

REVIEW ARTICLE

Hubungan kadar kolesterol darah dengan risiko terjadinya preeklamsia

Sonia Martilova,¹ Tjam Diana Samara²

ABSTRAK

Preeklamsia menjadi penyulit 2-8% kehamilan yang berkaitan dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas maternal di seluruh dunia. Preeklamsia ditandai dengan timbulnya hipertensi yang disertai proteinuria setelah usia kehamilan 20 minggu. Hipertensi dan gejala lain dari preeklamsia mungkin terjadi tanpa adanya proteinuria. Preeklamsia memiliki patofisiologi yang kompleks, disfungsi endotel vaskular yang ditemukan pada preeklamsia diasumsikan terkait dengan kondisi dislipidemia, terutama hipertrigliseridemia. Pada awal kehamilan terjadi peningkatan kadar trigliserida ibu yang diikuti oleh peningkatan *low-density protein* (LDL) dan kemudian akan diimbangi dengan peningkatan *high-density protein* (HDL) yang berfungsi sebagai antiinflamasi pada pembuluh darah. Namun, pada kehamilan dengan preeklamsia, hal tersebut tidak terjadi. Kajian pustaka ini mencoba menelusuri beberapa studi terkait perubahan kadar kolesterol darah pada awal kehamilan sebagai risiko terjadinya preeklamsia. Berdasarkan studi yang ditinjau, seluruh studi menunjukkan trigliserida meningkat signifikan pada awal kehamilan yang kemudian menjadi preeklamsia. Seperti yang terjadi pada kondisi normal, peningkatan trigliserida dalam darah yang diimbangi dengan peningkatan HDL ternyata tidak ditemukan pada kehamilan yang mengalami preeklamsia. Kajian pustaka ini menyimpulkan, adanya perubahan kolesterol pada awal kehamilan berkaitan dengan risiko terjadinya preeklamsia. Melakukan pengukuran kadar kolesterol darah pada awal kehamilan (≤ 20 minggu) dapat menjadi petunjuk awal preeklamsia.

Kata kunci: preeklamsia, kolesterol darah, hipertrigliseridemia, awal kehamilan

¹ Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Jakarta, Indonesia

² Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Jakarta, Indonesia

Korespondensi:

Tjam Diana Samara
Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti, Jakarta, Indonesia
Jalan Kyai Tapa (Kampus B)
Usakti, Grogol, Indonesia 11440
Email:
dianasamara@trisakti.ac.id

J Biomedika Kesehat 2021;4(4):178-184
DOI: 10.18051/JBiomedKes.2021.v4.178-184

pISSN: 2621-539X / eISSN: 2621-5470

Artikel akses terbuka (*open access*) ini didistribusikan di bawah lisensi Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)

ABSTRACT

The relationship between blood cholesterol levels and the risk of preeclampsia

Preeclampsia complicates 2-8% of pregnancies associated with increased maternal mortality and morbidity worldwide. Preeclampsia is characterized by the onset of hypertension accompanied by proteinuria after 20 weeks of gestation. Hypertension and other symptoms of preeclampsia may occur in the absence of proteinuria. Preeclampsia has a complex pathophysiology, the vascular endothelial dysfunction found in preeclampsia is assumed to be associated with dyslipidemic conditions, especially hypertriglyceridemia. In early pregnancy there is an increase in maternal triglyceride levels followed by an increase in low-density protein (LDL) and then will be offset by an increase in high-density protein (HDL) which functions as an anti-inflammatory in blood vessels. However, in pregnancies with preeclampsia, this is not the case. This literature review tries to trace several studies related to changes in blood cholesterol levels in early pregnancy as a risk of preeclampsia. Based on the studies reviewed, all studies showed a significant increase in triglycerides in early pregnancy which later became preeclampsia. As happens under normal conditions, an increase in triglycerides in the blood that is offset by an increase in HDL was not found in pregnancies with preeclampsia. This literature review concludes that changes in cholesterol in early pregnancy are associated with the risk of preeclampsia. Measurement of blood cholesterol levels in early pregnancy (≤ 20 weeks) can be an early indication of preeclampsia.

Keywords: preeclampsia, blood cholesterol, hypertriglyceridemia, early pregnancy

PENDAHULUAN

Angka kematian ibu di Indonesia berdasarkan hasil Survei Penduduk Antar Sensus (SUPAS) pada tahun 2015 sebanyak 305/100.000 kelahiran hidup. Indonesia termasuk negara dengan angka kematian ibu tertinggi di negara ASEAN.⁽¹⁾ Sepanjang tahun 2017 sekitar 295.000 wanita meninggal selama kehamilan, saat dan setelah persalinan.⁽²⁾ Salah satu penyebab kematian ibu hamil disebabkan oleh preeklamsia. Preeklamsia menjadi penyulit pada 2-8% kehamilan dan terjadi paling sering selama paruh kedua kehamilan.⁽³⁾ Preeklamsia dianggap bertanggung jawab langsung atas 70.000 kematian ibu setiap tahun dan berhubungan dengan peningkatan mortalitas dan morbiditas maternal di seluruh dunia.^(3,4)

Secara umum preeklamsia digambarkan sebagai sindrom khusus kehamilan,⁽⁵⁾ yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg (atau $\geq 160/110$ mmHg pada kondisi berat) setelah usia kehamilan 20 minggu yang sebelumnya normotensi, disertai dengan proteinuria onset baru. Pada beberapa kasus peningkatan tekanan darah dapat disertai dengan tanda atau gejala preeklamsia lainnya tanpa ditemukannya proteinuria, seperti trombositopenia, insufisiensi ginjal, gangguan fungsi hati, atau edema paru.⁽⁶⁾

Preeklamsia memiliki patofisiologi yang kompleks di mana pengaturan sistem peradangan dan fungsi endotel dirangsang melampaui batas fisiologi kehamilan normal. Abnormalitas metabolisme lipid pun disebut ikut terlibat dalam patogenesis preeklamsia.⁽⁷⁾ Disfungsi endotel vaskular yang ditemukan pada preeklamsia diduga

terkait dengan kondisi hiperlipidemia.⁽⁴⁾ Selama kehamilan terjadi perubahan hormon yang memicu peningkatan kadar kolesterol darah, namun pada preeklamsia hal tersebut terjadi secara berlebihan.⁽⁸⁾

Singh U *et al.* melakukan pengukuran kadar kolesterol darah pada awal kehamilan, di mana pada kehamilan normal yang kemudian berkembang menjadi preeklamsia ditemukan 28.6% kolesterol total, 25.3% trigliserida, 25.2% *very low-density protein* (VLDL), 35.7% *low-density protein* (LDL) yang lebih tinggi dan 20.2% *high-density lipoprotein* (HDL) yang lebih rendah dibanding tanpa preeklamsia.⁽⁸⁾ Nidhi *et al.* melakukan pengukuran kadar kolesterol pada kehamilan menunjukkan adanya peningkatan kolesterol total pada kehamilan yang kemudian menjadi preeklamsia.⁽⁹⁾ Menurut Demirci O *et al.*, kondisi dislipidemia pada awal kehamilan khususnya peningkatan pada trigliserida meningkatkan risiko terjadinya preeklamsia.⁽⁴⁾ Dalam penelitiannya, Sparcklen C *et al.* menemukan bahwa kolesterol total, trigliserida, LDL, dan HDL yang kadarnya diukur selama kehamilan berhubungan dengan risiko terjadinya preeklamsia.⁽¹⁰⁾ Penelitian yang dilakukan oleh Gawande MS *et al.* menunjukkan hasil yang sama bahwa terjadi peningkatan dari hasil pengukuran kolesterol total, trigliserida, LDL dan VLDL pada kehamilan dengan preeklamsia.⁽⁷⁾

Tinjauan pustaka ini disusun dengan tujuan untuk memberikan informasi mengenai perubahan kadar kolesterol darah pada awal kehamilan sebagai risiko terjadinya preeklamsia.

Penulis mencoba mencari keterkaitan kolesterol darah pada awal kehamilan dengan risiko terjadinya preeklamsia. Hasilnya diharapkan dapat menjadi salah satu cara memperkirakan terjadinya preeklamsia, sehingga dapat dilakukan upaya perbaikan profil lipid sebelum kehamilan.

METODE

Penelusuran literatur dengan *search engine* dilakukan melalui internet dengan menggunakan kata kunci preeklamsia, kolesterol darah, hipertriglisideremia, awal kehamilan. Kepustakaan diambil dari jurnal yang membahas perubahan kadar kolesterol darah pada awal kehamilan sebagai risiko terjadinya preeklamsia.

PEMBAHASAN

Kadar kolesterol darah sebagai faktor risiko preeklamsia

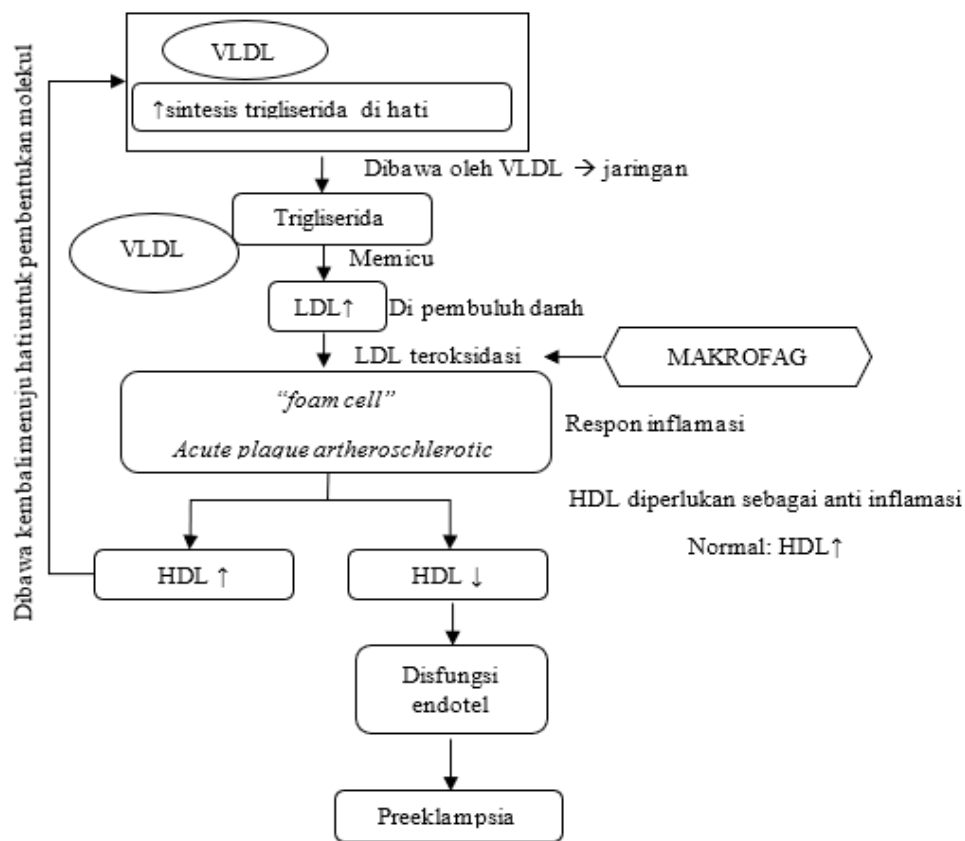
Pengukuran kadar kolesterol darah selama kehamilan dalam praktiknya seringkali tidak dilakukan.⁽¹¹⁾ Beberapa penelitian yang melakukan pengukuran kolesterol darah selama kehamilan memperoleh hasil yang bervariasi.⁽¹²⁾ Disamping itu, hingga saat ini tidak ada rentang khusus untuk kadar kolesterol darah yang dapat digunakan sebagai parameter kadar kolesterol darah selama kehamilan.⁽¹¹⁾ Penelitian yang mencoba melakukan pengukuran kolesterol darah pada awal kehamilan menemukan perubahan dari kolesterol darah berkaitan dengan terjadinya preeklamsia.^(4,8,9,13,14)

Demirchi O *et al.* di Istanbul, Turki melakukan sebuah penelitian *prospective cohort* di mana dalam penelitiannya menginvestigasi hubungan kadar kolesterol darah pada awal kehamilan dengan preeklamsia. Dilakukan pengukuran kadar kolesterol darah pada 350 wanita saat usia kehamilan 13-20 minggu yang memenuhi kriteria inklusi, setelah menyingkirkan beberapa kriteria eksklusi seperti hipertensi kronik, prediabetes gestasional, kehamilan multifetal, dan riwayat abortus. Hasil pengukuran menunjukkan pada 30 kehamilan yang berkembang menjadi preeklamsia memiliki kadar kolesterol total dan trigliserida yang signifikan lebih tinggi ($p < 0.05$) dibandingkan 320 kehamilan normotensi. Berdasarkan hasil tersebut penelitian ini menyatakan bahwa kondisi dislipidemia pada kehamilan khususnya peningkatan kadar

trigliserida pada awal kehamilan dapat menjadi risiko terjadinya preeklamsia.⁽⁴⁾ Penelitian *prospective cohort* lainnya oleh Kandimalla BH *et al.* menilai kadar kolesterol darah pada awal kehamilan (20 minggu) dan risikonya terhadap kejadian preeklamsia dengan mengeksklusi pasien yang sudah terdapat dislipidemia. Dari 102 subjek penelitian, 11 kehamilan berkembang menjadi preeklamsia dan 91 normotensi. Hasil pengukuran kadar kolesterol darah didapatkan trigliserida yang signifikan meningkat ($p < 0.001$) pada kehamilan yang kemudian menjadi preeklamsia bila dibandingkan dengan kehamilan normotensi.⁽¹³⁾ Penelitian yang dilakukan oleh Nidhi *et al.* pada ibu hamil berusia 13-20 minggu menunjukkan adanya peningkatan yang signifikan ($p < 0.05$) pada trigliserida, kolesterol total, LDL, VLDL, dan penurunan signifikan pada HDL ($p < 0.05$) pada kehamilan yang kemudian menjadi preeklamsia jika dibandingkan dengan kelompok kehamilan normotensi.⁽⁹⁾

Sebuah penelitian di India oleh Sing U *et al.* mencoba untuk memprediksi terjadinya preeklamsia pada usia ibu 20-35 tahun dengan menilai kadar kolesterol darah pada awal kehamilan (13-20 minggu). Dari hasil pengukuran kadar kolesterol darah yang dilakukan didapatkan trigliserida, kolesterol total, LDL, VLDL yang signifikan lebih tinggi ($p < 0.05$) pada kehamilan yang kemudian menjadi preeklamsia dibandingkan dengan kehamilan normotensi dan diperoleh HDL yang signifikan lebih rendah ($p < 0.05$). Jika dibandingkan antara preeklamsia ringan dan berat, didapatkan trigliserida, kolesterol total, dan VLDL yang signifikan meningkat dan HDL yang signifikan mengalami penurunan pada preeklamsia berat dibandingkan preeklamsia ringan. Namun, tidak terdapat perbedaan signifikan dari LDL pada kedua kelompok preeklamsia.⁽⁸⁾

Sedangkan El Khoully NI *et al.* yang meneliti pada ibu dengan usia kehamilan 4-12 minggu menemukan adanya peningkatan signifikan trigliserida, kolesterol total, dan LDL ($p < 0.05$) serta penurunan signifikan HDL ($p < 0.05$) pada kehamilan yang kemudian menjadi preeklamsia dibandingkan dengan kehamilan normotensi. Hal demikian juga terlihat pada preeklamsia berat dibandingkan preeklamsia ringan. Kondisi dislipidemia yang terjadi pada awal kehamilan, khususnya hipertriglisideremia



Gambar 1. Perubahan kolesterol darah pada preeklampsia
Sumber: olah data penulis

dan hiperkolesterolemia dapat membantu untuk memprediksi kemungkinan terjadinya kehamilan dengan preeklampsia dan membantu memprediksi tingkat keparahannya.⁽¹⁴⁾ Hal serupa ditemukan pada penelitian Leela KP *et al.*, dari pengukuran kolesterol darah pada ibu hamil dengan usia kehamilan 14-20 minggu didapati trigliserida, kolesterol total, LDL, VLDL yang signifikan meningkat dan HDL yang signifikan menurun pada kehamilan yang kemudian menjadi preeklampsia dibandingkan kehamilan normotensi.⁽¹⁵⁾

Terjadinya perubahan kolesterol ibu hamil merupakan suatu bentuk adaptasi untuk memastikan kebutuhan janin tercukupi.⁽¹²⁾ Pada awal kehamilan, metabolisme lipid ibu akan berada dalam fase anabolik dimana akan terjadi peningkatan deposit lemak ibu dan sintesis trigliserida di hati.⁽¹⁶⁾ Kolesterol darah ibu akan terus mengalami peningkatan, dimana kolesterol tersebut akan digunakan untuk mensintesis hormon steroid, sintesis membran plasenta, dan disimpan sebagai simpanan lemak ibu yang berfungsi sebagai bahan bakar ibu dan janin

selama masa kehamilan.^(10,16) Pada kehamilan yang kemudian menjadi preeklampsia, abnormalitas perubahan kolesterol ditemukan melebihi perubahan pada kehamilan normotensi. Karena itu kondisi dislipidemia dianggap berkaitan dengan risiko terjadinya preeklampsia.^(8,17) Perubahan konsentrasi kolesterol total mencerminkan perubahan dari fraksi lipoprotein. Kolesterol HDL selama kehamilan akan meningkat dimulai pada minggu 10-12 kehamilan dan mencapai puncaknya pada 20 minggu kehamilan.^(18,19) Peningkatan pada HDL ini merupakan suatu bentuk respon terhadap peningkatan estrogen selama kehamilan. Kolesterol HDL berfungsi sebagai antiinflamasi dan pelindung yang dibutuhkan oleh pembuluh darah ketika terjadi penumpukan plak aterosklerosis di pembuluh darah. HDL akan membawa kolesterol dari jaringan perifer ke hati kemudian dipecah untuk pembentukan biomolekul.⁽¹⁸⁾ Pada preeklampsia, peningkatan HDL ditemukan sebaliknya.^(8,9,14) Saat kehamilan terjadi pula peningkatan dari biosintesis hepatic endogen trigliserida melalui

Tabel 1. Hasil pengukuran kolesterol darah pada usia gestasi ≤ 20 minggu

Penelitian	Desain Studi	Usia Gestasi	Kelompok Studi				Parameter			
			P=preeklampsia N=normotensi	Trigliserida (mg/dL)	Kolesterol Total (mg/dL)	Kolesterol LDL (mg/dL)	Kolesterol VLDL (mg/dL)	Kolesterol HDL (mg/dL)		
Demirci O <i>et al.</i> ⁽⁴⁾	<i>Prospective cohort</i>	10-20 minggu	30 kehamilan berkembang dengan preeklampsia, 320 normotensi	P=157.7 \pm 669.57 N=120.58 \pm 51.61 Nilai p=0.008	P=220.46 \pm 51.06 N=201.35 \pm 42.89 Nilai p=0.023	Tidak dilakukan pengukuran	Tidak dilakukan pengukuran	P=60.30 \pm 15.66 N=60.36 \pm 13.18 Nilai p=tidak signifikan		
Kandimalla BH <i>et al.</i> ⁽¹²⁾	<i>Prospective cohort</i>	<20 minggu	11 kehamilan berkembang dengan preeklampsia, 91 normotensi	P=146.180 \pm 9.270 N=106.350 \pm 2.799 Nilai p=0.001	P=196.090 \pm 5.214 N=190.150 \pm 34.274 Nilai p=0.359	P=107.450 \pm 5.758 N=101.370 \pm 2.340 Nilai p=0.406	Tidak dilakukan pengukuran	P=59.360 \pm 4.806 N=67.740 \pm 1.225 Nilai p=0.034		
Nidhi <i>et al.</i> ^(10,9)	<i>Descriptive observational</i>	13-20 minggu	18 kehamilan berkembang dengan preeklampsia, 93 normotensi	P=184.48 \pm 35.63 N=157.09 \pm 28 Nilai p<0.001	P=224.36 \pm 43.68 N=180.77 \pm 36.58 Nilai p<0.001	P=132.87 \pm 23.74 N=112.14 \pm 25.15 Nilai p=0.002	P=36.51 \pm 8.10 N=31.10 \pm 6.64 Nilai p=0.003	P=39.68 \pm 7.50 N=43.72 \pm 7.35 Nilai p=0.036		
Sing U <i>et al.</i> ⁽⁸⁾	-	13-20 minggu	58 kehamilan berkembang dengan preeklampsia (PER=41, PEB=17), 212 normotensi	P=207.76 \pm 47.31 N=155.22 \pm 22.31 Nilai p<0.001 PER=194.75 \pm 47.87 PEB=239.10 \pm 27.64 Nilai p<0.001	P=230.48 \pm 46.69 N=164.65 \pm 18.63 Nilai p<0.001 PER=224.65 \pm 49.61 PEB=244.54 \pm 36.25 Nilai p=0.001	P=147.64 \pm 20.29 N=94.99 \pm 25.42 Nilai p<0.001 PER=146.92 \pm 21.58 PEB=149.38 \pm 17.23 Nilai p=0.364	P=42.50 \pm 11.93 N=31.78 \pm 8.24 Nilai p<0.001 PER=38.71 \pm 8.44 PEB=51.60 \pm 14.2 Nilai p<0.001	P=31.33 \pm 11.81 N=39.26 \pm 21.20 P-value=0.007 PER=35.40 \pm 11.45 PEB=27.25 \pm 15.40 Nilai p=0.030		
El Khoully NI <i>et al.</i> ⁽¹³⁾	<i>prospective observational cohort</i>	4-12 minggu	26 kehamilan berkembang dengan preeklampsia (PER=16, PEB=10), 174 normotensi	P=182.46 \pm 16.62 N=139.04 \pm 14.09 Nilai p<0.0001 PER=178.31 \pm 11.42 PEB=190.40 \pm 11.95 Nilai p=0.016	P=219.26 \pm 26.76 N=198.20 \pm 21.09 Nilai p<0.0001 PER=209.32 \pm 16.90 PEB=231.20 \pm 22.65 Nilai p=0.009	P=192.65 \pm 21.49 N=177.28 \pm 29.45 Nilai p=0.01 PER=178.37 \pm 24.73 PEB=197.00 \pm 29.45 Nilai p=0.09	Tidak dilakukan pengukuran	P=49.65 \pm 3.40 N=55.21 \pm 10.98 Nilai p=0.01 PER=38.19 \pm 3.88 PEB=35.70 \pm 3.86 Nilai p=0.12		

Catatan: PER = preeklampsia ringan; PEB = preeklampsia berat

VLDL, kemudian setelah trigliserida dibentuk, VLDL akan membawanya ke pembuluh darah.^(20,21) Peningkatan kadar trigliserida ini merupakan respon terhadap aktivitas estrogen dan lipase hati.⁽²⁰⁾ Enzim lipoprotein lipase yang berkurang serta terjadinya resistensi insulin menyebabkan penurunan katabolisme lipid di jaringan yang menyebabkan hipertrigliseridemia. Temuan hipertrigliseridemia terlihat pada seluruh kehamilan yang berkembang menjadi preeklamsia ketika dilakukan pengukuran kolesterol darah saat usia kehamilan ≤ 20 minggu.^(4,8,9,13,14) Kondisi hipertrigliseridemia akan memicu terakumulasi LDL di dalam pembuluh darah.^(22,23) Kolesterol LDL yang terakumulasi, akan teroksidasi dan dikenali oleh reseptor makrofag sehingga terbentuk *foam cell* berupa plak aterosklerosis di dalam pembuluh darah sebagai bentuk respon inflamasi yang berujung pada kerusakan pada pembuluh darah. Ketika terjadi peningkatan LDL, maka HDL akan memainkan perannya sebagai anti inflamasi.^(18,19) Namun, pada preeklamsia ketika LDL meningkat, HDL yang sangat dibutuhkan justru mengalami penurunan.^(8, 9,14) Ketika kondisi itu terus berlanjut maka kerusakan endotel akan terjadi, seperti yang ditemukan pada awal mula berkembangnya kehamilan dengan preeklamsia.⁽¹⁸⁾ Metabolisme kolesterol terkait timbulnya preeklamsia bisa dilihat pada Gambar 1.

Saha D *et al.*, dalam penelitiannya menyatakan bahwa perubahan metabolisme lipid memainkan peran kunci dalam patofisiologi preeklamsia.⁽²⁴⁾ Pernyataan ini didukung pula oleh Vani I *et al.*, yang melakukan penelitian terkait kadar kolesterol darah pada kehamilan normotensi dan kehamilan preeklamsia. Pada penelitiannya disimpulkan bahwa kondisi dislipidemia memiliki peran penting dalam pathogenesis terjadinya preeklamsia.⁽²⁵⁾

Pengukuran kadar kolesterol darah untuk memprediksi kemungkinan preeklamsia

Apabila preeklamsia dapat diprediksi lebih awal, hal ini akan sangat membantu pencegahan terjadinya preeklamsia.⁽⁹⁾ Namun, hingga saat ini masih belum ada tes khusus untuk memprediksi preeklamsia.⁽²⁶⁾ Ketika perubahan profil lipid selama kehamilan melebihi batas normal hal ini akan memicu terbentuknya plak aterosklerosis pada pembuluh darah yang akan menjadi faktor risiko

potensial untuk terjadinya disfungsi endotel pada kehamilan yang kemudian menjadi preeklamsia.⁽¹²⁾ Pada kondisi tersebut temuan kasus kehamilan yang berpotensi menjadi preeklamsia hendaknya dapat diidentifikasi agar kehamilan yang berisiko dapat diobservasi lebih awal.⁽¹³⁾ Untuk mencegah perubahan kolesterol darah yang berlebihan yang akan berakibat terjadinya preeklamsia, maka pengukuran kadar kolesterol darah sejak awal kehamilan sangat disarankan.⁽¹²⁾ Melakukan pemantauan kolesterol darah selama kehamilan akan membantu deteksi dini penyulit yang mungkin terjadi selama kehamilan dan tata laksana kasus preeklamsia menjadi lebih baik.⁽²⁷⁾ Hasil pengukuran kolesterol darah pada usia kehamilan < 20 minggu dari beberapa penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil pengukuran kolesterol darah pada awal kehamilan (4-20 minggu kehamilan) terdapat perubahan kadar kolesterol darah pada awal kehamilan berkaitan dengan risiko berkembangnya suatu kehamilan menjadi preeklamsia. Seluruh penelitian yang ditelusur menunjukkan hasil peningkatan signifikan pada trigliserida dan kolesterol total. Beberapa penelitian lainnya didapati hasil perubahan signifikan pada seluruh parameter kolesterol darah yang diukur yaitu peningkatan trigliserida, kolesterol total, LDL, VLDL dan penurunan HDL. Pengukuran kadar kolesterol darah pada awal kehamilan (≤ 20 minggu) dapat dijadikan salah satu bentuk upaya untuk memprediksi suatu kehamilan akan berkembang menjadi preeklamsia.

Mengingat belum ada pemeriksaan khusus untuk memprediksi preeklamsia secara pasti, serta belum ada rentang hasil profil lipid yang dapat dijadikan acuan jumlah kenaikan kolesterol darah selama kehamilan, maka penulis berharap topik terkait dapat menjadi perhatian pada awal kehamilan dan dikembangkan menjadi sebuah penelitian untuk dapat membantu usaha menurunkan morbiditas dan mortalitas ibu akibat preeklamsia.

REFERENSI

1. Badan Pusat Statistik. Survei Penduduk Antar Sensus [Internet]. Indonesia: Badan Pusat Statistik; 2015. Available from: <https://s.id/RAtI>
2. World Health Organization. Maternal Mortality

- [Internet]. Switzerland: World Health Organization; 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329886/WHO-RHR-19.20-eng.pdf?ua=1>
3. English FA, Kenny LC, McCarthy FP. Risk factors and effective management of preeclampsia. *Integr Blood Press Control*. 2015;8:7-12. doi: 10.2147/IBPC.S50641.
 4. Demirci O, Tugrul AM, Dolgun N, et al. Serum lipids level assessed in early pregnancy and risk of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol*. 2011;37(10):1427-32. doi:10.1111/j.1447-0756.2011.01562.x
 5. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. *Williams Obstetrics 25th edition*. New York: McGraw-Hill; 2018. p.710-45
 6. ACOG Practice Bulletin No. 202 Summary: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2019;133(1):1. doi: 10.1097/AOG.0000000000003019.
 7. Gawande MS, Joshi SA. Lipid profile in patients of preeclampsia: A comparative study. *Panacea J Med Sci*. 2016;6(3):155-8. doi:10.18231/2348-7682.2016.0010
 8. Singh U, Yadav S, Mehrotra S, et al. Serum Lipid Profile in Early Pregnancy as a Predictor of Preeclampsia. *Int J Med Res Rev*. 2013;1(2):56-62. doi: 10.17511/ijmrr.2013. i02.03.
 9. Nidhi D, Kaur B, Fayyaz S. Study of serum lipid profile in pregnancy and its correlation with preeclampsia. *ObstetGynecolIntJ*. 2019;10(3):169-174. doi: 10.15406/ogij.2019.10.00439.
 10. Spracklen CN, Smith CJ, Safflas AF, et al. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: a meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2014;180(4):346-58. doi: 10.1093/aje/kwu145.
 11. BatelsA, O'DonoghueK. Cholesterol in pregnancy: a review of knowns and unknowns. *Obstet Med*. 2011;4:147-51. doi:10.1258/om.2011.110003
 12. Pusukuru R, Shenoi AS, Kyada PK, et al. Evaluation of Lipid Profile in Second and Third Trimester of Pregnancy. *J Clin Diagnostic Res*. 2016;10(3):QC12-QC16. doi: 10.7860/JCDR/2016/17598.7436
 13. Kandimalla BH, Sirjusingh A, Nayak BS, et al. Early antenatal serum lipid levels and the risk of pre-eclampsia in Trinidad and Tobago. *Arch Physiol Biochem*. 2011 Oct;117(4):215-21. doi: 10.3109/13813455.2010.543137
 14. El Khouly NI, Sanad ZF, Saleh SA, et al. Value of first-trimester serum lipid profile in early prediction of preeclampsia and its severity: A prospective cohort study. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35(1):73-81. doi: 10.3109/10641955.2015.1115060
 15. Leela KP, Rama D, Neeraja M. Study of serum lipid profile in early second trimester as predictor of hypertensive disorders complicating pregnancy. *International Journal of Preclinical & Pharmaceutical Research*[Internet]. 2012;3(2):114–7. Available from: http://preclinicaljournal.com/download.php?id=180&f=180_114-117.pdf
 16. Tesfa E, Nibret E, Munshea A. Maternal lipid profile and risk of pre-eclampsia in African pregnant women: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243538. doi: 10.1371/journal.pone.0243538
 17. Gohil JT, Patel PK, Priyanka G. Estimation of Lipid Profile in Subjects of Preeclampsia. *J Obstet Gynaecol India*. 2011;61(4):399–403. doi: 10.1007/s13224-011-0057-0
 18. Sep S, Rijeveer C, Smit L, et al. Early-Pregnancy Changes in Maternal Lipid Profile in Women with Recurrent Preeclampsia and Previously Preeclamptic Women with Normal Next Pregnancy. *Reprod Sci*. 2011;18(10):998-1004. doi: 10.1177/1933719111401665
 19. Sulaiman WN, Caslake MJ, Delles C, et al. Does high-density lipoprotein protect vascular function in healthy pregnancy? *Clin Sci (Lond)*. 2016;130(7):491-7. doi: 10.1042/CS20150475.
 20. Kalar MU, Kalar N, Mansoor S, et al. Preeclampsia and Lipid levels – a case control study. *Int J Collab Res Intern Med Public Health*. 2012; 4(10):1738-45
 21. Kashinakunti SV, Sunitha H, Gurupadappa K, et al. Lipid Profile in Preeclampsia – A Case Control Study. *J. Clin. Diagnostic Res* [Internet]. 2010;(4):2748-51. Available from: https://www.jcdr.net/article_fulltext.asp?id=834
 22. Herrera E, Desoye G. Maternal and fetal lipid metabolism under normal and gestational diabetic conditions. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;26(2):109-27. doi: 10.1515/hmbci-2015-0025.
 23. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Maternal lipid metabolism during normal pregnancy and its implications to fetal development. *Clinical Lipidology*. 2010;5(6):899–911. doi: 10.2217/clp.10.64
 24. Saha D, Roy P, Pal R, et al. Serum lipid profile-how it alters in normotensive and hypertensive pregnant women. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*. 2013;2(31): 5895-5903
 25. Vani I, Gayathri A, Nagamani T, et al. Lipid profile parameters in normal and preeclampsia complicating pregnancies - A prospective observational study. *The Ame J Sci & Med Res*. 2015;1(1):61–6.
 26. Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Diagnosis dan Tatalaksana Preeklampsia*. POGI; 2016.
 27. Mousa MS, Ahmed AA, El Omda FA. Maternal lipid profile as a risk factor for preeclampsia. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* [Internet]. 2018;71(6):3434-8. Available from: https://journals.ekb.eg/article_8575.html