

TINJAUAN PUSTAKA

Pengaruh Diabetes Mellitus Gestasional Terhadap Sirkulasi Uteroplasenta

Isngadi*, Yusmein Uyun***, Sri Rahardjo***

**Staff Fungsional Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif*

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/

RSUD dr. Saiful Anwar Malang

**Peserta Didik Program Pendidikan Dokter Subspesialis Konsultan Anestesi Obstetri*

Bagian/SMFAnestesiologi dan Terapi Intensif FK UGM/

RSUP Dr Sardjito Yogyakarta

****Staff Pengajar Program Pendidikan Dokter Subspesialis Konsultan Anestesi Obstetri*

Bagian/SMFAnestesiologi dan Terapi Intensif FK UGM/

RSUP Dr Sardjito Yogyakarta

ABSTRAK

Diabetes mellitus pada kehamilan (Gestational diabetes mellitus/GDM) adalah intoleransi glukosa yang ditemukan pertama kali pada masa kehamilan dan sering menimbulkan komplikasi pada ibu yang mengandung maupun janin yang dikandung. Beberapa organ pada GDM mengalami perubahan struktur dan perubahan fungsi termasuk disfungsi endotel mikrosirkulasi dan makrosirkulasi fetoplasenta. Endotel-derived Relaxing Factors (EDRF) khususnya prostasiklin dan nitrik oksida berperan penting dalam mengontrol sirkulasi fetoplasental. Endotel pembuluh darah pasien GDM mengalami disfungsi, yang menyebabkan sintesis dan pelepasan prostasiklin dan nitrik oksida (NO) mengalami gangguan sehingga tonus arteri meningkat. Peningkatan tonus arteri yang menuju uterus akan menurunkan aliran darah uteroplasenta dan akhirnya menurunkan umbilical blood flow (Umbf). Endotel pembuluh darah merupakan target utama dari stress oksidatif. Sintesa NO merupakan mekanisme penting yang mendasari perubahan pembuluh darah sistemik dan pembuluh darah uterin selama kehamilan.

Beberapa penelitian membuktikan peranan NO dan ADMA pada kehamilan normal dan insufisiensi plasenta. Dengan berkembangnya pengetahuan akan mekanisme gangguan jalur ADMA-NO, pilihan tambahan untuk intervensi terapeutik akan dapat ditemukan. Tatalaksana GDM secara umum adalah dengan pengaturan diet, latihan fisik selama tidak ada kontraindikasi, pengawasan dan kontrol gula darah, dan terapi farmakologi. Berbagai penelitian lain terus berusaha menemukan terapi-terapi baru untuk memperbaiki endotel dan sirkulasi uteroplasenta pada pasien GDM.

Kata Kunci: Diabetes mellitus, gestasional, endotel, sirkulasi uteroplasenta

ABSTRACT

Diabetes mellitus in pregnancy (Gestational Diabetes Mellitus/ GDM) is defined as glucose intolerance found first time in pregnancy and frequently induce complication to the mother and fetus. Some organs in GDM patients undergo structural and functional changes including microcirculation endothelial dysfunction and fetoplacental macrocirculation dysfunction.

Endotel-derived Relaxing Factors (EDRF) especially prostacyclin and nitric oxide play important roles in controlling fetoplacental circulation. Vaskuler endothelial dysfunction in GDM leads to dysfunction in the synthesis and release of prostacyclin and nitric oxide (NO), consequently increasing arterial tonus. The increase of arterial tonus decreases uteroplacental blood flow and then decreases umbilical blood flow (UmBF). Vaskuler endothelial is the main target of oxidative stress. NO synthesis is an important mechanism which regulates systemic vaskuler and uterine vaskuler changes in pregnancy.

Evidences from studies support the roles of NO and ADMA in normal pregnancy and placental insufficiency. With the increasing knowledge in ADMA-NO pathway dysfunction mechanism, there will be alternative choices of therapeutic intervention. General managements of GDM are diet control, physical exercise if no contraindication, blood glucose monitor and control, and pharmacological therapy. Other studies continue to find new therapies to improve endothelial and uteroplacental circulation in GDM.

Key Words: *Diabetes mellitus, gestational, endothelial, uteroplacenta, circulation*

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus merupakan penyakit metabolik yang ditandai adanya hiperglikemia akibat gangguan sekresi insulin dan atau gangguan fungsi insulin¹. Diabetes mellitus pada kehamilan (*Gestational diabetes mellitus /GDM*) adalah intoleransi glukosa yang ditemukan pertama kali pada masa kehamilan². Insidensi Diabetes mellitus pada seluruh kehamilan sekitar 4,5%. Prevalensi GDM di Amerika sekitar 1% - 25% tergantung demografi pasien dan waktu dimulainya tindakan diagnostik².

Diabetes mellitus pada masa kehamilan sering menimbulkan komplikasi pada ibu yang mengandung, maupun janin yang dikandung. Komplikasi tersebut dapat berupa preeklamsia, makrosomia janin dan hipoglikemia *neonatus*². Manifestasi klinis dari GDM berkaitan dengan kondisi hiperglikemia, hiperlipidemia, hiperinsulinemia dan disfungsi endotel fetoplasenta. Pada GDM, beberapa organ menunjukkan perubahan struktur dan perubahan fungsi termasuk disfungsi endotel mikro dan makrosirkulasi fetoplasenta³. Ibu dengan hiperglikemia dapat mempengaruhi aliran darah ke janin, kemungkinan diperantarai oleh mediator pembuluh darah. *Endotel-derived relaxing faktor* khususnya prostasiklin dan nitrit oksida merupakan hal yang penting dalam mengontrol sirkulasi fetoplasental⁴.

Disfungsi endotel berperan penting terhadap pathogenesis dan ekpresi klinis pada pasien diabetes mellitus⁵. Endotel yang mengalami disfungsi akan berakibat vasokonstriktor tidak ada yang menetralisasi sehingga tonus arteri meningkat^{5,6}.

Dalam keadaan hamil, pembuluh darah ke uterus mengalami dilatasi maksimal, akan tetapi pada GDM terjadi disfungsi endotel yang menyebabkan penurunan aliran darah ke uterus sebagai akibat dari peningkatan tonus arteri yang menuju uterus. Sirkulasi uteroplacenta merupakan sirkulasi yang bertanggung jawab untuk pengiriman nutrisi dan oksigen ke fetus. Sirkulasi uteroplacenta yang normal merupakan hal yang sangat penting untuk pertumbuhan janin yang sehat. Penurunan aliran darah uteroplacenta secara akut dapat berakibat mengancam kelangsungan hidup janin secara tiba-tiba, sedangkan penurunan aliran uteroplacenta yang kronik dapat menyebabkan proses patologis kehamilan seperti preeklamsia dan hambatan pertumbuhan janin^{4,7}. Komplikasi yang terjadi akibat diabetes mellitus pada kehamilan dapat dicegah dengan cara deteksi awal dan penanganan sedini mungkin. Melakukan kontrol hiperglikemi merupakan cara terbaik untuk memperbaiki fungsi endotel dan mencegah komplikasi kardiovaskuler sehingga dapat memperbaiki *outcome* baik pada ibu maupun bayinya^{6,9,10}.

Diagnosis Diabetes Mellitus Gestasional (GDM)

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia sebagai akibat dari gangguan sekresi insulin, gangguan aksi insulin atau gangguan keduanya¹. Diagnosis diabetes mellitus ditegakkan apabila ditemukan kadar gula darah puasa ≥ 126 mg/dl dan kadar gula darah 2 jam *post prandial* ≥ 200 mg/dl. Prevalensi DM pada populasi dewasa di Amerika sebesar 6,8% sampai 8,2%, sedangkan prevalensinya DM pada kehamilan adalah sebesar 1% - 25%^{2,5}.

Diabetes mellitus pada kehamilan (GDM) merupakan glukosa intoleran yang terdiagnosis pertama kali selama kehamilan. Kriteria diagnosis DM pada kehamilan ditegakkan berdasarkan pemeriksaan *oral glucose tolerance test* (OGTT), dengan cara mengukur kadar glukosa pada saat puasa, 1 jam dan 2 jam setelah pemberian glukosa 75 gram. Glukosa 75 gram tersebut diberikan pada pagi hari yang sebelumnya pasien dipuasakan 8 jam. Diagnosis GDM ditegakkan apabila ditemukan salah satu dari hasil berikut, 1) Kadar gula dalam plasma saat puasa ≥ 92 mg/dl, 2) Kadar gula dalam plasma setelah 1 jam pemberian glukosa 75 gr ≥ 180 mg/dl, 3) Kadar gula dalam plasma setelah 2 jam pemberian glukosa 75 gr ≥ 153 mg/dl^{1,2}.

Aliran Darah Uteroplasenta

Aliran darah uteroplasenta (*uteroplacental blood flow* /UPBF) yang normal sangat penting dalam perkembangan dan pemeliharaan janin yang sehat (Gambar 1 dan gambar 2). Insufisiensi aliran uteroplasenta merupakan penyebab penting terjadinya hambatan pertumbuhan janin intra uterin, dan jika insufisiensi aliran uteroplasenta cukup berat maka dapat menyebabkan kematian janin. Sirkulasi uteroplasenta ini sangat tergantung pada dua hal yaitu: aliran darah ke uterus yang adekuat dan fungsi plasenta yang normal⁷. Sedangkan UBF dirumuskan sebagai berikut:

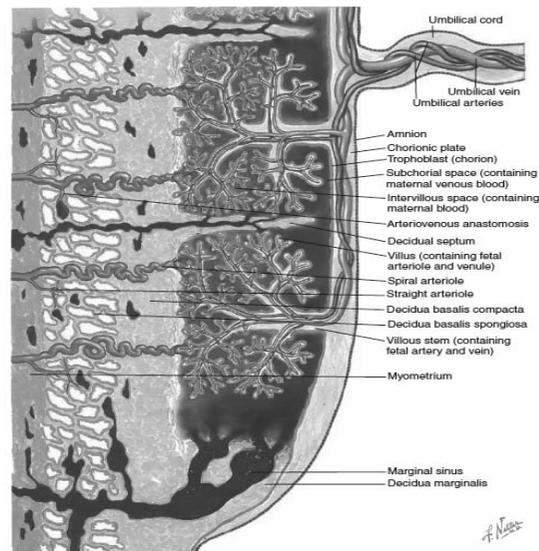
$$UBF = (UAP - UVP) / UVR$$

UBF = *uterine blood flow*
 UVP = *uterine venous pressure*

UAP = *uterine arterial pressure*
 UVR = *uterine vaskuler resistance*

Dengan demikian semua keadaan yang menurunkan tekanan darah rata-rata ibu atau meningkatkan resistensi vaskuler uterus akan menurunkan UPBF dan akhirnya menurunkan *umbilical blood flow* (UmBF)^{4,12}.

Aliran darah ke uterus tidak hamil sekitar 50 ml/menit, sedangkan pada uterus hamil merupakan 10% dari *cardiac output* atau sekitar 600-700 ml/menit, 80% dari aliran darah ke uterus ini masuk ke plasenta sedangkan sisanya mengalir ke myometrium. Dalam keadaan hamil, pembuluh darah ke uterus mengalami dilatasi maksimal oleh karena itu tidak ada fungsi autoregulasi, akan tetapi pembuluh darah ke uterus ini sangat sensitif terhadap agonis reseptor α_1 ^{4,7,8}.



Gambar 1. Sirkulasi Plasenta^{7,8}

Sumber utama aliran darah ke uterus adalah dari dua arteri uterina, sedangkan pasokan dari arteri ovarika sangat bervariasi tergantung dari spesiesnya. Rumitnya pasokan arteri ini menyebabkan pengukuran langsung UBF sangat sulit terutama pada manusia. Pada kebanyakan kasus, kecukupan perfusi plasenta dapat diperkirakan secara tidak langsung dengan monitoring denyut jantung janin dan keadaan asam – basa⁴.

Penurunan aliran darah ke uterus dapat disebabkan oleh : 1) penurunan tekanan darah sistemik, 2) Vasokonstriksi pembuluh darah uterina, 3) Kontraksi uterus. Penyebab hipotensi yang sering terjadi pada kehamilan adalah *aortocaval compression*, hipovolemia, dan blokade simpatis akibat tindakan anestesi regional. Stres selama proses persalinan menginduksi pelepasan katekolamin endogen yang berdampak vasokonstriksi arteri uterina. Obat-obat yang mempunyai aktivitas terhadap reseptor adrenergik α misalnya fenileprin berpotensi menurunkan aliran darah ke uterus melalui vasokonstriksi pembuluh darah uterus. Ephedrin merupakan obat yang bekerja juga pada reseptor adrenergic- β sehingga dipertimbangkan sebagai obat pilihan untuk mengatasi hipotensi pada kehamilan^{7,8}.

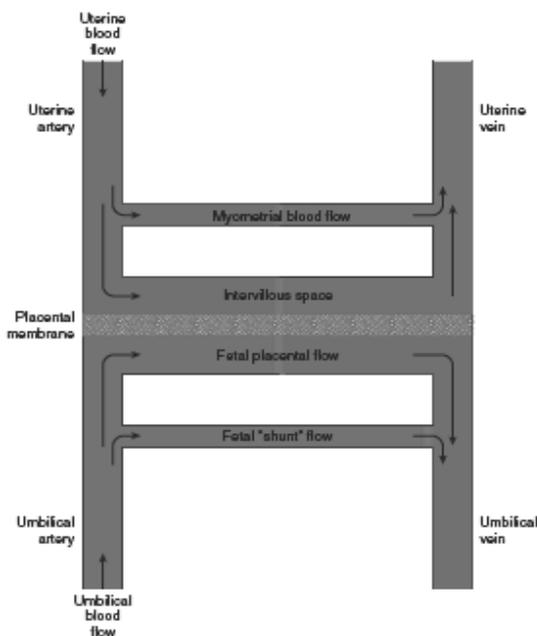
Penyakit hipertensi juga dapat menyebabkan aliran darah uterus menurun melalui mekanisme vasokonstriksi umum. Kontraksi uterus menurunkan aliran darah ke uterus karena terjadi peningkatan tekanan darah vena uterina dan terjadi penekanan pembuluh darah arteri uterina. Kontraksi hipertonic uterus dan pemberian infus oksitosin selama proses persalinan berisiko terjadinya kondisi aliran darah ke uterus yang kritis^{7,8}.

Regulasi Aliran Darah Uteroplasenta Selama Kehamilan

Perubahan pembuluh darah selama kehamilan belum diketahui secara pasti, akan tetapi ada beberapa faktor yang dianggap berpengaruh terhadap perubahan vaskuler selama kehamilan antara lain: hormon steroid, penurunan respon terhadap vasokonstriktor, *endotel derived vasodilator*, peningkatan *shear stress*, dan perubahan *venoarterial*⁴.

Steroid berperan dalam regulasi sirkulasi uteroplasenta. Estrogen mempunyai peran penting dalam mengatur perubahan pembuluh darah uterina pada kehamilan. Pemberian estrogen eksogen menyebabkan vasodilatasi pembuluh darah uterina dan meningkatkan aliran darah uterus. Efek vasodilatasi tersebut diperantarai melalui reseptor ER- α dan ER- β .

Selain itu juga terdapat membran reseptor yang memperantarai peningkatan produksi NO melalui aktivasi *endotelial nitric oxide synthase* (eNOS)⁴. Progesteron memodulasi efek estrogen pada pembuluh darah uterus. Pemberian progesteron saja pada wanita yang tidak hamil, tidak menyebabkan vasodilatasi pada vaskuler uterina, tetapi mempunyai efek inhibisi jika diberikan bersama estrogen. Progesteron menyebabkan penurunan ekspresi reseptor estrogen. Peningkatan rasio estrogen-progesteron pada akhir kehamilan sejajar dengan peningkatan UBF. Kortisol mempunyai efek lokal maupun efek sistemik terhadap aliran darah ke uterus. Secara sistemik, kortisol mengatur aliran darah uterus dengan cara meningkatkan volume plasma. Kortisol dipercaya menurunkan ekspresi eNOS dan menurunkan pelepasan NO, hal ini akan berpotensi dengan respon vasokonstriktor seperti angiotensin II, vasopressin dan norepinephrine⁴.



Gambar 2. Sirkulasi uteroplasental.^{7,8}

Pada keadaan hamil respon terhadap vasokonstriktor termasuk angiotensin II, endotelin, tromboksan, epineprin, norepineprin, penileprin, serotonin, arginine dan vasopressin menurun. Pada saat hamil, konsentrasi angiotensin II dalam darah ibu meningkat dua sampai tiga kali, akan

tetapi respon terhadap terhadap angiotensin menurun. Penurunan respon terhadap vasopressor ini berkurang pada pasien preeklamsia. Respon terhadap angiotensin II pada sirkulasi uterus lebih rendah daripada respon angiotensin II dalam sirkulasi sistemik. Hal ini terjadi karena adanya perbedaan subtipe reseptor angiotensin II. Pada pembuluh darah sistemik reseptor AT₁R dominan dan memperantarai terjadinya vasokonstriksi, sedangkan pada arteri uterina dan myometrium didominasi reseptor AT₂R yang tidak menyebabkan kontraksi otot polos⁴.

Sintesis dan kadar dalam sirkulasi dari *Endotel derived vasodilator* pada masa hamil mengalami peningkatan. Produksi prostasiklin pada pembuluh darah uterus lebih besar daripada produksinya pada pembuluh darah sistemik. Hal ini mungkin berguna untuk mempertahankan aliran darah ke uterus untuk melawan efek vasokonstriktor dalam sirkulasi. NO yang disintesis dari *arginine* di dalam endotel pembuluh darah selanjutnya akan memacu *soluble guanylate cyclase* dalam otot polos pembuluh darah yang menghasilkan vasodilatasi melalui peningkatan *cyclic guanosine monophosphate* (cGMP). Sintesa NO merupakan mekanisme penting yang mendasari perubahan pembuluh darah sistemik dan pembuluh darah uterina selama kehamilan. Hambatan yang lama terhadap sintesa NO dapat menyebabkan hipertensi dan gangguan pertumbuhan janin⁴.

Endotel Pembuluh Darah.

Pada tahun 1983 ahli fisiologi Jerman (Theodor Schwann) pertama kali menjelaskan tentang "membran tipis" yang merupakan bagian dari pembuluh darah kapiler yang membatasi sirkulasi darah dari jaringan. Membran sel selapis ini sekarang disebut dengan endotel¹¹. Awalnya endotel diyakini sebagai penampung sirkulasi darah, sel dan makromolekul pasif. Sekarang endotel diketahui sebagai struktur seluler dinamis yang mempunyai sifat biologis dan fungsional yang luas. Sebagai struktur sel yang berada di permukaan lumen pembuluh darah, endotel selalu kontak dengan aliran darah, endotel berperan sebagai tromboresisten, membran semi

permeabel, mengatur interaksi dengan sirkulasi sel inflamasi, dan imunitas seluler. Sebagai respon terhadap pulsasi dan tekanan aliran darah, endotel juga melepaskan substansi vasoaktif yang meregulasi tonus vaskuler¹².

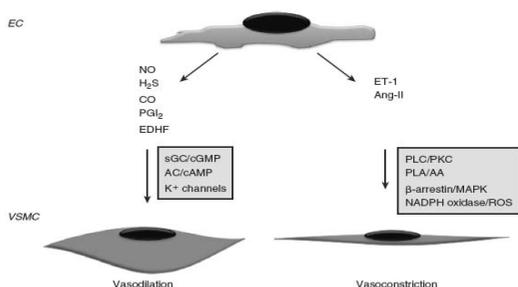
Fungsi Endotel pada Sistem Sirkulasi.

Endotel pembuluh darah tidak sekedar sel selapis yang melapisi permukaan pembuluh darah, tetapi endotel merupakan organ kompleks yang memiliki kelenjar parakrin maupun autokrin yang merupakan lini pertama untuk melawan terjadinya aterosklerosis^{6,10}. Ada 4 peran utama dari endotel yaitu: (1) meregulasi vasodilatasi maupun vasokonstriksi pembuluh darah (2) mempertahankan aliran darah, mempertahankan integritas pembuluh darah dan mencegah perdarahan (3) berperan dalam proinflamasi atau antiinflamasi (4) mengatur pertumbuhan atau perubahan fenotip dari otot polos pembuluh darah⁶.

Endotel adalah lapisan sel yang melapisi dinding vaskular yang menghadap ke lumen dan melekat pada jaringan subendotel yang terdiri atas kolagen dan berbagai glikosaminoglikan termasuk fibronektin^{14,15}. Dahulu dianggap bahwa fungsi endotel adalah sebagai *barrier* struktural antara sirkulasi dengan jaringan di sekitarnya, tetapi sekarang telah diketahui bahwa endotel berfungsi mengatur tonus vaskular, mencegah trombotosis, mengatur aktivitas sistem fibrinolisis, mencegah perlekatan leukosit dan mengatur pertumbuhan vaskular^{16,17}. Substansi vasoaktif yang dikeluarkan endotel antara lain NO yang juga disebut *endotelial-derived relaxing factor* (EDRF), *endotelial-derived hyperpolarizing factor* (EDHF), prostasiklin (PGI₂), bradikinin, asetilkolin, serotonin dan histamin. Substansi vasokonstriktor yang dihasilkan endotel antara lain endotelin, platelet activating factor (PAF), angiotensin II, prostaglandin H₂, trombin dan nikotin^{2,13,14,17} (Gambar 3). Endotel juga berperan pada hemostasis dengan mempertahankan permukaan yang bersifat antitrombotik. Melalui ekspresi trombomodulin, endotel membantu trombin dalam mengaktifkan protein C. Selain itu endotel juga mensintesis protein S yang bekerja sebagai kofaktor protein C dalam menginaktivasi

faktor Va dan factor VIIIa. Endotel juga mensintesis faktor von Willebrand (vWF) yang berfungsi dalam proses adhesi trombosit dan sebagai pembawa factor VIII. Faktor vWF disimpan di dalam *Weibel-Palade bodies*. Sekresi vWF dapat terjadi melalui 2 mekanisme yaitu secara konstitutif dan secara *inducible*.

Peran endotel dalam mengatur tonus pembuluh darah sangat tergantung pada produksi *endotelial-derived relaxing factor (EDRF)* dan *endotelial-derived contracting factors (EDCF)*. Dalam keadaan normal terdapat keseimbangan antara produksi *endotelial-derived relaxing factor* dan *endotelial-derived contracting factors* sehingga terdapat keseimbangan antara kontraksi dan relaksasi dari pembuluh darah^{2,5}. Endotel memproduksi molekul vasodilator berupa NO dan EDHF. Selain itu endotheium juga memproduksi vasokonstriktor termasuk endotelin-1 (ET-1), prostaglandin dan angiotensin II.



Gambar 3. Endotel derived vasoactive factors¹²

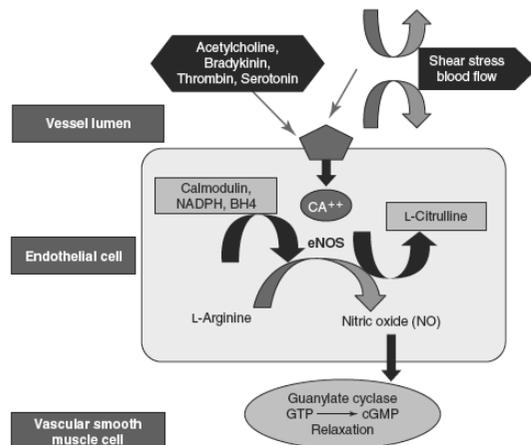
NO endogen diproduksi melalui konversi dari asam amino *L-arginin* menjadi *L-citrulline* oleh enzim *NO-synthase (NOS)* tipe III yang sering juga disebut sebagai *constitutive-NOS*. NO yang diproduksi oleh *constitutive-NOS* di endotel akan menyebar ke otot polos pembuluh darah yang selanjutnya mengaktifasi enzim Guanilat siklase. Aktivasi enzim guanilat siklase ini selanjutnya meningkatkan kadar siklik GMP yang akan menginduksi terjadinya relaksasi pembuluh darah^{6,13}. Angiotensin II diproduksi oleh endotel jaringan pembuluh darah lokal yang berperan sebagai regulator pada otot polos pembuluh darah berupa: vasokonstriksi, pertumbuhan, proliferasi dan diferensiasi dari otot polos pembuluh darah. NOS juga diatur oleh

kadar lokal dari bradikinin. Peptida ini bekerja melalui reseptor β_2 pada permukaan membran sel endotel selanjutnya mengaktifasi NOS yang akan meningkatkan produksi NO. Sedangkan konsentrasi bradikinin diregulasi oleh aktivitas *angiotensin converting enzyme (ACE)*. Peran ACE dalam meregulasi bradikinin adalah dengan merusak bradikinin menjadi peptide inaktif⁶.

Produksi vasodilator oleh endotel dirangsang oleh beberapa faktor seperti: asetilkolin, trombin, serotonin, angiotensin II, dan agonis adrenergik α (Gambar 4.). Faktor-faktor tersebut juga mempunyai efek vasokonstriksi langsung, NO dan vasodilator lain yang diproduksi endotel melawan efek vasokonstriktor faktor-faktor tersebut, aksi ini merupakan homeostasis yang mempertahankan patensi arteri secara normal. Rangsangan lain yang memacu produksi NO dari endotel adalah peningkatan *shear stress*. *Shear stress* merupakan gaya gesekan pada permukaan endotel vaskuler yang terjadi karena adanya aliran darah. *Shear stress* berhubungan langsung dengan besarnya aliran arteri dan berbanding terbalik dengan diameter arteri. Pada saluran pembuluh arteri yang normal, jika terjadi peningkatan aliran darah, maka akan merangsang terjadinya *flow-mediated dilation* yang selanjutnya menyebabkan peningkatan diameter dari arteri tersebut⁵.

Peran endotel dalam mempertahankan fluiditas darah, integritas pembuluh darah dan mencegah perdarahan melalui keseimbangan antara sistem koagulasi dan system fibrinolisis. Sedang peran endotel dalam pertumbuhan dan diferensiasi otot polos pembuluh darah diperantari melalui pelepasan *promoters of growth* dan atau *inhibitor of growth* yang selanjutnya mempengaruhi *remodeling* vaskuler. Perkembangan dari pertumbuhan otot polos pembuluh darah diperantari oleh *platelet growth factor (PGF)* dan ANG-II yang diproduksi lokal. Endotel juga berperan memproduksi molekul spesifik yang mempunyai peran penting dalam proses inflamasi misalnya: *leukocyte adhesion molecule (LAM)*, *intracellular adhesion molecule (ICAM)* dan *vaskuler cell adhesion molecule (VCAM)*. Molekul-molekul ini disebut sebagai molekul adesi (*adhesion molecules*)

dan berfungsi menarik dan menempelkan pada sel-sel yang terlibat reaksi inflamasi⁶. Proses aterosklerosis berhubungan dengan peningkatan kadar pertanda peradangan (protein fase akut) dalam darah. Endotel juga berperan dalam sistem fibrinolisis melalui pelepasan *tissue plasminogen activator* (tPA) yang akan mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin. Namun endotel juga mensintesis *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) yang berfungsi menghambat tPA.



Gambar 4. Sintesa dan pelepasan NO²⁰

Perubahan Endotel pada Diabetes Mellitus.

Disfungsi endotel merupakan ketidakmampuan endotel pembuluh darah untuk mempertahankan homeostasis vaskuler, ketidakmampuan ini berkaitan dengan penurunan kadar NO dalam pembuluh darah, peningkatan vasokonstriktor, gangguan regulasi inflamasi, thrombosis, dan pertumbuhan sel pada dinding pembuluh darah^{5,6}. Telah diketahui ada hubungan antara disfungsi endotel dengan resistensi terhadap insulin seperti pada pasien DM dan obesitas. Endotel yang mengalami disfungsi akan berakibat vasokonstriktor tidak ada yang menetralkan sehingga tonus arteria meningkat. Kondisi disfungsi endotel ini akan menyebabkan peningkatan produksi endotelin-1 dan *endotel-derived-vasoconstrictor* yang lain yang selanjutnya akan mempengaruhi vasospasme dan peningkatan kekakuan arteri^{5,6}.

Perubahan *signaling* sel pada jalur aktivasi eNOS di endotel merupakan mekanisme penting terjadinya disfungsi endotel pada DM. Produksi NO di endotel tergantung pada proses enzimatik oleh eNOS yang mengubah L arginine menjadi NO dan citrullin. Enzim ini dikeluarkan dari sel endotel yang terletak dalam kaveola. Kaveola ini berinvaginasi dari dalam membrane plasma yang kaya protein dan lemak spesifik termasuk *caveolin-1*. Dalam keadaan aktifitas basal, kadar eNOS rendah pada karena berhubungan dengan *caveolin-1*, tetapi kadar eNOS ini dapat diaktivasi misalnya dengan agonis reseptor asetilkolin dan serotonin yang akan meningkatkan kalsium intrasel dan akan memulai perubahan kalsium *calmodulin* pada *caveolin-1* selanjutnya mengaktifasi enzim tersebut eNOS dapat diaktivasi juga oleh *heat shock protein*, bradikinin, estrogen dan *shear stress* melalui aktivasi *phosphoinositide-3 kinase (PI3kinase)*. Insulin juga merupakan stimulus terhadap aktivasi eNOS. Ikatan insulin pada reseptornya di endotel akan memulai terjadinya fosforilasi dari *insulin reseptor substrate-1 (IRS-1)* yang selanjutnya terjadi fosforilasi dan aktivasi dari eNOS melalui PI3 kinase. Adanya mutasi pada IRS-1 menurunkan fosforilasi eNOS dan ekspresi gen pada kultur endotel yang dipapar insulin⁵.

Insulin juga mengaktifkan *mitogen-activated protein kinases* (MAPK) melalui GTPase. Signal insulin melalui jalur MAPK akan memulai pertumbuhan dan proliferasi sel. Aktivasi melalui jalur tersebut pada endotel berhubungan dengan ekspresi dari endotelin-1, yang merupakan vasokonstriktor kuat, mitogen, dan untuk ekspresi proinflamasi molekul adhesi seperti ICAM-1. Pada DM dan resistensi insulin aktivasi eNOS yang diperantarai insulin melalui PIP₃ kinase mengalami penghambatan, aliran darah dan rangsangan fisiologis lain untuk mengaktifasi eNOS melalui PIP₃ juga mengalami kerusakan. Selain itu pada DM juga terjadi peningkatan *caveolin-1* endotel dan jaringan lemak, terjadi hambatan interaksi antara eNOS dan *heat shock protein go*, dan terdapat peningkatan kadar inhibitor eNOS endogen yang semuanya akan mengganggu produksi NO⁵. Jadi kerusakan fungsi

endotel pada DM bersifat multifaktor meliputi gangguan signaling sel, gangguan aktivitas enzim yang selanjutnya dapat mengurangi kemampuan endotel untuk memproduksi NO.

Hiperglikemia merupakan faktor utama penyebab terjadinya disfungsi endotel pada DM walaupun faktor penyebab terjadinya disfungsi endotel adalah multifaktor⁶. Resistensi terhadap insulin pada beberapa penyakit telah diketahui dapat meningkatkan resiko terjadinya penyakit dan meningkatkan resiko kematian penyakit kardiovaskuler. Penyakit tersebut antara lain: DM, obesitas, hipertensi dan metabolik. Telah terbukti bahwa terjadinya resistensi insulin pada DM tipe 2 berhubungan dengan peningkatan disfungsi endotel. Resistensi insulin berhubungan erat dengan jaringan lemak *visceral* dan asam lemak bebas yang bertanggungjawab dalam hubungan ini. *Biomarker* plasma lainnya yang dihasilkan oleh jaringan lemak adalah TNF dan resistin yang terbukti meningkat pada obesitas dan memperantarai terjadinya resistensi insulin. Sebaliknya, ekspresi dan sekresi adiponektin dan jaringan protein spesifik yang meningkatkan penyerapan glukosa diperantarai insulin berkorelasi terbalik dengan massa lemak. Pada pasien dengan DM tipe 2 terjadi peningkatan metabolisme dari NO atau respon otot polos pembuluh darah yang abnormal karena terjadi perubahan sinyal transduksi pada jalur guanilat siklase⁶.

Hasil uji klinis telah membuktikan bahwa hiperglikemi merupakan penentu terjadinya komplikasi DM kronik. *Advanced glycation end products (AGEs)* adalah biokimia abnormal yang terdapat pada DM seperti pada radang seluruh tubuh. Mekanisme yang mendasari multifaktor, akan tetapi peran utamanya diperantarai oleh jalur *diacylglycerol (DAG)* protein kinase C (PKC). PKC mempunyai banyak efek yang merugikan pada pembuluh darah meliputi aktivasi produksi enzim superoksida seperti: *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH)* oksidase, *uncoupled endothelial nitric oxide synthase (NOS III)*. Superoksida yang diproduksi melalui perantara PKC dapat menginaktivasi produksi NO endotel dan dapat menghambat aktivitas maupun

ekspresi target NO pada soluble Guanilat siklase. Efek dari AGEs pada homeostasis pembuluh darah bersifat progresif dan dapat menjelaskan terjadinya aterosklerosis pada DM. Hiperglikemi dan stres oksidatif memacu pembentukan AGEs pada DM. Di dalam dinding pembuluh darah, AGEs yang berikatan dengan kolagen mungkin sebagai perangkap protein plasma, aktivitas NO, dan interaksi dengan reseptor spesifik untuk memodulasi sejumlah besar sifat seluler. AGEs menginisiasi reaksi oksidatif yang memacu pembentukan *low density lipoprotein (LDL)* teroksidasi. Interaksi antara AGEs dengan endotel terakumulasi dalam plak aterosklerosis, Interaksi antara AGEs dan komponen dinding pembuluh darah dapat meningkatkan permeabilitas vaskuler ekspresi dari aktivitas prokoagulan dan pembentukan *reactive oxygen species* yang menghasilkan peningkatan leukosit endotel molekuler adhesi. Pada hiperglikemi akut telah diketahui terjadi peningkatan kadar NO, Cu-Zn Superoksida dismutase (Cu-Zn SOD) dan penurunan kadar thiobarbituric acid-reactive substances (TBARS) dalam plasma⁶.

Endotel DM terjadi peningkatan produksi O₂ dan H₂O₂, selanjutnya terjadi peningkatan produksi OH intraselluler. OH inilah yang menginduksi terjadinya disfungsi endotel diabetik. *Reactive oxygen species (ROS)* diproduksi di lokasi trauma dan radang. Kadar rendah dari ROS berfungsi sebagai molekul signaling intermediate dalam regulasi aktivitas penting dari sel seperti pertumbuhan sel (*cell growth*) dan respon adaptasi sel (*cell adaptation responses*). ROS dalam konsentrasi tinggi dapat menyebabkan trauma dan kematian dari sel. Endotel pembuluh darah merupakan target utama dari stres oksidatif. Stres oksidatif meningkatkan permeabilitas endotel vaskuler, kemudian memacu adhesi leukosit, selanjutnya mempengaruhi sinyal transduksi reaksi redoks sebagai regulator faktor transkripsi dalam endotel. Hiperglikemi dapat mempengaruhi perubahan proses redoks intrasel yang menghasilkan penurunan NADPH sel. Akumulasi dari AGEs yang terbentuknya berhubungan erat dengan stress oksidatif dan hasil dari disfungsi endotel mungkin merupakan

awal perjalanan diabetes tipe I. Berkurangnya kapasitas NOS untuk memproduksi NO secara ekperimen telah dibuktikan pada endotel pada lingkungan diabetes. Ekpresi yang berlebihan dari *growth factor* juga terjadi pada diabetes dan berhubungan erat antara proliferasi sel endotel dan otot polos pembuluh darah yang memungkinkan terjadi neovasularisasi. Pada diabetes cenderung terjadi peningkatan stress oksidatif dan terjadi peningkatan oksidasi lipoprotein khususnya *low density lipoprotein (LDL-C)*. Tingginya kadar asam lemak dan hiperglikemi menginduksi dan meningkatkan kadar oksidasi pospolipid seperti halnya protein. DM pada manusia berhubungan dengan kecenderungan protrombotik maupun peningkatan agregasi platelet, lebih lanjut TNF melibatkan hubungan antara diabetes resisten insulin dan disfungsi endotel. Sedangkan disfungsi endotel berhubungan erat dengan terjadinya mikroangiopati dan atherosclerosis pada DM⁶.

Pengaruh Diabetes Mellitus Gestasional Terhadap Aliran Darah Uteroplasenta

Aliran darah uteroplasenta (*uteroplasental blood flow (UPBF)*) yang normal sangat penting untuk perkembangan dan pemeliharaan janin yang sehat. Dalam keadaan hamil, pembuluh darah ke uterus mengalami dilatasi maksimal^{4,7}. DM berhubungan dengan peningkatan penyakit kardiovaskuler, penemuan klinik dan eksperimental telah membuktikan bahwa DM dan resistensi insulin dapat menyebabkan disfungsi endotel⁶. Manifestasi klinik dari GDM dikaitkan dengan kondisi hiperglikemi, hiperlipidemi, hiperinsulinemi dan disfungsi endotel fetoplasenta. Beberapa organ menunjukkan perubahan struktur dan fungsional termasuk disfungsi endotel makro maupun mikrosirkulasi dalam sirkulasi fetoplasenta¹⁸.

Peran endotel dalam mengatur tonus pembuluh darah sangat tergantung pada produksi EDRF dan EDCF. Dalam keadaan normal terdapat keseimbangan antara produksi EDRF dan EDCF sehingga terdapat keseimbangan antara kontraksi dan relaksasi dari pembuluh darah^{2,5}. Endotel yang mengalami disfungsi akan berakibat vasokonstriktor

tidak ada yang menetralisasi sehingga tonus arteria meningkat. Kondisi disfungsi endotel ini akan menyebabkan peningkatan produksi endotelin-1 dan *endotel-derived-vasoconstrictor* yang lain yang selanjutnya akan mempengaruhi vasospasme dan peningkatan kekakuan arteri^{5,6}.

Pembuluh darah arteri myometrium merupakan pembuluh darah yang penting untuk menyalurkan darah dari sirkulasi maternal untuk pertumbuhan janin. Arteri myometrium mempengaruhi aliran darah ke fetus, gangguan tonus dari arteri myometrium akan menyebabkan gangguan aliran darah untuk pertumbuhan fetus. Telah diketahui bahwa kekuatan aliran darah sebanding dengan 4x diameter pembuluh darahnya, jika terjadi perubahan kaliber lumen pembuluh darah arteri walaupun kecil, maka akan menyebabkan perubahan yang bermakna terhadap aliran darah ke fetus¹⁸.

Sintesis dan bioavailabilitas NO mengalami perubahan yang selanjutnya menyebabkan perubahan aliran darah ke plasenta pada GDM dan berakibat keterbatasan pertumbuhan dan perkembangan janin. Pembuluh darah plasenta dan segmen distal dari tali pusat (*umbilical cord*), merupakan pembuluh darah tanpa inervasi oleh karena itu, tonus pembuluh darah tersebut sangat tergantung pada vasokonstriktor dan vasodilator yang disintesa dan dilepas oleh endotel⁷. Penurunan kemampuan endotel pada pasien GDM untuk memproduksi dan melepaskan NO tersebut menyebabkan gangguan vasodilatasi pembuluh darah ke plasenta maupun umbilikus yang selanjutnya aliran darah ke janin juga menurun³.

Ibu GDM mengalami penurunan *endotel dependent relaxation* dari pembuluh darah myometrium dibandingkan dengan ibu hamil normal¹⁷. Penurunan sintesa NO juga terjadi pada pembuluh darah plasenta ibu hamil dengan DM yang menyebabkan peningkatan resistensi vaskular. Otot polos pembuluh darah pasien diabetes mellitus juga mengalami penurunan kepekaan efek vasodilatasi dari NO. Dengan demikian pada GDM besar kemungkinan terjadi penurunan aliran uteroplasenta karena terjadi disfungsi endotel vaskuler yang berakibat

vasokonstriktor tidak ada yang menetralisasi sehingga tonus arteria meningkat.

Intervensi pada GDM

Tatalaksana GDM secara umum adalah dengan pengaturan diet, latihan fisik selama tidak ada kontraindikasi, pengawasan dan kontrol gula darah, dan terapi farmakologi²⁰. Dalam tulisan ini Penulis akan lebih banyak membahas tatalaksana farmakologis pada GDM.

Terapi Farmakologi pada GDM

1. Terapi Insulin

American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) menyarankan bahwa insulin sebaiknya diberikan untuk menurunkan risiko makrosomia dengan kadar glukosa puasa >95 mg% atau kadar glukosa 1 jam postprandial > 130-140 mg% atau kadar gula 2 jam postprandial > 120 mg%. Sampai dengan saat ini belum ada penelitian random klinis luas yang menentukan *cut-off* point untuk pemberian insulin. Terdapat 3 penelitian random klinis yang menyarankan dimulainya terapi insulin tanpa melihat kadar glukosa ibu bila hasil lingkaran perut abdomen fetus melebihi 75 persentil melalui pemeriksaan USG²⁰.

Pada kasus kadar gula darah tidak dapat terkontrol maka terapi insulin sebaiknya aktif dimulai. Meskipun beberapa penelitian random klinis menunjukkan bahwa obat antidiabetik oral *glyburide* tidak mempengaruhi fetus, keamanan obat *glyburide* ini belum terbukti dan terapi sebaiknya diganti ke terapi insulin. Dalam terapi insulin harus selalu diingat bahwa untuk tujuan kontrol ketat gula darah maka kadar insulin harus dipertahankan sesuai pola sekresi fisiologisnya. Terapi insulin intensif tersebut dapat menggunakan insulin jangka kerja menengah atau pendek (*rapid*) atau sangat pendek (*ultrarapid*)²¹.

2. Obat Antidiabetik Oral

Beberapa penulis terakhir melalui penelitian sistematis pada obat antidiabetik oral untuk terapi GDM menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada *outcome* kehamilan ketika dibandingkan penggunaan insulin dan 6 penelitian

acak yang melibatkan 1.338 ibu hamil. Tidak didapatkan peningkatan risiko hipoglikemia *neonatus*, makrosomia atau risiko *section caesaria*, dan kadar gula darah maternal. Penelitian tentang glibenklamid untuk terapi GDM tetap dilanjutkan dan meskipun konsensus ADA dan ACOG merekomendasikan tidak menggunakan glibenklamid untuk GDM, Glibenklamid terbukti masih cukup efektif dan aman. Selain itu, glibenklamid juga lebih murah dibandingkan insulin²⁰.

Hasil penelitian 3 analisis-meta menunjukkan bahwa pada jangka pendek metformin lebih baik dari segi *outcome* maternal (peningkatan berat badan dan hipertensi yang diinduksi oleh kehamilan) namun tidak demikian dengan *outcome* janin (lebih banyak kelahiran prematur dan lebih sedikit hipoglikemia *neonatus*). Perlu diingat bahwa metformin berhubungan dengan kegagalan terapi yang tinggi dan keamanan penggunaan jangka panjangnya belum diketahui. Pada jangka pendek, glibenklamid lebih inferior dibandingkan dengan insulin-metformin sedangkan metformin (bersama dengan insulin bila diperlukan) sedikit lebih baik dibandingkan insulin. Berdasar penelitian tersebut glibenklamid sebaiknya tidak digunakan untuk terapi pasien dengan GDM bila tersedia metformin atau insulin^{13,22,23}.

Metformin diketahui memperbaiki sensitivitas terhadap terapi insulin. Metformin mempunyai efek langsung pada proteksi sel-sel endotel. Metformin dilaporkan juga dapat menurunkan adhesi monosit pada sel endotel manusia. Selain itu, beberapa penelitian menunjukkan bahwa terapi metformin memperbaiki reaktivitas vaskuler. Terapi metformin selama 3 bulan menunjukkan peningkatan vasodilatasi endotel yang bergantung pada asetilkolin, namun tidak menunjukkan peningkatan vasodilatasi endotel yang bergantung pada *nitroprusside* pada pasien DM tipe 2¹³.

3. Terapi Disfungsi Endotel pada Diabetes

Endotel merupakan "gateway"/pintu masuk menuju penyakit vaskuler, sehingga terapi-terapi yang diketahui untuk menurunkan risiko kardiovaskuler akan memperbaiki fungsi endotel.

Menurunnya kadar kolesterol berhubungan dengan menurunnya kejadian kardiovaskuler dan berbagai penelitian mengindikasikan bahwa efek ini disertai dengan perbaikan fungsi endotel. *Angiotensin-converting enzyme inhibitor* (ACEi) juga mengurangi risiko kardiovaskuler dan memperbaiki fungsi endotel. Pasien dengan DM tipe 2 mempunyai fungsi endotel yang abnormal yang dapat diperbaiki dengan metformin, obat yang mengurangi risiko infark pada pasien *overweight*. Beberapa obat diduga mempunyai efek perlindungan terhadap vaskuler melalui mekanisme selain efek terapi primernya²³.

A. Obat-obat penurun Lemak Statin

Obat-obat yang diketahui menurunkan kolesterol, menunjukkan efek protektif vaskuler setidaknya melalui aktivasi AMPK. *Berberine* mempunyai efek yang berbeda dengan golongan statin dalam hal *berberine* meningkatkan ekspresi LDL melalui mekanisme *post*-transkripsional yang menstabilkan membran mRNA. Berbagai bukti menunjukkan bahwa *berberin* mempunyai efek menguntungkan pada penyakit kardiovaskuler misalkan dengan supresi respon proinflamasi makrofag, perbaikan metabolisme glukosa melalui induksi glikolisis, dan pencegahan kerusakan endotel yang diinduksi hiperglikemia, dan penguatan efek vasodilatasi AMPK²³.

B. Antioksidan

Dengan dasar pada pengertian akan patofisiologi terjadinya stres oksidatif, strategi pencegahan pembentukan radikal oksigen reaktif mendukung penggunaan antioksidan pada terapi kardiovaskuler pasien diabetes. Antioksidan seperti vitamin E atau C membutuhkan konsentrasi yang sangat besar berkompetensi dengan ONOO⁻ pada target endogen. Beberapa penelitian berikutnya menunjukkan suplemen vitamin E tampaknya menurunkan kejadian kardiovaskuler pada pasien DM dan *genotype* Hp 2-2 (haptoglobin, sebuah protein antioksidan mayor). Dalam dekade terakhir beberapa kelas katalisator dekomposisi ONOO⁻ (misalkan *ebsele*n dan komponen *metalloporphyrine FP-15*, FeTPPS dan FeTMPS)

diuji pada berbagai penelitian hewan coba. Hasil penelitian tersebut menyimpulkan bahwa netralisasi ONOO⁻ bermakna menunda terjadinya disfungsi endotel, kardiomiopati, retinopati, nefropati, dan neuropati pada DM²³.

C. Thiazolidinediones

Terapi thiazolidinediones menunjukkan perbaikan vasodilatasi endotel pada pasien DM dan pada pasien dengan sindroma metabolik tanpa DM. Thiazolidinediones menunjukkan manfaat vaskuler tidak bergantung pada efeknya terhadap sensitivitas insulin dan terhadap inflamasi²³.

D. AMPK

Efek farmakologi metformin berhubungan dengan aktivasi AMPK. Berbagai efek bermanfaat dari beberapa terapi seperti latihan fisik, statin, *thiazolidinediones*, leptin, *adiponectin*, dan *rosiglitazone* dimediasi minimal sebagian oleh aktivasi AMPK pada sel endotel. Aktivasi AMPK secara tidak langsung dapat memperbaiki fungsi endotel vaskuler melalui perbaikan pada sensitivitas insulin dan perbaikan profil metabolisme. Dugaan ini diperkuat dengan temuan bahwa AMPK berperan penting pada homeostasis endotel dengan meningkatkan bioaktivitas NO dan biogenesis mitokondria serta menekan inflamasi dan produksi ROS/ ONOO⁻ pada sel endotel²³.

E. Kontrol Sitokin

Para peneliti masih mencari sebab kondisi pro-inflamasi pada GDM. Ada kemungkinan bahwa selama resisten insulin, peningkatan IL-6 tidak hanya menurunkan sensitivitas insulin namun juga menekan transduksi sinyal insulin sehingga bergabung dengan efek antiinflamasi insulin, dengan demikian meningkatkan inflamasi pada kondisi resistensi insulin²⁴.

Insulin ditemukan mempunyai efek non-metabolik yang menyerupai antiinflamasi. Insulin telah terbukti menekan beberapa faktor transkripsi pro-inflamasi, misalkan faktor *nuclear* (NF- κ B), *Egr-1* (*early growth response protein 1*) dan mengaktifkan protein-1 (AP-1) dan gen-gen yang

memediasi inflamasi²⁴.

Sitokin proinflamasi berperan sangat penting pada fungsi plasenta dalam kehamilan. Peningkatan resistensi insulin pada kehamilan sebagian dipengaruhi oleh sitokin plasenta seperti TNF- α dan leptin. Penelitian pada ekspresi gen-gen inflamasi pada GDM menunjukkan perubahan pada ekspresi gen plasental²⁴.

F. NO dan *Asymmetric Dimethylarginine* (ADMA)

Transport nutrisi plasenta bergantung pada perkembangan vaskuler yang menentukan aliran darah ke plasenta. NO meregulasi aliran darah plasenta. ADMA berhubungan dengan gangguan aliran arteri uterina. Beberapa evidensi penelitian membuktikan peranan NO dan ADMA pada kehamilan normal dan insufisiensi plasenta. Dengan berkembangnya pengetahuan akan mekanisme gangguan jalur ADMA-NO, pilihan tambahan untuk intervensi terapeutik akan dapat ditemukan²⁴.

Berbagai penelitian terus berusaha menemukan terapi-terapi baru untuk memperbaiki endotel dan sirkulasi uteroplasenta pada pasien GDM. Setiap saat dan di masa depan akan selalu ditemukan faktor, hormon, adipositokin, dan sebagainya yang baru yang terlibat dalam terjadinya resistensi insulin pada GDM. Namun belum diketahui pasti bagaimana ibu hamil tidak mampu memelihara keseimbangan insulin dan mengalami GDM. Bagaimanapun berbagai penelitian telah mencoba menjelaskan hal tersebut misalkan penelitian tentang faktor genetik, penelitian subseluler, autoimunitas, faktor diet dan lingkungan, dan sebagainya²⁵.

SIMPULAN

GDM adalah intoleransi glukosa yang ditemukan pertama kali pada masa kehamilan dan sering menimbulkan komplikasi pada ibu yang mengandung, maupun janin yang dikandung. Beberapa organ pada GDM mengalami perubahan struktur dan perubahan fungsi termasuk disfungsi endotel mikro dan makro sirkulasi fetoplasenta.

EDRF khususnya prostasiklin dan NO merupakan hal yang penting dalam mengontrol

sirkulasi fetoplasental. Endotel vaskuler pasien GDM mengalami disfungsi, sehingga sintesis dan pelepasan prostasiklin dan NO mengalami gangguan yang selanjutnya meningkatkan tonus arteri. Peningkatan tonus arteri yang menuju uterus akan menurunkan aliran darah uteroplasenta dan akhirnya menurunkan *umbilical blood flow* (Umbf). Beberapa penelitian membuktikan peranan NO dan ADMA pada kehamilan normal dan insufisiensi plasenta. Dengan berkembangnya pengetahuan akan mekanisme gangguan jalur ADMA-NO, pilihan tambahan untuk intervensi terapeutik akan dapat ditemukan. Berbagai penelitian lain terus berusaha menemukan terapi-terapi baru untuk memperbaiki endotel dan sirkulasi uteroplasenta pada pasien GDM.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Diabetes Association. *Diagnosis And Classification Of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care. 2012 Jan. Volume 35, Supplement 1
2. US. Preventive Services Task Force (USPSTF). *Screening for Gestational Diabetes Mellitus*. AHRQ Publication. 2014. No. 13-05191-EF-2. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf13/gdm/gdmfinalrs.htm>
3. Leiva A. Pardo F. Ram'irez M. Far'ias M. Casanello P. and Sobrevia L. *Fetoplacental Vaskuler Endotelial Dysfunctions an Early Phenomenon in the Programming of Human Adult Diseases in Subjects Born from Gestational Diabetes Mellitus or Obesity in Pregnancy*. Hindawi Publishing Corporation Experimental Diabetes Research Volume 2011, Article ID 349286, 18 pages
4. Ngan Kee. *Uteroplacental Blood Flow*. In: *Chestnut's Obstetric Anesthesia Principle and Practice* 5th ed. Saunders an imprint of Elsevier Inc. 2014:39-54.
5. Tabit CE. *Endotelial dysfunction in diabetes mellitus: Molecular mechanisms and clinical implications*. Rev Endocr Metab Disord. 2010 March ; 11(1): 61-74.
6. Hadi HAR dan Suwaidi HJ. *Endotelial dysfunction in diabetes mellitus*. *Vaskuler Health and Risk Management*. 2007:3(6) 853-876.

7. Frolich MA. *Maternal & Fetal Physiology and Anesthesia*. In: *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology* 5th ed. New York : McGraw Hill, 2013:825-841.
8. Murray MJ et al. *Maternal Physiologic Changes in Pregnancy*. *Faust Anesthesiology Review*. 4th edition. 2015. Elsevier.
9. Yessoufou A and Moutairou K . *Maternal Diabetes in Pregnancy: Early and Long-Term Outcomes on the Offspring and the Concept of "Metabolic Memory*. *Experimental Diabetes Research* Volume 2011, Article ID 218598, 12 pages doi:10.1155/2011/218598
10. Lovati E, Baneventi F, Simonetta , Laneri M. *Gestational diabetes mellitus: Including serum pregnancy-associated plasma protein-A testing in the clinical management of primiparous women? A case-control study*. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Elsevier Ireland Ltd. 2013. Volume 100, Issue 3, Pages 340-347.
11. Mursi C, Marwoto. *Aliran Darah Uteroplasenta. Dalam: Anestesi Obstetri*. Editor Bisri T, Wahjoeningsih S, Suwando BS. Komisi Pendidikan Spesialis Anestesiologi Konsultan Anestesi Obstetri KATI, 2013
12. Leopold JA. *The Endotel. Vaskuler Medicine A companion to Braunwalld's diseases* 2nd Edition. 2013. Saunders an inprint of Elsevier Inc.
13. Xu J, and Zou MH. *Molecular Insights and Therapeutic Targets for Diabetic Endotelial Dysfunction*. *Circulation*. 1 September 2010; 120(13): 1266-1286. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.835223
14. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman, McEver RP, et al. *Blood, Endotelial Cells in Physiology and in Pathophysiology of Vaskuler Disorder*. *J Am Soc Hematol* 1998; 9: 3527-3561.
15. Holvoet P, Collen D. *Thrombosis and Atherosclerosis*. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 320-328
16. Pepine CJ, Drexler H, Dzau VJ. *Endotelial Cell in Kardiovaskuler Health and Disease*. Florida: University of Florida, 1996.
17. Shireman PK, Pearce WH. *Endotelial Cell Function: Biologic and Physiologic Functions In Health And Disease*. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 7-13.
18. Chirayath HH, Wareing M, Taggart MJ and Baker BN. *Endothelial Dysfunction in Myometrial Arteries of Women with Gestational Diabetes*. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2010. 89:134-140.
19. Correti MC, Panjraht GS, Jones SR. *Endotelial Function and Dysfunction*. *Preventive Cardiology Companion to Braunwalds Heart Diseases*. 2011. Saunders an imprint Elsevier Inc.
20. Amorim MMR, and Katz L. *Gestational Diabetes; Evidence-Based Screening, Diagnosis and Treatment*. 2012. Viewed 6 Februari 2015. <http://www.intechopen.com>
21. Sugiyama T. *Management of Gestational Diabetes Mellitus*. 2011. *JMAJ* 54 (5): 293-300, 2011.
22. Rojas LB, and Gomes MB. *Metformin: an old but still the best treatment for type 2 diabetes*. *Rojas and Gomes Diabetology & Metabolic Syndrome* 2013, 5:6 <http://www.dmsjournal.com/content/5/1/6>
23. BMJ. *Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of Gestational Diabetes: a systematic review and meta-analysis*. 2015. <http://doi.org/10.1136/bmj.h102>
24. Mrizak et al. *Inflammation And Impaired Endotel Dependent Vasodilatation In Obese Women With Gestational Diabetes Mellitus: Preliminary Results*. 2013. *Lipids in Health and Disease*. <http://www.lipidworld.com/content/12/1/93>
25. Al-Noaemi MC, and Shalayel MH. *Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus: The Past, the Present and the Future, Gestational Diabetes*. InTech. <http://www.intechopen.com/books/gestationaldiabetes/pathophysiology-of-gestational-diabetes-mellitus-the-past-the-present-and-the-future>