



# LIKOPEN

Obat Masa Depan Penurun Risiko Preeklamsia

**Dr. dr. Vaulinne Basyir, Sp.OG(K)., M.M.**

**LIKOPEN**  
**OBAT MASA DEPAN PENURUN RISIKO PREEKLAMISIA**

Penulis:  
**Vaulinne Basyir**

Desain Cover:  
**Septian Maulana**

Sumber Ilustrasi:  
**www.freepik.com**

Tata Letak:  
**Mulyadi**  
**Handarini Rohana**

Editor:  
**Prima Nanda Fauziah, S.Si., M.Si.**

ISBN:  
**978-623-459-691-5**

Cetakan Pertama:  
**September, 2023**

---

**Hak Cipta Dilindungi Oleh Undang-Undang**  
**by Penerbit Widina Media Utama**

---

Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari Penerbit.

**PENERBIT:**  
**WIDINA MEDIA UTAMA**  
Komplek Puri Melia Asri Blok C3 No. 17 Desa Bojong Emas  
Kec. Solokan Jeruk Kabupaten Bandung, Provinsi Jawa Barat

**Anggota IKAPI No. 360/JBA/2020**  
Website: [www.penerbitwidina.com](http://www.penerbitwidina.com)  
Instagram: @penerbitwidina  
Telepon (022) 87355370

# PRAKATA

Puji syukur kami panjatkan ke Hadirat Tuhan Yang Maha Esa karena berkat izinnyalah buku yang berjudul “Likopen Obat Masa Depan Penurun Risiko Preeklamsia” dapat terbit.

Preeklamsia merupakan masalah pada kehamilan dimana angka kematian ibu dan perinatal masih tinggi. Di Indonesia, masalah preeklamsia ini menjadi faktor penyebab kematian kedua tertinggi setelah pendarahan. Artinya, masalah preeklamsia ini adalah masalah serius yang harus segera dicarikan solusinya. Penemuan terkini menunjukkan bahwa likopen memiliki potensi yang cukup signifikan untuk mengatasi masalah ini. Oleh karenanya buku ini pun terbit sebagai bahan kajian agar kedepan dapat dilakukan uji klinis untuk dapat memastikan efektivitas pemberian likopen kepada pasien untuk menurunkan angka preeklamsia, khususnya di Indonesia.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kami haturkan kepada semua pihak yang telah membantu hingga buku ini dapat terbit. Kami sadari bahwa buku ini jauh dari kata sempurna, oleh karenanya semua saran dan kritik membangun sangat kami harapkan demi perbaikan di masa mendatang.

September, 2023

**Penulis**

# DAFTAR ISI

PRAKATA .....	iii
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR TABEL .....	vi
DAFTAR GAMBAR .....	vii
DAFTAR SINGKATAN.....	ix
<b>BAB 1 TINGGINYA ANGKA PREEKLAMPSIA DI DUNIA .....</b>	<b>1</b>
<b>BAB 2 TERMINOLOGI MEDIS SEPUTAR PREEKLAMPSIA .....</b>	<b>7</b>
A. Preeklamsia.....	7
1. Etiologi Preeklamsia.....	8
2. Epidemiologi Preeklamsia .....	9
B. Patofisiologi Preeklamsia .....	10
1. Invasi Trofoblas Abnormal .....	17
2. <i>Remodelling</i> Arteri Spiralis.....	17
3. Disfungsi Endotel .....	18
C. Gen <i>Fms-Like Tyrosine Kinase-1</i> .....	21
D. Gen Endoglin.....	23
E. Gen <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> .....	28
F. Gen <i>Placental Growth Factor (PlGF)</i> .....	29
G. <i>Malondialdehyde (MDA)</i> .....	29
H. Likopen.....	31
I. Sel Trofoblas Plasenta dan Teknik Kultur Sel.....	33
<b>BAB 3 PETA KONSEP.....</b>	<b>37</b>
A. Kerangka Konseptual.....	37
B. Asumsi .....	39
<b>BAB 4 PENGARUH LIKOPEN TERHADAP</b>	
<b>PENURUNAN RISIKO PREEKLAMPSIA .....</b>	<b>41</b>
A. Populasi.....	41
B. Pemeriksaan Standarisasi Serum Normal dan Preeklamsia .....	41
C. Perhitungan LC <sub>50</sub> Likopen Terhadap Sel Trofoblas .....	43
D. Pengaruh Likopen Terhadap sFlt-1, PlGF dan MDA .....	44

1. Pengaruh Berbagai Konsentrasi Likopen dan Jenis Serum yang Digunakan Terhadap Kadar sFlt-1.....	45
2. Pengaruh Berbagai Konsentrasi Likopen dan Jenis Serum yang Digunakan Terhadap Kadar PlGF .....	48
3. Pengaruh Berbagai Konsentrasi Likopen dan Jenis Serum yang Digunakan Terhadap Kadar MDA .....	50
<b>BAB 5 TELAAH LANJUTAN.....</b>	<b>53</b>
A. Karakteristik Dasar Subjek dan Bahan Penelitian.....	53
B. Pengaruh Likopen Terhadap Kadar sFlt-1 pada Sel Trofoblas yang Diinduksi Serum Preeklamsia.....	55
C. Pengaruh Likopen Terhadap Kadar PlGF pada Sel Trofoblas yang Diinduksi Serum Preeklamsia .....	56
D. Pengaruh Likopen Terhadap Kadar MDA pada Sel Trofoblas yang Diinduksi Serum Preeklamsia.....	57
<b>BAB 6 PENUTUP.....</b>	<b>61</b>
A. Kesimpulan.....	61
B. Saran .....	61
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>62</b>
<b>PROFIL PENULIS .....</b>	<b>70</b>

## *DAFTAR TABEL*

<b>Tabel 4.1</b> Perbandingan Kadar sFlt-1 dari Berbagai Jenis Serum dan Konsentrasi Likopen.....	47
<b>Tabel 4.2</b> Perbandingan Kadar PlGF dari Berbagai Jenis Serum dan Konsentrasi Likopen.....	49
<b>Tabel 4.3</b> Kadar MDA Berdasarkan Jenis Serum, Besarnya Konsentrasi Likopen dan Waktu Inkubasi.....	51

# DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2.1</b> Skema Invasi Trofoblas dari Arteri Spiralis pada Kehamilan Normal dan Preeklamsia.....	11
<b>Gambar 2.2</b> Skema Patofisiologi Preeklamsia .....	13
<b>Gambar 2.3</b> Mekanisme Preeklamsia.....	14
<b>Gambar 2.4</b> Mekanisme Disfungsi Endotel yang Disebabkan oleh sFLT1, VEGF, dan PlGF.....	20
<b>Gambar 2.5</b> Struktur Gen FLT1.....	22
<b>Gambar 2.6</b> Mekanisme Ketidakseimbangan Angiogenesis dan Antiangiogenesis.....	23
<b>Gambar 2.7</b> Struktur Gen ENG.....	24
<b>Gambar 2.8</b> Patofisiologi Preeklamsia yang Dipengaruhi <i>Stress</i> Oksidatif.....	30
<b>Gambar 2.9</b> Struktur <i>Malondialdehyde</i> (MDA).....	31
<b>Gambar 2.10</b> Struktur Likopen .....	32
<b>Gambar 2.11</b> Kultur Sel Trofoblas Manusia HTR-8 .....	33
<b>Gambar 3.1</b> Kerangka Konseptual .....	37
<b>Gambar 4.1</b> Hasil Pemeriksaan Serum Protein Elektroforesis .....	42
<b>Gambar 4.2</b> Hasil Pemeriksaan Gabungan Serum Protein Elektroforesis.....	43
<b>Gambar 4.3</b> LC <sub>50</sub> Likopen Terhadap Sel Trofoblas.....	44
<b>Gambar 4.4</b> Perbandingan Kadar sFlt-1 pada Sel Trofoblas Perlakuan Berdasarkan Lamanya Waktu Inkubasi Setelah Pemberian Berbagai Konsentrasi Likopen.....	46
<b>Gambar 4.5</b> Kadar sFlt-1 Berdasarkan Jenis Serum, Besarnya Konsentrasi Likopen dan Waktu Inkubasi .....	47
<b>Gambar 4.6</b> Perbandingan Kadar PlGF pada Sel Trofoblas Perlakuan Berdasarkan Lamanya Waktu Inkubasi Setelah Pemberian Berbagai Konsentrasi Likopen.....	48
<b>Gambar 4.7</b> Kadar PlGF Berdasarkan Jenis Serum, Besarnya Konsentrasi Likopen dan Waktu Inkubasi .....	49
<b>Gambar 4.8</b> Perbandingan Kadar MDA pada Sel Trofoblas Perlakuan Berdasarkan Lamanya Waktu Inkubasi Setelah Pemberian Berbagai Konsentrasi Likopen.....	50



<b>Gambar 4.9</b> Kadar MDA Berdasarkan Jenis Serum, Besarnya Konsentrasi Likopen dan Waktu Inkubasi .....	51
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----



# TINGGINYA ANGKA PREEKLAMSI DI DUNIA

---

Preeklamsia merupakan masalah pada kehamilan dimana tingkat maternal dan perinatal serta angka kematian masih tinggi (Cunningham *et al.*, 2018). Terjadinya preeklamsia di negara-negara *non*-industri (berkembang) dilaporkan sebanyak 5-8% (Duley *et al.*, 2006; Huppertz., 2008), sedangkan pada tahun 2005 adalah 0,51 persen -38,4 persen, menurut *World Health Organization* (WHO). Terjadinya preeklamsia terlihat lebih dari 2-8% dari semua kehamilan dan merupakan alasan yang menyebabkan kesakitan atau bahkan kematian ibu dan perinatal di seluruh dunia (Jeyabalan., 2013). Kematian ibu akibat preeklamsia di negara industri lebih tinggi sekitar 16%, sedangkan di Afrika dan Asia pada dasarnya sebanyak 9% (Hutcheon *et al.*, 2011).

Kasus preeklamsia di Indonesia menduduki peringkat kedua sebagai penyebab kematian ibu setelah pendarahan (Tinjauan Segmen dan Kesejahteraan Indonesia 2007). Berdasarkan informasi catatan klinis dan laporan tahunan Segmen Obstetri dan Ginekologi di Klinik Medis Hasan Sadikin Bandung, dari tahun 2015 hingga 2016, kejadian preeklamsia meningkat lebih dari 10%. Angka kematian ibu adalah 228 per 100.000 kelahiran hidup, jika dibandingkan dengan target yang dicapai otoritas publik pada tahun 2010 sebesar 125/100.000 kelahiran hidup, angka ini masih terbilang tinggi. Kasus preeklamsia di poliklinik gawat darurat. Dr. M. Djamil Padang terus berkembang secara konsisten. Pada tahun 2014 terdapat sekitar 175 pasien preeklamsia dari 1100 pasien ibu hamil atau sekitar 15,9% dan pada tahun 2015 terdapat sekitar 175 pasien preeklamsia dari total 650 pasien ibu



## TERMINOLOGI MEDIS SEPUTAR PREEKLAMPSIA

---

### A. PREEKLAMPSIA

Preeklamsia didefinisikan sebagai suatu sindrom spesifik pada kehamilan ditandai dengan peningkatan tekanan darah yang biasanya terjadi setelah usia kehamilan 20 minggu, pada wanita yang sebelumnya normotensi. Keadaan ini ditandai oleh peningkatan tekanan darah yang disertai proteinuria. Peningkatan tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg dan atau diastolik  $\geq 90$  mmHg yang sebelumnya tekanan darahnya normal dan tidak ada proteinuria (Davitson *et al.*, 2004; Cunningham *et al.*, 2018). Keadaan tanpa proteinuria, tetap dicurigai sebagai preeklamsia jika peningkatan tekanan darah disertai oleh gejala sakit kepala, gangguan penglihatan, nyeri abdomen, hasil laboratorium yang tidak normal terutama bila ada trombositopenia, dan peningkatan tes fungsi hati (Robert, 2004; Wagner, 2004; Hallak, 2005; Cunningham *et al.*, 2018).

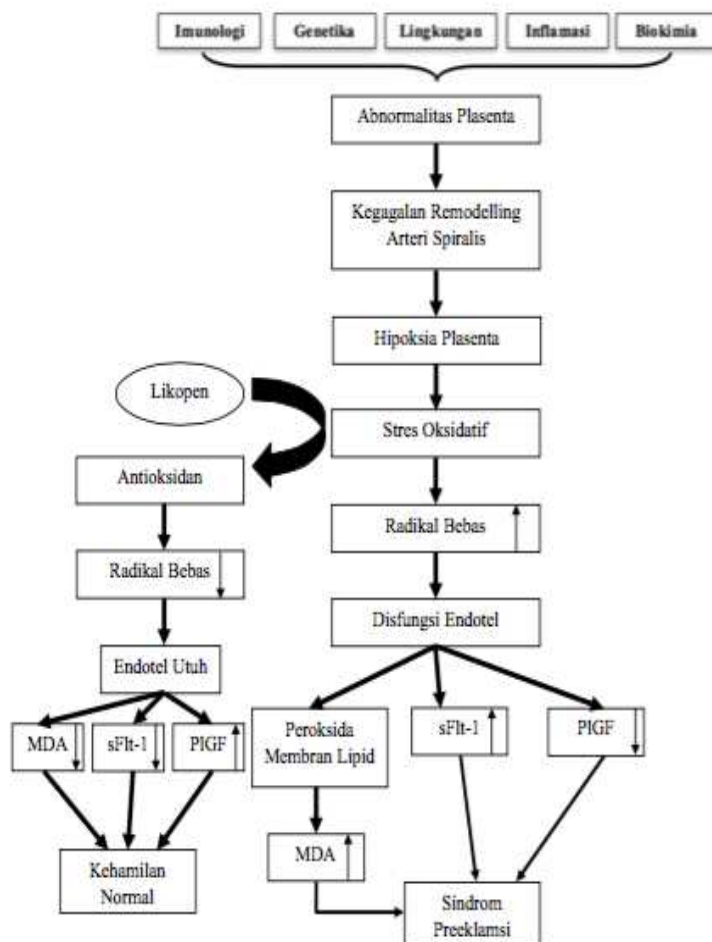
Kriteria gejala preeklamsia dapat ditegakkan bila ditemukan salah satu atau lebih dari gejala-gejala di bawah ini (Robert, 2004; Wagner, 2004; Hallak, 2005; Cunningham *et al.*, 2018).

- a. Tekanan darah sistolik  $\geq 140$  mmHg atau tekanan darah diastolik  $\geq 90$  mmHg.
- b. Proteinuria  $> 0,3$  g/24 jam atau +1 pada pemeriksaan kualitatif,
- c. Timbulnya hipertensi pada usia kehamilan 20 minggu yang sebelumnya normotensi.

# BAB 3

## PETA KONSEP

### A. KERANGKA KONSEPTUAL



Gambar 3.1 Kerangka Konseptual



# **PENGARUH LIKOPEN TERHADAP PENURUNAN RISIKO PREEKLAMPSIA**

---

## **A. POPULASI**

Penarikan sampel dilakukan di Bagian SMF Obstetri dan Ginekologi RS dr. Hasan Sadikin untuk pengambilan sampel darah ibu hamil normal dan ibu hamil preeklamsia yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi mulai dari Agustus 2016 sampai Januari 2017.

Pengamatan dilakukan secara bertahap. Tahap pertama pengujian aktivitas antioksidan likopen terhadap sel trofoblas. Tahap berikutnya dilakukan standarisasi serum dan pengamatan kadar sFlt-1, PlGF, dan MDA pada sel trofoblas yang telah diinduksi serum normal ataupun serum preeklamsia serta diberikan perlakuan dengan berbagai konsentrasi likopen.

## **B. PEMERIKSAAN STANDARISASI SERUM NORMAL DAN PREEKLAMPSIA**

Serum diperiksa untuk mengetahui karakteristik dari masing-masing kelompok serum, yaitu normal dan preeklamsia. Pemeriksaan serum menggunakan metode elektroforesis. Pemeriksaan elektroforesis protein serum meliputi albumin, alfa 1 globulin, alfa 2 globulin, beta 1 globulin, beta 2 globulin, gamma globulin dan rasio A/G untuk masing-masing kelompok sehingga diperoleh konsentrasi standar protein serum yang digunakan pada penelitian ini.



## TELAAH LANJUTAN

---

### A. KARAKTERISTIK DASAR SUBJEK DAN BAHAN PENELITIAN

Pada pasien dengan penderita preeklamsi, terjadi perubahan pada angiogenesis yang terjadi selama serangan vena dari trofoblas ekstravillous ke vena uterus, yang tidak akan menyebabkan pengurangan obstruksi vaskular plasenta dan akan mempengaruhi suplai oksigen ke jaringan secara tidak baik terhadap plasenta karena ukuran pembuluh darah akan mengerut sehingga menyebabkan iskemia dan dapat menyebabkan kerusakan villous trofoblas (kerusakan sel) (Gunardi *et al.*, 2015).

Komplikasi preeklamsia ini terjadi saat kehamilan di atas usia 20 minggu berupa hipertensi, proteinuria tanpa atau disertai edema (Cunningham *et al.*, 2018). Pada penelitian ini didapatkan wanita hamil dengan usia kehamilan 34-42 minggu yang didiagnosis sebagai preeklamsia dan wanita hamil tanpa preeklamsia dengan usia kehamilan yang sama.

Wanita hamil baik normal maupun preeklamsia diambil serumnya untuk dilakukan pemeriksaan kadar sFlt-1, PlGF, dan MDA secara *in vitro* menggunakan sel trofoblas serta dilakukan pengujian pengaruh likopen terhadap kadar sFlt-1, PlGF dan MDA yang merupakan marker molekuler dalam patogenesis preeklamsia. Parameter untuk menganalisis pengaruh likopen sebagai antiangiogenesis diwakilkan oleh kadar sFlt-1 dan PlGF, sedangkan kadar MDA untuk menganalisis pengaruh likopen sebagai antioksidan.



## PENUTUP

---

### A. KESIMPULAN

1. Nilai LC<sub>50</sub> likopen pada sel trofoblas adalah 250 µg/ml.
2. Terdapat pengaruh pemberian likopen pada konsentrasi 15,625 µg/ml terhadap kadar sFlt-1.
3. Terdapat pengaruh pemberian likopen pada konsentrasi 15,625 µg/ml terhadap kadar PlGF.
4. Terdapat pengaruh pemberian likopen pada konsentrasi 31,25 µg/ml terhadap kadar MDA.

### B. SARAN

Untuk memperkuat hasil temuan dan dapat berkontribusi dalam upaya menanggulangi preeklamsia, maka efektivitas pemberian likopen kepada pasien ini diperlukan pengamatan lanjutan, khususnya yang berkaitan dengan dua aspek berikut:

#### 1. Waktu Inkubasi

Penggunaan waktu inkubasi yang lebih bervariasi dapat memberikan gambaran lengkap mengenai pengaruh likopen yang lebih optimal dan menyeluruh.

#### 2. Uji Klinis

Perlu dilakukan uji klinis mengenai penggunaan berbagai konsentrasi likopen terhadap kadar sFlt-1, PlGF dan MDA untuk mencegah preeklamsia.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal A, Sekhon LH. 2010. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility. *Hum Fertility*. 13(4):217-25.
- Agarwal A, Shen H, Agarwal S, Rao AV. 2001. Lycopene content of tomato products: its stability, bioavailability and in vivo antioxidant properties. *J Med Food*. 4(1):9-15.
- Ahmad S, Ahmed A. 2004. Elevated placental soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 inhibits angiogenesis in preeclampsia. *Circ Res*. 95(9):884-91.
- Al-Ghafra A, Gude NM, Brennecke SP, King RG. 2006. Increased adrenomedullin protein content and mRNA expression in human fetal membranes but not placental tissue in pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod*. 12(3):181-6.
- angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *NEJM*. 350(7):672-83.
- Antartani, R., Ashok, K. 2011. Effect of lycopene in prevention of preeclampsia in high risk pregnant women. *J Turkish-German Gynecol Assoc*. 12: 35-8.
- Azzi A, Ricciarelli R, Zingg JM. 2002. Non antioxidant molecular functions of alpha-tocopherol (Vitamin E). *FEBS*. 519(1-3):8-10.
- Banerjee S, Jeyaseelan S, Guleria R. 2009. Trial of lycopene to prevent pre-eclampsia in healthy primigravidas: result show some adverse effects. *J Obstet Gynaecol Res*. 35(3):477-82.
- Basu A., Imran S. 2007. Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic. *The New England Journal of Medicine*. 335:992-1005.
- Basyir V, Fauziah PN, Sofie RK., Anita DA, Yanwirasti, Johanes CM, Fadil O. 2021. Correlation between Level of Soluble Endoglin and Soluble FMS- Like Tyrosine Kinase-1 on Severe Preeclampsia and Normal Pregnancy. *Sys Rev Pharm*. 12(1):1598-1601.
- Beeghly-Fadiel A, Gao YT, Long J, Cai Q, Shu XO. 2011. Polymorphisms in tissue inhibitors of metalloproteinases-2 and -3 and breast cancer susceptibility and survival. *Int J Cancer*. 125:844-50. doi: 10.1002/ijc.24405
- Bell MJ, Robert JM, Faunds SA, Jeyabalan A, Terhorst L, Conley YP. 2013. Variation in endoglin pathway genes is associated with preclampsia: a case-control candidate gene association study. *BMC Pregn Childbirth*. 13:82-94.



- Caniggia I, Taylor CV, Ritchie JWL, S J, Letarte M. 1997. Endoglin regulates trophoblast differentiation along the invasive pathway in human placental villous explants. *Endocrinology*. 138:4977-88.
- Cao C, Ying T, Fang JJ, et al. 2010. Polymorphism of vascular endothelial growth factor -2578C/A with cancer risk: evidence from 11263 subjects. *Med Oncol*.
- Chappel S., Morgan L. 2006. Searching for genetic clues to the causes of pre-eclampsia. *J Clin Sci (Lond)*. 110(4):443-58.
- Chelbi ST, Vaiman D. 2007. Genetic and epigenetic factor contributes to the onset of preeclampsia.
- Cohen H.W., Miller N.R., Garry D. 2003. Serum androgen markers in preeclampsia. *The Journal of Reproductive Medicine*. 48(4):225-229.
- Cook RJ, Dickens BM, Wilson OAF, Scarow SE. 2001. Advancing safe motherhood through human rights. Geneva: World Health Organization.
- Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. 2003. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors; a systematic review. *Obstet Gynecol*. 10(6):1319-32.
- Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rause DJ, Spancy CY. 2018. *Williams obstetrics*. 24<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw Hill.
- Data Rekam Medik dan Laporan Tahunan Bagian Obstetri dan Ginekologi Tahun 2015-2016. Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran 2016.
- Davitsen JM, Homuth V, Jeyebalan A, Conrad KP, Karumanchi SA, Quaggin S, et al. 2004. New aspect in the pathofisiology of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol*. 15(2440):8.
- Dekker GA, Sibai BM. 1997. Pathophysiology of hypertensive disorder. In: Gleicher N, Gall SA, Sibai BM, Elkayam U, Galbraith RMS, G E, eds.
- Denisov TE, Afanas'ev BI. Oxidation and antioxidants in organic chemistry and biology. 2005:849-891.
- Duley L, Meher S, Abalos E. 2006. Management of pre-eclampsia. *BMJ*. 332(7539):463-8.
- El-Raey MA, Ibrahim GE, Eldahshan OA. Lycopene and lutein; A review for their Chemistry and medicinal uses. *J Pharmacognosy Phytochemistry*. 2(1): 245-54.
- Farid. 2000. Perbandingan kadar nitrik oksida serum penderita preeklamsi dengan hamil normal [Tesis]. Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran.

- Farina AC, Chan W, Chiu R, Tsui N, Carinci P, et al. 2004. Circulating corticotropin-releasing hormone mRNA in maternal plasma: relationship with gestational age and severity of preeclampsia. *Clin Chem*. 50(10):1851-4.
- Fatmawati, H., Satuman, Endang, S.W., Rudijnto, A., Rasjad, I. 2010. Pengaruh Likopen terhadap Penurunan Aktivitas NF-kB dan Ekspresi ICAM-1 pada Kultur HUVECs yang Dipapar Leptin.
- Fisher SJ, Roberts JM. 1993. Defects in placentation and placental perfusion. In: Linhheimer MD, Roberts JM, Cunningham F, eds. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy*. 2nd ed. Stanford: Appleton & Lange. 377-94.
- Gerster, H. 1997. The potential role of lycopene for human health. *J. Am. Coll. Nutr.* 16, 109–126.
- Granger JP, Alexander BT, Llinas MT, Bennett WA, Khalil RA. 2001. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking plasental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension*. 38:718-22.
- Greer IA. 2002. Pregnancy induced hypertension. In: Chamberlain G, Steer P, eds. *Turnbull's obstetrics*. 3rd ed. London: Churchill Livingstone. 333-53.
- Gunardi J.I., Mose J., Mieke H.S., Anita D.A., Prima N.F., Triyuli. 2016. Effects of Papua Ant Nests (*Myrmecodia pendens*) on Level of sFlt-1, PlGF, MDA and NO in Preeclampsia-induced HUVEC Cell Line. *International Journal of PharmTech Research*. 9(6):424-435.
- Gurnadi J.I., Johannes Mose, Budi Handono, Mieke H. Satari, Anita Deborah Anwar, Prima Nanda Fauziah, A Yogi Pramartirta, Dwi Davidson Rihibiha. 2015b. Difference of Concentration of Placental Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1(sFlt-1), Placental Growth Factor (PlGF), and sFlt-1/PlGF Ratio In Severe Preeclampsia and Normal Pregnancy. *BMC Res Notes*. ID. 1363134797146898.
- Gurnadi J.I., Johannes Mose, Budi Handono, Prima Nanda Fauziah, Akhmad Yogi Pramartirta. 2015a. Correlation Between fms-Like Tyrosine Kinase-1(sFlt-1) Cell-Free Messenger RNA Expression and fms-Like Tyrosine Kinase1(sFlt-1) Protein Level In Severe Preeclampsia and Normal Pregnancy. *International Journal of Integrated Health Sciences (IJIHS)*. 3(2):66–71.
- Hallak M. Hypertension in pregnancy. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, eds. 2005. *High risk pregnancy*. 3 ed. London: WB Saunders. 639-63.

- Hoppe PP, Kramer K, Van Den Berg H et al. 2003. Synthetic and tomato-based lycopene have identical bioavailability in humans. *Eur J Nutr.* 42:272-8.
- Hsiao, G., Fong, T.H., Nien, H.T. 2004. A Potent Antioxidant, Lycopene, Affords Neuroprotection Against Microglia Activation and Focal Cerebral Ischemia in Rats. *J in vivo.* 18: 351-356.
- Hubel CA, Roberts JM. 1999. Lipid metabolism and oxidative stress. In: Linheimer MD, Roberts JM, F C, eds. *Chesley's hypertensive disorders in pregnancy.* 2nd ed. Stanford: Appleton & Lange. 453-75.
- Huppertz B. 2008. Placental origins of preeclampsia challenging the current hypothesis. *Hypertension.* 51:970.
- Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. 2011. Epidemiology of preeclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obst Gyn.* 25:391-403.
- Jeyabalan A. 2013. Epidemiology of preeclampsia: impact of obesity. *Nutr Rev.* 71:S18-25.
- Jeyabalan A., Caritis, S.N. 2006. Antioxidants and the Prevention of Preeclampsia – Unresolved Issues. *The New England Journal of Medicine.* 354:1841-843.
- Kam EPY, Gardner L, Loke YW, King A. 1999. The role of trophoblast in the physiological change in decidual spiral arteries. *Hum Reprod.* 14(8):2131-8.
- Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE, et al. 2005. Pre-eclampsia: a renal prespective. *Kidney Int.* 67:2107.
- Kelkel M, Schumacher M, Diederich M. 2011. Antioxidant and anti-proliferative properties of lycopene. *Free Radic Res.* 45(8):925-40.
- Khaliq A, Dunk C, Jiang J, Shams M, Li X, Acevedo C. 1999. Hypoxia down-regulates placenta growth factor, whereas fetal growth restriction upregulates placenta growth factor expression. *Lab Invest.* 79:151-70.
- Kim Dj, Takasuka N, Nishino H, Tsuda H. 2000. Chemoprevention of lung cancer by lycopene. *Biofactors.* 13:95-102.
- Kopcow, H.D., Karumanchi A. 2007. Angiogenic Factors and Natural Killer (NK) Cells in the Pathogenesis of Preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 76(1-2): 23–29.
- Leo L., Vasyl H., Yee S.C., Jennifer B. 2000. Regulator of G protein signaling 5 is a determinant of gestational hypertension and preeclampsia. *Science Translational Medicine.* 7(290):290-8.
- Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF. 2004. Circulating

- Levy J, Bosin E, Feldman B, Giat Y, Miinster A, Danilenko M, Sharoni Y. 1995. Lycopene is a more potent inhibitor of human cancer cell proliferation than either - or  $\beta$  carotene. *Nutr Cancer*. 24:257-266.
- Li H, Gu B, Zhang Y, Lewis DF, Wang Y. 2005. Hypoxia-induced increase in soluble Flt-1 production correlates with enhanced oxidative stress in trophoblast cells from the human placenta. *Placenta*. 25:210-7.
- Liu Z, Afink GB, ten Dijke Peter. 2012. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin are elevated circulating anti-angiogenic factor in pre-eclampsia. *Int J Women Cardiovascular Health*. 2:358-67.
- Lo Y.M., Leung T.N., Tein M.S., Sargent I.L., Zhang J., Lau T.K., Haines C.J., Redman C.W. 1999. Quantitative abnormalities of fetal DNA in maternal serum in preeclampsia. *J Clin Chem*. 45(2):184-8.
- Lyall F, Greer IA. 1996. The vascular endothelium in normal pregnancy and preeclampsia. *J Reprod Fertil*. 1:107-16.
- Maynard DE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. 2003. Excess placental sFLT1 may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 111(5):649-58.
- Mayne M. 1996. Pre-eclampsia. *Ceylon Medical Journal*. 41(1):7-9.
- Neale D, Demadsio K, Illuzi J, Chaiworapongsa, Romero R, and Mor G. 2003. Maternal serum of women with preeclampsia reduces trophoblast cell viability: evidence for an increased sensitivity to Fas-mediated apoptosis. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 13:39-44.
- Noris, M., Perico, N., Remuzzi, G. 2005. Mechanisms of disease: Pre-eclampsia. *Nat Clin Pract Nephrol*. 1(2):98-114.
- Okazaki S, Sekizawa A, Farina A, Okai T. 2006. Measurement of mRNA of trophoblasti-specific genes in cellular and plasma components of maternal blood. *J Med Genet*. 43:47.
- Osol G, Mandala M. 2009. Maternal uterine vascular remodelling during pregnancy. *Physiol* 24:58-71.
- Park M, Brewster UC. 2007. Management of preeclampsia. *Hosp Phys*. 1:25-32.
- Pennington KA, Schlitt JM, Jackson DL, Schulz LC, Schust DJ. 2012. Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease. *Disease Models and Mechanisms*. 5:9-18.

- Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH. 2006. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 367(9517):1145-53.
- Pramatirta A.Y., Bremmy Laksono, Prima Nanda Fauziah, Anita Deborah Anwar, Sofie Rifayani Krisnadi, Debbie S Retnoningrum, Ani Melani Maskoen, Erlina Widiarsih. 2016. Effects of Low Dose Aspirin on Caspase 3, TNF- $\alpha$  and Apoptotic Index Levels in Preclampsia Maternal Serum-Induced Placental Trophoblast Cell Line In Vitro. *International Journal of PharmTech Research*. 9(10):1-6.
- Purwosunu Y, Sekizawa A, Okazaki S, Farina A, Wibowo N, Nakamura M, et al. 2009. Prediction of preeclampsia by analysis of cell-free messenger RNA in maternal plasma. *Am J Obstet Gynecol*. 200(4):1-7.
- Raijmakers MTMP, L. 2007. The role of oxidative stress in pre-eclampsia, in Preeclampsia etiology and clinical practice. Cambridge University Press. 8:121-32.
- Rao Av, Agarwal S. 2000. Review, role of antioxidant lycopene in cancer and heart disease. *J Am College Nurt*.19(5):563-9.
- Reynolds C, Mabie WC, Sibai BM. 2005. Hypertensive status of pregnancy. In: DeCherney AH, Nathan L, eds. *Current obstetric & gynecologic diagnosis & treatment*. 10 ed. New York: Mc Graw Hill. 338-53.
- Robert J. Pregnancy-related hypertension. In: Creasy R, Iams J, eds. 2004. *Maternal fetal medicine principle and practice*. 2 ed. Philadelphia: WB Saunders. 859-80.
- Robert JM, Taylor RM, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, Mclaughlin MK. 1989. Preeclampsia. An endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol*.161:1200-4.
- Roberts JM, Gammill HS. 2005. Preeclampsia: recent insight. *Hypertension*. 46:1243-9.
- Robinson CJ, Johnson DD. 2007. Soluble endoglin as a second-trimester marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*.197(2):174-5.
- Roeshadi, H.R. 2004. Upaya Menurunkan Angka Kesakitan dan Angka Kematian Ibu Pada Penderita Preeklampsia dan Eklampsia. Universitas Sumatra Utara. Medan.

- Romero R, Mazor M, Lockwood CJ, Emamian M, Belanger KP, Hobbins JC, et al. 1989. Clinical significance, prevalence, and natural history of thrombocytopenia in pregnancy-induced hypertension. *Am J Perinatol.* 6(1):32-8.
- Sanjiv A, Rao AV. 2000. Tomatolycopene and its role in human health and chronic disease. *Canadian Med Association J.* 163(6):739-44.
- Sharma JB, Kumar A, Malhotra M, Arora R, Prasad S, Batra S. 2003. Effect of lycopene on pre-eclampsia and intra-uterine growth retardation in primigravidas. *Int J Gynaecol Obstet.* 81(3):257-62.
- Shibuya, M. 2001. Involvement of Flt-1 (VEGF receptor-1) in cancer and preeclampsia. *Proc Jpn Ser B Phys Biol Sci.* 87(4):167-78.
- Srinivasan V, Netz D.J., Webert H. 2007. Structure of the Yeast WD40 Domain Protein Cia1, a Component Acting Late in Iron-Sulfur Protein Biogenesis. *J Structure.* 15(10):1246-1257
- Staum-Ram E., Shalev E. 2005. Human trophoblast function during the implantation process. *Reprod Biol Endocrinol.* 3:56.
- Stepan H, Faber R, Dornhofer N, Huppertz B, Robitzki A, Walther T. 2006. Elevated sFlt-1 Level and Preeclampsia with Parvovirus-Induced Hydrops. *Biol Reprod.* 74(5):772-6.
- Story EN, Kopec RE, Schwartz SJ, Harris GK. 2010. An update on the health effects of tomato lycopene. *Annu Rev Food Sci Technol.* 1:189-210.
- Tas M, Saruhan BG, Kurt D, Yokus B, Denli M. 2010. Protective role of lycopene on aflatoxin B1 induced changes sperm characteristics and testicular damages in rats *kafkas Univ Vet Fak Derg.* 16(4);597-604.
- VanWijk, M.J., Kublickiene, K., Kees, B., Ed, V. 2000. Vascular function in preeclampsia. *Cardiovasc Res.* 47 (1): 38-48.
- Vijayalakshmi, Ambareesha K, Kayalvizhi E, Qairunnisa S, Revathi M, Chandrasekhar M. 2013. Effect of antioxidants in preeclampsia women at increased risk. *International Journal of Medical Research and Health Sciences.* Vol.2(2):177-181.
- Walfish A, Hallak M. 2006. Hypertension. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, eds. *High risk pregnancy management options.* 3 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 772-92.

- Wang J, Trodinger B. 1998. Endothelial cell dysfunction in preeclampsia. *J Nephrol.* 11:53-6.
- Weisburger JH. 1998. Evaluation of the evidence on the role of tomato products in disease prevention. *Proc Soc Exp Biol Med.* 218:140-3.
- Wilcox A.J., Basso O., Weinberg C.R. 2003. Subfecundity as a correlate of preeclampsia: a study within the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol.* 157(3):195-202.
- Wright C.F., Burton H. 2009. The use of cell-free fetal nucleic acids in maternal blood for non-invasive prenatal diagnosis. *J Human Reprod Update.* 15(1):139-51.
- Yuan HT, Haig D, Karumanchi SA. 2005. Angiogenic factors in the pathogenesis of preeclampsia. *Curr Top Dev Biol.* 71:297-312.
- Zhou Y. 2002. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol.* 160:1405-23.

## PROFIL PENULIS

**Dr. dr. Vaulinne Basyir, Sp.OG(K)., M.M.**



Penulis lahir di Kota Padang Sumatera Barat. Penulis merupakan lulusan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang pada tahun 1996. Di tahun 2005 mendapatkan gelar Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. Tahun 2012 menyelesaikan pendidikan Konsultan Fetomaternal di Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran Bandung. Pada tahun 2017 mendapatkan gelar Doktor dari Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. Penulis aktif di organisasi profesi nasional dan internasional, seperti IDI, POGI, HKFM dan ISUOG. Saat ini penulis tercatat sebagai Dosen Tetap Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang/Bagian KSM Obstetri dan Ginekologi RS Dr. M. Djamil Padang. Selain mengajar, penulis aktif dalam kegiatan tridharma lainnya diantaranya ialah penelitian dan pengabdian. Saat ini penulis telah mempublikasikan lebih dari 5 artikel *international* bereputasi dan ber-*impact factor* dan artikel nasional terakreditasi sinta.



