

**HUBUNGAN ANTARA NGAL (*Gelatinase Associated Lipocaline*) DAN
KEJADIAN PREEKLAMPSIA**



Oleh

Edward Chandra Koesuma
C055182004

PEMBIMBING :

Dr. dr. Efendi Lukas, Sp. OG, Subsp. KFM
Dr. dr. Hj. A. Mardiah Tahir, Sp. OG, Subsp. Obginsos

PEMBIMBING STATISTIK :

Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp. OG, Subsp. KFM

PENYANGGAH :

Dr. dr. Elizabet C. Jusuf, Sp. OG, Subsp. Obginsos
dr. Nuraini Abidin, Sp. OG, Subsp. Obginsos

**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

HUBUNGAN ANTARA NGAL (*Neutrophil Gelatinase Associated Lipocaline*) DAN KEJADIAN PREEKLAMPSIA

Penelitian Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat menyelesaikan program pendidikan dokter spesialis dan mencapai gelar spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan Oleh

EDWARD CHANDRA KOESUMA

Kepada

**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

TESIS

HUBUNGAN ANTARA NGAL (*Neutrophil Gelatinase Associated Lipocaline*) DAN KEJADIAN PREEKLAMPSIA

Disusun dan diajukan oleh:

Edward Chandra Koesuma

Nomor pokok: C055182004

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

Pada tanggal 3 Oktober 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping



Dr. dr. Efendi Lukas, Sp.OG, Subsp. KFM
NIP. 19650812 199010 1 001



Dr. dr. Andi Mardiah Tahir, Sp.OG, Subsp. Obginsos
NIP. 19590514 198803 2 001

**Ketua Program Studi Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin**

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**



Dr. dr. Nugraha Utama P., Sp.OG, Subsp. Onk.
NIP. 19740624 200604 1 009



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD, KGH, Sp.GK, M.Kes
NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Edward Chandra Koesuma

No. Pokok : C055182004

Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 3 Oktober 2022

Yang menyatakan,



Edward Chandra Koesuma

PRAKATA

Dengan memanjatkan puji dan syukur kepada Tuhan Yang Maha Esa atas segala berkat, karunia serta perlindungan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis bermaksud memberikan informasi ilmiah mengenai Hubungan Antara NGAL (*Neutrophil Gelatinase Associated Lipocaline*) dan Kejadian Preeklamsia yang dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Dr. dr. Efendi Lukas, Sp.OG, Subsp. KFM** sebagai pembimbing I dan **Dr. dr. Andi Mardiah Tahir, Sp.OG, Subsp. Obginsos** sebagai pembimbing II serta **Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp.OG, Subsp. KFM** 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 juga penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Elizabet C. Jusuf, Sp.OG, Subsp. Obginsos** dan **dr. Nuraini Abidin, Sp.OG, Subsp. Obginsos** sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG, Subsp. Onk**; Ketua Program Studi **Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG, Subsp. Onk**; Sekretaris Program Studi, **Dr. dr. Imam A. Farid, Sp.OG, Subsp. Urogin RE**, seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas

Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.

2. Penasihat akademik penulis **Dr. dr. Samrichard Rambulangi, Sp. OG, Subsp. FER** yang selalu mendukung dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan dan penelitian untuk karya tulis ini.
3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi khususnya angkatan Januari 2019 atas bantuan, dukungan dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
4. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
5. Kedua orang tua penulis **Benny Chandra Koesuma** dan **Nini Heriyanti Gosali** yang telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, pengertian dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan.
6. Kakak dan adik kandung penulis serta saudara-saudara dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan serta doa selama penulis mengikuti proses pendidikan.
7. Seluruh responden yang telah bersedia menjadi subjek penelitian ini, sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.
8. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta ilmu Obstetri dan Ginekologi pada khususnya di masa yang akan datang.

Makassar, 3 Oktober 2022



Edward Chandra Koesuma

ABSTRAK

EDWARD CHANDRA KOESUMA *Hubungan antara NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocaline) dan Kejadian Preeklamsia (dibimbing oleh Efendi Lukas, Mardiah Tahir, Isharyah Sunarno, Elizabeth C. Jusuf, Nuraini Abidin).*

Preeklamsia menjadi masalah kedokteran yang serius dan memiliki tingkat kompleksitas yang tinggi. Besarnya masalah ini bukan hanya karena preeklamsia berdampak pada ibu saat hamil dan melahirkan, namun juga menimbulkan masalah pasca persalinan disfungsi endotel di berbagai organ. Terdapat beberapa biomarker yang telah diidentifikasi berkaitan dengan mekanisme kejadian preeklamsia, salah satunya yaitu NGAL (*Neutrophil Gelatinase Associated-Lipocaline*). Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara kadar NGAL pada kehamilan normal, Preeklamsia Berat tanpa Komplikasi dan Preeklamsia Berat dengan Komplikasi. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional* pada ibu hamil dengan usia kehamilan lebih dari 20 minggu di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit pendidikan jejaring lainnya pada tahun 2022. Data dikumpulkan menggunakan sampel darah dan diperiksa lebih lanjut dengan metode ELISA. Penelitian ini melibatkan 156 sampel yang terdiri dari 53 ibu dengan kehamilan normal, 50 ibu dengan PEB tanpa komplikasi, dan 53 ibu dengan PEB dengan komplikasi. Pada penelitian ini, secara signifikan ditemukan bahwa semakin berat derajat preeklamsia maka semakin rendah kadar NGAL dimana penurunan kadar NGAL diamati pada 79,2% wanita preeklamsia dengan komplikasi sedangkan pada wanita preeklamsia tanpa komplikasi hanya mencapai 11% dan pada kehamilan normal hanya mencapai 7% ($p < 0,001$). Dengan demikian penurunan kadar NGAL berpotensi untuk menjadi biomarker dalam menilai derajat keparahan preeklamsia.

Kata kunci: preeklamsia, neutrophil gelatinase associated lipocalin



ABSTRACT

EDWARD CHANDRA KOESUMA. *Correlation Between NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocaline) Level and the Occurrence of Preeclampsia* (supervised by Efendi Lukas, Mardiah Tahir, Isharyah Sunamo, Elizabeth C. Jusuf, and Nuraini Abidin)

Preeclampsia is a serious medical problem with high level of complexity. The problem is the impact that can occur not only during pregnancy and childbirth but also after childbirth with endothelial dysfunction in various organs. There are several biomarkers that have been identified related to the mechanism of preeclampsia, one of which is NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated with Lipocaline). This study aims to assess the correlation between NGAL level in normal pregnancies, severe preeclampsia without complications, and severe preeclampsia with complications. This research was an analytic observational study with a cross sectional design at pregnant woman over 20 weeks of gestational age in Dr. Wahidin Sudirohusodo Public Hospital and other networking hospitals in 2022. Then data were collected using blood samples and further analyzed with ELISA method. The study was conducted on 156 samples consisting of 53 women with normal pregnancies, 50 women with severe preeclampsia without complications, and 53 women with severe preeclampsia with complications. This study indicates that the more severe the degree of preeclampsia, the lower the NGAL levels where the decrease of NGAL level is observed in 58% of severe preeclampsia women with complications, and 32.1% severe preeclampsia women without complications, and it was 9.8% in normal pregnancy consecutively ($p < 0.05$). In conclusion, the decrease in NGAL level is a possible biomarker to assess the severity degree of preeclampsia.

Keywords: preeclampsia, neutrophil lipocaline



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iii
PRAKATA	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. NGAL.....	6
B. Preeklamsia.....	8
C. NGAL dan Preeklamsia	20
BAB III KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEP	25
A. Kerangka Teori	25
B. Kerangka Konsep	26

C. Hipotesis.....	27
D. Definisi Operasional.....	27
BAB IV METODE PENELITIAN.....	31
A. Rancangan Penelitian.....	31
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	31
C. Populasi dan Sampel Penelitian.....	31
D. Teknik dan Besar Sampel Penelitian.....	32
E. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	32
F. Identifikasi variabel penelitian.....	33
G. Ijin Penelitian dan Ethical Clearance.....	34
H Instrumen dan Tata cara Pengumpulan Data.....	34
I. Alur Penelitian.....	38
J. Pengolahan dan Analisis Data.....	38
K. Aspek Etis.....	39
L. Waktu Penelitian.....	39
M. Personalia Penelitian.....	40
BAB V HASIL PENELITIAN.....	41
BAB VI PEMBAHASAN.....	48
A. Karakteristik Sampel Penelitian.....	48
B. Hubungan Faktor Risiko dan Riwayat Penyakit dengan Kejadian Preeklamsia Berat.....	48
C. Perbedaan Rerata NGAL pada Kehamilan Normal, PEB tanpa komplikasi dan PEB dengan komplikasi...	53
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN.....	61
A. Kesimpulan.....	61

B. Saran	61
DAFTAR PUSTAKA	62
LAMPIRAN	70

DAFTAR GAMBAR

nomor		halaman
1.	Ilustrasi Neutrofil gelatinase-terkait lipocalin (NGAL)	7
2.	Abnormal Plasentasi pada Preeklamsia	17
3.	Hubungan Respon Inflamasi pada Preeklamsia dan NGAL	17
4.	Alur Penelitian	38

DAFTAR TABEL

nomor		halaman
1	Tabel Faktor risiko Preeklamsia.	12
2	Tabel Karakteristik Demografi	41
3	Tabel Distribusi faktor-faktor yang berkontribusi terhadap Preeklamsia berdasarkan anamnesis	42
4	Tabel Faktor Risiko Preeklamsia pada Subjek Penelitian	43
5	Tabel Tingkatan kadar NGAL pada Kehamilan Normal, PEB tanpa komplikasi dan PEB dengan komplikasi.	44
6	Tabel Hubungan Kondisi IMT dan inpartu terhadap nilai rerata dan Tingkatan NGAL pada kelompok hamil normal, PEB dan PEB dengan komplikasi	46

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Naskah Penjelasan Untuk Responden (Subyek)	70
Lampiran 2. Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian Setelah Mendapat Penjelasan (Informed Consent)	72
Lampiran 3. Kuisisioner Penelitian	74
Lampiran 4. Data Penelitian	79
Lampiran 5. Dummy Table	102
Lampiran 6. Rekomendasi Persetujuan Etik	103
Lampiran 7. Surat Izin Penelitian	104
Lampiran 8. Hasil Olah data	105

DAFTAR SINGKATAN

ACOG	: <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AFI	: <i>Amnion Fluid Index</i>
AKDR	: <i>Alat Kontrasepsi Dalam Rahim</i>
ART	: <i>Assisted Reproductive Technology</i>
ARDV	: <i>Absent or Reversed End Diastolic Velocity</i>
APS	: <i>Antifosfolipid</i>
APTT	: <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>
BB	: <i>Berat Badan</i>
BBL	: <i>Berat Badan Lahir</i>
BT	: <i>Bleeding Time</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
CT	: <i>Clotting Time</i>
CPD	: <i>Cephalopelvic Disproportion</i>
CRP	: <i>C-Reactive Protein</i>
DBP	: <i>Diastolic Blood Pressure</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
EFW	: <i>Estimated Fetal Weight</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ET-1	: <i>Endotelin 1</i>
FGR	: <i>Fetal Growth Restriction</i>
FK	: <i>Fakultas Kedokteran</i>
GCS	: <i>Glasgow Comma Scale</i>
GDS	: <i>Gula Darah Sewaktu</i>
HELLP	: <i>Hemolysis, Elevated Liver enzyme, Low Platelet</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLA-G	: <i>Human Leucocyte Antigen - G</i>
HOMA-IR	: <i>Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance</i>
HRP	: <i>Human Reactive Protein</i>

IL-1	: Interleukin-1
IL-6	: Interleukin-6
IMT	: Indeks Massa Tubuh
ISSHP	: <i>International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy</i>
kDa	: kilo Dalton
Kg	: Kilogram
KJDR	: Kematian Janin Dalam Rahim
KPD	: Ketuban Pecah Dini
LCN-2	: <i>Lipocalin-2</i>
NGAL	: <i>Neutrophil Gelatinase- Associated Lipocalin</i>
PAPP-A	: <i>Pregnancy-Associated Plasma Protein A</i>
PBL	: Panjang Badan Lahir
PCOS	: <i>Polycystic Ovary Syndrome</i>
PCT	: <i>Procalcitonin</i>
PE	: Preeklamsia
PEB	: Preeklamsia Berat
PGF	: <i>Placental Growth Faktor</i>
PJT	: Pertumbuhan Janin Terhambat
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PP 13	: <i>Placental Protein 13</i>
PPAR-G	: <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma</i>
PT	: <i>Prothrombin Time</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RS	: Rumah Sakit
RSIA	: Rumah Sakit Ibu dan Anak
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pemerintah
RM	: Rekam Medis
SBP	: <i>Systolic Blood Pressure</i>
SC	: Seksio Cesarea
SD	: <i>Standard Deviation</i>
SDP	: <i>Single Deepest Pocket</i>

sEng	: <i>Soluble Endogline</i>
sFlt-1	: <i>Soluble fms-like Tyrosine kinase 1</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamic Pyruvic Transaminase</i>
SLE	: <i>Systemic Lupus Erythematosus</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Faktor</i>
UA	: <i>Umbilical Artery</i>
USG	: <i>Ultrasonography</i>
UNHAS	: <i>Universitas Hasanuddin</i>
VEGF	: <i>Vascular Endhotelial Growth Faktor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Preeklamsia adalah kelainan kerusakan endotel vaskular yang meluas dan vasospasme yang terjadi setelah usia gestasi 20 minggu dan dapat muncul hingga 4-6 minggu pasca partum. Secara klinis ditentukan oleh hipertensi dan proteinuria, dengan atau tanpa edema patologis. (Kee-Hak Lim, 2018)

Berdasarkan data World Health Organization (WHO) tahun 2008, angka kejadian preeklamsia di seluruh dunia berkisar 0,51%-38,4%. Dari semua kasus preeklamsia, 10% terjadi pada kehamilan dengan usia kehamilan kurang dari 34 minggu. Di negara maju, angka kejadian preeklamsia berkisar 5%–6%, sedangkan negara berkembang, kejadian penyakit dilaporkan 1.8-18%, frekuensi preeklamsia untuk tiap negara berbeda-beda karena banyak faktor yang mempengaruhi. (Kee-Hak Lim, 2018), (WHO, 2018)

Di Indonesia frekuensi kejadian preeklamsia sekitar 3-10%, sedangkan di Amerika Serikat dilaporkan bahwa kejadian preeklamsia sebanyak 5%. Preeklamsia menjadi masalah kedokteran yang serius dan memiliki tingkat kompleksitas yang tinggi. Besarnya masalah ini bukan hanya karena preeklamsia berdampak pada ibu saat hamil dan melahirkan, namun juga menimbulkan masalah pasca persalinan akibat disfungsi endotel di berbagai organ, seperti risiko penyakit kardiometabolik dan komplikasi lainnya. Hingga saat ini preeklamsia merupakan salah satu

penyakit yang paling sering menyebabkan kematian ibu di Indonesia selain pendarahan pasca persalinan dan infeksi, yaitu perdarahan mencapai 28%, preeklamsia sebesar 24%, infeksi sebesar 11%, komplikasi purperium sebesar 8%, partus lama sebesar 5%, dan abortus sebanyak 5%. (Saraswati and Mardiana, 2016), (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran,2016)

Patogenesis dari preeklamsia belum dimengerti secara sempurna, namun diketahui terdapat kumpulan mekanisme yang kompleks termasuk invasi dan perubahan arteri spiralis maternal yang tidak sempurna, kadar faktor antiangiogenik dan sitokin proinflamasi yang tinggi, serta disfungsi endotel (Sun Min Kim, et al. 2013),(Cunningham et al, 2018). Terdapat banyak marker yang sudah dipelajari untuk tujuan skrining preeklamsia, diantaranya seperti faktor pro-angiogenik (VEGF, PGF), faktor antiangiogenik (sFlt-1, sEng). (SemraYuksel, et al. 2019) dan juga NGAL(*Neutrophil Gelatinase Associated-Lipocaline*). Dari beberapa biomarker yang diketahui, NGAL memiliki angka sensitivitas dan spesifitas yang lebih tinggi dibandingkan biomarker yang lain, yaitu 97,89 % dan 93,55% (Sun Min Kim, et al, 2013)

Neutrophil Gelatinase Associated-Lipocaline (NGAL) merupakan protein fase akut yaitu monomer glikosilasi sebesar 25 kDa dari rantai protein sederhana. NGAL awalnya ditemukan dalam granula spesifik pada neutrofil dan terbukti berikatan secara kovalen dengan neutrofil gelatinase. Selain dihasilkan oleh ekskresi neutrofil yang teraktivasi, NGAL dapat disekresikan dalam konsentrasi kecil oleh sel epitel, sel tubulus ginjal, sel endotel, makrofag dan hepatosit dalam kasus peradangan atau cedera.

Kenaikan kadar NGAL juga didapatkan pada adipositas terkait resistensi insulin pada orang obesitas. Ekspresi NGAL sangat meningkat dalam kasus kerusakan sel epitel ginjal, usus besar, hati, dan paru-paru. (Helanova et al., 2014).

Kadar NGAL juga dilaporkan meningkat pada kondisi peradangan dengan kerusakan sel endotel. (D'Anna, et al, 2009) (Sun Min Kim, et al, 2013) (Kasper Phil, et al, 2017). Maladaptasi imun pada preeklamsia menurunkan kadar HLA-G (Human Leucocyte Antigen), sehingga terjadi gangguan dari perubahan arteri spiralis pada invasi trofoblas. Secara in vitro, NGAL terbukti memiliki kemampuan immunomodulator untuk meningkatkan ekspresi HLA-G dan ekspansi sel T-regulator. (Giuliana Simonazzi, et al. 2015). Namun terdapat beberapa penelitian yang tidak menemukan kenaikan kadar NGAL secara signifikan terkait kejadian preeklamsia (Larsdum, et al, 2014) (Simonazzi G., et al. 2015) (M. Dhiva, et al. 2019).

Sampai saat ini masih terdapat perbedaan pendapat antara pakar mengenai hubungan kadar NGAL terhadap kejadian preeklamsia, maka dari itu perlu dilakukan penelitian tentang hubungan NGAL dengan kejadian preeklamsia mengingat angka kejadian preeklamsia masih banyak di masyarakat dunia serta melihat dari tingkat sensitivitas dan spesifitas yang tinggi dari NGAL dalam mendeteksi kehamilan Preeklamsia

B. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara perubahan kadar NGAL terhadap kehamilan normal, preeklamsia berat tanpa komplikasi dan preeklamsia berat dengan komplikasi?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara perubahan kadar NGAL terhadap kehamilan normal, preeklamsia berat tanpa komplikasi dan preeklamsia berat dengan komplikasi

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar NGAL pada kehamilan normal
- b. Mengetahui kadar NGAL pada kejadian Preeklamsia berat tanpa komplikasi
- c. Mengetahui kadar NGAL pada kejadian Preeklamsia berat dengan komplikasi
- d. Membandingkan kadar NGAL pada kehamilan normal, kejadian preeklamsia berat tanpa komplikasi dan preeklamsia berat dengan komplikasi

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat akademik:

Memberikan informasi ilmiah mengenai kadar NGAL dalam kehamilan untuk memprediksi terjadinya preeklamsia berat tanpa komplikasi ataupun preeklamsia berat dengan komplikasi.

2. Manfaat bagi pelayanan:

Dapat mengetahui kadar NGAL untuk ibu hamil dalam rangka memprediksi terjadinya penyakit preeklamsia berat yang diharapkan dapat melakukan upaya pencegahan kematian ibu dan bayi

3. Manfaat bagi penelitian:

Sebagai data dasar dalam melanjutkan penelitian untuk mengetahui kadar NGAL dalam kehamilan untuk memprediksi terjadinya preeklamsia, baik kejadian preeklamsia berat tanpa komplikasi ataupun preeklamsia berat dengan komplikasi.

BAB II

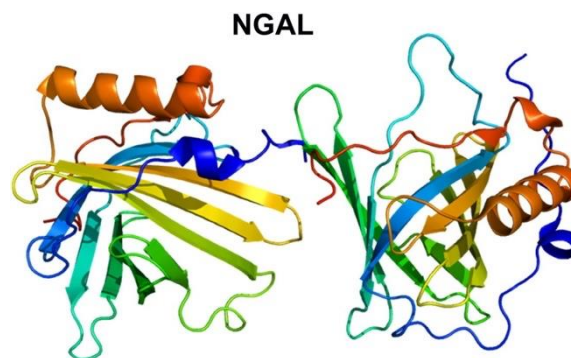
TINJAUAN PUSTAKA

A. *Neutrofil Gelatinase Associated Lipocaline* (NGAL)

Neutrofil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) adalah protein 21-kD dari superfamili lipocalin (Gambar 1). Lipokalin terdiri dari kelas protein yang memiliki ciri-ciri delapan untaian β -standar membentuk β -barrel yang mengikat dan mengangkut molekul dengan berat molekul rendah, yang dianggap menentukan aktivitas biologis lipocalin. Ligan NGAL ditemukan oleh Goetz et al. Atas dasar pengamatan bahwa NGAL rekombinan, ketika diekspresikan pada bakteri, tampak tidak berwarna atau berwarna merah terang (seperti mawar), tergantung pada strain bakteri yang digunakan untuk ekspresi protein. Warna ini ditemukan terkait dengan keberadaan besi dan molekul pengikat besi kecil yang disebut enterochelin (atau produk degradasinya, 2,3-asam dihydroxybenzoik), yang diproduksi oleh beberapa strain bakteri. Bakteri menghasilkan siderofor untuk mengikat besi dari ruang ekstraseluler dan menggunakan transporter khusus untuk memulihkan siderofor: kompleks besi, memastikan pasokan zat besi mereka. Dengan demikian, NGAL mencegah pertumbuhan strain bakteri yang bergantung pada produksi enterochelin untuk memenuhi kebutuhan zat besi mereka. Signifikansi biologis dari temuan ini ditunjukkan pada tikus yang dimodifikasi secara genetik, yang kekurangan kedua salinan gen NGAL. Hewan-hewan ini lebih sensitive terhadap bakteri Gram negative tertentu dan lebih mudah mati karena sepsis daripada tikus tipeliar. Oleh karena itu, NGAL terdiri

dari komponen penting imunitas bawaan terhadap infeksi bakteri (Schmidt-Ott. et al. 2007).

Neutrofil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) tampaknya memiliki aktivitas yang lebih kompleks daripada efek antimikroba. Ekspresi NGAL meningkat 1000 kali lipat pada manusia dan hewan pengerat sebagai respons terhadap cedera tubulus ginjal, dan muncul begitu cepat dalam urin dan serum sehingga berguna sebagai biomarker awal gagal ginjal. Induksi NGAL dapat memperketat cedera tubular, suatu efek selain dari aksi bakteriostatik. Faktanya, semakin banyak bukti menunjuk ke arah efek faktor pertumbuhan NGAL yang memodulasi berbagai respon seluler, seperti proliferasi, apoptosis, dan diferensiasi, tetapi hal ini tidak dipahami dengan baik secara mekanis (Schmidt-Ott. et al. 2007).



Gambar 1. Ilustrasi Neutrofil Gelatinase-terkait lipocalin (NGAL) (Ariza X. et al, 2016).

Neutrofil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) awalnya ditemukan dalam granula spesifik pada neutrofil dan terbukti berikatan secara kovalen dengan gelatinase neutrofil. Selain dihasilkan oleh ekskresi neutrofil yang teraktivasi, NGAL dapat disekresikan dalam konsentrasi kecil oleh sel epitel, sel tubulus ginjal, sel endotel, makrofag

dan hepatosit dalam kasus peradangan atau cedera. Kenaikan kadar NGAL juga didapatkan pada adiposity terkait resistensi insulin pada orang obesitas. Ekspresi NGAL sangat meningkat dalam kasus kerusakan sel epitel ginjal, usus besar, hati, dan paru-paru (Helanova et al., 2014). Penelitian lain juga menunjukkan bahwa NGAL akan meningkat pada pasien dengan aneurisma aorta abdominalis (Ramos-M P. et al. 2012).

Ekspresi ini meningkat pesat selama inflamasi atau iskemia dan adanya toksin, yang menyebabkan kerusakan epitel. Ekspresi NGAL juga meningkat pada kondisi lain, termasuk cedera vaskuler, hipertensi dan pada beberapa kanker, termasuk kanker ovarium dan karsinoma endometrium. (Lars Ødum, et al. 2014)

Neutrofil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) terdapat dalam dua kumpulan tubuh yang terpisah, sistemik dan ginjal. NGAL di sistemik meningkat oleh adanya infeksi, iskemia dan transformasi neoplastik, di ginjal meningkat karena pada tubulus terdapat cedera ginjal intrinsik akut karena iskemia, hipoksia dan nefrotoksin. (Lars Ødum, et al. 2014)

B. Preeklamsia

Preeklamsia merupakan kelainan multisistemik yang berpengaruh pada ibu dan janin. Interaksi abnormal antara trofoblas janin dan desidua ibu, termasuk sel-sel sistem kekebalan tubuh ibu, menyebabkan invasi plasenta yang tidak adekuat dan remodelling vaskular maternal (Granger et al, 2001). Berdasarkan data World Health Organization (WHO) tahun 2008, angka kejadian preeklamsia di seluruh dunia berkisar 0,51%-38,4%. Di negara maju, angka kejadian preeklamsia berkisar 5%–6%, frekuensi

preeklamsia untuk tiap negara berbeda-beda karena banyak faktor yang mempengaruhi. Di Indonesia frekuensi kejadian preeklamsia sekitar 3-10%, sedangkan di Amerika Serikat dilaporkan bahwa kejadian preeklamsia sebanyak 5%. Di Indonesia, preeklamsia merupakan salah satu penyakit yang paling sering menyebabkan kematian ibu disamping pendarahan pasca persalinan dan infeksi, yaitu perdarahan mencapai 28%, preeklamsia sebesar 24%, infeksi sebesar 11%, komplikasi purperium sebesar 8%, partus lama sebesar 5%, dan abortus sebanyak 5% (Saraswati and Mardiana, 2016).

Hipertensi merupakan gejala preeklamsia yang paling umum dan tidak dapat dilihat sebagai awal proses kelainan. Mekanisme terjadinya preeklamsia masih belum pasti, dan terdapat banyak faktor ibu, ayah, dan janin ikut terlibat dalam perkembangannya. (Cunningham FG et al. 2010)

Faktor risiko adalah faktor yang memperbesar kemungkinan seseorang untuk menderita penyakit tertentu. Faktor-faktor yang berhubungan dengan preeklamsia seperti obesitas, kehamilan ganda, usia ibu lebih dari 35 tahun, serta ras Afrika–Amerika. Hubungan antara berat badan ibu dan preeklamsia cukup progresif. Risiko ini dapat meningkatkan dari 4,3% pada perempuan yang memiliki Indeks Massa Tubuh (IMT) 20 kg/m^2 menjadi 13,3% pada wanita yang memiliki IMT $> 35 \text{ kg/m}^2$. Pada perempuan dengan kehamilan kembar dibandingkan kehamilan tunggal, insiden hipertensi gestasional meningkat secara signifikan akibat proses plasentasi yang besar. (Cunningham et al., 2014)

Besarnya faktor risiko preeklamsia :

1. Usia

Ibu dengan usia ≥ 40 tahun memiliki risiko 2 kali lipat lebih besar untuk mengalami preeklamsia. Dari penelitian di Amerika Serikat menunjukkan bahwa risiko preeklamsia meningkat hingga 30% setiap penambahan 1 tahun setelah ibu mencapai usia 34 tahun.

2. Paritas

Nuliparitas meningkatkan kemungkinan terjadinya preeklamsia sebanyak 3 kali lipat.

3. Riwayat preeklamsia sebelumnya

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

4. Kehamilan multipel

Risiko ibu mengalami preeklamsia meningkat 3 kali lipat bila janin yang dikandungnya lebih dari satu.

5. Penyakit terdahulu

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

6. Jarak antar kehamilan

Hubungan antara risiko terjadinya preeklamsia 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 preeklamsia adalah sama dengan ibu yang belum pernah melahirkan sebelumnya.

7. Indeks massa tubuh

Penelitian menunjukkan bahwa terjadi peningkatan risiko munculnya preeklamsia pada setiap peningkatan indeks massa tubuh. Sebuah studi kohort mengemukakan bahwa ibu dengan indeks massa tubuh > 35 memiliki risiko untuk mengalami preeklamsia sebanyak 2 kali lipat. Sebuah studi lain yang membandingkan risiko antara ibu dengan indeks massa tubuh rendah dan normal menemukan bahwa risiko terjadinya preeklamsia menurun drastis pada ibu dengan indeks massa tubuh < 20 .(Cunningham et al., 2014)

Tabel 1. Tabel Faktor risiko Preeklamsia.
(Heazell, Alexander, Norwitz., 2010)

Faktor Risiko	Risiko relative (interval kepercayaan 95%)
Usia \geq 40 tahun, Primipara	1.68 (1.23–2.29)
Usia \geq 40 tahun, multipara	1.68 (1.23–2.29)
Riwayat Keluarga	2.90 (1.70–4.93)
Nullipara	2.91 (1.28–6.61)
Kehamilan multi janin	2.93 (2.04–4.21)
Diabetes	3.56 (2.54–4.99)
Indeks massa tubuh sebelum hamil \geq 35 kg/m ²	4.29 (3.52–5.49)
Preeklamsia Sebelumnya	7.19 (5.85–8.83)
Sindrom antifosfolipid	9.72 (4.34–21.75)

Penelitian tentang preeklamsia telah dilakukan sejak dulu, tetapi penyebab preeklamsia sampai sekarang belum diketahui secara pasti. Berbagai patogenesis untuk menjelaskan penyebabnya telah banyak diajukan, tetapi belum memuaskan, oleh karena banyak teori yang ada mengenai etiologi dan patofisiologi maka preeklamsia disebut “the disease of theories”. Diduga sebelumnya preeklamsia merupakan “satu penyakit”, melainkan merupakan penyakit multifaktorial yang meliputi

faktor ibu, janin, dan plasenta. Faktor-faktor yang dianggap penting, diantaranya yaitu: (Cunningham et al., 2014)

- Implantasi plasenta dengan invasi trofoblastik abnormal pada pembuluh darah uterus.
- Toleransi imunologi yang maladaptive diantara jaringan maternal, paternal (plasental), dan fetal.
- Maladaptif maternal terhadap perubahan kardiovaskular atau inflamasi pada kehamilan normal.
- Faktor genetik, termasuk gen predisposisi serta pengaruh epigenetik.

Invasi Trofoblastik yang Abnormal

Pada preeklamsia tidak terjadi invasi sel – sel trofoblas pada lapisan otot arteri spiralis. Akibatnya lapisan otot menjadi kaku dan keras, sehingga lumen arteri spiralis tidak menjadi distensi dan vasodilatasi. Akibatnya arteri spiralis relatif mengalami vasokonstriksi, sehingga aliran darah uteroplasenta menurun dan terjadilah hipoksia dan iskemia plasenta yang akan berpengaruh juga terhadap keadaan janin intrauterine. Pada kehamilan normal terjadi invasi trofoblas ke dalam lapisan otot arteri spiralis, yang menimbulkan degenerasi lapisan otot tersebut menjadi lunak, sehingga lumen arteri spiralis dengan mudah mengalami distensi dan vasodilatasi, yang akan memberi dampak penurunan tekanan darah, penurunan resistensi, dan peningkatan aliran darah pada daerah uteroplasenta. Akibatnya aliran darah ke janin cukup banyak dan perfusi jaringan meningkat,

sehingga dapat menjamin pertumbuhan janin dengan baik.(Decherney AH, Nathan L., 2013) (Kosinska K, et al, 2022)

Faktor Immunologi

Gangguan toleransi sistem imun ibu terhadap antigen janin dan antigen plasenta yang berasal dari paternal merupakan teori lain yang menjelaskan penyebab preeklamsia. Perubahan histologis pada permukaan maternal-plasental diduga merupakan reaksi penolakan akut. (Cunningham et al., 2014)

Pada plasenta normal dicirikan oleh karakteristik profil sel T dan sitokinnya masing-masing, dengan sitokin T pembantu tipe 2 (seperti IL-10) yang dominan dan penekanan proinflamasi sel T pembantu tipe 1 oleh sitotoksik sel T. Sebaliknya, pada preeklamsia ditandai dengan ketidakseimbangan dalam profil sel T, dengan sel T pembantu 1 yang lebih dominan dan terkait sitokin seperti IFN γ dan TNF. Ketidakseimbangan ini mungkin berkontribusi pada plasentasi yang buruk dan inflamasi ibu dan disfungsi endotel. (Philips E, et al. 2019)

Telah terdapat data empiris yang menunjukkan gangguan yang disebabkan oleh sistem imun. Sebagai contoh, risiko preeklamsia meningkat karena pembentukan antibodi terhadap antigen pada area plasenta yang terganggu. Pada kondisi ini, kehamilan pertama mempunyai risiko yang lebih tinggi. Gangguan toleransi juga dapat menjelaskan bertambahnya risiko bila antigen parental meningkat. Sebagai contoh, wanita dengan kehamilan mola mempunyai insidensi preeklamsia dengan onset awal lebih tinggi.

Wanita hamil dengan janin trisomi 13 memiliki risiko preeklamsia 30-40%. Wanita – wanita tersebut menunjukkan peningkatan kadar-kadar faktor antiangiogenik dalam serum. Gen untuk faktor ini, yaitu sFLT-1, terletak pada kromosom 13. Sebaliknya, wanita yang pada kehamilan sebelumnya pernah terpapar antigen parental dengan pasangan yang sama menunjukkan imunitas terhadap preeklamsia. Penelitian di Parkland Hospital tahun 1986 pada 9.000 kehamilan disebutkan bahwa penyakit hipertensi menurun secara bermakna pada perempuan yang sebelumnya pernah aborsi dibandingkan dengan nulipara. Penelitian lain menunjukkan bahwa wanita multipara yang hamil dengan pasangan yang berbeda mempunyai risiko preeklamsia lebih tinggi. (Cunningham et al., 2014)

Faktor risiko lainnya

Beberapa faktor risiko berkontribusi pada plasentasi yang buruk, sedangkan yang lain berkontribusi pada peningkatan massa plasenta dan perfusi plasenta yang buruk akibat kelainan vaskular. (ACOG, 2017). Selain yang telah dibahas di atas, faktor risiko preeklamsia juga meliputi:

- Mola hidatidosa
- Obesitas

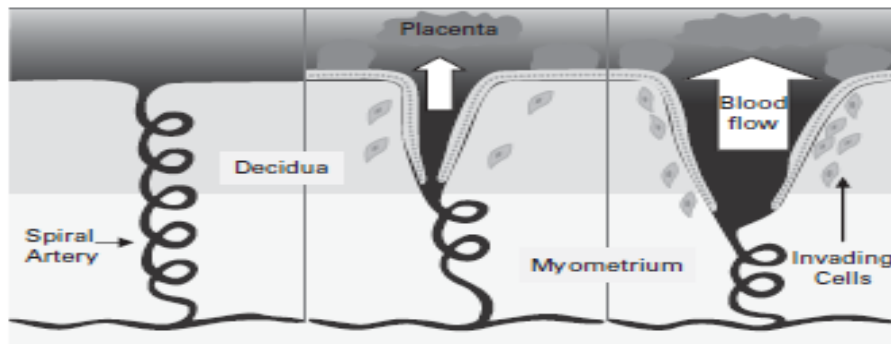
Obesitas dianggap sebagai faktor risiko preeklamsia dan ada banyak mekanisme umum yang menghubungkan obesitas dengan risiko lebih tinggi untuk berkembangnya preeklamsia. Selain itu, preeklamsia dengan obesitas, dikaitkan dengan peningkatan risiko

penyakit kardiovaskular di masa depan pada ibu. Dislipidemia dan diabetes mellitus gestasional meningkatkan risiko preeklamsia dua kali lipat, mungkin berhubungan dengan disfungsi endotel. (Myrtha., 2015)(Lopez-Jaramillo P. et al., 2018)

- Infeksi saluran kemih
- Diabetes mellitus : Wanita dengan kondisi hipertensi terkait kehamilan, termasuk preeklamsia, ditambah diabetes yang sudah ada sebelumnya atau diabetes gestasional awal tampaknya tetap berisiko tinggi untuk hasil akhir kehamilan yang buruk — bahkan ketika diabetes gestasional diidentifikasi dan diobati lebih awal. (Sweeting AN. Et al. 2016).

Patofisiologi

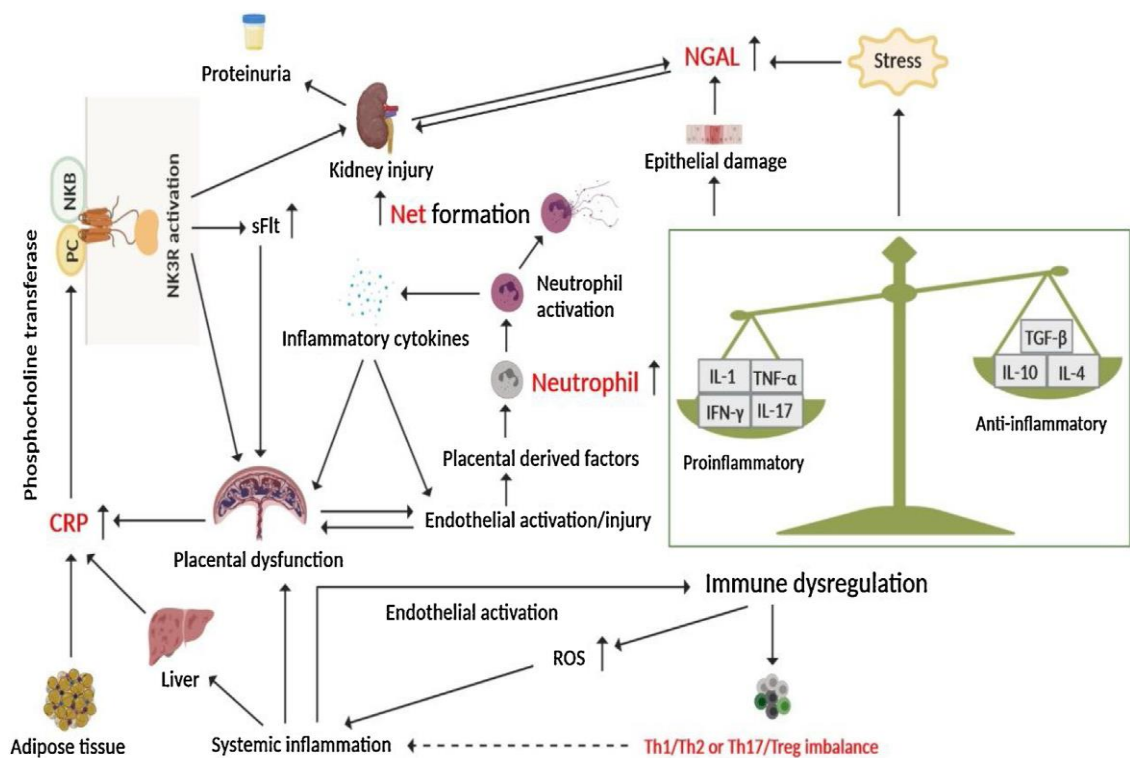
Dalam perkembangan plasenta yang normal, sel invasif yang berasal dari plasenta menginvasi arteri spiralis uterus ibu, mengubah pembuluh darah yang kaku dan kecil (gambar kiri) menjadi pembuluh darah yang elastis dan besar, yang mampu memberikan perfusi adekuat untuk mendukung perkembangan janin (gambar kanan). Pada preeklamsia, invasi sel plasenta terganggu dan arteri spiralis tetap sebagai pembuluh darah kaku dengan kaliber kecil (gambar tengah). Hal ini dapat menyebabkan plasenta tidak mendapat perfusi adekuat dan / atau terjadi iskemik. (Heazell, Alexander, Norwitz,. 2010)



Gambar 2. Abnormal Plasentasi pada Preeklamsia

Pada kehamilan preeklamsia, invasi arteri uterine ke dalam plasenta dangkal, aliran darah berkurang, menyebabkan iskemi plasenta. Hal ini mencetuskan pelepasan faktor–faktor plasenta yang menyebabkan terjadinya kelainan multisistem pada ibu. Pada wanita dengan penyakit mikrovaskuler, seperti hipertensi, diabetes melitus, dan penyakit kolagen, didapatkan peningkatan insiden preeklamsia, mungkin preeklamsia ini didahului gangguan perfusi plasenta. (Myrtha., 2015)

Selain itu, didapatkan perubahan irama sirkadian normal, yaitu tekanan darah sering kali lebih tinggi pada malam hari disebabkan peningkatan aktivitas vasokonstriktor simpatis, yang akan kembali normal setelah persalinan. Hal ini mendukung penggunaan metildopa sebagai antihipertensi. Tirah baring sering dapat memperbaiki hipertensi pada kehamilan, mungkin karena perbaikan perfusi uteroplasenta (Myrtha., 2015).



Gambar 3. Hubungan Respon Inflamasi pada Preeklamsia

(Liu N., et al. 2021)

Klasifikasi

Menurut klasifikasi PNPK preeklamsia 2016, hanya ada preeklamsia dan preeklamsia berat. Diagnosis preeklamsia dapat ditegakkan bila terdapat peningkatan tekanan darah sekurang-kurangnya 140 mmHg sistolik atau 90 mmHg diastolik pada dua kali pemeriksaan berjarak 15 menit menggunakan lengan yang sama dan disertai salah satu gejala dan gangguan lain berikut yaitu: (Wibowo et al., 2016)

1. Proteinurin (> positif 1)
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 /region kanan atas abdomen.
5. Edema Paru.
6. Gejala neurologis : stroke, nyeri kepala, gangguan visus.
7. Gangguan pertumbuhan janin yang menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta : Oligohidramnion, Fetal Growth Restriction (FGR) atau didapatkan adanya absent or reversed end diastolic velocity (ARDV).

Sedangkan gejala dan kondisi yang menunjukkan kondisi pemberatan preeklamsia atau preeklamsia berat adalah memenuhi kriteria Preeklamsia dan disertai salah satu dibawah ini : (Wibowo et al., 2016)

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. 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 /region 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).

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+. (Wibowo et al., 2016)

C. NGAL dan Preeklamsia

Terlepas dari peran utama ginjal dalam pathogenesis preeklamsia dan observasi NGAL diproduksi saat kehamilan, ada beberapa penelitian tentang peran sistemik NGAL dalam preeklamsia. Dalam studi sebelumnya, konsentrasi NGAL serum meningkat secara signifikan pada wanita yang kemudian mempercepat kejadian preeklamsia. Studi menunjukkan bahwa NGAL dapat digunakan dalam prediksi preeklamsia

sebelum diagnosis klinis penyakit. Oleh karena itu mengandaikan cedera endotel umum terkait dengan preeklamsia dapat menyebabkan peningkatan regulasi kadar NGAL yang bersirkulasi.(Kim SM, Park JS, Norwitz ER, et al. 2013)

Penelitian oleh Kim SM. et al. 2013. Bertujuan untuk mengetahui apakah konsentrasi NGAL plasma berubah pada pasien dengan preeklamsia saat diagnosis dibandingkan dengan kontrol normotensi dan menyimpulkan bahwa ada hubungan antara konsentrasi NGAL plasma dan preeklamsia dan bahwa kadar NGAL yang bersirkulasi dapat mencerminkan tingkat keparahan penyakit.

Penelitian lain mengenai evaluasi NGAL serum, telah diidentifikasi tren positif untuk meningkatkan nilai NGAL sesuai dengan tingkat keparahan preeklamsia. Sedangkan NGAL urin tidak berbeda pada wanita pra-eklamsia dan normotensi, seperti yang dijelaskan kepustakaan sebelumnya. Namun, telah diamati korelasi positif dan signifikan antara NGAL urin dan proteinuria 24 jam pada kelompok preeklamsia. Diketahui bahwa dalam kasus preeklamsia, cedera ginjal berhubungan dengan ekskresi protein kecil dan non-spesifik melalui urin. Mekanisme ini dapat menjelaskan data kami mengingat NGAL adalah protein kecil 25 kDa. Korelasi positif antara NGAL urin dan proteinuria dapat disebabkan oleh produksi langsung NGAL oleh sel tubular yang rusak dengan maksud defensif. Memang, NGAL urin berasal dari sintesis local dalam lengkung Henle dan saluran pengumpul sesuai dengan kemampuannya untuk menginduksi epitelisasi ulang.(Simonazzi G, Capelli I, Curti A, et al. 2015)

Dalam sebuah penelitian, nilai NGAL sangat berkorelasi dengan peningkatan tekanan darah, sesuai dengan laporan sebelumnya mengenai wanita hipertensi tidak hamil, dimana kadar NGAL serum lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol dan berkorelasi langsung dengan tekanan darah diastolik. (R. Danna, et al. 2008). Sebuah studi lain telah menghipotesiskan bahwa keseimbangan antara NGAL sangat penting dan salah satu mekanisme yang mungkin mengarah ke invasi trofoblas yang tidak terganggu dan dengan demikian, perfusi plasenta normal. Akibatnya, gangguan keseimbangan yang sensitif ini pada awal kehamilan dan plasentasi mungkin menjadi salah satu alasan invasi trofoblas abnormal dari matriks ekstraseluler dan arteriol spiral pada kehamilan preeklamsia (Grigorios karampas, et al. 2014).

Ditemukan juga bahwa preeklamsia mempengaruhi konsentrasi NGAL dengan mekanisme yang rumit, berbeda di setiap trimester. Pada trimester pertama dan kedua dari kehamilan preeklamsia, stress oksidatif yang disebabkan oleh plasenta iskemik, akibat dari gangguan pseudovasculogenesis yang sedang berlangsung, dapat menyebabkan peningkatan NGAL melalui disfungsi endotel. Pada trimester ketiga, gangguan fungsi ginjal akibat kerusakan endotel yang terjadi mungkin juga merupakan mekanisme tambahan, yang juga berkontribusi pada peningkatan kadar penanda ini pada kehamilan preeklamsia. (Grigorios karampas, et al. 2014)

Ulkumen BA. et. al. 2014 menyatakan bahwa Status inflamasi dan kerusakan epitelium dianggap sebagai alasan utama untuk meningkatkan kadar NGAL pada preeklamsia. Preeklamsia ditandai

dengan inflamasi persisten sistemik. Mereka berhipotesis bahwa kadar NGAL dan Prokalsitonin (PCT) akan meningkat pada preeklamsia sebagai bagian dari respon imun ibu yang berlebihan terhadap status inflamasi yang sedang berlangsung. Etiopatogenesis preeklamsia masih kontroversial; Namun, plasenta adalah prasyarat untuk entitas klinik ini. Selain invasi yang tidak tepat dari arteri spiralis oleh trofoblas; Disfungsi endotel umum, aktivasi sel inflamasi, gangguan keseimbangan antara zat pro-angiogenik dan anti-angiogenik terlibat dalam pathogenesis heterogen ini. Sehingga dianggap bahwa kerusakan endotel umum dan peradangan berkelanjutan dengan preeklamsia yang berkembang selanjutnya akan menyebabkan peningkatan kadar NGAL dan PCT serum yang dikenal sebagai penanda peradangan. NGAL merupakan penanda terjadinya inflamasi dan kerusakan epitel. Hasil penelitian mereka juga menunjukkan bahwa tingkat NGAL dan PCT meningkat pada preeklamsia dan berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit. Hasil ini sesuai dengan kerusakan endotel umum dan status inflamasi persisten pada preeklamsia. NGAL dapat menjadi kandidat untuk memprediksi tingkat keparahan hipoperfusi di plasenta dengan hasil berat lahir yang lebih rendah dan skor apgar yang lebih rendah (Ulkumen BA, et al. 2014)

Namun, terdapat penelitian yang tidak menemukan perbedaan bermakna terhadap kadar NGAL dan kejadian preeklamsia, studi *case control* oleh M. Dhivya, et al. (2019) menjelaskan bahwa kadar NGAL serum berkisar antara 40-900ng/ml pada kelompok kasus dan 110-795ng/ml pada kelompok kontrol, kemudian dari hasil analisis Chi-square

test tidak ditemukan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok kasus dan kontrol.

Hasil yang sama dilaporkan Simonazzi G., et al. (2015) dimana mereka menjelaskan bahwa sampel NGAL yang diambil pada usia kehamilan rata-rata 32 minggu (27-39 minggu) dengan melihat kadar NGAL pada serum dan urin wanita dengan preeklamsia sebagai kelompok kasus dan wanita hamil dengan normotensif sebagai koelompok kontrol tidak ditemukan perbedaan secara signifikan (nilai $p = 0,787$ dan $0,989$, masing-masing), namun didapatkan peningkatan kadar yang lebih tinggi dalam kasus Preeklamsia berat.

Selain itu penelitian NGAL dan preeklamsia dengan menggunakan kadar NGAL urin yang dilaporkan oleh Larsdum, et. al. (2014) melaporkan tidak mendeteksi peningkatan NGAL pada kelompok wanita hamil dengan preeklamsia, penelitian ini juga melaporkan bahwa peningkatan kadar NGAL urin tidak berhubungan dengan kadar albumin urin. Berdasarkan beberapa hasil-hasil penelitian yang telah dipaparkan tersebut memperjelas bahwa masih terdapat perbedaan pendapat mengenai NGAL dan kejadian preeklamsia.

Pada studi yang dilakukan oleh Griogorios karampas et al, menemukan batasan nilai kadar NGAL pada kehamilan normal berdasarkan trimester, dimana trimester 1 (8,0 – 21,1 ng/ml), trimester 2 (14,7 – 34,6 ng/ml) dan trimester 3 (22,7 – 78,6 ng/ml). Pada studi ini juga menunjukkan kadar NGAL yang meningkat pada tiap semester di kehamilan preeklamsia dibandingkan kehamilan normal dan berhubungan signifikan.