

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. LANDASAN TEORI

##### 1. Pre Eklampsia

###### a. Definisi

Hipertensi dalam kehamilan adalah hipertensi yang terjadi ketika hipertensi pertama kali terdeteksi pada ibu yang diketahui *normotensif* (memiliki tekanan darah normal) setelah 20 minggu kehamilan tanpa adanya proteinuria yang signifikan atau ciri-ciri pre-eklampsia lainnya. Hipertensi ini didiagnosis ketika, setelah beristirahat, tekanan darah ibu meningkat di atas 140/90 mmHg pada setidaknya dua kejadian yang rentang waktunya tidak lebih dari satu minggu (Poon *et al.*, 2014).

###### a. Klasifikasi

Klasifikasi yang dipakai di Indonesia adalah berdasarkan *Report of the National High Blood Pressure Education Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy* tahun 2001 untuk mendiagnosa jenis hipertensi dalam kehamilan, yaitu:

- 1) Hipertensi kronik adalah hipertensi yang timbul sebelum umur kehamilan 20 minggu atau hipertensi yang pertama kali didiagnosis setelah umur kehamilan 20 minggu dan hipertensi menetap sampai 12 minggu pascapersalinan.
- 2) Pre-eklampsia adalah hipertensi yang timbul setelah 20 minggu kehamilan disertai dengan proteinuria.
- 3) Eklampsia adalah pre-eklampsia yang disertai dengan kejang- kejang atau koma.
- 4) Hipertensi kronik dengan *superimposed pre-eclampsia* adalah hipertensi kronik disertai tanda-tanda pre-eklampsia atau hipertensi kronik disertai proteinuria.
- 5) Hipertensi gestasional (disebut juga *transiet hypertension*) adalah hipertensi yang timbul pada kehamilan tanpa disertai proteinuria dan hipertensi menghilang setelah 3 bulan pascapersalinan atau kehamilan dengan tanda-tanda pre-eklampsia tetapi tanpa proteinuria.

###### c. Faktor risiko

Terdapat banyak faktor risiko untuk terjadinya hipertensi dalam kehamilan. Beberapa faktor risiko dari hipertensi dalam kehamilan adalah:

### 1) Primigravida

Gravida adalah wanita hamil. Gravida merupakan satu komponen dari status paritas. Primigravida ialah seorang wanita hamil untuk pertama kalinya.

Primigravida mempunyai risiko 2.17 kali mengalami kejadian pre-eklampsia dibandingkan dengan seorang wanita yang telah hamil beberapa kali (multigravida) (Maria et al, 2014). Secara teori, primigravida lebih berisiko untuk mengalami pre-eklampsia biasanya timbul pada wanita yang pertama kali terpapar *vilus korion*. Hal ini terjadi karena pada wanita tersebut mekanisme imunologik pembentukan *blocking antibody* yang dilakukan oleh HLA-G (*human leukocyte antigen G*) terhadap antigen plasenta belum terbentuk secara sempurna, sehingga proses implantasi trofoblas ke jaringan desidua ibu terganggu. Teori tersebut menyebutkan *blocking antibodies* terhadap *antigen* plasenta yang terbentuk pada kehamilan pertama menjadi penyebab hipertensi dan sampai pada keracunan kehamilan. Primigravida juga rentan mengalami stress dalam menghadapi persalinan. Stress emosi yang terjadi menyebabkan peningkatan pelepasan *Corticotropic-Releasing Hormone* (CRH) oleh hipotalamus, yang kemudian menyebabkan peningkatan kortisol. Efek kortisol adalah meningkatkan respon simpatik, sehingga curah jantung dan tekanan darah akan meningkat (Lethermann, 2014).

### 2) Kehamilan Kembar

Kehamilan ganda atau kehamilan kembar adalah kehamilan dengan dua janin atau lebih. Pada perempuan dengan kehamilan kembar, dibandingkan dengan kehamilan tunggal, insiden hipertensi gestasional 13 versus 6 persen, dan insiden pre-eklampsia 13 versus 5 persen, meningkat secara signifikan.<sup>15</sup> Kehamilan kembar merupakan salah satu penyebab pre-eklampsia. Hipertensi diperberat karena kehamilan banyak terjadi pada kehamilan kembar. Dilihat dari segi teori *hiperplasentosis*, kehamilan kembar mempunyai risiko untuk berkembangnya pre-eklampsia. Kejadian pre-eklampsia pada kehamilan kembar meningkatkan 4-5 kali dibandingkan kehamilan tunggal (Holmes, 2011).

### 3) Umur yang ekstrem

Kehamilan pada umur ibu yang ekstrem (<20 dan >35 tahun) merupakan kehamilan berisiko tinggi yang dapat menyebabkan komplikasi dalam kehamilan. Umur merupakan salah satu faktor risiko terjadinya hipertensi dalam kehamilan. Ibu hamil yang berumur <20 dan >35 tahun mempunyai risiko 15.73 mengalami kejadian preeklampsia dibandingkan dengan ibu hamil yang berumur 20-35 tahun. Umur ibu yang terlalu muda (<20 tahun), memiliki risiko besar untuk terjadinya hipertensi, hal ini disebabkan karena dari segi biologis perkembangan alat-alat reproduksinya belum optimal. Sedangkan, pada umur ibu >35 tahun terjadi proses degeneratif yang mengakibatkan perubahan struktural dan fungsional yang terjadi pada pembuluh darah perifer yang bertanggung jawab terhadap perubahan tekanan darah. Tingginya hipertensi sejalan dengan bertambahnya umur, hal ini disebabkan oleh perubahan struktur pada pembuluh darah besar, sehingga lumen menjadi sempit dan dinding pembuluh darah menjadi lebih kaku, sebagai akibatnya adalah meningkatnya tekanan darah sistolik. Umur 20-35 tahun adalah periode yang aman untuk melahirkan dengan risiko kesakitan dan kematian ibu yang paling rendah (Dror *et al*, 2012).

### 4) Riwayat keluarga pernah pre-eklampsia/eklampsia

Ibu hamil yang memiliki riwayat keturunan dari keluarga yang pernah pre-eklampsia mempunyai risiko 2.61 kali mengalami kejadian pre-eklampsia dibandingkan dengan ibu hamil yang tidak memiliki riwayat keturunan. Pre-eklampsia merupakan penyakit yang diturunkan, penyakit ini lebih sering ditemukan pada anak wanita dari ibu penderita pre-eklampsia atau mempunyai riwayat pre-eklampsia dalam keluarga. Faktor genetik/keturunan merupakan faktor risiko terjadinya pre-eklampsia (Akhter *et al*, 2011).

### 5) Penyakit hipertensi yang sudah ada sebelum hamil

Ibu hamil yang memiliki riwayat hipertensi sebelumnya mempunyai risiko 6.02 kali mengalami kejadian pre-eklampsia dibandingkan dengan responden yang tidak memiliki riwayat hipertensi. Ibu hamil dengan riwayat hipertensi akan mempunyai risiko yang lebih besar untuk mengalami *Superimposed pre-eklampsia*. Hal ini karena hipertensi yang diderita sejak sebelum hamil sudah mengakibatkan

gangguan/kerusakan pada organ penting tubuh dan ditambah lagi dengan adanya kehamilan maka kerja tubuh akan bertambah berat sehingga dapat mengakibatkan gangguan/kerusakan yang lebih berat dengan timbulnya oedem dan proteinuria. (Dodd *et al*, 2017)

#### 6) Obesitas

Obesitas diartikan sebagai suatu keadaan dimana terjadi penimbunan lemak yang berlebihan di jaringan lemak tubuh dan dapat mengakibatkan terjadinya beberapa penyakit. Terjadinya *resistensi leptin* merupakan penyebab yang mendasari beberapa perubahan hormonal, metabolik, neurologi dan hemodinamik pada hipertensi dengan obesitas. Ibu hamil yang mempunyai IMT  $\geq 30$  memiliki risiko lima kali lebih besar untuk menderita pre-eklampsia saat hamil dibandingkan dengan ibu hamil yang mempunyai IMT *underweight* (IMT  $< 18.5$ ) dan normal (IMT 18.5-24.9) (Katz *et al*, 2011)

#### 7) Konsumsi kalsium

Konsumsi kalsium merupakan faktor risiko hipertensi pada kehamilan. Ibu hamil yang mengonsumsi kalsium kurang mempunyai risiko 4 kali mengalami hipertensi pada kehamilan dibandingkan responden yang mengonsumsi kalsium cukup. Peranan kalsium dalam hipertensi kehamilan sangat penting diperhatikan karena kekurangan kalsium dalam diet dapat memicu terjadinya hipertensi. Ibu hamil memerlukan sekitar 2-2.5% kebutuhan kalsium. Kalsium berfungsi untuk mempertahankan konsentrasi dalam darah pada aktivitas kontraksi otot. Kontraksi otot pembuluh darah sangat penting karena dapat mempertahankan tekanan darah. (Bhutta *et al*, 2013)

#### d. Patofisiologi

Penyebab pre-eklampsia dalam kehamilan hingga kini belum diketahui dengan jelas. Banyak teori dikemukakan tentang terjadinya hipertensi dalam kehamilan, tetapi tidak ada satupun teori tersebut yang dianggap mutlak benar. Meskipun penyebabnya masih belum diketahui, bukti manifestasi klinisnya mulai tampak sejak awal kehamilan, berupa perubahan patofisiologi tersamar yang terakumulasi sepanjang kehamilan, dan akhirnya menjadi nyata secara klinis. Tanda klinis ini diduga merupakan akibat *vasopasme*, *disfungsi endotel*, dan *iskemia*. Meskipun

sejumlah besar dampak sindrom pre-eklampsia pada ibu biasanya diuraikan persistem organ, manifestasi klinis ini seringkali multiple secara klinis (Akhter *et al*, 2011).

Hipertensi merupakan tanda terpenting guna menegakkan diagnosis pre-eklampsia dalam kehamilan. Tekanan diastolik menggambarkan resistensi perifer, sedangkan tekanan sistolik menggambarkan besaran curah jantung. Pada preeklampsia peningkatan reaktivitas *vascular* dimulai umur kehamilan 20 minggu, tetapi hipertensi dideteksi umumnya pada trimester II. Tekanan darah yang tinggi pada pre-eklampsia bersifat labil dan mengikuti irama sirkadian normal. (Bhutta *et al*, 2013)

Teori defisiensi gizi/ teori diet merupakan salah satu teori tentang terjadinya pre-eklampsia dalam kehamilan. Rendahnya asupan kalsium pada wanita hamil mengakibatkan peningkatan hormon *paratiroid* (PTH), dimana akan mengakibatkan kalsium intraseluler meningkat melalui permeabilitas membran sel terhadap kalsium. Hal tersebut mengakibatkan kalsium dari mitokondria lepas ke *sitosol*. Peningkatan kadar kalsium *intraseluler* menyebabkan otot polos pembuluh darah mudah terangsang untuk vasokonstriksi yang mengakibatkan tekanan darah meningkat. Beberapa penelitian menganggap bahwa defisiensi kalsium pada diet perempuan hamil mengakibatkan risiko terjadinya pre-eklampsia/ eklampsia (Akhter, 2011).

Kebutuhan kalsium meningkat pada saat hamil karena digunakan untuk mengganti cadangan kalsium ibu guna pembentukan jaringan baru pada janin. Selain penting bagi kesehatan tulang ibu dan janin, asupan kalsium yang cukup dapat mengurangi kejadian hipertensi selama kehamilan. Pada suku Indian Maya di Amerika Selatan yang mendapatkan asupan kalsium tinggi dari jeruk nipis, memiliki insidensi pre-eklampsia yang rendah. Wanita dengan asupan kalsium yang rendah memiliki peningkatan rata-rata tekanan darah, yang menjadi predisposisi terjadinya pre-eklampsia. (Dodd *et al.*, 2014)



#### e. Diagnosis

##### 1) Pengkajian riwayat kesehatan

Pengkajian riwayat kesehatan yang komprehensif saat pemeriksaan pertama akan mengidentifikasi: keadaan sosial yang buruk; usia dan paritas, primipaternitas, riwayat gangguan hipertensif dalam keluarga, riwayat pre-eklampsia terdahulu, maupun adanya gangguan medis lain (Cunningham., 2010)

##### 2) Pengukuran tekanan darah

Pengukuran tekanan darah sebaiknya jangan dilakukan segera setelah ibu mengalami ansietas, nyeri, periode latihan fisik, atau merokok. Periode istirahat selama 10 menit sebaiknya diberikan kepada ibu sebelum mengukur tekanan darah. Posisi telentang atau miring ke kanan sebaiknya tidak dilakukan karena efek *uterus gravid* pada aliran balik vena menyebabkan terjadinya *hipotensi postural*. Posisi duduk atau berbaring miring ke kiri dengan *manset stigmomanometer* kira-kira sejajar dengan jantung merupakan posisi yang dianjurkan dalam pengukuran tekanan darah (Cunningham, 2010).

Tekanan darah dapat lebih tinggi dari seharusnya jika menggunakan *manset sfigmomanometer* yang ukurannya tidak sesuai dengan lingkar lengan. Panjang manset setidaknya harus 80% dari lingkar lengan. Dua manset harus tersedia dengan kantong inflasi 35 cm untuk penggunaan normal dan 42 cm untuk lengan yang besar (Cunningham, 2010).

Pembulatan hasil pengukuran tekanan darah harus dihindari, dan pencatatan tekanan darah dibuat seakurat mungkin hingga 2 mmHg dari hasil pengukuran. Penggunaan *karotkoff* IV (suara hembusan) atau *karotkoff* V (hilangnya suara) masih kontroversial. *Karotkoff* V lebih mendekati tekanan intra-arteri, oleh karena itu, pengukuran ini sebaiknya digunakan, kecuali jika suara hampir mendekati nol. Dalam hal ini, sebaiknya pengukuran dilakukan dengan menggunakan *karotkoff* IV (Cunningham, 2010).

##### 3) Urinalisis

Proteinuria yang ditemukan pada ibu yang tidak menderita infeksi saluran kemih merupakan indikasi adanya *endoteliosis glomerulus*. Jumlah protein dalam urine sering digunakan sebagai indeks keparahan pre-eklampsia. Peningkatan proteinuria

yang signifikan disertai dengan berkurangnya haluaran urine mengindikasikan adanya kerusakan ginjal. Kriteria minimum hasil proteinuria  $\geq 300$  mg/24 jam atau  $\geq 1+$  pada pemeriksaan dianggap sebagai indikasi pre-eklampsia. (Cunningham, 2010)

#### 4) Edema dan peningkatan berat badan yang berlebihan

Pengkajian ini hanya digunakan jika diagnosis pre-eklampsia telah dibuat berdasarkan kriteria lainnya. Edema klinis dapat bersifat ringan atau berat, dan keparahannya berhubungan dengan semakin memburuknya pre-eklampsia. Edema yang tiba-tiba muncul, menyebar dan parah merupakan tanda-tanda adanya pre-eklampsia atau keadaan patologis lainnya sehingga pemeriksaan lebih lanjut perlu dilakukan. Edema ini akan cekung ke dalam jika ditekan dan mungkin ditemukan di area anatomis yang tidak menggantung, seperti wajah, tangan, abdomen bagian bawah, *vulva*, dan area *sacrum* (Cunningham, 2010).

#### f. Pencegahan

Upaya untuk mencegah terjadinya preeklampsia pada perempuan hamil yang mempunyai risiko terjadinya pre-eklampsia. Pre-eklampsia adalah suatu sindrom dari proses *implantasi* sehingga tidak secara keseluruhan dapat dicegah. Pencegahan dapat dilakukan:

##### 1) Pencegahan dengan nonmedikal

Pencegahan nonmedikal ialah pencegahan dengan tidak memberikan obat. Cara yang paling sederhana ialah melakukan tirah baring. Selain itu hendaknya diet tambah suplemen yang mengandung minyak ikan yang kaya dengan asam lemak tidak jenuh (misalnya *omega-3 PUFA*), antioksidan (vitamin C, vitamin E, *karoten*, *CoQ10*, *N-Asetilsistein*, *asam lipoik*) dan elemen logam berat (*zinc*, *magnesium*, dan *kalsium*) (Williams *et al*, 2012).

##### 2) Pencegahan dengan medikal

Pemberian kalsium 1500-2000 mg/hari dapat dipakai sebagai suplemen pada risiko tinggi terjadinya pre-eklampsia. Selain itu dapat pula diberikan zinc 200 mg/hari, dan magnesium 365 mg/hari. Obat *antitrombotik* yang dianggap dapat mencegah pre-eklampsia ialah *aspirin* dosis rendah rata-rata di bawah 100 mg/hari, atau *dipiridamole*. Dapat juga diberikan obat-obat antioksidan, misalnya vitamin D,

vitamin C, vitamin E, *-karoten*, *CoQ10*, *N- Asetilsistein*, *asam lipoik*) (Williams *et al*, 2012).

## 2. Kalsium dan Vitamin D

### a. Vitamin D

#### 1) Definisi

Vitamin D adalah sebuah vitamin yang larut lemak yang dibuat di dalam kulit saat kulit terpapar sinar matahari. Hal ini juga dapat ditemukan secara alami dalam beberapa makanan dan tambahan sebagai suplemen untuk makanan lainnya. Vitamin D tidak aktif sampai telah dimetabolisme dalam tubuh. Vitamin D harus menjalani dua kali proses yang disebut hidroksilasi, satu di hati dan satu di ginjal. Bentuk aktif vitamin D dalam tubuh adalah *1,25 dihidroksi vitamin D* (*1,25(OH)D*), yang juga disebut kalsitriol. Sumber utama vitamin D adalah apa yang kita sintesis sendiri di dalam kulit dengan kurang dari 10% yang berasal dari sumber makanan. Vitamin D mempunyai dua bentuk, yaitu vitamin D2 (*ergokalsiferol*) dan vitamin D3 (*kolekalsiferol*). Tidak hanya manusia, tanaman juga dapat membentuk dan mengaktifkan vitamin D. Pada tanaman dapat membentuk kedua bentuk vitamin D, bentuk utama yang dibuat oleh tanaman adalah vitamin D2 mengikuti paparan sinar *UVB* dari provitamin D2 ergosterol. Sedangkan manusia bisa memetabolisme dengan baik vitamin D2 dan D3. Namun tetap hanya dapat mensintesis *de novo* vitamin D3 (Jamilian *et al*, 2019).

#### 2) Metabolisme vitamin D

Target utama jaringan vitamin D adalah tulang dan usus. Di dalam usus, vitamin D memediasi *transport transeuler* kalsium dan fosfat dan di dalam tulang memediasi penyerapan tulang. Kedua proses tersebut terlibat dalam menjaga konsentrasi kalsium dan fosfat dalam darah (Fraser, 2011).

Selama paparan sinar matahari, *7- dehidrokolesterol* di kulit dikonversikan menjadi previtamin D, *7-dehidrokolesterol* terdapat pada seluruh permukaan kulit manusia. Mendekati 65% jumlah *7- dehidrokolesterol* ditemukan di epidermis dan lebih besar lagi lebih dari 95% previtamin D3 diproduksi di dalam epidermis yang sehat dan karena itu tidak dapat dihapus dari kulit ketika dicuci (Nikolakopoulou *et al*, 2014).



Produksi vitamin D3 di kulit dipengaruhi oleh pigmentasi kulit, penggunaan tabir surya, waktu hari, musim, ketinggian, lintang, dan polusi udara. Vitamin D2 dan vitamin D3 dihidrolasi oleh enzim *25-hidroksilase* di hati untuk produksi sirkulasi utama metabolisme vitamin D, 25(OH)D, yang digunakan untuk menentukan status vitamin D manusia (Holmes et al., 2011)

Metabolisme vitamin D selama kehamilan dan laktasi mengalami peningkatan. Plasenta dalam tubuh ibu terbentuk pada minggu keempat kehamilan. Pada fase inilah, 25(OH)D serum ibu ditransfer melalui plasenta, dan konsentrasi 25(OH)D serum di plasenta berkorelasi dengan konsentrasi 25(OH)D serum ibu. Namun, tidak dengan *kalsitriol* (1,25(OH)D yang tidak langsung melewati plasenta. Ginjal pada janin dan plasenta memberikan sirkulasi janin dengan 1,25(OH)D. Kadar Vitamin D Binding Protein (DBP) serum meningkat dari 46%-103% selama kehamilan, hal ini menunjukkan bahwa DBP mempunyai peran secara langsung terhadap metabolisme dan fungsi vitamin D selama kehamilan (Roth et al, 2013).

Rendahnya konsentrasi 1,25(OH)D janin, memperlihatkan rendahnya kadar PTH dan meningkatnya konsentrasi fosfat. Total konsentrasi 1,25(OH)D serum lebih banyak dua sampai tiga kali lipat pada sirkulasi maternal mulai dari awal semester (TMI), tetapi hasil penelitian yang lain menunjukkan bahwa konsentrasi meningkat ketika selama trimester III (TMIII) (Nandi et al,2017).

### 3) Komplikasi maternal dan fetal akibat kekurangan vitamin D saat kehamilan

#### a) *Gestasional Diabetes Mellitus*

Diabetes saat hamil mempengaruhi 3- 8% dari semua kehamilan tergantung pada populasi penelitiannya. Setiap 5 ng/mL (12.25 nmol/L) penurunan konsentrasi plasma 25(OH)D dihubungkan dengan peningkatan 29% rasio *Gestasional Diabetes Mellitus* (GDM) pada studi kasus kontrol. *Polimorfisme* vitamin D telah dihubungkan dengan mekanisme metabolik insulin dan toleransi glukosa. Pada penelitian kasus kontrol tentang kadar 25(OH)D nmol/L pada usia kehamilan 16 minggu sebelum permulaan GDM terbukti berhubungan 2.7 kali lipat peningkatan risiko kejadian GDM (Vaziri et al,2016)

#### b) Pre-eklampsia

Gangguan hipertensi selama kehamilan dan khususnya pre-eklampsia (PE) adalah masalah kesehatan reproduksi yang paling banyak diteliti dalam hubungannya dengan status vitamin D ibu hamil. Sindrom PE adalah kejadian hipertensi dan proteinuria setelah kehamilan 20 minggu dan dengan prevalensi 3-5% seluruh kehamilan di dunia menjadi penyebab utama mortalitas dan morbiditas maternal dan fetal (Imdad et al, 2011) .

c) Proses Kelahiran

Penelitian School and Chen (2012) Terkait hubungan defisiensi vitamin D terhadap risiko persalinan *caesar* pada 1153 subyek. Risiko persalinan sesar meningkat signifikan dengan defisiensi vitamin D ibu hamil. Rasio peningkatannya sampai dua kali lipat dibandingkan dengan ibu hamil yang sufisien vitamin D. Temuan ini didukung dengan penelitian Merewood et al (2015).

d) Berat Badan Lahir Rendah (BBLR)

Kadar 25(OH)D serum mempengaruhi terhadap *birth size*, yaitu berat badan lahir bayi rendah. Bayi yang memiliki berat badan lahir <2.500 g disebut dengan BBLR. BBLR merupakan faktor kedua menyumbang 40-80% kematian bayi, 98% terjadi di negara berkembang. Bayi BBLR ini mempunyai hubungan yang kuat dengan morbiditas perinatal dan meningkatkan risiko kecacatan jangka panjang Mannion *et al*. Membandingkan parameter perkembangan pada bayi baru lahir dengan asupan susu ibu hamil dan vitamin D selama kehamilan, menemukan sebuah hubungan diantara asupan vitamin D selama kehamilan dan berat lahir. Ibu hamil yang mendapatkan tambahan 40 IU asupan vitamin D, memiliki hubungan kenaikan 11 g berat bayi lahir (Mannion et al, 2016).

e) Kelahiran Prematur

Kelahiran prematur adalah kelahiran yang terjadi dengan umur kandungan belum sampai 37 minggu. Kejadian kelahiran prematur merupakan faktor risiko utama bayi BBLR, dimana merupakan penyebab kematian bayi dengan kelainan kongenital. Vitamin D memungkinkan untuk mengurangi risiko kelahiran prematur dengan membantu menjaga keseimbangan miometrial (Santroneli et al ,2019) .

Kontraktilitas miometrium tergantung pada sel otot yang melepaskan kalsium dan proses ini diatur oleh vitamin D. Penelitian lainnya terkait studi observasional pada 14 kasus 25(OH)D serum  $<28\text{nmol/L}$  pada 28 – 32 minggu kehamilan berhubungan dengan 0.7 kali kehamilan pendek pada semua sampel kaukasia tetapi tidak pada usia kehamilan 11 minggu (Nandi et al, 2017). Hal ini didukung juga oleh penelitian Manzon et al. Tentang *polimorfisme foki* terhadap kejadian kelahiran prematur yang terbukti berhubungan ( $p<0.01$ ) dari sampel darah ibu dan plasenta dengan (OR 3.317 95%CI, 1.143-9.627) terhadap kelahiran premature (Manzon et al, 2018).

f) *Intra Uterine Growth Restriction* (IUGR)

IUGR atau Pertumbuhan Janin Terhambat (PJT) membawa peningkatan risiko mortalitas dan morbiditas perinatal dan bayi pada jangka pendek, serta gangguan perkembangan anak (gangguan syaraf, disabilitas kemampuan berfikir, gangguan psikis anak, retardasi mental) pada jangka panjang. Keadaan defisiensi vitamin D pada kehamilan juga dihubungkan dengan insufisiensi plasenta, termasuk Pertumbuhan Janin Terhambat (PJT) (Magnus,2018).

Plasenta memainkan peran penting terhadap metabolisme vitamin D selama kehamilan dan perkembangan plasenta normal sangat penting untuk kehamilan yang sukses. Sel sitotrofoblas adalah sel utama dalam plasenta yang memainkan peran penting selama kehamilan. Dalam plasenta, *Villous Cytotrophoblast* (VCTs) pencetus pembentukan *Syncytiotrophoblast* (ST), yang bertanggung jawab terhadap interaksi sirkulasi antara janin dan ibu (Behjat et al., 2017)

b. Kalsium

1) Definisi

Kalsium atau zat kapur adalah sebuah elemen kimia dengan simbol Ca dan nomor atom 20. Kalsium merupakan mineral terbanyak yang didapatkan dalam tubuh manusia. Hampir 99% kandungan kalsium dalam tubuh manusia didapatkan dalam tulang. Kalsium memegang peranan penting dalam berbagai proses fungsi fisiologis didalam tubuh yaitu proses pembekuan darah, bersama dengan natrium dan kalium mempertahankan potensial membran sel, transduksi sinyal antara reseptor hormon, *eksitabilitas neuromuskuler*, integritas membrane sel, pembentukan struktur tulang

dan sebagai cadangan kalsium tubuh. Makanan yang kaya kalsium seperti susu, susu kedelai, yogurt, keju, dan sayuran seperti kubis, brokoli, almond, sarden dan salmon, jus jeruk (Imdad *et al.*, 2011)

Kalsium sangat penting untuk banyak proses yang beragam dalam tubuh, termasuk pembentukan tulang, kontraksi otot, fungsi hormon dan enzim. Konsumsi kalsium yang tidak memadai pada ibu hamil dapat menyebabkan efek samping pada ibu dan janin serta menghasilkan *osteopenia*, *tremor*, *parestesia*, *kram otot*, *tetanus*, pertumbuhan janin terhambat, berat badan lahir rendah, dan mineralisasi janin rendah (Belizan dan Villar, 2011).

Asupan kalsium adalah jumlah kalsium yang bersumber dari makanan dan dikonsumsi dalam sehari. Asupan kalsium anjuran ialah sekitar 1200 mg/hari untuk ibu hamil berumur diatas 25 tahun. Dalam menilai asupan makanan individu, sering terjadi kompromi antara pengukuran yang akurat dan pengukuran yang menggambarkan asupan makanan yang normal. Asupan nutrisi (zat gizi) dihitung menggunakan tabel komposisi makanan atau Daftar Komposisi Bahan Makanan (DKBM) (Herera *et al.*, 2005).

## 2) Metabolisme Kalsium

Kalsium diserap melalui usus halus, dan penyerapannya berlipat ganda saat kehamilan 12 minggu, dengan penyerapan maksimal pada trimester ketiga. Tingkat kalsium total pada ibu menurun selama kehamilan (Hofmeyr *et al.*, 2015). Penurunan kalsium total disebabkan oleh penurunan albumin serum sehingga terjadi penurunan fraksi kalsium yang terikat oleh albumin. Namun, fraksi yang penting secara fisiologi, yaitu kalsium terionisasi serum dapat konstan dan dapat juga menurun. Kebutuhan kalsium janin terpenuhi terutama melalui peningkatan penyerapan kalsium usus. Peningkatan penyerapan awal memungkinkan tulang ibu untuk menyimpan kalsium sebelum tuntutan kebutuhan kalsium janin di trimester ketiga. Meskipun sebagian besar kebutuhan kalsium janin dipenuhi oleh peningkatan penyerapan kalsium (Asemi *et al.*, 2016)

Selama kehamilan, janin membutuhkan sejumlah besar kalsium untuk perkembangan. Janin menyimpan kalsium sebanyak 28.2 g kalsium dan 80% dari jumlah tersebut diperoleh pada trimester ketiga. Sekresi kalsium pada kehamilan

meningkat dua kali lipat dibandingkan wanita tidak hamil. Penyesuaian kalsium dalam tubuh ibu merupakan kompensasi terhadap kebutuhan janin dan peningkatan sekresi kalsium. Kadar kalsium dalam plasma ditentukan oleh absorpsi kalsium pada saluran cerna, resorpsi kalsium pada tulang dan pengeluaran kalsium pada tinja, urine dan keringat. Pengaturan keseimbangan kalsium dipengaruhi terutama oleh hormon paratiroid, kalsitonin dan vitamin D (Belizan dan Villar, 2011)

#### c. Sumber Kalsium dan Vitamin D

Sumber utama kalsium utama adalah susu dan hasil susu, seperti keju. Ikan dimakan dengan tulang, termasuk ikan kering merupakan sumber kalsium yang baik. Serelia, kacang-kacangan, dan hasil kacang-kacangan, tahu, dan tempe, dan sayuran hijau merupakan sumber kalsium yang baik juga, tetapi bahan makanan ini mengandung zat yang menghambat penyerapan kalsium seperti serat, *fitat* dan *oksalat*. Susu *nonfat* merupakan sumber terbaik kalsium, karena ketersediaannya biologisnya yang tinggi (Gustrini, 2019)

Tabel 2.1 Angka Kecukupan Kalsium yang Dianjurkan

Kelompok Umur	AKK (mg)	Kelompok Umur	AKK (mg)
<b>Perempuan:</b>		<b>Hamil(+an)</b>	
10-18 tahun	1200	Trimester 1	+200
19-29 tahun	1100	Trimester 2	+200
30-80 tahun	1000	Trimester 3	+200
80+ tahun	1000	<b>Menyusui (+an)</b>	
		6 bulan pertama	+200
		6 bulan kedua	+200

Sumber: Angka Kecukupan Gizi yang Dianjurkan Bagi Bangsa Indonesia, Depkes 2013

#### d. Kalsium dan Vitamin D untuk penurunan risiko pre-eklampsia

Peran kalsium dalam pengembangan risiko pre-eklampsia selama kehamilan dapat dijelaskan dengan kadar kalsium yang rendah atau faktor-faktor lain selama kehamilan menghasilkan peningkatan tekanan darah. Ibu hamil dengan asupan kalsium tinggi memiliki tingkat tekanan darah stabil yang akan mencegah hipertensi sehingga mengurangi risiko pengembangan pre-eklampsia (Imdad dan Bhutta, 2012).

Kekurangan asupan kalsium akan menyebabkan peningkatan *hormon paratiroid* (PTH) sehingga menyebabkan peningkatan kalsium intraseluler.



Peningkatan kalsium intraseluler akan mengakibatkan otot polos pembuluh darah mengalami *vasokonstriksi* sehingga tekanan darah meningkat. Peningkatan tekanan darah selama kehamilan merupakan risiko pengembangan terjadinya pre-eklampsia (Imdad dan Bhutta, 2012).

Gizi dan faktor lingkungan sebagai faktor risiko penting dalam pre-eklampsia, kekurangan gizi yang umumnya terjadi selama kehamilan di negara berkembang adalah asupan mineral dan vitamin yang rendah, seperti rendahnya asupan kalsium. Ketika asupan kalsium rendah, tubuh menggunakan serangkaian mekanisme untuk mempertahankan tingkat ion kalsium serum. Konsentrasi kalsium serum terionisasi tergantung pada asupan kalsium yang memadai. Pada pre-eklampsia terjadi penurunan konsentrasi kalsium ekstraseluler dengan rendahnya tingkat kalsium serum terionisasi. Konsentrasi kalsium ekstraseluler sangat penting untuk sintesis dalam *endothelium* seperti *prostasiklin* dan NO, sehingga dengan kekurangan kalsium tidak hanya kekurangan mineral tetapi juga terkait dengan efek fisiologis yang disebabkan *oksidatif stress* (Kanagal *et al.*, 2014).

NO merupakan vasodilator kuat yang menyebabkan relaksasi otot polos, studi menunjukkan bahwa tingkat NO secara signifikan lebih rendah pada ibu preeklampsia. *Superoxide* adalah radikal bebas oleh beberapa kondisi patologis seperti pre-eklampsia. Peningkatan ekspresi oksidase NADPH dan xantin oksidase (XO) menyebabkan produksi *Superoxide* meningkat. *Oksidase* NADPH adalah enzim kompleks yang mengkatalis pengurangan satu elektron oksigen menjadi superoxide melalui NADPH, sedangkan aktivitas nitrat oksida sintase juga meningkat secara signifikan pada sel endotel yang terpapar plasma pre-eklampsia. Reaksi antara NO dan *Superoxide* menghasilkan *peroxyinitrite* (ONOO-) yang menyebabkan *disfungsi endothelial*. Disfungsi endotel bertanggung jawab atas tanda-tanda klinis pre-eklampsia yaitu penurunan dari endothelium hepatic berkontribusi untuk timbulnya HELLP sindrom (*Hemolisis, Elevated liver enzim, and Low platelet count*), menambah penurunan filtrasi glomerulus dan menyebabkan proteinuria, disfungsi endotel mendorong *mikroangiopati hemolitik anemia*, dan *hypermeability vaskuler* terkait dengan rendahnya albumin serum

penyebab edema. Penurunan endothelium cerebral merangsang refaktori gangguan saraf atau bahkan eklampsia. Kebutuhan kalsium yang cukup sebelum dan pada awal kehamilan mungkin diperlukan untuk mencegah patologi yang mendasari terjadinya pre-eklampsia. (Imdad dan Bhutta, 2012).

Dosis suplemen kalsium berkisar dari 500 mg/hari sampai 2 g/ hari. Sebuah analisis sub kelompok untuk kejadian pre-eklampsia dengan dosis <2 g/ hari dibandingkan dengan dosis 2 g/ hari menunjukkan bahwa efek lebih jelas dan signifikan secara statistik dalam penelitian yang menggunakan dosis 2 g/ hari (RR 0.39; 95% CI 0.23-0.67) dibandingkan dengan kelompok yang menggunakan dosis <2 g/hari (RR 0.56 ; 95% CI 0.30-1.03). Hal ini menunjukkan bahwa dosis yang paling efektif untuk suplemen kalsium selama kehamilan adalah 2g/hari dan diberikan mulai dari kehamilan 20 minggu, jumlah kalsium diberikan dalam bentuk dua tablet masing-masing 500 mg dikonsumsi dua kali dalam sehari (Uzan *et al*, 2011).

### **3. Meta-Analisis**

#### **a. Pengertian Meta-analisis**

Meta-analisis adalah alat penting yang digunakan untuk mensistesis bukti yang diperlukan untuk menginformasikan pengambilan keputusan dan kebijakan klinis. *Sytematic review* berfungsi sebagai metode dalam meringkas literatur yang tersedia menggunakan parameter pencarian spesifik yang diikuti oleh penilaian kritis dan sitesis logis dari beberapa studi primer.

Meta-analisis mengacu pada analisis statistik yang berasal dari studi primer independen yang berfokus pada pertanyaan yang sama serta tujuan untuk menghasilkan estimasi kuantitatif dari fenomena yang diteliti sebagai contoh keefektifan intervensi (Mikolajewicz & Komavora, 2019). Meta-analisis adalah Desain epidemiologi kuantitatif, formal, yang digunakan untuk menilai penelitian sebelumnya secara sistematis untuk memperoleh kesimpulan dari studi-studi yang dikaji. Hasil dari meta-analisis mencakup perkiraan efek pengobatan atau faktor risiko penyakit dengan lebih tepat.

Pemeriksaan variabilitas atau heterogenitas dalam hasil studi juga merupakan hal yang penting dilakukan dalam meta-analisis. Manfaat meta-analisis

mencukup tinjauan konsolidasi dan kuantitatif dari literatur yang besar, kompleks, serta terkadang terlihat bertentangan (Hadich, 2010).

Macleod et al (2019) menyebutkan bahwa dalam melakukan penelitian sekunder yang melibatkan systematic review dan meta-analisis perlu untuk mempertimbangkan prinsip-prinsip dari kedua hal tersebut.

#### **b. Tujuan Meta-analisis**

- 1) Memberikan informasi yang tepat dan dapat dipercaya berdasarkan bukti (Mulrow, 1994; Davies dan Crombie, 2001 dalam Murti, 2018).
- 2) Memberikan akurasi hasil yang lebih baik daripada yang dapat diharapkan dari kajian tradisional (Mulrow, 1994; Egger dan Smith, 1997 dalam Murti, 2018).
- 3) Mengatasi temuan-temuan penelitian yang ambigu (Mulrow, 1994 dalam Murti, 2018).
- 4) Teknik yang ilmiah dan efisien sehingga dapat memberikan bukti terbaik dengan menghemat biaya serta waktu (Mulrow, 1994; Egger dan Smith, 1997 dalam Murti, 2018).
- 5) Dapat meningkatkan generalisasi temuan (Mulrow, 1994 dalam Murti, 2018). Memberikan kuasa statistik yang tinggi serta meningkatkan estimasi risiko atau besarnya pengaruh (Mulrow, 1994 dalam Murti, 2018).

#### **c. Langkah-langkah meta-analisis**

- 1) Merumuskan masalah penelitian.

Peneliti perlu menyatakan dengan jelas faktor risiko atau intervensi yang akan diteliti, kelompok-kelompok pasien yang relevan, pengaturan dimana intervensi diberikan, hasil yang diukur (Egger et al, 1997 dalam Murti, 2018).

- 2) Menelusuri literatur.

Seluruh laporan yang relevan, dipublikasikan maupun tidak, tentang faktor risiko atau intervensi yang diteliti, maka ditelusuri dengan seksama. Agar penilaian tidak bias, penelusuran harus meliputi semua literatur, menggunakan berbagai database elektronik (Greenhalgh, 1997 dalam Murti, 2018).

- 3) Menilai kualitas penelitian.

Setelah semua laporan studi diidentifikasi, masing-masing studi dinilai berdasarkan kriteria eligibilitas, kualitas penelitian serta laporan temuan – temuan. Kualitas dan desain penelitian yang di analisis dalam meta-analisis sangat penting sebab mempengaruhi hasil-hasil (Egger et al, 1997 dalam Murti, 2018).

#### 4) Menggabungkan hasil-hasil.

Temuan dari masing-masing studi digabungkan untuk menghasilkan kesimpulan mengenai efektivitas dan intervensi yang diteliti. Hasil masing-masing studi dinyatakan dalam sebuah format standar agar dapat dilakukan perbandingan yang layak antar studi. Peneliti menentukan satu skala paling besar hasil akhir yang sama bagi seluruh studi yang dianalisis. Jika hasil akhir dalam skala kontinu, peneliti menggunakan perbedaan mean antara kelompok perlakuan dan kontrol. Jika hasil akhir dalam skala biner (dikotomi), peneliti menggunakan besaran Odds Ratio (OR) atau Risiko Relatif (RR) untuk membuat perbandingan (Egger et al, 1997 dalam Murti, 2018). Kemudian menghitung keseluruhan dari penggabungan data dengan menggunakan 2 model yaitu antara *Fixed Effect Model* atau *Random Effect Model* (Egger et al, 1997; Delgado- Rodriguez, 2001 dalam Murti, 2018).

#### 5) Meletakkan temuan dalam konteks.

Temuan dari penggabungan kemudian di bahas dan didudukan dalam konteks yang mencakup berbagai isu termasuk kualitas dan heterogenitas dari studi yang dikaji, kemungkinan pengaruh bias dan peran peluang, serta sejauh mana temuan dapat diterapkan (Johnston, 2006 dalam Murti, 2018),

### d. Prinsip Meta-Analisis

#### 1) Pengukuran *Effect-size*

*Effect size* dapat di ukur dengan perhitungan *standard mean difference*, di mana perbedaannya dinyatakan sebagai proporsi dari pooled standard deviation (Cohen's D), terkadang dengan faktor koreksi untuk memperhitungkan *small group sizes* (Hedges G). Jika kelompok cukup besar, ukuran pooled standard deviation mencerminkan variabilitas yang mendasari fenomena yang diteliti dan tidak tergantung pada skala yang digunakan.

#### 2) Memberikan pembobotan yang berbeda pada studi yang berbeda

Perhitungan ringkasan perkiraan efek menyajikan efek median yang diamati atau nilai rata-rata dari efek yang diamati. Pendekatan ini akan memberikan bobot yang sama untuk studi kecil dan besar, serta untuk studi yang tepat dan tidak tepat.

### 3) Menetapkan perbedaan antar penelitian

Tujuan utama meta-analisis adalah mendapatkan pemahaman yang lebih baik tentang perbedaan ukuran efek antara berbagai jenis studi. Terdapat berbagai pendekatan untuk hal ini, hal pertama yang harus dilakukan ialah menguraikan pendekatan-pendekatan yang berbeda dan kemudian mempertimbangkan kekuatan dan kelemahan masing-masing.

### 4) Mengidentifikasi bias publikasi

Pada meta-analisis yang dilakukan, keuntungan yang didapatkan ialah dapat melihat berbagai macam publikasi daripada publikasi tunggal. Jika ada efek yang mendasarinya akan nampak distribusi perkiraan di sekitar efek mendasar yang sebenarnya dan studi yang lebih tepat memberikan perkiraan lebih dekat dengan efek sebenarnya dan studi yang kurang tepat memberikan lebih banyak estimasi variabel. Funnel plot adalah representasi grafis dari ukuran efek yang diplot terhadap ukuran presisi, selain inspeksi visual, dimungkinkan untuk menganalisis secara matematis menggunakan regresi Egger atau iteratif "*trim and fill*"

## e. Kelemahan meta-analisis

Beberapa kelemahan meta-analisis menurut Bailar (1997) dalam Murti (2018), diantaranya :

- 1) Sering terjadi bias publikasi.
- 2) Problem dalam akses data (penelitian yang relevan) dan akses data (duplikasi data).
- 3) Kegagalan dalam memperhatikan dan mengatasi isu metodologis.
- 4) Kecerobohan dalam melakukan skrining hasil-hasil studi.
- 5) Kegagalan dalam memperhitungkan kovariat / *confounding factor* yang penting.
- 6) Kegagalan dalam mencegah bias di pihak peneliti.

## f. Kelebihan meta-analisis

Menurut Murti (2018) kelebihan penelitian Meta-Analisis adalah sebagai berikut :



- 1) Meta-analisis merupakan respons logis dan persoalan ekspolasi informasi
- 2) Meta-analisis memberikan akurasi hasil yang lebih baik dari pada yang dapat diharapkan dari kajian tradisional.
- 3) Meta-analisis digunakan untuk mengatasi temuan-temuan penelitian yang kontroversial atau ambigu.
- 4) Meta-analisis merupakan teknik ilmiah yang efisien.
- 5) Meta-analisis dapat meningkatkan generalisasi temuan.
- 6) Meta-analisis memberikan kausa statistik yang tinggi karena menggabungkan besar sampel dari sejumlah penelitian.

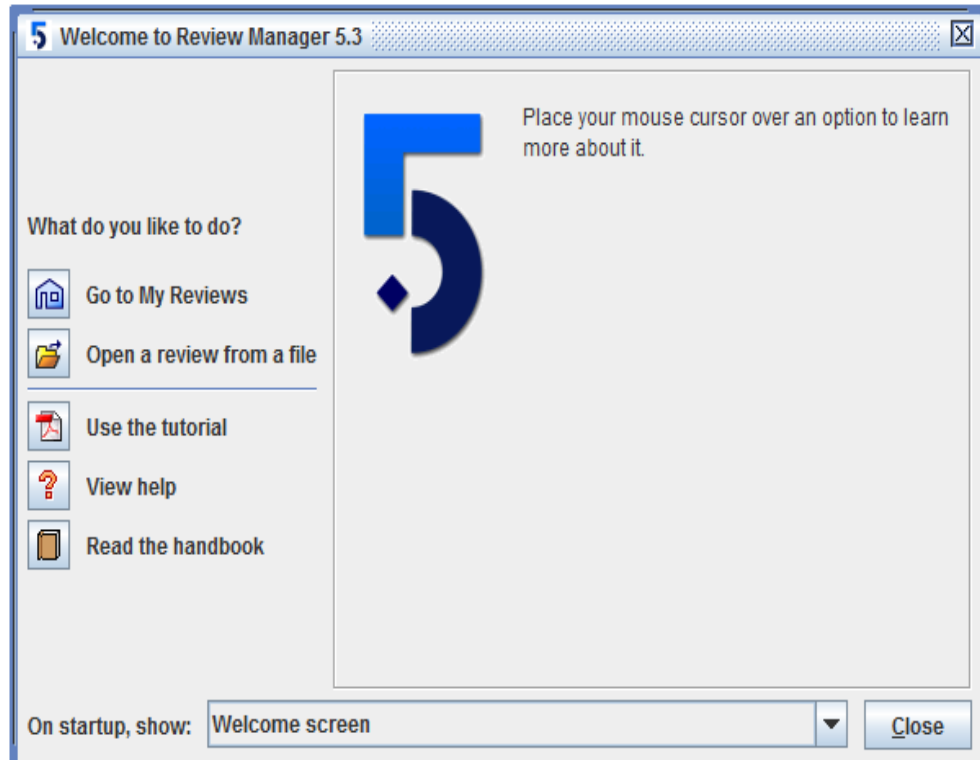
Langkah dalam meta-analisis mengikuti prinsip penelitian pada umumnya. Pertama-tama menentukan masalah yang akan diteliti, selanjutnya peneliti mengumpulkan dan menganalisis data, dan akhirnya melaporkan hasil-hasilnya. Peneliti menuliskan secara rinci protokol riset, menyatakan tujuan, hipotesis-hipotesis yang akan diuji, kelompok-kelompok yang akan diteliti, metode dan kriteria yang akan digunakan untuk mengidentifikasi dan memilih berbagai studi yang relevan, dan metode yang akan digunakan untuk mengekstraksi dan menganalisis informasi (Murti, 2018).

#### **4. Aplikasi Review Manager 5.3**

##### **a. Definisi aplikasi *Review Manager* 5.3**

*Review Manager* (RevMan) adalah perangkat lunak the Cochrane collaboration untuk mempersiapkan dan memelihara ulasan Cochrane. RevMan memfasilitasi untuk persiapan protokol dan ulasan lengkap, termasuk teks, karakteristik studi, tabel perbandingan, dan data studi. RevMan digunakan untuk melakukan meta-analisis dari data yang dimasukkan dan menyajikan hasilnya secara grafis (Cochrane, 2011). Terdapat 7 menu awal yang terlihat ditampilkan yaitu menu *file*, *format*, *view*, *tools*, *table*, *window*, *help*. Menu *file* yang berisi perintah-perintah yang berhubungan dengan berkas, menu *edit* berisi perintah-perintah penyuntingan, menu *View*, yang berisi perintah-perintah pengaturan tampilan layar, menu *insert* berisi perintah-perintah penyisipan, menu *format* berisi perintah-perintah pengaturan cetakan, menu *tools* berisi perintah-perintah pelengkap perintah sebelumnya berupa alat-alat bantu, menu *table* berisi perintah-perintah yang

berhubungan dengan table, menu window berisi perintah-perintah jendela kerja dan jendela objek lain serta menu help berisi perintah meminta bantuan.



Gambar 2.1 Tampilan awal aplikasi *Review Manager 5.3*

b. Pelaporan Meta-Analisis menggunakan Review Manager 5.3

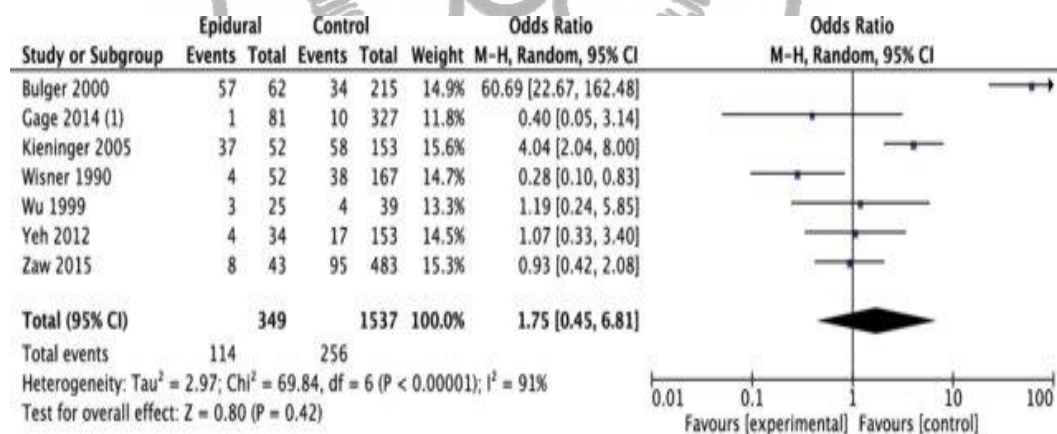
### 1) *Forest Plot*

*Forest Plot* digunakan untuk menampilkan data epidemiologis dan sering digunakan dalam kajian sistematis untuk merangkum hasil penelitian primer sejenis yang diterbitkan sebelumnya (Woodal, 2014). Forest plot menunjukkan secara visual besaran variasi (heterogenitas) antara hasil studi (Akobeng dalam Murti 2018). Visual yang dimaksud adalah dalam bentuk grafik yang mudah dimengerti.

*Forest plot* terdiri dari penelitian sejenis yang digabungkan dan nilai *effect size* setiap penelitian serta hasil penarikan atau *summary effect*. *Effect size* setiap penelitian dilaporkan dalam bentuk persegi dengan confidence interval tertentu. Besarnya ukuran persegi menunjukkan besarnya nilai bobot penelitian (*point estimate*), yakni makin besar sampel makin besar pula ukuran perseginya. Sedangkan *interval estimate* (*confidence interval 95%*) ditunjukkan dengan lebarnya

garis horizontal yang membersamai persegi, menunjukkan bahwa semakin besar sampel makin sempit intervalnya dan jika menyentuh garis vertikal (penelitian observasional  $H_0(d=1)$  dan untuk penelitian eksperimen  $H_0(d=0)$ ), maka secara statistik tidak signifikan. *Summary effect* dari meta-analisis dilaporkan dalam bentuk diamond yang terletak pada ujung bawah *forest plot* (Murti, 2018).

Lebar ukuran diamond menunjukkan tingkat keakuratan kesimpulan yang dihasilkan meta-analisis. Semakin sempit ukuran diamond menunjukkan bahwa semakin akurat kesimpulan yang diambil dan semakin lebar ukuran diamond menunjukkan bahwa kesimpulan yang diambil memiliki nilai penyimpangan yang lebar (Verhagen dan Ferreira, 2014). Jika diamond menyentuh garis vertikal (penelitian observasional  $H_0(d=1)$  dan untuk penelitian eksperimen  $H_0(d=0)$ ), maka secara statistik tidak signifikan (Murti, 2018). Berikut contoh grafik *forest plot* akan ditampilkan pada Gambar 2.3.



#### Footnotes

(1) 1 Patients with three or more rib fractures

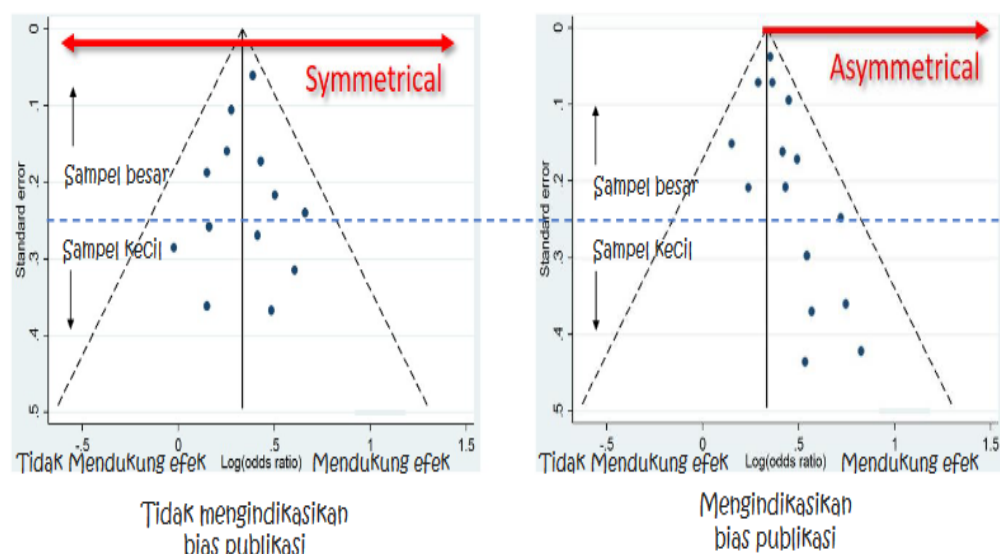
Gambar 2.2 Grafik Forest Plot

## 2) Funnel Plot

*Funnel Plot* adalah metode untuk menilai potensi peran bias publikasi (Harbord *et al.*, 2006 dalam Lee dan Hotopf, 2011). Diasumsikan jika studi kecil rentan terhadap bias publikasi daripada yang besar dan perbedaan inilah yang dapat dideteksi. Jika seorang peneliti selesai uji coba secara acak besar, mereka cenderung ingin melihatnya diterbitkan bahkan jika hasilnya negatif karena usaha yang terlibat. Untuk uji coba kecil, bagaimanapun situasinya mungkin berbeda.

Jika bias publikasi memang ada, kemungkinan besar disebabkan oleh uji coba negative kecil yang tidak dipublikasikan (Lee dan Hotopf, 2011).

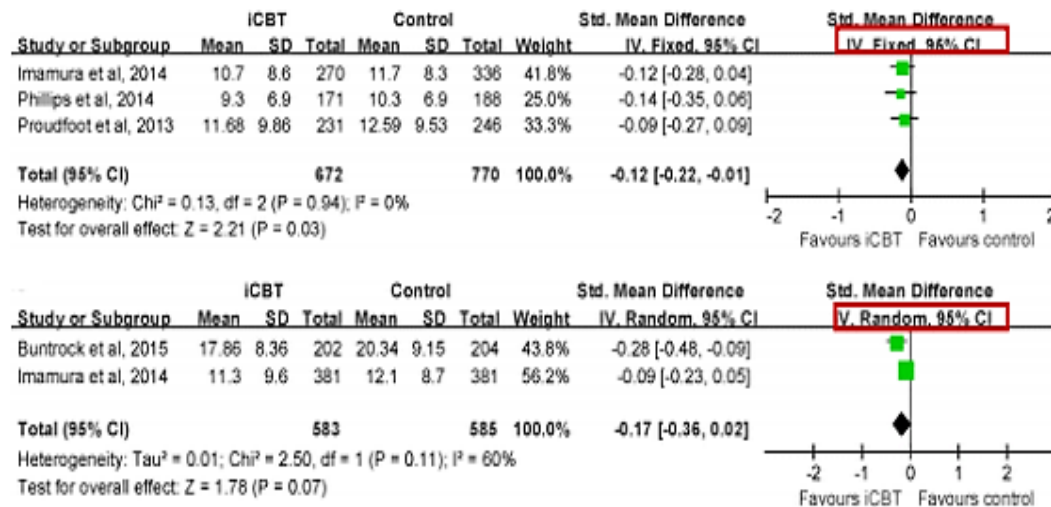
Berdasarkan penjelasan Murti (2018), *funnel plot* menunjukkan relasi antara *effect size* studi *i* dan besar sampel atau *standard error* dari *effect size* dari berbagai studi yang diteliti. Diagram yang menunjukkan posisi plot simetris, mengindikasikan tidak adanya bias publikasi, berikut contoh *funnel plot* akan ditunjukkan pada Gambar 2.4.



Gambar 2.3 Funnel Plot

### 3) Model *Fixed effect*

Secara umum, model *fixed effect* berkonsentrasi semata-mata pada studi yang dipilih termasuk dalam meta-analisis, sedangkan model *random effect* memperhitungkan bahwa mungkin ada studi lain yang tidak dipublikasikan, terlewatkan dalam pencarian literatur sistematis, atau untuk dilakukan di masa depan yang tidak termasuk dalam meta-analisis di tangan. Memilih model yang tepat untuk analisis adalah sangat penting (Gurusamy, 2012).



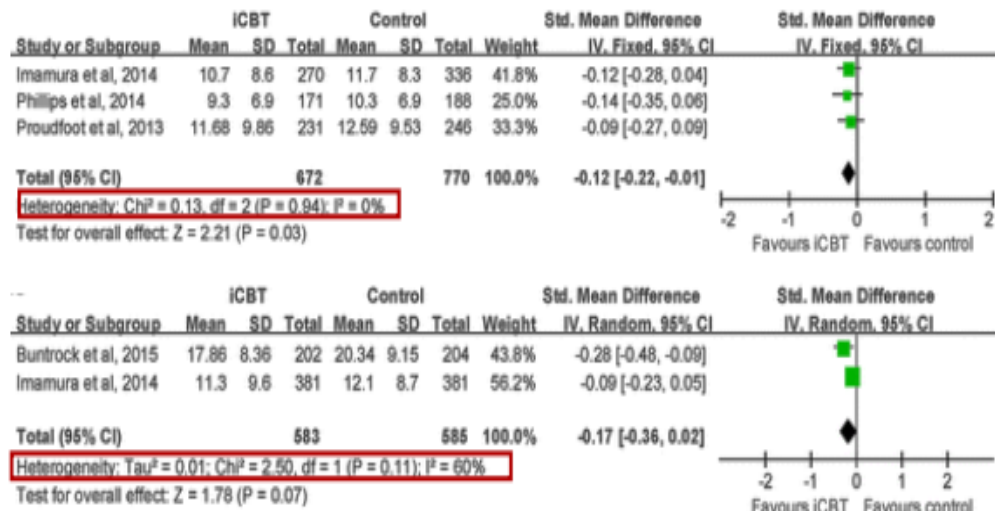
Gambar 2.5. Fixed Effect Model dan Random Effect

#### 4) Tes Heterogenitas

Pada bagian bawah grafik di sebelah kiri sisi, nilai heterogenitas ditunjukkan dengan nilai  $I^2$ . Nilai  $I^2$  baru-baru ini dikembangkan dan diperkenalkan sebagai tes yang lebih disukai dan lebih dapat diandalkan untuk heterogenitas.  $I^2$  berkisar 0 dan 100%. Heterogenitas mengukur variabilitas antara studi, yang memberi indikasi perbandingan nilai studi di meta-analisisnya. Selain itu, nilai heterogenitas juga ditunjukkan oleh nilai *confidence interval* (CI). Gambar 2.7 menunjukkan nilai heterogenitas ( $I^2$ ) pada bagian tabel analisis dengan model *fixed effect* sebesar 0% yang berada pada rentang CI 95% = 0.22 hingga -0.01 sedangkan pada model *random effect* memiliki nilai heterogenitas ( $I^2$ ) 60% yang berada pada rentang CI 95% = 0.36 hingga 0.02.

Heterogenitas juga menilai variasi antar dan intra-studi atau perbandingan studi dari model meta-analisis. Secara umum, seseorang dapat memilih di antara dua model meta-analisis yaitu *fix effect* dan *random effect*. Jika  $I^2$  50%, maka heterogenitas sangat tinggi, dan kita harus menggunakan model *random effect* untuk meta-analisis.





Gambar 2.5 Tes Heterogenitas

## 5. Bias Publikasi

Bias publikasi (*Publication bias*) adalah kecenderungan editor dan peneliti untuk mempublikasikan artikel yang menghasilkan temuan positif, khusus-nya ketika menyangkut temuan “baru” atau “spektakuler”, dibandingkan melaporkan hasil yang “tidak signifikan”. Bias publikasi merupakan sumber bias terpenting dalam meta-analisis (Murti, 2018).

Variabel yang mempengaruhi terjadinya bias publikasi mencakup : (1) besar sampel (lebih banyak terjadi pada studi kecil), (2) jenis desain (lebih banyak terjadi pada studi observasional), (3) *Sponsorship*, (4) konflik kepentingan, dan (5) prasangka tentang hubungan yang teramati (Murti, 2018).

## B. Penelitian Relevan

1. Santorelli *et al*, (2019) dengan judul, *Associations of maternal vitamin D, PTH and calcium with hypertensive disorders of pregnancy and associated adverse perinatal outcomes: Findings from the Born in Bradford cohort study*

Penelitian ini bertujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan vitamin D, PTH dan kalsium dengan kejadian pre-eklamsia pada wanita kulit putih Inggris dan Pakistan. Wanita Pakistan memiliki peningkatan peluang hipertensi gestasional sebesar 60% dibandingkan dengan wanita kulit putih Inggris, setiap peningkatan konsentrasi kalsium 34% meningkatkan risiko hipertensi gestasional.

Perbedaan dengan penelitian ini adalah penelitian ini menggunakan meta-analisis secara mendalam dikarenakan adanya analisis berlanjut yang dikembangkan dari penelitian sebelumnya, faktor lain yang berbeda adalah daerah yang diteliti seluruh dunia bukan hanya Pakistan dan Inggris. Terdapat perbedaan pada metode yang digunakan dalam penelitian yang akan dilaksanakan yaitu dengan *Rancomized Control Trials*.

2. Ali *et al*, (2018) dengan judul, ***Effect of vitamin D3 supplementation in pregnancy on risk of pre-eclampsia - Randomized controlled trial***

Penelitian ini bertujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh suplementasi vitamin D3 terhadap risiko pre-eklampsia dan untuk mengetahui pengaruh dosis dalam mencapai kadar normal vitamin D3. Total kejadian pre-eklampsia pada populasi kelompok control adalah 4.3%. dibandingkan kelompok intervensi yang mendapatkan suplementasi vitamin D. Dosis vitamin D yang dianjurkan adalah 4000 IU.

Perbedaan dengan penelitian ini adalah penelitian ini menggunakan meta-analisis secara mendalam dikarenakan adanya analisis berlanjut yang dikembangkan dari penelitian sebelumnya, faktor lain yang berbeda adalah daerah yang diteliti seluruh dunia.

3. Naghshineh *et al*, (2016) dengan judul, ***Effect of vitamin D supplementation in the reduce risk of preeclampsia in nulliparous women***

Penelitian ini bertujuan penelitian ini adalah untuk dari penelitian ini adalah untuk menyelidiki hubungan antara suplemen vitamin D dan pre-eklampsia pada wanita hamil. Total kejadian pre-eklamsia pada populasi kelompok kontrol adalah 6.5 %. dibandingkan kelompok intervensi yang mendapatkan suplementasi vitamin D

Perbedaan dengan penelitian ini adalah penelitian ini menggunakan meta-analisis secara mendalam dikarenakan adanya analisis berlanjut yang dikembangkan dari penelitian sebelumnya, faktor lain yang berbeda adalah daerah yang diteliti seluruh dunia.

4. Bodnar *et al*, (2007) dengan judul, ***Maternal Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Pre-eclampsia***

Penelitian ini bertujuan penelitian ini adalah untuk dari penelitian ini adalah untuk menyelidiki hubungan antara defisiensi suplemen vitamin D terhadap kejadian preeklampsia pada wanita hamil. Hasil penelitian menunjukkan ada defisiensi vitamin D pada ibu hamil usia kehamilan kurang dari 22 minggu terhadap risiko pre-eklampsia. Konsentrasi serum 25 (OH) D yang disesuaikan pada awal kehamilan 15% lebih rendah pada wanita yang kemudian mengalami pre-eklampsia dibandingkan dengan kontrol.

Perbedaan dengan penelitian ini adalah penelitian ini menggunakan meta-analisis secara mendalam dikarenakan adanya analisis berlanjut yang dikembangkan dari penelitian sebelumnya, perbedaan lain yaitu pada tujuan penelitian serta desain penelitian menggunakan *case control*.

5. Hemmingway *et al*, (2018) dengan judul, ***Exploring the concept of functional vitamin D deficiency in pregnancy: impact of the interaction between 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone on perinatal outcomes***

Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki hubungan antara status vitamin D, hormon paratiroid (PTH), dan hasil perinatal. Hasil penelitian menunjukkan tidak ada pengaruh defisiensi vitamin D fungsional terhadap risiko pre-eklampsia (RR: 1,17; CI 95%: 0,32, 4,20).

Perbedaan dengan penelitian ini adalah pada tujuan dan metode yang digunakan yaitu menyelidiki hubungan defisiensi vitamin terhadap hasil perinatal maupun kejadian pre-eklampsia, menggunakan metode kohort prospektif.

6. Hofmeyr *et al*, (2016) dengan judul, ***Prepregnancy and early pregnancy calcium supplementation among women at high risk of pre-eclampsia***

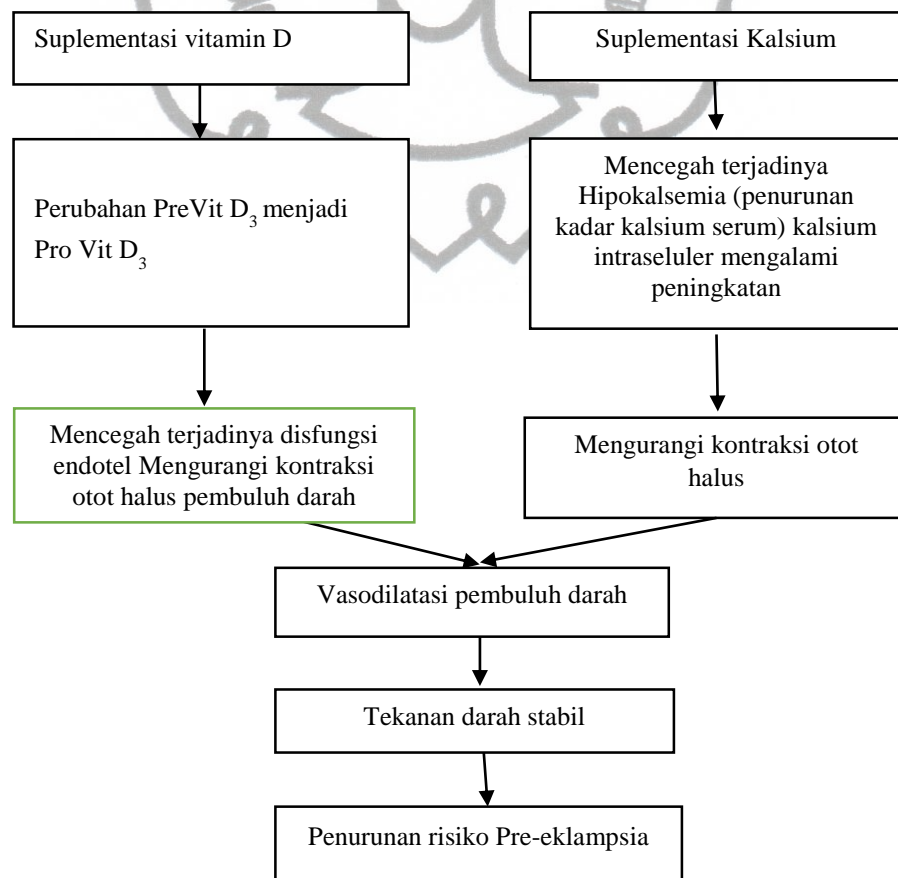
Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki bahwa suplementasi kalsium sebelum dan pada awal kehamilan (hingga usia kehamilan 20 minggu) mencegah dari pre-eklampsia. Hasil penelitian menunjukkan Pre-eklampsia terjadi pada 69 (23%) dari 296 peserta dalam kelompok kalsium versus 82 (29%) dari 283 peserta dalam kelompok plasebo dengan kehamilan melebihi usia kehamilan 20 minggu (risk ratio [RR] 0.80, 95% CI 0.61–1.06; p=0.121).

Perbedaan dengan penelitian ini adalah penelitian ini menggunakan meta-analisis secara mendalam dikarenakan adanya analisis berlanjut yang dikembangkan dari penelitian sebelumnya. Perbedaan lain adalah populasi penelitian lebih luas yaitu seluruh dunia.

### C. Kebaruan Penelitian

Kebaruan penelitian meliputi tujuan penelitian, ruang lingkup (variabel penelitian), dan penelitian primer dilibatkan. Adapun tujuan penelitian ini ialah dilakukannya meta-analisis guna melihat seberapa besar pengaruh suplementasi kalsium dan vitamin D terhadap penurunan risiko pre-eklampsia pada ibu hamil. Variabel yang di kaji sebagai outcome intervensi adalah penurunan risiko pre - eklampsia. Pada *systematic review* dan meta-analisis kali ini, peneliti hanya melibatkan studi-studi primer *Randomized Controll Trial*

### D. Kerangka Berpikir



Gambar 2.6 : Kerangka Berpikir

### E. Hipotesis

1. Pemberian suplementasi kalsium menurunkan risiko pre-eklampsia pada ibu hamil.
2. Pemberian suplementasi vitamin D menurunkan risiko pre-eklampsia pada ibu hamil.





