

## HUBUNGAN KADAR NITRIC OXIDE (NO) TERHADAP BERAT BADAN LAHIR TIKUS WISTAR OBESITAS HAMIL

Harisa Rama Yanti<sup>1</sup>, Rahmita<sup>2\*</sup>, Sitti Rahbiah Akram<sup>3</sup>, Hasrianti<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Teknologi Bank Darah Politeknik Kesehatan Megarezky

<sup>2</sup>Program Studi Teknologi Bank Darah Politeknik Kesehatan Megarezky

<sup>3</sup>Program Studi Teknologi Bank Darah Politeknik Kesehatan Megarezky

<sup>4</sup>Program Studi Teknologi Laboratorium Medis Universitas Megarezky

\*)Email korespondensi : rahmita@poltekkesmegarezky.ac.id

**Abstract: The Relation Between Nitric Oxide (NO) Levels On Body Weight Pregnant Obesity Wistar Rats.** *Pregnancy with excess weight or higher than nitric oxide production but not related to birth weight. This study is to determine the relationship of nitric oxide levels with birth weight of obese pregnant wistar rats. The number of samples in this study were 12 wistar rats selected by non-propability sampling technique. This study was divided into 2 groups (control group (non-obese) and obesity group). The control group was given 15 g of standard AD-2 feed per day for 150 days. While the treatment group was given high-fat and high-carbohydrate feed, namely CP-551 as much as 20 g / day and 9 g / day instant milk powder dissolved in 50 cc of warm water for 150 days. Examinations performed on the weight and length of the rats were carried out to calculate the obesity index. Examination of NO levels using a plate reader (Elisa reader) at a wavelength of 450 nm. The results showed that there were differences between the levels of nitric oxide (NO), in the group classified as low with the control group namely NO levels of 51,393 with a 95% IK value between 28,395 to 74,391 with a p value of 0.001 (<0.05). However, there was no correlation between nitric oxide levels and birth weight of rats with a p value of 0.960 (> 0.05).*

**Keywords :** Nitric Oxide, Birth Weight, Pregnant Obesity Rat

**Abstrak: Hubungan Kadar Nitric Oxide (NO) Terhadap Berat Badan Lahir Tikus Wistar Obesitas Hamil.** Wanita hamil yang memiliki berat badan berlebih atau obesitas mengalami perubahan produksi nitric oxide namun tidak memiliki hubungan dengan berat badan lahir. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar nitric oxide dengan berat badan lahir tikus wistar obesitas hamil. Jumlah sampel dalam penelitian ini yaitu 12 ekor tikus wistar dipilih dengan tehnik *non-propability sampling*. Penelitian ini dibagi menjadi 2 kelompok (kelompok kontrol (non obesitas) dan kelompok obesitas). Kelompok kontrol diberikan pakan standar AD-2 sebanyak 15 g perhari selama 150 hari. Sedangkan kelompok perlakuan diberikan pakan tinggi lemak dan tinggi karbohidrat yaitu pakan CP-551 sebanyak 20 g/hari dan susu bubuk instant sebanyak 9 g/hari yang dilarutkan ke dalam 50 cc air hangat selama 150 hari. Pemeriksaan secara berkala pada berat badan dan panjang tikus dilakukan untuk menghitung indeks obesitas. Pemeriksaan kadar NO menggunakan *microplate reader (Elisa reader)* pada panjang gelombang 450 nm. Hasil penelitian memperlihatkan perbedaan yang bermakna antara kadar nitric oxide (NO), pada kelompok obesitas terlihat rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu kadar NO sebesar 51.393 dengan nilai IK 95% antara 28.395 sampai 74.391 dengan nilai *p* 0.001 (<0.05). Namun disimpulkan tidak terdapat hubungan kadar nitric oxide dengan berat badan lahir tikus obesitas dengan nilai *p* 0.960 (>0.05).

**Kata Kunci :** Nitric Oxide, Berat Badan Lahir, Tikus Obesitas Hamil

## PENDAHULUAN

Prevalensi obesitas meningkat setiap tahun di Negara-Negara industri dan berkembang termasuk Indonesia (Susantiningih, 2015). Bukan hanya di Indonesia, data *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2014, terdapat lebih dari 1,9 Miliar orang dewasa menderita overweight dan 600 juta diantaranya obesitas (WHO, 2014). Obesitas menjadi masalah kesehatan yang semakin umum dikalangan masyarakat baik laki-laki maupun perempuan. Data dari Riskesda tahun 2013, terdapat 19,7% laki-laki menderita obesitas, dimana angka ini meningkat dari tahun 2010 yang sebelumnya hanya 13,9%. Sedangkan pada perempuan, terjadi peningkatan dua kali lipat dari tahun 2010 yang hanya terdapat 15,5% meningkat pada tahun 2013 yaitu mencapai 32,9% perempuan menderita obesitas. Khususnya di Sulawesi Selatan pada tahun 2010 perempuan yang mengalami obesitas berkisar 35% (Riskesdas, 2013).

Obesitas merupakan akumulasi berlebihan triaglisierol dalam jaringan adiposa akibat ketidakseimbangan energi (Rahmawati, 2014). Ada beberapa faktor yang dapat mendukung terjadinya penyakit ini yaitu adanya peran genetik, faktor lingkungan hingga gaya hidup berperan besar dalam perkembangan obesitas. Status obesitas seseorang dapat di tentukan dengan mengukur indeks massa tubuh (BMI), seseorang dapat dikatakan obesitas, jika kisaran BMI sekitar 30,0 kg / m<sup>2</sup> atau lebih tinggi (Jensen *et al.*, 2014). Obesitas menjadi masalah kesehatan yang perlu dikhawatirkan dan menjadi beban ekonomi disetiap Negara , dikarenakan obesitas merupakan faktor penyebab terjadinya sindrom metabolic termasuk hipertensi, diabetes mellitus, kardiovaskular dan komplikasi dalam kehamilan serta dikaitkan dengan peningkatan resiko mortalitas (Spiegelman & Flier, 2001; Ovesen *et al*, 2011; Malti *et al.*, 2014). Hal ini dikarenakan, pada kondisi obesitas terjadi peningkatan massa lemak sehingga menjadi pemicu peningkatan inflamasi yang ditandai dengan pengeluaran sitokin proinflamasi (TNF- $\alpha$ ,

IL-6, IL-1) yang dimediasi oleh peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dalam tubuh. Peningkatan inflamasi ini dikaitkan dengan keterlibatan jaringan adipose yang tidak hanya berperan dalam penyimpanan energy namun juga berperan sebagai endokrin. Konsep ini telah dilaporkan pada penelitian dengan menggunakan hewan coba sebelumnya bahwa jaringan adipose tikus obesitas menghasilkan *tumor necrosis faktor  $\alpha$*  (TNF) yang lebih tinggi (Hotamisligil & Shargrill, 1993) (Wajchenberg, 2000; Kershaw & Flier, 2004). Selain itu Leptin, interleukin dan sitokin lainnya juga telah dilaporkan meningkat pada kasus obesitas (Huber *et al.*, 2008).

Wanita yang mengalami obesitas memiliki resiko komplikasi yang tinggi selama kehamilan dan persalinan (Ramachenderan *et al.*, 2008), selain itu dampak kehamilan obesitas juga dikaitkan dengan hasil pertumbuhan janin yang tidak normal (Leddy *et al.*, 2008). Dan telah dilaporkan bahwa resiko hipertensi meningkat tiga hingga empat kali lipat pada wanita dengan kelebihan berat badan serta terbukti menjadi faktor resiko pengembangan diabetes melittus gestasional (GDM) (Ramachenderan *et al*, 2008) . Selain itu dampak kehamilan obesitas, yang ditandai dengan resistensi insulin , hiperglikemia, peningkatan penanda inflamasi serta peningkatan pelepasan asam lemak merupakan kofaktor dalam perkembangan disfungsi endhotel , yang berperan dalam patogenesis preklamsia (Jeyabalan, 2013). Preklamsia mempengaruhi 7%-10% kehamilan dan meningkatkan morbiditas dan mortalitas perinatal. Preklamsi akibat obesitas dikaitkan dengan indikasi persalinan premature (Ovesen *et al.*,2011) Dampak lain dari kehamilan obesitas juga telah dilaporkan pada penelitian yang dilakukan Owens,*et al* (2010) bahwa terdapat persentase neonatus makrosomik meningkat pada wanita obesitas

Berat lahir janin berkaitan dengan kesehatan dan kelangsungan hidup janin, misalnya kelahiran makrosomia dikaitkan dengan distosia bahu, cedera

pleksus brakialis, cedera skeletal, hipoglikemia, dan kematian janin (Gaudet *et al.*, 2014). Sedangkan kelahiran premature dikaitkan dengan penyakit pernafasan kronis, gangguan syaraf dan gangguan kognitif jangka panjang. Namun mekanisme hasil janin dari kehamilan obesitas belum di ketahui dengan jelas dan kemungkinan multifaktor (Gomez-Lopez *et al.*, 2014).

*Nitric oxide* (NO) merupakan suatu vasodilator endothelin dependent yang sangat berperan dalam regulasi vaskular dan memberikan efek vasoprotektif dengan menekan trombosi, adhesi leukosit, dan proliferasi sel (Kielstein & Cooke, 2007). Pada kondisi kehamilan, NO sebagai mediator utama aliran darah plasenta-janin selama kehamilan (Kwon *et al.*, 2003) sehingga berperan penting dalam mengatur distribusi aliran darah janin (Schuman & Madison, 1994) dan sebagai pengatur angiogenesis plasenta dan pertumbuhan embrio selama kehamilan (Malti *et al.*, 2014). NO telah diketahui berperan sebagai mediator transfusi nutrisi dari ibu ke janin dan mendukung pertumbuhan dan perkembangan janin (Wu *et al.*, 2010). Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya oleh Zeng *et al.* (2008), menunjukkan dengan pemberian suplementasi arginine selama kehamilan mampu meningkatkan kelangsungan hidup dan perkembangan janin tikus melalui ketersediaan *Nitric Oxide* (NO).

Vaskularisasi plasenta yang tidak memadai dapat menyebabkan gangguan fungsi plasenta dan penurunan suplai oksigen dan nutrisi ke janin (Wu *et al.*, 2006). Selain itu *Nitric oxide* (NO) juga berperan dalam menjaga kehamilan, karena NO mengurangi kontraksi sehingga memberikan ketenangan pada janin (Al-Hijji *et al.*, 2003). Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa selama kehamilan normal, terjadi peningkatan kadar NO namun pada patologi akibat GDM atau pun obesitas selama kehamilan terjadi perubahan NO (Westermeier *et al.*, 2009). Sehingga perlu dilanjutkan untuk melihat apakah ada hubungan kadar nitric oxide dengan berat badan bayi pada ibu obesitas

dengan menggunakan hewan coba tikus putih (*Rattus Norvegicus*).

## METODE

Lokasi penelitian adalah di Laboratorium Entomologi Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Pengukuran Kadar NO di Laboratorium Mikrobiologi RSP Universitas Hasanuddin. Rancangan penelitian yang digunakan adalah penelitian True-Eksperiment dengan desain penelitian *Posttest Only Control Group Design*

Populasi penelitian ini adalah Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Wistar Betina di Laboratorium Entomologi Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Teknik pengambilan sampel dalam penelitian adalah teknik *nonprobability sampling* yaitu secara *Quota Sampling* dilakukan dengan cara menetapkan sejumlah anggota sampel secara quatum atau jatah, kemudian jumlah *quotum* itulah yang dijadikan dasar untuk mengambil unit sampel yang diperlukan. Penelitian ini terdiri dari 2 kelompok yaitu kelompok Kontrol (Non Obesitas) yaitu 6 ekor tikus betina dan perlakuan obesitas yaitu 6 ekor tikus betina, jadi jumlah sampel dalam penelitian yaitu 12 ekor tikus

Tikus perlakuan akan diberikan pakan tinggi lemak dan tinggi karbohidrat selama 150 agar tikus mengalami obesitas. Pakan yang dimaksud adalah pakan CP-551 20gr per hari dan susu Dancow Fortigro Instant 9 gr diencerkan didalam 50 cc air setiap hari. Untuk tikus kontrol diberikan pakan standar AD-2 15 gr/hari.

Seluruh sampel tikus wistar jantan akan dikandangkan masing-masing 1 kandang untuk 1 ekor tikus di Laboratorium Entomologi Fakultas Kedokteran Unhas. Selama penelitian berlangsung, sampel akan mendapatkan pakan dan air minum sesuai dengan kelompoknya yaitu untuk kelompok obesitas di beri pakan CP-551 20gr per hari dan susu Dancow Fortigro Instant 9 gr diencerkan didalam 50 cc air setiap hari. Untuk tikus kontrol diberikan pakan standar AD-2 15 gr/hari. Tikus ditimbang

dan diukur panjangnya secara berkala untuk menghitung nilai indeks obesitasnya (*rohrer index*). Masing-masing tikus kelompok obesitas dan non obesitas dikawinkan dengan metode 2 tikus betina dan 1 tikus jantan kemudian kehamilan dapat dilihat dengan ditemukan adanya sumbatan dan apusan vagina. Pembedahan dilakukan pada hari kehamilan ke-20 untuk pengambilan sampel dan pengukuran berat badan lahir. Pemeriksaan kadar NO menggunakan *microplate reader (Elisa reader)* pada panjang gelombang 450 nm. Adapun prosedur pemeriksaan kadar Nitric Oxide (NO) dengan metode ELISA sedangkan pengukuran berat badan lahir dilakukan dengan menggunakan

timbangan digital setelah pembersihan selaput lendir dan darah janin menggunakan larutan NaCl.

Analisis normalitas data menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Data berdistribusi normal dengan nilai  $p > 0,05$ . Analisis yang digunakan untuk menguji perbedaan rerata kadar *Nitric Oxide* (NO) pada 2 kelompok tidak berpasangan (Kelompok obesitas dan kelompok Non Obesitas) yaitu *Unpaired T-Test* karena seluruh data berdistribusi normal. Analisis yang digunakan untuk melihat hubungan antara kadar nitric oxide dengan berat badan lahir tikus yaitu *Pearson Correlation* karena data berdistribusi normal dengan nilai  $p > 0,05$ .

## HASIL

**Tabel 1. Hasil Analisis Deskriptif Data Kadar NO antar Kelompok**

	Kelompok Uji	n	Rerata NO ( $\mu\text{M}$ )	SD	Maks	Min
Nitric Oxide ( $\mu\text{M}$ )	Kontrol	6	150.115	21.448	170.740	110.730
	Obesitas	6	98.721	11.074	112.980	80.400

Tabel 1 menunjukkan bahwa rerata kadar NO sampel untuk kelompok kontrol adalah  $150.115 \pm 21.448 \mu\text{M}$  dengan nilai maksimum  $170.74 \mu\text{M}$  dan

nilai minimum  $110.73 \mu\text{M}$  dan kelompok obesitas adalah  $98.721 \pm 11.074 \mu\text{M}$  dengan nilai maksimum  $112.98 \mu\text{M}$  dan nilai minimum  $80.40 \mu\text{M}$ .

**Tabel 2. Hasil Analisis Perbedaan Kadar Nitric Oxide (NO) antar kelompok Kontrol dan kelompok obesitas**

Kelompok uji	n	Rerata kadar NO ( $\mu\text{M}$ ) (SD)	Selisih (IK95%)	p
Kontrol (Non Obesitas)	6	150.115 (21.448)	51.393(73.351-29.435)	0.000
Obesitas	6	98.721 ( 11.074)	51.393(74.391-28.395)	0.001

*Uji Unpaired T-Test. \*Levenes Test\*Varian sama*

Tabel 2 menunjukkan pada kelompok kontrol (Non Obesitas) perbedaan kadar rerata dengan kelompok obesitas adalah kadar NO sebesar  $51.393$  dengan nilai IK 95%

antara  $28.395$  sampai  $74.391$  dengan nilai  $p 0.001 (<0.05)$  maka secara statistik terdapat perbedaan rerata kadar NO antara kelompok kontrol dan kelompok obesitas.

**Tabel 3. Hasil Analisis hubungan kadar Nitric Oxide(NO) dengan berat badan lahir tikus kelompok obesitas dan kontrol (non obesitas)**

	Kelompok	Berat badan lahir
Nitric Oxide ( $\mu\text{M}$ )	r	-0.16
	p	0.960
	n	12

*Uji Pearson Correlation.*

Tabel 3 menunjukkan ada hubungan antara kelompok kontrol dan kelompok obesitas dengan kadar NO yang diperoleh dari nilai korelasi sebesar -8.55 dengan nilai  $p$  0.000 ( $<0.005$ ) namun tidak terdapat hubungan antara kadar nitric oxide (NO) dengan berat badan lahir yang diperoleh dari nilai korelasi -0.16 dengan nilai  $p$  0.096 ( $>0.005$ ).

## PEMBAHASAN

Dalam penelitian ini memperlihatkan produksi kadar *nitric oxide* (NO) pada kelompok obesitas terlihat rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol yaitu kadar NO sebesar 51.393 dengan nilai IK 95% antara 28.395 sampai 74.391 dengan nilai  $p$  0.001 ( $<0.05$ ) hal ini berhubungan dengan beberapa teori yaitu pada kondisi obesitas, terdapat peningkatan aktivitas dari sel adipose untuk mensekresi mediator-mediator inflamasi yang dapat meningkatkan produksi ET-1 seperti TNF- $\alpha$ , IL-1, dan IL-6 (Berghoefer, 2008). *Perivascular adipose tissue* (PVAT) telah diketahui memiliki peran yang penting terhadap peningkatan kadar ET-1. Pada kondisi sehat, PVAT mensekresi adiponektin yang akan merangsang pembentukan Nitric oxide melalui sel endotel. Namun sebaliknya pada obesitas, PVAT justru melepaskan mediator-mediator inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan IL-6 yang akan mengaktifasi ET-1 sehingga akan menyebabkan vasokonstriksi akhirnya menurunkan produksi *nitric oxide* sebagai vasodilator vaskular (Berghoefer, 2008).

Selain itu, kehamilan juga memiliki peran dalam menurunkan produksi kadar *nitric oxide* dikarenakan kehamilan secara normal dapat menyebabkan terjadinya peningkatan stress oksidatif selama masa kehamilan akibat terjadi perubahan metabolisme sebagai respon untuk penyesuaian terhadap kelangsungan perkembangan janin. Stress oksidatif merupakan ketidakseimbangan antara produksi dan inaktivasi dari *reactive oxygen species* (ROS) atau antara produksi ROS dan antioksidan. Ketidakseimbangan tersebut adalah salah satu faktor penting

yang dapat menyebabkan penyakit vascular (Petrella *et al.* 2014; Kadouh & Acosta, 2017). Kelebihan dari produksi ROS akan merusak fungsi sel endotel dengan menurunkan bioavailabilitas NO dan merangsang remodeling dari vaskuler dengan meningkatkan proliferasi dan hipertrofi sel (Kadouh & Acosta, 2017). Sehingga kehamilan kondisi obesitas berakibat peningkatan inflamasi dan resistensi insulin abnormal yang dapat berakibat buruk bila terjadi pada ibu hamil yang mengalami kelebihan berat badan. Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa selama kehamilan normal, terjadi peningkatan kadar NO namun pada patologi akibat GDM atau pun obesitas selama kehamilan terjadi perubahan NO (Westermeier *et al.*, 2009).

Secara statistik dengan uji *Pearson korelasi* menunjukkan tidak ada hubungan antara kadar nitric oxide dengan berat badan lahir namun secara data terdapat perbedaan antara produksi kadar nitric oxide dengan berat badan lahir dimana nitric oxide yang tinggi pada kelompok kontrol memiliki berat badan lahir normal janin tikus yaitu antara 5-6 gram Sedangkan data berat badan janin tikus pada kelompok obesitas dengan kadar *nitric oxide* yang rendah memiliki berat lahir janin dibawah 5 g dan diatas 6 gram hal ini berhubungan dengan teori yaitu Penurunan bioavailabilitas NO merupakan mediasi patogenesis hipertensi selama kehamilan dan preklamsia. Preklamsia ditandai dengan trofoblas ekstravili yang terganggu menuju arteri spiralis uterus yang menyebabkan peningkatan resistensi pembuluh darah uteroplasenta akibat disfungsi vaskuler yang mengakibatkan berkurangnya sifat vasodilatasi sistemik (Matsubara *et al.*, 2015). *Nitric oxide* (NO) telah diketahui berperan sebagai mediator transfusi nutrisi dari ibu ke janin dan mendukung pertumbuhan dan perkembangan janin (Wu *et al.*, 2010). Penelitian yang telah dilakukan sebelumnya oleh Zeng *et al* (2008), menunjukkan dengan pemberian suplementasi arginine selama kehamilan mampu meningkatkan kelangsungan hidup dan perkembangan janin tikus

melalui ketersediaan *Nitric Oxide* (NO) (Zeng *et al.*, 2008). Vaskularisasi plasenta yang tidak memadai dapat menyebabkan gangguan fungsi plasenta dan penurunan suplai oksigen dan nutrisi ke janin sehingga mempengaruhi perkembangan dan pertumbuhan janin (Wu *et al.*, 2006)

Beberapa faktor yang menyebabkan hubungan kadar nitric oxide dengan berat badan lahir tidak bermakna secara statistik diantaranya : banyaknya faktor lain yang dapat mempengaruhi berat badan lahir pada kondisi obesitas misalnya terjadinya perubahan metabolisme baik ibu maupun janin selama dalam kandung secara fisiologis guna mempertahankan homeostatis.

## KESIMPULAN

Kami menyimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antara produksi kadar *nitric oxide* (NO) antara kelompok obesitas dan kontrol yaitu produksi kadar NO pada kelompok obesitas mengalami penurunan. Namun tidak ada hubungan antara kadar nitric oxide dengan berat badan lahir tikus obesitas. Penelitian ini menggunakan 6 sampel sehingga membatasi peneliti untuk lebih melihat hubungan kadar *nitric oxide* dengan berat badan lahir maka untuk selanjutnya perlu menambah jumlah sampel.

## DAFTAR PUSTAKA

- Al-Hijji.,Andolf.E&Laurini.R(2003). 'Nitric Oxide synthase activity in human trophoblast term placenta and pregnant myometrium'.*Reproductive biology and endocrinology* : *RB&E*,1,p.51.doi:10.1186/1477-7827-1-5-1
- Berghoefer, A. *et al.* (2008) 'Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review', *BMC.Public Health*, 8(1), p. 200-. doi: 10.1186/1471-2458-8-200.
- Gaudet L, Ferraro ZM, W. S.Walker M (2014)'Maternal Obesity and Occurrence of Fetal Macrosomia: A Systematic Review and Meta-
- Analysi', *BioMed Research Internation*, 2014, pp. 1–22. doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/640291>.
- Gomez-Lopez, N,S.,Derek, A.,Markus, N.,Elly, A.,Marcia (2014) 'Immune cells in term and preterm labor', *Cellular and Molecular Immunology*, 11(6), pp. 571–581. doi: 10.1038/cmi.2014.46.
- Hotamisligil, G.S. N.S & Shargrill, B. S. (1993) 'Adipose expression of tumor necrosis faktor- ( alpha ): Direct role in obesity-linked insulin resistance', *Science*, 259(5091), pp. 87–91. doi: DOI:10.1126/science.7678183.
- Huber., *et al.* (2008) 'Chemokine and Chemokine Receptor Profiles In Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue Are Altered In Human Obesity', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(8), pp. 3215–3221. doi: 10.1210/jc.2007-2630.
- Jensen, M. D., *et al.* (2014) 'Guideline for the management of overweight and obesity in adults: A report of the American College of cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the obesity society', *Circulation*, 129(25 SUPPL. 1), pp. 1–70. doi: 10.1161/01.cir.0000437739.71477
- Jeyabalan, A (2013) 'Epidemiology of preeclampsia: Impact of obesity', *Nutrition Reviews*, 71(SUPPL1). doi: 10.1111/nure.12055.
- Kadouh, H. C.& Acosta, A. (2017) 'Current paradigms in the etiology of obesity', *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy*. Elsevier, 19(1), pp. 2–11. doi: 10.1016/j.tgie.2016.12.001.
- Kershaw, E. E. & Flier, J. S. (2004) 'Adipose tissue as an endocrine organ', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(6), pp. 2548–2556. doi: 10.1210/jc.2004-0395.
- Kielstein, J. & Cooke, J. (2007) 'Asymmetric dimethylarginine in patients with coronary artery

- disease', *Clinical chemistry*, pp. 161–163. Available at: <http://www.clinchem.org/content/53/2/161.short>.
- Kwon, H. (2003) 'Developmental Changes in Nitric Oxide Synthesis in the Ovine Placenta 1', *686*(October 2003), pp. 679–686. doi: 10.1095/biolreprod.103.023184.
- Leddy, M. A., Power, M. L. & Schulkin, J. (2008) 'The impact of maternal obesity on maternal and fetal health.', *Reviews in obstetrics & gynecology*, 1(4), pp. 170–8. doi: 10.1111/ajo.12253.
- Malti, N, H., Merzouk, S.A., Loukidi, M., & Narce (2014) 'Oxidative stress and maternal obesity: Feto-placental unit interaction', *Placenta*. Elsevier Ltd, 35(6), pp. 411–416. doi: 10.1016/j.placenta.2014.03.010.
- Matsubara K. T, Higaki, Y., Matsubara, A., & Nawa (2015) 'Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis of Preeclampsia', pp. 4600–4614. doi: 10.3390/ijms16034600.
- Ovesen, P., Rasmussen, S. & Kesmodel, U. (2011) 'Effect of Prepregnancy Maternal Overweight and Obesity on Pregnancy Outcome', *Obstetrics & Gynecology*, 118(2, Part 1), pp. 305–312. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182245d49.
- Owens, S., et al. (2010) 'The impact of obesity on pregnancy outcome in glucose - tolerant women', *Diabetes*, 58(3), pp. 0–2. doi: 10.2337/dc09-0911.
- Petrella, E. et al. (2014) 'The L -arginine / nitric oxide pathway is impaired in overweight / obese pregnant women', *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy, 4(2), pp. 150–155. doi: 10.1016/j.pregphy.2014.01.001.
- Rahmawati, A (2014) 'Mekanisme Terjadinya Inflamasi dan Stres Oksidatif Pada Obesitas', *el-Hayah*, 5(1), p. 1. doi: 10.18860/elha.v5i1.3034.
- Ramachenderan, J, Jennifer B, & Mark (2008) 'Maternal obesity and pregnancy complications: A review', *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 48(3), pp. 228–235. doi: 10.1111/j.1479-828X.2008.00860.x.
- Riset Kesehatan Dasar (2013) 'Riset Kesehatan Dasar'.
- Schuman, E. M. and Madison, D. V (1994) 'Nitric Oxide and Pregnancy', 21(5), pp. 31–35.
- Spiegelman, B. M. & Flier, J. S. (2001) 'Obesity and the regulation of energy balance', *Cell*, 104(4), pp. 531–543. doi: 10.1016/S0092-8674(01)00240-9.
- Susantiningih, T (2015) 'Obesitas dan Stres Oksidatif Obesity and Oxidative Stress', *Jurnal Kesehatan Unila*, 5(9), pp. 89–93.
- Wajchenberg, B. (2000) 'Subcutaneous and Visceral Adipose Tissue: Their Relation to The Metabolic Syndrome', 21(July), pp. 11–18. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x.
- Westermeier, F, C., Puebla, Jose, L, M., Farias (2009) 'Equilibrative nucleoside transporters in fetal endothelial dysfunction in diabetes mellitus and hyperglycaemia.', *Current Vascular Pharmacology*, 7(4), pp. 435–449. doi: CVP-Abs-055 [pii].
- World Health Organization (2014) 'Media centre Obesity and overweight', pp. 23–26.
- Wu, G. et al. (2006) 'Intrauterine growth retardation: Implications for the animal sciences', *Journal of Animal Science*, 84(9), pp. 2316–2337. doi: 10.2527/jas.2006-156.
- Wu, G. et al. (2010) 'implications for swine production Impacts of amino acid nutrition on pregnancy outcome in pigs: Mechanisms and implications for swine production 1 , 2'. doi: 10.2527/jas.2009-2446.
- Zeng, X, Funglai., W, Xia Fan, W., Yang, P., Lie, J., Wang (2008) 'Dietary arginine supplementation during early pregnancy enhances embryonic survival in rats.', *The*

*Journal of nutrition*, 138(April), pp. 1421–1425. doi: 138/8/1421 [pii].