

# Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology

Majalah Obstetri dan Ginekologi Indonesia

Volum 37, Supplement 1, Page 1 — 97, September 2013

## ABSTRACT

### PERTEMUAN ILMIAH TAHUNAN XX

Medan, 16 - 18 September 2013



Official publication of  
Indonesian Society of Obstetrics and Gynecology

Print ISSN: 2338-6401 — Online ISSN: 2338-7335



---

# Editorial Board

## Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology

Indones J Obstet Gynecol

---

### Editor-in-Chief

Dr. dr. Junita Indarti, SpOG(K)

### Deputy Editor-in-Chief

Dr. dr. Dwiana Ocviyanti, SpOG(K)

dr. Andon Hestiantoro, SpOG(K)

### Managing Editors

Prof. Dr. dr. Wachyu Hadisaputra, SpOG(K)

Dr. dr. Laila Nuranna, SpOG(K)

Dr. dr. Eka R Gunardi, SpOG(K)

Dr. dr. Budi I Santoso, SpOG(K)

Dr. dr. Ali Sungkar, SpOG(K)

dr. Herbert Situmorang, SpOG(K)

dr. Kartiwa H Nuryanto, SpOG(K)

Dr. dr. Tono Djuwantono, SpOG(K), M.Kes

Dr. dr. Hariyono Winarto, SpOG(K)

Dr. dr. Budi Wiweko, SpOG(K)

### Peer Reviewer this Edition

Prof. Dr. dr. Andrijono, SpOG(K)

Prof. dr. Ariawan Soejoenoes, SpOG(K)

dr. Arietta Pusponegoro, SpOG(K)

Dr. dr. Bayu Mahendra, SpOG(K)

dr. Fernandi Moegni, SpOG(K)

dr. Gita Pratama, SpOG

dr. Hari Paraton, SpOG(K)

Dr. dr. Hendy Hendarto, SpOG(K)

Prof. Dr. dr. Ketut Suwiyoga, SpOG(K)

Dr. dr. Maringal D L Tobing, SpOG(K), M.Kes

Dr. dr. J M Seno Adjie, SpOG(K)

Dr. dr. Sri Sulistyawati, SpOG(K)

Dr. dr. Suskhan Djusad, SpOG(K)

Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, SpOG(K)

Dr. dr. Tatit Nurseta, SpOG(K)

dr. Trica D Anggraeni, SpOG(K)

Dr. dr. Wiryawan Permadi, SpOG(K)

Gynecologic Oncology

Social Obstetrics and Gynecology

Social Obstetrics and Gynecology

Gynecologic Oncology

Urogynecology

Reproductive Immunoenocrinology

Urogynecology

Reproductive Immunoenocrinology

Gynecologic Oncology

Gynecologic Oncology

Social Obstetrics and Gynecology

Fetomaternal

Urogynecology

Gynecologic Oncology

Gynecologic Oncology

Gynecologic Oncology

Reproductive Immunoenocrinology

### International Peer Reviewer

Professor Young Min Choi, MD, Ph.D

Department Obstetrics and Gynecology, Director the Institute of Reproductive Medicine and Population,  
Medical Research Center, Seoul. Korea

### English Consultant

dr. Raymon Surya

### Secretariat

Frachma Della Siregar

Eko Subaktiansyah

### Publisher

Indonesian Society of Obstetrics and Gynecology

### Correspondence Address

PKMI Building, Ground Floor

Kramat Sentiong 49 A, Central Jakarta 10450, Indonesia

Telephone: 021-3916670, Fax.: 021-3916671

E-mail: inajog.indonesia@gmail.com; majalah\_mogi@yahoo.com

Website: www.indonesia.digitaljournals.org/index.php.ijog

pISSN: 2338-6401 -- eISSN: 2338-7335

Majalah Obstetri dan Ginekologi Indonesia (MOGI) is the official publication of the Association of Obstetrics and Gynecology Indonesia since 1974, the name is changed into Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology (INAJOG). Due to this fact, we announced that the ISSN number will be changed from ISSN 0303-7924 into 2338-6401, and starting from July 2013 edition, the volume will be changed into Volume 1 No 3.



## Research Article

**Influence Of Increasing Calcium Intake During Pregnancy On Maternal Blood Pressure  
In Dr. M. Djamil Hospital Padang****Pengaruh Peningkatan Dosis Kalsium Terhadap Tekanan Darah Pada Ibu Hamil Di  
Rsup Dr. M. Djamil Padang**

Harizon Hendrik, Ariadi, Syaiful Azmi, Hafni Bachtiar

Obstetrics and Gynecology Department

Public Health Department

Medical Faculty, Andalas University, Padang

**Abstrak**

Sampai saat ini, etiologi dan patofisiologi preeklampsia belum diketahui dengan pasti, akan tetapi berdasarkan gejala-gejala serta kerusakan yang ditimbulkannya, para peneliti mengajukan berbagai cara baik sebagai penduga maupun untuk deteksi dini preeklampsia dan eklampsia. Dasar dari pemeriksaan ini adalah adanya perubahan pada rasio ekskresi kalsium/kreatinin dalam urine pada penderita preeklampsia akibat perubahan fungsi ginjal. Penyimpangan homeostasis kalsium telah lama diketahui terjadi pada penyakit hipertensi pada umumnya dan khususnya pada preeklampsia. Penelitian ini dilakukan dengan metode *eksperimental pre and post test group design* di poliklinik Obgin RS. Dr. M. Djamil dan praktek swasta bidan di kota Padang mulai bulan Juli 2013 sampai jumlah sampel terpenuhi sebanyak 40 orang sampel. Analisis dilakukan untuk mendeskripsikan hubungan antara pemberian kalsium dengan tekanan darah. Kemudian dilakukan analisis tentang perbedaan sistolik diastolik dan MAP sebelum dan sesudah pemberian tablet kalsium. Data disajikan dalam bentuk tabel. Data diuji dengan korelasi Pearson dan Wilcoxon test dan Paired T-Test. Jika  $p < 0,05$  menunjukkan hasil yang bermakna. Rata-rata tekanan darah sistolik sesudah pemberian kalsium sama pada kedua kelompok ( $121,5 \pm 8,02$  :  $121,5 \pm 6,71$ ). Rata-rata tekanan darah diastolik sesudah pemberian kalsium pada kontrol lebih rendah daripada tekanan darah diastolik perlakuan ( $75,9 \pm 4,32$  :  $75,9 \pm 4,32$ ). Rata-rata MAP sesudah pemberian kalsium lebih rendah pada kontrol daripada MAP perlakuan ( $91,088 \pm 4,47$  :  $91,956 \pm 6,08$ ). Terdapat pengaruh pemberian tablet kalsium terhadap penurunan tekanan darah pada ibu hamil.

**Kata Kunci** : Sistolik, Diastolik, Mean Arterial Pressure (MAP).

**Abstract**

*Background* : Until recently, the exact etiology and pathophysiology of preeclampsia have not discovered yet, but based on the clinical symptoms and the defect that appeared, researcher submitted some ways as assumption or as early detection of preeclampsia and eclampsia. Measuring blood pressure as the easiest way to be done has been applied, and based on this experience, some researchers have suggested the examination of calcium/creatinine excretion ratio on urine from preeclampsia patients as the result of kidney's function changes. The deviation of calcium homeostatic has been known for a long time.

*Method* : This study has been performed with pre and post test group design experimental method at Obstetric and Gynecology Polyclinic in RS. Dr. M. Djamil Padang and several midwife private practice in Padang since July 2013 until the samples reached the quantity up to 40 samples. Analysis has been done to describe the relationship between calcium intake and blood pressure. Furthermore, we analyzed the differences of systolic - diastolic and MAP before and after calcium intake. Data had been shown on the table and analyzed by Pearson correlation, Wilcoxon test and Paired T test. if  $p < 0,05$ , it showed significant result.

*Result* : Mean of systolic after calcium intake was same for both of group ( $121,5 \pm 8,02$  :  $121,5 \pm 6,71$ ). Mean of diastolic after calcium intake in controls group was lower than trials group ( $75,9 \pm 4,32$  :  $75,9 \pm 4,32$ ). Mean of MAP after calcium intake for controls group was lower than trials group ( $91,088 \pm 4,47$  :  $91,956 \pm 6,08$ ).

*Conclusions* : There is an influence of calcium intake on decreasing maternal blood pressure.

**Keywords** : Systolic, Diastolic, Mean Arterial Pressure (MAP)

Korespondensi : Harizon Hendrik, Bagian Obstetri dan Ginekologi RS Dr.M.Djamil Padang, Email: hendrikharizon@yahoo.com

**PENDAHULUAN**

Preeklampsia berat dan eklampsia merupakan



sekumpulan gejala yang dapat terjadi pada kehamilan dan persalinan. Perubahan-perubahan ini perlu dikenali dengan baik, karena pengaruh yang ditimbulkannya merupakan masalah yang turut menentukan kesejahteraan dan keselamatan ibu dan janin yang dikandungnya. Angka kejadian preeklampsia berat dan eklampsia yang dilaporkan sangat bervariasi. Savitz dan Zhang, yang melakukan penelitian di North Carolina (USA), mendapatkan kejadian hipertensi dalam kehamilan sebesar 43,1 per 1000 kehamilan tunggal.<sup>1</sup>

World Health Organization (WHO) mencatat angka kejadian preeklampsia berat berkisar antara 0,51% sampai 38,4%. Sedangkan angka kejadian preeklampsia berat di Indonesia berkisar antara 3%-10%. Dari data rekam medik pasien yang dirawat di Obstetrik dan Ginekologi RS DR. M. Djamil Padang selama periode 1 Januari 2011 sampai 31 Desember 2011 didapatkan pasien preeklampsia berat sebanyak 125 kasus (8,31%), eklampsia 13 kasus, dan 2 diantaranya meninggal dari 1395 persalinan.<sup>2</sup>

Melihat masih tingginya angka kejadian preeklampsia, penting untuk dapat mendeteksi keadaan ini secara dini sehingga morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal sebagai akibatnya dapat diturunkan. Dengan deteksi dini diharapkan dapat dilakukan intervensi terhadap perjalanan penyakitnya sehingga tidak menimbulkan akibat yang buruk terhadap kesejahteraan ibu dan janin.<sup>3,4</sup>

Sampai saat ini, etiologi dan patofisiologi preeklampsia belum diketahui dengan pasti, akan tetapi berdasarkan gejala-gejala serta kerusakan yang ditimbulkannya, para peneliti mengajukan berbagai cara baik sebagai penduga maupun untuk deteksi dini preeklampsia dan eklampsia.<sup>5,6</sup> Lebih dari 100 pemeriksaan klinik, biofisik dan biokimia telah diajukan untuk tujuan tersebut, namun hasilnya sering tidak konsisten bahkan tidak jarang bertentangan. Hal ini disebabkan karena ketidakseragaman populasi yang diteliti, definisi preeklampsia yang dipakai serta cara untuk menyatakan hasil. Secara umum, cara penduga

preeklampsia yang ada dapat digolongkan menjadi 5 golongan besar yaitu pemeriksaan baku pada masa antenatal, pemeriksaan sistem vaskuler, pemeriksaan biokimia, pemeriksaan hematologi dan pemeriksaan ultrasonografi. Pemeriksaan yang ideal tentunya harus sederhana dan mudah dikerjakan, tidak memakan waktu lama, noninvasif dan mempunyai sensitivitas serta nilai duga positif yang tinggi.<sup>5,6</sup>

Pengukuran tekanan darah sebagai cara yang paling mudah dilakukan telah banyak digunakan,

namun ternyata terdapat kelemahan dalam cara ini. Aktivitas ibu, posisi waktu pengukuran serta lengan mana yang digunakan ternyata memberikan pengaruh yang cukup besar terhadap perbedaan hasil pengukuran. Beberapa cara pemeriksaan lain yang juga lazim digunakan seperti tes tidur miring, penimbangan berat badan serta pemeriksaan protein urine ternyata juga tidak selalu dapat digunakan sebagai penduga preeklampsia.<sup>7</sup> Berdasarkan hal itu, beberapa peneliti menganjurkan cara pemeriksaan lain, salah satunya adalah pemeriksaan rasio ekskresi kalsium/kreatinin dalam urine untuk menduga kejadian preeklampsia. Dasar dari pemeriksaan ini adalah adanya perubahan pada rasio ekskresi kalsium/kreatinin dalam urine pada penderita preeklampsia akibat perubahan fungsi ginjal. Akhir-akhir ini, tampaknya cara pemeriksaan ini mulai banyak dilakukan, karena caranya sederhana dan mudah dikerjakan, noninvasif, relatif murah serta memberikan hasil yang cukup baik.<sup>5,6</sup>

Penyimpangan homeostasis kalsium telah lama diketahui terjadi pada penyakit hipertensi pada umumnya dan khususnya pada preeklampsia. Ginjal memainkan peranan penting dalam metabolisme kalsium, dimana fungsinya berubah, baik pada kehamilan normal maupun pada preeklampsia.<sup>4,7,8</sup> Ekskresi kalsium melalui ginjal meningkat selama kehamilan normal.

Pada kehamilan normal ekskresi kalsium sebesar 350-620 mg/hari dibandingkan dengan 100-250 mg/hari pada perempuan yang tidak hamil. Ekskresi ini meningkat pada setiap trimester dengan ekskresi maksimum dicapai selama trimester III.<sup>9</sup> Peningkatan ekskresi kalsium pada kehamilan lanjut merupakan konsekuensi dari peningkatan *glomerular filtration rate* (GFR) yang terjadi pada kehamilan normal.<sup>8,9</sup> Selama kehamilan normal, aliran darah ginjal dan GFR meningkat. Dengan terjadinya hipertensi dalam kehamilan, perfusi ginjal dan filtrasi glomerulus akan menurun. Tingkat penurunan yang semakin besar menunjukkan penyakitnya semakin berat. Keadaan ini yang merupakan penyebab terjadinya hipokalsiuria pada penderita preeklampsia.<sup>10,11</sup>

Ekskresi kalsium terjadi dalam feses dan urin. Setiap harinya lebih dari 5/6 bagian asupan kalsium di ekskresikan dalam feses, dan sisanya 1/6 dikeluarkan dalam urin. Kadar kalsium urin dapat diukur dengan metode Cresolphthalein-complexone menggunakan mesin Microlab 300, nilai normal kalsium urin pagi : 6,7 - 20 mg/dl. Jika kadar kreatinin diukur dengan metode Jaffe, dengan menggunakan mesin Microlab 300, nilai kreatinin



normal urin pagi : 40 - 120 mg/dl. Karena kadar kreatinin dalam urin itu hampir konstan, sehingga konsentrasi zat-zat lain dalam urin selalu dibandingkan dengan kadar kreatinin. Dengan cara itu jumlah ekskresi metabolit tertentu dikatakan dengan "gram per gram kreatinin" Dengan demikian nilai normal rasio kalsium kreatinin urin diatas 0,056.

Rodriguez dkk. melakukan penelitian untuk mengukur rasio ekskresi kalsium dengan kadar kreatinin urine yang diambil pada pagi hari dari 88 perempuan hamil normotensif usia kehamilan 24-34 minggu. Dari penelitian ini didapatkan bahwa rasio ekskresi kalsium dan kreatinin urine yang lebih kecil atau sama dengan 0,04 memberikan sensitivitas 70%, spesifisitas 95%, nilai duga positif 64% dan nilai duga negatif 96% untuk menduga kemungkinan terjadinya preeklampsia.<sup>8</sup>

Dasgupta dan kawan-kawan (2012) melakukan penelitian tentang penilaian terhadap efektifitas pemeriksaan kalsium urin pada wanita hamil dengan normotensif dan preeklampsia, didapatkan secara statistik rasio kalsium kreatinin urin mengalami penurunan signifikan pada usia kehamilan 28 - 40 minggu.<sup>12</sup>

Berdasarkan penelitian Sabaruddin F, tahun 2006 tentang Hubungan tekanan darah sistolik dan rasio kalsium kreatinin urin ibu hamil 16-20 minggu dengan kejadian preeklampsia, didapatkan probabilitas kejadian preeklampsia/eklampsia berdasarkan kelompok rasio kalsium kreatinin < 0,058 dan tekanan darah sistolik 120-139 mmHg, 35,7 kali lebih besar dari pada rasio kalsium kreatinin > 0,058 dan tekanan darah sistolik < 120 mmHg.<sup>13</sup>

Mengingat hal itu maka penulis berkeinginan untuk melanjutkan penelitian pendahuluan tersebut di RSUP Dr. M. Djamil Padang, dengan melakukan pemberian suplemen kalsium setiap harinya sampai kehamilan aterm dan menilai apakah ada pengaruh peningkatan dosis kalsium terhadap kenaikan tekanan darah.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan dengan metode *eksperimental pre and post test group design* di poliklinik Obgin RS. Dr. M. Djamil dan praktek swasta bidan di kota Padang mulai bulan Juli 2013 sampai jumlah sampel terpenuhi sebanyak 40 orang sampel. Analisis dilakukan untuk mendeskripsikan hubungan antara pemberian kalsium dengan tekanan darah. Kemudian dilakukan analisis tentang perbedaan sistolik diastolik dan MAP sebelum dan

sesudah pemberian tablet kalsium. Data disajikan dalam bentuk tabel. Data diuji dengan korelasi Pearson dan Wilcoxon test dan Paired T-Test. Jika  $p < 0,05$  menunjukkan hasil yang bermakna.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian *eksperimental pre and post control group design* mengenai peningkatan dosis tablet kalsium pada ibu hamil 28 - 36 minggu dengan kenaikan tekanan darah, yang dilakukan di Poliklinik Obstetri RSUP Dr. M. Djamil Padang dan beberapa tempat praktek bidan swasta di Kotamadya Padang selama periode Juli 2013 - April 2014. Selama penelitian didapatkan sampel sebanyak 101 orang, tetapi yang masuk kriteria penelitian sebanyak 40 orang. Untuk perlakuan mendapatkan tablet kalsium 3 x 500 mg, sedangkan kontrol mendapatkan tablet kalsium 1 x 500 mg, diberikan setiap bulannya sampai dengan persalinan.

### HASIL PENELITIAN

#### A. Pengaruh Pemberian Kalsium terhadap Tekanan Darah Sistolik

##### 1. Kelompok Perlakuan (3x500 mg/hari)

Tabel 1. Pengaruh pemberian kalsium terhadap tekanan darah sistolik pada kelompok perlakuan.

Variabel	Rata-rata ± SD	p
Tekanan Darah Sistolik sebelum pemberian kalsium	121,4 ± 5,62	0,874
Tekanan Darah Sistolik sesudah pemberian kalsium	121,5 ± 8,02	

Pada kelompok perlakuan dapat dilihat bahwa rata-rata tekanan darah sistolik sebelum pemberian kalsium sedikit lebih rendah daripada tekanan darah sistolik sesudah pemberian kalsium (121,4 ± 5,62 : 121,5 ± 8,02). Secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara tekanan darah sistolik sebelum dan sesudah pemberian kalsium pada kelompok perlakuan ( $p > 0,05$ ).

##### 2. Kelompok Kontrol (1x500 mg/hari)



Tabel 2. Pengaruh pemberian kalsium terhadap tekanan darah sistolik pada kelompok kontrol.

Variabel	Rata-rata ± SD	p
Tekanan Darah Sistolik sebelum pemberian kalsium	122,7 ± 10,42	0,605
Tekanan Darah Sistolik sesudah pemberian kalsium	121,5 ± 6,71	

Pada kelompok kontrol dapat dilihat bahwa rata-rata tekanan darah sistolik sebelum pemberian kalsium lebih tinggi daripada tekanan darah sistolik sesudah pemberian kalsium (122,7 ± 10,42 : 121,5 ± 6,71). Tetapi secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara tekanan darah sistolik sebelum dan sesudah pemberian kalsium pada kelompok kontrol ( $p > 0,05$ ).

### 3. Perbedaan Pengaruh Pemberian Kalsium terhadap Tekanan darah Sistolik Pada Kedua Kelompok

Tabel 3. Perbedaan pengaruh pemberian kalsium terhadap tekanan darah sistolik pada kedua kelompok

Kelompok	Rata-rata ± SD	p
Perlakuan	121,5 ± 8,02	1
Kontrol	121,5 ± 6,71	

Pada kelompok kontrol dan perlakuan dapat dilihat bahwa rata-rata tekanan darah sistolik sesudah pemberian kalsium sama (121,5 ± 8,02 : 121,5 ± 6,71). Tetapi secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara tekanan darah sistolik sesudah pemberian kalsium pada kedua kelompok ( $p > 0,05$ ).

## B. Pengaruh Pemberian Kalsium terhadap Tekanan Darah Diastolik

### 1. Kelompok Perlakuan (3x500 mg/hari)

Tabel 4. Pengaruh pemberian kalsium terhadap tekanan darah diastolik pada kelompok perlakuan.

Variabel	Rata-rata ± SD	p
Tekanan Darah Diastolik sebelum pemberian kalsium	77,1 ± 5,37	0,959
Tekanan Darah Diastolik sesudah pemberian kalsium	77,2 ± 6,46	

Tekanan Darah Diastolik sesudah pemberian kalsium	77,2 ± 6,46
---	-------------

Pada kelompok perlakuan dapat dilihat bahwa rata-rata tekanan darah diastolik sebelum pemberian kalsium sedikit lebih rendah daripada tekanan darah diastolik sesudah pemberian kalsium (77,1 ± 5,37 : 77,2 ± 6,46). Tetapi secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara tekanan darah diastolik sebelum dan sesudah pemberian kalsium pada kelompok perlakuan ( $p > 0,05$ ).

### 2. Kelompok Kontrol (1x500 mg/hari)

Tabel 5. Pengaruh pemberian kalsium terhadap tekanan darah diastolik pada kelompok kontrol.

Variabel	Rata-rata ± SD	p
Tekanan Darah Diastolik sebelum pemberian kalsium	73,5 ± 6,04	0,063
Tekanan Darah Diastolik sesudah pemberian kalsium	75,9 ± 4,32	

Pada kelompok kontrol dapat dilihat bahwa rata-rata tekanan darah diastolik sebelum pemberian kalsium lebih rendah daripada tekanan darah diastolik sesudah pemberian kalsium (73,5 ± 6,04 : 75,9 ± 4,32). Tetapi secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara tekanan darah diastolik sebelum dan sesudah pemberian kalsium pada kelompok kontrol ( $p > 0,05$ ).

### 3. Perbedaan Pengaruh Pemberian Kalsium terhadap Tekanan darah Diastolik Pada Kedua Kelompok

Tabel 6. Perbedaan pengaruh pemberian kalsium terhadap tekanan darah diastolik pada kedua kelompok

Kelompok	Rata-rata ± SD	p
Perlakuan	77,2 ± 6,46	0,460
Kontrol	75,9 ± 4,32	

Pada kelompok kontrol dapat dilihat bahwa rata-rata tekanan darah diastolik sesudah pemberian kalsium



lebih rendah daripada tekanan darah diastolik perlakuan ( $75,9 \pm 4,32 : 75,9 \pm 4,32$ ). Tetapi secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara tekanan darah diastolik sesudah pemberian kalsium pada kedua kelompok ( $p > 0,05$ ).

### C. Pengaruh Pemberian Kalsium terhadap MAP

#### 1. Kelompok Perlakuan (3x500 mg/hari)

Tabel 7. Pengaruh pemberian kalsium terhadap MAP pada kelompok perlakuan.

Variabel	Rata-rata $\pm$ SD	p
MAP sebelum pemberian kalsium	$91,859 \pm 4,50$	0,904
MAP sesudah pemberian kalsium	$91,956 \pm 6,08$	

Pada kelompok perlakuan dapat dilihat bahwa rata-rata tekanan MAP sebelum pemberian kalsium sedikit lebih rendah daripada MAP sesudah pemberian kalsium ( $91,859 \pm 4,50 : 91,956 \pm 6,08$ ). Tetapi secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara MAP sebelum dan sesudah pemberian kalsium pada kelompok perlakuan ( $p > 0,05$ ).

#### 2. Kelompok Kontrol (1x500 mg/hari)

Tabel 8. Pengaruh pemberian kalsium terhadap MAP pada kelompok kontrol.

Variabel	Rata-rata $\pm$ SD	p
MAP sebelum pemberian kalsium	$89,896 \pm 4,81$	0,296
MAP sesudah pemberian kalsium	$91,088 \pm 4,47$	

Pada kelompok kontrol dapat dilihat bahwa rata-rata MAP sebelum pemberian kalsium lebih rendah daripada MAP sesudah pemberian kalsium ( $89,896 \pm 4,81 : 91,088 \pm 4,47$ ). Tetapi secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara MAP sebelum dan sesudah pemberian kalsium pada kelompok kontrol ( $p > 0,05$ ).

#### 3. Perbedaan Pengaruh Pemberian Kalsium terhadap MAP Pada Kedua Kelompok

Tabel 9. Perbedaan pengaruh pemberian kalsium terhadap tekanan darah diastolik pada kedua kelompok.

Kelompok	Rata-rata $\pm$ SD	p
Perlakuan	$91,956 \pm 6,08$	0,610
Kontrol	$91,088 \pm 4,47$	

Pada kelompok kontrol dapat dilihat bahwa rata-rata MAP sesudah pemberian kalsium lebih rendah daripada MAP perlakuan ( $91,956 \pm 6,08 : 91,088 \pm 4,47$ ). Tetapi secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara MAP sesudah pemberian kalsium pada kedua kelompok ( $p > 0,05$ ).

### PEMBAHASAN

Pada hasil penelitian ini kenaikan tekanan darah pada kelompok perlakuan maupun kelompok kontrol tidak ada ditemukan. Jadi ada pengaruh pemberian kalsium pada ibu hamil dengan resiko terhadap tekanan darah walaupun secara statistik tidak bermakna. Berbeda dengan penelitian yang dipimpin oleh peneliti Pranom Buppasiri, MD, dari departemen obstetri dan ginekologi di Khon Kaen University di Thailand tahun 2011, yang menunjukkan bahwa suplemen kalsium tidak membantu dalam pencegahan preeklampsia. Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Parul Singla, dkk di India tahun 2012<sup>14</sup> dan Kawasaki dkk, dimana pada penelitian tersebut didapatkan pengaruh pemberian kalsium terhadap kejadian preeklampsia. Seperti kita ketahui bahwa asupan kalsium yang rendah akan menyebabkan peningkatan tekanan darah dengan cara merangsang pelepasan hormon paratiroid dan atau renin, oleh karena itu peningkatan kalsium intraseluler di dalam otot polos pembuluh darah akan menyebabkan vasokonstriksi.<sup>15</sup> Sebaiknya pada penelitian ini dihitung juga asupan kalsium perharinya dari makanan pada semua sampel, guna menyingkirkan adanya bias dari faktor lain yang mempengaruhi kadar kalsium dalam tubuh yang dilakukan penelitian. Penyerapan tubuh terhadap kalsium tersebut yang juga dipengaruhi oleh vitamin D didalam tubuh.

Pengaruh pemberian kalsium terhadap tekanan darah sistolik pada kelompok perlakuan dapat dilihat bahwa rata-rata tekanan darah sistolik sebelum pemberian kalsium sedikit lebih rendah dari pada tekanan darah sistolik sesudah pemberian tablet kalsium ( $121,4 \pm 5,62 : 121,5 \pm 8,02$ ). Secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna



antara tekanan darah sistolik sebelum dan sesudah pemberian kalsium pada kelompok perlakuan ( $p > 0,05$ ). Dan pengaruh pemberian kalsium terhadap tekanan darah sistolik pada kelompok kontrol dapat dilihat bahwa rata-rata tekanan darah sistolik sebelum pemberian kalsium lebih tinggi dari pada tekanan darah sistolik sesudah pemberian kalsium ( $122,7 \pm 10,42 : 121,5 \pm 6,71$ ). Akan tetapi secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara tekanan darah sistolik sebelum dan sesudah pemberian kalsium pada kelompok kontrol ( $p > 0,05$ ). Sedangkan perbedaan pengaruh pemberian kalsium terhadap tekanan darah sistolik dapat dilihat bahwa rata-rata tekanan darah sistolik sesudah pemberian kalsium sama pada kedua kelompok ( $121,5 \pm 8,02 : 121,5 \pm 6,71$ ). Tetapi secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara tekanan darah sistolik sesudah pemberian kalsium pada kedua kelompok ( $p > 0,05$ ). Sesuai dengan penelitian - penelitian yang sebelumnya pernah dilakukan mengenai hubungan kadar ion kalsium dengan hipertensi dalam kehamilan memperlihatkan hasil yang berbeda-beda. Paul Singla dkk (2012), mendapatkan tekanan darah sistolik yang meningkat pada control dan sedikit menurun pada kelompok perlakuan.<sup>14</sup> Reitz (1977) mendapatkan kadar ion kalsium serum pada perempuan hamil akan meningkat, sedangkan Pitkin (1979) mendapatkan hasil sebaliknya, yaitu kehamilan akan menurunkan kadar ion kalsium serum secara bermakna. Hal ini bertentangan dengan penelitian lain dilakukan oleh McCarron pada tahun 1983 dengan mengambil data sekunder dari *Health and Nutrition Examination Survey (HANES) I* di Amerika Serikat. Dari penelitian ini didapatkan bahwa jumlah kalsium yang dikonsumsi oleh penderita hipertensi 18% lebih rendah daripada orang normal<sup>16</sup> Secara teoritis defisiensi ion kalsium dapat menyebabkan terjadinya gangguan membran sel sehingga terjadi penimbunan ion kalsium dalam sel. Bila peningkatan kadar ion kalsium dalam sel terjadi pada otot jantung dan otot polos pembuluh darah, akan terjadi peningkatan tonus otot-otot tersebut dan akhirnya akan menyebabkan peningkatan tekanan darah.<sup>17</sup>

Pengaruh pemberian kalsium terhadap tekanan darah diastolik pada kelompok perlakuan dapat dilihat bahwa rata-rata tekanan darah diastolik sebelum pemberian kalsium sedikit lebih rendah dari pada tekanan darah diastolik sesudah pemberian kalsium ( $77,1 \pm 5,37 : 77,2 \pm 6,46$ ). Secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara tekanan darah diastolik sebelum dan sesudah pemberian kalsium pada kelompok perlakuan

( $p > 0,05$ ). Dan pengaruh pemberian kalsium terhadap tekanan darah diastolik pada kelompok kontrol dapat dilihat bahwa rata-rata tekanan darah diastolik sebelum pemberian kalsium lebih rendah dari pada tekanan darah diastolik sesudah pemberian kalsium ( $73,5 \pm 6,04 : 75,9 \pm 4,32$ ). Secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara tekanan darah diastolik sebelum dan sesudah pemberian kalsium pada kelompok kontrol ( $p > 0,05$ ). Sedangkan perbedaan pengaruh pemberian kalsium terhadap tekanan darah diastolik pada kedua kelompok dapat dilihat bahwa pada kelompok kontrol rata-rata tekanan darah diastolik sesudah pemberian kalsium lebih rendah daripada tekanan darah diastolik perlakuan ( $75,9 \pm 4,32 : 75,9 \pm 4,32$ ). Tetapi secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara tekanan darah diastolik sesudah pemberian kalsium pada kedua kelompok ( $p > 0,05$ ). Hal ini berbeda dengan penelitian pada tahun 1986, Grobbee dan Hofman melakukan penelitian dengan memberikan suplementasi kalsium sebanyak 1 g/hari selama 12 minggu, ternyata terdapat penurunan tekanan darah diastolik pada penderita hipertensi ringan, didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Belizan dkk. dimana perempuan hamil normotensif yang dibagi menjadi 2 kelompok. Terhadap kedua kelompok tersebut diberikan suplementasi kalsium masing-masing sebanyak 1 g dan 2 g per hari selama kehamilan berlangsung. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar ion kalsium serum pada kedua kelompok tidak berbeda secara bermakna, tetapi terdapat perbedaan yang bermakna dalam penurunan tekanan darah diastolik.<sup>16</sup> Paul Singla dkk (2012), mendapatkan tekanan darah diastolik yang meningkat pada kedua kelompok.<sup>14</sup> Secara teori dikatakan dalam keadaan normal, konsentrasi ion kalsium dalam plasma sel otot polos adalah  $10^{-7}$ – $10^{-8}$  mol/L. Otot polos akan mengalami relaksasi bila konsentrasi ion kalsium kurang dari  $10^{-7}$  mol/L, sebaliknya bila konsentrasinya di atas normal maka otot polos pembuluh darah menjadi sangat reaktif sehingga menyebabkan tonus meningkat, dan akhirnya terjadi peningkatan tekanan darah.<sup>15</sup> Perbedaan dari hasil yang didapatkan pada penelitian ini dimana tidak ditemukan hasil yang bermakna, hal itu dapat disebabkan oleh asupan kalsium dari si ibu dan adanya pemberian kalsium selama kehamilan kurang dapat dinilai dengan baik, serta adanya faktor kemampuan tubuh dari masing-masing individu berbeda-beda dalam penyerapan kalsium, hal itu dapat dipengaruhi keadaan keasaman dari duodenum. Pengaruh pemberian kalsium terhadap MAP pada kelompok perlakuan dapat dilihat bahwa rata-rata



tekanan MAP sebelum pemberian kalsium lebih rendah dari pada MAP sesudah pemberian kalsium ( $91,859 \pm 4,50$  :  $91,956 \pm 6,08$ ). Secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara MAP sebelum dan sesudah pemberian kalsium pada kelompok perlakuan ( $p > 0,05$ ). Dan pengaruh pemberian kalsium terhadap MAP pada kelompok kontrol dapat dilihat bahwa rata-rata MAP sebelum pemberian kalsium lebih rendah dari pada MAP sesudah pemberian kalsium ( $89,896 \pm 4,81$  :  $91,088 \pm 4,47$ ). Secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara MAP sebelum dan sesudah pemberian kalsium pada kelompok kontrol ( $p > 0,05$ ). Sedangkan perbedaan pengaruh pemberian kalsium terhadap MAP pada kedua kelompok tampak bahwa kelompok kontrol rata-rata MAP sesudah pemberian kalsium lebih rendah daripada MAP perlakuan ( $91,088 \pm 4,47$  :  $91,956 \pm 6,08$ ). Tetapi secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara MAP sesudah pemberian kalsium pada kedua kelompok ( $p > 0,05$ ). Hal ini sesuai dengan penelitian yang pernah dilakukan oleh Johnson dkk tahun 1985 dengan memberikan suplementasi kalsium sebanyak 1,5 g/hari selama 4 tahun pada perempuan normal dan perempuan dengan hipertensi. Setelah pengamatan 4 tahun ternyata tidak didapatkan penurunan tekanan darah sistolik maupun diastolik pada perempuan normal, baik mendapat suplementasi maupun tidak. Didukung dengan penelitian untuk melihat hubungan antara konsumsi kalsium dengan tekanan darah juga dilakukan oleh Sowers dkk. pada tahun 1985. Ternyata tidak ditemukan hubungan yang bermakna pada kelompok perempuan usia muda, tetapi pada kelompok perempuan yang lebih tua terdapat hubungan terbalik yang bermakna antara keduanya. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Epri Wigunarto di Puskesmas Dagangan Madium, dimana didapatkan penurunan tekanan darah pada ibu hamil trimester dua dan tiga dengan pemberian tablet kalsium selama 28 hari, baik tekanan darah sistole maupun diastole. Peningkatan kadar hormon paratiroid dalam serum akan menyebabkan peningkatan kadar ion kalsium dalam sel melalui 2 mekanisme, yaitu (1) peningkatan permeabilitas sel terhadap ion kalsium dan (2) pengaktifan adenil siklase dan peningkatan *cyclic adenosin monofosfat (cAMP)* yang akan membebaskan ion kalsium dari mitokhondria ke dalam sitosol. Selanjutnya konsentrasi ion kalsium dalam sel otot polos pembuluh darah akan meningkatkan kepekaan sel tersebut terhadap zat-zat presor sehingga mudah terjadi vasokonstriksi yang akan meningkatkan tahanan perifer dan akhirnya

mengakibatkan peningkatan tekanan darah.<sup>18</sup> Gant, dalam Repke dan Villar (1991), dan Bourdeau (1994) mengemukakan pendapat bahwa sensitivitas otot polos pembuluh darah dipengaruhi oleh konsentrasi ion kalsium serum melalui poros renin-angiotensin. Renin dikeluarkan oleh juksta glomerulus ginjal bila kadar ion kalsium serum menurun dan sebaliknya. Dengan demikian tekanan darah dipengaruhi secara langsung oleh kadar ion kalsium serum dan secara tidak langsung melalui poros renin-angiotensin. Adanya perbedaan dari hasil penelitian diatas menunjukkan bahwa kalsium bukanlah satu-satunya faktor yang dapat mempengaruhi naik turunnya tekanan darah, tetapi ada juga faktor hormonal seperti hormon paratyroid dan faktor renin angiotensin. Selain itu juga faktor penyerapan dari tubuh sendiri terhadap kalsium, hal itu bisa dipengaruhi faktor saluran pencernaan dari masing-masing individu. Penyerapan dari kalsium juga sangat dipengaruhi oleh adanya vitamin D, oleh karena itu faktor kebutuhan tubuh akan vitamin D juga seharusnya dipertimbangkan. Jadi secara umum tampak ada pengaruh pemberian kalsium pada ibu hamil yang berisiko, terhadap tekanan darah walaupun secara statistik tidak signifikan.

## KESIMPULAN

1. Tidak terdapat pengaruh pemberian tablet kalsium terhadap tekanan darah sistolik antara kelompok perlakuan dengan kontrol.
2. Tidak terdapat pengaruh pemberian tablet kalsium terhadap tekanan darah diastolik antara kelompok perlakuan dengan kontrol.
3. Tidak terdapat pengaruh pemberian tablet kalsium terhadap MAP antara kelompok perlakuan dengan control.

## RUJUKAN

1. Robin Elise Weiss. Pregnancy-induced hypertensive disorders, 15 Februari 2011
2. Rekam Medik. Bagian Obsgyn RS. Dr. M. Djamil Padang periode 1 Januari sampai 31 Desember 2011
3. Handaya. Cara-cara prediksi preeklampsia pada perawatan antenatal. Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSCM. Dibacakan pada PTP POGI IX. Surabaya;2-5 Juli 1995
4. Pangemanan WT. Diagnosis dini dan prediksi hipertensi dalam kehamilan. Lab/UPF Obstetri



- dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSMH Palembang, 2002
5. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol.* 2005.
  6. Sibai BM. Prevention of preeclampsia: a big disappointment. *Am J Obstet Gynecol.* 2005.
  7. O'Brien WF. Predicting preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1990;75:445-52
  8. LCY Poon, N Kametas, S Bonino, E Vercellotti, KH Nicolaides. Urine albumin concentration and albumin-to-creatinine ratio at 11<sup>+0</sup> to 13<sup>+6</sup> weeks in the prediction of pre-eclampsia, 2008
  9. López-Jaramillo, Patricio; García, Ronald G; López, Marcos Preventing pregnancy-induced hypertension: are there regional differences for this global problem, 2005
  10. Angsar MD. EPH Gestosis dalam perspektif. Disampaikan pada PTP VII POGI Surakarta. 1991
  11. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF, et al. *Williams Obstetrics.* 23<sup>th</sup> ed. New York. Appleton & Lange. 2010;576-89
  12. Dasgupta, A Prospective Study for The Prediction of Preeclampsia with Urinary Calcium Level, *The Journal of Obstetric and Gynecology of India,* 2008
  13. Sabaruddin F, Sulin D, Hubungan Tekanan Darah Sistolik Dan Rasio Kalsium Kreatinin Urin Ibu Hamil 16-20 minggu Dengan Kejadian Preeklampsia, 2006.
  14. Parul Singla et al. Benefit of Vitamin D supplementation in Pregnancy for Prevention of Preeclampsia. Dept. Of Biochemistry, Pt. B.D. Sharma PGIMS, Rohtak, India, 2012
  15. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:1003-10.
  16. Dickinson HO, Nicolson DJ, Cook JV et al, Calcium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD004639
  17. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med.* 1997;337:69-76
  18. Eduardo Bergel. Effect of maternal calcium intake during pregnancy on children's blood pressure, A systematic review of the literature, 2007.
  19. Akhter R, Serum Calcium Level And Pregnancy Induced Hypertension, *MC Vol. 18 - No.1 - 2012 ( 63 - 65 ), jan-mar 2012*
  20. Azita Fath Negad Kazemi, Fahime Sehhati. The predictive value of Urinary Calcium to Creatinine ratio, Roll Over Test and BMI in early Diagnosis of Preeclampsy. *Research journal of Biological Sciences,* 2010.
  21. Barron WM. Hypertension. In : Barron WM, Lindheimer MD. *Medical disease during pregnancy.* Third ed. Mosby. St Louis. 2000:1-20.
  22. Brown MA, Reiter L, Smith B, et al. Measuring blood pressure in pregnant women : a comparison of direct and indirect methods. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171:661-7
  23. Benedetti TJ. Pregnancy-induced Hypertension. In : Elkayam, Gleicher. *Cardiac problems in pregnancy.* Second ed. Alan R. Liss Inc. New York. 1990:323-40
  24. Chesley LC. *Hypertensive disorders in pregnancy.* 3rd ed. New York: Stamford & Lange, 2009
  25. C.N. Sheela, S.R. Beena. Calcium Creatinine ratio and microalbuminuria in Predictive of Preeclampsia. *Journal of Obsgyn of India,* 2012.
  26. Christopher S. Kovacs, MD, Calcium Metabolism during Pregnancy and Lactation, Faculty of Medicine - Endocrinology, Health Sciences Centre, Memorial University of Newfoundland, 300 Prince Philip Drive, St. John's, Newfoundland, A1B 3V6, Canada 24 juni 2012
  27. Clark BA, Halvorson L, Sach B, Epstein FH. Plasma endothelin levels in preeclampsia elevation and correlation with uric acid levels and renal impairment. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:962-5
  28. Deni W. Suryono, Firman F, Wirakusumah, dkk. The correlation between Calcium Serum and Calcium Urine Level with the Blood Pressure in Preeclampsia. *Indonesian Journal Obsgyn.* Jan 2012
  29. Eduardo Bergel, José M. Belizán. A deficient maternal calcium intake during pregnancy increases blood pressure of the offspring in adult rats, 2003
  30. Ganong WF. *Review of medical physiology* 24e. California: Lange Medical Publ., 2010:313-22;563-86
  31. Greer IA. Pregnancy-induced Hypertension. In : Chamberlain G, Steer P. *Turnbull's Obstetrics.* Third ed. Churchill Livingstone. London. 2001:333-53



32. Hojo M, August P. Calcium metabolism in normal and hypertensive pregnancy. *Semin Nephrol.*1995;15:504-11
33. Huikeshoeven FJM, Zuijderhoudt FMJ. Hypocalciuria in hypertensive disorder in pregnancy and how to measure it. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*1990;36:81-5
34. James C. Fleet PhD . Molecular Regulation of Calcium Metabolism, Calcium in Human Health Nutrition and Health 2006, pp 163-189
35. Kyle PM, Campbell S, Buckley D, Kissane J, de Swiet M, et al. A comparison of the inactive urinary kallikrein : creatinine ratio and the angiotensin sensitivity test for the prediction of preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol.* 1996;103:981-87
36. Kawasaki N, Matsui K, Ito M. Effect of calcium supplementation on the vascular sensitivity to angiotensin II in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.*1985;153:576-82
37. Lu Wang, JoAnn E. Manson, Julie E. Buring, I-Min Lee, Howard D. Sesso. Dietary Intake of Dairy Products, Calcium, and Vitamin D and the Risk of Hypertension in Middle-Aged and Older Women,2008
38. Lukman Halim. Hubungan antara masukan kalsium, ion kalsium serum dengan perubahan tekanan darah primigravida setelah usia kehamilan 24 minggu. Universitas Indonesia.
39. Loi K, Khoo CK, Tan KH, Yeo. A review of 93 cases of severe preeclampsia in Singapore: are there risk factor for complications?. 2007. {2 Agustus 2012}. Available from: <http://smj.sma.org.sg/4809/4809a2.pdf>.
40. Lim KH. Preeclampsia. Available from: <http://www.medscape> diakses pada 25 Agustus 2012
41. Marya RK, Rathee S, Manraw M. Urinary calcium excretion in pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.*1987;23(2):141-4
42. Madi J dan sulin J. Angka Kematian pasien Preeklampsia dan Eklampsia di Rs.Dr M.Djamil Padang 1998-2002. Bagian Obsgin FK.Unand/Rs.Dr.M.Djamil Padang, Kongres POGI XII Juli 2003
43. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:307-12
44. Mansooreh Vahdat, Maryam Kashaman. Evaluation of the Value of Urinary Calcium to Creatinine ratio for Predicting Preeclampsia. 2012
45. Pedersen EB, Johansen P, Kristensen S, et al. Calcium, parathyroid hormone and calcitonin in normal pregnancy and preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest.*1984;18:156-64
46. Padilla J, Sheldon RD, Sitar DM, Impact of acute exposure to increased hydrostatic pressure and reduced shear rate on conduit artery endothelial function: a limb-specific response, *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009 Sep;297(3)
47. Perez-Cuevas R, Fraser W, Reyes H, Reinharz D, et al. Critical pathway for the management of preeclampsia in institutionalised health care setting. *BMC. Pregnancy and childbirth.*2003;3(6):1-15
48. Ramos JGL, Martin-Costa SH, Kessler JB, et al. Calciuria and preeclampsia. *Braz J Med Biol Res.*1998;31:519-22
49. Rippman ET. Historical high light in EPH Gestosis. Dalam: Waluyo PB, Hadisaputro, Hadiyanto B dkk. (Eds.). Kumpulan Makalah/kuliah utama KOGI VII dan Kongres MASEAN Chapter of Obstetric and Gynecology I. Semarang : POGI.1987:269-74
50. Robert JM, Pearson G, Cutler J. Hypertension.2003;41:437-45
51. Robert JM, Balk JL, Bodnar LM, et al. Nutrient involvement in preeclampsia. *J Nutr.*2003;133:1684S-92S
52. Rodriquez MH, Masaki DI, Mestman J. Calcium/creatinin ratio and microalbuminuria in the predidction pf preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.*1988;159:1452-5
53. Suhardiyanto B. Pemeriksaan "Roll-over test dan mean arterial pressure sebagai penduga kejadian preeklampsia. Tesis. Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran.Bandung,1997:54-5
54. Saifuddin AB, Rachimhadadhi T, Wiknjastro H, editor. Ilmu kebidanan. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2010.
55. Sanches-Ramos L, Sandroni S, Andres FJ, Kaunitz A. Calcium excretion in preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 1991;77:510-13
56. Sanches-Ramos L, Jones DC, Cullen MT. Urinary calcium as an marker for preeclampsia. *Obstet Gynecol.*1991;77:685-8.
57. Tinnakorn Chaiworapongsa, Roberto Romero, Yeon Mee Kim et al. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia, 2005, Vol. 17, No. 1 , Pages 3-18.