

PERAN CALCIUM PADA PREEKLAMPSIA

Ninuk Dwi Ariningtyas

Fakultas Kedokteran Univ Muhammadiyah Surabaya

PENDAHULUAN

Preeklampsia merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas maternal (15-20%). Kematian perinatal, prematuritas dan *intrauterine growth restriction* juga merupakan beberapa efek Preeklampsia. Preeklampsia adalah penyakit multisistem dengan penyebab yang belum jelas, di tandai dengan respon vaskular yang abnormal terhadap pembentukan plasenta yang mengakibatkan meningkatnya resistensi vaskular sistemik, menguatnya agregasi trombosit, terjadinya aktivasi sistem koagulasi dan disfungsi sel endotel.(Handayani,2019)

Keseimbangan calcium berperan penting pada fisiologi ibu dan janin selama masa kehamilan. Adanya pembentukan tulang memerlukan penyesuaian pengaturan regulasi calcium ibu. Pada trimester tiga penumpukan calcium pada tulang janin hingga mencapai 200 mg/hari. Ditambah lagi dengan meningkatnya ekskresi calcium melalui urine yang meningkat dua kali. Beberapa penelitian menyatakan adanya perubahan metabolisme calcium pada patogenesis hipertensi pada kehamilan. Kurangnya konsumsi calcium ternyata berhubungan sdengan angka kejadian preeklampsia. Pada preeklampsia didapatkan hypocalciuria, dan perubahan kadar 1,25-dihydroxyvitamin D dan hormon parathyroid.(Cormick et al, 2018)

Regulasi calcium adalah salah satu hal yang menarik dipelajari karena diantaranya banyak menyangkut mekanisme kontraksi otot polos vaskular dimana calcium terlibat. Regulasi calcium intracelular memegang peranan penting pada kejadian hipertensi. Regulasi calcium intracelular bisa terjadi melalui hormon calcitrophic di bawah pengaruh kontrol asupan calcium yang dapat memberikan pandangan potensial mengenai modulasi cardiovascular oleh diet calcium.(Bringham et al, 2019)

Metabolisme Calcium

Calcium yang berada dalam tubuh berbentuk kation divalent (Ca^{2+}), mempunyai peranan struktural penting sebagai pembentuk tulang dan juga dapat berperan sebagai signal ekstraselular dan intraselular. Satu sampai dua kilogram calcium berada dalam tubuh orang dewasa, 99% berada dalam tulang dan gigi, sisanya 1% berada dalam jaringan lunak dan ekstra selular. Konsentrasi Ca^{2+} plasma total normalnya berkisar 8,8 sampai dengan 10,3 mg/dl (2,2 sampai dengan 2,6 mM). Normalnya 40% calcium plasma terikat pada plasma protein terutama albumin, sisanya 60% bergerak melintasi membran artificial dan biologik, mengandung 10% Ca^{2+} dalam bentuk anion dan 50% ion Ca^{2+} bebas (ionized calcium atau iCa). Ion Ca^{2+} merupakan fraksi Ca^{2+} plasma yang penting dan konsentrasinya (1,05-1,23 Mm) diatur oleh parathyroid hormone. (Gebbe, 2020)

Calcitonin dan iCa bekerja pada tiga organ yaitu ginjal, GI tract dan tulang. Distribusi relatif dari calcium plasma kemungkinan berubah dengan adanya perubahan konsentrasi plasma protein dan pH. Sebagai contoh, proporsi calcium plasma total yang

terionisasi meningkat pada keadaan hipoalbuminemia dan acidemia. Konsentrasi total calcium plasma tidak menggambarkan status fisiologi yang berhubungan dengan iCa pada cairan ekstraselular.(Kim EB, 2015)

Intake dan output

Kebutuhan sehari-hari calcium diperoleh dari susu dan produk-produknya sekitar 600-800g pada orang dewasa, ditambah dengan suplemen calcium hingga rata-rata pemasukan calcium mendekati 1000 mg/hari. 20-25% diet calcium tersebut diserap oleh usus, dan usus juga mereabsorpsi ± 200 mg dari calcium yang disekresi oleh luminal. Efisiensi absorpsi calcium akan meningkat bila diet calcium menurun demikian juga pada periode pertumbuhan cepat dari anak-anak, masa kehamilan dan menyusui.

Sekali di absorpsi, calcium pada ekstrasel akan terkumpul pada tulang dan ± 300 mg Ca^{2+} beraktifitas masuk dan meninggalkan tulang setiap hari. Ekskresi Calcium melalui ginjal ± 200 mg/hari. Regulasi dari ekskresi Ca^{2+} melalui ginjal merupakan salah satu jalur penting dimana tubuh mengatur keseimbangan ekstraselular.(Cormick et al, 2018)

Regulasi Calcium

Konsentrasi plasma dari iCa dipertahankan dengan sangat teliti dalam rentang konsentrasi yang kecil. Pengaturannya juga dipengaruhi oleh PTH. $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$, calcitonin, Ca^{2+} ekstraselular pada 5 organ utama yaitu ginjal, intestinal, dan tulang. Penurunan iCa plasma akan merangsang sekresi PTH dari kelenjar parathyroid juga akan meningkatkan PTH gene expression dan lama-kelamaan akan mengakibatkan hiperplasia dari kelenjar

parathyroid.(John E, 2018).Ekstraselular calcium bertindak sebagai agonis CaSR dengan demikian akan mengaktivasi phospholipase C menyebabkan pengeluaran inositol 1,4,5 triphosphat dan pengeluaran persediaan calcium intraselular dan juga menghambat adenylatecyclase dan menurunkan kadar intraselular cyclic adenosine monophosphat (cyclic Amp). Penurunan $[iCa^{2+}]$ ekstraselular akan merangsang pelepasan PTH. PTH akan meningkatkan $[iCa^{2+}]$ dan mengembalikannya pada kadar normal dengan memobilisasi calcium dari tulang dan merangsang absorpsi Ca^{2+} di ginjal pada tubulus distal. PTH kemudian merangsang 25 hidroxy vitamin D 1 alfa-hidroxyase yaitu suatu enzim di tubulis proximal ginjal yang merubah 25-hydroxyvitamin (25 (OH)2D1 yang akan menyebabkan peningkatan absorpsi Ca^{2+} dari GI tract. Peningkatan iCa yang tidak normal mempunyai efek yang berlawanan terhadap metabolisme PTH dan vitamin D.

Hypercalcemia juga mengaktivasi sekresi calcitonin dari thyroid C cells. Yaitu suatu hormon yang menghambat osteoclast mediated bone resorbtion.(Palvi et al, 2016)

Calcium intraselular

Dalam berbagai hal, konsentrasi calcium cytosolic merupakan jalur umum untuk terjadinya vasokonstriksi, kontraksi jantung dan aktivitas simpatik neuron. Sel yang tereksitasi seperti neuron, cardiomyocytes dan sel otot polos vaskular dikontrol oleh konsentrasi calcium bebas cytosolic, yang dipengaruhi oleh berbagai signal ekstraselular dan intraselular. Hormon pressor seperti norepinephrine mengaktivasi mekanisme transduksi sinyal yang mengarah ke ledakan calcium cytosolic, yang kemudian

phosphorilasi serial hingga kemudian terjadilah kontraksi actinomyosin atau pelepasan hormon.(Yu alan, 2019)

Mekanisme intraselular utama yang mempengaruhi $[Ca^{2+}]_i$ yaitu 1) influx calcium melalui voltage dependent ion channels terutama gerbang calcium tipe L. 2) reseptor yang mengendalikan membran gerbang calcium yang memperbolehkan calcium masuk kedalam sel dibawah pengaruh hormonseperti norepinephrine atau Ang II, 3) pertukaran natrium/calcium melalui membran yang biasanya terjadi pertukaran secara passive-gradien dari ekstraselular natrium untuk intraselular calcium. 4) aktivitas dari membran calcium adenosine triphosphatase (ATPase), sebuah proses yang membutuhkan energi untuk memindahkan calcium ke ekstraselular. 5) protein spesifik yang membawa ke endoplasmic reticulum atau mitichondria. Saat ini tidak ada kerusakn spesifik dari kelima mekanisme tersebut yang terdapat pada hipertensi dan uremia. Tidak ada kebocoran langsung ditemukan , tapi peran calcium cytosolic dan perubahan calcium berlanjut menjadi pusat spekulasi mengenai pathogenesis hipertensi dan penyakit ginjal.(John E,2018)

Berbagai usaha telah dibuat untuk mengidentifikasi substansi yang mempengaruhi perubahan natrium dan calcium dan konsekuensi dari peningkatan sensitivitas faktor pressor endogen pada hipertensi dan uremia. Sebagai konsekuensi dari penghambatan Na^+ , K^+ -ATP ase, natirum intraselular naik, bersamaan dengan hal ini calcium cytosolic juga meningkat yang mengakibatkan pengurangan pertukaran natrium/calcium melalui membran, hasil dari proses ini berupa vasokonstriksi basal dan diperkuatnya responsivitas

vaskular terhadap agen pressor. Peningkatan natrium intraselular menyebabkan bengkaknya bengkaknya dinding lumen menyebabkan penyempitan lubang arteriol dan meningkatkan resistensi vaskular perifer.(Phipps et al, 2016)

Efek vitamin D terhadap metabolisme calcium

Efek vitamin D pada enterosit yaitu terjadi induksi sintesis calcium binding protein calbinding 9K. struktur ini memiliki struktur lengan sedemikian rupa sehingga bisa mengikat dua ion calcium dalam satu molekul. Affinitas calbindin terhadap calcium mencapai empat kali lipat di banding brush border calcium binding component, sehingga calcium lebih terikat ke calbindin. Calbindin bisa sebagai penyangga konsentrasi calcium bebas intraselular selama absorpsi calcium. Organ intraselular termasuk mitokondria, golgi dan retikulum endoplasmik dapat berperan sebagai tempat penyimpanan calcium. (John E, 2018)

Absorpsi calcium di instinal

Dalam keadaan normal, diet calcium antara 700-900 mgsetiap hari. Hampir 30-35% dari calcium ini diabsorpsi, kehilangan calcium melalui sekresi intestinal ini mengakibatkan asupan bersih tiap hari sekitar 200 mg, meskipun vitamin D hormon penentu utama absorpsi calcium di intestinal. Bioavailabilitas ion mineral pada lumen intestine kemungkinan dipengaruhi beberapa faktor lokal dan kandungan diet. Absorpsi calcium dan magnesium rusak oleh karena adanya defisiensi garam empedu, asam lemak bebas yang tidak terabsorpsi pada keadaan steatorrheic dan pada keadaan diet tinggi serat. Asam

lambung dibutuhkan untuk memicu disosiasi dari calcium dari komponen anionik dari makanan atau sediaan terapeutik garam calcium. Pemberian garam calcium dengan makanan terutama pada patient dengan achlorhydria, dan penggunaan dalam dosis terbagi, atau lebih banyaknya larutan garam seperti larutan calcium citrate dapat digunakan sebagai strategi untuk meningkatkan bioavailabilitas calcium. (Kim EB, 2015)

Calcium di absorpsi melalui tiga jalur: 1) transelular route, 2) vesikular calcium transport dan 3) paracelular transport. Dua jalur yang pertama tergantung pada $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, walau peran vitamin D terhadap paracelular calcium transport masih kontroversial, bukti bukti yang ada menunjukkan bahwa hormon ini juga memperkuat jalur paracelular calcium transport. Mekanisme absorpsi calcium di intestinal yang telah diteliti secara ekstensif yaitu route transelular. Jalur ini meliputi tiga tahapan: 1) masuknya calcium kedalam eritrosit, 2) transport melewati sel, 3) melewati membran basolateral.

Keseimbangan Calcium selama kehamilan.

Perubahan besar dari metabolisme calcium dan status mineral tulang terjadi pada saat kehamilan maupun setelah melahirkan dari data yang terkumpul menunjukkan perubahan ini kemungkinan besar bersifat reversibel dan tidak berhubungan dengan diet calcium ibu

Hormon parathyroid (PTH) dan $1,25$ dihidroxy vitamin D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) yang bertanggungjawab terhadap keseimbangan calcium, 50% dari serum calcium terikat protein (albumin) 10% berikatan dengan anion dan 40% beredar bebas sebagai ionized Calcium.

Selama kehamilan terdapat transport aktif dari calcium ibu ke janin. Janin aterm memerlukan 25-30 gr calcium selama masa kehamilan untuk mineralisasi tulang baru. (Kim EB, 2015)

Total serum calcium selama masa kehamilan 8 persent dibawah kadar post partum. Batas atas normal adalah 9,5 mg/dl. Penurunan serum calcium selama masa kehamilan ini oleh karena hypoalbuminemia fisiologik dan peningkatan volume intravaskular yang terjadi pada awal kehamilkan. Kadar *ionized* calcium tidak berubah selama masa kehamilan. Maternal PTH serum sedikit menurun selama masa kehamilan. Kadar 1,25(OH)2D3 (calcitriol) dalam darah meningkat pada awal kehamilan oleh karena rangsngan 1-alpha-hidroksilase oleh estrogen, placental lactogen dan PTH dan juga sintesa calcitriol oleh plasenta. Kadar 1,25(OH)2D3 total dan bebas meningkat pada kehamilan. Ekskresi calcium melalui urine juga meningkat setiap trimester dan menurun pada post partum. (Kim EB, 2015)

Absorpsi calcium dan ekskresi calcium melalui urine meningkat selama kehamilan bila dibandingkan sebelum konsepsi dan setelah melahirkan. Peningkatan ini terbukti pada awal sampai dengan pertengahan kehamilan oleh karena meningkatnya kebutuhan calcium janin untuk pertumbuhan tulangnya. Resorpsi tulang juga meningkat pada gambaran histologi dan pengukuran biokimia dari plasma marker seperti tartrat – resisten acid phosphatase dan ekskresi urine dari collagen cross-links, telopeptidase atau hydroxyproline.

Resorpsi tulang ini meningkat nyata pada awal kehamilan dan selama kehamilan. (Nicklas et al, 2020)

Absorpsi calcium di intestinal.

Absorpsi calcium di intestinal meningkat dua kali lipat selama masa kehamilan dimulai pada masa kehamilan 12 minggu, peningkatan absorpsi calcium ini dihubungkan dengan peningkatan kadar dari 1,25 dihidroxy vitamin D dan meningkatnya ekspresi di intestinal dari vitamin D-dependent calcium binding protein calbinding k-D. (Kim EB, 2015)

Ekskresi calcium di ginjal

Ekskresi calcium di urine selama 24 jam meningkat mulai usia kehamilan 12 minggu, dan jumlah yang diekskresikan mungkin melebihi batas normal. Meningkatnya ekskresi ini mungkin disebabkan karena meningkatnya absorpsi di intestinal dan meningkatnya aliran filtrasi ke ginjal selama masa kehamilan. Meningkatnya kadar calcitonin selama masa kehamilan juga memicu terjadinya ekskresi calcium. (John EH, 2018)

Metabolisme Calcium pada Preeklampsia

Preeklampsia merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada maternal dan perinatal yang ditandai dengan adanya peningkatan tekanan darah ibu dan proteinuria pada masa pertengahan kehamilan dan meningkatnya tekanan darah dikarenakan oleh meningkatnya resistensi vaskular perifer. (Hartono E, 2022) Preeklampsia merupakan

penyakit multisistem yang mengakibatkan hipoperfusi pada semua organ, aktivasi cascade koagulasi dan hilangnya cairan dari intravaskular. Beberapa laporan menyatakan disfungsi endotel merupakan hal yang terpenting terhadap terjadinya preeklampsia.(Mariati P et al, 2022)

Dengan mempelajari mekanisme preeklampsia akan membantu mengembangkan strategi baru untuk pencegahan dan penatalaksanaan terhadap penyakit ini. Penelitian klinis pada wanita hamil dengan hipertensi, contoh sampel plasma, cairan tubuh dan plasenta sangat berguna untuk mengidentifikasi mekanisme pada penyakit ini.(Sulistyowati S, 2017)

Disfungsi sel endotel pada preeklampsia

Disfungsi endotel maternal kemungkinan oleh karena meningkatnya konsentrasi plasma dari lipid peroxidase dan oksigen radikal, yang disebabkan karena perfusi plasenta yang kurang. Lipid peroksidase menghambat ikatan membran-enzyme seperti Ca^{2+} ATP ase yang bertanggung jawab terhadap peningkatan kadar basal intraselular calcium ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) di sel darah merah dan merubah regulasi $[(\text{Ca}^{2+})]$ trombosit wanita dengan preeklampsia.(Rana S et al, 2019)

Penurunan respon vasopresor dan reaktivitas vascular pada vasoconstrictor agonis tidak lepas dari pengaruh meningkatnya sintesa atau pelepasan NO dan beberapa substansi vasodilator seperti prostaciklin (PGI_2) dan endotel derived hiperpolarizing factor (EDHF)

oleh beberapa sel termasuk sel endotel vaskular. Hal ini sesuai dengan hipotesis bahwa preeklampsia merupakan penyakit dengan kelainan sel endotel.(Yang Y, 2021)

Disregulasi calcium pada Preeklampsia

Bukti epidemiologi mengenai hubungan defisiensi diet calcium dengan penyakit hipertensi, hal ini telah diamati bahwa defisiensi calcium mungkin memegang peranan pada pasien dengan essential hipertensi. Pada trimester tiga kehamilan wanita dengan preeklampsia menunjukkan kadar yang rendah dari ekskresi calcium urine harian dan ekskresi fractional dari calcium dibanding dengan wanita hamil normotensive dan hipertensi kronis maupun transient. Investigasi lebih lanjut dari wanita dengan preeklampsia berat telah mencatat kadar terendah dari $1,25D_3$ dibanding dengan wanita hamil normotensive. Beberapa peneliti juga mengamati adanya kadar PTH yang tinggi pada wanita preeklampsia. Hal yang dapat menjelaskan mengenai hipocalciuria pada preeklampsia, pertama, penurunan $1,25D_3$ atau defisiensi diet calcium menurunkan absorpsi calcium di intestine sehingga menurunkan calcium ionized serum. Selanjutnya PTH meningkat oleh karena normal respon PTH terhadap rendahnya calcium ionized serum atau terhadap rendahnya inhibisi transkripsional oleh rendahnya kadar $1,25D_3$. dan akhirnya karena peningkatan PTH mengakibatkan peningkatan reabsorpsi di tubulis distal dan terjadilah hipocalciuria. Kenyataanya kadar calcium ionized dilaporkan normal pada wanita hamil normal dan preeklampsia.(Phipps E et al, 2016)

Mekanisme selular kontraksi otot polos vascular

Sudah banyak diketahui bahwa kontraksi otot polos vascular dipicu oleh meningkatnya konsentrasi Ca^{2+} intraselular $[(Ca^{2+})_i]$ oleh karena pelepasan Ca^{2+} dari tempat penyimpanan intraselular dan masuknya Ca^{2+} ekstraselular. Ca^{2+} mengikat calmodulin menjadi suatu kompleks yang kemudian mengaktifkan myosin light chain (MLC) kinase, menyebabkan phosphorylase MLC, sehingga memulai interaksi actin-myosin dan menghasilkan kontraksi otot polos. Preeklampsia berhubungan dengan kerusakan kemampuan ACH untuk menyebabkan turunnya $[Ca^{2+}]_i$ dan relaksasi pada arteri subcutaneus dan arteri myometrial dengan phenylephrine (John EH, 2018)

Mekanisme Efek Antihipertensi dari Calcium

Mekanisme bagaimana asupan Ca^{2+} menurunkan tekanan darah masih belum jelas, tapi ada beberapa penjelasan vascular dan nonvascular yang pernah dikemukakan .

Mekanisme antihipertensi dari diet tinggi calcium termasuk diantaranya penurunan reaktivitas dari alpha 1-adreoreseptor, perbaikan fungsi membran sel $Na^+-K^+-ATPase$ dan penurunan masuknya *voltage dependent* Ca^{2+} pada otot polos arteri. Asupan Ca^{2+} juga memperkuat sensitivitas arteri terhadap Nitric Oxide (NO) dan meningkatkan hiperpolarisasi dari sel otot polos vaskular.(Kim EB, 2015)

Hubungan menarik antara asupan, metabolisme Ca^{2+} dan kontrol tonus arteri kemungkinan adalah adanya reseptor Ca^{2+} ekstraselular pada saraf sensorik perivaskular. Aktivasi dari saraf ini menyebabkan vasorelaksasi melalui pelepasan mediator

hiperpolarisasi. Produksi NO dari endotel sangat penting untuk mempertahankan tekanan darah normal. Pada beberapa keadaan penyakit termasuk hipertensi essential berhubungan dengan kegagalan produksi NO atau fungsi dari NO yang menyebabkan defisiensi NO kronis. (Kim EB, 2015)

Ringkasan

Preeklampsia merupakan penyakit multisistem yang sampai saat ini belum diketahui penyebabnya dengan pasti. Di antara beberapa teori yang berkembang diantaranya adalah kerusakan endotel ibu yang kemungkinan berasal dari meningkatnya konsentrasi plasma lipid peroksidase yang sangat reaktif dan radikal bebas yang sumbernya oleh karena hipoperfusi plasenta.

Pada preeklampsia didapatkan penurunan kadar 1,25-(OH)₂D₃ yang berakibat menurunnya absorpsi calcium sehingga menurunkan calcium ionized serum sehingga menstimulasi parathyroid hormon. Parathyroid hormon ini mengakibatkan peningkatan reabsorpsi calcium ditubulis distal ginjal dan terjadilah hipocalciuria. Tapi pada kenyataannya kadar calcium ionized serum dilaporkan normal pada wanita hamil normal dan preeklampsia.

Regulasi calcium juga berperan terhadap terjadinya kontraksi otot polos vaskular. Meningkatnya kadar calcium intraselular akan meningkatkan tonus otot polos, resistensi vaskular perifer dan tekanan darah. Dan 1,25-dihydroxyvitamin D merangsang calcium influx pada berbagai sel termasuk sel otot polos. Suplementasi calcium akan menghambat

meningkatnya 1,25-dihydroxyvitamin D sehingga akan mengurangi calcium intraselular otot polos vaskular

DAFTAR PUSTAKA

1. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM, Basic Biology of Mineral Metabolism, Larsen: Williams Textbook of Endocrinology, 14th ed, 1303-1304, 2019
2. Cormick J, Betran AP, Romero IB, Global Inequities in Dietary Calcium Intake during Pregnancy: A Systemic Review and Meta-Analysis, *BJOG*, vol 126, issue 4/p.444-456. 2018
3. Gabbe, Obstetric, Normal and Problem Pregnancy, 8th ed, Calcium Homeostasis during Pregnancy, 1125-1130, 2020
4. Handayani, E. (2019) 'Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kejadian Preeklampsia di RSUD Wates Kabupaten Kulon Progo DIY Tahun 2019', *Poltekkes Kemenkes Yogyakarta*, 1(2), pp. 1-35. Available at: [http://eprints.poltekkesjogja.ac.id/2187/3/BAB II.pdf](http://eprints.poltekkesjogja.ac.id/2187/3/BAB%20II.pdf).
5. Hartono, E. (2022) 'HUBUNGAN USIA IBU DAN PARITAS TERHADAP PREEKLAMPSIA BERAT Studi Observasional Analitik pada Ibu Hamil dengan Preeklampsia di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang'. Universitas Islam Sultan Agung.
6. John E. H (2018) "Fisiologi Kedokteran". Unit 12. Unit 14. edisi 13. Elsevier
7. Kim E.B (2015) "Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Ganong. Bab Endokrin dan

fisiologi kedokteran. Edisi 24. EGC

8. Mariati, P. *et al.* (2022) 'Faktor-Faktor Yang Berhubungan Dengan Kejadian Preeklampsia Pada Ibu Hamil Trimester Iii', *Jurnal 'Aisyiyah Medika*, 7(2), pp. 246–258. doi: 10.36729/jam.v7i2.872.
9. Nicklas B, Juri G, Jonathan T, Effect of High dose vs standart dose vitamin D supplementation in pregnancy on bone mineralization in offspring until age 6 years, *Jama Pediatr.*2020;174 (5):419-427
10. Palvi K, Jaana I, Riitta O, calcium supplementation during pregnancy and maternal and offspring bone health : a systemic review and meta-analysis, *The New York Academy of Science*. Vol 1509. Issue 1/ p23-36.2021
11. Phipps, E. *et al.* (2016) 'Preeclampsia: Updates in Pathogenesis, Definitions, and Guidelines.', *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 11(6), pp. 1102–1113. doi: 10.2215/CJN.12081115.
12. Rana, S. *et al.* (2019) 'Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives', *Circulation Research*, 124(7), pp. 1094–1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
13. Sulistyowati, S. (2017) 'Early and Late Onset Preeclamsia: What did really Matter?', *Journal of Gynecology and Womens Health*, 5(4), pp. 7–9. doi: 10.19080/jgwh.2017.05.555670.
14. Yang, Y. *et al.* (2021) 'Preeclampsia Prevalence, Risk Factors, and Pregnancy

Outcomes in Sweden and China', *JAMA Network Open*, 4(5), pp. 1–14. doi:
10.1001/jamanetworkopen.2021.8401.

15. Yu alan SL, calcium homeostasis, Brenner & rector's the kidney, 11th ed. Chapter
12, 535-537, Copyright 2019