

# **DISERTASI**

## **PREECLAMPSIA: BIOMARKERS, IMITATORS AND CLINICAL COMPLICATIONS**



**MUHAMMAD ILHAM ALDIKA AKBAR**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
REKOGNISI PEMBELAJARAN LAMPAU (RPL)  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2020**

**DISERTASI**

**PREECLAMPSIA:  
BIOMARKERS, IMITATORS AND CLINICAL COMPLICATIONS**

**MUHAMMAD ILHAM ALDIKA AKBAR**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
REKOGNISI PEMBELAJARAN LAMPAU (RPL)  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2020**

**PREECLAMPSIA:  
BIOMARKERS, IMITATORS AND COMPLICATIONS**

Untuk Memperoleh Gelar Doktor  
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor  
pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan  
Dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Akhir  
Tahap 2 (Terbuka)

Hari : Kamis  
Tanggal : 25 Juni 2020  
Pukul : 11.00 – 13.00 WIB

Oleh:  
**MUHAMMAD ILHAM ALDIKA AKBAR**  
**011827017301**

**PROGRAM STUDI S3 ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR  
REKOGNISI PEMBELAJARAN LAMPAU (RPL)  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2020**

**LEMBAR PENGESAHAN**

PREECLAMPSIA: BIOMARKERS, IMITATORS, AND CLINICAL COMPLICATIONS

TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL 25 JUNI 2020

Oleh

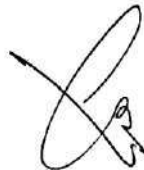
Promotor



Prof. Dr. Erry Gumilar Dachlan, dr., SpOG(K)

NIP. 19490813 197811 1 001

Kopromotor



Prof. Gustaaf Dekker, MD, PhD, FDCOG, FRANZCOG

Disertasi ini telah diuji dan dinilai  
oleh panitia penguji Ujian Tahap 1 (Tertutup)  
pada tanggal 11 Mei 2020

Panitia Penguji:

- Ketua : 1. Prof. Dr. Kuntaman, dr., MS, Sp.MK(K)
- Anggota : 2. Prof. Dr. Erry Gumilar Dachlan, dr., Sp.OG(K)
3. Prof. Gustaaf Dekker, MD., Ph.D, FDCOG., FRANZCOG
4. Prof. H. Kuntoro, dr., MPH, Dr., PH
5. Prof. Dr. Usman Hadi, dr., Sp.PD., KPTI
6. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K)
7. Prof. Dr. Hendy Hendarto, dr., Sp.OG(K)
8. Muhammad Miftahussurur, dr., MKes, Sp.PD, PhD

Ditetapkan dengan Surat Keputusan  
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga  
Tentang Panitia Penguji Disertasi  
Nomor: 1625 /UN3.1.1/Ppd/2020  
Tanggal: 24 April 2020

## UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmannirrahim,

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh,

Alhamdulillah Robbil'alamin, segala puji syukur kehadirat Allah SWT yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang atas segala rahmat dan karunia yang telah dilimpahkan sehingga amanah menjalankan pendidikan, penelitian dan penulisan disertasi ini dapat diselesaikan. Tidak lupa pula sholawat dan salam kami sampaikan kepada junjungan kami yang sangat kami cintai Rasulullah Muhammad SAW.

Disertasi ini dapat diselesaikan tidak lepas dari dorongan, bimbingan, arahan, saran dan dukungan dari berbagai pihak, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati perkenankanlah saya menghaturkan terima kasih yang tulus serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang saya hormati:

**Prof. Dr. Erry Gumilar Dachlan, dr., SpOG (K)**, sebagai pembimbing akademik dan promotor yang telah dengan penuh pengertian, perhatian dan kesabaran selalu memberikan dukungan, bimbingan, saran, solusi, dan nasihat sejak awal saya menempuh pendidikan spesialis sampai dengan pendidikan doktor, baik dalam hal pendidikan, penelitian, dan juga pelayanan. Khususnya dalam penyelesaian pendidikan doktor ini sejak penelitian sampai penulisan disertasi ini. Saya ucapkan terima kasih yang tidak terhingga dan penghargaan setinggi-tingginya.

**Prof. Gustaaf Dekker, MD. Phd. FDCOG FRANZCOG**, sebagai ko-promotor yang telah memberikan bimbingan dukungan, bimbingan, saran, solusi, dan nasihat selama saya mengerjakan penelitian serta melakukan penulisan ilmiah dan publikasi penelitian. Saya ucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya.

**Prof. Dr. Moh. Nasih, S.E., M.T., Ak.**, selaku Rektor Universitas Airlangga atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan studi pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

**Prof. Dr. Soetojo, dr., SpU(K)**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti

dan menyelesaikan studi pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

**Prof. Dr. Joewono Soeroso, dr., M.Sc., Sp.PD-Kr**, selaku Koordinator Program Studi Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan fasilitas dan dukungan bagi kami selama menjalani dan menyelesaikan pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

**Prof. Dr. Kuntaman, dr., MS., Sp.MK(K)**., selaku Ketua Pelaksana Program Studi Doktor RPL Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan fasilitas dan dukungan bagi kami selama menjalani dan menyelesaikan pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

**Dr. Reny I'tishom., M.Si**, sebagai Gugus Penjaminan Mutu dan Koordinator Pelaksanaan Program Studi Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan fasilitas dan dukungan bagi kami selama menjalani dan menyelesaikan pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

**Prof. Dr. Nasronudin, Sp.PD., KPTI-FINASIM**, selaku Direktur Utama RS Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

**Dr. Joni Wahyuadi, dr., Sp.BS(K)**, selaku Direktur Utama RSUD Dr. Soetomo, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Tim Penguji Usulan Penelitian dan Ujian Disertasi Tahap 1 (Tertutup) yaitu **Prof. Dr. David S. Perdanakusuma, dr., SpBP-RE(K)**, **Prof. Dr. Kuntaman, dr., MS., Sp.MK(K)**., **Prof. Dr. Usman Hadi, dr., SpPD., K.PTI**, **Prof. Dr. Kuntoro, dr., MPH**, **Prof. Dr. Hendy Hendarto, dr., SpOG(K)**, **Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG(K)**, dan **Muhammad Miftahussurur, PhD, dr., SpPD**, yang banyak memberikan arahan, bimbingan yang sangat berharga sesuai dengan bidang keilmuan dan keahliannya sehingga meningkatkan mutu disertasi ini.

**Prof. Dr. Hendy Hendarto, dr., SpOG (K)**, dan **Dr. Aditiawaraman dr., SpOG(K)**, selaku Ketua dan Wakil Ketua Departemen Obstetri Ginekologi Fakultas

Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan, dukungan, dan bantuan yang sangat besar sehingga saya dapat menjalani dan menyelesaikan pendidikan Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

**Alm Prof. Dr. Agus Abadi, dr., SpOG(K)**, yang telah memberikan kesempatan bergabung menjadi staf pengajar di divisi Fetomaternal Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD dr. Soetomo.

Kepada seluruh senior, guru, sejawat, di keluarga besar Departemen Obstetri & Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang saya hormati dan cintai: **Prof. M. Dikman Angsar, dr., SpOG(K)**, **Prof. Lila Dewata, dr., SpOG(K)**, **Prof. Samsulhadi, dr., SpOG(K)**, **Prof. Suhatno, dr., SpOG(K)**, **Prof. Soehartono DS, dr., SpOG(K)**, **M. Nadir Abdulah, dr., SpOG(K)**, **Sunjoto, dr., SpOG(K)**, **Prof. Dr. Erry Gumilar Dahlan, dr., SpOG(K)**, **Dr. Poedjo Hartono, dr., SpOG(K)**, **Hari Paraton, dr., SpOG(K)**, **Dr. Hermanto T Joewono, dr., SpOG(K)**, **Bambang Trijanto, dr., SpOG(K)**, **Dr. Aditiawarman, dr., SpOG(K)**, **Prof. Dr. Hendy Hendarto, dr., SpOG(K)**, **Dr. Baksono Winardi, dr., SpOG(K)**, **Dr. Agus Sulistyono, dr., SpOG(K)**, **Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG(K)**, **Dr. Brahmana Askandar, dr., SpOG(K)**, **Dr. Wita Saraswati, dr., SpOG(K)**, **Dr. Sri Ratna Dwiningsih, dr., SpOG (K)**, **Relly Yanuari Primariawan, dr., SpOG(K)**, **Dr. Ashon Sa'adi, dr., SpOG(K)**, **Indra Yuliati, dr., SpOG(K)**, **Dr. Budi Prasetyo, dr., SpOG(K)**, **Gatut Hardianto, dr., SpOG(K)**, **Dr. Eighty Mardiyana K, dr., SpOG(K)**, **Dr. Jimmy Yanuar Annas, dr., SpOG(K)**, **Dr. Ernawati, dr., SpOG(K)**, **Muhammad Ardian CL, dr., SpOG(K)**, **M.Kes, Primandono Perbowo, dr., SpOG(K)**, **Budi Wicaksono, dr., SpOG(K)**, **Pungky Mulawardhana, dr., SpOG(K)**, **Azami Denas, dr., SpOG**, **Hari Nugroho, dr., SpOG(K)**, **Muhammad Yusuf, dr., SpOG(K)**, **M. Y. Ardianta Widianugraha, dr., SpOG**, **Manggala Pasca Wardhana, dr., SpOG(K)**, **Khanisyah Erza, dr., SpOG(K)**, **Hanifa Erlin Dharmayanti, dr., SpOG**, **Rizki Pranadyan, dr., SpOG**, **Arif Tunjungseto, dr., SpOG**, **Nareswari Cininta M, dr., SpOG**, **Rozi Aditya, dr., SpOG**, **Birama Robby, dr., SpOG**, **Tri Hastono, dr., SpOG**, dan **Pandu Hanindito Habibie, dr., SpOG**. Terima kasih yang sebesar-besarnya atas segala dukungan, bantuan, perhatian, nasihat, bimbingan, dan persahabatan selama saya menjalani pendidikan Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.



Kepada seluruh rekan sejawat di KSM Obstetri Ginekologi RS Universitas Airlangga: **Dr. Ernawati, dr., SpOG(K), Dr. Jimmy Yanuar Anas, dr., SpOG(K), Muhammad Ardian Cahya Laksana, dr., MKes, SpOG(K), Pungky Mulawardhana, dr., SpOG(K), Khanizyah Erza Gumilar, dr., SpOG(K), Manggala Pasca Wardhana, dr., SpOG(K), dan Rino Andriya, dr., SpOG.** Terima kasih yang sebesar-besarnya atas segala dukungan, bantuan, perhatian, nasihat, bimbingan, dan persahabatan selama saya menjalani pendidikan Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Terima kasih kepada rekan Tim peneliti: **Muhammad Arief Adibrata, dr., SpOG, Mita Herdiyantini, dr., SpOG, dan Indah Mayang Sari, dr., SpOG,** atas kerja samanya selama ini dalam melaksanakan penelitian bersama sejak awal sampai selesai.

Semua staf pengajar pada program Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu dasar, terapan yang, dan inspirasi penelitian yang sangat berharga dan bermanfaat sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

Seluruh rekan angkatan 2019 pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah bekerja sama dan saling memberikan motivasi untuk menyelesaikan pendidikan ini: **Dwi Murtiastutik, dr., Sp.KK(K), FINS DV, FAADV, Nanik Zubaidah, drg., M.Kes, Sp.KG(K), Tutik Kusmiati, dr., Sp.P(K), FAPSR, Neurinda Permata Kusumastuti, dr., Sp.A(K), Rizka Fathoni Perdana, dr., Sp.THT-KL(K), Pungky Mulawardhana, dr., Sp. OG(K), dan Azwin Mengindra Putera, dr., SpA(K).** Saya menyampaikan ungkapan terima kasih atas segala keakraban dan kekompakan yang telah terjalin selama ini.

Staf Pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga: **Adhdriyani, SE, Fitriya Diah Isnaini, A.Md, Paramita Kurnia Sari, A.Md, dan Sobkhi Mafakhir** yang telah membantu kelancaran administrasi selama pendidikan.

Kepada guru dan dosen saya semenjak saya masih di Taman Kanak-Kanak sampai pendidikan Spesialis Obsgin yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu, yang telah memberi bekal ilmu dan wawasan pengetahuan kepada saya. Saya ucapkan terima kasih sedalam-dalamnya atas segala kebaikan yang telah guru-guru saya

berikan, semoga ilmu yang bermanfaat ini bisa menjadi balasan amal jariyah bagi beliau semua.

Ucapan terima kasih berikut ini kami sampaikan kepada orang-orang terdekat dan terkasih.

Kepada kedua orang tua saya yang sangat saya cintai: **Prof. Muhammad Dikman Angsar, dr., SpOG(K)** dan **Irmawati, dr., M.Kes**, berjuta kata dan ucapan terima kasih tidak akan mampu menggantikan segala pemberian dan kasih sayang yang telah ayahanda dan ibu curahkan. Ibu yang telah melahirkan, merawat, mendidik, menyayangi, mengasihi, dan membesarkan saya dengan penuh cinta kasih. Ayahanda yang telah menjadi sosok panutan, inspirasi, dan suri tauladan terbaik bagi saya. Jasa ayahanda dan ibu tercinta tidak akan mampu tergantikan oleh apapun, saya hanya bisa mendoakan kebaikan, keselamatan, dan pahala yang berlimpah dari Allah SWT atas ketulusan dalam membesarkan dan mendidik saya. Dan juga kepada ayah dan ibu mertua saya **Ismanoe Yoedianto SH** dan **Sri Bingatun**, kami ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas dukungan dan kasih sayangnya selama ini.

Istri tercinta, **Renata Prameswari, dr., SpKK**, yang dengan sabar menemani dalam suka dan duka, mendampingi dengan kasih sayang, dan mendukung dalam mewujudkan impian saya. Dan anak-anak saya yang sangat saya cintai: **Muhammad Adnan Al-Athaya** dan **Makaila Raliana Akbar**, terima kasih telah menjadi anak-anak yang baik, penyayang, dan penuh cinta kasih. Bapak juga mengucapkan permintaan maaf yang tulus kepada anak-anak atas segala kekurangan dalam mendidik selama ini.

Kepada saudara-saudara saya yang saya cintai dan banggakan: **Nayarini, Muhammad Valeri Al Hakim, dr., SpM**, **Erni Imelda SE**, **Medhi Denisa Alinda, dr., SpKK**, **Rameshdo Yuanda, dr., SpU**, **Yuditia Prameswari**, **Hangga Pramaditya, SH,MH**, dan **Herlangga Pramaditya, dr., SpOG**. Terima kasih atas perhatian, dukungan, dan kasih sayangnya selama ini.

Terima kasih saya sampaikan kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberi motivasi, mendukung dan membantu hingga disertasi ini dapat disusun.

Dengan segala kerendahan hati, penulis menyadari bahwa dalam penulisan disertasi ini masih banyak kekurangan. Saya haturkan permohonan maaf yang sebesar-besarnya atas segala kekurangan tersebut. Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi umat manusia pada umumnya dan ilmu kedokteran pada khususnya,

sehingga menjadi amal jariyah yang tidak terputus, dan semoga Allah SWT melimpahkan taufik dan hidayahNya kepada semua pihak yang telah membantu penyelesaian disertasi ini.

Wassalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh,

Surabaya, Juni 2020

Penulis

## RINGKASAN

Hipertensi adalah komplikasi dalam kehamilan yang menyebabkan kematian dan kesakitan maternal-neonatal. Komplikasi ini didapatkan pada 5-10% kehamilan dan menyebabkan angka kematian maternal 14-16% di seluruh dunia. Di Indonesia, angka kematian maternal mencapai 350 per 100.000 kelahiran (2012), dan hipertensi dalam kehamilan menjadi salah satu penyebab utama. Pada karya ilmiah ini kami menyajikan 3 penelitian yang terkait dengan hipertensi dalam kehamilan/preeklamsia.

Hipertensi kronis adalah salah satu komplikasi dalam kehamilan yang menyebabkan kesakitan dan kematian ibu dan bayi, namun jarang diteliti. Studi pertama bertujuan untuk mengetahui pengaruh tingkat keparahan (stadium) hipertensi kronis terhadap luaran maternal perinatal. Studi ini dikerjakan di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya mulai tahun 2013-2017. Dua kelompok hipertensi kronis dalam kehamilan, stadium 1 dan stadium 2, dibandingkan luaran maternal dan perinatalnya. Didapatkan total 352 pasien dengan hipertensi kronis dalam periode ini. Stadium 2 hipertensi kronis (tekanan darah  $>160/100$  mmHg) dihubungkan dengan luaran maternal yang lebih buruk secara signifikan: kematian maternal, pemeriksaan protein urine +3 dan +4, kadar LDH  $>600$  IU/L, kadar ALT  $>70$  IU/L, kadar AST  $>70$  IU/L, kadar BUN  $>25$  mg/dL, kadar SK  $>1.1$  mg/dL dan kadar albumin  $<3$  g/dL (hypoalbuminemia), perawatan ibu di ICU, pemakaian ventilator, dan terjadinya komplikasi. Stadium 2 hipertensi kronis dihubungkan dengan peningkatan risiko kematian ibu 7.2 kali lipat. Stadium 2 hipertensi kronis juga dihubungkan dengan luaran perinatal yang lebih buruk, meliputi berat badan bayi lahir rendah, nilai skor Apgar yang rendah, dan jumlah komplikasi dalam rahim seperti pertumbuhan janin terhambat, kematian janin dalam rahim dan solusio plasenta. Dari studi ini kami merekomendasikan bahwa

pasien dengan hipertensi kronis dalam kehamilan harus dirujuk sedini mungkin ke rumah sakit. Pada stadium 2, bahkan harus dilakukan rujukan ke rumah sakit sekunder/tersier yang memiliki kemampuan perawatan multidisiplin di ICU dan NICU.

Preeklampsia saat ini dibagi menjadi dua jenis berdasarkan onset penyakit: preeklampsia tipe dini dan tipe lambat. Preeklampsia tipe dini lebih terkait faktor gangguan plasenta berat, sedangkan preeklampsia tipe lambat terkait faktor maternal. Selain itu luaran kehamilan pada preeklampsia tipe dini cenderung lebih buruk dibandingkan tipe lambat. Pada studi ini kami membandingkan kadar serum enzim heme oxygenase 1 (HO-1), soluble FMS like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), dan luaran neonatal pada preeklampsia tipe dini, tipe lambat, dan kehamilan normal. Didapatkan total 45 partisipan pada studi ini. Kadar serum maternal sFlt-1 secara signifikan lebih tinggi pada preeklampsia tipe dini dibandingkan preeklampsia tipe lambat dan kehamilan normal ( $14.50 \pm 17.12$  ng/ml vs  $5.20 \pm 6.69$  ng/ml vs  $2.72 \pm 1.2$  ng/ml [ $p = 0.020$ ]). Kadar serum maternal serum HO-1 tidak berbeda signifikan antara preeklampsia tipe dini, tipe lambat, dan kehamilan normal. Berat bayi lahir pada preeklampsia tipe dini secara signifikan lebih rendah dibandingkan preeklampsia tipe lambat, dan kehamilan normal. Angka bayi kecil masa kehamilan dan kematian perinatal secara signifikan lebih tinggi pada preeklampsia tipe dini dibandingkan preeklampsia tipe lambat dan kehamilan normal. Kadar serum maternal sFlt-1 berkorelasi negatif dengan berat bayi lahir. Studi ini tidak menemukan korelasi antara kadar serum HO-1 dan sFlt-1. Preeklampsia tipe dini memiliki kadar serum sFlt-1 dan kejadian luaran perinatal buruk yang lebih tinggi dibandingkan kelompok yang lain. Dari studi ini kami merekomendasikan dilakukan penelitian lanjutan yang menilai kadar serum HO-1 secara serial longitudinal sepanjang kehamilan untuk menilai

progresivitas dan peran HO-1 pada kehamilan normal maupun preeklampsia. Kami juga merekomendasikan melakukan penelitian membandingkan kadar HO-1 pada serum dan plasenta, untuk menilai hubungan antara keduanya dan perannya dalam kehamilan atau preeklampsia.

*Acute Fatty Liver of Pregnancy (AFLP)* adalah komplikasi kehamilan yang memiliki hubungan sangat erat dengan preeklampsia, khususnya sindroma HELLP. Tampilan klinis dan patogenesis kedua penyakit ini hampir sama. Keduanya menimbulkan manifestasi yang sama berupa kerusakan liver. Pada studi ketiga ini kami mempelajari serial kasus AFLP pada tahun 2011-2015. Selama periode ini didapatkan 18 kasus AFLP (dengan 1 kehamilan kembar, 19 bayi lahir). Gejala paling umum didapatkan adalah ikterus, hipoglikemia, mual muntah, ensefalopati, dan hipertensi. Didapatkan gambaran laboratorium abnormal meliputi: peningkatan kadar bilirubin direk/total, AST, ALT, PT, APTT, serum kreatinin, jumlah lekosit, dan hipoalbuminemia. Didapatkan angka kematian maternal sebesar 66.7% dan kematian janin dalam rahim 57.9%. Jumlah komplikasi berhubungan dengan kematian ibu. Pasien yang dapat bertahan hidup rata-rata memiliki  $\leq 3$  komplikasi, sedangkan pasien dengan  $> 3$  komplikasi memiliki risiko tinggi kematian ibu sebesar 5 kali lipat. Adanya hipertensi meningkatkan risiko kematian ibu sebesar 24 kali lipat. Risiko kematian janin dalam rahim terutama berhubungan dengan usia kehamilan saat persalinan dan berat badan bayi lahir. Tingginya angka ikterus pada kasus AFLP menunjukkan bahwa penyedia layanan kesehatan primer di Indonesia mungkin melewatkan gejala dini yang penting pada AFLP, terutama mual muntah berlebihan pada trimester akhir kehamilan. Deteksi dini kasus AFLP sangat penting sehingga dapat dilakukan penanganan segera untuk mencegah timbulnya berbagai komplikasi yang mengancam jiwa.

## SUMMARY

Hypertension is a complication in pregnancy which cause maternal-neonatal mortality and morbidity. This complication is found in 5-10% pregnancies, and cause maternal mortality rate 14-16% worldwide. In Indonesia, maternal mortality rate is 350 per 100.000 live birth (2012), and hypertension in pregnancy is one of the main cause of this condition. In this disertation we present 3 study which is related to hypertension in pregnancy.

Chronic hypertension is one of the complication in pregnancy causing significant maternal neonatal mortality and morbidity, which is rarely studied. This first study was aimed to determine the effect of severity of chronic hypertension in pregnancy on maternal and perinatal outcome. This study was performed in Dr Soetomo General Hospital, Surabaya, over the period of 2013-2017. Chronic hypertension was divided into 2 groups: stage 1 and stage 2, and maternal perinatal outcomes were compared. Over these 5 years, 352 patients were diagnosed with CH. The stage 2 of CH (blood pressure  $\geq$  160/100 mmHg) was associated with worse maternal outcome: maternal death, laboratory values of urinary protein +3 and +4, LDH  $>$ 600 IU/L, ALT  $>$ 70 IU/L, AST  $>$ 70 IU/L, BUN  $>$  25 mg/dL, SK  $>$  1.1 mg/dL and Albumin  $<$ 3 g/dL, need for ICU admission, mechanical ventilation, and occurrence of complications. Stage 2 CH in pregnancy was associated with an increased risk of maternal death 7.2 fold. Stage 2 CH was also associated with worse perinatal outcome, in terms of lower birth weight, lower Apgar score, and number of intra uterine complications such as: IUGR, stillbirth, and placental abruption. From this study we recommend that patients with chronic hypertension in pregnancy should be reffered as early as possible to hospital. Even in stage 2 chronic hypertension, it

should be referred to secondary or tertiary hospital with the availability of multidisciplinary care in ICU and NICU.

Preeclampsia now has been divided based on the onset of the disease as: early onset Preeclampsia (EO-PE) and late onset preeclampsia (LO-PE). EO-PE is more related to severe placental impairment, while LO-PE is more associated with maternal factors. Pregnancy outcomes in EO-PE tend to be worse compared to LO-PE. In this study we compared the maternal serum level of enzyme heme oxygenase 1 (HO-1), soluble FMS like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), and neonatal outcomes between EO-PE, LO-PE, and normal pregnancy (NP). A total of 45 patients were involved in this study. Maternal serum level of sFlt-1 was higher in EO-PE than LO-PE, and NP groups (mean  $\pm$  SD;  $14.50 \pm 17.12$  ng/ml vs  $5.20 \pm 6.69$  ng/ml vs  $2.72 \pm 1.2$  ng/ml [ $p = 0.020$ ]). Maternal serum level of HO-1 was not different between EO-PE, LO-PE, and NP groups. Birthweights were significantly lower in the EO-PE group compared with the LO-PE, and NP group. The rate of small for gestational age infant and perinatal death were also significantly higher in EO-PE compared to LO-PE and NP. The maternal sFlt-1 level was negatively correlated with birthweight. This study did not find a correlation between maternal HO-1 levels and sFlt-1 levels. Maternal serum sFlt-1 levels in preeclampsia were higher in EO-PE and were associated with a worse perinatal outcome. From this study we recommend further longitudinal study to evaluate the maternal serum level of HO-1 throughout pregnancy, to determine the role of HO-1 in the development of normal pregnancy or preeclampsia. We also recommend study to compared the level of HO-1 in serum and placenta, to evaluate the relation between both markers in normal pregnancy or preeclampsia.

*Acute Fatty Liver of Pregnancy (AFLP)* is a pregnancy complication which has a close relation with preeclampsia, especially HELLP syndrome. Clinical sign-



symptoms and pathogenesis of both disease is very similiar. Both caused a same manifestasion of liver dysfunction. In this third study we collect serial cases of AFLP in the periods of 2011-2015. During this period 18 patients were diagnosed with AFLP (one twin, 19 babies). The most common sign and symptoms were jaundice, hypoglycemia, nausea and vomitting, encephalopathy, and hypertension. Abnormal laboratory test results included: elevated total/ conjugated (direct) bilirubin, AST, ALT, PT, APTT, creatinine, leukocyte count, and hypoalbuminemia. Maternal and fetal mortality rate was high: 66.7% resulted in a maternal death and 57.9% in an intra-uterine fetal demise (IUFD). The number of complications was found to correlate with maternal death. Surviving AFLP patients had  $\leq 3$  complications, while patients with  $>3$  complications on presentation had an increased risk of maternal death 5 fold. The presence of hypertension significantly increased the risk of maternal death 24.5 fold. The risk of IUFD was primarily related to gestational age at delivery and birth weight. The high rate of jaundice as presenting symptom of AFLP suggests that Indonesian primary maternity care providers may often miss its important earlier signs and symptoms, in particular de-novo onset of nausea and vomiting in late pregnancy. Early detection of AFLP is very important to achieve early management and to prevent the occurance of many life threatening complications.