil dari pasangan yang berbeda, jarak antar kehamilan, aktivitas fisik, pola diet, paparan matahari dan suplementasi vitamin D selama kehamilan.

3. Menggunakan populasi subjek penelitian yang mengalami kekurangan vitamin D
4. Penelitian berbasis genetik untuk mengidentifikasi gen yang berperan dominan terhadap terjadinya hipertensi dalam kehamilan dan defisiensi kadar vitamin D pada populasi di Indonesia.
5. Penelitian bersifat regional, khususnya pada perempuan usia reproduksi di Sulawesi Selatan.

DAFTAR PUSTAKA

Abedi, P. *et al.* (2014) 'The relationship of serum vitamin D with pre-eclampsia in the Iranian women', *Maternal and Child Nutrition*, 10(2), pp. 206–212. doi: 10.1111/mcn.12058.

Abildgaard, U. and Heimdal, K. (2013) 'Pathogenesis of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count (HELLP): A review', *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. Elsevier Ireland Ltd, 166(2), pp. 117–123. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.09.026.

Aji, A. S. *et al.* (2019) 'Vitamin D deficiency status and its related risk factors during early pregnancy : a cross- sectional study of pregnant Minangkabau women , Indonesia', *BMC Pregnancy and Childbirth*. BMC Pregnancy and Childbirth, 19(183), pp. 1–10.

Akbari, S. *et al.* (2018) 'Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology Association of vitamin D level and vitamin D de fi ciency with risk of preeclampsia : A systematic review and updated meta-analysis', *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*. Elsevier Taiwan LLC, 57(2), pp. 241–247. doi: 10.1016/j.tjog.2018.02.013.

Alexander, M. R. and Meena S Madhur (2019) *Hypertension_ Practice Essentials, Background, Pathophysiology*,
<https://emedicine.medscape.com/>. Available at:
<https://emedicine.medscape.com/article/241381-overview#a4> (Accessed:

27 April 2020).

Aloizos, S. *et al.* (2013) 'Review HELLP syndrome : Understanding and management of a pregnancy-specific disease', *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 33(May), pp. 331–337. doi: 10.3109/01443615.2013.775231.

Angsar M M D (2017) 'Karakteristik Ibu Hamil Dengan Preeklampsia Di Rsup Prof Dr. R. D. Kandou Manado', *Jurnal Kedokteran Klinik*, 1(3).

Ankumah, N. E. and Sibai, B. M. (2017) 'Chronic Hypertension in Pregnancy : Diagnosis , Management , and Outcomes', 60(1), pp. 206–214.

Article, O., Gandhi, S. and Rao, V. (2014) 'Socio-Demographic and Other Risk Factors of Pre Eclampsia at a Tertiary Care Hospital , Karnataka : Case Control Study', *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8, pp. 10–13. doi: 10.7860/JCDR/2014/10255.4802.

Audran, M. and Kumar, R. (1985) 'The Physiology and Pathophysiology of Vitamin D', *Mayo Clinic Proceedings*. Mayo Foundation for Medical Education and Research, 60(12), pp. 851–866. doi: 10.1016/S0025-6196(12)64791-0.

Bartoszewicz, Z., Kondracka, A. and Bednarczuk, T. (2013) 'Can we accurately measure the concentration of clinically relevant vitamin D metabolites in the circulation ? The problems and their consequences', *Endokrynologia Polska*, 64(3), pp. 0–2.

Bartsch, E. *et al.* (2016) 'Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy : systematic review and meta-analysis of large cohort studies', *BMJ*, 353(i1753), pp. 1–10. doi: 10.1136/bmj.i1753.

Bikle, D. D. (2015) 'Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications', *Chem Biol*, 21(3), pp. 319–329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.Vitamin.

Bodnar, L. M. *et al.* (2014) 'Maternal Vitamin D Status and the Risk of Mild and', *Epidemiology*, 25(2), pp. 207–214. doi: 10.1097/EDE.0000000000000039.

Bouillon, R. (2018) 'Vitamin D insufficiency: definition, diagnosis and management', *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. Elsevier Ltd. doi: 10.1016/j.beem.2018.09.014.

Callaghan, K. M. O. and Kiely, M. (2018) 'Systematic Review of Vitamin D and Hypertensive Disorders of Pregnancy', *Nutrients*, 10(294), pp. 1–18. doi: 10.3390/nu10030294.

Choe, S. A., Min, H. S. and Cho, S. Il (2016) 'The income - based disparities in preeclampsia and postpartum hemorrhage : a study of the Korean National Health Insurance cohort data from 2002 to 2013', *SpringerPlus*. Springer International Publishing, 5, pp. 1–7. doi: 10.1186/s40064-016-2620-8.

Christakos, S. *et al.* (2011) 'Vitamin D: Metabolism', *Endocrinol Metab Clin*

North Am, 39(2), pp. 243–253. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.002.Vitamin.

Christesen, H. T. *et al.* (2012) 'The impact of vitamin D on pregnancy : a systematic review', *Acta Obstet Gynecol Scand*, 91, pp. 1357–1367. doi: 10.1111/aogs.12000.

Cormick, G. *et al.* (2016) 'Inter-pregnancy interval and risk of recurrent pre-eclampsia : systematic review and meta-analysis', *Reproductive Health*. *Reproductive Health*, 13(83), pp. 1–10. doi: 10.1186/s12978-016-0197-x.

Costa, M. L. and Cecatti, J. G. (2018) 'Preeclampsia in 2018 : Revisiting Concepts , Physiopathology , and Prediction', *The Scientific World Journal*, 2018, p. 9. doi: 10.1155/2018/6268276.

Dijk, A. Van *et al.* (2016) 'The action spectrum for vitamin D3: initial skin reaction and prolonged exposure', *Photochemical & Photobiological Sciences*. Royal Society of Chemistry. doi: 10.1039/c6pp00034g.

Dusso, A. S. (2011) 'Kidney disease and vitamin D levels : and VDR activation', *Kidney International Supplements*. Nature Publishing Group, 1(4), pp. 136–141. doi: 10.1038/kisup.2011.30.

Feizabad, E. *et al.* (2017) 'Impact of air pollution on vitamin D deficiency and bone health in adolescents', *Arch Osteoporos*. *Archives of Osteoporosis*, 12(34), pp. 1–7. doi: 10.1007/s11657-017-0323-6.

Gao, Y. *et al.* (2020) 'Impact of Physical Activity During Pregnancy on Gestational Hypertension', *Physical Activity and Health*, 4(1), pp. 32–39.

doi: <https://doi.org/10.5334/paah.49>.

Garofalidou, T. and Munroe, P. B. (2020) 'Molecular pathophysiology of systemic hypertension', in Ashdown, M. (ed.) *Clinical Molecular Medicine*. United Kingdom: Andre Gerhard Wolff, pp. 169–187. doi: 10.1016/B978-0-12-809356-6.00011-3.

Giannubilo, S. R. and Landi, B. (2014) 'Preeclampsia : What Could Happen in a', *Obstetrical And Gynecological Survey*, 69(12).

Gil, Á., Plaza-díaz, J. and Mesa, D. (2018) 'Vitamin D : Classic and Novel Actions', *Ann Nutr Metab*, 72, pp. 87–95. doi: 10.1159/000486536.

Gold, R. A. *et al.* (2014) 'Effect of age , parity , and race on the incidence of pregnancy associated hypertension and eclampsia in the United States', *Pregnancy Hypertension*. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, 4(1), pp. 46–53. doi: 10.1016/j.preghy.2013.10.001.

González, J. *et al.* (2014) 'Essential hypertension and oxidative stress: New insights', *World Journal of Cardiology*, 6(6), pp. 353–366. doi: 10.4330/wjc.v6.i6.353.

Grum, T., Hintsa, S. and Hagos, G. (2018) 'Dietary factors associated with preeclampsia or eclampsia among women in delivery care services in Addis Ababa , Ethiopia : a case control study', *BMC Research Notes*. BioMed Central, pp. 1–5. doi: 10.1186/s13104-018-3793-8.

Hall, M. E. and Hall, J. E. (2018) 'Pathophysiology : Pathogenesis of Hypertension', in *Hypertension: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Third Edit. Philadelphia: Elsevier Inc., pp. 33–51. doi: 10.1016/B978-0-323-42973-3.00005-6.

Holick, M. F. (2010) 'Vitamin D Status: Measurement, Interpretation And Clinical Application', *Ann Epidemiol*, 19(2), pp. 73–78. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.12.001.VITAMIN.

Holick, M. F. (2017) 'The vitamin D deficiency pandemic : Approaches for diagnosis , treatment and prevention', *Rev Endocr Metab Disord*. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 25, pp. 153–165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.

Hovsepian, S. *et al.* (2011) 'Prevalence of Vitamin D Deficiency among Adult Population of Isfahan City , Iran', *J Health Popul Nutr*, 29(2), pp. 149–155.

Hutcheon, J. A. *et al.* (2018) 'Pregnancy Weight Gain Before Diagnosis and Risk of Preeclampsia A Population-Based Cohort Study in Nulliparous Women', *Hypertension*, 72, pp. 1–9. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10999.

Jones, G., Prosser, D. E. and Kaufmann, M. (2018) 'Chapter 5 - The Activating Enzymes of Vitamin D Metabolism (25- and 1 α -Hydroxylases)', in Feldman, D. *et al.* (eds) *Vitamin D, Volume 1: Biochemistry, Physiology and Diagnostics, Fourth Edition*. Fourth Edi. Elsevier Inc., pp. 57–79. doi:

10.1016/B978-0-12-809965-0.00005-7.

Karras, S. N., Wagner, C. L. and Castracane, V. D. (2018) 'Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes', *Metabolism*. Elsevier Inc., 86, pp. 112–123. doi: 10.1016/j.metabol.2017.10.001.

Kennel, K. A., Drake, M. T. and Hurley, D. L. (2010) 'Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat', *Mayo Clin Proc*, 85(8), pp. 752–758. doi: 10.4065/mcp.2010.0138.

Khan, H. and Meiorowitz, N. B. (2018) *HELLP Syndrome_ Practice Essentials, Pathophysiology, Etiology*, *emedicine.medscape.com*. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1394126-overview#showall> (Accessed: 28 April 2020).

Kumari, N., Dash, K. and Singh, R. (2016) 'Relationship between Maternal Age and Preeclampsia .', *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)*, 15(12), pp. 55–57. doi: 10.9790/0853-1512085557.

Larqu , E. and Leis, R. (2018) 'Maternal and Foetal Health Implications of Vitamin D Status during Pregnancy', *Ann Nutr Metab*, 72, pp. 179–192. doi: 10.1159/000487370.

Leveno, K. J. *et al.* (2018) *Williams Obstetrics 25th edition*. 25th edn. Edited by J. S. Dashe. New York: McGraw-Hill Education.

Li, Y. C. (2018) 'Chapter 45 - Vitamin D and the Renin-Angiotensin System',

in Feldman, D. et al. (eds) *Vitamin D, Volume 1: Biochemistry, Physiology and Diagnostics, Fourth Edition*. Fourth Edi. Elsevier Inc., pp. 825–847. doi: 10.1016/B978-0-12-809965-0.00045-8.

Lieshout, L. C. E. W. Van *et al.* (2019) 'Placenta derived factors involved in the pathogenesis of the liver in the syndrome of haemolysis , elevated liver enzymes and low platelets (HELLP): A review', 18(July), pp. 42–48. doi: 10.1016/j.preghy.2019.08.004.

Liu, A., Wang, H. and Gao, X. (2019) 'Original Article A correlation analysis of Th1 / Th2 cells in preeclampsia patients', *Int J Clin Exp Med*, 12(11), pp. 12868–12873.

Lubis, A. (2015) *Faktor - Faktor Yang Berhubungan Dengan Status Vitamin D Serta Dampaknya Terhadap Gejala Stres Kerja Pada Pekerja Perempuan Usia Subur*. Institut pertanian Bogor.

Maria, L. *et al.* (2015) 'Clinica Chimica Acta Revisiting HELLP syndrome', *Clinica Chimica Acta*. Elsevier B.V., 451, pp. 117–120. doi: 10.1016/j.cca.2015.10.024.

Michita, R. T. *et al.* (2018) 'Genetic Variants in Preeclampsia : Lessons From Studies in Latin-American Populations', *Frontiers in Physiology*, 9(December). doi: 10.3389/fphys.2018.01771.

Movahedian, A. *et al.* (2015) 'A review of the literature on the association between vitamin D status and the risk of preeclampsia', *Rev Clin Med* 2015;

2(1), pp. 15–18.

Mrema, D. *et al.* (2018) 'The association between pre pregnancy body mass index and risk of preeclampsia : a registry based study from Tanzania', *BMC Pregnancy and Childbirth*. BMC Pregnancy and Childbirth, pp. 1–8.

Mulliganthor, Megan L. Felton, Shaili K. Riek, Amy E. Bernal-Mizrachi, C. (2013) 'Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation', *Am J Obstet Gynecol.*, 202(5), pp. 1–17. doi: 10.1016/j.ajog.2009.09.002.Implications.

Myrtha, R. (2015) 'Penatalaksanaan Tekanan Darah pada Preeklampsia', *Management of Blood Pressure in Preeclampsia. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret*, 42(4), pp. 262–266.

Neale, R. E. D. *et al.* (2019) 'The effect of sunscreen on vitamin D : a review', *British Journal of Dermatology*, pp. 1–9. doi: 10.1111/bjd.17980.

Nema, J., Sundrani, D. and Joshi, S. (2019) 'Hypertension in Pregnancy Role of vitamin D in influencing angiogenesis in preeclampsia', *Hypertension in Pregnancy*. Taylor & Francis, 0(0), pp. 1–7. doi: 10.1080/10641955.2019.1647231.

Opitasari, C. and Andayasari, L. (2014) 'Parity , education level and risk for (pre-) eclampsia in selected hospitals in Jakarta', *Health Science Indonesia*, 5(1), pp. 35–39.

Peres, G., Mariana, M. and Cairrão, E. (2018) 'Pre-Eclampsia and

Eclampsia: An Update on the Pharmacological Treatment Applied in Portugal', *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 5(1), p. 3. doi: 10.3390/jcdd5010003.

Purswani, J. M. *et al.* (2017) 'The role of vitamin D in pre-eclampsia: a systematic review', *BMC Pregnancy and Childbirth*. BMC Pregnancy and Childbirth, 17(1), p. 231. doi: 10.1186/s12884-017-1408-3.

Rambaldi, M. and Paidas, M. (2013) 'Hypertensive Disorders', in Cohen, W. R. and August, P. (eds) *Obstetric Medicine : Management of Medical Disorders in Pregnancy*. People's Medical Publishing House, pp. 158–161.

Rana, S. *et al.* (2019) 'Compendium on the Pathophysiology and Treatment of Hypertension', pp. 1094–1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.

Reslan, O. M. and Khalil, R. A. (2010) 'Molecular and Vascular Targets in the Pathogenesis and Management of the Hypertension Associated with Preeclampsia', *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*, 8, pp. 204–226.

Rimaitis, K. *et al.* (2019) 'Diagnosis of HELLP Syndrome : A 10-Year Survey in a Perinatology Centre', *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 16(109), pp. 1–9. doi: 10.3390/ijerph16010109.

Ross, A. C. *et al.* (2011) *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. United States of America: the National Academies Press. doi: 10.17226/13050.

Ross, K. M. *et al.* (2019) 'Socioeconomic Status , Preeclampsia Risk and Gestational Length in Black and White Women', *Journal of Racial and Ethnic Health Disparities*. Journal of Racial and Ethnic Health Disparities. doi: 10.1007/s40615-019-00619-3.

Saadat, M. *et al.* (2007) 'Maternal And Neonatal Outcomes In Women With Preeclampsia', *Taiwan J Obstet Gynecol*, 46(3), pp. 255–259.

Sahu, M., Tripathy, S. and Bhuyan, P. (2017) 'Association of maternal serum vitamin D level with preeclampsia or eclampsia and its relationship with neonatal outcome and neonatal serum calcium level', *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*, 6(12), pp. 5580–5586.

Salmuth, V. Von *et al.* (2020) 'The role of hepatic sinusoidal obstruction in the pathogenesis of the hepatic involvement in HELLP syndrome : Exploring the literature', *Pregnancy Hypertension*, 19(April), pp. 37–43. doi: 10.1016/j.preghy.2019.11.012.

Saraswati, N. and Mardiana (2016) 'Faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian preeklampsia pada ibu hamil (Studi kasus di RSUD Kabupaten Brebes tahun 2014)', *Unnes Journal of Public Health*, 5(2), pp. 90–99. doi: 10.15294/ujph.v5i2.10106.

Schindler, A. E. (2018) 'New data about preeclampsia : some possibilities of prevention New data about preeclampsia : some possibilities of prevention', *Gynecological Endocrinology*. Informa UK Ltd., 0(0), pp. 1–2. doi: 10.1080/09513590.2018.1441401.

Seely, E. W. and Ecker, J. (2014) 'Chronic hypertension in pregnancy', *Circulation*, 129(11), pp. 1254–1261. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003904.

Shao, Y. *et al.* (2017) 'Pre-pregnancy BMI , gestational weight gain and risk of preeclampsia : a birth cohort study in Lanzhou , China', *BMC Pregnancy and Childbirth*. BMC Pregnancy and Childbirth, 17, pp. 1–8. doi: 10.1186/s12884-017-1567-2.

Shiozaki, A. and Saito, S. (2018) 'Risk Factors for Preeclampsia', in *Preeclampsia. Comprehensive Gynecology and Obstetrics*. singapore: Springer International Publishing, pp. 3–25. doi: 10.1007/978-981-10-5891-2.

Singla, P. *et al.* (2012) 'Benefits of Vitamin D Supplementation in Pregnancy for Prevention of Preeclampsia', *International journal of pharmacy and biological science*, 2(3), pp. 144–150.

Spracklen, C. N. *et al.* (2017) 'Physical Activity during Pregnancy and Subsequent Risk of Preeclampsia and Gestational Hypertension: a Case Control Study', *Matern Child Health J*, 20(6), pp. 1193–1202. doi: 10.1007/s10995-016-1919-y.Physical.

Streeten, E. and Levine, L. (2013) 'Vitamin D Metabolism or Action', in *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*.

Subki, A. H. and Algethami, M. R. (2018) 'Prevalence, Risk Factors, and

Fetal and Maternal Outcomes of Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Retrospective Study in Western Saudi Arabia', *Oman Medical Journal*, 33(5), pp. 409–415. doi: 10.5001/omj.2018.75.

Taylor, R. N. *et al.* (2015) *Chesley's Hypertensive Disorders In Pregnancy Fourth Edition*. fourth. United States of America: Elsevier Ltd.

Tomimatsu, T. *et al.* (2016) 'Pathophysiology of preeclampsia : an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction'. Nature Publishing Group, 40(4), pp. 305–310. doi: 10.1038/hr.2016.152.

Tranquilli, A. L. *et al.* (2014) 'The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP', *Pregnancy Hypertension*, 4(2), pp. 97–104. doi: 10.1016/j.preghy.2014.02.001.

Tsiaras, W. G. and Weinstock, M. A. (2011) 'Factors Influencing Vitamin D Status', *Acta Derm Venereol*, 25(2), pp. 115–124. doi: 10.2340/00015555-0980.

Ullah, M. I. *et al.* (2010) 'Does vitamin D deficiency cause hypertension? Current evidence from clinical studies and potential mechanisms', *International Journal of Endocrinology*, 2010. doi: 10.1155/2010/579640.

Weert, B. Van *et al.* (2016) 'Is first trimester vitamin D status in nulliparous women associated with pregnancy related hypertensive disorders ?', *Midwifery*. Elsevier, pp. 1–6. doi: 10.1016/j.midw.2015.12.007.

Wibowo, N. *et al.* (2016) 'Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran : Diagnosis Dan Tata Laksana Pre-Eklamsia', *Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia Himpunan Kedokteran Feto Maternal*.

Wibowo, N. *et al.* (2017) 'Assessment of the nutrient intake and micronutrient status in the first trimester of pregnant women in Jakarta', *Med J Indones*, 26, pp. 109–115.

Wimalawansa, S. J. (2019) 'Vitamin D Deficiency: Effects on Oxidative Stress, Epigenetics, Gene Regulation, and Aging', *Biology*, 8(30), pp. 1–15. doi: 10.3390/biology8020030.

World Health Organization (2017) *World Health Statistics 2017 : Monitoring Health for The SDGs*, World Health Organization. doi: 10.1017/CBO9781107415324.004.

Xiao, J. *et al.* (2014) 'Is ethnicity a risk factor for developing preeclampsia ? An analysis of the prevalence of preeclampsia in China', *ournal of Human Hypertension*. Nature Publishing Group, (2), pp. 694–698. doi: 10.1038/jhh.2013.148.

Yeasmin, S. (2015) 'HELLP Syndrome – A diagnostic dilemma', *Northern International Medical College Journal Review*, 7(1), pp. 87–90.

Youssef, A. E. A. *et al.* (2018) 'Effect of Socioeconomic Status on Preeclampsia Cross Sectional Study', *Med. J. Cairo Univ*, 86(7), pp. 4227–4234.

Zhou, L. *et al.* (2018) 'Combination of Genetic Markers and Age Effectively Facilitates the Identification of People with High Risk of Preeclampsia in the Han Chinese Population', *BioMed Research International*, pp. 1–10.

IDENTITAS PASIEN																			
NO	NAMA	RM	TGL MASUK RUMAH SAKIT	PEKERJAAN	PENDIDIKAN	PEKERJAAN SUAMI	ALAMAT	SUKU DAN GSA	NO. HP/TELP	TGL LAHIR	UMUR MENIKAH	BERAPA KALI	LAMA PERKAWINAN	GPA					
1 SL		872655	08 Februari 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	RTN PEPABRI SUDIANG	BUGIS	085242263443	01 September 1984	17 TAHUN	2 KALI	6 TAHUN	GP6A0					
2 N		871235	27 Januari 2019	IRT	SMP	WIRASWASTA	LAMBIPETO, BANGKALA JENEPONTO	MAKASSAR	085242889540	20 Mei 2001	16 TAHUN	1 KALI	1 TAHUN	GP0A0					
3 YA		872808	09 Oktober 2019	IRT	S1	WIRASWASTA	JALAN ADVAKSA BARU NO 77	MAKASSAR	-	12 Oktober 1995	20 TAHUN	1 KALI	1 TAHUN	GP0A0					
4 NAO		863923	25 November 2018	IRT	SMA	WIRASWASTA	BALANDANGANG	MAKASSAR	082293001723	28 Desember 1997	20 TAHUN	1 KALI	1 TAHUN	GP0A0					
5 I		875312	02 Februari 2019	IRT	DIPLOMA	WIRASWASTA	JL DG TATA INDAH I BLOK V LR 2 2/3	MAKASSAR	-	04 Oktober 1991	26 TAHUN	1 KALI	4 TAHUN	GP1A0					
6 S		875602	03 Maret 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	BATUTARANG	MAKASSAR	085395508190	03 Mei 1998	19 TAHUN	1 KALI	1 TAHUN	GP0A0					
7 NA		796067	13 Maret 2019	WIRASWASTA	D3	WIRASWASTA	BTP BLOK H NO.31	MAKASSAR	081141811202	06 September 1989	26 TAHUN	1 KALI	4 TAHUN	GP1A0					
8 F		873677	04 Maret 2019	WIRASWASTA	S1	WIRASWASTA	LING BIRING BALANG	MAKASSAR	081355551984	24 Juni 1984	34 TAHUN	1 KALI	4 TAHUN	GP0A0					
9 S		877470	20 Maret 2019	IRT	SD	WIRASWASTA	BULU BULU ONGKE	MAKASSAR	085299542886	11 Desember 1990	24 TAHUN	1 KALI	5 TAHUN	GP2A0					
10 J		877464	20 Maret 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	DUSUN LINO	MAKASSAR	085395592631	18 Mei 1993	26 TAHUN	1 KALI	10 BULAN	GP0A0					
11 RH		877790	22 Maret 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	SARAKOTAE PADANG LONG BULUKUMBA	MAKASSAR	081242678000	13 Maret 1989	29 TAHUN	1 KALI	1 TAHUN	GP0A1					
12 FS		878094	26 Maret 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	MAKASSAR	MAKASSAR	-	24 September 1990	27 TAHUN	1 KALI	1 TAHUN	GP0A0					
13 MJ		305786	02 April 2019	IRT	SMA	BURUH	MAKASSAR	MAKASSAR	-	24 April 1991	26 TAHUN	1 KALI	1 TAHUN	GP0A0					
14 T		328945	15 April 2019	IRT	SMA	SUPIR	BONTODURI	MAKASSAR	-	15 Maret 1977	22 TAHUN	1 KALI	20 TAHUN	GP3A0					
15 H		329776	23 April 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	MAKASSAR	MAKASSAR	-	14 Februari 1982	22 TAHUN	1 KALI	15 TAHUN	GP3A0					
16 MN		203668	24 April 2019	WIRASWASTA	SMA	WIRASWASTA	JL BULU SALAKA SINJAI	MAKASSAR	-	20 Februari 1990	20 TAHUN	1 KALI	4 TAHUN	GP1A0					
17 H		316828	25 April 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	MAKASSAR	MAKASSAR	-	25 Mei 1979	21 TAHUN	1 KALI	25 TAHUN	GP4A0					
18 MM		311504	22 April 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	MAKASSAR	MAKASSAR	-	11 Mei 1999	20 TAHUN	1 KALI	1 TAHUN	GP0A0					
19 NA		353031	04 Juni 2019	IRT	S1	WIRASWASTA	JL AP PETTARANI NO 78	MAKASSAR	082291804090	24 Juni 1990	27 TAHUN	1 KALI	2 TAHUN	GP0A0					
20 H		887502	20 Juni 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	JL BULU SALAKA SINJAI	MAKASSAR	08524234899	18 Maret 1986	23 TAHUN	1 KALI	10 TAHUN	GP5A1					
21 MU		887954	03 Juli 2019	GURU	S1	WIRASWASTA	FEBUMAHAN TURATEA	MAKASSAR	082189025051	21 Juni 1991	26 TAHUN	1 KALI	2 TAHUN	GP0A0					
22 N		889922	07 Juli 2019	IRT	SD	WIRASWASTA	GOVA	MAKASSAR	-	14 Juli 1975	27 TAHUN	1 KALI	16 TAHUN	GP3A0					
23 MN		889951	14 Juli 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	MAKASSAR	MAKASSAR	085398195716	24 Juli 1986	17 TAHUN	1 KALI	15 TAHUN	GP2A0					
24 H		889777	18 Juli 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	POLEWALI	BUGIS	-	09 November 1989	25 TAHUN	1 KALI	5 TAHUN	GP1A0					
25 H		707401	25 Juli 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	TAKALAR	MAKASSAR	085340674487	10 Juni 1983	30 TAHUN	1 KALI	6 TAHUN	GP1A0					
26 NK		890762	29 Juli 2019	IRT	S1	WIRASWASTA	MAKASSAR	MAKASSAR	085241299395	05 April 1988	27 TAHUN	1 KALI	10 TAHUN	GP1A1					
27 AM		890739	28 Juli 2019	MAHASISWA	S1	WIRASWASTA	MAKASSAR	MAKASSAR	0811461991	08 Oktober 1991	26 TAHUN	1 KALI	1 TAHUN	GP0A0					
28 DMT		888474	01 Agustus 2019	PNS	S2	WIRASWASTA	MAMUJU	MAKASSAR	085234589989	16 November 1985	26 TAHUN	1 KALI	6 TAHUN	GP2A0					
29 A		891411	03 Agustus 2019	IRT	SD	NELAYAN	MAKASSAR	MAKASSAR	081344660194	17 Maret 1982	21 TAHUN	1 KALI	16 TAHUN	GP4A0					
30 II		892062	12 Agustus 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	MAKASSAR	MAKASSAR	081243069460	06 Agustus 2001	17 TAHUN	1 KALI	1 TAHUN	GP0A0					
31 D		892497	15 Agustus 2019	WIRASWASTA	D3	WIRASWASTA	JALAN ADVAKSABARU NO 31	MAKASSAR	081121354719	28 Desember 1986	28 TAHUN	1 KALI	4 TAHUN	GP0A0					
32 YH		376175	20 Agustus 2019	IRT	S1	WIRASWASTA	JALAN MUHAIRIN RAYA	MAKASSAR	-	12 Desember 1988	29 TAHUN	1 KALI	1 TAHUN	GP0A0					
33 A		376318	25 Agustus 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	JALAN MAPPAODANG	MAKASSAR	-	10 Oktober 1992	17 TAHUN	1 KALI	1 TAHUN	GP0A0					
34 D		894174	01 September 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	MAKASSAR	FLORES	085242610772	17 Agustus 1988	30 TAHUN	1 KALI	1 TAHUN	GP0A0					
35 S		376366	12 Agustus 2018	IRT	SMP	PETANI	JENEPONTO	MAKASSAR	-	17 Maret 1981	17 TAHUN	1 KALI	20 TAHUN	GP3A0					
36 M		894613	09 September 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	MAKASSAR	MAKASSAR	-	14 Februari 1993	24 TAHUN	1 KALI	12 TAHUN	GP4A0					
37 S		191276	09 November 2018	IRT	SD	PETANI	JENEPONTO	MAKASSAR	-	17 April 1998	17 TAHUN	1 KALI	1 TAHUN	GP0A0					
38 R		376510	08 September 2018	IRT	SMA	WIRASWASTA	JENEPONTO	MAKASSAR	-	19 Maret 1991	22 TAHUN	1 KALI	5 TAHUN	GP1A1					
39 M		376661	07 September 2019	IRT	SMP	PETANI	JENEPONTO	MAKASSAR	-	01 November 1989	29 TAHUN	1 KALI	1 TAHUN	GP0A0					
40 FU		376513	10 September 2018	IRT	SMP	WIRASWASTA	JENEPONTO	MAKASSAR	-	23 Oktober 1997	19 TAHUN	1 KALI	2 TAHUN	GP0A0					
41 SW		091769	12 September 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	JENEPONTO	MAKASSAR	-	29 September 1989	26 TAHUN	1 KALI	4 TAHUN	GP1A0					
42 N		897063	01 Oktober 2019	IRT	S1	WIRASWASTA	KAMPUNG KAMARO	MAKASSAR	-	30 November 1990	23 TAHUN	1 KALI	7 TAHUN	GP2A2					
43 M		376314	12 Desember 2018	IRT	SMA	WIRASWASTA	MAKASSAR	MAKASSAR	-	05 Juli 1993	22 TAHUN	1 KALI	4 TAHUN	GP0A0					
44 M		376341	13 November 2018	IRT	SMA	WIRASWASTA	MAKASSAR	MAKASSAR	-	01 Desember 1983	20 TAHUN	1 KALI	15 TAHUN	GP3A1					
45 SF		377545	08 Oktober 2019	IRT	SMP	WIRASWASTA	MAKASSAR	MAKASSAR	-	18 November 1984	33 TAHUN	1 KALI	2 TAHUN	GP0A0					
46 R		377542	08 Oktober 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	MAKASSAR	BUGIS	-	28 Agustus 1988	16 TAHUN	1 KALI	15 TAHUN	GP3A0					
47 N		377401	04 Oktober 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	MAKASSAR	MAKASSAR	-	12 April 1979	37 TAHUN	1 KALI	3 TAHUN	G2P0A0 KET 1					
48 M		377414	04 Oktober 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	MAKASSAR	MAKASSAR	-	16 November 1992	17 TAHUN	1 KALI	9 TAHUN	GP2A0					
49 A		897777	08 Oktober 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	MAKASSAR	MAKASSAR	-	30 Desember 1988	24 TAHUN	1 KALI	6 TAHUN	GP2A0					
50 H		897634	07 Oktober 2019	IRT	SMA	BURUH	GOVA	MAKASSAR	-	26 Juli 1994	20 TAHUN	1 KALI	5 TAHUN	GP1A0 KET 1					
51 NAS		800058	03 September 2019	WIRASWASTA	S1	WIRASWASTA	MAKASSAR	MAKASSAR	082246660681	28 April 1981	27 TAHUN	1 KALI	11 TAHUN	GP2A1					
52 VA		376978	19 September 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	MAKASSAR	MAKASSAR	-	30 Agustus 2992	26 TAHUN	1 KALI	1 TAHUN	GP0A0					
53 M		895643	18 September 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	JALAN ANTARA	MAKASSAR	-	06 September 1993	14 TAHUN	1 KALI	12 TAHUN	GP3A0					
54 DA		19129123	09 Oktober 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	JENEPONTO	MAKASSAR	-	05 Oktober 1986	28 TAHUN	1 KALI	5 TAHUN	GP2A0					
55 R		19128574	19 September 2019	IRT	SMP	WIRASWASTA	MAKASSAR	MAKASSAR	-	13 Februari 1996	20 TAHUN	1 KALI	3 TAHUN	GP1A0					
56 M		847708	08 Oktober 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	ENREKANG	MAKASSAR	085215135108	29 November 1991	20 TAHUN	1 KALI	2 TAHUN	GP0A0					
57 R		19129144	12 Oktober 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	MALIBU	MAKASSAR	081244946956	05 Mei 1988	26 TAHUN	1 KALI	5 TAHUN	GP1A0					
58 A		18124677	22 Juli 2018	IRT	SMA	WIRASWASTA	MAKASSAR	MAKASSAR	-	20 September 1998	19 TAHUN	1 KALI	1 TAHUN	GP0A0					
59 M		173181	09 Oktober 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	MAKASSAR	MAKASSAR	-	23 Mei 1999	20 TAHUN	1 KALI	1 TAHUN	GP0A0					
60 H		19128585	20 September 2019	IRT	SMA	PETANI	JENEPONTO	MAKASSAR	-	21 Januari 1980	26 TAHUN	1 KALI	13 TAHUN	GP2A1					
61 A		19126215	22 September 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	MAKASSAR	MAKASSAR	-	02 Mei 1989	25 TAHUN	1 KALI	5 TAHUN	GP2A0					
62 R		19126415	27 September 2019	IRT	SMA	WIRASWASTA	MAKASSAR	MAKASSAR	-	12 Oktober 1988	22 TAHUN	1 KALI	8 TAHUN	GP4A0					

PEMERIKSAAN LABORATORIUM															
DARAH RUTIN															
WBC	HB	PLT	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	GDS	SGOT	SGPT	UREUM						
7200	11.8	157000	84	27	32	186	16	8	21						
10700	11.5	486000	78	25	33	87	28	17	7						
12000	12.2	450000	70	22	35	91	25	17	26						
17200	10.1	502000	73	23	32	70	16	7	13						
15800	10.6	254000	70	22	32	101	13	6	12						
18100	11.3	259000	80	28	35	87	25	11	19						
11400	9.6	468000	68	21	31	102	14	11	7						
11000	12.3	217000	83	29	35	100	15	7	12						
16900	12.1	328000	85	28	33	234	21	7	12						
22100	13.0	327000	87	30	34	78	31	16	29						
12900	13.4	112000	95	33	35	141	30	36	19						
8700	12.6	204000	93	31	33	99	20	8	17						
11580	11.3	158000	78	26.7	34.2	102	28	15	21						
12760	11.6	342000	83.6	25.6	30.1	99	17	12	12						
7870	10.6	233000	87.7	29.4	33.6	109	49	37	32						
10660	14.2	225000	86.1	29.1	34.3	111	37	42	11						
18000	12.3	510000	81.4	20.7	32.8	90	51	32	47						
14630	11.3	388000	66	22	33.3	101	47	15	22						
10860	10.7	468000	76.7	25.2	32.9	95	24	20	20						
13800	12.8	360000	86	28	33	76	20	17	10						
15960	12.8	302000	86.8	30.1	34.7	88	16	30	12						
10140	13.8	168000	87.6	30.6	34.9	95	25	18	25						
10700	12.9	326000	85	29	34	89	15	7	10						
12800	13.1	187000	84	27.1	32.3	197	18	11	17						
8700	11.3	278000	95	32.4	34	121	14	18	16						
7300	10.4	198000	91	32	35	68	17	7	19						
12900	10.0	177000	31	24	71	101	33	29	21						
7990	13.3	180000	91	30.4	33.4	76	18	17	24						
11500	14.8	191000	43	30	34	92	24	12	31						
13900	8.4	122000	67	20	30	81	29	20	12						
9900	14.3	299000	44	32	34	102	15	11	19						
13200	10.2	173000	83	29	35	99	21.7	11.1	40						
17800	12.8	412000	76.7	26	33.3	85	39	8	23						
32000	12.5	266000	82	26	32.1	95	17	12	22						
14300	9.9	173000	73.7	25	31.2	92	32	33	47						
10900	11.6	175000	87	27	32	67	26	14	9						
10300	11.1	167000	88	28	33	91	26	31	27						
8700	10.7	198000	61.3	18.1	29.6	87	47	41	31						
26200	9.9	459000	65.1	20.5	31.9	88	39	39	54						
18330	10.5	231000	81.9	26.3	30.8	101	27	18	21						
9300	12.0	317000	85.9	27.3	31.8	98	24	17	18						
8600	9.7	203000	90	30	33	91	14	9	37						
14300	12.3	315000	86	32	34	98	47	51	55						
19800	11.1	268000	87.8	31.4	35	78	38	49	46						
7400	14.7	206000	88.8	30.4	34.3	64	54	26	34						
12900	13.3	336000	85.6	29.6	34.5	68	15	6	8						
20200	13.0	334000	80.8	27.8	34.4	84	38	49	10						
11700	11.7	338000	76.5	25.7	33.6	79	18	9	7						
8500	13.4	276000	94	31	33	123	33	28	16						
8500	14.4	226000	95	34	35	87	26	10	34						
11500	10.0	219000	72	23	31	73	20	10	23						
24900	12.3	268000	91.5	33.6	36.7	98	23	36	0.4						
9500	13.5	224000	88	30	34	80	29	14	31						
9450	13.7	199000	83	27.5	33	100	43	44	45						
11000	12.7	205000	82.5	27.3	32	86	40	23	11						
8800	8.2	310000	81	26	32	94	19	12	25						
17420	12.7	377000	82	28	33.5	93	42	51	10						
13800	11.8	217000	82	28.5	33.2	93	54	37	18						
11200	8.7	200000	80	23	30	92	20	22	43						
9800	12.1	198000	83	29.2	33	99	40	12	37						
7800	10.2	200000	77	27	35	98	35	28	36						
9900	11.3	258000	88	24	33	87	30	22	33						

RIJUM PASIEN						
VIA DARAH						
CREATININ	BILIRUBIN	LDH	URIN		LAIN-LAIN	ng/mL
CREATINIM	PROTEIN					
0.60	-	-	+++	-	-	24.44
0.41	-	-	+++	-	-	33.45
0.63	-	-	+++	-	-	50.95
0.65	-	309	+++	ASAM URAT 3.1	-	29.58
0.72	-	-	+++	ASAM URAT 6.1	-	32.15
0.69	-	-	+++	-	-	32.91
0.42	-	-	+++	-	-	49.68
0.70	-	328	++	-	-	60.09
0.53	-	130	TRACE	ASAM URAT 4.8	-	33.42
0.96	-	-	+++	-	-	33.69
0.65	-	252	+++	ASAM URAT 7.1	-	34.07
0.63	-	-	++	-	-	39.58
0.30	-	-	++	-	-	52.58
0.50	-	-	+++	-	-	28.94
0.80	-	-	+++	-	-	33.45
0.70	-	-	++	-	-	34.02
0.90	-	-	+++	-	-	34.30
0.50	-	-	+++	-	-	31.42
0.60	-	-	+++	-	-	29.68
0.52	-	223	++	ASAM URAT 4.1	-	109.96
0.17	3.5	191	++	-	-	41.79
0.80	-	372	+++	-	-	35.70
0.73	-	-	+++	-	-	37.18
0.40	-	-	+++	-	-	28.31
0.80	-	367	++	-	-	56.49
1.01	-	553	+++	-	-	14.95
0.70	-	267	++	-	-	45.32
0.63	-	229	++	-	-	38.75
0.89	-	278	+++	ASAM URAT 8.7	-	56.73
0.62	-	278	++	-	-	44.37
0.60	-	260	++	-	-	30.15
0.88	-	-	++++	-	-	36.85
0.79	-	-	+++	-	-	26.33
0.66	-	-	++++	-	-	18.48
0.70	-	-	+++	-	-	27.52
0.59	-	-	+++	-	-	18.52
0.70	-	-	+++	-	-	29.12
0.80	-	-	++++	-	-	28.94
0.90	-	-	+++	-	-	20.98
0.70	-	-	+++	-	-	33.82
0.40	-	-	++	ASAM URAT 10.2	-	174.78
0.88	-	206	+++	-	-	39.24
0.21	-	-	++++	-	-	21.02
0.50	-	-	+++	-	-	32.40
1.47	-	-	++++	-	-	40.49
0.42	-	-	++++	-	-	33.58
0.47	-	-	++	-	-	29.98
0.33	-	-	+++	-	-	15.62
0.76	-	-	+++	-	-	56.26
1.15	-	472	+++	-	-	33.80
0.75	-	-	+++	ASAM URAT 8.0	-	29.45
1.00	-	-	+++	-	-	207.25
0.44	-	-	+++	-	-	33.42
0.30	-	-	+++	-	-	19.74
0.50	-	-	+++	-	-	26.55
1.00	-	276	+++	-	-	44.06
0.30	-	-	++	-	-	32.42
0.30	-	-	++++	-	-	26.91
0.90	-	-	++	-	-	46.11
0.90	-	-	++++	-	-	25.77
0.50	-	-	+++	-	-	50.49
0.40	-	-	+++	-	-	131.72