

**PENGARUH PEMBERIAN PRAVASTATIN
TERHADAP KADAR NITRAT OKSIDA PADA PASIEN
RISIKO TINGGI PREEKLAMPSIA**

THE EFFECT OF PRAVASTATIN ADMINISTRATION
ON NITRIC OXIDE LEVELS
IN PATIENTS WITH HIGH RISK OF PREECLAMPSIA

Najmiah Nur Indah Djakaria



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

**PENGARUH PEMBERIAN PRAVASTATIN TERHADAP KADAR
NITRAT OKSIDA PADA PASIEN RISIKO TINGGI PREEKLAMPSIA**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

Najmiah Nur Indah Djakaria

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
BIDANG ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN PRAVASTATIN TERHADAP
KADAR NITRAT OKSIDA
PADA PASIEN RISIKO TINGGI PREEKLAMPSIA**

Disusun dan diajukan oleh

NAJMIAH NUR INDAH DJAKARIA

Nomor Pokok C055172010

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 13 Desember 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui
Komisi Penasihat,

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

Ketua

dr. Johnsen mailoa, Sp.OG(K)

Anggota

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



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

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



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

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Najmiah Nur Indah Dakaria

Nomor mahasiswa : C055172010

Program studi : Pendidikan Dokter Spesialis 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 di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 13 Desember 2021

Yang menyatakan,



Najmiah Nur Indah Djakaria

PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa atas berkat dan limpahan kasih karunianya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul "**PENGARUH PEMBERIAN PRAVASTATIN TERHADAP KADAR NITRAT OKSIDA PADA PASIEN RISIKO TINGGI PREEKLAMPSIA**" sebagai salah satu persyaratan yang harus dipenuhi dalam Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi. Penulis menyadari bahwa tesis ini masih belum sempurna dan masih memiliki banyak kekurangan. Oleh sebab itu, penulis dengan segala kerendahan hati sangat mengharapkan masukan dan koreksi dari berbagai pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat terselesaikan karena adanya bantuan dan partisipasi dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar – besarnya kepada Dr. dr. Deviana Soraya Riu Sp.OG(K), selaku Pembimbing Utama, dr. Johnsen Mailoa, Sp.OG(K) sebagai Pembimbing Anggota dan Dr. dr. St. Nur Asni, Sp.OG sebagai pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr.dr. St. Maisuri T. Chalid, Sp.OG(K) dan dr. Eddy Tiro, Sp.OG(K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah banyak memberikan saran dan bimbingan sejak masa penelitian hingga seminar hasil penelitian ini terlaksana.

Penulis juga hendak menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar – besarnya kepada:

1. Ketua Departemen Ilmu Obstetri dan Ginekologi, Prof. Dr. dr. H. Syahrul Rauf, Sp.OG(K), guru kami yang telah membimbing, mengajar, dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati.
2. Ketua Program Studi Ilmu Obstetri dan Ginekologi, Dr. dr. Nugraha U.P, Sp.OG(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat, dan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini.
3. Penasehat Akademik penulis, Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG(K), guru yang senantiasa memberi ilmu, arahan, masukan, dan semangat kepada penulis dalam menjalani pendidikan dokter spesialis obsteri & ginekologi.
4. Staf pengajar di Departemen Obstetri dan Ginekologi yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan tesis ini.
5. Seluruh responden yang telah bersedia menjadi subjek penelitian ini, penulis mengucapkan rasa terima kasih yang sebesar – besarnya.
6. Teman – teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Obstetri dan Ginekologi, yang telah banyak berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, serta banyak memberikan bantuan, motivasi, dukungan, dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
7. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi – tingginya kepada orang tua saya tercinta dr. Elson Djakaria,Sp.OG dan Ratna Hadju atas kasih sayang, kesabaran, jerih payah, dan dukungan kepada penulis. Terima kasih kepada saudara – saudara dan serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan doa yang tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Terima kasih khusus juga penulis sampaikan kepada suami dr. Rachmat Hidayat, Sp.An dan anak - anak tercinta Rania Humairah dan Rayyan Abdul Hadi yang selalu mendukung serta memberikan semangat kepada penulis selama proses pendidikan mulai dari awal sampai pada tahap ini.

Akhir kata tak lupa penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar – besarnya kepada semua pihak terutama guru – guru kami dan teman – teman residen selama penulis menjalani masa pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangsih bagi perkemban ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi dimasa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian dan ketulusan kita. Amin.

Makassar, 13 Desember 2021



Najmiah Nur Indah Djakaria

PENGARUH PEMBERIAN PRAVASTATIN TERHADAP KADAR NITRAT OKSIDA PADA PASIEN RISIKO TINGGI PREEKLAMBSIA

*Najmiah Nur Indah Djakaria, Deviana Soraya Riu, Johnsen Mailoa,
St Nur Asni, St. Maisuri T. Chalid, Eddy Tiro*
Departemen Obstetri dan Ginekologi, Universitas Hasanuddin, Makassar,
Indonesia

Abstrak

Latar Belakang : Preeklamsia merupakan masalah obstetri kompleks dengan dampak buruk jangka panjang terhadap ibu dan bayi. Penyebab dari preeklamsia belum sepenuhnya diketahui namun patogenesis yang diyakini saat ini adalah kerusakan endotel dan gangguan vaskularisasi plasenta. Sampai saat ini, upaya pencegahan preeklamsia seperti pemberian aspilet dinilai masih belum efektif. Penggunaan pravastatin diperkirakan dapat mencegah preeklamsia melalui fungsinya dalam memperbaiki fungsi vaskular dan mengembalikan keseimbangan angiogenik.

Tujuan : Mengetahui pengaruh pemberian pravastatin terhadap kadar nitrat oksida pada wanita dengan risiko tinggi preeklamsia.

Hasil dan Pembahasan : Penelitian dilakukan terhadap 63 wanita hamil dengan risiko 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 riwayat hipertensi dan preeklamsia. Terdapat penurunan kadar NO setelah intervensi dan didapatkan peningkatan nilai profil lipid dan MAP setelah pemberian intervensi di kedua kelompok. Tidak ditemukan hubungan antara pemberian pravastatin dengan LDL, HDL dan MAP

Kesimpulan : Terdapat penurunan kadar nitrat oksida dengan intervensi kombinasi aspirin dan pravastatin 20 mg pada wanita hamil dengan faktor risiko tinggi preeklamsia. Terjadi peningkatan MAP pada kedua kelompok yang diberikan aspirin saja dan kombinasi aspirin bersama pravastatin. Hal ini menunjukkan bahwa pravastatin tidak memberikan efek terhadap kadar nitrat oksida dan MAP.

Kata kunci: aspirin, pravastatin, nitrat oksida, profil lipid, preeklamsia



THE EFFECT OF PRAVASTATIN ADMINISTRATION ON NITRIC OXIDE LEVELS IN PATIENTS WITH HIGH RISK OF PREECLAMPSIA

*Najmiah Nur Indah Djakaria, Deviana Soraya Riu, Johnsen Mailoa,
St Nur Asni, St. Maisuri T. Chalid, Eddy Tiro*

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

ABSTRACT

Background: Preeclampsia is a complex obstetric problem with long-term adverse effects on both the mother and the baby. The cause of preeclampsia is unfamiliar, but the pathogenesis is currently believed to be endothelial damage and impaired placental vascularization. To this day, an attempt to prevent preeclampsia such as prescribing aspirin is still considered ineffective. The use of pravastatin is assumed to prevent preeclampsia significantly through its function in improving vascular function and restoring angiogenic balance.

Objective: Acknowledge the effect of treatment with pravastatin on nitric oxide levels in women with high risk of preeclampsia.

Results: The study was conducted on 63 pregnant women with a high risk of preeclampsia. Most of the patients were 20-35 years old and educated, multipara and obese. Comorbidities found in the subjects were a history of hypertension and preeclampsia. There was a decrease in NO levels after the intervention and an increase in lipid profile and MAP values after the intervention in both groups. There was no association between the administration of pravastatin with LDL, HDL and MAP

Conclusion: There was a decline in nitric oxide levels with the intervention of a combination of aspirin and pravastatin 20 mg in pregnant women with high risk factors for preeclampsia. There was an increase in MAP in both groups that were prescribed aspirin alone and the combination of aspirin and pravastatin. This indicates that pravastatin has no effect on nitric oxide and MAP levels.

Keywords: *pravastatin, nitric oxide, lipid profile, MAP, preeclampsia*



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR / TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR LAMBANG / SINGKATAN	xvi
BAB I	
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian	6

D. Manfaat Penelitian	7
BAB II	
II. TINJAUAN PUSTAKA	
A. Preeklamsia	8
B. Nitrat Oksida	13
C. Statin	16
D. Pravastatin	19
E. Kerangka Teori	25
F. Kerangka Konsep	26
G. Hipotesis	26
H. Definisi Operasional	27
BAB III	
III. METODELOGI PENELITIAN	
A. Rancangan Penelitian	29
B. Tempat dan Waktu Penelitian	29
C. Populasi, Teknik, dan Besar Sampel Penelitian	30
D. Kriteria Sampel	31
E. Alat dan Bahan	33
F. Alur Penelitian	34
G. Keamanan dan Pemantauan Prosedur	35

H. Pengolahan Data	37
I. Penyajian Data	38
J. Aspek Etis	38
K. Personalia Penelitian	39
BAB IV	
IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	40
A. Subjek Drop Out	40
B. Hasil Penelitian	41
C. Pembahasan	48
D. Kelebihan dan Kekurangan	57
BAB V	
V. PENUTUP	
A. Simpulan	59
B. Saran	59
DAFTAR PUSTAKA	60

DAFTAR GAMBAR / TABEL

Nomor	Halaman
1. Gambar 1 : Dua tahap patogenesis preeklamsia	11
2. Gambar 2 : Meta analisis kelainan kongenital	24
3. Gambar 3 : Meta analisis aborsi spontan	24
4. Gambar 4 : Kerangka teori	25
5. Gambar 5 : Kerangka konsep	26
6. Tabel 1 : Definisi Operasional	27
7. Gambar 6 : Alur penelitian	34
8. Tabel 2 : karakteristik demografi subjek penelitian	42
9. Tabel 3 : Profil lipid sebelum dan sesudah intervensi	44
10. Tabel 4 : Perubahan Profil lipid antara kelompok A dan B	44
11. Tabel 5 : Kadar NO sebelum dan sesudah intervensi	45
12. Tabel 6 : Perubahan Kadar NO antara Kelompok A dan B	46
13. Tabel 7 : MAP sebelum dan sesudah intervensi	46
14. Tabel 8 : Perbandingan antara Perubahan MAP Kelompok A dan B	46
12. Tabel 9 : Kejadian preeklamsia dan berat badan bayi	47

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Penjelasan Penelitian untuk Disetujui (<i>Information for consent</i>)	67
2. Lembar Persetujuan Mengikuti Penelitian (<i>Informed consent</i>)	69
3. Lembar Persetujuan Tindakan Medis	70
4. Lembar Pengumpulan Data Dasar Peserta Penelitian	71
5. Protokol Penelitian	75
6. Ethical Clearance	76
7. Surat Izin Penelitian	77
8. Cara Kerja KIT ELISA	78
9. Tabel Induk	83
10. Hasil SPSS	84
11. Kartu Kontrol Obat	94

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / singkatan	Arti dan keterangan
NO	<i>Nitric oxide</i>
sFlt-1	<i>Soluble fms- like tyrosine kinase- 1</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
PIGF	<i>Placental Growth Factor</i>
S-Eng	<i>Soluble Endoglin</i>
eNO	<i>Endothelial Nitric Oxide</i>
eNOS	<i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i>
FGR	<i>Fetal Growth Restriction</i>
ARDV	<i>Absent or Reversed End Diastolic Velocity</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
HMG-CoA Reductase	<i>3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A Reductase</i>
ADMA	<i>asymmetric dimethylarginine</i>
HO-1	<i>Hemeoxygenase-1</i>
CO	<i>Carbon monoxide</i>
STAMP	<i>Statin to Ameliorate Early Onset Preeclmapsia</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
cGMP	<i>Ciclyc Guanosine Monophosphate</i>

hCG	<i>Human Chorionic Gonadotropin</i>
NADPH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i>
MAP	<i>Mean Arterial Pressure</i>
O ₂ -	<i>Superoxide</i>
ONOO-	<i>Peroksinitrit</i>
PI3K	<i>Phosphoinositide 3 Kinase</i>
mRNA	<i>messenger Ribonucleic Acid</i>
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
KLF2	<i>Kruppel-like Factor 2</i>
NICU	<i>Neonatal Intensive Care Unit</i>
MRP2	<i>Multiple Resistance Protein 2</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
PCOS	<i>Polycystic Ovarian Syndrome</i>
IVF	<i>In Vitro Fertilization</i>
IMT	Index Massa Tubuh
CRP	<i>C-Reactive Protein</i>
AE	<i>Adverse Event</i>
AR	<i>Adverse Reaction</i>
SAE	<i>Serious Adverse Event</i>
SUSARS	<i>Suspected Unexpected Serious Adverse reaction</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

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. World Health Organization (WHO) memperkirakan kasus preeklamsia tujuh kali lebih tinggi di negara berkembang daripada di negara maju. Prevalensi preeklamsia di negara maju adalah 1,3% - 6%, sedangkan di negara berkembang adalah 1,8% - 18%. Insiden preeklamsia di Indonesia sendiri adalah 128.273/tahun atau sekitar 5,3%. (POGI, 2016)

Etiologi preeklamsia masih belum jelas, namun beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa ketidakseimbangan antara faktor angiogenik (*Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Placental Growth Factor* (PlGF)) dan anti angiogenik (*Soluble fms-like tyrosine kinase- 1*(sFlt-1) dan

Soluble Endoglin (s-Eng)) memainkan peran penting dalam patogenesis penyakit ini. Disfungsi endotel umum adalah fenomena sentral yang terkait dengan preeklamsia, dan disebabkan oleh faktor sirkulasi yang dilepaskan akibat iskemia/hipoksia plasenta. Ketidakseimbangan faktor pro dan antiangiogenik dan aktivasi mediator kekebalan yang berkontribusi terhadap peradangan berlebihan adalah kontributor utama. Disfungsi endotel maternal menyebabkan disfungsi vaskular umum, bermanifestasi sebagai vasokonstriksi, peningkatan resistensi perifer, yang mengurangi perfusi pada banyak organ, rahim, dan plasenta. Peristiwa *cascade* ini memicu lebih banyak iskemia dan mendorong siklus kerusakan negative. (Lesley J. Brennan, 2014).

Sampai saat ini, pengobatan definitif untuk preeklamsia adalah persalinan janin dan plasenta. Penelitian terbaru berfokus pada menemukan obat 'kuratif' baru untuk preeklamsia. Ahmed dkk adalah orang pertama yang mengusulkan statin sebagai strategi terapeutik baru. Ahmed dan Williams memulai studi percontohan pertama (uji coba *Statin to Ameliorate early onset Preeclampsia* (STAMP); pravastatin untuk memperbaiki preeklamsia onset dini) di Inggris. Alasan menggunakan statin sebagai obat untuk preeklamsia didasarkan pada penelitian hewan yang menunjukkan bahwa pravastatin (inhibitor koenzim-A-reduktase 3-hidroksi-3-methylglutaryl) memiliki peran protektif dalam antarmuka uteroplasenta dan sel vaskular. (Ramma, 2014)

Secara khusus sFlt-1 memblokir pengikatan VEGF dan PlGF ke reseptor-reseptornya, sehingga menghasilkan pengurangan sintesis *Nitrat oksida* (NO) melalui inaktivasi *endothelial NO synthase* (eNOS). Tingkat NO yang rendah membalikkan dampak menguntungkan dari vasodilatasi dalam mencegah iskemik plasenta. Pravastatin selain menurunkan kolesterol juga memiliki aktivitas pleiotropik lain seperti antioksidan, efek anti-inflamasi dan anti-trombogenik. Salah satu jenis statin ini telah terbukti meningkatkan aktivitas *endothelial Nitrat Oxide* (eNO) in vitro dan in vivo, yang menghasilkan overekspresi faktor vasodilatasi NO. (Katsi, 2017)

Agen yang mampu menurunkan tingkat sFlt-1 dan sEng dapat menghentikan perkembangan kelainan ini, dan dengan demikian memperlambat perkembangan penyakit preeklamsia. Daripada mengobati kelainan ini, akan jauh lebih baik mencegah preeklamsia sejak awal untuk mengurangi risiko hasil maternal-neonatal secara signifikan. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menilai pengaruh pemberian oral 20 + 20 mg pravastatin dikaitkan dengan penurunan risiko preeklamsia dan peningkatan hasil perinatal ibu pada pasien preeklamsia berisiko tinggi. (Ramma, 2014)

Ada data yang relatif terbatas mengenai keamanan pravastatin selama kehamilan. Statin saat ini masih dikategorikan X oleh Food and Drug Administration (FDA), yang berarti kelompok obat ini dianggap dikontraindikasikan selama kehamilan. Namun, sejauh ini data hewan dan manusia belum menemukan peningkatan risiko cacat lahir / kelainan

kongenital pada wanita hamil yang terpapar statin. Kajian sistematis dan analisis meta yang baru diterbitkan mengenai hasil kehamilan setelah terpapar trimester pertama terhadap statin (meninjau semua penelitian sampai tahun 2013), juga memberikan kesimpulan meyakinkan: dengan total lebih dari 800 pasien (dari 6 studi), hasilnya tidak menunjukkan peningkatan risiko cacat lahir pada kehamilan yang dipaparkan statin dibandingkan dengan subjek kontrol (RR 1,15; 95% CI 0,75 sampai 1,76). Secara teoritis, penggunaan statin dapat membantu melawan preeklamsia selama kehamilan. Efek pravastatin telah diselidiki pada hewan uji preeklamsia oleh beberapa penelitian terbaru. Ahmed *et al.* melaporkan bahwa 20 g/kgBB/hari pengobatan pravastatin mencegah terjadinya preeklamsia pada model tikus yang dimediasi secara imunologis, yang secara spontan mengembangkan perubahan patologis yang berkaitan dengan preeklamsia (Ahmed *et al.*, 2010). Hasil yang serupa didapatkan dari suatu kajian oleh Ofori dkk (2007) yang bertujuan untuk menilai hubungan pemberian statin pada awal kehamilan dengan insidens kelainan kongenital, didapatkan hasil dari 288 wanita hamil tidak menunjukkan adanya gambaran kelainan kongenital pada fetus dan tidak terdapat peningkatan risiko pada bayi yang lahir hidup (RR 95% CI 0,06 sampai 2,18). Kami mengusulkan untuk menggunakan pravastatin dalam penelitian ini karena sifat hidrofiliknya terkait dengan penetrasi jaringan yang sangat sedikit dan kadar yang rendah di unit fetoplasenta. Dalam

penelitian ini pravastatin akan mulai diberikan pada trimester 2, untuk meminimalkan risiko teratogenik janin. (Kazmin, 2007)

Di samping dari efeknya positif yang diharapkan mampu mencegah terjadinya preeklamsia. Pemberian statin tidak lepas dari efek toksisitas khususnya pada pasien yang sedang hamil. Toksisitas janin pertama kali diamati pada tikus pada tahun 1987 dengan statin dosis 80 mg yang direkomendasikan penggunaannya pada manusia. Berdasarkan penelitian awal pada hewan tersebut, semua statin saat ini diberikan kategori X oleh Food and Drug Administration (FDA) (Briggs *et al.*, 2011) dan pada penelitian lain mengemukakan pengobatan pravastatin dosis rendah (5 g/hari) menginduksi ekspresi faktor pertumbuhan plasenta faktor angiogenik seperti VEGF dan memperbaiki gejala preeklampsia. Dosis rendah selain efektif, juga cenderung aman bagi kehamilan (menghindari efek teratogenic). (Kumasawa *et al.*, 2011).

Tingginya angka kejadian preeklamsia di Indonesia serta tindakan pencegahan terjadinya preeklamsia yang ada saat ini belum maksimal, sehingga penelitian ini dilakukan untuk menemukan terapi pencegahan baru terhadap kejadian preeklamsia yaitu pravastatin dengan menilai perubahan kadar Nitrat Oksida pada ibu dengan risiko tinggi terhadap preeklamsia. Atas pertimbangan dari beberapa studi sebelumnya, pada penelitian ini kami ingin melihat efektifitas pravastatin dengan menggunakan dosis yang

relatif rendah untuk menghindari efek teratogenik dari penggunaan pravastatin tersebut.

B. Rumusan Masalah

Apakah pemberian pravastatin berpengaruh terhadap kadar Nitrat Oksida pada pasien berisiko tinggi preeklamsia?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian pravastatin terhadap kadar Nitrat Oksida pada pasien berisiko tinggi preeklamsia.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar Nitrat Oksida pada pasien berisiko tinggi preeklamsia sebelum pemberian pravastatin
- b. Mengetahui kadar Nitrat Oksida pada pasien berisiko tinggi preeklamsia setelah pemberian pravastatin
- c. Mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar Nitrat Oksida pada pasien berisiko tinggi preeklamsia sebelum dan setelah pemberian pravastatin.

D. Manfaat Penelitian

1. Penemuan terapi baru untuk mencegah preeklamsia dengan menilai perubahan kadar Nitrat Oksida pada ibu yang memiliki risiko tinggi terhadap preeklamsia.
2. Memberikan informasi ilmiah tentang seberapa besar pengaruh pemberian pravastatin terhadap kadar Nitrat Oksida yang berhubungan dengan kejadian preeklamsia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Preeklamsia

Preeklamsia adalah kelainan unik pada kehamilan dan merupakan sindrom klinis yang menyerang ibu dan janin. Hipertensi, proteinuria, dan edema adalah gambaran klinis maternal yang paling umum dan terkenal. Ini menyumbang lebih dari 75% dari gangguan hipertensi pada kehamilan dan merupakan salah satu penyebab utama kematian ibu dan janin dan morbiditas yang terkait dengan kehamilan di seluruh dunia. Patofisiologi tidak diketahui. Saat ini, perawatan yang paling efektif adalah proses kelahiran segera. (POGI, 2016)

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. Prevalensi preeklamsia di Negara maju adalah 1,3% - 6%, sedangkan di Negara berkembang adalah 1,8% - 18%. Insiden preeklamsia di Indonesia sendiri adalah 128.273/tahun atau sekitar

5,3%. (POGI, 2016)

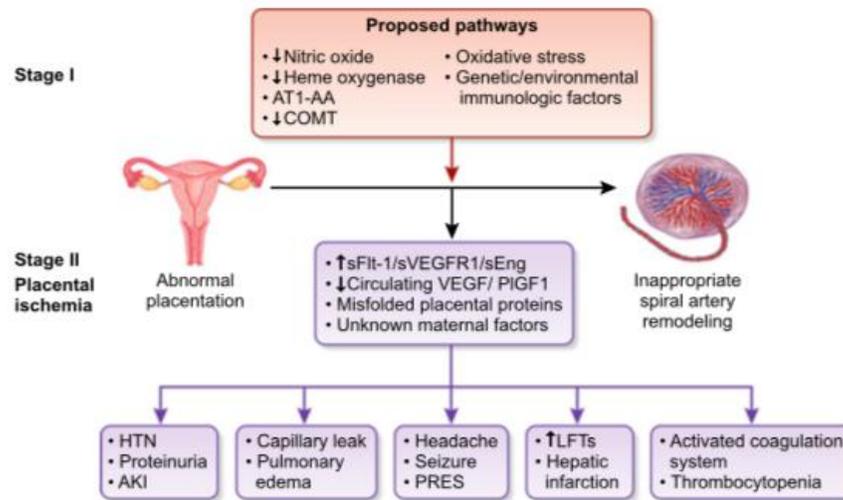
Preeklamsia merupakan hipertensi yang baru terjadi pada kehamilan / diatas usia kehamilan 20 minggu disertai adanya gangguan organ. Jika hanya didapatkan hipertensi saja, kondisi tersebut tidak dapat disamakan dengan preeklamsia, harus didapatkan gangguan organ spesifik akibat preeklamsia tersebut. Kebanyakan 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:

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

7. didapatkan adanya *absent or reversed end diastolic velocity* (ARDV) (POGI, 2016)

Beberapa hipotesis tentang pencegahan telah diajukan. Dua ulasan baru-baru ini dari literatur tentang percobaan untuk mencegah preeklamsia dengan berbagai strategi (penambahan magnesium, seng, kalsium, minyak ikan, atau aspirin) tidak menemukan strategi yang efektif secara konsisten untuk mencegah preeklamsia. Kesimpulan mereka adalah bahwa sampai patogenesis preeklamsia terdefinisi dengan baik, pencegahan sindrom ini dengan keadaan apa pun tetap tidak mungkin. (Lowe, 2000)

Patogenesis preeklamsia tidak sepenuhnya diketahui, tetapi banyak kemajuan telah dibuat dalam dekade terakhir. Plasenta selalu menjadi figur sentral dalam etiologi preeklamsia karena pengeluaran plasenta diperlukan menurunkan gejalanya. Pemeriksaan patologis plasenta dari kehamilan dengan preeklamsia berat didapatkan banyak infark plasenta dan penyempitan arteriol sklerotik. Hipotesis bahwa defek dari invasi trofoblastik yang dihubungkan dengan hipoperfusi uteroplasenta dapat menyebabkan preeklamsia didukung oleh penelitian pada hewan dan manusia. Dengan demikian, model dua tahap dikembangkan: remodeling arteri spiral inkomplit dalam uterus yang berkontribusi terhadap iskemia plasenta (tahap 1) dan pelepasan faktor-faktor antiangiogenik dari plasenta iskemik ke dalam sirkulasi maternal yang berkontribusi terhadap kerusakan endotel (tahap 2). (Phipps *et al.*, 2016)



Gambar 1 : Dua tahap patogenesis preeklamsia (Phipps *et al.*, 2016)

Selama implantasi, trofoblas plasenta menginvasi uterus dan menginduksi arteri spiral untuk berubah, yaitu menghilangkan tunika media dari arteri spiral miometrium, memungkinkan arteri untuk mengakomodasi peningkatan aliran darah terlepas dari perubahan vasomotor ibu untuk suplai makan janin yang sedang berkembang. Bagian dari proses *remodeling* ini membutuhkan trofoblas mengadopsi fenotip endotel dan berbagai molekul adhesinya. Jika proses *remodeling* ini terganggu, plasenta kemungkinan akan kekurangan oksigen, yang mengarah ke suatu keadaan iskemia relatif dan peningkatan stres oksidatif. *Remodeling* arteri spiralis yang abnormal ini terlihat dan dijelaskan lebih dari lima dekade yang lalu pada wanita hamil yang mengalami hipertensi. Hal ini terbukti menjadi faktor patogen sentral pada kehamilan dengan pertumbuhan intrauterin terhambat, hipertensi gestasional, dan preeklamsia. (Phipps *et al.*, 2016)

Etiologi yang tepat dari preeklamsia masih belum jelas, mekanisme patofisiologi utamanya adalah disfungsi endotel ibu dan gangguan vaskular plasenta. Disfungsi endotel dihubungkan dengan abnormalitas profil lipid kehamilan, dengan kadar trigliserida yang tinggi. Oksidasi LDL, stres oksidatif dan peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) memainkan peran penting dalam disfungsi vaskular plasenta. Pada onset dini, *remodeling* arteri spiralis yang buruk, di mana sel-sel endotel sebagian digantikan oleh sel-sel sitotrofoblas, dapat menyebabkan malperfusi plasenta dan menyebabkan cedera iskemik dan respons inflamasi. (Katsi *et al.*, 2017)

Integritas sel endotel sangat penting untuk pemeliharaan keseimbangan angiogenik. Kerusakan endotel seperti defisiensi *remodeling* arteri spiralis yang disebutkan sebelumnya, dapat menyebabkan stress oksidatif plasenta dan ketidak seimbangan produksi faktor-faktor vasokonstriksi dan vasodilatasi. Faktor antiangiogenik seperti sFlt-1 dan sEng meningkat pada preeklamsia. Secara spesifik, sFlt-1 menghambat ikatan VEGF dan PlGF dengan reseptor-reseptornya, yang akhirnya menyebabkan pengurangan sintesis NO melalui inaktivasi eNOS. Rendahnya kadar NO membalikkan dampak menguntungkan vasodilatasi dalam mencegah iskemia plasenta. Penghambatan produksi NO dapat disebabkan melalui inaktivasi eNOS yang dimediasi oleh *asymmetric dimethylarginine* (ADMA). Mekanisme patofisiologis lain dalam preeklamsia adalah jalur *hemeoxygenase* / karbon monoksida (HO-1 / CO). Hemeoxygenase 1 memiliki sifat antiinflamasi dan vasoprotektif dan

penurunan kadarnya tampaknya menyebabkan sFlt-1 dan sEng meningkat. Hasil dari ketidakseimbangan angiogenik ini adalah disfungsi endotel dan munculnya sindrom klinis maternal. (Katsi *et al.*, 2017)

B. Nitrat Oksida

Endotel vaskular memegang berbagai fungsi hemostatik, yang di antaranya dimediasi oleh Nitrat Oksida (NO). NO yang awalnya diidentifikasi sebagai faktor relaksasi endotel merupakan zat vasodilator dominan yang diproduksi oleh endotel sebagai respon terhadap rangsangan mekanik dan kimia. NO merupakan molekul pemberi sinyal autokrin dan parakrin yang disintesis dari L-arginin oleh *calcium-calmodulin dependent enzymes* yang disebut *nitric oxide synthetases* (NOS); yang paling penting di antaranya, dalam konteks ini, adalah endotel NOS (eNOS). NO menyebabkan relaksasi sel otot polos pembuluh darah dengan mengaktifkan *soluble guanylate cyclase* (sGC), yang pada gilirannya menyebabkan peningkatan guanosin siklik intraseluler - 3', 5' monofosfat (cGMP) dan aktivasi protein kinase tergantung cGMP. (Johal *et al.*, 2014)

Fitur utama dari disfungsi endotel pada preeklamsia adalah pengurangan bioavailabilitas NO. Pada gilirannya, ini dianggap menyebabkan peningkatan tekanan darah karena gangguan keseimbangan antara vasodilator dan pengaruh vasokonstriktor pada otot polos pembuluh darah. NO juga merupakan inhibitor kuat agregasi platelet dan aktivasi oleh mekanisme

cGMP dependen dan independen. Peningkatan agregasi dan aktivasi sistemik trombosit yang luas terlihat pada wanita dengan gangguan ini. Fungsi NO juga termasuk penghambatan proliferasi sel otot polos vaskular dan penghambatan aktivasi sel inflamasi . (Johal *et al.*, 2014)

Pada tahun 1987, NO pertama kali diidentifikasi sebagai faktor turunan endotelium yang terkait dengan relaksasi pembuluh darah. Meskipun sekarang diketahui memiliki berbagai fungsi biologis, terdapat minat yang tinggi akan kemungkinan perannya dalam preeklamsia karena NO memediasi banyak fungsi endotelium, termasuk vasodilatasi dan penghambatan agregasi platelet. NO diyakini berkontribusi pada adaptasi vaskular fisiologis dari kehamilan normal. Oleh karena itu, berkurangnya ketersediaan nitrat oksida mungkin memiliki peran dalam patofisiologi preeklamsia. (Shireen and Lelia, 2014)

NO diproduksi di sel endotel yang melapisi pembuluh darah, dari asam amino L-arginin, melalui aksi sekelompok enzim yang disebut nitric oxide synthases (NOS). Kemudian berdifusi ke dalam sel otot polos pembuluh darah yang berdekatan dan meningkatkan messenger kedua siklik guanosine monophosphate (cGMP), menghasilkan relaksasi otot polos pembuluh darah. Nitrat oksida meningkatkan vasodilatasi dan mengurangi efek vasokonstriktor. Ini juga menghambat agregasi platelet dan adhesi pada permukaan endotel vaskular, membatasi pembentukan thrombus, memodifikasi ekspresi sitokin inflamasi, dan menghambat interaksi antara sel imun dan endotel. Keseimbangan antara kekuatan pro-oksidan dan antioksidan dalam sel

endotel dapat dipengaruhi oleh oksida nitrat, dan berkurangnya ketersediaan dapat berkontribusi pada pengembangan stres oksidatif. (Shireen and Lelia, 2014)

Selama kehamilan normal, NO tampaknya berperan dalam vasodilatasi fisiologis, penurunan responsif terhadap vasopresor, dan peningkatan aliran darah uteroplasenta. Penghambatan kronis sintesis NO menghasilkan gambaran klinis yang mirip dengan preeklamsia, dengan perkembangan hipertensi, proteinuria, trombositopenia, pengurangan volume plasma dan pembatasan pertumbuhan intrauterin. Pada manusia, penghambatan in vitro sintesis NO dalam pembuluh darah menyebabkan vasokonstriksi, tetapi tidak demikian pada pembuluh darah dari wanita dengan preeklamsia, hal ini menunjukkan bahwa mungkin sudah ada defisiensi dasar NO pada preeklamsia. (Shireen and Lelia, 2014)

Berkurangnya konsentrasi L-arginin dan aktivitas NOS telah ditemukan pada plasenta wanita dengan preeklamsia, dan stimulasi in vitro NOS pada pembuluh umbilikal dari wanita dengan preeklamsia menghasilkan produksi NO yang lebih dibandingkan dengan kehamilan normal. Namun, penelitian lain telah menemukan peningkatan ekspresi plasenta dari enzim NOS dan peningkatan kadar metabolit NO dalam pembuluh umbilikal dan cairan ketuban wanita dengan preeklamsia. Penjelasan yang mungkin untuk paradoks yang jelas ini adalah bahwa peningkatan produksi NO pada jaringan tertentu mungkin merupakan respons kompensasi terhadap preeklamsia. (Shireen and

Lelia, 2014)

Selama kehamilan normal pada manusia dan hewan, ada adaptasi vaskular fisiologis yang meliputi peningkatan volume darah, peningkatan output vaskular, dan penurunan resistensi vaskular. Perubahan-perubahan ini disertai oleh peningkatan produksi nitrat oksida endogen (NO, 2 faktor relaksasi turunan endotel) . Penyebab spesifik dari peningkatan aktivitas *nitric oxide synthase* (NOS) ini tidak diketahui, tetapi peningkatan tekanan geser endotel dan hormon-hormon tertentu yang meningkat pada kehamilan, seperti 17-radiol dan hCG , telah terbukti merangsang aktivitas NOS. Cara termudah untuk merangsang sindrom seperti preeklamsia pada tikus adalah dengan memblokir produksi NO dengan memberikan agen penghambat NOS. Ini menghasilkan hampir semua gejala preeklamsia pada model hewan, menunjukkan hubungan langsung antara produksi NO dan perubahan vaskular pada kehamilan normal. Ini akan menyiratkan kemungkinan penurunan produksi NO dan aktivitas NOS dalam etiologi preeklamsia. (Lowe, 2000)

C. Statin

Statin menghambat *HMG-CoA reductase* yang menyebabkan peningkatan reseptor LDL (LDLr) dan mengurangi kadar kolesterol plasma. Mekanisme utama kerja statin adalah menurunkan biosintesis kolesterol intraseluler melalui inhibisi reversibel dan kompetitif HMG-CoA reduktase, enzim kunci dalam sintesis kolesterol intraseluler, yang mengubah HMG-CoA

menjadi mevalonate. Inhibisi HMG-CoA reduktase menyebabkan berkurangnya konsentrasi kolesterol intraseluler bebas, khususnya pada hepatosit. Efek samping yang paling serius termasuk rabdomiolisis dan peningkatan transaminase namun insidensinya sekitar 1%. Pemberian statin telah terbukti aman pada kehamilan dan berperan protektif terhadap fungsi endotel. Selain menurunkan kadar kolesterol, statin juga memiliki efek pleiotropik lainnya seperti antioksidan, efek anti inflamasi dan anti trombogenik. Statin juga telah terbukti meningkatkan aktivitas eNOS secara *in vitro* dan *in vivo*, yang menghasilkan peningkatan dari faktor vasodilatasi NO. Selain itu, statin menginduksi aktivitas jalur HO-1 / CO dan mengurangi agregasi platelet. (Lecarpentier *et al.*, 2012; Katsi *et al.*, 2017)

Bukti praklinis yang mendukung penggunaan pravastatin dalam pengobatan preeklamsia saat ini hanya terbatas pada model hewan dan telah difokuskan pada simulasi perubahan patofisiologis endotel pada tikus preeklamsia. Dalam studi ini, tikus hamil disuntik dengan adenovirus yang membawa sFlt-1, sebuah faktor yang bertanggung jawab untuk banyak manifestasi klinis preeklamsia. Selanjutnya, statin diberikan dan penanda terkait preeklamsia, seperti sFlt-1 dan sEng dipantau. Pravastatin adalah agen yang paling umum digunakan di sebagian besar model hewan praklinis karena profil biokimia, yaitu sifat hidrofilik dan hepatoselektif. (Katsi *et al.*, 2017)

Sejak dipasarkan pada 1980-an, statin telah diberi label kehamilan X. Alasan untuk klasifikasi ini adalah 2 kali lipat: (1) ada serangkaian kasus kecil

efek teratogenik yang terkait dengan beberapa statin asli yang digunakan pada saat itu, juga kekhawatiran akan potensi penghambatan sintesis kolesterol embriologis; dan (2) tidak ada indikasi untuk menjamin penggunaan statin dalam kehamilan, dan dengan demikian tidak ada manfaat untuk mengimbangi risiko potensial. Namun, pengawasan pasca pemasaran oleh lovastatin dan simvastatin dari Merck tidak menunjukkan hubungan antara paparan awal kehamilan dan hasil yang merugikan atau cacat lahir. (C.C. and M.M., 2017)

Efek-efek pleiotropik statin adalah :

a. Stres Oksidatif

Statin memiliki sifat antioksidan yaitu mengurangi aktivitas dan ekspresi NADPH oksidase, dan menambah aktivitas ekstra seluler superoksida dismutase (SOD). Jadi, statin mengurangi pembentukan radikal superoksida (O_2^-) dan peroksiNitrat ($ONOO^-$). Penurunan konsentrasi intraseluler spesies oksigen aktif (ROS) mencegah pemisahan antigen NO sintase endotel (eNOS) atau NOS dan mempromosikan ketersediaan NO.

b. Nitrat Oksida

NO adalah mediator utama fungsi endotel dan tonus vaskular. Statin memodulasi ekspresi eNOS dengan setidaknya tiga mekanisme: (i) menstabilkan RNA eNOS dengan menghambat isoprenilasi Rho; (ii) meningkatkan fosforilasi eNOS oleh jalur Akt dan phosphoinositide 3-kinase (PI3K) ; dan (iii) memulihkan aktivitas eNOS dengan

mengurangi caveolin-1 di caveolae. Statin juga meningkatkan ketersediaan NO dengan mengurangi stres oksidatif.

c. Hem Oksigenase (HO)

HO adalah enzim yang mengkatalisasi degradasi haeme, menghasilkan biliverdin kemudian bilirubin, besi dan karbon monoksida (CO). HO memainkan peran sentral dalam pertahanan antioksidan seluler. Induksi HO dan produksinya CO dan bilirubin dapat merupakan mekanisme dimana statin memiliki efek antioksidan dan memastikan perlindungan kardiovaskular in vivo. Statin meningkatkan ekspresi invitro HO-1 dalam sel endotel dan dalam pembuluh darah manusia. Sel-sel otot polos dengan menstabilkan *messenger* RNA (mRNA) dari enzim melalui phosphoinositide 3-kinase-Akt dan jalur pensinyalan pAP MAP kinase (MAPK) dan *Kruppel-like factor 2* (KLF2).

d. Angiogenesis

Statin menyebabkan mobilisasi, proliferasi, kelangsungan hidup, dan migrasi sel progenitor endotel CD34+ dari sumsum tulang dan menstimulasi angiogenesis. Simvastatin meningkatkan ekspresi in vitro VEGF dalam sel endotel. (Lecarpentier *et al.*, 2012)

D. Pravastatin

Pravastatin adalah salah satu dari dua statin hidrofilik yang saat ini tersedia untuk penggunaan klinis. Sifat biokimia Pravastatin membuatnya

secara teoritis lebih aman dalam kehamilan daripada statin lainnya. Pravastatin ($C_{23}H_{35}NaO_7$ dan 446,52 kd) dengan cepat diserap setelah pemberian oral (waktu untuk mencapai kadar plasma maksimal adalah 1–1,5 jam) dan memiliki waktu paruh eliminasi yang pendek (1,77 jam) pada individu yang tidak hamil. Pravastatin merupakan senyawa yang paling bersifat hidrofilik di antara inhibitor reduktase HMG-CoA saat ini. Transfer pravastatin transplasenta minimal, dan kadarnya lebih tinggi dalam darah yang mengarah dari janin ke ibu daripada dari ibu ke janin karena difusi pasif yang rendah dan sifat hidrofiliknya. Pravastatin secara aktif dibawa ke dalam hepatosit melalui mekanisme transpor aktif dan memiliki akses terbatas ke sel-sel non-hepatik. (Cleary, Roney and Costantine, 2014)

Meskipun secara statistik tidak signifikan, dosis pravastatin 10 mg dikaitkan dengan hasil kehamilan yang menguntungkan termasuk tingkat preeklamsia yang lebih rendah, menurunkan angka kelahiran prematur dan penerimaan neonatal ke NICU, serta peningkatan profil pro-angiogenik (PIGF lebih tinggi dan kadar sFlt-1 dan sEng yang rendah). Tingkat kekambuhan preeklamsia yang tinggi pada kelompok plasebo konsisten dengan penelitian sebelumnya. Mekanisme pasti bagaimana pravastatin dapat mencegah preeklamsia tidak diketahui tetapi diduga terkait dengan kemampuan pravastatin untuk membalikkan ketidakseimbangan angiogenik khusus kehamilan dan stres oksidatif dan inflamasi dan untuk memulihkan kesehatan endotel sistemik. Kemampuan pravastatin untuk mengembalikan

keseimbangan angiogenik juga sedang diuji dalam bukti konsep "uji coba StAmP" di Inggris. (Costantine *et al.*, 2016)

Badan Pengawas Obat dan Makanan AS (FDA) mengklasifikasikan statin dalam kategori X (kontraindikasi selama masa kehamilan). Tidak ada penelitian prospektif terkontrol yang menunjukkan efek teratogenik statin pada subjek manusia. Seri kasus telah dilaporkan, tetapi metodologi penelitian retrospektif ini tidak memuaskan. (Lecarpentier *et al.*, 2012)

Data meyakinkan Pravastatin dengan penggunaannya pada kehamilan manusia dan pada model hewan bukanlah hal yang tak terduga. Pravastatin adalah salah satu statin yang paling hidrofilik dan merupakan substrat untuk transporter eflux P-glikoprotein dan protein terkait 2 yang mengandung resistansi multi-obat (MRP2), yang berpotensi membatasi transfer transplasentalnya. Konsisten dengan karakteristik ini, penelitian transplasental baru-baru ini menunjukkan bahwa pembersihan pravastatin pada plasenta trimester ketiga lebih tinggi pada janin-ke-ibu daripada arah ibu-ke-janin . Dalam penelitian ini, sebagian besar konsentrasi tali pusat dan pravastatin ibu saat melahirkan berada di bawah batas bawah kuantifikasi uji (<0,1 ng / mL). Hanya 2 subjek yang memiliki konsentrasi yang dapat diukur dalam plasma tali pusat, yang mungkin juga terkait dengan dosis rendah pravastatin yang digunakan dalam penelitian ini dan waktu paruh yang singkat. (Costantine *et al.*, 2016)

Dalam berbagai model hewan preeklamsia, pravastatin, statin hidrofilik, terbukti mengurangi tingkat keguguran dan pembatasan pertumbuhan janin, menurunkan tekanan darah, mempromosikan pelepasan VEGF dan PlGF, serta menekan produksi dari faktor antiangiogenik (sFlt-1 dan sEng); dengan demikian membalikkan karakteristik ketidakseimbangan angiogenik dari preeklamsia. Efek menguntungkan ini ditunjukkan tanpa efek merugikan pada bendungan atau peningkatan tingkat anomali atau resorpsi pada keturunan. Kemampuan statin untuk membalikkan disfungsi endotel dan mengembalikan ketidakseimbangan angiogenik, ciri khas preeklamsia, pada model hewan, serta efek pleiotropik lainnya membuat pravastatin menjadi kandidat yang sangat menjanjikan untuk pencegahan preeklamsia. (C.C. and M.M., 2017)

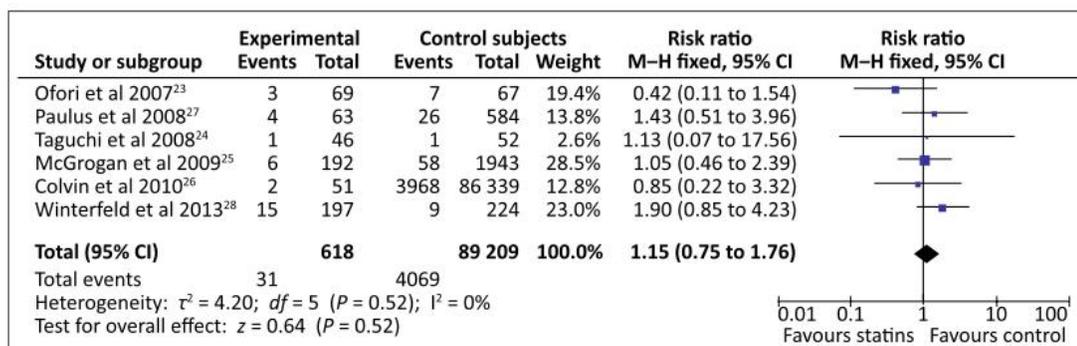
Selain itu, beberapa kohort yang diterbitkan tidak menunjukkan peningkatan risiko malformasi janin, hambatan pertumbuhan, keguguran, atau hasil kehamilan buruk lainnya pada wanita yang terpapar pravastatin pada kehamilan. Hal ini dapat diperkirakan karena sifat farmakokinetik pravastatin yang unik. Pravastatin adalah salah satu statin yang paling hidrofilik dan hepatoselektif dengan waktu paruh pendek, yang akan membatasi transfer transplasentalnya. Hal ini dikonfirmasi dalam penelitian transfer plasenta baru-baru ini, yang menggunakan model perfusi plasenta *ex vivo*, bahwa transfer pravastatin melintasi plasenta tampaknya terbatas dan lambat, dan pembersihannya lebih tinggi dari arah janin-ke-ibu daripada arah ibu-ke-janin. Pravastatin juga merupakan salah satu inhibitor enzim HMG-CoA reduktase

yang kurang poten dan inhibisi ini minimal pada sel nonhepatosit. (C.C. and M.M., 2017)

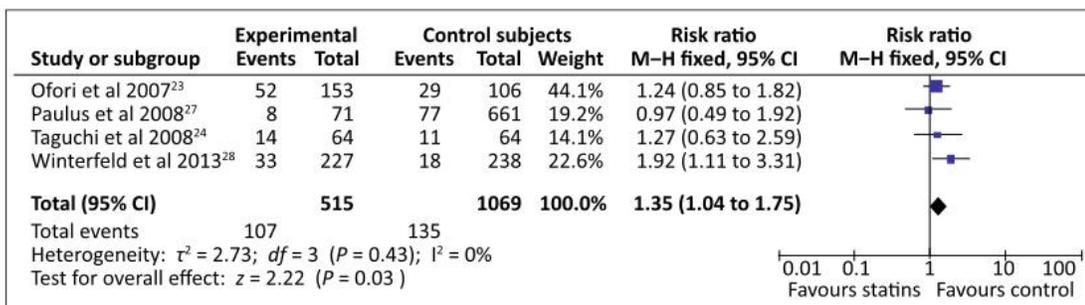
Penelitian di Kanada memberikan data mengenai risiko kelainan kongenital yang berhubungan dengan penggunaan statin selama kehamilan. Penelitian ini terdiri dari 288 wanita hamil, terbagi menjadi tiga kelompok: kelompok (A) wanita yang diberi statin pada trimester pertama, kelompok (B) wanita yang diberi fibrat/ asam nikotinat selama trimester pertama, dan kelompok (C) wanita yang mendapatkan statin antara 1 tahun dan 1 bulan sebelum konsepsi, tetapi tidak mendapatkan statin pada masa kehamilan. Di antara wanita dengan kelahiran hidup, sebanyak 3/64 (4,69%) kelainan kongenital pada kelompok A, 3/14 (21,43%) pada kelompok B, dan 7/67 (10,45%) pada kelompok C. OR untuk kelainan kongenital pada kelompok A dibandingkan dengan kelompok C adalah 0,36. Penelitian ini menyimpulkan tidak ada pola kelainan kongenital atau bukti adanya peningkatan risiko pada bayi lahir dari wanita yang terpapar statin pada trimester pertama. (Ofori, Rey and Bérard, 2007)

Sebuah tinjauan dan meta analisis terbaru pada kehamilan trimester pertama yang diberikan statin pada lebih dari 800 sampel dari 6 penelitian juga memberikan kesimpulan yang sama. Hasilnya tidak menunjukkan peningkatan risiko kelainan kongenital pada ibu hamil yang mendapatkan statin dibandingkan dengan kelompok kontrol (RR 1,15; 95% CI 0,75 sampai

1,76)(Gambar 2). Risiko keguguran relatif meningkat pada kelompok yang mendapatkan statin dibandingkan dengan kelompok kontrol (RR 1,35; 95% CI 1,04-1,75) (Gambar 3).(Zarek and Koren, 2014)

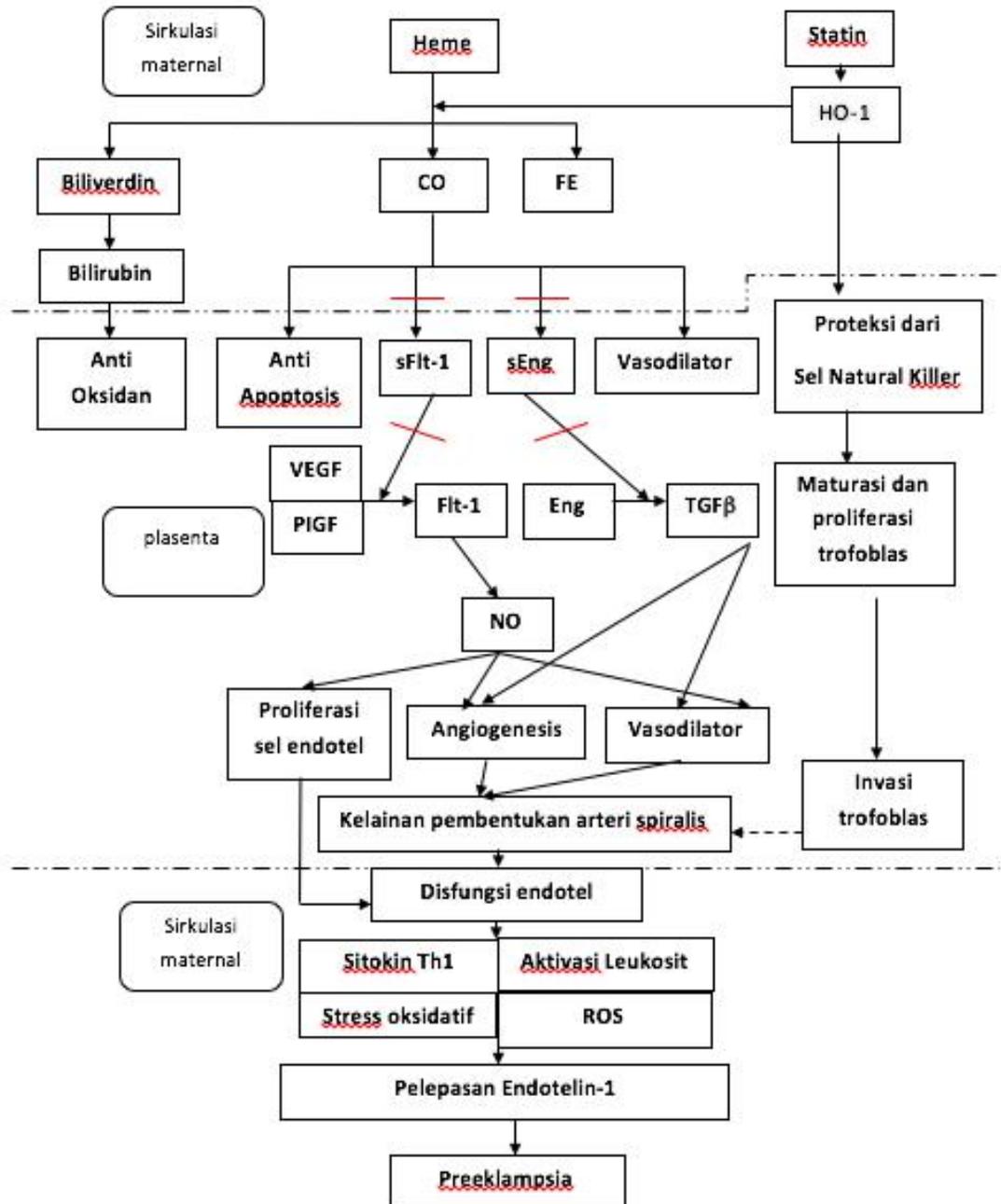


Gambar 2. Meta analisis kelainan kongenital (Zarek and Koren, 2014)



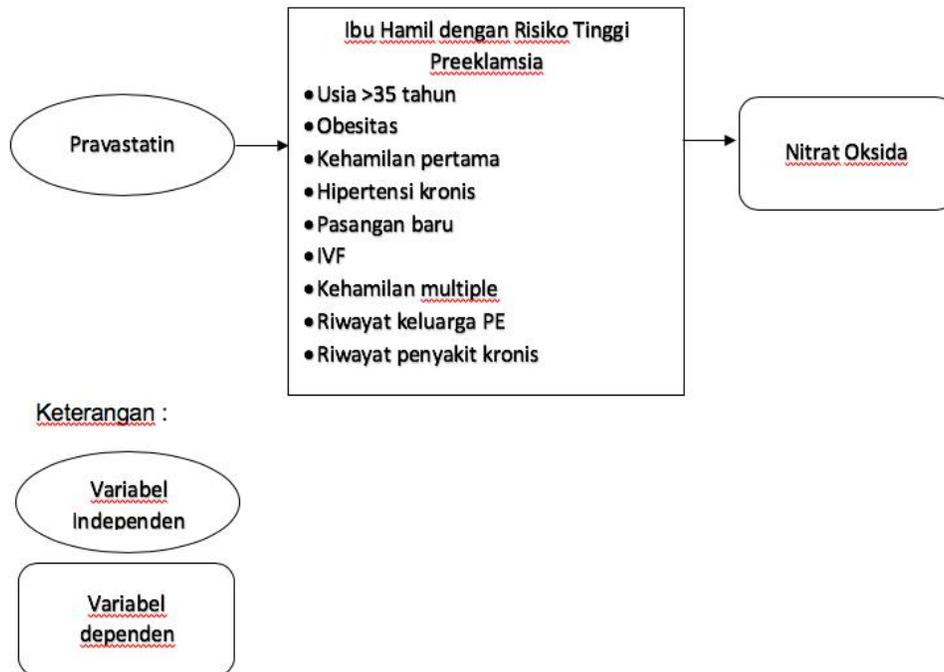
Gambar 3. Meta analisis aborsi spontan (Zarek and Koren, 2014)

E. Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

F. Kerangka Konsep



Gambar 5. Kerangka Konsep

G. Hipotesis Penelitian

Pemberian pravastatin pada pasien yang berisiko tinggi preeklamsia dapat meningkatkan kadar Nitrat Oksida

H. Definisi Operasional

Tabel 1. Definisi Operasional

Variabel penelitian	Definisi 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 Chi Square
Nitrat Oksida	Senyawa vasodilator yang disintesis sel endotel	Numerik • Metode ELISA	Uji T tidak berpasangan Uji Mann Whitney

Lanjutan tabel 1

Variabel penelitian	Definisi operasional	Metode – skala ukur	Teknik analisis
Aspirin	Obat anti-inflamasi nonsteroid (NSAID) yang menghambat vasokonstriksi, 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