

## Hubungan Kadar Hiperhomosistein dengan Kejadian Preeklampsia

Sarah Windia Baresti

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Preeklampsia dilaporkan masih menjadi masalah utama ibu hamil di Indonesia dan dapat mengancam keselamatan ibu dan janin. Kondisi tersebut jelas berperan dalam tingginya angka kematian ibu dan bayi di Indonesia. Meskipun kejadian preeklampsia cukup tinggi, etiologi yang mendasarinya masih belum jelas. Ada banyak teori tentang etiologi dan patogenesis preeklampsia termasuk disfungsi endotel dan inflamasi. Pada penelitian *in vitro*, beberapa peneliti telah menguji pengaruh homosistein (Hcy) terhadap pertumbuhan sel endotel pada jaringan pembuluh darah yang dikultur. Hasil dari penelitian tersebut membuktikan bahwa Hcy dapat memberikan efek sitotoksik langsung terhadap endotel sehingga terjadi kerusakan dan gangguan terhadap endotel. Hiperhomosisteinemia mempengaruhi dinding pembuluh darah dan menyebabkan perubahan pada endotel dan proliferasi otot polos. Peningkatan kadar homosistein dapat meningkatkan kejadian preeklampsia. [J Agromed Unila 2015; 2(2):180-185]

**Kata kunci:** endotel, hipertensi, homosistein, preeklampsia

## Corelation between Hyperhomosistein Levels with Preeclampsia

### Abstract

*Preeclampsia is reported still a major problem in Indonesia pregnant women and can threaten the safety of the mother and fetus. The conditions obviously play a role in the high rates of maternal and infant mortality in Indonesia. Although the incidence of preeclampsia is high enough, the underlying etiology remains unclear. There are many theories about the etiology and pathogenesis of preeclampsia including endothelial dysfunction and inflammation. In the in vitro study, some researchers have tested the effect of homocysteine (Hcy) on the growth of endothelial cells in the cultured vascular tissue. Results of these studies demonstrate that Hcy can provide a direct cytotoxic effect on the endothelial causing damage and disruption of endothelial. Hyperhomocysteinemia affects the blood vessel walls and cause changes in endothelial and smooth muscle proliferation. Increased level of homocysteine raise the incidence of preeclampsia. [J Agromed Unila 2015; 2(2):180-185]*

**Keywords:** endothelial, hypertention, homosistein, preeclampsia

**Korespondensi:** Sarah Windia Baresti | Jl. Pulau Morotai gg. Sederhana no. 53a | HP. 081279255896  
e-mail: sarahwb.smanda@yahoo.com

### Pendahuluan

Masalah kesehatan ibu dan anak di Indonesia masih menjadi masalah yang memprihatinkan. Hal ini terbukti dari masih tingginya angka kematian ibu (AKI) dan angka kematian bayi (AKB) di Indonesia. AKI Indonesia merupakan AKI tertinggi di Asia Tenggara dan angka ini masih jauh dari target *Milenium Development Goals* (MDGs) tahun 2015 yakni 102 per 100.000 kelahiran hidup.<sup>1,2</sup>

Berdasarkan Survei Demografi Kesehatan Indonesia (SDKI) pada tahun 2012, rata-rata angka kematian ibu (AKI) tercatat mencapai 359 per 100.000 kelahiran hidup. Rata-rata kematian ini jauh melonjak dibandingkan tahun 2007 yang mencapai 228 per 100.000 kelahiran hidup.<sup>1,2</sup> Dari tiga kausa klasik penyebab tingginya AKI maka saat ini

angka kejadian hipertensi dalam kehamilan telah melampaui infeksi dan perdarahan. Hipertensi dalam kehamilan termasuk preeklampsia ditemukan dalam jumlah yang menetap dan cenderung meningkat sekitar 5-8% dari kehamilan dan merupakan komplikasi medis tersering dalam kehamilan. Preeklampsia dilaporkan masih menjadi masalah utama ibu hamil di Indonesia dan dapat mengancam keselamatan ibu dan janin. Kondisi tersebut jelas berperan dalam tingginya AKI dan AKB di Indonesia.<sup>3</sup>

Insiden preeklampsia di Indonesia diperkirakan berkisar antara 3,4-8,5%.<sup>3</sup> Hasil penelitian yang dilakukan oleh Girsang ES pada tahun 2004 di RSUD Adam Malik Medan, menunjukkan bahwa insiden preeklampsia berat sebesar 5,94%, dan eklampsia 1,07%.

Angka kematian ibu pada preeklampsia sebesar 2,72% dan pada eklampsia 9,09%, dengan angka kematian perinatal 10,19% pada preeklampsia berat. Meskipun kejadian cukup tinggi, etiologi yang mendasari preeklampsia masih belum pasti. Ada banyak teori menjelaskan tentang penyebab timbulnya preeklampsia.<sup>4</sup>

Teori yang disampaikan Magnini, diakui dapat menjelaskan patogenesis preeklampsia. Hipotesis disfungsi endotel dan proliferasi otot polos memainkan peran sentral pada patogenesis preeklampsia yang menyebabkan terjadinya gangguan vaskuler, hilangnya integritas vaskuler karena fibrosis dan aktivasi trombogenesis. Teori ini juga menjelaskan hiperhomosisteinemia menjadi penyebab kerusakan pada endotel vaskular dan peningkatan stress oksidatif.<sup>4-7</sup>

Keseimbangan homosistein dapat terganggu pada keadaan gangguan aktifitas enzim atau kurangnya kofaktor yang berperan dalam metabolisme homosistein.<sup>8</sup> Meningkatnya homosistein selama kehamilan dihubungkan dengan berat janin rendah, kelainan *neural tube*, dan preeklampsia.<sup>9</sup>

## Isi

Preeklampsia adalah penyakit yang ditandai adanya hipertensi dan proteinuria setelah 20 minggu kehamilan. Preeklampsia dapat dijumpai pada 5-8 % wanita hamil di seluruh dunia dan berhubungan dengan peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas ibu serta janin. Meskipun kejadian preeklampsia cukup tinggi, namun etiologi yang mendasari preeklampsia masih belum bisa dijelaskan secara pasti. Belum ada teori yang mampu menjelaskan secara pasti tentang etiologi dan patogenesis preeklampsia termasuk disfungsi endotel, inflamasi dan angiogenesis.<sup>3,5</sup>

Pembagian preeklampsia menjadi berat dan ringan tidak menunjukkan adanya dua penyakit yang jelas berbeda, sebab seringkali ditemukan penderita dengan preeklampsia ringan dapat mendadak mengalami kejang dan jatuh dalam koma. Gambaran klinik preeklampsia bervariasi luas dan sangat individual. Kadang-kadang sukar untuk menentukan gejala preeklampsia mana yang timbul lebih dahulu.<sup>10-14</sup>

Preeklampsia berat adalah suatu komplikasi kehamilan yang ditandai dengan

salah satu atau lebih gejala dan tanda antara lain tekanan darah sistolik  $\geq 160$  mmHg, tekanan darah diastolik  $\geq 110$  mmHg, proteinuria yang terjadi pada kehamilan lebih dari 20 minggu ( $\geq 5$  g dalam jumlah urin selama 24 jam atau *dipstick*  $\geq +3$ ), oligouria (produksi urin  $< 400$ - $500$ cc/24 jam), kenaikan kreatinin serum, edema paru, sianosis, nyeri epigastrium dan nyeri kuadran kanan atas abdomen yang disebabkan teregangnya kapsula glisone, gangguan otak dan visus (perubahan kesadaran, nyeri kepala dan pandangan kabur), gangguan fungsi hepar (peningkatan *alanine* atau *aspartate amino transferase*), hemolisis mikroangiopati, terjadi trombositopenia dimana trombosit  $< 100.000$ /mm.<sup>11,12</sup>

Penyebab penyakit ini hingga kini belum diketahui dengan jelas. Banyak teori telah dikemukakan tentang terjadinya hipertensi dalam kehamilan, tetapi tidak ada satupun teori tersebut yang dianggap benar. Teori-teori yang sekarang banyak dianut adalah teori iskemia plasenta, radikal bebas, dan disfungsi endotel, teori kelainan vaskularisasi plasenta, teori intoleransi imunologik antara ibu dan janin, teori defisiensi gizi, dan teori inflamasi.<sup>10,12</sup>

Teori mengenai iskemia plasenta menjelaskan terjadinya kegagalan remodeling arteri spiralis yang mengakibatkan plasenta mengalami iskemia. Berdasarkan teori peroksida lemak sebagai oksidan pada hipertensi dalam kehamilan diketahui bahwa kadar oksidan khususnya peroksida lemak meningkat, sedangkan antioksidan pada hipertensi dalam kehamilan menurun, sehingga terjadi dominasi kadar oksidan peroksida lemak yang relatif tinggi. Membran sel endotel akan lebih mudah mengalami kerusakan karena letaknya langsung berhubungan dengan aliran darah dan mengandung banyak asam lemak tidak jenuh.<sup>11,13</sup>

Menurut teori disfungsi sel endotel, kerusakan membran sel endotel mengakibatkan terganggunya fungsi endotel, bahkan rusaknya seluruh struktur sel endotel. Keadaan ini disebut "disfungsi endotel". Teori kelainan vaskularisasi plasenta berasumsi bahwa pada kehamilan normal, rahim dan plasenta mendapat aliran darah dari cabang arteri uterina dan arteri ovarika. Pada kehamilan yang abnormal seperti preeklampsia tidak terjadi invasi sel-sel trofoblas pada lapisan otot arteri spiralis dan jaringan matriks

sekitarnya. Lapisan otot arteri spiralis menjadi kaku dan keras sehingga lumen arteri spiralis tidak memungkinkan mengalami distensi dan vasodilatasi. Akibatnya arteri spiralis mengalami vasokonstriksi, dan terjadi kegagalan remodeling arteri spiralis sehingga dapat menyebabkan aliran darah uteroplasenta menurun, dan terjadilah hipoksia dan iskemia plasenta. Dampak dari iskemia ini akan menimbulkan perubahan yang dapat menjelaskan patogenesis selanjutnya.<sup>11-3</sup>

Menurut teori defisiensi gizi, beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa kekurangan gizi berperan dalam terjadinya preeklampsia dan eklampsia. Konsumsi minyak ikan atau bahan yang mengandung asam lemak tak jenuh dapat mengurangi resiko preeklampsia. Minyak ikan mengandung banyak asam lemak tidak jenuh yang dapat menghambat produksi tromboksan, menghambat aktivasi trombosit, dan mencegah vasokonstriksi pembuluh darah.<sup>11,12</sup>

Teori stimulus inflamasi menjelaskan lepasnya debris trofoblas di dalam sirkulasi darah merupakan rangsangan utama terjadinya proses inflamasi. Pada preeklampsia terjadi peningkatan stres oksidatif sehingga produksi debris apoptosis dan nekrotik trofoblas juga meningkat. Makin banyak sel trofoblas plasenta, maka reaksi stres oksidatif akan sangat meningkat sehingga jumlah sisa debris trofoblas juga makin meningkat. Keadaan ini akan menimbulkan reaksi inflamasi dalam darah ibu. Respon inflamasi ini akan mengaktifasi sel endotel dan sel-sel makrofag/granulosit yang lebih besar sehingga terjadi reaksi sistemik inflamasi yang menimbulkan gejala-gejala preeklampsia. Disfungsi endotel pada preeklampsia akibat produksi debris trofoblas yang berlebihan mengakibatkan aktivasi leukosit yang sangat tinggi pada sirkulasi ibu.<sup>11,12</sup>

Senyawa homosistein (Hcy) pertama kali ditemukan tahun 1932 dan diberi nama oleh Du Vigneaud. Homosistein (2 amino 4 *mercaptobutanoic acid*) merupakan non protein *sulfhydryl amino acid*, yang metabolismenya terletak pada persimpangan antara jalur transulfurasi dan remetilasi biosintesis metionin.<sup>15,16</sup> Hcy merupakan senyawa antara yang dihasilkan dari metabolisme metionin suatu asam amino esensial yang terdapat dalam beberapa bentuk di plasma. Sulfhidril dalam bentuk tereduksi

dinamakan homosistein, dan disulfida dalam bentuk teroksidasi dinamakan homosistin. Bentuk disulfida juga terdapat bersama-sama dengan sistein dan protein yang mengandung residu sistein reaktif (homosistein yang terikat protein), bentuk ini dinamakan disulfida campuran. Bentuk teroksidasi merupakan bagian terbesar (98-99%) dalam plasma sedangkan bentuk tereduksi hanya 1% dari total homosistein dalam plasma.<sup>17</sup>

Kadar Hcy yang terlalu banyak terakumulasi dalam sel akan menghambat seluruh reaksi metilasi.<sup>18</sup> Gangguan pada siklus Hcy tersebut mempunyai pengaruh yang kuat terhadap pertumbuhan, diferensiasi, serta fungsi seluler, serta berdampak pada berbagai keadaan seperti penuaan sel-sel otak yang dibarengi dengan penurunan proses neurokimiaawi, penyakit-penyakit kejiwaan, penyakit susunan syaraf, penyakit kardiovaskular, serta dalam proses pertumbuhan janin dan bayi. Berbagai mekanisme untuk terjadinya kerusakan vaskuler salah satunya disebabkan karena kelainan metabolisme metionin sehingga menimbulkan peningkatan konsentrasi Hcy darah yang berefek toksik pada endotel vaskuler. Peningkatan total Hcy merupakan faktor resiko penyakit vaskuler baik koroner, serebral maupun perifer.<sup>19,20</sup>

Secara global kadar normal Hcy adalah 5-15  $\mu\text{mol/L}$ , sedangkan untuk kondisi hiperhomosisteinemia digolongkan sebagai berikut: ringan (16–30  $\mu\text{mol/L}$ ), sedang (31-100  $\mu\text{mol/L}$ ) dan berat (>100  $\mu\text{mol/L}$ ).<sup>20</sup> Peningkatan Hcy sebesar 5  $\mu\text{mol/L}$  dianggap setara dengan peningkatan kolesterol plasma sebesar 0,5  $\mu\text{mol/L}$  atau 20 mg/dL yang dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular sebesar 60% pada pria dan 80% pada wanita.<sup>18</sup>

Hubungan peningkatan Hcy dengan penyakit vaskuler pertama kali dikemukakan oleh Mc Cully pada tahun 1969. Ia melaporkan adanya aterosklerosis disertai trombosis arteri pada otopsi dua orang anak yang mempunyai kadar homosistein darah dan urin yang tinggi. Berdasarkan observasi tersebut, Mc Cully membuat hipotesis bahwa hiperhomosisteinemia dapat menyebabkan penyakit vaskuler. Berbagai penelitian epidemiologi telah dilakukan sebagai konfirmasi terhadap hipotesis Mc Cully tersebut.<sup>17</sup> Salah satunya adalah penelitian Gabor yang menunjukkan bahwa

hiperhomosisteinemia merupakan faktor risiko bebas untuk terjadinya aterosklerosis dan aterosklerosis.<sup>18</sup>

Hiperhomosisteinemia berat merupakan kejadian yang jarang tetapi hiperhomosisteinemia sedang terjadi pada kira-kira 5-10% dari populasi. Pasien dengan hiperhomosisteinemia tidak menunjukkan gejala klinis sampai dekade ketiga atau keempat kehidupan seperti terjadinya penyakit jantung koroner, trombosis arteri dan vena yang berulang. Walaupun mekanisme molekuler hiperhomosisteinemia dapat menyebabkan aterosklerosis belum diketahui, tetapi bukti epidemiologi mengenai hubungan antara hiperhomosisteinemia dengan aterosklerosis telah ada.<sup>20-22</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Duell dan Malinow pada tahun 2007 di Irlandia terhadap tikus galur *Sprague dawley* menunjukkan bahwa hiperhomosisteinemia mempengaruhi dinding pembuluh darah dan menyebabkan perubahan pada endotel dan proliferasi otot polos.<sup>23</sup> Hal ini mungkin menjadi penyebab perubahan dan lesi pada sel endotel pembuluh darah yang menghasilkan aktivasi trombogenesis, perubahan dalam sistem koagulasi dan peningkatan aktivasi platelet yang terjadi pada preeklampsia. Hiperhomosisteinemia juga berperan dan mempengaruhi endotel terhadap perkembangan plasenta pada preeklampsia.<sup>24</sup>

Lapisan endotel membatasi antara dinding pembuluh darah dengan sirkulasi darah. Lapisan ini mengatur keseimbangan antara kontraksi dan relaksasi otot polos vaskular, adhesi dan agregasi trombosit, adhesi leukosit serta koagulasi darah. Endotel menghasilkan nitrit oksida (NO) dan prostaglandin yang bersifat sebagai vasodilator. Sedangkan vasokonstriktor yang dihasilkan endotel adalah endotelin 1, tromboksan A2 dan prostaglandin H2.<sup>25</sup> Adanya stress oksidatif dapat menimbulkan kelainan pada endotel sehingga vasokonstriktor yang terbentuk akan lebih dominan. Nitrit oksida (NO) melindungi endotel dari homosistein dengan membentuk S-nitrosomiosistein sehingga dapat menghambat pembentukan hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) yang bersifat oksidatif.<sup>26</sup> Adanya peningkatan konsentrasi homosistein akan memicu terbentuk plak pada dinding endotel. Penelitian invitro yang telah dilakukan oleh Mignini dkk. pada tahun 2006 di Amerika

telah menguji pengaruh Hcy terhadap pertumbuhan sel endotel pada jaringan pembuluh darah mencit yang dikultur. Hasil dari penelitian tersebut membuktikan bahwa Hcy dapat memberikan efek sitotoksik langsung terhadap endotel sehingga terjadi kerusakan dan gangguan terhadap endotel.<sup>27</sup>

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kristin pada tahun 2007 di Oslo diketahui bahwa pada kehamilan normal, konsentrasi tHcy pada trimester kedua lebih rendah dibandingkan trimester pertama. Berkurangnya konsentrasi tHcy pada kehamilan kemungkinan disebabkan hemodilusi, suplementasi asam folat atau penurunan albumin, metabolisme homosistein dan status hormonal serta kelainan ginjal yang belum dapat dijelaskan sepenuhnya. Kortisol dan estrogen menyebabkan peningkatan aktifitas enzim Hcy metil transferase pada hepar dan sintesa metionin pada ginjal yang menghasilkan peningkatan remetilasi dari homosistein menjadi metionin sehingga terjadi penurunan kadar homosistein.<sup>8</sup> Penurunan kadar Hcy pada kehamilan juga disebabkan peningkatan kebutuhan metionin dalam sintesa protein pada janin.<sup>28</sup>

Marzena dkk. pada tahun 2012 di London melakukan penelitian terhadap 49 pasien hamil dengan kehamilan normotensif dengan komplikasi *intrauterine growth retardation* (IUGR), 31 pasien dengan preeklampsia dengan komplikasi IUGR (kelompok PRE-IUGR), dan 35 pasien preeklampsia tanpa IUGR serta kelompok kontrol terdiri dari 47 pasien hamil normotensif sehat dengan kehamilan tanpa komplikasi. Pada penelitian tersebut diketahui bahwa terdapat peningkatan kadar serum homosistein dan *dimethylarginine* asimetris pada kehamilan preeklampsia dari awal sampai akhir kehamilan dibandingkan dengan kehamilan normal. Gangguan homosistein-*asymmetric dimethylarginine* (ADMA)-NO setidaknya berperan atas etiologi preeklampsia dan bisa dianggap sebagai penanda keparahan penyakit. ADMA merupakan mediator disfungsi endotel dalam hiperhomosisteinemia.<sup>29</sup>

Berdasarkan hasil penelitian De Falco pada tahun 2000 yang dilakukan di Amerika, hiperhomosisteinemia selama kehamilan menyebabkan komplikasi kehamilan yang sangat serius. Terdapat 69% sampel dengan

hiperhomosisteinemia mengalami penyulit baik sebelum persalinan maupun saat persalinan. Penyulit terbanyak akibat peningkatan kadar homosistein ini adalah hipertensi gestasional yang ditemukan pada 52% responden.<sup>30</sup> Seperti disebutkan sebelumnya, Hcy merangsang pembentukan trombin pada endotel vaskular serta berperan dalam proses atherogenesis, sehingga dapat menyebabkan timbulnya penyakit pembuluh darah dan juga preeklampsia.<sup>27</sup>

Berdasarkan penelitian Arpita pada tahun 2012 yang dilakukan di India didapatkan hasil bahwa sebanyak 60 orang ibu hamil dengan usia kehamilan 28-40 minggu dengan preeklampsia, memiliki peningkatan kadar homosistein ( $19,96 \pm 6,43 \mu\text{mol/L}$ ) dan dari penelitian ini diketahui bahwa peningkatan kadar homosistein ini menyebabkan terjadinya cedera endotel yang berkontribusi pada patogenesis preeklampsia.<sup>9</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Sigit pada tahun 2005 di Semarang terhadap 64 ibu hamil yang berusia 20 sampai 28 tahun menunjukkan bahwa rata-rata kadar homosistein pada ibu hamil dengan preeklampsia lebih tinggi dibandingkan kadar homosistein pada ibu hamil dengan normotensi.<sup>31</sup> Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa peningkatan kadar homosistein dapat menyebabkan preeklampsia.

### Ringkasan

Meskipun kejadian preeklampsia cukup tinggi, etiologi yang mendasarinya masih belum jelas. Ada banyak teori tentang etiologi dan patogenesis preeklampsia termasuk disfungsi endotel dan inflamasi. Hcy merupakan senyawa antara yang dihasilkan dari metabolisme metionin suatu asam amino esensial yang terdapat dalam beberapa bentuk di plasma. Berapa peneliti telah menguji pengaruh Hcy terhadap pertumbuhan sel endotel pada jaringan pembuluh darah yang dikultur. Hasil dari penelitian tersebut membuktikan bahwa Hcy dapat memberikan efek sitotoksik langsung terhadap endotel sehingga terjadi kerusakan terhadap endotel. Hiperhomosisteinemia mempengaruhi dinding pembuluh darah, menyebabkan perubahan pada endotel dan proliferasi otot polos. Hal ini mungkin menjadi penyebab terjadinya lesi pada sel endotel pembuluh darah yang

menyebabkan aktivasi trombogenesis dan mencetuskan timbulnya preeklampsia.

### Simpulan

Keadaan hiperhomosistein berperan dalam meningkatnya kejadian preeklampsia.

### Daftar pustaka

1. World Health Organization. Maternal mortality in 2005. Geneva: WHO; 2007.
2. Badan Pusat Statistik. Survei Demografi dan kesehatan Indonesia. Jakarta: BPS Indonesia; 2013.
3. Himpunan Kedokteran Feto Maternal. Protap hipertensi dalam kehamilan. Jakarta: HKFM POGI; 2010.
4. Girsang ES. Analisa tekanan darah dan proteinuria sebagai faktor prognosa kematian maternal dan perinatal pada preeklampsia berat dan eklampsia [tesis]. Medan: FK-USU; 2004.
5. United Nation Summit. Improve maternal health. New York: UNS; 2010.
6. Duckit K, Harington D. Risk factor for preeclampsia at antenatal booking: systemic review of controlled studies. *BMJ*. 2005; 330:565.
7. Laskowska M, Oleszczuk J. Homocysteine in pregnancies complicated by preeclampsia with and without iugr: a comparison with normotensive pregnant women with isolated iugr and healthy pregnant women. *J Obstetrics and Gynecology*. 2011; 1:191-6.
8. Braekke K, Magne UP, Kittelsen HN, Karlsen A, Blomhoff R, Cathrine A. Homocysteine, cysteine, and related metabolites in maternal and fetal plasma in preeclampsia. *Pediatr Res*. 2007; 62:319-24.
9. Arpita P, Chakrabarti C, Singh A, Patel DJ, Mewada Ah, Sharma LS. Effect of homocysteine, vitamin B12, folic acid during pregnancy. *J Med Sciences*. 2012; 1(1):27-30.
10. Cunningham FG, Mc Donald Pt, Giant NF, Levano KJ, Gilstrap LC, Hankins. *Williams Obstetrics*. Edisi ke-24. New York: McGraww Hill; 2014.
11. Prawirohardjo S. Ilmu kebidanan. Edisi ke-4. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2010.
12. American College of Obstetricians and Gynecologist. Hypertension in pregnancy. ACOG technical bulletin. *Int J Gynaecol Obstetry*. 1996; 53(2):175-83.

13. Shirish DN. Hypertensive disorders in pregnancy. Dalam: Evans AT, editor. Manual of obstetrics. Edisi ke-2. New York: LWW; 2005.
14. Sibai BM. Evaluation and management of severe preeclampsia before 34 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205(3):191-8.
15. Tug N, Celik H, Cikim G, Ozcelik O and Ayar A. The correlation between plasma homocysteine and malondialdehyde levels in preeclampsia. *J Neuroendocrinol Lett.* 2003; 24(6):445-8.
16. Hoffer. Homocysteine remethylation and trans-sulfuration. *J Metab.* 2004; 53(11):1480-3.
17. Cully KS. Vascular pathology of hyperhomocysteinemia: implication for the pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Pathol.* 2009; 53:111-28.
18. Gabor D, Hrcnciar J, Hricova I, Zacharova M. Homocysteine a routine biochemical parameter in cardiovascular disease. *Vnitr Lek.* 1999; 45(1):40-5.
19. Guilliams TG. Homocysteine a risk factor for vascular diseases: guidelines for the clinical practice. *J Americ Nutraceut Assoc.* 2004; 7(1):11-9.
20. Antoniadis C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Marinou K, Stefanidis C. Homocysteine and coronary atherosclerosis: from folate fortification to the recent clinical trials. *J Euro Heart.* 2009; 30:6-15.
21. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem.* 1990; 1:228-35.
22. Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine: pathway and regulation. *Eur J Pediatr.* 2000; 157(Suppl 2):S40-4.
23. Duell PB, Malinow MR. Homocysteine an important risk factor for atherosclerotic vascular disease. *Current Opinion in Lipidology.* 2007; 8:28-34.
24. Massion PB, Feron O. Nitric oxide and cardiac function: ten years after, and continuing. *Circ Res.* 2003; 93:388-98.
25. Holmes VA. Changes in haemostasis during normal in pregnancy: does homocystein play a role in maintaining homeostasis. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2003; 62:479-93.
26. Murphy MM, Dekker Ga, Wolf H, Hujgens PS. Maternal homocysteine before conception and throughout pregnancy predicts fetal homocysteine and birth weight. *Clin Chem.* 2004; 8:1406-12.
27. Luciano M, Jose V, Khalid K. Mapping the theories of preeclampsia: the need for systemic reviews of mechanism of the disease. *American J of Obstetric and Gynaecology.* 2006; 194:317-21.
28. Karolczak K, Olas B. Mechanisme of action of homocystein and its thiolactone in hemostasis system. *Physiol Res.* 2009; 58:623-33.
29. Laskowska M, Laskowska K, Terbosh M, Oleszczuk J. A comparison of maternal serum levels of endothelial nitric oxide synthase, asymmetric dimethylarginine, and homocysteine in normal and preeclamptic pregnancies. *Med Sci Monit.* 2013; 19:430-7.
30. Falco MD, Pollio F, Scaramellino M, Pontillo M. Homocysteinaemia during pregnancy and placental disease. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology.* 2000; 27(3):188-90.
31. Sigit L. Kadar homosistein sebagai prediktor preeklampsia [thesis]. Semarang: Undip; 2005