

## PERBEDAAN KADAR SERUM ENDOTHELIN-1 (ET-1) DAN NITRIT OXIDE (NO) PADA PREEKLAMPSIA *EARLY ONSET* DAN KEHAMILAN NORMAL

**Hernanda Ridharakhim, Sri Sulistyowati, Supriyadi Hari Respati**

Divisi Fetomaternal Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret  
Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta

### Abstrak

Preeklampsia adalah suatu sindrom multifaktorial pada kehamilan yang penyebabnya masih belum diketahui secara pasti. Mediator kimiawi dari faktor proangiogenik seperti Nitrit Oxide (NO) dan antiangiogenik Endothelin-1 (ET-1) diduga berperan dalam terjadinya preeklampsia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar serum ET-1 dan NO antara preeklampsia dan kehamilan normal. Metode penelitian ini adalah observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Penelitian dilakukan di Bagian Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta, mulai bulan November - April 2014. Jumlah sampel 38, terdiri atas 19 sampel kelompok preeklampsia dan 19 sampel kelompok kehamilan normal. Pada semua sampel dilakukan pemeriksaan kadar serum ET-1 dan NO. Analisis data menggunakan uji-t. Hasil dari penelitian ini kadar serum ET-1 lebih tinggi pada preeklampsia dibanding kehamilan normal ( $12.91 \pm 3.85$  ng/mL berbanding  $1.14 \pm 0.32$  ng/mL,  $p < 0.05$ ). Kadar serum NO didapatkan lebih rendah pada preeklampsia dibanding kehamilan normal ( $2.75 \pm 0.30$  ng/mL berbanding  $8.10 \pm 1.62$  ng/mL,  $p < 0.05$ ). Kesimpulan, kadar serum ET-1 lebih tinggi dan kadar serum NO lebih rendah pada preeklampsia dibanding kehamilan normal.

**Kata kunci:** Endothelin-1, Nitrit Oxide, preeklampsia *early onset*

## THE DIFFERENCE OF ENDOTHELIN-1 (ET-1) AND NITRITE OXIDE (NO) SERUM LEVELS IN EARLY ONSET PREECLAMPSIA AND NORMAL PREGNANCY

### Abstract

Preeclampsia is a multifactorial syndrome in pregnancy and the cause is still certainty unknown. Chemical mediators of proangiogenic factors such as Nitric Oxide (NO) and antiangiogenic Endothelin-1 (ET-1) considerably plays a role in preeclampsia. This research aimed to investigate the difference of serum levels of Endothelin-1 (ET-1) and Nitrite Oxide (NO) between preeclampsia and normal pregnancy. Total samples were 38, divided into two groups. There were 19 samples on preeclampsia and 19 samples from normal pregnancy. All samples were tested for Endothelin-1 (ET-1) and Nitrite Oxide (NO) serum levels. The data were analyzed by using t-test. The mean of Endothelin-1 serum level on preeclampsia groups was  $12.91 \pm 2.97$  and on the normal pregnancy groups was  $1.14 \pm 0.32$  with  $p < 0.05$ . Nitrite Oxide (NO) serum level the preeclampsia groups was  $2.75 \pm 0.30$  and on the normal pregnancy groups was  $8.10 \pm 1.62$  with  $p < 0.05$ . In conclusion, the Endothelin-1 serum level is higher and the Nitrite Oxide (NO) serum level is lower on preeclampsia than in normal pregnancy.

**Key words:** Endothelin-1, Nitrit Oxide, preeclampsia *early onset*

### Pendahuluan

Preeklampsia adalah suatu sindrom multifaktorial pada kehamilan yang penyebabnya masih belum diketahui secara pasti. Preeklampsia sampai saat ini masih menjadi penyebab terbanyak terjadinya morbiditas dan mortalitas ibu dan bayi. Patofisiologi

terjadinya preeklampsia yang banyak dipercaya adalah menurunnya perfusi plasenta akibat dari invasi trofoblast yang tidak adekuat (Cunningham, 2010; Anggarwal 2011)

Prevalensi preeklampsia berkisar antara 4,4-17,5%. Sementara itu, laporan lain menyebutkan angka

kejadian preeklampsia sebesar 5-7% dari ibu hamil (Cunningham, 2010). Di Indonesia angka kejadian preeklampsia 3-10% dan memberikan kontribusi sebesar 39,5% pada angka kematian ibu pada tahun 2001 dan meningkat tajam menjadi 55,56% pada tahun 2002. Di RSUD Dr. Moewardi (RSDM) Surakarta kematian ibu hamil yang disebabkan oleh preeklampsia adalah 25 ibu hamil dari 37 ibu hamil yang meninggal dari 1956 persalinan pada tahun 2008 (Sulistyowati, 2010).

Peningkatan *Endothelin-1* (ET-1) dan defisiensi nitrit oxide (NO) dalam sirkulasi wanita hamil memiliki peran penting dalam terjadinya hipertensi dalam kehamilan dan dapat berkembang menjadi preeklampsia. Pada beberapa penelitian berbeda prognosis yang buruk terjadi pada pasien preeklampsia dengan kadar ET-1 yang tinggi dan rendahnya kadar NO dalam sirkulasi maternal (Anggarwal, 2011 ; Saha, 2013).

*Endothelin-1* (ET-1) adalah vasokonstriktor endogen yang dikenal paling berperan dalam terjadinya vasokonstriksi pembuluh darah dan merupakan polipeptida asam amino 21, yaitu vasokonstriktor kuat yang diproduksi terutama dari sel endotel dan epitel kelenjar termasuk sel amnion. Terdapat 2 tipe reseptor ET-1: ET<sub>A</sub> dan ET<sub>B</sub>. Kedua reseptor ini berikatan dengan protein Gq membentuk formasi IP<sub>3</sub>. Peningkatan IP<sub>3</sub> menyebabkan pelepasan kalsium oleh retikulum endoplasma yang berdampak pada kontraksi otot polos. Pelepasan ET-1 juga dipengaruhi oleh adanya rangsangan dari pelepasan angiotensin II, anti diuretik hormon (ADH), sitokin, vasopresin, trombin, insulin dan faktor pertumbuhan lainnya. Pelepasan ET-1 dihambat oleh prostasiklin, *atrial natriuretic peptide* dan adanya NO (Saha, 2013).

Pada beberapa penelitian menunjukkan hubungan *Endothelin-1* (ET-1) dengan pasien preeklampsia. Kadar ET-1 dalam sirkulasi pasien preeklampsia didapatkan meningkat signifikan dibandingkan dengan kehamilan normal (Jain, 2012; George, 2012). ET-1 merupakan suatu senyawa vasokonstriktor yang dapat dijadikan sebagai prediktor terjadinya hipertensi dan bila terjadi dalam kehamilan akan berkembang menjadi preeklampsia (George, 2012).

Nitrit Oxide (NO) merupakan senyawa yang diproduksi oleh sebagian besar sel tubuh dan berperan penting dalam fungsi vaskuler. Karena itu, adanya abnormalitas produksi dari NO akan berdampak pada timbulnya beberapa penyakit vaskuler. NO dihasilkan dari asam amino L-arginine melalui aksi *enzimatik nitric oxide synthase* (NOS). Ada dua bentuk endotelial NOS: konstitutif NOS (cNOS, tipe III) dan NOS terinduksi (iNOS, tipe II). ko-faktor NOS termasuk oksigen, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase* (NADPH), tetrahidrobiopterin dan nukleotida adenin flavin. Selain endotelial NOS, ada NOS neural

(nNOS; tipe I) yang berfungsi sebagai pemancar di otak dan saraf di berbagai sistem saraf perifer, seperti non-adrenergik, non-kolinergik (NANC) saraf otonom yang menginervasi jaringan erektile dan jaringan khusus lainnya di dalam tubuh untuk menghasilkan vasodilatasi. Dalam kondisi normal, kondisi basal pembuluh darah, NO diproduksi secara terus menerus oleh cNOS (Myatt, 2007; Saha, 2013).

Salah satu faktor terjadinya preeklampsia adalah adanya aktivitas radikal bebas. Dengan adanya peningkatan radikal bebas dan sitokin pada proses plasentasi akan menyebabkan disfungsi endotel (endoteliosis) plasenta dan sistemik. Keadaan ini mengakibatkan stres oksidatif sehingga terjadi ketidakseimbangan antar faktor proangiogenik dan faktor angiogenik. Salah satunya adalah menurunnya NO pada jaringan dan pembuluh darah sehingga menimbulkan peningkatan tahanan perifer dan pada akhirnya terjadi hipertensi. Pada penelitian pada tikus sebagai model dari preeklampsia diteliti pengaruh NO terhadap efek steroid hormon dan tekanan darah. Hasil penelitian itu menyebutkan bahwa preeklampsia terjadi akibat dari defisiensi NO (Klabunde, 2008).

#### Metode

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif observasional analitik menggunakan pendekatan *Cross sectional*. Penelitian dilakukan mulai bulan November 2014 sampai dengan jumlah sampel terpenuhi, dibagian Obstetri dan Ginekologi RSUD Dr Moewardi Surakarta dan Laboratorium Klinik PRODIA .

Populasi penelitian ini adalah pasien dengan preeklampsia dan kehamilan normal di kamar bersalin Kebidanan dan Kandungan RSUD Dr. Moewardi Surakarta dari bulan November 2014 - Maret 2015, yang sesuai dengan syarat penerimaan sampel yang telah menyatakan setuju untuk ikut dalam penelitian setelah mendapat penjelasan mengenai penelitian ini. Kriteria inklusi: Ibu hamil usia 20-35 tahun, usia kehamilan 20 minggu sampai dengan < 34 minggu, pasien yang sedang bersalin di RSUD Dr. Moewardi Surakarta, yang memenuhi kriteria preeklampsia, baik pervaginam maupun perabdominal. Kriteria eksklusi: Ibu hamil dengan penyakit kronis antara lain diabetes melitus, kelainan ginjal, kelainan jantung, hipertensi kronis, kehamilan kembar, kematian janin *intra uterine*, ibu hamil dengan ketuban pecah dini, ibu hamil dengan infeksi kronis, janin dengan kelainan kongenital, adanya kelainan plasenta. Kelompok kasus adalah subjek dengan preeklampsia sedangkan kelompok kontrol adalah subjek dengan kehamilan normal. Dalam penelitian ini membutuhkan minimal 38 subjek 19 sampel untuk kelompok yang diteliti dan 19 sampel untuk kelompok kontrol. Variabel bebas pada penelitian ini adalah kadar serum ET-1 dan NO sedang variabel terikat adalah preeklampsia dan kehamilan normal.

Preeklampsia adalah suatu kondisi ibu hamil yang diikuti dengan peningkatan tekanan darah sistolik sama atau di atas 140 mmHg dan atau diastolik sama atau di atas 90 mmHg disertai dengan proteinuria pada usia kehamilan >20 minggu (Cunningham, 2010).

Kehamilan normal adalah kehamilan dimana selama *antenatal care* semenjak hamil sampai melahirkan tidak ada komplikasi bagi ibu dan janin /bayinya (kehamilan dengan janin tunggal, berat badan lahir 2500-4000 gram dan dengan persalinan normal) (Cunningham, 2010).

Endothelin-1 (ET-1) adalah polipeptida asam amino 21, vasokonstriktor kuat yang diproduksi dan dikeluarkan terutama dari sel-sel endotel. ET-1 juga diproduksi oleh epitel kelenjar termasuk sel-sel amnion berkaitan dengan regulasi dari aliran darah. Konsentrasinya diukur menggunakan analisator otomatis pada tiap sampel serum darah yang dianalisa ke dalam satuan pg/mL. Reagen kit yang digunakan untuk pemeriksaan Human Endothelin-1 adalah produk R&D System, Inc, Minneapolis, MN 55413, USA, Cat: DET100, Lot: 316019, ED: 18.03.1

Nitrit Oxide (NO) adalah suatu zat mediator parakrin yang sangat penting dalam regulasi tonus vaskular dan homeostasis. Selain menstimuli relaksasi sel otot polos pembuluh darah dan vasodilatasi, NO juga memberi efek antiaterogenik yang poten. Vasodilator poten ini disintesis dari L-arginin oleh sel endotel melalui kerja enzim yang disebut dengan NOS. Kadar NO diukur dengan metode Elisa, menggunakan reagen Griess I dan II (Assay Design) Total Nitric Oxide Assay Kit. dan satuan NO dinyatakan dalam mmole/L.

### Hasil

Dari 38 ibu hamil yang melahirkan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang terbagi dalam 2 kelompok yaitu 19 orang ibu hamil dengan preeklampsia *early onset* dan 19 orang ibu hamil normal yang semuanya memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada tabel 1 hasil uji beda rerata kelompok preeklampsia *early onset* dengan kelompok kehamilan normal didapatkan bahwa tidak ada perbedaan bermakna untuk variabel umur ibu, kadar SGOT, kadar SGPT, kadar Haemoglobin dan trombosit dengan nilai  $p > 0,05$  dan ada perbedaan bermakna untuk variabel umur kehamilan, tekanan darah Sistole dan tekanan darah Diastole dengan nilai  $p < 0,05$ .

Dari data di atas kelompok preeklampsia *early onset* terbanyak menurut paritas adalah multigravida sebanyak 11 kasus (57.9%), pendidikan SMA yaitu 16 kasus (84.2%) dan tidak bekerja sebanyak 16 kasus (84.2%). Pada kelompok ibu hamil normal terbanyak menurut paritas adalah multigravida sebanyak 10 kasus (52.6%), pendidikan SMA yaitu 15 kasus (78.9%) dan tidak bekerja sebanyak 13 kasus (68.4%).

Dari data penelitian diatas baik pada kelompok Preeklampsia maupun hamil normal didapatkan hasil bahwa variabel pekerjaan, pendidikan dan paritas tersebar secara homogen (nilai  $p > 0,05$ )

**Tabel 1.** Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	PEB		Normal		P
	Mean	SD	Mean	SD	
Umur Ibu (tahun)	27.89	4.65	30.21	4.66	0.13
Haemoglobin (gr/dl)	11.71	1.10	11.47	0.94	0.47
SGOT (U/I)	23.42	10.85	23.31	7.23	0.97
SGPT (U/I)	10.78	3.22	11.52	3.09	0.47
Angka Trombosit ( $10^3/\mu\text{l}$ )	231.52	45.29	237.73	42.07	0.66
Variabel	PEB		Normal		P
	N	%	N	%	
Pekerjaan					
Bekerja	4	21.1	6	26.3	0.46
IRT	15	78.9	13	73.7	
Pendidikan					
Menengah	3	15.8	3	15.8	1.00
Atas	16	84.2	16	84.2	
Paritas					
Primigravida	13	68.4	9	47.4	0.18
Multigravida	6	31.6	10	52.6	

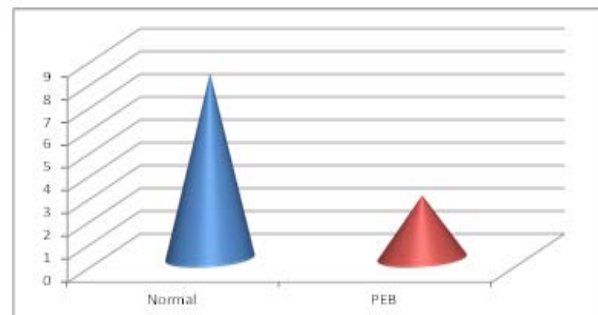
Nilai signifikan :  $p < 0.05$

**Tabel 2.** Distribusi Rerata NO Kelompok Preeklampsia dan Kelompok hamil normal

Kelompok	Besar Sampel (N)	Distribusi Rerata Nitrit (ng/mL)	P
Normal	19	$8.10 \pm 1.62$	0.00
PEB <i>early onset</i>	19	$2.75 \pm 0.36$	

Nilai signifikan :  $p < 0.05$

Dari tabel 2 diperoleh hasil distribusi rerata NO tampak lebih rendah pada Preeklampsia *early onset* ( $2.75 \pm 0.36$  ng/mL), dibandingkan dengan hamil normal ( $8.10 \pm 1.62$  ng/mL).



Tabulasi hasil perhitungan distribusi rerata NO menunjukkan penurunan distribusi rerata NO dari kelompok hamil normal ke kelompok Preeklampsia. Analisis uji t dengan menggunakan  $\alpha=0.05$  membuktikan bahwa kadar NO antara kelompok hamil normal dan kelompok Preeklampsia *t* terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai  $p=0.00$  ( $<0.05$ ).

commit to user

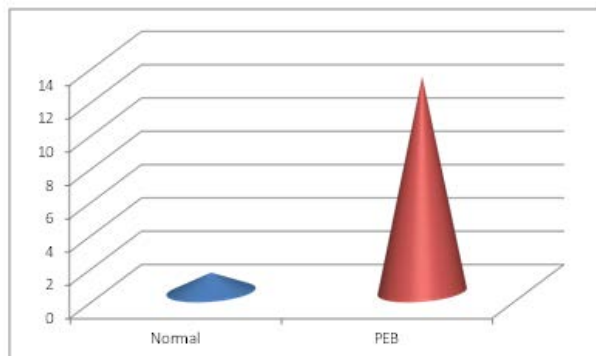


**Tabel 3.** Distribusi Rerata ET-1 kelompok Preeklampsia dan kelompok hamil normal

Kelompok	Besar Sampel (N)	Distribusi Rerata ET-1 (ng/mL)	P
Normal	18	$1.14 \pm 0.32$	0.00
PEB <i>early onset</i>	18	$12.91 \pm 2.97$	

Nilai signifikan:  $p < 0.05$

Dari tabel 3 diperoleh hasil distribusi rerata ET-1 tampak lebih tinggi pada Preeklampsia ( $12.91 \pm 2.97$  ng/mL), dibandingkan dengan hamil normal ( $1.14 \pm 0.32$  ng/mL).



Tabulasi hasil perhitungan distribusi rerata ET-1, menunjukkan kenaikan distribusi rerata ET-1 dari kelompok hamil normal ke kelompok Preeklampsia.

Analisis uji t dengan menggunakan  $\alpha = 0.05$  membuktikan bahwa kadar ET-1 antara kelompok hamil normal dan kelompok Preeklampsia terdapat perbedaan yang signifikan dengan nilai  $p = 0.00$  ( $< 0.05$ ).

### Diskusi

Pada wanita hamil normal terjadi suatu perubahan fisiologis menyeluruh dan mengalami adaptasi dari semua sistem tubuh. Pada sistem kardiovaskular, NO tampaknya merupakan senyawa yang mempertahankan kondisi normal pembuluh darah yang berdilatasi yang khas untuk perfusi fetoplasenta dan blokade reseptor ET-1 mempertahankan tonus vaskular. Berbeda pada wanita hamil dengan faktor resiko seperti penyakit maternal dan stress oksidatif dimana terjadi gangguan dari faktor-faktor angiogenik tersebut.

Plasenta yang hipoksia akan menyebabkan penurunan perfusi plasenta. Pada keadaan tersebut terjadi ketidakseimbangan antara faktor proangiogenik dan antiangiogenik. Pada preeklampsia terdapat dua protein antiangiogenik yang diproduksi secara berlebihan pada sirkulasi maternal yaitu soluble Fms-like tyrosin kinase-1 (sFlt-1) dan soluble Endoglin dimana ET-1 sebagai mediator terjadinya hipertensi. Dengan adanya peningkatan radikal bebas dan sitokin yang mengakibatkan stress oksidatif dan penurunan faktor proangiogenik VEGF, PlGF serta peningkatan peroksida lipid yang tidak terkendali. Hal ini menyebabkan disfungsi endotel pembuluh darah yaitu disintegrasi dari struktur maupun fungsi endotel.

Peningkatan *Endothelin-1* (ET-1) dan defisiensi nitrit oxide (NO) dalam sirkulasi wanita hamil memiliki peran penting dalam terjadinya hipertensi dalam kehamilan dan dapat berkembang menjadi preeklampsia. Pada beberapa penelitian berbeda mendapatkan prognosis yang buruk pada pasien preeklampsia dengan kadar ET-1 yang tinggi dan rendahnya kadar NO dalam sirkulasi maternal.

Hasil dari analisis data yang kami lakukan didapatkan rerata kadar serum NO tampak lebih rendah pada Preeklampsia :  $2.75 \pm 0.36$  ng/mL, dibandingkan dengan hamil normal :  $8.10 \pm 1.62$  ng/mL ( $p = 0.00$  ( $< 0.05$ )). Rerata ET-1 tampak lebih tinggi pada Preeklampsia:  $12.91 \pm 2.97$  ng/mL, dibandingkan dengan hamil normal :  $1.14 \pm 0.32$  ng/mL ( $p = 0.00$  ( $< 0.05$ )). Hasil kami sesuai dengan penelitian sebelumnya, dimana kadar ET-1 pada pasien preeklampsia didapatkan lebih tinggi dibanding kehamilan normal. Namun, penelitian terdahulu dilakukan pada ibu dengan preeklampsia tanpa membedakan tipe dari preeklampsia tersebut

Beberapa penelitian sebelumnya, yang dilakukan terhadap pasien preeklampsia berat dibandingkan dengan kehamilan normal, didapatkan kadar NO lebih rendah pada pasien dengan preeklampsia berat dengan nilai  $p < 0.005$  (Saha 2013). Hasil penelitian lain dilakukan oleh Erdemoglu (2009) terhadap pada 30 pasien kehamilan normal, preeklampsia ringan, preeklampsia berat dan eklampsia. Nilai rerata NO pada kelompok preeklampsia  $49.2 \pm 26.1$  umol/l lebih rendah dibanding kehamilan normal  $63.8 \pm 16.9$  umol/l ( $p > 0.05$ ). pada penelitian ini walaupun didapatkan kadar NO lebih rendah pada preeklampsia namun tidak bermakna secara statistik.

Khetsuriani (2006) mengadakan penelitian tentang peran ET-1 dan NO pada kehamilan normal dengan preeklampsia dengan hasil kadar NO menurun 10% dan ET-1 meningkat 71% pada preeklampsia dibanding kehamilan normal.

Pada beberapa penelitian menunjukkan hubungan *endothelin-1* (ET-1) dengan pasien preeklampsia. Kadar ET-1 dalam sirkulasi pasien preeklampsia didapatkan meningkat signifikan dibandingkan dengan kehamilan normal (Jain 2012; George, 2012). ET-1 merupakan suatu senyawa vasokonstriktor yang dapat dijadikan sebagai prediktor terjadinya hipertensi dan bila terjadi dalam kehamilan akan berkembang menjadi preeklampsia (George, 2012). Studi yang dilakukan Anggarwal (2011) tentang adanya hubungan kadar ET-1 dengan hasil ( $1.52 \pm 0.55$  vs  $0.88 \pm 0.35$ ,  $P < 0.001$ ) dimana kadar ET-1 pada preeklampsia lebih tinggi dibanding kehamilan normal. Susanti (2011) meneliti tentang ekspresi gen ET-1 lebih tinggi pada preeklampsia dibanding kehamilan normal ( $0.8 \pm 1.0$  dan  $0.7 \pm 0.9$ ,  $p < 0.05$ ) dan meningkat 16 kali dengan kehamilan normal.

Zhao (2012) dalam penelitiannya mendapatkan kadar ET-1 pada preeklampsia ringan  $114 \pm 19$  ng/L dan  $145 \pm 15$  ng/L pada preeklampsia berat. Kadar ini lebih tinggi dibanding kehamilan normal  $59 \pm 5$  ng/L ( $p < 0.05$ ). Brewer et al (2014) pada penelitiannya pada tikus dengan hasil aktivasi oleh ET-1 dan Angiotensin II menginduksi terjadinya hipertensi dan preeklampsia.

### Kesimpulan

Kadar serum ET-1 lebih tinggi dan kadar serum NO lebih rendah pada preeklampsia *early onset* bila dibandingkan dengan hamil normal

### DAFTAR PUSTAKA

- Anggarwal PK, N. Chandel, V.Jain and V Jha (2011) *The Relationship Between Circulating Endothelin-1, Soluble Fms-like Tyrosin and Soluble Endoglin in Preeclampsia*. Journal of Human Hypertension 2011: 1-6
- Cunningham F.G., Norman G., Leveno K.J., Gilstrap. (2010): *Pregnancy Hypertension* in William's Obstetrics, 23th ed, 567-618
- Erdemoglu E, Ugur M and Erdemoglu E 2009: *Plasma Homocystein and Nitric Oxide Level in Preeclampsia*. Departement of Obstetrics and Gynecology, Zekai Tahir Burak Women Health Research and Education Hospital Ankara, Turkey. J Turkish-German Gynecol Assoc; 10: 26-9
- George EM and Granger JP (2012): *Key Mediator of Hypertension in Preeclampsia* American Journal of Hypertension 2012
- Jain A. (2012) *Endothelin-1: A Key Pathological Factor in Preeclampsia?* Centre of Trophoblast Research, Department of Physiology Development and Neuroscience, University of Cambridge, UK <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.07.014>
- Klabunde and Richard (2008). *Nitric Oxide in Cardiovascular Physiology Concepts* 2nd ed, a Textbook published by Lippincott Williams & Wilkins.
- Khetsuriani T<sup>1</sup>, Chabashvili N and Sanikidze T. 2008 *Role of Endothelin-1 and Nitric Oxide Level in Pathogenesis Preeclampsia* Georgian Med News. 2006 Dec;(141):17-21.
- Susanti E. 2011 *Gen Endothelin-1 pada Preeklampsia dan Kehamilan normal* Jurnal Penelitian Universitas Jambi Seri Sains Volume 13, Juni 2011:hal.01-08
- Myatt L et al. 2007. *Endothelial Nitric Oxide Synthase in Placental Villous Tissue from Normal, Preeclamptic and Intrauterine Growth Restricted Pregnancies*. European Society for Human Reproduction and Embryology
- Saha T, Helder M, Das A and Das SA. 2013. *Role of Nitric Oxide, Angiogenic Growth Factors and Biochemical Analysis in Preeclampsia*. Indian Journal of Biochemistry and Biophysics Vol. 50 Oct 2013: pp 462-466
- Zhao XL, Liu Z and Liu C. 2012. *Expression and Significance of AT1-AA and ET1 in Maternal Peripheral Blood, Umbilical Cord Blood and Placenta in Preeclampsia*, US National library of Medicine Institute of Health.
- Sulistiyowati S. 2010. Disertasi: *Eksresi Protein MHC Kelas Ib (HLA-G & Qa-2) yang Rendah Terhadap Profil Hsp-70, VCAM-1, dan MMP-9 pada Preeklampsia*, 2:26
- Brewer J et al 2014 *Endothelin-1, oxidative stress and endogenous ANGII: mechanisms of AT1-AA-enhanced Renal and Blood Pressure Response during pregnancy*. Department Pharmacology/OB-GYN, University of Mississippi Medical Center, Jackson MS. NIH Public Access Hypertension. 2013 November ; 62(5):