

Hubungan Obesitas dengan Terjadinya Preeklampsia

Zahra Wafiyatunisa¹, Rodiani²

¹Mahasiswa, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Kandungan, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Kejadian obesitas meningkat pada tingkat yang mengkhawatirkan. Obesitas merupakan faktor risiko yang berhubungan dengan meningkatnya preeklampsia pada ibu. Preeklampsia merupakan salah satu komplikasi yang mencakup 3-4 % komplikasi yang terjadi pada kehamilan dan merupakan keadaan yang meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas baik untuk ibu maupun janin di seluruh dunia. Ibu yang kelebihan berat badan atau obesitas selama kehamilan dan persalinan, yang diukur dengan body mass index (BMI), diketahui akan meningkatkan terjadinya preeklampsia. Risiko preeklampsia meningkat sebesar 2 kali lipat setiap peningkatan berat badan sebesar 5-7 kg/m², selain itu ditemukan adanya peningkatan risiko preeklampsia dengan adanya peningkatan BMI. Meningkatnya risiko terjadinya preeklampsia yang disebabkan dari obesitas pada ibu adalah suatu keadaan yang sifatnya potensial untuk menjadi *reversible* atau bisa dilakukan modifikasi seperti dilakukan penurunan berat badan sebelum terjadinya kehamilan. Pada penderita obesitas didapatkan peningkatan *Asymmetric dimethylarginine* (ADMA) yang mengakibatkan terjadinya preeklampsia. Obesitas meningkatkan risiko preeklampsia sekitar 3 kali lipat dan di negara-negara maju adalah risiko terbesar yang timbul untuk terjadi gangguan.

Kata kunci: BMI, Kehamilan, obesitas, preeklampsia

Obesity Relationship with the Occurrence of Preeclampsia

Abstract

The incidence of obesity is increasing at an alarming rate. Obesity is a risk factor associated with increasing maternal preeclampsia. Preeclampsia complicates 3–4% of all pregnancies and increases the morbidity and mortality for both the mother and fetus following clinical diagnosis in worldwide. Mothers who are overweight or obese during pregnancy and childbirth, as measured by increasing maternal body mass index (BMI), are known to be at risk of significant preeclampsia. The risk of preeclampsia increased by 2-fold every weight gain of 5-7 kg / m² than that found an increased risk of preeclampsia with an increase in BMI. Increased risk of preeclampsia resulting from maternal obesity is a condition of its potential to be reversible or could be modified as do the weight loss before pregnancy. There is strong evidence that it increases the risk of preeclampsia obese as approximately 3-fold, and in the developed countries are the leading risk arising for interference.

Keywords: BMI, Obesity, Preeclampsia, Pregnancy

Korespondensi: Zahra Wafiyatunisa, alamat: Jl. Abdul muis 8, Rt 08 Lk 01, Gedung Meneng, Rajabasa, Bandarlampung, HP: 08117211143, email: zahrawafiyatunisa@gmail.com

Pendahuluan

Preeklampsia ialah sindroma spesifik kehamilan berupa berkurangnya perfusi organ akibat vasospasme dan aktivasi endotel. Penyakit ini umumnya terjadi dalam triwulan ke-3 kehamilan, tetapi dapat terjadi sebelumnya. Untuk menegakkan diagnosis preeklampsia, kenaikan tekanan sistolik harus 30 mmHg atau tekanan sistolik diatas atau sama dengan 140 mmHg atau lebih. Atau apabila kenaikan tekanan darah diastolik naik 15 mmHg atau lebih, atau tekanan diastolik diatas atau sama dengan 90 Hg atau lebih serta adanya proteinuria.¹

Preeklampsia menurut tingkat keparahannya dibagi menjadi dua yaitu: 1) preeklampsia ringan, preeklampsia ringan dapat ditegakkan bila ditemukan hipertensi

dengan tekanan darah lebih 140/90 mmHg, proteinuria lebih dari sama engan 300 mg/24 jam atau > +1 dipstik serta terdapat edema tetapi edema lokal tidak dimasukkan kedalam kriteria kecuali edema lengan, muka dan perut, edema generalisata^{1,2} dan 2) preeklampsia berat, preeklampsia dengan tekanan darah sistolik lebih dari sama dengan 160 mmHg dan tekanan darah diastolik lebih dari atau sama dengan 110 mmHg disertai proteinuria lebih dari 2 g/24 jam atau > +2 pada dipstick.¹

Preeklampsia dapat digolongkan preeklampsia berat jika ditemukan salah satu atau lebih gejala sebagai berikut. (1) Tekanan darah lebih dari atau sama dengan 160/110 mmHg. Tekanan ini tidak turun meskipun sudah dirawat dirumah sakit dan sudah menjalani tirah baring; (2) Proteinuria lebih

dari 2g/24 jam atau +2 dalam pemeriksaan kualitatif (*dipstick*); (3) Oligouria (produksi urin kurang dari 500cc/24 jam); (4) Kenaikan kadar kreatinin plasma; (5) Gangguan visus dan serebral (penurunan tingkat kesadaran, nyeri kepala, skotoma dan pandangan kabur); (6) Nyeri epigastrium atau nyeri pada kuadran kanan atas abdomen; (7) Edema paru dan sianosis; (8) Trombositopenia berat (<100.000 sel/mm³ atau penurunan trombosit dengan cepat); (9) Gangguan fungsi hepar (kerusakan hepatoselular): kenaikan kadar alanine dan aspartate aminotransferase; (10) Pertumbuhan janin intrauterine yang terhambat; dan (11) Sindrom HELLP (*hemolysis, elevated liver enzim, low platelet*).^{1,2}

Preeklampsia berat juga dapat dibagi menjadi preeklampsia tanpa *impending eclampsia* dan preeklampsia dengan *impending eclampsia*. Preeklampsia disebut dengan *impending eclampsia* jika disertai gejala subjektif berupa nyeri kepala hebat, gangguan visus, muntah-muntah, nyeri epigastrium dan kenaikan progresif tekanan darah.² Walaupun mekanisme patofisiologi yang jelas tidak dimengerti, preeklampsia merupakan suatu kelainan pada fungsi endotel yaitu vasospasme. Pada beberapa kasus, mikroskop cahaya menunjukkan bukti insufisiensi plasenta akibat kelainan tersebut, seperti trombosis plasenta difus, inflamasi vaskulopati desidua plasenta, dan invasi abnormal trofoblastik pada endometrium. Hal-hal ini menjelaskan bahwa pertumbuhan plasenta yang abnormal atau kerusakan plasenta akibat mikrotrombosis difus merupakan pusat perkembangan kelainan ini. Ada bukti yang menunjukkan bahwa adanya respon imun maternal yang terganggu terhadap jaringan plasenta atau janin memiliki kontribusi terhadap perkembangan preeklampsia.^{3,4}

Obesitas adalah peningkatan berat badan melebihi batas kebutuhan skeletal dan fisik sebagai akibat dari akumulasi lemak berlebihan dalam tubuh.³ Sedangkan WHO mengemukakan bahwa obesitas merupakan penimbunan lemak yang berlebihan di seluruh jaringan tubuh secara merata yang mengakibatkan gangguan kesehatan dan menimbulkan berbagai penyakit seperti diabetes, tekanan darah tinggi, serangan jantung yang dapat menyebabkan kematian.⁴

Prinsip dasar obesitas adalah ketidakseimbangan antara intake dengan

output. Dalam suatu keadaan dimana energi yang masuk lebih banyak dibandingkan energi yang keluar, kelebihan dari energi akan disimpan menjadi lemak, yang pada akhirnya akan meningkatkan berat badan. Jika hal ini berlangsung terus menerus, akan terjadi obesitas.¹

Kejadian ini juga dipresipitasi oleh makanan tinggi lemak dan kalori, serta kurangnya aktivitas fisik, yang menyebabkan keseimbangan kalori sulit dicapai, terutama dalam masyarakat di kota besar sekarang ini. Data dari WHO menyebutkan bahwa obesitas merupakan faktor kelima dalam penyebab kematian di seluruh dunia, dimana sekitar 2.8 juta orang dewasa meninggal setiap tahunnya akibat penyakit yang telah diketahui berhubungan dengan obesitas. Di seluruh dunia diperkirakan 1.5 milyar orang dewasa masuk dalam kategori *overweight*, dan 43 juta anak-anak juga telah masuk ke dalam kategori ini.⁴

Pada tahun 2010, sekitar 43 juta anak berusia dibawah 5 tahun mengalami kelebihan berat badan (*overweight*). Pada tahun-tahun sebelumnya, obesitas dianggap sebagai masalah pada negara-negara maju dengan pendapatan perkapita tinggi, namun ternyata negara dengan pendapatan sedang ke rendah juga mengalami masalah dengan tingkat obesitas, terutama yang berada di daerah urban. Sebanyak 35 juta anak dengan *overweight* berada pada negara berkembang, sedangkan hanya 8 juta anak dengan *overweight* yang berada di negara maju. Terlebih lagi, 65% dari populasi dunia tinggal di negara-negara yang memiliki tingkat kematian akibat obesitas yang cukup tinggi.^{4,5}

Dalam sebuah penelitian juga dijelaskan bahwa lebih dari 50% orang dewasa di US mengalami obesitas. Dalam penelitian lebih lanjut, ditemukan bahwa 2.8% dari wanita dan 1.7% dari pria memiliki BMI diatas 40 kg/m².^{1,4,5}

Obesitas memiliki beberapa kriteria, namun yang paling banyak digunakan dan paling umum adalah BMI (*Body Mass Index*). Menurut WHO, terdapat klasifikasi dari BMI dalam menentukan status gizi seseorang yaitu: *Underweight* (kurang berat badan) dengan memiliki BMI $< 18,5$ sedangkan Normal bila memiliki BMI 18,6 – 24,9 bila *Overweight* memiliki BMI 25 – 29,9 dan *Obesity* memiliki BMI >30 .

Isi

Obesitas merupakan faktor risiko yang telah banyak diteliti terhadap terjadinya preeklampsia. Obesitas memicu kejadian preeklampsia melalui beberapa mekanisme, yaitu berupa *superimposed preeclampsia*, maupun melalui pemicu-pemicu metabolit maupun molekul-molekul mikro lainnya. Risiko preeklampsia meningkat sebesar 2 kali lipat setiap peningkatan berat badan sebesar 5-7 kg/m² selain itu ditemukan adanya peningkatan risiko preeklampsia dengan adanya peningkatan *BMI*. Wanita dengan *BMI* > 35 sebelum kehamilan memiliki risiko empat kali lipat mengalami preeklampsia dibandingkan dengan wanita dengan *BMI* 19-27. Beberapa studi juga menemukan bahwa pada wanita dengan *BMI* < 20 risiko preeklampsianya berkurang. Risiko terjadinya preeklampsia karena tingginya *BMI* kemungkinan disebabkan oleh hubungannya dengan peningkatan risiko terjadinya hipertensi.^{5,6,7}

Pada seseorang baik dengan kehamilan maupun tidak, terjadi disfungsi endotel yang dipicu oleh adanya obesitas, dimana hal ini akan menyebabkan kerusakan dari endotel dan semakin mempresipitasi terjadinya preeklampsia. Obesitas dapat meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia dengan beberapa mekanisme.⁶

Pada wanita dengan preeklampsia dapat ditemukan adanya lesi pada arteri uteroplasentalnya. Karakteristik lesinya adalah adanya daerah dengan nekrosis fibrinoid yang diliputi oleh sel makrofag yang memfagosit lipid. Lesi mikroskopis ini mirip dengan lesi yang ada pada atherosklerosis. Penumpukan lemak juga dapat ditemukan pada glomerulus dari pasien dengan preeklampsia dan biasa disebut glomerular endotheliosis. Adanya lesi pada glomerular ini berhubungan dengan terjadinya proteinuria. Pada kadar LDL dan trigliserida yang tinggi juga berhubungan dengan kerusakan ginjal diatas. Perubahan pada metabolisme lemak dapat berperan terhadap lesi endotel yang ditemukan pada pasien preeklampsia. Keparahan dari hipertensi dan proteinuria mencerminkan keparahan dari kerusakan endotel yang terjadi.⁸

Lesi mikroskopis ini mirip dengan lesi yang ada pada atherosklerosis. Penumpukan lemak juga dapat ditemukan pada glomerulus dari pasien dengan preeklampsia dan biasa

disebut glomerular endotheliosis. Adanya lesi pada glomerular ini berhubungan dengan terjadinya proteinuria. Pada kadar LDL dan trigliserida yang tinggi juga berhubungan dengan kerusakan ginjal diatas. Perubahan pada metabolisme lemak dapat berperan terhadap lesi endotel yang ditemukan pada pasien preeklampsia. Keparahan dari hipertensi dan proteinuria mencerminkan keparahan dari kerusakan endotel yang terjadi.^{7,8}

Hipertrigliseridemia yang terjadi berhubungan dengan patogenesis dari hipertensi yang terjadi saat kehamilan. Adanya lemak yang berlebihan juga berperan dalam patofisiologi kerusakan endotel pada preeklampsia. Tingginya trigliserida akan meningkatkan risiko kelainan pembuluh darah plasenta yang akan merangsang terjadinya kelainan endotel, atherosclerosis, dan thrombosis. Atherosclerosis pada wanita preeklampsia terjadi pada arteri spiralis pada plasenta.⁸

Wanita dengan peningkatan trigliserida memiliki risiko dua kali lipat mengalami preeklampsia dibandingkan dengan wanita dengan berat badan normal.⁹ Pada orang dengan obesitas, tidak hanya jumlah lemak, namun distribusi lemak tersebut merupakan hal yang penting. Obesitas sentral sebagai marker dari obesitas visceral memiliki risiko yang lebih tinggi dibandingkan dengan obesitas perifer. Lemak visceral berbeda dengan lemak subkutan. Lemak visceral menghasilkan lebih banyak *C-reactive protein (CRP)* dan sitokin inflamasi sehingga mengakibatkan lebih banyak dihasilkannya stress oksidatif. Stress oksidatif disebutkan merupakan hasil dari peningkatan *free fatty acid* dan adanya inflamasi. Diet juga disebutkan sebagai salah satu penyebab meningkatnya stress oksidatif. Pada orang dengan obesitas, kadar antioksidan dalam darahnya lebih rendah, hal ini kemungkinan dapat disebabkan karena rendahnya konsumsi antioksidan atau tingginya konsumsi makanan yang kaya karbohidrat dan lemak. Diet seperti ini berhubungan dengan meningkatnya radikal bebas dalam tubuh dan pola diet ini lebih sering ditemukan pada orang obesitas dan wanita yang kemudian akan mengalami preeklampsia.^{5,7,8}

Sebagai tambahan, lemak visceral akan dibawa langsung ke hepar, fungsi dan respon dari hepar akan lebih nampak pada

metabolisme terhadap jaringan lemak visceral. Dibawanya lemak ke hati ini akan meregulasi produksi lemak hati, *acute phase reactants* berupa *CRP*, dan sitokin inflamasi. Hal ini dapat dilihat dengan meningkatnya konsentras *CRP* yang beredar dalam darah, *plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1)*, dan sitokin inflamasi. *C-reactive protein (CRP)* ditemukan lebih tinggi pada individu dengan obesitas dan merupakan prediktor terhadap prognosis buruk pada *cardiovascular disease*. *C-reactive protein (CRP)* juga ditemukan meningkat di awal kehamilan pada wanita yang kemudian akan mengalami preeklampsia. Mediator inflamasi yang dikeluarkan akan mengganggu fungsi dari endotel pembuluh darah. Interleukin 6 (IL-6) ditemukan meningkat pada obesitas dan juga pada preeklampsia. 30% IL-6 yang beredar dalam darah adanya IL-6 yang diproduksi oleh jaringan adiposa. Interleukin 6 berhubungan dengan peningkatan terjadinya CVD dan resistensi insulin dan merupakan stimulus terhadap gangguan dinding pembuluh darah dan *blood clotting*. Interleukin 6 merupakan mediator utama inflamasi yang menyebabkan kerusakan pembuluh darah.^{7,8}

Penyebab preeklampsia pada obesitas lainnya adalah adanya molekul *fibronectin* (FN) yang berlebih pada obesitas, yang diteliti oleh *Fibronectin* adalah glikoprotein yang terdapat pada matriks ekstraselular, yang dihasilkan oleh sel epitel serta sel-sel endotel. Hasil dari penelitian tersebut adalah terdapat peningkatan kadar FN pada wanita hamil dengan obesitas, jika dibandingkan dengan wanita hamil yang memiliki berat badan normal. Pada trimester pertama, tidak terdapat perubahan kadar yang signifikan, namun jumlah tersebut meningkat pada trimester kedua dan ketiga, dimana terdapat kenaikan jumlah FN sebesar 20% pada wanita hamil dengan obesitas dibandingkan dengan wanita hamil dengan berat badan normal.⁵

Hasil yang didapat pada penelitian Ekaidem menunjukkan pada trimester pertama, tidak ada perubahan yang signifikan pada kadar FN terhadap wanita hamil dengan obesitas maupun tidak. Namun pada trimester kedua dan ketiga, terjadi kenaikan yang signifikan pada kelompok obesitas. Kemudian setelah hasil sudah didapat, dilakukan *follow-up* terhadap responden sampai pada terminasi atau akhir kehamilan. Didapat hasil bahwa 28,57% dari seluruh wanita dengan kadar FN

diatas normal mengidap preeklampsia sebelum melahirkan. Dari penelitian juga didapat bahwa wanita dengan preeklampsia memiliki kadar FN lebih dari 330 mikrogram/ml.⁵

Selain itu, pada obesitas, jaringan adiposa yang ada bukan hanya merupakan suatu cadangan lemak tapi juga merupakan jaringan yang aktif menghasilkan hormon, sitokin, dan beberapa material yang dapat diproduksi di jaringan lemak yaitu adipokin. Hasil produksi adipokin berhubungan dengan meningkatnya inflamasi, resistensi insulin, sindrom resistensi insulin dan stres oksidatif. Salah satu adipokin yang dihasilkan adalah leptin. Orang dengan obesitas memiliki kadar leptin yang tinggi dan berasosiasi dengan resistensi insulin. Leptin memiliki fungsi seperti sitokin yang dapat mengaktifasi sel endotel, memiliki kerja sentral yang menstimulasi sistem simpatik dan meningkatkan tekanan darah. Selain itu ternyata ditemukan juga bahwa leptin yang diproduksi oleh plasenta meningkat pada preeklampsia.¹⁰

Resistensi insulin juga umum ditemukan pada preeklampsia dan dapat dilihat pada individu dengan riwayat preeklampsia. Resistensi insulin sendiri dapat dilihat pada 2/3 individu yang obesitas. Pada orang dengan obesitas sering ditemukannya resistensi insulin, dimana resistensi insulin akan meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia dan penyakit kardiovaskular.⁸

Faktor gaya hidup juga mempengaruhi terjadinya obesitas. Gaya hidup, termasuk di dalamnya diet dan aktivitas fisik berhubungan dengan terjadinya obesitas dan penyakit kardiovaskular. Risiko terjadinya preeklampsia pada wanita obesitas juga berhubungan dengan faktor gaya hidupnya.

Asupan vitamin C, vitamin E, dan karoten merupakan antioksidan yang penting. Zhang menyebutkan bahwa konsumsi vitamin C, buah, dan sayur dalam jumlah kurang setahun sebelum kelahiran meningkatkan risiko preeklampsia. Hal ini didukung juga dengan adanya penemuan bahwa wanita dengan kadar vitamin C yang normal pada minggu ke 18 kehamilan memiliki risiko preeklampsia yang lebih rendah. Namun suplementasi vitamin C dan E pada beberapa penelitian tidak menunjukkan hasil yang konsisten, kemungkinan karena bedanya populasi dan perbedaan jenis makanan yang dikonsumsi.

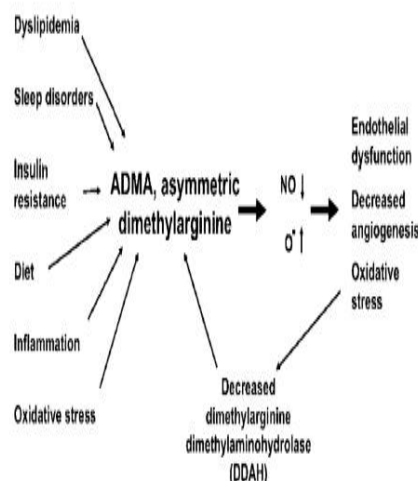
Selain vitamin C dan E, folat juga berfungsi untuk memperbaiki gangguan endotel, menurunkan stress oksidatif, dan memperbaiki kerja *nitric oxide* (NO).¹¹

Pada umumnya orang dengan obesitas memiliki pola makan dengan rendah serat serta tinggi kalori dan lemak. Rendahnya serat mengakibatkan sedikitnya konsumsi buah dan sayur dan penurunan antioksidan yang merupakan salah satu penyebab meningkatnya risiko preeklampsia.

Pada suatu penelitian ditemukan bahwa aktivitas fisik menurunkan risiko terjadinya preeklampsia. Wanita yang melakukan aktifitas fisik selama awal kehamilan dibandingkan dengan wanita yang inaktif mengalami penurunan risiko preeklampsia sebanyak 35%. Jalan cepat dibandingkan dengan tidak berjalan sama sekali menurunkan risiko 30-35%. Selain itu aktifitas fisik yang bersifat rekresional juga berhubungan dengan penurunan risiko preeklampsia. Pada orang dengan obesitas, biasanya aktivitas fisik juga menurun sehingga akan meningkatkan risiko preeklampsia.¹²

Faktor-faktor diatas seperti inflamasi, resistensi insulin, dislipidemia, stres oksidatif, serta diet berhubungan dengan peningkatan kadar *asymmetric dimethylarginine* (ADMA). ADMA adalah suatu inhibitor endogen dari *nitric oxide sintase* (NOS). ADMA juga akan meningkat pada individu dengan risiko penyakit kardiovaskular.⁸

ADMA adalah analog dimetil dari arginin. Metal arginin disintase dari protein dan hanya ada sebagai asam amino yang mengalami modifikasi dalam pemecahan protein. Mekanisme untuk mengontrol ADMA dikerjakan oleh enzim degradasinya yaitu dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH). Gangguan DDAH dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular dan menggagu aktivitas NOS. Adanya stres oksidatif dapat menurunkan kerja DDAH sehingga terjadi peningkatan ADMA.¹³



Gambar 1. ADMA telah ditunjukkan berhubungan dengan berbagai faktor risiko yang akan mempengaruhi obesitas dan preeklampsia.

ADMA berperan sebagai antagonis terhadap perubahan arginin menjadi NO oleh NOS. Adanya efek antagonis ini akan menyebabkan penurunan NO dan *uncoupling* dari NOS. Hal ini akan menyebabkan NOS endotel menghasilkan anion superoksida, meningkatkan stres oksidatif dan mengakibatkan disfungsi endotel. Beberapa studi menemukan bahwa kadar plasma ADMA meningkat pada orang dengan obesitas, wanita dengan preeklampsia, wanita hamil yang kemudian akan mengalami preeklampsia.⁸

Ringkasan

Preeklampsia merupakan suatu keadaan yang sering terjadi pada kehamilan dan dapat membahayakan kondisi ibu dan janin. Banyak faktor yang telah diketahui mempengaruhi terjadinya preeklampsia salah satunya adalah obesitas pada ibu hamil. Dengan adanya kenaikan berat badan sebesar 5-7 kg/m² akan memiliki peluang terjadinya preeklampsia sebesar 2 kali lipat. Selain itu ditemukan adanya peningkatan risiko preeklampsia dengan adanya peningkatan *BMI*. Wanita dengan *BMI* > 35 sebelum kehamilan memiliki risiko empat kali lipat mengalami preeklampsia dibandingkan dengan wanita dengan *BMI* 19-27. Beberapa studi juga menemukan bahwa pada wanita dengan *BMI* < 20 risiko preeklampsianya berkurang.

Faktor-faktor seperti inflamasi, resistensi insulin, dislipidemia, stres oksidatif, serta diet berhubungan dengan peningkatan kadar

ADMA. ADMA adalah suatu inhibitor endogen dari *Nitric oxide sintase* (NOS) yang akan meningkat pada wanita obesitas dan akan mempengaruhi terjadinya preeklampsia.

Maka dari itu dalam perencanaan kehamilan diperlukan perhatian dalam pengaturan makanan seperti diet tinggi protein, dan rendah lemak, karbohidrat, garam dan penambahan berat badan yang tidak berlebihan karena terbukti bahwa obesitas dapat mempengaruhi terjadinya preeklampsia.

Simpulan

Risiko preeklampsia meningkat sebesar 2 kali lipat setiap peningkatan berat badan sebesar 5-7 kg/m². Selain itu, peningkatan risiko preeklampsia meningkat dengan adanya peningkatan BMI. Pada obesitas akan terjadi beberapa kerusakan seperti terjadinya resistensi insulin, peningkatan inflamasi, dislipidemia, dan berbagai perubahan pada penderita obesitas akan mempengaruhi peningkatan ADMA dan terjadinya preeklampsia.

Daftar Pustaka

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Hypertensive disorders in pregnancy. Dalam: Cunningham FG, editor. *William obstetrics*. Edisi ke-23. New York: McGraw-Hill; 2010. hlm 740-63.
2. Angsar MD. Hipertensi dalam kehamilan. Dalam: Prawirohardjo S, editor. *Ilmu Kebidanan*. Jakarta: PT. Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2013. hlm. 530-45.
3. Eger R. Hypertensive Disorders during Pregnancy. Dalam: Ling F, Duff P, editor. *Obstetrics & Gynecology Principles for Practice*. New York: McGraw-Hill; 2001.
4. Baha S, Dekker G, Kupferminc M. Preeclampsia. *Lancet* [internet]. 2005 [diakses tanggal 16 Februari 2016]; 365:785–99. Tersedia dari: <http://web.squ.edu.om/medLib/med/net/ETALC9/html/clients/lancet/pdf/PIIS0140673605179872.pdf>
5. Ekaidem IS, Bolarin DM, Udoh AE, Etuk SJ, Udiong CEJ. Plasma fibronectin concentration in obese/overweight pregnant women: A possible risk factor for preeclampsia. *Ind J Clin Biochem* [internet]. 2011 [diakses tanggal 16 Februari 2016]; 26:187-92. Tersedia dari: <http://medind.nic.in/iaf/t11/i2/iaft11i2p187.pdf>
6. Robinson CJ, Hill EG, Alanis MC, Chang EY, Johnson DD, Almeida JS. Examining the Effect of Maternal Obesity on Outcome of Labor Induction in Patients with Preeclampsia. *J Hypertens Pregnancy* [internet]. 2010 [diakses tanggal 16 februari 2016]; 29(4):446–56. Tersedia dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3192401/pdf/nihms244750.pdf>
7. Ehrenthal DB, Jurkovitz C, Hoffman M, Jiang X, Weintraub WS. Prepregnancy body mass index as an independent risk factor for pregnancy-induced hypertension. *J Womens Health* [internet]. 2011 [diakses tanggal 15 Februari 2016]; 20(1):67-72. Tersedia dari: <http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jwh.2010.1970?journalCode=jwh>.
8. Roberts JM, Bodnar LM, Patrick TE, Powers RW. The Role of obesity in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* [internet]. 2011 [diakses tanggal 19 Februari 2016]; 1(1):6–16. Tersedia dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3082136/>.
9. Lima VJD, Roberta DA, Ruschi GE, Sass N. Serum lipid levels in pregnancies complicated by preeclampsia. *Sao Paulo Med J* [internet]. 2011 [diakses tanggal 19 Februari 2016]; 129(2):73-6. Tersedia dari: <http://www.scielo.br/pdf/spmj/v129n2/a04v129n2.pdf>.
10. Laivuori H, Gallaher MJ, Collura L. Relationships between maternal plasma leptin, placental leptin mRNA and protein in normal pregnancy, pre-eclampsia and intrauterine growth restriction without pre-eclampsia. *Molecular Human Reproduction*. 2006; 12:551–6.
11. Zhang C, Williams MA, King IB. Vitamin C and the risk of preeclampsia--results from dietary questionnaire and plasma assay. *Epidemiology*. 2002; 13:409–16.
12. Saftlas AF, Logsden-Sackett N, Wang W, Woolson R, Bracken MB. Work, leisure-time physical activity, and risk of preeclampsia and gestational hypertension. *Am J Epidemiol*. 2004; 160:758–65.
13. Chan NN, Chan JC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link

between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome?. *Diabetologia*. 2002; 45:1609–16.