

SUPLEMENTASI DOCOSAHEXAENOIC ACID (DHA) SEBAGAI USAHA PREVENTIF IBU HAMIL DENGAN RISIKO PREEKLAMPSIA

Clara Asifa¹, Rodiani²

Email : clarafirhanasifa@gmail.com

¹Program Studi Pendidikan Dokter Umum, Universitas Lampung, Indonesia

²Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Indonesia

ABSTRACT

Hypertension in pregnancy is one of the main cause of maternal death in the world. Hypertensive disorders in pregnancy, including preeclampsia, have a broad spectrum of conditions associated with maternal and fetal morbidity and mortality. Preeclampsia is a syndrome characterized by new onset of hypertension at ≥ 20 weeks of gestation, in pregnant women who were previously normotensive and accompanied by proteinuria. This paper aims to determine the effectiveness of docosahexaenoic acid (DHA) in pregnant women to prevent the risk of preeclampsia. This research method is to review the articles published in the last 10 years with the keywords preeclampsia, therapy, preventive, and docosahexaenoic acid (DHA). The data show that administration of docosahexaenoic acid (DHA) can reduce the risk of preeclampsia with minimal side effects for both maternal and the fetus. DHA on the other hand is still insignificant in preventing preeclampsia in high-risk pregnant women and prescribing the high dose of DHA is not recommended for pregnant women. DHA will be more effective in preventing preeclampsia if given in early pregnancy, especially in the first trimester of pregnancy.

ABSTRAK

Hipertensi dalam kehamilan merupakan salah satu penyebab kematian ibu di dunia. Kelainan hipertensi dalam kehamilan, termasuk preeklampsia, memiliki spektrum kondisi yang luas yang berasosiasi dengan morbiditas dan mortalitas ibu hamil dan janin. Preeklampsia merupakan suatu sindrom yang ditandai dengan onset baru hipertensi pada usia kehamilan ≥ 20 minggu, pada ibu hamil yang sebelumnya normotensive dan disertai dengan proteinuria. Tulisan ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas pemberian docosahexaenoic acid (DHA) pada ibu hamil untuk mencegah risiko terjadinya preeklampsia. Metode penelitian ini adalah dengan meninjau artikel review yang diterbitkan 10 tahun terakhir dengan kata kunci preeklampsia, terapi, preventif, dan docosahexaenoic acid (DHA). Data menunjukkan bahwa Pemberian docosahexaenoic acid (DHA) dapat menurunkan risiko preeklampsia dengan efek samping yang minimal baik bagi ibu hamil dan fetus. DHA di sisi lain masih kurang signifikan mencegah preeklampsia pada ibu hamil yang berisiko tinggi serta pemberian DHA dosis tinggi tidak dianjurkan kepada ibu hamil. DHA akan lebih efektif mencegah preeklampsia jika diberikan pada awal kehamilan terutama pada trisemester pertama kehamilan.

ARTICLE INFO

Keywords:

Preeklampsia; Preventif; Docosahexaenoic acid

DOI:

[10.24252/kesehatan.v14i1.15442](https://doi.org/10.24252/kesehatan.v14i1.15442)

Kata kunci :

preeklampsia; pencegahan; Asam docosahexaenoic

Pendahuluan

Hipertensi dalam kehamilan merupakan salah satu penyebab kematian ibu. Kelainan hipertensi dalam kehamilan, termasuk preeklampsia, memiliki spektrum kondisi yang luas yang berasosiasi dengan morbiditas dan mortalitas ibu hamil dan janin. Menurut data dari *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2015 angka kematian ibu (AKI) di dunia mencapai sekitar 216 kematian per seratus ribu kelahiran hidup tiap tahunnya. Sedangkan di Indonesia AKI pada tahun 2016 masih tinggi yaitu 305/100.000 persalinan hidup. Angka ini masih sangat jauh dari target *sustainable development goals* (SDG's) tahun 2015 yaitu AKI 102/100.000 kelahiran hidup. Angka Kematian Ibu (AKI) merupakan indikator untuk melihat derajat kesehatan perempuan. Penurunan AKI juga merupakan salah satu target dari SDG's, yaitu pada tahun 2030 AKI kurang dari 70 per 100.000 kelahiran hidup. AKI di Indonesia disebabkan oleh tiga penyebab utama yaitu perdarahan preeklampsia, dan infeksi (2) (1-4).

Preeklampsia merupakan suatu sindrom yang ditandai dengan onset baru hipertensi pada usia kehamilan ≥ 20 minggu, pada ibu hamil yang sebelumnya normotensive dan disertai dengan proteinuria. Preeklampsia dapat menimbulkan disfungsi pada berbagai organ vital, seperti

gangguan pada sistem saraf pusat, sistem kardiorespirasi, insufisiensi ginjal, dan gangguan hematologi dan hepatik. Selain itu preeklampsia juga dapat menyebabkan disfungsi pada sistem uteroplasental sehingga mengakibatkan terjadinya restriksi pertumbuhan janin. Oleh sebab itu preeklampsia menjadi salah satu kontributor utama admisi ibu hamil ke dalam unit perawatan intensif. Preeklampsia adalah kelainan kehamilan dengan prevalensi di seluruh dunia sekitar 5-8%. Menurut penelitian Vata *et al.*, pada tahun 2015, sepuluh juta wanita di seluruh dunia mengalami preeklampsia setiap tahun. Preeklampsia juga merupakan salah satu penyebab utama kematian ibu, sekitar 50.000–60.000 kematian terjadi setiap tahun di seluruh dunia. WHO mengungkapkan bahwa di Asia dan Afrika, hampir sepersepuluh dari semua kematian ibu dikaitkan dengan preeklampsia. Penelitian di Indonesia sendiri menyatakan bahwa kejadian preeklampsia pada 21% dan menyebabkan kematian ibu hamil sebesar 31%(5-9).

Hingga saat ini *guideline* kuratif dalam tatalaksana preeklampsia masih bervariasi dan belum ditemukan kesepakatan yang jelas. Beberapa konsensus menyatakan bahwa ibu hamil dengan hipertensi berat dapat diberi obat antihipertensi untuk menurunkan dan mengontrol tekanan darah selama kehamilan. Namun faktanya, obat antihipertensi tidak memiliki dampak yang cukup signifikan baik bagi ibu hamil dan janin. Hasil penelitian menyatakan bahwa tidak ditemukan perbedaan perbaikan *outcome* preeklampsia, mortalitas neonatus, kelahiran prematur, dan berat bayi lahir rendah (BBLR). Pada sebagian kasus preeklampsia dapat diterapi secara definitif melalui terminasi kehamilan, akan tetapi preeklampsia dapat berkembang menjadi *de novo*. *De novo* atau preeklampsia persisten postpartum dapat menjadi faktor risiko morbiditas yang berbahaya bagi ibu dalam masa peripartum(1,10-12).

Kejadian preeklampsia yang masih tinggi ini menyebabkan biaya perawatan kesehatan ikut meningkat. Hal ini mengimplikasikan mengenai pentingnya tindakan preventif preeklampsia, sehingga selain menurunkan biaya perawatan kesehatan, tindakan preventif diharapkan juga dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas pada ibu hamil dan janin. WHO menginstruksikan pemberian kalsium bagi ibu tinggal di wilayah yang rendah asupan kalsium dan aspirin. Beberapa penelitian menyatakan pemberian kalsium tidak efektif dalam menurunkan preeklampsia, sedangkan aspirin memberikan efek yang positif. Namun, aspirin dosis rendah hanya terbukti efektif apabila dikonsumsi sebelum minggu ke-16 kehamilan. Penelitian lain mengungkapkan bahwa terdapat potensi pemberian *docosahexaenoic acid* (DHA) yang dapat menurunkan risiko preeklampsia dengan efektif dan aman bagi ibu hamil. Hal ini disebabkan karena DHA dapat mencegah terjadinya gangguan sistem plasentasi dan menekan proses inflamasi yang menjadi kunci patogenesis preeklampsia. Oleh karena itu penulis tertarik ingin mengetahui potensi DHA sebagai terapi preventif dalam mencegah preeklampsia(10-12, 13-17).

Metode Penelitian

Metode menggunakan studi pustaka dengan mengambil data dan referensi dari berbagai buku dan artikel ilmiah yang valid dengan publikasi 10 tahun terakhir. Artikel tersebut dicari melalui data dari NCBI, PubMed, Karger, Elsevier, dan ResearchGate yang dibatasi dari 3 Agustus 2020 sampai dengan 15 Agustus 2020 menggunakan kata kunci berupa: preeklampsia, terapi, preventif, dan *Docosahexaenoic Acid*. Selanjutnya literature melewati proses *review* dengan kriteria. Pencarian dengan menggunakan keyword diatas mendapatkan 45 literatur yang relevan. Sejumlah 17 artikel tidak memiliki kriteria inklusi, hanya 28 artikel yang kemudian disusun dalam *literature review* ini.

Hasil Penelitian

Preeklampsia

Preeklampsia ditandai dengan onset baru hipertensi dengan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau diastolik ≥ 90 mmHg, diukur setidaknya dua kali terpisah dengan selang empat jam, dan proteinuria $> 0,3$ g per 24 jam atau $\geq 1+$ proteinuria, terdeteksi oleh *dipstick* urin setelah 20 minggu kehamilan. Preeklampsia juga dapat dinyatakan tanpa adanya proteinuria, yaitu hipertensi onset baru dengan salah satu tanda yaitu: trombositopenia (jumlah trombosit

<100.000/ μ l), insufisiensi ginjal (kreatinin serum konsentrasi > 1,1 mg/dl atau dua kali lipat dari konsentrasi serum kreatinin tanpa adanya penyakit ginjal lainnya), terganggunya fungsi hati (peningkatan konsentrasi serum transaminase hati dua kali konsentrasi normal), edema paru, atau otak atau gangguan penglihatan. Preeklampsia berdasarkan waktu timbulnya dibagi menjadi dua jenis utama, yaitu preeklampsia onset dini dan onset lambat. Pada preeklampsia onset dini, tanda-tanda klinis muncul sebelum 33 minggu kehamilan, sedangkan pada preeklampsia onset lambat tanda-tanda klinis timbul setelah 34 minggu kehamilan. Namun preeklampsia onset dini yang paling banyak menyebabkan kematian bagi ibu dan janin(6,18).

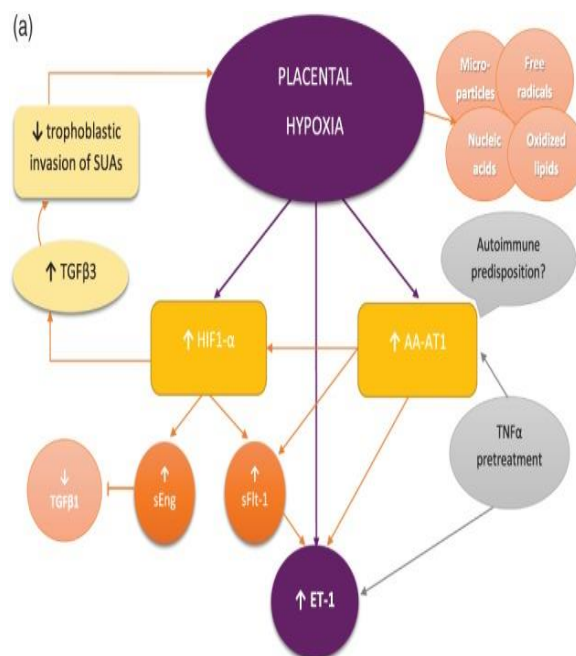
Faktor risiko preeklampsia menurut penelitian meta analisis terdiri faktor risiko utama, faktor risiko lainnya, dan faktor risiko yang langka/jarang. Faktor risiko utama terdiri dari riwayat hipertensi dalam kehamilan, riwayat preeklampsia, IMT (indeks massa tubuh) sebelum kehamilan >30, gestasi multiple, sindrom antifosfolipid, dan diabetes. Faktor risiko lainnya *systemic lupus erythematosus* (SLE), nulipara, riwayat kelahiran *still birth*, penyakit ginjal kronis, IMT sebelum kehamilan >25, riwayat abrupsio plasenta, usia ibu hamil lebih dari 35 tahun, dan suseptibilitas genetik.. Suseptibilitas genetik telah lama diteliti dan menunjukkan hasil bahwa genom dengan lokus rs4769613 umumnya lebih rentan, karena lokasinya dekat dengan gen *FMS-like tyrosine kinase 1* (FLT-1), dimana produk protein gen ini berperan dalam pathogenesis preeklampsia. Sehingga ibu hamil dengan lokus ini akan rentan untuk mengalami preeklampsia. Penelitian lain yang dilakukan pada maternal multietnik menyatakan bahwa genom dengan lokus di rs9478812 lebih suseptibel, karena lokus ini berperan dalam pengaturan tekanan darah yang dihasilkan oleh protein dari region PLEKHGI. Faktor risiko yang jarang ditemui adalah riwayat preeklampsia dalam keluarga dan kelainan trisomy 13 pada fetus(19).

Secara fisiologis, tekanan darah menurun selama trimester pertama kehamilan mencapai titik terendah pada pertengahan kehamilan, dan akan kembali ke tingkat pra-kehamilan selama trimester ketiga. HDK melibatkan interaksi antara sistem plasentasi, imunologis dan kardiovaskular maternal yang menyebabkan gangguan perfusi plasenta, disfungsi trofoblas dan angiogenesis vaskular plasenta, serta peningkatan mediator inflamasi sistemik ibu. Proses *remodeling* arteri uterina spiral yang tidak adekuat oleh trofoblas ekstravillus akan menyebabkan hipoksia plasenta yang persisten. Plasenta yang mengalami disfungsi akan melepaskan molekul inflamasi ke dalam sirkulasi sistemik maternal. Proses ini akan menginduksi disfungsi endotel, seperti mengganggu keseimbangan faktor-faktor anti-angiogenik, memicu pelepasan mediator-mediator inflamasi, *cell free nucleic acid*, *lipid oxydized*, dan radikal bebas. Molekul-molekul ini dapat menginduksi mediator proinflamasi tingkat kedua seperti autoantibodi terhadap reseptor angiotensin 1 (AA-AT1), endotelin-1 (ET-1) dan superoksida dalam sirkulasi maternal(20-21).

Selain itu, plasenta yang hipoksik juga akan melepaskan molekul anti-angiogenik seperti *soluble fms-Like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) dan endoglin terlarut (sEng), dan *soluble reseptor* untuk mentransformasi faktor pertumbuhan β (TGF β), dan vasokonstriktor turunan endotelium 1 (ET-1). Kadar sFlt-1 pada umumnya akan meningkat saat mendekati waktu persalinan, akan tetapi pada penderita preeklampsia ditemukan kadar sFlt-1 yang jauh lebih tinggi walaupun belum mendekati waktu persalinan. Dampak dari tingginya kadar sFlt-1 yang diatas normal adalah inhibisi kerja *vascular endothel growth factor* (VEGF) dan *placental growth factor* (PIGF), yang mengakibatkan endoteliosis dan berujung pada terjadinya proteinuria.

Aksis renin-angiotensin dan aldosterone (RAA) juga terlibat dalam patogenesis preeklampsia. Kehamilan normal ditandai dengan kadar AT dan aldosteron yang tinggi, namun penderita preeklampsia memiliki aktivasi sirkulasi AA-AT1 yang sangat tinggi akibat dari stimulasi RAA yang berlebih. Aktivasi RAA berlebih ini dipicu oleh plasenta hipoksik yang melepaskan molekul-molekul proinflamasi, lipid yang teroksidasi, dan *free nucleic acid*. Berdasarkan penelitian yang telah diuji cobakan pada tikus hamil, paparan AA-AT1 terhadap tikus menimbulkan gejala preeklampsia, termasuk peningkatan sFlt-1 dan sEng. Meskipun AA-AT1 adalah autoantibodi, molekul-molekul ini juga dapat diinduksi oleh plasenta yang mengalami hipoksik. Plasenta secara fisiologis dapat mengalami hipoksia pada awal kehamilan (sebelum 9-

11 minggu) yang dikaitkan dengan peningkatan ekspresi *hypoxia-inducible factor-1 α* (HIF-1α) dan targetnya yaitu *transforming growth factor β-3* (TGFβ-3), yang dapat menghambat diferensiasi dan invasi trofoblas. Namun, pada preeklampsia kondisi plasenta hipoksik yang berkelanjutan menciptakan lingkaran setan, dengan HIF-1α dan TGFβ3 yang tinggi secara konstan menekan invasi trofoblas dan menyebabkan buruknya sistem plasentasi serta terganggunya *remodeling* arteri uterina spiral(21).

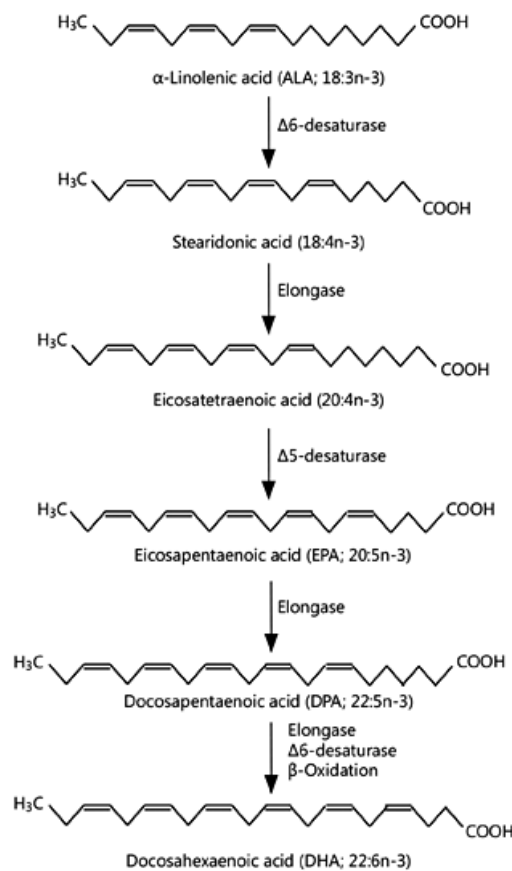


Gambar 1. Etiopatogenesis Preeklampsia

Docosahexaenoic Acid (DHA)

Docosahexaenoic Acid (DHA) adalah asam lemak esensial dari golongan asam lemak rantai panjang yang tidak tersaturasi atau disebut sebagai asam lemak omega-3. Asam lemak ini dikatakan esensial karena tubuh manusia secara fisiologis tidak bisa mensintesis DHA, sehingga DHA harus diperoleh dari asupan makanan. Asam lemak ini memiliki 22 karbon pada rantai asilnya, dan secara kimiawi disebut sebagai *all-cis-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoic acid*. DHA memiliki titik leleh yang sangat rendah yaitu -44°C , dan dapat disintesis dari asupan sayur yang mengandung α -asam linoleat (ALA) atau didapatkan langsung dari makanan yang mengandung DHA seperti ikan, minyak ikan, telur, kepiting, udang, dan daging. DHA paling banyak terkonsentrasi di dalam otak dan mata manusia, dan kebutuhan DHA sangat esensial pada periode kehamilan, laktasi, dan pada bayi. Biosintesis DHA dimulai dari ALA, dimana ALA juga merupakan asam lemak yang esensial. ALA disintesis dari tumbuhan seperti sayuran hijau, biji, kacang-kacangan serta olahannya berupa minyak kacang. Sintesis DHA dari ALA melibatkan proses elongasi dan reaksi desaturasi yang dikatalisasi oleh enzim. Proses sintesis ini secara utama terjadi di hepar, namun beberapa penelitian menunjukkan bahwa proses biosintesis ini juga terjadi otak dan testis. Hal ini disebabkan karena otak dan testis juga mengekspresikan banyak enzim yang dapat mengkatalisasi biosintesis DHA. Langkah awal dari proses biosintesis DHA adalah konversi ALA ke asam stearidonat yang dikatalisasi oleh enzim Δ -6-desaturase. Asam stearidonat dikonversi menjadi asam eikosatetraenoat dengan penambahan 2 karbon oleh enzim elongase, dan kemudian dikonversi menjadi asam eikosapentaenoat (EPA) melalui insersi ikatan ganda yang dikatalisasi dengan enzim Δ -5-desaturase. EPA akan melalui proses engolasi oleh enzim engolase 2 untuk membentuk asam dokosapentanoat (DPA). Selanjutnya DPA dengan enzim elongase, Δ -6-desaturase, oksidasi β akan dikonversi menjadi asam

dokosaheksanoat atau DHA. DHA banyak memberikan manfaat yang baik bagi ibu hamil dengan mencegah kelainan sistem plasentasi sehingga mampu menurunkan risiko preeklampsia, bayi lahir prematur, dan BBLR (17,22).



Gambar 2. Jalur metabolik konversi ALA ke DHA beserta enzim yang terlibat²²

Diskusi

Peran DHA dalam sel trofoblast ekstravilus telah lama dipelajari dan menunjukkan hasil bahwa DHA memiliki efek pro-angiogenik. Pada model yang sama, hasil studi *in vitro* menyatakan bahwa suplementasi ALA juga akan merangsang peningkatan produksi faktor pro-angiogenik. Namun, studi komparatif antara ALA dan DHA memperlihatkan bahwa DHA merupakan stimulator yang lebih poten dalam merangsang vaskulogenesis trofoblas ekstravilus. Penelitian lain yang dilakukan oleh Jones, *et al.* dengan memberikan suplementasi DHA pada tikus hamil, memperlihatkan kadar stress oksidatif pada plasenta menurun secara signifikan setelah pemberian DHA. Stress oksidatif yang tinggi pada plasenta diketahui merupakan salah satu faktor utama yang berperan dalam patofisiologi terjadinya preeklampsia. Namun, menurut *systematic review* dan meta-analisis yang dilakukan oleh Bakouei, *et al.* dinyatakan bahwa suplementasi DHA selama kehamilan tidak menurunkan risiko insiden preeklampsia secara signifikan. Walaupun tidak signifikan, penelitian tersebut tetap mendukung pemberian suplementasi DHA untuk menurunkan risiko terjadinya preeklampsia. Mereka menyatakan bahwa DHA menunjukkan efektivitas dalam mencegah preeklampsia pada ibu hamil dengan faktor risiko yang rendah. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk membandingkan efek pemberian DHA pada ibu hamil dengan faktor risiko preeklampsia tinggi dan rendah, serta pertimbangan mengenai perlunya dosis DHA yang tinggi pada ibu hamil yang memiliki faktor risiko tinggi. Selain itu, dari hasil studi ini dilaporkan bahwa suplementasi DHA lebih baik diberikan pada trisemester pertama kehamilan untuk mencegah terjadinya preeklampsia.

Pemberian DHA pada trisemester kedua kehamilan dianggap terlambat dan berpengaruh terhadap menurunnya efektivitas DHA dalam mencegah preeklampsia. Beberapa studi memperlihatkan bahwa DHA juga memiliki kemampuan untuk mencegah terjadi apoptosis pada plasenta, sehingga dapat mengurangi risiko preeklampsia. DHA dianggap lebih efektif dan poten sebagai antioksidan dan anti-inflamasi dalam mencegah preeklampsia dibandingkan dengan kombinasi DHA dan EPA. DHA juga memperlihatkan peran modulator molekul-molekul inflamatorik yang lebih baik dibandingkan dengan EPA(17, 23-25).

Pada penderita preeklampsia, kadar serum *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang merupakan faktor angiogenik menurun dibandingkan dengan ibu hamil tanpa preeklampsia. Defisit VEGF dapat menyebabkan disfungsi endotel yang selanjutnya akan mengganggu transfer DHA ke dalam sel. Penderita preeklampsia memiliki kadar DHA yang rendah serta menunjukkan defisiensi faktor anti-inflamatorik seperti lipoxin dan prostaglandin. Studi prospektif yang membandingkan wanita hamil dengan preeklampsia dan kontrol menunjukkan penderita preeklampsia memiliki kadar DHA yang rendah dan kadar stress oksidatif yang tinggi. Penelitian ini diperkuat oleh temuan Wadhawani, *et al.* yang mengukur konsentrasi DHA pada 140 wanita normotensive dan 54 wanita preeklampsia dari usia kehamilan 16 minggu hingga partus. Mereka menemukan kadar DHA yang sangat rendah pada plasma maternal, *umbilical cord*, dan plasenta pada ibu hamil yang mengalami preeklampsia. Mereka menyarankan suplementasi DHA pada usia kehamilan kurang dari 16-20 minggu dapat meningkatkan kadar asam lemak pada ibu dan bayi sehingga dapat menurunkan kadar stress oksidatif dan mencegah proses plasentasi yang abnormal. Studi lain juga membandingkan penderita preeklampsia dengan kontrol, hasil ditemukan kadar DHA sangat rendah pada plasma dan plasenta, sedangkan sFlt-1 yang ditemukan meningkat pada penderita preeklampsia. Hal ini disebabkan karena konsentrasi kadar DHA yang rendah bertanggung jawab secara langsung terhadap peningkatan kadar sFlt-1. Studi lanjutan dilakukan dari kelompok yang sama memperlihatkan bahwa kadar DHA umumnya lebih rendah pada plasma maternal yang mengalami preeklampsia yang memiliki bayi dengan jenis kelamin laki-laki dibandingkan dengan ibu hamil neonatus perempuan(26-27).

Studi yang dilakukan oleh O'Tierney-Ginn *et al.* pada 40 maternal dengan kehamilan tanpa komorbid didapatkan hasil bahwa ibu hamil dengan fetus berjenis kelamin laki-laki memiliki risiko preeklampsia yang lebih tinggi dibandingkan dengan maternal yang mengandung janin perempuan. Oleh sebab itu DHA tidak berpengaruh signifikan pada maternal yang mengandung janin laki-laki dalam mencegah risiko terjadinya preeklampsia. Alasannya karena janin laki-laki tubuh lebih cepat dibandingkan wanita, dan membutuhkan asam lemak yang lebih banyak untuk proses steroidogenesis. Sehingga pada pemeriksaan ibu hamil preeklampsia dengan fetus laki-laki, ditemukan DHA pada plasma vena umbilikal, total DHA serum, dan ketebalan plasenta lebih rendah dibandingkan dengan penderita preeklampsia yang mengandung fetus perempuan. Apabila kondisi ini dibiarkan terus-menerus maka akan terjadi gangguan dalam sistem plasentasi plasenta, dan risiko preeklampsia akan lebih besar terjadi. Dosis DHA yang diperlukan untuk mencegah risiko preeklampsia masih diperdebatkan, karena terdapat temuan dosis DHA yang terlalu tinggi dapat meningkatkan risiko gangguan plasentasi sehingga meningkatkan risiko preeklampsia. Temuan yang ditemukan Popeski *et al.* menegaskan bahwa dosis DHA sebenarnya tidak perlu diperdebatkan, melainkan waktu pemberian DHA yang harus disepakati pada ibu hamil. Menurut penelitian mereka, yang mendukung penelitian sebelumnya memperlihatkan hasil bahwa DHA akan lebih efektif dalam mencegah preeklampsia jika diberikan pada awal kehamilan(28).

Kesimpulan

Preeklampsia merupakan suatu sindrom yang ditandai dengan onset baru hipertensi pada usia kehamilan ≥ 20 minggu, pada ibu hamil yang sebelumnya normotensive dan disertai dengan proteinuria. Tindakan preventif pada preeklampsia sangat penting, karena preeklampsia dapat menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi baik bagi ibu hamil dan bayi yang dikandung. Selain itu, prevalensi preeklampsia yang masih tinggi juga menyebabkan beban

biaya perawatan kesehatan meningkat. sehingga usaha preventif juga diharapkan dapat menurunkan biaya perawatan kesehatan. Pemberian *docosahexaenoic acid* (DHA) dapat menurunkan risiko preeklampsia dengan efek samping yang minimal baik bagi ibu hamil dan fetus. DHA di sisi lain masih kurang signifikan mencegah preeklampsia pada ibu hamil yang berisiko tinggi serta pemberian DHA dosis tinggi tidak dianjurkan kepada ibu hamil. DHA akan lebih efektif mencegah preeklampsia jika diberikan pada awal kehamilan terutama pada trisemester pertama kehamilan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mol BWJ, et al. Preeclampsia. *Lancet*. 2016;387(10022):999-1011.
2. WHO. Global Immunization Data. 2015.
3. Kemenkes RI. Profil Kesehatan Indonesia. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014.
4. Kemenkes R. Kesehatan Dalam Kerangka Sustainable Development Goals (SDGs). 2015.
5. Jeyebalan A. Epidemiology of Preeclampsia; impact of obesity. *Nutrition reviews*. 2013; 71 Suppl1(01), S18-S25.
6. Gathiram, P., & Moodley, J. Pre-eclampsia: Its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2016;27(2):71-78.
7. Vata PK, Chauhan NM, Nallathambi A, Hussein F. Assessment of prevalence of preeclampsia from Dilla region of Ethiopia. *BMC Research Notes*. 2015
8. Sohlberg, S., et al. Placental perfusion in normal pregnancy and early and late preeclampsia: A magnetic resonance imaging study. *Placenta*. 2014;35:202-206.
9. Wardhana MP, Dachlan EG, Dekker G. Pulmonary edema in preeclampsia an Indonesian case-control study. *J Matern Neonatal Med*. 2017;31(6):689-695.
10. Peres G, Mariana M, Cairrao E. Preeclampsia and eclampsia: An update on the pharmacological Treatment Applied in Portugal. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2018;5(1):1-13.
11. Cifkova R. Why is the treatment of hypertension in pregnancy still so difficult? *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(6):647-649.
12. World Health Organization. WHO Recommendation for Prevention and Treatment of Preeclampsia and Eclampsia. 2011
13. Stevens W, et al. Short-term costs of preeclampsia to the United States health care system. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(3):237-248.
14. Wright D, et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin on length of stay in the neonatal intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(6):612.e1-e6.
15. Tranquilli A.L., et al. The classification diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens*. 2014;4(2):97-104.
16. Magee L.A., et al. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorder of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2014.36(5):416-436
17. Carvajal, J. A. Docosahexaenoic acid supplementation early in pregnancy may prevent deep placentation disorders. *BioMed Research International*. 2014;1-10.
18. Borhart J. Emergency department management of obstetric complications. Washington, DC: Springer International Publishing; 2017.
19. Rana, S., Lemoine, E., Granger, J. P., & Karumanchi, S. A. Preeclampsia. *Circulation Research*. 2019;124(7):1094-1112.
20. Brown, C. M., & Garovic, V. D. Mechanisms and management of hypertension in pregnant women. *Curr Hyper Rep*. 2011;13(5):338-46.
21. Sava, RI, March, KL, Pepine, CJ. Hypertension in pregnancy: Taking cues from pathophysiology for clinical practice. *Clin Cardiol*. 2018;41(2):221-28.
22. Calder P, C: Docosahexaenoic Acid. *Ann Nutr Metab* 2016;69(suppl 1):8-21.
23. M. L. Jones, P. J. Mark, T. A. Mori, J. A. Keelan, and B. J. Waddell. Maternal dietary omega-3 fatty acid supplementation reduces placental oxidative stress and increases fetal and placental growth in the rat. *Biology of Reproduction*. 2013;88(2):73.

24. Jones, M. L., Mark, P. J., Waddell, B. J. Maternal dietary omega-3 fatty acids and placental function. *Reproduction*. 2014;147(5).
25. Batista, A. C., *et al.* The Role Played by Salicylic Acid and Omega 3 in the Placental Vascular Resistance Mechanism: A Pilot Study. *Clinics in Mother and Child Health*. 2019;16(4):1-7.
26. Hubinont, C., & Savoye, T. Maternal and fetal benefits of DHA supplementation during pregnancy. *Journal of Pregnancy and Reproduction*, 1(1). 2017;1(1):2-7.
27. Bakouei, F., Delavar, M. A., Mashayekh-Amiri, S., Esmailzadeh, S., & Taheri, Z. (2020). Efficacy of n-3 fatty acids supplementation on the prevention of pregnancy induced-hypertension or preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020;59(1):8-15.
28. Burchakov, D., Kuznetsova, I., & Uspenskaya, Y. Omega-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids and Preeclampsia: Trials Say “No,” but Is It the Final Word? *Nutrients*. 2017;9(12):1364.