



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

Kadar 25(OH)D dan rasio HDL-LDL serum yang rendah sebagai faktor risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat



Leony Lim¹, Ketut Suwiyoga², I Wayan Artana Putra^{2*}, Anak Agung Ngurah Jaya Kusuma²,
I Gede Mega Putra², Anom Suardika², I Wayan Megadhana²

ABSTRACT

Background: Preeklamsia is a health problem because it contributes to high rates of maternal and baby morbidity and mortality. The pathogenesis of preeklamsia is still unknown, but vitamin D deficiency and low HDL-LDL serum ratio are thought to play an important role. Therefore, a study was conducted on low 25(OH)D serum level and low HDL-LDL serum ratio as risk factors for preeklamsia with severe features.

Methods: This study has a case-control design, conducted at Obstetric and Gynecology emergency room at Sanglah Hospital from January 2020 to June 2020. Subjects were 44 pregnant women, consisting 22 normal pregnant women as controls and 22 pregnant women with preeklamsia with severe features as

cases, selected by purposive consecutive sampling and analyzed using SPSS 21.

Results: Preeklamsia with severe features was found 5 times higher in pregnant women with low 25(OH)D serum level than in normal pregnant women (OR = 4,91, CI 95% = 1,33-18,21, p = 0,014). Preeklamsia with severe features was found 8 times higher in pregnant women with low HDL-LDL serum ratio than in normal pregnant women (OR = 7,88, CI 95% = 1,96-31,57, p = 0,002).

Conclusion: Low 25(OH)D serum level and low HDL-LDL serum ratio are risk factors for Preeklamsia with severe features.

Keywords: Preeklamsia, vitamin D, lipid ratio.

Cite This Article: Lim, L., Suwiyoga, K., Putra, I.W.A., Kusuma, A.A.N.J., Putra, I.G.M., Suardika, A., Megadhana, I.W. 2022. Kadar 25(OH)D dan rasio HDL-LDL serum yang rendah sebagai faktor risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat. *Intisari Sains Medis* 13(1): 35-40. DOI: [10.15562/ism.v13i1.1219](https://doi.org/10.15562/ism.v13i1.1219)

ABSTRAK

Pendahuluan: Preeklamsia merupakan masalah kesehatan karena berkontribusi terhadap tingginya angka morbiditas dan mortalitas ibu dan bayi. Patogenesis preeklamsia sampai saat ini masih belum diketahui secara pasti, namun kadar vitamin D dan rasio HDL-LDL serum yang rendah diduga berperan penting dalam mekanisme terjadinya preeklamsia. Penelitian kemudian dilakukan terhadap kadar 25(OH)D dan rasio HDL-LDL serum yang rendah sebagai faktor risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat.

Metode : Desain penelitian ini adalah kasus kontrol (*case control*) yang dilakukan di Instalasi Gawat Darurat Obstetri dan Ginekologi RSUP Sanglah, Denpasar mulai Januari 2020 sampai Juni 2020. Subyek penelitian berjumlah 44 orang ibu hamil, yang terdiri dari 22 ibu hamil normal sebagai kontrol dan 22 ibu hamil dengan

preeklamsia dengan gambaran berat sebagai kasus, yang dipilih secara *purposive consecutive sampling*, dan dianalisis menggunakan SPSS 21.

Hasil: Risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat adalah 5 kali lebih tinggi pada ibu hamil dengan kadar 25(OH)D serum yang rendah dibandingkan ibu hamil normal (OR = 4,91, IK 95% = 1,33-18,21, p = 0,014). Risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat adalah 8 kali lebih tinggi pada ibu hamil dengan rasio HDL-LDL serum yang rendah dibandingkan ibu hamil normal (OR = 7,88, IK 95% = 1,96-31,57, p = 0,002).

Simpulan : Kadar 25(OH)D dan rasio HDL-LDL serum yang rendah merupakan faktor risiko preeklamsia dengan gambaran berat.

Kata kunci: Preeklamsia, vitamin D, rasio lipid.

Sitasi Artikel ini: Lim, L., Suwiyoga, K., Putra, I.W.A., Kusuma, A.A.N.J., Putra, I.G.M., Suardika, A., Megadhana, I.W. 2022. Kadar 25(OH)D dan rasio HDL-LDL serum yang rendah sebagai faktor risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat. *Intisari Sains Medis* 13(1): 35-40. DOI: [10.15562/ism.v13i1.1219](https://doi.org/10.15562/ism.v13i1.1219)

¹PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana-RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia;

²Departemen/KSM Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana-RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia;

*Korespondensi:

I Wayan Artana Putra;
Departemen/KSM Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana-RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia;
artanatra@gmail.com

Diterima: 19-12-2021
Disetujui: 31-01-2022
Diterbitkan: 09-02-2022

PENDAHULUAN

Preeklamsia sampai saat ini masih merupakan masalah di bidang kesehatan, selain karena angka kejadiannya yang cukup sering, juga karena morbiditas dan mortalitas ibu dan anak, serta komplikasi yang ditimbulkannya. Preeklamsia merupakan bagian dari hipertensi dalam kehamilan, yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg pada usia kehamilan > 20 minggu, disertai proteinuria dengan/tanpa kelainan laboratorium dan keluhan subyektif.¹

Berdasarkan data dari *World Health Organization*, preeklamsia merupakan 10% penyebab kematian ibu di negara Asia dan Afrika. Khan dkk.² dalam penelitiannya menyebutkan bahwa 40% kematian ibu pada kasus preeklamsia/eklamsia disebabkan oleh perdarahan otak, 28% karena edema paru dan sisanya berkaitan dengan komplikasi lainnya. Prevalensi preeklamsia di dunia sangat bervariasi.^{1,2} Di negara-negara maju seperti Amerika Serikat, prevalensinya diperkirakan sekitar 3-5%. Sementara di negara berkembang, prevalensinya dapat mencapai 16,7%. Di Indonesia sendiri, insidens preeklamsia berkisar antara 3-10%, dimana kematian yang diakibatkannya sebesar 26,9% pada tahun 2012 dan 27,1% pada tahun 2013.³ Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Denpasar tahun 2009-2010, didapatkan prevalensi preeklamsia tanpa gambaran berat sebesar 1,36%; preeklamsia dengan gambaran berat sebesar 4,79%; *superimposed* preeklamsia sebesar 0,43%; dan eklamsia sebesar 0,82%.⁴

Sampai saat ini, patogenesis preeklamsia masih belum diketahui dengan pasti. Berbagai teori telah diajukan untuk menjelaskan patogenesis terjadinya preeklamsia, mulai dari invasi abnormal trofoblas, maladaptasi imunologis, faktor genetik, dan nutrisi seperti defisiensi vitamin dan mikronutrien, namun belum memberikan hasil yang memuaskan. Tingginya prevalensi preeklamsia di negara-negara berkembang, diduga berkaitan dengan faktor nutrisi, seperti defisiensi kalsium, magnesium, selenium, zink, dan vitamin D. Vitamin D diketahui memiliki peranan sebagai anti-inflamasi, anti-oksidan, dan imunomodulator pada proses implantasi plasenta. Vitamin D

dalam tubuh dapat tercermin dalam pengukuran 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] serum. Beberapa penelitian yang dilakukan untuk mencari kaitan antara preeklamsia dengan 25(OH)D sampai saat ini belum memberikan hasil yang memuaskan.⁵ Penelitian yang dilakukan oleh Singla, *et al.* mengatakan bahwa 25(OH)D serum ditemukan lebih rendah pada penderita preeklamsia. Reslan, *et al.* juga mengaitkan kejadian preeklamsia dengan penurunan absorpsi kalsium pada pasien-pasien dengan defisiensi vitamin D, dimana penurunan kalsium plasma berperan dalam terjadinya peningkatan tekanan darah dan peningkatan ekskresi protein di urin.⁶ Sementara penelitian kohort oleh Haugen dkk.⁷ memberikan hasil yang berbeda, dimana tidak terdapat hubungan antara intake 25(OH)D dengan kejadian preeklamsia. Hal serupa juga diungkapkan oleh Wei dkk.⁸ dimana melalui studi kohort prospektifnya tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara defisiensi 25(OH)D dengan risiko terjadinya preeklamsia.⁹ Berbeda dengan penelitian Shand dkk.¹⁰ yang mengatakan bahwa tidak terdapat perbedaan angka kejadian preeklamsia pada pasien dengan defisiensi vitamin D. Hal ini menimbulkan pertanyaan tentang bagaimana pengaruh 25(OH)D yang sebenarnya terhadap kejadian preeklamsia. Selain itu, terkait dengan bahan baku pembentukan 25(OH)D, paparan sinar matahari diduga berperan sebagai salah satu pencetus terjadinya preeklamsia. Penelitian yang dilakukan oleh Algert dkk.¹⁰ mengungkapkan bahwa preeklamsia berkaitan dengan perubahan musim dan paparan ibu hamil terhadap sinar matahari, mengingat bahan baku pembentukan 25(OH)D diperoleh melalui paparan sinar matahari.

Selain nutrisi, dislipidemia ternyata juga diduga berperan dalam patogenesis preeklamsia. Selama hamil, akan terjadi peningkatan aktivitas lipase hepatic dan penurunan aktivitas lipoprotein. Lipase hepatic berperan dalam sintesis trigliserida pada level hepatic, sementara penurunan aktivitas lipoprotein lipase berperan dalam penurunan katabolisme pada tingkat lemak adiposa, dan meningkatkan kadar *low density lipoprotein* (LDL). Pada penderita preeklamsia, ditemukan kadar

high density lipoprotein (HDL) yang rendah dan LDL yang tinggi dibandingkan dengan kehamilan normal, dimana keseluruhannya berperan sebagai faktor aterogenik yang berkontribusi terhadap terjadinya disfungsi endotel.^{11,12}

Sampai saat ini belum ada penelitian yang membahas pengaruh 25(OH)D dan rasio HDL-LDL serum terhadap kejadian preeklamsia dengan gambaran berat di RSUP Sanglah, Denpasar. Karena itu penelitian ini ditujukan untuk mempelajari kadar 25(OH)D dan rasio HDL-LDL serum yang rendah sebagai faktor risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat.

METODE

Rancangan penelitian ini adalah kasus kontrol (*case control*). Sampel diambil dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Kemudian sampel akan dibedakan menjadi 2 kelompok, yaitu ibu hamil normal dan ibu hamil dengan preeklamsia dengan gambaran berat. Selanjutnya dilakukan pengambilan darah untuk memeriksa kadar 25(OH)D dan rasio HDL-LDL serum pada kedua kelompok. Penelitian dilakukan di Instalasi Rawat Darurat (IRD) Kebidanan di RSUP Sanglah, Denpasar. Pemeriksaan sampel darah dilakukan di Laboratorium Klinik Prodia, Denpasar selama periode Januari 2020 hingga Juni 2020. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah wanita hamil dengan usia kehamilan 20 sampai 40 minggu dengan kehamilan normal atau menderita preeklamsia dengan gambaran berat, kehamilan tunggal dan hidup, dan bersedia mengikuti penelitian dan telah menandatangani *informed consent*.

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah menderita penyakit kronis/sistemik seperti diabetes melitus atau penyakit jantung, mendapatkan pengobatan anti-hiperkolesterolemia. Kadar 25(OH)D serum adalah kadar 25(OH)D dalam serum darah sampel penelitian. Spesimen serum darah diambil di vena cubiti, kemudian diperiksa di laboratorium klinik Prodia, Denpasar dengan metode *direct competitive chemiluminescence immunoassay* (CLIA), menggunakan alat DiaSorin LIAISON, dan hasilnya dinyatakan dalam nmol/l. Dikatakan

rendah jika < 25 nmol/Lt, dan tinggi jika ≥ 25 nmol/Lt.

Analisis data dalam penelitian ini menggunakan bantuan perangkat lunak SPSS versi 25.0 untuk Windows, data numerik akan ditampilkan dalam bentuk rerata dan standar deviasi, sedangkan data kategorik akan ditampilkan dalam bentuk frekuensi dan juga persentase. Analisis risik dan *chi square test* digunakan untuk mengkaji peranan dari vitamin D yang rendah dan rasio HDL-LDL pada preeklamsia. Seluruh nilai dianggap bermakna apabila $p < 0,05$.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik sampel dalam penelitian ini meliputi usia, usia kehamilan, dan paritas yang dapat dilihat pada **tabel 1**.

Seperti terlihat pada **tabel 1**, karakteristik usia, usia kehamilan, dan paritas didapatkan nilai p untuk masing-masing variabel adalah $> 0,05$,

yang menyatakan bahwa tidak adanya perbedaan antara kedua kelompok.

Untuk mengetahui peranan kadar 25(OH)D serum yang rendah sebagai faktor risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat dipakai uji *Chi-Square* seperti yang tertera pada **tabel 2**.

Tabel 2 menunjukkan bahwa kadar 25(OH)D serum yang rendah dapat meningkatkan risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat sebesar 5 kali (OR = 4,91, IK 95% = 1,33-18,21, $p = 0,014$).

Untuk mengetahui peranan rasio HDL-LDL serum yang rendah sebagai faktor risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat, dipakai uji *Chi-Square* seperti yang tertera pada **tabel 3**.

Tabel 3 menunjukkan bahwa rasio HDL-LDL serum yang rendah dapat meningkatkan risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat sebesar 8 kali (OR = 7,88, IK 95% = 1,96-31,57, $p = 0,002$).

PEMBAHASAN

Peranan Kadar 25(OH)D serum yang rendah sebagai faktor risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat

Pada penelitian ini, didapatkan peningkatan angka kejadian preeklamsia dengan gambaran berat pada ibu hamil dengan kadar 25(OH)D serum yang rendah yang bermakna secara statistik dengan nilai $p = 0,014$ ($p < 0,05$), dimana kadar 25(OH)D serum yang rendah dapat meningkatkan risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat hingga 5 kali (OR = 4,91, IK 95% = 1,33-18,21, $p = 0,014$).

Hasil penelitian ini sesuai dengan studi yang dilakukan oleh Xu (2014) terhadap 100 ibu hamil dengan tekanan darah normal dan 100 ibu hamil dengan preeklamsia, dimana ditemukan baik defisiensi 25(OH)D (OR = 4,2, IK 95% = 1,4-12,8, $p = 0,04$) maupun peningkatan IL-6 (OR = 4,4, IK 95% = 1,8-10,8, $p < 0,01$) secara independen berhubungan dengan kejadian preeklamsia dengan gambaran berat. Hal ini sesuai dengan peranan 25(OH)D sebagai imunomodulator, yang berperan sebagai anti-inflamasi pada berbagai sistem organ, termasuk di dalamnya sel trofoblas dan plasenta. Penelitian yang ada menunjukkan bahwa 25(OH)D berperan sebagai anti-inflamasi dengan cara menghambat proses transkripsi mRNA sitokin inflamasi (TNF α , IFN γ , dan IL-6) di sel trofoblas.

Korelasi antara rendahnya kadar vitamin D serum pada penderita preeklamsia dengan gambaran berat juga ditemukan pada populasi yang memiliki risiko defisiensi vitamin D, seperti pada daerah yang kurang terpapar sinar matahari. Studi *case-control* yang dilakukan oleh Baker dkk.¹³ menunjukkan kadar 25(OH)D serum penderita preeklamsia dengan gambaran berat 23% lebih rendah dibandingkan dengan normal, dimana 75% waktu pengambilan sampel terjadi pada musim semi dan gugur. Kondisi ini mendukung teori paparan sinar matahari memiliki peranan terhadap terjadinya preeklamsia, karena sinar matahari berperan sebagai prekursor vitamin D. Pada studi ini ditemukan peningkatan risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat hingga 5 kali pada

Tabel 1. Distribusi karakteristik usia, usia kehamilan, dan paritas pada kedua kelompok.

Faktor risiko	Kelompok Kasus (n=22)		Kelompok Kontrol (n=22)		p
	Rerata	SD	Rerata	SD	
Umur (tahun)	31,50	6,00	29,05	5,88	0,178
Umur kehamilan	37,09	2,67	38,09	1,87	0,158
Paritas	0,82	0,91	1,18	1,59	0,357

Tabel 2. Peranan 25(OH)D serum yang rendah sebagai faktor risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat.

		Kelompok		OR	IK 95%	p
		Kasus	Kontrol			
Vitamin D 25 OH Total	Rendah	17	9	4,91	1,33-18,21	0,014
	Tinggi	5	13			

Tabel 3. Peranan rasio HDL-LDL serum yang rendah sebagai faktor risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat.

		Kelompok		OR	IK 95%	p
		Kasus	Kontrol			
Rasio HDL-LDL	Rendah	18	8	7,88	1,96-31,57	0,002
	Tinggi	4	14			

wanita dengan kadar $25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/Lt}$ dibandingkan dengan $\geq 75 \text{ nmol/Lt}$ (OR = 5,41, IK 95% = 2,02–14,52).

Studi lain yang dilakukan oleh Robinson et al.¹⁴ terhadap *early onset severe preeclampsia* (EOSPE) atau preeklamsia dengan gambaran berat pada usia kehamilan < 34 minggu juga memberikan gambaran serupa. Kadar $25(\text{OH})\text{D}$ penderita EOSPE secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan kontrol. Pada studi ini dilakukan analisis regresi logistik untuk menilai efek kadar $25(\text{OH})\text{D}$ serum maternal dan ditemukan setiap peningkatan kadar $25(\text{OH})\text{D}$ serum sebesar 10 ng/mL akan menurunkan angka kejadian EOSPE sebesar 63%.

Peranan vitamin D dalam mencegah preeklamsia dapat dilihat melalui fungsinya sebagai imunomodulator dan anti-inflamasi. VDR yang tersebar pada setiap jaringan tubuh (termasuk sel imun) akan dimodulasi oleh $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ diketahui berperan dalam respon imun adaptif (melalui sel dendritik makrofag, monosit) dan respon imun bawaan (melalui sel limfosit B dan T). Saat berikatan dengan reseptornya, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ akan mempengaruhi aktivitas transkripsi sel imun (sel dendritik, Th1, Th2, Treg, CD4+, CD8+, sel limfosit B, makrofag, dan monosit) sehingga menyebabkan terjadinya proses inhibisi maupun sekresi sitokin yang dihasilkan oleh sel imun tersebut.^{4,5}

Aktivasi VDR oleh $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ di sel dendritik memiliki efek imunostimulator, yang berakibat pada penurunan sintesis IL-12 dan peningkatan sekresi IL-10. Penurunan sintesis IL-12 akan berpengaruh dalam inhibisi Th1, dan peningkatan sekresi IL-10 akan menstimulasi Th2.

Sementara melalui respon imun bawaan (sel CD4+ dan CD8+), ikatan antara $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dan VDR mengakibatkan peningkatan ekspresi VDR hingga lima kali. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ selanjutnya akan menghambat ekspresi IL-2, TNF α , IFN γ (TNF α , IFN γ , dan IL-6 ditemukan meningkat pada penderita preeklamsia). Penurunan ekspresi sitokin ini mengakibatkan penurunan aktivitas Th1 dan meningkatkan respon Th2. Oleh karena itu, vitamin D diketahui berperan dalam pencegahan preeklamsia

melalui regulasinya terhadap sitokin-sitokin pro-inflamasi. Treg juga berperan dalam mengatur respon imun maternal sedemikian rupa sehingga selama kehamilan tidak terjadi reaksi penolakan terhadap fetus.

Selain sebagai imunomodulator, rendahnya kadar $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ di plasenta juga diduga berperan secara tidak langsung sebagai predisposisi terjadinya preeklamsia melalui metabolisme kalsium. Normalnya, jaringan plasenta akan memproduksi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dengan bantuan sitokrom P450 1α -hidroksilase. Pada penderita preeklamsia, kemampuan sel sinsitiotrofoblas plasenta untuk memproduksi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ lebih rendah jika dibandingkan sel sinsitiotrofoblas plasenta normal. Hal ini mungkin juga disebabkan karena kurangnya ekspresi 1α -hidroksilase di plasenta. Akibat rendahnya kadar $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dalam sirkulasi, terjadi penurunan absorpsi kalsium dan peningkatan aktivitas Ang II, yang berpengaruh pada peningkatan tonus vaskular sehingga terjadi peningkatan tekanan darah.⁶

Peranan Rasio HDL-LDL serum yang rendah sebagai faktor risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat

Pada penelitian ini, didapatkan peningkatan angka kejadian preeklamsia dengan gambaran berat pada ibu hamil dengan rasio HDL-LDL serum yang rendah yang bermakna secara statistik dengan nilai $p = 0,002$ ($p < 0,05$), dimana rasio HDL-LDL serum yang rendah dapat meningkatkan risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat hingga 8 kali (OR = 7,88, IK 95% = 1,96–31,57, $p = 0,002$).

Hasil ini sesuai dengan studi metaanalisis yang dilakukan oleh Spracklen dkk.¹⁵ dimana ditemukan peningkatan kadar LDL dan penurunan kadar HDL serum yang berdampak pada rendahnya rasio HDL-LDL serum penderita preeklamsia dengan gambaran berat dibandingkan dengan ibu hamil normal. Pada kehamilan normal, umumnya terjadi peningkatan kadar kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida. Proses ini bertujuan untuk mempersiapkan cadangan lemak maternal selama proses kehamilan yang nantinya akan dipergunakan sebagai

sumber kalori ibu dan bayi selama proses kehamilan dan menyusui. Namun pada penderita preeklamsia, terjadi perubahan metabolisme lipid sehingga menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total, LDL, dan penurunan kadar HDL jika dibandingkan kehamilan normal.

Rendahnya rasio HDL-LDL serum juga ditemukan pada studi yang dilakukan oleh Kibria (2010). Pada studi ini ditemukan rata-rata HDL yang lebih rendah pada penderita preeklamsia ($42,4 \pm 9,29$) dibandingkan normal ($55,7 \pm 7,11$), dan rata-rata LDL yang lebih tinggi pada penderita preeklamsia ($134,4 \pm 24,26$) dibandingkan normal ($115,2 \pm 10,72$). Dislipidemia sendiri merupakan faktor predisposisi terjadinya disfungsi endotel, dimana pada kasus preeklamsia, kondisi ini diperberat oleh proses inflamasi vaskular maternal.

Kehamilan merupakan proses dinamis, dimana terjadi metabolisme maternal yang bersifat anabolik pada awal kehamilan, dan metabolisme maternal yang bersifat katabolik pada pertengahan hingga akhir kehamilan. Metabolisme anabolik berfungsi untuk mempersiapkan nutrisi yang cukup untuk fetus, dan metabolisme katabolik terjadi karena peningkatan kebutuhan nutrisi janin, yang berakibat pada pemecahan cadangan dan transfer lemak ke janin.¹⁶

Proses kehamilan tidak terlepas dari peranan hormon steroid, terutama estrogen dan progesteron. Selama hamil, hormon steroid ini dihasilkan sebagian besar oleh plasenta, dan sebagian kecil oleh ibu dan fetus dengan prekursor kolesterol.¹⁷ Progesteron dibutuhkan selama tahap awal kehamilan untuk proses implantasi dan mempertahankan kehamilan. Progesteron dihasilkan oleh korpus luteum selama 14 hari pertama dan terus dipertahankan hingga usia kehamilan kurang lebih 10 minggu. Setelah usia kehamilan 10 minggu, progesteron akan dihasilkan oleh plasenta dengan berbahan dasar kolesterol LDL.^{12,13}

Estrogen selama kehamilan dihasilkan oleh plasenta dan dari konversi prekursor androgen maternal dan fetus. Di plasenta, kolesterol akan dikonversi menjadi dehidroepiandrosteron sulfat (DHEA), DHEA akan dimetabolisme menjadi estron, estradiol, dan estriol. Diantara

ketiganya, estradiol merupakan estrogen dengan konsentrasi tertinggi di dalam darah. Estradiol diketahui berperan dalam vaskulogenesis dan menghambat *Oxidized LDL* serta menghambat pembentukan aterosclerosis.^{9,10}

Kehamilan yang normal merupakan suatu kondisi hiperlipidemia dimana terjadi tiga kali peningkatan trigliserida dan asam lemak bebas, dan 50% peningkatan HDL serta LDL. Salah satu penyebab terjadinya kondisi ini diduga karena penurunan motilitas usus, penurunan sirkulasi enterohepatik, dan peningkatan ekskresi kolesterol oleh empedu. Kehamilan juga ditandai dengan kondisi hiperestrogenemia. Estrogen diketahui berperan untuk menginduksi biosintesis trigliserida endogen, yang diangkut oleh VLDL. Pada penderita preeklamsia, kondisi dislipidemia akan diperparah dengan ketidakseimbangan hormon (preeklamsia berkaitan dengan kondisi hipoestrogen). Penurunan sirkulasi darah uteroplasenta mengakibatkan gangguan dalam pembentukan DHEA oleh kelenjar adrenal fetus (terjadi gangguan *uptake* lemak oleh fetus). DHEA merupakan sumber utama estrogen selama hamil, dimana 90% dari total estrogen dalam sirkulasi ibu berasal dari DHEA fetus. Gangguan dalam pembentukan DHEA mengakibatkan penurunan kadar estrogen. Kondisi hipoestrogen mengakibatkan penurunan ekspresi VLDL, komponen yang penting sebagai transpor lemak ke fetus. LDL yang seharusnya digunakan oleh fetus untuk sintesis DHEA juga berkurang akibat penurunan perfusi fetoplasenta. Akibatnya kondisi hipertrigliseridemia yang diikuti dengan rendahnya kadar HDL dan LDL, akan memperberat disfungsi endotel yang ada. Abnormalitas lemak/lipoprotein akan memperberat disfungsi endotel karena meningkatkan pembentukan stres oksidatif, menurunkan sensitifitas tonus vaskular terhadap agen vasodilator seperti NO, dan mengganggu rasio prostaglandin I₂: tromboksan A₂ sehingga mengakibatkan peningkatan tekanan darah.¹⁸

SIMPULAN

Kadar 25(OH)D serum yang rendah merupakan faktor risiko terjadinya

preeklamsia dengan gambaran berat sebesar 5 kali (OR = 4,91, IK 95% = 1,33-18,21, p = 0,014) jika dibandingkan dengan kadar 25(OH)D serum yang tinggi. Rasio HDL-LDL serum yang rendah merupakan faktor risiko terjadinya preeklamsia dengan gambaran berat sebesar 8 kali (OR = 7,88, IK 95% = 1,96-31,57, p = 0,002) jika dibandingkan dengan rasio HDL-LDL serum yang tinggi.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan terkait publikasi dari artikel penelitian ini.

ETIKA DALAM PENELITIAN

Penelitian ini telah mendapatkan surat laik etik dari Komite Etik Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana/RSUP Sanglah Indonesia dengan nomor referensi 1845/UN 14.2.2.VII.14/LP/2019.

KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis telah berkontribusi terhadap penulisan naskah penelitian ini dan setuju terhadap versi final dari naskah penelitian untuk dilakukan publikasi.

PENDANAAN

Penulis menyatakan tidak menerima bantuan dana baik dari pemerintah maupun sektor swasta lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ward K. Genetics of pre-eclampsia and counseling the patient who developed pre-eclampsia [Internet]. Pre-eclampsia. Cambridge University Press; 2001. p. 295–304. Available from: <http://dx.doi.org/10.1017/cbo9780511545634.021>
2. Khan A, Ghosh A, Banerjee PK, Mondal TK. Analysis of the causes of maternal death in eclampsia. IOSR J Dent Med Sci. 2014;13(3):7–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.9790/0853-13360710>
3. Hermanto, Adityawarman, Sulistyono, Ardian M, Dachlan EG. The characteristic of Indonesia's pre-eclampsia: From obstetric intensive care with ventilator until epidemiologic and its molecular biology profile of pulmonary edema in severe pre-eclampsia. Pregnancy Hypertens An Int J Women's Cardiovasc Heal. 2014;4(3):245. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pregphy.2014.04.018>
4. Surya IGP, Sutopo H. Characteristics of Patients with Hypertension in pregnancy at Sanglah Hospital. Indonesian Journal of Obstetric and

- Gynecology. 2016;35(1):97-99. Available from: <http://inajog.com/index.php/journal/article/view/245>.
5. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and Placental-Decidual Function. J Soc Gynecol Investig. 2004;11(5):263–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsgi.2004.02.002>
6. Smith TA, Kirkpatrick DR, Kovilam O, Agrawal DK. Immunomodulatory role of vitamin D in the pathogenesis of preeclampsia. Expert Rev Clin Immunol. 2015/06/22. 2015;11(9):1055–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26098965>
7. Haugen M, Brantsæter AL, Trogstad L, Alexander J, Roth C, Magnus P, et al. Vitamin D Supplementation and Reduced Risk of Preeclampsia in Nulliparous Women. Epidemiology. 2009;20(5):720–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/ede.0b013e3181a70f08>
8. Wei SQ, Audibert F, Hidiroglou N, Sarafin K, Julien P, Wu Y, et al. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2012;119(7):832–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2012.03307.x>
9. Purswani JM, Gala P, Dwarkanath P, Larkin HM, Kurpad A, Mehta S. The role of vitamin D in pre-eclampsia: a systematic review. BMC Pregnancy Childbirth. 2017;17(1):231. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28709403>
10. Shand AW, Nassar N, Von Dadelszen P, Innis SM, Green TJ. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 2010;117(13):1593–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2010.02742.x>
11. Algert CS, Roberts CL, Shand AW, Morris JM, Ford JB. Seasonal variation in pregnancy hypertension is correlated with sunlight intensity. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(3):215.e1-215.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.04.020>
12. Gohil JT, Patel PK, Gupta P. Estimation of lipid profile in subjects of preeclampsia. J Obstet Gynaecol India. 2011/09/22. 2011;61(4):399–403. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22851820>
13. Baker AM, Haeri S, Camargo CA, Espinola JA, Stuebe AM. A Nested Case-Control Study of Midgestation Vitamin D Deficiency and Risk of Severe Preeclampsia. Obstet Gynecol Surv. 2011;66(5):282–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/ogx.0b013e3182153c74>
14. Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2010/08/08. 2010;203(4):366.e1-366.e3666. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20692641>
15. Spracklen CN, Smith CJ, Saftlas AF, Robinson JG, Ryckman KK. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a meta-analysis. Am J Epidemiol. 2014/07/02. 2014;180(4):346–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24989239>

16. Versen-Hoeynck FM von. Maternal-fetal metabolism in normal pregnancy and preeclampsia. *Front Biosci.* 2007;12(1):2457. Available from: <http://dx.doi.org/10.2741/2247>
17. Hill M, Pašková A, Kančeva R, Velíková M, Kubátová J, Kancheva L, et al. Steroid profiling in pregnancy: A focus on the human fetus. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;139:201–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.03.008>
18. Pushparaj JL, Subramanyam G. Dyslipidemia in preeclampsia – risk factor for future maternal cardiovascular diseases. *J Evol Med Dent Sci.*

2012;1(4):487–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.14260/jemds/77>



This work is licensed under a Creative Commons Attribution