Hubungan Kadar Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase 1 (sFlt-1) Ibu Preeklampsia dengan Berat Badan Lahir Bayi

Gusriani^{1*)}, Wahida², Nur Indah Noviyanti³

^{1*)} Jurusan Kebidanan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Borneo Tarakan, Email : rhyagusriani68@gmail.com, Tlp : +6282188737351

² Prodi DIII Kebidanan STIKes St. Fatimah Mamuju, Email: idha.soenardi@gmail.com

³ Jurusan Kebidanan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Borneo Tarakan, Email: nurindahnr20@gmail.com

ABSTRACT

Soluble Fms like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) is one of the markers that play a role in the pathogenesis of pregnancy induced hypertension. The aims of the research were to determine the relationship between sFlt-1 level and birth weight. The samples were preeclampsia inpartu consisting of 22 people,, and normal pregnancy women consisting of 18 people. Analytic observational study with cross sectional was conducted. The level of sFlt-1 was examined using ELISA. Statistic analysis used Kruskal Wallis test, One way Anova test and Pearson correlation test. The result indicate that the characteristics of research subject in preeclampsia group and control group do not have a significant difference ($p>0.05$). The negative linear relationship occurred between sFlt-1 level with birth weight in preeclampsia ($p=0,015$). While, in the group of normal pregnancy was not available of the relationship either sFlt-1 level with birth weight ($p>0.05$).

Keywords: sFlt-1, preeclampsia, birth weight.

ABSTRAK

*Soluble Fms like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) adalah salah satu marker yang berperan dalam patogenesis hipertensi dalam kehamilan. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara kadar sFlt-1 dengan berat badan lahir bayi. Sampel dalam penelitian ini adalah ibu inpartu dengan preeklampsia sebanyak 22 orang dan ibu inpartu normal sebanyak 18 orang. Penelitian ini menggunakan studi observasional analitik secara potong silang. Kadar sFlt-1 diperiksa menggunakan metode ELISA. Analisis statistik menggunakan uji *kruskal wallis*, uji *One Way Anova* dan uji korelasi Pearson. Hasil penelitian menunjukkan bahwa karakteristik subjek penelitian pada kelompok preeklampsia dan kelompok kontrol tidak memiliki perbedaan yang signifikan ($p> 0,05$). Hubungan linear negatif terjadi antara kadar sFlt-1 dengan berat badan lahir pada kelompok preeklampsia ($p = 0,015$). Sementara, pada kelompok kehamilan normal tidak ada hubungan antara kadar sFlt-1 dengan berat lahir ($p> 0,05$).*

Kata kunci: sFlt-1, preeklampsia, berat badan lahir.

***Korespondensi:** Gusriani. Surel: rhyagusriani68@gmail.com

PENDAHULUAN

Tekanan darah tinggi (*High Blood Pressure* atau hipertensi) adalah kondisi medis kronis yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah pada dinding arteri setiap kali jantung berkontraksi yaitu $\geq 140/90$ mmHg⁽¹⁾. Pada kehamilan, terdapat beberapa gangguan hipertensi yang sering terjadi, diantaranya adalah preeklampsia. Preeklampsia adalah hipertensi yang dapat mempengaruhi semua organ, terjadi setelah usia kehamilan 20 minggu yang diawali dengan disfungsi endotel dan penurunan perfusi organ serta seringkali ditandai dengan adanya proteinuria^(2,3).

Prevalensi preeklampsia mencapai 1,3%-6% di negara maju dan 1,8%-18% di negara berkembang⁽⁴⁾. Angka prevalensi yang tinggi menjadikan preeklampsia menempati urutan ke dua penyebab kematian ibu dan bayi. Sajith *et al* (2014) menuliskan, preeklampsia bertanggung jawab atas 70.000 kematian ibu per tahun.⁽⁵⁾

Dalam Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) diagnosis dan tata laksana preeklampsia (2016), angka kejadian preeklampsia di Indonesia mencapai 128.273 kasus atau sekitar 5,3% per tahun⁽⁶⁾. Di RSKDIA Siti Fatimah Makassar tercatat 82 kasus preeklampsia dan 180 kasus di RSIA Siti Khadijah I Makassar pada tahun 2015.

Tingginya angka kematian pada kasus preeklampsia berkaitan dengan komplikasi yang disebabkan baik pada ibu maupun janin. Salah satu

perubahan yang sangat berpengaruh pada janin adalah perubahan pada plasenta dan uterus. Pada preeklampsia terdapat spasmus arteriola spiralis desidua yang mengakibatkan penurunan aliran darah ke plasenta. Menurunnya aliran darah ke plasenta mengakibatkan menurunnya perfusi dan lama kelamaan akan menimbulkan keadaan hipoksik dan malnutrisi pada janin⁽⁷⁾. Muti (2015), membuktikan peran serta preeklampsia pada komplikasi janin meningkatkan risiko kematian intrauterin, pertumbuhan janin terhambat, prematuritas dan asfiksia perinatal^(4,8).

Hingga saat ini belum ditemukan cara ideal untuk dapat memprediksi secara dini terjadinya preeklampsia karena etiologi dan patogenesisnya yang belum pasti. Beberapa penelitian telah dikembangkan dengan menggunakan berbagai *marker* laboratorium untuk memprediksi terjadinya preeklampsia. Salah satu *marker* yang menjadi perhatian saat ini karena dianggap paling memberi harapan terkait patogenesis preeklampsia adalah faktor anti-angiogenesis yaitu peningkatan kadar *soluble Fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt-1). Peningkatan kadar sFlt-1 pada preeklampsia disebabkan iskemia plasenta yang mengakibatkan terjadinya gangguan sirkulasi retroplasenter dan berkurangnya perfusi uteroplacental yang menyebabkan *the unique pathogenic process*⁽⁹⁾. Keadaan ini dapat menyebabkan asfiksia, berat badan lahir bayi rendah serta gangguan

pertumbuhan janin. Iskemia plasenta juga menyebabkan disfungsi endotel sehingga mengakibatkan terjadinya *systemic inflammatory response* dan terjadi gangguan organ pada bayi.

Berbagai penelitian telah menunjukkan pengaruh preeklampsia dan berat badan lahir bayi namun penelitian spesifik terkait hubungan kadar sFlt-1 dan berat badan lahir bayi masih perlu mendapatkan tambahan data untuk mendapatkan *marker* yang tepat bagi kasus preeklampsia. Berdasar pada uraian tersebut, peneliti bermaksud melakukan penelitian hubungan kadar sFlt-1 ibu preeklampsia dengan berat badan lahir bayi.

METODE PENELITIAN

Rancangan/Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan suatu penelitian kuantitatif deduktif dengan menggunakan desain *cross sectional*. Penelitian dilakukan di RSKDIA Siti Fatimah Makassar dan RSKIA St. Khadijah I Makassar dari Maret sampai Juni 2017. Pemeriksaan kadar sFlt-1 serum dilakukan di Laboratorium RSP Universitas Hasanuddin Makassar. Populasi penelitian ini adalah semua ibu inpartu di RSKDIA Siti Fatimah dan RSIA St. Khadijah I Makassar. Sampel pada penelitian ini akan dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok ibu inpartu dengan preeklampsia dan kelompok ibu inpartu normal sebagai kontrol. Pemeriksaan kadar sFlt-1 serum dilakukan dengan cara pengambilan darah pada vena mediana cubiti ibu inpartu sejumlah 2 cc menggunakan spuit 3 ml, kemudian disentrifuse untuk mendapatkan serum sebanyak ± 100 mikron untuk selanjutnya dilakukan pemeriksaan kadar sFlt-1 serum dengan menggunakan metode ELISA.

Data kadar sFlt-1 dianalisis dengan menggunakan uji One Way Anova. Untuk mengetahui hubungan kadar sFlt-1 dengan Berat badan lahir digunakan uji korelasi Pearson pada tingkat kemaknaan $\alpha = 0,05$

Sumber Data

Sumber data pada penelitian ini adalah data primer dengan mengumpulkan kadar sFlt-1 serum pada ibu inpartu baik pada kelompok ibu preeklampsia maupun kelompok control.

Variabel Penelitian

Variabel independen pada penelitian ini adalah kadar sFlt-1 pada ibu preeklampsia dan variabel dependen pada penelitian ini yaitu berat badan lahir bayi.

Sasaran Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah semua ibu inpartu di RSKDIA Siti Fatimah dan RSIA St. Khadijah I Makassar. Sampel pada penelitian ini adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Kriteria Inklusi penelitian adalah ibu inpartu dengan preeklampsia. Kriteria eksklusi adalah ibu inpartu dengan infeksi intrauterine dan penyakit kronis.

Jumlah sampel dalam penelitian ini adalah 40 orang terbagi atas 18 ibu inpartu dengan preeklampsia dan 22 ibu inpartu normal sebagai kelompok kontrol. Pemilihan sampel ini dilakukan dengan cara *consecutive sampling*.

Pengembangan Instrumen dan Teknik Pengumpulan Data

Instrumen penelitian ini terdiri dari 2 jenis, yaitu instrumen untuk uji laboratorium dan instrumen untuk pengambilan data pendukung. Instrumen yang digunakan untuk uji laboratorium yaitu: spuit disposable 3 ml; tabung reaksi; kapas alkohol absolut 70%; Reagen *Human Soluble Flt-1 Immunoassay Quantikine^(R) DVR100* sedangkan untuk mengumpulkan data pendukung yaitu berupa lembar observasi.

Teknik Analisis Data

Data akan diolah dengan menggunakan program *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for windows versi 22.0* yang kemudian dianalisis sebagai berikut :

1. Analisis Univariat

Menggambarkan karakteristik masing-masing variabel penelitian (kadar sFlt-1, kelompok preeklampsia, kelompok kontrol dan luaran perinatal) dengan distribusi frekuensi dan presentase. Data ditampilkan dalam bentuk table maupun narasi.

2. Analisis Bivariat

Uji hipotesis kadar sFlt-1 terhadap kelompok preeklampsia dan kelompok kontrol menggunakan uji One Way Anova dengan uji alternatif kruskall-walls jika sebaran data tidak normal. Sedangkan uji hipotesis untuk mengetahui hubungan kadar sFlt-1 dengan luaran perinatal digunakan uji korelasi Pearson pada tingkat kemaknaan $\alpha = 0,05$. Pedoman dalam menerima hipotesis adalah apabila nilai $P < 0,05$ maka H_0 ditolak dan H_a menyatakan adanya hubungan. Jika nilai $P > 0,05$ maka H_0 gagal ditolak dan H_a menyatakan tidak ada nya hubungan.

HASIL PENELITIAN

Setelah dilakukan observasi dan seleksi, didapatkan 40 orang ibu inpartu yang memenuhi kriteria inklusi, 18 orang ibu inpartu dengan preeklampsia dan 22 orang dengan kehamilan normal. Hasil penelitian ini dipaparkan sebagai berikut:

Tabel 1. Gambaran Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok Penelitian				P
	Hamil Normal (n=18)		Preeklampsia (n=22)		
	n	%	n	%	
Paritas					0,737
Primipara	8	44.4	11	50.0	
Multipara	10	55.6	11	50.0	
Usia kehamilan					0,325
Preterm	2	11.1	6	27.3	
Aterm	16	88.9	16	72.7	
Umur Ibu					0,346
< 20	0	0,00	4	18.2	
21-35	17	94,4	15	68.2	
>36	1	5,6	3	13.6	
Pendidikan					0,163
Rendah	1	5.6	6	27.3	
Tinggi	17	94.4	16	72.7	
Pekerjaan					0,629
IRT	12	66.7	16	72.7	
Wiraswasta	3	16.7	5	22.7	
PNS	3	16.7	1	4.5	

Ket : uji *Kruskal Wallis* ; nilai p atas dasar $p = 0,05$ signifikan

Tabel 1 menunjukkan bahwa hasil uji statistik pada semua karakteristik menunjukkan tidak berbeda bermakna antara paritas, usia kehamilan, umur

ibu, pendidikan dan pekerjaan pada kelompok preeklampsia dan kehamilan normal ($p > 0,05$).

Tabel 2. Rerata kadar sFlt-1 pada kedua kelompok penelitian

Kelompok Penelitian	Kadar sFlt-1 (ng/mL)		p
	Mean	Standar Deviasi	
Inpartu Normal	3,348	1,653	0,000
Preeklampsia	7,876	3,792	

Ket : Uji One Way Anova

Berdasarkan tabel 2 dapat dilihat bahwa rerata kadar sFlt-1 pada kelompok preeklampsia adalah $7,876 \pm 3,792$ ng/mL dan kelompok kehamilan normal adalah $3,348 \pm 1,653$

ng/mL. Hasil ini memperlihatkan bahwa rerata kadar sFlt-1 pada pada kelompok preeklampsia lebih tinggi daripada rerata kadar sFlt-1 kelompok kehamilan normal.

Tabel 3. Perbedaan Berat Badan Lahir Bayi pada kedua Kelompok Penelitian

Variabel	BBL Bayi		<i>p</i>
	Min-max	Mean±SD	
Kehamilan Normal	2400-3400	2888,89±278,418	0,001
Preeklampsia	1900-3500	2509,09±427,512	

Ket : Uji One way Anova

Pada tabel 3 berat badan lahir bayi preeklampsia 1900-3500 gram dan kehamilan normal 2400-3400 gram.

Hasil uji One way Anova menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan nilai $p=0.001$.

Tabel 4. Korelasi Kadar sFlt-1 dan Berat Badan Lahir Bayi

Variabel	BBL <i>r (p)</i>
Kadar sFlt-1 Preeklampsia	-0,512 (0,015)
Kadar sFlt-1 inpartu Normal	-0,298 (0,230)

Ket : Uji korelasi Pearson

Hasil uji korelasi *Pearson* pada tabel 4 menunjukkan adanya hubungan bermakna antara kadar sFlt-1 dengan berat badan lahir ($p=0.015$) pada kelompok preeklampsia. Sedangkan hasil uji statistik pada kelompok hamil normal menunjukkan tidak ada korelasi pada kelompok preeklampsia daripada kelompok kehamilan normal. Didapatkan pula perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok penelitian. Hasil ini menjawab hipotesis penelitian yaitu kadar sFlt-1 lebih tinggi pada kelompok preeklampsia dibandingkan dengan kelompok hamil normal. Konsentrasi sFlt-1 serum secara signifikan mengalami peningkatan pada pasien dengan preeklampsia dibandingkan dengan ibu hamil tanpa komplikasi (10)

Selama perkembangan plasenta yang normal, sitotrofoblas menginvasi arteri spiral ibu dan menimbulkan degenerasi sehingga terjadi dilatasi dengan resistensi rendah. Invasi *cytotrophoblast* endovaskular ini

antara kadar sFlt-1 dengan berat badan lahir pada kedua kelompok tersebut ($p>0.05$)

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil uji statistik diketahui kadar sFlt-1 lebih tinggi melibatkan penggantian, tidak hanya endothelium, tapi juga media tunika yang sangat berotot. Selama diferensiasi normal, invasi trofoblas mengalami proses *pseudo-vasculogenesis* dengan mengubah ekspresi molekul adhesi dari karakteristik sel epitel (integrin $\alpha 6 / \beta 4$, $\alpha v / \beta 5$, dan E-cadherin) menjadi sel endotel (integrin $\alpha v / \beta 3$, molekul adhesi sel adisi platelet -1 dan E-cadherin) ^(3,11).

Pada preeklampsia, invasi endovaskular sitotrofoblas tetap dangkal dan pembuluh darah uterus tidak mengalami transformasi vaskular yang adekuat dibandingkan dengan kehamilan normal. Invasi trofoblas gagal menjalani *pseudo-*

vasculogenesis. Arteri spiralis tidak berhasil dimodifikasi ulang dan mengakibatkan resistensi. Invasi dangkal ini telah terbukti terkait dengan kegagalan sitotrofoblas untuk mengadopsi fenotipe adhesi endotel. Transformasi pembuluh darah yang menyimpang dianggap menyebabkan insufisiensi plasenta dan akibatnya terjadi hipoksia plasenta. Hipotesis ini semakin diperkuat oleh pengamatan klinis bahwa pada wanita yang diprediksi akan mengalami preeklampsia, aliran darah uteroplasenta nya berkurang 50-70% (11-14).

Ada bukti tidak langsung bahwa kelebihan sFlt-1 dapat berperan langsung dalam patogenesis plasentasi yang abnormal pada preeklampsia. sFlt-1 bertindak sebagai molekul antiangiogenik yang bersifat antagonis, mengikat VEGF dan PlGF serta mencegah interaksi keduanya dengan reseptor masing-masing (Flt1 dan KDR). Beberapa penelitian melaporkan bahwa sFlt-1 diregulasi di plasenta pada kasus preeklampsia. Kelebihan sFlt-1 dalam aliran darah dikaitkan dengan penurunan VEGF bebas dan PlGF bebas. Faktanya adalah penurunan kadar VEGF dan PlGF bebas sebanding dengan kenaikan kadar sFlt1 serum pada pasien preeklampsia. Hasil ini menunjukkan bahwa sifat antiangiogenik serum dari pasien preeklampsia disebabkan oleh blokade VEGF dan PlGF oleh endogenous sFlt1. Perubahan yang terjadi pada molekul angiogenik (peningkatan sFlt-1, penurunan PlGF bebas dan VEGF bebas) menyebabkan timbulnya gejala klinis pada preeklampsia (10,11).

VEGF diketahui mengubah sel induk hematopoietik menjadi sel

endotel, penghambatan VEGF kemungkinan akan menghalangi proses diferensiasi endotel yang ditemukan pada invasi sitotrofoblas. Secara *in vitro*, sFlt-1 diketahui menghambat invasi *cytotrophoblast* plasenta dan diferensiasi pada kultur sitotrofoblas primer. Kelebihan produksi sFlt-1 adalah konsekuensi dari hipoksia plasenta yang terjadi akibat plasentasi yang abnormal (13).

Selanjutnya, karena sel lain seperti monosit dan sel endotel juga menghasilkan sFlt-1, telah dikemukakan bahwa trofoblas mungkin bukan satu-satunya sumber produksi sFlt-1 selama preeklampsia. Data terbaru dari Chaiworaponga dan Romero (National Institute of Child Health and Human Development, Detroit, MI) menunjukkan bahwa konsentrasi sFlt-1 uterina secara signifikan lebih tinggi daripada konsentrasi arteri uterina. Temuan ini, bersama dengan penelitian lain menyimpulkan bahwa jaringan plasenta merupakan sumber utama produksi sFlt-1 berlebih selama preeklampsia (10,14).

Singkatnya, sindroma ibu terhadap preeklampsia dianggap merupakan akibat plasentasi yang abnormal dan produksi sFlt-1 yang berlebihan dari plasenta. Meskipun masih belum jelas apakah hipoksia plasenta atau produksi sFlt-1 berlebih merupakan peristiwa pemicu dalam patogenesis preeklampsia, beberapa penelitian yang telah dilakukan memberikan bukti bahwa produksi sFlt-1 yang masif selama preeklampsia diakibatkan oleh hipoksia plasenta. Namun mengapa plasenta yang hipoksia menyebabkan produksi yang dominan sFlt-1 tetap belum diketahui pasti (11-14).

Dengan demikian peneliti berkesimpulan bahwa, perbedaan kadar sFlt-1 pada kelompok penelitian disebabkan karena perbedaan kondisi plasenta selama kehamilan. Pada preeklampsia, plasenta mengalami iskemik, sehingga mensintesis sFlt-1 yang menyebabkan jumlah kadar sFlt-1 tinggi dalam sirkulasi maternal, sedangkan pada kehamilan normal, plasenta tidak mengalami hipoksia sehingga akan ditemukan faktor proangiogenik yang lebih tinggi (15).

Hasil analisis dengan uji One Way Anova menunjukan perbedaan bermakna pada berat badan lahir bayi kelompok preeklampsia dan hamil normal. Hasil uji korelasi Pearson menunjukan ada hubungan antara kadar sFlt-1 dengan berat badan lahir bayi pada kelompok preeklampsia sedangkan pada hamil normal menunjukan tidak adanya hubungan yang bermakna antara kadar sFlt-1 dengan berat badan lahir bayi. Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian yang dilakukan Chang et al, 2016 yang mendapatkan hasil bahwa rasio sFlt-1 / PIGF tinggi dikaitkan dengan kenaikan kejadian kelahiran prematur, berat lahir rendah dan luaran perinatal yang lebih buruk (16).

Etiologi berat badan lahir rendah adalah multifaktor. Hypoperfusion adalah salah satu penyebab. Pada kehamilan normal, sel trofoblast menginvasi endotelium yang didekomposisi pada sepertiga bagian dalam miometrium. Invasi ini berfungsi sebagai jangkar dan menghubungkan plasenta dengan sistem vaskular maternal. Model "hypoperfusion" ini didukung oleh banyak penelitian. Pada preeklampsia, dipostulasikan bahwa invasi trofoblas ke dalam Arteri spiral tidak sempurna. Insufisiensi vaskular

utero-plasenta menyebabkan disfungsi plasenta yang kemudian menginduksi retardasi pertumbuhan intrauterine (17).

Hipoksia telah terbukti meningkatkan produksi sFlt-1 oleh sitotrofoblas dan jaringan vili plasenta, data lainnya menunjukkan bahwa hipoksia menyebabkan regulasi vaskular dan regulasi PIGF dalam plasenta. Reseptor VEGF, termasuk sFlt-1, dilaporkan meningkat, sedangkan VEGF bebas dan PIGF bebas menurun pada preeklampsia. sFlt-1 yang meningkat dalam sirkulasi ibu dengan preeklampsia dapat menandakan resistensi konstitusional terhadap efek desinfeksi fungsi endotelial yang disengaja dari sFlt-1 (18,19). Hipoperfusi plasenta pada preeklampsia dikaitkan dengan tingkat kemokin inflamasi yang secara konsisten lebih tinggi daripada plasenta kontrol. Adiponektin menekan sinyal insulin dan penyerapan asam amino yang dirangsang insulin di plasenta, dan peraturannya memiliki implikasi penting untuk transportasi nutrisi di plasenta. Oleh karena itu, peningkatan kadar adiponektin dapat mengganggu transportasi nutrisi ke janin di plasenta (15,20).

sFlt-1 adalah mediator parsial dari kejadian berat badan lahir rendah. (Easterling *et al.*, 2014). Julian *et al* (2008), menyatakan bahwa berat badan lahir rendah pada preeklampsia terjadi bukan karena tingginya kadar sFlt-1 tetapi lebih dikarenakan diameter arteri uterina yang kecil sehingga terjadi ketidakseimbangan vasokonstriktor relatif terhadap zat vasodilator. Hal ini menunjukkan bahwa kekurangan vasodilator relatif terhadap tingkat vasokonstriktor dapat

menyebabkan pengurangan berat badan terkait hipoksia plasenta(13,14).

Dengan demikian, maka peneliti berkesimpulan bahwa meskipun secara statistik ditemukan hasil yang menyatakan adanya korelasi antara kadar sFlt-1 dengan berat badan lahir, namun secara teori dapat dikatakan bahwa sFlt-1 menjadi penyebab parsial, bukan secara keseluruhan pada kejadian berat badan lahir rendah. Masih ada faktor-faktor lain yang harus dikaji untuk memastikan peranan masing-masing terkait berat badan lahir rendah pada preeklampsia.

SIMPULAN

Rerata kadar sFlt-1 pada preeklampsia lebih tinggi dibandingkan dengan rerata kadar sFlt-1 pada kehamilan normal. Ditemukan hubungan signifikan antara kadar sFlt-1 dengan berat badan lahir pada kelompok preeklampsia, sedangkan pada kelompok hamil normal, tidak ditemukan hubungan antara kadar sFlt-1 dengan berat badan lahir. Saran yang dapat disampaikan adalah perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan kelompok pembanding yaitu kasus hipertensi dalam kehamilan lain serta dilakukan pengukuran kadar sFlt-1 pada umur kehamilan di bawah 20 minggu dan setelah 20 minggu atau di trimester III kehamilan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sibai BM. Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (near-term) births. In: *Seminars in Perinatology*. 2006. p. 16–9.
2. Airolidi J, Weinstein L. Clinical significance of proteinuria in pregnancy. Vol. 62, *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2007. p. 117–24.
3. Poon LC, Nicolaides KH. Early Prediction of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Int*. 2014;2014:1–11.
4. Muti M, Tshimanga M, Notion GT, Bangure D, Chonzi P. Prevalence of pregnancy induced hypertension and pregnancy outcomes among women seeking maternity services in Harare, Zimbabwe. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15(1).
5. Sajith M, Nimbargi V, Modi A, Sumariya R. Incidence of pregnancy induced hypertension and prescription pattern of antihypertensive drugs in pregnancy. *Int J pharma Sci Res*. 2014;5(04):163–70.
6. POGI. PNPk Diagnosis dan Tatalaksana Preeklampsia. 2016;1–48.
7. Utami U. Hubungan Antara Preeklampsia Berat Dengan Kejadian Bayiberat Lahir Rendah (BBLR) Di Rs Dr.Oen Surakarta. *J Pers Soc Psychol*. 2017;
8. Sivakumar S, Vishnu Bhat B, Badhe BA. Effect of pregnancy induced hypertension on mothers and their babies. *Indian J Pediatr*. 2007;74(7):623–5.
9. Ambarwati WN, Irdrawati. Hubungan Preeklampsia Dengan Kondisi Bayi Yang Dilahirkan Secara Sectio Caesarea Di Rsud Dr. Moewardi Surakarta. *Ber Ilmu Keperawatan*. 2009;
10. A.G. M, H. Y, J.M. K, L.R. O, J. Y, T.A.M. S, et al. Angiogenic biomarkers for prediction of maternal and neonatal complications in suspected preeclampsia. *J Matern Neonatal Med [Internet]*. 2012;25(12):2651–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=e>

- xport&id=L366160536%0Ahttp://dx.doi.org/10.3109/14767058.2012.713055
11. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation*. 2011;123(24):2856–69.
12. Hagmann H, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA, Stepan H. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. Vol. 58, *Clinical Chemistry*. 2012. p. 837–45.
13. Karumanchi SA, Bdolah Y. Hypoxia and sFlt-1 in preeclampsia: The “chicken-and-egg” question. Vol. 145, *Endocrinology*. 2004. p. 4835–7.
14. Maynard SE, Karumanchi SA. Angiogenic Factors and Preeclampsia. *Semin Nephrol*. 2011;31(1):33–46.
15. Ohshima M, Coq JO, Otani K, Hattori Y, Ogawa Y, Sato Y, et al. Mild intrauterine hypoperfusion reproduces neurodevelopmental disorders observed in prematurity. *Sci Rep*. 2016;6.
16. Goulopoulou S, Davidge ST. Molecular mechanisms of maternal vascular dysfunction in preeclampsia. Vol. 21, *Trends in Molecular Medicine*. 2015. p. 88–97.
17. L.A. R, N.N. H, N. S. Association between pregnancy induced hypertension and low birth weight; a population based case-control study. *Asia-Pacific J Public Heal* [Internet]. 2008;20(2):152–8. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L351441955%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1177/1010539507311553>
18. Seyom E, Abera M, Tesfaye M, Fentahun N. Maternal and fetal outcome of pregnancy related hypertension in Mettu Karl Referral Hospital, Ethiopia. *J Ovarian Res*. 2015;8(1).
19. Xiong X, Fraser WD. Impact of pregnancy-induced hypertension on birthweight by gestational age. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2004;18(3):186–91.
20. P. P, S. A. Correlation between BMI and pregnancy outcome among postnatal mothers with pregnancy induced hypertension in selected hospitals Bangalore. *Nitte Univ J Heal Sci* [Internet]. 2015;5(1):62–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L606476864>