

Hasil Penelitian

**PENGARUH PEMBERIAN PRAVASTATIN TERHADAP KADAR
HEMEOKSIGENASE-1 PADA PASIEN RISIKO TINGGI PREEKLAMPSIA**



Oleh :
Andre Septian Putra
C055171003

Pembimbing :
Dr. dr. Deviana Soraya Riu, SpOG (K)
dr. Rudy Butje Leonardy, SpOG (K)
Pembimbing Statistik :
Dr. dr. St. Maisuri T. Chalid, SpOG (K)

DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021

TESIS

PENGARUH PEMBERIAN PRAVASTATIN TERHADAP KADAR HEMEOKSIGENASE-1 PADA PASIEN RESIKO TINGGI PREEKLAMPSIA

Disusun dan diajukan oleh :

ANDRE SEPTIAN PUTRA

Nomor Pokok: C055171003

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 18 November 2021

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat,


Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG(K)

Ketua


dr. Rudy Butje Leonardy, Sp.OG(K)

Anggota

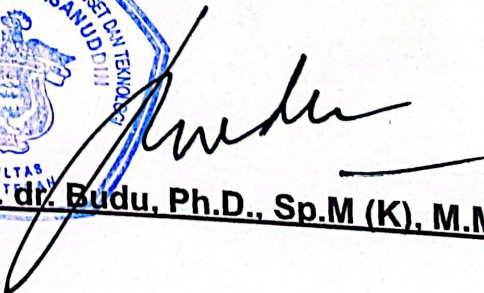
Ketua Program Studi Pendidikan
Dokter Spesialis-1 (PPDS-1)
Departemen Obstetri dan Ginekologi
Universitas Hasanuddin

Dekan Fakultas Kedokteran Unhas



Dr. dr. Nugraha U.P., Sp.OG(K)




Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M (K), M.Med.Ed

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Andre Septian Putra

No. Pokok : C055171003

Program studi : Pendidikan Dokter Spesialis-1

Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, November 2021

Yang menyatakan,



Andre Septian Putra

PRAKATA

Dengan memanjatkan puji dan syukur kepada Allah SWT, atas segala berkat, karunia serta perlindungan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis bermaksud memberikan informasi ilmiah mengenai Pengaruh Pemberian Pravastatin Terhadap Kadar Hemeoksigenase-1 Pada pasien Risiko Tinggi Preeklamsia yang dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG(K)** sebagai pembimbing I yang telah sangat membantu mulai dari penjarangan sampel, skrining USG, penulisan sampai dengan selesai nya penelitian ini, **dr. Rudy B. Leonardy, Sp.OG (K)** sebagai pembimbing II dan **Dr. dr. St Maisuri T. Chalid, Sp.OG(K)** sebagai pembimbing statistik, atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada **Dr. dr. St Maisuri T. Chalid, Sp.OG(K)** dan

dr. Lenny Lisal, Sp.OG(K) sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K)**, Ketua Program Studi **Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG(K)**, seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
2. Penasihat akademik **dr. Syahruni Syahrir, Sp.OG(K)** yang selalu mendukung dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan dan penelitian untuk karya tulis ini.
3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi khususnya angkatan Juli 2017 atas bantuan, dukungan dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
4. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.

5. Kedua orang tua yang sangat saya cintai, sayangi serta banggakan **dr. H. Fremmuzar Usman, Sp.OG (alm) dan Hj. Yantina, BSc** serta kedua mertua **H. Wahyu Utomo dan Hj. RR Woro Kuswidiyati**. Istri tercinta **Hj. Diah Rahmawati**, Anak-anak tersayang **Muhammad Kailash Fremmuzar Utomo dan Muhammad Faeyza Fremmuzar Utomo**, saudara saudari tersayang **dr. Ian Oscar Prima, M.Biomed.SpB, dr. Ade Septriana dan dr. Aditya Reza Pratama, SpJP**, yang telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, pengertian dan dukungan penuh yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan.
6. Seluruh responden yang telah bersedia menjadi subjek penelitian ini, sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.
7. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis ini memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Obstetri dan Ginekologi pada khususnya di masa yang akan datang.

Makassar, November 2021

Andre Septian Putra

**PENGARUH PEMBERIAN PRAVASTATIN TERHADAP KADAR
HEMEOKSIGENASE-1 PADA PASIEN RISIKO TINGGI
PREEKLAMPSIA**

Andre Septian Putra, Deviana Soraya Riu, Rudy Butje Leonardy,

St. Maisuri T. Chalid

*Departemen Obstetri dan Ginekologi, Universitas Hasanuddin, Makassar,
Indonesia*

Abstrak

Latar Belakang : Preeklamsia merupakan masalah kedokteran yang serius dan memiliki tingkat kompleksitas yang tinggi. Dampak jangka panjang juga dapat terjadi pada bayi yang dilahirkan dari ibu dengan preeklamsia. Meskipun etiologi preeklamsia masih belum sepenuhnya dipahami, mekanisme patofisiologis utama adalah disfungsi endotel dan gangguan vaskularisasi plasenta. penggunaan pravastatin sebagai kandidat kuat untuk menangani atau mencegah preeklamsia melalui kemampuannya dalam mengembalikan keseimbangan angiogenik dan mengembalikan fungsi vaskular normal

Tujuan : Mengetahui pengaruh pemberian pravastatin terhadap kadar hemeoksigenase I pada wanita dengan risiko tinggi preeklamsia.

Hasil dan Pembahasan : Penelitian dilakukan terhadap 60 wanita hamil yang berisiko tinggi preeklamsia. Sebagian besar pasien memiliki karakteristik usia 20-35 tahun dengan tingkat pendidikan tinggi, multipara dan status gizi obesitas. Komorbid dan penyakit penyerta yang ditemukan pada subjek penelitian yaitu hipertensi dan riwayat preeklamsia. Terdapat penurunan kadar HO-1 setelah intervensi dan penurunan kadar HO-1 lebih kecil pada kombinasi aspirin dan pravastatin. Didapatkan peningkatan nilai profil lipid dan MAP setelah pemberian intervensi di kedua kelompok. didapatkan nilai uji statistic bermakna pada perubahan kolesterol total di kedua kelompok ($p=0,016$). Tidak ditemukan hubungan antara pemberian pravastatin dengan LDL, HDL dan MAP

Kesimpulan : Terdapat penurunan kadar hemeoksigenase-1 dengan intervensi kombinasi aspirin dan pravastatin 20 mg pada wanita hamil dengan faktor risiko tinggi preeklamsia meskipun secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Terjadi peningkatan MAP pada kedua kelompok yang diberikan aspirin saja dan kombinasi aspirin bersama pravastatin. Hal ini menunjukkan bahwa pravastatin tidak memberikan efek terutama efek buruk terhadap MAP.

Kata kunci: *pravastatin, hemeoksigenase, profil lipid, MAP, preeklamsia*

THE IMPACT OF PRAVASTATIN ADMINISTRATION ON HEME OXYGENASE-1 LEVELS IN PREECLAMPSIA HIGH-RISK PATIENTS

*Andre Septian Putra, Deviana Soraya Riu, Rudy Butje Leonardy,
St. Maisuri T. Chalid*

Department of Obstetrics and Gynecology, Hasanuddin University, Makassar,
Indonesia

Abstract

Background: Preeclampsia is a serious medical condition with a significant level of complication. Babies born to mothers who have preeclampsia could also have long-term effects. While the cause of preeclampsia is unknown, the primary pathophysiological mechanisms are endothelial dysfunction and impaired placental vasculature. Pravastatin's ability to restore angiogenic balance and normal vascular function makes it a strong candidate for treating or preventing preeclampsia.

Objective: To determine the effect of pravastatin administration on heme oxygenase I levels in women with high risk of preeclampsia.

Results and Discussion : The study enrolled 60 pregnant women who were at high risk of developing preeclampsia. The majority of patients are between the ages of 20 and 35 years, with a high level of education, multipara and an obese nutritional status. Hypertension and a history of preeclampsia were found to be comorbid and associated symptoms in the research subjects. There was a decrease in HO-1 levels after the intervention and a smaller decrease in HO-1 levels in the combination of aspirin and pravastatin. Both groups experienced an increase in their lipid profile and MAP values following the intervention. A statistically significant test value was obtained on changes in total cholesterol in both groups ($p=0.016$). There was no association between pravastatin administration and LDL, HDL and MAP

Conclusion: Although no statistically significant difference was observed, there was a decrease in heme oxygenase-1 levels in pregnant women with high risk factors for preeclampsia who received a combination of aspirin and pravastatin 20 mg. There was an increase in MAP in both the aspirin-alone and aspirin-pravastatin groups. This indicates that pravastatin does not have a particularly negative impact on MAP.

Keywords : *pravastatin, heme oxygenase, lipid profile, MAP, preeclampsia*

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	ii
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR LAMPIRAN	vii
ABSTRAK	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah.....	5
C. Tujuan Penelitian.....	5
1. Tujuan umum.....	5
2. Tujuan khusus	6
D. Manfaat Penelitian.....	6
1. Manfaat akademik	6
3. Manfaat bagi pelayanan	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7

A. Preeklamsia.....	7
1. Definisi.....	7
2. Faktor risiko	7
2. Diagnosis.....	17
B. Hemeoksigenase I.....	20
1. Peranan HO-1 dalam plasenta dan mempertahankan kehamilan	21
2. Peranan HO-1 dalam preeklamsia	23
C. Pravastatin.....	26
1. Biomolekuler.....	26
2. Farmakokinetik dan Farmakodinamik.....	26
3. Mekanisme Aksi	27
4. Keamanan pravastatin dalam kehamilan	28
5. Peranan pravastatin dalam pencegahan preeklampsia	29
6. Pengaruh Pemberian Pravastatin Terhadap Kadar Hemooksigenase I Pada Pasien dengan Risiko Tinggi Preeklamsia.....	30
D. Kerangka Teori dan Kerangka Konsep	32
1. Kerangka Teori.....	32
2. Kerangka Konsep.....	33
E. Hipotesis.....	33

F.	Definisi Operasional	34
BAB III METODE PENELITIAN		36
A.	Rancangan Penelitian	36
B.	Tempat dan Waktu Penelitian	36
C.	Populasi, Teknik dan Besar Sampel Penelitian.....	36
D.	Kriteria Sampel	37
1.	Kriteria inklusi	37
2.	Kriteria Eksklusi	39
3.	Kriteria Drop Out.....	39
E.	Alat dan Bahan	39
1.	Kuisisioner penelitian	39
2.	Surat persetujuan penelitian.....	39
3.	Tabung vacutainer dan spuit.....	39
4.	ELISA kits (Diaclone, Beaccon, France) untuk pemeriksaan HO-!	39
F.	Alur Penelitian	40
G.	Keamanan dan Pemantauan Prosedur	41
1.	Peristiwa buruk (Adverse event (AE))	41
2.	Reaksi buruk (Adverse reactions (ARs))	41
3.	Reaksi buruk serius (Serious adverse events (SAEs)).....	41

4.	Kejadian yang tidak dianggap sebagai SAEs tetapi memiliki indikasi untuk rawat inap:	42
5.	Perawatan pada kondisi darurat, untuk kondisi yang tidak memenuhi kriteria yang diberikan di atas.	42
6.	Kecurigaan kejadian serius yang tidak diharapkan (Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs))	42
7.	Pemberhentian Pengobatan.....	43
H.	Pengolahan Data.....	43
I.	Penyajian Data	44
J.	Aspek Etis.....	44
K.	Personalia Penelitian.....	45
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		46
1.	Karakteristik Sampel.....	46
2.	Kadar hemeoksigenase-1.....	49
3.	Kadar Profil Lipid	49
4.	Nilai MAP	51
B.	Pembahasan	52
1.	Kelebihan dan Kekurangan	66
BAB V PENUTUP		69
A.	Simpulan.....	69

B. Saran	69
DAFTAR PUSTAKA.....	70

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skema representasi dari faktor yang diusulkan yang terlibat dalam perkembangan preeklamsia	3
Gambar 2. Alur patogenesis preeklamsia	16
Gambar 3. Model preeklamsia 2 tahap dan kemungkinan area dimana sistem HO/CO berperan dalam menurunkan atau mencegah preeklamsia. Dikutip dari: Venditi dan Smith (2014).....	24
Gambar 4. Kerangka Teori	32
Gambar 5. Kerangka Konsep.....	33
Gambar 6. Alur Penelitian	40
Gambar 7. Bagan Alur Sampel.....	53

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Faktor risiko preeklamsia	8
Tabel 2. Karakteristik demografi subjek penelitian	46
Tabel 3. Komorbid dan penyakit penyerta pada subjek penelitian	47
Tabel 4. Perubahan Kadar Hemeoksigenase-1 sebelum dan setelah pemberian aspirin saja dengan pemberian aspirin dan pravastatin	49
Tabel 5. Hubungan Profil Lipid pre intervensi dan post intervensi.....	49
Tabel 6. Hubungan Perubahan Profil Lipid antara kelompok A dan B	50
Tabel 7. Perbandingan MAP pre intervensi dan post intervensi.....	51
Tabel 8. Perbandingan Perubahan MAP antara kelompok A dan B.....	51

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Penjelasan Penelitian Untuk Disetujui (Information for consent)	74
Lampiran 2. Lembar Persetujuan Mengikuti Penelitian (Informed consent) ..	77
Lampiran 3. Lembar Persetujuan Tindakan Medis	78
Lampiran 4. Lembar Pengumpulan Data Dasar Penelitian	79
Lampiran 5. Protokol Penelitian	82
Lampiran 6. Rekomendasi Persetujuan Etik.....	83
Lampiran 7. Surat Izin Penelitian.....	84
Lampiran 8.	85
Lampiran 9.	93
Lampiran 10. Kartu Kontrol Obat	97

PENGARUH PEMBERIAN PRAVASTATIN TERHADAP KADAR HEMEOKSIGENASE-1 PADA PASIEN RISIKO TINGGI PREEKLAMPSIA

*Andre Septian Putra, Deviana Soraya Riu, Rudy Butje Leonardy,
St. Maisuri T. Chalid*

Departemen Obstetri dan Ginekologi, Universitas Hasanuddin,
Makassar, Indonesia

Abstrak

Latar Belakang : Preeklamsia merupakan masalah kedokteran yang serius dan memiliki tingkat kompleksitas yang tinggi. Dampak jangka panjang juga dapat terjadi pada bayi yang dilahirkan dari ibu dengan preeklamsia. Meskipun etiologi preeklamsia masih belum sepenuhnya dipahami, mekanisme patofisiologis utama adalah disfungsi endotel dan gangguan vaskularisasi plasenta. penggunaan pravastatin sebagai kandidat kuat untuk menangani atau mencegah preeklamsia melalui kemampuannya dalam mengembalikan keseimbangan angiogenik dan mengembalikan fungsi vaskular normal

Tujuan : Mengetahui pengaruh pemberian pravastatin terhadap kadar hemeoksigenase I pada wanita dengan risiko tinggi preeklamsia.

Hasil dan Pembahasan : Penelitian dilakukan terhadap 60 wanita hamil yang berisiko tinggi preeklamsia. Sebagian besar pasien memiliki karakteristik usia 20-35 tahun dengan tingkat pendidikan tinggi, multipara dan status gizi obesitas. Komorbid dan penyakit penyerta yang ditemukan pada subjek penelitian yaitu hipertensi dan riwayat preeklamsia. Terdapat penurunan kadar HO-1 setelah intervensi dan penurunan kadar HO-1 lebih kecil pada kombinasi aspirin dan pravastatin. Didapatkan peningkatan nilai profil lipid dan MAP setelah pemberian intervensi di kedua kelompok. didapatkan nilai uji statistic bermakna pada perubahan kolesterol total di kedua kelompok ($p=0,016$). Tidak ditemukan hubungan antara pemberian pravastatin dengan LDL, HDL dan MAP

Kesimpulan : Terdapat penurunan kadar hemeoksigenase-1 dengan intervensi kombinasi aspirin dan pravastatin 20 mg pada wanita hamil dengan faktor risiko tinggi preeklamsia meskipun secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna. Terjadi peningkatan MAP pada kedua kelompok yang diberikan aspirin saja dan kombinasi aspirin bersama pravastatin. Hal ini menunjukkan bahwa pravastatin tidak memberikan efek terutama efek buruk terhadap MAP.

Kata kunci: *pravastatin, hemeoksigenase, profil lipid, MAP, preeklampsia*

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Preeklamsia merupakan sebuah penyakit sistemik yang ditandai dengan hipertensi yang baru muncul atau memburuk setelah usia kehamilan 20 minggu, proteinuria dan kerusakan organ (Constantine, 2016). Sekitar 3-5% kehamilan dipersulit oleh preeklamsia. Preeclampsia Foundation melaporkan bahwa secara global, preeklamsia menyebabkan 76.000 kematian maternal dan 500.000 kematian janin setiap tahun (Ramma). Prevalensi preeklamsia di Negara maju adalah 1,3% - 6%, sedangkan di Negara berkembang adalah 1,8% - 18% (5,6). Insiden preeklamsia di Indonesia sendiri adalah 128.273/tahun atau sekitar 5,3% (7). Kecenderungan yang ada dalam dua dekade terakhir ini tidak terlihat adanya penurunan yang nyata terhadap insiden preeklamsia (POGI, 2016).

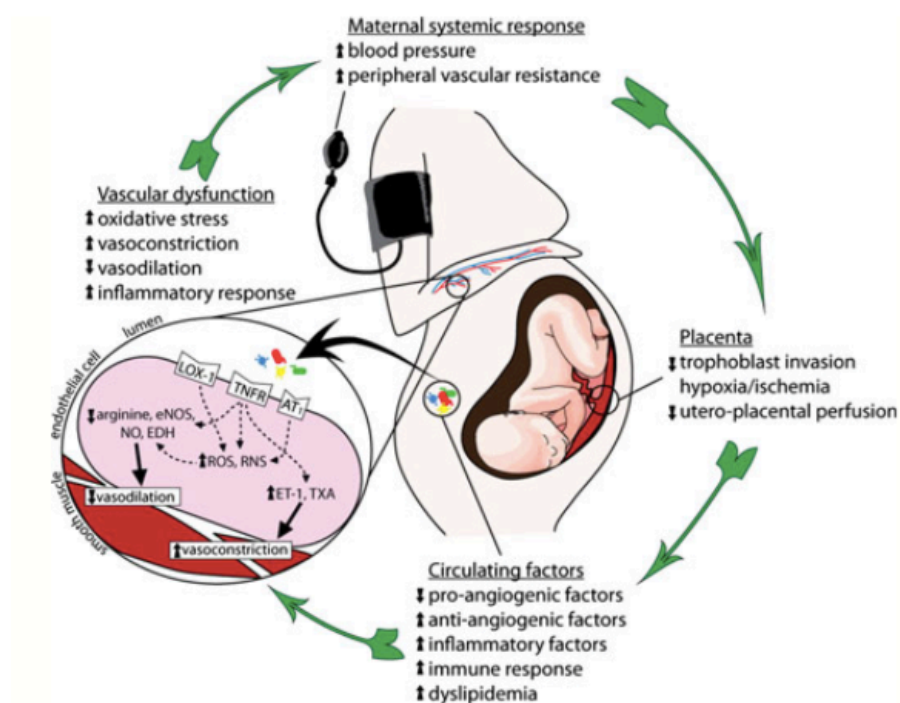
Preeklamsia merupakan masalah kedokteran yang serius dan memiliki tingkat kompleksitas yang tinggi. Besarnya masalah ini bukan hanya karena preeklamsia berdampak pada ibu saat hamil dan melahirkan, namun juga menimbulkan masalah pasca persalinan akibat disfungsi endotel di berbagai organ, seperti risiko penyakit kardiometabolik dan komplikasi lainnya. Hasil meta analisis menunjukkan peningkatan bermakna risiko hipertensi, penyakit jantung iskemik, stroke dan tromboemboli vena pada ibu dengan riwayat preeklamsia. Dampak jangka panjang juga dapat terjadi pada bayi yang

dilahirkan dari ibu dengan preeklamsia, seperti berat badan lahir rendah akibat persalinan prematur atau mengalami pertumbuhan janin terhambat, serta turut menyumbangkan besarnya angka morbiditas dan mortalitas perinatal (POGI, 2016).

Meskipun etiologi preeklamsia masih belum sepenuhnya dipahami, mekanisme patofisiologis utama adalah disfungsi endotel dan gangguan vaskularisasi plasenta. Oksidasi LDL, stres oksidatif, dan peningkatan reactive oxygen species (ROS) memiliki peran penting dalam disfungsi vaskular plasenta. Pada onset awal penyakit, gangguan remodeling arteri spiralis menyebabkan malperfusi plasenta. Akibatnya muncul kerusakan iskemik dan respon inflamasi. (Katsi et al, 2017).

Mekanisme patofisiologis lain dalam preeklamsia adalah jalur heme oxygenase I / carbonmonoxide (HO-I/CO) (Venditi). Dengan menggunakan substrat heme, HO-I membentuk 3 produk dalam rasio ekuimolar: karbon monoksida (CO), biliverdin, yang kemudian diubah menjadi bilirubin dan besi, semuanya memiliki aktivitas biologis masing – masing. Biliverdin / bilirubin memiliki efek antioksidan poten, sementara besi elemental memicu produksi ferritin, sebuah protein penyita zat besi, menurunkan kadar zat besi bebas dan stress oksidatif. Karbonmonoksida berperan dalam mempertahankan tonus vaskular, meningkatkan angiogenesis dan menurunkan inflamasi dan apoptosis (Venditi dan Smith 2014). Hemeoksigenase I diketahui memiliki aktivitas anti-inflamasi dan vasoprotektif dan down regulasinya diketahui

menyebabkan overekspresi sFlt-1 dan sENG. Hasil dari ketidak seimbangan angiogenik ini adalah disfungsi endotel dan munculnya gejala klinis preeklampsia dalam kehamilan (Katsi et al, 2017).



Gambar 1. Skema representasi dari faktor yang diusulkan yang terlibat dalam perkembangan preeklampsia. Dikutip dari: Venditi dan Smith (2014)

Dalam kehamilan normal, kadar aktivitas HO-1 meningkat dibandingkan dengan wanita tidak hamil. Dalam miometrium, HO-1 dan HO-2 telah teridentifikasi dan ditemukan meningkat 15 kali lebih tinggi pada wanita hamil dibandingkan dengan wanita tidak hamil. Gangguan pada sistem ini akan menimbulkan komplikasi kehamilan. Penelitian menunjukkan bahwa ditemukan penurunan protein HO-1 dalam analisis western blot plasenta

wanita dengan preeklamsia. Penelitian lain menunjukkan bahwa ekspresi protein HO-1 plasenta menurun pada pasien preeklamsia. Farina dan rekan mengukur kadar HO-1 pada vili korionik plasenta wanita dalam usia kehamilan 11 minggu dan menemukan bahwa wanita yang kemudian mengalami preeklamsia menunjukkan penurunan kadar HO-1 pada area plasenta. Penelitian - penelitian tersebut menunjukkan bahwa sistem HO-1 berperan penting dalam patogenesis preeklamsia dan berpotensi untuk dijadikan sebagai target terapi dalam upaya pencegahan preeklamsia (Venditi dan Smith, 2014).

Statin menghambat reduktase HO-1/CO, meningkatkan reseptor LDL dan menurunkan kadar kolesterol plasma. Selain itu mereka juga memiliki aksi pleiotropik seperti antioksidan, anti-inflamasi dan anti-trombogenik. Statin terbukti meningkatkan aktivitas eNOs in vitro dan in vivo, menghasilkan over ekspresi faktor vasodilatasi NO. Statin kemudian menginduksi aktivitas jalur HO-1 / CO dan menurunkan agregasi platelet (Katsi et al, 2017).

Penelitian yang dilakukan oleh Ramma dan Ahmed pada 288 orang yang diberikan statin, melaporkan bahwa penggunaan statin pada trimester pertama kehamilan tidak ditemukan efek samping pada 288 orang tersebut (Ramma dan Ahmed, 2014).

Penelitian yang dilakukan Brownfoot melaporkan bahwa dalam sebuah seri pemberian pravastatin 1 kali sehari pada wanita dengan preeklamsia preterm di usia kehamilan <30 minggu berhasil menurunkan tekanan darah,

proteinuria, dan kadar serum asam urat serta menurunkan kadar sFlt-1. Hasil analisis plasenta post partum juga menunjukkan adanya penurunan sekresi sFlt-1 (Brownfoot et al, 2015).

Penelitian tersebut mendukung penggunaan pravastatin sebagai kandidat kuat untuk menangani atau mencegah preeklamsia melalui kemampuannya dalam mengembalikan keseimbangan angiogenik dan mengembalikan fungsi vaskular normal (Ramma dan Ahmed, 2014).

Sulitnya menemukan penanganan terbaik bagi preeklamsia menekankan pentingnya upaya pencegahan pada kelompok wanita berisiko tinggi. Karena itu peneliti tertarik untuk mengambil judul “Pengaruh pemberian pravastatin terhadap kadar hemeoksigenase I dihubungkan dengan risiko tinggi preeklamsia”.

B. Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian pravastatin terhadap kadar hemeoksigenase I dihubungkan dengan risiko tinggi preeklamsia?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Mengetahui pengaruh pemberian pravastatin terhadap kadar hemeoksigenase I pada wanita dengan risiko tinggi preeklamsia.

2. Tujuan khusus

- a. Mengetahui kadar hemeoksigenase I pasien risiko tinggi preeklamsia sebelum dan sesudah menerima aspirin
- b. Mengetahui kadar hemeoksigenase I pasien risiko tinggi preeklamsia sebelum dan sesudah menerima kombinasi aspirin dan pravastatin.
- c. Mengetahui pengaruh pemberian aspirin dan pravastatin terhadap kadar hemeoksigenase I pada wanita dengan risiko tinggi preeklamsia.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat akademik

- a. Memberikan informasi ilmiah tentang pengaruh pemberian aspirin dan pravastatin terhadap kadar hemeoksigenase I pada wanita dengan risiko tinggi preeklamsia.
- b. Menjadi data dasar bagi penelitian selanjutnya dalam memahami peranan pemberian aspirin dan pravastatin terhadap kadar hemeoksigenase I pada wanita dengan risiko tinggi preeklamsia.

3. Manfaat bagi pelayanan

Memberikan informasi ilmiah dalam upaya pencegahan preeklamsia pada kelompok wanita berisiko tinggi.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Preeklamsia

1. Definisi

Preeklamsia merupakan kondisi spesifik pada kehamilan yang ditandai dengan adanya disfungsi plasenta dan respon maternal terhadap adanya inflamasi sistemik dengan aktivasi endotel dan koagulasi. Diagnosis preeklamsia ditegakkan berdasarkan adanya hipertensi spesifik yang disebabkan kehamilan disertai dengan gangguan sistem organ lainnya pada usia kehamilan diatas 20 minggu. Preeklamsia, sebelumnya selalu didefinisikan dengan adanya hipertensi dan proteinuri yang baru terjadi pada kehamilan (*new onset hypertension with proteinuria*). Meskipun kedua kriteria ini masih menjadi definisi klasik preeklamsia, beberapa wanita lain menunjukkan adanya hipertensi disertai gangguan multi sistem lain yang menunjukkan adanya kondisi berat dari preeklamsia meskipun pasien tersebut tidak mengalami proteinuri. Sedangkan, untuk edema tidak lagi dipakai sebagai kriteria diagnostik karena sangat banyak ditemukan pada wanita dengan kehamilan normal (POGI, 2016).

2. Faktor risiko

Perjalanan penyakit preeklamsia pada awalnya tidak memberi gejala dan tanda, namun pada suatu ketika dapat memburuk dengan cepat. Pencegahan primer merupakan yang terbaik namun hanya dapat dilakukan

bila penyebabnya telah diketahui dengan jelas sehingga memungkinkan untuk menghindari atau mengontrol penyebab-penyebab tersebut, namun hingga saat ini penyebab pasti terjadinya preeklamsia masih belum diketahui (POGI, 2016).

Sampai saat ini terdapat berbagai temuan biomarker yang dapat digunakan untuk meramalkan kejadian preeklamsia, namun belum ada satu tes pun yang memiliki sensitivitas dan spesifitas yang tinggi. Butuh serangkaian pemeriksaan yang kompleks agar dapat meramalkan suatu kejadian preeklamsia dengan lebih baik. Praktisi kesehatan diharapkan dapat mengidentifikasi faktor risiko preeklamsia dan mengontrolnya, sehingga memungkinkan dilakukan pencegahan primer (POGI, 2016). Dari beberapa studi dikumpulkan ada 17 faktor yang terbukti meningkatkan risiko preeklamsia (Tabel 1).

Tabel 1. Faktor risiko preeklamsia

Anamnesis	<ol style="list-style-type: none"> 1. Umur \geq 35 tahun 2. Nulipara 3. Multipara dengan riwayat preeklamsia sebelumnya 4. Multipara dengan kehamilan oleh pasangan baru 5. Multipara yang jarak kehamilan sebelumnya \geq 10 tahun atau lebih 6. Riwayat preeklamsia pada ibu atau saudara perempuan 7. Kehamilan multipel 8. IDDM (Insulin Dependent Diabetes Melitus) 9. Hipertensi kronik 10. Penyakit Ginjal 11. Sindrom antifosfolipid (APS)
-----------	---

	12. Kehamilan dengan inseminasi donor sperma, oosit atau embrio 13. Obesitas sebelum hamil
Pemeriksaan fisik	1. Indeks masa tubuh > 30 2. Tekanan darah diastolik \geq 90 mmHg 3. Proteinuria (dipstick >+1 pada 2 kali pemeriksaan berjarak 6 jam atau secara kuantitatif 300 mg/24 jam)

Faktor – faktor yang berhubungan dengan risiko tinggi preeklamsia adalah (POGI, 2016):

a. Usia

Duckitt melaporkan peningkatan risiko preeklamsia hampir dua kali lipat pada wanita hamil berusia 40 tahun atau lebih baik pada primipara (RR 1,68 95%CI 1,23 - 2,29), maupun multipara (RR 1,96 95%CI 1,34 - 2,87). Usia muda tidak meningkatkan risiko preeklamsia secara bermakna. Robillard, dkk melaporkan bahwa risiko preeklamsia pada kehamilan kedua meningkat dengan usia ibu (1,3 setiap 5 tahun pertambahan umur; $p < 0,0001$).

b. Nulipara

Duckitt melaporkan nulipara memiliki risiko hampir 3 kali lipat (RR 2,91, 95% CI 1,28 - 6,61).

c. Kehamilan pertama oleh pasangan baru

Kehamilan pertama oleh pasangan yang baru dianggap sebagai faktor risiko, walaupun bukan nulipara karena risiko meningkat pada wanita yang memiliki paparan rendah terhadap sperma.

d. Jarak antar kehamilan

Studi yang melibatkan 760.901 wanita di Norwegia, memperlihatkan bahwa wanita multipara dengan jarak kehamilan sebelumnya 10 tahun atau lebih memiliki risiko preeklamsia hampir sama dengan nulipara. Robillard, dkk melaporkan bahwa risiko preeklamsia semakin meningkat sesuai dengan lamanya interval dengan kehamilan pertama (1,5 setiap 5 tahun jarak kehamilan pertama dan kedua; $p < 0,0001$).

e. Riwayat preeklamsia sebelumnya

Riwayat preeklamsia pada kehamilan sebelumnya merupakan faktor risiko utama. Menurut Duckit risiko meningkat hingga 7 kali lipat (RR 7,19 95%CI 5,85 - 8,83). Kehamilan pada wanita dengan riwayat preeklamsia sebelumnya berkaitan dengan tingginya kejadian preeklamsia berat, preeklamsia onset dini, dan dampak perinatal yang buruk.

f. Riwayat keluarga preeklamsia

Riwayat preeklamsia pada keluarga juga meningkatkan risiko hampir 3 kali lipat (RR 2,90 95%CI 1,70 - 4,93). Adanya riwayat preeklamsia pada ibu meningkatkan risiko sebanyak 3.6 kali lipat (RR 3,6 95% CI 1,49 - 8,67).

g. Kehamilan multipel

Studi yang melibatkan 53.028 wanita hamil menunjukkan, kehamilan kembar meningkatkan risiko preeklamsia hampir 3 kali lipat (RR 2.93 95% CI 2,04 - 4,21). Analisa lebih lanjut menunjukkan kehamilan triplet memiliki

risiko hampir 3 kali lipat dibandingkan kehamilan duplet (RR 2,83; 95%CI 1.25 - 6.40). Sibai dkk menyimpulkan bahwa kehamilan ganda memiliki tingkat risiko yang lebih tinggi untuk menjadi preeklamsia dibandingkan kehamilan normal (RR 2,62; 95% CI, 2,03 – 3,38).

h. Donor oosit, donor sperma dan donor embrio

Kehamilan setelah inseminasi donor sperma, donor oosit atau donor embrio juga dikatakan sebagai faktor risiko. Satu hipotesis yang populer penyebab preeklamsia adalah maladaptasi imun. Mekanisme dibalik efek protektif dari paparan sperma masih belum diketahui. Data menunjukkan adanya peningkatan frekuensi preeklamsia setelah inseminasi donor sperma dan oosit, frekuensi preeklamsia yang tinggi pada kehamilan remaja, serta makin mengecilnya kemungkinan terjadinya preeklamsia pada wanita hamil dari pasangan yang sama dalam jangka waktu yang lebih lama. Walaupun preeklamsia dipertimbangkan sebagai penyakit pada kehamilan pertama, frekuensi preeklamsia menurun drastis pada kehamilan berikutnya apabila kehamilan pertama tidak mengalami preeklamsia. Namun, efek protektif dari multiparitas menurun apabila berganti pasangan. Robillard dkk melaporkan adanya peningkatan risiko preeklamsia sebanyak 2 (dua) kali pada wanita dengan pasangan yang pernah memiliki istri dengan riwayat preeklamsia (OR 1,8; 95 % CI 95%, 2-2,6).

i. Obesitas sebelum hamil dan Indeks Massa Tubuh (IMT) saat pertama kali ANC

Obesitas merupakan faktor risiko preeklamsia dan risiko semakin besar dengan semakin besarnya IMT. Obesitas sangat berhubungan dengan resistensi insulin, yang juga merupakan faktor risiko preeklamsia. Obesitas meningkatkan risiko preeklamsia sebanyak 2,47 kali lipat (95% CI, 1,66 – 3,67), sedangkan wanita dengan IMT sebelum hamil > 35 dibandingkan dengan IMT 19-27 memiliki risiko preeklamsia 4 kali lipat (95% CI, 3,52-5,49). Pada studi kohort yang dilakukan oleh Conde-Agudelo dan Belizan pada 878.680 kehamilan, ditemukan fakta bahwa frekuensi preeklamsia pada kehamilan di populasi wanita yang kurus (BMI < 19,8) adalah 2,6% dibandingkan 10,1% pada populasi wanita yang gemuk (BMI > 29,0).

j. DMTI (Diabetes Mellitus Tergantung Insulin)

Kemungkinan preeklamsia meningkat hampir 4 kali lipat bila diabetes terjadi sebelum hamil (RR 3.56; 95% CI 2,54 - 4,99) (n=56.968).

k. Penyakit Ginjal

Semua studi yang diulas oleh Duckitt risiko preeklamsia meningkat sebanding dengan keparahan penyakit pada wanita dengan penyakit ginjal.

l. Sindrom antifosfolipid

Dari 2 studi kasus kontrol yang diulas oleh Duckitt menunjukkan adanya antibodi antifosfolipid (antibodi antikardiolipin, antikoagulan lupus

atau keduanya) meningkatkan risiko preeklamsia hampir 10 kali lipat (RR 9,72 ; 95% CI 4,34 - 21,75).

m. Hipertensi kronik

Chappell dkk meneliti 861 wanita dengan hipertensi kronik, didapatkan insiden preeklamsia superimposed sebesar 22% (n=180) dan hampir setengahnya adalah preeklamsia onset dini (< 34 minggu) dengan keluaran maternal dan perinatal yang lebih buruk.

1. Patofisiologi

Preeklamsia merupakan kelainan multisistemik yang berpengaruh pada ibu dan janin. Interaksi abnormal antara trofoblas janin dan desidua ibu, termasuk sel-sel sistem kekebalan tubuh ibu, menyebabkan invasi plasenta yang tidak adekuat dan *remodeling* vaskular maternal. Umumnya, preeklamsia mengganggu dua komponen:

- a. Gangguan implantasi plasenta atau ukuran plasenta yang lebih besar seperti pada kehamilan multifetal.
- b. Kelainan respon ibu terhadap heterotip dan fenotip akibat perubahan fisiologi dan metabolisme tubuh selama masa kehamilan menyebabkan disfungsi endotel pembuluh darah dan inflamasi multisistemik. (Granger *et al.*, 2001)

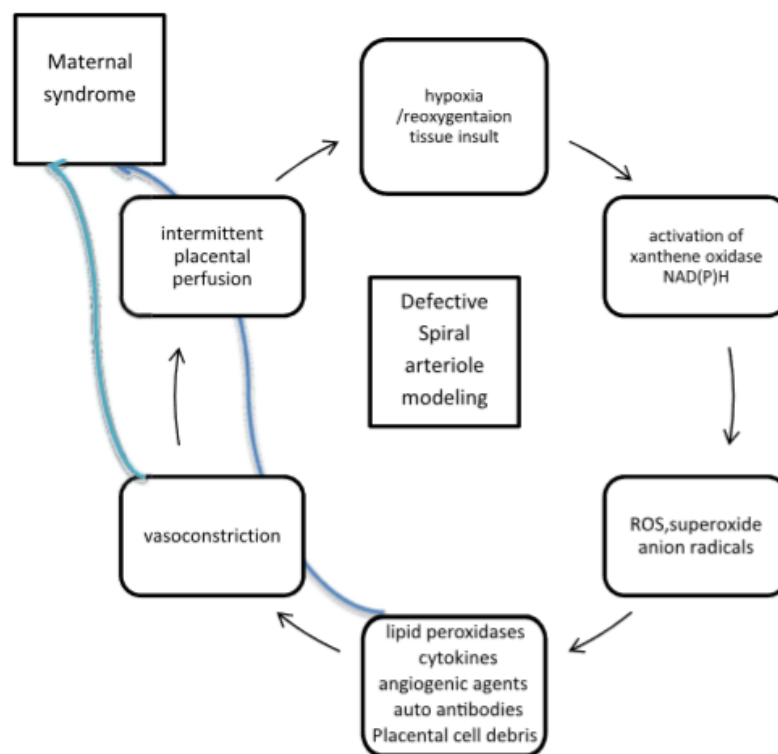
Patogenesis dari preeklamsia dapat dijelaskan sebagai berikut:

- a. Kelainan uteroplasenta: Arteri spiralis uterus gagal membentuk sinusoid yang cukup luas untuk memenuhi vaskularisasi plasenta. Pada kehamilan

- normal, invasi trofoblastik ke dalam miometrium dan desidua mengubah arteri spiralis menjadi sinusoid dengan resistensi yang rendah. Perubahan ini memungkinkan vaskularisasi plasenta dan janin terpenuhi. Pada preeklamsia, kelainan invasi trofoblastik pada pembuluh darah rahim dapat menyebabkan gangguan aliran darah yang mengarah pada hipoksia. Kelainan perfusi dan hemodinamika dapat menyebabkan pembentukan aterosclerosis akut dan plak aterosklerotik pada arteri spiralis. Beberapa faktor dari plasenta dilepaskan untuk mengkompensasi aliran darah ke plasenta. Faktor ini selanjutnya dapat menyebabkan gangguan pada maternal. Faktor yang dilepaskan dari plasenta berupa angiogenik, sitokin, produk peroksidasi lipid, autoantibodi, dan sisa-sisa sel plasenta (Gambar 1).
- b. Faktor angiogenik: iskemia plasenta diyakini berpengaruh terhadap disfungsi sel endotel dengan mengubah keseimbangan antara tingkat sirkulasi faktor pertumbuhan angiogenik dan anti angiogenik. Faktor ini adalah Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Placental Growth Factor (PlGF), dan Soluble fms-like Tyrosine kinase 1 (sFlt-1). Soluble fms-like Tyrosine kinase 1 (sFlt-1) berfungsi untuk menghambat aktivitas VEGF dan PlGF. Soluble Endoglin (s-Eng) adalah protein antiangiogenik lain yang terlibat dalam patogenesis preeklamsia. Baik sFlt-1 dan s-Eng ditemukan meningkat dalam sirkulasi ibu sebelum onset preeklamsia.
 - c. Peroksidasi lipid: oksidasi lipoprotein (stres oksidatif) terjadi pada kehamilan normal namun sangat meningkat pada preeklamsia. Peroksidasi

- lipid dari sinsitio trofoblast menyebabkan pelepasan oksidatif metabolik yang stabil seperti malondialdehid dan 4-hidroksinonenal yang menyebabkan kerusakan endotel.
- d. Inflamasi dan sitokin: peran plasenta dalam peningkatan sitokin proinflamasi belum diketahui secara pasti. Tetapi plasentasi yang buruk selain menyebabkan hipoksia juga dapat meningkatkan pelepasan mediator inflamasi pada sirkulasi ibu. Leukosit di tempat implantasi plasenta dan vena uterus diaktifkan untuk melepaskan sitokin dan oksigen reaktif. Sel positif-elastase yang merupakan penanda aktivasi neutrofil ditemukan meningkat di desidua dan tempat implantasi plasenta.
- e. Fragmen plasenta dan mikro partikel: banyak mikro partikel dari permukaan plasenta dan sinsitiotrofoblas yang beredar dalam sirkulasi ibu dengan preeklamsia akibat kematian sel karena hipoksia. Hal ini meningkatkan respon inflamasi ibu terhadap kehamilan. Sitokeratin dan DNA janin secara langsung merusak sel endotel vaskular. Hal tersebut juga berinteraksi dengan sel fagosit dan berkontribusi pada respon inflamasi.
- f. Autoantibodi: penelitian terbaru menunjukkan bahwa wanita dengan preeklamsia memiliki autoantibodi yang disebut ATI-AA. Antibodi ini mengaktifkan reseptor angiotensin II. Ini didapatkan dalam sirkulasi ibu 2 tahun setelah kelahiran anak dan menunjukkan bahwa preeklamsia adalah penyakit autoimun yang diinduksi oleh kehamilan.

- g. Genetik: preeklamsia adalah kelainan genetik dan dipengaruhi oleh faktor lingkungan. Hal ini dibuktikan dengan meningkatnya angka kejadian preeklamsia pada ibu, anak perempuan, saudara perempuan, dan cucu perempuan yang memiliki riwayat keluarga dengan preeklamsia. Kecenderungan preeklamsia pada anggota keluarga telah dipelajari dengan kemungkinan diturunkan. (Granger et al., 2001)



Gambar 2. Alur patogenesis preeklamsia
Dikutip dari: Venditi dan Smith (2014)

2. Diagnosis

a. Penegakan diagnosis hipertensi

Hipertensi adalah tekanan darah sekurang-kurangnya 140 mmHg sistolik atau 90 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama. Definisi hipertensi berat adalah peningkatan tekanan darah sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik atau 110 mmHg diastolik. Tensimeter sebaiknya menggunakan tensimeter air raksa, namun apabila tidak tersedia dapat menggunakan tensimeter jarum atau tensimeter otomatis yang sudah divalidasi. Laporan terbaru menunjukkan pengukuran tekanan darah menggunakan alat otomatis sering memberikan hasil yang lebih rendah (POGI, 2016).

Berdasarkan *American Society of Hypertension* ibu diberi kesempatan duduk tenang dalam 15 menit sebelum dilakukan pengukuran tekanan darah pemeriksaan. Pengukuran dilakukan pada posisi duduk posisi manset setingkat dengan jantung, dan tekanan diastolik diukur dengan mendengar bunyi korotkoff V (hilangnya bunyi). Ukuran manset yang sesuai dan kalibrasi alat juga senantiasa diperlukan agar tercapai pengukuran tekanan darah yang tepat. Pemeriksaan tekanan darah pada wanita dengan hipertensi kronik harus dilakukan pada kedua tangan, dengan menggunakan hasil pemeriksaan yang tertinggi (POGI, 2016).

b. Penegakan diagnosis proteinuria

Proteinuria ditetapkan bila ekskresi protein di urin melebihi 300 mg dalam 24 jam atau tes urin dipstik > positif 1. Pemeriksaan urin dipstik bukan merupakan pemeriksaan yang akurat dalam memperkirakan kadar proteinuria. Konsentrasi protein pada sampel urin sewaktu bergantung pada beberapa faktor, termasuk jumlah urin. Kuo melaporkan bahwa pemeriksaan kadar protein kuantitatif pada hasil dipstik positif 1 berkisar 0-2400 mg/24 jam, dan positif 2 berkisar 700-4000mg/24jam. Pemeriksaan tes urin dipstik memiliki angka positif palsu yang tinggi, seperti yang dilaporkan oleh Brown, dengan tingkat positif palsu 67-83%. Positif palsu dapat disebabkan kontaminasi duh vagina, cairan pembersih, dan urin yang bersifat basa. Konsensus *Australian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ASSHP) dan panduan yang dikeluarkan oleh *Royal College of Obstetrics and Gynecology* (RCOG) menetapkan bahwa pemeriksaan proteinuria dipstik hanya dapat digunakan sebagai tes skrining dengan angka positif palsu yang sangat tinggi, dan harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan protein urin tampung 24 jam atau rasio protein banding kreatinin. Pada telaah sistematis yang dilakukan Cote dkk disimpulkan bahwa pemeriksaan rasio protein banding kreatinin dapat memprediksi proteinuria dengan lebih baik (POGI, 2016).

c. Penegakan diagnosis preeklamsia

Seperti telah disebutkan sebelumnya, bahwa preeklamsia didefinisikan sebagai hipertensi yang baru terjadi pada kehamilan / diatas usia kehamilan 20 minggu disertai adanya gangguan organ. Jika hanya didapatkan hipertensi saja, kondisi tersebut tidak dapat disamakan dengan preeklamsia, harus didapatkan gangguan organ spesifik akibat preeklamsia tersebut. Kebanyakan kasus preeklamsia ditegakkan dengan adanya protein urin, namun jika protein urin tidak didapatkan, salah satu gejala dan gangguan lain dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis preeklamsia, yaitu (POGI, 2016):

- 1) Trombositopenia: trombosit < 100.000 / mikroliter
- 2) Gangguan ginjal: kreatinin serum >1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya
- 3) Gangguan liver: peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik / regio kanan atas abdomen
- 4) Edema Paru
- 5) Didapatkan gejala neurologis: stroke, nyeri kepala, gangguan visus
- 6) Gangguan pertumbuhan janin yang menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta: oligohidramnion, Fetal Growth Restriction (FGR) atau didapatkan adanya absent or reversed end diastolic velocity (ARDV).

B. Hemeoksigenase I

Heme oksigenase (HO) adalah anggota heme dari famili *heat shock protein* (HSP) yang diidentifikasi sebagai HSP32. HO-1 adalah enzim 32kDa yang mengandung 288 residu asam amino. HO terletak di retikulum endoplasma, dan telah dilaporkan di mitokondria, inti sel, dan membran plasma (Morse dan Choi, 2002).

HO mengkatalisasi degradasi heme menjadi biliverdin / bilirubin, zat besi, dan karbon monoksida. Meskipun tersedia di seluruh tubuh, HO memiliki aktivitas signifikan dalam limpa terutama dalam degradasi hemoglobin selama daur ulang eritrosit (0,8% dari kumpulan eritrosit per hari), yang menyumbang ~ 80% dari produksi CO endogen yang berasal dari heme. Pada saat ini diketahui adanya tiga isoform HO yaitu Heme oksigenase 1 (HO-1) yang merupakan isoform yang diinduksi stres, isoform ini hadir di seluruh tubuh dengan konsentrasi tertinggi di limpa, hati, dan ginjal. HO-1 adalah enzim 32kDa yang mengandung 288 residu asam amino yang dikode oleh gen HMOX1. Heme oksigenase 2 (HO-2) adalah isoform konstitutif yang diekspresikan dalam kondisi homeostatis di testis, sel endotel dan otak. HO-2 dikodekan oleh gen HMOX2. HO-2 adalah 36 kDa dan memiliki kesamaan 47% dengan urutan asam amino HO-1. Heme oksigenase ketiga (HO-3) dianggap tidak aktif secara katalitik dan dianggap bekerja dalam pengikatan heme. HO-3 adalah 33 kDa, jumlahnya paling banyak ditemukan di hati, prostat, dan ginjal (Morse dan Choi, 2002).

1. Peranan HO-1 dalam plasenta dan mempertahankan kehamilan

Agar aliran darah dari arteri spiralis ibu memadai, trofoblas plasenta yang sangat besar akan menginvasi arteri ibu, menggeser lapisan endotel pembuluh darah, dan mengganti otot polos dan lamina vaskular. Segmen yang menyerbu pembuluh ini membengkak secara dramatis, sehingga resistensi menjadi rendah untuk memastikan aliran darah ke plasenta tidak terganggu. Tekanan oksigen pada plasenta sehat di akhir kehamilan relatif rendah, dengan puncak pO₂ sekitar 55 mmHg. Ketika darah dari arteri spiralis memasuki plasenta, darah melewati ruang intervilli dan langsung berinteraksi dengan vili korionik plasenta. Kolom-kolom vili yang berasal dari janin ini adalah lokasi utama pertukaran nutrisi dan limbah antara sirkulasi ibu dan janin (George and Granger, 2013).

Beberapa laporan telah menunjukkan adanya ekspresi HO-1 dan HO-2 di plasenta manusia dan model hewan. Menariknya, pada kehamilan yang sehat, tampaknya perubahan HO-2 “konstitutif” lebih besar daripada HO-1 “diinduksi” pada kehamilan trimester pertama, dan kedua isoform tersebut tampaknya memiliki pola ekspresi temporal-spasial yang berbeda di plasenta, hal ini menunjukkan kemungkinan regulasi fungsional dari isoform yang terpisah. Pada tikus, misalnya, HO-1 diekspresikan pada janin dan plasenta di tahap awal kehamilan, kemudian terus meningkat selama pertengahan kehamilan, hingga kemudian menurun secara bertahap pada masa aterm. Beberapa bukti mendukung gagasan bahwa aktivitas heme oksigenase

penting untuk perkembangan kehamilan normal. Laporan in-vitro terbaru menunjukkan bahwa invasi trofoblas manusia dapat dihambat oleh inhibitor heme oksigenase atau oleh antibodi spesifik HO-2, tetapi antibodi HO-1 tidak memiliki efek yang signifikan. Yang lebih menarik, laporan kedua menemukan penurunan ekspresi HO-1 pada trofoblas invasif dan non-invasif. Dengan menggunakan uji invasi in-vitro, kelompok ini juga menunjukkan hubungan terbalik kausal antara ekspresi HO-1 dan invasi trofoblas. Kelompok ini menunjukkan bahwa efek HO-1 pada penekanan invasi disebabkan oleh regulasi positif ekspresi PPAR γ , karena blokade PPAR γ pada dasarnya menghilangkan efek inhibitor HO-1 (George and Granger, 2013).

Dua penelitian terbaru menggunakan tikus knockout transgenik juga menunjukkan peran penting HO-1 dalam perkembangan vaskular dan morfologi plasenta. Persilangan antara mencit HO-1 +/- menghasilkan penurunan signifikan berat janin. Analisis dari plasenta HO-1 +/- mengungkapkan adanya perubahan morfologi, khususnya penipisan zona fungsional (George and Granger, 2013).

Dalam studi kedua, analisis struktur vaskular plasenta dari garis transgenik HO-1 +/- menunjukkan penurunan remodeling vaskular, malformasi antarmuka ibu/janin, dan perubahan proliferasi dan maturasi sel natural killer uterus. Penelitian lainnya juga menemukan adanya kematian janin dan gangguan pertumbuhan intrauterin. Keseluruh penelitian terbaru ini

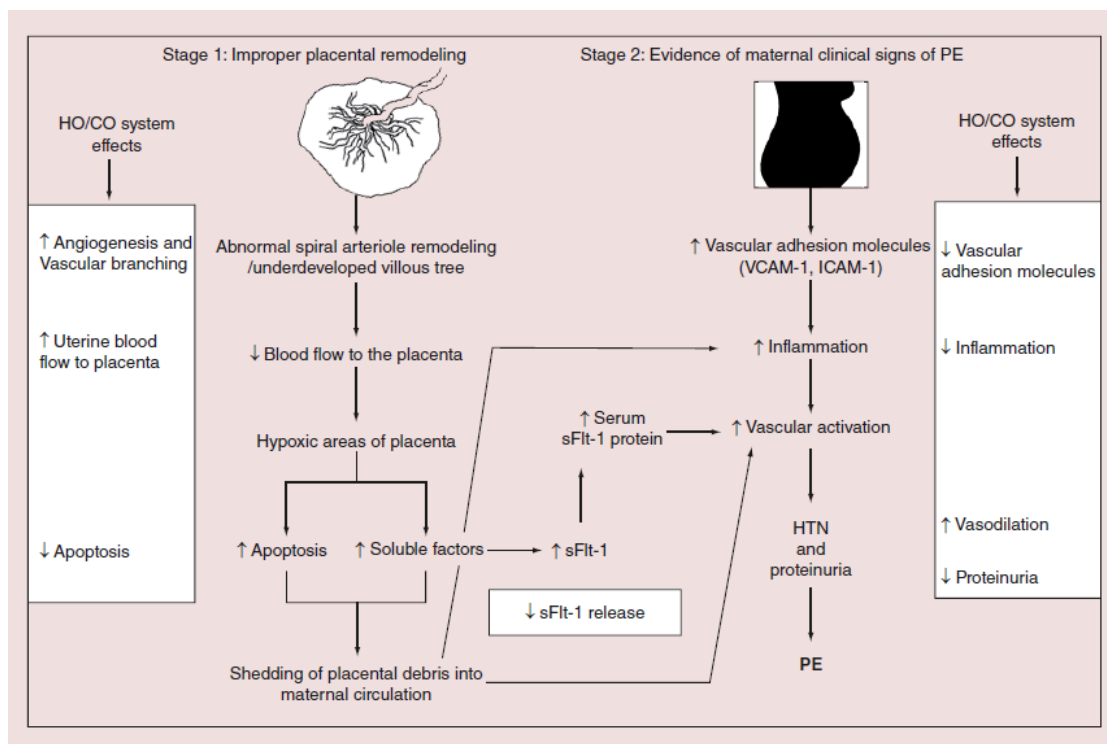
menunjukkan peran penting sistem HO dalam perjalanan normal perkembangan plasenta (George and Granger, 2013).

Ada juga indikasi menarik dalam literatur bahwa heme oksigenase memiliki peran penting pada fungsi vaskular ibu dan janin, termasuk pembuluh darah plasenta. Dalam satu laporan awal, dengan menggunakan preparat vaskular *ex-vivo* dari pembuluh darah miometrium manusia hamil, induksi oksigenase oleh hemin turunan porfirin menyebabkan penurunan kontraktilitas dan kontraksi spontan pembuluh darah uterus sebagai respons terhadap oksitosin, menunjukkan kemungkinan peran HO dalam menjaga ketenangan pembuluh darah di uterus selama kehamilan. Dalam penelitian lain yang menggunakan preparat perfusi plasenta manusia *ex-vivo*, karbon monoksida yang ditambahkan ke perfusi secara signifikan menurunkan tekanan perfusi sirkulasi janin. Penghambatan atau aktivasi larut guanylyl cyclase (sGC), karier sekunder oksida nitrat/karbon monoksida, memiliki efek langsung pada kemampuan karbon monoksida untuk memodulasi tekanan perfusi. Seluruh penelitian diatas menunjukkan bahwa karbon monoksida dapat bertindak sebagai pengatur fungsi vaskular dalam plasenta selama kehamilan (George and Granger, 2013).

2. Peranan HO-1 dalam preeklamsia

Mekanisme yang mendasari preeklamsia masih belum diketahui, tetapi ada konsensus yang berkembang bahwa gangguan ini berasal dari remodeling

arteri spiralis ibu yang tidak memadai untuk memberikan aliran darah yang cukup ke plasenta (George and Granger, 2013).



Gambar 3. Model preeklampsia 2 tahap dan kemungkinan area dimana sistem HO/CO berperan dalam menurunkan atau mencegah preeklampsia. Dikutip dari: Venditi dan Smith (2014)

Sebagai respon, plasenta menjadi sangat hipoksik dan mulai menghasilkan faktor-faktor soluble, yang ketika dilepaskan ke aliran darah ibu menimbulkan berbagai gejala preeklampsia. Dengan semakin banyaknya bukti mengenai pentingnya heme oxygenase dalam pengembangan dan pemeliharaan struktur dan fungsi plasenta, masuk akal untuk menduga bahwa perubahan dalam sistem heme oxygenase dapat menjadi faktor penting dalam

perkembangan dan gejala preeklamsia. Gambar 2 menunjukkan aktivitas HO-1 dalam patogenesis preeklamsia.

Perubahan ekspresi HO-1 juga telah ditemukan banyak peneliti. Dalam pemeriksaan jaringan plasenta dari beberapa komplikasi kehamilan, termasuk preeklamsia, ditemukan adanya tren penurunan ekspresi HO-1 meskipun tidak memenuhi signifikansi statistik. Dalam miometrium, HO-1 dan HO-2 telah teridentifikasi dan ditemukan meningkat 15 kali lebih tinggi pada wanita hamil dibandingkan dengan wanita tidak hamil. Gangguan pada sistem ini akan menimbulkan komplikasi kehamilan. Penelitian menunjukkan bahwa ditemukan penurunan protein HO-1 dalam analisis western blot plasenta wanita dengan preeklamsia. Penelitian lain menunjukkan bahwa ekspresi protein HO-1 plasenta menurun pada pasien preeklamsia. Farina dan rekan mengukur kadar HO-1 pada vili korionik plasenta wanita dalam usia kehamilan 11 minggu dan menemukan bahwa wanita yang kemudian mengalami preeklamsia menunjukkan penurunan kadar HO-1 pada area plasenta. Penelitian - penelitian tersebut menunjukkan bahwa sistem HO-1 berperan penting dalam patogenesis preeklamsia dan berpotensi untuk dijadikan sebagai target terapi dalam upaya pencegahan preeklamsia (Venditi dan Smith, 2014).

Menariknya, penelitian lain yang menganalisis desidua basalis plasenta menunjukkan peningkatan level HO-1 yang signifikan pada preeklamsia. Penelitian yang melihat kadar protein HO-1 dalam serum wanita preeklamsia

juga menemukan peningkatan. Menariknya, peningkatan serum HO-1 bertahan pada periode antenatal sedangkan pada kontrol yang sehat HO-1 menurun secara signifikan. Meskipun implikasi fungsional dari perubahan selama ekspresi heme oksigenase selama preeklamsia masih harus dijelaskan, nampaknya perubahan dalam heme oksigenase dapat menjadi faktor penting dalam asal-usul dan respon fisiologis terhadap iskemia plasenta selama preeklamsia.

C. Pravastatin

1. Biomolekuler

Pravastatin, 3-hidoksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reductase inhibitor (statin), adalah obat yang mengatur lipid dengan aksi lipid plasma mirip dengan simvastatin. Pravastatin digunakan dalam pengobatan hiperkolesterolemia, terutama pada hiperlipoproteinemia tipe IIa dan IIb. Pravastatin juga diberikan sebagai profilaksis pada pasien hiperkolesterolemia untuk pencegahan primer dan sekunder penyakit jantung iskemik. Obat juga digunakan pada pasien dengan infark miokard untuk mengurangi risiko stroke. Pravastatin mudah larut dalam air dan metanol, relatif tidak larut dalam kloroform, eter, aseton, dan asetonitril (Al Badr dan Mustofa, 2014)

2. Farmakokinetik dan Farmakodinamik

Semua statin diserap dengan cepat setelah konsumsi oral, mencapai konsentrasi plasma puncak (Tmax) dalam waktu 4 jam, dan sangat terikat

dengan protein plasma. Lipofilisitasnya menyebabkan tingkat hepatoselektivitas tinggi, mereka dimasukkan oleh hepatosit melalui membran sel dengan difusi pasif, sedangkan agen hidrofilik digabungkan melalui transportasi aktif (Esteve-Valverde, 2018).

3. Mekanisme Aksi

Reduktase HMG-CoA adalah enzim yang mengkatalisis konversi HMG-CoA menjadi asam mevalonat. Statin berikatan ke situs aktif dengan ikatan kovalen, statin memiliki afinitas yang lebih besar daripada HMG-CoA, dan karenanya, mereka bertindak sebagai inhibitor kompetitif yang menurunkan sintesis dan kandungan kolesterol intraseluler (Esteve-Valverde, 2018).

Statin dapat melemahkan proliferasi cytokine-mediated vascular smooth muscle cell (VSMC) dalam arteri koroner dan juga menghambat proliferasi patologis mereka. Pada pasien dengan hiperkolesterolemia yang diobati dengan pravastatin, ditemukan pengurangan VEGF dan protein C-reaktif selain penurunan lipid. Statin juga memiliki efek pada protein Rho kinase yang memainkan peran utama dalam merangsang proliferasi sel, stres oksidatif, dan apoptosis (Esteve-Valverde, 2018).

Statin juga meningkatkan stabilitas oksida nitrat endotel mRNA synthase (eNOS), yang mengarah ke peningkatan ekspresi eNOS, dan memicu aktivasi protein kinase B/Akt dalam sel endotel, menyebabkan fosforilasi eNOS dan peningkatan angiogenesis (Esteve-Valverde, 2018).

Statin menghambat stres oksidatif yang diinduksi angiotensin II dan hipertrofi jantung pada tikus. Statin juga menurunkan aktivitas dan ekspresi NADPH oksidase, dan penurunan konsentrasi reaktif intraseluler spesies oksigen (ROS) mencegah pemutusan eNOS, meningkatkan ketersediaan nitrat oksida (NO). Statin juga meningkatkan ekspresi HO (Esteve-Valverde, 2018).

Statin mengurangi jumlah sel inflamasi di plak aterosklerotik sehingga mengganggu ekspresi molekul adhesi endotel, seperti interselular adhesi molekul 1, molekul adhesi sel vaskuler 1 (VCAM-1), dan E-selectin.

Youssef et al menunjukkan bahwa pada pengobatan in vivo, statin mengurangi sekresi Sitokin proinflamasi TH1 IL-2, IL-12, tumor nekrosis tumor α , dan interferon γ dan juga memicu pelepasan sitokin TH2 anti-inflamasi IL-4, IL-5, IL-10, dan TGF- β (Esteve-Valverde, 2018).

4. Keamanan pravastatin dalam kehamilan

Saat ini, Food and Drugs Administration mengklasifikasikan statin sebagai obat kategori X (kontraindikasi selama masa kehamilan). Penentuan ini didasarkan pada serangkaian laporan kasus yang dikumpulkan oleh FDA menunjukkan hampir 50% malformasi janin dari kehamilan yang terpajan statin. Ada beberapa laporan mengenai kemungkinan teratogenisitas statin, tetapi metodologi dari studi retrospektif ini tidak memuaskan. Fakta bahwa kolesterol dan turunannya dianggap sebagai komponen penting untuk perkembangan janin (terlibat dalam sintesis steroid dan membran sel)

menimbulkan hipotesis bahwa penurunan sintesis (seperti halnya statin) akan berbahaya bagi janin pada wanita hamil (Esteve-Valverde, 2018).

Pada studi manusia, tingkat kematian akibat kelainan kongenital pada bayi baru lahir yang terpajan statin dalam kehamilan tidak lebih tinggi dari populasi berisiko. Beberapa kajian sistematis literatur menunjukkan bahwa statin tidak mungkin menjadi teratogen utama. Salah satu kajian sistematis paling komprehensif dilakukan oleh Kusters et al. Penulis mengidentifikasi 13 artikel utama, termasuk 7 penelitian berbasis populasi dan 6 laporan kasus. Meta-analisis menunjukkan bahwa hasil luaran janin yang merugikan seperti kelainan kongenital, abortus spontan atau induksi, dan kematian janin dalam studi kohort prospektif tidak berbeda secara signifikan dari kelompok lainnya. Lecarpentier et al melaporkan bahwa sebagian besar malformasi dilaporkan pada bayi terpapar statin lipofilik (61/64 [95%]) dibandingkan dengan statin hidrofilik (3/64 [5%]) seperti pravastatin (Esteve-Valverde, 2018).

5. Peranan pravastatin dalam pencegahan preeklampsia

Dalam 2 dekade terakhir, sebagian besar kelompok studi telah menemukan manfaat statin pada wanita hamil. Penelitian pada hewan telah menunjukkan bahwa statin memulihkan ketidakseimbangan angiogenik karena efek pleiotropiknya (Esteve-Valverde, 2018).

Awalnya efek pemberian pravastatin dalam pencegahan preeklampsia ditemukan pada penelitian dengan model hewan. Penelitian oleh Constantine (2010) mengkonfirmasi bahwa pemberian pravastatin memperbaiki fungsi

endotel dengan menurunkan sFlt-1 dan memperbanyak ekspresi NOS. Pravastatin juga memiliki peran penting pada pencegahan IUGR pada model hewan mencit. Ketika diberi penanganan dengan pravastatin, mencit defisiensi C1q mengalami perbaikan aliran darah plasenta dan mencapai keseimbangan angiogenik.

Baru-baru ini, Otten et al menggunakan pravastatin dengan dosis harian 10 mg pada pasien dengan riwayat obstetri buruk. Pemberian pravastatin dimulai di awal trimester kedua, selain asam asetilsalisilat dan heparin berat molekul rendah (LMWH), ditemukan hasil luaran kehamilan normal tanpa komplikasi dan persalinan aterm dengan berat lahir sesuai usia kehamilan pada pasien dengan riwayat preeklamsia berat onset dini, dan sindrom HELLP berulang (Esteve-Valverde, 2018).

6. Pengaruh Pemberian Pravastatin Terhadap Kadar Hemooksigenase I Pada Pasien dengan Risiko Tinggi Preeklamsia

Statin menghambat reduktase HO-1/CO, meningkatkan reseptor LDL dan menurunkan kadar kolesterol plasma. Selain itu mereka juga memiliki aksi pleiotropik seperti antioksidan, anti-inflamasi dan anti-trombogenik. Statin terbukti meningkatkan aktivitas eNOs in vitro dan in vivo, menghasilkan over ekspresi faktor vasodilatasi NO. Statin kemudian menginduksi aktivitas jalur HO-1 / CO dan menurunkan agregasi platelet (Katsi et al, 2017).

Penelitian yang dilakukan oleh Ramma dan Ahmed pada 288 orang yang diberikan statin, melaporkan bahwa penggunaan statin pada trimester

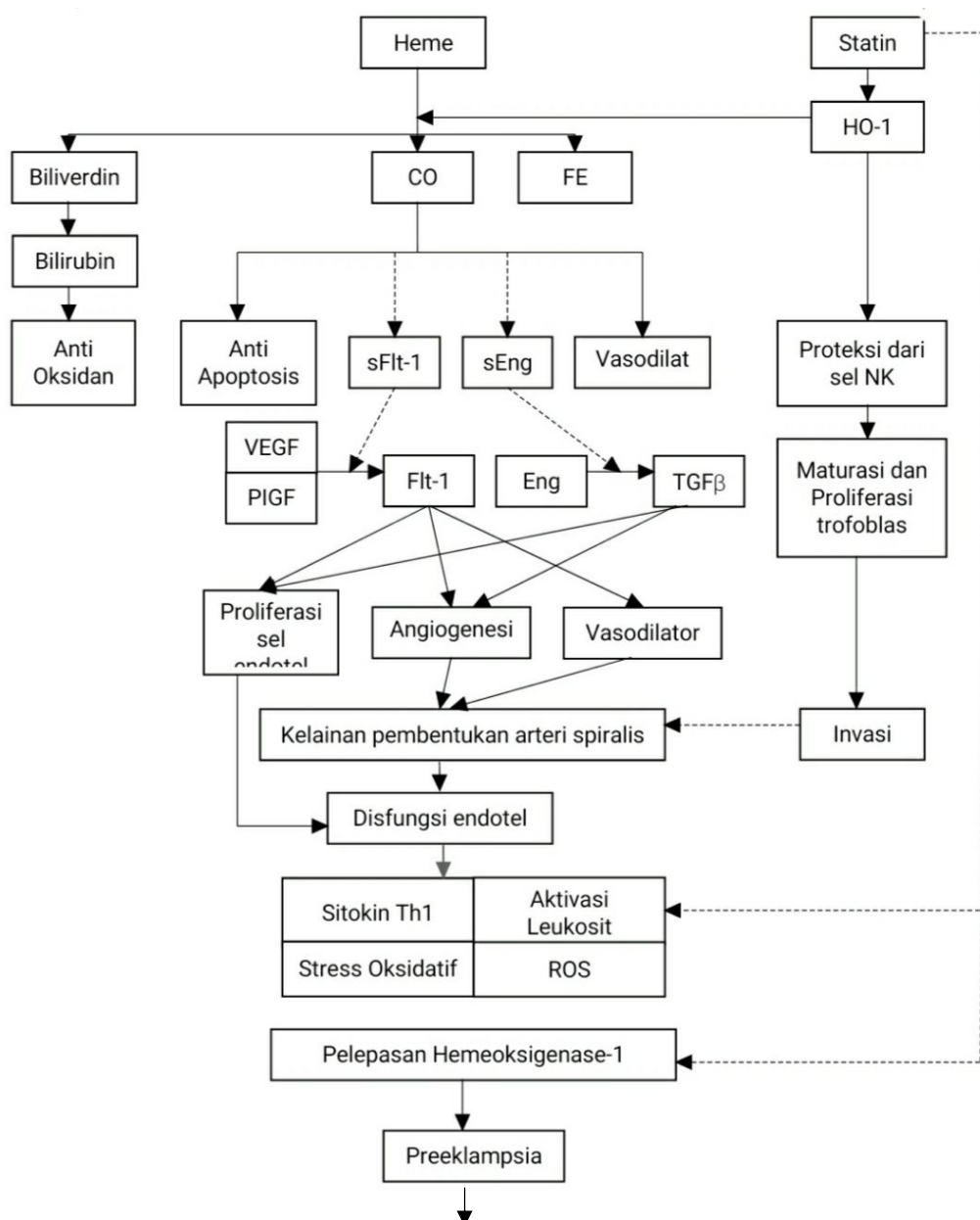
pertama kehamilan tidak ditemukan efek samping pada 288 orang tersebut (Ramma dan Ahmed, 2014).

Penelitian yang dilakukan Brownfoot melaporkan bahwa dalam sebuah seri pemberian pravastatin 1 kali sehari pada wanita dengan preeklamsia preterm di usia kehamilan <30 minggu berhasil menurunkan tekanan darah, proteinuria, dan kadar serum asam urat serta menurunkan kadar sFlt-1. Hasil analisis plasenta post partum juga menunjukkan adanya penurunan sekresi sFlt-1 (Brownfoot et al, 2015).

Penelitian tersebut mendukung penggunaan pravastatin sebagai kandidat kuat untuk menangani atau mencegah preeklamsia melalui kemampuannya dalam mengembalikan keseimbangan angiogenik dan mengembalikan fungsi vaskular normal (Ramma dan Ahmed, 2014).

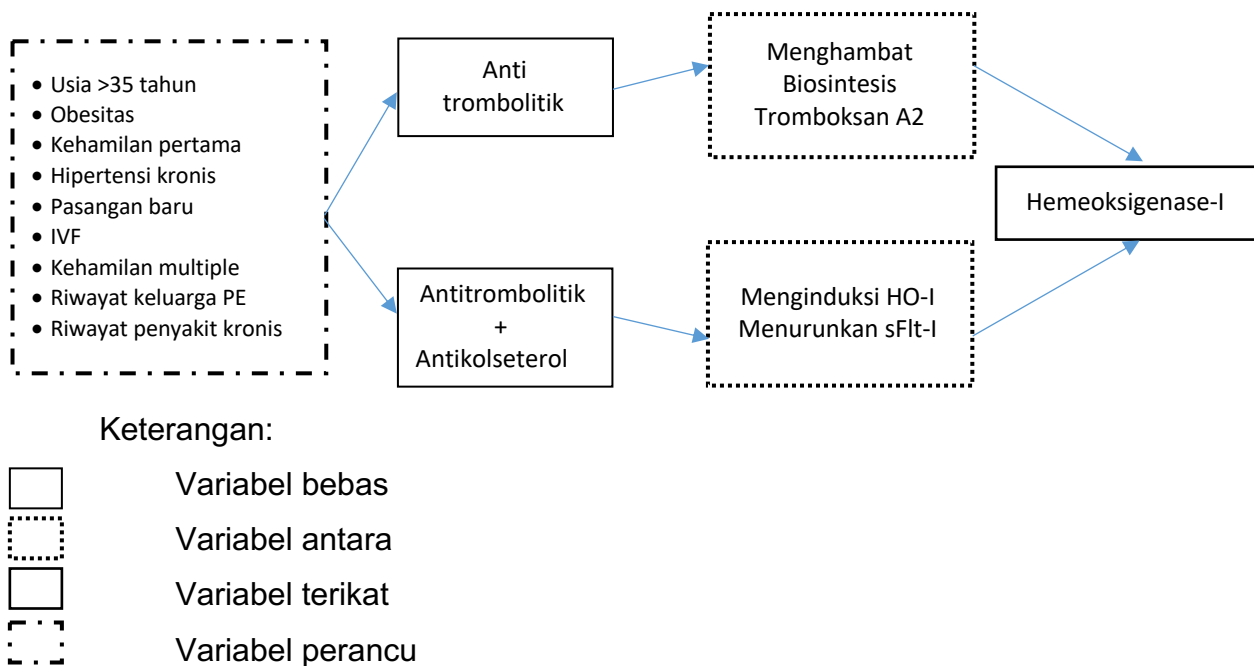
D. Kerangka Teori dan Kerangka Konsep

1. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

2. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

E. Hipotesis

Pemberian pravastatin pada pasien yang berisiko tinggi preeklamsia dapat menurunkan kadar HO-1.

F. Definisi Operasional

Variabel penelitian	Defenisi operasional	Metode – skala ukur	Teknik analisis
Wanita hamil risiko tinggi	Wanita hamil usia kehamilan 10 – 19 minggu 6 hari yang mempunyai riwayat preeklamsia sebelumnya, Usia ibu > 40 tahun, Obesitas, riwayat keluarga preeklamsia (ibu atau saudara perempuan), kehamilan pertama, interval kehamilan lebih dari 10 tahun, pasangan baru / suami, kehamilan multipel, hipertensi kronis, PCOS, penyakit ginjal kronis, diabetes melitus, teknologi reproduksi (kehamilan IVF), riwayat keluarga penyakit kardiovaskular, status sosial ekonomi rendah	Kategorik (Ordinal) Pemeriksaan: • Anamnesis	Uji Mann-Whitney
HO-1	Enzim 32kDa yang mengandung 288 residu asam amino	Kategorik (Ordinal) Metode ELISA	Uji Mann-Whitney Uji Korelasi Spearman
Aspirin	Obat anti-inflamasi nonsteroid (NSAID) yang menghambatvasokonstriksi, mencegah proses inflamasi sistemik dan stres oksidatif.	Kategorik (Ordinal)	Uji Mann-Whitney
Pravastatin	Reduktase Inhibitor, 3-hidroksi-3-metil-glutary-koenzim A (HMG-CoA), bersifat hidrofilik, yang digunakan dalam pengobatan hiperlipidemia	Kategorik (Ordinal)	Uji Mann-Whitney