

Pengaruh Pemberian Esomeprazole Terhadap Ekspresi Imunohistokimia Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase (sFlt-1) Dan Soluble Endoglin (sEng) Pada Tikus Dengan Model Preeklamsia

Sofyan Andri^{1,2,*}, Dudy Aldiansyah¹, Sarah Dina¹, Johny Marpaung¹, Ichwanul Adenin¹, Dwi Faradina¹

ABSTRACT

Preeclampsia is a systemic disorder affecting approximately 3–8% of pregnant women, occurring during or after pregnancy. The exact cause and underlying mechanisms of this condition remain unclear. It is believed that the anti-angiogenic molecules soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sEng), which are excessively produced by the placenta in preeclampsia, play a significant role in endothelial dysfunction. Recent studies suggest that esomeprazole, a proton pump inhibitor, is generally well tolerated in preeclamptic patients. This study aimed to evaluate the effect of esomeprazole administration on the reduction of sFlt-1 and sEng expression in a preeclampsia-induced rat model using an analytical approach with a quasi-experimental design. The research was conducted at two laboratories within the Faculty of Medicine and the Faculty of Mathematics and Natural Sciences at Universitas Sumatera Utara: the Anatomical Pathology Laboratory and the Biology Laboratory. The study subjects consisted of 30 healthy and active female laboratory rats (*Rattus norvegicus*), aged 10 weeks, modeled to resemble preeclamptic conditions. The study was carried out in May 2021. After the intervention, significant differences were observed between the intervention and control groups in systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and mean arterial pressure (MAP) ($p = 0.001$; $p = 0.014$; $p = 0.001$). Additionally, the proportion of proteinuria was lower in the intervention group than in the control group. The mean expression levels of sFlt-1 and sEng also showed statistically significant differences between the intervention and control groups ($p = 0.002$; $p = 0.001$). The findings indicate statistically significant changes in MAP, systolic and diastolic blood pressure, and proteinuria across all groups following the intervention. A comparison of sFlt-1 and sEng expression levels among the negative control, positive control, and intervention groups revealed statistically significant differences. Esomeprazole administration at a dosage of 4.68 mg/kgBW/day significantly reduced sFlt-1 expression, demonstrating the therapeutic potential of esomeprazole in suppressing anti-angiogenic factors in preeclampsia.

Keywords: Esomeprazole, preeclampsia, sEng, sFlt-1

World Health Organization (WHO) mendefinisikan kematian ibu sebagai kematian pada masa kehamilan, atau dalam periode 42 hari setelah berakhirnya kehamilan, yang disebabkan oleh kondisi yang terkait dengan kehamilan atau diperberat oleh kehamilan, tetapi bukan disebabkan oleh kecelakaan/cedera. Angka kematian ibu merupakan salah satu hal yang menjadi sorotan dunia dan dimasukkan sebagai salah satu dari delapan tujuan *Millenium Development Goal* (MDGs) yang harus dicapai pada tahun 2015. Program tersebut menargetkan angka kematian ibu menjadi 110 per

100.000 kelahiran hidup dari angka 334 pada tahun 1997 dan 307 pada tahun 2002.^{1,2}

Menurut Renstra Kemenkes RI, penyebab utama kematian ibu yaitu perdarahan dan hipertensi. (3) Penyebab kematian ibu langsung atau penyebab utama adalah perdarahan (28%), preeklamsia dan eklamsia (13%), aborsi yang tidak aman (11%), serta sepsis (10%). Preeklamsia dan eklamsia merupakan salah satu penyumbang terbesar kepada mortalitas dan morbiditas ibu dan janin. Dari kedua penyebab tersebut, hipertensi menempati tempat kedua setelah perdarahan.^{4,5}

Penyakit sistemik yang dikenal sebagai preeklamsia dapat berkembang selama atau setelah kehamilan. Penyakit ini merupakan penyebab utama kematian ibu, yang memengaruhi 3-8% kehamilan. Adanya hipertensi spesifik kehamilan di samping

* Corresponding author: sofyan.andri@lecturer.unri.ac.id

¹ Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, RSUP H Adam Malik Medan, Sumatera Utara, Indonesia

² Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Pekanbaru, Riau, Indonesia

kelainan sistem organ lainnya pada usia kehamilan lebih dari 20 minggu merupakan kriteria diagnostik untuk preeklamsia. Gejala klasik preeklamsia meliputi tekanan darah tinggi dan protein dalam urin, yang berkembang selama kehamilan.^{6,7}

Angka kematian ibu akibat hipertensi termasuk preeklamsia di Indonesia mengalami peningkatan setiap tahunnya, mulai dari tahun 2010 hingga 2013. Direktorat Kesehatan mencatat angka kejadian sebesar 21,5 pada tahun 2010 sebanyak 24,7 pada tahun 2011, 26,9 pada tahun 2012 dan 27,1 pada tahun 2013. Untuk daerah Pulau Sumatera, berdasarkan studi yang dilakukan oleh Nursal dkk. di RSUP Dr. M. Jamil Padang, didapatkan angka kejadian preeklamsia pada tahun 2014 sebesar 2-14%.⁸

Di kota Medan dilaporkan insiden preeklamsia berat di RSUD dr. Pringadi dan RSUP H. Adam Malik pada tahun 2000 – 2003 sebesar 5,94%. Pada tahun 2005 – 2006, dilaporkan kembali terdapat 30 kasus preeklamsia di RSUP H Adam Malik Medan.⁹ Selain itu, dilaporkan angka kematian ibu penderita preeklamsia di RSUD dr. Pringadi pada tahun 2007 – 2008 adalah 3,45% dan sebesar 4,65% pada tahun 2009 – 2010.¹⁰ Etiologi dan patogenesis preeklamsia masih belum diketahui secara jelas, secara umum, sindroma muncul karena faktor-faktor genetika yang multipel, lingkungan dan interaksi antara ibu dan janin.⁵ Dipercayai bahwa molekul antiangiogenik tirosin kinase-1 mirip fms yang larut (sFlt-1) dan endoglin yang larut (sENG), yang banyak diproduksi dari plasenta pada preeklamsia, berkontribusi secara signifikan terhadap disfungsi endotel.^{11,12}

Esomeprazole merupakan golongan *Proton Pump Inhibitor* (PPI) yang saat ini banyak digunakan pada pengobatan reflux asam lambung pada kehamilan. Sebuah studi observasional menunjukkan pemberian PPI pada trimester I, II dan III tidak berdampak teratogenik pada kehamilan.¹¹ Sebuah uji praklinis oleh Cluver dkk, mengidentifikasi bahwa esomeprazole merupakan kandidat terapi preeklamsia yang menjanjikan. Sebuah uji klinis lain pada hewan coba menunjukkan terdapat usia kehamilan yang lebih lama pada tikus yang diberikan esomeprazole dibandingkan dengan kelompok kontrol preeklamsia.¹¹ Penelitian oleh Cluver dkk tahun 2017 melakukan eksperimen pada tikus yaitu yang telah diperlakukan mengalami preeklamsia,

kemudian diberikan 150 µg esomeprazole (yang kira-kira setara dengan dosis 30 mg pada manusia) dan sepenuhnya menghentikan peningkatan tekanan darah ini. PPI dapat meningkatkan regulasi *Heme Oxygenase-1* (HO-1) dan dapat menurunkan sekresi sFlt-1 dan sEng. Pada kondisi preeklamsia, plasenta mensekresikan sFlt-1 dan sEng ke sirkulasi maternal. Hal ini dianggap sebagai faktor meluasnya disfungsi endotel dan cedera organ yang dapat dilihat secara klinis. Meskipun saat ini preeklamsia juga dikaitkan dengan stress oksidatif plasenta dan sistemik. PPI juga dapat menurunkan ekspresi *Endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) dan Phospho- *Endothelial Nitric Oxide Synthase* (p-eNOS/eNOS aktif) dan menurunkan pelepasan *Nitric Oxide* dari vena, dan hasil eksperimen menunjukkan esomeprazole menghambat reaktivitas vaskular.¹¹⁻¹³

Jika dapat ditemukan suatu terapi farmakologis yang terjangkau dan aman digunakan pada preeklamsia, klinisi dapat dengan aman menunda kelahiran untuk mendapatkan luaran janin yang lebih baik. Hal ini dapat menyelamatkan banyak bayi dan mengurangi beban rumah sakit akibat prematuritas iatrogenik. Perawatan seperti ini yang diharapkan dapat tercapai sehingga selaras dengan tujuan *Millenium Development Goals* (MDGs) khususnya menurunkan angka kematian bayi dan meningkatkan kesehatan maternal.

METODE

Tikus laboratorium betina (*Rattus Norvegicus*) yang diberi madu dengan konsentrasi berbeda menjadi subjek penelitian analitis ini, yang menggunakan rancangan kuasi-eksperimental. Dengan membandingkan kelompok eksperimen dan kontrol, peneliti dapat mengetahui bagaimana intervensi memengaruhi kelompok eksperimen. Dengan memanfaatkan *Postest Only Control Group Design* saja, semua sampel diobati pada waktu yang sama sementara peneliti memantau kemajuan mereka.

Penelitian dilangsungkan pada Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (MIPA) USU, mulai proses aklimatisasi, pemberian perlakuan dan pengambilan sampel hewan coba. Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran (FK) USU untuk pemeriksaan ekspresi sFlt-1 dan sEng dengan menggunakan

metode Immunohistokimia (IHK). Sekelompok tikus laboratorium betina yang sehat dan aktif (*Rattus Norvegicus*) digunakan sebagai subjek percobaan dalam penelitian ini. Tikus tersebut berusia 10 minggu. Spesies tikus *Rattus Norvegicus* dipilih karena kemampuannya beradaptasi dengan habitat alaminya dan hubungan genetiknya yang dekat dengan manusia.

Sesuai dengan prinsip 3R (Reduction, Replacement, Refinement) dan prinsip 5F (*Freedom of Hunger and Thirst, Freedom from Discomfort, Freedom from Pain, Injury or Disease, Freedom to Express Normal Behavior, Freedom from Fear and Distress*), studi ini dilangsungkan setara dengan protokol perawatan hewan yang sesuai. Jika subjek penelitian jatuh sakit atau meninggal, mereka dapat menjalani penghentian pengujian berdasarkan kriteria yang ditetapkan. Untuk setiap kelompok, kami mengantisipasi minimal lima tikus hamil untuk mengisi sampel. Guna mengantisipasi terjadinya drop out maka ditambahkan 20% pada hasil perhitungan sehingga pada penelitian ini akan dibutuhkan 6 ekor untuk setiap kelompok sehingga jumlah sampel yang dibutuhkan adalah 30 ekor.

Prosedur pengambilan sampel melibatkan induksi kehamilan pada lima kelompok tikus yang berbeda. Pada kelompok 1, tikus kontrol negatif (normal) tidak mendapatkan perlakuan apa pun dan dibiarkan makan dan minum sepuasnya di kandangnya. Kelompok 2, yang berfungsi sebagai kontrol positif, terdiri dari tikus model preeklamsia yang diberi LPS melalui suntikan ekor pada hari ketujuh dengan dosis 0,5 µg/kgBB, setelah diencerkan dalam 2 ml larutan garam. Kelompok 3, kelompok intervensi I, kelompok tikus model preeklamsia melalui injeksi LPS dengan dosis 0,5 µg/kgBB pada hari ke-7, diencerkan dalam 2 ml larutan salin dan disuntikkan melalui ekor tikus dan diberikan Esomeprazole dengan dosis 2,34

mg/kgBB/hari peroral (1/4 dosis lethal) mulai hari ke-9 hingga hari ke-17 kehamilan. Kelompok 4, kelompok intervensi II, Kelompok tikus model preeklamsia melalui injeksi LPS dengan dosis 0,5 µg/kgBB pada hari ke-7, diencerkan dalam 2 ml larutan salin dan disuntikkan melalui ekor tikus dan diberikan esomeprazole dengan dosis 4,68 mg/kgBB/hari peroral (1/2 dosis lethal) mulai hari ke-9 hingga hari ke-17 kehamilan. Kelompok 5, kelompok intervensi III, Kelompok tikus model preeklamsia melalui injeksi LPS dengan dosis 0,5 µg/kgBB pada hari ke-7, diencerkan dalam 2 ml larutan salin dan disuntikkan melalui ekor tikus dan diberikan Esomeprazole dengan dosis 7,02 mg/kgBB/hari peroral (3/4 dosis lethal) mulai hari ke-9 hingga hari ke-17 kehamilan.

Berdasarkan penelitian pada manusia esomeprazole memiliki lethal dose 520mg/kgBB, kemudian dilakukan konversi dosis ke tikus dengan berat badan 200gr yaitu 9,36mg/kgBB. Berdasarkan konversi lethal dose tersebut, peneliti membagi menjadi tiga kelompok perlakuan, 1/4 dosis lethal (2,34mg/kgBB), 1/2 dosis lethal (4,68mg/kgBB) dan 3/4 dosis lethal (7,02 mg/kgBB). Variabel terikat pada penelitian ini adalah ekspresi kadar sFlt-1 dan sEng melalui metode imunohistokimia (IHK). Tikus yang dimanfaatkan pada studi ini ialah tikus laboratorium betina (*Rattus norvegicus*), dan faktor-faktor yang dikontrol adalah usia mereka, waktu mereka diberi makan dan minum, kebersihan kandang mereka, jenis makanan dan minuman yang diberikan kepada mereka, dan kesehatan umum mereka.

HASIL

Pada penilaian awal sebelum intervensi, tekanan darah sistolik, diastolik dan MAP untuk ke lima kelompok diukur dan didata di tabel berikut.

Tabel 1. Tekanan Darah Sebelum Dilakukan Intervensi

Variabel (Sebelum Intervensi)	Kelompok				
	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	Intervensi I	Intervensi 2	Intervensi 3
Sistole (mmHg)	109 (103-110) ^b	138 (129-140) ^b	125,33±4,58 ^a	126,1±2,48 ^a	120,5±3,27 ^a
Diastole (mmHg)	76,3 ±15,81 ^a	111,3±13,5 ^a	86,5±2,07 ^a	85±5,65 ^a	86(86-89) ^b
MAP (mmHg)	86,61±10,1 ^a	119,94±10,29 ^a	99,44±0,93 ^a	97,39±4,25 ^a	97,5(97-101,3) ^b

^a Data disajikan dalam bentuk ± SD

^b Data disajikan dalam bentuk median (min-max)

Pada penilaian akhir setelah intervensi pada kelima kelompok tertera pada tabel di bawah. Perbedaan ini dijumpai perbedaan yang signifikan ($p < 0,001$).

Tabel 2. Rerata Tekanan Darah, MAP Pada Kelima Kelompok Setelah Intervensi

Variabel (Setelah Intervensi)	Kelompok					P value ^c
	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	Intervensi 1	Intervensi 2	Intervensi 3	
Sistole (mmHg)	99±7,61 ^a	146,5±19,64 ^a	102(94-110) ^b	89,5±6,34 ^a	101,1±10,8 ^a	<0,001
Diastole (mmHg)	78,83 ±9,08 ^a	117(86-120) ^b	76,5±4,92 ^a	74,3±11,46 ^a	80,66±8,84 ^a	0,014
MAP (mmHg)	85,55±7,23 ^a	123,27±12,98 ^a	84,94±4,01 ^a	79,38±9,31 ^a	87,16±8,68 ^a	<0,001

^aData disajikan dalam bentuk mean ± SD

^bData disajikan dalam bentuk median (min-max)

^cUji Kruskal Wallis

Tabel 3. Distribusi Proteinuria Pada Kelima Kelompok Sebelum dan Setelah Intervensi

Protein-uria	Sebelum Intervensi					Setelah Intervensi				
	Kontrol -	Kontrol +	Intervensi 1	Intervensi 2	Intervensi 3	Kontrol -	Kontrol +	Intervensi 1	Intervensi 2	Intervensi 3
Negatif	6 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)	0 (0%)	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)
Positif 1	0 (0%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	6 (100%)	5 (83,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Positif 2	0 (0%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	0 (0%)	1 (16,7%)	0 (0%)	5 (83,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Positif 3	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Pada tabel 3 menunjukkan perbandingan proteinuria pada kelima kelompok penelitian dimana terdapat perbedaan yang signifikan antara sebelum dilakukan intervensi dan setelah dilakukan intervensi. Berikut dijabarkan nilai sEng dan sFlt-1 pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif, intervensi-1, intervensi 2 dan intervensi 3.

Tabel 4. Rerata Nilai sEng & sFlt-1 Pada Kelompok Kontrol Negatif, Kontrol Positif, Intervensi-1, Intervensi-2, Dan Intervensi-3

Ekspresi IHK	Kelompok					p-Value
	Kontrol Negatif	Kontrol Positif	Intervensi-1	Intervensi-2	Intervensi-3	
sEng (mean±SD)	3,5±1,22	8,5±1,22	8,5±1,22	6,5±2,25	7,5±1,64	0,002
sFlt-1 (mean±SD)	2,83±1,83	7,5±1,64	7,5±1,64	4,5±1,64	6±0	0,001

Pada tabel 4 menunjukkan perbedaan nilai sEng & sFlt-1 pada kelompok kontrol negatif, kontrol positif, intervensi-1, intervensi-2, dan intervensi-3. Ekspresi sEng dan sFlt-1 pada kontrol positif dan intervensi 1 lebih tinggi dari pada kelompok lainnya dengan rerata ekspresi secara berturut yaitu 8,5±1,22

dan 7,5±1,64. Pada kelompok kontrol negatif dijumpai rerata ekspresi sEng dan sFlt-1 yang paling rendah yaitu 3,5±1,22 dan 2,83±1,83, dengan nilai *p-value* pada sEng adalah $p=0,002$ dan nilai *p value* terhadap sFlt-1 $p = 0,001$.

Tabel 5. Perbandingan Skor Ekspresi sEng dan sFlt-1 Setelah Pemberian Esomeprazole Terhadap Kelompok Kontrol Negatif

Skor Ekspresi sEng	Kontrol Positif	Intervensi-1	Intervensi-2	Intervensi-3
Kontrol Negatif	0,002	0,002	0,041	0,004
Skor Ekspresi sFlt	Kontrol Positif	Intervensi-1	Intervensi-2	Intervensi-3
Kontrol Negatif	0,006	0,004	0,093	0,015

Tabel 5 menunjukkan perbandingan skor ekspresi sFlt-1 setelah pemberian Esomeprazole pada kelima kelompok penelitian, dimana dijumpai perbedaan ekspresi sEng yang signifikan pada kelompok kontrol negatif terhadap kelompok

lainnya dan kelompok kontrol positif terhadap kelompok intervensi-2. Namun, tidak dijumpai hasil yang signifikan antara kelompok kontrol positif terhadap kelompok intervensi-1 dan intervensi-3 dan juga antar kelompok intervensi.

Tabel 6. Perbandingan Skor Ekspresi sFLT-1 Setelah pemberian Esomeprazole Terhadap Kelompok Kontrol Positif

p-value	Intervensi-1	Intervensi-2	Intervensi-3
Kontrol Positif	1,000	0,026	0,18

PEMBAHASAN

Preeklamsia adalah salah satu komplikasi kehamilan yang paling serius. Pada preeklamsia terjadi peningkatan kadar *soluble-fms-like-tyrosine-kinase-1* (sFlt-1) dan *soluble-endoglin* (sEng) yang dilepaskan oleh plasenta ke sirkulasi maternal. Faktor antiangiogenik ini dapat menyebabkan disfungsi endotel, hipertensi, dan cedera multiorgan maternal. (14) sFlt-1 mengikat VEGF yang bersirkulasi, menyebabkan penurunan VEGF dan kemampuannya untuk menjaga homeostasis vaskular. sFlt-1 juga merangsang hipertensi dengan menghambat fosforilasi *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS). Serupa dengan sFlt-1, sEng juga menghambat sinyal reseptor endotelial dengan menghambat endoglin, dan menghambat kemampuannya berikatan dengan koreseptor untuk menjaga homeostasis pembuluh darah.¹⁵

Flt1 terlarut dan endoglin terlarut, yang disekresikan oleh plasenta, meningkat dalam sirkulasi ibu berminggu-minggu sebelum timbulnya preeklamsia. Faktor anti-angiogenik ini menghasilkan disfungsi endotel sistemik, mengakibatkan hipertensi, proteinuria, dan manifestasi sistemik lainnya dari preeklamsia. sFlt-1 hasil dari splicing alternatif Flt1, reseptor endotel untuk VEGF dan PlGF. sFlt-1 terdiri dari domain pengikat ligan

ekstraseluler Flt1, tetapi tidak memiliki domain pensinyalan transmembran dan intraseluler. Oleh karena itu, ia disekresikan ke dalam sirkulasi di mana ia mengikat dan memusuhi VEGF dan PlGF. Literatur ekstensif tentang sFlt-1 pada preeklamsia, yang dibahas kemudian, mengasumsikan bentuk awalnya dijelaskan oleh Kendall dan Thomas berasal dari garis sel endotel. Namun, penelitian yang lebih baru telah mengidentifikasi bentuk sambungan sFlt-1 kedua yang diekspresikan dalam sitotrofoblas, yang berbeda dalam c-terminusnya dan juga tampaknya diatur ke atas pada preeklamsia. Signifikansi biologis yang berbeda pada varian sFlt-1 berkaitan dengan aktivitas anti-angiogenik dan perannya dalam patogenesis preeklamsia adalah subjek penelitian yang sedang berlangsung. Ekspresi plasenta dari sFlt-1 meningkat pada preeklamsia dan berhubungan dengan peningkatan yang nyata pada tingkat sFlt-1 sirkulasi ibu. Tingkat sirkulasi sFlt-1 dan PlGF berubah beberapa minggu sebelum timbulnya penyakit klinis dan berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit. Kadar sFlt-1 menjadi normal dalam beberapa hari setelah melahirkan, bertepatan dengan peningkatan proteinuria dan hipertensi. Efek in vitro sFlt-1 termasuk vasokonstriksi dan disfungsi endotel. Peningkatan kadar sFlt yang bersirkulasi pada tikus dan tikus hamil, baik dengan

infus langsung protein dengan menyuntikkan adenovirus yang mengekspresikan sFlt messenger RNA, menghasilkan sindrom yang menyerupai preeklamsia manusia, termasuk hipertensi, proteinuria, dan endoteliosis glomerulus. Model hewan dari preeklamsia berdasarkan penurunan tekanan perfusi uterus pada tikus dan primata ditandai dengan peningkatan sirkulasi dan sFlt-1 plasenta. Dengan demikian, ekspresi berlebih sFlt-1 adalah mekanisme kunci yang menghubungkan disfungsi plasenta dengan disfungsi endotel ibu.¹⁶

Endoglin terlarut (sEng) adalah biomarker anti-angiogenik lain yang diatur ke atas pada preeklamsia dalam pola yang mirip dengan sFlt-1. sEng adalah bentuk terpotong dari endoglin (CD105), reseptor permukaan sel untuk mengubah faktor pertumbuhan- β (TGF- β), yang mengikat dan melawan TGF- β . sEng memperkuat kerusakan pembuluh darah yang dimediasi oleh sFlt-1 pada tikus hamil, menginduksi sindrom mirip preeklamsia parah dengan ciri-ciri sindrom HELLP. Seperti halnya sFlt-1, sEng yang bersirkulasi meningkat beberapa minggu sebelum onset preeklamsia dan peningkatan kadar sEng diamati pada model tikus preeklamsia dengan penurunan tekanan perfusi uterus. Trofoblas plasenta yang dikultur dari wanita dengan preeklamsia menunjukkan peningkatan ekspresi sEng dan sFlt-1, baik pada kondisi normoksia maupun sebagai respons terhadap hipoksia, dibandingkan dengan trofoblas plasenta normal. Kesamaan dalam pola kehamilan dari sFlt-1 dan sEng yang bersirkulasi menunjukkan bahwa mereka mungkin diatur oleh jalur pensinyalan awal yang sama.¹⁶

Esomeprazole merupakan golongan inhibitor pompa proton (PPI) yang banyak diresepkan pada kehamilan untuk mengurangi gejala refluks gaster. PPI biasanya digunakan untuk manajemen dan pengobatan penyakit refluks gastroesofageal dan penyakit ulkus peptikum. *American Food and Drug Association* mengklasifikasikan PPI sebagai "kategori B", termasuk didalamnya adalah esomeprazole, kecuali Omeprazole yang diklasifikasikan sebagai "kategori C". PPI memiliki profil efek samping yang rendah. Efek samping terkait penggunaan PPI biasanya diakibatkan konsumsi jangka panjang, meliputi penyakit ginjal akut maupun kronis, hipomagnesemia, pneumonia komunitas, fraktur tulang, dan infeksi *Clostridium*

difficile. Golongan inhibitor pompa proton (PPI) secara umum aman bagi kehamilan. Pada studi laboratorium, Esomeprazole merupakan kandidat terapeutik untuk preeklamsia.¹⁷

Sudah banyak studi yang besar yang menunjukkan bahwa penggunaan PPI aman bagi kehamilan. Studi oleh Pasternak dan Hviid yang menilai paparan PPI pada trimester pertama dengan menilai 5082 kehamilan yang terpapar PPI dan 840968 yang tidak terpapar PPI, disimpulkan bahwa penggunaan PPI tidak meningkatkan risiko teratogenik. Hal ini juga didukung oleh studi oleh Matok dkk yang menilai 112022 kehamilan (1186 diantaranya terpapar PPI) mengkonfirmasi tidak adanya kecacatan kongenital, pertumbuhan janin terhambat, dan persalinan preterm serta skor APGAR yang rendah. Oleh karena itu, PPI aman digunakan pada kehamilan dan tidak menyebabkan efek teratogenik, risiko abortus, atau persalinan preterm.¹⁷

Dosis terapeutik adalah dosis yang diberikan dalam rentang tertentu dan dapat menyembuhkan penyakit berdasarkan rentang efektivitasnya. Dosis pemberian esomeprazole dapat diberikan dengan 40 mg, 2 kali sehari, maksimal 240 mg/hari. Pada studi hewan, dosis esomeprazole oral tunggal pada 510 mg/kg (sekitar 124 kali dosis manusia berdasarkan luas permukaan tubuh), mematikan bagi tikus. Tanda-tanda utama toksisitas akut adalah berkurangnya aktivitas motorik, perubahan frekuensi pernapasan, tremor, ataksia, dan kejang klonik intermiten.⁷

Penelitian yang dilakukan oleh Singh tahun 1986 dengan pada uji intervensi p- Aminodiphenylamine (p-ADPA) pada tikus albino. Studi toksisitas akut dan jangka pendek pada tikus albino tersebut telah dilakukan mengikuti penanda biokimia, hematologi dan histopatologi jaringan. Nilai LD50 akut p-ADPA adalah 0,847 g/kg berat badan yang memenuhi syarat untuk kategori beracun. Dalam studi jangka pendek, hewan diberi makan p-ADPA, dicampur dalam diet laboratorium rutin pada konsentrasi 0,0 (kontrol), 0,1, 0,25, 0,5 dan 0,75 dari dosis lethal, setiap hari selama 90 hari. Pemeriksaan hematologi menunjukkan kondisi anemia sedang dengan penurunan sel darah merah, peningkatan laju sedimentasi eritrosit dan penurunan volume sel yang menunjukkan anemia normokromik normositik

pada tingkat asupan p-ADPA 0,25% dan seterusnya. Ada peningkatan yang signifikan dalam aktivitas asam/basa fosfatase dan GOT/GPT dalam serum dengan depleksi simultan dari hati pada tingkat asupan p-ADPA 0,5 dan 0,75%, menunjukkan lesi biokimia hati. LDH testis dan hyaluronidase diturunkan pada tingkat 0,5 dan 0,75% yang menunjukkan penghentian sebagian spermatogenesis. Temuan ini didukung secara histopatologis. Berdasarkan penelitian ini, penelitian ini juga menetapkan dan membagi dosis intervensi dan efek paparan esomeprazole yang terbagi menjadi tiga dosis yaitu seperempat, setengah, dan tiga perempat dari dosis lethal. Meningkatnya pemahaman terhadap patogenesis preeklamsia belakangan ini menyebabkan peningkatan pencarian agen baru untuk pengobatan dan pencegahan preeklamsia, Salah satunya adalah pemberian esomeprazole.¹⁷

Pada preeklamsia, kelebihan sekresi sFlt-1 diperkirakan menyebabkan hipertensi, disfungsi endotel, dan cedera organ ibu berikutnya. Pemberian PPI (esomeprazole) ke sel-sel trofoblas primer secara dependen mengurangi sekresi sFlt-1 dan mengurangi ekspresi mRNA dari 2 varian sFlt-1 utama yang ada pada plasenta: sFlt-1 e15a dan sFlt-1 i13. PPI juga mengurangi sekresi sFlt-1 dari eksplan plasenta yang diperoleh dari kehamilan normal dan preeklamsia. PPI juga menurunkan sekresi protein sFlt-1 e15a dari eksplan plasenta preeklamsia.¹⁵

Endotel adalah sumber jaringan utama lainnya dari sFlt-1. Ketika diberikan ke HUVECs, dosis PPI secara bergantung mengurangi sekresi sFlt-1 tetapi tidak ekspresi mRNA, dari 2 varian sFlt-1, sFlt-1 e15a dan sFlt-1 i13. Ketika membandingkan 5 PPI, ditemukan esomeprazole dan rabeprazole adalah yang paling poten dalam mengurangi sekresi sFlt-1 dari HUVECs. PPI juga menurunkan sekresi sFlt-1 dari sel mikrovaskular uterus primer yang, tidak seperti HUVEC, merupakan campuran dari endotel vena dan arteri. Hipoksia plasenta meningkatkan sekresi sFlt-1, dan ada bukti bahwa pelepasannya dapat diatur oleh faktor-1 α yang diinduksi hipoksia. PPI secara nyata menurunkan ekspresi protein faktor-1 α yang diinduksi hipoksia, meningkatkan kemungkinan bahwa kemampuannya untuk menurunkan sekresi sFlt-1 dapat dimediasi melalui faktor-1 α yang diinduksi hipoksia.¹⁵

sEng adalah faktor antiangiogenik utama kedua yang dilepaskan secara berlebihan dari plasenta pada

preeklamsia dan mungkin berperan pada penyakit berat. PPI menurunkan sekresi sEng dari trofoblas primer, HUVECs, sel-sel mikrovaskular rahim, dan eksplan plasenta dari kasus preeklamsia prematur. Menariknya, PPI juga menginduksi proangiogenik VEGF ekspresi mRNA pada trofoblas primer dan HUVECs, tetapi tidak meningkatkan regulasi faktor lainnya.¹⁵

Patofisiologi secara molekuler mungkin dapat menjelaskan bagaimana PPI dapat menghambat sekresi sFlt-1 dan sEng. Sebagai obat untuk reflus lambung, PPI secara khusus dirancang untuk menghambat H⁺/K⁺ ATPase V-ATPase (pompa proton di epitel lambung) untuk menurunkan keasaman lambung. Sebagai catatan, enzim V-ATPase juga ada di plasenta. Untuk memeriksa apakah pengurangan sekresi sFlt-1 dan sEng yang diamati dengan pengobatan PPI dimediasi melalui penghambatan V-ATPase, efek pemblokiran V-ATPase dengan memberikan bafilomycin, inhibitor V-ATPase yang kuat. Memang, dosis bafilomycin secara dependen menurunkan sekresi sFlt-1 oleh trofoblas manusia. Namun, bafilomycin tidak menurunkan tingkat intraseluler protein sFlt-1 atau ekspresi mRNA dari varian sFlt-1 (sFlt-1 i13 dan sFlt-1 e15a). Sebaliknya, dikonfirmasi esomeprazole (ditambahkan sebagai kontrol positif dalam percobaan yang sama) secara signifikan menurunkan ekspresi sFlt-1 dan mRNA dari 2 varian sFlt-1. Selanjutnya, bafilomycin tidak menurunkan sekresi sFlt-1 dari HUVECs, dan bahkan secara signifikan meningkatkan sekresi sEng dari HUVECs.¹⁵

Stres oksidatif yang berlebihan dan inflamasi kemungkinan akan memperburuk disfungsi plasenta dan endotel yang terjadi pada preeklamsia. Pemberian PPI ke sel trofoblas primer menginduksi translokasi nuclear dari faktor transkripsi, faktor nuclear (berasal dari eritroid 2) seperti 2 (Nrf2), ke nukleus. Salah satu target Nrf2 adalah HO-1, yang memiliki antioksidan dan aksi sitoprotektif. PPI secara potensial menginduksi ekspresi HO-1 pada trofoblas primer, eksplan plasenta dari wanita dengan preeklamsia prematur, HUVECs, dan sel mikrovaskular uterus. Mereka juga meningkatkan regulasi NAD(P)H (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase) dehydrogenase quinone 1 dan thioredoxin dalam HUVECs dan trofoblas, keduanya molekul antioksidan yang merupakan target Nrf2. Menambahkan PPI ke

eksplan plasenta dari kehamilan preeklamsia prematur menurunkan sekresi sitokin, termasuk interleukin-1 β , interleukin-6, interleukin-10, dan CC motif chemokine ligand (CCL), CCL2 dan CCL7. Selanjutnya, PPI menurunkan sekresi sitokin dari sel endotel yang diberikan TNF- α atau serum preeklamsia untuk menginduksi disfungsi endotel. Data ini menunjukkan bahwa PPI dapat menurunkan sekresi sitokin dari plasenta dan endotelium. Dari berbagai cara kerja esomeprazole yang dipaparkan diatas maka secara tidak langsung berdampak pada luaran tikus model preeklamsia yaitu terjadinya kontrol tekanan darah dan berkurangnya angka kejadian proteinuria.¹⁵

Pada sebuah studi preklinis oleh Onda dkk, dilaporkan bahwa pemberian esomeprazole memiliki potensi untuk menurunkan sekresi sFlt-1 dan sEng pada sel dan jaringan primer plasenta serta sel endotel primer. Pada studi in vitro juga didapatkan bahwa esomeprazole dapat memperbaiki banyak aspek disfungsi endotel, yaitu, berkurangnya ekspresi penanda disfungsi endotel seperti *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM), dan *endothelin-1* (ET-1). Secara in vivo, juga didapatkan bahwa esomeprazole bersifat vasoaktif, kemampuan untuk mencegah hipertensi pada model hewan coba preeklamsia. PPI juga meningkatkan molekul antioksidan endogen dan menurunkan sekresi sitokin pada jaringan plasenta dan sel endotel.¹⁵

Pada hewan coba, dijumpai bahwa sFlt-1 diekspresikan secara otonom pada plasenta dan esomeprazole tidak bekerja secara langsung dalam menurunkan kadar sFlt-1 dan sEng. Mekanisme molekular PPI dalam penurunan sFlt-1 dan sEng belum sepenuhnya diketahui.¹⁵ Penggunaan PPI (lansoprazole, rabeprazole, and esomeprazole) pada sel primer trofoblast memengaruhi penurunan kadar sFlt-1 dan menurunnya ekspresi mRNA pada 2 varian sFlt-1 yang paling banyak dijumpai pada plasenta yaitu sFlt-1 e15a and sFlt-1 i13. PPI juga menurunkan sekresi sFlt-1 pada eksplan plasenta baik pada kehamilan normal maupun preeklamsia. Sedangkan pada endotelium, PPI menurunkan kadar sFlt-1 namun tidak dengan ekspresi mRNA. Ketika membandingkan 5 golongan PPI, esomeprazole dan rabeprazole adalah golongan yang paling poten dalam menurunkan kadar sFlt-1. Penurunan kadar sFlt-1 diduga dimediasi oleh *hypoxia inducible factor-1 α* . Hipoksia plasenta dapat meningkatkan

sekresi sFlt-1 dan pengeluarannya dipengaruhi *hypoxia inducible factor-1 α* . Penggunaan PPI dijumpai dapat menurunkan ekspresi protein *hypoxia inducible factor-1 α* .¹⁵

sEng merupakan faktor antiangiogenik kedua terbanyak yang kadarnya berlebih pada plasenta preeklamsia dan mungkin berperan dalam derajat keparahan preeklamsia. PPI dapat menurunkan sekresi sEng pada trofoblas primer, HUVEC, sel mikrovaskular uterin, dan eksplan plasenta yang preeklamsia. Rabeprazol dan esomeprazol adalah golongan PPI paling poten dalam menurunkan kadar sEng. PPI dapat menginduksi ekspresi mRNA proangiogenik *vegfa* pada trofoblas primer dan HUVEC yang kemudian dapat menurunkan sekresi sFlt-1 dan sEng.⁽¹⁵⁾ Selain menyebabkan penurunan sekresi sFlt-1 dan sEng, Esomeprazole juga dapat menimbulkan efek vasoaktif dan menurunkan tekanan darah pada pada model hewan dengan preeklamsia. Esomeprazol diberikan pada model hewan yang memiliki ekspresi sFlt-1 pada plasenta yang berlebihan, dijumpai bahwa terdapat peningkatan tekanan darah pada hewan coba yang tidak diberikan esomeprazole, sedangkan pada hewan yang diberikan esomeprazole 150 μ g per hari (sekitar 30 mg pada manusia) tidak dijumpai peningkatan tekanan darah. PPI juga mungkin merangsang vasodilatasi dengan modulasi ekspresi eNOS dan Endotelin-1. eNOS merupakan enzim endotel yang memproduksi NO, vasodilator potent pada otot polos endotel. Peningkatan sFlt-1 pada preeklamsia dapat merangsang hipertensi dengan mengganggu fosforilasi eNOS. Pada HUVEC yang diberikan esomeprazol ditemukan peningkatan eNOS terfosforilasi (p-eNOS) yang merupakan bentuk aktif dalam memberi efek vasodilatasi pembuluh darah.¹⁵

Mengingat pentingnya disfungsi endotel pada preeklamsia, PPI berpotensi memblokir peningkatan regulasi VCAM-1 yang diinduksi TNF- α dalam HUVEC dan sel mikrovaskuler uterus primer (Gambar S7B). PPI juga menurunkan ekspresi VCAM-1 dalam HUVECs ketika serum preeklamsia digunakan sebagai pengganti TNF- α untuk menginduksi disfungsi endotel. Mengingat molekul VCAM-1 mempromosikan adhesi leukosit ke endotelium Dosis PPI menurunkan adhesi leukosit yang diinduksi TNF- α ke HUVECs. Ditemukan juga bahwa esomeprazole menyelamatkan gangguan

tabung yang diinduksi TNF- α . Sel endotel juga diuji dengan xCELLigence, yang memungkinkan migrasi endotel terus dipantau secara real time. HUVECs yang diberikan sFlt-1 memiliki migrasi sel yang berkurang, namun dapat kembali normal setelah pemberianesomeprazole atau lansoprazole. Oleh karena itu, disimpulkan bahwa PPI berperan menyelamatkan endotel yang disfungsi dalam beberapa tes in vitro.¹⁴

Pemberian PPI ke sel trofoblas primer yang menginduksi translokasi nuklear dari faktor transkripsi yaitu Nrf2, ke nukleus. Salah satu target Nrf2 adalah HO-1, yang memiliki efek antioksidan dan sitoprotektif. PPI berpotensi menginduksi ekspresi HO-1 di trofoblas primer, plasenta eksplan dari wanita dengan preeklamsia preterm, HUVECs, dan mikrovaskular sel uterus. PPI juga meningkatkan regulasi NAD(P)H quinon 1 and thioredoxin pada HUVECs and trofoblas, keduanya adalah molekul antioksidan dengan target Nrf2.¹⁴

Saleh dkk, melakukan studi kohort pada 430 wanita hamil yang diduga atau terkonfirmasi mengalami preeklamsia dan ditemukan bahwa pada pasien yang mengkonsumsi PPI memiliki profil angiogenik yang lebih baik yaitu penurunan sFlt-1, sEng, dan ET-1) dibandingkan dengan yang tidak.⁴ Hal ini berkebalikan dengan uji klinis yang dilakukan oleh Cluver dkk, uji coba multisenter, *double-blind*, terkontrol plasebo. pada 120 pasien preeklamsia dengan usia gestasi antara 26-32 minggu secara acak diberikan 40 mg esomeprazole (n=59) atau plasebo(n=60). Dilaporkan bahwa terdapat perbedaan yang tidak signifikan terhadap masa gestasi (95% CI, 2.9e8.8; P=0.31), dimana pada kelompok yang diberikan esomeprazole memiliki prolonsasi masa gestasi 11.4 hari dan 8.3 hari pada kelompok yang mendapat plasebo. Pada studi ini juga tidak dijumpai perbedaan kadar sFlt-1 dan sEng antar kelompok. Namun temuan ini diduga karena dosis 40 mg esomeprazole tidak cukup untuk mengobati preeklamsia. Pada tindak lanjut studi ini dengan mempelajari farmakokinetik esomeprazole, dijumpai bahwa kadar esomeprazole di sirkulasi minimal pada 7 jam setelah administrasi. Oleh karena itu, dosis yang lebih tinggi, dosis dua kali sehari, atau pemberian secara intravena mungkin memiliki efikasi yang lebih baik, namun masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Kadar esomeprazole tidak terdeteksi pada tali pusat saat lahir, menunjukkan

bahwa tidak ada jalur transplasenta yang signifikan pada dosis oral ini.¹⁴

Sebuah studi oleh Hastie dkk pada 157.720 kehamilan menunjukkan gambaran yang heterogen. Pada studi ini, wanita yang mengkonsumsi PPI pada titik usia kehamilan berapapun justru meningkatkan risiko preeklamsia secara keseluruhan (OR 1,17; 95% CI, 1.04-1.32) namun risiko berkurang pada konsumsi PPI pada usia gestasi > 28 minggu menurunkan risiko preeklamsia pada usia gestasi <37 minggu (OR, 0.63; 95% CI, 0.41-0.96) atau pada gestasi <34 minggu (OR, 0.41; 95% CI, 0.20-0.82). Temuan ini merekomendasi peran potensial PPI untuk mencegah preeklamsia preterm bila digunakan dalam waktu dekat setelah timbul onset penyakit. Penggunaan PPI untuk wanita dengan risiko tinggi mengalami preeklamsia preterm dapat membantu mencegah komplikasi berat penyakit ini.¹⁸

Saat ini masih berlangsung uji klinis untuk mengevaluasi penggunaan esomeprazole 40 mg. Uji klinis RCT fase 2 di Australia merandomisasi 480 partisipan yang diidentifikasi risiko tinggi dari trimester pertama, tujuan penelitian ini adalah mengidentifikasi *mean arterial pressure* (MAP) pada usia gestasi 36 minggu. Uji klinis fase 3 di Mesir yang menguji penggunaan esomeprazole sebagai pencegahan dengan merandomisasi 1000 partisipan dengan usia kehamilan dibawah 17 minggu dan dipantau terjadinya preeklamsia awitan dini, serta menguji penggunaan esomeprazole sebagai pengobatan dengan merandomisasi 390 wanita dengan preeklamsia preterm dan diteliti kejadian sindroma HELLP dan kadar sFlt-1 dan sEng sebelum dan sesudah penelitian.¹⁹ Penggunaan PPI sebagai agen terapeutik dalam preeklamsia masih cukup baru, sehingga uji klinis terhadap agen ini masih sedikit. Temuan pada preklinis yang menunjang terhadap manfaat PPI dalam pengobatan dan pencegahan preeklamsia belum didukung oleh bukti klinis yang kuat.²⁰

Pada penelitian Ahmed, dkk tahun 2021 menemukan bahwa konsentrasi serum sFlt-1 dan sEng sebanding antara kelompok studi. Penurunan tingkat penanda yang signifikan terutama disebabkan oleh penghentian kehamilan, bukan pada efek penggunaan esomeprazole. Hasil penelitian lain oleh Cluver, dkk. tahun 2018 menyatakan di mana tidak ada perbedaan yang ditemukan pada

pengukuran serial kedua penanda (sFlt-1 dan sEng) selama kehamilan. Seperti yang ditunjukkan dalam penelitian sebelumnya, esomeprazole memiliki profil keamanan yang tinggi yang bertepatan dengan Cluver dkk, karena tidak ada partisipan yang melaporkan efek samping.

Sejauh ini baru satu RCT (*Randomized Clinical Trial*) yang meneliti Esomeprazole sebagai tatalaksana preeklamsia dan belum ada uji klinis penggunaan Esomeprazole sebagai pencegahan. Walaupun bukti klinis masih sedikit, PPI tetap menjadi kandidat yang menjanjikan dalam agen terapeutik, investigasi lebih lanjut terhadap peran penggunaan PPI dalam pencegahan dan /atau pengobatan preeklamsia dan potensi risiko yang mungkin ditimbulkan.²⁰

Adapun kekuatan penelitian ini adalah uji coba terkontrol acak tersamar di mana baik peserta maupun peneliti tidak menyadari alokasi kelompok. Perekrutan sampel dihitung untuk mendeteksi perbedaan yang signifikan secara statistik. Namun, penelitian ini terdapat keterbatasan yaitu tidak dapat mengukur biomarker jaringan plasenta sesuai *gold standard* karena sumber daya yang terbatas, dimana tidak mengukur sFlt-1 dan sEng secara serial selama kehamilan dan segera sebelum melahirkan karena kesulitan teknis dan biaya.²⁰

SIMPULAN

Simpulan dari penelitian ini adalah berdasarkan uji analisis statistik didapatkan perbedaan yang signifikan pada nilai sistolik, diastolik, MAP serta proteinuria. Terdapat perbedaan ekspresi sFlt-1 yang signifikan antara kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan seluruh kelompok intervensi. Selain itu terdapat perbedaan ekspresi sFlt-1 yang signifikan antara kelompok kontrol positif dan kelompok intervensi-2. Terdapat perbedaan ekspresi sEng yang signifikan antara kelompok kontrol negatif, kontrol positif dan seluruh kelompok intervensi. Dosis terapeutik yang bermakna menurunkan ekspresi sFlt-1 adalah 4.68 mg/kgBB/hari.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. InfoDATIN. Kementerian Kesehatan RI.

2014.

2. Stalker P. Kita suarakan MDGs demi pencapaiannya di Indonesia. Badan Perencanaan Pembangunan Nasional. 2008.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Rencana strategis Kementerian Kesehatan Tahun 2015 – 2019. Keputusan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2015.
4. Loisel DA, Billstrand C, Murray K, Patterson K, Chaiworapongsa T, Romero R, Ober C., The maternal HLA-G 1579 C null mutation is associated with increased risk of pre-eclampsia and reduced HLA-G expression during pregnancy in African-American women. *Molecular Human Reproduction*. 2013; 19(3):144-52.
5. Girsang, Elizabeth, et al., Analisis tekanan darah dan proteinuria sebagai faktor prognosis kematian maternal dan perinatal pada preeklamsia berat dan eklampsia, repository.usu.ac.id, 2014: h 1-68.
6. World Health Organization (WHO). Dibalik angka – Pengkajian kematian maternal dan komplikasi untuk mendapatkan kehamilan yang lebih aman. Indonesia:WHO;2007.
7. Badan Perencanaan dan Pembangunan Nasional. Report on achievement of millenium development goals Indonesia. Jakarta: Bappenas; 2010:67.
8. Nursal DG, Tamela P, Fitriyani. Faktor risiko kejadian preeklamsia pada ibu hamil di RSUP DR. M. Djamil Padang Tahun 2014. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Andalas*. 2015;10(1):38-44.
10. Girsang, ES. Analisa Tekanan Darah dan Proteinuria sebagai Faktor Prognosis.
9. Rossa. 2006. In: Resmi AS. Faktor yang berhubungan dengan Preeklamsia pada Kehamilan di RSU Muhammadiyah Sumatera Utara Medan 2011-2012. Medan: Repository Universitas Sumatera Utara. 2014. Available from: <http://repository.usu.ac.id/bitstream/handle/12345>.
10. Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Utara. 2011. In: Resmi AS. Faktor yang berhubungan dengan preeklamsia pada kehamilan di RSU Muhammadiyah Sumatera Utara Medan 2011-2012. Medan: Repository Universitas Sumatera Utara. 2014. Available from: <http://repositor>.

11. Cluver, CA et al. Double Blind, Randomised, Placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of esomeprazole to treat early onset preeclampsia (PIE Trial): a Study Protocol. *BMJ Open* 2015; 5; 1-8.
12. UNMDG. <http://www.un.org/millenniumgoals/> accessed at [February 26th 2019].
13. Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: Executive Summary. *Journal of Obstetrics Gynecology Canada*. 2014; 36(5):416-438.
14. Cluver CA, Hannan NJ, van Papendorp E, Hiscock R, Beard S, Mol BW, et al. Esomeprazole to treat women with preterm preeclampsia: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Oct;219(4):388.e1-388.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2018.07.019.
15. Onda K, Tong S, Beard S, Binder N, Muto M, Senadheera SN, et al. Proton pump inhibitors decrease soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin secretion, decrease hypertension, and rescue endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2017 Mar;69(3):457-468.
16. Maynard SE, Venkatesha S, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia. *International Pediatric Research Foundation*. 2005.
17. Ma'ayeh, M., Rood, K.M., Kniss, D., Costantine, M.M. Novel interventions for the prevention of preeclampsia. *Curr Hypertens Rep* 2020; 22.
18. Hastie R, Bergman L, Cluver CA, Wikman A, Hannan NJ, Walker SP, Wikström AK, Tong S, Hesselman S. Proton Pump Inhibitors and Preeclampsia Risk Among 157 720 Women. *Hypertension*. 2019 May;73(5):1097-1103.
19. Lisbôa MBM de C, Oliveira EO, Lamounier JA, Silva CAM, Freitas RN. Prevalence of iron-deficiency anemia in children aged less than 60 months: A population-based study from the state of Minas Gerais, Brazil. *Rev Nutr*. 2015;28(2):121-31.
20. De Silva, M., Brownfoot, F., Hannan, N.J., Walker, S.P., Cluver, C.A., Lindquist, et al. A Systematic review of proton pump inhibitors for the prevention and treatment of preeclampsia and gestational hypertension. *OJOG*. 2019; 09(1): 21-28.