

POTENSI VARIASI GEN FGL1 DALAM PENINGKATAN RISIKO EFEK SAMPING PADA HATI AKIBAT PENGGUNAAN NIFEDIPIN PADA PASIEN HIPERTENSI GESTASIONAL

I Made Hariadi Wijaya¹, Ahmad Fahrian Hipmi¹, Siti Nur Rahmatiya Abas¹, Danang Prasetyaning Amukti¹, Lalu Muhammad Irham^{*})

Program Studi Pascasarjana Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia

*Email: lalu.irham@pharm.uad.ac.id

Received: 13-07-2024

Accepted: 07-11-2024

Published: 31-12-2024

INTISARI

Hipertensi dalam kehamilan (HDK) memengaruhi sekitar 10% dari semua perempuan hamil di seluruh dunia, termasuk preeklampsia, eklampsia, hipertensi gestasional, dan hipertensi kronik. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis potensi gen *Fibrinogen Like Protein 1 (FGL1)* dalam meningkatkan risiko efek samping hati akibat penggunaan Nifedipin pada ibu hamil dengan pendekatan informasi genomik dan bioinformatik. Database bioinformatik yang digunakan antara lain GWAS dan SNPnexus, serta profil ekspresi gen diperiksa menggunakan Portal GTEx. Kami memprioritaskan SNPs menggunakan *scoring system polyphen* dengan kriteria *Benign* (0.00-0.31), *Possibly damaging* (0.70-0.95) dan *Probably damaging* (0.95-1,00). Dari dua SNP (rs167479 dan rs2653414), varian rs2653414 pada gen *FGL1* menunjukkan sifat *probably damaging*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rs2653414 yang mengkode gen *FGL1* berpotensi memperburuk kondisi hipertensi selama kehamilan dan berdampak pada efek samping penggunaan Nifedipin. *FGL1* berperan dalam regenerasi hati, metabolisme lipid, dan pemanfaatan energi. Nifedipin yang dimetabolisme di hati dapat menyebabkan hepatitis dengan gejala klinis yang parah. Oleh karena itu, monitoring rutin fungsi hati pada pasien hipertensi gestasional yang menerima terapi Nifedipin sangat diperlukan.

Kata kunci: Efek Samping Hati, *FGL1*, Hipertensi Gestasional, Nifedipin

ABSTRACT

Hypertension in pregnancy (HIP) affects approximately 10% of all pregnant women worldwide, including preeclampsia, eclampsia, gestational hypertension, and chronic hypertension. This study aims to analyze the potential of the Fibrinogen Like Protein 1 (FGL1) gene in increasing the risk of liver side effects due to the use of Nifedipine in pregnant women with genomic and bioinformatic information approaches. Bioinformatic databases included GWAS and SNPnexus, and gene expression profiles were examined using the GTEx Portal. We prioritized SNPs based on Benign, Possibly damaging, and Probably damaging criteria with the polyphen scoring system. Of the two SNPs (rs167479 and rs2653414) identified, the rs2653414 variant in the FGL1 gene showed probably damaging properties. The results showed that rs2653414 encoding the FGL1 gene has the potential to worsen the condition of hypertension during pregnancy and impact the side effects of using Nifedipine. FGL1 plays a role in liver regeneration, lipid metabolism, and energy utilization. Nifedipine metabolized in the liver can cause hepatitis with severe clinical symptoms. Therefore, routine monitoring of liver function in gestational hypertensive patients receiving Nifedipine therapy is necessary.

Keywords: *FGL1, Gestational Hypertension, Liver Side Effects, Nifedipine*

*Corresponding author:

Nama : Lalu Muhammad Irham
Institusi : Universitas Ahmad Dahlan
Alamat institusi : Jl. Prof. Dr. Soepomo, SH, Warungboto, Umbulharjo, Yogyakarta
E-mail : lalu.irham@pharm.uad.ac.id

PENDAHULUAN

Hipertensi di Indonesia termasuk kedalam salah satu penyakit dengan angka prevalensi tinggi, dimana lebih dari sepertiga penduduk di Indonesia mengidap hipertensi (Turana dkk., 2020). Hipertensi dalam kehamilan (HDK) memengaruhi sekitar 10% dari semua perempuan hamil di seluruh dunia. Penyakit dan kondisi ini termasuk preeklampsia dan eklampsia, hipertensi gestasional dan hipertensi kronik (WHO 2011.) Berdasarkan angka kejadian dan prevalensi, jumlah kematian dan *years lived with disability* (YLD) paling banyak ditemukan pada kelompok usia 25-29 tahun, diikuti oleh kelompok usia 30-40 tahun dan 20-24 tahun (Iryaningrum dkk., 2023). Pengontrolan tekanan darah pada ibu hamil dengan hipertensi bertujuan untuk mencegah kejadian preeklampsia maupun komplikasi serebrovaskular. Terapi obat pada masa kehamilan memerlukan perhatian khusus karena ancaman efek teratogenik obat dan perubahan fisiologis pada ibu sebagai respon terhadap kehamilan. Obat antihipertensi dapat menembus sawar plasenta dan masuk ke dalam sirkulasi darah janin (Sharma dkk., 2006). Obat yang direkomendasikan untuk ibu hamil dengan hipertensi antara lain adalah Labetalol, Nifedipin dan Metildopa sebagai *first line* terapi (Alatas, 2019).

Nifedipin mengalami metabolisme di hati dan sebanyak 92-98% berikatan dengan protein (Snider dkk., 2008). Menurut Zhang dkk. (2018), *fibrinogen like protein 1* (FGL 1) adalah keluarga fibrinogen yang disintesis di hati, dimana peningkatan *FGL1* berhubungan dengan regenerasi organ hati dengan merangsang pengambilan 3H-timidin yang menyebabkan proliferasi hepatosit untuk menghasilkan hepatosit baru dalam homeostasis dan regenerasi hati. *FGL1* tidak hanya mengatur proses proliferasi hati, tetapi juga berperan dalam metabolisme lipid dan pemanfaatan energi (Demchev dkk., 2013).

Kemajuan terkini dalam teknologi genomik memberikan informasi mengenai varian genetik pada populasi tertentu yang dapat bermutasi sehingga memiliki pengaruh terhadap obat yang digunakan, salah satunya dengan memanfaatkan *Next Generation Sequencing* (NGS). NGS adalah teknologi terbaru yang digunakan untuk pengurutan DNA dan RNA serta deteksi varian atau mutasi, dimana melalui NGS dapat mengurutkan ribuan gen dalam dalam waktu singkat. Varian urutan atau mutasi yang terdeteksi oleh NGS telah banyak digunakan untuk diagnosis penyakit, prognosis, keputusan terapi, dan tindak lanjut pasien (Qin, 2019). Selain itu, melalui *Genome-Wide Association Studies* (GWAS) juga dapat memberikan informasi mengenai *single-nucleotide polymorphism* (SNP) yang signifikan secara statistik terkait dengan berbagai sifat dan penyakit kompleks manusia (Adebiyi dkk., 2021). Namun saat ini belum banyak penelitian yang membahas mengenai potensi varian gen yang dapat memperparah efek samping obat dengan pendekatan bioinformatik. Oleh karena itu, penelitian ini penting dilakukan sebagai *preliminary data* sebagai petunjuk awal pengaruh varian gen *FGL1* dalam meningkatkan resiko efek samping di hati akibat penggunaan nifedipin pada pasien hipertensi gestasional.

METODE PENELITIAN

Pengumpulan Data

Penelitian ini memanfaatkan informasi genomik melalui pendekatan bioinformatik. Data variasi gen terkait dengan hipertensi gestasional di dapatkan dari database GWAS dari *National Human Genome Research Institute* (NHGRI). Keyword "*hypertension gestational*" kami gunakan untuk mendapatkan informasi variasi gen yang berpengaruh terhadap hipertensi gestasional, yang diunduh pada tanggal 12 Juni 2024 (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>). Data yang kami peroleh antara

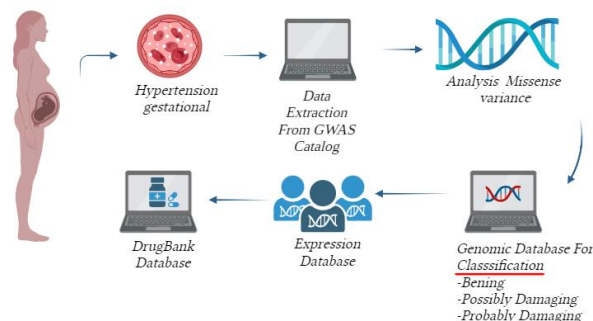
lain terdapat 112 varian gen yang berpengaruh pada hipertensi gestasional yang ditunjukkan dengan p -value $<10^{-8}$ dan dengan kategori *missense*.

Identifikasi Genetik

Setelah menghilangkan duplikasi, kami menggunakan SNPnexus (<https://www.snpnexus.org>) untuk menginvestigasi tingkat keparahan dari varian yang ditemukan lalu menggunakan basis data PolyPhen-2 untuk mengidentifikasi varian yang berdampak pada perubahan protein yang menyebabkan hipertensi gestasional diklasifikasikan menggunakan metode *scoring system* sebagai *Benign* (0,00-0,31), *Possibly Damaging* (0,70-0,95) dan *Probably Damaging* (0,95-1,00) (Mubarak Babeker dkk., 2019). Selain itu, data distribusi *allele frequency* dari setiap varian gen didapatkan dari Ensembl (<http://www.ensembl.org/>)

Analisis Ekspresi Gen

Selanjutnya profil ekspresi gen pada berbagai macam jaringan diidentifikasi menggunakan Portal GTEEx <http://www.gtexportal.org>. Data ekspresi gen tersebut di akses pada tanggal 12 Juni 2024. Kemudian Drugbank.com digunakan sebagai sumber informasi mengenai efek samping yang ditimbulkan akibat nifedipine. Pendekatan informasi genomic dan bioinformatika akhir-akhir ini telah banyak digunakan oleh berbagai peneliti di seluruh dunia untuk berbagai macam penyakit. Beberapa penyakit telah berhasil diidentifikasi berdasarkan variasi gen yang berpotensi bersifat patogenik, seperti pada penelitian Yudhani dkk., (2023) membedakan variasi genom yang ditemukan pada penyakit lupus eritematosus sistemik. Selain itu metode ini juga digunakan untuk menemukan berbagai gen patogen yang terkait dengan cacar air dan penyakit virus corona 2019 (Irham dkk., 2023). Pakha dkk. (2024) juga menggunakan metode yang serupa untuk menginvestigasi varian gen terkait mutasi missense pada diabetes melitus tipe 1, Amukti dkk. (2024) untuk menginvestigasi varian gen terkait mutasi missense pada Alzheimer. Paulina dkk. (2024) untuk melihat biomarker berbasis genetic pada fibrosis hati melalui pendekatan bioinformatika, dan Terzi dkk. (2024) untuk menginvestigasi varian patogen yang menyebabkan sindrom Sjogren pada populasi di Turki. Skema metode kerja dapat dilihat pada Gambar 1



Gambar 1. Skema bioinformatika untuk mengidentifikasi gen yang rentan hipertensi gestasional di berbagai benua. GWAS (genom-wide association studies); SNP (single-nucleotide polymorphism).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hipertensi gestasional didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah sistolik hingga 140 mmHg atau lebih tinggi dan/atau tekanan darah diastolik masing-masing hingga 90 mmHg atau lebih tinggi pada dua pembacaan berturut-turut (terpisah 4 jam) pada ≥ 20 minggu kehamilan (Magee dkk., 2022). Hingga saat ini masih sangat terbatas informasi yang berkaitan dengan varian gen yang berhubungan dengan hipertensi gestasional. Maka dalam penelitian ini memanfaatkan database genomik dan bioinformatika untuk mengidentifikasi varian gen yang berpengaruh bukan hanya pada hipertensi gestasional tetapi informasi berkaitan dengan obat yang memiliki efek samping pada hipertensi gestasional sebagai *preliminary study*. Kami menemukan 112 varian gen yang

berpengaruh pada hipertensi gestasional melalui GWAS. Dari varian tersebut, kami menyesuaikan gen dan SNP yang *missense* dan memiliki nilai *p-value* $<10^{-8}$ (Tabel I).

Tabel I. Hasil Identifikasi SNP

Gene	SNP	P-Value
<i>RGL3</i>	rs167479	7×10^{-13}
<i>RGL3</i>	rs167479	2×10^{-11}
<i>FGL1</i>	rs2653414	3×10^{-11}
<i>RGL3</i>	rs167479	3×10^{-10}
<i>RGL3</i>	rs167479	5×10^{-9}

Identifikasi SNP yang berhubungan dengan hipertensi gestasional

Dua SNP yang *missense* dan memiliki nilai *p-value* $<10^{-8}$ terkait dengan hipertensi gestasional dikumpulkan dari database katalog GWAS (Tabel I). Selanjutnya terdapat satu varian SNP diidentifikasi dari basis data *PolyPhen-2* yang diprediksi memiliki potensi kemungkinan merusak *probably damaging* (skor 0.937). SNP ini berasal dari gen *FGL1* dengan snp rs2653414 yang meningkatkan kemungkinan kejadian hipertensi gestasional.

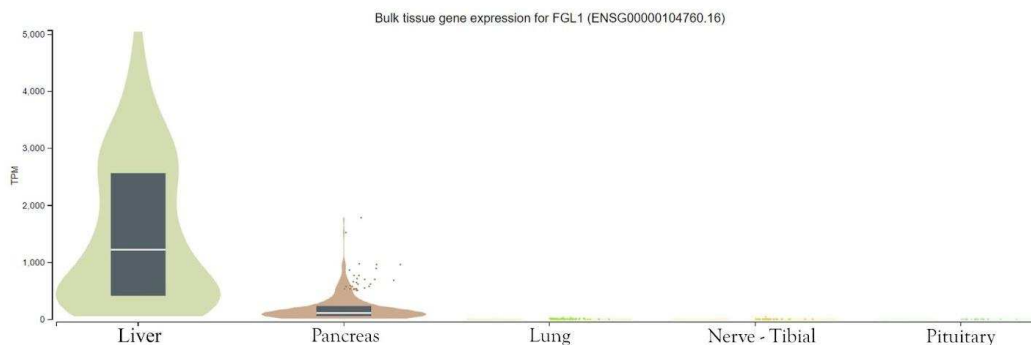
Distribusi SNP terkait hipertensi gestasional

Distribusi frekuensi alel yang dikumpulkan dari Database GWAS catalog terdapat 112 genom. Seperti yang ditunjukkan pada Tabel 1, penelitian ini berkonsentrasi pada 2 SNPs dan digunakan *SNPnexus* <https://www.snpnexus.org> dengan menggunakan basis data *PolyPhen-2* untuk mengidentifikasi varian yang berdampak pada perubahan protein yang menyebabkan penyakit. Dari 2 SNPs, varian rs2653414 diprediksi memiliki potensi kemungkinan merusak *probably damaging* (skor 0.937). Pada populasi Afrika menunjukkan frekuensi alel tidak ditemukan, sedangkan pada populasi Asia, Amerika dan Eropa memiliki frekuensi 2% (Gambar 2).



Gambar 2. Distribusi frekuensi alel dari SNP di berbagai benua Identifikasi ekspresi gen jaringan snps yang berhubungan dengan hipertensi gestasional

Sebaran ekspresi gen *FGL1* varian SNP rs2653414 yang ditemukan pada proses sebelumnya dianalisis lebih lanjut menggunakan GTEx portal. Gen *FGL1* sebagian besar diekspresikan di hati dan pankreas (Gambar 3). Hati mengeluarkan *FGL1* yang berperan dalam sirkulasi darah, berkontribusi pada fungsi jaringan adiposa coklat dengan mengatur produktivitas tubuh dan menjaga suhu tubuh. Selain itu, *FGL1* juga berfungsi pada jaringan otot dengan mempengaruhi sensitivitas mioblas terhadap insulin (Jung dkk., 2018). Menurut Nayeb-Hashemi dkk. (2015), *FGL1* merupakan protein 68-KD yang terdiri dari homodime yang terkait dengan ikatan disulfide. Dalam kondisi fisiologis normal, *FGL1* diekspresikan terutama oleh hepatosit di hati dan beberapa di antaranya mungkin juga ada di pankreas (Wang dkk., 2019).



Gambar 3. Ekspresi gen pada 5 jaringan untuk FGL-1 menurut basis data GTEx Portal.

Penelitian yang dilakukan oleh Piórkowska dkk. (2022), mutasi gen *FGL1* dapat digunakan sebagai penanda genetik yang berfokus pada peningkatan kadar lemak pada babi, hal ini mendukung teori bahwa *FGL1* hati terlibat dalam pengendapan lemak. Penelusuran *FGL1* melalui SNPnexus teridentifikasi terhadap protein menunjukkan *probably damaging* atau kemungkinan merusak pada database Polyphen-2 (Adzhubei dkk., 2013). Martinova & Yusrizal (2021) menyebutkan bahwa salah satu patogenesis dari kejadian preeklampsia adalah perbandingan *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) dan *Toxicity Preventing Activity* (TxPA). Sebagai kompensasi untuk peningkatan energi selama kehamilan, asam lemak non esterifikasi akan dimobilisasi. Pada wanita hamil dengan kadar albumin yang rendah, pengangkutan kelebihan asam lemak non esterifikasi dari jaringan lemak ke dalam hepar akan menurunkan aktivitas antitoksik albumin sampai pada titik di mana VLDL terekspresikan.

Kadar VLDL melebihi TxPA maka efek toksik dari VLDL akan muncul. Peningkatan kadar lipid peroksidase juga akan mengaktifkan sistem koagulasi, sehingga terjadi agregasi trombosit dan pembentukan trombus. Secara keseluruhan setelah terjadi disfungsi endotel di dalam tubuh penderita preeklampsia jika prosesnya berlanjut dapat terjadi disfungsi dan kegagalan organ seperti hiperurisemia, proteinuria dan gagal ginjal pada ginjal, penyempitan pembuluh darah sistemik ditandai dengan hipertensi, perubahan permeabilitas pembuluh darah ditandai dengan edema paru dan edema menyeluruh, trombositopenia dan koagulopati pada darah, kejang, kebutaan, pelepasan retina dan pendarahan pada susunan syaraf dan mata, gangguan pertumbuhan janin, hipoksia janin dan solusio plasenta pada plasenta, serta pendarahan dan gangguan fungsi hati pada hepar. Pasien hipertensi dengan kondisi hamil memerlukan terapi antihipertensi yang berbeda dari umum hipertensi. hal ini karena obat antihipertensi dapat menembus sawar plasenta dan masuk ke dalam sirkulasi darah janin (Sharma dkk., 2006). Sehingga obat yang direkomendasikan untuk ibu hamil dengan hipertensi antara lain adalah Labetalol, Nifedipin dan Metildopa sebagai *first line* terapi (Alatas, 2019).

Nifedipin adalah obat yang mengalami metabolisme di hati (Snider dkk., 2008). Efek samping serius dari nifedipin yaitu hepatitis yang dapat terlihat secara klinis. Menurut Yusuf dkk. (2018) dalam Vater W dkk. (1972), hepatitis yang diinduksi nifedipine seringkali bersifat akut dan istimewa dengan gejala yang timbul secepat 12 jam hingga 1 bulan setelah konsumsi awal. Gejala umum yang muncul adalah penyakit kuning, mual, muntah, kaku, diaforesis, kelelahan, dan nyeri perut. Secara biokimia, pola awal kerusakan hati adalah peningkatan enzim hati dan bilirubin terkonjugasi. Menurut Uzielienė dkk. (2019) berpendapat bahwa pasien yang diobati dengan nifedipine menunjukkan beberapa mitokondria menjadi padat elektron. Kepadatan elektron yang meningkat pada matriks mitokondria mencerminkan penurunan aktivitas mitokondria. Pada kondrosit, penggunaan nifedipine dalam durasi instan atau lama (24 jam) secara signifikan menurunkan regulasi produksi *adenosin trifosfat* (ATP) yang menunjukkan adanya penyumbatan respirasi mitokondria. Dalam artikel Johnson dkk. (2019), Chapman & Atkinson (1973) menyebutkan bahwa ATP dikenal sebagai “mata uang energi” sel dan pusat penggunaan mata uang itu adalah kemampuan sistem untuk menghasilkan dan mempertahankan tingkat apa yang dikenal sebagai “muatan energi”. Mitokondria diketahui memainkan peran utama dalam generasi *reactive*

oxygen species (ROS) yang sebagian besar diproduksi oleh kompleks I dan kompleks III (dalam skala yang lebih kecil). Hampir 90% ROS yang dihasilkan pada mitokondria pada dasarnya adalah produk sampingan dari jalur OXPHOS. Peran mitokondria dalam generasi ROS menjadi perhatian karena dengan meningkatnya bukti penelitian yang membangun hubungan anatara perkembangan penyakit pada beberapa penyakit neurodegeneratif dan penyakit produksi ROS (Makinde dkk., 2023).

Adanya mutasi pada gen *FGL1* dapat memberikan gambaran bahwa pasien hipertensi gestasional yang menerima terapi nifedipin dapat berpotensi memperparah efek samping dari obat tersebut karena keduanya memiliki aktivitas di hati. Mutasi gen *FGL1* berperan dalam peningkatan lemak dan metabolisme lipid yang berhubungan dengan preeklampsia, dimana peningkatan VLDL memicu toksisitas dan disfungsi endotel. Hal ini berkontribusi pada komplikasi hipertensi gestasional seperti proteinuria dan hipertensi. Penggunaan nifedipin, sebagai obat antihipertensi pada kehamilan, dapat menyebabkan efek samping serius seperti hepatitis dan disfungsi mitokondria, yang mengganggu produksi ATP dan meningkatkan risiko kerusakan hati. Penelitian ini masih memiliki keterbatasan informasi mengenai mutasi pada gen *FGL1*, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan mutasi gen *FGL1* dengan nifedipine pada pasien hipertensi gestasional. Penelitian ini masih bersifat preliminari yang diidentifikasi melalui pendekatan bioinformatika sehingga peneliti selanjutnya dapat memvalidasi di pasien hipertensi gestasional.

KESIMPULAN

Variasi Gen *FGL1* (rs2653414) menunjukkan sifat *probably damaging* yang dapat berpotensi menresiko efek samping obat nifedipin pada hipertensi gestasional. Data bioinformatik menunjukkan *FGL1* dapat mempengaruhi fungsi hati dan berpotensi memperburuk kondisi hipertensi selama kehamilan. Diharapkan dari hasil penelitian ini dapat menjadi data awal bagi peneliti yang ingin berfokus pada efek samping obat pada hipertensi gestasional.

DAFTAR PUSTAKA

- Adebiyi, E., Adam, Y., Samtal, C., Brandenburg, J. Tristan, & Falola, O. (2021). Performing post-genome-wide association study analysis: Overview, challenges and recommendations. *F1000Research*, 10. <https://doi.org/10.12688/f1000research.53962.1>
- Amukti, D.P., Wazni, A. R., Irham, L. M., Sulistyani, N., Ma'ruf, M., Adikusuma, W., Sarasmita, M.A., Khairi S., Purwanto, B. D., Suyatmi, S., Siswanto, L. M. H., & Chong, R. (2024) 'Identifying pathogenic variants associated with Alzheimer by integrating genomic databases and bioinformatics approaches', *E3S Web of Conferences*, 501. Available at: <https://doi.org/10.1051/e3sconf/202450101021>.
- Adzhubei, I., Jordan, D. M., & Sunyaev, S. R. (2013). Predicting functional effect of human missense mutations using PolyPhen-2. *Current Protocols in Human Genetics*, SUPPL.76. <https://doi.org/10.1002/0471142905.hg0720s76>
- Alatas, H. (n.d.). Hipertensi pada Kehamilan. In *Herb-Medicine Journal*.
- Demchev, V., Malana, G., Vangala, D., Stoll, J., Desai, A., Kang, H. W., Li, Y., Nayeb-Hashemi, H., Niepel, M., Cohen, D. E., & Ukomadu, C. (2013). Targeted Deletion of Fibrinogen Like Protein 1 Reveals a Novel Role in Energy Substrate Utilization. *PLoS ONE*, 8(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058084>
- Irham, L. M., Adikusuma, W., Lolita, L., Puspitaningrum, A. N., Afief, A. R., Sarasmita, M. A., Dania, H., Khairi, S., Djalilah, G. N., Purwanto, B. D., & Chong, R. (2023). Investigation of susceptibility genes for chickenpox disease across multiple continents. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 33. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2022.101419>
- Iryaningrum, M. R., Yuwono, A., & Cahyadi, A. (2023). Desember 2023: hal. In *Damianus Journal of Medicine* (Vol. 22, Issue 3).
- Johnson, T. A., Jinnah, H. A., & Kamatani, N. (2019). Shortage of cellular ATP as a cause of diseases and strategies to enhance ATP. *Frontiers in Pharmacology*, 10(FEB). <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00098>
- Jung, T. W., Chung, Y. H., Kim, H. C., Abd El-Aty, A. M., & Jeong, J. H. (2018). Hyperlipidemia-induced hepassocin in the liver contributes to insulin resistance in skeletal muscle. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 470, 26–33. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.10.014>

- Magee, L. A., Brown, M. A., Hall, D. R., Gupte, S., Hennessy, A., Karumanchi, S. A., Kenny, L. C., McCarthy, F., Myers, J., Poon, L. C., Rana, S., Saito, S., Staff, A. C., Tsigas, E., & von Dadelszen, P. (2022). The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension*, 27, 148–169. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.09.008>
- Makinde, E., Ma, L., Mellick, G. D., & Feng, Y. (2023). Mitochondrial Modulators: The Defender. In *Biomolecules* (Vol. 13, Issue 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biom13020226>
- Martinova, V., & Yusrizal, F. (2021). *Hubungan Kadar Serum Klotho Dengan Kejadian Preeklamsia (Association Of Serum Klotho Levels With The Incidence Of Preeclampsia)*. 6(12). <https://doi.org/10.36418/Syntax-Literate.v6i12.5174>
- Mubarak Babeker, M., Mohamed Suliman Albakry, A., Nagm Eldin Elsamani, M., Mossalami, G., Abdelaziz Elnasri, H., & Abdelrahman Mohamed Khaier, M. (2019). In Silico Analysis of Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in Human <i>MPL</i> Gene. *International Journal of Genetics and Genomics*, 7(4), 124. <https://doi.org/10.11648/j.ijgg.20190704.17>
- Nayeb-Hashemi, H., Desai, A., Demchev, V., Bronson, R. T., Hornick, J. L., Cohen, D. E., & Ukomadu, C. (2015). Targeted disruption of fibrinogen like protein-1 accelerates hepatocellular carcinoma development. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 465(2), 167–173. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.07.078>
- Pakha, D.N., Yudhani, R.D. and Irham, L.M. (2024) ‘Investigation of missense mutation-related type 1 diabetes mellitus through integrating genomic databases and bioinformatic approach’, *Genomics and Informatics*, 22(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s44342-024-00005-4>.
- Paulina, A.J. et al. (2024) ‘Genetic-driven biomarkers for liver fibrosis through bioinformatic approach’, *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 25(1). Available at: <https://doi.org/10.1186/s43042-024-00528-z>.
- Piórkowska, K., Żukowski, K., Ropka-Molik, K., & Tyra, M. (2022). Variations in Fibrinogen-like 1 (FGL1) Gene Locus as a Genetic Marker Related to Fat Deposition Based on Pig Model and Liver RNA-Seq Data. *Genes*, 13(8). <https://doi.org/10.3390/genes13081419>
- Sharma, R., Kapoor, B., & Verma, U. (n.d.). *DRUG UTILIZATION PATTERN DURING PREGNANCY IN NORTH INDIA*.
- Snider, M. E., Nuzum, D. S., & Veverka, A. (2008). Long-acting nifedipine in the management of the hypertensive patient. In *Vascular Health and Risk Management* (Issue 6).
- Turana, Y., Tengkawan, J., & Soenarta, A. A. (2020). Asian management of hypertension: Current status, home blood pressure, and specific concerns in Indonesia. In *Journal of Clinical Hypertension* (Vol. 22, Issue 3, pp. 483–485). Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/jch.13681>
- Ulku Terzi, Ilker Ates, Abdulsamet Erden et al. Investigation of the Pathogenic Variants Induced Sjogren’s Syndrome in Turkish Population. (2024). PREPRINT (Version 1) available at Research Square. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3978557/v1>
- Uzieliene, I., Bernotiene, E., Rakauskiene, G., Denkovskij, J., Bagdonas, E., Mackiewicz, Z., Porvaneckas, N., Kvederas, G., & Mobasheri, A. (2019). The Antihypertensive Drug Nifedipine Modulates the Metabolism of Chondrocytes and Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Frontiers in Endocrinology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00756>
- Qin, D. (2019). Next-generation sequencing and its clinical application. *Cancer Biology & Medicine*, 16(1), 4–10. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0055>
- Wang, J., Sanmamed, M. F., Datar, I., Su, T. T., Ji, L., Sun, J., Chen, L., Chen, Y., Zhu, G., Yin, W., Zheng, L., Zhou, T., Badri, T., Yao, S., Zhu, S., Boto, A., Sznol, M., Melero, I., Vignali, D. A. A., Chen, L. (2019). Fibrinogen-like Protein 1 Is a Major Immune Inhibitory Ligand of LAG-3. *Cell*, 176(1–2), 334–347.e12. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.11.010>
- WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. (n.d.).
- Yudhani, R. D., Pakha, D. N., Suyatmi, S., & Irham, L. M. (2023). Identifying pathogenic variants related to systemic lupus erythematosus by integrating genomic databases and a bioinformatic approach. *Genomics and Informatics*, 21(3). <https://doi.org/10.5808/gi.23002>
- Yusuf, D., Christy, J., Owen, D., Ho, M., Li, D., & Fishman, M. J. (2018). A case report of nifedipine-induced hepatitis with jaundice. *BMC Research Notes*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3322-9>

Zhang, Y., Qiao, H. X., Zhou, Y. T., Hong, L., & Chen, J. H. (2018). Fibrinogen-like-protein 1 promotes the invasion and metastasis of gastric cancer and is associated with poor prognosis. *Molecular Medicine Reports*, 18(2), 1465–1472. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9097>