

ENDOTHELIN-1, NITRIC OXIDE LEVELS AND ROLL OVER TEST IN PREECLAMPSIA AND NORMOTENSIVE PREGNANCY

Melicha Kristine Simanjuntak¹, Indri Marasing²

¹Prodi D-III Kebidanan Manokwari, Poltekkes Kemenkes Sorong, Manokwari

²Prodi D-III Kebidanan, Universitas Trinita, Manado

Email: ks.melicha@gmail.com

Abstract

Preeclampsia is the second most common cause of death after bleeding. Until now, the exact cause of preeclampsia is still unknown. Some believe that increased endothelin-1 and decreased nitric oxide due to failure of spiral artery remodeling is one of the causes of preeclampsia. This study aims to analyze levels of Endothelin-1, Nitric Oxide and roll over test in preeclampsia and normotensive pregnancy. This study was an analytic cross sectional research conducted in Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Barabaraya, Mamajang and Antang Health Center in February-June 2020. This study was financed by internal grant UNHAS in 2020 with contract number 1585/UN4.22/PT.01.03/2020. The subjects in this study were women aged 20-35 years with a single pregnancy, above 20 weeks gestational who were divided into 2 groups of 50 preeclampsia and 100 normotensive. ET-1 and NO levels was checked using ELISA Method and ROT was measured by mercury spignomanometer. The research results show that ET-1 and NO levels serum were higher in preeclamptic group (42.27±9.24 vs 37.13±9,44; p=0.002 and 176.43±50.8 vs 152.75±51.3; p=0.012). ROT were higher in preeclamptic group (23.40±8.77 vs 19.70±8.69; p=0.026).

Keyword: Endothelin-1, Nitric Oxide, Preeclampsia.

Abstrak

Preeklamsia merupakan penyebab kematian terbanyak kedua setelah perdarahan. Sampai saat ini penyebab pasti preeklamsia masih belum diketahui pasti. Beberapa meyakini peningkatan endotelin-1 dan penurunan akibat kegagalan remodeling arteri spiralis merupakan salah satu penyebab terjadinya preeklamsia. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kadar Endotelin-1, Nitrat Oksida, dan *Roll Over Test* pada ibu preeklamsia dan kehamilan normotensi. Penelitian ini merupakan penelitian dengan desain *cross-sectional* yang dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital, Puskesmas Barabaraya, Puskesmas Mamajang, dan Puskesmas Antang pada bulan Februari-Juni 2020. Subjek dalam penelitian ini adalah wanita berusia 20-35 tahun dengan kehamilan tunggal dan usia kehamilan diatas 20 minggu yang kemudian dibagi dalam 2 kelompok yaitu 50 orang dengan preeklamsia dan 100 orang dengan kehamilan normotensi. Kadar ET-1 dan NO diperiksa menggunakan metode ELISA sedangkan ROT diukur menggunakan tensimeter air raksa.

Hasil penelitian menunjukkan kadar ET-1 dan NO ditemukan lebih tinggi pada kelompok preeklamsia (42.27±9.24 vs 37.13±9,44; p=0.002 and 176.43±50.8 vs 152.75±51.3; p=0.012). Nilai ROT juga ditemukan lebih tinggi pada kelompok preeklamsia (23.40±8.77 vs 19.70±8.69; p=0.026).

Kata Kunci : Endotelin-1, Nitrat Oksida, Preeklamsia.

PENDAHULUAN

Preeklamsia merupakan gangguan multi sistem pada kehamilan berupa berkurangnya perfusi organ akibat vasospasme dan aktivitas endotel. Preeklamsia merupakan salah satu dari tiga penyebab utama kematian ibu dalam masa kehamilan, persalinan, dan nifas, serta menjadi penyebab kedua mortalitas dan morbiditas perinatal. Kegagalan remodeling

arteri spiralis yang mengakibatkan iskemia plasenta dan disfungsi sel-sel endotel mengakibatkan peningkatan produksi endotelin-1 (ET-1) dan penurunan produksi nitrat oksida (NO) selama kehamilan.

Penurunan NO yang merupakan vasodilatator dan peningkatan ET-1 yang merupakan vasokonstriktor kuat mengakibatkan semakin kecilnya diameter pembuluh darah sehingga terjadi

peningkatan resistensi perifer dan mengakibatkan peningkatan tekanan darah. Penyempitan pembuluh darah dan peningkatan resistensi perifer juga akan meningkatkan nilai *roll-over test* (ROT) yang menjadi penanda berkembangnya preeklampsia.

Endothelin-1 (ET-1) adalah zat vasokonstriktor kuat dengan potensi 10 kali lipat dari angiotensin. ET-1 merupakan penanda sensitif kerusakan sel endotel dan pada kasus preeklampsia akan mengalami peningkatan pada level plasmanya (Shaarawy, 2000). Sindrom klinis preeklampsia diduga terjadi akibat perubahan sel endotel yang tersebar luas. Endotel yang utuh memiliki sifat antikoagulan, dan sel endotel menumpulkan respons otot polos pembuluh darah terhadap agonis dengan cara melepaskan nitrat oksida, Sel endotel yang rusak atau teraktivasi dapat menghasilkan lebih sedikit nitrat oksida dan menyekresikan substansi yang memacu koagulasi, serta meningkatkan sensitifitas terhadap vasopressor (Cunningham et al., 2018).

Nitrat oksida (NO) adalah vasodilator utama yang terlibat dalam regulasi reaktivitas dan resistensi pembuluh darah plasenta, invasi trofoblas dan apoptosis dan lain-lain (Myatt, 2006). Sel endotel yang rusak atau teraktivasi akan menghasilkan lebih sedikit nitrat oksida dan menyekresikan substansi yang memacu koagulasi, serta meningkatkan sensitifitas terhadap vasopressor (Cunningham et al., 2018). NO berperan sebagai pemancar utama untuk regulasi endotelium yang bergantung pada tonus vaskular yang dikendalikan oleh faktor-faktor humoral, metabolik, dan mekanik, misalnya, sebagai respons terhadap peningkatan aliran darah (Quillon et al., 2015). Hasil penelitian yang dilakukan oleh (Hodzic et al., 2017) menyimpulkan bahwa produksi NO menurun pada preeklampsia yang menunjukkan bahwa NO dapat memodulasi perubahan kardiovaskuler selama kehamilan yang diperumit oleh preeklampsia. Berbeda dengan hasil

penelitian yang dilakukan oleh (Darkwa et al., 2017) tentang Nitrat Oksida yang diukur pada preeklampsia dan ibu yang normotensi menyimpulkan bahwa kadar nitrat oksida mungkin tidak memainkan peran penting dalam etiologi preeklampsia.

Penelitian oleh Zeng et al., (2015) membandingkan kadar nitrat oksida (NO), endothelin-1 (ET-1), homosistein (Hcy) menunjukkan hasil bahwa kadar NO pada kelompok preeklampsia berat lebih rendah dibandingkan kadar kelompok preeklampsia ringan, sedangkan kadar ET-1 dan Hcy lebih tinggi pada kelompok preeklampsia berat. Berdasarkan hal ini, pada penelitian ini peneliti ingin menganalisis faktor lain yang diyakini menjadi pencetus terjadinya preeklampsia yaitu kadar ET-1, NO dan skor ROT pada kelompok preeklampsia dan kehamilan normotensi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan pada bulan February-Juni 2020 dan telah menerima rekomendasi persetujuan etis dengan nomor protocol UH19111028 dan UH19111014. Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar, Puskesmas Bara Baraya, Puskesmas Antang dan Puskesmas Mamajang.

Data yang dikumpulkan dari sampel adalah data demografis berupa usia ibu, paritas, usia kehamilan, jarak kehamilan, indeks masa tubuh (IMT), riwayat preeklampsia, pekerjaan, pendidikan. Data diambil dari ibu hamil dengan preeklampsia dan normotensi dengan usia 20-30 tahun dan usia kehamilan lebih dari 20 minggu.

Pengumpulan data menggunakan kuesioner terkait dengan data demografis responden melalui wawancara langsung dengan responden. Untuk mengukur tekanan darah dalam menilai Roll Over Test, digunakan *Spignomanometer*. Selanjutnya pengambilan sampel darah untuk mengukur kadar Endothelin-1 dan Nitrat Oksida, peneliti dibantu oleh petugas laboratorium. Sampel yang dikumpulkan kemudian disentrifius dan disimpan di lemari es pada -20°C. Setelah semua sampel

terpenuhi, kadar ET-1 dan NO serum diperiksa menggunakan Nitric Oxide Microplate Assay Kit, MyBiosource di Laboratorium Pusat Penelitian, Kedokteran Universitas Hasanuddin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Karakteristik Demografi Responden

Variabel	Normotensi		Preeklampsia		p value
	N	(%)	N	(%)	
PENDIDIKAN					
Pendidikan Rendah (< SMA)	27	27	19	38	0,234
Pendidikan Tinggi (min. SMA)	73	73	31	62	
STATUS SOSIAL EKONOMI					
> UMR (3,2 JT)	61	61	36	72	0,251
< UMR (3,2 JT)	39	39	14	28	
RIWAYAT PENYAKIT DALAM KELUARGA					
Ada	11	11	43	86	0,79
Tidak Ada	89	89	7	14	
PARITAS					
Primigravida	32	32	12	24	0,41
Multigravida	68	68	38	76	
JARAK KEHAMILAN					
Jarak Kehamilan Sehat	83	83	38	76	0,421
Jarak Kehamilan Tidak Sehat	17	17	12	24	

*uji Chi square: Data primer, 2020.

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Variabel Moderator

Variabel	Normotensi		Preeklampsia		p value
	N	(%)	N	(%)	
IMT					
Normal	50	50	9	18	0,001
Overweight	39	39	29	58	
Obesitas	11	11	12	24	
RIWAYAT PREEKLAMPSIA					
Ada	2	2	8	16	0,001
Tidak Ada	98	98	42	84	
USIA KEHAMILAN					
Trimester 2	29	29	4	8	0,007
Trimester 3	71	71	46	92	

*uji Chi square : Data primer, 2020. Variable Moderator adalah variable yang mempengaruhi (memperkuat atau memperlemah) hubungan variable bebas dan terikat.

Tabel 3. Perbandingan Nilai Roll Over Test Pada Preeklampsia dan Normotensi

Kategori	PE		Normotensi		p
	N	%	N	%	
Positif	41	82	67	67	0,016 ^a
Negatif	9	18	33	33	
ROT (mean±SD)	23,40±8,77		19,70±8,69		

^auji T-Test Independent : Data primer, 2020

Tabel 4. Perbandingan Kadar Endotelin-1 pada Preeklampsia dan Normotensi

Variabel (pg/ml)	Mean ± SD	P
ET-1 Preeklampsia	42,27 ± 9,24	0,002 ^a
ET-1 Normotensi	37,13 ± 9,44	

^auji T-Test Independent :

Tabel 5. Perbandingan Kadar Nitrat Oksida pada Preeklampsia dan Normotensi

Nitrat Oksida	Median (Min-Maks)	Mean (SD) ($\bar{X} \pm SD$)	p-value
Preeklampsia (n=50)	174.42 (47.61 - 1144.02)	241.34 ± 222.55	0.001 ^b
Normotensi (n=100)	131.64 (87.48 - 281.09)	151.07 ± 49.09	

^bUji Mann Whitney. ^bUji T-Test Independent.

Rerata Ranking Preeklampsia 92.52, dan normotensi 66.99.

Pembahasan

Tabel 1 Karakteristik responden dalam penelitian ini menunjukkan bahwa karakteristik pendidikan, riwayat penyakit dalam keluarga, penghasilan, paritas, dan jarak kehamilan tidak memiliki perbedaan yang signifikan antara kelompok normotensi dan preeklampsia. Hal ini sejalan dengan penelitian (Jasovic-siveska & Milkovski, 2019) yang melibatkan 400 responden. Dalam penelitian tersebut dijelaskan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan pada kriteria paritas dan jarak kehamilan. Pada penelitian (Harutyunyan et al., 2013) tidak terdapat perbedaan jarak kehamilan, pendidikan, penghasilan dan riwayat penyakit dalam keluarga. Hal yang sama juga ditemukan pada penelitian (Ghojazadeh et al., 2013) tidak berpengaruhnya tingkat pendidikan, penghasilan dan usia kehamilan terhadap preeklampsia. Namun hal yang berbeda ditunjukkan dalam penelitian (Hercus, A. Leemaqz & . Dekker, 2018) bahwa paritas, jarak kehamilan dan jumlah kehamilan berpengaruh terhadap terjadinya PE.

Tabel 2. Berdasarkan data karakteristik demografi yang diperoleh melalui kuisisioner, ditemukan beberapa kriteria yang dapat dijadikan variabel moderating (variable yang dapat mempengaruhi hubungan variable dependen dan variabel independen) berdasarkan nilai *p-value* yang lebih kecil daripada 0,05 diantaranya IMT, usia kehamilan dan riwayat PE pada kehamilan sebelumnya. Dari hasil ini ditemukan bahwa ada 45% responden dengan early-onset PE. Hasil ini sejalan dengan penelitian (Harutyunyan et al., 2013) yang menunjukkan adanya pengaruh riwayat PE dan usia kehamilan terhadap kejadian PE, dan (Hercus, A. Leemaqz & . Dekker, 2018) yang menunjukkan ada perbedaan IMT dimana ibu dengan IMT tinggi beresiko 2x lebih tinggi terkena preeklampsi daripada ibu dengan IMT normal. Namun hal ini

bertentangan dengan penelitian (Zeng et al., 2015) yang menunjukkan tidak ada beda usia kehamilan dan IMT pada penelitiannya. Berdasarkan (Cunningham et al., 2018) resiko PE meningkat dari 4,3% pada ibu dengan IMT < 20 kg/m² menjadi 13,3% pada ibu dengan IMT >35 kg/m².

Tabel 3. Nilai ROT pada penelitian ini diperoleh dari selisih diastole tekanan darah pada pengukuran tidur terlentang dan tidur miring ke kiri. Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa nilai ROT pada kelompok PE lebih tinggi daripada kelompok normotensi. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh (Zatik et al., 2001) yang menyatakan bahwa pada PE terjadi peningkatan nilai ROT yang disertai dengan penurunan tekanan arteri serebral. Pada kelompok PE terjadi kenaikan nilai MAP namun terjadi penurunan tekanan darah pada kelompok PE dan normotensi pada saat posisi diubah menjadi miring ke kiri. Banyak penelitian yang menguji kelayakan ROT sebagai salah satu prediktor dan faktor resiko PE. Namun teknik ROT ini masih harus dirangkai dengan beberapa indikator lainnya untuk meningkatkan keakuratannya dalam memprediksi PE. Mahomed & Lasiende (1990) menggunakan ROT untuk memprediksi hipertensi gestasional, namun hanya 20% responden dengan ROT positif yang berkembang menjadi hipertensi gestasional, hal yang berbeda dinyatakan oleh Kaytri (2016) menyatakan bahwa ROT sudah cukup baik dalam memprediksi PE dengan nilai spesifitas sebesar 77,77%, namun hasil yang lebih akurat didapatkan jika pemeriksaan tersebut dibarengi dengan pemeriksaan USG dopler. Selain itu Kaypour (2006) berhasil mengkombinasikan pemeriksaan ROT dengan IMT dan kadar asam urat ibu hamil. spesifitas kadar asam urat dalam memprediksi PE sebesar 62%, ROT sebesar 35% dan IMT sebesar 34%. Namun jika ketiga faktor diatas ditemukan pada ibu hamil dalam kadar yang tinggi, maka 95% kemungkinan wanita tersebut terkena PE.

Pada saat hamil seorang wanita umumnya mengalami banyak perubahan,

salah satunya perubahan hematologi dimana terdapat efek yang signifikan anatara posisi ibu terhadap hemodinamika pada ibu dan janin. Pada posisi terlentang, *vena cava inferior* (VCI) tertekan sehingga terjadi penurunan aliran balik vena ke jantung dan penurunan curah jantung dan volume stroke sebesar 25%, sehingga aliran darah uteroplasenta terganggu (Sherwood, 2014). Hal ini menyebabkan terjadinya perubahan hemodinamik ibu dan janin disertai dengan meningkatnya tekanan darah. Ibu hamil dengan nilai ROT yang positif menunjukkan kepekaan yang tidak normal terhadap angiotensin II. Pada preeklampsia, perubahan fisiologi pada arteri uteroplasenta tidak melewati *desiduamiometrial junction* sehingga terdapat segmen yang menyempit antara arteri radialis dengan desidua (Brown & Garovic, 2011). Perubahan anatomi juga memberikan dampak terhadap nilai ROT, dimana semakin tua usia kehamilan, maka proses perubahan anatomi akan semakin besar dan menekan pembuluh darah vena dan aorta saat posisi terlentang sehingga menyebabkan aliran uteroplasenta terganggu.

Tabel 4. Berdasarkan hasil yang didapat diketahui bahwa kelompok PE memiliki kadar ET-1 yang lebih tinggi daripada kelompok normotensi dan bermakna secara signifikan. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Zeng et al., 2015) bahwa terdapat perbedaan yang signifikan dimana kadar ET-1 lebih tinggi pada kelompok preeklampsia dibanding kelompok normotensi. Hal ini sesuai dengan Cunningham et al. (2018) bahwa terjadi peningkatan kadar ET-1 pada setiap kehamilan termasuk ibu normotensi namun kadar yang lebih tinggi ditemukan pada plasma ibu PE. Plasenta disebut-sebut sebagai sumber peningkatan ET-1 yang berasal dari aktivitas endotel sistemik. Banyak penelitian yang mendukung bahwa awal mula PE adalah proses plasentasi yang tidak baik diawal kehamilan. Kegagalan plasentasi inilah yang memicu produksi

faktor-faktor anti angiogenesis, sitokin yang menyebabkan disfungsi vaskular yang menjadi manifestasi klinis PE (Saleh et al., 2016). Pada kehamilan normal, arteriola spiralis uteri akan mengalami remodelling karena diinvansi oleh sel trofoblas endovascular yang membantu pelebaran diameter pembuluh darah. Pada PE terjadi invasi trofoblas incomplete. Pada saat terjadi invasi yang dangkal, maka pembuluh desidua akan dilapisi oleh sel trofoblas, namun arteriola myometrium yang lebih dalam tidak dapat terlapisi sel trofoblas sehingga diameter eksternalnya hanya setengah diameter pembuluh plasenta normal. Diameter pembuluh darah yang kecil dan kaku mengakibatkan berkurangnya aliran darah dan suplai oksigen yang dibutuhkan plasenta sehingga terjadi hipoksia dan iskemia plasenta yang pada akhirnya memicu stress oksidatif dan peradangan. Stress oksidatif memicu peningkatan produksi SLFT-1, *soluble endoglin* (sEng), reseptor angiotensin (Ang) II type 1 receptor (AT₁R-AA), dan inflamasi sitokin. Produksi yang meningkat ini mengakibatkan pengaktifan sel-sel endotel sehingga mengakibatkan kerusakan sel endotel yang menjadi manifestasi klinis PE (Sánchez-aranguren et al., 2014). Sel-sel endotel memiliki sifat antikoagulan dan sel endotel menumpulkan respon otot polos pembuluh darah terhadap agionis dengan melepaskan nitrat oksida (NO). Sel endotel yang rusak atau teraktivasi dapat mengakibatkan lebih sedikit NO yang dihasilkan dan menyekresi substansi pemacu koagulasi dan meningkatkan sensitivitas terhadap vasopressor.

Tabel 5. Berdasarkan hasil penelitian, menunjukkan kadar NO secara signifikan bermakna, dimana kadar NO lebih tinggi pada preeklampsia dibanding normotensi. NO yang bersifat vasodilator sewajarnya kadar NO akan mengalami penurunan pada preeklampsia. Mungkin ini merupakan fase kompensasi atau fase awal menuju eklampsia. Hasil penelitian yang dilakukan oleh (Bhatnagar et al., 2007)) menunjukkan bahwa kadar NO mungkin

memainkan peran penting dalam perkembangan preeklampsia. Sejalan dengan hasil penelitian Hodzic et al (2017) bahwa produksi NO menurun pada preeklampsia dibanding kehamilan normal. Berbanding terbalik dengan hasil penelitian Darkwa et al (2017) yang menunjukkan bahwa kadar NO mungkin tidak memainkan peran penting dalam etiologi preeklampsia. Nitrat Oksida merupakan vasodilator utama dalam plasenta yang mengatur aliran darah dalam plasenta dan secara aktif berpartisipasi dalam invasi trofoblas dan perkembangan plasenta (Cunningham et al., 2018; Krause et al., 2011; Myatt, 2006). Nitrat Oksida dihasilkan oleh sel endotel yang diduga berkurang produksinya pada penderita preeklamsi akibat kerusakan dari sel endotel tersebut. Semakin parah kerusakan sel endotel yang diakibatkan oleh stress oksidatif, maka akan semakin rendah kadar NO, tekanan darah akan meningkat dan preeklampsia akan bertambah berat yang mengakibatkan pembatasan pertumbuhan janin, persalinan premature dan mortalitas pada ibu dan janin (Choi et al., 2002; Lalenoh, 2018; Nugroho, 2012).

SIMPULAN

Dalam penelitian ini, kadar ET-1, kadar NO dan nilai Roll Over Test lebih tinggi secara bermakna pada ibu hamil dengan preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan normal. Kadar ET-1 dan NO dapat digunakan untuk memprediksi preeklampsia yang dimana Roll Over Test juga dapat digunakan untuk memprediksi preeklampsia secara non-invasif dan praktis.

DAFTAR PUSTAKA

Bhatnagar, S., Bhattacharjee, J., Vaid, M., Madan, T., Trivedi, S. S., & Sarma, P. U. (2007). Inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene polymorphism in pre-eclampsia: A pilot study in North India. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 47(6), 477–482.

<https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2007.00783.x>

- Brown, C. M., & Garovic, V. D. (2011). *Mechanisms and Management of Hypertension in Pregnant Women*. 338–346.
<https://doi.org/10.1007/s11906-011-0214-y>
- Choi, J. W., Im, M. W., & Pai, S. H. (2002). Nitric oxide production increases during normal pregnancy and decreases in preeclampsia. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 32(3), 257–263.
- Cunningham, F. G., Leveno, K. J., & Hauth, C. . (2018). *Obstetri Williams* (23rd ed.). EGC.
- Darkwa, E. O., Antwi-Boasiako, C., Djagbletey, R., Owoo, C., Obed, S., & Sottis, D. (2017). Serum magnesium and calcium in preeclampsia. *Integrated Blood Pressure Control*, 10, 9–15.
<https://doi.org/10.2147/IBPC.S129106>
- Ghojzadeh, M., Azami-aghdash, S., Mohammadi, M., & Vosoogh, S. (2013). *Prognostic risk factors for early diagnosing of Preeclampsia in Nulliparas*.
<https://doi.org/10.4103/0300-1652.122368>
- Harutyunyan, A., Armenian, H., & Petrosyan, V. (2013). *Interbirth interval and history of previous preeclampsia : a case – control study among multiparous women*.
- Hercus, A. Leemaqz, S., & . Dekker, G. (2018). *Primipaternity and birth interval; independent risk factors for preeclampsia*. 7058.
<https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1489794>
- Hodzic, J., Izetbegovic, S., Muracevic, B., Iriskic, R., & Jovic, H. S. (2017). *Nitric oxide biosynthesis during normal pregnancy and pregnancy complicated by preeclampsia*. 14 (2), 211–217.
<https://doi.org/10.17392/915-17>
- Jasovic-siveska, E., & Milkovski, D.

- (2019). *Maternal plasma lipid concentration in first and second trimester of pregnancy and risk of preeclampsia*.
<https://doi.org/10.15406/ogij.2019.10.00458>
- Kaypour, F. (2006). *The predictive value of serum uric acid , roll-over test , and body mass index in pre-eclampsia*. 133–134.
<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2005.10.017>
- Kaytri, S. (2016). *Role of uterine artery Doppler and roll over test in prediction of pregnancy induced hypertension*. 5(10), 3556–3559.
- Krause, B. J., Hanson, M. A., & Casanello, P. (2011). Role of nitric oxide in placental vascular development and function. *Placenta*, 32(11), 797–805.
<https://doi.org/10.1016/j.placenta.2011.06.025>
- Lalenoh, D. C. (2018). *Preeklampsia Berat dan Eklampsia*. CV Budi Utama.
- Mahomed, K., & Lasiende, O. O. (1990). The roll over test is not of value in predicting pregnancy induced hypertension. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 4(1), 71–75.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.1990.tb00620.x>
- Myatt, L. (2006). *Placental adaptive responses and fetal programming*. 1, 25–30.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.104968>
- Nugroho, T. (2012). *Obstetri dan Ginekologi*. Nuha Medika.
- Quillon, A., Fromy, B., & Debret, R. (2015). Nitric Oxide Endothelium microenvironment sensing leading to nitric oxide mediated vasodilation : A review of nervous and biomechanical signals. *Elsevier*, 45, 20–26.
<https://doi.org/10.1016/j.niox.2015.01.006>
- Saleh, L., Verdonk, K., Visser, W., Meiracker, A. H. Van Den, & Danser, A. H. J. (2016). *The emerging role of endothelin-1 in the pathogenesis of pre-eclampsia*. 1–12.
<https://doi.org/10.1177/1753944715624853>
- Sánchez-aranguren, L. C., Prada, C. E., Riaño-medina, C. E., & Lopez, M. (2014). *Endothelial dysfunction and preeclampsia : role of oxidative stress*. 5(October), 1–11.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00372>
- Shaarawy, M. (2000). *Plasma endothelin-1 and mean arterial pressure in the prediction of pre-eclampsia*. 105–111.
- Sherwood, L. (2014). *Fisiologi Manusia dari Sel ke Sistem* (8th ed.). EGC.
- Zatik, J., Major, T., Aranyosi, J., Molnár, C., Limburg, M., & Fülesdi, B. (2001). Assessment of cerebral hemodynamics during roll over test in healthy pregnant women and those with pre-eclampsia. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 108(4), 353–358.
[https://doi.org/10.1016/S0306-5456\(00\)00095-4](https://doi.org/10.1016/S0306-5456(00)00095-4)
- Zeng, Y., Li, M., Chen, Y., & Wang, S. (2015). *Homocysteine , endothelin-1 and nitric oxide in patients with hypertensive disorders complicating pregnancy*. 8(June), 15275–15279.