

Hubungan Antara *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocaline* (NGAL) dan Kejadian Preeklamsia: Penelitian Potong-Lintang

Edward Chandra Koesuma, Efendi Lukas, Mardiah Tahir, Isharyah Sunarno,
Elizabet C. Jusuf, Nuraini Abidin

Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin,
Makassar, Indonesia

Korepondensi: Edward Chandra Koesuma, edward.chandra.koesuma@gmail.com

Abstrak

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan antara kadar *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocaline* (NGAL) pada kehamilan normal, Preeklamsia Berat (PEB) tanpa Komplikasi, dan PEB dengan Komplikasi.

Metode: Desain penelitian *cross sectional* dilakukan pada ibu hamil dengan usia kehamilan lebih dari 20 minggu di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan rumah sakit jejaring pendidikan lainnya sejak bulan Januari hingga Juni tahun 2022. Data dikumpulkan menggunakan sampel darah dan diperiksa lebih lanjut dengan metode ELISA. Uji Chi-Square digunakan untuk menganalisis hubungan antara kadar NGAL dan derajat keparahan PEB.

Hasil: Pada penelitian ini mencakup 156 sampel, yang terdiri atas wanita hamil normal (n=53), wanita hamil dengan PEB tanpa komplikasi (n=50), dan wanita hamil dengan PEB dan komplikasi (n=53). Penelitian ini menemukan bahwa semakin berat derajat preeklamsia, maka semakin rendah kadar NGAL-nya yaitu kadar NGAL diamati pada 58% wanita PEB dengan komplikasi dan 32,1% wanita PEB tanpa komplikasi dan 9,8% pada kehamilan normal ($p < 0,05$). Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan teori yang menemukan peningkatan kadar NGAL pada pasien PEB. Penurunan kadar NGAL ini mungkin dapat disebabkan oleh prevalensi obesitas yang banyak pada kelompok PEB dengan dan tanpa komplikasi. Obesitas merupakan kondisi inflamasi sistemik dan NGAL dapat bertindak sebagai regulator negatif terhadap aktivitas inflamasi yang dimediasi oleh disfungsi adiposit. Pada kelompok PEB juga didapatkan pemberian $MgSO_4$, yang memiliki peran untuk menghambat kadar IL-6 sehingga dapat menurunkan kadar NGAL

Kesimpulan: Penurunan kadar NGAL berpotensi untuk menjadi biomarker dalam menilai derajat keparahan preeklamsia.

Kata kunci: Derajat keparahan, *neutrophil gelatinase associated lipocalin*, preeklamsia

Correlation Between *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocaline* (NGAL) and Preeclampsia: A Cross-sectional Study

Abstract

Objective: to observe the correlation between level of *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocaline* (NGAL) on normal pregnancy, severe preeclampsia (SPE) without complication, & SPE with complication.

Method: Cross-sectional Study Design method is performed on pregnant women with gestational age of more than 20 weeks at Dr. Wahidin Sudirohusodo hospital & the other educational networking hospitals from January to June 2022. Data were collected using blood samples & further examined with ELISA method. Chi-Square test is used to analyze the correlation between NGAL level & degree of severity of the severe preeclampsia.

Results: this study includes 156 samples consisting of normal pregnant women (n=53), pregnant women with SPE without complication (n= 50), & pregnant women with SPE with complication (n= 53), we found out that the more severe the degree of preeclampsia, the lower the level of NGAL where the level of NGAL is observed on 58% of pregnant women with complication & 32.1% pregnant women without complication, & 9.8% on women with normal pregnancy ($p < 0.05$). This study result is irrelevant with the theory which found the rising level of NGAL on patients with SPE, this decreasing level of NGAL might be caused by obesity prevalence mostly found on pregnant with & without complication since obesity is a systemic inflammatory condition & NGAL can act as negative regulator against inflammatory activity mediated by adipocyte dysfunction. On SPE group there is also $MgSO_4$ administration functioning as a hindrance for IL6 level thus may lessen the NGAL level.

Conclusion: the decreasing level of NGAL is potential to become a biomarker in evaluating the severity of preeclampsia.

Key words: degree of severity, *Neutrophil Gelatinase Associated Lipocaline*, preeclampsia

Pendahuluan

Preeklamsia menjadi masalah dalam bidang 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 perdarahan 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%.¹

Patogenesis dari preeklamsia belum dipahami secara sempurna oleh para ilmuwan, 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.²

Neutrophil Gelatinase Associated-Lipocaline (NGAL) ditemukan dalam granula spesifik pada neutrofil dan terbukti berikatan secara kovalen dengan neutrofil gelatinase. 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.³ Kadar NGAL juga dilaporkan meningkat pada kondisi peradangan dengan kerusakan sel endotel.^{2,4}

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan menggunakan desain potong lintang (*cross sectional*). Penelitian ini dilakukan di RSUP. Dr. Wahidin

Sudirohusodo, RS Jejaring Pendidikan dan Laboratorium Patologi Klinik RSP Unhas. Pengambilan sampel dalam penelitian ini dilakukan setelah memperoleh persetujuan dari pihak yang berwenang setempat dan penderita. Penelitian ini dilaksanakan dari bulan Januari 2022 sampai bulan Juni 2022. Seluruh prosedur penelitian telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (No. 77/UN4.6.4.5.31/PP36/2022).

Penelitian ini dilakukan terhadap ibu hamil dengan usia kehamilan lebih dari 20 minggu yang memenuhi persyaratan yang ditentukan. Kriteria inklusi yang ditetapkan untuk pengambilan sampel pada penelitian ini yaitu terdiagnosis hamil normal, PEB berat tanpa komplikasi, dan PEB dengan komplikasi saat usia kandungan lebih dari 20 minggu berdasarkan rumus Naegele. Kehamilan multipel, adanya riwayat gangguan ginjal, kolon, hati, dan paru-paru, riwayat resistensi insulin, mola hidatidosa, riwayat donasi oosit atau inseminasi donor, dan diabetes mellitus menjadi kriteria eksklusi pada penelitian ini. Kondisi sampel yang rusak atau lisis juga akan dikeluarkan dari penelitian ini sebagai sampel.

Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*. Pada penelitian ini diperoleh sampel penelitian untuk tiap-tiap kelompok adalah 35 orang.

Data yang dikumpulkan pada penelitian ini adalah data demografik (usia dan komorbid), riwayat kehamilan, riwayat persalinan, dan hasil pemeriksaan laboratorium berupa kadar protein urin, fungsi hati (SGOT dan SGPT), fungsi ginjal (ureum dan kreatinin), serta kadar trombosit. Hal ini untuk menentukan kategori tingkat keparahan PEB yang diderita oleh sampel. Kehamilan normal pada penelitian ini didefinisikan sebagai masa hamil yang normal (sekitar 280 hari/ 40 minggu/ 9 bulan 7 hari) dihitung dari hari pertama haid terakhir, dan tidak

disertai penyakit penyerta yang dibuktikan dengan hasil pemeriksaan serologi atau USG (Kemenkes, 2016). Preeklamsia berat didefinisikan sebagai peningkatan tekanan darah sistolik ≥ 160 mmHg dan / atau tekanan darah diastolik 110 mmHg) pada atau setelah usia kehamilan 20 disertai dengan salah satu dari kondisi: proteinuria, gangguan organ maternal (liver, ginjal, neurologis, atau hematologi), serta gangguan pertumbuhan janin yang menjadi tanda gangguan sirkulasi uteroplasenta. Preeklamsia berat dengan komplikasi didefinisikan sebagai PEB yang disertai dengan salah satu komplikasi eklamsia gravidarum, HELLP Syndrome, Pertumbuhan Janin Terhambat (PJT), atau Kematian Janin Dalam Rahim (KJDR).

Sampel darah diambil dari tiap subyek penelitian pada vena kubiti untuk dilakukan pemeriksaan kadar NGAL melalui metode ELISA berdasarkan prosedur yang telah baku.

Data yang diperoleh diolah dan hasilnya ditampilkan dalam bentuk narasi, tabel, atau grafik. Analisis statistik dilakukan menggunakan program SPSS 25 for windows. Data dengan skala numeric dinyatakan dalam rerata \pm standar deviasi, sedangkan data dengan skala ordinal atau kategorikal dinyatakan dalam persentase. Uji asosiasi antara kedua variabel dilakukan dengan metode *chi square*. Selain itu, uji T independen ataupun uji Mann-Whitney dilakukan untuk menilai hubungan antara variabel indeks massa tubuh dan status inpartu dengan variabel kadar NGAL dalam skala numerik pada ketiga kelompok wanita hamil. Uji Chi-Square dilakukan untuk menilai hubungan antara variabel indeks massa tubuh dan status inpartu dengan variabel kadar NGAL dalam skala ordinal. Nilai p di bawah 0,05 dianggap signifikan pada penelitian ini.

Hasil

Dalam penelitian ini, dilakukan pengamatan

pada 156 sampel yang terdiri atas 53 wanita dengan kehamilan normal, 50 wanita PEB tanpa komplikasi, dan 53 wanita PEB dengan komplikasi dengan melihat karakteristik sampel, riwayat penyakit, faktor risiko, dan kadar NGAL pada tiap-tiap kelompok. **Tabel 1** menunjukkan karakteristik demografi responden pada penelitian ini. Rerata usia responden menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan pada wanita dengan kehamilan normal, PEB tanpa komplikasi, dan PEB dengan komplikasi ($p > 0.05$). Hasil penelitian ini juga menunjukkan lebih banyak kelompok PEB baik dengan dan tanpa komplikasi dengan usia yang risiko tinggi dibanding dengan kelompok risiko rendah. Sampel pada penelitian ini didominasi oleh ibu dengan nuligravida sebanyak 57 (36,5 %) daripada kelompok lain. Pada penelitian ini juga menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p < 0.05$) pada ketiga kelompok terkait kondisi inpartu dan riwayat preeklamsia sebelumnya yaitu lebih banyak dijumpai pada kelompok PEB. Status tingkat pendidikan pada penelitian ini juga menunjukkan lebih banyak didominasi oleh kelompok dengan status pendidikan rendah terutama pada kelompok PEB dengan hasil yang signifikan ($p < 0.05$).

Tabel 2 menunjukkan perbedaan rerata NGAL pada kehamilan normal, PEB tanpa komplikasi, dan PEB dengan komplikasi. Penelitian ini mendapatkan hasil bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pada rerata NGAL pada ke 3 kelompok, yaitu pada kehamilan normal ditemukan rerata NGAL 57.89 ng/mL yang lebih tinggi daripada ke 2 kelompok PEB, dan pada kelompok PEB dengan komplikasi didapatkan rerata NGAL 15.62 ng/mL yang lebih rendah daripada kelompok PEB tanpa komplikasi 49.70 ng/mL ($p < 0.05$). Selanjutnya dilakukan analisis post-hoc (Mann-Whitney) untuk mengetahui perbedaan kadar NGAL di antara 2 kelompok, hasil kami menunjukkan perbedaan bermakna antara kadar NGAL

Tabel 1 Karakteristik Demografi Responden Penelitian

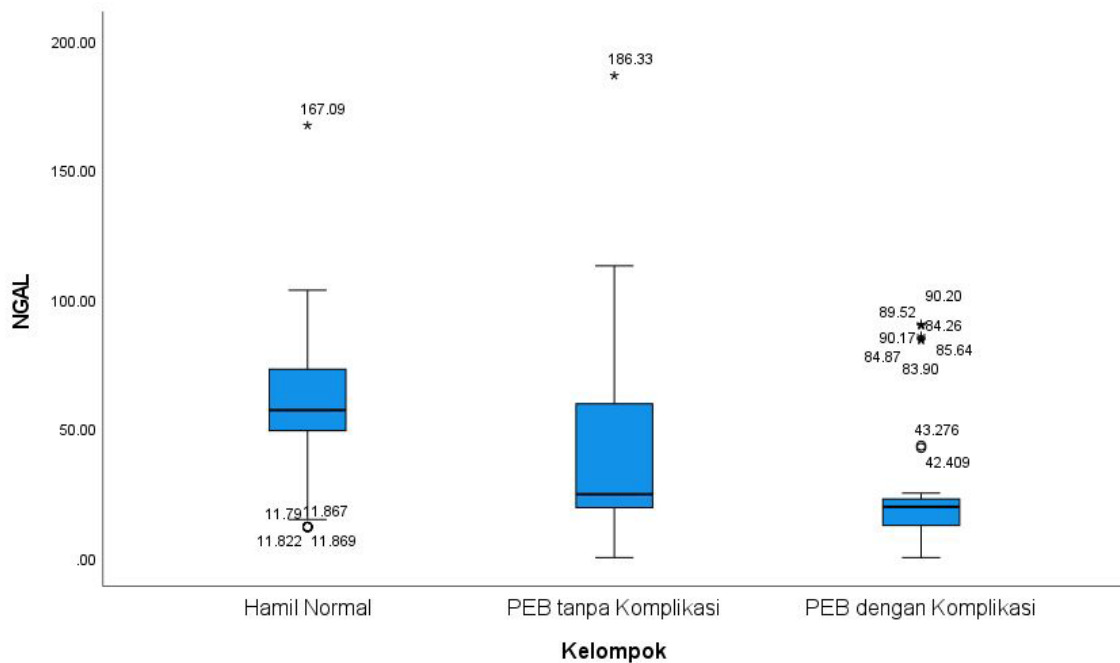
Variabel	Kehamilan Normal (N=53)	PEB tanpa komplikasi (N=50)	PEB dengan komplikasi (N=53)	Nilai p
	n (%)	n (%)	n (%)	
Usia (tahun)				
20 -35 (Low Risk)	27 (50.9)	20 (40.0)	16 (30.2)	*0.093
< 20 dan > 35 (High Risk)	26 (49.1)	30 (60.0)	37 (69.8)	
Paritas				
0	14 (26.4)	19 (38.0)	24 (45.3)	*0.076
1	22 (41.5)	11 (22.0)	8 (15.1)	
2-4	16 (30.2)	18 (36.0)	18 (34.0)	
≥ 5	1 (1.9)	2 (4.0)	3 (5.7)	
Inpartu				
Ya	47 (88.7)	27 (54.0)	36 (67.9)	*0.001
Tidak	6 (11.3)	23 (46.0)	17 (32.1)	
Riwayat Preeklamsia Sebelumnya				
Ya	0 (0.0)	42 (84.0)	46 (86.8)	*0.001
Tidak	53 (100.0)	8 (16.0)	7 (13.2)	
Tingkat Pendidikan				
Tidak Sekolah	11 (20.8)	20 (40.0)	16 (30.2)	*0.058
SD	9 (17.0)	13 (26.0)	15 (28.3)	
SMP	7 (13.2)	6 (12.0)	9 (17.0)	
SMA	13 (24.5)	8 (16.0)	9 (17.0)	
S1	13 (24.5)	3 (6.0)	4 (7.5)	

*Chi-Square test

Tabel 2 Hubungan antara Tingkatan Kadar NGAL dengan Derajat Keparahan PEB

NGAL (ng/mL)	Kehamilan Normal (N=53)	PEB tanpa Komplikasi (N=50)	PEB dengan Komplikasi (N=53)	Total (N =156)	Nilai p
	n (%)				
Menurun	7 (9.8)	23 (32.1)	41 (58.0)	71 (45.5)	*0.000
Normal	37 (57.8)	22 (34.4)	5 (7.8)	64 (41.0)	
Meningkat	9 (42.8)	5 (23.8)	7 (33.3)	21 (13.5)	

*Chi-Square test



Gambar 1 Grafik Box Plot Hubungan Tingkatan Kadar NGAL dengan Derajat Keparahan PEB

Tabel 3 Hubungan Kondisi IMT dan Inpartu Terhadap Nilai Rerata dan tingkatan NGAL pada Kelompok Hamil Normal, PEB Tanpa Komplikasi dan PEB dengan Komplikasi

Variabel	Kehamilan Normal	NGAL					
		Rerata ± SD	p	Rerata ± SD	p	Rerata ± SD	p
IMT	Normal	57.08 ± 28.65	°0.37	52.88 ± 20.39	°0.03	15.92 ± 12.12	°0.04
	Di Atas Normal	60.98 ± 20.09		46.99 ± 40.73		15.43 ± 9.48	
Inpartu	Ya	58.49 ± 27.67	°0.77	34.06 ± 30.96	°0.04	14.20 ± 10.81	°0.03
	Tidak	53.12 ± 22.09		51.83 ± 31.20		16.17 ± 9.65	

°Uji Mann Whitney, °Uji t Independen

antara kelompok kehamilan normal dan PEB tanpa komplikasi, begitupun pada kelompok PEB tanpa komplikasi dan PEB dengan komplikasi ($P = 0.030$; $P = 0.000$). Selain itu, terlihat bahwa, kadar NGAL yang normal dan meningkat lebih banyak pada kelompok kehamilan normal, sedangkan kadar NGAL yang lebih rendah dari nilai normal paling banyak ditemukan pada kelompok PEB dengan komplikasi, dan terdapat perbedaan yang signifikan di antara ketiga kelompok ini ($p < 0.05$).

Tabel 3 menjelaskan hubungan kondisi Indeks Massa Tubuh (IMT) dan status inpartu terhadap kadar NGAL pada kelompok hamil normal, PEB tanpa komplikasi dan PEB dengan komplikasi. Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan pada kelompok PEB tanpa komplikasi dan PEB komplikasi dengan indeks massa tubuh di atas normal dengan kadar NGAL yang menurun ($p < 0.05$). Pada penelitian ini ditemukan lebih banyak kelompok PEB tanpa komplikasi dan PEB komplikasi dengan indeks massa tubuh di atas normal pada kadar NGAL yang menurun dibandingkan dengan yang kadar NGAL normal dan meningkat. Pada kelompok PEB komplikasi dengan inpartu didapatkan kadar NGAL menurun yang lebih banyak ($p < 0.05$) dibandingkan kadar NGAL yang normal dan meningkat. Sementara itu pada kelompok PEB tanpa komplikasi lebih banyak diperoleh kadar NGAL yang normal dibandingkan kadar NGAL menurun atau meningkat ($p < 0.05$).

Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian ini, rerata usia wanita hamil dengan PEB tanpa komplikasi adalah 30.28 ± 6.42 dan PEB dengan komplikasi adalah 30.70 ± 6.35 sedangkan wanita hamil tanpa PEB memiliki rerata usia 28.57 ± 5.35 . Preeklamsia lebih sering ditemukan pada tahun-tahun awal dan akhir reproduksi, yaitu remaja atau di atas

35 tahun. Ibu hamil usia kurang 20 tahun mudah mengalami peningkatan tekanan darah dan dapat menyebabkan risiko kejang lebih cepat. Insiden preeklamsia lebih tinggi pada usia 15 – 35 tahun dengan kejadian meninggal ada pada rentang usia 20 - 39 tahun. Hal ini mungkin disebabkan kondisi kejiwaan yang belum siap untuk hamil sehingga mereka malu untuk keluar rumah dan pergi memeriksakan kandungannya di dokter. Ibu hamil muda sering menunjukkan tekanan darah yang tidak teratur dan tidak memperhatikan kehamilannya, kondisi ini juga didukung dengan ketidaksiannya untuk hamil yang akan menyebabkan dirinya mengalami peningkatan tekanan darah dan terjadinya hipertensi.^{5,6}

Penelitian ini menunjukkan wanita dengan riwayat preeklamsia sebelumnya, hipertensi kronik, IMT tidak normal, usia ekstrim, nulipara, jarak kehamilan lebih 10 tahun, dan riwayat preeklamsia pada keluarga memiliki tingkat kejadian preeklamsia berat yang lebih tinggi. Faktor risiko konvensional ini menguatkan hasil penelitian sebelumnya. Hipertensi meningkatkan risiko preeklamsia 47 kali lipat pada ibu hamil. Hipertensi pada ibu hamil mengakibatkan kerusakan jaringan secara terus menerus dan respon inflamasi menyebabkan vasospasme sistemik yang berakibat pada penurunan fungsi sistem organ dalam kasus preeklamsia.⁷ Terdapat perbedaan kadar adipokin yang signifikan antara kelompok preeklamsia dan kelompok tanpa preeklamsia. Adiponektin, leptin, resistin, dan visfatin diidentifikasi sebagai prediktor signifikan preeklamsia.⁸ Wanita yang berusia di atas 35 tahun rentan mengalami peningkatan tekanan darah akibat dari vasospasme sistemik sebagai konsekuensi proses degenerasi uterus.⁶

Penelitian ini juga menemukan hubungan yang signifikan antara kadar NGAL dan derajat keparahan PEB. Hasil ini berbeda dengan beberapa penelitian yang menunjukkan kadar NGAL meningkat

pada wanita dengan Preeklamsia. Penelitian yang dilakukan oleh D'anna *et al.* (2008) menunjukkan peningkatan NGAL pada wanita hamil dengan preeklamsia dibandingkan dengan wanita hamil yang sehat yang diduga terjadi karena induksi aktivitas inflamasi yang dimediasi leukosit dan aktivasi endotel. Namun, mereka tidak menemukan perbedaan yang signifikan antara kelompok preeklamsia onset dini dan akhir.⁹ Beberapa tahun kemudian D'Anna melakukan penelitian lanjutan dan mengemukakan bahwa kerusakan endotel mungkin tidak tergantung pada waktu timbulnya preeklamsia. Penelitian tersebut menyimpulkan korelasi positif antara proteinuria dan NGAL yang disebabkan oleh cedera ginjal.¹⁰ Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Artunc-Ulkumen memperlihatkan 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.¹¹

Hasil penelitian ini memiliki kontroversi dibandingkan penelitian lain yang mengemukakan adanya peningkatan kadar NGAL pada wanita dengan Preeklamsia namun ditemukan satu penelitian yang sejalan dengan penelitian kami yaitu adanya penurunan kadar NGAL pada wanita dengan PEB. Penelitian yang dilakukan oleh Cemgil Arikian *et al.* (2011) menunjukkan adanya korelasi negatif dan penurunan kadar NGAL dengan tingkat keparahan Preeklamsia.¹² Penelitian yang dilakukan oleh Diamanti-Kandarakis *et al.* (2008) mengevaluasi kadar serum NGAL pada wanita dengan sindrom ovarium polikistik (SOPK) dan menemukan kadar NGAL yang secara signifikan lebih rendah pada subjek PCOS kurus dan kelebihan berat badan dibandingkan dengan kontrol. Hasil ini sesuai dan mendukung penelitian ini karena PCOS menunjukkan spektrum abnormalitas metabolik yang luas mirip dengan preeklamsia seperti

adanya resistensi insulin, dislipidemia, penyimpangan fibrinolitik, peradangan subklinis, dan peningkatan level penanda stres oksidatif.¹³

Mekanisme yang dapat dijelaskan berdasarkan penelitian ini adalah adanya penurunan kadar NGAL pada preeklamsia berat dapat menyebabkan peningkatan beberapa sitokin inflamasi pada adiposit dan makrofag dan oleh karena itu meningkatkan inflamasi sehingga patofisiologi mendasar dari NGAL merupakan penyebab adanya peningkatan inflamasi yang dapat menimbulkan komplikasi. Penanda NGAL yang sering dikaitkan dengan skrining awal kejadian Preeklamsia selama ini mungkin belum menjelaskan apakah peningkatan NGAL merupakan akibat dari Preeklamsia ataupun penurunan kadar NGAL akan menginduksi Preeklamsia dan memperparah Preeklamsia.¹² Preeklamsia dikaitkan dengan stres oksidatif dan penanda inflamasi yang bersirkulasi. Kadar plasma CRP, TNF- α , IL-6, dan IL-8 semuanya meningkat pada wanita preeklamsia dan penanda inflamasi dan disfungsi vaskular mendahului munculnya gejala klinis. Zhang *et al.* (2008) menyelidiki peran dan mekanisme NGAL dalam aktivitas inflamasi dan aksi insulin di adiposit dan makrofag. Dalam penelitian tersebut, menunjukkan bahwa NGAL meningkatkan PPAR- γ dalam adiposit dan menekan efek TNF- α pada peradangan dan ekspresi gen metabolik dalam adiposit dan makrofag. NGAL dalam jaringan adiposa, dan regulasi ekspresi gen metabolik dalam adiposit mungkin merupakan efek sekunder dari NGAL.¹⁴

NGAL memiliki keterkaitan dengan jalur pensinyalan IL-6 inflamasi dan ada hubungan langsung antara IL-6 dan NGAL karena ekspresi NGAL diinduksi dalam sel endotel di bawah stimulasi imun dan induksinya sangat bergantung pada adanya IL-6. Sebuah penelitian oleh Hamzic *et al.* (2013) memperlihatkan penurunan kadar

IL-6 memiliki ekspresi gen NGAL dua kali lebih rendah.¹⁵

Selanjutnya penelitian oleh LaMarca *et al.* (2011) memperlihatkan penurunan yang signifikan pada tingkat TNF- α , IL-6, dan monosit chemotactic protein (MCP)-1 setelah pemberian terapi magnesium sulfat. Pemberian magnesium sulfat ibu secara signifikan mengurangi sitokin proinflamasi di kompartemen ibu dan janin sehingga menunjukkan bahwa pemberian magnesium sulfat ibu selama infeksi ibu dapat menekan inflamasi. Hal ini kemungkinan dengan penurunan kadar NGAL karena NGAL diinduksi oleh IL-6. Penurunan kadar IL-6 akibat pemberian magnesium sulfat pada sampel penelitian kami dapat menjelaskan penurunan kadar NGAL pada kelompok PEB yang telah diberikan terapi magnesium sulfat.¹⁶

Penurunan kadar NGAL pada penelitian kami dapat dikaitkan dengan subjek obesitas yang lebih banyak ditemukan pada kelompok PEB dengan dan tanpa komplikasi. Penelitian yang dilakukan oleh Al-Absi *et al.* (2021), memperlihatkan adanya penurunan kadar NGAL pada subjek non diabetes obese dibandingkan pasien non obes. Penurunan NGAL pada subjek obesitas non-diabetes dapat dikaitkan dengan aktivasi inflamasi yang berlebihan karena obesitas adalah kondisi inflamasi sistemik tingkat rendah. NGAL pada prinsipnya dapat bertindak sebagai regulator negatif pada aktivitas inflamasi dan peradangan yang dimediasi disfungsi adiposit.¹⁷

Kemudian pada penelitian Petropoulou *et al.* (2020) yang meneliti tentang pengaruh NGAL terkait pengaturannya terhadap pusat kenyang setelah makan pada kelompok normal, overweight dan obesitas. Semua kelompok diberikan makanan kemudian diukur kadar NGAL nya sebelum dan sesudah makan. Hasilnya pada kelompok normal memiliki kadar NGAL yang meningkat setelah makan yang menandakan mereka

puas setelah makan, namun pada kelompok Overweight dan obesitas menunjukkan kadar NGAL yang menurun setelah makan. NGAL memiliki peran untuk memberi sinyal kenyang setelah makan, mengarahkan untuk membatasi asupan makanan yang dimakan pada hipotalamus di otak.¹⁸

Pada penelitian ini juga didapatkan kondisi inpartu dengan jumlah yang banyak, yaitu pada kondisi inpartu terjadi proses inflamasi yang tinggi, sehingga menyebabkan berlangsungnya suatu proses persalinan. Persalinan spontan pada kehamilan aterm dikaitkan dengan infiltrasi sel inflamasi di jaringan di serviks, miometrium, membran korioamnion, rongga ketuban pada wanita dan peningkatan produksi sitokin proinflamasi (IL-1 β , IL-6, TNF- α , dan IL-8)¹⁹, namun penelitian yang dilakukan oleh Cemgil Arian menunjukkan hubungan tingkat keparahan Preeklamsia memiliki korelasi yang negatif dengan kadar NGAL.¹²

Pada penelitian yang dilakukan oleh Shamsan *et al.* (2014) menemukan peran penting IL-6 dan IL-8 dalam proses inpartu, yaitu IL-8 akan meningkat kadarnya pada awal persalinan, yang berperan dalam proses peregangan jaringan dan pecahnya ketuban. IL-6 sendiri memiliki peningkatan kadar yang tertinggi dan paling lama bertahan dalam proses persalinan, hal ini disebabkan IL-6 akan bertanggung jawab pada kekuatan kontraksi dan durasi persalinan.²⁰ Kemudian penelitian oleh Mendez-Garcia *et al.*, menemukan keterkaitan antara hubungan serum IL-6 yang lebih menurun pada wanita dan pria yang obesitas dan disfungsi metabolik.²¹ Sehingga bila hal ini dikaitkan dengan kondisi Preeklamsia Berat tanpa komplikasi dan inpartu, maka obesitas bisa saja memiliki peran yang dapat menyebabkan kadar NGAL tidak menurun, dimana NGAL sendiri juga diketahui memiliki peran antagonis pada molekul-molekul inflamasi.²² Adapun penelitian yang dilakukan oleh Petropoulou *et al.* (2020) yang melihat peran NGAL sebagai

sinyal anoreksigenik di primata, memberikan informasi bahwa setelah pemberian makanan, didapatkan kadar NGAL yang meningkat pada kelompok orang dengan IMT normal dan overweight serta kadar NGAL yang tidak meningkat pada kelompok orang dengan IMT obesitas. Sehingga kondisi ini juga turut menjelaskan kaitan obesitas dengan tidak adanya perubahan pada kadar NGAL.¹⁸ Pada akhirnya dapat diambil kesimpulan bahwa semakin berat derajat preeklamsia maka kadar NGAL semakin menurun.

Conflict of Interest

Tidak ada potensi konflik kepentingan yang dilaporkan penulis

Saran

Penelitian ini perlu dilanjutkan untuk menggali faktor-faktor yang dapat menyebabkan kadar NGAL yang nilainya menurun pada pasien preeklamsia karena beberapa keterbatasan pada penelitian ini yaitu tidak dilakukan analisis terkait penilaian hubungan terhadap NGAL dengan riwayat genetik dan imunologi, riwayat penggunaan magnesium sulfat serta riwayat PCOS sebelum hamil yang mengalami preeklamsia.

Ucapan Terima kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada staf bagian obstetri dan ginekologi FK Universitas Hasanuddin dan RSUP Wahidin Sudirousodo beserta jejaringnya yang telah membantu memberikan variabel pengobatan dan pemantauan.

Daftar Pustaka

1. Saraswati N, Mardiana M. Faktor Resiko yang Berkaitan dengan Insiden Preeklamsia pada Wanita Hamil (Studi Kasus pada Rumah Sakit Umum Daerah Brebes tahun 2014). UJPH. 2016;5(2):90.
2. Kim SM, Park JS, Norwitz ER, et al. Kadar *neutrophilgelatinase-associated lipocalin* (NGAL) serum berkorelasi dengan insiden dan keparahan preeklamsia. *Reprod Sci*. 2013;20(9):1083-1089.
3. Helanova K, Spinar J, Parenica J. Kemampuan diagnostik dan prognostik *neutrophilgelatinase-associated lipocalin* (NGAL) pada pasien dengan penyakit kardiovaskular --sebuah tinjauan. *Kidney Blood Press Res*. 2014;39(6):623-629.
4. D'Anna R, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, Buemi M. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* pada trimester kedua sebagai marker prediagnostik potensial pada preeklamsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(12):1370-1373.
5. Khusein D, Polim AA. Faktor yang Mempengaruhi Mortalitas Maternal pada Preeklamsia dan Eklamsia. *Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2012;36:90-94.
6. Yushida Y, Zahara E. Faktor resiko kejadian preeklamsia pada wanita hamil di Puskesmas Meurebo dan Johan Pahlawan Aceh Barat. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2020;8(E):670-673.
7. Rymer-Haskel N, Schushan-Eisen I, Hass Y, Rahav R, Maayan-Metzger A, Hendler I. Karakteristik dan keparahan preeklamsia pada kehamilan muda dan tua dengan kelainan hipertensi pada kehamilan. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. Published online 2018.
8. Bawah AT, Yeboah FA, Nanga S, Alidu H, Ngala RA. Adipositokinesis dan adipositas serum sebagai faktor prediktif preeklamsia. *Clinical hypertension*. 2020;26:19.
9. D'Anna R, Baviera G, Giordano D, Todarello G, Corrado F, Buemi M. *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin*

- pada trimester kedua sebagai marker prediagnostik potensial pada preeklamsia. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2008;87(12):1370-1373.
10. D'Anna R, Baviera G, Giordano D, et al. Penilaian serum *Neutrophil gelatinase-associated lipocalin* selama kehamilan normal dan kehamilan komplikasi preeklamsia. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. Published online 2010.
 11. Artunc-Ulkumen B, Guvenc Y, Goker A, Gozukara C. Hubungan antara *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* (NGAL) dan kadar prokalsitonin dengan insiden dan keparahan preeklamsia. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2015;28(16):1895-1900.
 12. Cemgil Arikan D, Ozkaya M, Adali E, et al. Kadar lipocalin-2 pada wanita hamil dengan preeklamsia, dan hubungannya dengan keparahan penyakit. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2011;24(2):291-296.
 13. Diamanti-Kandarakis E, Livadas S, Kandarakis SA, Margeli A, Papassotiriou I. Konsentrasi serum protein aterogenik *neutrophil gelatinase-associated lipocalin* dan kompleks bersama matrix metalloproteinase-9 signifikan lebih rendah pada wanita dengan sindroma polikistik ovarii: petunjuk terhadap mekanisme protektif? *European journal of endocrinology*. 2008;158(4):525-531.
 14. Zhang J, Wu Y, Zhang Y, Leroith D, Bernlohr DA, Chen X. Peran lipocalin 2 dalam regulasi inflamasi adiposit dan makrofag. *Molecular Endocrinology*. Published online 2008.
 15. Hamzic N, Blomqvist A, Nilsberth C. Ekspresi lipocalin-2 yang diinduksi imun pada sel endotelial otak: hubungan antara interleukin-6, cyclooxygenase-2 dan respon demam. *J Neuroendocrinol*. 2013;25(3):271-280.
 16. LaMarca B, Brewer J, Wallace K. IL-6 menginduksi pathofisiologi selama preeklamsia: potensi efek terapeutik magnesium sulfat? *Int J Interferon Cytokine Mediator Res*. 2011;2011(3):59-64.
 17. Al-Absi B, Al-Habori M, Saif-Ali R. Lipocalin-2 dan adiponectin plasma lebih dipengaruhi oleh obesitas daripada diabetes melitus tipe 2. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2021;14:4547-4556.
 18. Petropoulou PI, Mosialou I, Shikhel S, et al. Lipocalin-2 sebagai sinyal anoreksigenik pada primata. *eLife*. 2020;9:e58949.
 19. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflamasi pada kehamilan dan persalinan preterm dan aterm. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006;11(5):317-326.
 20. Shahshahan Z, Hashemi L, Rasouli O. Kadar interleukin 6 and 8 and C-reactive protein serum dalam memprediksi terapi tokolitik pada persalinan preterm. *J Res Med Sci*. 2014;19(6):537-541.
 21. Méndez-García LA, Cid-Soto M, Aguayo-Guerrero JA, et al. Interleukin-6 Serum sebagai Marker Pembeda pada Disfungsi Metabolik Terkait Obesitas pada Wanita dan Pria. *J Interferon Cytokine Res*. 2020;40(3):131-138.
 22. Zhang J, Wu Y, Zhang Y, LeRoith D, Bernlohr DA, Chen X. Peran Lipocalin 2 pada Regulasi Inflamasi Adiposit dan Makrofag. *Molecular Endocrinology*. 2008;22(6):1416-1426.