

**HUBUNGAN ANTARA NEFRINURIA DAN
PREEKLAMPSIA BERAT**

*ASSOCIATION BETWEEN NEPHRINURIA AND
SEVERE PREECLAMPSIA*

WENNY YAURY



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)

DEPARTEMEN ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2020

TESIS

HUBUNGAN ANTARA NEFRINURIA DAN PREEKLAMPSIA BERAT

ASSOCIATION BETWEEN NEPHRINURIA AND SEVERE PREECLAMPSIA

sebagai persyaratan untuk menyelesaikan Program Pendidikan Dokter
Spesialis dan Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi

Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

WENNY YAURY

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2020**

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)
HUBUNGAN ANTARA NEFRINURIA DAN PREEKLAMPSIA
BERAT

Disusun dan diajukan oleh:

WENNY YAURY

Nomor pokok : C 105 215 203

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri
dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada Tanggal 31 Agustus 2020

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp. OG (K)
NIP. 19690317200032001

Pembimbing Pendamping,

dr. Hj. Sp. Siawaty Syarif, Sp. OG (K)
NIP. 196302081995032002

Ketua Program Studi Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp. OG (K)
NIP. 196809042000032001

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp. M(K), M. Med. Ed
NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Wenny Yaury

Nomor Mahasiswa : C105215203

Program Studi : Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul :

HUBUNGAN ANTARA NEFRINURIA DAN PREEKLAMPSIA BERAT

adalah karya ilmiah saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah tesis ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diterbitkan sebelumnya, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari ternyata di dalam naskah tesis ini dapat dibuktikan terdapat unsur – unsur jiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan saya tersebut dan diproses sesuai dengan hukum yang berlaku.

Makassar, 31 Agustus 2020

Yang menyatakan



Wenny Yaury

PRAKATA

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

Penulis bermaksud memberikan informasi ilmiah tentang hubungan antara Nephrinuria dan Preeklampsia Berat yang dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan penanganan pasien khususnya dalam bidang Obstetri dan Ginekologi. Penulis menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, baik isi maupun tata bahasanya, dengan demikian segala kritik yang membangun sangat diharapkan untuk perbaikan tesis ini.

Penulis dengan tulus menyampaikan ucapan terima kasih kepada Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp.OG (K) sebagai pembimbing I, dr. Hj. Susiawaty Syarief, Sp.OG (K) sebagai pembimbing II, dan Dr. dr. St. Nur Asni, Sp.OG sebagai pembimbing statistik atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih penulis juga sampaikan kepada dr. Ny. Retno B. Farid,

Sp.OG (K) dan dr. A. Nursanty A. Padjalangi, Sp.OG (K) sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Ketua Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K); Ketua Program Studi Dr. dr. Deviana S. Riu, Sp.OG(K), Sekretaris Program studi dr. Nugraha UP, Sp.OG(K) dan seluruh staf pengajar beserta pegawai di bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNHAS yang memberikan arahan, dukungan, dan motivasi selama pendidikan.
2. Penasehat akademik dr. Putra Rimba, Sp.OG yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi atas bantuan dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
4. Paramedis Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit pendidikan dan jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
5. Pasien dan keluarga pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.

6. Kedua orang tua saya yang tercinta Benny Jauri dan Selviah Kornelis, saudara-saudara, dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa serta pengertiannya selama penulis mengikuti pendidikan.
7. Semua pihak yang namanya tidak tercantum, namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

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

Makassar, 31 Agustus 2020

Wenny Yaury

ABSTRACT

WENNY YAURY. *Correlation Between Nephriuria and Severe Preeclampsia* (supervised by **Isharyah, Sunarmo, Susiawaty Syarief, Nur Asni, Retno B. Farid,** and **A. Nursanty A. Padjalangi**)

The aim of this study is to investigate the correlation between severe preeclampsia and nephriuria. Nephriin is a transmembrane protein with a molecular weight of 180 kDa, located on the lateral surface of the podocyte FP, and it is a significant component of slit diagram. It can be found in the urine of pregnant women without preeclampsia, and it increases in pregnant women with preeclampsia. The increased level of nephriin in urine is referred to as nephriuria.

This research used analytical observation with a cross-sectional approach conducted in Dr. Wahidin Sudirohusodo, Siti Fatimah, Pertiwi, Bhayangkara, and Siti Khadijah 1 Hospitals from October 1, 2018 to April 30, 2019. Of the total samples of 90 people, 44 of them met the inclusion criteria and 46 control samples.

The results of the research there is no difference between the nephriin level in urine in severe preeclampsia and the one in control group ($p=0.375$), while systole BP, Diastole BP, and protein urine have a significant result ($p=0.000$). Thus, there is no correlation between nephriuria and severe preeclampsia.

Key words: nephriin, severe preeclampsia



ABSTRAK

WENNY YAURY. *Hubungan antara Nefrinuria dan Preeklampsia Berat* (dibimbing oleh Isharyah Sunamo Susiawaty Syarief, Nur Asni, Retno B. Farid, A. Nursanty A Padjalangi) .

Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi hubungan antara preeklampsia berat dan nefrinuria. Nefrin merupakan protein transmembran dengan berat molekul 180 kDa yang terletak pada permukaan lateral FP *podocyt* dan merupakan komponen utama pada *slit diaphragm*. Nefrin dapat ditemukan pada urin wanita hamil tanpa preeklampsia, dan meningkat pada wanita hamil dengan preeklampsia. Kadar nefrin dalam urin yang meningkat disebut sebagai nefrinuria

Metode yang digunakan adalah observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*, dilakukan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSKDIA Siti Fatimah, RSKDIA Pertiwi, RS. Bhayangkara dan RSIA Siti Khadijah 1. Masa observasi 1 Oktober 2018 - 30 April 2019.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa total sampel 90 orang, 44 sampel sesuai kriteria inklusi, dan 46 sampel kontrol. Tidak didapatkan perbedaan bermakna pada nefrin urin kelompok PEB dan kontrol ($p=0,375$). Adapun TD sistol, TD diastol, dan protein urin didapatkan hasil yang signifikan ($p=0,000$). Dengan demikian nefrinuria tidak berhubungan dengan preeklampsia berat.

Kata kunci: Nefrin, Preeklampsia Berat



DAFTAR ISI

	halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	viii
<i>ABSTRACT</i>	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN.	xvi
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN.....	xvii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	6
A. NEFRIN	6
a. Definisi Nefrin	6

b. Sejarah Nefrin	6
c. Struktur Glomerulus dan Mekanisme Filtrasi.....	7
d. Struktur dan Fungsi Fisiologis Nefrin	12
e. Pemeriksaan Nefrin Sebagai Penanda Kerusakan Glomerulus.....	15
B. PREEKLAMPSIA	21
a. Definisi dan Klasifikasi Preeklampsia	21
b. Patogenesis Preeklampsia	31
c. Insiden dan Faktor Resiko Preeklampsia	49
d. Penatalaksanaan Preeklampsia	53
e. Hubungan Antara Preeklampsia dan Nefrin.....	56
C. KERANGKA TEORI	62
D. KERANGKA KONSEP	63
E. HIPOTESIS	63
F. DEFINISI OPERASIONAL	65
BAB III. METODE PENELITIAN	72
A. Rancangan Penelitian	72
B. Lokasi dan Waktu Penelitian	72
C. Populasi Penelitian.....	73
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	73
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	75
F. Cara Kerja.....	76
G. Alur Penelitian	81
H. Pengolahan dan Penyajian Data	82

I. Aspek Etis	82
J. Waktu Penelitian	83
K. Personalia Penelitian	83
L. Anggaran penelitian.	83
M. Jadwal Penelitian.	84
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	85
A. Hasil Penelitian	85
B. Pembahasan	90
C. Kelemahan Penelitian.....	141
BAB V. PENUTUP.....	142
A. Simpulan	142
B. Saran	142
DAFTAR PUSTAKA	144
LAMPIRAN.....	156
REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK	162

DAFTAR TABEL

Nomor	halaman
1. Jadwal Penelitian.....	84
2. Tabel 1. Distribusi Karakteristik Subjek Penelitian.....	86
3. Tabel 2. Hubungan Tekanan darah Sitole, diastole, Nefrin urin, dan protein urin pada Preeklampsia Berat dan Kehamilan Normal.....	89

DAFTAR GAMBAR

Nomor	halaman
1. Nefron.....	7
2. Bagian Glomerulus	8
3. Perbesaran Bagian Glomerulus.....	9
4. Struktur Molekular <i>Podocyt Foot Processes</i>	12
5. Struktur Nefrin	13
6. Kompleks Nefrin-Adaptor.....	14
7. <i>Slit Diaphragm</i> Podosit, merupakan suatu jembatan Sel dengan Komponen Sinyal.....	15
8. Kerusakan Podosit	17
9. Kriteria Diagnostik Preeklampsia.....	23
10. Faktor yang berpengaruh terhadap tingginya tekanan Darah.....	30
11. Perbandingan implantasi plasenta pada kehamilan normal dan preeklampsia di trimester ketiga.....	32
12. Terjadi penyempitan lumen akibat akumulasi protein plasma dan makrofag busa dibawah endotel	33
13. Skema Patogenesis Preeklampsia.....	34
14. SFLT1 & sEng menyebabkan disfungsi endothelial dengan melawan VEGF & TGF- β 1 signaling.....	43
15. Faktor Risiko Preeklampsia.....	52
16. Lokasi Nefron dan Biomarker-biomarker fisiologis ginjal yang signifikan	57
17. Cedera Renal pada Preeklampsia berhubungan dengan adanya EVs (Extracellular Vesicles) Urin yang berasal dari Podosit & berhubungan dengan Hemoglobin Fetus.....	59

18. Kerangka Teori Penelitian.....	62
19. Kerangka Konsep Penelitian.....	63
20. Skema Cara Pengelolaan Sampel Penelitian	80
21. Skema Alur Penelitian.....	81
22. Skema Hasil Penelitian.....	85
23. Anatomi Molekular dari Sitoskeleton <i>Actin</i> FP (<i>Foot Process</i>) Podosit.....	100
24. Gambar <i>Foot Process</i> dari Podosit.....	109
25. Residu Tirosin pada Kompartemen Sitoplasmik dari Nefrin.....	110
26. Diagram protein nefrin manusia menunjukkan posisi <i>phosphorylated</i> (P) <i>tyrosine</i> (Y) <i>residues</i> pada ekor sitoplasma nephrin dengan beberapa <i>binding partners</i> seperti yang ditunjukkan.....	114
27. Interaksi Protein Tirosin Fosfatase dan Mekanisme dengan Fosforilasi Tirosin Nefrin.....	117
28. Empat Penyebab FP Melebar dan Terdeteksinya Proteinuria Berdasarkan Proses yang Terjadi Dalam Patologi Molekular Dari Podosit.....	124
29. Klasifikasi dari Penyakit Podosit.....	125
30. Penyebab Utama dari Preeklampsia Berhubungan dengan Cedera pada Ginjal dan Pilihan-pilihan Terapi yang Berpotensi.....	137

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	halaman
1. Naskah penjelasan untuk responden.....	156
2. Formulir persetujuan mengikuti penelitian setelah mendapat penjelasan.....	158
3. Formulir Penelitian.....	159
4. Rekomendasi persetujuan etik.....	162
5. Surat Ijin Penelitian.....	163
6. Surat Keterangan Selesai Pengambilan Data.....	164
7. Cara Kerja KIT ELISA.....	165
8. Data Primer / Tabel Induk.....	173
9. Histogram dan Hasil SPSS.....	182

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
SDKI	Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia
WHO	<i>World Health Organization</i>
FP	<i>Foot Processes</i>
SD	<i>Slit Diaphragm</i>
kDa	Kilo Daltons
NPHS1	<i>Congenital Nephrotic Syndrome</i>
GBM	<i>Glomerular Basement Membrane</i>
MCD	<i>Minimal Change Disease</i>
FSGS	<i>Focal Segmental Glomerulosclerosis</i>
STZ	Streptozotocin
DM	Diabetes Mellitus
DMT2	Diabetes Mellitus Tipe 2
UK	Usia Kehamilan
ACR	<i>Albumin Creatinin Ratio</i>

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
eGFR	<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>
UACR	<i>Urine Albumin-to-Creatinine Ratio</i>
SLE	<i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
PNPK	Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
ISSHP	<i>International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy</i>
EOP	<i>early-onset preeclampsia</i>
LOP	<i>late-onset preeclampsia</i>
UNCR	<i>Urine Nephryn Creatinin Ratio</i>
FGR	<i>Fetal Growth Restriction</i>
ARDV	<i>Absent or Reversed End Diastolic Velocity</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
PIGF	<i>Placental Growth Factor</i>
sFlt-1	<i>fms-like tyrosine kinase-1</i>

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
ELISA	<i>Enzyme – Linked Immunosorbent Assay</i>
RS	Rumah Sakit
RSKDIA	Rumah Sakit Khusus Daerah Ibu dan Anak
RSUD	Rumah Sakit Umum Daerah
RSIA	Rumah Sakit Ibu dan Anak
PEB	Preeklampsia Berat
GFR	<i>Glomerular Filtration rate</i>
LMW	<i>Low Molecular Weight</i>
ESKD	<i>end- stage kidney disease</i>
ER	<i>Endoplasmic Reticulum</i>
NO	<i>Nitric Oxide</i>
RAS	<i>Renin angiotensin system</i>
AKI	<i>Acute Kidney Injury</i>
EVS	<i>extracellular vesicles</i>
PDGF	<i>Platelet-derived growth factor receptor</i>

IR	<i>insulin receptor</i>
IRS-1	<i>insulin receptor substrat-1</i>
PS	<i>protamin sulfate</i>
GLEPP-1	<i>Glomerular Epithelial Cell Protein-1</i>
<u>SPSS</u>	<u><i>Statistical Package for the Social Science</i></u>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Berdasarkan Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) tahun 2014, tiga penyebab utama kematian ibu adalah perdarahan post partum (31%), hipertensi dalam kehamilan (25%), infeksi (6%), dan lain-lain (35%) (Perempuan YK, 2017). Dan berdasarkan data kematian maternal yang terjadi di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo dan jejaringnya pada tahun 2016, penyebab utama kematian ibu adalah hipertensi dalam kehamilan (39,3%), infeksi (17,9%), perdarahan (35,7%), dan lain-lain (7,1%)(Gunawan W., 2017). WHO memperkirakan kasus preeklampsia tujuh kali lebih tinggi di Negara berkembang dibandingkan negara maju. Insiden preeklampsia di Indonesia sendiri adalah 128.273/ tahun atau sekitar 5,3% (Nurdadi Saleh NW, 2016, Cunningham F.G, 2010).

Unit struktural dan fungsional terkecil ginjal adalah nefron. Sebanyak 1,2 juta nefron membentuk setiap ginjal manusia yang disatukan oleh jaringan ikat. Setiap nefron terdiri dari komponen vaskuler dan komponen saluran / tubulus yang keduanya secara struktural dan fungsional berkaitan erat. Bagian dominan pada komponen vaskuler adalah glomerulus, suatu berkas kapiler berbentuk bola tempat filtrasi sebagian

air dan zat terlarut dari darah yang melewatinya (Despopoulos A., 2003, Sherwood L., 2010).

Ultrafiltrasi glomerulus dilakukan oleh struktur terintegrasi yang terdiri dari tiga komponen utama yaitu endotel, *basement membrane* dan epitel. Sel epitel disebut podosit, terdiri dari tiga segmen morfologis dan fungsional yang berbeda yang terdiri dari *cell body*, *major processes* dan *foot processes* (FP). *Foot processes podocyt* dihubungkan oleh suatu struktur yang dinamakan *slit diaphragm* (SD) (Ha, 2013, Sekulic M., 2013).

Slit diaphragm merupakan barrier filtrasi yang sangat selektif terhadap protein, dan hanya dapat dilewati oleh protein yang ukurannya kecil dari albumin, dan membatasi lewatnya molekul seukuran albumin sampai 70 kDa atau lebih besar (Sekulic M., 2013).

Nefrin adalah protein transmembran dengan berat molekul 180 kDa yang terletak pada permukaan lateral FP *podocyt* dan merupakan komponen utama pada *slit diaphragm*. Beberapa penelitian pada hewan dan manusia menunjukkan bahwa pemeriksaan nefrin dapat digunakan sebagai penanda kerusakan dini podosit glomerulus (Zhai T, 2016).

Pada wanita hamil dengan preeklampsia terjadi peningkatan podosit dalam urin yang disebut sebagai podosituria. Peningkatan podosituria meningkat pada wanita hamil dengan preeklampsia (Zhai T, 2016, Sekulic M., 2013). Podosit yang membentuk barrier akhir untuk kebocoran plasma protein. Dalam dua dekade telah dilakukan pengamatan pada podosit

terkait struktur spesifik dan identifikasi protein-protein spesifik podosit, salah satunya yakni nefrin (Kostovska I., Trajkovska K. T., Et Al., 2016).

Nefrin berperan sebagai komponen utama membentuk diafragma filtrasi, sebagai barier fisik. Kerusakan pada podosit, yaitu podositopati dan terdapatnya podosituria urin, sangat penting dalam patogenesis dan progresi dari manifestasi klinis utama dari nefropati dengan proteinuria. Dan pada podositopati, nefrin sebagai salah satu molekul protein podosit yang ditemukan dalam urin sebelum timbulnya proteinuria dan mikroalbuminuria, yang awalnya dipertimbangkan sebagai marker awal terjadinya nefropati (Kostovska I., Trajkovska K. T., Et Al., 2016).

Nefropati sekunder terjadi pada diabetes, preeklampsia, lupus, dan nefropati hipertensi, yang merupakan penyebab paling sering dari ESRF (*End-stage renal failure*) (Kostovska I., Trajkovska K. T., Et Al., 2016). Kadar Nefrin dalam urin yang meningkat disebut sebagai Nefrinuria (Zhai T, 2016, Sekulic M., 2013). Dan Nefrinuria mengindikasikan adanya kerusakan dari podosit pada glomerular dan / atau adanya apoptosis dan nekrosis dari podosit dalam urin. Nefrinuria merupakan marker penting untuk diagnosis sejak dini dari nefropati sekunder, dan untuk memprediksi preeklampsia (Kostovska I., Trajkovska K. T., Et Al., 2016).

Nefrin dapat pula ditemukan pada urin wanita hamil tanpa preeklampsia, dan meningkat pada wanita hamil dengan preeklampsia. Terdapat hubungan antara level nefrin urin, protein urin, dan tekanan darah pada wanita preeklampsia. Berdasarkan hal tersebut, ditariklah

kesimpulan bahwa konsentrasi nefrin dalam urin wanita hamil memiliki hubungan dengan preeklampsia (Zhai T, 2016, Sekulic M., 2013). Sehingga Penulis merasa tertarik untuk melakukan penelitian tentang “ Hubungan Antara Nefrinuria Dan Preeklampsia Berat ”.

B. Rumusan Masalah

Apakah nefrinuria memiliki hubungan dengan preeklampsia?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Mengetahui hubungan nefrinuria dan Preeklampsia.

2. Tujuan khusus

1. Menganalisis hubungan antara Nefrinuria dan preeklampsia berat.
2. Menganalisis hubungan antara Nefrinuria dan kehamilan normal.
3. Membandingkan nefrinuria pada preeklampsia berat dan kehamilan normal.

D. Manfaat Penelitian

a. Manfaat keilmuan :

1. Memberikan informasi ilmiah tentang hubungan antara nefrinuria dan preeklampsia.
2. Sebagai data dasar bagi penelitian preeklampsia selanjutnya.

b. Manfaat aplikasi :

Untuk mendeteksi adanya potensi kerusakan glomerulus pada ibu hamil dengan preeklampsia kedepannya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

a. NEFRIN

a. Definisi Nefrin

Nefrin (*Nephrin*) adalah protein transmembran dengan berat molekul 180-kDa, diekspresikan oleh podosit glomerulus yang terdapat predominan di *slit diaphragm* (Kretzler *et al.*, 2003). Terdapat pada permukaan lateral podosit dan merupakan komponen utama *slit diaphragm* (Sekulic M., 2013).

Nefrin merupakan protein transmembran podosit khusus yang didominasi terbatas pada celah diafragma glomerulus dari podosit. Podosit merupakan lapisan sel epitel dengan tonjolan seperti kaki panjang yang mengelilingi permukaan luar membran dasar kapiler.

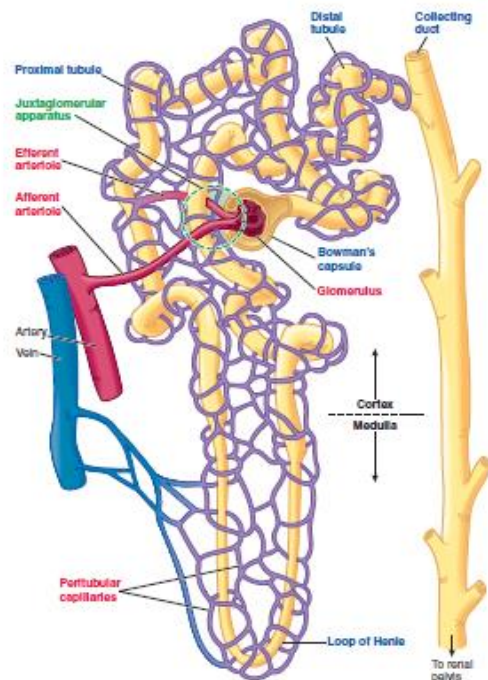
b. Sejarah Nefrin

Gen NPHS1 yang mengekspresikan nefrin, pertama kali diidentifikasi oleh Tryggvason *et al.*, 1998 pada *congenital nephrotic syndrome of the finnish type* (NPHS1), suatu penyakit *autosomal recessive* yang terdapat pada 1:10.000 neonatus di Finlandia. Pada penyakit ini terdapat mutasi gen NPHS1 sehingga terjadi proteinuria

berat (Kretzler *et al.*, 2003; Kurihara *et al.*, 2000; Kandasamy *et al.*, 2014; Tryggvason K, 2010; Kostovska I. *et al.*, 2016).

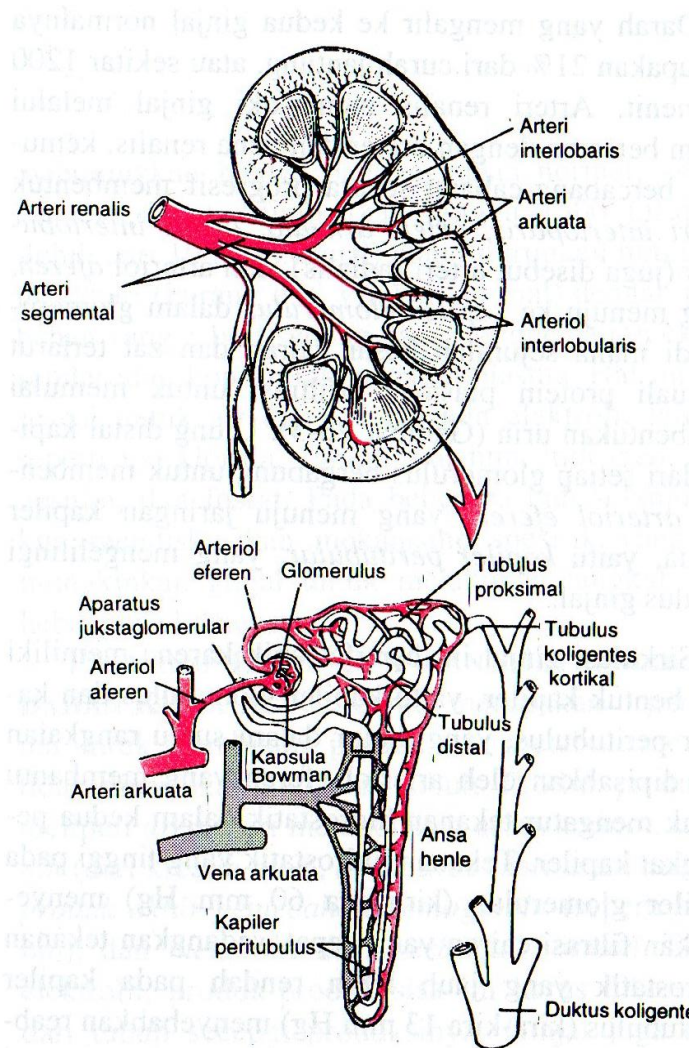
c. Struktur Glomerulus dan Mekanisme Filtrasi

Unit fungsional dari ginjal adalah nefron, terdiri dari tiga komponen, yaitu: komponen vaskular, tubular dan gabungan vaskular dengan tubular. Komponen vaskular terdiri dari arteriol aferen, glomerulus, arteriol eferen dan kapiler peritubulus. Komponen tubular terdiri dari kapsula Bowman, tubulus proksimal, *loop of henle*, tubulus distal, dan *collecting duct*. Komponen gabungan adalah apparatus juxtaglomerular (Gambar 1) (D'Amico & Bazzi, 2003; Delaney *et al.*, 2006; Sherwood, 2010).

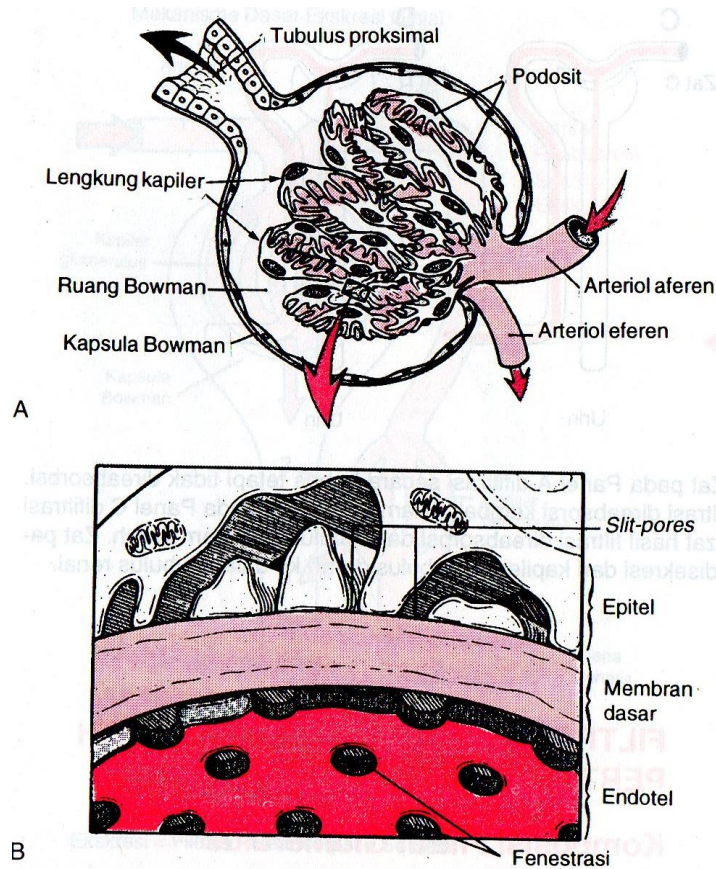


Gambar 1. Nefron (Sherwood L., 2010)

Satu glomerulus terdiri dari 5-7 cabang kapiler. Glomerulus terdiri dari tiga bagian, endotel, membran basalis, dan epitel, membentuk barier filtrasi glomerulus. (Gambar 2) (Wang, 2001; Delaney *et al.*, 2006; Sherwood, 2010). (Sherwood L., 2010)



Gambar 2. Bagian Glomerulus (Sherwood L., 2010).



Gambar 3. Perbesaran Bagian Glomerulus (Sherwood L., 2010).

Sel endotel tersusun membentuk fenestrasi sirkular yang disebut pore (Delaney *et al.*, 2006). Ada dua bentuk pore, yang berdiameter kecil ($29-30 \text{ \AA}$), dapat dilewati protein plasma berukuran kecil ($< 40 \text{ kDa}$), yang berdiameter besar ($90-115 \text{ \AA}$) dapat dilewati protein plasma berukuran sedang ($> 80 \text{ kDa}$). Jumlah pore yang kecil lebih banyak dari pore yang besar (Petrovic & Stojimirovic, 2008).

Membran basalis mengandung tiga lapisan, yaitu lamina rara interna, lamina densa dan lamina rara eksterna. Lamina densa terbentuk dari jaring halus yang mengandung kolagen tipe IV, laminin,

nidogen dan proteoglikan yang tertanam pada matrik gel glikoprotein, membentuk barrier berdasarkan ukuran protein (Delaney *et al.*, 2006; Haraldsson *et al.*, 2008). Dua lapisan membran basalis lainnya mengandung glikoprotein polianionik yang mengandung muatan negatif seperti heparin sulfat (Delaney *et al.*, 2006). Heparin sulfat dan sialoglikoprotein yang melapisi endotel, membran basalis dan epitel menimbulkan muatan negatif yang menjadi barrier selektif terhadap muatan. Albumin mengandung muatan negatif sehingga dihambat pengeluarannya pada keadaan endotel dan membrane basalis intak (Petrovic & Stojimirovic, 2008).

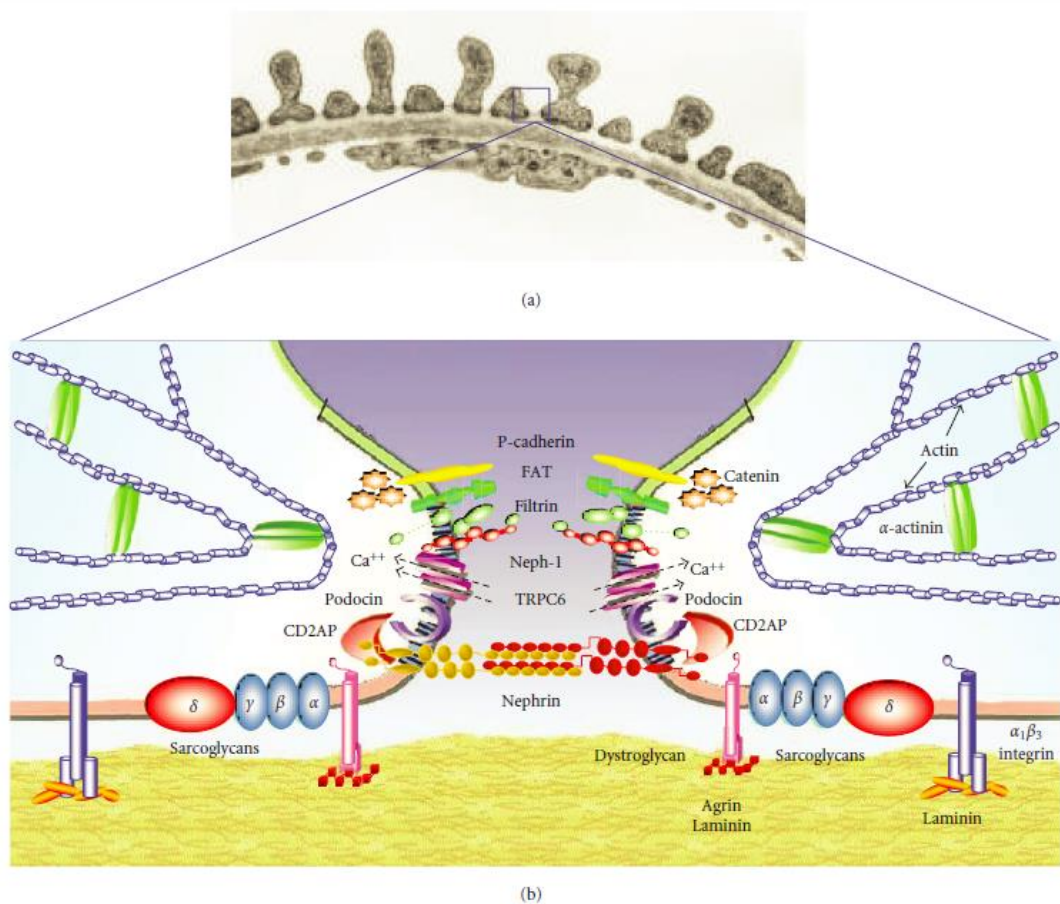
Sel epitel disebut podosit, memiliki struktur seperti gurita (octopus) dengan kaki-kaki tertanam pada membran basalis. Kaki podosit yang berdekatan akan membentuk celah filtrasi yang dilapisi gel mukopolisakarida yang mengandung asam sialik yang disebut *slit diaphragm*. Struktur ini akan menghalangi protein berat molekul >60 kDa untuk lewat (Delaney *et al.*, 2006; Haraldsson *et al.*, 2008).

Podosit meliputi membran basalis terdiri dari tiga segmen morfologis dan fungsional yang berbeda yang terdiri dari *cell body*, *major processes* dan *foot processes* (FP). *Foot processes podocyt* dihubungkan oleh suatu struktur yang dinamakan *slit diaphragm* (SD), membentuk *filtration pores* (Tae-Sun Ha, 2013). *Slit diaphragm* merupakan barrier filtrasi yang sangat selektif terhadap protein. (Kandasamy Y., 2014)

Slit diaphragm merupakan kompleks protein yang terletak diruangan ekstraselular, menjembatani *foot processes* yang berdekatan dengan panjang 30–40 nm, menurut Rodewald dan Karnovsky struktur SD seperti jembatan (*ladder-like structure*) dengan bagian sentral lebih tebal. Penelitian dengan *electron tomography* memperlihatkan struktur SD terdiri dari *multiple layer* nefrin yang menghubungkan FP yang berdekatan. *Pore* terbentuk diantara lapisan nefrin berupa saluran dengan lebar maksimum sebesar albumin (Barisoni & Mundel, 2003; Jarad & Miner, 2009).

Slit diaphragm terdiri dari beberapa molekul, seperti *nephrin* atau nefrin, *neph1* dan anggota dari *cadherin super-family* seperti P-cadherin dan FAT1. Nefrin (NPHS1) merupakan konstituen utama diantara molekul ini, merupakan suatu molekul adesi kelompok *immunoglobulin super-family*. Manusia dengan mutasi NPHS1 memperlihatkan gejala kerusakan podosit berupa proteinuria massif dan *effacement* dari *podocyte foot processes*. *Pore* SD menjadi lebih dangkal dengan lebih pendek, lebih sedikit nefrin yang menghubungkan FP yang berdekatan sehingga saluran dan *pore* menjadi lebih besar. Penyakit proteinuria, seperti *minimal change nephropathy*, *focal segmental glomerulosclerosis*, *lupus nephritis*, dan nefropati diabetik dan nefropati eksperimental pada hewan memperlihatkan gangguan slit diaphragm dan penurunan ekspresi nefrin. Penurunan ekspresi nefrin sangat berkaitan dengan disfungsi

podosit dan proteinuria (Kretzler *et al.*, 2003; Matsui *et al.*, 2007; Jarad & Miner, 2009; Kandasamy Y., 2014).

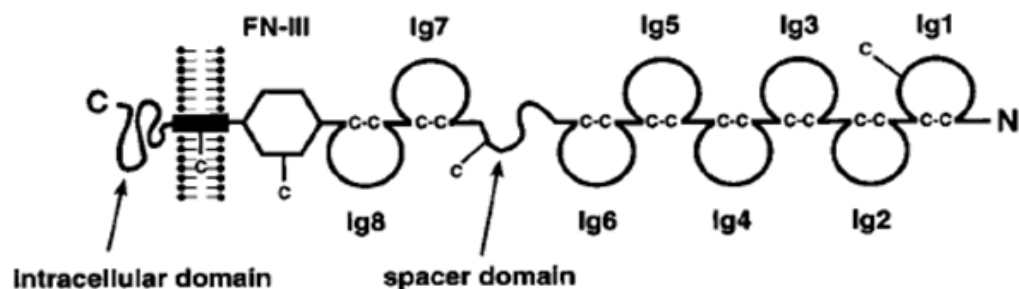


Gambar 4. Struktur Molekular *Podocyt Foot Processes* (Gesualdo, *et al.*, 2011).

d. Struktur dan Fungsi Fisiologis Nefrin

Nefrin adalah suatu protein transmembran dengan berat molekul 180-kDa terdiri dari 1241 residu asam amino, anggota immunoglobulin super family. Nefrin terdiri dari delapan *Ig-like modules* dan modul

tunggal fibronectin tipe III. Domain intraselular terdiri dari delapan residu tirosin (Tryggvason, 1999; Kurihara *et al.*, 2000; Eremina *et al.*, 2006; Hashimoto *et al.*, 2014; Tryggvason K, 2010; Kostovska I. *et al.*, 2016).



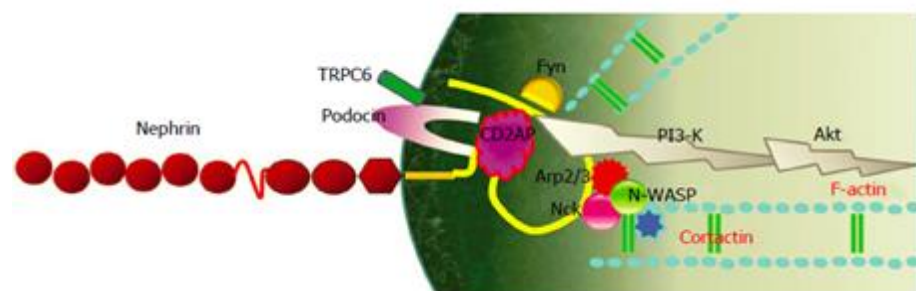
Gambar 5. Struktur Nefrin (Ruotsalainen V., 1999)

Amino terminus (N) terletak diruangan ekstraseluler, dan *carboxy terminus* (C) pada intraselular. Pengulangan Ig berupa lingkaran tidak sempurna yang dihubungkan oleh jembatan disulfida (c-c). Tempat residu sistein bebas ditunjukkan oleh C.

Nefrin dikodekan oleh gen NPHS1 yang terdapat pada kromosom 19p13.1, terdiri dari 29 exon. Nefrin terdapat terutama pada podosit glomerulus. Terdapat juga pada sel β pulau Langerhans, jantung, pankreas, testis, plasenta, jaringan limfoid dan otak, tetapi fungsinya belum diketahui. Nefrin juga memiliki tiga *cysteines* pada segmen ekstraselular yang sangat penting untuk interaksi *podocyte foot process* (Kretzler *et al.*, 2003; Kandasamy Y., 2014, Sekulic M., 2013; Kostovska I. *et al.*, 2016).

Nefrin berfungsi sebagai molekul adhesi dan komponen struktur *slit diaphragm*. Nefrin juga bertindak sebagai *signaling scaffold* dengan merekrut protein sitoplasma *podocyte foot processes*, termasuk CD2AP dan podosin, hal ini penting dalam pemeliharaan struktur normal podosit (Kurihara *et al.*, 2000; Eremina *et al.*, 2006; Hashimoto *et al.*, 2014; Kostovska I. *et al.*, 2016).

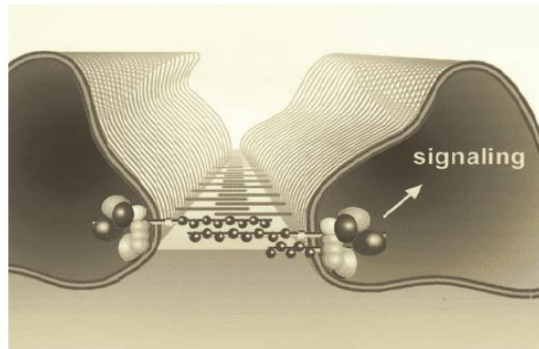
Nefrin berikatan dengan CD2AP dan podosin pada intraselular domain © membentuk kompleks *scaffolding* pada *Slit diaphragm*. CD2-associated protein berhubungan dengan regulasi p85 subunit dari phosphoinositide 3-OH kinase (PI3K) dengan menstimulasi *signaling pathway* AKT yang mengontrol pertumbuhan sel, migrasi, dan kelangsungan hidup. Abnormal atau inefisiensi sinyal melalui kompleks nefrin adaptor diduga berperan untuk terjadinya disfungsi podosit dan proteinuria (Holthofer, 2007; Levtchenko *et al.*, 2009; Gesualdo, 2011; Tae-Sun Ha, 2013; Ha, 2013)



Gambar 6. Kompleks Nefrin-Adaptor

Adaptor protein CD2AP dan nck melekatkan nefrin dan podocin ke sitoskeleton, memelihara struktur sitoskeletal podocyt dan memodulasi

jalur sinyal antara slit diaphragm dan sitoskeleton (Ha, 2013; Kostovska I. *et al.*, 2016).



Gambar 7. *Slit Diaphragm* Podocyt, merupakan suatu jembatan Sel dengan Komponen Sinyal

Slit diaphragm menghubungkan *foot processes* yang berdekatan membentuk barrier filtrasi glomerulus. Protein *slit diaphragm* (nefrin dan nephrin) merekrut protein adaptor untuk memulai transduksi sinyal (Matovinović, 2009).

Nefrin berperan penting dalam memelihara struktur slit membran podosit, seperti diperlihatkan pada tikus dengan defisiensi nefrin mengalami proteinuria dan *foot process effacement*. Injeksi antibodi anti-nefrin pada hewan juga menyebabkan *foot process effacement* (Levtchenko *et al.*, 2009).

e. Pemeriksaan Nefrin Sebagai Penanda kerusakan Glomerulus

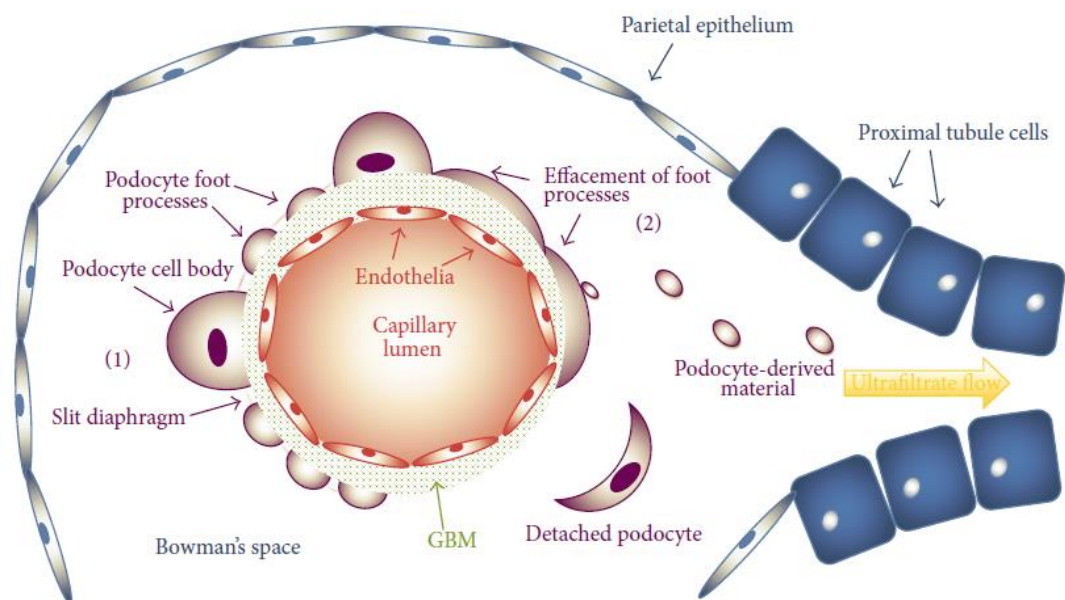
Nefrin merupakan bagian integral podosit, dimana bersama sel endotel dan membran basalis membentuk barrier filtrasi glomerulus.

Podosit memiliki empat fungsi utama, yaitu; mengatur selektifitas permeabilitas glomerulus, struktur pendukung kapiler glomerulus, remodeling dari glomerular basement membran (GBM), dan endositosis filtrasi protein. (Kandasamy Y., 2014)

Berbagai penyakit dan kondisi yang dapat menyebabkan kerusakan Podosit disebut dengan podositopati. Podositopati disebabkan antara lain oleh *minimal change disease* (MCD), *membranous glomerulopathy*, *crescentic glomerulonephritis*, *collapsing glomerulopathy*, *focal segmental glomerulosclerosis* (FSGS), nefropati diabetik, dan nefritis lupus (Barisoni & Mundel, 2003; Kandasamy *et al.*, 2014; Kandasamy Y., 2014).

Awal dari kerusakan podosit akan mempengaruhi *slit diaphragm* sehingga terjadi *foot process effacement*, berupa reorganisasi struktur *foot process* dengan fusi slit filtrasi, dan *apical displacement*. Perubahan awal ini hanya dapat dilihat dengan mikroskop elektron. *Foot process effacement* akan menyebabkan lepasnya komponen *slit diaphragm* yang dapat dijumpai dalam urine, dan nefrin merupakan komponen utama dari *slit diaphragm*. Keadaan lanjut akan menyebabkan *detachment podocyt* dari GBM. Perubahan ini jika menetap dapat menimbulkan kerusakan glomerulus berat dan progresif, karena itu mengetahui secara dini adanya kerusakan podosit penting secara klinis. (Kandasamy Y., 2014)

Beberapa penelitian pada hewan dan manusia menunjukkan bahwa pemeriksaan nefrin urine dapat digunakan sebagai penanda kerusakan awal podosit glomerulus (Kandasamy Y., 2014, Sekulic M., 2013). Beberapa biomarker urin yang ditemukan secara spesifik dapat mendeteksi kerusakan podosit antara lain : podocalyxin, nefrin, podocin, CR1, CD80, synaptopodin, GLEPP-1, mindin, alpha 3 integrin, CD59, dan Wilms tumor protein 1-WT1 (Sekulic M., 2013).



Gambar 8. Kerusakan Podosit (Sekulic M., 2013)

Penelitian Luimula *et al.*, 2000 pada tikus dengan *minimal change disease* mendapatkan bahwa nefrin dapat dideteksi diantara protein urine pada kadar proteinuria lebih dari 25mg/mL (Luimula *et al.*, 2000; (Kandasamy Y., 2014).

Penelitian Nakatsue *et al.*, 2005 pada tikus dengan *Idiopathic membranous nephropathy* (Heymann nephritis), didapatkan bahwa nefrin diekskresikan di urine pada tahap awal nefritis. (Kandasamy Y., 2014, Sekulic M., 2013, Nakatsue T, 2005).

Penelitian Alter *et al.*, 2012 pada tikus DM dan nefropati diabetik yang diinduksi dengan Streptozotocin (STZ) didapatkan bahwa nefrinuria terdeteksi lebih dulu daripada albuminuria (Alter *et al.*, 2012; Kandasamy *et al.*, 2014).

Penelitian Chang *et al.*, 2012 pada tikus DM dan nefropati diabetik didapatkan bahwa nefrinuria berhubungan dengan *kidney injury* dan telah terdeteksi pada proses awal, onset hiperglikemia berhubungan dengan nefrinuria, dan kadar nefrinuria berkorelasi positif dengan albuminuria (Chang *et al.*, 2012; Kandasamy *et al.*, 2014).

Penelitian O'Brien *et al.*, 2013 pada tikus DMT2 mendapatkan bahwa nefrinuria berkorelasi positif dengan albuminuria (O'Brien *et al.*, 2013; Kandasamy *et al.*, 2014).

Penelitian Wang *et al.*, 2007 pada 21 pasien nefropati diabetik dan 9 kontrol sehat, didapatkan bahwa nefrin meningkat pada pasien dengan nefropati diabetik dibandingkan dengan kontrol, dan nefrinuria berkorelasi dengan proteinuria (Wang *et al.*, 2007; Kandasamy *et al.*, 2014).

Penelitian Ng *et al.*, 2011 pada 381 pasien nefropati diabetik didapatkan bahwa setiap fragmen nefrin berhubungan dengan

penurunan eGFR, nefrinuria berkorelasi kuat dengan rasio albumin kreatinin, dan nefrinuria berhubungan bermakna dengan rendahnya eGFR pada pasien normoalbuminuria ($ACR \leq 30 \text{mg/mL}$) (Ng *et al.*, 2011; Kandasamy *et al.*, 2014).

Penelitian Jim *et al.*, 2012 pada 15 pasien nefropati diabetik dan 12 kontrol sehat, didapatkan bahwa nefrinuria lebih dulu terdeteksi daripada albuminuria, nefrinuria berkorelasi bermakna dengan albuminuria dan tekanan darah sistolik, nefrinuria berkorelasi negatif dengan albumin serum dan eGFR (Jim *et al.*, 2012; Kandasamy *et al.*, 2014).

Penelitian Do Nascimento *et al.*, 2013 pada 67 pasien nefropati diabetik dan 15 kontrol sehat, didapatkan bahwa nefrinuria meningkat pada pasien diabetes dengan normoalbuminuria dibandingkan dengan kontrol, dan nefrinuria berkorelasi dengan stadium nefropati diabetik (Do Nascimento *et al.*, 2013; Kandasamy *et al.*, 2014).

Penelitian Petrica *et al.*, 2014 pada 70 pasien nefropati diabetik dan 11 kontrol sehat, didapatkan bahwa nefrinuria berkorelasi dengan UACR, kadar nefrin urine meningkat pada pasien normoalbuminuria dan mikroalbuminuria (Petrica *et al.*, 2014; Kandasamy *et al.*, 2014).

Penelitian Wang *et al.*, 2007 pada 32 pasien SLE dan 17 kontrol sehat, didapatkan bahwa nefrinuria meningkat pada pasien nefritis SLE, nefrinuria berkorelasi dengan proteinuria, nefrinuria berkorelasi

dengan keparahan penyakit SLE (Wang *et al.*, 2007; Kandasamy *et al.*, 2014).

Penelitian Tchebotareva *et al.*, 2007 pada 74 pasien glomerulonefritis, didapatkan bahwa nefrinuria berkorelasi dengan proteinuria dan keparahan penyakit Glomerulonefritis, dan terapi immunosupresif menurunkan kadar nefrinuria (Tchebotareva *et al.*, 2007; Kandasamy *et al.*, 2014).

Penelitian Mehta *et al.*, 2012 pada 67 pasien preeklampsia dan 14 kontrol sehat, didapatkan bahwa urine nefrin kreatinin rasio / UNCR sebagai prediksi preeklampsia pada trimester kedua kehamilan (Mehta *et al.*, 2012; Kandasamy *et al.*, 2014).

Penelitian Son *et al.*, 2013 pada 43 pasien preeklampsia dan 30 kontrol sehat, didapatkan bahwa nefrin meningkat bermakna pada wanita dengan preeklampsia berat, nefrin urine berkorelasi positif dengan kadar protein urine, kadar nefrin urine berkorelasi dengan tekanan darah sistolik dan kadar kreatinin serum pada grup preeklampsia berat (Son *et al.*, 2013; Kandasamy *et al.*, 2014).

b. PREEKLAMPSIA

a. Definisi dan Klasifikasi Preeklampsia

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

Preeklampsia didefinisikan sebagai hipertensi yang baru terjadi pada kehamilan / diatas usia kehamilan 20 minggu disertai adanya gangguan organ (Karumanchi S A, 2017). Jika hanya didapatkan

hipertensi saja, kondisi tersebut tidak dapat disamakan dengan preeklampsia, harus didapatkan gangguan organ spesifik akibat preeklampsia tersebut (Nurdadi Saleh NW, 2016).

Menurut klasifikasi PNPk preeklampsia 2016, hanya ada preeklampsia dan preeklampsia berat. Bila terdapat salah satu gejala dan gangguan lain dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis preeklampsia berat, yaitu:

1. Tekanan darah sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik atau 110 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama.
2. Trombositopenia : trombosit < 100.000 / mikroliter.
3. Gangguan ginjal : kreatinin serum >1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum pada kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya.
4. Gangguan liver : peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik /regio kanan atas abdomen
5. Edema Paru
6. Didapatkan gejala neurologis : stroke, nyeri kepala, gangguan visus.

7. Gangguan pertumbuhan janin menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta: Oligohidramnion, Fetal Growth Restriction (FGR) atau didapatkan absent or reversed end diastolic velocity (ARDV). (Nurdadi Saleh NW, 2016)

Beberapa penelitian terbaru menunjukkan rendahnya hubungan antara kuantitas protein urin terhadap luaran preeklampsia, sehingga kondisi protein urin massif (lebih dari 5 g) telah dieleminasi dari kriteria pemberatan preeklampsia (preeklampsia berat). Kriteria terbaru tidak lagi mengkategorikan lagi preeklampsia ringan, dikarenakan setiap preeklampsia merupakan kondisi yang berbahaya dan dapat mengakibatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas secara signifikan dalam waktu singkat (Nurdadi Saleh NW, 2016).

Menurut klasifikasi *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) and *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP), preeklampsia terbagi menjadi *early-onset preeclampsia* (EOP), yang gejalanya muncul sebelum usia kehamilan 34 minggu, dan *late-onset preeclampsia* (LOP) yang gejalanya muncul pada usia kehamilan \geq 34 minggu, dengan kriteria diagnostik yang sama antara EOP dan LOP, antara lain : (Wo'Jtowicz A. , E. A. 2019).

Kriteria diagnostik PE	
Tekanan darah	TD sistolik \geq 140 mmHg dan / atau diastolik \geq 90 mmHg yang diukur 2 kali dalam waktu 6 jam dengan usia kehamilan >20 minggu pada wanita dengan TD normal sebelum konsepsi

	atau wanita dengan riwayat hipertensi kronik
Adanya satu atau lebih dari kondisi " <i>new onset</i> " berikut :	
Proteinuria	<i>Spot urine protein/creatinine</i> > 30 mg/mmol (0.3 mg/mg) atau > 300 mg/hari atau < 1 gr/L (2+) dari tes dipstick
Disfungsi organ maternal lainnya	1)insufisiensi renal (kreatinin > 90 μ mol/L; 1.02 mg/dL) 2)Liver (transaminase serum meningkat dua kali lipat, dan / atau nyeri kuadran kanan atas yang berat). 3)komplikasi neurologi (eklampsia, gangguan mental, kebutaan, stroke, atau lebih sering hiperrefleksia yang diikuti dengan klonus, dan sakit kepala berat yang diikuti dengan hiperrefleksia, skotomata visual yang persisten) 4)komplikasi hematologi (platelet <150.000/dL, <i>Disseminated intravascular coagulation</i> , dan hemolisis)
Disfungsi Uteroplasental	<i>Fetal growth restriction</i>

Gambar 9. Kriteria diagnostik preeklampsia

(Wo´Jtowicz A. , E. A. 2019).

Normalnya, penurunan tekanan darah pada perempuan dengan tekanan darah normal saat hamil, terjadi menjelang akhir trimester pertama. Penurunan ini dianggap sebagai dampak dari vasodilatasi vaskuler meskipun terjadi peningkatan volume plasma akibat kehamilan. Tekanan darah biasanya turun 5 hingga 10 mmHg dan menetap pada nilai tersebut selama kehamilan, kemudian kembali ke nilai dasarnya sebelum hamil di trimester ketiga. (Seely and Ecker, 2014) Berbeda dengan preeklampsia yang merupakan penyakit dengan ketidakseimbangan faktor angiogenik dan anti angiogenik yang mengakibatkan peradangan sistemik dan disfungsi endotel

(endoteliosis), menyebabkan terjadinya vasokonstriksi perifer, sehingga perubahan fisiologis berupa penurunan tekanan darah tidak akan berpengaruh, selain itu penambahan volume plasma akibat kehamilan dan akibat terjadinya endoteliosis glomerulus ginjal akan ikut membebani vaskuler yang berdampak pada tekanan darah yang lebih tinggi (Reslan and Khalil, 2010). Pengeluaran renin dari ginjal akan mengakibatkan perubahan angiotensinogen yang merupakan suatu glikoprotein yang dibuat oleh hati, menjadi angiotensin I. Angiotensin I kemudian diubah menjadi angiotensin II oleh suatu enzim konversi yang ditemukan didalam kapiler paru-paru. Angiotensin II meningkatkan tekanan darah melalui efek vasokonstriksi arteriola perifer dan merangsang sekresi aldosteron. Peningkatan kadar aldosteron akan merangsang reabsorpsi natrium dalam tubulus distal dan duktus pengumpul. Selanjutnya peningkatan reabsorpsi natrium mengakibatkan peningkatan reabsorpsi air, dengan demikian volume plasma akan meningkat. Dimana peningkatan volume plasma ikut berperan dalam peningkatan tekanan darah yang selanjutnya akan mengurangi iskemia ginjal (Price S.A. and Wilson L.M, 2012). Selain dari mekanisme endoteliosis pada glomerulus ginjal yang dapat menyebabkan peningkatan pada tekanan darah, ada beberapa hal lainnya yang juga dapat menyebabkan peningkatan dari tekanan darah.

Diketahui bahwa tubuh memiliki sistem yang berfungsi mencegah perubahan tekanan darah secara akut yang disebabkan oleh gangguan sirkulasi, yang berusaha untuk mempertahankan kestabilan tekanan darah dalam jangka panjang, terdapat reflek kardiovaskular melalui sistem saraf termasuk sistem kontrol yang bereaksi segera. Kestabilan tekanan darah jangka panjang dipertahankan oleh sistem yang mengatur jumlah cairan tubuh yang melibatkan berbagai organ terutama ginjal, dan perubahan anatomi serta fisiologi pembuluh darah. Adapun mekanisme yang terlibat dalam terjadinya peningkatan tekanan darah antara lain :

1. Atherosklerosis

Atherosklerosis adalah kelainan pada pembuluh darah yang ditandai dengan penebalan dan hilangnya elastisitas arteri. Atherosklerosis merupakan proses multifaktorial, dan cenderung bertambah dengan meningkatnya usia. Beberapa faktor yang turut berperan yakni faktor genetik, riwayat diabetes mellitus, dan faktor lingkungan atau pola hidup seperti riwayat merokok. Pada atherosclerosis, terjadi inflamasi pada dinding pembuluh darah dan terbentuk deposit substansi gula, lemak, kolesterol, kalsium dan berbagai substansi lainnya dalam lapisan pembuluh darah yang disebut plak. Pertumbuhan plak di bawah lapisan tunika intima akan memperkecil lumen pembuluh darah, obstruksi luminal, kelainan aliran darah, pengurangan suplai oksigen pada

organ atau bagian tubuh tertentu. Sel endotel pembuluh darah juga memiliki peran penting dalam pengontrolan pembuluh darah jantung dengan cara memproduksi sejumlah vasoaktif lokal yaitu molekul oksida nitrit dan peptida endotelium. Pada mekanisme ini terjadi disfungsi endotelium yang menyebabkan peningkatan tekanan darah (Abrams G, 2012) (Boldt M.A and Carleton P.F, 2012)

2. Sistem renin-angiotensin

Mekanisme terjadinya hipertensi adalah melalui terbentuknya angiotensin II dari angiotensin I oleh angiotensin I-converting enzyme (ACE). Angiotensin II inilah yang memiliki peranan kunci dalam menaikkan tekanan darah melalui dua aksi utama, antara lain :

- a. Meningkatkan sekresi Anti-Diuretic Hormone (ADH) dan rasa haus. Dengan meningkatnya ADH, sangat sedikit urin yang diekskresikan ke luar tubuh (antidiuresis), sehingga menjadi pekat dan tinggi osmolalitasnya. Untuk mengencerkannya, volume cairan ekstraseluler akan ditingkatkan dengan cara menarik cairan dari bagian intraseluler. Akibatnya, volume darah meningkat, yang pada akhirnya akan meningkatkan tekanan darah.
- b. Menstimulasi sekresi aldosteron dari korteks adrenal. Untuk mengatur volume cairan ekstraseluler, aldosteron akan

mengurangi ekskresi NaCl (garam) dengan cara mereabsorpsinya dari tubulus ginjal. Naiknya konsentrasi NaCl akan diencerkan kembali dengan cara meningkatkan volume cairan ekstraseluler yang pada gilirannya akan meningkatkan volume dan tekanan darah.

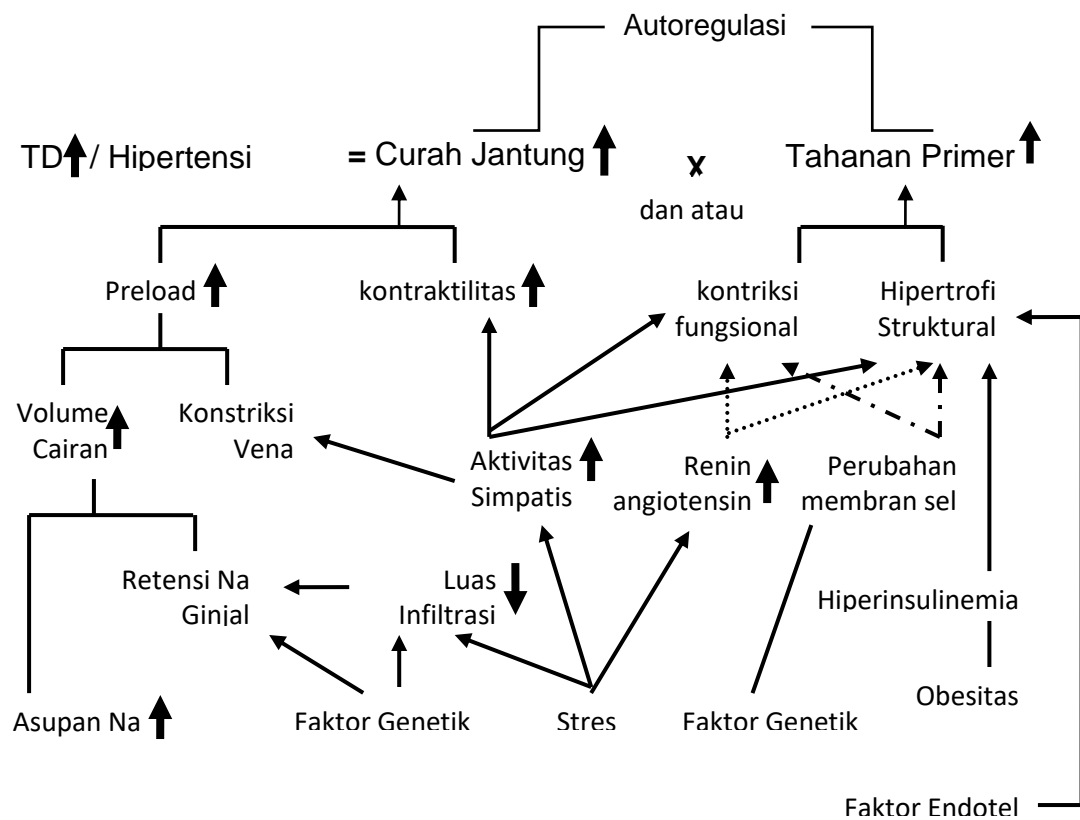
2. Sistem saraf simpatis

Mekanisme yang mengontrol konstiksi dan relaksasi pembuluh darah terletak di pusat vasomotor, pada medula di otak. Dari pusat vasomotor ini bermula jaras saraf simpatis, yang berlanjut ke bawah ke korda spinalis dan keluar dari kolumna medula spinalis ke ganglia simpatis di toraks dan abdomen. Rangsangan pusat vasomotor dihantarkan dalam bentuk impuls yang bergerak ke bawah melalui saraf simpatis ke ganglia simpatis. Pada titik ini, neuron preganglion melepaskan asetilkolin, yang akan merangsang serabut saraf pasca ganglion ke pembuluh darah, dimana dengan dilepaskannya norepinefrin mengakibatkan konstiksi pembuluh darah.

Kemungkinan bahwa banyak faktor yang saling terkait berkontribusi terhadap peningkatan tekanan darah pada pasien hipertensi, dan peran relatif faktor-faktor tersebut kemungkinan berbeda tiap individunya. Dan berdasarkan penjelasan mekanisme yang menyebabkan peningkatan tekanan darah, maka faktor-faktor yang berpengaruh antara lain asupan garam, obesitas dan

resistensi insulin, sistem renin-angiotensin, dan sistem saraf simpatik. Dalam beberapa tahun terakhir, faktor-faktor lain juga telah dievaluasi, termasuk genetika, disfungsi endotel (seperti yang dimanifestasikan oleh perubahan endotelin dan nitrat oksida atau NO), berat badan lahir rendah, nutrisi intrauterin, dan anomali neurovaskular turut berperan dalam terjadinya peningkatan tekanan darah atau hipertensi (Boldt M.A and Carleton P.F, 2012)(Susalit E., Et al, 2004). Dan juga adanya ketidakseimbangan antara faktor angiogenik (VEGF untuk meningkatkan NO, prostasiklin termasuk fosfolipase C, *mitogen-activated protein kinase*, dan *protein kinase C*) dan anti-angiogenik (*tromboxane A2*, *endothelin*). Pada umumnya komponen –komponen RAS (*Renin angiotensin system*) pada kehamilan normal meningkat regulasinya bersamaan dengan peningkatan aktivitas renin plasma dan kadar angiotensin. Dan kehamilan normal juga memiliki karakteristik pembuluh darah renal dan peripheral yang tidak sensitif terhadap angiotensin. Namun, mekanisme resistensi angiotensin secara tepat pada kehamilan normal belum jelas. Dari penelitian telah terbukti adanya peningkatan kadar angiotensin pada plasma dan urin selama kehamilan. Sedangkan kebalikannya pada preeklampsia, komponen RAS tertekan, namun sensitivitas pembuluh darah terhadap angiotensin meningkat. Dan kadar angiotensin juga

menurun secara signifikan pada wanita preeklampsia dibandingkan wanita hamil normal (Cornelis T. et al, 2011).



Gambar 10. Faktor yang Berpengaruh Terhadap Tingginya Tekanan Darah.

Berikut rekomendasi Pengukuran tekanan darah untuk skrining preeklampsia:

1. Pemeriksaan dimulai ketika pasien dalam keadaan tenang.
2. Sebaiknya menggunakan tensimeter air raksa atau yang setara, yang sudah tervalidasi.
3. Posisi duduk dengan manset sesuai level jantung.

4. Gunakan ukuran manset yang sesuai.
5. Gunakan bunyi korotkoff V pada pengukuran tekanan darah diastolik. (Nurdadi Saleh NW, 2016)

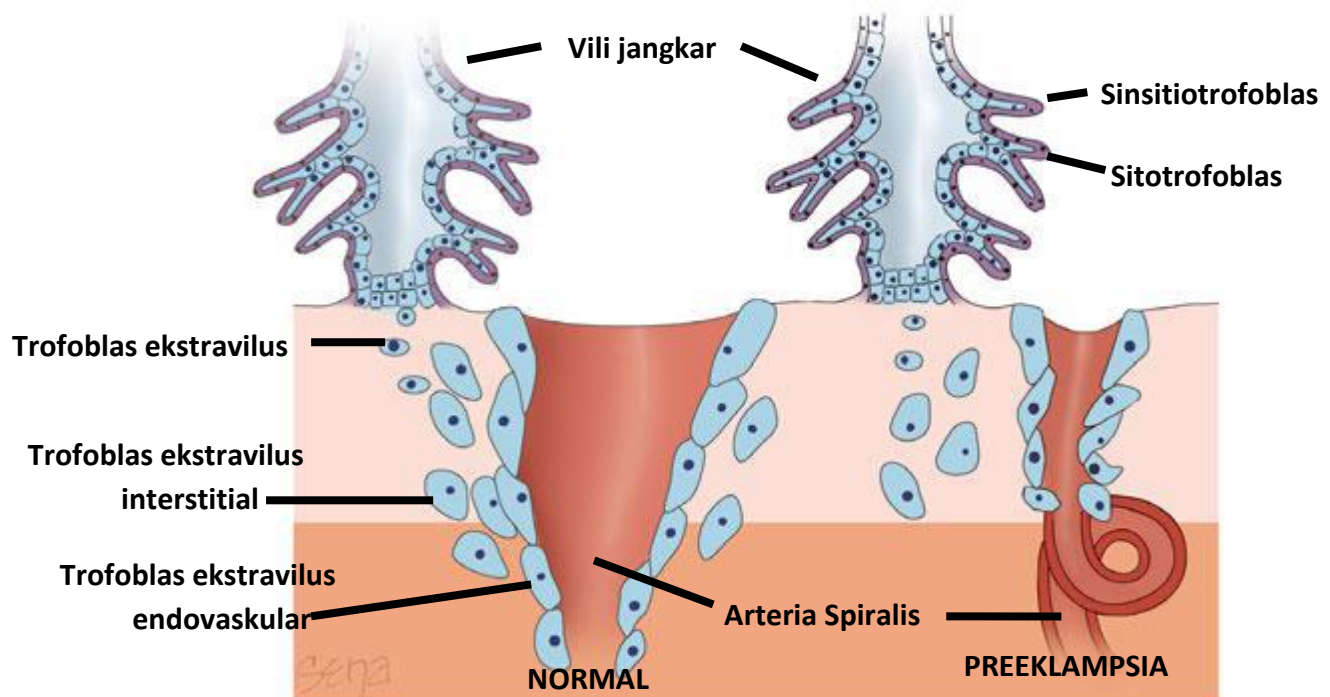
Sedangkan untuk penentuan proteinuria direkomendasikan sebagai berikut: Proteinuria ditegakkan jika didapatkan secara kuantitatif produksi protein urin lebih dari 300 mg per 24 jam, namun jika hal ini tidak dapat dilakukan, pemeriksaan dapat digantikan dengan pemeriksaan semikuantitatif menggunakan dipstick urin > 1+ (Nurdadi Saleh NW, 2016).

b. Patogenesis Preeklampsia

Preeklampsia dideskripsikan sebagai *Disease of Theories* karena penyebab pastinya masih belum diketahui. Berikut beberapa hal yang berhubungan dengan patogenesis dari preeklampsia: (Karumanchi S A, 2017)

(1) Perkembangan abnormal dari plasenta

1. Remodeling abnormal dari arteri spiralis
2. Kegagalan trofoblast berdiferensiasi.
3. Hipoperfusi, hipoksia, iskemia,

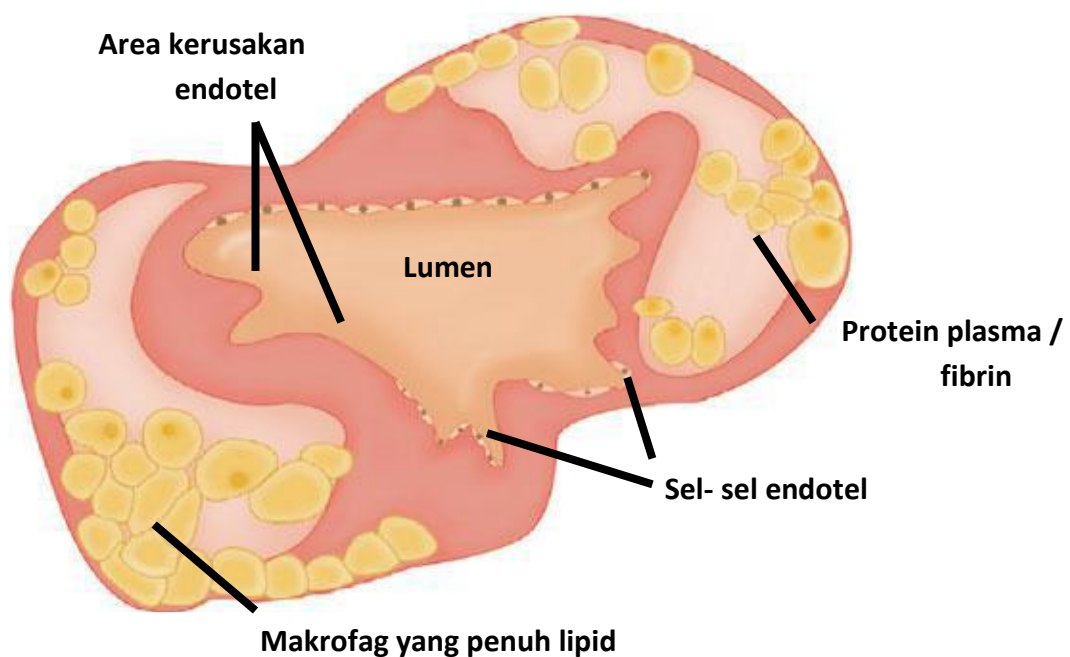


Gambar 11. Perbandingan implantasi plasenta pada kehamilan normal dan preeklampsia di trimester ketiga.

Pada kehamilan normal, tampak proliferasi trofoblas ekstravilus dari vilus jangkar. Trofoblas ini menginvasi jaringan desidua dan meluas kedalam dinding arteriola spiralis untuk menggantikan endothelium dan dinding otot. Remodelling ini menghasilkan suatu “perubahan fisiologis” pada arteri spiralis, dimana diameter arteri spiralis membesar, yang menurut hukum Poiseuille’s meningkat 4 sampai 6 kali. Hasil akhir dari perubahan fisiologis tadi adalah arteri spiralis yang sebelumnya tebal berubah menjadi kantung elastis yang lebar, bertahanan rendah, sehingga memungkinkan suplai darah yang adekuat. Sedangkan pada kehamilan dengan preeklampsia terjadi

implantasi yang cacat. Terjadi invasi yang tidak sempurna dari trofoblas ekstravilus terhadap dinding arteriola spiralis sehingga pembuluh darah yang terbentuk berdiameter sempit dengan resistensi yang tinggi.

(2) Faktor – faktor immunologis



Gambar 12. Terjadi penyempitan lumen akibat akumulasi protein plasma dan makrofag busa dibawah endotel.

(3) Peningkatan sensitifitas terhadap angiotensin II

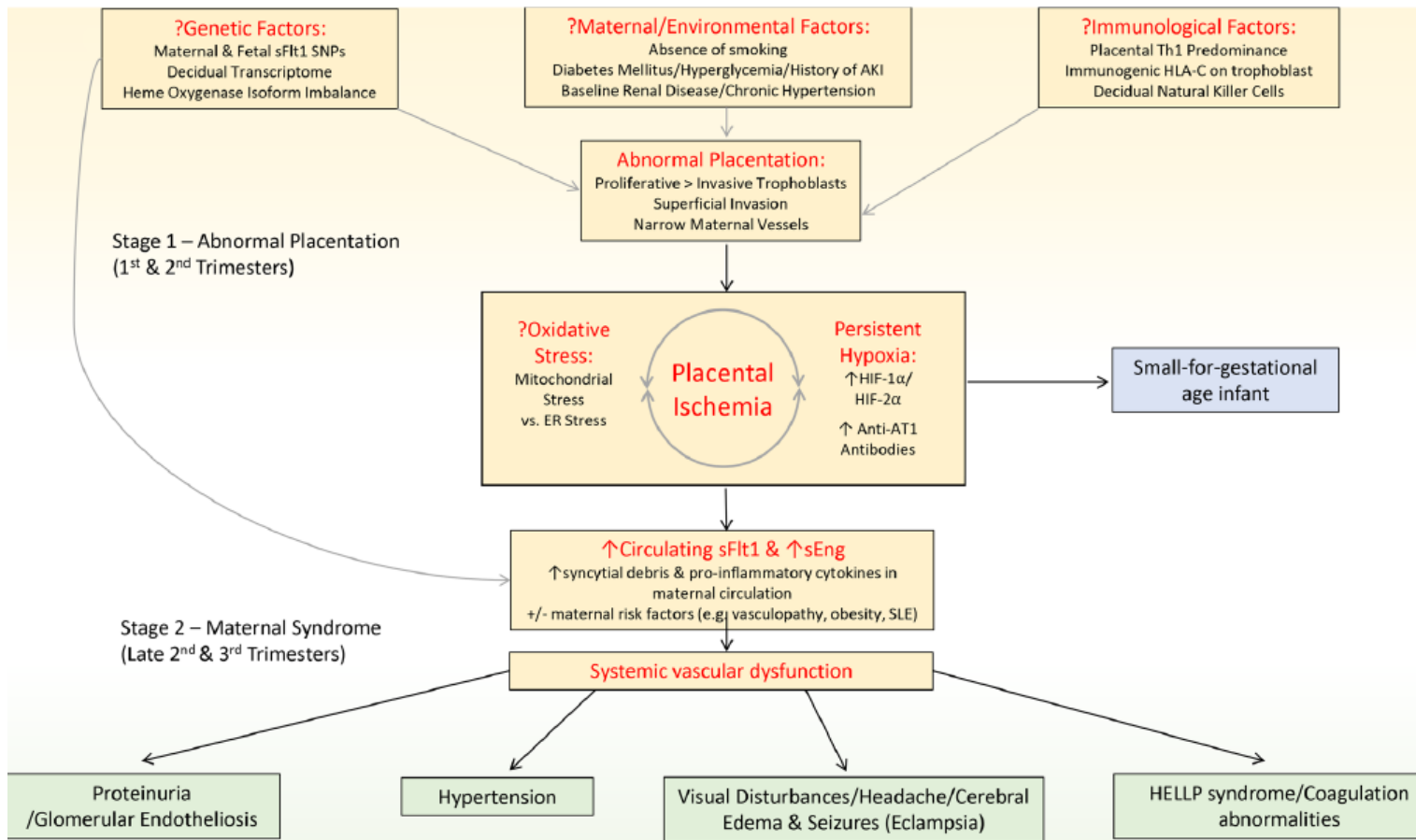
(4) Faktor – faktor genetik

(5) Faktor-faktor lingkungan

- intake kalsium
- indeks massa tubuh

(6) disfungsi sistemik endotel (sFlt-1, VEGF, PIGF, dan Soluble Endoglin)

(7) Infeksi / Inflamasi. (Cunningham F.G, 2010) (Karumanchi S A, 2017)



Gambar 13. Skema patogenesis preeklampsia (Rana S., Et AL., 2019).

Proses preeklampsia sebagai “*placental disease*”, dimana faktor-faktor *soluble toxic* terlepas dan berada dalam sirkulasi maternal yang mengakibatkan terjadinya inflamasi, disfungsi endothelial, dan penyakit sistemik maternal, terbagi menjadi dua tahapan, yakni :

3. Tahap pertama : plasentasi abnormal diawal trimester 1, termasuk diantaranya stress oksidatif, abnormal *natural killer cells* (NKs) pada *maternal-fetal interface*, genetik, dan faktor-faktor lingkungan (Rana

S., Et AL., 2019). Pada *early onset type* berkurangnya aliran darah ke plasenta disebabkan karena rusaknya remodeling arteri spiralis dan *acute arteriosclerosis* (Gathiram P., dan Moodley J., 2016).

Kelainan plasentasi, Invasi trofoblas, dan *Maternal-fetal Interface*

Selama implantasi normal plasenta, *cytotrophoblasts* bermigrasi ke dalam arteri spiralis uterine, membentuk sinus-sinus vaskular pada fetal-maternal *interface* untuk memberikan nutrisi ke janin. Pada kehamilan normal, proses invasi ini terjadi dalam hingga ke arteri spiralis sampai miometrium, yang meluas ke remodeling dari arteri spiralis hingga kapasitas tinggi, aliran pembuluh darah tinggi. Pada plasenta yang berkembang menjadi preeklampsia, *cytotrophoblasts* gagal untuk mentransformasi *proliferative epithelial subtype* menjadi *invasive endothelial subtype* yang menyebabkan *incomplete remodeling* dari arteri spiralis. Remodelling arteriolar spiral yang inadkuat menyebabkan pembuluh darah maternal yang sempit, dan berhubungan iskemia plasental relatif. Arteri spiral yang menyempit rentan menjadi *atherosclerosis*- yang dicirikan oleh adanya *lipid-laden macrophages* diantara lumen, nekrosis fibrinoid dari dinding arterial, dan infiltrate perivaskular mononuklear, yang menjadi kompromi lebih lanjut dalam aliran placenta (Rana S., Et AL., 2019).

Perubahan aterosklerotik pada arteri radial maternal yang mensuplai desidua, sebagai lawan dari arteri spiralis, juga diamati pada

preeklampsia. *Decidual vasculopathy* (DV) merupakan lesi yang sering pada penyakit insufisiensi plasenta, termasuk *intrauterine growth restriction* dan preeklampsia, dan kombinasi antara (1) lesi atherotic akut dengan (2) hipertrofi medial dan *perivascular lymphocytes*. DV berhubungan dengan hasil luaran klinis yang lebih buruk, tekanan darah diastolik yang lebih tinggi, fungsi renal yang memburuk, dan kematian perinatal. Secara histologi, pembuluh darah desidua trimester ketiga yang normal dicirikan dengan *flat endothelium* dan kehilangan otot polos medial, sedangkan perubahan desidua preeklampsia menunjukkan tanda longgar, edem endotel, hipertrofi dari pembuluh darah media, dan hilangnya otot polos modifikasi (seperti pada aterosklerosis), yang dicirikan oleh DV. Terdapat sebuah bukti yang signifikan bahwa pembuluh darah desidua menunjukkan perubahan aterosklerosis sekunder pada preeklampsia. Penelitian lebih lanjut masih dibutuhkan untuk membuktikan bahwa perubahan ini menggambarkan kerusakan sekunder sistemik endothelial maternal pada perubahan patologikal seperti hipertensi atau jika DV berkontribusi pada patogenesis tahap I (Rana S., Et AL., 2019).

Insufisiensi uteroplasental pada penelitian menunjukkan bahwa terdapat *poor uterine decidualization*- transformasi stromal dari endometrium uterus untuk persiapan implantasi- yang mungkin berefek pada perkembangan preeklampsia. Se-sel stromal endometrial dari donor yang tidak hamil dengan riwayat PEB gagal untuk desidualisasi

in vitro dan secara *transcriptionally inert*, menunjukkan dasar abnormalitas genetik atau modifikasi genetik. Dan profil transkripsional dari jaringan desidua wanita dengan preeklampsia juga menunjukkan cacat pada ekspresi gen. Dalam kultur, sel ini gagal untuk redesidualisasi, dan kondisi mediumnya gagal untuk mendukung invasi *cytotrophoblast*. Cacat pada plasenta mungkin dapat diakibatkan oleh kombinasi dari faktor-faktor yang mempengaruhi trofoblas dan desidua. (Rana S., Et AL., 2019).

Hipoksia dan invasi trofoblas

Pada fase awal implantasi, kantong kehamilan berada pada lingkungan dengan tekanan oksigen rendah, menyokong proliferasi trofoblas. Sebelum invasi, trofoblas yang berproliferasi membenamkan blastosis ke jaringan maternal dan menyumbat ujung dari arteri spiral antara desidua. Walaupun arteri spiral-trofoblastik yang tersumbat kolaps, terbentuk area intervillus. Sinus baru yang terbentuk dapat dialiri darah ibu, meningkatkan tekanan oksigen, menghasilkan stress oksidatif, dan mendorong diferensiasi trofoblas dari proliferasi menjadi fenotipe yang invasive yang akan menginvasi dan remodel arteri spiralis. HIF (hypoxia-inducible factors)-1 α dan -2 α , marker untuk kurangnya oksigen selular, di ekspresikan dengan kadar tinggi pada proliferasi trofoblas dan dalam plasenta dari wanita dengan

preeklampsia. Overekspresi dari HIF-1 α pada tikus hamil berhubungan dengan hipertensi, proteinuria, dan pertumbuhan fetus terhambat pada tikus dan mungkin dapat berakhir dengan gagalnya diferensiasi trofoblas dari proliferasi menjadi fenotipe invasif. Inhibisi dari HIF-1 α oleh 2-methoxyestradiol, metabolit estradiol yang mengganggu HIF-1 α , menekan produksi dari sFLT-1 (*soluble fms-like tyrosine kinase 1*), faktor antiangiogenik poten diketahui berkontribusi pada sindrom maternal. Ekspresi HIF-1 α diregulasi oleh banyak faktor sebagai tambahan dari hipoksia (Rana S., Et AL., 2019).

Stress Oksidatif

Walaupun tekanan oksigen rendah pada aliran darah oksigenasi maternal pada akhirnya berakhir sebagai plasenta normal, hipoksia intermiten dan reoksigenasi yang disebabkan oleh invasi arteri spiral yang kurang mungkin dapat menyebabkan stres oksidatif. Pada tingkat molekular, plasenta preeklampsia menunjukkan ketidakseimbangan *reactive oxygen species (ROS) –generating enzymes* dan antioksidan. Pada *ex vivo* trofoblas preeklampsia, ekspresi ROS-*producing enzyme* dan aktivitas meningkat, serta menghambat *Wnt/ β -catenin signaling pathway* yang mendorong invasi dari trofoblas. Stres oksidatif mungkin juga dapat mendorong terjadinya transkripsi dari faktor-faktor angiogenik seperti sFLT1. Pada pasien dengan preeklampsia,

mekanisme antioksidan plasenta terganggu, hal ini ditunjukkan dari penurunan ekspresi dari *superoxide dismutase* dan *glutathione peroxidase* dibandingkan pada wanita dengan kehamilan normal. Namun, terapi antioksidan dengan vitamin E dan vitamin C tidak memperbaiki penyakit preeklampsia, yang menunjukkan bahwa ROS mungkin kurang terintegrasi dengan alur pada sindrom manusia (Rana S., Et AL., 2019).

ROS mungkin diperoleh dari stress mitokondrial. Penelitian Zsengeller et al menunjukkan penurunan aktivitas dari mitokondrial ETC (*electron transport chain*) *enzyme cytochrome C oxidase* pada sel *syncytiotrophoblast* dari plasenta preeklampsia, yang berhubungan dengan peningkatan ekspresi sFLT1 plasenta. Adapula sumber lainnya yang menuliskan stress oksidatif merupakan stress reticulum endoplasmic yang disebabkan oleh cedera reperfusi-iskemia. stress reticulum endoplasmic telah diamati pada desidua dan plasenta pasien dengan *fetal growth restriction* dan preeklampsia serta memicu sel desidua dan apoptosis *cytotrophoblast* melalui aktivasi dari UPR (*unfolded protein response*). PERK (*PKR-like endoplasmic reticulum kinase*), sebuah transmembran kinase yang menurunkan beban translasi dari retikulum endoplasmik dan upregulasi proapoptosis TFs, telah muncul sebagai alur signal yang penting dalam implikasi preeklampsia (Rana S., Et AL., 2019).

Heme Oxygenase dan Kelainan enzim lainnya

Terdapat bukti yang berkembang mengenai *heme oxygenase* (HO), katalis degradasi heme yang penting dalam fungsi vaskular dari ibu dan fetus, sama halnya dengan perkembangan dan fungsi plasenta. Tiga isoform dari HO telah dikenali, dengan HO-2 memiliki peran dalam invasi arteri spiral dan HO-1 diekspresikan tinggi dalam fenotipe trofoblas non invasif. Pengaruh lain dari invasi trofoblas dan remodeling arteri spiral mungkin berasal dari *corin*, sebuah enzim transmembran yang mengaktifkan *atrial natriuretic peptide* secara lokal melalui modifikasi *zymogen*. *Corin* kerja utamanya di jaringan jantung, namun oleh Cui et al ditemukan *mRNA corin* dan kadar proteinnya menurun secara signifikan secara lokal pada uterin sama halnya dengan beberapa mutasi gen *corin* pada pasien preeklampsia. Namun penelitian pada manusia, menunjukkan bukti yang bercampur, dimana kadar sistemik *corin* dan targetnya-*atrial natriuretic peptide*- upregulasi selama preeklampsia, bukan mengalami downregulasi seperti yang diharapkan sesuai dengan penelitian pada binatang (Rana S., Et AL., 2019).

Pada penelitian diawal, wanita dengan penyakit hipertensi dalam kehamilan ditemukan memiliki kadar enzim COMT (*catechol-O-methyl transferase*) plasenta yang rendah, sedangkan wanita dengan gestasi normal ditemukan mengalami peningkatan konsentrasi dari 2-methoxyestradiol, COMT merusak produk estradiol. Bagaimanapun,

perubahan COMT bukan bagian dari *severe early-onset preeclampsia* pada manusia. walaupun COMT ditemukan menurun pada kebanyakan hipertensi dalam kehamilan, namun masih dibutuhkan bukti lebih untuk memasukkan COMT sebagai patogenesis dari preeklampsia dibandingkan sebagai faktor risiko untuk semua penyakit hipertensi pada kehamilan (Rana S., Et AL., 2019).

NK Cells dan Plasentasi yang terganggu

uNK (*uterine NK*) digambarkan dengan baik dalam fisiologi desidualisasi dan mungkin memiliki peran dalam abnormalitas plasenta pasien preeklampsia yang diamati. Tidak seperti *peripheral* NKs, uNK tidak sitotoksik. Dibandingkan dalam desidua, sel-sel uNK meregulasi dalam plasentasi, remodeling arteri spiralis, dan invasi trofoblas. Sebagai pemeran utama interaksi imunologik pada permukaan sel allogenik maternal-fetal, uNK mengenali MHCs (*major histocompatibility complexes*) yang berasal dari kontribusi maternal sendiri dan allogenik MHCs dari genotipe paternal. Secara khusus, uNK mengekspresikan KIR (*killer cell Ig-like receptors*), sedangkan invasi trofoblas ekstravilus fetus mengekspresikan ligand KIR yang utama, *polymorphic* HLA-C (*human leukocyte antigen-C*) MHCs. Karena pemisahan independen dari KIR maternal dan HLA loci dan kontribusi paternal terhadap trofoblas ekstravilus HLA-C, setiap kehamilan berakhir dengan

kombinasi KIR (maternal) dan HLA-C (fetal) yang unik, yang mungkin dapat mempengaruhi kesuksesan plasentasi (Rana S., Et AL., 2019).

Inhibisi dari respon uNK oleh MHC-self mungkin dapat berakhir menjadi kerusakan remodeling arteri. Selanjutnya, *haplotypes* KIR maternal tertentu (uNK) dapat bersifat protektif terhadap preeklampsia sementara yang lainnya memberikan risiko. Namun, risiko yang berhubungan dengan *haplo-type* masih kurang, masih dibutuhkan tambahan risiko genetik ataupun lingkungan (Rana S., Et AL., 2019).

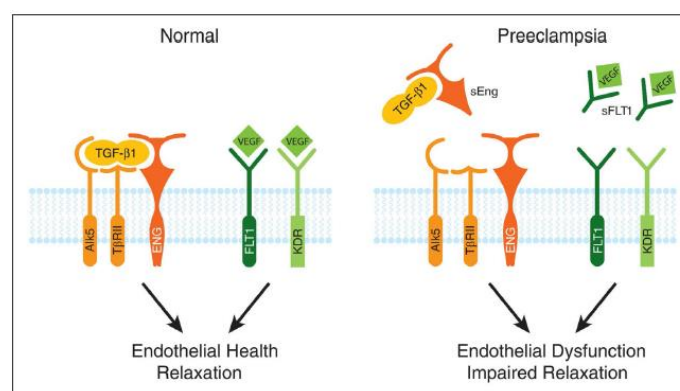
4. Tahap kedua : sindrom maternal pada trimester akhir kedua dan ketiga, yang bercirikan faktor-faktor antiangiogenik yang berlebihan (Rana S., Et AL., 2019).

Ketidakseimbangan faktor-faktor angiogenik dalam sirkulasi

Telah teridentifikasi bahwa terdapat peningkatan kadar protein antiangiogenik sFLT1 pada plasenta yang didapatkan dari wanita preeklampsia. sFLT1 merupakan pecahan protein yang menggunakan efek antiangiogenik dengan mengikat dan menghambat aktivitas biologi dari protein-protein proangiogenik VEGF dan PlGF (Rana S., Et AL., 2019).

VEGF penting untuk mempertahankan fungsi sel endothelial, khususnya fenestrasi endothelium yang ditemukan di otak, hati, dan glomerulus,

organ-organ primer yang terkena dampaknya oleh preeklampsia. Sebuah anggota dari kelompok VEGF, PIGF penting untuk angiogenesis dan berikatan secara selektif dengan VEGFR1/ sFLT1 bukan VEGFR2. Beberapa penemuan melibatkan sFLT1 pada patogenesis preeklampsia : kadar protein sFLT1 tinggi pada serum atau plasma maternal, ekspresi mRNA sFLT1 tinggi pada plasenta preeklampsia. Bila kadar sFLT1 meningkat, sebaliknya kadar sirkulasi PIGF bebas ditemukan berkurang pada wanita dengan preeklampsia, yang menandakan adanya ketidakseimbangan protein antiangiogenik dan proangiogenik, hal ini terjadi beberapa minggu sebelum diagnosis preeklampsia ditegakkan. Abnormalitas faktor angiogenik dalam plasma berhubungan dengan tingkat keparahan yang timbul, prediksi penyakit, dan hasil luaran yang kurang bagus (Rana S., Et AL., 2019).



Gambar 14. sFLT1 dan sEng menyebabkan disfungsi endothelial dengan melawan VEGF dan TGF-β1 *signaling* (Rana S., Et AL., 2019).

Protein antiangiogenik lainnya yang juga diteliti pada preeklampsia yakni sENG (soluble endoglin), sebuah inhibitor *endogenous* TGF-β1

(transforming growth factor β 1). sENG meningkat dalam serum dari wanita preeklampsia dua bulan sebelum onset klinik muncul, berkorelasi dengan keparahan penyakit, dan menurun setelah melahirkan (Rana S., Et AL., 2019).

Inflammatory Cytokines dan perubahan sel imun

Preeklampsia termasuk dalam sebuah keadaan proinflamatori, namun belum diketahui secara penuh sel-sel yang terlibat didalamnya. *Syncytial knots* adalah nano allogenic untuk *microvesicles shed* dari trophoblasts yang *apoptotic* ataupun teraktivasi yang telah teridentifikasi dalam paru-paru dan plasma kehamilan normal dan meningkat jumlahnya pada preeklampsia. Kaya akan sFLT1 dan endoglin, mikrovesikel sinsitiotrofoblas dan eksome mungkin merangsang terjadinya respon inflamasi. *In vitro*, mikrovesikel sinsitiotrofoblas mengaktifasi sel-sel mononuklear darah peripheral, menyebabkan pelepasan sitokin proinflamatori. Hal itu bahkan diperkuat ketika terpapar dengan sel-sel mononuclear darah peripheral pasien yang hamil. Namun, pada data *in vitro* hasilnya tidak konsisten, mikrovesikel diinduksi oleh mekanisme alternatif, bukan proinflamasi.

IL (interleukin)-10 merupakan sitokin yang menginduksi diferensiasi dari sel T menjadi phenotype Th (T helper tipe) 2 – yang menonjol dalam literature sebagai mitigator penting dari sindrom maternal

dengan netralisasi sitokin proinflamasi, AT1-AA (*angiotensin II receptor 1 autoantibodies*), placental ROS, dan ET-1 (endothelin-1). kebanyakan sel types pada pasien preeklampsia menunjukkan disregulasi pada keseimbangan IL-10 dan sitokin proinflamasi, termasuk NKs dalam sirkulasi dan uterin, dan sel-sel mononuclear darah peripheral. Penelitian dari sel-sel mononuclear darah peripheral dari wanita preeklampsia telah mengurangi sekresi IL-10, yang mungkin dapat menyebabkan kegagalan diferensiasi sel T. Pada umumnya mengarah ke polarisasi Th2, kehamilan normal dicirikan dengan pergeseran fenotipe sel T menuju Th2 relatif ke Th1. Berbagai penelitian telah melaporkan pergeseran yang menyimpang pada fenotipe Th1 pada preeklampsia, yang berakhir dengan insufisiensi invasi trofoblas (Rana S., Et AL., 2019).

preeklampsia juga diketahui berhubungan dengan kadar komplemen yang meningkat dan mutasi genetik pada C3. Pada percobaan dengan binatang, inhibisi komplemen memperbaiki kapasitas arteri spiralis dan menurunkan produksi sFLT1 (Rana S., Et AL., 2019).

Disregulasi komplemen nampak paling buruk pada preeklampsia berat dengan hemolisis, peningkatan enzim hati, penurunan platelet (HELLP sindrom). Sindrom HELLP menunjukkan mutasi genetik dan memiliki presentasi yang sama dengan sindrom uremik hemolitik atipikal, sebuah penyakit yang disebabkan oleh aktivasi komplemen yang tidak terkontrol. Menariknya, banyak dari alur mutasi komplemen yang sama

ditemukan pada sindrom uremik hemolitik juga berhubungan dengan preeklampsia (Rana S., Et AL., 2019).

Renin-angiotensin Pathway

Terdapat bukti mengenai perubahan sistem aldosteron-renin-angiotensin pada patogenesis preeklampsia. Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan sensitifitas angiotensin II selama dan sebelum onset pada preeklampsia, meskipun renin dan angiotensin II dalam sirkulasi menurun pada preeklampsia dibandingkan pada kehamilan normal. Salah satu mekanisme potensial untuk peningkatan sensitifitas angiotensin II adalah munculnya autoantibodi dalam sirkulasi terhadap AT1 dalam serum wanita preeklampsia. Pada penelitian preklinik, autoantibody terhadap AT1 menimbulkan banyak ciri khas dari preeklampsia: vasokonstriksi melalui aktivasi dari ET-1; sel-sel endothelial nekrosis dan apoptosis dalam sel-sel endothelial vena umbilical manusia; stimulasi dari produksi faktor jaringan berkontribusi terhadap hiperkoagulasi; reduksi dari invasi trofoblas pada sel manusia yang dikultur; dan peningkatan produksi ROS pada kultur. Diproduksi sebagai respon terhadap iskemik plasenta dan inflamasi sistemik, anti -AT1-AA dapat juga menstimulasi produksi faktor-faktor antiangiogenik plasenta seperti sFLT1 dan sENG. Sel-sel CD19+CD5+, sama seperti aktivitas dari anti-AT1-AA, juga meningkat

dalam serum dari pasien preeklampsia, yang melibatkan limfosit B sebagai peran imun. Penemuan ini menunjukkan bahwa anti-AT1-AA terbentuk oleh subpopulasi dari CD19+CD5+ sebagai respon terhadap iskemia plasenta dan inflamasi sistemik yang mungkin berkontribusi terhadap hipertensi dan produksi dari faktor-faktor antiangiogenik yang dicirikan dengan sindrom maternal (Rana S., Et AL., 2019).

Penelitian preklinik terbaru mengenai hipersensitifitas dari reseptor AT1 ketika berikatan dengan reseptor bradikinin B2 memberikan bukti kuat untuk model lainnya dalam aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron dalam pengaturan downregulasi renin. Pada penelitian *ex vivo* plasenta manusia, ditemukan kelompok dengan kadar Arrb1 (β -arrestin-1) yang inaktif (terfosforilasi) meningkat secara signifikan pada plasenta preeklampsia dibandingkan dengan plasenta normotensif, begitupula dengan formasi kompleks AT1-B2 meningkat pada pembuluh darah dari dasar plasenta preeklampsia (Rana S., Et AL., 2019).

Peningkatan kadar dari bentuk angiotensin yang teroksidasi, yang lebih mudah dipecah oleh renin juga memiliki peranan dalam patogenesis hipertensi pada preeklampsia. Namun, untuk mengukur bentuk modifikasi dari angiotensinogen dalam darah masih membutuhkan gambaran ciri-ciri peran dari angiotensinogen teroksidasi pada preeklampsia. Pada percobaan dengan binatang, peningkatan kadar sFLT1 dalam sirkulasi cukup untuk menginduksi

sensitifitas angiotensin II dengan mengganggu produksi *nitric oxide* endothelial (Rana S., Et AL., 2019).

Sistem saraf simpatetik

Beberapa penelitian menunjukkan adanya implikasi dari sistem saraf simpatetik dalam patogenesis preeklampsia. schobel et al mengamati aktivitas saraf simpatetik otot meningkat pada wanita preeklampsia melebihi wanita hamil normal dan hipertensi, kelompok kontrol wanita yang tidak hamil. Wanita dengan preeklampsia juga mengalami pengurangan sensitifitas barorefleks dan respon antihipertensi yang lebih baik terhadap blockade reseptor adrenergic nonselektif. Penelitian percobaan pada binatang juga membuktikan bahwa aktivitas saraf simpatetik meningkat pada preeklampsia. Dan sistem saraf simpatetik yang utuh mungkin penting dalam memunculkan respon hipertensi secara maksimal terhadap faktor-faktor yang dilepaskan sebagai respon terhadap iskemia plasenta (Rana S., Et AL., 2019).

Kontribusi maternal terhadap penyakit

Riwayat AKI (*acute kidney injury*) sebelum kehamilan, meskipun pemulihan belum jelas, juga berhubungan dengan meningkatnya risiko komplikasi kehamilan. Menariknya, Interval waktu yang singkat antara

episode AKI dan kehamilan berhubungan dengan risiko lebih tinggi pada preeklampsia. Hal ini menunjukkan bahwa disfungsi ginjal subklinis dapat mengganggu adaptasi hemodinamik dalam kehamilan normal, yang dapat menyebabkan gangguan perfusi plasenta dan preeklampsia (Rana S., Et AL., 2019).

c. Insiden dan Faktor Resiko Preeklampsia

Faktor resiko adalah faktor yang memperbesar kemungkinan seseorang untuk menderita penyakit tertentu. Faktor resiko preeklampsia antara lain :

1. usia

ibu dengan usia ≥ 40 tahun memiliki risiko 2 kali lipat lebih besar untuk mengalami preeklampsia. Dari penelitian di Amerika Serikat menunjukkan bahwa risiko preeklampsia meningkat hingga 30% setiap penambahan 1 tahun setelah ibu mencapai usia 34 tahun. Sedangkan ibu yang hamil di usai muda cenderung tidak mempengaruhi risiko terjadinya preeklampsia. namun demikian penelitian Zibaeenazhad menemukan primigravida muda kurang dari 20 tahun dan semua pasien di atas 30 tahun memiliki peningkatan risiko hipertensi. Sheraz dan rekannya juga melaporkan temuan yang sama dan menyatakan bahwa PE lebih sering terjadi pada pasien yang lebih muda dari 21 tahun dan lebih tua dari 35 tahun. Secara lebih spesifik Kumar

melaporkan bahwa perempuan hamil berusia kurang dari 20 tahun memiliki 3,87 kali lipat risiko untuk mengalami preeklampsia dibandingkan dengan usia yang lebih dari 20 tahun (Rambaldi and Paidas, 2013)(Kumari, Dash and Singh, 2016).

2. paritas

Nuliparitas meningkatkan kemungkinan terjadinya preeklampsia sebanyak 3 kali lipat.

3. riwayat preeklampsia sebelumnya

ibu yang mengalami preeklampsia pada kehamilan pertamanya, akan memiliki risiko 7 kali lipat lebih besar untuk mengalami preeklampsia pada kehamilan berikutnya.

4. kehamilan multipel

risiko ibu mengalami preeklampsia meningkat 3 kali lipat bila janin yang dikandungnya lebih dari satu.

5. penyakit terdahulu

bila ibu pernah menderita diabetes, maka risiko terkena preeklampsia meningkat 4 kali lipat, ibu yang pernah didiagnosis dengan sindrom antifosfolipid meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia secara signifikan.

6. jarak antar kehamilan

hubungan antara risiko terjadinya preeklampsia dengan interval kehamilan lebih signifikan dibandingkan dengan risiko yang ditimbulkan dari pergantian pasangan seksual. risiko pada kehamilan

kedua atau ketiga secara langsung berhubungan dengan waktu persalinan sebelumnya. ketika intervalnya adalah lebih dari sama dengan 10 tahun, maka risiko ibu tersebut mengalami preeklampsia adalah sama dengan ibu yang belum pernah melahirkan sebelumnya (Rambaldi and Paidas, 2013).

7. indeks masa tubuh

penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan risiko munculnya preeklampsia pada setiap peningkatan indeks massa tubuh. sebuah studi kohort mengemukakan bahwa ibu dengan indeks massa tubuh > 35 memiliki risiko untuk mengalami preeklampsia sebanyak 2 kali lipat. sebuah studi lain yang membandingkan risiko antara ibu dengan indeks massa tubuh rendah dan normal menemukan bahwa risiko terjadinya preeklampsia menurun drastis pada ibu dengan indeks massa tubuh <20. Penelitian di Tanzania tahun 2018 juga melaporkan hal yang sama yaitu dibandingkan dengan perempuan yang memiliki IMT normal, perempuan yang berat badan berlebih dan obesitas memiliki risiko lebih tinggi mengalami preeklampsia yaitu 1,4 kali lipat dan 1,8 kali lipat namun demikian perempuan tergolong berat badan kurang tidak menurunkan risiko preeklampsia namun memiliki risiko yang lebih rendah yaitu lebih 0,7 kali lipat (Mrema *et al.*, 2018).

8. Peningkatan berat badan selama kehamilan

Peningkatan berat badan yang berlebihan selama kehamilan juga meningkatkan risiko preeklampsia hingga 2,28 kali lipat lebih tinggi

dibandingkan peningkatan berat badan yang normal (Shao *et al.*, 2017).

9. usia kehamilan

preeklampsia dapat dibagi menjadi 2 sub tipe dideskripsikan berdasarkan waktu onset dari preeklampsia. preeklampsia *early-onset* terjadi pada usia kehamilan <34 minggu, sedangkan *late onset* muncul pada usia kehamilan ≥ 34 minggu. preeklampsia *early onset* merupakan gangguan kehamilan yang dapat mengancam jiwa ibu maupun janin yang dikandungnya. penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa insidensi preeklampsia meningkat seiring dengan semakin tuanya usia kehamilan yang dibuktikan dengan preeklampsia yang terjadi pada usia kehamilan 20 minggu adalah 0.01 / 1000 persalinan dan insidensi preeklampsia pada usia kehamilan 40 minggu adalah 9.62 / 1000 persalinan. (Duckitt and Harrington, 2005) (Cunningham F.G, 2010) (Leveno, K. J. *ET AL.*, 2018).

Faktor Risiko Mayor	Risiko Relatif (Interval Kepercayaan 95%)
Riwayat preeklampsia	8.4 (1-9.9)
Hipertensi Kronik	5.1 (4.0-6.5)
DM Pregestasional	3.7 (3.1-4.3)
Gestasi multipel	2.9 (2.6 -3.1)
BMI sebelum hamil >30	2.8 (2.6 – 3.1)

<i>Antiphospholipid syndrome</i>	2.8 (1.8-4.3)
Faktor Risiko lain	
<i>Sistemik lupus eritomatosus</i>	2.5 (1.0-6.3)
Riwayat stillbirth	2.4 (1.7-3.4)
BMI sebelum hamil >25	2.1 (2.0-2.2)
Nullipara	2.1 (1.9-2.4)
Riwayat solusio plasenta	2.0 (1.4-2.7)
Teknologi reproduksi berbantu	1.8 (1.6-2.1)
Penyakit ginjal kronik	1.8 (1.5-2.1)
Usia ibu > 35 tahun	1.2 (1.1-1.3)
<i>Genetic susceptibility (ibu, ayah)</i>	
Faktor Risiko yang jarang	
Riwayat keluarga preeklampsia	
<i>Trisomy 13 fetus</i>	

Gambar 15. Faktor risiko Preeklampsia (Rana S., Et AL., 2019).

d. Penatalaksanaan Preeklampsia

Perawatan ekspektatif pada preeklampsia berat, sebagai berikut :

1. Manajemen ekspektatif direkomendasikan pada kasus preeklampsia berat dengan usia kehamilan kurang dari 34 minggu dengan syarat kondisi ibu dan janin yang stabil.
2. Manajemen ekspektatif pada preeklampsia berat juga direkomendasikan untuk melakukan perawatan di fasilitas kesehatan yang adekuat dengan tersedianya perawatan intensif bagi maternal dan neonatal.
3. Bagi wanita yang melakukan perawatan ekspektatif preeklampsia berat, pemberian kortikosteroid direkomendasikan untuk membantu pematangan paru janin.
4. Pasien dengan preeklampsia berat direkomendasikan untuk melakukan rawat inap selama melakukan perawatan ekspektatif. (Nurdadi Saleh NW, 2016)

Rekomendasi pemberian magnesium sulfat pada preeklampsia berat :

1. Magnesium sulfat direkomendasikan sebagai terapi lini pertama eklampsia.
2. Magnesium sulfat direkomendasikan sebagai profilaksis terhadap eklampsia pada pasien preeklampsia berat.
3. Magnesium sulfat merupakan pilihan utama pada pasien preeklampsia berat dibandingkan diazepam atau fenitoin, untuk mencegah terjadi kejang / eklampsia atau kejang berulang.

4. Dosis penuh baik intravena maupun intramuskuler magnesium sulfat direkomendasikan sebagai preventif dan terapi eklampsia.
5. Evaluasi kadar magnesium serum secara rutin tidak direkomendasikan.
6. Pemberian magnesium sulfat tidak direkomendasikan untuk diberikan secara rutin ke seluruh pasien preeklampsia, jika tidak didapatkan gejala pemberatan (preeklampsia tanpa gejala berat) (Nurdadi Saleh NW, 2016)

Rekomendasi pemberian Antihipertensi pada Preeklampsia Berat :

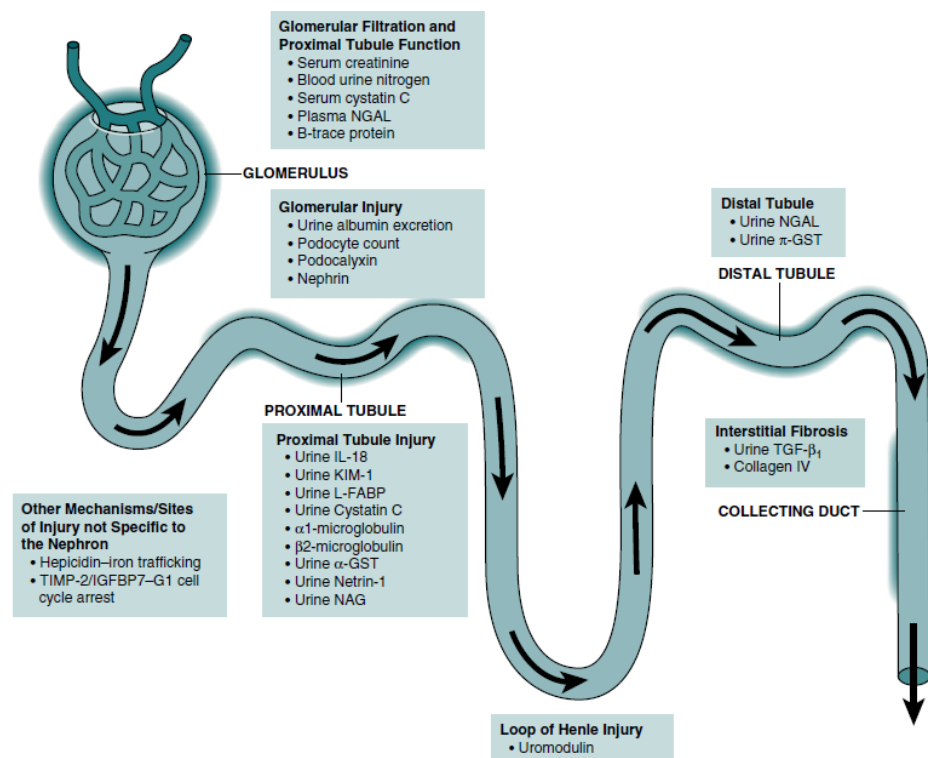
1. Antihipertensi direkomendasikan pada preeklampsia dengan hipertensi berat, atau tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg atau diastolik ≥ 110 mmHg.
2. Target penurunan tekanan darah adalah sistolik < 160 mmHg dan diastolik < 110 mmHg.
3. Pemberian antihipertensi pilihan pertama adalah nifedipin oral short acting, hidralazine dan labetalol parenteral.
4. Alternatif pemberian antihipertensi yang lain adalah nitogliserin, metildopa, labetalol (Nurdadi Saleh NW, 2016).

e. Hubungan antara Preeklampsia dan Nefrin

Preeklampsia merupakan nefropati sekunder yang mencakup kerusakan dan hilangnya podosit pada glomerular yang dapat berakhir hingga proteinuria (Kostovska I. *et al.*, 2016). Preeklampsia merupakan penyakit multisistem dalam kehamilan yang ditandai dengan hipertensi dan proteinuria, dimana disfungsi endothelial merupakan proses patogenik sentral. Endoteliosis glomerular merupakan karakteristik lesi renal pada preeklampsia, yang ditandai dengan oklusi dari lumen kapiler, *glomerular endothelial swelling*, dan hilangnya fenestrasi endothelial. Selama bertahun-tahun, telah banyak bukti yang menunjukkan bahwa cedera podosit merupakan penentu utama dalam permselectivitas dari glomerular, yang merupakan kontibutor kritikal adanya proteinuria pada preeklampsia (Gilani S.I., E. A., 2017). Namun, Sebuah penelitian menunjukkan terjadinya podosituria pada wanita hamil dengan preeklampsia, tanpa disertai hipertensi dan proteinuria (Kostovska I. *et al.*, 2016).

Endoteliosis ditemukan bukan hanya pada preeklampsia, akantetapi juga dapat ditemukan pada wanita hamil dengan hipertensi gestasional tanpa proteinuria dan wanita hamil normal. Endoteliosis glomerular juga dapat ditemukan pada kehamilan normal, begitupula dengan kehamilan dengan hipertensi disertai ataupun tanpa proteinuria, yang menandakan adanya transisi proses yang berkelanjutan akan adaptasi terhadap

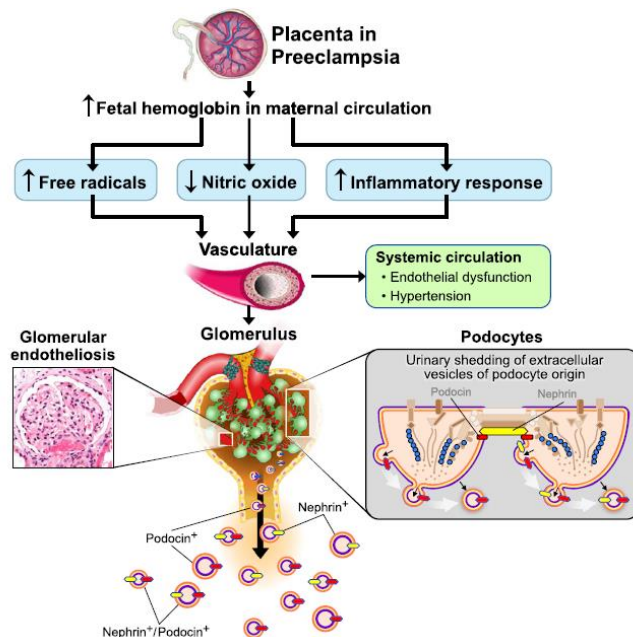
kehamilan yang meningkat. Preeklampsia mungkin memiliki proses adaptasi yang berlebihan, serta adanya penyakit ginjal dalam kehamilan yang tidak terdeteksi secara klinis dapat menjadi penyebab hipertensi dalam kehamilan (Strevens H., Swensson D.W., Et Al., 2003). Hal ini didukung oleh pernyataan adanya peningkatan serum sFlt1 dengan kadar yang kemudian menetap pada kehamilan normal yang mendekati aterm, dan menjelaskan ditemukannya kadang-kadang endoteliosis ringan pada biopsi dari wanita hamil normal (Stillman I. E., dan Karumanchi S. A., 2007).



Gambar 16. Lokasi nefron dan biomarker-biomarker fisiologis ginjal yang signifikan (Belcher J.M., Parikh C.R., 2019).

Pada gambar 15, ditunjukkan lokasi produksi, filtrasi, atau sekresi dari berbagai biomarker ginjal. Biomarker tersebut mungkin bukan hanya mengidentifikasi cedera ginjal tetapi juga menunjukkan cedera pada bagian tertentu dari nefron, sehingga dapat meningkatkan terapi yang ditargetkan.

Sebuah pernyataan dari *Walter Piering, MD* mengatakan bahwa " *Urine is the liquid biopsy of the kidney*", sehingga untuk diagnostik awal dari nefropati sekunder, seperti diabetes, lupus, hipertensi, dan preeklampsia dapat dengan menggunakan protein-protein spesifik podosit, salah satunya yaitu nefrin. Keuntungan dari pemeriksaan ini yakni, marker tersebut memiliki spesifisitas yang tinggi, deteksi yang bersifat non-invasif, dapat memonitor nefropati, memiliki metode pengukuran yang relatif sederhana dan sensitif seperti ELISA (*Kostovska I. et al., 2016*). Konsentrasi nefrin ditemukan hampir dua kali lipat dalam serum dibandingkan dalam urin pada preeklampsia, namun kadar nefrin menunjukkan peningkatan lima kali lipat dalam serum dibandingkan pada urin dari kehamilan normal.. Hal ini diduga adanya sumber nefrin dalam sirkulasi sistemik, atau nefrin yang dilepaskan dari podosit di reabsorpsi dalam sistem tubular renal ketika melewati nefron dan terdeteksi dalam serum (*Son G.H, Kwon J.Y., Et Al., 2013*).



Gambar 17. Cedera renal pada preeklampsia berhubungan dengan adanya EVs (extracellular vesicles) urin yang berasal dari podosit dan berhubungan dengan hemoglobin fetus (Gilani S.I., E. A., 2017).

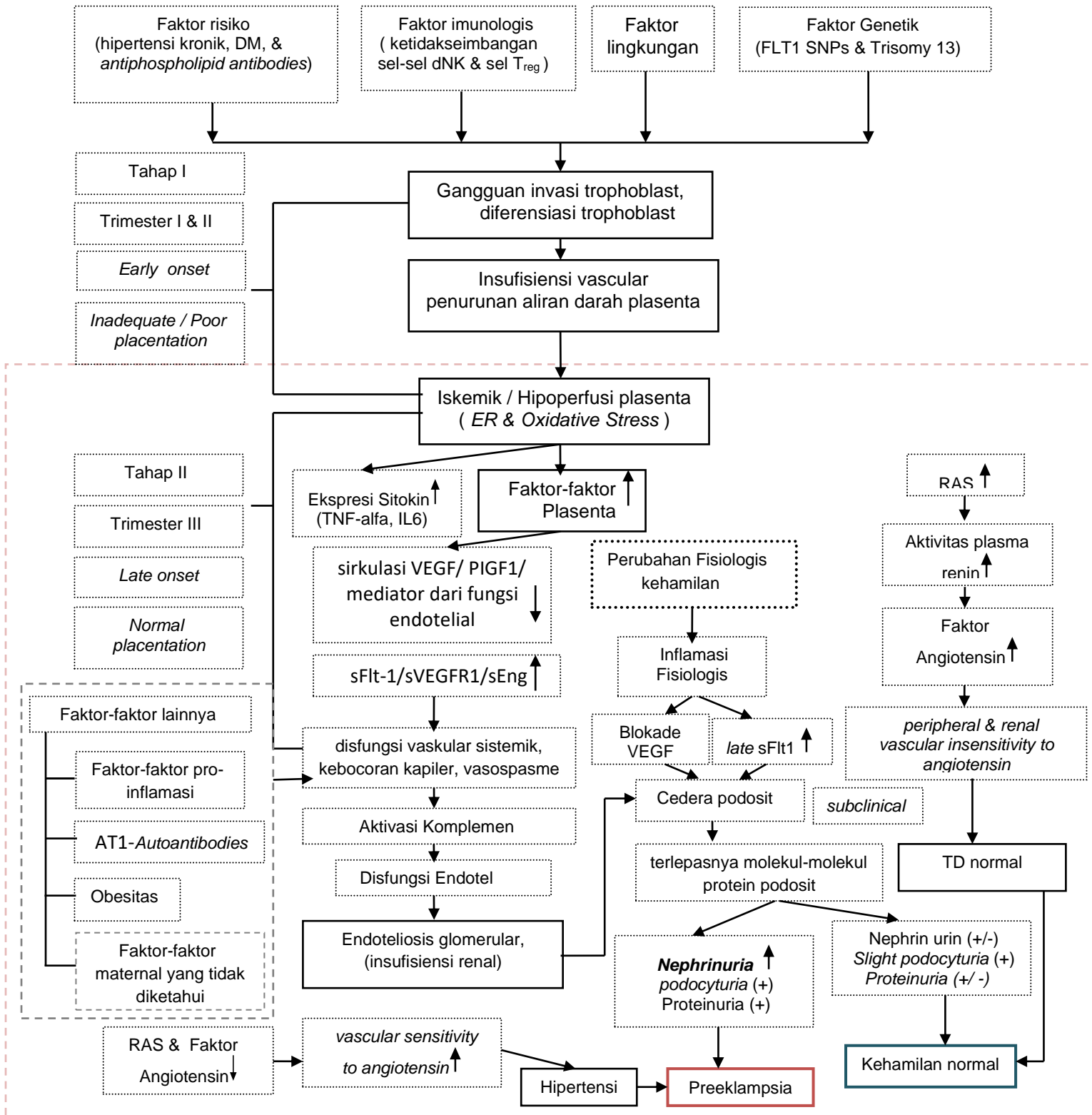
Penelitian dengan menggunakan urin supernatan dari wanita preeklampsia menggunakan ELISA nefrin, menunjukkan kadar nefrin urin yang lebih meningkat dibandingkan wanita hamil dengan tekanan darah normal. Hal ini menunjukkan adanya korelasi nefrin urin dengan proteinuria, tekanan darah diastolik, dan disfungsi renal (Gilani S.I., E. A., 2017). Kedua protein spesifik podosit, yakni nefrin dan podocin diekspresikan dari EVs (*extracellular vesicles*) podosit yang sama. Pelepasan nefrin dari podosit berhubungan secara mekanikal dengan cedera renal pada preeklampsia. Urin EVs berasal dari sel-sel yang menghadap ruang urinaria dan mengandung *cargo* (protein, lipids, dan

microRNA) yang menunjukkan asal dari sel-selnya. Berdasarkan ukuran, konten, dan biogenesis, EVs dapat diklasifikasikan sebagai *exosomes*, *microvesicles*, dan *apoptotic bodies*. Sampai saat ini belum ada metode yang direkomendasikan (*gold standards*) untuk mengisolasi dan / atau purifikasi EVs dari cairan tubuh, termasuk urin (Gilani S.I., E. A., 2017).

Dari penemuan didapatkan bahwa ekspresi rasio mRNA podocin/ nefrin meningkat secara signifikan bersamaan dengan peningkatan kadar proteinuria. Dalam penelitian terbaru teridentifikasi berbagai variasi dari urin EVs yang positif untuk marker spesifik sel dari segmen nefron yang berbeda, termasuk podosit, sel-sel parietal, tubulus proximal, tipis dan tebal lengkung henle, tubulus distal, dan *collecting duct*. EVs diamati sebagai marker langsung cedera glomerulus, dimana reduksinya mungkin mengarah ke hilangnya podosit dan berhubungan dengan penyakit kronik. HbF bebas dan α 1-microglobulin ditemukan juga meningkat pada wanita preeklampsia, sebaliknya haptoglobin dan hemopexin menurun. Peningkatan permeabilitas glomerulus secara akut melalui stress oksidatif telah dilaporkan sebagai respon dari HbF pada perfusi ginjal tikus yang diteliti. Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara HbF dengan kerusakan podosit pada preeklampsia. Kandungan dari molekul hemoglobin, seperti kelompok *tetrapyrrole heme prosthetic* dan zat besi, bersifat sitotoksik karena oksidan, inflamasi, dan efek proapoptosisnya. Endoteliosis renal tidak ditemukan pada penelitian pada hewan yang

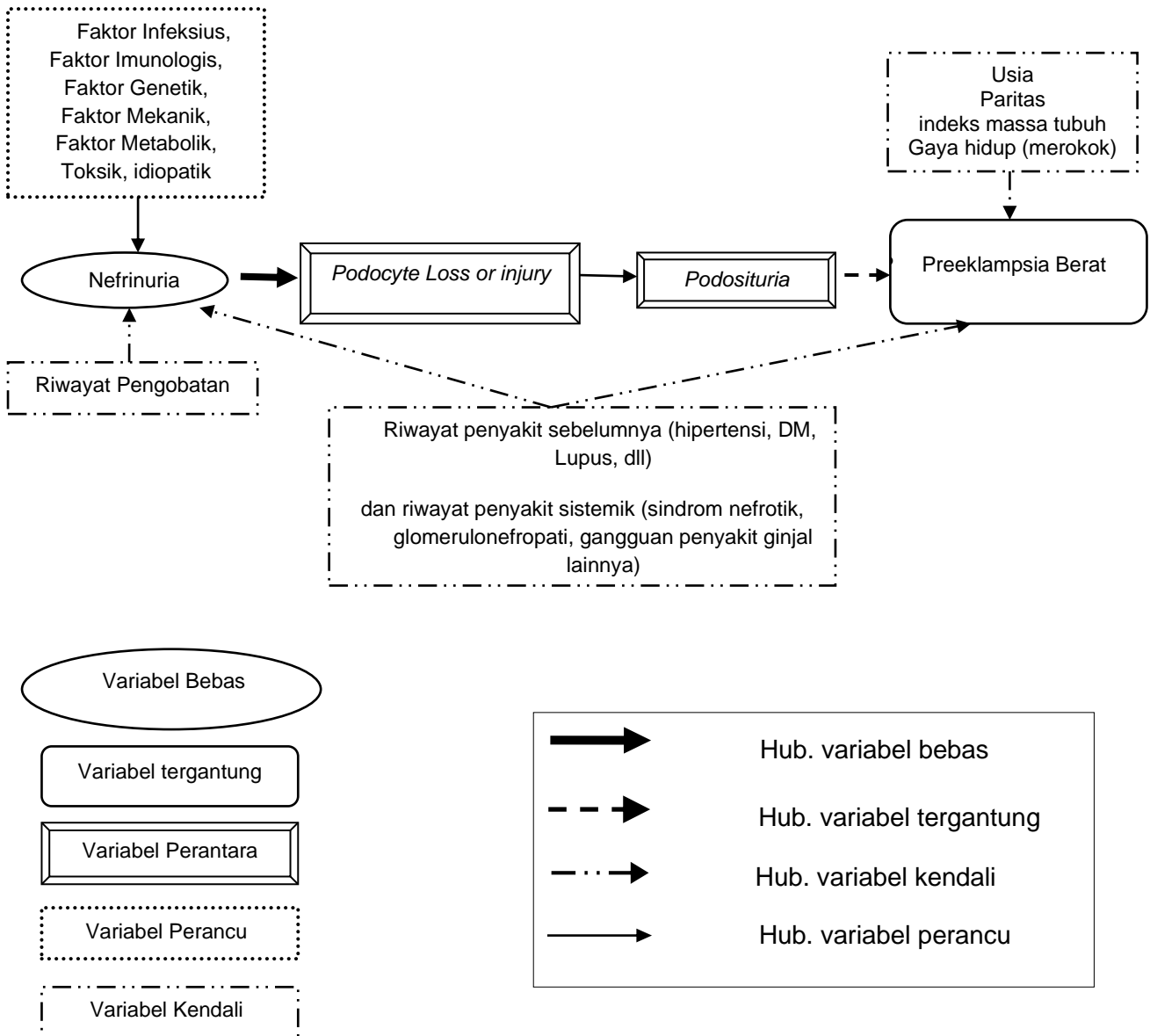
diterapi dengan *heme scavenger*, *α1-microglobulin* (Gilani S.I., E. A., 2017).

C. KERANGKA TEORI



Gambar 18. Kerangka Teori Penelitian

D. KERANGKA KONSEP



Gambar 19. Kerangka Konsep Penelitian

E. HIPOTESIS

Nefrinuria berhubungan dengan preeklampsia berat.

F. DEFINISI OPERASIONAL

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Usia Ibu	usia seorang ibu melahirkan yang dihitung dari tanggal dan tahun kelahiran.	Waktu (bulan atau tahun)	Kalender < 35 tahun tidak berisiko > 35 tahun berisiko tinggi	Risiko Tinggi Tidak Berisiko	Kategorik
Paritas	jumlah anak yang pernah dilahirkan oleh seorang ibu.	Jumlah anak	Menghitung jumlah anak yang pernah lahir. Jika 1 (primipara) >1 (multipara)	Multipara Primipara	Kategorik
Usia Kehamilan	waktu kehamilan yang dihitung setelah hari pertama periode menstruasi terakhir (HPHT) menggunakan rumus Naegle. Jika seorang ibu lupa HPHT, maka dinilai dari pengukuran tinggi fundus uteri atau ultrasonografi.	Waktu (dalam minggu dan hari)	Menghitung Hari Pertama Haid Terakhir I : 0 – 12 minggu II : 13 – 28 minggu III : 29 – 40 minggu Preterm: < 36 minggu 6 hari Aterm: ≥37 minggu	Kehamilan Trimester ketiga	Kategorik

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Preeklampsia berat	Dikatakan sebagai preeklampsia berat bila kriteria diagnosis preeklampsia dipenuhi dan jika didapatkan salah satu kondisi klinis dibawah ini : 1. Hipertensi : Tekanan darah sekurang-kurangnya 160 mmHg sistolik atau 110 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama. 2. Trombositopeni : Trombosit < 100.000 / mikroliter. 3. Gangguan ginjal : Kreatinin serum diatas 1,1 mg/dL atau didapatkan peningkatan kadar kreatinin serum dari sebelumnya pada	Kriteria diagnosis preeklampsia berat	Dengan mengukur tekanan darah sistole dan diastole, laboratorium : protein urin, trombosit, kreatinin, konsentrasi transaminase pada liver, pemeriksaan fisik mencakup edema paru, gejala neurologis, dan USG (ultrasonografi).	PEB atau Non-PEB (Kehamilan Normal)	Kategorik

kondisi dimana tidak ada kelainan ginjal lainnya.

4. Gangguan liver
:Peningkatan konsentrasi transaminase 2 kali normal dan atau adanya nyeri di daerah epigastrik /region kanan atas abdomen.

5. Edema paru.

6. Gejala neurologis :
Stroke, nyeri kepala, gangguan visus.

7. Gangguan sirkulasi uteroplasenta :
Oligohidramnion,
Fetal Growth Restriction (FGR)
atau didapatkan adanya *absent or reversed end diastolic velocity* (ARDV).

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Tekanan Darah Sistolik	Menunjukkan tekanan saat jantung berkontraksi dan memompa darah keluar dari ruang jantung.	Sfigmomanometer (Jenis air raksa / jenis aneroid/ jenis digital)	Pemeriksaan dilakukan dalam posisi duduk dengan siku menekuk diatas meja dan telapak tangan menghadap keatas; atau dalam posisi baring miring kiri. Gunakan manset sesuai ukuran lengan pasien, letakkan stetoskop tepat diatas arteri brakialis. catat bunyi pertama yang terdengar sebagai tekanan sistolik.	Dalam satuan mmHg	Numerik

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Tekanan Darah diastolik	Menunjukkan tekanan saat jantung beristirahat diantara pemompaan.	Sfigmomanometer Jenis air raksa / jenis aneroid/ jenis digital)	Pemeriksaan dilakukan dalam posisi duduk dengan siku menekuk diatas meja dan telapak tangan menghadap keatas; atau dalam posisi baring miring kiri. Gunakan manset sesuai ukuran lengan pasien, letakkan stetoskop tepat diatas arteri brakialis. catat bunyi terakhir yang didengar sebagai tekanan diastolik.	Dalam satuan mmHg	Numerik

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Nefrinuria	Ditemukannya nefrin dalam urin. Dimana nefrin adalah protein transmembran dengan berat molekul 180-kDa, diekspresikan oleh podocyt glomerulus, yang terdapat dominan di <i>slit diaphragm</i> .	ELISA KIT Nefrin Urin dari <i>Bioassay Technology Laboratory</i>	Pengukuran konsentrasi Nefrin urin dengan mengambil urin dari subjek penelitian dan kemudian diolah dengan menggunakan Urin ELISA KIT. Konsentrasi nefrin Urin berdasarkan usia kehamilan 29-40 minggu normal : 0,19 (0,01-1,17) ng/ml preeclampsia : 2,11(0,85-2,86) ng/ml (JUNG Y. J, 2017)	Dalam satuan ng/ml	Numerik

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Proteinuria	Ditemukannya protein di dalam urin dalam jumlah yang tidak normal	Tes carik celup/ secara semikuantitatif	Pengukuran konsentrasi protein urin dengan mengambil urin dari subjek penelitian dan kemudian diperiksa dengan tes carik celup / secara semikuantitatif.	- 1+ : 30 mg/dL 2+ : 100 mg/dL 3+ : 300 mg/dL 4+ : 2000 mg/dL	kategorik