

Potensi Teknologi *Microentrapment*-Hidrogel- 2Metoksiestradiol (MEH-2ME) sebagai Supresor *Hypoxia-Inducible Factor-1 α* (HIF-1 α) dalam Upaya Preventif dan Kuratif Penanganan Preeklamsia

*Felita Surya Rini, Putu Dian Pratita Lestari, I Gst Agung Dwi Mahasurya**
Faculty of Medicine Udayana University
Korespondensi: felitasr@gmail.com

ABSTRAK

Saat ini preeklamsia (PE) masih menjadi penyebab utama komplikasi kehamilan serta kematian pada ibu dan anak. Data WHO menunjukkan bahwa angka kejadian PE berkisar antara 5-15% dari seluruh kehamilan di dunia. Modalitas terapi PE saat ini hanya bersifat simptomatis dan belum mampu mencegah komplikasi yang ditimbulkan. Profilaksis yang tersedia pun masih dipertanyakan efektivitasnya. Patogenesis PE ditandai dengan invasi trofoblas yang dangkal sehingga menimbulkan kondisi hipoksia persisten yang menyebabkan peningkatan HIF-1 α . 2-ME merupakan metabolit estradiol yang mampu menghambat translasi HIF-1 α . Supresi terhadap HIF-1 α akan mencegah transkripsi gen yang diregulasi oleh HIF-1 α seperti ET-1, TGF- β 3, AT1-AA, SLFT-1 dan sENG yang berperan penting dalam PE. Sayangnya, 2ME memiliki waktu paruh yang singkat. Enkapsulasi pada hidrogel termodifikasi terhadap 2-ME mampu mempertahankan efek terapeutik 2-ME hingga 160 hari. Pasca administrasi, 2-ME mampu menurunkan level HIF-1 α , meningkatkan sifat invasif dan migrasi trofoblas yang dibutuhkan dalam perkembangan arteri uteroplasenta yang adekuat, serta menurunkan tekanan darah dan level albumin urin maternal. Melihat efek klinis yang sangat menjanjikan, kombinasi MEC-2ME dapat menjadi modalitas mutakhir dalam upaya preventif dan kuratif penanganan PE.

Kata Kunci : Preeklamsia, invasi trofoblas, tekanan darah, proteinuria

ABSTRACT

Today, preeclampsia is one of the most frequent cause of complication and death for mother and child. WHO showed that the prevalence of PE ranged between 5-15% among all pregnancy in the world. Nowadays, therapy modality of PE merely symptomatic and have not been able to prevent complications. The available prophylaxis is also still questionable. PE pathogenesis is marked by shallow trophoblast invasion causing persistent hypoxia condition that increase level of HIF-1 α . 2ME is estradiol metabolite working as an inhibitor of HIF-1 α translation. Suppression to HIF-1 α will inhibit gene transcription regulated by HIF-1 α like ET-1, TGF- β 3, AT1-AA, SLFT-1 dan sENG that play a mayor role in PE. Unfortunately, 2ME has a short half time. Hydrogel modified encapsulation to 2ME able to maintain therapeutic effect of 2ME as long as 160 days. After admnsitration, 2-ME able to suppress the level of HIF-1 α , promote invasive character and migration of trophoblast that is necessary for adequate uteroplacenta artery development, and suppress maternal blood pressure and urin albumin. By this promising clinical effect, combination MEC-2ME can be the latest modality in preventive and curative management of PE.

Keywords: Pre-eclampsia, trophoblast invasion, blood pressure, proteiunuria.

PENDAHULUAN

Angka Kematian Ibu (AKI) merupakan salah satu indikator yang menentukan derajat kesehatan masyarakat pada umumnya.¹ Oleh karena itu tidak heran apabila AKI menjadi salah satu target tujuan pembangunan millenium. Data statistik WHO menunjukkan AKI masih tergolong sangat tinggi. Pada tahun 2010, sebanyak 287 ribu wanita di dunia meninggal selama proses kehamilan dan persalinan.² Penyebab kematian ibu yang paling umum di Indonesia yaitu perdarahan (28%), preeklamsia (PE) dan eklamsia (24%), infeksi (11%), trauma obstetri (5%) dan lain-lain (11%).¹ Namun, berkat kemajuan bidang anestesi, teknik operasi, pemberian cairan infus dan transfusi, serta peranan antibiotik penyebab kematian ibu karena perdarahan dan infeksi dapat diturunkan. Sebaliknya pada PE, minimnya pengetahuan dan seringnya keterlambatan mencari pertolongan menimbulkan AKI akibat PE belum dapat diturunkan.³

Modalitas terapi PE saat ini hanya bersifat simptomatis dan lebih difokuskan dengan segera melahirkan bayi dan mengeluarkan plasenta bayi.⁴ Meskipun terapi yang telah ada saat ini mampu mengontrol kejadian kejang atau eklamsia, tetapi tingkat terjadinya komplikasi lanjut serta kelahiran awal atau komplikasi neonatus berupa prematuria masih belum bisa dihindari.⁵

Penelitian Soleymanlou dan kawan-kawan (2005) dan Rajakumar (2004) menunjukkan bahwa terdapat peningkatan level *hypoxia-inducible factor-1a* (HIF-1 α) pada plasma maternal yang mengalami PE.^{6,7} 2-Metoksiestradiol (2ME) merupakan komponen endogen dan metabolit nonpolar dari estradiol (E2) yang digenerasi dari 17-hidroksiestradiol via *catechol-Omethyl transferase* (COMT).⁸ Pada wanita normal konsentrasi 2ME akan meningkat selama kehamilan. Namun, berbagai penelitian menunjukkan bahwa

level 2ME mengalami penurunan pada PE.⁹

Berbagai penelitian terbaru menunjukkan administrasi 2ME pada penderita PE mampu meningkatkan sifat invasif dan migrasi trofoblas dalam membangun vaskularisasi arteri uteroplacenta yang adekuat yang pada tahap akhir menyebabkan resolusi PE ditandai dengan penurunan tekanan darah dan albumin urin maternal melalui supresi terhadap HIF-1 α .^{9,10} Melihat fungsi 2ME sebagai agen supresor HIF-1 α dan vasodilator serta sifat proangiogeniknya, maka administrasi 2ME pada ibu hamil yang beresiko serta ibu hamil dengan PE menjadi modalitas terapi yang menjanjikan.

Namun kelemahan utama 2ME adalah waktu paruhnya ($t_{1/2}$) yang pendek yakni berkisar 1-2 hari saja sehingga belum adekuat untuk dijadikan agen prevensi PE.⁹ Untuk mengatasi hal tersebut maka aplikasi teknologi biomateri hidrogel yang termodifikasi menjadi pilihan yang sangat potensial. Hidrogel termodifikasi merupakan teknologi terbaru yang mampu untuk mengatur pelepasan gradual berkelanjutan regimen yang dienkapsulasinya sampai dengan 160 hari.¹¹ Dengan dukungan tersebut, upaya meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pengguna microentrapment hidrogel (MEC)-2ME sebagai upaya preventif dan kuratif dalam menekan penyakit PE dapat ditingkatkan secara signifikan.

PEMBAHASAN

Preeklamsia (PE)

Preeklamsia (PE) adalah suatu kondisi medis yang menimbulkan hipertensi saat kehamilan (tekanan darah diastolik persisten ≥ 90 mmHg) serta proteinuria (≥ 300 miligram / 24 jam). PE terjadi pada umur gestasi di atas 20 minggu pada wanita yang sebelumnya normotensi.¹²

HIF-1 α menjadi kunci utama yang menghubungkan patogenesis PE. HIF-1

merupakan regulator utama respon selular terhadap kadar oksigen rendah dan berperan penting terhadap homeostasis oksigen.¹³ Pada keadaan normoksia, level HIF-1 α yang berlebihan akan didegradasi oleh PDH2 dan FIH-1. Namun, aktivitas PDH2 dan FIH-1 akan terhambat dalam keadaan oksigen rendah yang menyebabkan peningkatan level HIF-1 α pada hipoksia. Pada hipoksia, HIF-1 α akan memulai transkripsi berbagai gen yang berperan penting dalam patogenesis PE seperti transkripsi *endothelin-1* (ET-1), TGF- β 3, AT1-AA, SLFT-1 dan sENG.¹⁴

ET-1 merupakan vasokonstriktor endogen poten yang berpartisipasi dalam regulasi vascular tone pada PE.¹⁵ sFLT bertindak sebagai antagonis VEGF dan PIGF. Antagonis terhadap VEGF akan menghambat agen vasodilator seperti NO dan prostasiklin. Antagonis terhadap VEGF dan PIGF juga mengganggu angiogenesis plasenta serta menyebabkan hipertropi sel endokapiler.¹⁶ sENG merupakan antagonis agen vasodilator TGF- β 1 juga memperkuat potensial aksi sFLT. TGF- β 3 menghambat diferensiasi dan migrasi trofoblas,¹⁴ sedangkan AT1-AA menyebabkan peningkatan sFLT-1, sEng, ET-1, serta molekul stres oksidatif.¹⁷

Keseluruhan perjalanan penyakit diatas, jika ditelusuri lebih lanjut awalnya dimulai dari defisiensi *catechol-O-methyl transferase* (COMT), enzim yang mengubah 17-hidroksiestradiol menjadi 2ME, menyebabkan penurunan level 2ME. Secara fisiologis, 2 ME mampu menurunkan level HIF-1 α melalui inhibisi terhadap translasi HIF-1 α .¹⁴

2-Metoksiestradiol (2ME)

2-Metoksiestradiol (2ME)

merupakan komponen endogen dan metabolit nonpolar estradiol. 2ME dihasilkan *in vivo* oleh *catechol-O-methyl transferase* (COMT), enzim yang diekspresikan di jaringan plethora mamalia seperti liver, ginjal, otak, dan sel darah merah. Estradiol merupakan kelompok estrogen endogenus yang paling poten. Estrogen memberikan pengaruh pada

pertumbuhan, diferensiasi, serta fungsi dari target organ.⁸

Microentangment Hidrogel

Hidrogel merupakan makromolekul polimer hidrofilik dan memiliki daya difusi air yang tinggi. Bahan utama hidrogel merupakan molekul air dan sisanya terdiri dari polimer selulosa. Tingginya kadar air pada hidrogel menjadikan bahan ini baik dan cocok digunakan sebagai pelindung dan penetralisir pada jaringan lunak untuk meminimalisasi kerusakan dan trauma daripada jaringan lunak.¹⁸ Perakitan hidrogel dilakukan dalam temperatur ruangan sehingga menjadi kunci ketika berhadapan dengan protein yang terdenaturasi dalam temperatur tinggi. Selain itu, metode konstruksi dan preparasi hidrogel relatif sederhana dan mudah dilakukan. Hidrogel mampu untuk mengatur pelepasan gradual berkelanjutan regimen yang dienkapsulasinya sampai dengan 160 hari bulan.¹¹ Hidrogel dapat melindungi protein sehingga tetap dalam keadaan bioaktif dalam jangka waktu yang lama dan memungkinkan protein untuk tetap dalam bentuk asli.¹⁸

Mekanisme Kontruksi dan Administrasi MEH-2ME sebagai Modalitas Terapi Preventif dan Kuratif PE

Mekanisme Kontruksi MEH-2ME

Dalam mekanisme kontruksi MEH-2ME terlebih dahulu dilakukan tahap persiapan dari 2ME. Pertama kali dilakukan kultur sel dari 2ME pada matrigel (MG), lalu dicampurkan dengan 2-mm dari polidimetilsiloksan (PDMS).⁹ Agar nantinya partikel 2ME mampu spesifik bekerja pada plasenta, kultur sel dari 2ME dicampurkan dengan sel marker dari plasenta. Progenitor Endotel CD34⁺ dipilih untuk dicampur pada kultur 2ME karena sel yang mengekspresikan CD34⁺ umumnya ditemukan pada tali pusat dan sumsum tulang.¹⁹

Setelah dilakukan kultur sel dari 2ME dan sel marker plasenta (CD34⁺), dilanjutkan dengan mekanisme preparasi hidrogel termodifikasi yang dilakukan

dengan metode *ionotropic gelation cross-linking*. Metode ini dipilih karena mudah dilakukan dan tidak melibatkan penggunaan bahan kimia *cross-linker*, serta tidak menggunakan pelarut organik yang dapat mengubah stabilitas protein dan temperatur tinggi yang merusak struktur protein yang dibawa oleh hidrogel. Persiapan kontruksi hidrogel dilakukan dengan menggunakan sintesis dari bahan alami selulosa.²⁰ Selanjutnya, dilakukan homogenisasi 2ME dan hidrogel yang memiliki karakteristik berbeda. Hidrogel memiliki sifat hidrofilik sedangkan 2ME bersifat hidrofobik. Pertama, diawali dengan mempersiapkan dasar ionik gelasi hidrogel dengan adanya Sodium Tripolyphosphate (TPP) sebagai mediumnya. Setelah itu, medium hidrogel dicampurkan dengan material makrosiklik *host curcubit* [8] (CB[8]). Material ini nantinya mampu berperan sebagai taut silang untuk membentuk hidrogel sebagai pembawa 2ME yang bersifat hidrofobik.¹¹

Selanjutnya, kultur sel dari campuran 2ME dan sel marker plasenta CD34+ dengan konsentrasi masing-masing 10% dan 20% (w/w) ditambahkan pada larutan hidrogel termodifikasi secara terpisah untuk pembentukan nanopartikel yang akan dienkapsulasi. Setelah 10 menit, 0,9 g kalsium klorida ditambahkan ke suspensi kemudian diaduk selama 20 menit. Nanopartikel diisolasi dengan sentrifugasi dengan kecepatan 6000 rpm selama 45 menit sehingga membentuk presipitasi. Presipitasi disuspensikan didalam distilasi ganda, lalu disentrifugasi dan dikeringkan pada suhu 37°C sehingga terbentuk *microentrapment-hidrogel-2ME* (MEH-2ME).¹¹

Mekanisme Administrasi Microentrapment-Hidrogel-2-Metoksiestradiol

Dengan mempertimbangkan alasan kenyamanan penggunaan, jalur oral menjadi pilihan utama administrasi MEH-2ME. Penelitian yang dilakukan oleh Erik dan kawan-kawan (2012) menunjukkan bahwa administrasi 2ME secara oral

mampu memberikan efek protektif bagi yang mengonsumsinya. Jalur lain tidak dipilih mengingat kerentanan daripada ibu hamil, dimana jika dipilih jalur intramuskular ataupun subkutan dapat memicu efek jera terhadap pasien karena terdapat saraf perasa sakit yang cukup banyak pada bagian tersebut.^{11,20,21}

Berdasarkan penelitian *invivo* yang telah dilakukan oleh Soo Boong Lee dan kawan-kawan (2010), dosis efektif yang digunakan pada tikus adalah 0.2 µg/kg, yang setelah dikonversikan menggunakan rumus Reagan Shaw didapatkan dosis efektif pada manusia sebesar 0.032 µg/kg yang diadministrasikan setiap empat bulan untuk mendapatkan efek preventif dan kuratif terhadap PE.^{9,11,22} Dosis ini dipilih karena mampu meningkatkan invasi dan migrasi trofoblas secara optimal dibandingkan dengan dosis lainnya. Selain itu, karena berasal dari bahan organik dan molekul air, administrasi dengan MEH-2ME tidak memberikan efek samping yang berbahaya.¹¹

Farmakokinetik dan Farmakodinamik MEH-2ME sebagai Modalitas Terapi Preventif dan Kuratif PE

Farmakokinetik MEH-2ME) sebagai Modalitas Terapi Preventif dan Kuratif PE

Didalam tubuh, mobilisasi estradiol diperantarai oleh transporter *ATP-binding cassette* (ABC) yang bertanggung jawab dalam mobilisasi estradiol.²⁵ MEH-2ME mengandung perpaduan antara 2-ME dengan sel marker CD 34+. Sel marker CD 34+ akan memandu MEH-2ME menuju uterus.¹⁹ Di tubuh, MEH-2ME akan dimetabolisme oleh UGT1A1 di duodenum, ileum, kolon, dan liver. Dengan proporsi rasio metabolisme terbanyak terjadi pada liver, kemudian pada duodenum. Hal ini disebabkan oleh pengaruh dari luas permukaan, *residence time* dari obat di organ, level ekspresi enzim, dan konsentrasi obat yang menentukan paparan obat kepada enzim. Metabolisme MEH-2ME dilakukan melalui tahapan *glucuronidation* di

hepar. Klirens hepatic dari MEH-2ME sebesar 712 ml/menit, separuh dari aliran darah hepatic. Jumlah ini sudah termasuk metabolisme estrogen fase I dan II yang telah dilaluinya. Nantinya, MEH-2ME akan dieskresikan melalui urin dimana 1% dari hasil metabolisme MEH-2ME berupa glukuronida ditemukan pada urin setelah administrasi oral 800 mg MEH-2ME.²⁴

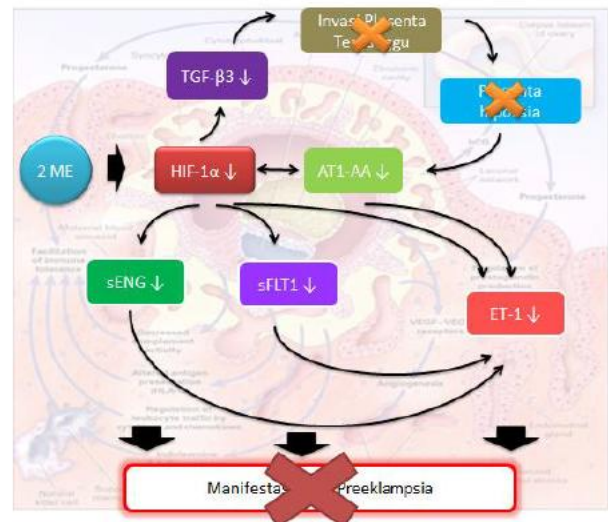
Farmakodinamik MEH-2ME sebagai Modalitas Terapi Preventif dan Kuratif PE

Mekanisme MEH-2ME dalam membantu invasi plasenta dilakukan dengan menurunkan ekspresi dari HIF-1 α pada sel sitotrofoblas.¹⁴ MEH-2ME menurunkan ekspresi HIF-1 α pada tahap pascatranslasi mitosis dengan mengganggu mikrotubul interfase.²⁵ Mekanisme ini diawali dengan interaksi antara MEH-2ME dengan situs pengikatan tubulin menyebabkan HIF-1 α tidak dapat berikatan dengan mikrotubul. Mikrotubul diperlukan oleh HIF-1 α untuk translasi mRNA serta transport protein HIF-1 α ke nukleus yang akan mengaktifkan gen-gen yang dapat memicu PE.^{8,25}

Terganggunya mikrotubul oleh MEH-2ME menyebabkan keluarnya mRNA HIF-1 α dari polisom dan menuju P-bodies. P-bodies merupakan lokasi represi translasi di sitoplasma. Gangguan pada mikrotubul akan meningkatkan jumlah dari P-bodies. Terhambatnya translasi dari HIF-1 α menyebabkan akumulasi mRNA HIF-1 α pada sitoplasma yang terus-menerus. Hal ini akan menyebabkan kerusakan pada translasi HIF-1 α . Represi translasi secara terus menerus akan menyebabkan terganggunya sintesis HIF-1 α .²⁵

Supresi terhadap HIF-1 α mencegah transkripsi gen yang diregulasi oleh HIF-1 α seperti ET-1, TGF- β 3, AT1-AA, SLFT-1 dan sENG yang penting dalam patogenesis PE.¹⁴ Downregulation dari TGF- β 3 meningkatkan diferensiasi dan invasi trofoblas. Supresi terhadap sFLT-1 akan meningkatkan VEGF dan PlGF yang merupakan agen pro-angiogenik dan vasodilator poten, sertamempertahankan

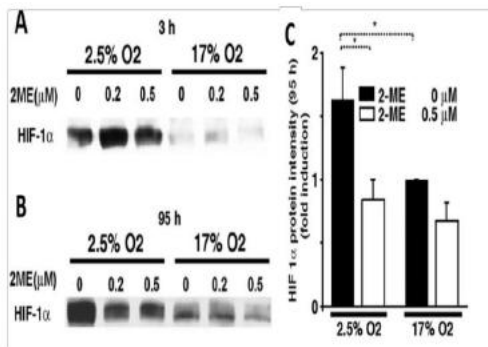
homeostasis glomerulus ginjal.¹⁶ Supresi terhadap sENG akan meningkatkan tekanan darah melalui aktivasi jalur eNOS oleh TGF- β 1.¹⁴ Downregulation AT1-AA akan menurunkan jumlah molekul stres oksidatif dan ikut mensupresi HIF-1 α dan mencegah hiperplasia dan hipertrofi sel otot polos vaskular.^{14,17} ET-1 merupakan vasokonstriktor poten sehingga inhibisi terhadap ET-1 akan menurunkan tekanan darah maternal.¹⁵



Gambar 1. Efek yang Ditimbulkan dari Penurunan HIF-1 α

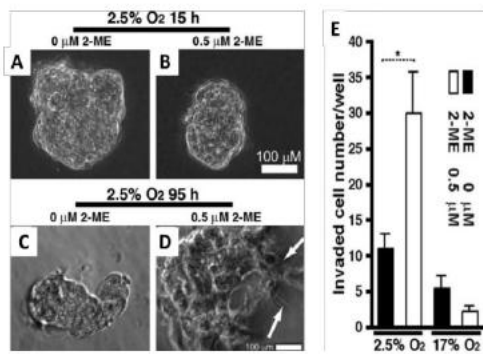
Efek Klinis Pascaadministrasi MEH-2ME) sebagai Modalitas Terapi PE

Penelitian Lee, dkk membuktikan efek 2-ME dalam mensupresi HIF-1 α . Sebanyak 0,2 dan 0,5 μ M 2-ME diadministrasikan terhadap sel trofoblas hipoksia secara invitro. Setelah 95 jam, sel trofoblas yang mendapat 2ME mengalami penurunan level HIF-1 α hingga 50% yang pada analisis *western blot* tampak sebagai blok yang memudar dibandingkan dengan kontrol.⁹



Gambar 2. Level HIF-1α mengalami penurunan pasca administrasi HIF-1α⁹

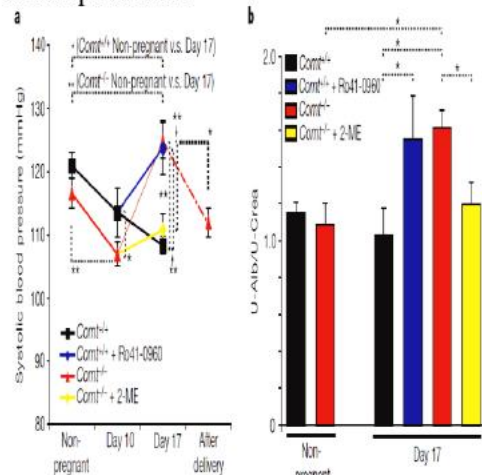
Administrasi 2-ME juga mampu meningkatkan sifat invasif dan kemampuan migrasi *trofoblas* sehingga memungkinkan untuk menciptakan sistem vaskularisasi plasenta yang adekuat.¹⁴ Administrasi 2-ME sebanyak 0,5 μM secara invitro selama 95 jam dalam konsentrasi oksigen 2,5% mengubah fenotip sel trofoblas dari non invasif menjadi invasif yang digambarkan dengan penjurulan dendrit yang memanjang hingga matrigel (MG). Selain itu, Pada keadaan hipoksia, 2-ME mampu meningkatkan jumlah sel trofoblas yang bermigrasi hingga 3 kali lipat dibandingkan tanpa 2-ME.⁹



Gambar 03.A-D) Peningkatan sifat invasif trofoblas pascaadministrasi HIF-1α; E) Hasil *hoyden chamber assay* dalam menilai migrasi trofoblas; $p < 0,05$ ⁹

Segala mekanisme pemulihan tersebut pada akhirnya berujung pada

resolusi PE. Hal ini ditunjukkan dengan penurunan tekanan darah pasca administrasi 2 ng 2ME. Pada tikus hamil COMT^{-/-}, administrasi 2-ME berhasil mempertahankan tekanan darah maternal tetap normal hingga akhir kehamilan. Fakta ini mendukung fungsi 2-ME sebagai agen vasodilator. Administrasi 2ME juga mampu menurunkan proteinuria. Eksresi albumin urin tikus COMT^{-/-} yang mendapat 2 ng 2ME subkutan jauh lebih rendah dari kontrol bahkan mendekati normal. Fakta ini didukung hasil analisis histologi ginjal dimana tidak ditemukan lesi glomerular ultrastruktur seperti lepasnya sel endotel glomerular, pembengkakan, maupun vakuolisasi pada tikus yang mendapat 2-ME.¹⁰



Gambar 04. A) Tekanan darah sistolik sampel; B) *Colorimetric assay* urin albumin sampel¹⁰

SIMPULAN

Mekanisme kontruksi MEH-2ME menggunakan metode gelasi ionotropik silang. MEH-2ME diadministrasikan peroral dengan dosis potensial 0,032 μg/kg untuk 4 bulan terapi. MEH-2ME didistribusi oleh transporter ABC dan dimetabolisme di hepar. MEH-2ME memiliki sel marker CD34+ yang akan memandu MEH-2ME menuju uterin. Metabolisme MEH-2ME nantinya disekresi melalui urin. MEH-2ME bekerja secara efektif mencegah dan mengobati PE

melalui supresi terhadap HIF-1 α dengan cara menghambat translasi HIF-1 α . Supresi terhadap HIF-1 α akan mencegah transkripsi gen yang diregulasi oleh HIF-1 α seperti ET-1, TGF- β 3, AT1-AA, SLFT-1, dan sENG yang berperan penting dalam menyebabkan manifestasi klinis PE. MEH-2ME meningkatkan bioavailabilitas, waktu paruh, stabilisasi regimen, serta mempertahankan rilis dari 2ME. Efek terapi MEH-2ME berupa peningkatan proliferasi, sifat invasif, dan invasi trofoblas, penurunan tekanan darah maternal, penurunan kadar protein urin, dan membangun arteri uteroplasenta yang adekuat.

SARAN

Masih dibutuhkan evaluasi klinis terkait efektivitas kombinasi dan metode konstruksi MEH-2ME sehingga dapat menghasilkan efek klinis yang lebih bermakna. Selain itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui pemilihan dosis kombinasi, lama terapi, dan efek buruk MEH-2ME terutama pada hewan coba yang lebih tinggi sehingga potensi MEH-2ME menjadi lebih aplikatif. Perlunya kerja sama seluruh komponen akademisi, pemerintah, dan masyarakat untuk dapat mengembangkan nanoteknologi khususnya hidrogel.

DAFTAR PUSTAKA

1. Depkes RI. 2007. *Profil Kesehatan Indonesia 2008*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
2. World Health Organization. 2010. *Maternal Health : Maternal Mortality Indicator and Maternal Mortality Ratio*. Report of WHO. URL: <http://www.who.int/healthinfo/statistics/indmaternalmortality/en/> [Akses : 20 Maret 2013]
3. Sibai, B., Dekker, G., dan Kupferminc, M. 2005. *Preeclampsia*. *The Lancet* 9461: 785–99.
4. Ghulmiyyah, L. dan Sibai, B. 2012. *Maternal mortality from preeclampsia/eclampsia*. *Seminars in Perinatology*. 36(1): 56–9.
5. Osungbade, O.K. dan Ige, O.K. 2011. *Public health perspectives of preeclampsia in developing countries: implication for health system strengthening*. *Journal of Pregnancy*, 58(81): 451-8.
6. Soleymanlou, N., Jurisica, I., Nevo, O., Ietta, F., dkk. 2005. *Molecular Evidence of Placental Hypoxia in Preeclampsia*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(7):4299–308.
7. Rajakumar, A., Brandon, H.M., Daftary, A., Ness, R., Conrad, K.P. 2004. *Evidence for the functional activity of hypoxia-inducible transcription factors overexpressed in preeclamptic placentae*. *Placenta*, 25: 763–9.
8. Escuin, D., Kline, E.R., Giannakakou, P. 2012. *Both Microtubule-Stabilizing and Microtubule-Destabilizing Drugs Inhibit Hypoxia-Inducible Factor-1 Accumulation and Activity by Disrupting Microtubule Function*. *Cancer Res.*, 65:9021-8.
9. Lee, S.B., Wong, A.P., Kanasaki, K., dkk. 2010. *Preeclampsia: 2-methoxyestradiol induces cytotrofoblas invasion and vascular development specifically under hypoxic conditions*. *Am J Pathol*, 176(2):710–20.
10. Kanasaki, K, Palmsten K, Sugimoto H, dkk. 2008. *Deficiency in catechol-O-methyltransferase and 2-methoxyestradiol is associated with preeclampsia*. *Nature*, 453(7198):1117–21.
11. Appel, E.A., Loh, X.J., Jones, S.T., Dreiss, C.A., Scherman, O.A. 2012. *Release of Protein From High Water Content Supramolecular Polymer Hydrogels*. *Biomaterial Elsevier Journal*, 33: 4646-52
12. World Health Organization. *WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and*

- eclampsia*. Geneva: WHO Press; 2011.
13. Semenza, G.L. *Life with Oxygen*. Science. 2007;318(5847):62-4.
 14. Tal, Reshef. *The Role of Hypoxia and Hypoxia-Inducible Factor-1Alpha in Preeclampsia Pathogenesis*. Biology Of Reproduction. 2012;87(6):1341-8.
 15. Fiore, G., Florio, P., Micheli L. *Endothelin-1 Triggers Placental Oxidative Stress Pathways: Putative Role in Preeclampsia*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2005;90(7):4205-10.
 16. Maynard, S.E., Min, J.Y., Merchan, J., dkk. *Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia*. J Clin Invest. 2003;111(5):649-58.
 17. Herse, F. *Angiotensin II Type I Receptor Autoantibody (AT1-AA)-Mediated Pregnancy Hypertension*. American Journal of Reproductive Immunology. 2012;69:413-8.
 18. Efrizal. *The Effect Of Hydrogel Dressing Copolymer Poli(Vinylpirrolidone) (Pvp) - K-Carrageenan Prepared By Radiation And Healing Times On The Radius Reductions Burn Injured Of Wistar White Rat*. Indo. J. Chem. 2008;8(2):271-28.
 19. Furness, S.G., dan McNagny, K. *Beyond mere markers: functions for CD34 family of sialomucins in hematopoiesis*. Immunol. Res. 2006;34(1):13-32.
 20. Peng Ke, dkk. *Cyclodextrin-Dextran Based In Situ Hydrogel Formation: A Carrier For Hydrophobic Drugs*. Soft Matter. 2010;6:85-7.
 21. Chen MC, dkk. *A nanoscale drug-entrapment strategy for hydrogel based system for the delivery of poorly soluble drug*. Biomaterials. 2009;30:2010-11.
 22. Reagan-Shaw, S, Nihal, M., Ahmad, N. *Dose translation from animal to human studies revisited*. Epub. 2008;22(3):659-61.
 23. Schinkel AH, Jonker JW. *Mammalian Drug Efflux Transporters of the ATP Binding Cassette (ABC) Family: an Overview*. Adv Drug Deliv Rev. 2003;55:3-29.
 24. Lakhani NJ, Sparreboom A, Xu X, Veenstra TD, Venitz J, Dahut WL, Figg WD. *Characterization of in Vitro and in Vivo Metabolic Pathways of the Investigational Anticancer Agent, 2-Methoxyestradiol*. J Pharm Sci. 2007;96:1821-31.
 25. Marisa C, Aurora O'Brate, Paraskevi G. *Microtubule disruption targets HIF-1α mRNA to cytoplasmic P-bodies for translational repression*. J. Cell Biol. 2011;192:183-99.

Analisis Potensi Curcumin Kunyit (*Curcuma longa*) Sebagai Agen Neuroprotektor, Antiinflamasi, dan