

Kadar *Placental Growth Factor* (PIGF) dengan Tekanan Darah pada Ibu Hamil Hipertensi

PIGF Levels and Blood Pressure in Pregnant Women with Hypertension

Veronica Simanjuntak^{1*}, Runjati^{2*}, Suharsono^{3*}, Arwani^{4*}

^{1,2,3,4} Program Studi Kebidanan Terapan, Poltekkes Kemenkes Semarang, Semarang, Indonesia

Abstract

Hypertension in pregnancy is one of the causes of morbidity and mortality in mothers and babies. PIGF has been shown to be associated with the diagnosis of hypertensive disorders in pregnancy. Pregnant women with hypertension are characterized by reduced circulating PIGF levels, even before clinical signs and symptoms. A decrease in the amount of PIGF is positively correlated with the severity of disease progression. This study aimed to analyze the relationship between PIGF levels and blood pressure in pregnant women with hypertension. Observational analytic with cross sectional study design. Sampling was total sampling. The number of subject were 34 peoples. The results showed that there was no significant correlation between PIGF levels and blood pressure in pregnant women with hypertension. PIGF levels have no relationship with blood pressure.

Keywords: *hypertension in pregnancy, blood pressure, PIGF*

Article history:

Submitted 04 Agustus 2023

Accepted 30 April 2024

Published 30 April 2024

PUBLISHED BY:

Sarana Ilmu Indonesia (salnesia)

Address:

Jl. Dr. Ratulangi No. 75A, Baju Bodoa, Maros Baru,
Kab. Maros, Provinsi Sulawesi Selatan, Indonesia

Email:

info@salnesia.id, jika@salnesia.id

Phone:

+62 85255155883



Abstrak

Hipertensi dalam kehamilan merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas pada ibu dan bayi. PIGF telah terbukti berhubungan dengan diagnosis gangguan hipertensi pada kehamilan. Wanita hamil dengan hipertensi ditandai dengan penurunan kadar PIGF yang bersirkulasi, bahkan sebelum tanda dan gejala klinis. Penurunan jumlah PIGF berkorelasi positif dengan tingkat keparahan perkembangan penyakit. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan kadar PIGF dengan tekanan darah pada ibu hamil hipertensi. Desain studi menggunakan observasional analitik dengan desain studi *cross sectional*. Pengambilan sampel secara total sampling. Jumlah subjek penelitian adalah 34 subjek. Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar PIGF dan tekanan darah ibu hamil dengan hipertensi. Kadar PIGF tidak memiliki hubungan dengan tekanan darah.

Kata Kunci: hipertensi dalam kehamilan, tekanan darah, PIGF

*Penulis Korespondensi:

Veronica Simanjuntak email: veronicasimanjuntak70@gmail.com



This is an open access article under the CC-BY license

PENDAHULUAN

Gangguan hipertensi dalam kehamilan (HDK) merupakan istilah umum yang mencakup hipertensi gestasional, hipertensi yang sudah ada sebelumnya, preeklamsia, dan eklampsia. Salah satu gejalanya adalah meningkatnya tekanan darah pada ibu. Salah satu tanda dan gejala HDK adalah tekanan darah sistolik HDK mempersulit hingga 10% kehamilan. Salah satu gejalanya adalah meningkatnya tekanan darah pada ibu dengan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg atau keduanya (Braunthal dan Brateanu, 2019). HDK disebutkan sebagai salah satu penyebab kematian maternal neonatal (Akbar *et al.*, 2019). HDK juga menjadi faktor predisposisi berkembangnya kejadian hipertensi pada ibu dan bayi dikemudian hari (Spradley *et al.*, 2016). Menurut estimasi dari *World Health Organization* (WHO), 14% kematian ibu disebabkan oleh gangguan HDK dengan prevalensi didunia berkisar antara 1-8 % dan sebagian besar terjadi di negara berkembang (Say *et al.*, 2014). Di Indonesia, HDK menyebabkan sekitar 30% kematian ibu atau sekitar seribu kasus setiap tahunnya. Prevalensi ibu hamil dengan HDK sebesar 6,18% (Kartika Sari *et al.*, 2016).

HDK terjadi ketika gangguan plasentasi diikuti oleh iskemia yang mengakibatkan peningkatan sirkulasi faktor anti-angiogenik (sFlt-1 dan sEng) yang kemudian melawan sejumlah faktor pro-angiogenik seperti PIGF. Pelepasan faktor antiangiogenik yang diturunkan dari plasenta (seperti sFlt-1) ke dalam sirkulasi ibu sehingga cenderung menyebabkan ketidakseimbangan faktor angiogenik (VEGF dan PIGF). Peningkatan konsentrasi sFlt-1 yang bersirkulasi akan menurunkan konsentrasi PIGF (Spradley *et al.*, 2016; Lecarpentier *et al.*, 2020; Yeni *et al.*, 2020). PIGF memiliki peran penting dalam angiogenesis fisiologis yang diperlukan dalam perkembangan vaskular plasenta dan bersikap protektif dengan mencegah kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh hipoksia (Felicia Sunjaya dan Paulo Sunjaya, 2019; Wang Du dan Jiang, 2021).

PIGF merupakan mediator kesehatan kardiovaskular pada kehamilan dan menjadi biomarker preeklamsia (Birukov *et al.*, 2020). PIGF telah terbukti berhubungan dengan diagnosis gangguan HDK (Ukah *et al.*, 2017). PIGF secara signifikan lebih rendah pada wanita dengan gangguan HDK dibandingkan dengan wanita normotensif (Albonici *et*

al., 2020). Pada ibu hamil preeklampsia ditandai dengan penurunan kadar PIGF yang bersirkulasi, bahkan sebelum muncul tanda klinis dan gejala preeklampsia (Chau *et al.*, 2017). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa terapi antihipertensi pada HDK tidak berpengaruh secara signifikan terhadap kadar PIGF (Khalil *et al.*, 2008; Wu *et al.*, 2020). Sedangkan konsentrasi PIGF memiliki hubungan dengan perkembangan penyakit (Albonici *et al.*, 2020).

PIGF secara signifikan berkurang pada ibu hamil dengan HDK, dengan urutan kadar PIGF: preeklampsia berat < preeklampsia < hipertensi gestasional < kehamilan normal (Turpin *et al.*, 2015). Konsentrasi PIGF telah terbukti menurun pada wanita dengan preeklampsia pada usia kehamilan 13 minggu, dengan penurunan kadar PIGF yang signifikan dan peningkatan kadar sFlt-1 tercatat dari 9 hingga 11 minggu sebelum timbulnya gejala, dengan penyimpangan dalam biomarker nilai menjadi lebih jelas 5 minggu sebelum timbulnya gejala (Black *et al.*, 2019). Ibu hamil dengan HDK ditandai dengan penurunan kadar PIGF yang bersirkulasi, bahkan sebelum klinis tanda dan gejala.

Penelitian terbaru pada tikus menunjukkan bahwa penurunan kadar PIGF berbanding lurus terhadap perkembangan preeklampsia (Parchem *et al.*, 2018). PIGF manusia rekombinan menghapuskan hipertensi yang diinduksi iskemia plasenta (Spradley *et al.*, 2016). Penelitian membuktikan bahwa pemberian PIGF manusia rekombinan meningkatkan kadar PIGF yang bersirkulasi dalam model primata preeklampsia eksperimental, yang mengurangi tekanan darah, proteinuria, dan ekspresi messenger *Ribonukleat Acid* (mRNA) *soluble Fms-like tyrosine* (sFlt-1) plasenta (Makris *et al.*, 2016). Penurunan jumlah PIGF berkorelasi positif dengan keparahan perkembangan penyakit. PIGF menjadi salah satu biomarker pada HDK, terutama preeklampsia (Antwi *et al.*, 2020; Lecarpentier *et al.*, 2020; Liu *et al.*, 2021). PIGF dapat membantu memutuskan manajemen ibu hamil dengan HDK untuk mencegah komplikasi janin (Ukah *et al.*, 2017). Berdasarkan uraian di atas, perlu diteliti apakah terdapat hubungan kadar PIGF dengan tekanan darah ibu hamil dengan Hipertensi dalam kehamilan.

METODE

Penelitian ini adalah analitik observasional dengan desain *cross sectional study*. Penelitian ini dilaksanakan pada tanggal 6 Januari sampai dengan 5 Maret 2023 di 10 Puskesmas di bawah Dinas Kesehatan Rejang Lebong, yaitu Puskesmas Curup, Puskesmas Perumnas, Puskesmas Talang Rimbo Lama, Puskesmas Watas Marga, Puskesmas Curup Timur, Puskesmas Kampung Delima, Puskesmas Tunas Harapan, Puskesmas Simpang Nangka, Puskesmas Sambirejo, dan Puskesmas Sumber Urip. Semua ibu hamil Hipertensi dalam kehamilan yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diikutsertakan dalam penelitian ini. Pengambilan subjek dilakukan dengan teknik *Total Sampling*. Ada 34 Ibu hamil yang menjadi subjek dalam penelitian ini. Kriteria inklusi penelitian ini adalah ibu hamil dapat baca dan tulis, usia kehamilan 30-35 minggu, tekanan darah sistolik 140-159 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik 90-109 mmHg, atau keduanya, tanpa protein urin, tidak minum obat antihipertensi, dan bersedia menjadi subjek. Kriteria eksklusi meliputi ibu hamil dengan preeklampsia, ibu hamil dengan diabetes melitus dan gangguan ginjal sebelumnya, ibu hamil gamelli, hamil dengan bantuan teknologi, ibu hamil yang mengkonsumsi terapi herbal lain atau menjalani pengobatan komplementer, obat-obatan.

Tekanan darah diukur dengan peserta dalam posisi duduk, menggunakan lengan kiri. Pengukuran tekanan darah dan pengambilan darah dilakukan pada pukul 07.30 – 10.00 WIB. Pengukuran tekanan darah dan pengambilan sampel darah pada subjek dilakukan secara bergantian, sehari dilakukan pada empat responden. Pemeriksaan PIGF dengan teknik ELISA menggunakan serum darah. Pemeriksaan dilakukan di laboratorium GAKI Universitas Diponegoro. Variabel dalam penelitian ini adalah besar tekanan darah dan kadar PIGF. Instrumen penelitian yang digunakan adalah sebagai berikut: sfigmomanometer digital OMRON HEM – 8712, dilakukan kalibrasi sebelum digunakan dalam penelitian ini, lembar karakteristik responden, lembar observasi, dan kit pemeriksaan PIGF. Analisis univariat menjelaskan hasil distribusi dan persentase dari masing-masing variabel penelitian. Analisa data hubungan kadar PIGF dengan tekanan darah menggunakan uji korelasi Pearson jika nilai $p \leq 0,05$ maka terdapat korelasi antara kedua variabel. Izin etik diperoleh dari Komisi Etik Poltekkes Semarang dengan nomor: 0792/EA/KEPK/2022.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1 menunjukkan karakteristik subjek. Karakteristik umur ibu diperoleh rata-rata umur 31,5 tahun. Usia kehamilan didapatkan rata-rata usia kehamilan subjek 33,2 minggu. Karakteristik variabel paritas subjek terbanyak adalah multipara (41,2%). Sebagian besar ibu berpendidikan SMU (35,3%) dan sebagian besar ibu memiliki pekerjaan sebagai IRT (73,5%). Rerata tekanan darah sebesar 137,79 mmHg dan rerata kadar PIGF sebesar 433,53 pg/ml.

Tabel 1 Karakteristik subjek (n=34)

Karakteristik	n	%
Usia ibu (Mean± SD)	31,53±6,4	
Usia kehamilan (Mean± SD)	33,15±1,67	
Pekerjaan		
IRT	25	73,5
Karyawan	3	8,8
PNS	2	5,9
Guru	4	11,8
Pendidikan		
SD	7	20,6
SMP	7	20,6
SMU	12	35,3
Perguruan tinggi	8	23,5
Paritas		
Nulipara	10	29,4
Primipara	10	29,4
Multipara	14	41,2
Tekanan darah	137,79±7,27	
Kadar PIGF	433,53±286,01	

Sumber: Data primer, 2023

Tabel 2 menunjukkan hasil analisa kadar PIGF dengan tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik. Hubungan antara kadar PIGF dengan tekanan sistolik memiliki

nilai $r = -0,193$ dan $p\text{-value} = 0,275$ yang artinya kadar PIGF dan tekanan sistolik berkorelasi sangat lemah dan berbanding terbalik serta tidak bermakna dengan tekanan sistolik. Hubungan antara kadar PIGF dengan tekanan diastolik memiliki nilai $r = 0,032$ dan nilai $p = 0,860$ yang artinya kadar PIGF dan tekanan diastolik berkorelasi sangat lemah dan tidak bermakna dengan tekanan darah diastolik. Hasil penelitian ini berlawanan dengan penelitian [Birukov *et al.* \(2020\)](#) menunjukkan bahwa kadar PIGF ibu pada awal trimester tiga memiliki hubungan terbalik dengan perkembangan tekanan darah ibu selama kehamilan.

Tabel 2 Analisa korelasi kadar PIGF dengan tekanan darah

Variabel	Tekanan Darah Sistolik	Δ Tekanan Darah Diastolik
Kadar PIGF	$r = -0,193$ $p\text{-value}^* = 0,275$	$r = 0,032$ $p\text{-value}^* = 0,860$

Keterangan: *Uji korelasi pearson, signifikan jika nilai $p < 0,05$

PIGF merupakan faktor angiogenik yang termasuk dalam famili faktor VEGF. PIGF mendukung proliferasi dan kelangsungan hidup sel endotel dan menginduksi permeabilitas vaskular ([Felicia dan Paulo, 2019](#)). Sirkulasi PIGF sangat meningkat pada kehamilan. Fungsi PIGF pada plasenta adalah mendorong perkembangan dan pematangan sistem vaskular plasenta ([Chau *et al.*, 2017](#)). PIGF merupakan mediator kesehatan kardiovaskular pada kehamilan. Ibu hamil dengan hipertensi dalam kehamilan ditandai dengan penurunan kadar PIGF yang bersirkulasi pada sebelum muncul klinis tanda dan gejala bahkan diawal kehamilan yaitu pada usia kehamilan 13 minggu ([Agrawal *et al.*, 2019](#); [Black *et al.*, 2019](#)). Namun, penelitian lain membuktikan bahwa penggunaan obat anti hipertensi dan anti kejang dapat mengurangi tekanan darah namun tidak berpengaruh terhadap kadar PIGF ([Wu *et al.*, 2020](#)).

Penelitian terbaru pada tikus menunjukkan bahwa penurunan kadar PIGF berbanding lurus terhadap perkembangan preeklampsia ([Parchem *et al.*, 2018](#)). PIGF manusia rekombinan menghapuskan hipertensi yang diinduksi iskemia plasenta ([Spradley *et al.*, 2016](#)). Penelitian membuktikan bahwa pemberian PIGF manusia rekombinan meningkatkan kadar PIGF yang bersirkulasi dalam model primata preeklampsia eksperimental, yang mengurangi tekanan darah, proteinuria, dan ekspresi messenger *Ribonukleat Acid* (mRNA) *soluble Fms-like tyrosine* (sFlt-1) plasenta ([Makris *et al.*, 2016](#)).

PIGF merupakan faktor permeabilitas vascular. PIGF berperan dalam patogenesis hipertensi dalam kehamilan dengan mempengaruhi tingkat NO dengan cara meningkatkan produksi NO yang merupakan suatu vasodilator dalam sel endotel. Dengan demikian, penurunan keduanya NO dan permeabilitas melalui penurunan PIGF mungkin menyebabkan hipertensi ([Wang *et al.*, 2021](#); [Selvarajan *et al.*, 2023](#)). PIGF memainkan peran penting dalam perkembangan vaskular plasenta. Mekanisme ini dikarenakan PIGF mencegah kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh hipoksia ([Albonici *et al.*, 2020](#)). PIGF berpartisipasi dalam mempertahankan fungsi endotel normal ([McLaughlin *et al.*, 2021](#)). NO yang merupakan suatu vasodilator dalam sel endotel. Dengan demikian, PIGF memiliki mekanisme terhadap hipertensi dalam kehamilan ([Selvarajan *et al.*, 2023](#)).

PIGF menjadi biormaker pada hipertensi dalam kehamilan terutama preeklampsia, PIGF juga merupakan salah satu biomarker IUGR ([Birdir *et al.*, 2018](#)). Sampai saat ini

belum menjadi jelas apakah PIGF merupakan penyebab atau akibat dari plasentasi abnormal yang merupakan penyebab awal dari hipertensi dalam kehamilan namun menjadi penanda terhadap plasentasi abnormal bahkan sebelum munculnya tandan gejala hipertensi dalam kehamilan (Chau *et al.*, 2017).

KESIMPULAN

Kadar PIGF tidak memiliki hubungan terhadap tekanan darah pada ibu hamil hipertensi dalam kehamilan. Oleh karena itu, manajemen ibu hamil dengan hipertensi dalam kehamilan kurang tepat jika hanya mengandalkan hasil pemeriksaan tekanan darah karena tidak dapat melihat perkembangan penyakit kedepannya. Diperlukan pemeriksaan kadar PIGF untuk menentukan manajemen yang tepat pada ibu hamil dengan hipertensi dalam kehamilan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penelitian ini sebagian dibiayai oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia dan didukung oleh Poltekkes Kemenkes Semarang Prodi Kebidanan Magister Terapan Program Pascasarjana

DAFTAR PUSTAKA

- Agrawal S, Shinar S, Sofia A, Redman C, Vathis M. 2019. Predictive Performance of PIGF (Placental Growth Factor) for Screening Preeclampsia in Asymptomatic Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Hypertension*, 74(5): 1124-1135. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13360>
- Akbar MIA, Adibrata AM, Adityawarman, Aryananda RA, Angsar MD, Dekker G. 2019. Maternal and Perinatal Outcome Related to Severity of Chronic Hypertension in Pregnancy. *Elsevier*, 16, 154-160. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.04.007>.
- Albonici L, Benvenuto M, Foccaccetti C, Cifaldi L, Tony M, Limana F, Manzari V, Bei R. 2020. PIGF Immunological Impact During Pregnancy. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 1-26. <https://doi.org/10.3390/ijms21228714>.
- Antwi E, Coleman MA, Viera DL, Madhavaram S, Koram KA, Grobde DE, Agyepong GA, Groubucsh K. 2020. Systematic Review of Prediction Models for Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Plos One*, 15(4), 1-24. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0230955>.
- Birdir C, Droste L, Fox L, Frank M, Fryze J, Enekwe A, Köninger A, Kimmig R, Shcmidth B, Gellhaus A. 2018. Predictive Value of sFlt-1, PIGF, sFlt-1/PIGF Ratio and PAPP-A for Late-Onset Preeclampsia and IUGR Between 32 and 37 Weeks of Pregnancy. *Elsivier*, 12, 124-128. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2018.04.010>
- Birukov A, Herse F, Nielsen JH, Henriette B, Golich M, Kraker K, Haase N, Busjhans A, Bruun S. 2020. Blood Pressure and Angiogenic Markers in Pregnancy Contributors to Pregnancy-Induced Hypertension and Offspring Cardiovascular Risk. *Hypertension*, 76(3), 901-909.

- <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13966>
- Black C, Al Amin A, Stolarek C, Rolnik DL, White A, Costa FDS, Brennecke N. 2019. Midpregnancy Prediction of Pre-Eclampsia Using Serum Biomarkers sFlt-1 and PlGF. *Hypertension*, 16, 112-119. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2019.03.009>
- Braunthal S, Brateanu A. 2019. Hypertension in Pregnancy: Pathophysiology and Treatment. *Sage Journals*, 7, 1-15. <https://doi.org/10.1177/2050312119843700>
- Chau K, Hennessy A, Makris A. 2017. Placental Growth Factor and Pre-Eclampsia. *Journal of Human Hypertension*, 31(12), 782-786. <https://doi.org/10.1038/JHH.2017.61>
- Felicia Sunjaya A, Paulo Sunjaya A. 2019. Evaluation of Serum Biomarkers and Other Diagnostic Modalities for Early Diagnosis of Preeclampsia. *Journal of Family and Reproductive Health*, 13(2), 56-69. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6969892/>
- Kartika Sari, N, Hakimi M, Baning Rahayujati T. 2016. Determinan Gangguan Hipertensi Kehamilan di Indonesia. *Berita Kedokteran Masyarakat*, 32 (9), 295-302. <https://doi.org/10.22146/bkm.12414>
- Khalil A, Muttukrishna S, Harrington K, Jauniaux E. 2008. Effect of Antihypertensive Therapy with Alpha Methyl dopa on Levels of Angiogenic Factors in Pregnancies with Hypertensive Disorders. *Plos One*, 3(7), 1-8. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0002766>.
- Lecarpentier E, ZSengngeller ZK, Salahuddin S, Covarrubias A, Agnes L, Haddad B. 2020. Total Versus Free Placental Growth Factor Levels in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Hypertension*, 76(3), 875-883. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15338>
- Liu N, Guo YN, Gong LK, Sung Whang B. 2021. Advances in Biomarker Development and Potential Application for Preeclampsia Based on Pathogenesis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 9, 1-9 <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2020.100119>
- Makris A, Yeung KR, M Lim S, Sunderland N, Heffernan S, Thompson J, Iliopoulos J. 2016. Placental Growth Factor Reduces Blood Pressure in a Uteroplacental Ischemia Model of Preeclampsia in Nonhuman Primates. *Hypertension*, 67(6), 1263-1272. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27091894/>.
- McLaughlin K, Snelgrof JW, Melani C, Sebastian D, Syad A. 2021. PlGF (Placental Growth Factor) Testing in Clinical Practice: Evidence from a Canadian Tertiary Maternity Referral Center. *Hypertension*, 77(6), 2057-2065. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17047>.
- Parchem JG, Konasaki K, Kanasaki M, Sugimoto H, Xie L, Hamano Y, Bong Le S, Gattone VH. 2018. Loss of Placental Growth Factor Ameliorates Maternal Hypertension and Preeclampsia in Mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 128(11), 5008-5017. <https://doi.org/10.1172/JCI99026>.
- Say L, Doris Cou MD, Allison G, Tuncalp O, Moller AB. 2014. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. *The Lancet Global Health*, 2(6), 323-333. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70227-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70227-X)
- Selvarajan S, Ramalingam J, Venugopal V. 2023. Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1: An Overview. *International Journal of Medical Biochemistry*, 6(2), 117-123. <https://doi.org/10.14744/ijmb.2023.66933>
- Spradley FT, Adelene YT, S Joo W, Daniels G, Kussie P, Karumanci SA, Granger S. 2016. Placental Growth Factor Administration Abolishes Placental Ischemia-Induced Hypertension. *Hypertension*, 67(4), 740-747.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26831193/>
- Turpin CA, Samuel S, Owiredu W, Ephraim R, Anto Enoh O. 2015. Association Between Adverse Pregnancy Outcome and Imbalance in Angiogenic Regulators and Oxidative Stress Biomarkers in Gestational Hypertension and Preeclampsia. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 15(189), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12884-015-0624-y>
- Ukah UV, Jenifer A, Payne B, Haslam MD. 2017. Placental Growth Factor as A Prognostic Tool in Women with Hypertensive Disorders of Pregnancy a Systematic Review. *Hypertension*, 70(6), 228-1237. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10150>.
- Wang W, Du T, Jiang X. 2021. Correlation Between 25-Hydroxyvitamin D, sFLT-1, PLGF, and Hypertension in Pregnancy. *Journal of Healthcare Engineering*, 2021, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2021/9371953>.
- Wu Y, Wang, Zhang. 2020. Regulation of Magnesium Sulfate Combined with Nifedipine and Labetalol on Disease-Related Molecules in Serum and Placenta in The Treatment of Preeclampsia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(9), 5062-5070. https://doi.org/10.26355/eurev_202005_21199.
- Yeni CM, Fauziah PN, Maskoen AM, Ruslami R, Mose J. 2020. Effect of Curcumin on sFlt-1 and PlGF Concentration in Preeclampsia Induced HUVEC Cell Line. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(11), 1247-1251. <https://www.sysrevpharm.org/abstract/effect-of-curcumin-on-sflt1-and-plgf-concentration-in-preeclampsia-induced-huvec-cell-line-66681.html>