

**PERAN TAKIK DIASTOLIK ARTERI UTERINA SEBAGAI
FAKTOR RISIKO DAN PERBEDAAN RESISTENSI
INSULIN ANTARA PREEKLAMPSIA AWITAN DINI DAN
PREEKLAMPSIA AWITAN LAMBAT**

**The Roles of Uterine Artery Diastolic Notch As a Risk Factor and
The Differences Between Insulin Resistance In Early Onset Preeclampsia
and Late Onset Preeclampsia**

Yusrawati¹, Yanwirasti², E. Darwin³, JC Mose⁴

Divisi Fetomaternal, Bagian Obstetri and Ginekologi¹, Anatomi², Histologi³,

Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang

Divisi Fetomaternal, Bagian Obstetri and Ginekologi⁴,

Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran Bandung

Abstrak

Patogenesis preeklampsia (PE) saat ini belum banyak dimengerti, sehingga belum ada pencegahan yang terbukti efektif. Teori yang berkembang adalah disfungsi endotel melalui beberapa jalur antara lain; resistensi insulin, inflamasi, bioavailabilitas nitrit oksida. Pembagian berdasarkan saat munculnya gejala klinis diduga mempunyai patogenesis yang berbeda, akibatnya morbiditas dan mortalitas maternal dan neonatal berbeda. Preeklampsia Awitan Dini (PEAD) penyebabnya adalah faktor intrinsik berupa gangguan invasi trofoblas. Preeklampsia Awitan Lambat (PEAL) penyebabnya adalah faktor ekstrinsik atau faktor maternal. Penelitian melihat peran takik diastolik arteri uterina sebagai faktor risiko dan perbedaan resistensi insulin antara PEAD dengan PEAL. Penelitian ini bersifat observasional dengan kohort prospektif pada 400 wanita hamil normal usia kehamilan 18-24 minggu. Pemeriksaan USG dan Doppler arteri uterina untuk menentukan faktor risiko takik diastolik arteri uterina. Sampel darah vena disimpan dilaboratorium, kemudian diperiksa kolektif pada pasien yang menjadi PE terhadap HOMA-IR. Analisa data menggunakan program komputerisasi. Chi-Square digunakan untuk melihat risiko relatif, Uji t dependent digunakan untuk melihat beda rerata. Proporsi kejadian PE pada takik arteri uterina positif (+) 18,5 % dan pada takik arteri uterina negatif (-) 3 %, $p < 0,001$. Takik diastolik arteri uterina positif (+) merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia dengan Risiko Relatif 7,18 Confidence Interval 95%; 2,96-17,43. Rerata HOMA-IR lebih tinggi pada PEAL dibandingkan pada PEAD yaitu $4,86 \pm 5,50$ vs $3,56 \pm 5,807$ dengan $p = 0,472$ endometriosis. Takik diastolik arteri uterina positif (+) merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia. Nilai rerata resistensi insulin HOMA-IR lebih tinggi secara bermakna pada PEAL dibandingkan PEAD.

Kata kunci : Takik diastolik arteri uterina; HOMA-IR; PEAD; PEAL

Abstract

The pathogenesis of preeclampsia remains incompletely understood. The developing theory emphasizes on impaired uteroplacental perfusion and endothelial dysfunction through several pathways, such as insulin resistance, inflammation, and nitrite oxide bioavailability. The classification of preeclampsia based on the clinical onset because of various pathogenesis which results in different maternal and neonatal morbidity and mortality. Early-onset preeclampsia (EOPE) is caused by intrinsic factor involving impaired trophoblast invasion. Late-onset preeclampsia (LOPE) is attributable to extrinsic or maternal factor. This study is conducted to identify the role of uterine artery diastolic notch as a risk factor and the differences between insulin resistance in EOPE and those in LOPE. An observational prospective cohort study on 400 pregnant women at 18 to 24 weeks of gestation. Uterine artery Doppler Ultrasonography was performed to identify uterine artery diastolic notching. Venous blood sample were stored in laboratory and then collectively examined for HOMA-IR if the patients developed preeclampsia

by enzyme – linked immunoasorbent assay (ELISA) method. Data analysis was conducted with computerization program. Chi-square and t test were used to assess relative risk and mean difference. The proportion of preeclampsia in patients with and without uterine artery notching was 18.5% and 3%, respectively ($p<0.001$). Uterine artery diastolic notching proved to be a risk factor for the development of preeclampsia (relative risk 7.18, 95% confidence interval 2.96 to 17.43). The mean HOMA-IR in LOPE was higher than in EOPE (4.86 ± 5.50 vs 3.56 ± 5.81 ; $p=0.472$). Positive uterine artery diastolic notch is a risk factor for the development of preeclampsia and the mean level of insulin resistance (HOMA-IR) are significantly higher in LOPE than in EOPE.

Keywords: Uterine artery diastolic notch, HOMA-IR, EOPE, LOPE

Koresponden: Yusrawati dkk., Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang

PENDAHULUAN

Preeklamsia (PE) dikenal sebagai *The Disease of Theories* karena banyaknya teori yang dikemukakan untuk menerangkan etiologinya, namun penyebab yang pasti masih belum diketahui dan melibatkan banyak faktor, seperti faktor genetik, faktor imunologi, dan faktor lain yang berlanjut dengan terjadinya disfungsi endotel.¹ Komplikasi Preeklamsia meningkatkan morbiditas dan mortalitas ibu dan bayi yang dilahirkan.^{2,3,4}

Berdasarkan waktu munculnya manifestasi klinis, preeklamsia diklasifikasikan menjadi dua, yaitu preeklamsia awitan dini (PEAD) yang timbul sebelum usia kehamilan 34 minggu dan preeklamsia awitan lambat (PEAL) yang timbul setelah/pada usia kehamilan 34 minggu.^{5,6} Preeklamsia Awitan Dini (PEAD) disebabkan oleh gangguan perfusi uteroplasenta (terjadi peningkatan resistensi aliran darah) sehingga dihubungkan dengan morbiditas dan mortalitas perinatal dan maternal yang lebih tinggi.^{6,7} Sedangkan pada PEAL sering dihubungkan dengan plasenta yang lebih besar (pada; diabetes, kehamilan kembar dan anemia) kebanyakan pertumbuhan janin baik dengan gambaran resistensi aliran darah yang rendah atau normal.^{6,7}

Banyak penelitian pemeriksaan arus darah arteri uterina memberikan hasil berbeda karena teknik dan kriteria berbeda. Pemeriksaan arus darah dengan menggunakan Doppler merupakan pemeriksaan yang mudah, praktis, non-invasif dan tidak membutuhkan waktu yang lama. Pada risiko tinggi dan risiko rendah nilai indeks resistensi (RI) antara 0,52 dan 0,70 serta adanya takik diastolik pada kehamilan 18 minggu sampai 24 minggu.^{8,9,10,11,12}

Terdapat takik diastolik arteri uterina pada kehamilan 18-24 minggu, menyebabkan perfusi plasenta tidak baik akibat dari kegagalan invasi trofoblas. Dampaknya luaran perinatal kurang baik meliputi: preeklamsia, pertumbuhan janin terhambat, preterm, gawat janin, kematian janin, kematian perinatal, terjadi pada (PEAD).^{8,12,13} Pada PEAL terdapat

gambaran pertumbuhan janin baik, resistensi aliran darah rendah atau normal penyebabnya adalah faktor ekstrinsik dan faktor maternal seperti: diabetes, kehamilan kembar dan anemia, dan Insulin resisten.^{6,7} Beberapa penelitian menunjukkan Resistensi insulin pada wanita PEB lebih tinggi dari wanita hamil normal.^{14,15} Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui peranan takik diastolik arteri uterina sebagai faktor risiko dan perbedaan resisten insulin terhadap terjadinya preeklamsia awitan dini (PEAD) dan preeklamsia awitan lambat (PEAL).

METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan desain studi kohort prospektif dan *Nested Case Control*. Sampel adalah ibu hamil normal usia kehamilan 18 sampai 24 minggu yang datang memeriksakan kehamilannya ke Poliklinik Fetomaternal RS. Dr .M. DJamil Padang yang setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian dan tidak memiliki penyakit berat yang mengharuskan terminasi kehamilan sebelum waktu, misalnya penyakit jantung, infeksi berat selama kehamilan dan mengalami persalinan preterm dengan penyebab selain hipertensi dan preeklamsia. Penelitian dilakukan pada bulan Juni tahun 2013 selama 1,5 tahun. Jumlah sampel (menggunakan rumus uji beda proporsi) adalah 400 orang dengan masing-masing kelompok 200 orang untuk takik arteri uterina positif (+) dan 200 orang untuk takik arteri uterina negatif (-). Sampel diambil secara acak (random). Variabel dependen untuk desain kohort adalah onset preeklamsia dan variabel independen adalah takik uterina. Sedangkan untuk nested case control variabel dependen adalah preeklamsia dan variabel independen adalah HOMA-IR. Analisis univariat untuk melihat rerata karakteristik penelitian. Analisis bivariat yaitu pertama dilakukan uji normalitas data dengan menggunakan kolmogorov-Smirnov test. Apabila didapatkan nilai $p > 0,05$ berarti data berdistribusi normal, kemudian dilanjutkan dengan independen sample test untuk

menguji signifikansi. Apabila nilai $p < 0,05$ pada Kolmogorov-Smirnov test berarti data tidak berdistribusi normal dan dilanjutkan dengan uji nonparametrik kemudian dilanjutkan dengan uji t untuk menguji signifikansi. Analisis data dilakukan dengan program SPSS versi 15

HASIL

Karakteristik Penelitian

Rerata usia sampel 31,6 tahun dengan simpang baku (SB) 6,57 tahun pada (Tabel 1). Menurut uji normalitas Kolmogorov-Sminov terdapat distribusi normal dengan nilai $p > 0,592$.

Tabel 1. Karakteristik Populasi

Karakteristik	n	Mean
Umur (tahun)	43	31,63
Tekanan darah sistolik (mmHg)	42	172,59
Tekanan darah diastolik (mmHg)	42	110,95

Tabel 2. Karakteristik berdasarkan PEAD dan PEAL

Karakteristik	PEAD (n=14)	PEAL (n=29)
Age, mean (tahun) (SD)	32,86 (4,15)	31,03 (7,46)
Mean Tekanan Darah Sistolik (SD)	179,29 (27,31)	169,25 (20,89)
Mean Tekanan Darah Diastolik (SD)	112,86 (13,83)	110,00 (10,54)

*p value dinilai menggunakan uji t independen

Didapatkan rerata usia pada kelompok PEAD (32,86 tahun ± 4,15 tahun) sedangkan pada kelompok PEAL (31,03 tahun ± 7,46 tahun) seperti terlihat pada (Tabel 2). Tekanan darah sistolik rerata 172,59 mmHg ± 23,38 mmHg dengan tekanan darah diastolik rerata 110,95 mmHg ± 11,65 mmHg. Menurut onset pada kelompok PEAD tekanan darah sistolik rerata 179,29 mmHg ± 27,31 mmHg dan tekanan darah diastolik rerata 112,86 mmHg ± 13,83 mmHg. Pada kelompok PEAL tekanan darah sistolik rerata 169,25 mmHg ± 20,89 mmHg dan tekanan darah diastolik rerata 110,00 mmHg ± 10,54 mmHg sehingga rerata tekanan darah

diastolik lebih tinggi pada kelompok PEAD dibandingkan kelompok PEAL walaupun dengan nilai $P > 0,05$ seperti terlihat pada (Tabel 2) dimana nilai-p dihitung menggunakan uji-t independen.

Hubungan takik diastolik arteri uterina dengan Kejadian PE

Tabel 3 menunjukkan proporsi kejadian preeklamsia pada takik diastolik arteri uterina positif (+) 18,5 % dan pada takik diastolik arteri uterina negative (-) 3 %, dengan $p < 0,001$, berarti terdapat perbedaan proporsi sangat bermakna. Risiko kejadian preeklamsia terhadap takik arteri uterina positif (+) 7,18 kali dengan (CI 95%; 2,96-17,43) dibandingkan takik arteri uterina negatif (-).

Tabel 3. Insiden Preeklamsia berdasarkan Takik Diastolik Arteri Uterina

	Preeklamsia f %	Tidak Preeklamsia f %	Total	P	R R
Takik Diastolik Arteri Uterina (+)	37 (18,5%)	163 (81,5%)	200(100,0%)	<0,001	7,18
Takik Diastolik Arteri Uterina (-)	6 (3,0%)	194 (97,0%)	200(100,0%)		1,18
Total	43 (10,8%)	357 (89,2%)	400		

Hasil pemeriksaan laboratorium pada kelompok PEAD dan PEAL

Tabel 4 menunjukkan berdasarkan onset preeklamsia pada kelompok PEAD dan kelompok PEAL beda rerata variable secara statistik tidak bermakna untuk HOMA-IR dengan $P > 0,05$ dimana nilai-p dihitung menggunakan uji-t independen.

Tabel 4. HOMA-IR pada PEAD dan PEAL

Variabel	PEAD (n=14)	PEAL (n=29)	P* value	CI 95%
HOMA-IR	3,56(5,807)	4,86(5,50)	0,472	-2,3291-4,957

*p value dinilai menggunakan uji t independen

Rerata hasil pemeriksaan laboratorium berdasarkan takik

Tabel 5 menunjukkan Nilai rerata HOMA-IR lebih tinggi pada takik diastolik arteri uterina (+) dengan $p < 0,05$

Tabel 5. Rerata HOMA-IR Berdasarkan Takik Diastolik

Variabel	Takik Diastolik a. Uterina (+) n=37	Takik Diastolik a. Uterina (-) n=6	P
HOMA-IR	4,97	1,14	0,000

Luaran Kehamilan

Tabel 6. Luaran Kehamilan pada PEAD & PEAL

Variable	EOPE (n=14)	LOPE (n=29)	Different al Mean	P ^{value}	C I 9 5 %
Birth weight (gram)	1420,00 (683,83)	2503,45 (683,73)	1038,45	<0,001	622,19 - 1544,70
Neonatal Death (person)	4	2			
Maternal Death (person)	1	1			

Tabel 6 menunjukkan Berat badan bayi lahir rerata pada PEAD dan PEAL 2168,10 gram±844,46 gram. Pada kelompok PEAD rerata berat badan bayi lahir 1420,00 gram±683,83 gram, pada kelompok PEAL rerata berat badan bayi lahir 2503,45 gram±683,73 gram, dengan nilai $p < 0,001$ berbeda bermakna berat badan lahir bayi pada kedua kelompok terlihat pada Terdapat 2 kematian ibu, kasus ke-1 kematian pada primipara usia 27 tahun berasal dari takik arteri uterina positif (+) dengan muncul sebagai PEAD pada usia 28-30 minggu dengan komplikasi HELLP *syndrom* dan ALO. Kasus ke 2 pada primipara usia 23 tahun berasal dari takik arteri uterina positif (+) dengan muncul sebagai PEAL pada usia 37-38 minggu dengan komplikasi eklamsia dan AKI. Terdapat 5 kematian neonatus dan 1 IUFD, 3 kasus kematian neonatus dan 1 kasus IUFD pada ibu yang mengalami PEAD dan 2 kasus kematian neonatus pada ibu dengan PEAL. Berdasarkan faktor risiko takik diastolik arteri uterina (+) terdapat 3 kematian neonatus dan 1 IUFD dan takik diastolik arteri uterina (-) terdapat 2 kematian neonatus.

PEMBAHASAN

Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Pada penelitian ini didapatkan semua SP berada pada kelompok usia reproduksi sehat (usia antara 20 tahun sampai dengan 35 tahun). Penelitian Amirah, (2010) di Medan, Agida *et al.*, (2010) di Nigeria, Kullima *et al.*, (2009), di Nigeria sejalan dengan hasil tersebut.^{16,17,18} Patofisiologi yang mendasari umur sebagai faktor risiko adalah maladaptasi imunologis sehingga terjadi kegagalan invasi trofoblas dan kerusakan vaskular endotel yang progresif (proses degeneratif) yang mengakibatkan terjadi konstiksi pembuluh sehingga rentan menghadapi Pre/Eklamsia.¹⁹

Pada kelompok PEAD dan PEAL derajat peningkatan tekanan darah sistolik dan diastolik tidak berbeda, namun yang membedakan adalah onset munculnya manifestasi klinis, oleh karena patogenesis yang berbeda menyebabkan morbiditas dan mortalitas fetal dan maternal juga berbeda.

Kajian Terhadap Peran Takik Diastolik Arteri Uterina sebagai Faktor Risiko Preeklamsia

Kejadian preeklamsia (PE) 10,8% dari SP dan kehamilan normal 89,2%. Penelitian Plasencia *et al* (2007) menemukan nilai median rerata PE 4-9%²⁰. Preeklamsia merupakan penyebab utama kematian ibu dan janin dan merupakan penyumbang terbesar untuk terjadinya persalinan preterm.⁷ Saat ini diperkirakan preeklamsia menyumbang 50.000 kematian tiap tahunnya diseluruh dunia.²¹

Proporsi PE lebih tinggi pada takik arteri uterina positif (+) dibandingkan dengan takik arteri uterina negatif (-), secara statistik perbedaannya sangat signifikan ($p < 0,001$). Risiko untuk terjadinya PE 7,18 kali lebih besar pada takik arteri uterina positif (+) dibanding dengan takik arteri uterina negatif (-). Penelitian lain menunjukkan PE pada risiko rendah

prediktor yang baik adalah ditemukan peningkatan PI dengan takik diastolik pada trimester kedua.²⁰ Dengan bertahannya takik pada arteri uterine setelah usia kehamilan 20-24 minggu atau indeks resistensi lebih atau sama dengan 0,7 mempunyai kemungkinan terjadinya luaran perinatal yang kurang baik seperti preeklampsia, pertumbuhan janin terhambat, preterm, dan persalinan dengan tindakan.¹²

Kajian Terhadap Perbedaan Resistensi Insulin (HOMA-IR) antara PEAD dan PEAL

Pada penelitian ini Resistensi Insulin (RI) lebih tinggi pada kelompok PEAL dibandingkan kelompok PEAD. Hal ini menunjukkan bahwa pada PE telah terjadi RI dengan HOMA-IR diatas nilai normal 2,67.²² Penelitian Malek *et al* (2004) menunjukkan wanita yang menjadi PE mempunyai kadar insulin yang lebih tinggi dibanding dengan yang tensinya normal.¹⁵ Insulin berperan dalam PE melalui jalur resistensi insulin yang mengakibatkan terjadinya radikal bebas dan hiperinsulinemia sehingga menginduksi terjadinya disfungsi endotel yang merupakan jalan utama patofisiologi preklampsia.²³⁻²⁷

Kajian Hasil Laboratorium Variabel Penelitian Terhadap Takik Diastolik Arteri Uterina

Pada penelitian ini didapatkan rerata HOMA-IR lebih tinggi pada takik diastolik arteri uterina (+) dengan $p < 0,05$. Berarti sebelum terjadinya invasi trofoblas sudah terdapat resistensi insulin (RI), akibatnya tidak terjadi remodeling arteri spiralis yang sempurna oleh karena efek vasodilator yang kuat dari insulin tidak terjadi serta pada RI terjadi pembentukan NO yang rendah, sehingga takik diastolik arteri uterina menetap sampai usia kehamilan 18-24 minggu.

Luaran Kehamilan

Rerata berat badan bayi lahir pada SP adalah 2168,10 gram \pm 844,46 gram. Berdasarkan onset terdapat perbedaan bermakna, pada kelompok PEAD lebih

rendah dengan $p < 0,001$. Kontrol pertumbuhan dan status nutrisi pada fetus dan neonatus melibatkan suatu mekanisme yang kompleks. Marsal *et al.*, (1998), pemeriksaan Doppler arteri uterina pada trimester ketiga dengan melihat abnormalitas PI dan timbulnya takik dinilai dari 0-4, dihubungkan dengan luaran perinatal yang kurang baik, bila skornya ≥ 2 , meningkatkan resiko luaran perinatal kurang baik, dan meningkatkan persalinan dengan operasi karena *fetal distress*, perlu perawatan NICU, APGAR < 7 , preterm dan PJT.²⁸

Hambatan pertumbuhan janin dapat disebabkan oleh gangguan anatomi, gangguan fungsi maupun penyakit pada unit fetoplasental maternal yang paling utama adalah preeklampsia khususnya pada PEAD. Hasil yang didapatkan ini sesuai dengan konsep teori bahwa pada PEAD akan terjadi SGA akibat dari insufisiensi plasenta yang merupakan penyebab secara intrinsik. Sibai *et al.*, (2005) melaporkan 74% kematian fetal pada PEAD.²⁹

Pada penelitian ini didapatkan BBL lebih rendah pada PEAD dibandingkan PEAL dengan $p < 0,05$. Terdapat 5 kematian neonatus 1 IUFD, 4 berasal dari takik arteri uterina positif (+) dan 2 berasal dari takik arteri uterina negatif (-). Dengan kata lain morbiditas dan mortalitas fetus dan neonatus pada PE dengan takik arteri uterine positif (+) lebih tinggi. Dengan OR 7,18 takik arteri uterine positif (+) menjadi PE, dan proporsi menjadi PEAD 18,5% akan berakibat morbiditas dan mortalitas lebih tinggi pada takik arteri uterine positif (+).

Pada penelitian ini terdapat 2 kematian maternal, keduanya berasal dari takik arteri uterina positif (+). Artinya pada PE dengan takik arteri uterina positif (+) dari awal sudah terjadi gangguan intrinsik plasenta sehingga menyebabkan mortalitas yang lebih tinggi pada fetus, neonatus dan maternal.

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak memperhitungkan faktor risiko lain berupa; usia ibu, berat badan sebelum hamil, BMI, riwayat hipertensi/riwayat PE, riwayat penyakit ginjal, diabetes mellitus, obesitas dan *under weight*, profil lipid, infeksi, aktifitas fisik dan faktor genetik. Keterbatasan lain adalah tidak dibandingkan dengan kontrol yaitu hamil normal. Kesimpulan Penelitian ini adalah Takik diastolik arteri uterina merupakan faktor risiko terjadinya preeklamsia dan Resistensi insulin dengan HOMA-IR pada preeklamsia awitan lambat lebih tinggi secara bermakna dari pada resistensi insulin pada preeklamsia awitan dini.

KESIMPULAN

Takik diastolik arteri uterina positif (+) merupakan faktor risiko terjadinya preeklamsia. Nilai rerata resistensi insulin HOMA-IR lebih tinggi secara bermakna pada PEAL dibandingkan PEAD.

DAFTAR PUSTAKA

1. Davison JM, Homuth V, Jeyabalan A, Conrad KP, Karumanchi SA & Quaggin S. New Aspect In The Pathophysiology of Preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 : 2440-8.
2. Ong S. Pre-eclampsia. in Pre-eclampsia: Current perspectives on management, P.N. Baker, J.C.P. Kingdom (Eds.). *Parthenon Publishing Group* 2004;15–24.
3. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, lie RT. Long term mortality of mothers and fathers alter preeclampsia: population based control study. *Br Med J* 2001; 323: 1213-1217
4. World Health Organization (WHO). Make Every Mother and Child Count. *World Health Report*: Geneva, 2005.
5. Sun C J, Zhang L & Zhang W Y. Gene Expression Profiling Of Maternal Blood In Early Onset Severe Preeclampsia. Identification Of Novel Biomarkers. *Journal Of Perinatal Medicine* 2009.
6. Eleazar S et all. Late-onset preeclampsia is associated with an imbalance of angiogenic and anti-angiogenic factors in patients with and without placental lesions consistent with maternal underperfusion. *The Journal of maternal fetal and neonatal medicine* 2011.
7. Eva Meler et all. Prognostic role of uterine artery Doppler in patients with preeclampsia. Fetal diagnosis and therapy. *Karger, Basel* 2009.
8. Tekay A & Campbell S. Doppler ultrasonography in obstetrics. In : *Callen PW. Ultrasonography in obstetrics and gynecology. Philadelphia : WB Saunders Company, 2000; 684-689.*
9. Poston L. The control of blood flow to the placenta. *Exp.Physiol*, 1997; 82: 377-387.
10. Park Y. Clinical significance of early diastolik takik depth : Uterina artery Doppler velocimetry in the third trimester. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1204-1209.
11. Harrington K. Transvaginal uterina and umbilical artery Doppler examination of 12-16 weeks and the subsequent development of pre-eclampsia and intrauterina growth retardation. *Obstet Gynecol* 1997; 9: 94-100.
12. Salim A. Penilaian arus darah janin dan uteroplasenter. Kursus dasar ultrasonografi dan kardiograf, Bandung, 2000.
13. Wibowo N. Peran radikal bebas pada preeklamsia. *Simposium peranan radikal bebas dan antioksidan pada sejumlah penyakit*, Bagian Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta, 2001.
14. Wolf M, Hubel CA, Lam C. Preeclampsia and future cardiovascular disease: potential role of altered angiogenesis and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89: 6239-6243.
15. Malek KS, Kaboudi B. Insulin change in preeclamptic women during pregnancy. *Ann Saudi Med* 2004; 24: 434-436.
16. Amirah, N. Karakteristik ibu penderita preeklamsia berat dan eklampsia serta hubungannya dengan faktor risiko di

- RSUP H.Adam Malik, Medan dalam tahun 2008-2010. Medan: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, 2010.
17. Agida ET, Adeka BI, Jibril KA. Pregnancy outcome in eclamptics at the University of Abuja Teaching Hospital, Gwagwalada, Abuja: A 3 year review. <http://www.njcponline.com/article.asp?issn=11193077;year=2010;volume=13;issue=4;spage=394;epage=398;aulast=Agida> [Accessed 26 Agustus 2012].
 18. Kullima A, Kawuwa M, Audu B, Usman H, Geidam A. A 5-year review of maternal mortality with eclampsia in a tertiary institution in northern Nigeria. <http://www.annalsafmed.org/article.asp?issn=15963519;year=2009;volume=8;issue=2;spage=81;epage=84;aulast=Kullima> [Accessed 29 Agustus 2012].
 19. Luealon P, Phupong V. Risk factor of preeklampsia in thai woman. <http://jmat.mat.or.th/index.php/jmat/article/viewFile/302/302> [19 Agustus 2012].
 20. Plasencia W, Maiz N, Bonino, Kaihura C, Nicolaides H. Uterine artery doppler at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *John wiley and son ltd*. London, UK, 2007.
 21. Cunningham FG, et al. 2014. *Williams Obstetrics* 24rd New York : *McGraw-Hill Education* 2014; Chapter 34 and Chapter 40.
 22. Merentek E. Resistensi insulin pada diabetes melitus tipe 2. *Cermin Dunia Kedokteran* 2006; 150.
 23. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature* 2006; 440: 944-8.
 24. Paretto E, Lapolla A, Dalfrà M, et al. Preeclampsia in lean normotensive normotolerant pregnant women can be predicted by simple insulin sensitivity indexes. *Hypertension* 2006; 47: 449-453.
 25. Liu J, Shimosawa T, Matsui H, et al. Adrenomedulin inhibits angiotensin II-induced oxidative stress via Csk-mediated inhibition of Src activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H1714-1721.
 26. Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension* 2001;38:718-22.
 27. Seely EW, Solomon CG. Insulin resistance and its potential role in pregnancy induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2393-2398.
 28. Marsal K, Asselt K, Gudmundsson S, Linqvist P. Uterina and umbilical artery velocimetry in Preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; Jul 77(6): 614-619.
 29. Sibai B, Dekker G, Kupfermine M. Preeclampsia. *Lancet* 2005; 365: 785-799