

ORIGINAL ARTICLE

PENGGUNAAN PENANDA BIOLOGIS ANGIOGENIK RASIO s-Flt1 DAN PIGF SEBAGAI PREDIKTOR PREEKLAMPSIA

Yelvi Levani*

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya, Indonesia

*Correspondent Author: blue_levani@yahoo.com

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 January 2019

Received in revised form

February 2019

Accepted 4 February 2019

Keywords:

Preeklamsia,
s-Flt1,
PIGF

Kata Kunci:

Preeklamsia,
s-Flt1,
PIGF

ABSTRACT

Preeclampsia is a leading cause of maternal death worldwide. Preeclampsia involves multi-organ and characterized by hypertension and proteinuria. One of the hypothesis pathogenesis preeclampsia is placental insufficiency. Its causing imbalance between angiogenic and antiangiogenic factors in maternal circulation. This imbalance factors are responsible for systemic vasoconstriction. However, until now, there is no predictor for preeclampsia in high risk pregnancy. Therefore, this review briefly describes the recent studies about utility of biologic angiogenesis marker, such as s-Flt1 and PIGF as predictor in preeclampsia.

ABSTRAK

Preeklamsia merupakan salah satu penyebab kematian maternal terbanyak di seluruh dunia. Preeklamsia melibatkan berbagai organ dan ditandai dengan hipertensi dan proteinuria. Salah satu hipotesis penyebab preeklamsia adalah insufisiensi plasenta sehingga terjadi ketidakseimbangan faktor angiogenesis dan antiangiogenesis pada sirkulasi maternal. Ketidakseimbangan ini dapat menyebabkan terjadinya vasokonstriksi sistemik. Sampai saat ini masih belum ada pemeriksaan untuk memprediksi terjadinya preeklamsia pada ibu hamil dengan risiko tinggi. Oleh karena itu dalam telaah pustaka ini, akan dibahas beberapa studi yang ada mengenai penanda biologis angiogenik seperti s-Flt1 dan PIGF sebagai prediktor preeklamsia.

@2019 Medical and Health Science Journal. All rights reserved

PENDAHULUAN

Preeklamsia merupakan komplikasi kehamilan yang dialami sekitar 3-5% ibu hamil dan merupakan salah satu penyebab mortalitas maternal terbesar dengan angka kematian sekitar 60,000 setiap tahunnya di seluruh dunia.[1] Preeklamsia didefinisikan sebagai gangguan kehamilan yang disertai dengan peningkatan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg setelah usia kehamilan 20 minggu disertai dengan proteinuria ≥ 300 mg/hari, gangguan fungsi

organ maternal termasuk gangguan pada ginjal (insufisiensi renal), hati (peningkatan enzim liver), hematologic (trombositopenia) dan neurologi atau adanya restriksi pertumbuhan janin intrauterine (*Intrauterine growth retardation / IUGR*).[2] Dari definisi ISSHP (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy) pada 2014 tersebut, disebutkan proteinuria tidak harus selalu ada untuk menegakkan diagnosis Preeklamsia.[2]

Gejala preeklamsia bisa bervariasi, termasuk asimtomatik. Oleh karena itu penting untuk

Correspondence: Yelvi Levani

@2019 Medical and Health Science Journal. All rights reserved

Available at <http://journal2.unusa.ac.id/index.php/MHSJ>

mengenali faktor risiko dan mengembangkan model untuk memprediksi terjadinya Preeklamsia sejak awal kehamilan.

METODE

Diagnosis Preeklamsia

Preeklamsia merupakan multi-sistemik sindrom yang mana pathogenesis dan patofisiologinya masih belum diketahui secara pasti. Berdasarkan waktu kejadiannya, preeklamsia dibagi menjadi 2 yaitu preeklamsia awal (*early onset preeclampsia*) dan preeklamsia lambat (*late onset preeclampsia*). Pada preeklamsia awal, gejala muncul sebelum usia kehamilan 33 minggu, sedangkan pada preeklamsia lambat, gejala muncul pada usia kehamilan lebih dari 34 minggu. 80% preeklamsia merupakan tipe lambat. Preeklamsia awal memiliki risiko morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi bagi ibu dan janin.[4]

Diagnosis preeklamsia utamanya ditegakkan dengan pemeriksaan klinis dan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan darah dan urin di laboratorium. Berdasarkan konsensus ISSHP 2014, diagnosis Preeklamsia dapat ditegakkan bila ada peningkatan tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg setelah usia kehamilan 20 minggu disertai dengan proteinuria ≥ 300 mg/hari, gangguan fungsi organ maternal termasuk gangguan pada ginjal (insufisiensi renal), hati (peningkatan enzim liver), hematologic (trombositopenia) dan neurologi atau adanya restriksi pertumbuhan janin intrauterine (*Intrauterine growth retardation / IUGR*). Banyak bukti menunjukkan bahwa gangguan pada ginjal dan hati dapat muncul tanpa adanya protein di urin, dan jumlah protein di urin tidak berkorelasi dengan derajat keparahan penyakit yang dialami.[2]

Patogenesis Preeklamsia

Pada preeklamsia awal, penampakan patologi yang utama adalah adanya transformasi yang tidak sempurna dari arteri spiral sehingga

menyebabkan terjadinya hipoperfusi dari plasenta dan berkurangnya nutrisi untuk janin. Hal ini mengakibatkan perkembangan janin terhambat (IUGR).[4] Sebaliknya pada preeklamsia lambat, hanya terjadi sedikit perubahan diameter pada arteri spiral sehingga jarang menyebabkan terjadinya IUGR.[5] Oleh karena itu kemungkinan preeklamsia awal dan preeklamsia lambat memiliki etiologic dan patofisiologi yang berbeda.

Salah satu teori mengenai patogenesis preeklamsia adalah adanya gangguan implantasi pada plasenta sehingga terjadi ketidakseimbangan antara faktor angiogenik dan antiangiogenik. Pada kehamilan normal, sitotrofoblas dari plasenta akan menginvasi dinding uterus dan berubah menjadi arteri spiral uterine yang memiliki resistensi vaskular yang rendah. Perubahan ini dapat terganggu pada preeklamsia sehingga menyebabkan terjadinya iskemia plasenta.[6] Iskemia plasenta ini dapat mengeluarkan berbagai molekul ke sirkulasi maternal sehingga dapat menyebabkan disfungsi endothelial sistemik.

Salah satu molekul yang banyak dikeluarkan adalah sFlt-1 (*soluble-fms like tyrosine kinase 1 receptor*) yang bersifat anti-angiogenesis.[3] s-Flt1 berikatan dengan VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) dan PlGF (*Placental Growth Factor*) yang bersifat angiogenik dan vasodilator. VEGF dan PlGF berperan penting dalam angiogenesis plasental dan disekresi oleh sel trofoblas. VEGF diketahui penting dalam integritas dari sel endothelial maternal.[7] Peningkatan s-Flt1 di sirkulasi maternal akan menurunkan VEGF dan PlGF sehingga dapat menyebabkan anti-angiogenik serta vasokonstriksi. Hal tersebut dapat memicu terjadinya hipertensi dan gangguan organ lain seperti insufisiensi renal yang dapat ditandai dengan proteinuria.[3,7]

Penggunaan Penanda Biologis Angiogenik Sebagai Prediktor

Prediktor untuk preeklamsia sangat penting untuk dikembangkan. Faktor angiogenesis yang berimplikasi dengan patofisiologi preeklamsia memiliki potensi untuk mengidentifikasi penyakit ini lebih awal. Penggunaan penanda biologis angiogenik seperti peningkatan s-Flt1 dan penurunan VEGF/PlGF sebagai prediktor terjadinya preeklamsia masih dalam pengembangan. Maynard et al [3] menunjukkan bahwa sampel serum ibu dengan preeklamsia yang diambil saat melahirkan menunjukkan peningkatan s-Flt1 serta penurunan konsentrasi VEGF dan PlGF secara signifikan bila dibandingkan dengan kontrol yang memiliki tekanan darah normal. Studi in vitro menunjukkan bahwa serum dari pasien preeklamsia dapat menghambat pembentukan sel endothelial vena umbilicalis manusia dibandingkan dengan serum yang diambil dari kontrol, serta pemberian adenovirus yang mengekspresikan sFlt-1 pada tikus hamil dapat menyebabkan hipertensi, albuminuria dan endoteliosis glomerular yang serupa dengan preeklamsia pada manusia.[3]

Studi yang dilakukan oleh Levine et al menunjukkan peningkatan level sFlt-1 dan penurunan level PlGF pada darah ibu, dapat digunakan untuk memprediksi terjadinya preeklamsia dalam waktu lima minggu sebelum gejala klinis muncul.[8] Konsentrasi sFlt1 serum pada ibu hamil meningkat secara signifikan lima minggu sebelum terdapat gejala klinis bila dibandingkan dengan kontrol yang memiliki tekanan darah normal. Peningkatan konsentrasi sFlt1 serum berbanding lurus dengan penurunan level PlGF dan VEGF bebas. Ibu hamil dengan preeklamsia awal (*early onset preeclampsia*) dan gangguan perkembangan janin (IUGR) memiliki peningkatan konsentrasi sFlt1 dan penurunan VEGF/PlGF yang lebih besar dibandingkan dengan ibu hamil yang mengalami preeklamsia lambat (*late onset preeclampsia*) dengan ukuran janin yang normal. [8].

Preeklamsia sering kali sulit dibedakan dengan hipertensi gestasional. Studi yang dilakukan oleh Woolcock et al menunjukkan peningkatan konsentrasi sFlt-1 yang signifikan pada serum ibu hamil yang mengalami preeklamsia bila dibandingkan dengan ibu hamil yang hanya menderita hipertensi gestasional. Studi ini menunjukkan peningkatan sFlt-1 pada serum dapat berfungsi sebagai penanda diagnostik pada preeklamsia dan pembeda preeklamsia dengan hipertensi gestasional.[9]

HASIL

Perbandingan serum s-Flt1:PlGF untuk memprediksi terjadinya Preeklamsia

Studi yang dilakukan oleh Chappel et al menunjukkan konsentrasi PlGF maternal yang rendah (≤ 100 pg/mL) memiliki sensitivitas tinggi (0.96, 95% CI 0.89-0.99) dan memiliki nilai prediktif negatif (0.98, 95% CI 0.93-0.995) untuk memprediksi perkembangan preeklamsia dalam waktu 14 hari.[10] Studi kohort prospektif observasional multisenter yang melibatkan 500 wanita, menunjukkan batas rasio sFlt-1:PlGF 38 memiliki nilai manfaat dalam klinis.[11] Nilai rasio sFlt-1:PlGF di atas 38 memiliki nilai prediksi negatif dan memiliki tingkat sensitivitas 80% dan spesifisitas 78,3% untuk preeklamsia. Nilai prediksi positif rasio sFlt-1:PlGF > 38 untuk memprediksi preeklamsia dalam waktu 4 minggu adalah 36.7%, dengan tingkat sensitivitas 66,2% dan spesifisitas 83,1%. Peneliti membuat hipotesis bahwa pada ibu hamil yang dicurigai terjadi preeklamsia, bila memiliki rasio s-Flt1:PlGF < 38 kemungkinan tidak akan mengalami preeklamsia dalam jangka waktu dekat.[10]

Walaupun menjanjikan, pemeriksaan rasio s-Flt1:PlGF masih belum dapat dilakukan secara luas sebagai prediktor terjadinya preeklamsia. Berbagai keterbatasan dari pemeriksaan ini diantaranya

adalah pemeriksaan ini tidak dapat dilakukan hanya 1x, tetapi dapat berkali-kali selama masa kehamilan untuk mendapatkan hasil yang akurat, biaya pemeriksaan yang masih tinggi serta pemeriksaan ini tidak menambah informasi diagnosis bagi ibu hamil yang sudah terdiagnosis preeklamsia.

Manajemen Preeklamsia

NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) merekomendasikan tekanan darah ibu hamil yang mengalami preeklamsia dijaga dibawah 150 mmHg untuk tekanan sistol dan 80-100 mmHg untuk tekanan diastol dengan menggunakan obat anti hipertensi lini pertama yaitu nifedipin dan labetalol.[11] NICE juga merekomendasikan pemberian aspirin dosis rendah pada ibu hamil dengan risiko preeklamsia yang tinggi sejak usia kehamilan 12 minggu. Faktor risiko preeklamsia pada ibu hamil diantaranya adalah memiliki riwayat preeklamsia atau hipertensi pada kehamilan sebelumnya, memiliki penyakit ginjal kronik, memiliki hipertensi kronik, memiliki penyakit diabetes, memiliki penyakit autoimun seperti SLE (*Systemic Lupus Erythematosus*) atau sindrom antifosfolipid, usia ibu hamil > 40, obesitas serta memiliki riwayat keluarga dengan preeklamsia.[12]

Asupan diet yang rendah kalsium dan serum konsentrasi kalsium yang rendah pada ibu hamil dapat meningkatkan terjadinya preeklamsia. WHO (*World Health Organization*) merekomendasikan pemberian suplemen kalsium (1.5-2 g/hari) saat trimester kedua kehamilan terutama pada ibu hamil dengan asupan diet yang rendah kalsium. Walaupun begitu, studi *randomized controlled trial* menunjukkan suplementasi kalsium pada ibu hamil dengan riwayat preeklamsia sebelumnya tidak mengurangi tekanan darah secara signifikan atau mengurangi risiko terjadinya preeklamsia pada kehamilan berikutnya.[13]

Pada ibu hamil yang mengalami preeklamsia dengan usia kehamilan 37 minggu, maka NICE

merekomendasikan untuk segera dilakukan persalinan. Pada ibu hamil yang mengalami preeklamsia pada usai kehamilan 34 – 37 minggu, persalinan segera dapat mengurangi risiko komplikasi pada maternal, hanya saja dapat meningkatkan risiko pada neonates seperti gangguan pernapasan. Pada ibu hamil yang mengalami preeklamsia dengan usia kehamilan kurang dari 34 minggu, maka tidak disarankan untuk melakukan persalinan segera karena tingginya risiko gangguan pernapasan dan risiko enterokolitis pada neonatus.[14]

KESIMPULAN

Preeklamsia merupakan gangguan pada kehamilan yang menyebabkan angka morbiditas yang tinggi. Saat ini preeklamsia didiagnosis berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan penunjang seperti pemeriksaan darah dan urin di laboratorium. Prediktor untuk memprediksi terjadinya preeklamsia pada ibu hamil dengan risiko tinggi sangat diperlukan. Salah satu prediktor yang saat ini dikembangkan adalah menggunakan penanda biologis angiogenik seperti sFlt1 dan PlGF. Walaupun predictor tersebut tidak dapat digunakan untuk mencegah komplikasi maternal seutuhnya, tetapi dengan adanya prediktor ini maka penanganan preeklamsia dapat dilakukan secara dini sehingga diharapkan dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas pada ibu hamil.

DAFTAR PUSTAKA

1. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014; 4:97-104.
2. Ananth CV, Keyes KM, Wapner RJ. Preeclampsia rates in the United States, 1980-2010: age-period-cohort analysis. *BMJ* 2013;347:f6564.

3. Maynard S, Min J, Merchan J et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649-658.
4. Von Dadelszen P, Magee LA, Roberts JM. Subclassification of preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2003;22(2):143-148.
5. Huppertz B. Placental origins of preeclampsia: challenging the current hypothesis. *Hypertension* 2008;51(4):970-975.
6. Harihana N, Shoemaker A, Wagner S. Pathophysiology of preeclampsia. *ClinPract* 2016(13): 33-37.
7. Chaiworapongsa T, Romero J, Espinoza E, et al. Evidence supporting the role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. *Am J ObstetGynecol* 2004;190(6):1541-1547.
8. Levine R, Maynard S, Qian C et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672-683.
9. Woolcock J, Hennessy A, Xu B, et al. Soluble Flt1 as a diagnostic marker of preeclampsia. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2008; 48:64-70.
10. Chappell LC, Duckworth S, Seed PT, Griffin M, Myers J, et al. Diagnostic accuracy of placental growth factor in women with suspected preeclampsia: a prospective multicenter study. *Circulation*. 2013 Nov 5; 128(19):2121-31.
11. Excellence. NifHaC. CG107 NICE Guideline: Hypertension in Pregnancy.2012.
12. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, de Groot CJM, Hofmeyr GJ. Preeclampsia. *Lancet*. 2016 Mar 5; 387(10022):999-1011.
13. Hofmeyr GJ, Seuc AH, Betrán AP, Purnat TD, Ciganda A, et al. The effect of calcium supplementation on blood pressure in non-pregnant women with previous pre-eclampsia: An exploratory, randomized placebo controlled study. *Pregnancy Hypertens*. 2015 Oct; 5(4):273-9.
14. Churchill D, Duley L, Thornton JG, Jones L. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database SystRev*. 2013 Jul 26; (7):CD003106.

