

**PENGARUH TERAPI ASPIRIN TERHADAP KADAR *HEPATOCTYTE  
NUCLEAR FACTOR 1 ALPHA* PADA WANITA HAMIL DENGAN  
FAKTOR RISIKO PREEKLAMPSIA**

**THE EFFECT OF ASPIRIN THERAPY ON HEPATOCTYTE NUCLEAR  
FACTOR 1 ALPHA LEVELS IN PREGNANT WOMEN WITH RISK  
FACTORS FOR PREECLAMPSIA**

**Andy Halomoan Simarmata**

**C 055181004**



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

**2022**

**PENGARUH TERAPI ASPIRIN TERHADAP KADAR *HEPATOCTYTE*  
*NUCLEAR FACTOR 1 ALPHA* PADA WANITA HAMIL DENGAN  
FAKTOR RISIKO 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

**Andy Halomoan Simarmata**

Kepada

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


**2022**

**TESIS****PENGARUH TERAPI ASPIRIN TERHADAP KADAR *HEPATOCTYE*  
*NUCLEAR FACTOR 1 ALPHA* PADA WANITA HAMIL DENGAN  
FAKTOR RISIKO PREEKLAMPSIA**

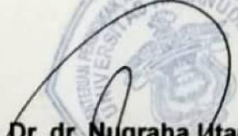
Disusun dan diajukan oleh:

**ANDY HALOMOAN SIMARMATA****Nomor Pokok: C055181004**Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
Pada tanggal 8 Maret 2022  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat**Menyetujui**

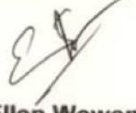

Pembimbing Utama,

  
**Dr. dr. Sriwijaya, Sp. OG,**  
**Subsp. FER**  
**NIP. 196812252000122005**

Ketua Program Studi

  
**Dr. dr. Nugraha Utama, P, Sp. OG,**  
**Subsp. Onk**  
**NIP. 197406242006041009**

Pembimbing Pendamping,

  
**dr. Ellen Wewengkang Sp. OG,**  
**Subsp. KFM**Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin  
**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid,**  
**Sp. PD-KGH, Sp. GK(K)**  
**NIP. 196805301996032001**

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Andy Halomoan Simarmata

NIM : C055181004

Program Studi : Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul :

**PENGARUH TERAPI ASPIRIN TERHADAP KADAR *HEPATOCYTE NUCLEAR FACTOR 1 ALPHA* PADA WANITA HAMIL DENGAN FAKTOR RISIKO PREEKLAMPSIA** dengan ini menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya ilmiah yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa makalah ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

**Makassar, 07 Februari 2022**

Yang menyatakan,



**Andy Halomoan Simarmata**

## PRAKATA

Dengan memanjatkan puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat, rahmat, dan karunia, serta perlindungan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis bertujuan untuk memberikan informasi ilmiah tentang Pengaruh Terapi Aspirin terhadap Kadar *Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha* Pada Wanita Hamil dengan Faktor Risiko Preeklamsia yang dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan penanganan pasien khususnya dalam bidang Obstetri dan Ginekologi. Penulis menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, baik isi maupun tata bahasanya, dengan demikian segala kritik yang membangun sangat diharapkan untuk perbaikan tesis ini.

Penulis dengan tulus menyampaikan ucapan terima kasih kepada Dr. dr. Sriwijaya, Sp.OG (K) sebagai pembimbing, dr. Ellen Wewengkang, Sp.OG (K) sebagai pembimbing II dan Dr. dr. St. Nur Asni, Sp.OG sebagai pembimbing statistik atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih penulis juga sampaikan kepada dr. David Lotisna Sp.OG(K) dan Dr. dr. Elizabeth C

Jusuf, Sp.OG (K) sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Ketua Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K); Ketua Program Studi Dr. dr. Nugraha U.P, Sp.OG(K), Sekretaris Program studi Dr. dr. Imam Ahmadi Farid, Sp.OG(K) dan seluruh staf pengajar beserta pegawai di bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNHAS yang memberikan arahan, dukungan, dan motivasi selama pendidikan.
2. Penasehat Akademik Dr. dr. Rina Previana, Sp.OG (K) yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi atas bantuan dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
4. Paramedis Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit pendidikan dan jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
5. Pasien dan keluarga pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.
6. Kedua orang tua saya yang tercinta Ojak Christian Simarmata dan Lasmaria Manik, istri saya Olivia Rebeca Situmorang, kedua putri saya yang tersayang Attira Hasian Simarmata dan Ammora Hasea Simarmata, saudara-saudara, dan keluarga besar yang telah

memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa serta pengertiannya selama penulis mengikuti pendidikan.

7. Semua pihak yang namanya tidak tercantum, namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Akhir kata, Semoga tesis ini bermanfaat dalam perkembangan ilmu Obstetri dan Ginekologi di masa mendatang.

Makassar, 07 Februari 2022



## ABSTRAK

ANDY HALOMOAN SIMARMATA. *Pengaruh Terapi Aspirin terhadap Kadar Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha pada Wanita Hamil dengan Faktor Risiko Preeklamsia* (dibimbing oleh Sriwijaya, Ellen Wewenggang, dan St. Nur Asni).

Preeklamsia merupakan salah satu penyebab utama kematian ibu di seluruh dunia termasuk di Indonesia. Insiden preeklamsia di Indonesia sekitar 5,3% dan dalam dua dekade terakhir ini tidak terlihat adanya penurunan yang nyata terhadap insiden preeklamsia. Meskipun etiologi preeklamsia masih belum sepenuhnya dipahami, mekanisme patofisiologis utama yang dipercaya adalah disfungsi endotel dan gangguan vaskularisasi plasenta yang dimediasi oleh stres oksidatif. Aspirin sebagai terapi pencegahan preeklamsia memiliki mekanisme yang belum diketahui jelas. Studi sebelumnya menunjukkan terdapat hubungan *Hepatocyte Nuclear Factor* (HNF) sebagai faktor transkripsi dengan mekanisme aspirin dalam mencegah preeklamsia. Metode penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional* dengan pembandingan pada penelitian ini adalah membandingkan kadar HNF1 $\alpha$  pada wanita hamil dengan faktor risiko preeklamsia yang mendapatkan terapi aspirin dan tidak mendapatkan terapi aspirin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan kadar HNF- $\alpha$  pada kelompok yang mendapatkan terapi aspirin ( $245.15 \pm 270.88$ ) dengan kelompok tanpa aspirin ( $128.34 \pm 28.08$ ). Selain itu, tekanan darah rata-rata pada kelompok aspirin lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan kelompok tanpa aspirin baik sistol ( $145.22 \pm 20.56$  VS  $156.89 \pm 14.51$ ) maupun diastol ( $89.63 \pm 8.98$  VS  $99.41 \pm 10.01$ ). Selanjutnya, angka kejadian preeklamsia pada kelompok aspirin secara signifikan lebih rendah daripada kelompok tanpa aspirin ( $p < 0,05$ ). Simpulan penelitian ini menunjukkan bahwa aspirin mampu meningkatkan kadar HNF1 $\alpha$ , menurunkan kejadian preeklamsia, dan menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik pada wanita hamil dengan faktor risiko preeklamsia.

Kata kunci: aspirin, preeklamsia, *hepatocyte nuclear factor* (HNF)





## ABSTRACT

ANDY HALOMOAN SIMARMATA. *The Effect of Aspirin Therapy on Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha content in Pregnant Women Preeclampsia Risk Factor* (supervised by Sriwijaya, Ellen Wewengkang and St. Nur Asni).

Preeclampsia is one of the primary causes of the maternal death worldwide, including in Indonesia. The preeclampsia incident in Indonesia is approximately 5.3% and in the last two decades, there has been no significant decrease in the preeclampsia incident. Although the preeclampsia etiology is still not fully understood, the main pathophysiological mechanisms believed are the endothelial dysfunction and impaired placental vascularization mediated by the oxidative stress. Aspirin as a preventive therapy for the preeclampsia has a mechanism which is not clearly known. Previous studies have shown that there is a correlation between the Hepatocyte Nuclear Factor (HNF) as a transcription factor and aspirin mechanism in preventing the preeclampsia. The research used a cross-sectional design with the comparison, in which there was the comparison between HNF1 $\alpha$  content in the pregnant women with the risk factor of the preeclampsia who received the aspirin therapy and did not get the aspirin therapy. The research result indicates that there is the significant difference in HNF contents between the group receiving the aspirin therapy ( $246.15 \pm 270.88$ ) and the control group ( $128.34 \pm 28.08$ ). Moreover, the mean blood pressure of the aspirin group is significantly lower than that of the control group, both systolic ( $145.22 \pm 20.56$  VS  $156.89 \pm 14.51$ ) and diastolic ( $89.63 \pm 8.98$  VS  $99.41 \pm 10.01$ ). Then, the preeclampsia incident in the aspirin group is significantly lower than in the control group. ( $p < 0.05$ ). It can be concluded that the aspirin can increase HNF1 $\alpha$  content, decrease the preeclampsia incident and decrease the systolic and diastolic blood pressure in the pregnant women with the risk factor of the preeclampsia.

Keywords: aspirin, preeclampsia, Hepatocyte Nuclear Factor (HNF)



## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Preeklamsia	7
B. Aspirin	21
C. Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha (HNF1 $\alpha$ )	31
D. Pengaruh Aspirin terhadap HNF1	38
E. Kerangka Teori	42
F. Kerangka Konsep	43
G. Hipotesis Penelitian	43
H. Definisi Operasional	44
BAB III METODE PENELITIAN	47
A. Rancangan Penelitian	47

B. Tempat dan Waktu Penelitian	47
C. Populasi Penelitian	47
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	48
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	49
F. Alat dan Bahan	50
G. Cara Kerja	50
H. Alur Penelitian	52
I. Pengolahan dan Analisis Data	52
J. Aspek Etis	53
K. Personalia Penelitian	53
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	54
A. Hasil Penelitian	54
B. Pembahasan	61
BAB V PENUTUP	69
A. Kesimpulan	69
B. Saran	69
DAFTAR PUSTAKA	70

## DAFTAR TABEL

No	Judul Tabel	Halaman
1.	Faktor risiko preeklamsia berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik	9
2.	Faktor risiko preeklamsia	14
3.	Definisi klinis preeklamsia	21
4.	Efek aspirin pada gen HNF plasenta transgenik dan nontransgenik	39
5.	Karakteristik yang berhubungan dengan faktor risiko preeklamsia pada subjek penelitian	55
6.	Profil HNF- $\alpha$ pada wanita risiko tinggi preeklamsia	57
7.	Profil tekanan darah pada wanita risiko preeklamsia	58
8.	Hubungan aspirin terhadap luaran wanita risiko tinggi preeklamsia	59

## DAFTAR GAMBAR

No	Judul Gambar	Halaman
1.	Alur patogenesis preeklamsia	16
2.	Struktur 2D Aspirin	22
3.	Aksi farmakologis dan biologis aspirin oleh kelompok salisilat dan asetil reaktifnya	25
4.	Sintesis mediator lipid pro-inflamasi dan pro-resolving dari asam arakidonat (AA)	26
5.	Domain struktural famili HNF	35

**DAFTAR LAMPIRAN**

<b>No</b>	<b>Judul Lampiran</b>	<b>Halaman</b>
1	Naskah Penjelasan Untuk Responden	73
2	Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan	75
3	Lembar Pengumpulan Data Dasar Peserta Penelitian	76
4	Rekomendasi Persetujuan Etik	80
5	Surat Izin Penelitian	81
6	Data Penelitian	82
7	Table induk	84

## DAFTAR SINGKATAN

HNF	: <i>Hepatocyte Nuclear Factor</i>
AA	: <i>Asam Arakidonat</i>
AKI	: <i>Angka Kematian Ibu</i>
HDK	: <i>Hipertensi Dalam Kehamilan</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
STOX1A	: <i>Storkhead Box 1A</i>
FOXA	: <i>Forkhead Box A</i>
ONECUT	: <i>A Cut-homeodomain</i>
C3	: <i>Complement 3</i>
CFB	: <i>Complement Factor B</i>
HNF1a	: <i>Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
ANC	: <i>Antenatal Care</i>
DMTI	: <i>Diabetes Mellitus Tergantung Insulin</i>
RR	: <i>Risk Ratio</i>
VEGF	: <i>Vascular Endhotelial Growth Factor</i>
PIGF	: <i>Placental Growth Factor</i>
sFlt-1	: <i>Soluble fms-like Tyrosine kinase 1</i>
AT1-AA	: <i>Angiotensi II type 1 Autoantibody</i>
ASSHP	: <i>Australian Society for Study of Hypertension In Pregnancy</i>

RCOG	: <i>Royal College of Obstetrics and Gynecology</i>
FGR	: <i>Fetal Growth Restriction</i>
ARDV	: <i>Absent or Reserved End Diastolic Velocity</i>
IV	: <i>Intravena</i>
GI	: <i>Gastrointestinal</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
NSAID	: <i>Non steroid Antiinflamasi</i>
ATL	: <i>Aspirin-triggered lipoxins</i>
ALXR	: <i>Airway Lipoxin Receptor</i>
AA	: <i>Asam Arakidonat</i>
HELLP	: <i>Hemolisis, Peningkatan Enzim Hati, Trombositopenia</i>
USPSTF	: <i>US Preventive Services Task</i>
ACOG	: <i>American College of Obsetricians and Gynecologists</i>
DBD	: <i>DNA Binding Domain</i>
SNP	: <i>Single Nucleoside Protein</i>
WH	: <i>Winged Helix</i>
HD	: <i>Hemodinamic Divergen</i>
CRP	: <i>C-reaktif Protein</i>
PEB	: <i>Preeklamsia Berat</i>
OR	: <i>Odds Ratio</i>



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Angka kematian ibu (AKI) yang tinggi merupakan masalah kesehatan di Indonesia dan juga mencerminkan kualitas pelayanan kesehatan selama kehamilan dan nifas. Indonesia merupakan salah satu negara dengan AKI tertinggi di Asia Tenggara. Tiga penyebab utama kematian ibu di Indonesia yaitu perdarahan, hipertensi dalam kehamilan (HDK), dan infeksi. Namun proporsinya telah berubah, perdarahan dan infeksi cenderung mengalami penurunan sedangkan HDK proporsinya semakin meningkat (Kementerian Kesehatan, 2015).

Morbiditas dan mortalitas akibat preeklamsia terjadi 5 sampai 7% dari semua kehamilan dan bertanggung jawab atas lebih dari 70.000 kematian ibu dan 500.000 janin kematian di seluruh dunia setiap tahun. Di Amerika Serikat, preeklamsia/eklamsia adalah penyebab utama kematian ibu, morbiditas berat, perawatan intensif, operasi caesar, dan persalinan prematur. Prevalensi preeklamsia di negara maju adalah 1,3% - 6%, sedangkan di negara berkembang adalah 1,8% - 18% (Este-Valverde dkk, 2018).

Insiden preeklamsia di Indonesia sendiri adalah 128.273/tahun atau sekitar 5,3%. Kecenderungan yang ada dalam dua dekade terakhir ini tidak terlihat adanya penurunan yang nyata terhadap insiden preeklamsia (POGI, 2015).

Permasalahan yang menjadi penyebab masih tingginya angka kejadian preeklamsia adalah akibat ketidakseragaman dalam hal skrining, pencegahan primer, pencegahan sekunder, dan penanganan preeklamsia. Pencegahan primer preeklamsia yaitu skrining faktor risiko terjadinya preeklamsia untuk setiap wanita hamil sejak awal kehamilannya. Pencegahan sekunder yaitu pemberian aspirin dosis rendah (80mg/hari) pada wanita risiko tinggi preeklamsia sebaiknya mulai diberikan sebelum usia kehamilan 20 minggu (Wibowo dkk., 2016).

Preeklamsia merupakan sindrom kehamilan yang spesifik berupa berkurangnya perfusi organ akibat vasospasme dan aktivasi endotel, yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah dan proteinuria. Konsep preeklamsia telah berubah sepanjang abad ini, mulai dari penyakit spesifik pada ginjal yang mengarah ke nefritis kronis, menjadi toksemia yang disebabkan oleh toksin dalam sirkulasi. Saat ini preeklamsia diartikan sebagai sindrom dimana ditemukan hipertensi pada usia kehamilan  $\geq 20$  minggu, disertai onset baru dari proteinuria atau disfungsi dari sistem organ lain apabila tidak ditemukan adanya proteinuria (ACOG, 2019).

Meskipun etiologi preeklamsia masih belum sepenuhnya dipahami, mekanisme patofisiologis utama adalah disfungsi endotel dan gangguan vaskularisasi plasenta. Oksidasi *Low Density Lipoprotein* (LDL), stres oksidatif, dan peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) memiliki peran penting dalam disfungsi vaskular plasenta. Pada onset awal penyakit, gangguan remodeling arteri spiral menyebabkan malperfusi plasenta,

akibatnya muncul kerusakan iskemik dan respon inflamasi (August & Sibai, 2017).

Aspirin sebagai terapi pencegahan preeklamsia memiliki efek anti-inflamasi, anti-trombotik dan antioksidan, dengan demikian, aspirin bekerja dengan mencegah terjadinya disfungsi endotelial sistemik yang menjadi karakteristik preeklamsia. Aspirin juga memiliki efek langsung pada sirkulasi fetoplasenta. Ducat dkk (2019), melaporkan bahwa pada plasenta model tikus preeklamsia, aspirin secara dramatis menekan produksi gen koagulasi serta gen yang dimodifikasi oleh overekspresi *Storkhead Box 1A* (STOX1A). Analisis promotor gen yang diubah regulasinya oleh aspirin menunjukkan bahwa promotor ini terbentuk di situs faktor transkripsi HNF. Pada plasenta tikus, Ducat (2019) melaporkan bahwa tingkat transkripsi target HNF $\alpha$  juga menurun.

*Hepatocyte Nuclear Factor* (HNF), terdiri dari beberapa family yaitu HNF1 $\alpha/\beta$ , *Forkhead box A* (FOXA) 1/2/3 dan *A Cut-homeodomain* (ONECUT) 1/2 merupakan faktor transkripsi yang diekspresikan di berbagai jaringan dan organ, termasuk hati, pankreas, dan ginjal. Ekspresi HNF dilaporkan berperan dalam perkembangan embrio dan perkembangan berbagai jaringan tubuh pada masa dewasa. Adanya mutasi HNF dilaporkan menyebabkan penyakit pada manusia, namun mekanisme spesifik belum dapat dijelaskan (Lau dkk, 2018). Faktor transkripsi HNF mengatur ekspresi sejumlah besar ekspresi gen koagulasi (dikode oleh gen F2), FVII, FVIII, FX, FXI, FXII, protein S, protein Z, dan antitrombin. Tikus

yang diinjeksikan RNA *short-interfering* menunjukkan adanya penurunan signifikan berbagai gen yang mengendalikan koagulasi di hati. Selain koagulasi, HNF $\alpha$  mengatur ekspresi beberapa komponen komplemen termasuk komponen utama *Complement 3 (C3)* dan *Complement Factor B (CFB)*. Keduanya mendownregulasi plasenta transgenik yang diberikan aspirin. *Hepatocyte Nuclear Factor  $\alpha$*  juga meregulasi ekspresi gen kunci dalam metabolisme xenobiotik, sintesis dan konjugasi asam empedu, homeostasis lemak dan gluconeogenesis (Ducat dkk., 2019).

Penulis menyimpulkan bahwa pemberian aspirin pada plasenta transgenik dengan preeklamsia menurunkan ekspresi HNF $\alpha$  secara signifikan dan juga beberapa gen target yang terlibat dalam koagulasi, komplemen, transpor lipid dan homeostasis. Aksi aspirin pada plasenta terjadi melalui downregulasi HNF $\alpha$  dengan bekerja sebagai gen penghubung (Ducat dkk., 2019).

Pencegahan merupakan kunci utama dalam menurunkan kejadian preeklamsia. Efektifitas Aspirin dalam pencegahan preeklamsia masih belum sepenuhnya diketahui. *Hepatocyte Nuclear Factor* tampaknya berperan sebagai penghubung aksi aspirin dalam mengatur faktor koagulasi, komplemen, transport lipid dan homeostasis dalam pencegahan preeklamsia. Berdasarkan penjelasan tersebut, peneliti mengambil judul "Pengaruh Terapi Aspirin Terhadap Kadar *Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha* (HNF1 $\alpha$ ) Pada Wanita Hamil Dengan Faktor Risiko Preeklamsia".

## **B. Rumusan Masalah**

1. Bagaimanakah pengaruh pemberian terapi aspirin terhadap kadar *Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha* (HNF1 $\alpha$ ) pada wanita hamil dengan faktor risiko preeklamsia ?

### **C. Tujuan Penelitian**

1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian terapi aspirin pada kadar *Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha* (HNF1 $\alpha$ ) pada wanita hamil dengan faktor risiko preeklamsia.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar HNF1 $\alpha$  pada wanita hamil dengan faktor risiko preeklamsia yang menerima terapi aspirin.
- b. Mengetahui kadar HNF1 $\alpha$  pada wanita hamil dengan faktor risiko preeklamsia yang tidak menerima terapi aspirin.
- c. Membandingkan kadar HNF1 $\alpha$  pada ibu hamil dengan faktor risiko preeklamsia yang menerima terapi aspirin dan yang tidak menerima terapi aspirin.

### **D. Manfaat Penelitian**

## 1. Manfaat keilmuan

- a. Memberikan informasi ilmiah tentang pengaruh pemberian terapi aspirin terhadap kadar HNF1 $\alpha$  pada wanita hamil dengan faktor risiko preeklamsia di kota Makassar.
- b. Menjadi data dasar dan acuan bagi penelitian selanjutnya mengenai kadar HNF1 $\alpha$  dalam pencegahan terjadinya preeklamsia.

## 2. Manfaat aplikasi

- a. Pemeriksaan kadar HNF1 $\alpha$  dapat digunakan untuk mendeteksi terjadinya preeklamsia pada wanita hamil yang mendapat terapi aspirin.
- b. Mengetahui pengaruh terapi aspirin terhadap kadar HNF1 $\alpha$  pada wanita hamil dengan faktor risiko preeklamsia.
- c. Membantu klinisi untuk memprediksi kemungkinan terjadinya preeklamsia pada pasien yang mendapat terapi pencegahan dengan aspirin.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Preeklamsia**

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

##### 1. Faktor risiko

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



memungkinkan untuk menghindari atau mengontrol penyebab-penyebab tersebut, namun hingga saat ini penyebab pasti terjadinya preeklamsia masih belum diketahui (Wibowo, 2016).

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

Tabel 1. Faktor risiko preeklamsia berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan fisik (Wibowo, 2016).

Anamnesis	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Umur &gt; 40 tahun</li> <li>2. Nulipara</li> <li>3. Multipara dengan riwayat preeklamsia sebelumnya</li> <li>4. Multipara dengan kehamilan oleh pasangan baru</li> <li>5. Multipara yang jarak kehamilan sebelumnya 10 tahun atau lebih</li> <li>6. Riwayat preeklamsia pada ibu atau saudara perempuan</li> <li>7. Kehamilan multipel</li> <li>8. IDDM (Insulin Dependent Diabetes Melitus)</li> <li>9. Hipertensi kronik</li> <li>10. Penyakit Ginjal</li> <li>11. Sindrom antifosfolipid (APS)</li> <li>12. Kehamilan dengan inseminasi donor sperma, oosit atau embrio</li> <li>13. Obesitas sebelum hamil</li> </ol>
Pemeriksaan fisik	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Indeks masa tubuh &gt; 35</li> <li>2. Tekanan darah diastolik &gt; 80 mmHg</li> <li>3. Proteinuria (dipstick &gt;+1 pada 2 kali pemeriksaan berjarak 6 jam atau secara kuantitatif 300 mg/24 jam)</li> </ol>

Dikutip dari: POGI, 2016

Faktor-faktor yang berhubungan dengan risiko preeklamsia adalah (Wibowo, 2016):

a. Usia

Duckitt melaporkan peningkatan risiko preeklamsia hampir dua kali lipat pada wanita hamil berusia 40 tahun atau lebih baik pada primipara (RR 1,68 95%CI 1,23 - 2,29), maupun multipara (RR 1,96 95%CI 1,34 - 2,87). Usia muda tidak meningkatkan risiko preeklamsia secara bermakna. Robillard, dkk melaporkan bahwa

risiko preeklamsia pada kehamilan kedua meningkat dengan usia ibu (1,3 setiap 5 tahun penambahan umur;  $p < 0,0001$ ).

b. Nulipara

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

c. Kehamilan pertama oleh pasangan baru

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

d. Jarak antar kehamilan

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

e. Riwayat preeklamsia sebelumnya

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

f. Riwayat keluarga preeklamsia

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

g. Kehamilan multipel

Studi yang melibatkan 53.028 wanita hamil menunjukkan, kehamilan kembar meningkatkan risiko preeklamsia hampir 3 kali lipat (RR 2.93 95%CI 2,04 - 4,21). Analisa lebih lanjut menunjukkan kehamilan triplet memiliki risiko hampir 3 kali lipat dibandingkan kehamilan duplet (RR 2,83; 95%CI 1.25 - 6.40). Sibai dkk menyimpulkan bahwa kehamilan ganda memiliki tingkat risiko yang lebih tinggi untuk menjadi preeklamsia dibandingkan kehamilan normal (RR 2,62; 95% CI, 2,03 - 3,38).

h. Donor oosit, donor sperma dan donor embrio

Kehamilan setelah inseminasi donor sperma, donor oosit atau donor embrio juga dikatakan sebagai faktor risiko. Satu hipotesis yang populer penyebab preeklamsia adalah maladaptasi imun. Mekanisme dibalik efek protektif dari paparan sperma masih belum diketahui. Data menunjukkan adanya peningkatan frekuensi preeklamsia setelah inseminasi donor sperma dan oosit, frekuensi preeklamsia yang tinggi pada kehamilan remaja, serta makin mengecilnya kemungkinan terjadinya preeklamsia pada wanita hamil

dari pasangan yang sama dalam jangka waktu yang lebih lama. Walaupun preeklamsia dipertimbangkan sebagai penyakit pada kehamilan pertama, frekuensi preeklamsia menurun drastis pada kehamilan berikutnya apabila kehamilan pertama tidak mengalami preeklamsia. Namun, efek protektif dari multiparitas menurun apabila berganti pasangan. Robillard dkk melaporkan adanya peningkatan risiko preeklamsia sebanyak 2 (dua) kali pada wanita dengan pasangan yang pernah memiliki istri dengan riwayat preeklamsia (OR 1,8; 95 % CI 95%, 2-2,6).

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

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

j. DMTI (Diabetes Mellitus Tergantung Insulin)

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

k. Penyakit Ginjal

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

l. Sindrom antifosfolipid

Dari 2 studi kasus kontrol yang diulas oleh Duckitt menunjukkan adanya antibodi antifosfolipid (antibodi antikardiolipin, antikoagulan lupus atau keduanya) meningkatkan risiko preeklamsia hampir 10 kali lipat (RR 9,72 ; 95% CI 4,34 - 21,75).

m. Hipertensi kronik

Chappell dkk meneliti 861 wanita dengan hipertensi kronik, didapatkan insiden preeklamsia superimposed sebesar 22% (n=180) dan hampir setengahnya adalah preeklamsia onset dini (< 34 minggu) dengan keluaran maternal dan perinatal yang lebih buruk (Wibowo, 2016).

Tabel 2. Faktor Risiko Preeklamsia

Variabel		Risk Ratio (RR)
Faktor risiko utama	Riwayat preeklamsia	8,4
	Hipertensi kronis	5,1
	Diabetes mellitus pregestasional	3,7
	Kehamilan ganda	2,9
	IMT sebelum hamil >30	2,8
	Sindrom antifosfolipid	2,8
Faktor risiko lainnya	Lupus erimatosus sistemik	2,5
	Riwayat stillbirth	2,4
	IMT sebelum hamil >25	2,1
	Nulliparitas	2,1
	Riwayat solusio plasenta	2,0
	ART	1,8
	Penyakit ginjal kronis	1,8
	Usia ibu tua (>35)	1,2
	Suspek genetik (ayah atau ibu)	
Faktor risiko yang lebih jarang	Riwayat preeklamsia dalam keluarga	
	Janin dengan trisomi 13	

Dikutip dari: Rana et al

## 2. Patofisiologi

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

- a. Gangguan implantasi plasenta atau ukuran plasenta yang lebih besar seperti pada kehamilan multifetal.

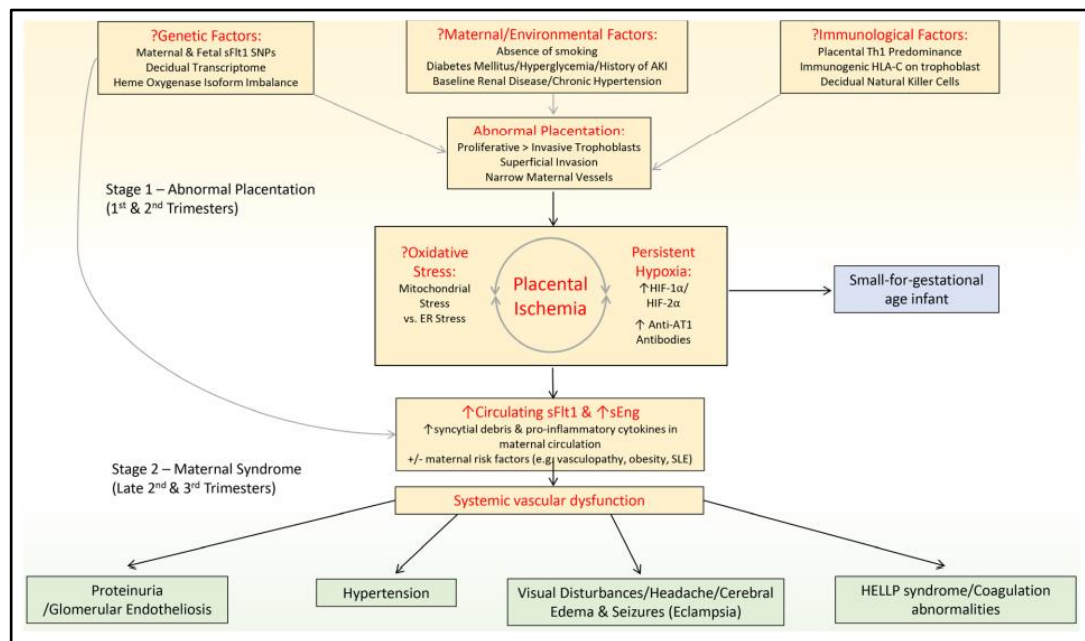


- b. Kelainan respon ibu terhadap heterotip dan fenotip akibat perubahan fisiologi dan metabolisme tubuh selama masa kehamilan menyebabkan disfungsi endotel pembuluh darah dan inflamasi multisistemik (Granger dkk., 2001).

Patogenesis dari preeklamsia dapat dijelaskan sebagai berikut:

- a. Kelainan uteroplasenta: Arteri spiralis uterus gagal membentuk sinusoid yang cukup luas untuk memenuhi vaskularisasi plasenta. Pada kehamilan normal, invasi trofoblastik ke dalam miometrium dan desidua mengubah arteri spiralis menjadi sinusoid dengan resistensi yang rendah. Perubahan ini memungkinkan vaskularisasi plasenta dan janin terpenuhi. Pada preeklamsia, kelainan invasi trofoblastik pada pembuluh darah rahim dapat menyebabkan gangguan aliran darah yang mengarah pada hipoksia. Kelainan perfusi dan hemodinamika dapat menyebabkan pembentukan aterosclerosis akut dan plak aterosklerotik pada arteri spiralis. Beberapa faktor dari plasenta dilepaskan untuk mengkompensasi aliran darah ke plasenta. Faktor ini selanjutnya dapat menyebabkan gangguan pada maternal. Faktor yang dilepaskan dari plasenta berupa angiogenik, sitokin, produk peroksidasi lipid, autoantibodi, dan sisa-sisa sel plasenta (Gambar 1).
- b. Faktor angiogenik: iskemia plasenta diyakini berpengaruh terhadap disfungsi sel endotel dengan mengubah keseimbangan antara tingkat sirkulasi faktor pertumbuhan angiogenik dan anti angiogenik.

Faktor ini adalah *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Placental Growth Factor* (PlGF), dan *Soluble fms-like Tyrosine kinase 1* (sFlt-1). *Soluble fms-like Tyrosine kinase 1* (sFlt-1) berfungsi untuk menghambat aktivitas VEGF dan PlGF. *Soluble Endoglin* (s-Eng) adalah protein antiangiogenik lain yang terlibat dalam patogenesis preeklamsia. Baik sFlt-1 dan s-Eng ditemukan meningkat dalam sirkulasi ibu sebelum onset preeklamsia.



**Gambar 1. Alur patogenesis preeklamsia**

- c. Peroksidasi lipid: oksidasi lipoprotein (stres oksidatif) terjadi pada kehamilan normal namun sangat meningkat pada preeklamsia. Peroksidasi lipid dari sinsitio trofoblast menyebabkan pelepasan oksidatif metabolik yang stabil seperti malondialdehid dan 4-hidroksinonenal yang menyebabkan kerusakan endotel.

- d. Inflamasi dan sitokin: peran plasenta dalam peningkatan sitokin proinflamasi belum diketahui secara pasti. Tetapi plasentasi yang buruk selain menyebabkan hipoksia juga dapat meningkatkan pelepasan mediator inflamasi pada sirkulasi ibu. Leukosit di tempat implantasi plasenta dan vena uterus diaktifkan untuk melepaskan sitokin dan oksigen reaktif. Sel positif-elastase yang merupakan penanda aktivasi neutrofil ditemukan meningkat di desidua dan tempat implantasi plasenta.
- e. Fragmen plasenta dan mikro partikel: banyak mikro partikel dari permukaan plasenta dan sinsitiotrofoblas yang beredar dalam sirkulasi ibu dengan preeklamsia akibat kematian sel karena hipoksia. Hal ini meningkatkan respon inflamasi ibu terhadap kehamilan. Sitokeratin dan DNA janin secara langsung merusak sel endotel vaskular. Hal tersebut juga berinteraksi dengan sel fagosit dan berkontribusi pada respon inflamasi.
- f. Autoantibodi: penelitian terbaru menunjukkan bahwa wanita dengan preeklamsia memiliki autoantibodi yang disebut *Angiotensin II type 1 Autoantibody* (AT1-AA). Antibodi ini mengaktifkan reseptor angiotensin II. Ini didapatkan dalam sirkulasi ibu 2 tahun setelah kelahiran anak dan menunjukkan bahwa preeklamsia adalah penyakit autoimun yang diinduksi oleh kehamilan.
- g. Genetik: preeklamsia adalah kelainan genetik dan dipengaruhi oleh faktor lingkungan. Hal ini dibuktikan dengan meningkatnya angka kejadian preeklamsia pada ibu, anak perempuan, saudara

perempuan, dan cucu perempuan yang memiliki riwayat keluarga dengan preeklamsia. Kecenderungan preeklamsia pada anggota keluarga telah dipelajari dengan kemungkinan diturunkan (Granger dkk., 2001).

### 3. Diagnosis

#### a. Penegakan diagnosis hipertensi

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

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

kronik harus dilakukan pada kedua tangan, dengan menggunakan hasil pemeriksaan yang tertinggi (POGI, 2016).

b. Penegakan diagnosis proteinuria

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

banding kreatinin dapat memprediksi proteinuria dengan lebih baik (POGI, 2016).

c. Penegakan diagnosis preeklamsia

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

1. Trombositopenia: trombosit < 100.000 / mikroliter
2. Gangguan ginjal: kreatinin serum >1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya
3. Gangguan liver: peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik/regio kanan atas abdomen
4. Edema Paru
5. Didapatkan gejala neurologis: stroke, nyeri kepala, gangguan visus

6. Gangguan pertumbuhan janin yang menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta: oligohidramnion, *Fetal Growth Restriction* (FGR) atau didapatkan adanya *absent or reversed end diastolic velocity* (ARDV).

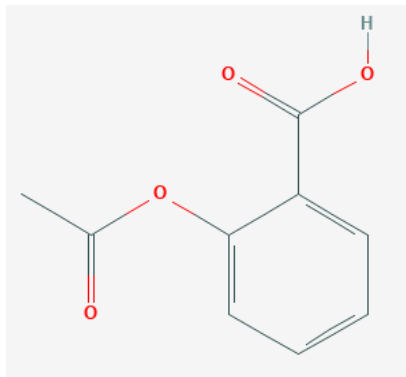
Tabel 3. Definisi Klinis Preeklamsia

Preeklamsia	<p>Tekanan darah meningkat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistolik <math>\geq 140</math> mmHg, 2 kali pemeriksaan berjarak 4 jam pada wanita yang sebelumnya normotensif</li> </ul> <p>Proteinuria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 300</math> mg/24 jam pada sampel urin</li> <li>• Protein/kreatinin <math>\geq 0,3</math></li> <li>• Pemeriksaan dipstik 1+</li> </ul>
Preeklamsia berat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tekanan darah sistolik <math>\geq 160</math> mmHg atau diastolik <math>\geq 110</math> mmHg, 2 pemeriksaan, berjarak 4 jam saat istirahat</li> <li>• Trombositopenia (<math>&lt; 100.000 \mu\text{L}</math>)</li> <li>• Tes fungsi hati 2x normal atau nyeri epigastrium kanan atas persisten berat</li> <li>• Konsentrasi kreatinin dalam serum <math>&gt; 1,1</math> mg/dL atau kadar kreatinin meningkat 2 kali lipat tanpa ada riwayat penyakit ginjal</li> <li>• Edema pulmonal</li> <li>• Onset baru gejala serebral atau visual</li> </ul>

Dikutip dari: Rana et al

## B. Aspirin

Aspirin adalah agen antiinflamasi non-steroid yang diberikan secara oral. Asam asetilsalisilat berikatan dengan residu *acetylates serine* dalam siklooksigenase, menghasilkan penurunan sintesis prostaglandin, agregasi trombosit, dan inflamasi. Agen ini menunjukkan sifat analgesik, antipiretik, dan antikoagulan (*National Center for Biotechnology Information*).



**Gambar 2. Struktur 2D Aspirin**

Aspirin adalah salah satu obat yang paling banyak digunakan secara global, dengan perkiraan 40.000 ton (50 hingga 120 miliar pil) Aspirin dikonsumsi setiap tahun. Aspirin terdaftar dalam Daftar Obat Esensial Organisasi Kesehatan Dunia. Obat ini tersedia sebagai obat generik (Jones, 2015; *World Health Organization*, 2019).

Aspirin memiliki bentuk kristal putih tidak berbau atau bubuk kristal dengan rasa yang agak pahit. Titik didih pada 140 °C. Titik lebur pada 138-140 °C. Massa jenis 1,4 g/cm<sup>3</sup> (*National Center for Biotechnology Information*).

### **Sediaan dan Dosis**

Aspirin dapat diberikan melalui rute oral, rektal, dan intravena (IV). Aspirin tersedia dalam dosis yang berbeda, yang terendah adalah 81 mg juga disebut *baby aspirin*. Bentuk sediaan dan dosis aspirin lainnya adalah (Arif & Aggarwal, 2019):

1. Tablet: 325 mg, 500 mg
2. Tablet pelepasan tertunda: 81 mg, 325 mg, 500 mg, 650 mg
3. Kunyah: 81 mg



4. Suppositoria: 60 mg, 120 mg, 200 mg, 300 mg, 600 mg
5. Intravena: 250 mg, 500 mg

### **Farmakokinetik**

Absorpsi aspirin pada saluran gastrointestinal (GI) tergantung pada bentuk formulasi. Bentuk cair lebih cepat diserap dibandingkan tablet. Hidrolisisnya menghasilkan asam salisilat. Asam salisilat memiliki jendela terapi yang sempit. Jika dipertahankan dalam kisaran sempit maka akan memberikan efek anti-inflamasi yang sesuai (Arif & Aggarwal, 2019).

Absorpsi aspirin di usus halus sensitif terhadap pH. Absorpsi lebih tinggi di usus halus daripada lambung untuk rentang pH yang sama. Pada pH 3,5 atau 6,5, absorpsi aspirin di usus halus lebih besar daripada di lambung. Lambung tidak menyerap aspirin pada pH 6,5 (Arif & Aggarwal, 2019).

Eliminasi salisilat terjadi melalui dua jalur, yaitu dengan pembentukan *salicyluric acid* dan *salicyl phenolic glucuronide*. Asam salisilat diekskresi melalui ginjal. Obat-obatan seperti antasida dapat meningkatkan pembersihan ginjal karena mereka meningkatkan pH urin. Aspirin dapat melewati sawar darah-plasenta. Aspirin juga dapat ditemukan dalam ASI (Arif & Aggarwal, 2019).

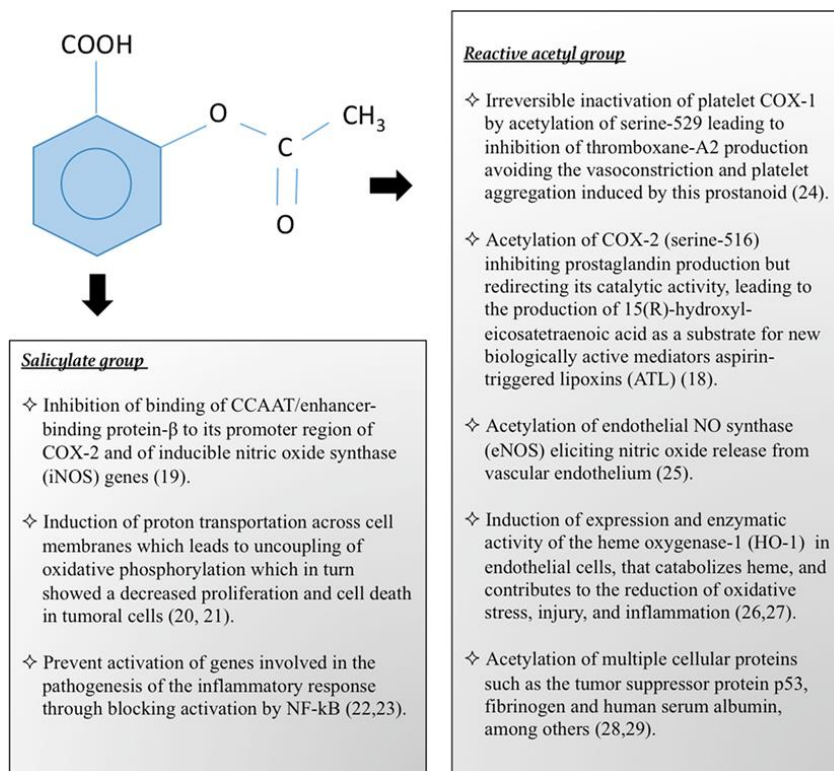
### **Farmakodinamik**

Hampir 90% penghambatan Cyclooxygenase (COX) dapat dicapai dengan pemberian 160 hingga 325 mg aspirin. Efek ini berlangsung selama

sekitar 7 hingga 10 hari yang biasanya sesuai dengan umur trombosit. Penghambatan Prostacyclin dapat dicapai dengan penggunaan dosis yang lebih tinggi. Penghambatan ini terjadi pada sel endotel pembuluh darah (Arif & Aggarwal, 2019).

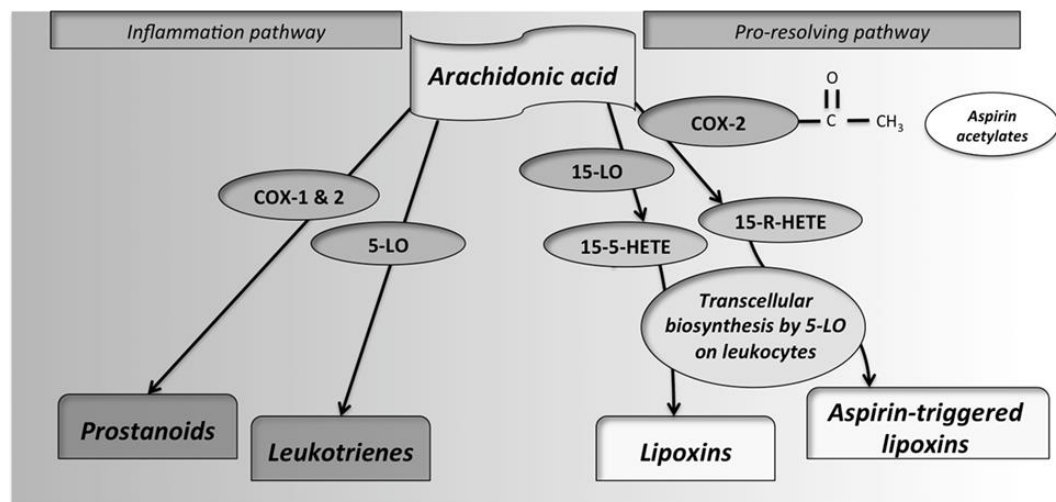
### **Mekanisme Kerja**

Aspirin adalah prototipe obat antiinflamasi non-steroid (NSAID) dengan agen aktif asam salisilat. Asam salisilat tersusun atas satu cincin benzena dan dua radikal, satu hidroksil dan satu karboksil. Pada aspirin, gugus hidroksil salisilat diubah menjadi gugus asetil dengan esterifikasi. Sifat farmakologis aspirin mirip dengan salisilat, mekanisme biologisnya juga menyerupai salisilat, namun disertai efek independen lainnya karena kelompok asetat reaktif lain. Kedua komponen (kelompok salisilat dan asetat) bekerja aktif secara biologis dan bertindak secara independen satu sama lain di lokasi yang berbeda. Ringkasan tindakan farmakologis dari komponen-komponen aspirin ini dirangkum dalam Gambar 3 (Cadavid, 2017).



**Gambar 3. Aksi farmakologis dan biologis aspirin oleh kelompok salisilat dan asetil reaktifnya (Cadavid, 2017).**

Aspirin dosis rendah (75-100 mg / hari) cukup untuk serine asetil 530 COX-1 yang ireversibel, menghambat pembentukan tromboxan-A2 trombosit, yang menghasilkan efek antitrombotik. Dosis aspirin dosis menengah (650 mg hingga 4 g/hari) menghambat COX-1 dan COX-2. Selain itu, aspirin dapat menginduksi produksi *aspirin-triggered lipoxins* (ATL). Mediator lipid ini mengarahkan aksinya dengan mengikat reseptor *G-protein-coupled*, bernama *Airway Lipoxin Receptor* (ALXR). Skema sederhana dari jalur metabolisme AA ditunjukkan pada Gambar 4 (Cadavid, 2017).



**Gambar 4. Sintesis mediator lipid pro-inflamasi dan pro-resolving dari asam arakidonat (AA) (Cadavid, 2017).**

### Aspirin untuk Mencegah Preeklamsia

Aspirin dosis rendah mengurangi frekuensi preeklamsia, serta hasil kehamilan yang merugikan (kelahiran prematur, IUGR), sekitar 10 hingga 20 persen ketika diberikan kepada wanita dengan risiko sedang hingga tinggi. Profil keselamatan ibu/janin juga dilaporkan sangat baik dalam kehamilan.

Preeklamsia dikaitkan dengan peningkatan pergantian trombosit dan peningkatan kadar tromboksan yang berasal dari trombosit menyebabkan uji coba secara acak mengevaluasi terapi aspirin dosis rendah pada wanita yang dianggap memiliki peningkatan risiko preeklamsia. Berbeda dengan terapi aspirin dosis tinggi, aspirin dosis rendah (60 hingga 150 mg/hari) mengurangi sintesis tromboksan trombosit sementara tetap mempertahankan sintesis prostacyclin pada dinding pembuluh darah. Meskipun belum diteliti dengan baik, efek menguntungkan dari aspirin dosis

rendah untuk pencegahan preeklamsia juga terkait dengan modulasi inflamasi, yang berlebihan pada wanita dengan preeklamsia (*Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine*, 2018; Atallah dkk., 2017; August, 2019).

Bukti dari uji klinis acak menunjukkan dengan jelas bahwa pemberian aspirin profilaksis pada wanita hamil memiliki sedikit manfaat dalam mengurangi risiko preeklamsia dan gejala sisa. Hasil meta-analisis terbaru di tahun 2019 melaporkan hasil sebagai berikut (74 percobaan, > 40.000 wanita) (*Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine*, 2018; Atallah dkk., 2017; August, 2019).

1. Penurunan risiko preeklamsia proteinuri: RR 0,82, 95% CI 0,77-0,88
2. Penurunan tingkat kematian janin atau neonatal: RR 0,85, 95% CI 0,76-0,95
3. Penurunan tingkat kelahiran prematur <37 minggu: RR 0,91, 95% CI 0,87-0,95
4. Penurunan tingkat bayi kecil untuk usia kehamilan: RR 0,84, 95% CI 0,76-0,92
5. Penurunan hasil maternal dan neonatal buruk yang serius dan komposit: RR 0,90, 95% CI 0,85-0,96
6. Intervensi ini sedikit meningkatkan risiko perdarahan postpartum >500 mL (RR 1.06, 95% CI 1.00-1.12) tetapi tidak memiliki efek yang signifikan pada risiko abrupsio plasenta (RR 1.21, 95% CI 0.95-1.54).

Secara absolut, penulis memperkirakan penurunan kasus: preeklamsia (16 kasus lebih sedikit per 1000 wanita yang diobati), kelahiran prematur (16 kasus per 1000 wanita yang diobati), bayi kecil untuk usia kehamilan (7 kasus lebih sedikit per 1000 wanita yang diobati), kematian janin atau kematian bayi baru lahir (5 kematian lebih sedikit per 1000 wanita yang dirawat), dan hasil buruk serius secara keseluruhan (20 lebih sedikit per 1000 wanita yang diobati). Manfaat terbesar tampaknya pada wanita dengan risiko preeklamsia sedang hingga tinggi.

Meskipun penelitian lain telah menunjukkan bahwa kelahiran prematur sebelum 32 minggu menurun sekitar 60 persen (1,2 banding 2,9 persen, rasio odds [OR] 0,42, 95% CI 0,19-0,93), meta-analisis ini tidak menemukan angka yang sama besar. Penelitian ini juga menemukan bahwa agen antiplatelet mungkin membuat sedikit atau bahkan tidak membuat perbedaan dalam risiko sindrom HELLP (hemolisis, peningkatan enzim hati, trombositopenia; RR 0,77, 95% CI 0,44-1,36), morbiditas ibu yang parah (RR 1,00, 95% CI 0,72 -1,39), atau perawatan di NICU (RR 0,95, 95% CI 0,90-1,00) (*Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine*, 2018; Atallah dkk., 2017; August, 2019).

Berdasarkan data yang tersedia, profilaksis aspirin dosis rendah direkomendasikan untuk wanita berisiko tinggi preeklamsia. Tidak ada konsensus tentang kriteria pasti risiko tinggi. Saat ini yang banyak digunakan adalah kriteria US Preventive Services Task (USPSTF), yang juga didukung oleh American College of Obstetricians and Gynecologists

(ACOG). Insiden preeklamsia diperkirakan setidaknya 8 persen dari wanita hamil dengan salah satu dari faktor-faktor risiko tinggi sbb (*Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine*, 2018; Atallah dkk., 2017; August, 2019):

1. Riwayat kehamilan dengan preeklamsia, terutama onset dini dan dengan hasil luaran yang buruk
2. Kehamilan multiple
3. Hipertensi kronis
4. Diabetes mellitus tipe 1 atau 2
5. Penyakit ginjal kronis
6. Penyakit autoimun dengan komplikasi vaskular potensial (sindrom antifosfolipid, lupus erythematosus sistemik)

Manajemen wanita dengan faktor risiko sedang lebih sulit. US Preventive Services Task (USPSTF) merekomendasikan aspirin dosis rendah untuk pencegahan preeklamsia pada wanita risiko sedang. Insiden preeklamsia diperkirakan kurang dari 8 persen pada wanita hamil dengan hanya satu faktor risiko "sedang". Mengikuti kriteria USPSTF, aspirin dosis rendah dapat ditawarkan untuk pencegahan preeklamsia pada wanita risiko sedang yang memiliki dua atau lebih faktor risiko sbb (*Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine*, 2018; Atallah dkk., 2017; August, 2019):

1. Nulliparitas
2. Obesitas (indeks massa tubuh > 30 kg / m<sup>2</sup>)

3. Riwayat keluarga preeklamsia pada ibu atau saudara perempuan
4. Usia  $\geq 35$  tahun
5. Karakteristik sosiodemografi (ras Afrika-Amerika, tingkat sosial ekonomi rendah)
6. Faktor risiko pribadi (misalnya, riwayat kehamilan melahirkan bayi berat lahir rendah atau kecil untuk usia kehamilan, riwayat hasil luaran kehamilan buruk [misalnya, lahir mati], interval antar kehamilan  $>10$  tahun)

Meskipun wanita nulipara adalah kelompok dengan proporsi terbesar dalam kasus preeklamsia, nulliparitas saja bukan merupakan indikasi untuk profilaksis.

Aspirin dosis rendah tampaknya sedikit atau tidak bermanfaat pada wanita yang sudah mengalami preeklamsia. Pada tahap akhir ini, aspirin tidak mencegah perkembangan menjadi penyakit yang lebih parah dan dapat memperburuk perdarahan pada pasien dengan trombositopenia terkait dengan sindrom preeklamsia/HELLP.

Aspirin dosis rendah untuk pencegahan preeklamsia dapat dimulai pada kehamilan  $\geq 12$  minggu, dan idealnya sebelum 16 minggu. Terapi dini (sebelum 16 minggu) mungkin penting karena gambaran patofisiologis preeklamsia berkembang di awal kehamilan, beberapa minggu sebelum penyakit klinis tampak jelas. Namun, belum tersedia cukup bukti tentang pentingnya inisiasi awal terapi, mungkin karena aspirin memiliki efek besar pada produksi prostasiklin dan fungsi endotel selama kehamilan. Jika



aspirin tidak dimulai pada akhir trimester pertama, inisiasi setelah 16 minggu (tetapi sebelum gejala berkembang) mungkin juga efektif. Sebagian besar penelitian memulai terapi sebelum 28 minggu (*Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine*, 2018; Atallah dkk., 2017; August, 2019).

Dosis aspirin yang optimal untuk pencegahan preeklamsia masih kontroversial. Banyak penelitian menggunakan dosis 81 mg setiap hari. Uji coba acak aspirin untuk pencegahan preeklamsia telah menggunakan dosis mulai dari 50 hingga 150 mg setiap hari. Variasi dalam regimen dosis setidaknya sebagian didasarkan pada formulasi berbeda yang tersedia di berbagai wilayah di dunia (*Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine*, 2018; Atallah dkk., 2017; August, 2019).

### **C. Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha (HNF1 $\alpha$ )**

*Hepatocyte Nuclear Factor* pertama kali diidentifikasi sebagai faktor transkripsi yang banyak ditemukan di hati. Meskipun demikian, HNF juga diekspresikan pada berbagai jaringan dan organ, seperti pankreas dan ginjal. *Hepatocyte Nuclear Factor* memiliki peran penting dalam mengatur perkembangan dan fungsi jaringan ini. Penelitian telah berhasil mengidentifikasi motif ikatan HNF dari berbagai jenis famili dan motif ikatan ini tidak secara khusus aktif di hati. Berbagai jenis gen hepatik dan non hepatik yang mengandung motif ikatan yang cocok dengan HNF pada *promotoma* dan wilayah *enhancemya*, menunjukkan bahwa HNF tidak hanya terbatas pada perkembangan dan fungsi hati. Banyak dari HNF

terlibat dalam sirkuit auto regulator kompleks dan *cross regulator*, pada umumnya bekerja secara bersamaan dalam menentukan perkembangan berbagai jenis jaringan termasuk embrio, pankreas, ginjal dan intestinal (Lau dkk, 2018).

*Hepatocyte Nuclear Factor* diklasifikasikan kedalam 4 famili, HNF1, *Forkhead box A/FOXA/HNF3*), HNF4 dan *A Cut-homeodomain/ONECUT* (OC atau HNF6), masing – masing ditandai dengan perbedaan wilayah fungsional (Gambar 4). Famili HNF1 terdiri dari HNF1 $\alpha$  dan HNF $\beta$ , DNA *Binding Domain* (DBD) dari famili ini berikatan dengan *palindromic consensus sequence* GTTAATNANC (Gambar 4A). Domain dimerisasi pada N-terminus memungkinkan HNF1 $\alpha$  dan HNF $\beta$  untuk membentuk homodimer atau heterodimer. Gen HNF1 $\alpha$  dan HNF $\beta$  masing-masing mengkode 3 isoform (A, B dan C) yang memiliki peranan khusus pada masing- masing jaringan (Lau dkk, 2018; Ryffel, 2001).

*Hepatocyte nuclear factor 1 homeobox A*, juga dikenal sebagai HNF1A, adalah gen manusia pada kromosom 12. Gen ini diekspresikan di banyak jaringan dan tipe sel. Protein yang dikodekan oleh gen ini adalah faktor transkripsi yang banyak diekspresikan dalam hati dan terlibat dalam regulasi ekspresi beberapa gen spesifik hati. Mutasi pada gen HNF1A menyebabkan diabetes. Gen HNF1A juga mengandung satu dari 27 *Single Nucleoside Protein* (SNP) yang terkait dengan peningkatan risiko penyakit arteri koroner (*National Center for Biotechnology Information*, 2020; Pearson dkk., 2003; Mega dkk., 2015).

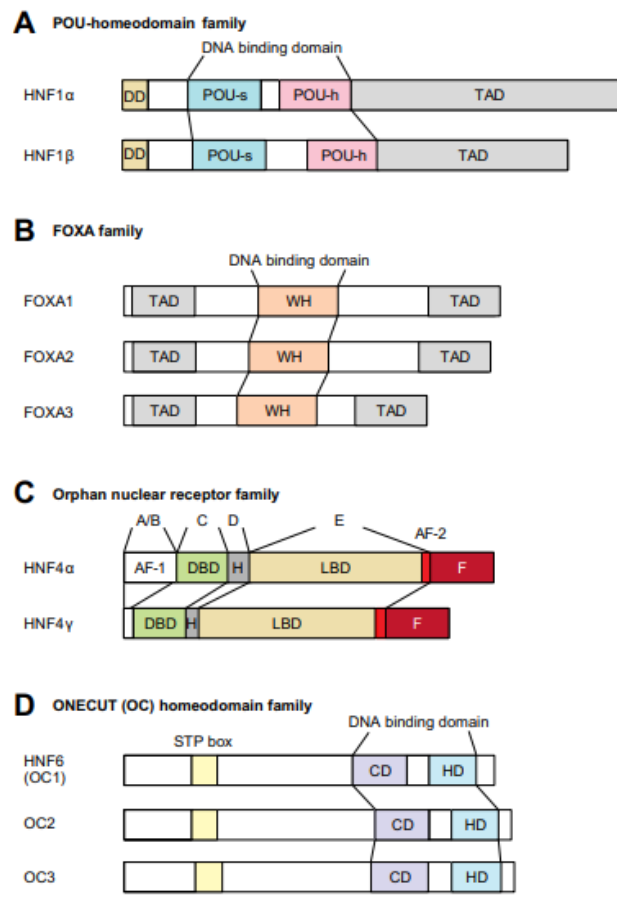
*Forkhead box A/FOXA* (dulu dikenal dengan HNF3) merupakan subfamili dari protein *Forkhead box* (FOX), terdiri dari FOXA1, FOXA2, dan FOXA3. Famili protein FOXA tersusun dari struktur *winged helix* (WH) (juga dikenal sebagai *domain forkhead*) yang diapit oleh sekuens yang dibutuhkan untuk lokalisasi *nuclear* (Gambar 4B). Mereka juga memiliki DBD yang tersimpan dan berikatan dengan DNA target sebagai monomer. Protein FOXA N- dan C-termini tersimpan dan dilaporkan bekerja sebagai domain transaktivasi (Lau dkk., 2018; Ryffel, 2001).

*Hepatocyte nuclear factor 4/ HNF4* merupakan bagian dari famili *orphan nuclear receptor* (Gambar 4C). Kedua domain fungsi transaktivasi 1 dan 2 (AF-1 dan AF-2) masing-masing terletak pada N- dan C- terminus, transkripsi aktif terjadi tanpa bergantung pada sel. *Ligand-binding protein domain* (LBD) terletak berdekatan dengan AF-2 dan men-transaktivasi gen dengan bergantung pada ligan, menyediakan titik kontrol tambahan untuk mengatur aktivitas protein. Protein HNF4 juga mengandung *domain repressor*, wilayah F, yang memiliki fungsi inhibitor, yang juga ditemukan pada famili HNF lainnya. *Hepatocyte nuclear factor  $\alpha$ /HNF $\alpha$*  dikodekan oleh *promoter* yang diatur seiring perkembangan (P1 dan P2) dan *promoter* lain dan *splicing* alternatif yang saat ini diketahui membentuk lebih dari 12 isoform (P1-derived HNF4a1-6 dan P2-derived HNF4a7-12) yang diekspresikan secara temporal dan spesifik jaringan (Lau dkk., 2018; Ryffel, 2001).

*A Cut-homeodomain/ONECUT/OC1/HNF6* merupakan bagian dari famili *gen heme-obox*. OC1 terdiri dari *domain single-cut* (CD) dan

*hemeodomain divergen* (HD) (Gambar 4D) yang membentuk DBD bipartite. Cut homeodomain mengandung sekuens yang memediasi lokalisasi nuklear dan aktivasi transkripsional, secara bersamaan dengan N-terminal STP box (*serine/threonine/proline-enriched region*). Anggota famili ini termasuk OC1 dan 2 paralog OC2 dan OC3 (Lau dkk., 2018; Ryffel, 2001).

Tampak jelas bahwa sementara anggota famili HNF memiliki kemampuan yang sama dengan kemampuan transaktivasi dan DNA-*binding*, HNF memiliki domain struktural yang berbeda, sehingga fungsinyapun berbeda-beda. Berbagai isoform dalam tiap subfamili menyebabkan kompleksitas pada potensinya dalam pengaturan fungsi sel dan jaringan (gambar 5).



**Gambar 5. Domain struktural famili HNF.**

## Struktur

### Gen

Gen HNF1A berada pada kromosom 12 pada pita 12q24.2 dan mengandung 9 ekson. Gen ini menghasilkan 8 isoform melalui *splicing* alternatif (*National Center for Biotechnology Information*, 2020; Uniprot, 2016).

### Protein

Protein ini termasuk dalam famili homeobox HNF1. Ini berisi 3 domain fungsional: domain dimerisasi N-terminal (residu 1–32), motif

pengikatan DNA bipartit yang mengandung POU-homeodomain (residu 98–280), dan domain transaktivasi terminal-C (residu 281–63). Ada juga linker fleksibel (residu 33–97) yang menghubungkan dimerisasi dan domain pengikatan DNA (*National Center for Biotechnology Information*, 2020; Chidkk., 2002; Narayana dkk., 2006).

### **Mekanisme Kerja**

HNF1 $\alpha$  adalah faktor transkripsi yang diekspresikan dalam organ asal endoderm, termasuk hati, ginjal, pankreas, usus, lambung, limpa, timus, testis, dan keratinosit dan melanosit di kulit manusia (Real Hernandez dkk., 2015). Telah terbukti mempengaruhi pertumbuhan sel epitel usus dan diferensiasi garis keturunan sel. Misalnya, HNF1A adalah faktor transkripsi sel-intrinsik penting pada limfopoiesis B dewasa (Lussier dkk., 2010; von Wnuck Lipinski dkk., 2016). Partisipasi HNF-1 $\alpha$  dalam metabolisme glukosa dan diabetes telah dilaporkan, termasuk keterlibatan dalam ekspresi transporter GLUT1 dan GLUT2 dalam sel  $\beta$ -sel pankreas dan ekspresi gen enzim 2 pengubah angiotensin di pulau pankreas (Pedersen dkk., 2013). HNF-1 $\alpha$  dapat mempromosikan transkripsi beberapa protein yang terlibat dalam pengelolaan diabetes tipe II termasuk dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV / CD26) (Gu dkk., 2008). HNF-1 $\alpha$  juga terlibat dalam berbagai jalur metabolisme organ lain, seperti menjadi regulator transkripsi dari pengangkut asam empedu di usus dan ginjal (Shih dkk., 2001). HNF-1 $\alpha$  terlibat dalam promosi transporter kation organik hati, yang mengambil kelas farmasi tertentu; karenanya, kehilangan fungsi dapat

menyebabkan masalah metabolisme obat (O'Brien dkk., 2013). Selain itu, HNF-1 $\alpha$  mengatur ekspresi protein fase akut, seperti fibrinogen, protein c-reaktif, dan reseptor interleukin 1, yang terlibat dengan peradangan (Armendariz & Krauss, 2009). Terlebih lagi, level HNF-1 $\alpha$  secara signifikan lebih rendah pada tumor pankreas dan adenoma hepatoseluler dibandingkan pada jaringan normal yang berdekatan, menunjukkan bahwa HNF-1 $\alpha$  mungkin memainkan peran supresor tumor (Luo dkk., 2015).

Mutasi HNF1A dapat menyebabkan *maturity onset diabetes of the young type 3*, salah satu bentuk "diabetes monogenik", serta adenoma hepatoseluler. Protein HNF-1 hadir dalam karsinoma sel ovarium (Offman & Longacre, 2012).

Pada manusia, mutasi HNF1A menyebabkan diabetes yang merespons agen sulfonilurea dosis rendah. Identifikasi sensitivitas sulfonilurea ekstrim pada pasien dengan diabetes mellitus karena mutasi heterozigot pada HNF1A memberikan contoh yang jelas tentang relevansi HNF1A pada pasien diabetes dan bagaimana farmakogenetik dapat berkontribusi dalam perawatan pasien. Sebagai contoh, pasien dengan diabetes onset dewasa muda karena mutasi pada HNF1A (yang menyumbang ~ 3% dari semua kasus diabetes mellitus yang didiagnosis di bawah usia 30 tahun) sangat sensitif terhadap pengobatan sulfonilurea dan dapat berhasil mengalihkan pengobatan insulin. Demikian juga, pasien dengan diabetes yang disebabkan oleh mutasi pada gen sangat sensitif terhadap efek hipoglikemik sulfonilurea. Penyebab hiperglikemia

tampaknya mengubah respons terhadap obat hipoglikemik. Dengan demikian, diabetes yang diinduksi HNF-1 $\alpha$  telah menandai sensitivitas sulfonilurea. Efek farmakogenetik ini konsisten dengan model defisiensi HNF-1 $\alpha$ , dan dasar genetik hiperglikemia mungkin memiliki implikasi untuk manajemen pasien. Variasi genetik umum dalam HNF1A juga terkait dengan risiko diabetes tipe 2 dan peningkatan penetrasi diabetes awal-awal (Owen, 2016; Zhou dkk., 2016).

#### **D. Pengaruh Aspirin terhadap HNF1**

Tidak banyak studi tersedia yang menganalisis hubungan antara pemberian Aspirin dengan tingkat ekspresi faktor HNF. Salah satu studi terbaru oleh Ducat et al bertujuan untuk mengetahui efek Aspirin dosis rendah terhadap ekspresi faktor HNF pada plasenta preeklamsia tikus dan manusia. Hasilnya menunjukkan bahwa Pengobatan aspirin dosis rendah menurunkan regulasi gen koagulasi dalam plasenta dengan ekspresi STOX1A berlebih. Gen yang dimodifikasi oleh aspirin tidak disuperposisikan ke gen yang dimodifikasi oleh ekspresi STOX1A berlebih di plasenta transgenik. Ekspresi HNF1 $\beta$  berkurang pada plasenta transgenik yang diobati dengan Aspirin. Ekspresi target HNF1 dimodifikasi oleh STOX1A dalam model sel trofoblas. Tabel 1 menunjukkan efek Aspirin pada gen HNF (Ducat dkk., 2019).



**Tabel 4. Efek aspirin pada gen HNF plasenta transgenik dan nontransgenik (Ducat dkk., 2019)**

**Table 2 Aspirin effect on HNF genes in transgenic and non-transgenic placentas**

	Expression level	Aspirin effect in WT placentas	Aspirin effect in STOX1 transgenic placentas	STOX1 effects	Overall aspirin effect	Interaction effect
<i>Hnf1a</i>	Low (1)	1.444	0.870	0.997	ns	ns
<i>Hnf1β</i>	Medium (3.9)	<b>0.705</b>	<b>0.728</b>	0.757	$p = 0.007$	ns
<i>Hnf4a</i>	High (14.2)	<b>0.614</b>	<b>0.317</b>	<b>0.488 (<math>p = 0.013</math>)</b>	$p = 0.0002$	$p = 0.0088$
<i>Hnf4y</i>	Low (0.31)	1.444	0.977	1.025	ns	ns

Bold values stand for cases where significance was observed in at least one comparison ( $P < 0.05$ )

Aspirin pada dosis rendah, memiliki efek perlindungan terhadap preeklamsia. Aspirin yang diberikan pada awal kehamilan (sebelum 16 minggu), dapat memberikan perlindungan yang sangat kuat terhadap preeklamsia, terutama pada kehamilan yang beresiko. Namun, efek molekuler aspirin pada preeklamsia belum banyak diteliti. Aspirin dapat melawan efek buruk preeklamsia pada endotel pembuluh darah ibu, tetapi aspirin juga dapat bertindak langsung pada plasenta (Ducat dkk., 2019).

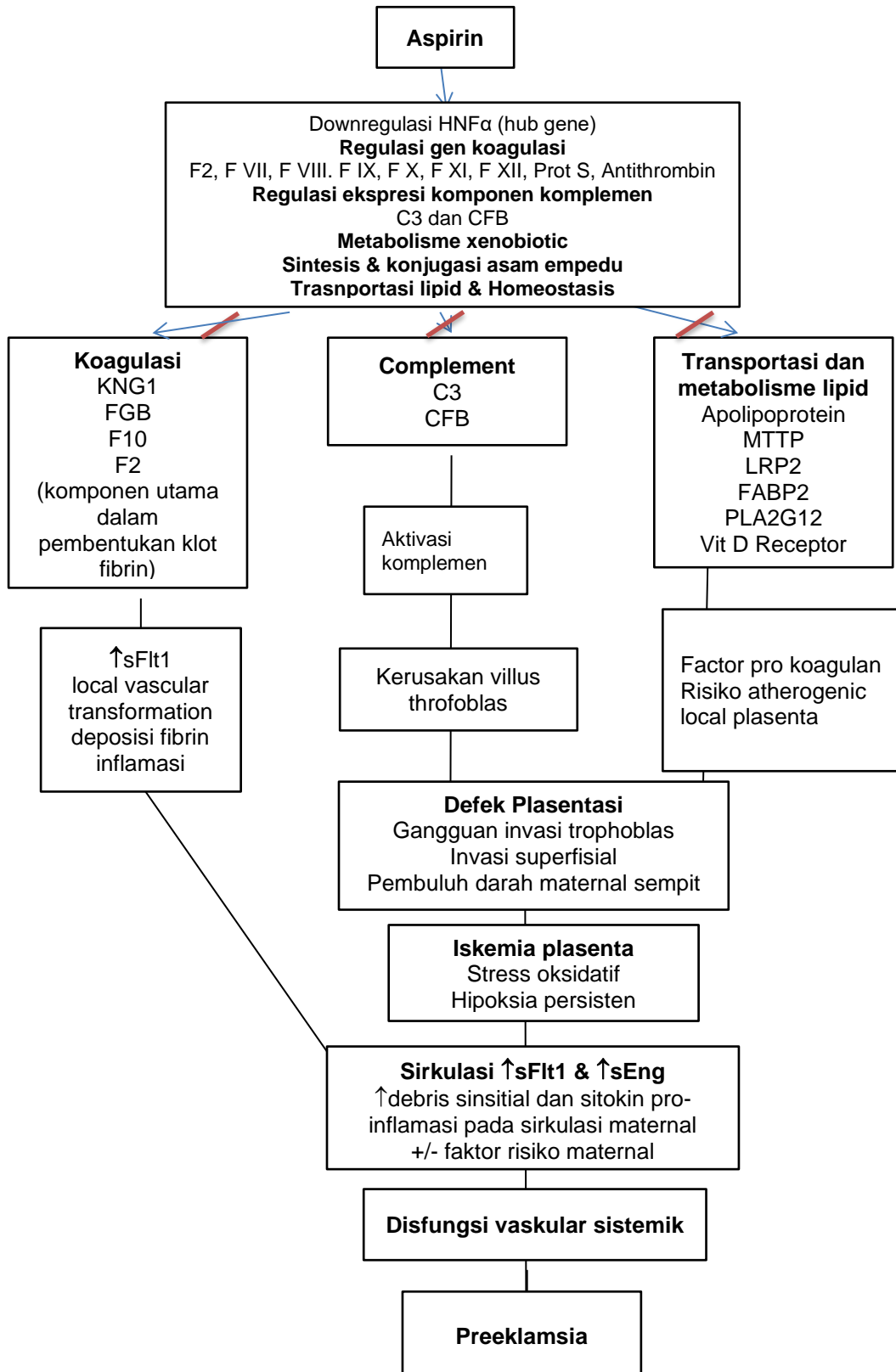
Studi ini menunjukkan bahwa pada plasenta transgenik, aspirin menurunkan regulasi gen yang terlibat dalam kaskade komplemen dan koagulasi, serta gen yang terlibat dalam transpor lipid dan metabolisme, yang secara tidak spesifik diubah oleh STOX1A yang diekspresikan secara berlebihan. Untuk memahami bagaimana gen-gen ini dideregulasi oleh aspirin, studi ini menganalisis promotornya dengan bioinformatika dan menemukan bahwa gen yang di downregulasi sangat diperkaya di situs pengikatan protein HNF. Dari empat HNF, HNF4 $\alpha$  dan HNF1 $\beta$  diekspresikan dan diatur secara signifikan pada tingkat mRNA dalam plasenta transgenik dari tikus yang diobati dengan aspirin. Hal ini berlaku

juga untuk HNF1 $\beta$  pada tingkat protein (yang menarik HNF4 $\alpha$  dikenal sebagai target transkriptomik HNF1 $\beta$ ), menunjukkan bahwa downregulasi HNF1 $\beta$  dapat menjelaskan downregulasi HNF4 $\alpha$ . Ekspresi HNF1 $\beta$  juga telah dikaitkan dengan koagulasi melalui peningkatan risiko trombosis tiga kali lipat pada tumor. Dalam konteks koagulasi, situs pengikatan HNF1 $\beta$  hadir dalam promotor protein C-reaktif (CRP), sebuah molekul antikoagulan yang disintesis di hati. Baru-baru ini, *exome sequencing* mengungkapkan hubungan antara tingkat CRP dan polimorfisme genetik HNF1 $\alpha$ . Studi ini menunjukkan downregulasi dari beberapa faktor HNF oleh STOX1A berlebih dalam sel manusia JEG-3 (dataset GEO GSE1347519) serta dalam plasenta tikus (nomor akses EMBL E-MTAB-197010), tetapi jelas modifikasi ini tidak kuat cukup untuk mengimbangi efek berbahaya dari STOX1A yang berlebihan yang mengarah ke preeklamsia. Studi ini juga menemukan bahwa target HNF1  $\alpha$  semuanya diatur ke bawah ekspresi berlebih STOX1A. Efek ringan dari aspirin yang diamati secara *in vitro* untuk dua promotor, bisa disebabkan oleh kenyataan bahwa sel-sel trofoblas bisa kurang sensitif terhadap aspirin daripada plasenta *in vivo*, meskipun beberapa publikasi melaporkan efek aspirin dalam sel trofoblas kultur (Ducat dkk., 2019).

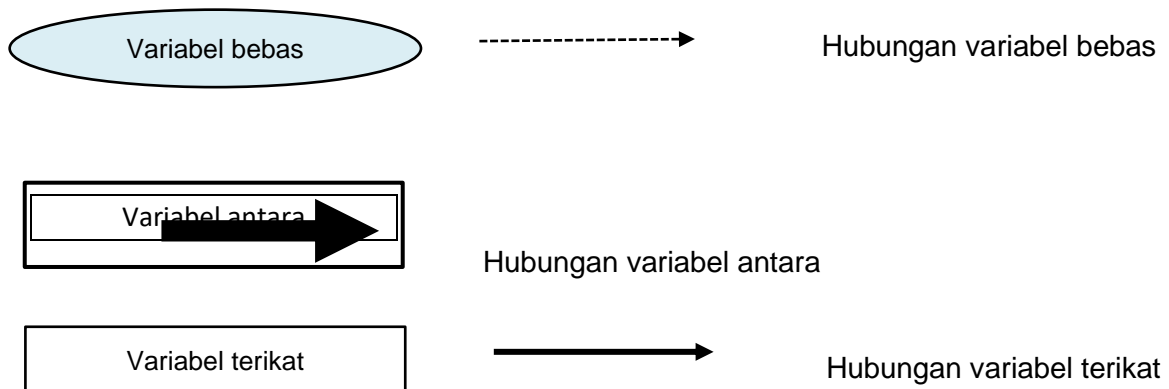
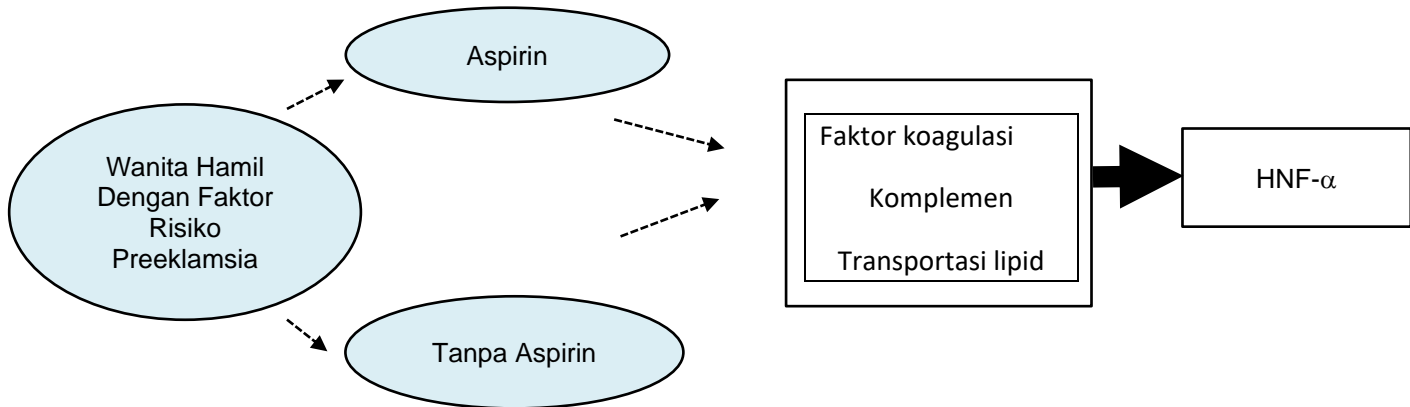
Faktor transkripsi HNF mengatur ekspresi sejumlah besar gen koagulasi, seperti protrombin (dikodekan oleh gen F2), FVII, FVIII, FIX, FX, FXI, FXII, protein S, protein Z, dan antitrombin<sup>21</sup>. Mencit *nock-out* HNF4 $\alpha$  atau mencit yang disuntikkan RNA (siHNF4 $\alpha$ ) pendek menunjukkan

penurunan regulasi dramatis banyak gen kaskade koagulasi di hati. Selain koagulasi, HNF $\alpha$  secara positif mengatur ekspresi beberapa komponen komplemen, termasuk komponen kritis C3 dan CFB23. Keduanya secara signifikan diatur dalam plasenta transgenik dengan pengobatan aspirin dalam percobaan kami. HNF $\alpha$  juga mengatur ekspresi gen kunci dalam metabolisme xenobiotik, sintesis dan konjugasi asam empedu, homeostasis lipid, dan glukoneogenesis (Ducat dkk., 2019).

## E. Kerangka Teori



## F. Kerangka Konsep



## G. Hipotesis Penelitian

Ada perbedaan kadar Hepatocyte Nuclear Factor Alpha (HNF1 $\alpha$ ) pada wanita hamil dengan faktor risiko preeklamsia yang mendapat terapi aspirin dan yang tidak menerima aspirin

## H. Definisi Operasional

Variabel penelitian	Definisi operasional	Metode – skala ukur	Teknik analisis
Wanita hamil dengan faktor risiko preeklamsia yang mendapatkan terapi aspirin	Wanita hamil yang mendapatkan terapi aspirin karena memiliki 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
HNF1 $\alpha$	Faktor transkripsi yang diekspresikan pada berbagai jaringan dan organ yang memiliki peran penting dalam mengatur perkembangan dan fungsi berbagai jaringan termasuk embrio	Numerik • Metode ELISA	Uji t tidak berpasangan Uji Korelasi Spearman
Aspirin	Obat anti-inflamasi nonsteroid (NSAID) yang menghambat vasokonstriksi, mencegah proses inflamasi sistemik dan stres oksidatif.	Kategorik (Ordinal)	Uji Mann-Whitney

Tekanan darah	Tekanan darah sistol dan diastol yang dikur menggunakan tensimeter	Numerik	Uji Mann-Whitney
Proteinuria	Terdapatnya protein dalam urin	Kategorik (Nominal)	Uji chi-square
Preeklamsia	Preeklamsia adalah kondisi peningkatan tekanan darah disertai dengan adanya protein dalam urine. Kondisi ini terjadi setelah usia kehamilan lebih dari 20 minggu	Kategorik (Nominal)	Uji chi-square
Keluhan	Keluhan yang dilaporkan secara subjektif dari subjek penelitian	Kategorik (Nominal)	Uji chi-square
Usia	Lamanya penderita hidup, sejak dilahirkan sampai sekarang yang dinyatakan dalam satuan tahun. Umur dalam penelitian ini adalah umur berdasarkan rekam medis pasien yang disesuaikan dengan tanggal lahir pada kartu identitas/kartu tanda penduduk (KTP)	Kategorik (Nominal)	Uji chi-square
Status gizi	Keadaan yang diakibatkan oleh keseimbangan antara asupan zat gizi dari makanan dengan kebutuhan zat gizi yang diperlukan untuk metabolisme tubuh, status gizi dalam penelitian ini dinilai berdasarkan IMT	Kategorik (Nominal)	Uji chi-square
Nullipara	Nullipara adalah wanita yang belum pernah melahirkan bayi yang dapat hidup di dunia luar	Kategorik (Nominal)	Uji chi-square
Jarak Kehamilan	Rentang waktu kehamilan saat ini dengan kehamilan yang terakhir, apakah lebih 10 tahun atau tidak	Kategorik (Nominal)	Uji chi-square

Kehamilan multipel	Keadaan terdapatnya dua janin atau lebih dalam rahim seorang ibu hamil	Kategorik (Nominal)	Uji chi-square
Riwayat hipertensi	Riwayat hipertensi pada subjek penelitian berdasarkan diagnosis dokter umum atau spesialis sebelumnya atau tekanan darah sistol/diastol terkategori hipertensi sesuai dengan JNC VII ( $\geq 140/90$ )	Kategorik (Nominal)	Uji chi-square
Riwayat Preeklamsia	Pernah atau tidaknya subjek penelitian mengalami preeklamsia sebelumnya	Kategorik (Nominal)	Uji chi-square