

sflt1

by Y L

Submission date: 08-Jan-2019 11:12AM (UTC+0700)

Submission ID: 1062115649

File name: Penanda_Biologis_Angiogenik_Sebagai_Prediktor_Preeklamsia.docx (22.57K)

Word count: 1944

Character count: 13280

Telaah Pustaka

Penggunaan Penanda Biologis Angiogenik Sebagai Prediktor Preeklamsia

Yelvi Levani

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya

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.

Email korespondensi: blue_levani@yahoo.com

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 in 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.

Correspondence to: blue_levani@yahoo.com

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 mengenali faktor risiko dan mengembangkan model untuk memprediksi terjadinya Preeklamsia sejak awal kehamilan. Salah satu model predictor yang sedang dikembangkan saat ini adalah penanda biologis angiogenik seperti peningkatan sFlt1 dan penurunan VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*).[3] Telaah pustaka ini akan mengkaji perkembangan penanda biologis angiogenik untuk memprediksi Preeklamsia sejak awal kehamilan.

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 pathogenesis 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 PIGF 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/PIGF 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 PIGF 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 umbilikal 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 PIGF 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 PIGF dan VEGF bebas. Ibu hamil dengan preeklamsia awal (*early onset preeclampsia*) dan gangguan perkembangan janin (IUGR) memiliki peningkatan konsentrasi sFlt1 dan penurunan VEGF/PIGF yang lebih besar dibandingkan dengan ibu hamil yang mengalami preeklamsia lambat (*late onset preeclampsia*) dengan ukuran janin yang normal. [8]

Preeklamsia seringkali 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]

Perbandingan serum s-Flt1:PIGF untuk memprediksi terjadinya Preeklamsia

Studi yang dilakukan oleh Chappel et al menunjukkan konsentrasi PIGF maternal yang rendah (≤ 100 pg/mL) memiliki sensitivitas tinggi (0.96, 95% CI 0.89-0.99) dan memiliki nilai prediktif negative (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:PIGF 38 memiliki nilai manfaat dalam klinis.[11] Nilai rasio sFlt-1:PIGF diatas 38 memiliki nilai prediksi negatif dan memiliki tingkat sensitivitas 80% dan

spesifisitas 78,3% untuk preeklamsia. Nilai prediksi positif rasio sFlt-1:PIGF > 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 sFlt-1:PIGF < 38 kemungkinan tidak akan mengalami preeklamsia dalam jangka waktu dekat.[10]

Walaupun menjanjikan, pemeriksaan rasio sFlt-1:PIGF 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. *Clin Pract* 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 Obstet Gynecol* 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. NICE. 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 Syst Rev*. 2013 Jul 26; (7):CD003106.

sflt1

ORIGINALITY REPORT

15%

SIMILARITY INDEX

18%

INTERNET SOURCES

6%

PUBLICATIONS

3%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

www.alomedika.com

Internet Source

12%

2

www.fasgo.org.ar

Internet Source

3%

Exclude quotes On

Exclude matches < 50 words

Exclude bibliography On