

Ekspresi Enzim 1 Alfa-Hidroksilase Plasenta yang Rendah sebagai Faktor Risiko Terjadinya Preeklamsia Berat

Floencia Desiree,¹ I Wayan Artana Putra,² I Wayan Megadhana,²
Anak Agung Ngurah Anantasika,² Made Darmayasa,² I Gde Sastra Winata²

¹PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana-RSUP Sanglah,
Denpasar, Bali, Indonesia

²Departemen/KSM Obstetri dan Ginekologi, Universitas Udayana-RSUP Sanglah,
Denpasar, Bali, Indonesia

Korespondensi: Floencia Desiree, Email: floenciadesiree88@gmail.com

Abstrak

Tujuan: Untuk mengetahui ekspresi enzim 1-alfa-hidroksilase (CYP27B1) pada plasenta yang rendah sebagai faktor risiko terjadinya preeklamsia (PE) berat.

Metode: Penelitian ini merupakan studi kasus-kontrol yang tak berpasangan, dengan total sampel 44 kasus dan kontrol. Sampel berupa plasenta yang diproses secara imunohistokimia, untuk melihat ekspresi enzim berdasarkan *histoscore* kumulatif (H-score) sebagai ekspresi rendah (H-score <200) atau ekspresi tinggi (H-score >200). Regresi logistik ganda digunakan untuk memperkirakan rasio odds yang disesuaikan (OR) dengan interval kepercayaan 95% (95% CI).

Hasil: Ekspresi enzim 1-alfa-hidroksilase plasenta yang rendah merupakan faktor risiko terjadinya PE berat sebesar sembilan kali lebih tinggi dibandingkan dengan ekspresi enzim 1-alfa-hidroksilase yang tinggi pada plasenta (OR 9,148; IK05% 2,072-40,386, p=0,002).

Kesimpulan: Ekspresi rendah 1-alfa-hidroksilase plasenta meningkatkan risiko terjadinya PE berat.

Kata kunci: 1-alfa-hidroksilase, ekspresi, plasenta, faktor risiko, preeklamsia berat

Low Expression of 1 Alpha-Hydroxylase Enzyme in The Placenta as Arisk Factor for Preeclampsia with Severe Features

Abstract

Objective: This study aims to determine the low expression of the 1-alpha-hydroxylase (CYP27B1) enzyme in the placenta as a risk factor for severe preeclampsia (PE).

Methods: This study is an unpaired case-control study, with a total sample of 44 cases and controls. Samples were placentas that were immunohistochemically processed, to see enzyme expression based on the cumulative *histoscore* (H-score) as low expression (H-score <200) or high expression (H-score >200). Multiple logistic regression was used to estimate the adjusted odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI).

Results: Low placental 1-alpha-hydroxylase expression was a risk factor for severe PE which was nine times higher than placental 1-alpha-hydroxylase expression (OR 9,148; 05% CI 2.072-40,386, p=0.002).

Conclusions: Low placental 1-alpha-hydroxylase expression increases the risk of severe PE.

Key words: 1-alpha-hydroxylase, expression, placenta, risk factor, severe preeclampsia

Pendahuluan

Sampai saat ini, preeklampsia (PE) masih menjadi masalah bagi ibu hamil dan tenaga medis karena PE masih menjadi penyebab utama kematian ibu dan morbiditas janin di dunia dan di Indonesia.

Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO), PE terjadi pada sekitar 10% dari seluruh ibu hamil di dunia. Terjadi peningkatan angka PE dalam kehamilan dari 20% pada tahun 2007 menjadi 30% pada tahun 2011.¹ Di Indonesia, Angka Kematian Ibu (AKI) terkait PE adalah 27,1 % yang merupakan penyebab AKI terbesar kedua setelah perdarahan.²

Sampai saat ini patogenesis yang mendasari terjadinya PE belum jelas diketahui sehingga PE disebut sebagai *disease of theory*. Vitamin D merupakan salah satu zat yang patut diduga berperan dalam terjadinya PE. Vitamin D yang diperoleh dari makanan merupakan bentuk inaktif dan harus diaktifkan melalui dua kali proses hidroksilasi. Enzim 1-alfa-hidroksilase (CYP27B1) berperan dalam mengubah vitamin D dari bentuk 25-hidroksivitamin D menjadi bentuk aktifnya yakni 1,25-dihidroksivitamin D. Penurunan kadar enzim 1-alfa-hidroksilase (CYP27B1) akan menyebabkan berkurangnya kadar vitamin D. Oleh karena itu, 1-alfa-hidroksilase (CYP27B1) diduga memiliki peran dalam hipertensi yang diinduksi kehamilan.³

Penelitian yang dilakukan oleh Halhali, dkk. (2000) telah membuktikan bahwa konsentrasi kadar 1,25-dihidroksivitamin D dari konkordis umbilikal lebih rendah pada kelompok yang mengalami PE.⁴ Selanjutnya, penelitian lainnya yang dilakukan oleh Diaz, dkk mengidentifikasi kadar gen transkripsi 1-alfa hidroksilase pada sel sintiotrofoblas yang dikultur dari plasenta manusia. Diaz dkk. (2000) menunjukkan bahwa plasenta mengekspresikan sitokrom mitokondria gen P450 *25-dihydroxyvitamin D₃ alfa*

hydroxylase (1 α -hydroxylase) yang berperan dalam menghasilkan 1,25-dihidroksivitamin D.⁵ Avila dkk. (2014) juga telah membuktikan bahwa terdapat sintesis dan metabolisme dari 1,25-dihidroksivitamin D melalui aktivitas 1 alfa-hidroksilase pada plasenta. Enzim 1 alfa-hidroksilase terbukti dihasilkan oleh jaringan desidua basalis, sinsitiotrofoblas, dan vili korialis janin. Meskipun telah banyak penelitian terkait hubungan kadar vitamin D yang rendah pada plasenta dan kaitannya dengan kejadian PE pada ibu hamil, penelitian yang meneliti enzim 1 alfa-hidroksilase dengan kejadian PE sangatlah jarang. Hal ini mendorong dilakukan penelitian apakah ekspresi enzim 1 alfa- hidroksilase yang rendah menjadi faktor risiko terjadinya PE dengan gambaran berat.

Metode

Rancangan penelitian ini adalah penelitian analitik dengan desain penelitian kasus kontrol tidak berpasangan yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Sampel akan dibedakan menjadi kelompok kontrol dan kelompok kasus, dengan masing-masing kelompok sebesar 22 sampel. Kelompok kasus adalah persalinan dengan kehamilan tunggal hidup yang menderita PE berat. Kelompok kontrol adalah persalinan dengan kehamilan tunggal hidup yang normal atau tidak menderita PE. Penelitian dilakukan di Ruang Bersalin Instalasi Gawat Darurat RSUP Sanglah Denpasar. Pemeriksaan plasenta dilakukan di Laboratorium Biomedik Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, selama periode Januari 2021 sampai Juli 2021.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah kehamilan tunggal hidup dengan usia kehamilan 24 minggu sampai 40 minggu, serta bersedia ikut serta dalam penelitian dan menandatangani *informed consent*.

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah Kehamilan dengan kematian janin

intrauterine, dan kehamilan dengan hipertensi kronik. Analisis data dalam penelitian ini menggunakan bantuan perangkat lunak SPSS versi 24 untuk Windows, uji normalitas data dengan uji Shapiro Wilk dan uji homogenitas data dengan uji Levene's. Hasil Uji normalitas didapatkan data usia, paritas, usia gestasi, berdistribusi normal, didapatkan data homogen diantara kelompok kasus dan kontrol.

Hasil

Telah dilakukan penelitian observasional pada kelompok kasus dan kontrol masing-masing 22 sampel. Hasil penelitian didapatkan sebagai berikut:

Berdasarkan uji perbandingan rerata, dengan uji *independent t test* rerata usia ibu, paritas, maupun usia gestasi pada kelompok kasus dibanding kelompok kontrol secara statistik semuanya tidak berbeda bermakna. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa karakteristik subjek, yang meliputi usia ibu, paritas dan usia gestasi, bukan merupakan

faktor risiko kejadian PE berat ($p < 0,05$).

Tabel 2 di atas memperlihatkan bahwa pada kelompok kasus terdapat 13 (59%) dengan ekspresi enzim 1 alfa-hidroksilase rendah rendah (H Score < 200) dan pada kelompok kontrol terdapat 3 (14%) dengan ekspresi enzim 1 alfa-hidroksilase rendah. Dengan demikian ekspresi enzim 1 alfa-hidroksilase pada plasenta yang rendah secara signifikan meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia sebesar 9,14 kali dengan dibandingkan dengan ekspresi enzim 1 alfa-hidroksilase yang tinggi (OR= 9.14, IK 95% = 2,072-40,386, $p = 0,002$).

Tampak sel trofoblast pada pembesaran total 400X dengan inti sel berwarna biru dan sitoplasma berwarna coklat dengan variasi intensitas dimana warna coklat intensitas lemah (panah hijau), intensitas sedang (panah kuning), intensitas kuat (panah merah) dan tidak mengekspresikan enzim 1 alfa-hidroksilase (panah biru). Pada kelompok PE tampak ekspresi enzim 1 alfa-hidroksilase lebih rendah daripada kelompok kontrol.

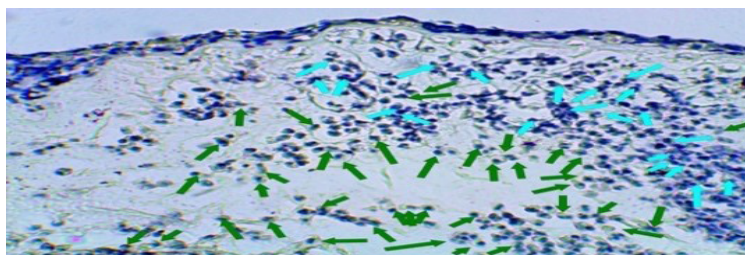
Tabel 1 Karakteristik Subyek Penelitian Pada Kelompok Kasus dan Kelompok Kontrol

Variabel	Kelompok Kasus (n=22)	Kelompok Kontrol (n=22)	P
Usia (tahun) (rerata ± SD)	31.09±5.31	27.86±5.89	0.060
Paritas (rerata ± SD)	3.27±1.20	2.82±1.26	0.230
Usia Gestasi (minggu) (rerata ± SD)	35.45±2.00	36.90±2.92	<0.068

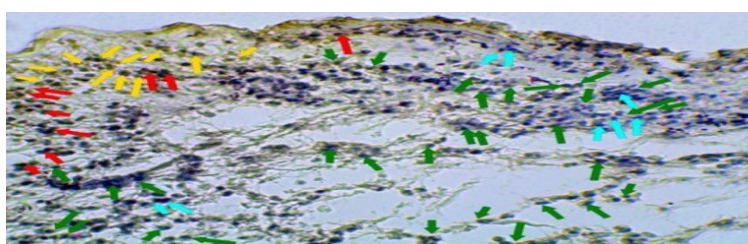
Tabel 2 Distribusi Ekspresi Enzim 1 alfa-hidroksilase Plasenta Pada Kelomok Kasus dan Kelompok Kontrol

		Kelompok		OR	IK 95%	P
		Kasus	Kontrol			
Ekspresi Enzim 1 alfa-hidroksilase Plasenta	Rendah	13 (59%)	3 (14%)	9.14	2,072-40,386	0,002 ^a
	Tinggi	9 (41%)	19 (86%)			

^a Uji Chi Square



Gambar 1 Ekspresi Enzim 1 Alfa-Hidroksilase Plasenta pada Kelompok Kasus



Gambar 2 Ekspresi Enzim 1 alfa-hidroksilase Plasenta pada Kelompok Kontrol

Analisis untuk mengetahui enzim 1 alfa-hidroksilase sebagai faktor risiko terjadinya PE dengan gambaran berat dengan menghitung RO menggunakan rumus b/c berdasarkan tabulasi 2x2. Hasil perhitungan, didapatkan bahwa ekspresi enzim 1 alfa-hidroksilase meningkatkan risiko terjadinya PE dengan gambaran berat sebesar 9.14 kali lipat dibandingkan non PE dengan IK95% 2,072-40,386 dan nilai $P = 0,002$ yang bermakna secara statistik. Analisis untuk mengetahui pengaruh variabel kendali meliputi umur, paritas, dan usia gestasi terhadap enzim 1 alfa-hidroksilase sebagai faktor risiko terjadinya PE dengan gambaran berat dilakukan menggunakan uji Regresi Logistik Berganda dengan metode *Entered on Step* (Tabel 3). Berdasarkan hasil analisis tersebut didapatkan bahwa enzim 1 alfa-hidroksilase tetap merupakan faktor risiko terjadinya PE Berat dengan nilai adjusted RO 11,13 dengan IK95% 2,11-58,78 dan nilai $P = 0,01$ yang bermakna secara statistik.

Tabel 3 Enzim 1 Alfa-Hidroksilase Plasenta Yang Rendah Sebagai Faktor Risiko Terjadinya PE Berat dengan Mengontrol Variable Usia, Paritas dan Usia Gestasi

Variabel	Adjusted Ro	IK 95%	Nilai P
Enzim 1 alfa hidroksilase	11,13	2,11-58,78	0,01 ^a
Usia	0,97	0,82-1,15	0,72 ^a
Paritas	0,94	0,47-1,90	0,87 ^a
Usia gestasi	1,31	0,95-1,81	0,95 ^a

Nilai $P < 0,05$ dianggap signifikan; ^a Uji regresi Logistik Berganda dengan metode *Entered on Step*

Pembahasan

Pada penelitian ini, rerata umur ibu pada kelompok kasus ($31,09 \pm 5,31$) lebih tinggi dibanding kelompok kontrol ($27,86 \pm 5,89$). Dari hasil penelitian ini didapatkan kedua parameter tersebut tidak berbeda bermakna secara statistik antar kedua kelompok ($p=0.060$), sehingga disimpulkan bahwa umur ibu tidak berpengaruh terhadap terjadinya PE.

Beberapa penelitian serupa telah menunjukkan hasil yang berbeda, dimana usia ibu berpengaruh meningkatkan risiko terjadinya PE. Usia ibu hamil dianggap tua adalah 35 tahun atau lebih. Morikawa dkk. pada tahun 2016 melakukan penelitian terkait PE yang melibatkan 138.530 wanita Jepang. Morikawa dkk. menemukan bahwa kejadian PE berhubungan secara linier dengan peningkatan usia maternal. Mereka juga menyebutkan bahwa usia ibu lebih dari 35 tahun saat hamil secara signifikan berkaitan dengan peningkatan risiko PE.⁶ Hal serupa juga disampaikan oleh Sheen dkk. juga mendapatkan bahwa risiko PE tertinggi adalah pada kelompok usia maternal 45-54 tahun (OR 2.28 IK95% 1.18-3.93).⁷ Hal tersebut telah dibuktikan oleh penelitian yang dilakukan oleh Tyas dkk. pada tahun 2019 dimana ibu hamil dengan PE dan usia lebih dari 35 tahun berisiko tinggi memiliki komplikasi perinatal seperti prematuritas, pertumbuhan janin terhambat, asfiksia, dan infeksi neonatus. Ibu hamil dengan PE dan usia di atas 35 tahun juga disebutkan lebih berisiko mengalami perdarahan paska persalinan.⁸

Walaupun sebagian besar penelitian mendapatkan bahwa usia maternal lebih dari 35 tahun merupakan faktor risiko signifikan terjadinya PE, beberapa penelitian mendapatkan hasil yang sebaliknya.

Sebagaimana penelitian yang telah dilakukan oleh Ukah dkk. di Kanada mendapatkan bahwa tidak ada perbedaan risiko kejadian PE pada ibu hamil dengan usia 29-39 tahun dan usia lebih dari 40 tahun. Mereka menyebutkan hanya terdapat perbedaan onset terjadinya PE dimana usia maternal yang lebih tua lebih cenderung mengalami PE *late onset*.⁹ Selain itu, penelitian terkait kehamilan dengan PE yang dilakukan Xiao dkk. di Cina menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan usia maternal antara kelompok ibu hamil dengan PE dan tanpa PE ($p = 0.78$).¹⁰ Secara teori,

peningkatan usia menyebabkan penurunan fungsi diastolik sehingga menyebabkan penurunan kemampuan jantung dalam memompa darah.

Namun, hingga saat ini belum ada bukti yang jelas terkait adanya perubahan struktur dan fungsi jantung pada ibu hamil dengan usia lanjut.¹¹ (sudah dijelaskan di paragraf awal, jika memang ada beberapa penelitian yang menyatakan bahwa usia ibu memang berpengaruh terhadap terjadinya PE)

Pada penelitian ini rerata paritas di antara kedua kelompok subjek tidak berbeda bermakna ($p=0.230$) antara kelompok kasus (3.27 ± 1.20) dan kelompok kontrol (2.82 ± 1.26).

Xiao, et al (2017), yang melakukan penelitian kohort di Liu Yang, China sepanjang kurun waktu 2010-2011 terhadap faktor-faktor risiko terjadinya PE antara lain, umur ibu > 35 tahun, indeks masa tubuh >25, adanya diabetes mellitus gestasional, riwayat abortus dan paritas mendapatkan hasil bahwa dari 6223 kehamilan ditemukan insiden PE sebanyak 1,8 %. Dari penelitian tersebut terdapat 4313 kehamilan nulipara dan mengalami hipertensi gestasional sebanyak 5,5 % dan PE sebanyak 1,8% namun angka tersebut tidak berbeda bermakna ($p= 0,65$). Risiko untuk mengalami PE pada nulipara pada populasi penelitian tersebut sebesar 1,1 (0,73-1,66) namun angka ini tidak bermakna secara statistik ($p=0,657$).¹²

Beberapa penelitian lainnya juga menyebutkan adanya pengaruh paritas terhadap kejadian PE, terutama kelompok ibu hamil nulipara. Penelitian skala besar di Jepang yang dilakukan oleh Morikawa dkk. menyebutkan adanya peningkatan risiko terjadinya PE pada ibu hamil dengan nulipara (RR 1,30; IK95% 1,24-1,37).⁶ Hasil serupa juga ditemukan pada penelitian yang dilakukan oleh Xiao dkk. dimana PE lebih banyak ditemukan pada kelompok ibu hamil dengan nullipara.¹⁰

Walaupun sebagian besar penelitian

terkait PE menunjukkan adanya risiko PE yang lebih besar pada ibu hamil nulipara, terdapat penelitian lainnya yang justru mendapatkan kejadian PE tertinggi adalah pada kelompok ibu hamil dengan multipara.

Penelitian Tyas dkk. yang dilakukan di Surabaya mendapatkan bahwa sebagian besar kasus PE didapatkan pada kelompok multipara (81,4%, $p < 0,001$).⁸ Hingga saat ini terdapat beberapa teori mengapa perempuan multipara juga mungkin mengalami peningkatan risiko PE. Teori yang pertama adalah adanya perubahan paternitas yang berkaitan dengan teori maladaptasi imunitas pada terjadinya PE.

Tubbergen dkk. (1998) menyebutkan bahwa pada kehamilan pertama pasien tanpa PE, reaktivitas limfosit campuran dari limfosit ibu terhadap ayah pertama jauh lebih sedikit daripada histoinkompatibilitas dibandingkan dengan ayah kedua dari kehamilan berikutnya sehingga perubahan paternitas ini akan menimbulkan maladaptasi imunitas yang diduga menjadi penyebab terjadinya PE. Oleh karena itu, efek menguntungkan dari multiparitas akan hilang apabila terjadi perubahan paternitas pada kehamilan berikutnya.¹³

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna secara statistik pada rerata usia kehamilan di antara kedua kelompok subjek, dimana didapatkan nilai rerata usia kehamilan kelompok kasus ($35,45 \pm 2,00$) secara bermakna lebih rendah dibanding kelompok kontrol ($36,90 \pm 2,92$) dengan nilai $p = 0,068$). Hal ini menunjukkan bahwa usia gestasi tidak berpengaruh terhadap terjadinya PE.

Morikawa dkk. menyatakan bahwa usia kehamilan saat persalinan antara kelompok kontrol dan kelompok PE berbeda secara signifikan ($p < 0,05$).⁶ Sebuah penelitian kohort skala besar terkait PE menemukan bahwa usia kehamilan merupakan salah satu faktor risiko PE. Usia kehamilan dibagi menjadi beberapa kategori dan berdasarkan

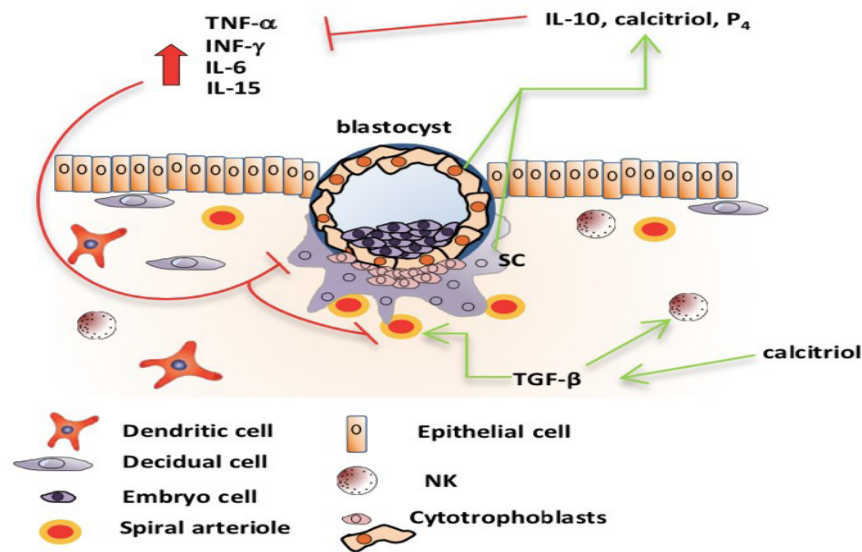
uji regresi logistik didapatkan risiko PE berulang terbesar apabila usia kehamilan < 30 minggu (Bernardes et al., 2018).

Pada beberapa studi didapatkan bahwa ekspresi enzim 1 alfa-hidroksilase yang rendah merupakan faktor risiko terjadinya PE. Pada penelitian ini berhasil membuktikan bahwa ekspresi enzim 1 alfa-hidroksilase plasenta yang rendah merupakan faktor risiko kejadian PE berat (OR 9,148; IK95% 2,072-40,386, $p = 0,002$). Penelitian terkait kadar enzim 1 alfa-hidroksilase dengan kejadian PE sangatlah sedikit. Salah satu penelitian terdahulu yang membahas kaitan keduanya adalah studi yang dilakukan oleh Xiao dkk. yang menyebutkan bahwa ekspresi enzim hidroksilase yang rendah meningkatkan risiko terjadinya PE berat sebesar 2,83 kali (OR, 2.83, 95% CI, 1.32-6.08).¹⁰ Hal ini juga telah dibuktikan oleh Diaz dkk. melalui penelitian yang menggunakan kultur sel *syncytiotrophoblast* dari plasenta yang mengalami PE. Hasil penelitian tersebut menunjukkan adanya aktivitas mRNA 1alfa-hidroksilase dan 1alfa-hidroksilase yang lebih rendah dibandingkan dengan kultur sel plasenta yang tidak mengalami PE.⁵

Enzim 1 alfa-hidroksilase (1 α -hidroksilase) merupakan enzim sitokrom 450 yang berperan dalam metabolisme vitamin D. Enzim 1 alfa-hidroksilase ini berfungsi untuk mengubah vitamin D menjadi bentuk aktif yakni 1,25dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D). Proses pembentukan metabolit aktif dari vitamin D dapat ini dapat pula ditemukan pada desidua dan plasenta.

Selama proses kehamilan normal, terdapat peningkatan kadar sejumlah sitokin pro-inflamasi, seperti *Tumor Necrosis Factor* (TNF), *Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor*, dan interleukin-6 (IL-6), pada jaringan desidua dan plasenta. Kondisi inflamasi ini dibutuhkan pada awal kehamilan untuk menjaga invasi trofoblas yang adekuat.^{14,15}

Penelitian sebelumnya menyebutkan



Gambar 3 Peran Kalsitriol (Vitamin D) dalam Implantasi Plasenta pada Kehamilan Normal¹⁷

bahwa TNF- α berperan dalam mengendalikan pertumbuhan trofoblas dan invasi arteri spiral maternal. Namun, inflamasi yang berlebihan dapat menyebabkan komplikasi pada kehamilan seperti aborsi spontan, persalinan prematur, dan PE. Hal ini dibuktikan adanya kadar sitokin pro-inflamasi (IL-6, IL10, dan TNF- α) yang lebih tinggi pada plasenta ibu hamil dengan PE. Vitamin D juga memiliki peranan penting dalam proses desidualisasi dan implantasi plasenta yang normal. Vitamin D dapat menyebabkan modulasi sistem imun dan mengendalikan kondisi inflamasi dengan menurunkan sintesis IL-6, IL-10, dan TNF- α pada desidua sehingga terbentuk fungsi plasenta yang sehat. (Gambar 3).

Xiao dkk. menyebutkan bahwa defisiensi vitamin D dapat menyebabkan gangguan implantasi yang berujung pada anoksia dan inflamasi pada plasenta sehingga terjadi apoptosis sel plasenta dan PE.¹⁰ Tamblyn dkk. juga menyebutkan dalam studinya bahwa kejadian PE berkaitan dengan penurunan aktivitas, peningkatan katabolisme, dan gangguan uptake vitamin D pada plasenta.¹⁶

Oleh karena itu, rendahnya enzim 1 alfa-hidroksilase pada jaringan plasenta juga

akan menyebabkan menurunnya sintesis vitamin D hal ini dapat menyebabkan stress oksidatif pada plasenta dan menyebabkan terjadinya disfungsi plasenta dan terjadinya PE.¹⁷ Simpulan berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan sebagai berikut: Ekspresi enzim 1 alfa-hidroksilase plasenta yang rendah merupakan factor risiko terjadinya PE berat. Risiko terjadinya PE berat adalah sebesar 11 kali lebih tinggi dibandingkan pada ekspresi enzim 1 alfa-hidroksilase plasenta yang tinggi.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan terkait publikasi dari artikel penelitian ini.

Saran

Dilakukan penelitian lanjutan untuk membuktikan korelasi antara rendahnya ekspresi Enzim 1 alfa-hidroksilase pada plasenta dan serum Vitamin D ibu hamil tunggal hidup usia gestasi 20-40 minggu. Selanjutnya, dapat dijadikan alat skrining

faktor risiko sebagai prediktor terjadinya PE.

Ucapan Terima Kasih

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada Dosen Pembimbing, sejawat, keluarga, serta teman-teman yang telah memberikan dukungan moril dan materil yang tidak dapat disebutkan satu persatu

Daftar Pustaka

1. Sari, N., Rahayujati, T. and Hakimi, M. Kasus Hipertensi pada Kehamilan di Indonesia. *Berita Kedokteran Masyarakat*, 32(9), 295 p; 2018.
2. Hernawati, I. Analisis Kematian Ibu Di Indonesia Tahun 2010 Berdasarkan Data SDKI, Riskesdas Dan Laporan Rutin KIA. Available at: <http://www.kesehatanibu.depkes.go.id/wpcontent/uploads/downloads/2011/08; 2011>
3. Singla, P., Parkash, AA., Lal, H., Nanda, S. Benefits of Vitamin D Supplementation in Pregnancy for Prevention of Preeclampsia. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*;2012; 2(3):144-150.
4. Halhali, A, et al. Effects of IGF-I on 1,25-dihydroxyvitamin D3 synthesis by human placenta in culture. *Molecular Human Reproduction*, 1999;5(8), 771–776.
5. Díaz, L., Sánchez, I., Avila, E., Halhali, A., Vilchis, F. and Larrea, F. Identification of a 25-Hydroxyvitamin D3 1 α -Hydroxylase Gene; 2000.
6. Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Sato S, Cho K, Minakami H. Effects of nulliparity, maternal age, and pre-pregnancy body mass index on the development of gestational hypertension and preeclampsia; 2022.
7. Sheen, J., Huang, Y., Wright, J.D., Goffman, D., Alton, M.E.D., Friedman, A.M. Maternal age and preeclampsia outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 220, S222–S223; 2000. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.339>
8. Tyas, B.D., Lestari, P., Ph, M.D.M.P.H.D., Ilham, M., Akbar, A. Maternal Perinatal Outcomes Related to Advanced Maternal Age in Preeclampsia Pregnant Women. *J. Fam. Reprod. Heal.* 2019;13;191–200.
9. Ukah, U.V., Payne, B., Hutcheon, J., Magee, L., Dadelszen, P. Von. Association between maternal age and adverse outcomes in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens. An Int. J. Women's Cardiovasc. Heal.* 13, S16–49; 2018. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.08.128>
10. Xiao, JP., Lu, JX., Yin, YX., Jiang, L., Li, WS., Tao, T. Lower Maternal and Fetal Vitamin D Status and Higher Placental and Umbilical Vitamin D Receptor Expression in Preeclamptic Pregnancies. *Int J Clin Exp Pathol* 2017;10(11):10841–10851
11. Cooke, C.M., Davidge, S.T., 2021. Advanced maternal age and the impact on maternal and offspring cardiovascular health. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00045.2019>
12. Xiao, JP., Lu, JX., Yin, YX., Jiang, L., Li, WS., Tao, T. Lower Maternal and Fetal Vitamin D Status and Higher Placental and Umbilical Vitamin D Receptor Expression in Preeclamptic Pregnancies. *Int J Clin Exp Pathol* 2017;10(11):10841–10851
13. Tubbergen, P., Lachmeijer, A.M.A., Althuisius, S.M., Vlak, M.E.J., Geijn, H.P. Van, Dekker, G.A. Change in paternity: a risk factor for preeclampsia in multiparous women? 45, 81–88; 1999.
14. Hewison, M., Zehnder, D., Bland, R. and Stewart, P. 1 α -Hydroxylase and the action of vitamin D. *Journal of Molecular Endocrinology*, 141-148 p. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in

- pregnancy. ACOG; 2013.
15. Hyppönen, E., Cavadino, A., Williams, D., Fraser, A., Vereczkey, A., Fraser, WD. Vitamin D and Pre-Eclampsia: Original Data, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Ann Nutr Metab* 2013;63: 331-340
 16. Tamblyn, J., Susarla, R., Jenkinson, C., Jeffery, L., Ohizua, O., Chun, R., Chan, S.Y., Kilby, M., Hewison, M., 2017. Dysregulation of maternal and placental vitamin D metabolism in preeclampsia. *Placenta*. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.12.019>.
 17. Barrera, D., Díaz, L., Noyola-martínez, N., Halhali, A., 2015. Vitamin D and Inflammatory Cytokines in Healthy and Preeclamptic Pregnancies. *Nutrients* 7, 6465–6490. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu7085293>