

Pengaruh Pemberian Tambahan Vitamin D Terhadap Penurunan Resiko Kejadian Pre-eklamasi pada Ibu Hamil

Dessy Hermawan

Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Malahayati Bandar Lampung

Abstraksi

Pre-eklamasi adalah masalah yang sering diderita oleh wanita hamil pada trimester ketiga di seluruh dunia dan merupakan salah satu penyebab tingginya angka kematian ibu melahirkan di Indonesia. Namun sampai saat ini belum diketahui penyebab pasti dari pre-eklamasi. Akhir-akhir ini, ada penelitian yang menghubungkan kejadian pre-eklamasi dengan kekurangan vitamin D dan adanya data yang membuktikan adanya peningkatan jumlah kasus pre-eklamasi pada musim dingin di Amerika.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pemberian tambahan vitamin D terhadap penurunan resiko terjadinya pre-eklamasi.

Penelitian ini adalah penelitian kuasi eksperimen sederhana pre post test control design, yang mencoba membuktikan bahwa pemberian tambahan vitamin D dapat menurunkan resiko menderia pre-eklamasi. Sampel penelitian ini adalah ibu-ibu hamil trimester dua yang dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok kontrol diberi tambahan vitamin D selama 2-3 bulan dan kelompok kontrol yang tidak diberi perlakuan.

Hasil penelitian: ada pengaruh yang signifikan ($pV 0,011$) pemberian vitamin D terhadap tekanan darah sistolik, ada pengaruh pemberian tambahan vitamin D terhadap penurunan jumlah ibu hamil yang mengalami proteiuria ($pV 0,033$) dan penurunan jumlah ibu yang mengalami edema ($pV 0,006$). Jadi kesimpulan dari penelitian ini adalah ada pengaruh yang bermakna antara pemberian tambahan vitamin D dengan penurunan resiko pre-eklamasi pada ibu hamil.

Kata Kunci: Pre-eklamasi, vitamin D, Proteiuria, Edema, TD Sistolik

Pendahuluan

Pre-eklamsi adalah masalah yang sering diderita oleh wanita hamil pada trimester ketiga di seluruh dunia (Wiknjosastro, 2002), data menunjukkan 3-10% ibu hamil di dunia beresiko terkena pre-eklamsi. Di indoneisa angka kejadian pre-eklamsi cukup tinggi yaitu 3,4-6,6 % (Sudhaberata, 2001), sedangkan di Amerika 2,5 % dari ibu-ibu hamil menderita pre-eklamsi (Selly, 2007).

Pre-eklamsi adalah penyakit yang sering menimbulkan kegawatan baik pada ibu maupun pada janinnya, jika tidak diberikan pertolongan yang tepat dan cepat. Namun, sampai saat ini penyebab pasti terjadinya pre-eklamsi belum diketahui (Wiknjosastro, 2002; Taber, 1994; Cunningham, 1995). Studi terbaru di Amerika membuktikan adanya hubungan antara kekurangan vitamin D pada ibu hamil dengan kejadian pre-eklamsi, terlebih jika kekurangan vitamin D nya terjadi pada awal kehamilan (Hypponen, 2005; Selly, 2007; Bodmar dkk, 2007). Pada penelitian tersebut, terdapat bahasan yang cukup menarik yaitu adanya peningkatan kejadian pre-eklamsi pada musim dingin, dikarenakan ibu-ibu kekurangan sinar ultraviolet dari sinar matahari. Kita ketahui sinar ultraviolet dapat mengubah pro vitamin D menjadi vitamin D₃ (Ganong, 2001 Guyton, 1996, Greenspan, 1994; Murray dkk, 2003).

Kondisi inilah yang menimbulkan pertanyaan, mengapa di Indonesia yang terletak di daerah tropis, yang kaya akan sinar ultraviolet, tapi masih banyak ibu-ibu yang terkena pre-eklamsi ? pertanyaan ini yang mendukung peneliti untuk melakukan

penelitian tersebut di Indonesia sehingga dapat mengkaji dan mempelajari secara mendalam hubungan antara status vitamin D ibu hamil dengan kejadian pre-eklamsi.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengkaji dan mempelajari pengaruh pemberian tambahan vitamin D pada ibu hamil terhadap penurunan resiko terjadinya pre-eklamsi.

Vitamin D adalah vitamin yang larut dalam lemak, artinya vitamin D dapat disimpan dan diambil kembali dari lemak tubuh kita. Vitamin D berperan penting dalam mempertahankan kalsium serum dan phsopor serum dalam kondisi stabil, juga bersama-sama berfungsi dalam mengeraskan tulang (Brender, 2005). Banyak peneliti yang telah membuktikan bahwa rendahnya intake kalsium dihubungkan dengan kekurangan vitamin D, hal ini disebabkan karena penyerapan kalsium di usus halus memerlukan adanya vitamin D (Streingrimsdottir dkk, 2005). Intake kalsium juga dihubungkan dengan kejadian pre-eklamsi (Hofmeyr, 2006).

Vitamin D dihasilkan dari provitamin ergosterol pada tumbuhan dan 7-dehidrokolesterol pada hewan dan manusia. Pada manusia paparan sinar ultraviolet secara langsung dapat mengkovensi 7 - dehidrokolesterol menjadi kolekalsiferol yang nantinya akan menjadi vitamin D (Muray dkk, 2003; Sherwood, 2001). Melalui proses yang panjang, lewat hidroksilasi di dalam hati, ginjal, tulang, dan plasenta, maka akan terbentuk hasil akhir berupa 1,25 hidroksil kolekalsiferol dan 24,25 hidroksil kolekalsiferol (Mayes dkk, 1992).

Jika kita kekurangan vitamin D, maka akan dapat menimbulkan gangguan yang cukup serius. Studi membuktikan bahwa kekurangan vitamin D pada ibu hamil dapat menyebabkan timbulnya pre-eklamsi pada akhir kehamilannya (Bodmar dkk, 2007), juga dapat menyebabkan bayi yang dilahirkan cenderung menderita kejang hipokalsemia (Comadoo dkk, 2007). Masalah lain yang dapat timbul akibat kekurangan vitamin D pada anak-anak dapat menyebabkan gangguan pada tulang sedangkan pada orang dewasa dapat menyebabkan gangguan pada tulang dan diduga sebagai faktor yang turut berperan dalam terjadinya osteoporosis (Brender, 2005).

Manusia mempunyai dua sumber utama vitamin D, yaitu dari makanan dan dari fotolisis 7-dehidrokolesterol. Walaupun kita cukup mendapat sinar matahari namun, kita tetap memerlukan vitamin D yang berasal dari makanan. Kebutuhan vitamin D untuk anak-anak hingga usia 50 tahun adalah 200 UI, sedangkan untuk usia di atas 50 tahun memerlukan vitamin D 450-600 UI dalam sehari. Namun, konsumsi yang berlebih juga dilaporkan menimbulkan efek serius seperti mual, muntah, kelelahan dan gangguan pada irama jantung (Brender, 2005).

Pre-eklamsi adalah penyakit dengan tanda-tanda hipertensi, edema dan proteinuria yang timbul pada saat hamil. Penyakit ini biasanya timbul pada trimester ketiga dan tanda yang paling pertama muncul adalah adanya hipertensi (Wiknjosastro, 2002; Taber, 1994; Cunningham, 1995).

Gejala-gejala yang dapat di temukan pada ibu hamil dengan pre-eklamsi adalah sebagai berikut: adanya hipertensi dengan sistol di atas 160 mmHg, adanya proteinuria 5 gram per 24 jam, oliguria, adanya edema (Wiknjosastro, 2002).

Penyebab terjadinya pre-eklamsi belum diketahui secara pasti hingga saat ini, namun akhir-akhir ini banyak peneliti yang mengkaitkan kejadian pre-eklamsi dengan status vitamin D ibu hamil (Bodnar dkk, 2007) dan juga telah banyak peneliti yang mencoba menghubungkan kejadian pre-eklamsi dengan kadar kalsium serum (Bilizan & Villar, 1990; Taufiedld, 1987; Levine, 1997; Villar dkk, 2006).

Beberapa kondisi di bawah ini merupakan faktor premigravida terutama primigravida yang muda, adanya penyakit penyerta seperti diabetes militus, mola hidratidosa, kehamilan ganda, obesitas dan wanita hamil dengan usia lebih dari 35 tahun (Wiknjosastro, 2002; Taber, 1994; Cunningham, 1995).

Metode Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian kuasi eksperimen sederhana dengan *pre post test kontrol group design*, yang mencoba mengkaji pengaruh pemberian vitamin D terhadap penurunan resiko terjadinya pre-eklamsi pada ibu hamil.

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Bintang Amin Husada Bandar Lampung dari bulan agustus hingga oktober 2008.

Adapun yang menjadi populasi pada penelitian ini adalah ibu hamil yang ada di kota Bandar Lampung. Sedangkan yang menjadi sampel adalah seluruh ibu hamil trimester kedua yang memeriksakan

kehamilannya di RS Bintang Amin Husada Bandar Lampung pada periode bulan Agustus 2008 dan bersedia menjadi sampel dan memenuhi kriteria sample seperti di bawah ini:

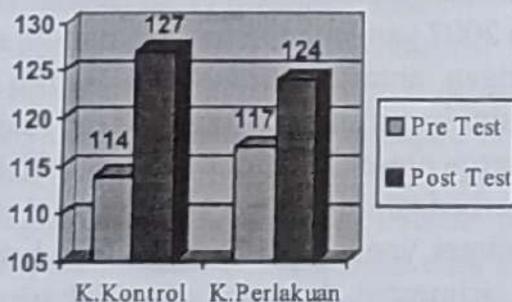
- a. Merupakan kehamilan pertama
- b. Ibu hamil tidak sedang menderita penyakit tertentu
- c. Tidak memiliki riwayat hipertensi
- d. Usia ibu hamil antara 20 sampai dengan 35 tahun.

Berdasarkan kriteria sampel dan batasan waktu yang telah ditetapkan, peneliti mendapatkan sampel sebanyak 60 ibu hamil. Kemudian sampel tersebut dibagi menjadi dua kelompok. Kelompok satu merupakan kelompok perlakuan yang diberi tambahan vitamin D, sedangkan kelompok dua adalah kelompok yang tidak diberi perlakuan atau kelompok kontrol.

Hasil dan Pembahasan

Tekanan Darah Sistolik

Pada gambar di bawah ini tampak adanya perbedaan rata-rata peningkatan tekanan darah pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan sebelum dan sesudah perlakuan



TD Sistolik	Pre Test	Post Test
K. Kontrol	114	127
K. Perlakuan	117	124

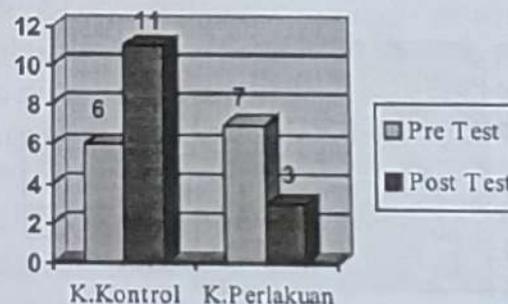
Gambar 1. Gambaran Peningkatan Tekanan Darah Sistolik pada Kelompok Kontrol & Perlakuan Sebelum dan Sesudah Perlakuan.

Dari Gambar 1. tampak adanya perbedaan atau peningkatan tekanan darah pada kelompok kontrol dan perlakuan. Pada kelompok kontrol ada peningkatan tekanan darah sistolik rata-rata sebesar 13 mmHg. Sedangkan pada kelompok perlakuan hanya mengalami peningkatan rata-rata tekanan darah sistolik sebesar 7 mmHg.

Uji statistik dengan menggunakan uji beda (uji t) untuk melihat apakah ada perbedaan bermakna setelah pemberian vitamin D di antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Didapatkan nilai p-value 0,011 lebih kecil dari pada α 0,05 sehingga dapat dikatakan bahwa ada perbedaan bermakna diantara kedua kelompok akibat perlakuan yang diberikan.

Proteinuria

Pada gambar di bawah ini akan tampak adanya perbedaan jumlah ibu hamil yang mengalami proteinuria pada kelompok kontrol dan perlakuan sebelum dan sesudah perlakuan



TD Sistolik	Pre Test	Post Test
K. Kontrol	6	11
K. Perlakuan	7	3

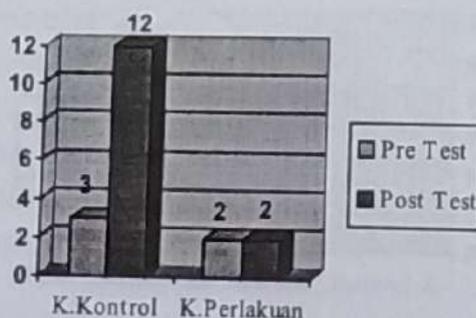
Gambar 2. gambaran Jumlah Ibu Hamil yang Mengalami Proteinuria pada Kelompok Kontrol dan Perlakuan Selama Penelitian

Dari gambar 2. tampak bahwa ada perbedaan jumlah ibu hamil yang mengalami proteinuria. Pada kelompok kontrol tampak jelas adanya peningkatan jumlah penderita. Sebaliknya pada kelompok perlakuan yang diberi vitamin D tampak adanya penurunan jumlah penderita proteinuria dari 7 orang sebelum perlakuan menjadi 3 orang setelah perlakuan.

Hasil uji statistik dengan menggunakan Chi Square membuktikan bahwa ada pengaruh pemberian vitamin D terhadap penurunan jumlah ibu hamil yang mengalami protein urine. Hal ini terlihat dari nilai p-value 0,033 lebih kecil dari pada alpa. Dari uji statistik didapat OR 5,2 sehingga dapat disimpulkan ibu hamil yang tidak diberi tambahan vitamin D akan beresiko menderita proteinuria pada tungkainya 5,2 kali dibandingkan dengan ibu hamil yang diberi tambahan vitamin D.

Edema Tungkai Bawah

Pada gambar 3, tampak adanya perbedaan jumlah ibu hamil yang mengalami edema sebelum dan sesudah perlakuan pada kedua kelompok penelitian.



TD Sistolik	Pre Test	Post Test
K. Kontrol	3	12
K. Perlakuan	2	2

Gambar 3. gambaran Jumlah Ibu Hamil yang Mengalami Edema Tungkai Pada Kelompok Kontrol dan Perlakuan Selama Penelitian

Dari gambar 3 tampak jelas adanya perbedaan jumlah ibu hamil yang mengalami edema tungkai. Pada kelompok kontrol terlihat jelas adanya peningkatan jumlah penderita dari 3 orang menjadi 12 orang pada perlakuan tidak terdapat peningkatan jumlah ibu hamil yang mengalami edema tungkai bawah.

Hasil uji statistik membuktikan bahwa ada pengaruh pemberian tambahan vitamin D terhadap penurunan jumlah ibu yang mengalami edema. Hal ini tampak dari hasil uji chi square nilai p-value 0,006 lebih kecil dari alpa 0,05. dari uji statistik didapat pula nilai OR 9,3 sehingga dapat disimpulkan bahwa ibu hamil yang tidak diberi tambahan vitamin D akan beresiko menderita edema pada tungkainya 9,3 kali dibandingkan dengan ibu hamil yang diberi tambahan vitamin D.

Hasil & Pembahasan

Pada hasil penelitian tampak bahwa ada perbedaan yang bermakna pada semua variabel yaitu tekanan darah sistoli, proteinuria dan edema tungkai. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian Bodnar dkk tahun 2007 yang menyimpulkan bahwa ada hubungan antara kekurangan vitamin D pada ibu hamil dengan peningkatan resiko menderita pre-eklamsi di Amerika. Padahal ada perbedaan mendasar, dalam penelitian ini sampel yang digunakan ibu-ibu hamil pada trimester kedua, sangat berbeda dengan sebelumnya yang menggunakan

sample ibu-ibu pada awal kehamilan/ trimester pertama. Hasil penelitian Bodnar dkk 2007 mengatakan bahwa ada hubungan kekurangan vitamin D pada awal-awal kehamilan dengan peningkatan resiko pre-eklamsi. Sehingga dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa ibu-ibu hamil pada trimester kedua pun jika diberi tambahan vitamin D akan menampakkan efek yang baik. Hal ini terlihat dari hasil penelitian, bahwa ketiga variabel yang diukur menunjukkan ada pengaruh pemberian vitamin D terhadap variabel tersebut.

Salah satu gejala yang dialami ibu hamil dengan pre-eklamsi adalah adanya peningkatan tekanan darah (Wiknjosastro, 2002). Pada penelitian ini, tekanan darah sistolik pada kedua kelompok meningkat, namun peningkatan lebih tampak pada kelompok kontrol. Jika kita analisis mengapa terjadi peningkatan tekanan darah sistolik yang lebih tinggi pada kelompok kontrol, hal ini disebabkan adanya kekurangan kalsium dalam darah yang diakibatkan oleh rendahnya asupan vitamin D. Kita ketahui bahwa fungsi vitamin D adalah dalam proses penyerapan kalsium di usus. Kalsium tidak dapat diserap dan akan terbuang bersama feces jika tidak ada vitamin D (Sherwood, 2001; Guyton & hall, 1996; Taufiedl, 1987; Levine, 1997; Villar dkk, 2006).

Pada gambar 1, tampak bahwa adanya perbedaan peningkatan tekanan darah sistolik pada kelompok kontrol dan perlakuan. Pada kelompok kontrol dan perlakuan. Pada kelompok kontrol peningkatan tekanan darah tampak sangat nyata, yaitu meningkat 13 mmHg. Peningkatan tekanan darah sistolik pada kelompok kontrol terjadi karena efek lebih jauh dari kekurangan kalsium dalam darah

akibat kekurangan asupan vitamin D. Kondisi ini akan menyebabkan terbukanya gerbang natrium didalam sel saraf sehingga dapat menimbulkan depolarisasi membran sel saraf secara terus menerus. Akibatnya akan menimbulkan kejang dan adanya kecenderungan peningkatan tekanan darah (Guyton & Hall, 1996). Pemaparan ini sejalan dengan hasil penelitian Comadoo dkk tahun 2007 juga membuktikan bahwa kekurangan vitamin D pada ibu hamil dapat meningkatkan resiko terjadinya kejang hipokalsemia pada bayi.

Menurut Wiknjosastro tahun 2002 proteinuria merupakan gejala yang juga ditemukan pada penderita pre-eklamsi. Pada gambar 2 tampak sekali adanya penurunan angka kejadian proteinuria pada ibu hamil yang diberikan tambahan vitamin D, dari 7 orang ibu hamil menjadi 3 orang saja pada akhir kehamilannya. Kondisi ini dikarenakan adanya peningkatan tekanan darah yang menuju ginjal menurun akibatnya ginjal akan mengeluarkan protein atau yang disebut proteinuria. Kondisi ini dapat dibuktikan dengan memberikan injeksi renin pada orang sehat, maka akan mengaktifkan system renin angiotensinogen sehingga jika diberikan, dapat segera menimbulkan tekanan darah (Guyton & Hall, 1997).

Gejala yang juga dapat ditemukan pada penderita pre-eklamsi adalah adanya edema (Wiknjosastro, 2002). Pada gambar 3, tampak bahwa ada perbedaan jumlah penderita edema pada kelompok kontrol dan perlakuan. Ibu hamil pada kelompok yang tidak diberi vitamin D terlihat banyak yang mengalami edema tungkai. Hal ini disebabkan oleh adanya peningkatan protein yang dibuang lewat urine, sehingga tekanan osmotik koloid plasma menurun.

Penurunan tekanan ini mengakibatkan tidak seimbangya tekanan di dalam pembuluh darah sehingga akan banyak plasma yang keluar dari pembuluh darah ke dalam jaringan interstisial dan terjadilah edema (Sherwood, 2001; Guyton & Hall, 1996; Ganong, 2002).

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa penderita pre-eklamsi mengalami gejala yang saling terkait, dimulai dengan adanya kekurangan vitamin D, baik dikarenakan asupan dari makanan yang kurang atau karena paparan matahari yang kurang (Sherwood, 2001). Mengakibatkan rendahnya kadar kalsium di dalam darah. Kondisi ini mengakibatkan peningkatan resiko kejang dan peningkatan tekanan darah. tingginya tekanan darah mengakibatkan perfusi darah yang menuju ginjal akan menurun dan mengakibatkan keluarnya protein lewat urine. Semakin banyak protein yang dibuang lewat urine maka akan semakin rendah tekanan osmotik koloid plasma sehingga edema akan makin mungkin terjadi (Sherwood, 2001; Guyton & Hall, 1996; Ganong, 2002). Dan semua gejala ini dapat dicegah dengan memberikan tambahan vitamin D pada ibu hamil sedini mungkin sejak awal kehamilannya (Bodnar dkk, 2007).

Simpulan dan Saran

Dari uraian pembahasan di atas dapat disimpulkan sebagai berikut :

- a. Adanya pengaruh pemberian tambahan vitamin D terhadap penghambatan peningkatan tekanan darah sistolik pada ibu hamil.
- b. Ada pengaruh pemberian tambahan vitamin D terhadap penurunan jumlah kejadian proteinuria pada ibu hamil.
- c. Ada pengaruh pemberian tambahan

vitamin D terhadap penurunan jumlah kejadian edema pada ibu hamil

Ada beberapa saran yang penulis dapat berikan bagi peneliti selanjutnya adalah :

- a. Karena waktu penelitian ini relatif pendek hanya sekitar 3 – 4 bulan, maka peneliti pada ibu-ibu trimester kedua, ada baiknya bagi peneliti selanjutnya untuk memberi tambahan vitamin D dari trimester awal.
- b. Ada fakta yang menarik untuk diteliti lebih lanjut bahwa saat peneliti mengambil data didapatkan bahwa sebagian besar ibu-ibu hamil yang mengalami salah satu gejala pre-eklamsia (peningkatan tekanan darah, proteinuria dan edema) menggunakan pakaian panjang. Kondisi ini menarik untuk diteliti lebih lanjut apakah ada hubungan antara kebiasaan penggunaan pakaian panjang dengan kejadian pre-eklamsi.

Daftar Pustaka

1. **Belizán JM, Villar J**, 1990, *The relationship between calcium intake and edema-, proteinuria-, and hypertension-gestosis: an hypothesis*, Am J Clin Nutr 33:2202-2210
2. **Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM** 2007, *High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in their neonates*, J Nutr 137:447-452
3. **Camadoo. L, Tiboot. R, Isaza. F**, 2007, *Maternal Vitamin D Deficiency associated with neonatal hypocalcaemic convulsions*, Nutrition Journal 1475-2891 : 6-23
4. **Cunningham. G, Mac Donald. P, Gant. N.F**, 1995, *Obestetri Williams Edisi 18*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
5. **Guyton, A.C & Hall, J.E**, 1996, *Textbook of Medical Physiology 9 th Edition*, WB Saunders Company, Pennsylvania.
6. **Greenspan, F.S & Baxter, J.D**, 1994, *Basic and Clinical endocrinology 4 th Edition*, Publishing Division of Prentice Hall, California.
7. **Ganong, W.F**, 2001, *Review of Medical Physiology 20 Edition*, The Graw-Hill Companies, San Francisco.
8. **Hyppoen E**, 2005, *Vitamin D for the prevention of preeclampsia? A hypothesis*, J Nutr Rev 63:225-232
9. **Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L**, 2006, *Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorder and related problems*, Cochrane Database Syst Rev 3:CD001059.
<http://nurjanah08.wordpress.com/2008/06/17/kehamilan-dan-janin/>.
http://id.wikipedia.org/wiki/tekanan_darah_tinggi
<http://72.14.235.132/search?q=cache:yu0XFvMrVM4J:yayanakhyar.wordpress.com/2008/04/25/pemeriksaan-protein-urine-kualitatif/>
10. **Levine RJ, Haunth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris D, DerSimonian R, Esterlitz JR, Raymond EG, Bild DE, Clemens JD, Cutler JA**, 1997, *Trial of calcium to prevent preeclampsia*, N Engl J Med 337:69-76
11. **Sudhaberata. K**, 2001, *Profil Penderita Pre-eklamsi dan Eklamsi di RSUD Tarakan Kalimantan Timur, Bagian Kebidanan & Kandungan RSUD Tarakan, Kalimantan Timur*
12. **Mayes. P.A, Granner. D.G, Rodwell. V.W, Martin. D.W**, 1992, *Harper's Review of Biochemistry*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.

13. Muray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A & Rodwell, V.W, 2003, *Biokimia Harper Edisi 25*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
14. Sherwood.L, 2001, *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem Edisi Kedua*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta
15. Selly EW, Wood RJ, Brown EM, Graves SW, 1992, *Lower serum ionized calcium and abnormal calciotropic hormone levels in preeclampsia*, J Clin Endocrinol Metab 74:1436-1440
16. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G, 2005, *Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake*, JAMA 294:2336-2341
17. Taber. B, 1994, *Manual of Gynecologic and Obstetric Emergencies*, W.B Saunders Company, Philadelphia.
18. Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gertner JM, Laragh JH, 1987, *Hypocalciuria in preeclampsia*, N Engl J Med 316:715-718
19. Wiknosastro. H, 2002, *Ilmu Kebidanan Edisi Ketiga Cetakan Enam*, Yayasan Bina Pestaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta.
20. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, Purwar M, Hofmey J, Nguyen TN, Campodonico L, Landousi S, Carroli G, Lindheimer M; World Health Organization Calcium Supplementation for the Prevention of Preeclampsia Trial Group 2006 World Health Organization Randomized Trial of Calcium Supplementation Among Low Calcium Intake Pregnant Women, Am J Obstet Gynecol 194:639-646