

ARTIKEL PENELITIAN**Review Article: Peran Reactive Oxygen Species pada Patogenesis Preeklamsia****Febriana Kurniasari,¹ Jusuf Sulaeman Effendi,² Indri Budiarti²**¹Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia²Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia**Abstrak**

Preeklamsia merupakan penyakit multifaktorial pada kehamilan yang ditandai dengan *onset* baru hipertensi pada kehamilan dengan atau tanpa proteinuria atau kegagalan organ pada usia gestasi lebih dari 20 minggu. Preeklamsia merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas yang memengaruhi 3–7% kehamilan di seluruh dunia. Patogenesis preeklamsia berkaitan dengan abnormalitas plasentasi akibat defek pada invasi trofoblas dan gangguan *remodeling* arteri spiralis pada uterus sehingga menyebabkan sirkulasi uteroplasenta yang buruk. Penelitian ini bertujuan mendeskripsikan peran *reactive oxygen species* (ROS) pada patogenesis preeklamsia. Penelitian ini menggunakan metode kepustakaan *literature review* dengan mengumpulkan beberapa hasil penelitian, yaitu berupa artikel yang kredibel dan lengkap seperti *GoogleScholar*, *ScienceDirect*, dan *PubMed* dengan kata kunci preeklamsia, *reactive oxygen species*, dan antioksidan. *Assessment* dilaksanakan berdasarkan kelayakan terhadap kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan sebanyak 14 artikel yang digunakan dalam *literature review* ini. Dari 14 penelitian didapatkan 5 artikel ilmiah yang dijadikan sebagai acuan utama untuk diteliti pada *literature review*. Dari 5 penelitian tersebut menunjukkan bahwa ROS diperlukan pada awal kehamilan untuk proses angiogenesis dan proliferasi serta pematangan sel yang diperlukan untuk pemeliharaan kehamilan dan perkembangan embrio. Namun, peningkatan level ROS pada kehamilan lanjut dapat menyebabkan kondisi patologis. Simpulan pada penelitian ini adalah stres oksidatif merupakan penyebab utama pelepasan sitokin dan faktor antiangiogenik ke sirkulasi maternal sehingga menyebabkan disfungsi endotel dan inflamasi bersamaan dengan penurunan bioavailabilitas nitrit oksida (NO) dan disfungsi aktivitas *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) di plasenta.

Kata kunci: Antioksidan; preeklamsia; *reactive oxygen species***Review Article: The Role of Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis of Preeclampsia****Abstract**

Preeclampsia is a multifactorial disease in pregnancy characterized by a new onset of gestational hypertension with or without proteinuria or end-organ failure after the 20th week of pregnancy. Preeclampsia is a leading cause of morbidity and mortality that affects 3-7% of pregnancies worldwide. The pathogenesis of preeclampsia is related to abnormal placentation due to trophoblast invasion and spiral artery remodeling disorder in the uterus, thus causing poor circulation of the uteroplacental. This study aims to describe the role of ROS in the pathogenesis of preeclampsia. This research uses the literature review method by collecting several research results, namely in the form of credible and complete articles such as Google Scholar, ScienceDirect, and PubMed, with keywords preeclampsia, reactive oxygen species, and antioxidants. The assessment was based on the suitability of the inclusion and exclusion criteria for 14 articles used in this literature review. From 14 studies, five scientific articles were obtained, which were used as the primary reference for research in the literature review. These five studies show that ROS are needed in early pregnancy for the processes of angiogenesis and proliferation and cell requirements required for pregnancy maintenance and embryo development. However, increased ROS levels in late pregnancy can cause pathological conditions. This study concludes that oxidative stress is the leading cause of the release of cytokines and antiangiogenic factors into the maternal circulation, causing endothelial dysfunction and inflammation along with decreased nitric oxide (NO) bioavailability and dysfunction of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) activity in the placenta.

Keywords: Antioxidants; preeclampsia; reactive oxygen species

Received: 19 Des 2024; Revised: 6 Jan 2025; Accepted: 8 Jan 2025; Published: 31 Jan 2025

Korespondensi: Febriana Kurniasari, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia. Jl. Tamansari No 22, Kota Bandung 40116, Provinsi Jawa Barat. *E-mail:* febrifebrianaa@gmail.com

Pendahuluan

Preeklampsia merupakan salah satu komplikasi utama pada kehamilan dengan prevalensi sebanyak 2–15% pada semua kehamilan yang menyebabkan lebih dari 50.000 kematian ibu per tahun dan lebih dari 500.000 kematian janin per tahun di seluruh dunia.^{1,2} Beberapa studi epidemiologi mendukung hipotesis bahwa genetik dan imunologi merupakan etiologi dari preeklampsia. *American Congress of Obstetricians and Gynecologist* (ACOG) mengklasifikasikan hipertensi dalam kehamilan menjadi empat kategori, yaitu preeklampsia-eklampsia, hipertensi kronis, hipertensi kronis dengan superimposed preeklampsia, dan hipertensi gestasional.³ Preeklampsia didefinisikan sebagai kondisi hipertensi dengan tekanan darah sistole >140 mmHg atau tekanan darah diastole >90 mmHg pada dua pemeriksaan terpisah pada pasien yang sebelumnya normotensif, disertai dengan proteinuria >300 mg dalam 24 jam, atau tanpa proteinuria, hipertensi *onset* baru dengan salah satu: trombositopenia, insufisiensi ginjal, gangguan fungsi hati, edema paru, dan nyeri kepala yang tidak dapat dijelaskan, biasanya terjadi pada atau setelah usia kehamilan 20 minggu.

Adapun beberapa faktor risiko preeklampsia di antaranya obesitas, status paritas, usia, hipertensi kronis, diabetes melitus gestasional, penyakit ginjal kronis, riwayat preeklampsia sebelumnya, *systemic lupus erythematosus*, fertilisasi *in vitro*, dan riwayat keluarga preeklampsia. Risiko terjadi preeklampsia meningkat 2–3 kali lipat pada individu yang mengalami obesitas atau *overweight*.² Berdasarkan penelitian pada studi kontrol, nulipara memiliki risiko tiga kali lipat lebih tinggi untuk mengalami preeklampsia. Sebaliknya, risiko preeklampsia menurun pada multipara. Hal ini disebabkan oleh desensitisasi jaringan setelah paparan terhadap antigen paternal pada plasenta selama kehamilan sebelumnya.⁴ Beberapa penelitian mengemukakan mengenai manifestasi klinis dan morbiditas terkait preeklampsia *onset* dini yang terjadi sebelum 34 minggu dan preeklampsia *onset* lambat yang terjadi setelah 34 minggu. Pada preeklampsia *onset* dini, risiko *intrauterine growth restriction* meningkat, sedangkan pada preeklampsia *onset* lambat sering dikaitkan dengan obesitas maternal dan janin yang besar.³

Pada proses implantasi normal, trofoblas menginvasi desidua pada endometrium yang mengarah pada terjadi *remodeling* arteri spiral dan obliterasi tunika media arteri spiral pada miometrium sehingga menyebabkan peningkatan aliran darah ke plasenta;⁵ sedangkan pada preeklampsia, terjadi gangguan migrasi *extravillous trophoblast* menuju arteri spiral pada uterus yang mengakibatkan peningkatan resistensi pembuluh darah uteroplasenta serta disfungsi vaskular pada plasenta. Hal ini menyebabkan sekresi faktor-faktor humoral seperti sitokin, kemokin, dan faktor

antiangiogenik ke dalam sirkulasi sistemik maternal. Faktor-faktor humoral inilah yang menyebabkan gangguan pada endotel vaskular sehingga memicu terjadi kerusakan organ multipel.

Stres oksidatif menjadi salah satu faktor humoral utama yang dihasilkan akibat perfusi plasenta yang buruk. Stres oksidatif dapat menginduksi adhesi leukosit serta platelet ke endotel disertai dengan pelepasan sitokin dan faktor antiangiogenik. Adhesi sel darah dan sel endotel sangat penting dalam proses inflamasi yang terlibat dalam patogenesis preeklampsia. Inflamasi menyebabkan vasokonstriksi dan peningkatan resistensi pada sirkulasi plasenta yang disebabkan oleh penurunan aliran darah uteroplasenta yang diikuti oleh disfungsi plasenta. Secara umum, kegagalan sirkulasi pada preeklampsia disebabkan oleh disfungsi endotel vaskular. *Reactive oxygen species* (ROS) memiliki peran dalam disfungsi endotel pada preeklampsia.^{6,7}

Tinjauan literatur ini bertujuan menyajikan peran ROS pada patofisiologi terjadi preeklampsia. Menyajikan informasi terkini mengenai ROS dalam mencetuskan terjadinya preeklampsia, tinjauan ini diharapkan dapat menjadi basis data yang komprehensif. Hal ini dapat memfasilitasi penelitian lebih lanjut mengenai pencegahan preeklampsia.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode tinjauan literatur dengan menggunakan data sekunder yang diperoleh dari hasil penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Sumber data sekunder yang didapat berupa artikel atau jurnal bereputasi internasional yang relevan dengan topik yang ditentukan, kredibel, *full text*, *open access*, dan menggunakan bahasa Inggris. Kata kunci yang digunakan peneliti dalam pencarian menggunakan kata kunci *antioxidant*, *preeclampsia*, dan *reactive oxygen species*.

Mekanisme pencarian sumber artikel dilakukan dengan penelusuran artikel ilmiah dan jurnal penelitian pada berbagai jurnal internasional seperti *GoogleScholar*, *ScienceDirect*, dan *PubMed*. Adapun kriteria inklusi pada penelitian ini, yaitu artikel yang membahas mengenai peran *reactive oxygen species* dalam mekanisme terjadi preeklampsia, artikel yang diterbitkan dalam rentang waktu 10 tahun terakhir, serta artikel penelitian *full text* dari jurnal internasional. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah artikel yang tidak membahas mengenai peran *reactive oxygen species* dan mekanisme terjadi preeklampsia, serta artikel yang tidak lengkap.

Setelah artikel yang dijadikan sumber itu terkumpul, dilakukan pengkajian ulang sumber artikel yang telah diterbitkan untuk mendapatkan analisis baru dan valid. Berdasarkan hasil skrining artikel yang memenuhi kriteria inklusi maka terdapat sebanyak lima artikel sebagai sumber utama dan sebanyak

sembilan artikel sebagai sumber data tambahan yang dipublikasikan dalam 10 tahun terakhir.

Hasil

Berdasarkan hasil pencarian literatur melalui publikasi di tiga database yaitu GoogleScholar, ScienceDirect, dan PubMed dari rentang tahun 2015–2024 menggunakan kata kunci yang telah ditentukan, jurnal full text, open access, dan menggunakan bahasa Inggris ditemukan sebanyak 17.000 jurnal sesuai dengan kata kunci. Judul diidentifikasi dan diskrining sesuai dengan topik literature review dan didapatkan 5.420 judul artikel yang sesuai. Assessment dilaksanakan berdasarkan kelayakan terhadap kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan sebanyak 14 artikel yang digunakan dalam literature review ini. Dari 14 artikel yang sudah dikaji, didapatkan sebanyak 5 artikel ilmiah yang dijadikan sebagai acuan utama untuk diteliti pada literature review karena telah memuat data-data lengkap sesuai dengan bahasan yang akan disajikan dan diulas secara ringkas pada Tabel 1. Hasil pencarian dan seleksi studi pada literature review ini dapat dengan jelas dilihat pada bagan alur berikut ini.



Gambar 1 Alur Pencarian dan Seleksi Studi

Tabel 1 Efek ROS pada Kehamilan Fisiologis dan Patologis

Referensi	Judul	Hasil
Phipps dkk. ³	<i>Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies</i>	Stres oksidatif terjadi pada maternal-fetal baik pada kehamilan normal maupun patologis. Regresi normal pada vili perifer terjadi pada usia gestasi awal melalui mekanisme yang melibatkan stres oksidatif dan apoptosis.

Yang dkk. ⁸	<i>Reactive Oxygen Species are Essential for Placental Angiogenesis During Early Gestation</i>	ROS dalam level sedang penting dalam proses angiogenesis plasenta. Penghilangan ROS akibat penggunaan antioksidan poten selama plasentasi dapat menurunkan angiogenesis plasenta dan meningkatkan risiko preeklamsia.
Guerby dkk. ⁹	<i>Role of Oxidative Stress in the Dysfunction of the Placental Endothelial Nitric Oxide Synthase in Preeclampsia</i>	Pada awal kehamilan normal, ROS dengan level sedang terlibat dalam proliferasi dan pematangan sel yang diperlukan untuk pemeliharaan kehamilan dan perkembangan embrio. ROS juga terlibat dalam degenerasi jaringan villi di perifer yang penting untuk pembentukan membran plasenta.
Guerby dkk. ⁹	<i>Role of Oxidative Stress in the Dysfunction of the Placental Endothelial Nitric Oxide Synthase in Preeclampsia</i>	Stres oksidatif sebagai penyebab utama pelepasan sitokin dan faktor anti angiogenik ke sirkulasi maternal sehingga menyebabkan disfungsi endotel dan inflamasi bersamaan dengan penurunan bioavailabilitas NO dan disfungsi aktivitas eNOS di plasenta
Chiarello dkk. ¹³	<i>Oxidative Stress: Normal Pregnancy versus Preeclampsia</i>	Peran ROS sangat penting dalam proses aktivasi vascular endothelial growth factor (VEGF) dan transporter glukosa yang menginduksi angiogenesis. Namun, peningkatan ROS dapat menyebabkan beberapa efek yang merugikan.
Ferreira dkk. ¹⁴	<i>Maternal characteristics and risk factors for preeclampsia in pregnant women</i>	Peningkatan level SOD, katalase, GSH, dan rasio GSH/GSSG di plasenta pada wanita dengan preeklamsia dibanding dengan wanita hamil dengan normotensif. Peningkatan parameter antioksidan ini merupakan mekanisme kompensasi untuk melindungi fetus terhadap stres oksidatif di plasenta.

Pembahasan

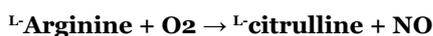
Stres Oksidatif

Stres oksidatif didefinisikan sebagai ketidakseimbangan antara reactive oxygen species (ROS) atau reactive nitrogen species (RNS) dengan kapasitas antioksidan seluler. Senyawa yang dikategorikan sebagai ROS termasuk radikal bebas, seperti superoksida (O₂⁻), hydroxyl radicals (·OH) dan non-radicals intermediate, seperti hidrogen peroksida (H₂O₂) dan singlet oksigen ¹O₂. RNS termasuk nitrit oksida (NO·) yang tergolong memiliki reaktivitas rendah, dan derivatif peroksinitrit (ONOO). Spesies oksigen tersebut merupakan hasil metabolisme seluler

yang normal yang diproduksi oleh reaksi enzimatis dan reaksi non enzimatis yang terjadi terutama di dalam mitokondria.¹³

Efek ROS pada NO

Pada kehamilan normal, nitrit oksida (NO) berkontribusi dalam menjaga homeostasis vaskular untuk meningkatkan aliran darah uterin.⁶ NO disintesis oleh *nitric oxide synthase* (NOS) dari L-arginin dan oksigen (O₂) melalui reaksi berikut:⁹



Aktivasi NOS memicu produksi NO selama kehamilan. NOS terdiri dari tiga bentuk, yaitu *neuronal NOS* (nNOS), *endothelial NOS* (eNOS), dan *inducible NOS* (iNOS). eNOS berperan dalam menghambat adhesi leukosit dan platelet ke endotel sehingga mencegah keadaan proinflamasi. Fungsi vaskular dimodulasi oleh gangguan ROS dan NO. Pada kehamilan normal, peningkatan ROS dapat terjadi akibat stres oksidatif dan dibutuhkan untuk fisiologi kehamilan yang adekuat. Namun, peningkatan ROS juga dapat menyupresi ekspresi dan fungsi eNOS. Peroksinitrit (ONOO⁻) terbentuk akibat pemecahan NO oleh ROS. ONOO⁻ yang dihasilkan tidak hanya mengoksidasi DNA, protein dan lipid, tetapi juga mengganggu jalur pensinyalan vaskular. Peningkatan ROS diikuti dengan peningkatan ONOO⁻ dapat mereduksi bioavailabilitas NO dan menyebabkan disfungsi endotel.^{6,7} Pada kondisi fisiologis ekspresi iNOS sangat lemah, namun dapat distimulasi oleh faktor inflamasi, sepsis atau ketika terjadi stres oksidatif.⁹ Peningkatan produksi ROS juga dapat menginduksi oksidasi *tetrahydrobiopterin* (BH₄) yang merupakan kofaktor eNOS yang memungkinkan konversi komponen nitrogen L-arginin menjadi NO. Penurunan bioavailabilitas BH₄ menyebabkan pelepasan eNOS di endotel plasenta. Hal ini menghasilkan sintesis ONOO⁻ sebagai produk dari reaksi antara O₂ dan NO. Selain itu, ROS dan RNS dapat menginduksi adhesi neutrofil ke endotel serta pelepasan sitokin dan aktivasi jalur pensinyalan yang berkaitan dengan respons inflamasi.¹³

Efek ROS terhadap Antioksidan

Studi literatur yang dilakukan Reyes dkk. menghubungkan antara ROS dengan sistem antioksidan enzimatis. *Superoxide dismutase* (SOD), *glutathione peroxidase* (GPx), dan *catalase* (CAT) merupakan sistem antioksidan enzimatis yang berfungsi sebagai perlindungan pertama terhadap ROS. Sistem antioksidan enzimatis tersebut dapat memetabolisme spesies reaktif ini menjadi produk sampingan yang tidak berbahaya. Perlindungan kedua dilakukan oleh sistem antioksidan non enzimatis seperti vitamin C dan E, α tokoferol, β karoten, ubiquinon, karotenoid, asam askorbat, asam urat dan

glutathion. Sistem antioksidan tersebut bekerja dengan mereduksi dan menginaktivasi radikal bebas dan oksidan.⁷

Penelitian oleh Ferreira dkk. membuktikan bahwa terjadi peningkatan level SOD, katalase, GSH, dan rasio *glutathione* (GSH)/*glutathione disulfide* (GSSG) pada plasenta wanita dengan preeklampsia dibanding dengan wanita hamil dengan normotensif. Peningkatan parameter antioksidan ini merupakan mekanisme kompensasi untuk melindungi fetus terhadap stres oksidatif di plasenta. Kondisi yang berbeda terjadi di sirkulasi darah Wanita dengan preeklampsia terjadi penurunan level antioksidan pada preeklampsia dengan penurunan level glutathion di plasma (GSH) dan sebaliknya terjadi peningkatan aktivitas GPx. Penurunan antioksidan plasma kemungkinan disebabkan oleh akumulasi H₂O₂.¹⁴

Penelitian lain mengungkapkan bahwa peningkatan ROS dapat disertai dengan perubahan level antioksidan. Pada plasenta yang mengalami preeklampsia terjadi penurunan fungsi SOD, *thioredoxin reductase* (ThRed), dan GPx. Tingkat keparahan preeklampsia berkaitan dengan respon antioksidan. Pada plasenta yang mengalami preeklampsia yang sudah mencapai cukup bulan menunjukkan peningkatan ROS dan juga peningkatan aktivitas GPx sebagai mekanisme kompensasi.^{10,11}

Peran ROS pada Patogenesis Preeklampsia

Selama kehamilan normal pada usia gestasi awal (8–10 minggu), sel trofoblas terpapar konsentrasi oksigen yang rendah. Tekanan oksigen parsial (pO₂) pada *placental bed* turun hingga 18 mmHg (2,5% O₂). Kondisi konsentrasi oksigen yang rendah ini merupakan kondisi fisiologis yang merupakan regulator utama untuk mengaktifasi respons seluler terhadap hipoksia yang dimediasi oleh *hipoxia-inducible factors* (protein HIF-1 α dan HIF-2 α). Kondisi lingkungan yang rendah oksigen menyebabkan penurunan konsumsi oksigen oleh mitokondria. Penurunan konsumsi oksigen ini bertujuan mencegah efek teratogenik akibat ROS yang dihasilkan oleh mitokondria. HIF-1 α meningkatkan aktivitas isoform eNOS di ekstrasvili trofoblas. Peningkatan NO menghambat atau memperlambat apoptosis trofoblas sehingga menyebabkan proliferasi ekstrasvili trofoblas, migrasi, dan proses invasi. Pada akhir trimester awal (10–12 minggu) aliran darah intervili meningkat bersamaan dengan tekanan oksigen hingga 60 mmHg (8,5% O₂). Proses ini dimulai pada margin perifer plasenta, kemudian meluas ke area sentral plasenta dan menyebabkan peningkatan gradual pada aliran darah maternal dan tekanan oksigen. Fenomena ini menyebabkan perubahan tekanan dari tekanan rendah ke tekanan tinggi di ruangan intervili pada akhir trimester awal.¹³

Preeklampsia ditandai dengan aktivasi berlebih dan progresif dari sistem imun bersamaan dengan peningkatan sitokin proinflamasi serta

faktor angiogenik pada unit fetoplasenta dan endotel maternal. Patofisiologi preeklampsia melibatkan aktivasi kronik dari sistem imun maternal yang ditandai dengan respons inflamasi yang terus menerus selama kehamilan patologis. Preeklampsia tidak hanya sebatas hipertensi dengan atau tanpa proteinuria, namun juga ditandai dengan disfungsi endotel dan respons inflamasi sistemik. Stres oksidatif memiliki peran pada patofisiologi preeklampsia terutama pada onset dini. Hal ini dikarenakan perfusi uteroplasenta yang buruk akibat defek pada remodeling arteri spiral sehingga menyebabkan hipoksia/reoksigenasi. Kondisi hipoksia merupakan stimulus kuat untuk konversi *xanthine dehydrogenase* menjadi *xanthine oxidase* yang merupakan sumber penting generasi superoksida. *Xanthine oxidase* ini memerankan peran penting pada kerusakan jaringan yang diinduksi radikal bebas pada plasenta. Pada penelitian didapatkan ketidakseimbangan antara ROS dan antioksidan yang menyebabkan kondisi stres oksidatif. Stres oksidatif ini sebagai penyebab utama pelepasan sitokin dan faktor anti angiogenik ke sirkulasi maternal sehingga menyebabkan disfungsi endotel serta inflamasi bersamaan dengan penurunan bioavailabilitas NO dan disfungsi aktivitas eNOS di plasenta.^{9,13}

Peran ROS sangat penting dalam proses aktivasi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan transporter glukosa yang menginduksi angiogenesis. Selama kehamilan, paparan ROS dalam level yang rendah dapat menginduksi angiogenesis melalui peningkatan faktor transkripsi E26 *transformation-specific oncogene homolog 1* (Ets-1) sehingga dapat meningkatkan regulasi ekspresi VEGF dan invasi melalui peningkatan regulasi *Kruppel-like factor 8* (KLF8) yang menginduksi aktivasi *matrix*

metalloproteinase-9 (MMP-9). ROS dapat dihasilkan melalui beberapa mekanisme sehingga peningkatan ROS dapat menyebabkan beberapa efek merugikan. Pada preeklampsia terjadi peningkatan isofom NADPH oksidase NOX1 yang diekspresikan secara berlebihan dalam sinsiotrofoblas. Keadaan ini dikarenakan peningkatan O₂- dan produksi sitokin lainnya yang terkait. Semua ini berkontribusi dalam disfungsi endotel.^{12,13}

Simpulan

Pada awal kehamilan ROS dibutuhkan untuk proses angiogenesis plasenta dan proliferasi serta pematangan sel yang diperlukan untuk pemeliharaan kehamilan dan perkembangan embrio. ROS juga terlibat dalam degenerasi jaringan villi di perifer yang penting untuk pembentukan membran plasenta. Pada tahap ini konsumsi oksigen di mitokondria menurun agar produksi ROS akibat metabolisme di mitokondria berada pada level sedang. Namun, pada kondisi patologis terjadi peningkatan produksi ROS baik yang bersumber dari metabolisme di mitokondria maupun akibat kondisi hipoksia/reoksigenasi. Hal ini dapat memicu peningkatan ROS sehingga terjadi ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan yang dikenal sebagai kondisi stres oksidatif. Stres oksidatif merupakan penyebab utama pelepasan sitokin dan faktor antiangiogenik ke dalam sirkulasi maternal menyebabkan disfungsi endotel dan inflamasi bersamaan dengan penurunan bioavailabilitas NO dan disfungsi aktivitas eNOS di plasenta.

Konflik Kepentingan

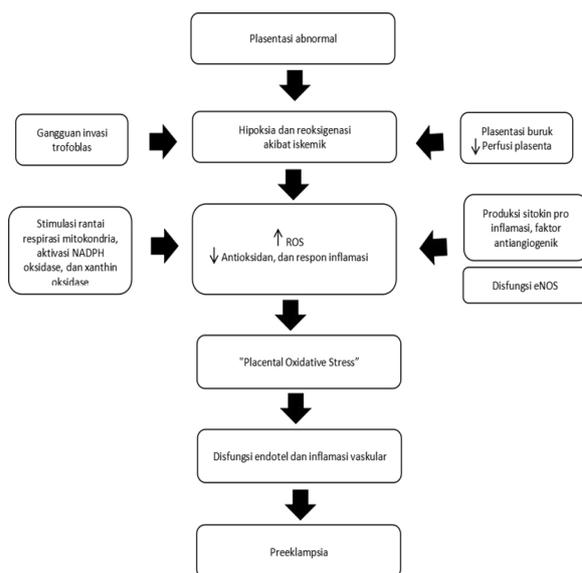
Penelitian ini, kami menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan yang terkait dengan kajian literatur ini.

Ucapan Terima Kasih

Kami mengucapkan terima kasih kepada seluruh penulis dan pihak terkait yang telah berkontribusi dalam penelitian ini. Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan lebih lanjut.

Daftar Pustaka

1. Chang KJ, Seow KM, Chen KH. Preeclampsia: recent advances in predicting, preventing, and managing the maternal and fetal life-threatening condition. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(4):2994.
2. Shandilya V, Sinha N, Rani S. Preeclampsia: prevalence, risk factors, and impact on mother and fetus. *Indian J Cardiovasc Dis Women*. 2023;8(3):193–9.



Gambar 2 Peran ROS pada Patogenesis Preeklampsia

3. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics, and therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(5):275–89.
4. Centina TC, Vázquez RMC, Mejía DR, Godoy SP, Coronell A, Canto P. Higher prepregnancy body mass index is a risk factor for developing preeclampsia in Maya-Mestizo women: a cohort study. *Ethn Health.* 2018;23(6):682–90.
5. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, Tita ATN, Oparil S. Preeclampsia: pathophysiology and clinical presentations. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(14):1690–702.
6. Matsubara K, Higaki T, Matsubara Y, Nawa A. Nitric oxide and reactive oxygen species in the pathogenesis of preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2015;16(3):4600–14.
7. Juan-Reyes SS, Gomez-Olivan LM, Islas-Flores H, Dublan-Garcia O. Oxidative stress in pregnancy complicated by preeclampsia. *Arch Biochem Biophys.* 2020 Mar 15;681:108255. doi: 10.1016/j.abb.2020.108255.
8. Yang Y, Jin H, Qiu Y, Liu Y, Wen L, Fu Y, dkk. Reactive oxygen species are essential for placental angiogenesis during early gestation. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Jun 1;2022:4290922. doi: 10.1155/2022/4290922.eCollection.2022.
9. Guerby P, Tasta O, Swiader A, Pont F, Bujold E, Parant O, dkk. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol.* 2021 Apr;40:101861. doi: 10.1016/j.redox.2021.101861.
10. Holland OJ, Cuffe JSM, Dekker Nitert M, Salomon C, Rice GE, Perkins AV. Placental mitochondrial adaptations in preeclampsia associated with progression to term delivery. *Cell Death Dis.* 2018;9(12):1150.
11. Cuffe JSM, Holland O, Salomon C, Rice GE, Perkins AV. Placental-derived biomarkers of pregnancy disorders. *Placenta.* 2017;54:104–10.
12. Fisher JJ, Bartho LA, Perkins AV, Holland OJ. Placental mitochondria and reactive oxygen species in the physiology and pathophysiology of pregnancy. *CEPP.* 2019 Aug 30.
13. Chiarello DI, Abad C, Rojas D, Toledo F, Vazquez CM, Mate A, dkk. Oxidative stress: normal pregnancy versus preeclampsia. *Biochem Acta Mol Basis Dis.* 2020 Feb 1;1866(2):165354. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.12.005.
14. Ferreira ETM, Moura NDS, Gomes MLDS, Silva EG, Guerreiro MM, Oria MOB. Maternal characteristics and risk factors for preeclampsia in pregnant women. *Rev Rene.* 2019 May;20:e40327.