

Hubungan Suplementasi Omega-3 Pada Ibu Hamil dengan Kejadian Preeklampsia

Citara Tri Utami¹, Khairun Nisa Berawi², Nisa Karima²

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

²Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Suplai nutrisi memainkan peran penting dalam pertumbuhan dan perkembangan plasenta janin. Omega-3 *Long Chain Polyunsaturated Fatty Acid* (LCPUFA) merupakan asam lemak tak jenuh rantai ganda panjang yang memainkan peran penting dalam implantasi, plasentasi, perkembangan lanjut dari kehamilan normal dan berperan terutama dalam membran sel, proses antiinflamasi, dan viskositas membran sel. Preeklampsia disebabkan aliran darah ke janin berkurang akibat invasi sitotrofoblas yang tidak mencapai pembuluh darah sehingga berakibat iskemik. Studi telah dikaitkan LCPUFA ini dengan pengembangan plasenta melalui peran mereka dalam mengatur stres oksidatif, angiogenesis dan peradangan yang pada gilirannya dapat mempengaruhi transfer pembuluh darah ke janin. Asam lemak omega-3 merupakan turunan dari prekursor pendahulunya, yakni asam lemak esensial linoleat dan linolenat. Asam lemak esensial tidak bisa dibentuk dalam tubuh dan harus dipenuhi langsung dari asupan. Kemudian prekursor itu masuk dalam proses *elongate* dan *desaturate* yang menghasilkan tiga bentuk asam lemak omega-3. Tujuan penelitian ini membandingkan beberapa manfaat omega-3 terhadap perkembangan preeklampsia. Studi literatur komprehensif terkait suplementasi omega-3 terhadap kejadian preeklampsia yang dilakukan pada bulan Juli 2018. Hasil yang didapatkan bahwa terdapat manfaat suplementasi omega-3 dengan kejadian ibu hamil tetapi ada beberapa yang menyatakan diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai manfaat suplementasi omega-3 terhadap preeklampsia. Oleh karena itu, dibutuhkan studi lebih lanjut mengenai efektivitas pemberian omega-3 terhadap kejadian preeklampsia.

Kata kunci: Preeklampsia, Suplementasi, Omega-3

Relationship between Omega-3 Supplementation in Pregnant Women with the incidence of preeclampsia

Abstract

Supply of nutrients plays an important role in the growth and development of the fetal placenta. Omega-3 LCPUFAs is an unsaturated fatty acid chain length double that plays an important role in implantation, placentation, the further development of normal pregnancies and acts primarily in the cell membrane, anti-inflammation process, and also the viscosity of the cell membrane. Preeclampsia causes blood flow to the fetus is reduced due to the invasion of cytotrophoblast which do not achieve blood vessel resulting in ischemia. Studies have linked these LCPUFAs with placental development through their role in regulating oxidative stress, angiogenesis, and inflammation, which in turn can affect their transfer to the fetus. Omega-3 fatty acid is derived from a precursor predecessor, the essential fatty acids linoleic and linolenic. Essential fatty acids cannot be formed in the body and must be met directly from diet. Then the precursor was in the process of elongate and desaturate produce three forms of omega-3 fatty acids. The purpose of this study compared the benefits of omega-3 to the development of preeclampsia. Comprehensive literature studies related omega-3 supplementation on the incidence of preeclampsia was conducted in July 2018. The results showed that there are benefits of omega-3 supplementation of pregnant women with the incident but some states required further research on the benefits of omega-3 supplementation on preeclampsia. Therefore, further studies are needed on the effectiveness of omega-3 on the incidence of preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia, Supplementation, Omega-3

Korespondensi: Citara Tri Utami, alamat Perumahan Panorama Alam Blok C1A No3 Labuhan Dalam Bandar Lampung, HP 082372119499, e-mail citaratriutami21@gmail.com

Pendahuluan

Hipertensi pada kehamilan merupakan suatu hal yang semakin umum dan merupakan penyebab terbesar morbiditas dan mortalitas ibu, janin, dan neonatal. Diperkirakan 287.000 kematian ibu terjadi pada tahun 2010, hal ini terjadi penurunan 47% dari level-level di tahun 1990. Angka kejadian di Sub-Sahara Afrika 56%

dan Asia Tenggara 29% dari kematian ibu di seluruh dunia di tahun 2010.¹ Menurut *American College of Obstetricians and Gynecologist* (ACOG) ada empat kategori klinis hipertensi dalam kehamilan yaitu hipertensi kronis, hipertensi gestasional, preeklampsia eklampsia, dan preeklampsia superimpos.² Salah satu diantaranya yaitu preeklampsia

yang paling berbahaya dan menyebabkan 10-15% kematian ibu di seluruh dunia.³

Nutrisi wanita hamil sebelum dan selama kehamilan memainkan peran penting dalam kesehatan reproduksi dan mengoptimalkan hasil kehamilan.⁴ Gizi ibu yang tidak seimbang dan metabolisme yang buruk dapat berdampak pada hasil kehamilan yang buruk seperti gangguan hipertensi dalam kehamilan, diabetes kehamilan, kelahiran prematur, kematian neonatal, dan berat bayi lahir rendah.⁵ Suplai nutrisi ibu yang optimal memainkan peran penting dalam pertumbuhan dan perkembangan plasenta janin.⁶ Mikronutrien seperti asam folat, vitamin D, zat besi, kalsium dan asam lemak omega-3 mengatur perkembangan plasenta dan kinerja fungsional.^{7 8}

Omega-3 *Long Chain Polyunsaturated Fatty Acid* (LCPUFA) juga dikenal sebagai asam lemak n-3, memiliki ikatan ganda pada atom karbon ketiga dari ujung metil rantai karbon. Beberapa dari omega-3 LCPUFA sangat tak jenuh rantai ganda panjang baik dalam perkembangan janin.¹²

Isi

Asam lemak omega-3 termasuk dalam kelompok asam lemak esensial, karena tubuh tidak dapat menghasilkan sendiri dan hanya bisa didapat dari makanan yang dikonsumsi sehari-hari.¹³ Omega-3 LCPUFA rantai panjang, termasuk EPA dan DHA adalah suatu lemak makanan yang memiliki berbagai manfaat. Omega-3 memiliki peranan yang sangat penting dalam tubuh terutama dalam membran sel, proses antiinflamasi, dan viskositas membran sel.¹⁴ EPA dan DHA penting untuk perkembangan janin dan proses penuaan yang sehat, selain itu EPA dan DHA merupakan prekursor dari beberapa metabolit yang merupakan mediator lipid yang kuat dan dipertimbangkan oleh banyak peneliti dalam pencegahan berbagai atau pengobatan beberapa penyakit.¹⁵

Asam lemak omega-3 merupakan turunan dari prekursor pendahulunya, yakni asam lemak esensial linoleat dan linolenat. Asam lemak esensial tidak bisa dibentuk dalam tubuh dan harus dipenuhi langsung dari makanan. Kemudian prekursor itu masuk dalam proses pemanjangan dan pemecahan yang menghasilkan tiga bentuk asam lemak

penting, terutama *alpha-linoleic Acid* (ALA), *Eicosapentaenoic Acid* (EPA), dan *Docosahexaenoic Acid* (DHA). Sumber makanan utama dari omega-3 LCPUFA adalah ikan dan makanan laut.⁹ Fungsi omega-3 paling baik apabila berinteraksi dengan omega-6 LCPUFA, turunan dari *Linoleic Acid* (LA), *Arachidonic Acid* (AA) menjadi paling signifikan.¹⁰ Omega-3 asam lemak tak jenuh rantai ganda panjang memainkan peran penting dalam implantasi, plasentasi, dan perkembangan lebih lanjut dari kehamilan normal.¹¹ Studi telah dikaitkan LCPUFA ini dengan pengembangan plasenta melalui peran mereka dalam mengatur stres oksidatif, angiogenesis dan peradangan yang pada gilirannya dapat mempengaruhi transfer pembuluh darah ke janin. Menurut Muskiet dkk (2006) bahwa peningkatan asupan lemak tak jenuh rantai ganda panjang selama kehamilan meningkatkan masa gestasi dan ukuran kelahiran. Hal ini menunjukkan bahwa asam lemak

omega-3: LNA (asam alfa-linolenat (C18 : 3,n-3)), EPA (eikosapentaenoat (C20 :5,n-3)), serta DHA (dokosaheksaenoat (C22: 6, n-3). Adapun 3 bentuk omega 3 yaitu: omega-3: LNA (asam alfa-linolenat (C18: 3, n-3)), EPA (eikosapentaenoat (C20: 5, n-3)), serta DHA (dokosaheksaenoat (C22: 6, n-3)).¹⁶

Induk dari asam lemak omega-3 adalah *alpha linolenic acid* (ALA). ALA dengan bantuan enzim *delta-6-desaturase* dapat berubah menjadi asam stearidonik kemudian oleh enzim *delta-5-desaturase* dikonversi tubuh menjadi *Eicosapentaenoic Acid* (EPA) dan oleh enzim *delta-4-desaturase* dirubah menjadi *Docosahexaenoic Acid* (DHA). DHA atau yang dikenal sebagai omega-3. Proses pembuatan DHA maupun AA difasilitasi oleh enzim desaturase dan elongase. Aktivitas kedua enzim ini masih sangat kurang pada bayi prematur bahkan ada bayi aterm sampai usia 4-6 bulan. Karenanya penambahan DHA dan AA pada bayi prematur sangat dianjurkan dengan dosis yang mengacupada kandungan asam lemak dalam ASI. Aktivitas enzim pemanjangan atau pemecahan dipengaruhi oleh asam lemak yang terdapat pada makanan. Minyak ikan yang mengandung banyak DHA akan menghambat aktivitas enzim tersebut sehingga dapat menghambat pembentukan AA. Sebaliknya minyak jagung atau *safflower*

memacu aktivitas enzim *desaturase* sehingga meningkatkan pembentukan AA.¹⁶

Rekomendasi WHO kebutuhan omega-3 dalam tubuh untuk setiap orang yaitu 0,3 - 0,5 gr/hari (EPA + DHA), termasuk asam lemak tak jenuh yaitu omega-3, EPA, DHA, omega-6, AA, omega-9. Asam lemak esensial sangat penting bagi pertumbuhan dan perkembangan normal janin dan bayi, juga untuk perkembangan otak dan penglihatan.¹⁶ Selama kehamilan kebutuhan asam lemak meningkat sejalan dengan kebutuhan janin yang mengalami pertumbuhan. Selama kehamilan terjadi penurunan DHA setelah 18 minggu kehamilan sementara indeks status DHA fungsional dalam darah ibu meningkat sehingga menghasilkan status DHA neonatal yang berkurang. Perubahan hal tersebut paling menonjol pada trimester ketiga, ketika janin cepat menumpuk LCPUFA di otak dan retina. Suplementasi 400 mg DHA dapat membatasi penurunan tersebut tapi tidak mencegah penurunan tersebut.⁹

Preeklampsia pada kehamilan dapat bermanifestasi sejak pertengahan kehamilan, ada 2 teori yang menjelaskan hal tersebut yaitu plasentasi yang abnormal dan reaksi maternal.⁹ Plasentasi normal dan abnormal. Selama perkembangan normal, plasentasi sitotrofoblas akan menginvasi arteri spiral maternal. Akibatnya pembuluh darah yang kapasitas alirannya kecil akan bertransformasi menjadi kapasitas kapiler besar. Selanjutnya akan kehilangan lapisan endotel dan jaringan muskolelastik. Perubahan-perubahan dalam arsitektur ini memungkinkan terjadinya peningkatan aliran darah. Pada preeklampsia, invasi sitotrofoblas yang dangkal. Invasi tidak mencapai arteri dan bahkan menginvasi beberapa arteri tapi tidak menghasilkan transformasi yang cukup. Dengan demikian, aliran darah plasenta akan meningkat sebagai respons terhadap peningkatan kebutuhan janin, tetapi hasil plasentasi yang abnormal akan terjadi iskemia.¹⁷

Penyebab plasentasi abnormal tidak jelas. Pada umumnya asam lemak dan LCPUFA memainkan banyak peran pada tahap kehamilan. Selama implantasi, asam lemak dan LCPUFA diperlukan sebagai komponen struktural dan pengatur fungsional untuk proses pertumbuhan yang normal. AA dan turunan prostaglandinnya penting sebagai

mediator permeabilitas pembuluh darah dan invasi sitotrofoblas. Namun, prostaglandin yang berlebihan dapat menyebabkan kegagalan implantasi. Oleh karena itu, rasio omega-3 atau omega-6 yang abnormal dapat mendukung peristiwa inflamasi dan oksidasi yang berlebihan yang menghambat atau mengganggu perkembangan embrio dan plasentasi. Kemudian, selama trimester pertama, LCPUFA merangsang ekspresi berbagai faktor, yang membantu trofoblas dalam misi angiogenik tersebut.⁹

Reaksi maternal dan manifestasi preeklampsia. Disfungsi endotel terjadi karena ketidakseimbangan berbagai faktor yang bersirkulasi. Diantaranya adalah fibronektin, endotelin, trombo-modulin, endoglin, dan lain-lain. Studi terbaru juga menunjukkan bahwa wanita dengan preeklampsia memiliki peningkatan kadar sFlt-1 (fms larut seperti tirosin kinase-1). Molekul ini adalah protein yang berasal dari varian sambungan dari reseptor vaskular endotelial (VEGF) Flt-1 *Messenger RNA* (mRNA). Molekul ini tidak memiliki domain transmembran dan sitoplasmik dari reseptor terikat membrane.¹⁸ Plasenta akan menge-luarkan sFlt-1 dan melepaskannya ke dalam aliran darah ibu, sehingga dapat mengganggu fungsi endotel, memicu hipertensi, proteinuria, dan manifestasi sistemik lainnya dari preeklampsia.⁹ LCPUFA memainkan peran ganda dalam proses ini. Asam lemak omega-3, khususnya DHA dapat mengurangi stres oksidatif plasenta dan meningkatkan tingkat resolvin dan protektin yang juga membantu menjaga oksidasi di daerah tertentu. Namun, radikal bebas peroksidasi LCPUFA menghasilkan molekul beracun.¹⁹

Kelainan plasenta pada preeklampsia juga terbukti mempengaruhi transportasi negatif dan sintesis asam lemak, terutama omega-3 (n-3) asam lemak tak jenuh ganda (PUFA) seperti *Docosahex-Aenoic Acid* (DHA).²⁰ Omega-6 (n-6) dan n-3 PUFA dapat diperoleh oleh diet atau disintesis oleh prekursor rantai pendek *Linoleate Acid* (LA) dan α -linolenat (ALA). Suplementasi ibu dengan n-3 PUFA dari minyak ikan atau susu menunjukkan efek menguntungkan dalam hal rangsangan yang panjang, berat lahir,²¹ penurunan apoptosis plasenta,²² dan menurunkan risiko kelahiran prematur atau preeklampsia.²³

Pada tahun 2006, Szajewska dkk. Menyatakan bahwa suplementasi omega-3 dapat memperpanjang durasi risiko rendah kehamilan selama 1,5 hari.²⁴ *The Cochrane Review* dalam RCT dengan asam lemak tak jenuh ganda sebagai kontrol dan RCT dengan prekursor prostaglandin sebagai pengobatan, hal ini menunjukkan bahwa wanita yang menerima suplementasi minyak ikan memiliki usia kehamilan rata-rata 2,6 hari lebih lama dibandingkan dengan subyek kontrol tetapi dan tidak ada efeknya ditemukan dalam pencegahan preeklampsia.²¹

Penelitian yang dilakukan Nisha dkk (2016) suplementasi asam lemak omega-3 bermanfaat dalam mengurangi peradangan dan meningkatkan angiogenesis dalam model tikus yang mengalami hipertensi pada kehamilan. Studi lebih lanjut perlu diterapkan pada manusia untuk menguji kemampuan mengurangi risiko perkembangan hipertensi pada kehamilan.²⁵ Signifikansi klinis dari studi yang dilakukan tidak jelas, jumlah percobaan yang berkualitas tinggi terbatas untuk menarik kesimpulan tentang kegunaan nutrisi mengubah jalannya preeklampsia. Untuk memastikan efek menguntungkan dari asam lemak tak jenuh dengan vitamin D untuk mengurangi risiko preeklampsia, penting untuk dilakukan studi prospektif dari pra-kehamilan sampai persalinan dan pemeriksaan asosiasi nutrisi ini dengan tingkat keparahan preeklampsia.²⁰

Hasil meta analisis Chen dkk (2015) menunjukkan bahwa suplementasi minyak ikan selama kehamilan trimester kedua dan ketiga tidak terkait dengan penurunan risiko untuk GDM, PIH atau PE. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengevaluasi manfaat potensial lainnya dari suplementasi minyak ikan gestasional kepada ibu dan bayi.²⁶ LCPUFA dan metabolitnya diperlukan pada berbagai tahap di perkembangan plasenta. Namun, gangguan transportasi materno-fetal LCPUFA diketahui terjadi pada kehamilan yang rumit dan ditandai oleh fungsi plasenta yang abnormal seperti preeklampsia.¹¹

Suplementasi antioksidan bersama asam lemak tak jenuh ganda, terutama asam lemak omega-3, mungkin berguna dalam manajemen preeklampsia.²⁷ Menurut Brien dkk (2017) asam lemak terutama LCPUFA memainkan peran penting dalam

pertumbuhan dan perkembangan janin. Tingkat LCPUFA yang rendah dapat meningkatkan komplikasi termasuk preeklampsia selama kehamilan.²³

Ringkasan

Preeklampsia merupakan penyebab terbesar morbiditas dan mortalitas ibu, janin, dan neonatal. Terdapat 2 teori yang menjelaskan mekanisme terjadinya preeklampsia yaitu plasentasi yang abnormal dan reaksi maternal. Plasentasi abnormal disebabkan oleh invasi sitotrofoblas tidak mencapai arteri spiral maternal sehingga menimbulkan iskemik. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu pencegahan agar mengurangi risiko preeklampsia salah satunya melalui suplai nutrisi. Suplai nutrisi yang memainkan peran penting dalam perkembangan plasenta dan janin.

Salah satu suplai nutrisi yang penting yaitu asam lemak omega-3, khususnya DHA dapat mengurangi stres oksidatif plasenta dan meningkatkan tingkat resolvin dan protektin yang juga membantu menjaga oksidasi di daerah tertentu. Omega-3 memiliki peranan yang sangat penting dalam tubuh terutama dalam membran sel, proses antiinflamasi, dan viskositas membran sel.¹⁴ Asam lemak omega-3 merupakan turunan dari asam lemak esensial linoleat dan linolenat. Asam lemak esensial tidak bisa dibentuk dalam tubuh dan harus dipenuhi langsung dari makanan. Omega-3 berperan penting dalam implantasi, plasentasi, dan perkembangan lebih lanjut dari kehamilan normal.¹¹ Selama implantasi asam lemak dan LCPUFA berperan sebagai komponen struktural dan fungsional untuk proses pertumbuhan yang normal.⁹

WHO merekomendasikan kebutuhan omega-3 dalam tubuh yaitu 0,3 - 0,5 gr/hari (EPA + DHA), termasuk asam lemak tak jenuh yaitu omega-3, EPA, DHA, omega-6, AA, dan omega-9.¹⁶ Selama kehamilan kebutuhan asam lemak meningkat sejalan dengan kebutuhan janin yang mengalami pertumbuhan. Terjadi penurunan DHA setelah 18 minggu kehamilan, sehingga suplementasi 400 mg DHA dapat membatasi penurunan tersebut tapi tidak mencegah penurunan ini.⁹

Simpulan

Suplementasi omega-3 selama kehamilan baik untuk perkembangan plasenta dan janin dan sangat bermanfaat untuk kesehatan ibu dan janin sedangkan untuk efektivitas dalam preeklampsia diperlukan penelitian tentang efektivitas suplementasi omega-3 sebagai pencegahan preeklampsia mengingat preeklampsia termasuk dalam kegawatdaruratan maternal dan neonatal.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization, WORLD BANK. Trends in maternal mortality: 1990 to 2010. Geneva: WHO. 2012;32(5):1-55.doi:ISBN 978 92 4 150363 1.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Task Force on Hypertension in Pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Task force on hypertension in pregnancy. *Obstetrical Gynecology*.2013; (122): 1122–1131.
3. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia.*Semin Perinatol*. 2009;33(3):130-137.
4. Ramakrishnan U, Grant F, Goldenberg T, Zongrone A, Martorell R. Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review. *Paediatric Perinatal Epidemiology*. 2012;26(SUPPL.1): 285-301. doi: 10.1111/j.13653016.2012.01281.x.
5. Dean S V., Lassi ZS, Imam AM, Bhutta ZA. Preconception care: nutritional risks and interventions. *Reproductive Health*. 2014;11(Suppl 3):1-15. doi:10.1186/1742-4755-11-S3-S3.
6. Belkacemi L, Nelson DM, Desai M, Ross MG. Maternal undernutrition influences placental fetal development.*Biology Reproduction*. 2010;83(3):325-331.doi: 10.1095/biolreprod.110.084517.
7. Wu G, Imhoff-Kunsch B, Girard AW. Biological mechanisms for nutritional regulation of maternal health and fetal development. *Paediatric Perinatal Epidemiology*. 2012;26(SUPPL.1):4-26. doi: 10.1111/j.1365-3016.2012.01291.x.
8. Keelan JA, Mas E, D'Vaz N, dkk. Effects of maternal n-3 fatty acid supplementation on placental cytokines, pro-resolving lipid mediators and their precursors. *Reproduction*. 2015;149(2):171-178. doi:10.1530/REP-14-0549.
9. Burchakov DI, Kuznetsova I V., Uspenskaya YB. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids and preeclampsia: trials say "No," but is it the final word? *Nutrients*. 2017;9(12).doi:10.3390/nu9121364.
10. Roy S, Dhobale M, Dangat K, dkk. Differential levels of long chain polyunsaturated fatty acids in women with preeclampsia delivering male and female babies. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2014;91(5): 227-232.doi:10.1016/j.plefa.2014.07.002.
11. Wadhwani N, Patil V, Joshi S. Maternal long chain polyunsaturated fatty acid status and pregnancy complications. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2017; (August 2017):0-1.doi:10.1016/j.plefa.2017.08.002.
12. Muskiet FAJ, Goor SA van, Kuipers RS, dkk. Long-chain polyunsaturated fatty acids in maternal and infant nutrition. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2006;(75):135-144.
13. Rasyid A, Acid O-F, Fish F, Fish oil. Asam lemak omega-3 dari minyak ikan. *Oseana*. 2003;XXVIII(3):11-16.
14. Smith G, Atherton P, Reeds D, et al. Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *American Society for Nutrition*. 2011;(93):402–12.
15. Swanson D, Block R, Mousa SA. Omega-3 fatty acids EPA and DHA : health benefits throughout life omega-3 fatty acids EPA and DHA : Health. *American Society for Nutrition*.2012;3:1-7.doi: 10.3945/an.111.000893.
16. Diana, FM. Omega 3. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2012; 6(2): 113-117.
17. Arumanchi SANK, Aynard SHEM, Tillman ISES, Pstein FRHE. Preeclampsia : A renal perspective. *Kidney Internasional*. 2005;67:2101-2113.doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00316.x.
18. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor

- activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United State of America*. 1993;90:10705-10709.
19. Rani A, Wadhwani N, Chavan-gautam P, Joshi S. Altered development and function of the placental regions in preeclampsia and its association with long-chain polyunsaturated fatty acids. *Wiley interdisciplinary reviews Devopmental Biology*. 2016. doi:10.1002/wdev.238.
 20. Nandi AA, Wadhwani NS, Joshi SR. Altered metabolic homeostasis between vitamin D and long chain polyunsaturated fatty acids in preeclampsia. *Medical Hypotheses*. 2017;100(2017):31-36.doi:10.1016/j.mehy.2017.01.009.
 21. Makrides M, Duley L, Olsen SF. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by pre-eclampsia or intrauterine growth restriction. *Cochrane Database Systematic Review*.2006;(3). doi:10. 1002/14651858.CD003402.pub2.
 22. Wietrak E, Kamiński K, Leszczyńska-Gorzelak B, Oleszczuk J. Effect of docosahexaenoic acid on apoptosis and proliferation in the placenta: preliminary report. *Biomed Research International* . 2015;2015. doi:10.1155/2015/482875.
 23. Brien M, Berthiaume L, Rudkowska I, Julien P, Bilodeau JF. Placental dimethyl acetal fatty acid derivatives are elevated in preeclampsia.*Placenta*.2017;51 (2017): 82-88. doi: 10.1016/j.placenta.2017.01.129.
 24. Szajewska H, Horvath A, Koletzko B. Effect of supplementation of women in low-risk pregnancies with long-chain polyunsaturated fatty acids on pregnancy outcomes and growth measures at birth: a meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Nutrition*. 2006;98(2):253-259. doi:10.1017/S0007114507709078.
 25. Kemse NG, Kale AA, Joshi SR. Supplementation of maternal omega-3 fatty acids to pregnancy induced hypertension wistar rats improves IL10 and VEGF levels. *Prostaglandins Leukotrienes of Essential Fatty Acids*. 2016;104 (2016):25-32. doi:10.1016/j.plefa.2015.11.003.
 26. Chen B, Ji X, Zhang L, Hou Z, Li C, Tong Y. Fish oil supplementation does not reduce risks of gestational diabetes mellitus, pregnancy- induced hypertension, or pre-eclampsia : a meta-analysis of randomized controlled trials meta-analysis. *Medical Science Monitor*. 2015;21:2322-2330.doi:10.12659/ MSM.894033.
 27. Mehendale S, Kilari A, Dangat K, Taralekar V, Mahadik S, Joshi S. Fatty acids, antioxidants, and oxidative stress in pre-eclampsia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*.2008;100(3):234-238.doi:10.1016/j.ijgo.2007.08.011.