

ISBN 978-623-6340-29-5

EDITOR:

ATIKAH RAHAYU DAN AGUNG WASKITO

# KONSEP PREEKLAMISIA: PATOMEKANISME DAN PENCEGAHAN

Kajian Teori Pencegahan Preeklamsia Ringan  
Dengan Latihan Reguler Ringan Berdasarkan  
Mekanisme Imunologi Dan Stres Oksidatif

OLEH:

MEITRIA SYAHADATINA NOOR, BUDI SANTOSO,  
TRIAWANTI, BAMBANG RAHARDJO, ADITIAWARMAN,  
HARJANTO, BAMBANG PURWANTO

KONSEP PREEKLAMISIA: PATOMEKANISME DAN PENCEGAHAN



 085725994411

 cv.mine7

 mine mine



cv.Mine

Penerbit : cv. Mine  
Perum Sidorejo Bumi Indah F 153  
Rt 11 Ngestiharjo Kasihan Bantul  
Mobile : 085725994411  
email : cv.mine.7@gmail.com

ISBN 978-623-6340-29-5



9 786236 340295

**KONSEP PREEKLAMISIA: PATOMEKANISME DAN  
PENCEGAHAN**

**Kajian Teori Pencegahan Preeklamsia Ringan  
Dengan Latihan Reguler Ringan Berdasarkan  
Mekanisme Immunologi Dan Stres Oksidatif**

**DISUSUN OLEH:**

MEITRIA SYAHADATINA NOOR

BUDI SANTOSO

TRIAWANTI

BAMBANG RAHARDJO

ADITIAWARMAN

HARJANTO

BAMBANG PURWANTO

**EDITOR:**

ATIKAH RAHAYU

AGUNG WASKITO



# **KONSEP PREEKLAMSI: PATOMEKANISME DAN PENCEGAHAN**

## **Disusun Oleh:**

Meitria Syahadatina Noor

Budi Santoso

Triawanti

Bambang Rahardjo

Aditiawarman

Harjanto

Bambang Purwanto

## **Editor:**

Atikah Rahayu

Agung Waskito

Hak Cipta © 2021, pada penulis

Hak publikasi pada Penerbit CV Mine

*Dilarang memperbanyak, memperbanyak sebagian atau seluruh isi dari buku ini dalam bentuk apapun, tanpa izin tertulis dari penerbit.*

**© HAK CIPTA DILINDUNGI OLEH UNDANG-  
UNDANG**

Cetakan ke-1 Tahun 2021 CV Mine

Perum SBI F153 Rt 11 Ngestiharjo, Kasihan, Bantul, Yogyakarta-  
55182

Telp: 085725994411 Email: [cv.mine.7@gmail.com](mailto:cv.mine.7@gmail.com)

**ISBN : 978-623-6340-29-5**

## KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kita ucapkan kehadirat Allah SWT, karena atas rahmat dan karunia-Nya maka Buku **KONSEP PREEKLAMPSIA: PATOMEKANISME DAN PENCEGAHAN** ini dapat selesai pada waktunya. Sehingga bisa dipergunakan oleh khalayak orang banyak

Buku yang berisi **Kajian Teori Pencegahan Preeklamsia Ringan Dengan Latihan Reguler Ringan Berdasarkan Mekanisme Imunologi Dan Stres Oksidatif** ini merupakan salah satu inovasi dari penulis untuk menambah ilmu pengetahuan yang mendasar terkait permasalahan Preeklamsia. Dengan adanya buku ini diharapkan mampu menjadi salah satu sumber referensi dan pengetahuan bagi pembaca.

Penulis menyadari banyak sekali kekurangan atas buku ini. Untuk itu, kami sangat mengharapkan saran dan kritik membangun untuk kesempurnaan buku ini dikemudian hari. Semoga buku ini bermanfaat.

Banjarbaru, November 2021

Tim Penyusun

## DAFTAR ISI

	Hal
KATA PENGANTAR	ii
DAFTAR ISI	iii
BAB 1 EPIDEMIOLOGI PREEKLAMSIA .....	1
1.1. DEFINISI PREEKLAMSIA.....	1
1.2. EPIDEMIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO PREEKLAMSIA.....	2
BAB 2 PATOFISIOLOGI DAN MANIFESTASI KLINIK PREEKLAMSIA.....	7
2.1 PATOFISIOLOGI PREEKLAMSIA.....	7
2.2 MEKANISME IMUNOLOGI PADA PREEKLAMSIA.....	10
2.3 MEKANISME STRES OKSIDATIF PADA PREEKLAMSIA.....	23
2.4 DISFUNGSI ENDOTEL PADA PREEKLAMSIA.....	28
BAB 3 MANIFESTASI KLINIK, DIAGNOSIS DAN PENATALAKSANAAN PREEKLAMSIA.....	37
3.1 Manifestasi Klinik Preeklamsia.....	37
3.2 Diagnosis Preeklamsia.....	42
3.3 Penatalaksanaan Preeklamsia....	43
BAB 4 PENCEGAHAN PREEKLAMSIA.....	44

BAB 5	PENGARUH LATIHAN FISIK TERHADAP RESPON IMUN DAN STRES OKSIDATIF PADA PREEKLAMPSIA .....	48
BAB 6	IMPELEMNETASI LATIHAN FISIK PADA PENCEGAHAN PREEKLAMPSIA RINGAN....	57
BAB 7	PENELITIAN TENTANG LATIHAN REGULER RINGAN DAN PREEKLAMPSIA....	59
DAFTAR PUSTAKA		61

# **BAB 1**

## **EPIDEMIOLOGI PREEKLAMPSIA**

### **1.1. Definisi**

Menurut *preeclampsia community guideline* (PRECOG), preeklamsia adalah suatu kondisi yang teridentifikasi tekanan darah diastol  $\geq 90$  mmHg pada usia kehamilan  $\geq 20$  minggu, saat kehamilannya  $< 20$  minggu tekanan diastolnya masih  $< 90$  mmHg. Selain hipertensi, pada preeklamsia juga ditemukan proteinuria pada usia kehamilan  $\geq 20$  minggu. Proteinuria yang dimaksud adalah  $\geq 300$  mg/l atau  $\geq +1$  pada tes dipstik, rasio protein/kreatinin  $\geq 30$  mg/mmol, atau ekskresi protein urine  $\geq 300$  mg dalam 24 jam (Milne dkk., 2005).

Preeklamsia merupakan kumpulan gejala yang terdiri dari hipertensi (tekanan darah/(TD)  $\geq 140/90$  mmHg) dan proteinuria ( $\geq 0,3$  gram/24 jam) setelah 20 minggu kehamilan yang awalnya wanita tersebut memiliki TD yang normal. Faktor risiko preeklamsia antara lain nulipara, ada riwayat preeklamsia sebelumnya, multipara dengan pasangan yang berbeda, riwayat penyakit hipertensi, diabetes mellitus, penyakit ginjal dan hiperkoagulopati (Vitoratos dkk., 2012).

Preeklamsia merupakan hipertensi pada masa kehamilan yang dapat menyebabkan kematian pada ibu. Preeklamsia merupakan penyebab utama kondisi bayi yang kurang bagus pada masa kehamilan, seperti pertumbuhan janin terhambat, bayi berat badan lahir rendah (BBLR), persalinan prematur, sindrom gawat nafas dan cenderung dirawat di ruang perawatan intensif neonatus (Milne dkk., 2005).

## **1.2. Epidemiologi dan Faktor Risiko Preeklamsia**

Data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI) tahun 2010-2013 menunjukkan hipertensi merupakan penyebab kedua kematian ibu di Indonesia setelah perdarahan. Perdarahan menduduki urutan pertama dengan persentase 30,3% dan hipertensi 27,1% (Kemenkes RI, 2014). Preeklamsia termasuk dalam kategori hipertensi yang dimaksud di atas. Penyebab kematian ibu di Jawa Timur tahun 2011 adalah perdarahan (29,35%), preeklamsia (27,27%), jantung (15,47%), infeksi (6,06%), dan penyebab lain (21,85%) (Profil Kesehatan Prov. Jawa Timur, 2011 dalam Faiqoh dan Hendrati, 2014).

Penelitian Faiqoh dan Hendarti (2014) menyatakan bahwa preeklamsia dipengaruhi oleh beberapa faktor predisposisi, antara lain usia < 20



tahun atau > 35 tahun, kehamilan ganda, riwayat preeklamsia sebelumnya, kehamilan pertama dan menderita penyakit seperti gangguan ginjal, hipertensi atau diabetes melitus. Hasil penelitian tersebut menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara usia dengan kejadian preeklamsia dengan nilai  $OR=5,164$ . Usia berisiko meningkatkan kejadian preeklamsia sebesar 5,164 kali dibandingkan usia tidak berisiko. Riwayat preeklamsia sebelumnya juga berhubungan secara bermakna terhadap kejadian preeklamsia. Selain itu, kepatuhan perawatan ibu hamil berhubungan dengan kejadian preeklamsia dengan nilai  $OR<1$ , sehingga ibu yang patuh melakukan perawatan kehamilan akan mengurangi kejadian preeklamsia.

Penelitian Daniilidis dkk. (2013) menganalisis variasi musim pada insiden preeklamsia berat di kondisi musim Mediterania. Hasil yang didapatkan adalah kejadian preeklamsia berat terbanyak ditemukan pada musim panas yang memiliki suhu lebih hangat daripada musim yang lain. Hasil ini memungkinkan untuk munculnya mekanisme baru terkait patogenensis preeklamsia. Kondisi metabolisme tubuh pada musim panas memungkinkan untuk produksi zat vasoaktif dan retensi cairan selama

musim panas sebagai pertahanan tubuh melawan dehidrasi.

Nulipara juga diidentifikasi sebagai faktor risiko preeklamsia karena terkait dengan respon imun. Risiko preeklamsia pada nulipara akan meningkat jika disertai dengan riwayat abortus, IMT yang tinggi dan faktor paternal. Faktor risiko preeklamsia pada multipara terkait dengan jarak kelahiran yang lama, persalinan prematur sebelumnya, penyakit ginjal, hipertensi, diabetes mellitus, obesitas, ras kulit hitam, dan ANC yang tidak adekuat (Shamsi dkk., 2013).

Menurut Shamsi dkk., (2013), faktor risiko preeklamsia terdiri dari: (Shamsi dkk., 2013)

#### 4 Faktor ibu

- a. Usia ibu: usia di atas 35 tahun memiliki risiko terkena preeklamsia lebih besar
- b. Tinggi badan: tinggi badan kurang berisiko terkena preeklamsia
- c. IMT: IMT lebih berisiko terkena preeklamsia
- d. Riwayat preeklamsia pada kehamilan sebelumnya: meningkatkan risiko mengalami preeklamsia pada kehamilan berikutnya
- e. Golongan darah: wanita dengan golongan darah AB berisiko terkena preeklamsia dengan nilai  $OR=3,07$ , walaupun secara

statistik masih belum bermakna, dan memerlukan kajian ulang.

- f. Jarak antar kehamilan: jarak kehamilan yang lama akan berisiko menimbulkan preeklamsia
- g. Jenis kelamin bayi yang dikandung: wanita yang mengandung bayi jenis kelamin pria dapat menjadi risiko terkena preeklamsia karena pengaruh hormon testosteron
- h. Penyakit yang diderita: gestasional diabetes atau riwayat penyakit pernah menderita diabetes mellitus akan meningkatkan risiko preeklamsia karena faktor resistensi insulin; hipertensi dan riwayat keluarga menderita hipertensi juga meningkatkan risiko preeklamsia
- i. Riwayat keluarga mengalami preeklamsia: meningkatkan risiko mengalami preeklamsia karena faktor genetik/biologi.

## 5 Faktor kehamilan

- a. Infeksi traktur urinarius: kejadian infeksi traktus urinarius meningkat pada preeklamsia. Infeksi traktus urinarius akan menyebabkan peningkatan kadar sitokin ibu, dan akan mempengaruhi fungsi endotel, yang pada beberapa wanita dapat berkembang menjadi preeklamsia.

- b. Pasangan/primipatarniti: kehamilan dengan ayah baru memicu proses imun terhadap protein sperma yang membuahi.
  - c. Usia suami: semakin tua usia suami maka akan semakin tinggi risiko preeklamsia lebih tinggi.
- 6 Faktor stres: stres/wanita bekerja memiliki risiko mengalami preeklamsia lebih tinggi daripada wanita tidak bekerja

## **BAB 2**

### **PATOFISIOLOGI DAN MANIFESTASI KLINIS PREEKLAMPSIA**

#### **2.1. Patofisiologi Preeklamsia**

Patofisiologi preeklamsia dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu:

a. Keseimbangan faktor angiogenik

Faktor yang berperan adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *placental growth factor* (PIGF). VEGF merupakan faktor yang berperan dalam angiogenesis dan menstabilkan endotel pembuluh darah yang matur. PIGF juga merupakan faktor pertumbuhan angiogenik yang memperkuat sinyal VEGF (Vitoratos dkk., 2012).

b. Relaksin

Relaksin diproduksi oleh korpus luteum ovarium dan kadarnya meningkat pada awal kehamilan. Produksi relaksin dipicu oleh *human chorionic gonadotropin* (HCG). Relaksin memiliki efek vasodilator renal (Vitoratos dkk., 2012).

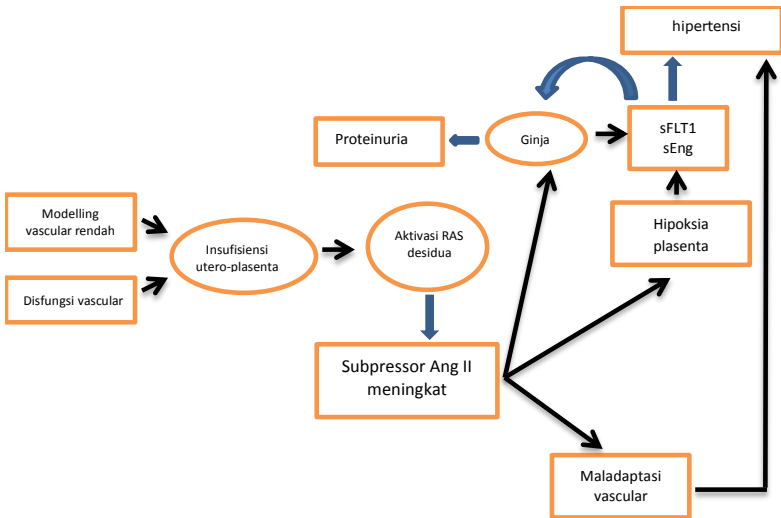
c. Sitokin

Sitokin inflamasi berhubungan dengan iskemia plasenta dan disfungsi kardiovaskular dan ginjal. Perfusi darah ke uterus yang berkurang dapat

menginisiasi timbulnya preeklamsia. (Vitoratos dkk., 2012).

d. *Renin angiotensin system (RAS)*

RAS merupakan salah satu pengontrol tekanan darah. Reseptor angiotensin II terletak di villi dan ekstra villi trofoblast. Kadar angiotensin II sistemik meningkat seiring bertambahnya usia kehamilan pada kehamilan normal. Kadar angiotensin II sedikit berkurang pada kehamilan dengan preeklamsia (Vitoratos dkk., 2012). Aktivasi RAS seperti digambarkan pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1. Konsep Patogenesis Preeklamsia (Shah,2007).

Proses awal preeklamsia ditandai dengan penurunan perfusi plasenta. Hal ini disebabkan oleh kegagalan remodeling pembuluh darah ibu yang seharusnya akan mensuplai intervilli. Senyawa-senyawa yang diproduksi oleh plasenta akan masuk ke sirkulasi dan akan menimbulkan sindrom preeklamsia (stadium 2) (Robert dan Speer, 2004).

Tahapan perkembangan preeklamsia tersebut kemudian berkembang menjadi 6 tahap, yaitu: (Redman, 2014)

1. Tahap 1: respon imun ibu kurang toleran terhadap semen dan/atau hasil konsepsi, sehingga menganggap sebagai benda asing. Respon imun tersebut mengakibatkan proses plasentasi terganggu.
2. Tahap 2: tahap ini diduga mempengaruhi kesehatan dan pertumbuhan embrio setelah implantasi.
3. Tahap 3: terjadi jika gangguan plasentasi terus berlanjut hingga 10 minggu kehamilan. Plasentasi dimulai pada 8 minggu kehamilan ketika sirkulasi uteroplasenta mulai aktif. Gangguan plasenta mulai muncul sejak sirkulasi uteroplasenta terbuka secara prematur, dan perfusi ruang intervilli oleh darah arteri beroksigen sebelum

plasenta dilengkapi kemampuan untuk mengatasi stres.

4. Tahap 4: terjadi kelebihan atau kekurangan faktor yang berasal dari plasenta yang ditemukan di darah ibu, yang menimbulkan kerusakan plasenta sebelum munculnya tanda klinis.
5. Tahap 5: diagnosis preeklamsia dapat ditegakkan
6. Tahap 6: tahapan ini merupakan *superimposed*, terjadi lesi arteri spiralis kedua/berikutnya yang disebut atherosis akut, mirip dengan aterosklerosis pada usia dewasa pertengahan/usia tua yang tidak hamil. Dampaknya adalah dapat mengurangi perfusi uteroplacenta dan menjadi predisposisi trombosis arteri spiralis, yang dapat menimbulkan infark plasenta. Tahap 6 ini terjadi pada 50% wanita preeklamsia.

Keterangan: tahap 4-6 terjadi sejak trimester kedua kehamilan.

## **2.2 Mekanisme imunologi pada preeklamsia**

Pada minggu pertama kehamilan terjadi hipoksia yang fisiologis untuk memicu proliferasi trofoblast. Trofoblast kemudian berdiferensiasi yang ditandai dengan munculnya reseptor kemokin/*chemokine receptor* (CCR1), molekul adhesi sel (*vascular cell*



*adhesion molecule-1/VCAM1*, *platelet endothelial adhesion molecule-1/PECAM1*), dan kemampuan mensekresi *matrix metalloproteinases* (MMPs 1, 2, 3, 7, 9, 14). Trofoblast yang sudah melakukan invasi dan migrasi akan membentuk villi plasenta dan menjadi sitotrofoblast ekstra villi yang akan mempengaruhi remodeling arteri spiralis uterus (Laresgoiti-Servitje dkk., 2010).

Preeklamsia yang muncul pada tahap ini disebabkan oleh gangguan proliferasi, diferensiasi dan migrasi trofoblast. Peristiwa tersebut muncul karena tekanan oksigen rendah yang persisten, *transforming growth factor beta* (TGF- $\beta$ ) dan IFN- $\gamma$  (Laresgoiti-Servitje dkk., 2010).

Invasi trofoblast dipengaruhi oleh beberapa sitokin yang diproduksi oleh sel imun dan non imun di permukaan maternal-fetus seperti leukosit, sel *natural killer* (NK), trofoblast, sel stroma dan kelenjar endotel (Matthiesen dkk., 2005). Mekanisme perkembangan plasenta dan beberapa kondisi yang mempengaruhinya seperti pada Gambar 2.8.

Proses preeklamsia berawal dari implantasi sel trofoblast di awal kehamilan. Sebelum usia kehamilan 8 minggu, arteri spiralis terhubung dengan sitotrofoblast dan belum ada perfusi intervilli. Selama 4 minggu ke depan, arteri spiralis terlepas secara

progresif. Jika invasi trofoblas inadkuat, maka lepasnya arteri spiralis terjadi lebih awal yang akhirnya dapat menyebabkan abortus atau kehamilan terus berlangsung yang disertai dengan disfungsi perfusi plasenta yang akhirnya dapat menjadi preeklamsia (Redman dan Sargent, 2010).



Gambar 2.8. Perkembangan plasenta normal dan abnormal (Matthiesen dkk.,2005).

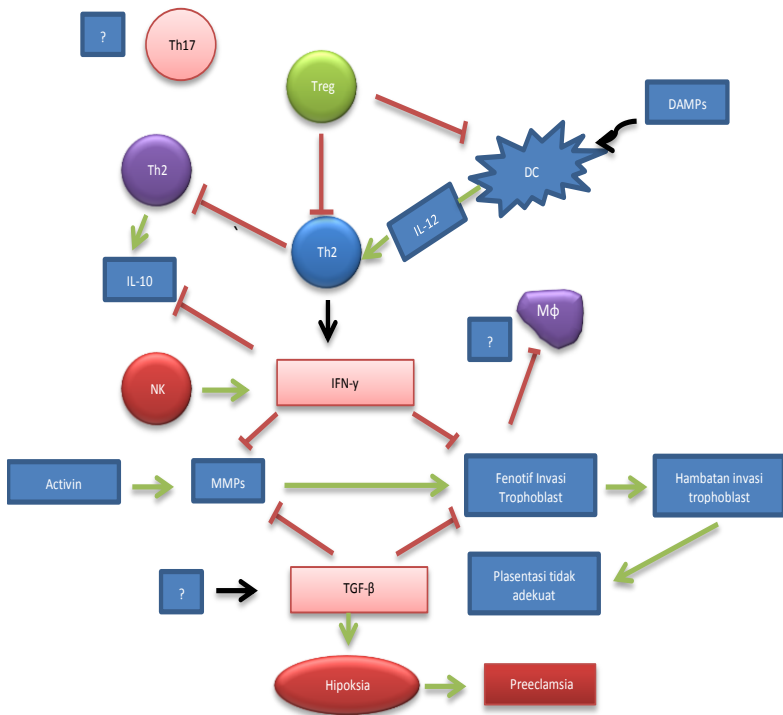
Selain akibat invasi trofoblast, preeklamsia dapat muncul karena pengaruh cairan semen yang lebih berperan menimbulkan preeklamsia daripada sperma. Cairan semen mengandung antigen *major histocompatibility complex* (MHC) tipe I dan II dari ayah dan TGF- $\beta$  konsentrasi tinggi. TGF- $\beta$  inilah yang akan menginduksi sel T regulator (Treg), proinflamasi, dan sel *T helper* (Th) 17. Th17 akan menstimulasi autoimun dan respon inflamasi (Redman dan Sargent, 2010).

TGF- $\beta$  dan mekanisme regulator imun spesifik alloantigen (Treg dan indoleamin dioksigenase 2,3-dioksigenase/ILO) terletak di permukaan I (sinsitiotrofoblast dan sitotrofoblast), yang pertama kali menghadapi paparan cairan semen sebelum konsepsi. Jika mekanisme imun ini gagal maka primipara merupakan risiko menimbulkan preeklamsia (Redman dan Sargent, 2010).

Proses tersebut akan menimbulkan alloantigen untuk janin. Ibu memiliki toleransi terhadap alloantigen janin. Durasi antara koitus dan konsepsi yang lebih lama akan memberikan ibu memunculkan toleransi terhadap antigen dari ayah. Mekanisme toleransi tersebut menjadi tidak aktif pada konsepsi buatan. Kehamilan sendiri akan meningkatkan mekanisme toleransi dan bertahap menghilang setelah

melahirkan. Perubahan pasangan dapat meningkatkan risiko preeklamsia tergantung interval koitus dengan pasangan yang baru, bukan durasi dari kehamilan terakhir (Redman dan Sargent, 2010).

Proses preeklamsia dapat berawal dari IFN- $\gamma$  dari NK dan Th1 di plasenta, dan TGF- $\beta$ . Kedua senyawa ini merupakan sitokin yang menghambat invasi trofoblast dengan menghambat produksi MMPs. Keberadaan IFN- $\gamma$  dipengaruhi oleh sel dendrit yang distimulasi oleh DAMPs atau limfosit Treg. IFN- $\gamma$  yang tinggi akan menghambat sel Th2 dan IL10. Makrofag juga terkait dengan invasi endovascular yang jelek. Peran Th17 masih belum diketahui apakah merupakan etiologi preeklamsia atau bukan (Laresgoiti-Servitje dkk., 2010). Mekanisme tersebut seperti pada Gambar 2.9.



Gambar 1.5. Proses awal reaksi imun pada preeklamsia (Laresgoiti-Servitje dkk.,2010)

Tahap awal preeklamsia adalah invasi trofoblast inadekuat karena ekspresi HLAG (pada manusia) atau QA2 (pada mencit) yang lemah, sehingga menstimulasi sel NK desidual yang berperan dalam produksi sitokin dan faktor angiogenik. Sel NK uterus

berperan dalam proses penerimaan dan penolakan fetus karena sel NK uterus kontak dengan trofoblast (Laresgoiti-Servitje dkk., 2010).

Sel NK desidua ibu terdapat di sekeliling trofoblast yang sedang berinfiltrasi dan diasumsikan mempengaruhi invasi trofoblast. Sel NK uterus merupakan sumber IFN- $\gamma$  desidua selama kehamilan awal yang dapat menghambat invasi trofoblast ekstravilli. Hambatan migrasi trofoblast terjadi karena perubahan ekspresi MMPs dan produksi plasminogen activator inhibitor I melalui produksi IFN- $\gamma$ . Sel NK memiliki reseptor untuk dapat mengenali sel lain, membedakan sel target dan bukan target yang akan dihancurkan (Laresgoiti-Servitje dkk., 2010).

Sitotrofoblast ekstravilli mengekspresikan molekul MHC klas I terutama HLA-E, F, G, tapi juga pernah dilaporkan pada trimester awal mengekspresikan HLA-C. HLA-F jarang dideteksi pada trimester awal, tapi ekspresinya meningkat pada kehamilan yang lebih tua, sedangkan HLA-G diekspresikan selama kehamilan. HLA-E ditemukan disemua sel yang memiliki bentukan HLA-G atau HLA-F. Lokasinya terutama di permukaan trofoblast ekstravilli yang menginvasi desidua ibu. Trofoblast ekstravilli adalah sel pertama yang ditemukan memiliki ekspresi HLA-G (Laresgoiti-Servitje dkk., 2010).

HLA-G dan HLA-E menghambat sel NK sehingga tidak akan berespon terhadap janin. HLA-G sangat penting untuk modulasi sistem imun ibu selama kehamilan dan penerimaan fetus sebagai jaringan semi-allogenik (Laresgoiti-Servitje dkk., 2010).

Trofoblast kehamilan normal tidak sensitif terhadap IFN- $\gamma$ , kemungkinan merupakan mekanisme pertahanan janin dan plasenta. IFN- $\gamma$  tidak hanya diproduksi oleh sel NK desidua, tapi juga oleh sel lain yang dimodulasi oleh mediator lain yang terkait preeklamsia. Sitokin yang berperan untuk melindungi janin dari reaksi penolakan selama kehamilan adalah IL10. IL10 diproduksi oleh trofoblast yang dapat mengaktifkan ekspresi HLA-G trofoblast. Kadar IL10 plasenta dan serum menurun pada wanita dengan preeklamsia (Laresgoiti-Servitje dkk., 2010).

Sitokin Th1 menghambat respon Th2. Pada wanita sehat yang tidak hamil, ada keseimbangan antara respon Th1 dan Th2. Tapi pada kehamilan, keseimbangan ini akan diubah dengan adanya plasenta, karena progesteron dan sitokin yang diproduksinya memodulasi sel imun melalui respon sel Th2. Pada preeklamsia, pergeseran ke arah produksi Th2 tidak terjadi. Respon Th1 tidak ditekan dan produksi IFN- $\gamma$  tetap terjadi. Sel Th2 dominan pada

kehamilan normal, sedangkan Th1 banyak ditemukan pada preeklamsia (Laresgoiti-Servitje dkk., 2010).

Pada kehamilan awal, antigen janin menstimulasi sel dendrit uterus untuk memproduksi sitokin Th1 yang menyebabkan inflamasi selama implantasi. Pada kehamilan normal, IFN- $\gamma$  akan berkurang karena regulasi sitokin Th2 yaitu IL10, tapi kondisinya akan terbalik pada preeklamsia, yaitu produksi IFN- $\gamma$  tetap terjadi pada preeklamsia (Laresgoiti-Servitje dkk., 2010).

*Damage associated moleculare patterns* (DAMPs) adalah faktor proinflamasi yaitu imunitas non spesifik. DAMPs dianggap sebagai penanda inflamasi yang diperantarai fagosit dan sel lain yang keluar karena adanya sel yang rusak pada kondisi stress. DAMPs dikenali oleh reseptor *Toll like receptor* (TLR). TLR terdapat di endometrium, desidua, dan trofoblast plasenta pada trimester awal. Plasenta mengenali patogen DAMPs melalui reseptor tersebut dan menginduksi respon imun. Stimulasi TLR terjadi pada trofoblast selama trimester pertama dan meningkatkan kemampuannya untuk mengeluarkan sel respon alami, memodulasi sitem imun ibu, dan memicu munculnya komplikasi kehamilan (Laresgoiti-Servitje dkk., 2010).



DAMPs disekresi oleh netrofil dan makrofag sebagai respon terhadap stres sel, memberikan efek inflamasi dan ditemukan meningkat pada jaringan inflamasi. DAMPs merupakan mediator intrasel yang berperan sebagai homeostasis sel, tapi akan menjadi molekul inflamasi berbahaya setelah keluar ke ekstrasel sebagai akibat dari kerusakan sel. Kemampuan protein intraseluler keluar karena jaringan yang rusak, trauma, atau iskemia, disebut sebagai DAMPs. Jika kondisi ekstraseluler yang jelek dan hipoksia berlangsung menetap, inflamasi karena DAMPs akan berlangsung. Hal ini mungkin saja terjadi pada preeklamsia karena terdapat hipoksia yang menetap (Laresgoiti-Servitje dkk., 2010).

Kehamilan merupakan proses fisiologis, tapi jika tubuh memberikan respon yang tidak seimbang maka dapat menjadi kondisi yang patologis seperti pada preeklamsia. Tubuh memiliki HLA-G (pada manusia) atau QA2 (pada mencit) yang merupakan gen untuk melindungi tubuh agar sel NK tidak bekerja sehingga ibu menganggap proses kehamilan sebagai *self*. Jika HLA-G/QA2 tidak diekspresikan, maka sel NK akan menganggap implantasi sebagai *non self* dan akan memicu reaksi imun ibu dengan memproduksi IFN- $\gamma$  (Laresgoiti-Servitje dkk., 2010).

IFN- $\gamma$  akan menghambat invasi trofoblast, sedangkan IL10 akan menghambat IFN- $\gamma$  sehingga jika IL10 lebih tinggi maka akan menghambat terjadinya iskemia di plasenta. invasi trofoblast dapat berjalan dengan baik dan plasentasi berlangsung adekuat. Plasentasi yang adekuat akan meminimalkan risiko preeklamsia (Laresgoiti-Servitje dkk., 2010).

Pada kehamilan normal didapatkan respon *innate immunity* untuk mencegah penolakan terhadap janin, dimana terjadi pergeseran dari imunitas seluler menjadi humoral yang ditunjukkan dengan ekspresi sitokin proinflamasi. Kadar interferon- $\gamma$  dan faktor proinflamasi lain seperti TNF- $\alpha$  dan interleukin (IL) meningkat pada preeklamsia (Genest dkk., 2012).

Peningkatan sitokin dan gangguan fungsi endotel akan menyebabkan vasokonstriksi. Selain itu, peningkatan kadar tromboksan yang disertai dengan penurunan prostasiklin akan mempengaruhi disfungsi endotel dan agregasi trombosit, sehingga akan menyebabkan hipertensi (Genest dkk., 2012).

Preeklamsia terkait dengan lingkungan sistemik yang didominasi proinflamasi. Peningkatan kadar sitokin proinflamasi, kemokin dan adhesi molekul di sirkulasi ibu menimbulkan respon inflamasi sistemik yang berlebihan, yang secara umum ditandai dengan

disfungsi endotel secara umum pada pasien preeklamsia dengan sindrom maternal (Szarka dkk., 2010).

Sitokin terkait dengan terjadinya iskemia plasenta dengan gangguan sistem kardiovaskular dan ginjal. Pada kehamilan normal, kadar TNF- $\alpha$  rendah di trimester pertama dan terus meningkat seiring bertambahnya usia kehamilan. Peningkatan kadar antigen TNF- $\alpha$  dan *messenger ribonucleic acid* (mRNA) ditemukan di jaringan plasenta wanita dengan preeklamsia. Karena TNF- $\alpha$  memiliki peranan penting dalam disfungsi plasenta, maka diasumsikan berperan dalam patofisiologi preeklamsia. Proinflamasi lain yang terkait adalah IL-6. Infus IL-6 pada tikus yang hamil menginduksi sisten rennin-angiotensin (Vitoratos dkk., 2012).

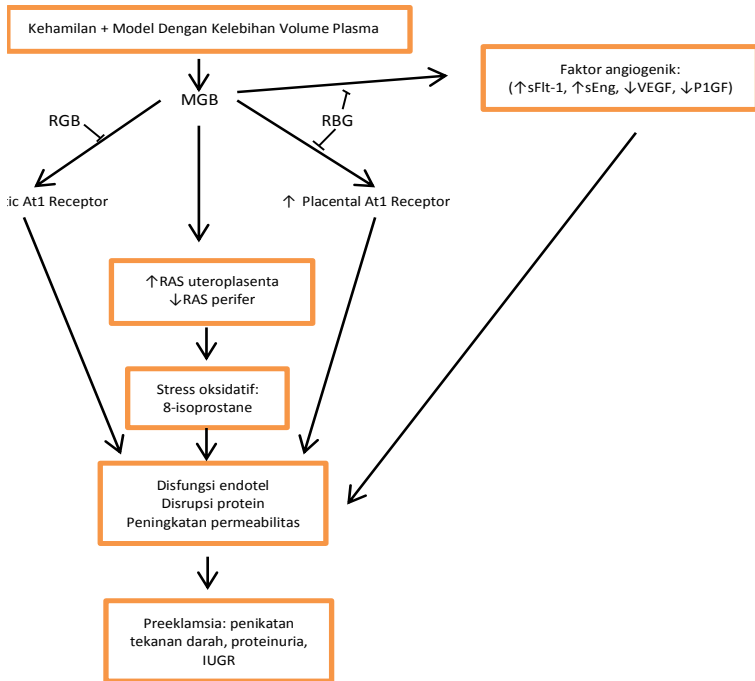
*Innate immunity* juga didapatkan aktif pada preeklamsia, yaitu *natural killer* (NK), sel dendrite, dan makrofag. Makrofag dan sel dendrit adalah *antigen presenting cell* (APC) utama di uterus, yang memfasilitasi respon imun untuk mencegah penolakan terhadap embrio. Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan makrofag dan sel dendrit pada plasenta kehamilan dengan preeklamsia lebih sedikit dibandingkan plasenta dari kehamilan dengan tekanan darah yang normal (Vitoratos dkk., 2012).

Beberapa sitokin yang terkait pada preeklamsia adalah: (Matthiesen dkk., 2005)

1. TGF- $\beta$ : disekresi oleh sel stroma desidua, makrofag dan sel T yang terdapat di bagian maternal-fetus plasenta. Sitokin ini mengurangi invasi trofoblast akibat induksi matrix protease penghambat pertumbuhan jaringan.
2. TNF- $\alpha$ : diproduksi oleh sel NK, monosit/makrofag, dan trofoblast. TNF- $\alpha$  mempromosi apoptosis dan kebocoran pembuluh darah endotel, mengakibatkan aktivasi endotel sistemik seperti yang terjadi pada preeklamsia. Sekresi TNF- $\alpha$  diikuti oleh ekspresi IL1 plasenta. Keduanya mempengaruhi perubahan struktur dan fungsi sel endotel termasuk stres oksidatif, aktivasi cascade, vasokonstriksi, mikrotrombosis, dan peningkatan kadar tromboksan.
3. IFN- $\gamma$ : dikeluarkan oleh sel T, mengaktifkan sel NK untuk mempengaruhi invasi trofoblast fisiologis di desidua. Peningkatan IFN- $\gamma$  bersama dengan TNF- $\alpha$  dan IL1 memicu apoptosis trofoblast.
4. IL10: merupakan sitokin anti inflamasi yang dapat menghambat peningkatan MMP2 dan MMP9 dan penolakan fetus. Defisiensi IL10 dan peningkatan TNF- $\alpha$  merupakan keseimbangan respon imun yang dapat dilihat pada preeklamsia.

### **2.3 Mekanisme Stres Oksidatif pada Preeklamsia**

Kehamilan yang disertai dengan peningkatan volume plasma akan meningkatkan manganobufagenin (MBG) yang merupakan vasokonstriktor endogen. Peningkatan MBG ini akan meningkatkan sistem rennin-angiotensin uteroplasenta sehingga memicu stres oksidatif. Stres oksidatif akan membuat endotel menjadi disfungsi, sehingga permeabilitas kapiler meningkat dan terjadilah tanda-tanda preeklamsia seperti peningkatan tekanan darah, udem, dan proteinuria. Vasokonstriksi pada uteroplasenta akan menyebabkan gangguan sirkulasi ke janin sehingga terjadi *intra uterine growth retardation* (IUGR) (Kim, 2013). Mekanisme tersebut ditunjukkan pada Gambar 2.6.



Gambar 2.6. Mekanisme MBG mempengaruhi RAS dan stres oksidatif (Kim, 2013)

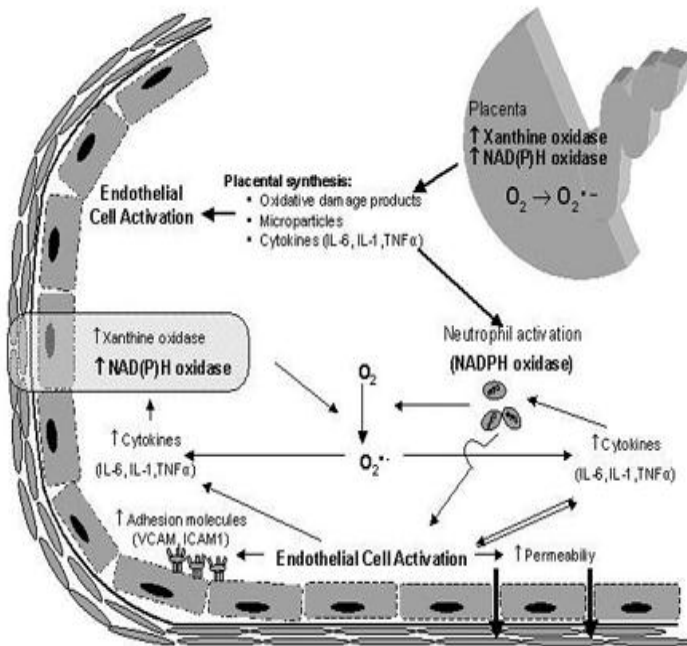
Penelitian Sayyed dan Sontakke (2013) menyatakan bahwa peningkatan produk lipid peroksidasi berupa malondialdehida (MDA) dan rendahnya antioksidan seperti vitamin E, vitamin C dan superoksid dismutase (SOD) ditemukan pada wanita dengan preeklamsia. Hal ini menunjukkan bahwa stres oksidatif memegang peranan penting pada disfungsi endotel dan tanda-tanda preeklamsia.

Selama kehamilan normal, NO berkontribusi pada vasodilatasi fisiologis sehingga menurunkan respon terhadap vasopressor dan meningkatkan sirkulasi uteroplasenta. Pada kehamilan dengan preeklamsia, kemampuan NO berkurang. Tapi kondisi ini belum diketahui apakah karena produksinya berkurang atau kerusakannya yang bertambah (Moura dkk., 2012).

Oksigen reaktif terutama berupa superoksida meningkat pada preeklamsia, disertai dengan keseimbangan antioksidan yang terganggu, meliputi vitamin E, asam askorbat, glutathione peroksidase, superoksida katalase/mutase, dan seruloplasmin. Antioksidan diproduksi oleh banyak sel, antara lain trofoblast dan leukosit untuk melindungi sel itu sendiri sebagai mekanisme homeostasis seluler. Radikal bebas dan kadar peroksidasi lipid yang meningkat pada preeklamsia dapat mengganggu sistem endotel. Hal ini berakibat meningkatnya produksi sitokin inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan memicu proses koagulasi (Matthiesen dkk., 2005).

Radikal bebas pada plasenta yang dapat dilihat dari xantin oksidase atau *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) oksidase akan mempengaruhi aktivasi netrofil ibu. Aktivasi netrofil dan endotel ibu akan mempengaruhi aktivitas NADPH oksidase dan menghasilkan superoksida. Stres

oksidatif yang terjadi menimbulkan degenerasi trofoblast dan mengganggu invasi trofoblast dan remodeling arteri spiralis. Sitokin inflamasi yang diproduksi juga dapat memicu xantin oksidase atau NADPH oksidase, sehingga proses stres oksidatif muncul lebih parah (Raijmakers dkk., 2004). Proses tersebut dapat dilihat pada gambar 2.7.



Gambar 2.7 Hubungan antara stres oksidatif plasenta dengan disfungsi vaskular (Raijmakers dkk., 2004)



Stres oksidatif yang terjadi pada preeklamsia dapat dilihat dari beberapa indikator. Indikator-indikator yang dapat digunakan untuk mengetahui mekanisme stres oksidatif pada preeklamsia seperti pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Indikator stres oksidatif pada preeklamsia (Robert dan Speer, 2004)

NO	LOKASI	PENANDA
1	Penanda sistemik	<p>Nonlipid:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibodi LDL</li> <li>• Aktivitas oksidasi asam askorbat</li> <li>• Peningkatan nitrosotiol</li> </ul> <p>Penanda lipid:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produk oksidasi lipid</li> <li>• Antibodi terhadap LDL yang teroksidasi</li> </ul> <p>Antioksidan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Penurunan kadar vitamin C</li> <li>• Penurunan kadar karotenoid</li> <li>• Penurunan kadar glutathione</li> </ul>
2	Jaringan ibu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peningkatan residu nitrotirosin di pembuluh darah</li> <li>• Netrofil dan monosit yang teraktivasi</li> </ul>
3	Jaringan desidua	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aterosis disertai makrofag lipid-laden</li> <li>• Peningkatan kadar lipid peroksida</li> <li>• Peningkatan isoprostan</li> <li>• Protein karbonil</li> </ul>
4	Jaringan plasenta	<p>Penanda nonlipid:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peningkatan xantin oksidase pada sel trofoblast</li> <li>• Peningkatan residu nitrotirosin di pembuluh darah fetus</li> <li>• Protein karbonil</li> </ul>

		Antioksidan: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Penurunan kadar SOD</li> <li>• Penurunan kadar glutathione peroksidase</li> </ul> Penanda lipid: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peningkatan kadar MDA</li> <li>• Peningkatan kadar lipid peroksidase</li> </ul>
--	--	--

## 2.4 Disfungsi Endotel pada Preeklamsia

Endotel adalah sel yang melapisi dinding dalam vascular, yang berfungsi sebagai barier antara sirkulasi dengan jaringan di sekitarnya, mengatur tonus vascular, mencegah thrombosis, mengatur sistem fibrinolisis, mencegah perlekatan leukosit dan mengatur pertumbuhan vascular. Jika sel endotel mengalami gangguan seperti stres oksidatif dan inflamasi, maka akan terjadi disfungsi endotel. Disfungsi endotel menyebabkan ketidakseimbangan substansi vasoaktif yang akan menimbulkan hipertensi, serta meningkatkan permeabilitas vascular yang menimbulkan edema dan proteinuria. Disfungsi endotel akan diekspresikan dengan molekul adhesi seperti VCAM1 (Dharma dkk., 2005).

Fungsi endotel adalah mempertahankan pembuluh darah dalam kondisi netral, dapat berdilatasi jika mulai terjadi proses konstriksi yang berlebihan. Endotel memiliki kemampuan menghadapi stimulus fisik internal (gesekan, suhu, tekanan), dan stimulus

eksternal (stres, respon neurohumoral, pengobatan) (Widmer dan Lerman, 2014). Rincian fungsi endotel adalah sebagai berikut: (Rajendran dkk., 2013)

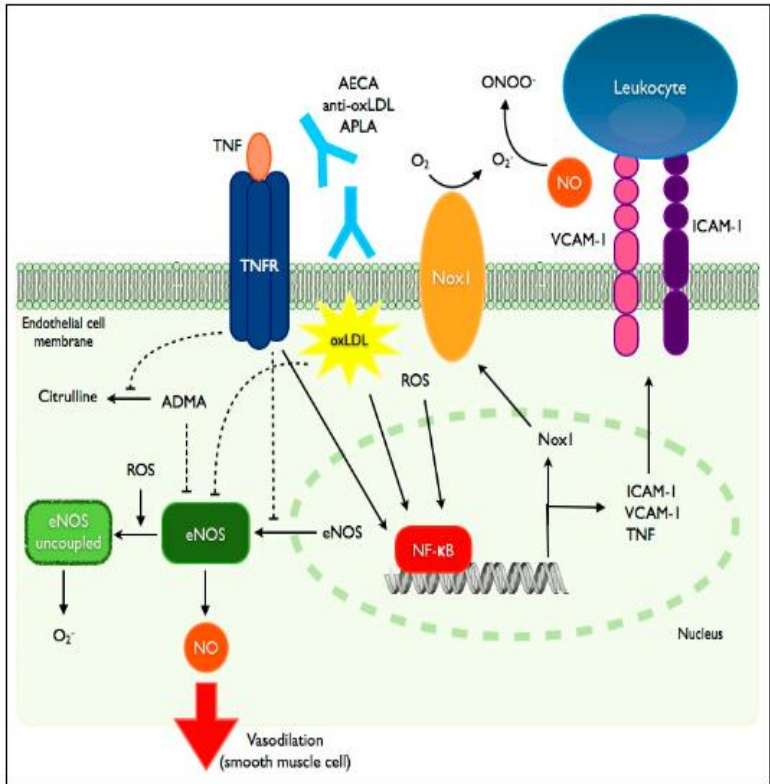
1. Trombosis dan trombolisis: sel endotel mencegah tromosis dengan mekanisme antikoagulan dan antiplatelet. Sel endotel terlibat dalam semua mekanisme hemostatik yang dipicu oleh cedera dan membatasi pembentukan trombus untuk mengemalikan integritas vaskular.
2. Mekanisme koagulan: sel endotel membentuk permukaan vaskular dan berperan dalam pembekuan darah, dengan meregulasi ekspresi permukaan yang berikatan dengan faktor anti koagulan dan prokoagulan di permukaan sel. Sel endotel mempertahankan kekentalan darah dengan membantu aktivitas anti koagulan.
3. Interaksi trombosit dan leukosit: adhesi trombosit dan leukosit bergulir di sepanjang sel endotel, menunjukkan tahap awal proses ekstravasasi leukosit menuju lokasi inflamasi/infeksi dan membentuk oklusi. Trombosit berinteraksi dengan sel endotel jika terjadi kerusakan morfologi, yaitu melekat pada sel endotel yang terkena inflamasi.
4. Regulasi elastisitas dan pertumbuhan vaskular: sel endotel berperan sebagai barrier fisik di sirkulasi.

Beberapa stimulus dapat mengakibatkan hiperpolarisasi sel otot polos pembuluh darah sehingga sel endotel mengeluarkan beberapa faktor vasokonstriktor.

5. Proliferasi sel dan angiogenesis: sel endotel terlibat dalam pembentukan pembuluh darah. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) diperlukan untuk mengawali pembentukan pembuluh darah imatur dengan vaskulogenesis, sedangkan remodeling dan maturasinya dipengaruhi oleh angiopoetin. Sel endotel mengintegrasikan sel-sel pendukung pembuluh darah lainnya yaitu sel otot polos, sehingga terbentuk pembuluh darah yang matur.

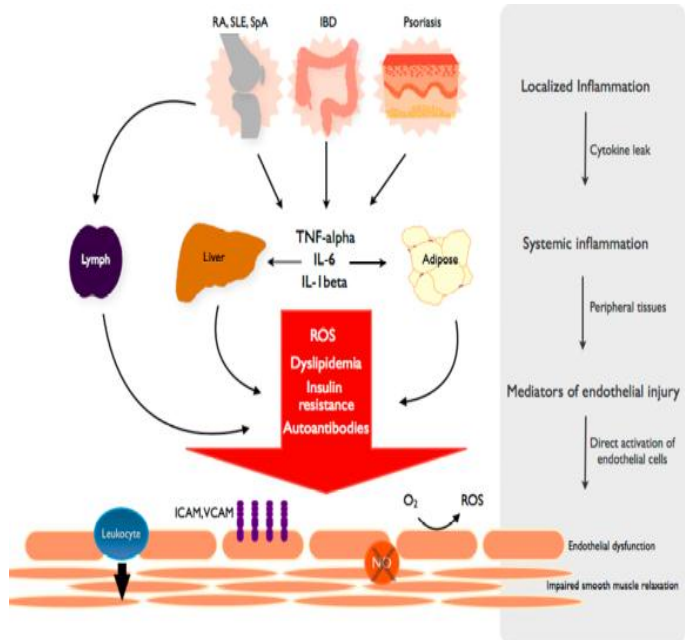
Disfungsi endotel adalah kegagalan sel endotel menjalankan fungsinya karena tidak mampu menjaga keseimbangan yang terjadi akibat stimulus patogen. Disfungsi endotel dapat digambarkan dengan peningkatan ekspresi molekul adhesi sel, terganggunya fungsi barier dengan meningkatkan diapedesis leukosit, gangguan vasodilator, peningkatan substansi vasokonstriktor, dan berkurangnya resistensi trombosis. proses ini memicu munculnya aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular lainnya. Salah satu yang dapat dijadikan penanda

adanya disfungsi endotel adalah molekul adhesi sel seperti *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM1) dan *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM1) (Steyers and Miller, 2014). Mekanisme munculnya disfungsi endotel ditampilkan pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Mekanisme Disfungsi endotel (Steyers and Miller, 2014)

Sitokin proinflamasi akan menimbulkan efek jika berikatan dengan reseptornya di sel endotel, kemudian akan menginduksi transkripsi NFkB yang akan meningkatkan ekspresi VCAM1. Induksi *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NFkB) juga dipicu oleh LDL teroksidasi, ROS dan autoantibodi (Steyers and Miller, 2014). Proses inflamasi lokal yang dapat menyebabkan disfungsi endotel sistemik ditampilkan pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Inflamasi Lokal dan Disfungsi Endotel (Steyers and Miller, 2014)

Sitokin inflamasi menyebar dari inflamasi lokal ke sirkulasi sistemik. Inflamasi sistemik juga terkait dengan ROS, kerusakan lipid dan metabolit lain. Mediator tersebut berdampak pada sel endotel sehingga menyebabkan disfungsi endotel yang ditandai dengan meningkatnya ekspresi VCAM1, keluarnya leukosit, produksi ROS dan rendahnya nitric oxide (NO). Proses autoantibodi juga memiliki mekanisme yang serupa (Steyers and Miller, 2014).

Ikatan sel endotel dengan limfosit dibantu oleh VCAM1. Sinyal VCAM1 di sel endotel diperlukan untuk migrasi limfosit yang akan keluar melewati sel endotel untuk bereaksi dengan patogen. Stimulasi VCAM1 mengaktifkan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphat* (NADPH) oksidase di sel endotel yang akan mempercepat keluarnya *reactive oxygen species* (ROS). ROS ini diperlukan oleh sel endotel yang terstimulasi VCAM1. ROS tersebut terlibat dalam modulasi sel endotel untuk memicu migrasi limfosit (Deem and Cook-Mills, 2004).

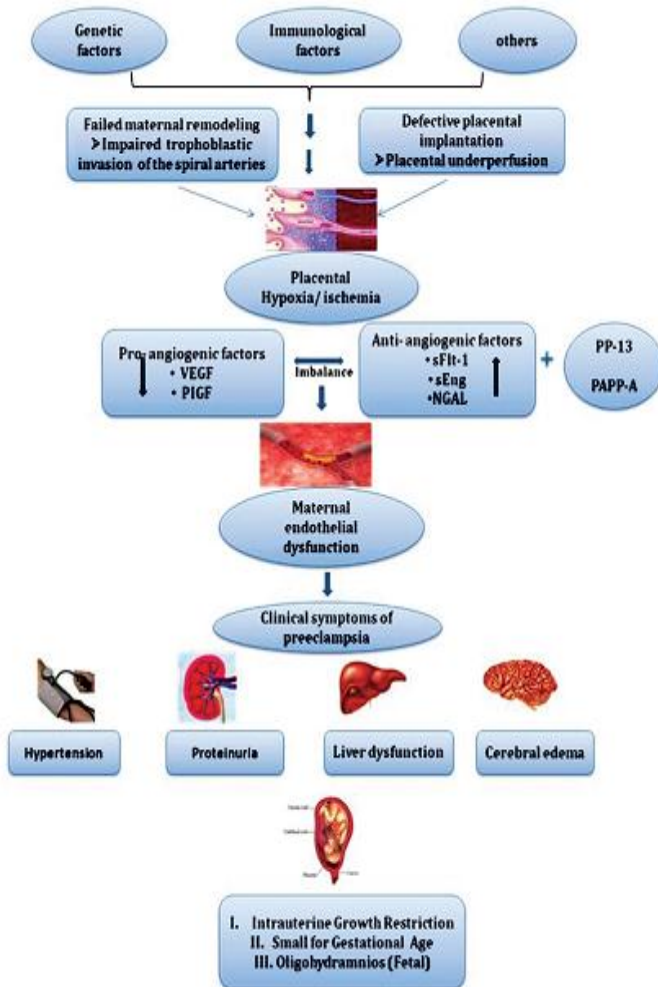
Adhesi sel diperantarai oleh VCAM1, yang muncul akibat aktivasi sel T dan leukosit di lokasi inflamasi. Perannya juga terkait dengan MSC yang berfungsi dalam respon immunosupresi. VCAM1 muncul terkait dengan keluarnya IFN- $\gamma$  dan sitokin inflamasi lainnya, seperti yang diteliti oleh Ren dkk. (2010), bahwa

netralisasi IFN- $\gamma$  akan mengurangi ekspresi VCAM1. VCAM1 diekspresikan di sel endotel, *antigen presenting cell* (APC) dan sel stroma. Salah satu fungsi VCAM1 adalah meregulasi mesenchymal stem cell (MSC) di jantung melalui adhesi endotel microcaskkular jantung. Ekspresi molekul adhesi juga muncul karena oksidatif stres melalui aktivasi NF-kappa $\beta$ / NF-k $\beta$  di sel endotel vaskular (Tumur dkk., 2010).

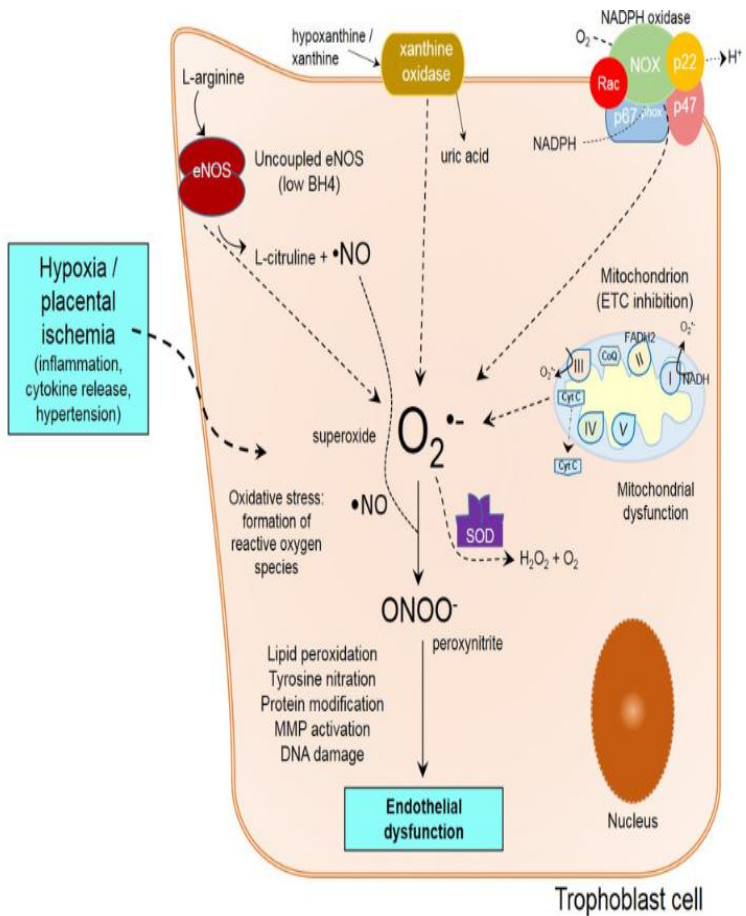
Disfungsi endotel adalah salah satu pathogenesis preeklamsia yang ditandai dengan VCAM1, bagian dari ekspresi molekul sel endotel. Peningkatan ekspresi VCAM1 pada pasien preeklamsia menunjukkan terjadinya kerusakan sel endotel sebelum klinis preeklamsia muncul (Sulistyowati dkk., 2010).

Disfungsi endotel merupakan predisposisi terjadinya kelainan vaskular, sehingga pada penderita preeklamsia juga mengalami hipertensi yang akan berisiko menjadi stroke atau penyakit jantung koroner (Mutter dkk., 2008). Mekanisme disfungsi endotel pada preeklamsia tidak jauh berbeda dari mekanisme disfungsi endotel secara umum. Disfungsi endotel pada preeklamsia terjadi setelah adanya iskemia plasenta dan pemicu munculnya klinis preeklamsia, seperti ditampilkan pada Gambar 2.3 dan Gambar 2.4.





Gambar 2.3. Diagram proses mekanisme disfungsi endotel pada preeklamsia (Petla dkk., 2013)



Gambar 2.4. Mekanisme disfungsi endotel pada preeklamsia (Sanchez-Aranguren dkk., 2014)

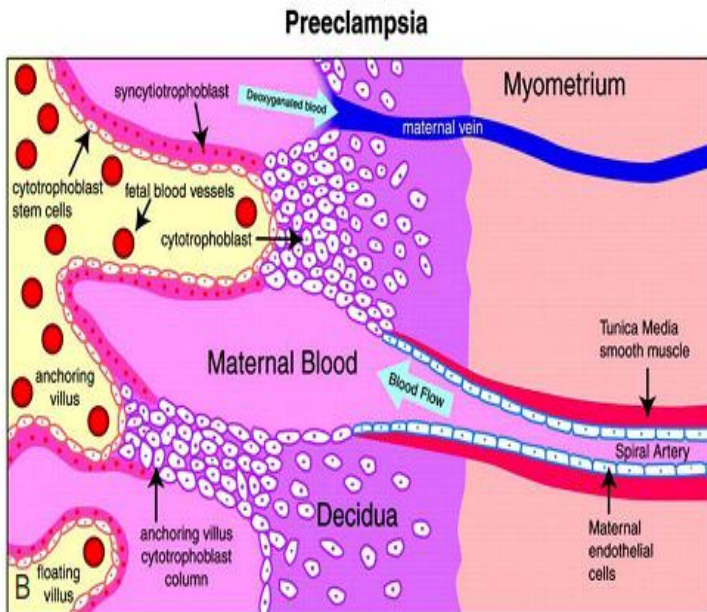
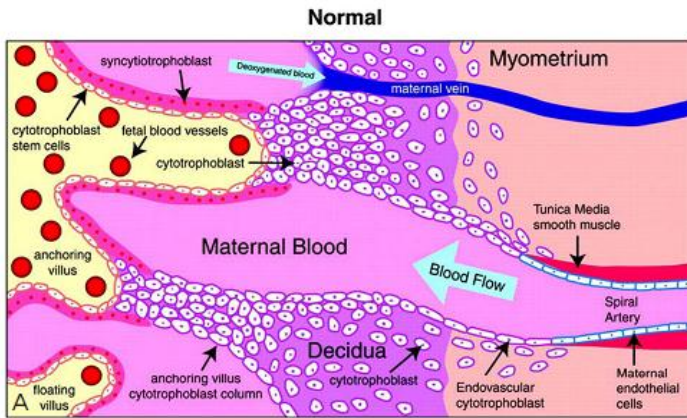
## **BAB 3**

### **MANIFESTASI KLINIK, DIAGNOSIS DAN PENATALKSANAAN PREEKLAMPSIA**

#### **3.1 Manifestasi Klinik Preeklamsia**

Manifestasi klinis preeklamsia muncul setelah melalui beberapa tahapan, yaitu:

1. Kelainan plasenta: pada pemeriksaan plasenta dari ibu yang preeklamsia ditemukan jaringan yang infark dan sklerosis pembuluh darah. Hal ini disebabkan oleh kegagalan invasi endovaskular oleh sitotrofoblast dan remodeling A. Spiralis yang inadkuat. Kondisi ini akan mempengaruhi asupan oksigen dan nutrisi untuk fetus (Hladunewich dkk., 2007). Kelainan pada plasenta dapat dilihat pada Gambar 2.2.



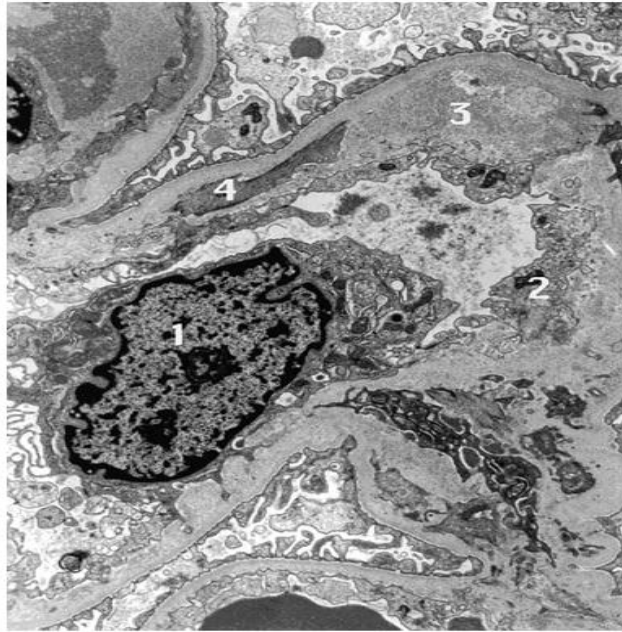
Gambar 2.2. Perbandingan plasentasi pada preeklamsia dan kehamilan normal (Hladunewich dkk., 2007)

Gambar di atas menunjukkan kehamilan normal memiliki sitotrofoblast ekstrasvilous janin yang menginvasi A. Spiralis desidua dan myometrium. Sitotrofoblast yang menginvasi ini akan menggantikan lapisan endotelial A. Spiralis ibu dan mengubahnya menjadi lebih lebar. Pada preeklamsia, perubahan yang terjadi tidak lengkap. Invasi sitotrofoblast pada A. Spiralis hanya terbatas pada permukaan jaringan desidua dan tidak mencapai myometrium (Kim, 2013).

2. Kumpulan gejala pada ibu (Hladunewich dkk., 2007):
  - a. Hipertensi ( $\geq 140/90$  mmHg): terjadi karena gangguan keseimbangan faktor vasoaktif, yaitu vasokonstriktor (endothelin, tromboksan) lebih besar daripada vasodilatornya (NO, prostasiklin).
  - b. Penurunan GFR (*glomerulus filtration rate*): karena terjadi perubahan struktur glomerulus akibat vasokonstriksi. Gambaran glomerulus pasien preeklamsia seperti ditampilkan pada Gambar 2.3.
  - c. Proteinuria: adanya proteinuria ini yang membedakan preeklamsia dengan hipertensi

pada kehamilan lainnya. Peristiwa ini terjadi karena kelainan barier filtrasi glomerulus.

- d. Koagulopati dan sindrom HELLP: kelainan endotel pada preeklamsia menyebabkan kelainan koagulopati ringan yang disertai dengan peningkatan trombosit, penurunan waktu pembekuan, dan penurunan kadar antitrombin III. Sindrom HELLP dapat terjadi pada hingga 10% preeklamsia berat, terjadi peningkatan konsentrasi plasma dan peningkatan aktivasi trombosit.



Gambar 2.3. Perubahan kapiler glomerulus pada penderita preeklamsia yang dilihat dengan mikroskop electron. 1) Sel endothelial; 2) Pembengkakan (endotel yang tidak berpenetrasi); 3) Deposit fibrin subendotelial; 4) Interposisi sel mesangial (Hladunewich dkk., 2007)

### 3.2 Diagnosis Preeklamsia

Seseorang didiagnosis preeklamsia berdasarkan beberapa kriteria. Kriteria preeklamsia dapat dilihat pada Tabel 1.1.

Tabel 1.1. Kriteria preeklamsia berdasarkan gejala setelah 20 minggu kehamilan  
(Turner, 2010)

NO	KRITERIA	KETERANGAN
1	Preeklamsia ringan	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hipertensi (tekanan sistol <math>\geq 140</math> mmHg atau diastole <math>\geq 90</math> mmHg, dapat disertai hipertensi kronis</li><li>• Proteinuria (<math>\geq 300</math> mg/24 jam, atau meningkat secara signifikan dari batas normal)</li></ul>
2	Preeklamsia berat (jika terdapat 1/lebih gejala berikut)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tekanan darah sistol <math>\geq 160</math> mmHg atau diastole <math>\geq 110</math> mmHg (diukur 2x minimal selisih 6 jam)</li><li>• Kerusakan organ:<ul style="list-style-type: none"><li>○ Kerusakan fungsi ginjal</li><li>○ Proteinuria <math>\geq 3</math> gram/24 jam atau +3 dengan pemeriksaan dipstick, atau disertai oliguria yang mendadak terutama disertai peningkatan kreatinin</li><li>○ Kelainan sistem saraf pusat (gangguan penglihatan, sakit kepala)</li><li>○ Udem pulmonal</li><li>○ Disfungsi hepar</li></ul></li></ul>



		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nyeri epigastrium atau kuadran kanan atas</li> <li>○ Trombositopenia (15-30% pasien)</li> <li>○ Sindrom HELLP (dapat terjadi tanpa proteinuria)</li> <li>○ Gangguan pada janin (IUGR, oligohidramnion)</li> </ul>
--	--	--

### **3.3 Penatalaksanaan Preeklamsia**

Penatalaksanaan preeklamsia tergantung dari stadiumnya, yaitu: (Turner, 2010)

- a. Preeklamsia ringan: terapi suportif hingga persalinan, terdiri dari tirah baring dan monitoring DJJ.
- b. Preeklamsia berat: pemberian *calcium blocker channel* sebagai anti hipertensi dan pemberian magnesium sulfat untuk mencegah kejang.

## **BAB 4**

### **PENCEGAHAN PREEKLAMISIA**

Beberapa upaya pencegahan yang dapat diberikan untuk mencegah terjadinya preeklamsia adalah pemberian aspirin dan kalsium. Pemberian aspirin sebelum usia kehamilan 34 minggu akan mengurangi risiko preeklamsia sebesar 10%, sedangkan jika lebih awal sejak 17 minggu kehamilan akan mengurangi risiko 18-45%. Kejadian preeklamsia juga akan berkurang jika diberi kalsium 2 gr/hari (Turner, 2010).

Berdasarkan mekanisme imun preeklamsia, pencegahan preeklamsia merupakan memori spesifik jangka pendek dengan mempengaruhi sel T dan memori sel T. HLA-C ayah dikenali oleh Treg desidua yang dapat menurunkan regulasi respon anti-paternal (Redman dan Sargent, 2010).

Beberapa upaya pencegahan preeklamsia yang mungkin dilakukan adalah: (Moura dkk., 2012)

1. Istirahat: beberapa kondisi istirahat yang disarankan adalah berbaring miring ke kiri selama 4 jam/hari, berbaring miring ke kiri selama 15 menit 2 kali sehari disertai suplemen nutrisi (protein nabati, kalsium, asam linoleat) 3 kali sehari, atau istirahat dengan berbaring ke kiri

selama 30 menit setiap hari disertai suplemen nutrisi.

2. Aktivitas fisik/olahraga: upaya ini merupakan pencegahan yang efektif untuk mengurangi risiko hipertensi pada wanita yang tidak hamil, sehingga diasumsikan dapat mencegah preeklamsia yang juga memiliki tanda hipertensi.
3. Mengurangi diet garam: saran ini diberikan karena dapat mengurangi risiko hipertensi pada pasien umumnya.
4. Bawang putih: beberapa penelitian menunjukkan bawang putih dapat mengurangi tekanan darah sistol dan diastole, menghambat agregasi trombosit dan meningkatkan produksi NO.
5. Antioksidan: vitamin C, vitamin E, mineral, dan antioksidan lain. Upaya ini dipilih karena pada preeklamsia ditemukan penurunan konsentrasi antioksidan di plasenta.
6. Diuretik: terapi ini diberikan berdasarkan adanya retensi natrium, tapi masih belum dipastikan dapat digunakan untuk preeklamsia.
7. Progesteron: dapat mempengaruhi adaptasi vascular dengan mengurangi kemampuan vasokonstriksi dan menginduksi vasodilatasi.
8. NO: memicu vasodilatasi fisiologis dan meningkatkan sirkulasi uteroplasenta.

9. Kalsium: mengurangi keluarnya hormon paratiroid dan kontraksi otot (termasuk otot uterus), serta meningkatkan kadar mahnesium serum yang dapat mencegah persalinan preterm.
10. Antiplatelet: menghambat vasokonstriksi yang diperantarai tromboksan dan mencegah kegagalan transformasi arteri spiralis sehingga meminimalkan kemungkinan terjadinya preeklamsia

Pencegahan preeklamsia merupakan langkah besar dalam asuhan prenatal. Pencegahan secara umum dapat dibagi menjadi 3 klasifikasi, yaitu primer, sekunder, tersier. Pencegahan primer dilakukan untuk mencegah munculnya penyakit. Pencegahan sekunder bertujuan untuk menghambat proses preeklamsia sebelum muncul tanda klinis. Pencegahan tersier merupakan pencegahan komplikasi yang disebabkan penyakitnya. Bentuk ketiga pencegahan tersebut terkait preeklamsia adalah: (Dekker dan Sibai, 2001)

1. Pencegahan primer

Pencegahan primer merupakan bentuk pencegahan terbaik. Tapi pencegahan primer akan dapat dilakukan jika penyebab penyakitnya jelas. Pencegahan primer preeklamsia adalah dengan mencegah faktor risiko yang mungkin

menyebabkan preeklamsia, seperti kegemukan, resistensi insulin, usia, dan merokok.

## 2. Pencegahan sekunder

Pencegahan sekunder memerlukan syarat, yaitu mekanisme patofisiologinya diketahui, memungkinkan melakukan deteksi dini, dan intervensi yang dilakukan merupakan koreksi terhadap patofisiologinya. Deteksi dini preeklamsia dapat dilakukan dengan pengukuran tekanan darah, kadar ureum dan kreatinin, kadar asam urat, proteinuria, jumlah trombosit, kadar Hb, hematokrit, dan pemeriksaan doppler A. Uterina. Beberapa intervensi yang dapat diberikan adalah kalsium, aspirin acetylates (anti platelet), pemberian asam lemak n-3 (minyak ikan), dan vitamin C dan E

## 3. Pencegahan tersier

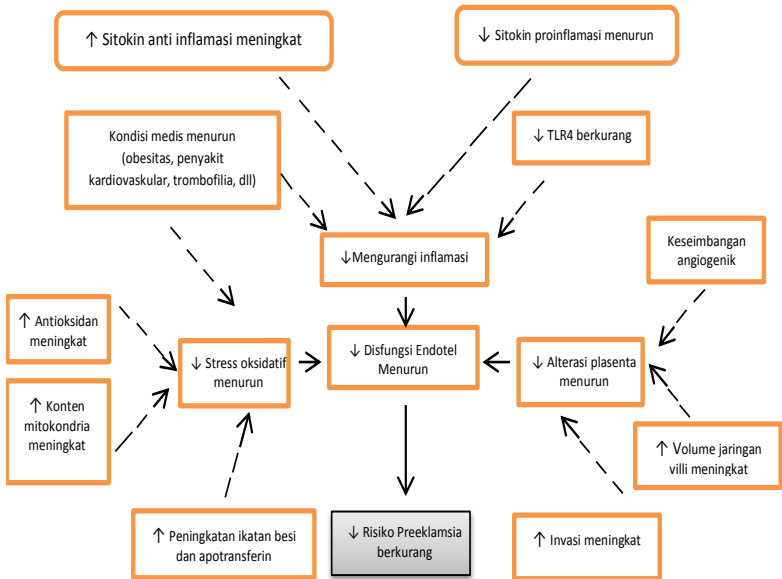
Pencegahan tersier dengan memberikan terapi untuk mencegah komplikasi. Terapi yang diberikan dapat berupa anti hipertensi, atau magnesium sulfat untuk mencegah kejang.

**BAB 5**  
**PENGARUH LATIHAN FISIK TERHADAP RESPON**  
**IMUN DAN STRES OKSIDATIF PADA**  
**PREEKLAMPSIA**

Olahraga dapat digunakan untuk membantu perbaikan plasenta yang iskemi yang diinduksi oleh hipertensi dalam kehamilan (Gilbert dkk., 2012). Olahraga dapat menurunkan tekanan darah dan meningkatkan fungsi jantung. Latihan fisik yang teratur merupakan bagian dari olahraga, merupakan aktivitas yang dapat meningkatkan ketahanan tubuh terhadap stres oksidatif. Dengan turunnya stres oksidatif maka akan meminimalkan terjadinya disfungsi endotel. Dengan demikian risiko preeklampsia juga menjadi minimal. Selain itu, latihan fisik juga dapat menurunkan faktor risiko yang lain yaitu obesitas. Dengan berkurangnya BB akibat latihan fisik, maka akan mengurangi risiko munculnya preeklampsia (Hunsaker, 2012).

Mekanisme yang terkait dalam perjalanan penyakit preeklampsia adalah proses inflamasi, stres oksidatif dan plasentasi. Stres oksidatif dan proses imunologi tersebut dapat dihindari melalui latihan

fisik. Mekanisme pencegahan preeklamsia seperti pada Gambar 2.21 (Genest dkk., 2012).



Gambar 2.21. Mekanisme latihan fisik mencegah preeklamsia (Genest dkk., 2012)

Latihan fisik akan meningkatkan ketahanan tubuh dalam melawan stres oksidatif, yaitu dengan meningkatkan antioksidan tubuh. Peningkatan antioksidan akan menurunkan stres oksidatif sehingga disfungsi endotel akan berkurang, dan risiko preeklamsia juga berkurang. Latihan fisik juga akan

meningkatkan anti inflamasi. Akibatnya adalah proses inflamasi akan berkurang sehingga disfungsi endotel tidak terjadi. Terjadinya disfungsi endotel dapat ditandai dengan keluarnya sitokin proinflamasi. Sehingga jika latihan fisik dapat menurunkan disfungsi endotel maka kadar sitokin proinflamasi juga akan menurun (Genest dkk., 2012).

Dampak lain adalah olahraga kategori ringan-sedang yang dilakukan secara teratur akan meningkatkan IL6. IL6 akan memicu IL10 yang berperan sebagai sitokin anti inflamasi. IL6 yang dikeluarkan otot bertanggung jawab terhadap peningkatan sekresi kortisol selama latihan. Stimulasi sekresi kortisol oleh IL6 terjadi karena efek IL6 terhadap hipotalamus, menstimulasi keluarnya ACTH dari hipofisis anterior, atau langsung karena efek IL6 terhadap produksi kortisol dari kelenjar adrenal. Selain itu, peningkatan IL6 yang tidak ekstrim menginduksi 2 sitokin anti inflamasi IL1 dan IL10, dengan CRP. Selama latihan, peningkatan IL6 mendahului peningkatan 2 sitokin tersebut, sehingga secara tidak langsung IL6 dari otot menjadi inisiator produksi sitokin anti inflamasi tersebut. Peningkatan IL6 pada latihan juga dapat menurunkan sel Th1, tapi jumlah sel Th2 tidak berubah. Kortisol dan eprinefrin yang keluar karena induksi IL6 akan menekan sel Th1,



atau IL6 juga dapat menstimulasi produksi Th2 secara langsung. Efek penting lainnya adalah IL6 menekan TNF- $\alpha$  yang merupakan aktivator inflamasi yang potent. Fungsi IL6 seperti penjelasan tersebut muncul dan bermanfaat untuk kesehatan didapatkan dari latihan reguler dengan intensitas ringan-sedang (Gleenson, 2007).

Olahraga dalam waktu yang panjang akan menstimulasi ekspresi *heat shock protein* (HSP) plasenta. Olahraga yang rutin dilakukan juga akan meningkatkan VEGF pada wanita hamil (Gilbert dkk., 2012). VEGF adalah faktor angiogenik tubuh. Selain VEGF, PIGF juga merupakan faktor angiogenik yang digunakan sebagai salah satu indikator munculnya preeklamsia. Beberapa pengaruh yang ditimbulkan olahraga terkait pencegahan preeklamsia adalah: (Genest dkk., 2012)

#### 1. Perkembangan plasenta

Kehamilan normal mengalami invasi trofoblast ke dalam A. Uterina dan A. Spiralis myometrium. Proliferasi sitotrofoblast terjadi karena kondisi oksigen yang rendah selama kehamilan awal. Selama proses invasi pembuluh darah maternal, sitotrofoblast terpapar dengan kadar oksigen yang lebih tinggi, yang menghambat proliferasi tapi memicu diferensiasi sel. Latihan pada ibu

bermanfaat untuk plasenta dan pertumbuhan fetus, melancarkan aliran darah dan memicu kondisi hipoksia singkat untuk memicu proliferasi sitotrofoblast. Latihan juga dapat meningkatkan PIGF sehingga membantu perkembangan plasenta. Dengan demikian olahraga mengembalikan keseimbangan angiogenik plasenta sehingga menghasilkan janin yang sehat.

## 2. Stres oksidatif

Stres oksidatif juga ditemukan pada preeklamsia. Remodeling pembuluh darah uterus dan plasenta menghasilkan radikal bebas, yang dalam kondisi normal dikontrol oleh antioksidan. Tapi pada preeklamsia, peroksidasi lipid meningkat, yang terkait dengan pertahanan antioksidan yang menurun seperti katalase, glutathione peroksidase, dan aktivitas SOD. Latihan dapat menstimulasi pertahanan antioksidan. Glutathione peroksidase dan SOD meningkat di otot, plasma dan hepar dengan pemberian latihan. Kondisi aerob juga meningkatkan jumlah mitokondria otot yang akan membuat badan lebih tahan terhadap stres oksidatif. Tiap mitokondria memiliki oksidatif yang rendah dan elektron yang lebih banyak untuk sitokrom oksidase daripada untuk memproduksi ROS. Selain itu, latihan juga mengurangi

kemampuan oksidatif besi dengan meningkatkan ikatan besi dengan apotransferin. Kondisi ini mengurangi besi di sirkulasi yang dapat mengkatalisis reaksi fenton yang memicu ROS. Dengan demikian, peroksidasi lipid sebagai marker stres oksidatif, akan berkurang dengan latihan. Dengan mengurangi stres oksidatif, latihan akan mengurangi risiko preeklamsia.

### 3. Fungsi endotel

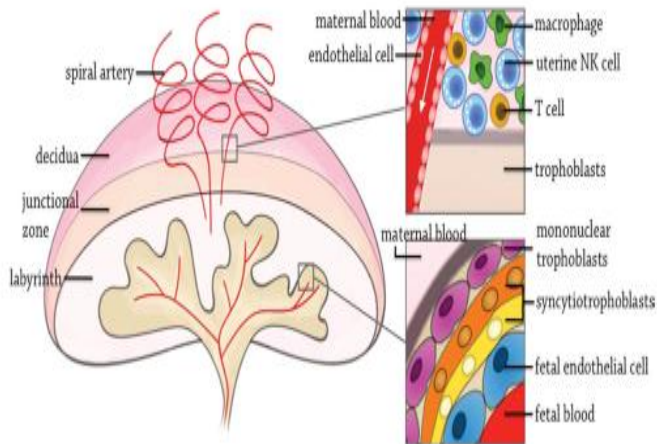
Disfungsi endotel adalah penanda klasik preeklamsia. Plasenta mengeluarkan TNF- $\alpha$  ke sirkulasi dan merusak endotel. Latihan dapat memperbaiki kerusakan tersebut dengan mengurangi pembentukan sitokin proinflamasi dan ROS. Latihan mengurangi konsentrasi TNF- $\alpha$  di otot dan sirkulasi. Dampaknya adalah berkurangnya kadar endotelin yang mengurangi vasokonstriksi. Latihan juga menginduksi proliferasi sel endotel, ekspresi NO sintase endotel dan antioksidan. Peningkatan NO sintase akan memproduksi NO, meningkatkan kapasitas antioksidan. Peningkatan kemampuan NO akan memberikan respon vasodilatasi dan meningkatkan fungsi endotel. Fungsi endotel yang membaik setelah latihan dapat mengurangi tekanan darah, sehingga dapat mencegah preeklamsia.

#### 4. Reaksi imun dan inflamasi

Selama kehamilan normal didapatkan penurunan respon imun alami untuk mencegah penolakan fetus dengan melakukan pergeseran imunitas seluler menjadi humoral dengan memodifikasi sitokin proinflamasi. Pada preeklamsia ditemukan respon imun untuk menolak janin sebagai penyebab proses patofisiologi preeklamsia, yang membuat imunitas seluler menjadi lebih dominan sehingga menimbulkan koagulasi dan disfungsi endotel. Kadar IFN- $\gamma$  dan faktor proinflamasi lain meningkat pada preeklamsia. Sitokin proinflamasi memicu aktivitas neutrofil dan monosit sebagai mediator respon inflamasi dan kerusakan sel endotel. Latihan reguler aerob dapat memberikan efek anti inflamasi. Latihan dapat mengurangi kadar proinflamasi di sirkulasi dan meningkatkan sitokin anti inflamasi di sirkulasi seperti IL10.

Interaksi imun ibu dan plasenta melalui mekanisme pada Gambar 2.22. Interaksi ibu dan sel janin selama kehamilan terjadi pada plasenta. Plasenta terdiri dari dua, yaitu lapisan luar desidua terdiri dari hampir semua sel imun ibu, dan lapisan labirin dan zona sambungan utama (lapisan villi korionik) secara khusus terdiri dari trofoblast dan

leukosit fetus. Sel imun ibu dan sel endotel A. spiralis berdampingan sepanjang trofoblast di perbatasan antara desidua dan zona sambungan (bagian atas). Pada lapisan labirin, ruang intervilli dilapisi sel sinsitiotrofoblast janin, sel trofoblast mononuklear, dan sel endotel janin yang memisahkan ibu dari aliran darah janin (bagian bawah) (Hsiao dan Patterson, 2012).



Gambar 2.22. Permukaan interaksi ibu-janin pada plasenta (Hsiao dan Patterson, 2012)

Jaringan desidua yang biasa disebut sebagai kompartemen ibu membentuk bagian permukaan paling luar mengelilingi plasenta dan dipadati oleh sel imun ibu. Lapisan janin terdiri dari sel trofoblast yang

mensekresi hormon dan faktor endokrin untuk mendukung kesehatan ibu dan janin. Aliran darah ibu turun dari A. spiralis desidua, aliran darah janin berasal dari A. umbilikalis, berkumpul di bagian villi yang disebut lapisan labirin atau villi korionik. Aliran darah ibu dan janin mengalir berlawanan, dan dipisahkan oleh 2 lapisan sel trofoblast yaitu sinsitiotrofoblast dan trofoblast mononuklear pada menciit atau sitotrofoblast villi. Trofoblast inilah yang akan mengatur zat yang masuk ke dalam aliran janin (Hsiao dan Patterson, 2012).

Inflamasi dan stres oksidatif sama-sama akan menimbulkan disfungsi endotel, proses yang mengawali preeklamsia. Latihan regular ringan diasumsikan dapat menurunkan inflamasi dan stres oksidatif sehingga akan mencegah disfungsi endotel. Indikator disfungsi endotel adalah sel adhesi molekul VCAM1 yang dapat ditemukan di sel endotel pembuluh darah.

## **BAB 6**

### **IMPELEMNETASI LATIHAN FISIK PADA PENCEGAHAN PREEKLAMPSIA RINGAN**

Latihan reguler diketahui dapat menurunkan risiko munculnya penyakit kardiovaskular. Pada kehamilan tanpa komplikasi, latihan yang direkomendasikan adalah latihan moderat dengan frekuensi 2-4 kali seminggu dengan durasi dengan durasi 30 menit selama kehamilan. Latihan jenis aerobic dan resisten dapat dilakukan, tapi latihan berat tidak direkomendasikan. Olahraga yang berisiko menimbulkan trauma abdomen, jatuh, stress pada sendi dan menyelam sebaiknya dihindari (Witvrouw et. al., 2020).

Belum ada bukti yang menunjukkan hubungan antara latihan fisik dengan induksi persalinan preterm. Bahkan terdapat 20-50% penurunan risiko persalinan preterm pada ibu hamil yang melakukan latihan fisik. Latihan fisik pada ibu hamil juga tidk berhubungan dengan risiko bayi berat badan lahir rendah dan skor apgar (Witvrouw et. al., 2020).

Ibu hamil yang melakukan latihan fisik selama kehamilan akan menyebabkan kadar gula darah normal, menurunkan resistensi insulin, meningkatkan

fungsi plasenta dan distribusi nutrisi ke janin. Aktivitas pada masa kehamilan sebaiknya distimulasi dan sesuai dengan saran dokter (Witvrouwen et. al., 2020).

Penelitian Kasawara et. al. (2013) melakukan penelitian untuk mengevaluasi hubungan antara latihan fisik pada wanita hamil dengan hipertensi/riwayat preeklamsia dibawah supervisi dokter dengan luaran ibu dan janin. Penelitian terdiri dari 2 kelompok, yaitu kelompok intervensi yang terdiri dari ibu hamil yang melakukan latihan fisik berupa bersepeda statis selama 30 menit sekali dalam seminggu. Intensitas latihan dikontrol oleh dokter supervisi (frekuensi nadi 20% di atas nilai saat istirahat). Latihan fisik dilakukan tiap minggu hingga khir kehamilan.

Kelompok lainnya adalah kelompok kontrol yang tidak diberikan intervensi latihan. Jumlah sampel pada masing-masing kelompok adalah 58 orang dengan usia kehamilan 12-20 minggu dengan usia ibu lebih dari 18 tahun pada saat penelitian dimulai. Hasil penelitian Kasawara tersebut menunjukkan latihan fisik yang diberikan tidak memberikan risiko kepada ibu dan janin yang dikandung. Dengan demikian metode latihan berdasarkan penelitian ini dapat digunakan untuk wanita hamil.



## **BAB 7**

### **PENELITIAN TENTANG LATIHAN REGULER RINGAN DAN PREEKLAMPSIA**

Penelitian Noor et. al. (2018) dilakukan pada *Mus musculus* yang diinjeksi anti QA2 sebagai pemodelan disfungsi endotel untuk menginduksi preeklamsia. Hasil penelitian menunjukkan tidak terdapat perbedaan panjang badan dan berat badan janin pada *Mus musculus* bunting yang diinduksi preeklamsia dengan pemodelan disfungsi endotel dan mendapatkan latihan reguler ringan

Penelitian lain menyatakan bahwa latihan reguler ringan tidak memiliki pengaruh terhadap jumlah janin. Jumlah janin tidak berbeda bermakna pada induk yang normal, induksi preeklamsia, maupun induk dengan induksi preeklamsia dan mendapatkan latihan reguler ringan (Noor et. al., 2019). Dua penelitian di atas menunjukkan bahwa latihan reguler ringan tidak memberikan dampak negatif terhadap janin yang dikandung.

Analisis lain tentang latihan reguler ringan pada model preeklamsia adalah melihat efek latihan tersebut terhadap PIBF darah. PIBF adalah faktor pelindung kehamilan dengan menghambat limfosit sel

NK dan meningkatkan anti inflamasi. Penelitian ini juga dilakukan pada hewan coba yang diinjeksi ant QA sebagai model disfungsi endotel yang diberikan latihan reguler ringan. Hasil penelitiannya menunjukkan tidak terdapat pengaruh latihan reguler ringan terhadap kadar PIBF darah Mus musculus model disfungsi endotel (Noor et. al., 2019).

Hasil penelitian tersebut menunjukkan latihan reguler ringan tidak memberikan efek peningkatan inflamasi sehingga PIBF sebagai faktor pelindung kehamilan tidak meningkatkan anti inflamasi secara signifikan. Dengan demikian latihan reguler ringan diasumsikan tidak memberikan efek negative terhadap kehamilan pada penelitian hewan coba.

## DAFTAR PUSTAKA

- Daniilidis A., Chastamouratidis C., Balaouras D., Chitzios D., Loufopoulos PD., Fotinakis I., and Hatzis P., 2013. Seasonal variation in the incidence of severe preeclampsia in mediterranean climatic conditions, *European Journal of Inflammation*, 11 (2), 527-529.
- Deem TL. dan Cook-Mills JM., 2004. Vasculare cell adhesion molecule 1 (VCAM1) activation of endothelial cell matrix metalloproteinases: role of reactive oxygen species, *Blood*, 104 (8), 2385-2393.
- Dekker G. dan Sibai B., 2001. Primary, secondary, and tertiary prevention of preeclampsia, *The Lancet*, 357, 209-214.
- Dharma, R., Wibowo, N., dan Rananta, HPT., 2005. Disfungsi endotel pada preeklamsia, *Makara Kesehatan*, Vol. 9 No. 2, 63-69.
- Faiqoh E. Dan Hendrati LY., 2014. Hubungan karakteristik ibu, ANC dan kepatuhan perawatan ibu hamil dengan terjadinya

preeklamsia, *Jurnal Berkala Epidemiologi*, 2 (2), 216-226.

Genest, D.S., Falcao S., Gutkowska J., dan Lavoie JL., 2012. Impact of exercise training on preeclampsia, potential preventive mechanism, *Hypertension*, 60, 1104-1109.

Gilbert, J.S., Banek CT., Bauer AJ., Gingery A., dan Needham K., 2012. Exercise training attenuate placental ischemia, induced hypertension and angiogenic imbalance in the rat, *Hypertension*, 60, 1545-1551.

Gleeson, M., 2007. Immune function in sport and exercise, *Journal of Applied Physiology*, Vol. 103, 693-699.

Hladunewich, M., Karumanchi, S.A., dan Lafayette, R., 2007. Pathophysiology of the clinical manifestations of preeclampsia, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2, 543-549.

Hunsaker, N.H., 2012. The benefit of exercise during pregnancy. *Thesis*. Spring, Utah State University.

Hsiao EY. Dan Patterson PH., 2012. Placental regulation of maternal-fetal interactions and brain development, *Developmental Neurobiology*, 1-10.

Kasawara KT., Burgos CSD., Nascimento LSD., Ferreira NO., Surita FG., dan eSilva JLP., 2013. Clinical study: maternal and perinatal outcomes of exercise in pregnant woman with chronic hypertension and/or previous preeclampsia: A randomized controlled trial., *ISRN Obstetric and Gynecology*, Vol 2013, 8 pages.

Laresgoiti-servitje, E., Lopez N.G., dan Olson D.M., 2010. An immunological insight into the origins of preeclampsia, *Human Reproduction Update*, vol 16 no. 5, 510-524.

Laresgoiti-servitje, E., Lopez N.G., dan Olson D.M., 2012. The Pathophysiology of preeclampsia involves altered levels of angiogenic factors promoted by hypoxia and autoantibody-mediated mechanisms, *Biolreprod. Human Reproduction Update*, 5, 1-17

Matthiesen, L., Berg G., Ernerudh J., Ekerfelt C., Jonnson Y., dan Sharma S., 2005. Immunology of Preeclampsia, *Chem Immunol Allergy*, vol 89, 49-61.

Milne F., Redman C., Walker J., Baker P., Bradley J., Cooper C., de Swiet M., Fletcher G., Jokinen M., Murphy D., Nelson-Piercy C., Osgood V., Robson S., Shennan A., Tuffnell A., Twaddle S., dan Waugh J., 2005. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of preeclampsia in the community, *BMJ*, Vol. 330, 576-580.

Moura, SBMH., Lopes LM., Murthi P., dan Costa FDS., 2012. Review article: prevention of preeclampsia. *Journal of Pregnancy*, 1-9.

Mutter, W.P. dan Karumanchi, S.A., 2008. Molecular mechanism of preeclampsia, *Microvasc Res*, 75 (1), 1-8.

Noor, M.S., Santoso, B., Triawanti, dan Widjiati. 2018. Bodyweight and Body length of foetus in endothelial dysfunction model pregnant

Mus musculus as preeclampsia induction which was given mild regular exercise. *Journal of Advance in Health and Medical Science (JAHMS)*; 4 (2); 54-59; 2018.

Noor, M.S., Santoso, B., Triawanti, dan Widjiati. 2019. Number of foetus in pregnant Mus musculus which was injected by anti QA2 and given mild regular exercise: endothelial dysfunction animal model to induce preeclampsia. *J. Phys.: Conf. Ser.* **1246** 012027.

Noor, M.S., Santoso, B., Triawanti, dan Widjiati. Serum progesterone induced blocking factor (PIBF) level in Mus musculus as endothelial dysfunction model and given mild regular exercise. *AIP Conference Proceeding 2018*. 020020 (2019). 020022-1 s.d.020022-4.

Petla, L.T., Chikkala, R., Ratnakar, K.S., Kodati, V., dan Shritaran, V., 2013. Biomarkers for management of preeclampsia in pregnant women, *Indian J Med Res*, 138, 60-67.

Rajendran P., Rengarajan T., Thangavel J., Nishigaki Y., Sakthisekaran D., Sethi G., dan Nishigaki I., 2013. The vascular endothelium and human diseases, *International Journal of Biological Sciences*, 9 (10), 1057-1069.

Redman, CWG. dan Sargent, I.L., 2010. Review article: Immunology of preeclampsia, *American Journal of Reproductive Immunology*, 63, 534-543.

Redman, CWG., 2014. The six stages of preeclampsia, *Pregnancy Hypertension*, 4 (3), 246.

Ren, G., Zhao X., Zhang L., Zhang J., L'Huillier A., Ling W., Roberts A., Le AD., Shi S., Shao C., dan Shi Y., 2010. Inflammatory cytokine-induced intercellular adhesion molecule-1 and vascular cellular adhesion molecule-1 in mesenchymal stem cells are critical for immunosuppression, *J Immunol*, 184, 2321-2328.



- Roberts, J.M. dan Speer, P., 2004. Antioxidant therapy to prevent preeclampsia, *Semin Nephrol*, 24, 557-564
- Sanchez-Aranguren, L.C., Prada C.E., Riano-Medina C.E., dan Lopez M., 2014. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress, *Frontiers in Physiology*, 5 (372), 1-11.
- Shah, D.M., 2007. Preeclampsia: new insights, *Nephrology and Hypertension*, 16, 213-220.
- Shamsi U., Saleem S., and Nishter N., 2013. Epidemiology and risk factors of preeclampsia; an overview of observational studies, *Al Ameen J Med Sci*, 6 (4), 292-300.
- Steyers CM. dan Miller FJ., 2014. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases, *Int. J. Mol. Sci.*, 15, 11324-11349.
- Sulistiyowati, S., Abadi, A., dan Widjiati, 2010. Low class Ib (HLA-G/QA2) MHC protein expression against HSP70 and VCAM1 profile on preeclampsia; An observation on

experimental animal *Mus musculus* with endothelial dysfunction model, *Indones JObstet Gynecol*, Vol. 34 No. 3, 103-107.

Szarka A., Riko J., Lazar L., Beko G., dan Molvarec A., 2010. Circulating cytokines, chemokines and adhesion molecules in normal pregnancy and preeclampsia determined by multiplex suspension array, *BMC Immunology*, 11 (59), 1-9.

Turner, J.A., 2010. Diagnosis and management of preeclampsia: an update, *International Journal of Women Health*, 2, 327-337.

Tumur, Z., Shimizu H., Enomoto A., Miyazaki H., dan Niwa T., 2010. Indoxin sulfates upregulates expression of ICAM-1 and MCP-1 by oxidative stress-induced NF-kB activation, *Am J Nephrol*, 31, 435-441.

Vitoratos, N., Hassiakos, D., dan Iavazzo, C., 2012. Review article: molecular mechanisms of preeclampsia, *Journal of Pregnancy*. Volume 2012, 1-5.

Widmer RJ. Dan Lerman A., 2014. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease, *Global Cardiology Science and Practice*, 43, 292-308.

Witvrouwen I., Mannaerts D., Berendoncks AMV., Jacquemyn Y., dan Craenenbroeck EMV., 2020. The effect of exercise training during pregnancy to improve maternal vascular health: focus on gestational hypertensive disorders, *Frontiers in Physiology*, Vo. 11 Article 450, 1-10.