

## Penurunan Progesterone-Induced Blocking Factor (PIBF) Sebagai Penanda Preeklampsia

### Reduced Progesterone-Induced Blocking Factor (PIBF) as Preeclampsia Marker

Ach. Salman Faridz<sup>1</sup>, Budi Wicaksono<sup>1</sup>, Erry Gumilar Dachlan<sup>1</sup>, Widjiati<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran,

<sup>2</sup>Departemen Anatomi Veteriner, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Airlangga, Surabaya

#### ABSTRAK

**Tujuan:** Membandingkan kadar PIBF serum dan berat plasenta pada model preeklampsia.

**Bahan dan Metode:** Penelitian cross sectional yang dilakukan pada 16 *Mus musculus* bunting normal dan 16 *Mus musculus* bunting yang diberikan anti Qa-2 untuk membentuk suatu model preeklampsia. Kemudian dilakukan terminasi pada hari ke 16 kebuntingan dan dilakukan pemeriksaan kadar PIBF serum dengan metode ELISA serta pengukuran berat plasenta.

**Hasil:** Didapatkan penurunan kadar PIBF serum pada *Mus musculus* model preeklampsia dibandingkan kontrol (33,21±29,36 ng/ml vs 105,76±59,69 ng/ml; p<0,05). Tidak ada perbedaan berat plasenta *Mus musculus* model preeklampsia dibandingkan kontrol (97,75±50,74 mg vs 116,09±44,45 mg; p>0,05). Tidak didapatkan hubungan antara kadar PIBF serum dengan berat plasenta.

**Simpulan:** Penurunan kadar PIBF serum dapat dijadikan sebagai penanda kejadian preeklampsia. Penurunan kadar PIBF serum diduga berhubungan dengan kelainan plasenta pada preeklampsia.

**Kata kunci:** Preeklampsia, PIBF, berat plasenta, *Mus musculus*, model preeklampsia

#### ABSTRACT

**Objectives:** To compare PIBF serum level and placental weight and investigate correlation between both in preeclampsia.

**Materials and Methods:** This experimental study used 16 *Mus musculus* with normal pregnancy and 16 *Mus musculus* that were injected with anti Qa-2 to create a preeclampsia model. Terminations of were performed in day 16th, followed by ELISA examination for PIBF serum level and placental weight measurement.

**Results:** PIBF serum level significantly reduced on preeclampsia model compared with control (33,21±29,36 ng/ml vs 105,76±59,69 ng/ml; p<0,05). There was no different of placental weight in preeclampsia model compared with control (97,75±50,74 mg vs 116,09±44,45 mg; p>0,05). There was no significant correlation between PIBF serum level and placental weight.

**Conclusion:** Decreased of PIBF serum level could be used as a marker of preeclampsia. Decreased of PIBF serum level may be correlate with placental pathology in preeclampsia.

**Keywords:** Preeclampsia, PIBF, placental weight, *Mus musculus*, model preeclampsia

**Correspondence:** Ach. Salman Faridzi, Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, RSUD Dr Soetomo, Jl. Prof dr Moestopo 6-8, Surabaya 60286. Telp. 081803178188, Email: achsalmanfaridzi@yahoo.com

#### PENDAHULUAN

Preeklampsia masih menjadi salah satu penyebab utama kematian ibu dan janin di seluruh dunia. Insiden global preeklampsia berkisar antara 5-14% dari seluruh kehamilan. Dari seluruh kasus tersebut, 10% terjadi sebelum usia kehamilan 34 minggu. Preeklampsia dan eklampsia merupakan penyebab dari 30-40% kematian perinatal.<sup>1,2</sup>

Preeklampsia merupakan sindroma yang diawali ketidakmampuan trofoblas menginvasi arteri spiralis, mengakibatkan gangguan pertumbuhan plasenta. Gangguan plasenta ini menyebabkan kondisi hipoksia dan dianggap menyebabkan manifestasi klinis preeklampsia. Salah satu aspek imunologi pada preeklampsia peningkatan sitokin proinflamasi akibat pergeseran imunitas ke arah dominan Th1. PIBF pada kehamilan berfungsi sebagai imunomodulator. Molekul

ini bekerja menghambat Th1 dan meningkatkan produksi sitokin-sitokin anti-inflamasi.<sup>3,4,5</sup>

Penelitian ini dilakukan untuk mengukur kadar PIBF serum dan mempelajari hubungannya dengan berat plasenta pada model preeklampsia.

#### BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian cross sectional yang dilakukan pada 32 ekor hewan coba *Mus musculus* bunting. Penelitian dilakukan di kandang hewan coba dan Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Sampel penelitian meliputi *Mus musculus* bunting sehat, berusia 3 bulan, dan berat badan 25-30 gram. Kriteria eksklusi adalah pernah dipakai sebagai hewan coba penelitian lain. Sampel penelitian dibagi menjadi dua kelompok

masing-masing sejumlah 16 ekor. Kelompok model preeklampsia mendapat injeksi anti Qa-2 intravena 10 ng/hari selama hari 1-4 kebuntingan. Pada hari 16 kebuntingan dilakukan terminasi seluruh sampel dengan cara dekapitasi. Kemudian dilakukan pengambilan sampel darah melalui intrakardiak sebanyak + 0,8-1 cc dan pengambilan plasenta.

Selanjutnya, kadar PIBF serum diukur menggunakan metode ELISA dari Elabscience kit. Pengukuran berat plasenta menggunakan neraca analitik *Denver instruments*. Data diolah menggunakan program SPSS for Windows versi 12. Perbandingan kadar PIBF serum dan berat plasenta dilakukan dengan independent Samples t-test. Untuk melihat korelasi antara keduanya dilakukan uji korelasi Pearson, dengan tingkat kemaknaan  $p < 0,05$ .

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil uji statistik seperti terlihat pada tabel 1 didapatkan rerata kadar PIBF serum kelompok *Mus musculus* model preeklampsia yaitu sebesar  $33,21 \pm 29,36$  ng/ml. Nilai ini lebih rendah bila dibandingkan dengan rerata kelompok *Mus musculus* bunting normal sebesar  $105,76 \pm 59,69$  ng/ml. Sehingga didapatkan perbedaan rerata kadar PIBF serum sebesar 72,55 ng/ml, dengan nilai  $p = 0,000$ . Hal ini menunjukkan ada perbedaan bermakna antara rerata kadar PIBF serum *Mus musculus* bunting normal dibandingkan dengan kelompok model preeklampsia.

Tabel 1. Perbandingan Kadar PIBF Serum

Kelompok	n	Mean (ng/ml)	SD	p
Normal	16	105,76	59,69	0,000
Preeklampsia	16	33,21	29,36	

Pada tabel 2 menunjukkan hasil perbandingan berat plasenta pada kedua kelompok. Didapatkan rerata berat plasenta kelompok preeklampsia sebesar  $97,75 \pm 50,74$  mg. Nilai tersebut lebih tinggi dibandingkan kelompok *Mus musculus* bunting normal sebesar  $116,09 \pm 44,45$  mg, tetapi uji statistik membuktikan perbedaan tersebut tidak bermakna ( $p = 0,285$ ).

Memperhatikan korelasi antara kadar PIBF serum dengan berat plasenta pada kelompok *Mus musculus* model preeklampsia, dibutuhkan uji korelasi dari Pearson. Hasil uji statistik menunjukkan koefisien korelasi 0,269 dengan  $p = 0,315$  (tabel 3), dengan demikian tak ditemukan hubungan antara kadar PIBF serum dan berat plasenta.

Tabel 2. Perbandingan berat plasenta

Kelompok	n	Mean (mg)	SD	p
Normal	16	116,09	44,45	0,285
Preeklampsia	16	97,75	50,74	

Tabel 3. Hasil uji korelasi kadar PIBF serum dan berat plasenta

Berat Plasenta	Kadar PIBF Serum	
	r	p
	0,269	0,315

## Pemilihan Subyek Penelitian Sebagai Model Preeklampsia

Preeklampsia merupakan suatu sindroma pada kehamilan yang terjadi setelah paruh kedua kehamilan. Teori-teori mengenai terjadinya preeklampsia menjelaskan peranan kehadiran plasenta. Gejala klinis pre-eklampsia tidak akan muncul jika tidak didapatkan plasenta, dan gejala tersebut menghilang setelah plasenta dilahirkan.<sup>6</sup>

Pada manusia untuk melihat kelainan yang terjadi sebelum gangguan timbul saat trimester kedua tentu akan sulit dilakukan. Penelitian pada manusia hanya dapat dilakukan saat kasus preeklampsia diterminasi ketika gangguan patologi sudah terjadi terlebih dahulu sebelum timbul gejala klinis. Dalam hal ini, penggunaan subjek penelitian dengan model hewan coba dapat mengetahui masalah-masalah yang tidak dapat dijelaskan pada penelitian manusia dikarenakan terbentur permasalahan etik.<sup>7</sup>

Salah satu model hewan yang terbaik dan dapat digunakan adalah *Mus musculus*, karena hewan ini memiliki umur kebuntingan yang pendek. *Mus musculus* menjadi pilihan dalam penelitian ini, berdasarkan beberapa kesamaannya dengan genom manusia. *Mus musculus* memiliki tubuh yang cukup kecil dan amat mudah dalam pemeliharaannya. Periode kebuntingan *Mus musculus* juga relatif singkat yaitu hanya sekitar 21 hari yang disesuaikan umur kehamilan 9 bulan pada manusia.<sup>7,8</sup>

Penelitian ini dilakukan pemberian anti Qa-2 untuk menghilangkan ekspresi Qa-2 yang dianalogikan dengan hilangnya ekspresi HLA-G dalam membuat suatu *Mus musculus* model preeklampsia. Model preeklampsia dengan pemberian injeksi anti Qa-2 pada *Mus musculus* selama 4 hari berturut-turut (10 ng/hari) menyebabkan hilangnya ekspresi Qa-2 pada sel trofoblas, peningkatan Hsp-70 secara signifikan sebagai

respon kompensasi terhadap iskemia dan stres oksidatif serta didapatkan peningkatan VCAM-1 sebagai penanda disfungsi endotel yang merupakan karakteristik patologi preeklampsia. Selain itu, pada pemeriksaan mikroskopik plasenta model preeklampsia tersebut didapatkan gambaran penebalan dinding arteri spiralis yang merupakan salah satu gambaran patologi preeklampsia plasenta.<sup>9,10</sup>

### Perbandingan Kadar PIBF Serum

Pada pengamatan didapatkan rerata kadar PIBF serum kelompok *Mus musculus* model preeklampsia lebih rendah dibandingkan kelompok *Mus musculus* bunting normal. Pada penelitian model preeklampsia dengan hewan coba tersebut, pada kelompok *Mus musculus* yang mendapat perlakuan anti Qa-2 yang menurunkan ekspresi Qa-2. Penurunan ekspresi Qa-2 yang merupakan homolog HLA-G menyebabkan sel limfosit tidak mengekspresikan reseptor progesteron. Penurunan reseptor progesteron menyebabkan limfosit tidak mampu berikatan dengan progesteron, sehingga tidak mampu memproduksi PIBF.<sup>9,11</sup>

Sampai saat ini belum banyak penelitian mengenai PIBF serum pada penderita preeklampsia. Satu penelitian membandingkan kadar PIBF urin penderita preeklampsia dengan kehamilan normal, dan didapatkan kadar PIBF urin lebih rendah pada kelompok preeklampsia. Namun penelitian ini tidak mengukur kadar PIBF serum pada masing-masing kelompok. Peneliti menggunakan kadar PIBF urin sebagai prediktor karena PIBF dengan molekul yang kecil diekskresikan melalui urin.<sup>12</sup>

Satu-satunya penelitian yang secara langsung membandingkan PIBF serum antara kehamilan normal dan preeklampsia menunjukkan hasil bahwa kadar PIBF serum lebih rendah pada penderita preeklampsia. Penurunan PIBF serum pada penderita preeklampsia tersebut juga diikuti dengan penurunan Th2 terutama pada penderita preeklampsia onset dini. Kadar PIBF serum penderita preeklampsia onset lambat tidak ada perbedaan dibandingkan kehamilan normal. Sehingga peneliti menyimpulkan bahwa kadar PIBF serum memiliki peran pada patogenesis preeklampsia onset dini melalui pengaruhnya terhadap keseimbangan Th1/Th2 selama kehamilan.<sup>13</sup>

Pada kehamilan normal, terjadi aktivasi sel limfosit ditandai dengan adanya reseptor progesteron. Adanya reseptor yang bereaksi pada sel limfosit wanita hamil normal dengan memberikan reaksi terhadap antibodi reseptor progesteron yang mayoritas reseptor ini didapatkan pada populasi sel CD8. Hal ini menunjukkan pada kehamilan normal akan didapatkan peningkatan

sensitivitas dan kemampuan ikatan antara sel limfosit dan progesteron. Pada penelitian ini pemberian anti-Qa2 pada kelompok model preeklampsia menurunkan ekspresi Qa2 sehingga terjadi penurunan aktivasi limfosit. Sehingga terjadi penurunan kadar PIBF serum pada kelompok model preeklampsia. Namun, pada penelitian ini kami tidak mengukur langsung ekspresi reseptor progesteron pada sel limfosit.<sup>14</sup>

Pada hewan coba *Mus musculus* secara genetik telah diketahui bahwa molekul Qa-2 ini memiliki struktur sama dengan HLA-G. Protein Qa-2 diekspresikan oleh blastosis preimplantasi dan plasenta pada mencit. Sedangkan preeklampsia adalah sindroma yang diawali ekspresi HLA-G yang tidak adekuat sehingga aktivasi sel limfosit serta sensitivitas terhadap progesteron menurun, yang ditandai dengan menurunnya kadar PIBF. Penurunan PIBF tersebut akan memicu kondisi Th1 dominan yang ditandai peningkatan sitokin-sitokin proinflamasi. Perubahan sitokin ini merupakan salah satu patogenesis preeklampsia.<sup>3,15</sup>

### Perbandingan Berat Plasenta

Penelitian-penelitian pada manusia yang melakukan analisa berat plasenta penderita preeklampsia, membuktikan bahwa pada kelompok preeklampsia yang lahir preterm cenderung memiliki berat plasenta lebih rendah. Secara teoritis, telah diketahui bahwa analisa struktural plasenta pada preeklampsia onset dini didapatkan kelainan vaskuler dan penurunan berat plasenta. Secara mikroskopis tampak penurunan densitas arteri spiralis pada plasenta preeklampsia.<sup>16,17</sup>

Pada hasil pengamatan berat plasenta pada kedua kelompok, tidak didapatkan perbedaan rerata berat plasenta antara kelompok *Mus musculus* bunting normal dan model preeklampsia (116,09±44,45 mg vs 97,75±50,74 mg; p= 0,285).

Hal ini berbeda dengan hipotesis penelitian bahwa berat plasenta pada preeklampsia lebih rendah dibanding kelompok normal. Pada penelitian ini model preeklampsia disesuaikan dengan patogenesis preeklampsia onset dini.

Analisa berat plasenta kedua kelompok pada penelitian kami tidak didapatkan perbedaan dapat disebabkan oleh karena *Mus musculus* diterminasi pada hari ke-16 yang identik dengan trimester kedua kehamilan manusia. Sehingga, penurunan berat plasenta pada kelompok preeklampsia belum terlihat pada periode tersebut. Selain itu, dapat terjadi proses kompensasi insufisiensi plasenta dengan cara proses hipertrofi sehingga berat plasenta tidak mengalami penurunan.<sup>18</sup>

Penelitian pada manusia dengan hasil yang serupa dengan penelitian kami adalah penelitian oleh Hirano yang dilakukan pada 12 kasus preeklampsia pada usia kehamilan antara 31-36 minggu. Peneliti menganalisa berat plasenta dan arteri spiralis menggunakan mikroskop elektron pada plasenta penderita preeklampsia dan sebagai kontrol adalah wanita yang melahirkan pada usia kehamilan antara 31-36 minggu tanpa kelainan metabolik. Penelitian ini menunjukkan tidak ada perbedaan rerata berat plasenta antara kehamilan normal dan preeklampsia. Dari hasil analisa mikroskopis plasenta menunjukkan bahwa pada preeklampsia terjadi penurunan invasi trofoblas ke dalam arteri spiralis dibanding plasenta wanita hamil normal. Sehingga peneliti menyimpulkan bahwa perubahan yang terjadi pada plasenta penderita preeklampsia disebabkan gangguan fungsi trofoblas dalam melakukan invasi.<sup>19</sup>

Penelitian pada hewan coba yang serupa dengan penelitian kami adalah penelitian oleh Nishizawa pada hewan coba mencit model preeklampsia yang diterminasi pada usia kebuntingan ke-16. Pada hasil penelitian tersebut berat plasenta antara kelompok model preeklampsia cenderung lebih rendah dibanding kontrol, namun tidak signifikan ( $0,110 \pm 0,010$  g vs  $0,123 \pm 0,014$  g;  $p > 0,05$ ). Pada penelitian tersebut dilakukan pemeriksaan histologis plasenta mencit kelompok model preeklampsia menunjukkan peningkatan daerah edematous dan deposit fibrin pada jaringan ikat, dan trombosis di intervillous space.<sup>20</sup>

Gangguan perfusi plasenta pada preeklampsia tidak hanya disebabkan kegagalan invasi arteri spiralis, tetapi juga disebabkan terjadi penebalan membran basalis dan peningkatan kolagen intravillous. Perubahan-perubahan tersebut menyebabkan berat plasenta tidak berbeda meskipun sudah terjadi kerusakan struktural. Sehingga, peneliti menyimpulkan kerusakan plasenta pada preeklampsia tidak selalu berhubungan dengan penurunan berat plasenta.<sup>21</sup>

Selain faktor struktural plasenta, faktor lain yang mungkin berpengaruh pada penurunan berat plasenta adalah durasi sindroma preeklampsia. Karena pada penelitian oleh Tal tahun 2010, meneliti perbedaan berat plasenta pada model preeklampsia yang diterminasi pada hari kebuntingan 18 hari. Hasil penelitian menunjukkan penurunan yang signifikan. Hal ini berbeda dengan penelitian kami dan penelitian oleh Nishizawa yang melakukan terminasi pada usia kebuntingan 16 hari, tidak menunjukkan perbedaan berat plasenta signifikan.<sup>22</sup>

Dengan demikian penurunan berat plasenta kelompok telah mulai terjadi pada kelompok preeklampsia yaitu kelompok perlakuan yang dirancang sesuai preeklampsia

tipe dini, namun karena diterminasi pada usia kebuntingan 16 hari penurunan tersebut tidak tampak.

### **Korelasi Kadar PIBF Serum dan Berat Plasenta**

Dari hasil pengamatan menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara kadar PIBF serum dan berat plasenta pada kelompok model preeklampsia. Hasil ini tidak sesuai dengan hipotesis bahwa ada hubungan kadar PIBF serum dengan berat plasenta. Secara teori bahwa penurunan ekspresi PIBF akan meningkatkan aktivitas sitolisis trofoblas. Tidak terlihatnya hubungan penurunan kadar PIBF serum dengan penurunan berat plasenta pada kelompok model preeklampsia karena penurunan berat plasenta yang tidak signifikan dibandingkan kontrol. Selain itu juga karena kehamilan *Mus musculus* diakhiri pada hari ke-16 kebuntingan dimana pada periode ini masih terjadi proses perkembangan plasenta. Akibatnya perbedaan berat plasenta belum terlihat. Hal ini berbeda dengan kadar PIBF serum dimana terjadi perbedaan bermakna, karena pemberian anti-Qa2 menyebabkan penurunan ekspresi Qa2. Sedangkan Qa2 merupakan molekul yang identik dengan HLA-G pada manusia yang bila berikatan dengan limfosit akan menyebabkan peningkatan ekspresi reseptor progesteron oleh limfosit, sehingga bila limfosit tersebut berikatan dengan progesteron akan memproduksi PIBF.<sup>12,14</sup>

Pada preeklampsia terjadi gangguan fungsi trofoblas dalam melakukan invasi meskipun tidak selalu diikuti dengan penurunan berat plasenta. Sebuah studi oleh Selim, yang melakukan analisa plasenta menggunakan mikroskop elektron, menunjukkan bahwa pada plasenta tikus model preeklampsia terjadi perubahan-perubahan degeneratif pada sel-sel trofoblas. Didapatkan adanya kerusakan pada lapisan chorionic villi disertai debris-debris sel-sel trofoblas, serta tampak peningkatan deposit fibrin. Tampak pula kerusakan struktur mitokondria pada sel-sel trofoblas. Adanya kerusakan mitokondria ini menyebabkan peningkatan stress oksidatif yang dapat memicu sindroma preeklampsia.<sup>23</sup>

Selain itu faktor waktu lamanya sindroma preeklampsia juga mempengaruhi perbedaan berat plasenta. Pengaruh durasi kejadian sindroma preeklampsia terhadap penurunan berat plasenta pada hewan coba model preeklampsia dibuktikan oleh Ma, yaitu berat plasenta model preeklampsia yang diterminasi pada hari ke-14 kebuntingan lebih rendah sekitar 14 mg, sedangkan pada model preeklampsia yang diterminasi pada hari ke-18 kebuntingan memiliki plasenta berat plasenta 36 mg lebih rendah dibanding kelompok normal. Sehingga, dari hasil penelitian tersebut dapat disimpulkan bahwa penurunan berat plasenta akan semakin tampak pada usia kebuntingan hari ke-18 karena paparan preeklampsia yang lebih lama.<sup>24</sup>

Pada penelitian kami melakukan terminasi kehamilan pada hari ke-16 kebuntingan *Mus musculus*, dimana tahap ini masih terjadi proses perkembangan plasenta. Namun, secara teknis kami tidak dapat mengikuti perkembangan kehamilan sampai akhir, karena dalam pengambilan sampel darah kami harus melakukan mengambil seluruh darah. Sehingga, diperlukan suatu desain penelitian dengan waktu terminasi lebih lama untuk melihat penurunan berat plasenta.

## SIMPULAN

Penurunan kadar PIBF serum pada model preeklampsia menunjukkan gangguan pengenalan antigen janin pada preeklampsia. Sehingga, penelitian ini mendukung salah satu teori patogenesis preeklampsia adalah reaksi imun maternal terhadap janin yang bersifat semi-allogenik. Oleh karena itu, kadar PIBF dapat digunakan sebagai penanda kejadian preeklampsia.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Redman CW and Sargent IL. Immunology of Preeclampsia. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2010;63(6):534-43.
2. Suryanti EP. Hubungan Preeklampsia Dengan Kejadian Asfiksia Pada Bayi Baru Lahir Di Rsup Sanglah Denpasar (Online). <http://www.sanglahhospitalbali.com/v1/penelitian.php?ID=111>. 2013.
3. Laresgoiti-Servitje E, Gomez-Lopez N, Olson DM. An Immunological Insight Into The Origins of Preeclampsia. *Human Reproduction Update*. 2010;16(5):510-24.
4. Raghupathy R and Kalinka J. Cytokine Imbalance in Pregnancy Complications and Its Modulation. *Frontiers in Bioscience*. 2008;133:984-94.
5. Menzies FM & Henriquez FL. Immunomodulation by the Female Sex Hormones. *The Open Infectious Disease Journal*. 2009;3:61-72.
6. McCarthy FP, Kingdom JC, Kenny LC, Walsh SK. Animal Models Of Preeclampsia, Uses And Limitations. *Placenta*. 2011;32:413-9.
7. Burke S and Karumanchi A. Spiral Artery Remodeling in Preeclampsia Revisited. *Hypertension*. 2013;62:1013-4.
8. Hartwell L, et al. *Mus musculus*: Genetic Portrait of the House Mouse. In *Genetics: From Genes to Genomes*. 4th ed. McGraw-Hill; 2011. p. 109-41.
9. Sulistyowati S, Abadi A and Wijati. Low Class Ib (HLA-G/Qa-2) MHC Protein Expression againsts Hsp-70 and VCAM-1 Profile on Preeclampsia. *Indones J Obstet Gynecol*. 2010;34(3):103-7.
10. Wardhana MP, Wicaksono B, Dachlan EG and Widjiati. Perbandingan Ekspresi Progesterone Induced Blocking Factor Plasenta Dan Remodeling Arteri Spiralis Antara Mencit Bunting Normal Dan Model Preeklampsia. Laporan Penelitian. Universitas Airlangga. 2015.
11. Formosa M. The Paradox of Pregnancy: an update on the immunology of early pregnancy. *Review article. Malta Medical Journal*. 2008;20(2):10-4.
12. Polgar B, Nagy E, Miko E, Vater P, Szekeres-Bartho J. Urinary Progesterone-induced Blocking Factor Concentration is Related to Pregnancy Outcome. *Biology Of Reproduction*. 2004;71:1699-705.
13. Merviel P, Carbillon L, Challier JC, et al. Pathophysiology of Preeclampsia: Links with Implantation Disorders. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2004;115:134-47.
14. Szekeres-Bartho J and Polgar B. PIBF: The Double Edged Sword. *Pregnancy and Tumor. American Journal of Reproductive Immunology*. 2010;64:77-86.
15. Schjenken J, et al. Mechanism of maternal immune tolerance during pregnancy. In J. Zheng, ed. *Recent advances in research on the human placenta*. Madison: InTech; 2012. p. 211-42.
16. Coelho TM, Sass N, Camano L, Moron AF, Mattar R, et al. Microvessel Density in The Placental Bed Among Preeclampsia Patients. *Sao Paulo Med J*. 2006;124(2):96-100.
17. Dahlstrøm B, Romundstad P, Øian P, Vatten LJ, Eskild A. Placenta Weight in Pre-eclampsia. *Acta Obstetrica et Gynecologica*. 2008;87:606-11.
18. Navbir P. Placental Morphology And Its Correlation With Foetal Outcome In Pregnancy-Induced Hypertension. *International Journal of Basic and Applied Medical Sciences*. 2012; 2(3):120-5.
19. Hirano H, Imai Y and Ito H. Spiral Artery of Placenta: Development and Pathology - Immunohistochemical, Microscopical, and Electron-Microscopic Study. *Kobe J. Med. Sci*. 2002;48:13-23.
20. Nishizawa H, Hasegawa K, Suzuki M, Achiwa Y, and Kato T, et al. Mouse Model For Allogeneic Immune Reaction Against Fetus Recapitulates Human Pre-Eclampsia. *J. Obstet Gynaecol Res*. 2007;34(1):1-6.
21. Salgado SS and Salgado MKR. Structural Changes in Pre-eclamptic and Eclamptic Placentas – An Ultrastructural Study. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2011;21(8): 482-6.
22. Tal R, Shaish A, Barshack I, Polak-Charcon S, Afek A, et al. Effects of Hypoxia-Inducible Factor-

- 1? Overexpression in Pregnant Mice. *The American Journal of Pathology*. 2010;177(6):2950-62.
23. Selim ME, Elshmy NG, Rashed EHA. Electron and Scanning Microscopic Observations on the Syncytiotrophoblast Microvillous Membrane Contribution to Preeclampsia in Early Placental Rats. *J Blood Disorders Transf*. 2013;4:137.
24. Ma RQ, Sun MN and Yang Z. Effects of Preeclampsia-like Symptoms at Early Gestational Stage on Feto-Placental Outcomes in a Mouse Model. *Chinese Medical Journal*. 2010;123(6):707-12.