



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Kampus A Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya 60131
Telp. (031) 5020251, 5030252-3 Fax. (031) 5022472
Laman : <http://www.fk.unair.ac.id> e-mail : dekan@fk.unair.ac.id

SALINAN

**KEPUTUSAN
DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN
NOMOR 216/UN3.1.1/HK.04/2020**

TENTANG

**PENYANGGAH UJIAN DOKTOR TERBUKA PROGRAM DOKTOR
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN FAKULTAS KEDOKTERAN
ATAS NAMA MUHAMMAD ILHAM ALDIKA AKBAR, dr.,Sp.OG(K)**

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN,

- Menimbang :
- a. bahwa ujian disertasi tahap I Jenjang Doktor telah dilaksanakan, selanjutnya mahasiswa yang dinyatakan lulus dari ujian tahap I tersebut berhak mengikuti ujian tahap II yang disebut Ujian Doktor Terbuka;
 - b. bahwa nama-nama Penyanggah Ujian Doktor Terbuka yang tercantum dalam lampiran Keputusan ini dinyatakan memenuhi syarat dan bersedia untuk ditetapkan sebagai penyanggah Ujian Doktor Terbuka;
 - c. bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud pada huruf a dan huruf b, perlu menetapkan Keputusan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga tentang Penyanggah Ujian Doktor Terbuka Program Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran.
- Mengingat :
1. Undang-Undang Nomor 20 Tahun 2003 tentang Sistem Pendidikan Nasional (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2003 Nomor 78, Tambahan Lembaran Negara Nomor 4301);
 2. Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 14 Tahun 2005 tentang Guru dan Dosen (Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 157, Tambahan Lembaran Negara Nomor 4586);
 3. Undang-Undang Nomor 12 Tahun 2012 tentang Pendidikan Tinggi (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2012 Nomor 158, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5336);
 4. Undang-Undang Nomor 5 Tahun 2014 tentang Aparatur Sipil Negara (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 06, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5494);

5. Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 57 Tahun 1954 tentang Pendirian Universitas Airlangga Di Surabaya sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Pemerintah Nomor 3 Tahun 1955 tentang Pengubahan Peraturan Pemerintah Nomor 57 Tahun 1954. (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1954 Nomor 99 Tambahan Lembaran Negara Nomor 695 juncto Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1955 Nomor 4 Tambahan Lembaran Negara Nomor 748);
6. Peraturan Pemerintah Nomor 4 Tahun 2014 tentang Penyelenggaraan Pendidikan Tinggi dan Pengelolaan Perguruan Tinggi. (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 16, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5500);
7. Peraturan Pemerintah Nomor 30 Tahun 2014 tentang Statuta Universitas Airlangga. (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2014 Nomor 100, Tambahan Lembaran Negara Nomor 5535);
8. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 38 Tahun 2017 tentang Peraturan Pendidikan Universitas Airlangga;
9. Peraturan Rektor Universitas Airlangga Nomor 21 Tahun 2014 tentang Pedoman Pendidikan Program Doktor (S3) Universitas Airlangga;
10. Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 1947/H3/KR/2011 tentang Penetapan Ruang Lingkup Program Studi dalam Kategori Monodisiplin, Interdisiplin dan Multidisiplin untuk Pengelolaan Program Magister dan Program Doktor;
11. Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 1732/UN3/2015 tentang Pengangkatan Dekan Fakultas dan Direktur Sekolah Pascasarjana Periode 2015-2020.

MEMUTUSKAN :

Menetapkan : KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN TENTANG PENYANGGAH UJIAN DOKTOR TERBUKA PROGRAM DOKTOR PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN FAKULTAS KEDOKTERAN ATAS NAMA MUHAMMAD ILHAM ALDIKA AKBAR, dr.,Sp.OG(K).

PERTAMA: ...

PERTAMA : Menetapkan Penyanggah Ujian Doktor Terbuka Program Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran atas nama Muhammad Ilham Aldika Akbar, dr.,Sp.OG(K) yang dilaksanakan pada tanggal, 25 Juni 2020 dengan susunan nama sebagai berikut:

1. Prof. Dr. Erry Gumilar Dachlan, dr.,Sp.OG(K)
2. Prof. Gustaaf Dekker, MD.,Ph.D.,FDCOG.,FRANZCOG
3. Prof. Dr. Johannes Cornelius Mose, dr.,Sp.OG(K)
4. Dr. Hermanto Tri Joewono, dr.,Sp.OG(K)
5. Dr. Gatot Soegiarto, dr.,Sp.PD.,K-AI.,FINASIM
6. Dr. Pudji Lestari, dr.,M.Kes
7. Dr. Brahmana Askandar Tjokroprawiro,dr.,Sp.OG(K)
8. Dr. Ernawati, dr.,Sp.OG(K)
9. Prof. Dr. Kuntaman, dr.,MS.,Sp.MK(K)
10. Prof. Dr. H. Budi Santoso, dr.,Sp.OG(K)

KEDUA : Dalam menjalankan tugasnya sebagaimana dimaksud dalam diktum PERTAMA, berpedoman pada peraturan dan ketentuan yang berlaku serta mempertanggungjawabkan tugasnya kepada Dekan Fakultas Kedokteran.

KETIGA : Biaya untuk keperluan tersebut dibebankan pada dana Rencana Kegiatan dan Anggaran Tahunan (RKAT) Fakultas Kedokteran.

KEEMPAT : Keputusan ini mulai berlaku pada tanggal ditetapkan.

Ditetapkan di Surabaya
pada tanggal 25 Juni 2020

DEKAN,

ttd

SOETOJO

NIP 195606081986121001

Salinan sesuai dengan aslinya
Kepala Bagian Tata Usaha,

Basuni

NIP 196501021987011001

SALINAN disampaikan Yth.

1. Rektor Universitas Airlangga
2. Yang bersangkutan

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 Hendaro, 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

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 ± 17.12 ng/ml vs 5.20 ± 6.69 ng/ml vs 2.72 ± 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 ≤ 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 ± 17.12 ng/ml vs 5.20 ± 6.69 ng/ml vs 2.72 ± 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 ≤ 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.

PREECLAMPSIA
BIOMARKERS, IMITATORS AND COMPLICATIONS

ABSTRACT

Hypertension in pregnancy is the leading cause of maternal death and morbidity in developing countries. Chronic hypertension as part of hypertension in pregnancy is less commonly found but contributes to poor maternal and neonatal outcomes. Many studies have been published about these problems worldwide. However, the condition of chronic hypertension in Indonesia was never published before. We performed a study in Dr. Soetomo General Hospital (2013-2017), to evaluate the effect of severity of chronic hypertension in pregnancy on maternal and perinatal outcomes in our population (first publication). Preeclampsia, as the primary type of hypertension in pregnancy, leads to 70.000-80.000 maternal death and 500.000 perinatal deaths annually. The clinical manifestations and management of Preeclampsia have been studied extensively worldwide. The pathogenesis of Preeclampsia is still an area of debate. sFlt-1 (soluble FMS-like tyrosine kinase-1) is the major antiangiogenic factor that is involved in the development of Preeclampsia. HO-1 (Heme Oxygenase-1) is a protective factor that can reduce the production and release of sFlt-1 from endothelial cells. We performed a study to evaluate the role of sFlt-1 and HO-1 in early-onset and late-onset Preeclampsia and its association with maternal-neonatal outcomes (second publication). Preeclampsia, because of its circulating toxic factors, can manifest in multi-organ and develop some specific complication. One of the most critical complications is HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzyme, and low platelet count). Besides, many microangiopathic diseases that may occur during pregnancy can mimic HELLP syndrome, such as

Acute Fatty Liver of Pregnancy (AFLP). In the third publication, we performed a study about the clinical characteristics of AFLP in Dr. Soetomo Hospital (2011-2015).

Keywords: Hypertension in Pregnancy, Chronic Hypertension, Preeclampsia, Heme Oxygenase-1, Acute Fatty Liver of Pregnancy

DAFTAR ISI

PRASYARAT GELAR	<i>iii</i>
LEMBAR PENGESAHAN	<i>iv</i>
PENETAPAN PANITIA PENGUJI	<i>v</i>
UCAPAN TERIMA KASIH	<i>vi</i>
RINGKASAN	<i>xii</i>
SUMMARY	<i>xv</i>
ABSTRACT	<i>xviii</i>
DAFTAR TABEL	<i>xxiii</i>
DAFTAR GAMBAR	<i>xxiv</i>
DAFTAR SINGKATAN	<i>xxv</i>
CHAPTER I	<i>1</i>
INTRODUCTION	<i>1</i>
CHAPTER II	<i>18</i>
MATERNAL AND PERINATAL OUTCOME RELATED TO SEVERITY OF CHRONIC HYPERTENSION IN PREGNANCY	<i>18</i>
ABSTRACT	<i>18</i>
INTRODUCTION	<i>21</i>
MATERIAL AND METHODS	<i>21</i>
RESULTS	<i>23</i>
DISCUSSION	<i>34</i>
CONFLICT OF INTEREST	<i>38</i>
FUNDING	<i>38</i>
ACKNOWLEDGEMENTS	<i>39</i>
REFERENCE	<i>39</i>
CHAPTER III	<i>44</i>
SERUM HEME OXYGENASE 1 (HO-1), SOLUBLE FMS LIKE TYROSINE KINASE (sFlt-1) LEVEL, AND NEONATAL OUTCOME IN EARLY ONSET, LATE ONSET PREECLAMPSIA, AND NORMAL PREGNANCY	<i>44</i>
ABSTRACT	<i>44</i>
INTRODUCTION	<i>47</i>
MATERIAL AND METHODS	<i>49</i>
Study population.....	<i>50</i>
Blood samples and assays	<i>51</i>
RESULT	<i>51</i>
Clinical Characteristics and Risk Factors.....	<i>51</i>
Maternal Serum Heme Oxygenase-1 and sFlt-1 Level	<i>52</i>
Neonatal Outcome.....	<i>54</i>
DISCUSSION	<i>56</i>

CONCLUSION	58
DECLARATION OF INTEREST	59
REFERENCES.....	59
CHAPTER IV.....	63
<i>CLINICAL CHARACTERISTICS OF ACUTE FATTY LIVER OF PREGNANCY IN A TERTIARY INDONESIAN HOSPITAL.....</i>	63
ABSTRACT.....	63
INTRODUCTION.....	66
MATERIAL AND METHODS.....	67
RESULT	68
General Characteristics of AFLP Patients.....	68
Clinical Manifestation of AFLP Patients.....	69
Laboratory Results in AFLP Patients.....	69
Management of AFLP Patients	70
Maternal and Fetal Outcome of AFLP Patients	71
Maternal Death Risk Factors in AFLP Patients	73
Risk Factors of IUFD	76
DISCUSSION.....	77
General Characteristics of AFLP Patients.....	77
Clinical Manifestation of AFLP Patients	77
Laboratory Results in AFLP Patients.....	78
Management of AFLP Patients	78
Maternal and Fetal Outcome of AFLP Patients	79
CONCLUSION	80
DISCLOSURE OF INTEREST	81
REFERENCE	81
CHAPTER V.....	83
<i>GENERAL DISCUSSIONS</i>	83
CHAPTER 2.....	83
Recommendation From The Study.....	87
CHAPTER 3.....	88
Recommendation From The Study.....	92
CHAPTER 4.....	93
Recommendation From The Study.....	99
THE DEVELOPMENT OF NEW CONCEPT	100
CHAPTER VI.....	109
CONCLUSSION	109
<i>PHD/ DOCTORAL PORTFOLIO.....</i>	112
1. IDENTITY.....	112
2. TEACHING ACTIVITY	113
3. PUBLICATIONS	114
4. SEMINAR, WORKSHOP & CONFERENCE	120

5. TRAINING	122
6. OTHER POSITION & ACTIVITIES	122