

Risiko terjadinya preeklampsia pada kehamilan dengan kadar β -hCG serum yang tinggi

BUDIANA
J. KUSUMA

Bagian/KSMF Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/
RSUP Sanglah
Denpasar

Tujuan: Untuk mengetahui besarnya risiko terjadinya preeklampsia pada kehamilan dengan kadar β -hCG serum yang tinggi.

Rancangan/rumusan data: Penelitian ini adalah penelitian kasus kontrol, di mana 31 kasus adalah pasien-pasien dengan preeklampsia dan 31 kontrol adalah pasien-pasien dengan kehamilan normal yang di-*matching* dalam hal umur ibu, umur kehamilan, dan paritas. Kriteria preeklampsia berdasarkan klasifikasi yang direkomendasikan oleh ke-lompok kerja *National High Blood Pressure Education Program* tahun 2000. Tingginya Kadar β -hCG serum ditentukan ≥ 2 kali median (MoM), yang diuji pada interval kepercayaan 95%.

Hasil: Rerata kadar β -hCG serum sampel sebesar $68386,32 \pm 46312,21$ mIU/mL lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan rerata kadar β -hCG serum kontrol sebesar $32174,97 \pm 21863,29$ mIU/mL ($p=0,001$; IK 95%: 17812,18-54610,53). Tingginya kadar β -hCG serum (≥ 2 MoM) secara bermakna meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia sebesar 11 kali ($p=0,006$; IK 95%: 1,276-136,305).

Kesimpulan: Tingginya kadar β -hCG serum merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia. Pasien-pasien dengan kadar β -hCG serum yang tinggi memiliki risiko terjadinya preeklampsia 11 kali lebih besar dibandingkan dengan pasien-pasien yang memiliki kadar β -hCG serum normal.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2007; 31-4: 196-200]

Kata kunci: β -hCG serum, preeklampsia

Objective: To know the risk of preeclampsia in patients with elevated serum β -hCG level.

Design/data identification: A case-control study involving 31 patients with preeclampsia and 31 patients with normotensive has been done. Some variables such as maternal age, gestational age, and parity were matched for both groups. Preeclampsia criteria based on classified is recommended by working group of National High Blood Pressure Education Program (2000). Increase of serum β -hCG level is pointed ≥ 2 MoM with 95% was considered statistically significant.

Results: The mean value of serum β -hCG level in preeclampsia $68386,32 \pm 46312,21$ mIU/mL was significantly higher than that observed in normal pregnancy $32174,97 \pm 21863,29$ mIU/mL ($p=0,001$; CI 95%: 17812,18 - 54610,53). The odds ratio for preeclampsia in patient with high serum β -hCG level (≥ 2 MoM) was 11 ($p=0,006$; CI 95%: 1,276-136,305).

Conclusion: Increase of serum β -hCG level is risk factor of preeclampsia. The patients with high serum β -hCG level have risk 11-fold to be preeclampsia than patients with normal serum β -hCG level.

[Indones J Obstet Gynecol 2007; 31-4: 196-200]

Keywords: serum β -hCG, preeclampsia

PENDAHULUAN

Preeklampsia sebagai penyulit kehamilan sering ditemukan dan merupakan salah satu dari tiga besar yang masih menjadi penyebab utama sebagian besar kematian ibu di dunia, selain perdarahan dan infeksi.^{1,2} Insiden preeklampsia pada umumnya sebesar 5-7% dari seluruh kehamilan, meskipun terdapat variasi yang sangat besar, yang dipengaruhi oleh paritas, predisposisi ras/genetik, dan juga oleh faktor lingkungan.^{1,2,3} Sebagai salah satu penyebab utama morbiditas serta mortalitas maternal dan perinatal, preeklampsia menyebabkan 16% kematian maternal dan 45% kematian perinatal baik secara langsung maupun tidak langsung.²

Preeklampsia dikenal sebagai *disease of theories*, karena banyak teori yang mencoba menjelaskan etiologi preeklampsia. Beberapa teori tersebut an-

taranya lain: kerusakan sel-sel endotel, perubahan reaktivitas vaskular, ketidakseimbangan antara trombosit dengan prostasiklin, penurunan laju filtrasi glomerulus dengan retensi cairan dan garam, penurunan volume intravaskular, peningkatan kepekaan sistem saraf pusat, iskemia otot-otot uterus, faktor makanan, dan faktor genetik. Secara umum preeklampsia secara konsisten ditandai oleh kegagalan perubahan plasenta secara fisiologis yang diikuti oleh ketidakmampuan adaptasi arteri spiralis terhadap volume darah akibat kehamilan, hiperagregasi pletelet maternal, penurunan produksi prostasiklin, kehilangan vasoregulasi arteri sistemik, dan kerusakan sel-sel endotel.³ Rangkaian proses patologis ini menimbulkan berbagai akibat, salah satu adalah terjadinya iskemia plasenta. Keadaan ini mengakibatkan disfungsi trofoblas yang selanjutnya dihubungkan dengan respon sekresi abnormal Hu-

man Chorionic Gonadotropin (hCG), yang dapat digunakan sebagai petanda terjadinya preeklampsia.

Sejalan dengan kemajuan ilmu kedokteran modern, banyak peneliti mencurahkan perhatian kepada usaha-usaha untuk dapat menemukan petanda biokimiawi yang dapat digunakan untuk mende- teksi secara dini preeklampsia yang mungkin terjadi dalam perjalanan suatu kehamilan. Salah satu pe- tanda biokimiawi yang banyak diteliti adalah *Human Chorionic Gonadotropin (hCG)*. *Human Cho- rionic Gonadotropin (hCG)* merupakan suatu gli- koprotein yang diproduksi oleh sel-sel sinsitiotro- foblas plasenta. Karena hCG merupakan *plasenta marker*, banyak peneliti yang berusaha mencari ke- mungkinannya adanya hubungan antara kadar hCG se- rum dengan terjadinya preeklampsia dalam perjala- nan suatu kehamilan. Sampai saat ini, usaha-usaha untuk mengenali secara dini kehamilan yang ber- risiko menjadi preeklampsia terus diupayakan. Me- ngingat bahwa sebagian besar hipotesa umum me- ngenai mekanisme patofisiologi preeklampsia me- nunjukkan awal abnormalitas dari plasenta, maka upaya tersebut di atas diarahkan kepada pengukuran kadar β -hCG. Namun di Indonesia penelitian- penelitian tersebut belum pernah dilaksanakan. Oleh karena itu penulis mencoba melakukan suatu penelitian dalam upaya menemukan hubungan an- tara tingginya kadar β -hCG serum dengan preek- lampsia.

RANCANGAN PENELITIAN

Rancangan penelitian yang digunakan adalah kasus-kontrol. Penelitian dilaksanakan di ruang ber- salin IRD dan poliklinik kebidanan RS Sanglah Denpasar selama Bulan Mei 2002 sampai Bulan April 2003. Populasi penelitian adalah semua pasien hamil yang datang ke ruang bersalin dan poliklinik kebidanan RS Sanglah Denpasar selama periode waktu tersebut. Kasus adalah pasien-pasien dengan preeklampsia yang dirawat di ruang ber- salin IRD dan poliklinik kebidanan RS Sanglah Denpasar, yang sudah memenuhi kriteria inklusi yaitu: kehamilan tunggal, janin hidup, dan bersedia mengikuti penelitian. Sebagai kriteria eksklusi ada- lah: ibu hamil dengan diabetes mellitus, hipertensi kronis, obesitas, bayi besar, ibu hamil dengan ri- wayat PE/Eklampsia dalam keluarga, dan ibu hamil dengan penyakit ginjal. Kontrol adalah pasien- pasien hamil normal dengan umur ibu, umur ke- hamilan, dan paritas yang disesuaikan (*matching*) dengan kasus, yang telah memenuhi kriteria inklusi tersebut di atas. Bagi kasus dan kontrol yang

bersedia ikut dalam penelitian, diminta untuk menandatangani formulir yang telah disediakan.

Selanjutnya semua sampel penelitian yang masuk ke dalam kasus dan kontrol dikelola sesuai dengan Pedoman Terapi Lab/SMF Ilmu Kebidanan dan Penyakit Kandungan FK UNUD/RS Sanglah Denpasar.

Setelah ditentukan kasus dan kontrol, maka di- lakukan pengambilan darah vena sebanyak 10 cc untuk pemeriksaan kadar β -hCG serum, dan pe- meriksaan laboratorium lainnya. Sampel darah yang ada diberi label identitas sesuai dengan nomor urut kasus dan kontrol tanpa menuliskan diagnosis pasien. Selanjutnya sampel darah akan diambil oleh petugas laboratorium (Laboratorium Klinik Prodia) untuk dilakukan pemeriksaan kadar β -hCG serum menggunakan metode *ELISA* dengan alat COBAS CORE dan kadar gula darah acak secara enzimatik menggunakan alat ROCHE/HITACHI 704. Hasil pemeriksaan akan dikumpulkan oleh peneliti, di- tabulasi, dan selanjutnya dilakukan analisa data dengan menghitung *odds ratio*.

HASIL PENELITIAN

Selama periode penelitian dari bulan Mei 2002 sampai bulan April 2003, telah terkumpul 31 pa- sang sampel-kontrol yaitu pasien-pasien dengan preeklampsia dan pasien-pasien dengan kehamilan normal yang di-*matching* dalam hal umur ibu, umur kehamilan, dan paritas.

1. Karakteristik Subyek Penelitian

Tabel 1. Distribusi subyek penelitian berdasarkan umur ibu hamil, umur kehamilan, gravida, kadar hematokrit, dan berat badan bayi

Karakteristik	Rerata Kasus (n=31)	Rerata Kontrol (n=31)	Nilai p
Umur ibu hamil (th)	27,55 ± 6,08	27,55 ± 6,08	1,000
Umur kehamilan (mg)	35,77 ± 3,69	35,77 ± 3,69	1,000
Gravida	1,68 ± 0,91	1,68 ± 0,91	1,000
Kadar hematokrit (%)	35,89 ± 3,42	33,79 ± 3,25	0,502
Berat badan bayi (gr)	2922,86 ± 444,77	3092,86 ± 243,05	0,243

Pada Tabel 1 di atas, tampak bahwa rerata umur ibu hamil pada penelitian ini adalah 27,55±6,08 ta- hun. Rerata umur kehamilan adalah 35,77±3,69 minggu dan rerata gravida adalah 1,68±0,91. Ketiga variabel tersebut tidak ada perbedaan secara statis- tik antara kasus dan kontrol (p=1,000). Rerata kadar hematokrit kasus 35,89±3,42% lebih tinggi daripada rerata kadar hematokrit kontrol sebesar

33,79±3,25%, tetapi secara statistik perbedaan tersebut tidak bermakna ($p=0,502$). Sebaliknya, rerata berat badan bayi baru lahir kelompok kontrol adalah 3092,86±243,05 gram, lebih besar dibandingkan dengan rerata berat badan bayi lahir kelompok kasus sebesar 2922,86±444,77 gram, namun secara statistik juga tidak bermakna ($p=0,243$).

2. Kadar β -hCG Serum yang Tinggi sebagai Faktor Risiko Preeklampsia

Tabel 2. Rerata kadar β -hCG serum pada kasus dan kontrol

Karakteristik	Rerata Kasus (n=31)	Rerata Kontrol (n=31)	Nilai p
β -hCG (mIU/mL)	68386,32±46312,21	32174,97±21863,29	0,001

Pada Tabel 2 terlihat rerata kadar β -hCG kelompok kasus sebesar 68386,32±46312,21 mIU/mL lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol sebesar 32174,97±21863,29 dan perbedaan tersebut bermakna secara statistik ($p=0,001$; IK 95%: 17812,18 - 54610,53).

Tabel 3. Proporsi tingginya kadar β -hCG serum (≥ 2 MoM) pada kasus dan kontrol.

Kriteria	Kontrol		Jumlah
	β -hCG ≥ 2 MoM	β -hCG < 2 MoM	
Kasus β -hCG ≥ 2 MoM	2	11	13
β -hCG < 2 MoM	1	17	18
Jumlah	3	28	31

Odds Ratio: 11; χ^2 (McNemar)= 6,75; $p=0,006$
(IK 95%: 1,276-136,305)

Dari Tabel 3 di atas dapat dihitung *odds ratio* untuk besar risiko terjadinya preeklampsia pada kehamilan dengan kadar β -hCG serum yang tinggi (≥ 2 MoM) sebesar 11. Jadi risiko terjadinya preeklampsia pada kehamilan dengan kadar β -hCG serum yang tinggi adalah 11 kali dibandingkan dengan kadar β -hCG serum normal. Kadar β -hCG serum yang tinggi sebagai faktor risiko terjadinya preeklampsia secara statistik bermakna, di mana $p=0,006$ dengan IK 95%: 1,276 - 136,305.

PEMBAHASAN

1. Karakteristik Subyek Penelitian

Pada penelitian ini, 3 variabel yang di-*matching* adalah umur ibu, umur kehamilan, dan paritas.

Rerata umur ibu pada kasus dan kontrol adalah 27,55±6,08 tahun. Kabukcu A. dkk. pada penelitian yang sama menemukan rerata umur ibu adalah 30,2±6,0 tahun⁴ dan Gokdeniz, dkk. menemukan rerata umur ibu hamil adalah 20,7±1,1 tahun.⁵ Dari penelitian-penelitian tersebut, usia ibu hamil masih dalam rentang usia reproduksi.

Rerata umur kehamilan pada penelitian ini adalah 35,77±3,69 minggu. Gokdeniz, dkk. menemukan rerata umur kehamilan pada sampel penelitiannya 33,9±2,0 minggu.⁵ Seperti diketahui, pada preeklampsia terjadi kegagalan proses plasentasi secara fisiologis. Perkembangan plasentasi tersebut berakhir pada usia kehamilan 20 minggu atau lebih, sehingga batasan umur kehamilan yang dipakai untuk menegakkan diagnosis preeklampsia adalah lebih dari 20 minggu, yaitu pada trimester kedua. Semakin dini umur kehamilan terjadinya preeklampsia, prognosis semakin jelek. Namun sebagian besar gejala-gejala preeklampsia mulai muncul pada akhir trimester kedua atau awal trimester ketiga.⁶

Rerata gravida pada penelitian ini adalah 1,68±0,91 hampir sama dengan penelitian Kabukcu A, dkk. yang menemukan rerata gravida dalam penelitiannya 1,2±1,3.⁴ Keadaan ini mendukung teori bahwa faktor imunologik berperan dalam terjadinya preeklampsia. Berbagai fakta menunjukkan bahwa primigravida mempunyai risiko lebih besar untuk terjadinya preeklampsia dibandingkan dengan multigravida. Ibu multigravida yang menikah lagi mempunyai risiko lebih besar terjadinya preeklampsia dibandingkan dengan suami yang sebelumnya.⁶ Dari berbagai penelitian yang telah dilakukan untuk mengetahui faktor-faktor risiko terjadinya preeklampsia, didapatkan insiden terjadinya preeklampsia pada primigravida sebesar 3,2%. Pada multigravida dengan pasangan yang sama didapatkan insiden sebesar 1,9%, sedangkan dengan pasangan baru sebesar 3%.⁷

Rerata kadar hematokrit kasus sebesar 35,89±3,42% lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol sebesar 33,79±3,25%. Namun perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ($p=0,502$). Penelitian oleh Sepidiarta K tentang pengukuran kadar hemoglobin dan hematokrit untuk memprediksi preeklampsia pada nulipara menemukan tidak ada hubungan antara kadar hemoglobin dan hematokrit terhadap terjadinya preeklampsia.⁸ Pada preeklampsia, akibat kerusakan sel-sel endotel akan terjadi ekstrasvasi cairan intravaskuler ke ekstrasvasuler, sehingga terjadi keadaan hipovolemia. Akibat hipovolemia akan terjadi hemokonsentrasi, yaitu terjadi peningkatan kadar hematokrit. Bila pada preeklampsia yang seharusnya terjadi pening-

katan kadar hematokrit, tetapi suatu ketika terjadi penurunan hematokrit, keadaan ini menunjukkan terjadinya perdarahan atau terjadi destruksi eritrosit (hemolisis).⁶

Rerata berat badan bayi lahir pada kelompok kontrol adalah 3092,86±243,05 gram, lebih tinggi dibandingkan dengan berat badan bayi lahir pada kelompok kasus yaitu 2922,86±444,77 gram. Namun perbedaan tersebut secara statistik tidak bermakna ($p=0,423$). Kabukcu A, dkk. menemukan berat badan bayi lahir pada kelompok kontrol, yaitu ibu-ibu hamil dengan kehamilan normal 3292±498 gram, lebih tinggi secara bermakna ($p<0,01$) dibandingkan dengan berat badan bayi lahir pada kelompok ibu-ibu dengan peningkatan kadar β -hCG serum (≥ 2 MoM) yaitu 2881±952 gram.⁴ Secara umum, berat badan bayi dipengaruhi oleh banyak faktor. Faktor-faktor tersebut antara lain faktor konstitusi, kecukupan gizi ibu hamil, dan adanya penyakit-penyakit yang mempengaruhi sirkulasi uteroplasenta seperti preeklampsia. Pada preeklampsia, terjadi kegagalan invasi trofoblas ke dalam arteri spiralis. Hal ini menyebabkan terjadi spasme arteri spiralis. Spasme arteri spiralis, di samping menyebabkan peningkatan tahanan aliran darah dan hipertensi, juga mengganggu aliran darah uteroplasenta.

Gurbuz A mengatakan derajat kegagalan invasi trofoblas ke dalam arteri spiralis sesuai dengan beratnya preeklampsia.⁹ Semakin dini preeklampsia diketahui dan ditangani dengan baik, komplikasi terhadap pertumbuhan dan perkembangan bayi intra uteri dapat dicegah, sehingga dapat melahirkan bayi dengan berat badan yang sesuai untuk masa kehamilannya. Sebaliknya, semakin berat preeklampsia, gangguan terhadap pertumbuhan dan perkembangan bayi intra uteri akan semakin berat, sehingga sering terjadi komplikasi bayi lahir yang kecil untuk masa kehamilannya (pertumbuhan janin terhambat).⁶ Pada penelitian ini, kasus-kasus preeklampsia belum mengalami komplikasi pertumbuhan janin yang terhambat.

2. Kadar β -hCG Serum yang Tinggi sebagai Faktor Risiko Preeklampsia

Pada penelitian ini, kami menemukan rerata kadar β -hCG serum kasus lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol, dengan perbedaan rerata sebesar 36211,35 mIU/mL. Perbedaan tersebut bermakna secara statistik ($p=0,001$; IK 95%: 17812,18 - 54610,53). Hasil yang hampir sama ditemukan pada penelitian di Turki, di mana rerata kadar β -hCG serum pada penderita preeklampsia didapatkan 33589,45 mIU/mL berbeda secara bermakna

dengan rerata kadar β -hCG serum kontrol sebesar 9647,98 mIU/mL ($p < 0,0001$).⁹ Penelitian ini juga menemukan *odds ratio* terjadinya preeklampsia pada kadar β -hCG serum yang tinggi sebesar 11 dengan IK 95% antara 1,276 sampai 136,305. Hal ini menunjukkan bahwa risiko terjadinya preeklampsia pada kehamilan dengan kadar β -hCG serum yang tinggi 11 kali lipat dibandingkan dengan pasien-pasien dengan kadar β -hCG serum yang normal. Brajenovic-Milic B. dkk. pada suatu penelitian kohort menemukan peningkatan insiden preeklampsia di antara pasien-pasien dengan kadar β -hCG serum yang tinggi dibandingkan dengan kontrol ($p<0,05$).¹⁰

Banyak penelitian menemukan hubungan antara kadar β -hCG serum yang tinggi dengan keluaran kehamilan yang jelek. Gonen dkk. melaporkan pada 284 wanita dengan kadar β -hCG serum yang tinggi meningkatkan risiko relatif terjadinya preeklampsia, persalinan prematur, dan pertumbuhan janin yang terhambat.⁴ Banyak penelitian melaporkan adanya hubungan antara tingginya kadar β -hCG serum dengan terjadinya preeklampsia. Hal ini menunjukkan bahwa tingginya kadar β -hCG serum merupakan refleksi dari disfungsi plasenta tahap awal.¹¹

Pemeriksaan histopatologi plasenta pada penderita preeklampsia menemukan nekrosis fokal pada sel-sel sinsitiotrofoblas dan meningkatnya aktivitas mitosis berupa proliferasi seluler dari sitotrofoblas. Hiperplasia sel sitotrofoblas tersebut merupakan respon yang tidak spesifik terhadap terjadinya cedera sinsitium, yang disebabkan baik oleh karena iskemia maupun oleh sebab lainnya.^{12,13} Keadaan ini menunjukkan bahwa sel sitotrofoblas berfungsi sebagai *stem cells* dan berperan sebagai zona germinativum yang merupakan asal terbentuknya sel-sel sinsitiotrofoblas. Pada plasenta yang matur, zona germinativum tersebut tidak berperan. Tetapi zona tersebut dapat aktif kembali menghasilkan sel-sel sinsitiotrofoblas yang baru apabila terjadi kerusakan sel-sel sinsitiotrofoblas. Sehingga hiperplasia sitotrofoblas merupakan mekanisme perbaikan dan merupakan indikator adanya kerusakan sel-sel sinsitiotrofoblas.^{14,15,16}

Suatu penelitian dengan melakukan pengukuran kadar β -hCG serum terhadap 62 pasien dengan preeklampsia menemukan 28 dari 62 pasien tersebut mempunyai kadar β -hCG serum lebih tinggi dari normal. Keadaan ini menunjukkan bahwa kerusakan awal vaskuler plasenta berperan pada penurunan aliran oksigen yang dapat meningkatkan sekresi hCG akibat hiperplasia sel-sel sitotrofoblas. Keadaan ini juga dapat ditunjukkan dengan suatu

penelitian kultur plasenta normal yang dikondisikan dalam keadaan hipoksia, memperlihatkan peningkatan produksi hCG.⁵

Pada kehamilan yang mengalami komplikasi preeklampsia, di mana kerusakan sinsitium diakibatkan oleh iskemia, sangat jelas tampak adanya hiperplasia sitotrofoblas. Intensitas dari aktivitas proliferasi sitotrofoblas yang ada menunjukkan tidak saja derajat atau luasnya kerusakan sinsitium yang terjadi, tetapi juga menunjukkan berat serta durasi dari iskemia yang terjadi.^{14,15} Jadi tingginya kadar hCG pada pasien-pasien preeklampsia merupakan petanda terjadinya hiperplasentosis akibat peningkatan produksi sinsitiotrofoblas, yang merupakan mekanisme kompensasi terhadap kerusakan trofoblas.¹⁶

Dari penelitian ini kami menemukan hubungan yang bermakna antara tingginya kadar β -hCG serum dengan risiko terjadinya preeklampsia, yang menunjukkan respon sekresi abnormal plasenta pada pasien-pasien dengan preeklampsia.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tingginya kadar β -hCG serum (≥ 2 MoM) merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia. Pasien-pasien dengan kadar β -hCG serum yang tinggi (≥ 2 MoM) memiliki risiko 11 kali lebih besar untuk menderita preeklampsia dibandingkan dengan pasien-pasien yang mempunyai kadar β -hCG serum normal.

Saran

Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk dapat memanfaatkan hasil penelitian ini dalam mencegah terjadinya preeklampsia. Mengingat bahwa interval kadar β -hCG serum untuk masing-masing umur kehamilan sangat lebar, perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui batasan kadar β -hCG serum yang dianggap meningkat untuk masing-masing umur kehamilan. Batasan ini nantinya bisa dipakai sebagai pedoman dalam memprediksi suatu kehamilan yang dapat berkembang menjadi preeklampsia, sehingga dapat dilakukan intervensi secara dini untuk mencegah terjadinya morbiditas serta mortalitas maternal dan perinatal.

RUJUKAN

1. Wiknjastro H. Plasenta dan Liquor Amnii dalam Wiknjastro H ed. Ilmu Kebidanan. Edisi Ketiga. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. 1999: 58-67
2. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JH, Wenstrom KD. Hipertensive Disorders in Pregnancy in Williams Obstetrics, 21st edition. McGraw Hill, New York 2001: 567-618
3. Lockwood CJ, Paidas MJ. Preeclampsia and Hipertensive Disorders in Cohen WR ed. Cherry and Merkatz: Complications of Pregnancy, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2000: 207-31
4. Kabukcu A, Onderoglu SL, Laleli Y, Durukan T. Women with Elevated Second Trimester Human Chorionic Gonadotropin Level are at Increased Risk for Preeclampsia. Turk J Med Sci. 1998; 28: 273-6
5. Gokdeniz R, Ariguloglu E, Bazoglu N, Balat O. Elevated Serum β -hCG Level in Severe Preeclampsia. Turk J Med Sci. 2000; 30: 43-5
6. Angsar MD. Hipertensi dalam Kehamilan, edisi II. Lab/SMF Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya. 2003
7. Dekker GA. Risk factors for Preeclampsia. Clin Obstet Gynecol 1999; 42(3): 422-35
8. Sepidiarta K. Tesis: Pengukuran Kadar Hemoglobin dan Hematokrit untuk Memprediksi Preeklampsia pada Nulipara. Denpasar: Bag/SMF Obstetri dan Ginekologi FK UNUD/RS Sanglah. 2004: 27-30
9. Gurbuz A. Can Serum hCG Be Used in the Differentiated of Pregnancy Complicated by Hypertension? Hypertension in Pregnancy. 2004; 23: 1-12
10. Brajevic-Milic B. Elevated Second-Trimester Free β -hCG serum as Isolated Finding and Pregnancy Outcome. Fetal Diagnosis and Therapy. 2004; 19: 483-7
11. Steier JA, Ulstein M, Myking OL. Human Chorionic Gonadotropin and Testosterone in Normal and Preeclamptic Pregnancies in Relation to Fetal Sex. Obstetrics & Gynecology. 2002; 100(3): 552-6
12. Leung DN, Smith SC, To KF, Sahota DS, Baker PN. Increased Placental Apoptosis in Pregnancies Complicated by Preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 2001; 184: 1249-50
13. Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Samoto T, Maruo T. Increased Apoptosis in the Syncytiotrofoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. Am J Obstet Gynecol. 2002; 186: 158-66
14. Bennington JL. Pathology of the Placenta volume VII in the series Mayor Problem in Pathology. Philadelphia: WB Saunders Company Ltd. 1978: 198-281
15. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the Placenta. third ed. New York: Springer-Verlag 1995: 175-493
16. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and Pathogenesis of Preeclampsia: Current Concept. Am J Ostet Gynecol. 1998; 179: 1359-75