



Peran Kalsium dan Magnesium pada Kehamilan

Dr. dr. Rima Irwinda, SpOG(K)

Divisi Fetomaternal, Departemen Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSCM Jakarta

Pendahuluan

Mikronutrien berperan pada *outcome* kehamilan. Defisiensi mikronutrien seperti magnesium, kalium, kalsium, selenium dan seng berhubungan dengan *outcome* perinatal yang buruk seperti terjadinya diabetes melitus gestasional (DMG) serta pre-eklamsia, di mana keduanya berhubungan dengan peningkatan risiko komplikasi kehamilan lain seperti pertumbuhan janin terhambat (PJT), kelahiran *preterm*, dan kematian janin di dalam kandungan (*stillbirth*). Kelainan pada masa kehamilan dapat mengakibatkan *outcome* kesehatan jangka panjang yang berat baik pada ibu dan anak di masa yang akan datang. Konsep populer dari David Barker yang dikenal sebagai "*fetal programming*" atau "*Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD)*", menunjukkan bahwa setiap proses yang terjadi pada kehamilan dan masa anak-anak dapat memengaruhi kesehatan atau risiko terjadinya suatu penyakit di masa yang akan datang.¹

Kalsium

Manfaat Kalsium

Kalsium merupakan salah satu mineral yang berperan pada berbagai fungsi vital, seperti kesehatan tulang, mengurangi risiko hipertensi dalam kehamilan, membantu menjaga tekanan darah, mencegah osteoporosis serta adenoma kolorektal. Kalsium juga menurunkan kadar *low-density lipoprotein* (LDL) dan meningkatkan *high-density lipoprotein* (HDL) melalui stimulasi lipogenesis dan menghambat penyerapan kolesterol serta asam lemak jenuh.^{1,2,3}

Kebutuhan kalsium meningkat pada masa pertumbuhan tulang yang cepat seperti pada masa kehamilan, bayi, anak, dan remaja. Akumulasi kalsium janin berkisar antara 2–3 mg/hari pada trimester pertama, 50 mg/hari pada trimester kedua, hingga 250–300 mg/hari pada trimester ketiga. Total akumulasi kalsium selama kehamilan adalah 20–30 g.³

Kalsium juga memiliki peran penting dalam cairan ekstraseluler untuk fungsi fisiologis, seperti mediasi *signalling* sel untuk vasokonstriksi, vasodilatasi, transmisi saraf, kontraksi otot, juga sekresi hormon dari kelenjar.^{1,2}

Tekanan darah diatur oleh kalsium intraseluler pada sel otot polos pembuluh darah. Kadar kalsium yang rendah menyebabkan peningkatan kadar *parathyroid hormone* (PTH) plasma yang secara langsung meningkatkan kalsium intraseluler atau melalui aktivasi *calcitriol*, serta menstimulasi aktivasi *renin-angiotensin-aldosterone system* (RAAS) maternal yang dapat berujung pada vasokonstriksi atau retensi cairan dan natrium sehingga terjadi peningkatan volume darah dan berpotensi menyebabkan hipertensi pada masa kehamilan. Sistem Renin-Angiotensin juga memiliki peran nonrenal yang penting untuk proses ovulasi, implantasi, plasentasi, perkembangan uteroplasenta, serta sirkulasi umbilikoplasenta.^{1,2}

Asupan dan Penilaian Status Kalsium

Untuk dapat mendukung fisiologis dengan baik, kadar kalsium dalam darah dipertahankan antara 8,6–10,2 mg/dl pada orang dewasa, di mana pengaturan dilakukan oleh reseptor kalsium, hormon paratiroid dan 1,25-*dihydroxyvitamin* D aktif. Pengukuran kadar kalsium dalam darah tidak menggambarkan kalsium total dalam tulang, melainkan menggambarkan kalsium bebas, yaitu indikator yang lebih baik terutama untuk pasien dengan kondisi protein abnormal seperti albumin rendah.¹

Homeostasis kalsium maternal sangat bergantung pada status vitamin D maternal dan jalur metabolik vitamin D, yang berperan mempertahankan transfer kalsium yang adekuat ke janin selama kehamilan.⁴ Studi Wibowo, dkk. menunjukkan 90,6% ibu hamil trimester pertama di Jakarta memiliki asupan kalsium yang jauh lebih rendah dari rekomendasi (437,5 mg). Selain itu, 99,6% ibu hamil trimester pertama tersebut memiliki kadar vitamin D serum di bawah normal (<30 ng/ml). Hal ini menunjukkan bahwa selain memperbaiki pola asupan makanan dan meningkatkan paparan terhadap sinar matahari, perlu diberikan suplementasi pada ibu hamil.⁵

Asupan kalsium terutama berasal dari produk susu seperti susu, yoghurt, dan keju, sereal, kacang-kacangan, buah-buahan dan sayuran seperti kale dan brokoli. Asupan bahan makanan kaya kalsium ini dapat bervariasi tergantung pada pola dan ketersediaan bahan pangan di masing-masing negara.^{1,2}

Peran Kalsium pada Outcome Kehamilan

Suplementasi kalsium berhubungan dengan penurunan risiko hipertensi dalam kehamilan dan mendukung peningkatan berat badan bayi.^{1,2} Kelahiran *preterm* juga dilaporkan lebih rendah pada wanita yang mendapatkan suplementasi kalsium. *World Health Organization* (WHO) melakukan *randomized controlled trial* (RCT) pada >8000 wanita dengan asupan kalsium <600 mg/hari dan didapatkan hasil yakni wanita yang mendapatkan suplementasi kalsium mengalami kejadian kelahiran *preterm* lebih rendah dibandingkan yang tidak mendapatkan suplementasi (2,6% vs 3,2%).¹ Pada metaanalisis dari 13 studi pada 15.470 wanita mengenai suplementasi kalsium dosis tinggi (>1 g/hari) dibandingkan dengan plasebo, didapatkan hasil yakni suplementasi kalsium mengurangi risiko pre-eklamsia sebesar 55% (RR 0,45; 95% CI 0,31–0,65), hipertensi dalam kehamilan sebesar 35% (RR 0,65; 95% CI 0,53–0,81) dan kelahiran *preterm* sebesar 24% (RR 0,76; 95% CI 0,60–0,97).^{1,2,6}

Rekomendasi Suplementasi Kalsium

Rekomendasi asupan kalsium harian selama kehamilan adalah 1000 mg/hari, dan dilanjutkan hingga periode menyusui.¹ WHO merekomendasikan untuk memberikan kalsium sebesar 1,5–2 gram pada ibu hamil yang tinggal di daerah dengan asupan kalsium rendah, atau ibu hamil dengan risiko tinggi menderita hipertensi selama kehamilan.⁷

Defisiensi kalsium dapat diperbaiki dengan beberapa preparat kalsium seperti garam organik yaitu trikalsium sitrat, kalsium laktat, dan kalsium glukonat, maupun garam inorganik seperti kalsium klorida, kalsium karbonat dan kalsium fosfat. Bentuk garam yang pada umumnya digunakan adalah kalsium karbonat dan kalsium sitrat. Kalsium karbonat mengandung kalsium elemental yang paling tinggi yaitu sebesar 40%, dengan absorpsi dan toleransi yang lebih baik terutama apabila dikonsumsi saat makan. Kalsium sitrat mengandung 21% kalsium elemental, absorpsi lebih baik pada pasien dengan pH lambung lebih tinggi (Tabel 1). Suplementasi kalsium dapat juga berasal dari bahan natural seperti *coral*, *dolomite* dan cangkang *oyster*.⁷ Kalsium *coral* berasal dari eksoskeleton *coral*, yang mengandung 20% kalsium karbonat dan 10% magnesium. Belum banyak bukti menunjukkan kalsium *coral* lebih baik dari kalsium jenis lain.⁸

Tabel 1. Formulasi garam kalsium⁸

Garam kalsium	% kalsium elemental
Kalsium karbonat	40
Kalsium asetat	25
Kalsium sitrat malat	21
Kalsium laktat	13
Kalsium glukonat	9

Magnesium

Manfaat Magnesium

Magnesium merupakan salah satu mineral esensial yang dibutuhkan selama kehamilan. Magnesium bermanfaat untuk mempertahankan fungsi berbagai macam enzim dan berperan sebagai kofaktor lebih dari 600 reaksi enzim. Magnesium berperan pada metabolisme energi, sintesis asam nukleat dan protein, pembentukan tulang, serta *signalling* neuromuskular. Selain sebagai aktivator fosfolipase C, adenilat siklase dan Na/K-ATPase, magnesium juga meregulasi kanal transpor ion kalsium, homeostasis kalsium, serta dibutuhkan untuk pelepasan PTH yang dirangsang oleh kalsium. Magnesium merupakan regulator penting tonus pembuluh darah. Kadar magnesium memiliki korelasi negatif terhadap risiko kardiovaskular termasuk hipertensi. Magnesium juga berperan pada jalur *signalling* insulin seperti sekresi, ikatan dan aktivitas reseptornya. Metaanalisis menunjukkan bahwa asupan magnesium yang rendah meningkatkan risiko diabetes tipe 2. Status magnesium yang rendah juga berhubungan dengan peningkatan risiko sindrom metabolik, kelainan skeletal, penyakit paru obstruktif kronis, depresi, serta penurunan fungsi kognitif.^{9,10} Sintesis dan metabolisme vitamin D juga dipengaruhi oleh magnesium. Aktivitas 3 enzim utama yang menentukan konsentrasi 25(OH)D yaitu 25-*hydroxylase*, 1 α -*hydroxylase*, 24-*hydroxylase*, serta *vitamin D-binding protein* (VDBP) bergantung pada magnesium. Defisiensi magnesium menyebabkan penurunan 1,25-*dihydroxyvitamin D* (1,25(OH)₂D) dan terganggunya respons PTH.

Asupan dan Penilaian Status Magnesium

Defisiensi magnesium cukup sering ditemukan pada wanita usia reproduksi baik di negara maju maupun negara berkembang, terutama pada populasi yang mengonsumsi makanan modern yang diproses. Kebutuhan magnesium meningkat selama kehamilan, dan kebanyakan wanita hamil tidak mencukupi kebutuhan ini selama kehamilan. Penyebab terbanyak dari defisiensi magnesium adalah

asupan makan yang kurang optimal atau absorpsi yang tidak adekuat, kehilangan magnesium melalui sistem gastrointestinal atau sistem renal, atau peningkatan kebutuhan magnesium seperti pada masa kehamilan. Absorpsi magnesium di saluran gastrointestinal berkisar antara 30–40% dari total asupan. Absorpsi magnesium dipengaruhi oleh asupan serta status kalsium dan vitamin D.^{9,10} Sayuran hijau merupakan sumber magnesium yang baik. Sumber lainnya adalah produk susu, gandum, kacang-kacangan, sereal, daging, dan makanan laut.^{1,9}

Pada usia dewasa, kadar magnesium di seluruh tubuh adalah 24 g.¹⁰ Saat ini belum ada pemeriksaan yang adekuat untuk status magnesium, karena 50–60% berada di tulang, dan 50% lagi berada di jaringan lunak. Pemeriksaan magnesium serum merupakan pemeriksaan yang banyak digunakan saat ini, namun pemeriksaan ini memiliki keterbatasan karena kebanyakan magnesium berada di intrasel. Kurang dari 1% magnesium yang berada di sirkulasi dan 0,3% berada di serum. Pelepasan magnesium dari tulang dan jaringan lunak dapat mengkompensasi penurunan magnesium serum dan mengontrol konsentrasi magnesium ekstraseluler. Hal ini mengakibatkan konsentrasi magnesium intrasel tulang dan jaringan lunak dapat rendah, meskipun konsentrasi di serum/plasma masih dalam kisaran normal. Pengukuran magnesium di eritrosit dengan menggunakan *atomic absorption spectrophotometry* dapat menggambarkan status magnesium intrasel dengan lebih baik.^{9,10} Referensi normal magnesium serum adalah 1,7–2,2 mg/dl. Kadar magnesium serum mengalami penurunan secara perlahan hingga 4 bulan sebelum gejala defisiensi timbul. Pada saat defisiensi ditemukan dari pemeriksaan serum, artinya sudah terjadi defisiensi sedang hingga berat. Gejala awal defisiensi di antaranya kehilangan nafsu makan, mual, muntah, kelelahan dan kelemahan.^{1,9}

Penurunan kadar magnesium ion ataupun total di serum ditemukan pada kehamilan risiko rendah setelah usia kehamilan 18 minggu. Belum ada literatur kisaran magnesium yang bersirkulasi selama kehamilan. Defisiensi magnesium sering terjadi bersamaan dengan defisiensi kalsium dan kalium, dan berhubungan dengan kejadian preeklamsia. Defisiensi kalsium akibat terganggunya sekresi PTH dapat disebabkan oleh asupan magnesium yang rendah.^{1,9} Sebaliknya asupan kalsium memengaruhi retensi magnesium.¹⁰ Rasio asupan kalsium dan magnesium mendekati 2 penting dipertahankan untuk kesehatan optimal. Berdasarkan hasil beberapa studi, rasio kalsium magnesium <1,7 atau >2,6–2,8 dapat memberikan efek negatif. Studi di Amerika menunjukkan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular pada rasio kalsium magnesium <1,7, sebaliknya apabila rasio kalsium magnesium ≥ 3 , peningkatan asupan magnesium menjadi 200–375 mg/hari menyebabkan penurunan mortalitas kardiovaskular.¹⁰

Peran Magnesium pada Outcome Kehamilan

Saat ini studi yang menunjukkan hubungan antara defisiensi magnesium dan *outcome* kehamilan masih terbatas. Beberapa studi menunjukkan bahwa kadar magnesium yang rendah selain berhubungan dengan pre-eklamsia, juga berhubungan dengan kejadian kelahiran *preterm*, diabetes gestasional, pertumbuhan janin terhambat, atau berat badan lahir rendah.^{1,11} Pada kasus persalinan *preterm*, permeabilitas membran janin terhadap kalsium dan magnesium lebih rendah, hal ini diduga menjadi faktor penting terjadinya aktivasi miometrium pada kasus kelahiran *preterm*. Beberapa studi menunjukkan kadar magnesium serum yang lebih rendah pada persalinan atau kelahiran *preterm* dibandingkan kelahiran aterm. Magnesium dapat menghambat kontraksi uterus pada kehamilan *preterm* melalui efeknya sebagai kalsium antagonis. *Magnesium sulfate* sebelumnya digunakan sebagai agen tokolisis, namun saat ini penggunaannya sebagai agen tokolisis lini pertama sudah tidak direkomendasikan karena efektivitasnya yang masih diperdebatkan dan efek samping yang lebih besar dibandingkan agen tokolisis yang lain.^{9,12}

Dalam sebuah studi RCT yang membandingkan pemberian *magnesium oxide* 250 mg dengan plasebo selama 6 minggu pada pasien dengan diabetes gestasional didapatkan hasil yakni pada kelompok yang mendapatkan magnesium kontrol gula darah dan sekresi insulin lebih baik dibandingkan dengan kelompok plasebo. Bayi yang dilahirkan dari kelompok yang mendapatkan magnesium mengalami kejadian hiperbilirubinemia yang lebih rendah dan perawatan rumah sakit lebih singkat.¹³ Kadar Mg^{2+} yang rendah juga berperan pada '*prenatal programming*' untuk kejadian resistensi insulin yang dapat berefek jangka panjang.¹²

Magnesium bersama dengan kalsium dan *nitric oxide* (NO) memiliki efek terhadap pembuluh darah termasuk pada aliran pembuluh darah plasenta. Berkurangnya aliran pembuluh darah plasenta bertanggung jawab terhadap insufisiensi plasenta dan janin kecil untuk masa kehamilan (*small for gestational age*/SGA). Studi menunjukkan kadar ion magnesium lebih rendah pada kasus SGA, dan berkorelasi dengan berat badan lahir. Kadar Mg^{2+} intrasel di trombosit darah tali pusat juga berkorelasi dengan SGA.¹² Meskipun demikian, telaaah sistematis Cochrane menunjukkan suplementasi magnesium tidak memberikan efek yang nyata terhadap risiko mortalitas perinatal, bayi dengan berat badan lahir kecil untuk masa kehamilan, kematian maternal dan kejadian pre-eklamsia.⁹

Rekomendasi Suplementasi Magnesium

Kebutuhan magnesium selama kehamilan tidak diketahui dengan pasti. Menurunnya kadar magnesium serum selama kehamilan dapat disebabkan oleh hemodilusi. Rekomendasi asupan magnesium selama kehamilan adalah 350 mg/hari.¹ Berdasarkan Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No. 75 Tahun 2013 tentang Angka Kecukupan Gizi (AKG) yang dianjurkan pada ibu hamil, rekomendasi asupan magnesium adalah +40 mg baik pada trimester 1,2 dan 3 dengan AKG pada perempuan usia reproduksi adalah 310–320 mg.¹⁴

DAFTAR PUSTAKA

1. McKeating DR, Fisher JJ, Perkins AV. Elemental metabolomics and pregnancy outcomes. *Nutrients* 2019;11:73
2. Cormick D, Belizán JM.. *Nutrients* 2019;11:1606
3. Donangelo CM, Bezerra FF. Pregnancy: Metabolic adaptations and nutritional requirements. *The encyclopedia of food and health* 2016(4):484-90
4. Wilson RL, Gummow JA, McAninch D, Bianco-Miotto T, Roberts CT. Vitamin and mineral supplementation in pregnancy: Evidence to practice. *J. Pharm. Pract. Res.* 2018;48:186-92
5. Wibowo N, Bardosono S, Irwinda R, Syafitri I, Putri AS, Prameswari N. Assessment of the nutrient intake and micronutrients status in the first trimester of pregnant women in Jakarta. *Med J Indones.* 2017;26:109-15
6. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah ÁN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;6
7. De-Regil LM, Mathai M, Pena-Rosas JP, Chalal H. Calcium supplementation in pregnant women. WHO Department of Nutrition for Health and Development Evidence and Programme Guidance Unit. EML section 27.
8. Trailokya A, Srivastava A, Bhole M, Zalte N. Calcium and calcium salts. *J Assoc Physicians India* 2017;65:100-3
9. Dalton LM, Ni Fhloinn DM, Gaydazhieva GT, Mazurkiewicz OM, Leeson H, Wright CP. Magnesium in pregnancy. *Nutr Rev.* 2016;74(9):549-57
10. Rosanoff A, Dai Q, Shapses SU. Essential nutrient interactions: Does low or suboptimal magnesium status interact with vitamin D and/or calcium status? *Adv Nutr.* 2016;7:25-34
11. Makrides M, Crosby DD, Shepherd E, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy (Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014;4
12. Takaya J. Small for gestational age and magnesium: Intrauterine magnesium deficiency may induce metabolic syndrome in later life. *AIMS public health* 2015;2(4):793-803
13. Asemi Z, Karamali M, Jamilian M, et al. Magnesium supplementation affects metabolic status and pregnancy outcomes in gestational diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;102:222–29
14. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia No 75 Tahun 2013 tentang Angka Kecukupan Gizi yang dianjurkan bagi Bangsa Indonesia.