

**TESIS**

**PENGARUH PEMBERIAN PRAVASTATIN TERHADAP  
KADAR ENDOTELIN-1 PADA PASIEN RISIKO TINGGI  
PRÉEKLAMPSIA**

*The influence of Pravastatin use to the level of Endhotelin – 1 in  
high-risk patients preeclampsia*

Rizky A Ramadhani

C105216210



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
BIDANG ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**

**TESIS**

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

*The influence of Pravastatin use to the level of Endhotelin – 1 in  
high-risk patients preeclampsia*

**Rizky A Ramadhani**

**C105216210**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
BIDANG ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**

**TESIS**

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

*The influence of Pravastatin use to the level of Endhotelin – 1 in  
high-risk patients preeclampsia*

**Rizky A Ramadhani**

**C105216210**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
BIDANG ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**

**PENGARUH PEMBERIAN PRAVASTATIN TERHADAP  
KADAR ENDOTELIN-1 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

**RIZKY A RAMADHANI**

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
BIDANG ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**

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

Disusun dan diajukan oleh :

**RIZKY A RAMADHANI**

Nomor Pokok : C 105 216 210

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 4 Juni 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat


**MENYETUJUI**  
**KOMISI PENASEHAT**


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

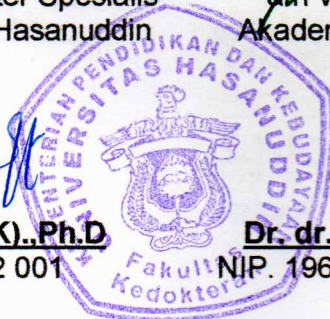
  
dr. Irmawati Bahar, SpOG(K)  
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

  
Dekan  
Wakil Dekan Bidang  
Akademik, Riset dan Inovasi

  
dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D  
NIP. 19680518 199802 2 001

  
Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes  
NIP. 19671103 199802 1 001



## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Rizky A Ramadhani

Nomor mahasiswa : C105216210

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, April 2020

  
Rizky A Ramadhani

## 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 ENDOTELIN-1 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 dan dr. Irnawati Bahar, Sp.OG(K) sebagai Pembimbing Anggota, Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp.OG(K) sebagai Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, dr. Ny. Retno B, Sp.OG(K) sebagai Anggota Tim Penilai, dan dr. Eddy Hartono, 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. 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. Deviana S. Riu, Sp.OG(K) dan Sekretaris Program Studi, Dr. dr. Nugraha Utama P, Sp.OG(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat, dan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan penelitian ini.
3. Penasehat Akademik penulis, dr. Umar Malinta, 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. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang sangat berharga selama masa pendidikan penulis dan semoga rasa persaudaraan tersebut dapat terus terjaga.

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 kedua orang tua saya tercinta, Ayahanda Ir. Basrul Gandong, MP dan Ibunda dr. Nuraini Abidin, Sp.OG(K) atas kasih sayang, kesabaran, jerih payah, dan dukungan kepada penulis. Terima kasih kepada saudara saya, drh. Zulfikar Basrul, M.Sc yang telah banyak memberikan dukungan doa dan semangat, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan doa yang tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Khususnya kepada suami saya Muhammad Dipta Chandra Dinisputra, ST atas kasih sayang, pengorbanan, pengertian, dan kesabaran saat mendampingi selama masa pendidikan.

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 perkembangan

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, April 2020

Rizky A Ramadhani

## ABSTRAK

**RIZKY A. RAMADHANI.** *Pengaruh Pemberian Pravastatin terhadap Kadar Endotelin-1 pada Pasien Risiko Tinggi Preeklamsia* (dibimbing oleh Deviana Soaraya Riu dan Irnawati Bahar.)

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh pemberian pravastatin terhadap kadar endotelin-1 pada pasien berisiko tinggi preeklamsia.

Penelitian ini menggunakan 70 subjek penelitian yang terdiri 34 subjek dengan risiko tinggi preeklamsia yang mendapatkan aspirin dan 36 subjek penelitian mendapatkan aspirin dan pravastatin. Subjek penelitian diberikan terapi mulai usia kehamilan 12-19 minggu 6 hari sampai usia kehamilan 36 minggu. Kemudian, kadar endotelin-1 sebelum pemberian terapi dibandingkan dengan kadar endotelin-1 setelah pemberian terapi.

Hasil pengujian menunjukkan pemberian aspirin serta aspirin dan pravastatin terbukti memberikan perubahan yang signifikan pada kadar endotelin-1 setelah pemberian terapi. Hal ini ditandai dengan adanya penurunan kadar endotelin-1 yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Namun, dengan nilai persentase penurunan pemberian aspirin dengan pravastatin memberikan perubahan kadar endotelin-1 lebih besar (45,74%) dibandingkan dengan pemberian aspirin saja (28,8%).

Kata kunci: pasien risiko tinggi preeklamsia, aspirin, pravastatin, kadar endotelin-1



## ABSTRACT

**RIZKY A RAMADHANI.** *The Influence of Pravastatin Use on Endhotelin-1 Content in High-Risk Preeclampsia Patients* (supervised by Deviana Soaraya Riu, Irnawati Bahar, Isharyah Sunarno, Eddy Hartono and Ny Retno B Farid).

The research aimed at investigating the influence of the pravastatin use on the endhotelin-1 content on the high-risk preeclampsia patients.

There were 70 research subjects comprising 34 research subjects with the high-risk preeclampsia who got Aspirin and 36 research subjects who got Aspirin and Pravastatin. The research subjects were given the therapy starting from the pregnancy age of 12 – 19 6 days until the pregnancy age of 36 weeks. Then, the endhotelin-1 content before the therapy administration was compared with the endhotelin-1 content after the therapy administration.

The test result indicates that the Aspirin use or Aspirin and Pravastatin use are proven to give the significant change on the endhotelin-1 use after the therapy administration. This is marked by the edhotelin-1 content decrease which means ( $p < 0.005$ ). However, assessing the decrease percentage of the Aspirin and Pravastatin use gives greater endhotelin-1 content change (45.74%) compared with the only Aspirin use (28.8%).

Key words: High-risk preeclampsia patients, Aspirin, Pravastatin, Endhotelin-1 content



## DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Judul	i
Prakata	vi
Abstrak	x
Abstract	xi
Daftar Isi	1
Daftar Gambar	4
Daftar Tabel	5
Daftar Lampiran	6
Daftar Arti Lambang dan Singkatan	7
BAB I	9
I. PENDAHULUAN	9
A. Latar Belakang	9
B. Rumusan Masalah	13
C. Tujuan Penelitian	13
D. Manfaat Penelitian	13
BAB II	14
II. TINJAUAN PUSTAKA	14
A. Preeklamsia	14

B. Endotelin-1	23
C. Statin	25
D. Pravastatin dan Preeklamsia	27
i. Peranan Heme Oksigenase 1/ Karbon Monoksida (HO-1/CO) sebagai jalur proteksi pencegahan preeklamsia	27
ii. Statin Sebagai Agen Terapi Potensial Pada Preeklamsia	29
iii. Keamanan Penggunaan Statin dalam Kehamilan	32
E. Kerangka Teori	35
F. Kerangka Konsep	36
G. Hipotesis	36
H. Definisi Operasional	37
BAB III	39
iv. METODELOGI PENELITIAN	39
A. Rancangan Penelitian	39
B. Tempat dan Waktu Penelitian	39
C. Populasi, Teknik, dan Besar Sampel Penelitian	40
D. Kriteria Sampel	41
E. Alat dan Bahan	42
F. Alur Penelitian	44
G. Keamanan dan Pemantauan Prosedur	47

H. Pengolahan Data	47
I. Penyajian Data	48
J. Aspek Etis	49
K. Personalia Penelitian	48
BAB IV	
v. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	50
A. Hasil Penelitian	50
B. Pembahasan	54
C. Subjek Drop Out	70
D. Kelebihan dan Kekurangan	71
vi. PENUTUP	73
A. Simpulan	73
B. Saran	73
DAFTAR PUSTAKA	74

## DAFTAR GAMBAR

1. Alur petogenesis preeklamsia
2. Dampak kerusakan jalur pertahanan endogen pada preeklamsia
3. Meta analisis kelainan kongenital
4. Meta analisis aborsi spontan
5. Kerangka teori
6. Kerangka konsep
7. Alur penelitian



## DAFTAR TABEL

1. Definisi Operasional
2. Karakteristik Demografik Subjek penelitian
3. Faktor Risiko Subjek penelitian
4. Perbedaan Endotelin-1 Sebelum dan Setelah Pemberian Aspirin Saja dengan Aspirin dan Pravastatin
5. Perubahan Endotelin-1 Sebelum dan Setelah Pemberian Aspirin Saja dengan Aspirin dan Pravastatin

## DAFTAR LAMPIRAN

1. Penjelasan Penelitian untuk Disetujui (*Information for consent*)
2. Lembar Persetujuan Mengikuti Penelitian (*Informed consent*)
3. Lembar Persetujuan Tindakan Medis
4. Lembar Pengumpulan Data Dasar Peserta Penelitian
5. Protokol Penelitian
6. Ethical Clearance
7. Cara Kerja KIT ELISA
8. Tabel Induk
9. Hasil SPSS
10. Kartu Kontrol Obat

## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan keterangan
AKI	Anka Kematian Ibu
ASEAN	Association of Southeast Asian Nations
MDG	<i>Millenium Development Goal</i>
SDKI	Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
PLGF	<i>Placental Growth Factor</i>
sFlt-1	<i>Soluble fms-like Tyrosine kinase 1</i>
S-Eng	<i>soluble Endoglin</i>
HMG-COA	koenzim-A-reduktase 3-hidroksi-3-metilglutaril
HO-1/Hmox	Heme Oksigenase
ET-1	Endothelin-1
IMT	Indeks Massa Tubuh
FGR	<i>Fetal Growth Restriction</i>
ARDV	<i>Absent or Reversed End Diastolic Velocity</i>
PP13	<i>Placental Protein 13</i>
PAPP-A	<i>Pregnancy Associated Plasma Protein A</i>
NO	Nitrit Oksida
cGMP	<i>Cyclic Guanosine Monophosphate</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
CI	<i>Confidence Interval</i>
CO	Karbon Monoksida
CSE/Cth	sistation-Y-liase
H <sub>2</sub> S	<i>Hidrogen Sulfida</i>
TGF-β	<i>Transforming Growth Factor Beta</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
si-RNA	<i>Synthetic RNA</i>

VCAM-1	vascular cell adhesion molecule 1
PCOS	Polikistik Ovarian Syndrome
IVF	In Vitro Fertilization
NSAID	anti-inflamasi nonsteroid
PI	Pulsatil Indeks
MAP	Mean Arterial Pressure
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
AE	<i>Adverse event</i>
Ars	<i>Adverse reactions</i>
SAEs	<i>Serious adverse events</i>
SUSARs	<i>Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions</i>
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
BP	Blood Pressure
HLA	<i>Human Leucocyte Protein Antigen</i>
CRH	<i>corticotropic-releasing hormone</i>
et al.	et alli, dan kawan-kawan
g	gram
SD	Standar deviasi
Z $\alpha$	Deviat baku alfa
Z $\beta$	Deviat baku beta

---

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Preeklamsia merupakan penyakit kehamilan yang spesifik dan masih penyebab utama kematian dan morbiditas maternal-neonatal di seluruh dunia, terhitung lebih dari 70.000 - 80.000 kematian ibu dan 500.000 perinatal. (Brennan, Morton and Davidge, 2014) Preeklamsia adalah kelainan multisistem pada kehamilan yang ditandai dengan hipertensi dan proteinuria setelah 20 minggu masa kehamilan. Kelainan tersebut terjadi pada 5-7 % kehamilan, dengan angka kejadian 23,6 kasus per 1.000 kelahiran di Amerika Serikat. (Wagner, 2004) Berdasarkan data rekapitulasi preeklamsia divisi Fematernal di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo diperoleh adanya kenaikan persentasi preeklamsia dalam 4 tahun terakhir berturut – turut pada tahun 2015, 2016, 2017, 2018 adalah 57,8 %, 65,2 %, 70, 6 %, dan 89 % dengan angka kematian ibu (AKI) berturut – turut 7 orang, 5 orang, 1 orang, dan 3 orang.

Jika dibandingkan kawasan ASEAN, angka kematian ibu (AKI) di Indonesia pada tahun 2007 masih cukup tinggi yaitu 228 per 100.000 kelahiran hidup, AKI di Singapura hanya 6 per 100.000 kelahiran hidup, Brunei 33 per 100.000 kelahiran hidup, Filipina 112 per 100.000 kelahiran hidup, serta Malaysia dan Vietnam sama-sama mencapai 160 per 100.000 kelahiran hidup. Meskipun *Millenium Development Goal* (MDG) menargetkan penurunan AKI menjadi 102 per 100.000 kelahiran hidup

pada tahun 2015, namun pada tahun 2012 SDKI mencatat kenaikan AKI yang signifikan yaitu dari 228 menjadi 359 kematian ibu per 100.000 kelahiran hidup. Peningkatan jumlah penduduk dan jumlah kehamilan berisiko turut mempengaruhi sulitnya pencapaian target ini. (Wibowo *et al.*, 2016)

Tingginya angka kematian ibu (AKI) merupakan masalah kesehatan di Indonesia dan juga mencerminkan kualitas pelayanan kesehatan selama masa kehamilan dan nifas. Angka kematian ibu di Indonesia masih merupakan salah satu yang tertinggi di Asia Tenggara. Berdasarkan Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2012, angka kematian ibu di Indonesia tercatat sebesar 359 per 100.000 kelahiran hidup. Tren AKI di Indonesia menurun sejak tahun 1991 hingga 2007, yaitu dari 390 menjadi 228 per 100.000 kelahiran hidup. (Wibowo *et al.*, 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)) berperan penting dalam patogenesis penyakit ini. Ketidakseimbangan faktor pro dan antiangiogenik serta aktivasi mediator imunitas yang berkontribusi terhadap peradangan secara berlebihan adalah penyebab utama. Disfungsi endotel maternal menyebabkan disfungsi vaskuler secara umum, bermanifestasi sebagai

vasokonstriksi dan peningkatan resistensi perifer, yang mengurangi perfusi pada berbagai organ, rahim, serta plasenta. (Brennan, Morton and Davidge, 2014)

Sampai saat ini, pengobatan definitif untuk preeklamsia adalah melahirkan janin dan plasenta. Penelitian terbaru berfokus pada menemukan obat baru untuk preeklamsia. Antiplatelet Perinatal dari Kelompok Kolaborasi Studi Internasional melakukan meta-analisis terhadap efektivitas agen antiplatelet (terutama aspirin) untuk pencegahan preeklamsia. Aspirin dosis rendah (60-150 mg per hari) dapat mengurangi risiko preeklamsia sebesar 24 %. (Maged *et al.*, 2013)

Ahmed dkk adalah orang pertama yang mengusulkan statin sebagai strategi terapeutik baru. Ahmed dkk memulai penelitian pertama di Inggris. Alasan menggunakan statin sebagai obat untuk preeklamsia didasarkan pada penelitian pada hewan yang menunjukkan bahwa pravastatin (inhibitor koenzim-A-reduktase 3-hidroksi-3-metilglutaril) memiliki peran protektif dalam sirkulasi uteroplasenta dan sel pembuluh darah. (Ahmed *et al.*, 2000)

Saat ini, pravastatin telah menunjukkan efek perlindungan terhadap sel endotel vaskuler dengan menginduksi ekspresi Heme Oksigenase (HO-1) dan menghambat pelepasan sitokin dari faktor anti-angiogenik sFlt-1 dan sEng. Peningkatan kadar sFlt-1 dan sEng menyebabkan penurunan VEGF dan PlGF bebas pada sel plasenta serta endotel pembuluh darah yang akhirnya mengakibatkan vasokonstriksi sistemik

dan disfungsi endotel pembuluh darah ibu. Pravastatin juga telah dilaporkan menghambat transkripsi gen prepro-endothelin-1 (ET-1) pada sel endotel. (Ahmed *et al.*, 2000)

Endotelin 1 (ET-1) merupakan isoform utama yang dihasilkan oleh endotel manusia dan peptida 21-asam-amino ini merupakan vasokonstriktor poten. Kadar ET-1 dalam plasma meningkat pada perempuan hamil normotensif, tetapi perempuan dengan preeklamsia memiliki kadar ET yang lebih tinggi. Menurut Taylor Roberts (1999), plasenta bukanlah sumber peningkatan kadar ET-1, dan peningkatan ini tampaknya berasal dari aktivasi endotel sistemik. Endotelin-1 telah dibuktikan menjadi pemegang kunci terhadap pengaktifan sinyal molekuler yang menyebabkan terinduksinya jalur stress oksidatif pada pasien preeklamsia sehingga menghambat pelepasan ET-1 merupakan salah satu alternative dalam mencegah terjadinya preeklamsia. (Cunningham *et al.*, 2014)

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 endotelin-1 pada ibu dengan risiko tinggi terhadap preeklamsia.



## **B. Rumusan Masalah**

Apakah pemberian pravastatin berpengaruh terhadap kadar endotelin-1 pada pasien berisiko tinggi preeklamsia?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian aspirin dan pravastatin terhadap kadar endotelin-1 pada pasien berisiko tinggi preeklamsia.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui kadar endotelin-1 pada pasien berisiko tinggi preeklamsia sebelum pemberian aspirin dan pravastatin
- b. Mengetahui kadar endotelin-1 pada pasien berisiko tinggi preeklamsia setelah pemberian aspirin dan pravastatin
- c. Mengetahui apakah terdapat perbedaan kadar endotelin-1 pada pasien berisiko tinggi preeklamsia sebelum dan setelah pemberian aspirin dan pravastatin.

## **D. Manfaat Penelitian**

1. Penemuan terapi baru untuk mencegah preeklamsia dengan menilai perubahan kadar endotelin-1 pada ibu yang memiliki risiko tinggi terhadap preeklamsia.

2. Memberikan informasi ilmiah tentang seberapa besar pengaruh pemberian pravastatin terhadap kadar endotelin-1 yang berhubungan dengan kejadian preeklamsia.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Preeklamsia**

Sekitar delapan juta perempuan per tahun mengalami komplikasi kehamilan dan lebih dari setengah diantaranya meninggal dunia. Sekitar 99% angka kejadian tersebut terjadi di negara berkembang. Angka kematian akibat komplikasi kehamilan dan persalinan di negara maju yaitu 1 dari 5000 perempuan. Angka ini jauh lebih rendah dibandingkan di negara berkembang, yaitu 1 dari 11 perempuan meninggal akibat komplikasi kehamilan dan persalinan. (Wibowo *et al.*, 2016)

Preeklamsia sering ditemukan pada wanita usia muda dan nulipara, sedangkan wanita dengan usia yang lebih tua berisiko mengalami hipertensi kronis yang bertumpang tindih dengan preeklamsia. Insiden preeklamsia sangat dipengaruhi oleh ras, etnis, genetik. Faktor lain meliputi pengaruh lingkungan, sosioekonomi, serta musim. (Cunningham *et al.*, 2014)

Insiden preeklamsia pada populasi nulipara berkisar antara 3-10%. Insiden preeklamsia pada multipara juga bervariasi, tetapi lebih sedikit dibandingkan pada nulipara. Faktor-faktor lain yang berkaitan dengan preeklamsia seperti obesitas, kehamilan ganda, usia ibu lebih dari 35 tahun, serta ras Afrika–Amerika. Hubungan antara berat badan ibu dan

preeklamsia cukup progresif. Risiko ini meningkat dari 4,3% pada perempuan yang memiliki Indeks Massa Tubuh (IMT)  $20 \text{ kg/m}^2$  menjadi 13,3% pada wanita yang memiliki  $\text{IMT} > 35 \text{ kg/m}^2$ . Pada perempuan dengan kehamilan kembar dibandingkan kehamilan tunggal, insiden hipertensi gestasional meningkat secara signifikan. (Cunningham *et al.*, 2014)

Preeklamsia didefinisikan sebagai hipertensi yang terjadi di atas usia kehamilan 20 minggu disertai adanya gangguan organ. Jika hanya didapatkan hipertensi saja, kondisi tersebut tidak dapat diartikan sebagai 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  $< 100.000/\mu\text{l}$ .
2. Gangguan ginjal : kreatinin serum  $>1,1 \text{ mg/dL}$  atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya.
3. Gangguan liver : peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali dari nilai 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 menunjukkan adanya gangguan sirkulasi uteroplasenta: Oligohidramnion, *Fetal Growth Restriction* (FGR), atau didapatkan adanya *absent or reversed end diastolic velocity* (ARDV) (Wibowo *et al.*, 2016).

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:

1. Gangguan implantasi plasenta atau ukuran plasenta yang lebih besar seperti pada kehamilan multifetal.
2. 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:

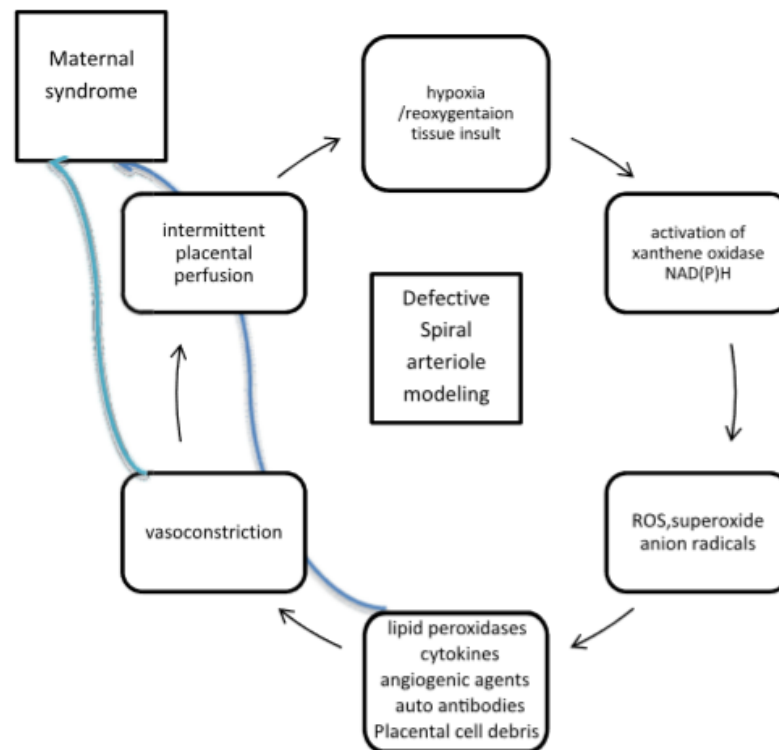
1. Kelainan uteroplasenta: Arteri spiralis uterus gagal membentuk sinusoid yang cukup luas untuk memenuhi vaskularisasi plasenta. Pada kehamilan normal, invasi trofoblastik ke dalam miometrium dan desidua mengubah arteri spiralis menjadi sinusoid dengan resistensi yang rendah. Perubahan ini memungkinkan 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).

2. 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.
3. 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.

4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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 1. Alur patogenesis preeklamsia. (Granger *et al.*, 2001)

Beberapa gejala klinis dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pada preeklamsia, dan adanya gejala tersebut mengindikasikan terjadinya preeklamsia berat. Gejala dan tanda yang menunjukkan preeklamsia berat adalah salah satu dibawah ini:

1. Tekanan darah sistolik minimal 160 mmHg atau tekanan darah diastolik minimal 110 mmHg pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama.



2. Trombositopenia : trombosit < 100.000/ $\mu$ l.
3. Gangguan ginjal : kreatinin serum >1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya.
4. Gangguan liver : peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali dari nilai normal dan/atau adanya nyeri di daerah epigastrik/ regio kanan atas abdomen.
5. Edema Paru.
6. Didapatkan gejala neurologis : stroke, nyeri kepala, gangguan visus.
7. Gangguan pertumbuhan janin menunjukkan adanya gangguan sirkulasi uteroplasenta: Oligohidramnion, *Fetal Growth Restriction* (FGR) atau didapatkan *absent or reversed end diastolic velocity* (ARDV). (Granger *et al.*, 2001)

Pemeriksaan Doppler arteri uterina dapat membantu dalam memprediksi preeklamsia pada populasi berisiko. Doppler pada arteri uterina pada usia kehamilan 20-24 minggu, untuk mendeteksi invasi trofoblas yang abnormal, dapat memprediksi sekitar 40% kejadian preeklamsia, dan pemeriksaan ini mampu memprediksi preeklamsia secara dini hingga 80%. Beberapa penanda biokimia, seperti *Placental Growth Factor* (PlGF), *tirosin fms kinase-1* (sFlt-1), *Placental Protein 13* (PP13), dan *Pregnancy Associated Plasma Protein A* (PAPP-A), telah dievaluasi namun belum digunakan secara rutin. (Granger *et al.*, 2001).

Beberapa penelitian terbaru menunjukkan rendahnya hubungan antara kuantitas protein urin terhadap preeklamsia, sehingga kondisi protein urin masif telah dieleminasi dari kriteria preeklamsia berat. Kriteria terbaru tidak lagi mengategorikan preeklamsia ringan, dikarenakan setiap preeklamsia merupakan kondisi yang berbahaya dan dapat mengakibatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas secara signifikan dalam waktu singkat. (Wibowo *et al.*, 2016)

Perjalanan penyakit preeklamsia pada awalnya tidak memberi gejala dan tanda, namun kondisi tersebut dapat memburuk dengan cepat. Pencegahan primer sangat baik, 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. Beberapa biomarker yang baru ditemukan dapat digunakan untuk memprediksi kejadian preeklamsia, namun belum ada uji pemeriksaan yang memiliki sensitivitas dan spesifitas yang tinggi. Butuh serangkaian pemeriksaan yang kompleks agar dapat memprediksi kejadian preeklamsia dengan lebih baik. Tenaga kesehatan diharapkan dapat mengidentifikasi faktor risiko preeklamsia dan mengontrolnya, sehingga memungkinkan dilakukan pencegahan primer. Dari beberapa studi dikumpulkan ada 17 faktor yang terbukti meningkatkan risiko preeklamsia. (Wibowo *et al.*, 2016)

Salah satu pencegahan sekunder dari preeklamsia adalah pemberian aspirin untuk mencegah atau memperlambat onset preeklamsia. Aspirin dosis rendah, dengan secara selektif menghambat produksi tromboksan A<sub>2</sub> vasokonstriktif tanpa mempengaruhi prostasiklin vasorelaksan, dianggap melindungi pembuluh darah dan mencegah preeklamsia. Namun, manfaat aspirin dosis rendah dalam pencegahan preeklamsia tidak didukung oleh beberapa penelitian pada wanita berisiko tinggi dan berisiko rendah. Ketika efek aspirin dievaluasi, meta-analisis menemukan bahwa manfaat dari aspirin dosis rendah dicapai hanya ketika dimulai sebelum usia kehamilan 16 minggu, tidak bermanfaat jika dimulai setelah itu. (Maged *et al.*, 2013)

### **B. Endotelin-1 (ET-1)**

Endotelin-1 adalah sebuah peptida yang dihasilkan oleh sel endotel pembuluh darah dan sel otot polos pembuluh darah yang berfungsi sebagai vasokonstriktor kuat. Endotelin adalah protein yang terdiri dari 21 rantai asam amino dan diproduksi oleh berbagai sel. Endotelin-1 meningkat pada kehamilan normal tetapi lebih meningkat lagi pada preeklamsia. Berdasarkan penelitian Anggarwa dkk pada tahun 2012 kadar endotelin-1 pada pasien normotensif 0,9 dan pada pasien preeklamsia 1,5 dan penelitian Verdonk dkk tahun 2015 kadar endotelin-1 pada pasien normotensif 0,69 dan pada pasien preeklamsia 1,88. Sebagian besar (75%) hasil sekresi endotelin-1 akan bekerja di sel otot

polos pembuluh darah. Endotelin-1 akan menempel pada reseptor khusus sehingga menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah. Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara endotelin-1 dengan angiotensin II. Hubungan antara endotelin-1 dan angiotensin II berperan dalam regulasi tekanan arteri. Regulasi tekanan arteri berperan dalam berbagai kondisi, baik fisiologis maupun patologis. Kondisi patologis yang dipengaruhi oleh regulasi tekanan arteri adalah hipertensi, gagal jantung kongestif dan penyakit ginjal kronik. Angiotensin II mempengaruhi fungsi ginjal dan kardiovaskular lewat jalur vasokonstriksi ginjal, retensi natrium, mitogenik, dan aksi pro-oksidan. (George and Granger, 2011)

Beberapa penelitian menjelaskan bahwa ET-1 sebagai faktor yang berperan dalam patofisiologis preeklamsia. George dkk meneliti tingkat sirkulasi ET-1 pada ibu normotensi dan ibu preeklamsia, dan menemukan kadar ET-1 plasma meningkat pada kelompok preeklamsia, dengan beberapa penelitian menunjukkan bahwa tingkat ET-1 yang beredar berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit, tetapi temuan ini tidak bersifat secara umum. Penelitian yang dilakukan pada satu kelompok menunjukkan hubungan negatif antara tingkat ET-1 dengan tingkat vasodilator Nitrit Oksida (NO) dan *Cyclic Guanosine Monophosphate* (cGMP) pada wanita dengan preeklamsia. Peningkatan ET-1 ini dapat dikaitkan dengan peningkatan aktivitas enzim penghambat endotelin dalam sirkulasi wanita preeklamsia, yang berlanjut hingga masa pasca persalinan. (George and Granger, 2011)

Peningkatan sirkulasi ET-1 juga dipengaruhi oleh peran autokrin/parakrin, dan pemeriksaan terhadap kadar praprotein di berbagai jaringan pada wanita preeklamsia menunjukkan peningkatan produksi secara lokal. Penelitian yang dilakukan pada plasenta dari ibu normotensi dengan pemberian ET-1 dari luar menunjukkan peningkatan ekspresi penanda stres oksidatif, yang merupakan penanda penting untuk disfungsi endotel pada ibu hamil dan hipertensi yang terkait dengan preeklamsia. Selain itu, ET-1 menyebabkan penurunan proliferasi sel JEG-3, berperan dalam perkembangan sel trofoblas, hal ini menunjukkan kemungkinan bahwa ET-1 berperan dalam kegagalan invasi trofoblas pada tahap awal preeklamsia. (George and Granger, 2011)

### **C. Statin**

Statin merupakan obat yang paling sering digunakan untuk terapi hiperlipidemia. Pemberian statin telah dianggap kontraindikasi pada kehamilan berdasarkan data penelitian pada hewan coba yang menunjukkan potensi teratogenik pada dosis tinggi dan kekhawatiran bahwa statin dapat mengganggu biosintesis kolesterol pada janin yang sedang berkembang. Statin jarang diberikan pada wanita hamil, sehingga data mengenai efek pemberian statin terhadap perkembangan janin masih sedikit. Data yang ada tersebut berasal dari data registrasi pasien, penelitian kohor pada kelompok sampel yang kecil, serta laporan kasus. Temuan dari penelitian ini tidak konsisten terhadap potensi teratogenik

statin. Sebagai contoh, laporan mengenai pemberian statin pada trimester pertama kepada *Food and Drug Administration* Amerika Serikat menunjukkan bahwa sifat lipofilik statin dapat meningkatkan risiko kelainan pada sistem saraf pusat dan ekstremitas, tetapi analisis beberapa kasus dari *National Birth Defects Prevention Study* tidak dapat menunjukkan distribusi yang sama dari kelainan tersebut. Sebuah metaanalisis pada kelompok kontrol dengan sampel yang sedikit tidak dapat menemukan peningkatan risiko cacat lahir, walaupun *Confidence Interval* (CI) dari penelitian tersebut cukup besar. (Bateman *et al.*, 2015)

Prevalensi faktor risiko terhadap penyakit kardiovaskular, seperti hiperkolesterolemia, diabetes, hipertensi, dan obesitas pada wanita usia subur meningkat, sehingga indikasi pemberian statin semakin besar. Penelitian juga menunjukkan kemungkinan efek pleiotropik statin terhadap fungsi endotel dan inflamasi berperan dalam pencegahan preeklamsia. (Bateman *et al.*, 2015)

Statin memiliki beberapa potensi penggunaan, salah satunya yaitu penggunaan statin pada wanita dengan abortus berulang. Penelitian yang dilakukan pada hewan dengan abortus berulang menunjukkan pravastatin dapat menurunkan pembentukan trombus, meningkatkan aliran darah rahim dan angiogenesis, serta menyelamatkan kehamilan pada tikus yang terancam mengalami aborsi. (Zarek and Koren, 2014)

Selain itu, penggunaan statin sebagai terapi preeklamsia sedang diteliti. Uji coba yang dilakukan pada hewan dengan preeklamsia

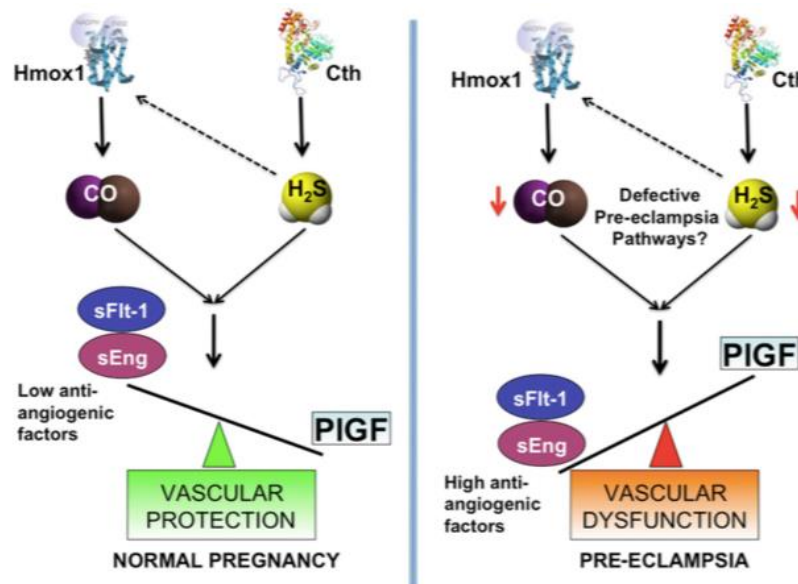
menunjukkan bahwa pravastatin dapat menurunkan protein anti angiogenik sFlt-1, meningkatkan faktor pertumbuhan plasenta dan aliran darah, mencegah pertumbuhan janin terhambat, dan menurunkan kejadian hipertensi dan proteinuria. Sebuah penelitian di Inggris dilaksanakan untuk menilai penggunaan pravastatin pada wanita dengan preeklamsia. Selain itu, penelitian yang melibatkan beberapa pusat kesehatan di Amerika Serikat dilakukan untuk menyelidiki penggunaan pravastatin sebagai pencegahan preeklamsia. (Zarek and Koren, 2014)

#### **D. Pravastatin dan Preeklamsia**

- i. Peranan Heme Oksigenase 1/ Karbon Monoksida (HO-1/CO) sebagai jalur proteksi pencegahan preeklamsia

Pada akhir 1990-an, beberapa penelitian menunjukkan bahwa ketidakseimbangan antara faktor proangiogenik dan anti angiogenik sangat terkait dengan gejala klinis dan tingkat keparahan preeklamsia. Ahmed dkk. menjelaskan bahwa kehamilan normal membutuhkan keseimbangan antara proses inflamasi, stres oksidatif, faktor angiogenik dengan sistem pertahanan endogen. Kehamilan patologis seperti preeklamsia dan pertumbuhan janin terhambat terjadi karena adanya ketidakseimbangan pada kedua faktor tersebut. Salah satu jalur pertahanan endogen adalah jalur heme oksigenase (HO)/ karbon monoksida (CO). Jalur pertahanan lain seperti sistation-Y-liase (CSE atau

Cth), yang menghasilkan hidrogen sulfida ( $H_2S$ ) yang menghambat pelepasan sFlt-1 dan sEng. (Ahmed and Ramma, 2015)



Gambar 2. Dampak kerusakan jalur pertahanan endogen pada preeklamsia. Gambar ini menunjukkan gangguan pada HO-1 (atau Hmox) dan CSE (atau Cth), hal ini menyebabkan penghantaran sinyal ke molekul, CO dan  $H_2S$ , dan menyebabkan peningkatan sFlt-1 dan sEng serta penurunan produksi PIGF. Hal ini merupakan faktor penyebab disfungsi vaskuler pada preeklamsia. (Ahmed and Ramma, 2015)

Heme Oksigenase (HO) adalah enzim yang berperan dalam degradasi heme dalam retikulum endoplasma untuk menghasilkan biliverdin, besi bebas, dan CO dalam jumlah yang sama. HO memiliki dua bentuk yaitu HO-1 dan HO-2, keduanya diekspresikan pada beberapa



jaringan dalam tubuh. (Ahmed and Ramma, 2015) HO-1 dan turunannya memiliki efek proteksi seperti menghambat stres oksidatif, inflamasi, dan apoptosis. Heme Oksigenase-1 juga memiliki efek regulator sel imun, efek sitoprotektif, serta anti inflamasi. (Zenclussen ML, 2015) Selain mencegah kerusakan sel, HO-1 juga memodulasi sistem kekebalan tubuh dan menekan mediator inflamasi. (Dulak J, 2008)

Selain fungsinya dalam sistem kekebalan tubuh, HO-1 memiliki peran penting dalam kehamilan. Heme Oksigenase-1 diproduksi pada awal kehamilan. Heme Oksigenase-1 membantu perlekatan blastokista ke sel epitel rahim. Fase ini sangat penting dalam keberhasilan implantasi sehingga HO-1 dalam jumlah kecil dapat menyebabkan kegagalan implantasi. Heme Oksigenase-1 juga diekspresikan pada sel trofoblas manusia dan tikus, menunjukkan peran HO-1 dalam perkembangan janin dan plasenta. Menurunnya kadar HO-1 telah dikaitkan dengan keguguran pada manusia dan tikus, serta perkembangan preeklamsia. (Zenclussen ML, 2015) Kekurangan HO-1 pada manusia mengakibatkan disfungsi endotel berat dan persisten, dan merupakan patogenesis utama preeklamsia. (Ahmed and Ramma, 2015)

#### *ii. Statin Sebagai Agen Terapi Potensial Pada Preeklamsia*

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa berkurangnya VEGF yang disebabkan oleh peningkatan kadar sFlt-1 mungkin menjadi penyebab utama terjadinya preeklamsia. (Ahmed *et al.*, 1997) Penelitian sebelumnya mengonfirmasi bahwa tingkat sFlt-1 (Levine *et al.*, 2004) dan sEng

(Maynard *et al.*, 2005) meningkat pada serum ibu dengan preeklamsia, terutama preeklamsia onset dini. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa 8-12 minggu sebelum preeklamsia terdeteksi secara klinis, kadar faktor anti angiogenik (sFlt-1 dan sEng) telah meningkat. (Cudmore *et al.*, 2007) Mengembalikan keseimbangan faktor angiogenik mungkin dapat menghentikan perkembangan penyakit tersebut dan mencegah perburukan pada ibu dan janin. (Akbar A, 2016)

Beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa HO-1 dan CO dapat menurunkan kadar sFlt-1 dan sEng, dan merangsang aktivitas VEGF dan TGF- $\beta$ . Paparan HO-1 dan CO pada tikus dapat menurunkan tekanan darah, mengembalikan keseimbangan angiogenik, dan mengurangi tekanan oksidatif plasenta. Efek positif CO pertama kali dilaporkan oleh beberapa penelitian yang menunjukkan penurunan angka kejadian preeklamsia (hasil prenatal buruk) pada wanita merokok. Efek paparan CO pada wanita hamil yang merokok dapat berpotensi menurunkan kejadian preeklamsia melalui penghambatan pelepasan sFlt-1 dan merangsang pelepasan PIGF. (Cudmore *et al.*, 2007) Ahmed dkk. melakukan suatu penelitian di Inggris dengan pemberian pravastatin untuk mencegah perburukan pada preeklamsia onset dini. Penelitian ini dilakukan untuk membuktikan konsep tersebut. (Ahmed dan Williams, 2009)

Statin merupakan kelompok obat penurun lipid yang digunakan terutama dalam pengobatan hiperkolesterolemia. Mekanisme kerja utama

obat ini dengan menghambat koenzim-A-reduktase 3-hidroksi-3-metilglutaril, sehingga menurunkan sintesis kolesterol di hati dan menurunkan kadar kolesterol dalam plasma. Statin juga menurunkan kadar kolesterol LDL pada sirkulasi pembuluh darah dengan meningkatkan ekspresi reseptor LDL di hepatosit. (Kazmin A et al, 2007)

Statin dapat mewakili obat-obatan baru yang mungkin memiliki efek terapeutik terhadap preeklamsia berdasarkan efek pleiotropik statin, selain itu statin juga memberikan efek perlindungan pada sel endotel pembuluh darah, menginduksi ekspresi HO-1, dan menghambat pelepasan sFlt-1 yang dimediasi oleh sitokin pada plasenta. (Ramma and Ahmed, 2014)

Ekspresi HO-1 atau paparan langsung CO mengurangi pelepasan sFlt-1 yang distimulasi oleh VEGF-E dari sel endotel vena umbilikalis manusia. Ekspresi HO-1 melalui si-RNA dapat menekan pelepasan sFlt-1. Pemberian statin diharapkan dapat menurunkan tingkat keparahan preeklamsia melalui efek statin terhadap induksi ekspresi HO-1 dan menekan pelepasan sFlt-1 yang berperan dalam tingkat keparahan preeklamsia. (Cudmore *et al.*, 2007)

Pravastatin telah terbukti dalam berbagai penelitian eksperimen pada manusia memiliki dampak dalam mencegah terjadinya disfungsi endotel. Pravastatin secara signifikan menurunkan kadar ekspresi VCAM-1 dan ekspresi endotelin-1 (ET-1) serta adesi leukosit pada sel endotel. Kemudian, pravastatin meningkatkan proses migrasi dan invasif sel endotel apabila terjadi peningkatan ekspresi sFlt-1. Pravastatin

memungkinkan adanya stabilisasi tekanan darah dan ET-1 pada 3 dari 4 pasien dengan preeklamsia dini. (Brownfoot et al. 2015, h.9)

Sepuluh perempuan yang berikan pravastatin dan sepuluh diberikan placebo dimasukkan dalam penelitian. Tidak ada perbedaan antara kedua kelompok dalam tingkat efek samping obat, anomali kongenital, atau efek samping merugikan atau serius lainnya. Tidak ada kematian ibu, janin, atau neonatal. Empat subjek dalam kelompok plasebo menjadi preeklamsia dibandingkan dengan tidak ada pada kelompok pravastatin. ( Maged *et al*, 2013)

### iii. Keamanan Penggunaan Statin dalam Kehamilan

Salah satu masalah pemberian statin pada ibu hamil yaitu efek samping jangka panjang dari statin. Statin digolongkan dalam kelompok obat X oleh *Food and Drug Administration* (FDA) Amerika Serikat, yang berarti kelompok obat ini dianggap kontraindikasi selama kehamilan. (Zarek and Koren, 2014)

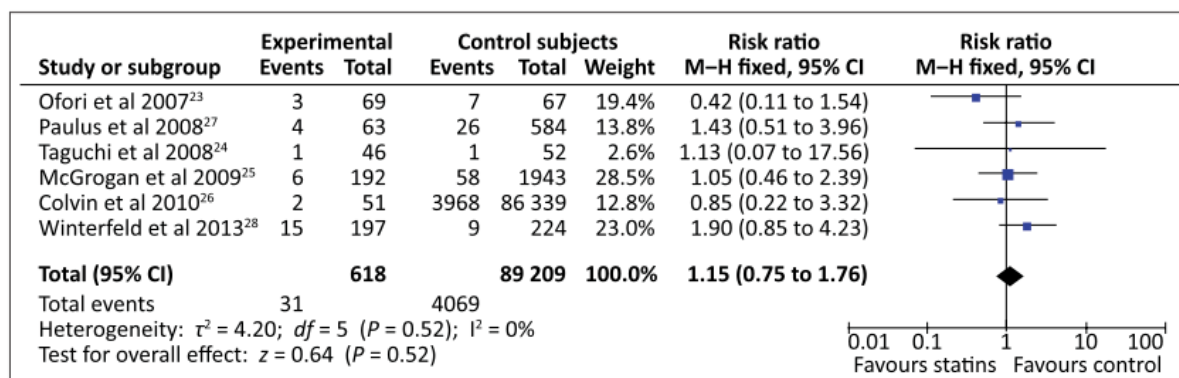
Sebuah penelitian di Kanada memberikan data mengenai risiko kelainan kongenital yang berhubungan dengan penggunaan statin selama kehamilan. Penelitian ini terdiri dari 288 wanita hamil, terbagi menjadi tiga kelompok: kelompok (A) wanita yang diberi statin pada trimester pertama, kelompok (B) wanita yang diberifibrat/ 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)

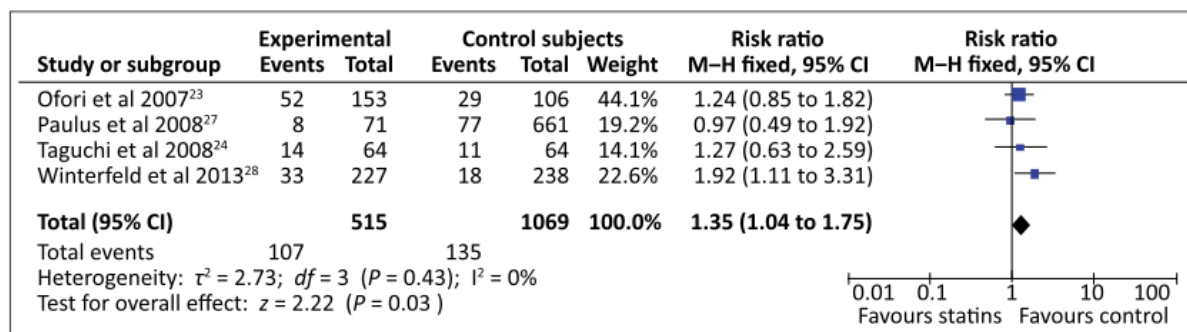
Sebuah penelitian prospektif observasional multisenter di Eropa pada tahun 2012 memberikan hasil yang serupa: sebanyak 249 ibu hamil mendapatkan statin pada trimester pertama dan 249 sampel sebagai kontrol. Didapatkan angka kejadian kelainan kongenital antara kelompok yang mendapatkan statin dan kelompok kontrol tidak jauh berbeda dan tidak signifikan (4,1% vs 2,7%; OR 1,5, 95% CI, 0,5-4,5,  $p = 0,43$ ). Begitupun juga dengan angka kejadian keguguran antara kelompok yang mendapatkan statin dan kelompok kontrol tidak jauh berbeda dan tidak signifikan (*rasio hazard* 1,36, 95% CI 0,63 - 2,93,  $p = 0,43$ ). (Winterfeld *et al.*, 2013)

Tinjauan dan meta analisis terbaru mengenai kehamilan trimester pertama setelah terpapar 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). 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)

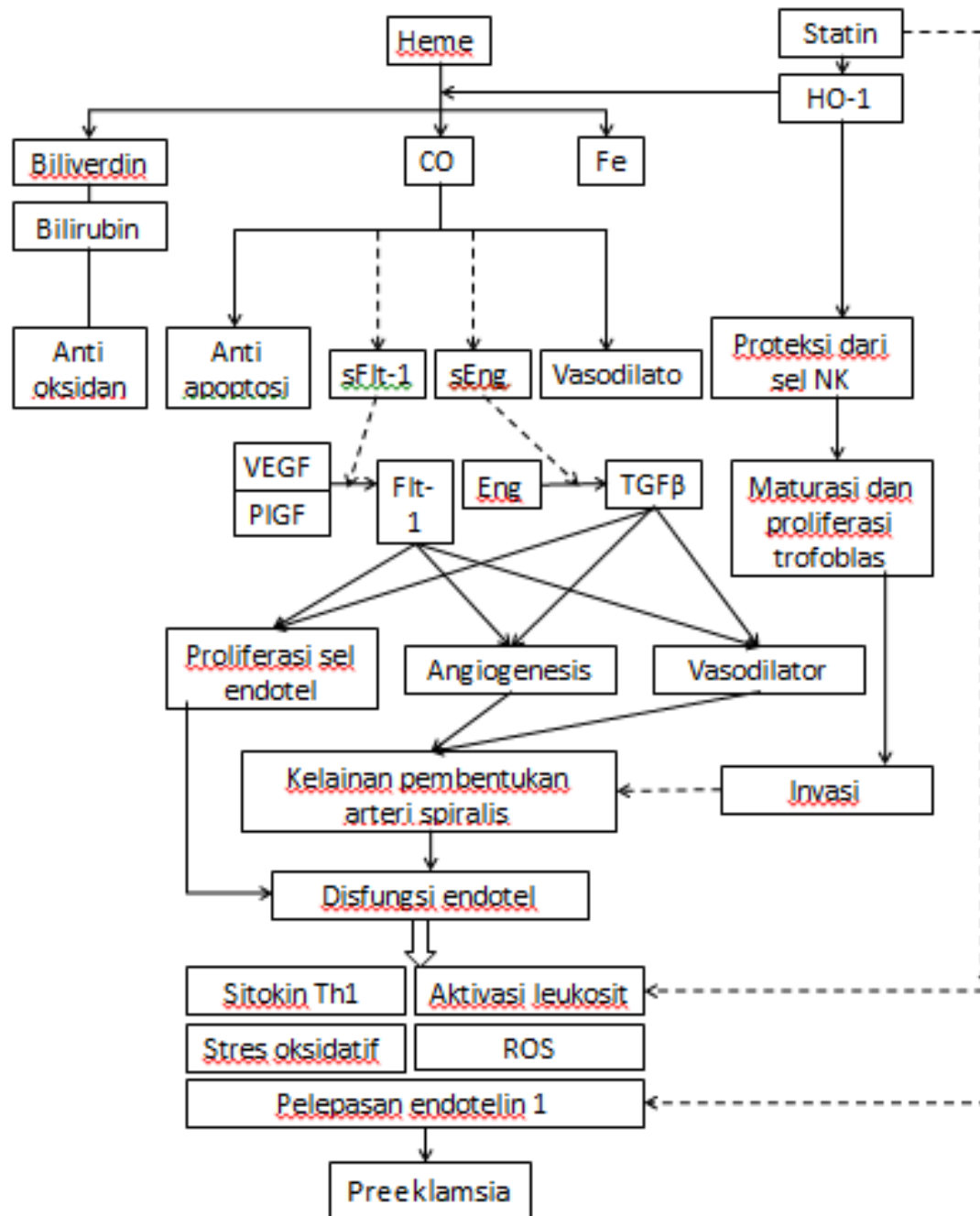


Gambar 3. Meta analisis kelainan kongenital (Zarek and Koren, 2014)



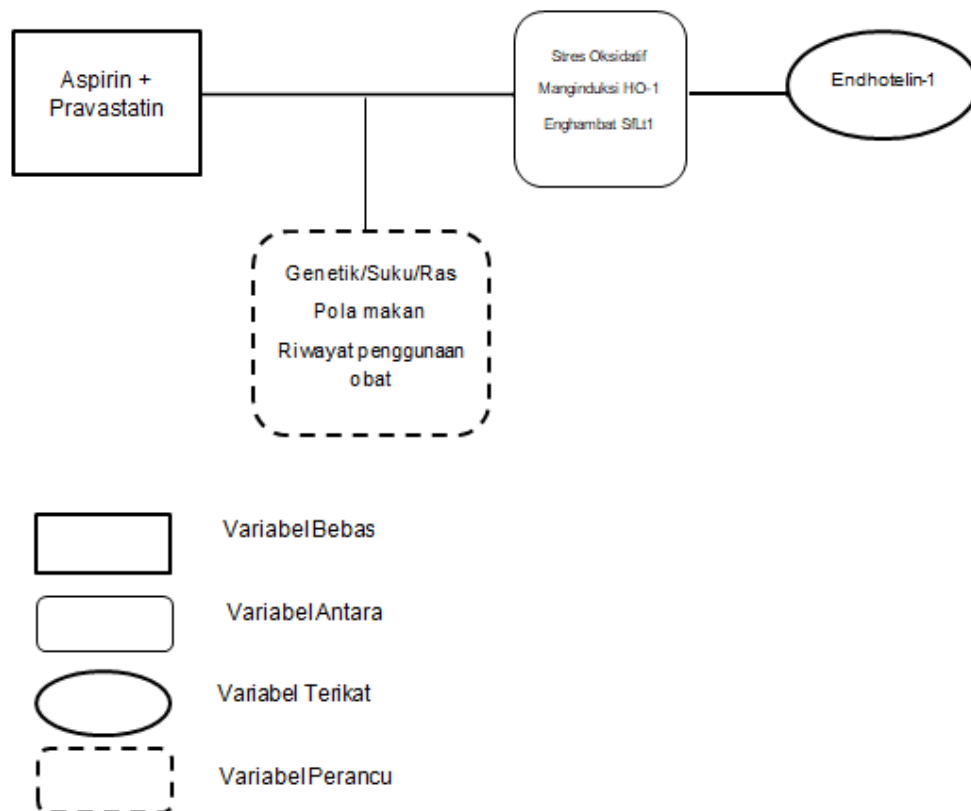
Gambar 4. Meta analisis aborsi spontan (Zarek and Koren, 2014)

### E. Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka Teori

## F. Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka Konsep

## G. Hipotesis Penelitian

Pemberian pravastatin pada pasien berisiko tinggi preeklamsia menurunkan kadar endotelin-1



### H. 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 Mann-Whitney
Endotelin-1	Peptida yang dihasilkan oleh sel endothel pembuluh darah dan sel otot polos pembuluh darah	Numerik • Metode ELISA	Uji t tidak berpasangan Uji Korelasi Spearman
Aspirin	Obat anti-inflamasi nonsteroid (NSAID) yang menghambat vasokonstriksi,	Kategorik (Ordinal)	Uji Mann-Whitney

	mencegah proses inflamasi sistemik dan stres oksidatif.		
Pravastatin	Reduktase Inhibitor, 3-hidroksi-3-metil-glutary-koenzim A (HMG-CoA), bersifat hidrofilik, yang digunakan dalam pengobatan hiperlipidemia	Kategorik (Ordinal)	Uji Mann-Whitney

Tabel 1. Definisi Operasional