

FAKTOR ANGIOGENIK SEBAGAI BIOMARKER PADA PATHOGENESIS PREEKLAMPSIA

Fitrya Ayu Anggraini

Departemen Pendidikan Profesi Bidan, Politeknik Karya Husada, Jakarta
Email: fitrya.ayu.anggraini@gmail.com

Abstrak

Preeklamsia merupakan penyakit yang terjadi pada 3% - 7% wanita hamil di dunia. Preeklamsia dan eklamsia berkembang setelah usia kehamilan 20 minggu, hingga 25% kasus berkembang setelah melahirkan, paling sering dalam 4 hari pertama tetapi terkadang hingga 6 minggu pasca melahirkan. Preeklamsia yang tidak diobati biasanya semakin parah dalam waktu yang bervariasi, kemudian tiba-tiba berkembang menjadi eklamsia, yang terjadi pada 1/200 pasien dengan preeklamsia. Eklamsia yang tidak diobati biasanya berakibat fatal. Tujuan: Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui faktor *angiogenik* sebagai *biomarker* pada *pathogenesis* preeklamsia. Tinjauan ini dilakukan dengan metode *scooping review* pada studi yang diterbitkan dalam awal 2010-2021. Pencarian dilakukan menggunakan database yang tersedia antara lain *Scopus*, *Science Direct*, *PubMed*, *Google Scholar*. Kata kunci yang digunakan antara lain faktor *angiogenik*, *pathogenesis* dan preeklamsia. Hasil penelitian didapatkan bahwa *pathonegenesis* dari preeklamsia adalah penurunan dari VEGF, PlGF, dan kenaikan sFlt-1 sehingga bisa digunakan sebagai pendeteksi dini terjadinya preeklamsia juga *biomarker* pada penelitian preeklamsia.

Kata Kunci: Factor *Angiogenik*, *Pathogenesis*, Preeklamsia

Abstract

Preeclampsia is a disease that occurs in 3% - 7% of pregnant women in the world. Preeclampsia and eclampsia after 20 weeks of gestation, up to 25% of cases development after delivery, most common within the first 4 days but occasionally up to 6 weeks postpartum. Untreated preeclampsia usually gets worse over a variable period of time, then suddenly progresses to eclampsia, which occurs in 1/200 patients with preeclampsia. Untreated eclampsia is leading to severity. Objective: The aim of this study was to determine angiogenic factors as biomarkers in the pathogenesis of preeclampsia. This study was conducted using the scooping review method on studies published in early 2010-2021. The search was carried out using available databases including Scopus, Science Direct, PubMed, Google Scholar. The keywords used included angiogenic factors, pathogenesis and preeclampsia. The results showed that the pathonegenesis of preeclampsia is a decrease in VEGF, PlGF, and an increase in sFlt-1 so that it can be used as an early detector of preeclampsia as well as a biomarker in preeclampsia research.

Keywords: *Angiogenic Factors, Pathogenesis, Preeclampsia*

Pendahuluan

Preeklamsia terjadi pada 3%-7% wanita hamil di dunia. Preeklamsia dan eklamsia berkembang setelah usia kehamilan 20 minggu; hingga 25% kasus berkembang setelah melahirkan, paling sering dalam 4 hari pertama tetapi terkadang hingga 6 minggu pasca melahirkan. Preeklamsia yang tidak diobati biasanya semakin parah dalam waktu yang bervariasi, kemudian tiba-tiba berkembang menjadi eklamsia, yang terjadi pada 1/200 pasien dengan preeklamsia. Eklamsia yang tidak diobati biasanya berakibat fatal (Dulay et al., 2022). Preeklamsia adalah onset baru atau memperburuk hipertensi yang sudah ada dengan proteinuria setelah 20 minggu kehamilan. Eklampsia adalah kejang umum yang tidak dapat dijelaskan pada pasien dengan preeklamsia. Diagnosis ditegakkan secara klinis dan dengan pengukuran protein urin. Pengobatan biasanya dengan magnesium sulfat IV dan kelahiran cukup bulan (Gathiram & Moodley, 2016). Sampai saat ini belum diketahui penyebab pasti terjadinya preeklamsia karena penyakit ini bisa terjadi secara tiba-tiba, dengan mengetahui pathogenesis yang menyebabkan preeklamsia sangat membantu wanita hamil untuk dapat mendeteksi preeklamsia sejak dini.

Metodologi

Review artikel ini dilakukan dalam lima tahap meliputi pengembangan pertanyaan penelitian, pencarian dan ekstraksi artikel terkait, pemilihan studi yang relevan, tabulasi dan ringkasan data, dan pelaporan hasil.

Development Of Research Question

Pertanyaan penelitian utama yang dibahas dalam studi tinjauan ini adalah sebagai berikut: faktor *angiogenik* sebagai biomarker pada *pathogenesis* preeklamsia?

Extraction Of Articles Meeting Inclusion Criteria

Berikut ini adalah kriteria inklusi untuk tinjauan terstruktur ini:

Uji klinis dan studi kuasi-eksperimental dengan kelompok kontrol dan intervensi yang diterbitkan dari tahun 2010 hingga 2021, artikel yang berfokus pada *pathogenesis* pada preeklamsia, dan penelitian yang menjelaskan hasil intervensi. Perlu dicatat bahwa artikel yang tidak memenuhi kriteria inklusi, studi teks lengkap dalam bahasa selain bahasa Inggris, serta ringkasan artikel yang dipresentasikan pada konferensi yang tidak memiliki teks lengkap kasus-kontrol atau *cross-sectional* akan dikeluarkan.

Search And Extraction Of Related Articles

Peneliti menggunakan kata kunci berikut dalam bahasa Inggris dan Indonesia sebagai strategi pencarian dalam penelitian ini: Faktor *angiogenik*, *pathogenesis*, preeklamsia.

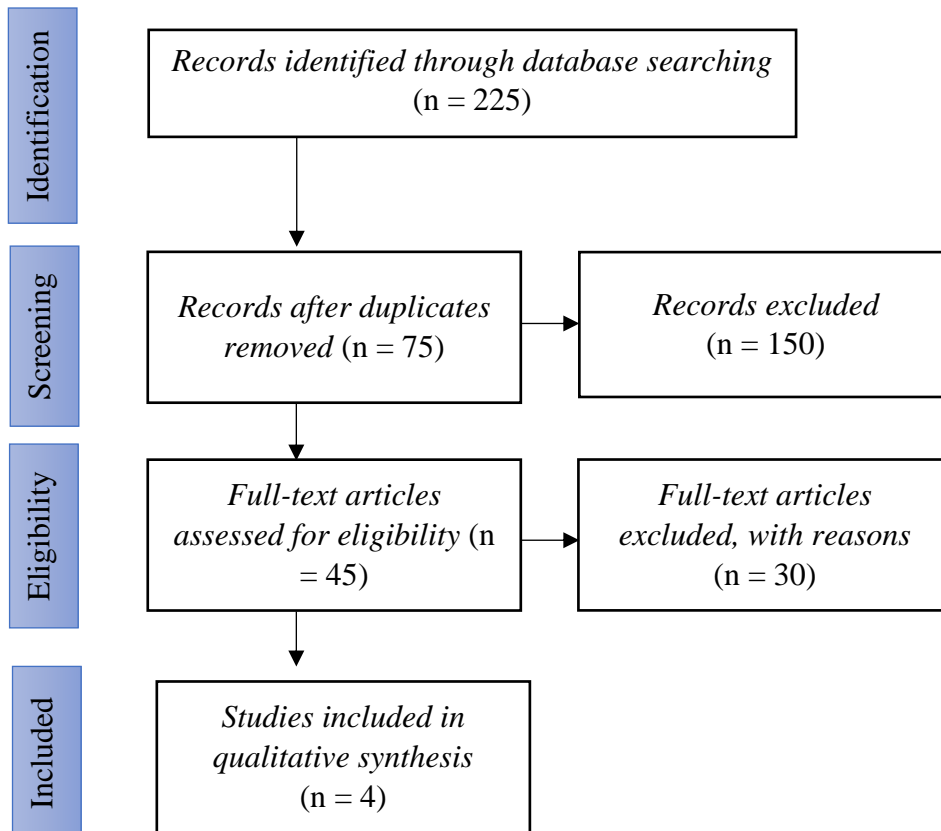
Untuk mengidentifikasi semua artikel yang dipublikasikan secara online, pencarian juga dilakukan secara internasional dan nasional (*Google Scholar*, *Science Direct*, *Web of Science*, *Cochrane Library*, *Springer*, *PubMed*, *Scopus*, dan *Elsevier*). Selain itu, referensi dari artikel yang diambil secara manual dicari di jurnal untuk mengekstrak studi tentang topik terkait.

Tabulation and Summarization Of Data

Artikel dicari secara terpisah di berbagai bidang dan saling dihubungkan. Setelah membaca abstrak dan teks lengkap dari artikel yang memenuhi syarat, data diekstraksi dan di rangkum kemudian dikategorikan berdasarkan nama/tanggal penulis, judul, metode penelitian dan hasil [Tabel 1].

Hasil Penelitian

Dalam pencarian awal artikel, 225 studi ditemukan dan diimpor ke EndNote X7, dan kemudian 75 artikel dihapus karena diduplikasi. Selama pemutaran tahap, 150 studi dicoret mengingat judul dan abstraknya masing-masing. Setelah itu, penuh teks dari 45 artikel diperiksa dan 30 studi dihapus karena tidak memenuhi kriteria inklusi. Akhirnya, 4 artikel dimasukkan dalam tinjauan ini [Gambar 1].



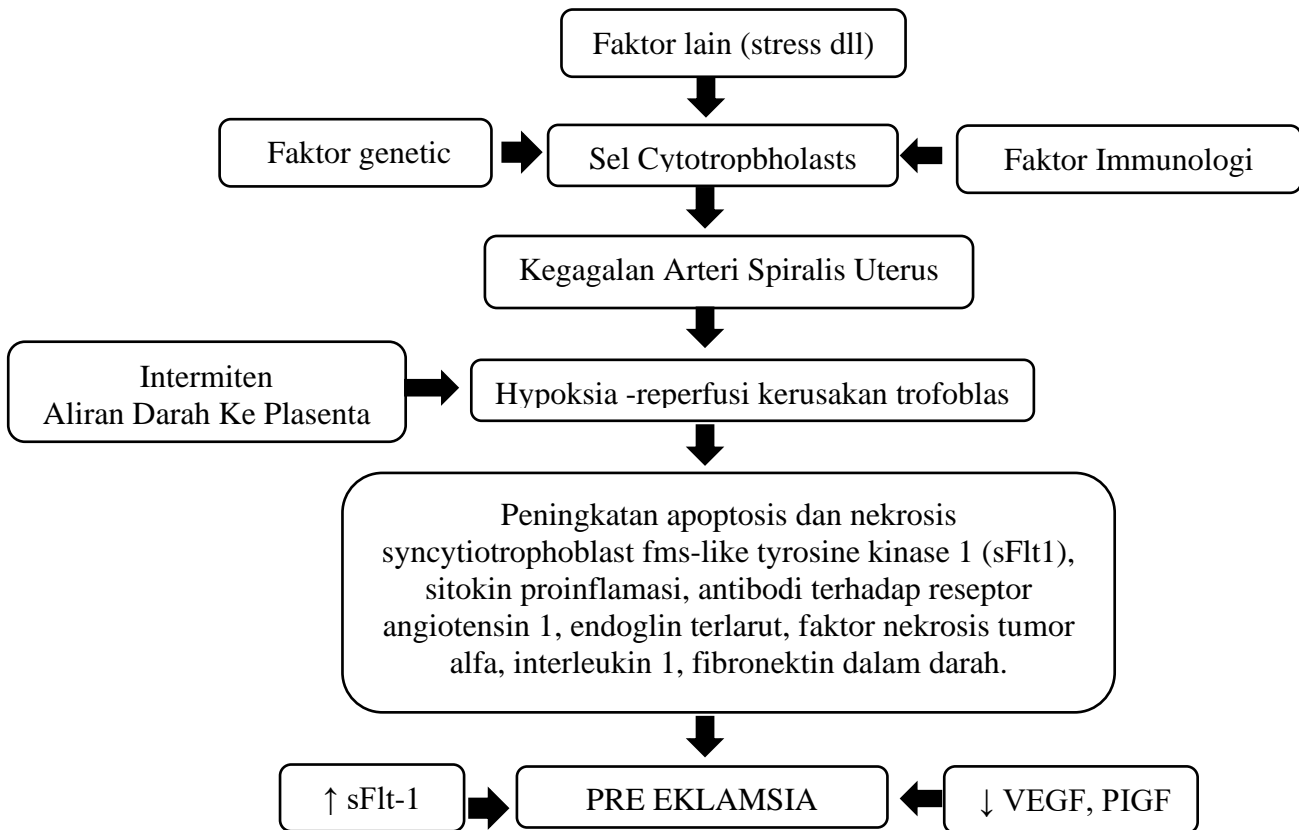
Didapatkan bahwa ada beberapa faktor angiogenik yang bisa digunakan sebagai biomarker. Gangguan trombotik (misalnya, sindrom antibodi antifosfolipid) Pensinyalan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan peran *syncytiotrophoblast fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt-1) pada disfungsi endotel ibu. Ada banyak bukti yang menunjukkan hal itu VEGF, dan mungkin *placental growth factor* (PlGF) diperlukan untuk menjaga kesehatan endotel di beberapa jaringan termasuk ginjal dan mungkin plasenta. Pada kehamilan normal, plasenta menghasilkan konsentrasi VEGF, PlGF, dan sFlt-1. Pada preeklamsia, kelebihan sFlt-1 plasenta mengikat VEGF dan PlGF yang bersirkulasi dan mencegah interaksinya. dengan reseptor permukaan sel endotel yang menyebabkan disfungsi endotel (Hod et al., 2015)

Tabel 1: Ringkasan beberapa penelitian yang dilakukan terkait *angiogenik soluble fms-like tyrosine kinase-1* dan *vascular endothelial growth factor* pada ibu hamil resiko preeklamsia

NO.	PENULIS	JUDUL	METODE	KESIMPULAN
1.	Sri Sulistyowati, Soetrisno, Supriyadi Hari Respati, Bambang Eko Wiyono (Sri, Sulistyowati, Soetrisno, Supriyadi Hari Respati, 2015)	Faktor Angiogenik Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 Dan Vascular Endothelial Growth Factor Pada Ibu Hamil 8 – 20 Minggu Dengan Risiko Preeklamsia	Observational analytic with cross sectional method performed at the Obstetrics and Gynecology, Dr. Moewardi Hospital/ Medical Faculty Sebelas Maret University Surakarta and Prodia laboratory since November – December 2013. Number of samples studied was 30 samples, comprising 15 samples of normal pregnancy and pregnancy with preeclampsia risk with 8 – 20 weeks of gestational age. The sFlt-1 and VEGF serum levels was assessed using ELISA and analyzed using t-test.	sFlt-1 level is higher and VEGF level is lower in pregnant women with preeclampsia risk than normal pregnancy on 8 – 20 weeks gestational age.
2.	Dominique Mannaerts, Ellen Faes, Jan Gielis, Emeline Van Craenenbroeck, Paul Cos, Marc Spaanderman, Wilfried Gyselaers, Jerome Cornette and Yves Jacquemyn (Mannaerts et al., 2018)	Oxidative stress and endothelial function in normal pregnancy versus pre-eclampsia, a combined longitudinal and case control study	The study is pregnant patients ≥ 18 years old with a singleton pregnancy will be followed throughout pregnancy and until 6 months post-partum. Normotensive pregnant women. Maternal blood concentration of superoxide (O_2^-) and placental concentration of NO will be determined using EPR (electron paramagnetic resonance). Endothelial function and arterial stiffness will be evaluated using respectively Peripheral Arterial Tonometry (PAT), Flow-Mediated Dilatation (FMD) and applanation tonometry. Placental expression of eNOS (endothelial NOS) will be determined using immune-histochemical staining.	The results of Endopreg will provide longitudinal information on in vivo endothelial function and in vitro OS during normal pregnancy and PE. Adoption of these vascular tests in clinical practice potentially predicts patients at risk to develop cardiovascular events later in life after PE pregnancies. $\bullet NO, O_2^-$ and eNOS measurements provide further insight in the pathophysiology of PE.
3.	P Gathiram, J Moodley	Pre-eclampsia: its pathogenesis and pathophysiology	This review covers the latest thoughts on the pathogenesis and pathology of pre-eclampsia. The central hypothesis is that pre-eclampsia	imbalance in favour of anti-angiogenic factors leads to widespread endothelial dysfunction,

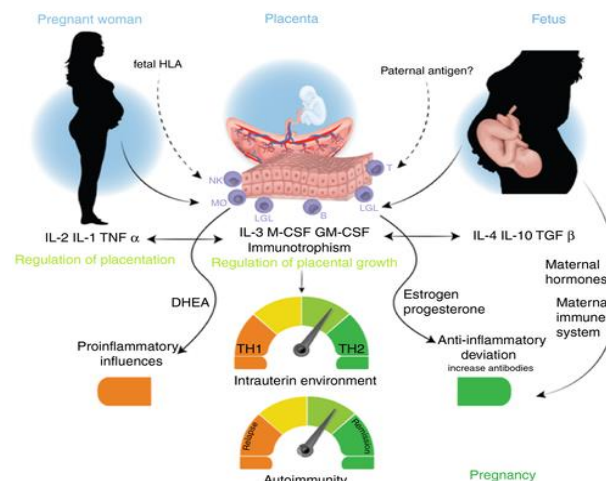
(Gathiram & Moodley, 2016)		results from defective spiral artery remodelling, leading to cellular ischaemia in the placenta, which in turn results in an imbalance between anti-angiogenic and pro-angiogenic Factors	affecting all the maternal organ systems. In addition, there is foetal growth restriction (FGR). The exact aetiology remains elusive
4. Sharon E. Maynard and S. Ananth Karumanchi (Maynard & Karumanchi, 2011)	Angiogenic Factors and Preeclampsia	A systematic review of observational and experimental studies.	Increased expression of soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt1), together with decreased placental growth factor (PlGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling

Pembahasan



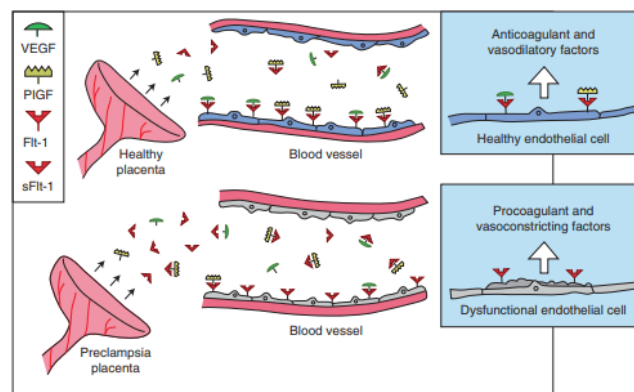
Gambar 2. Summary of the pathogenesis of preeclampsia

Etiologi dan patogenesis preeklamsia (PE) belum ditemukan dijelaskan sepenuhnya, perkembangan PE dianggap terjadi setelah proses dua langkah. Tahap pertama melibatkan plasentasi cacat, mungkin sebagai akibat dari ketidaksesuaian respon imun lokal ibu terhadap jaringan janin ditambah dengan *diferensiasi* abnormal sel sitotrofoblas selama invasi mereka ke arteri spiralis uterus. Gejala ini menyebabkan penurunan ukuran plasenta dan pembatasan utero-plasenta aliran darah, yang tidak memenuhi kebutuhan janin yang sedang tumbuh. Akibatnya, iskemia / hipoksia plasenta diikuti oleh peningkatan apoptosis dan nekrosis syncytiotrophoblast dan dengan pelepasan mikrovesikel dan puing-puing seluler oleh trofoblas.



Gambar 3: (Ysrraelit & Correale, 2019). *Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development*

Ada juga pelepasan faktor perusak asal plasenta, seperti *fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt1), sitokin proinflamasi, antibodi terhadap reseptor angiotensin 1, endoglin terlarut, faktor nekrosis tumor alfa, interleukin 1, fibronektin, dalam darah.



Gambar 4: Karumanchi et al. 2005; dalam (Timofeeva et al., 2018)

Faktor koagulasi VIII ke dalam aliran darah ibu. Secara keseluruhan, perubahan ini mengarah pada permulaan tahap kedua PE yang terjadi setelah 20 minggu kehamilan dan ditandai dengan disfungsi endotel sistemik di banyak organ dan sistem termasuk ginjal, sistem kardiovaskular, hati, otak, dan lainnya (Timofeeva et al., 2018)

Beberapa penelitian sebelumnya telah digunakan sebagai penanda yang bermanfaat untuk memberi dokter keyakinan dalam memprediksi PE pada trimester pertama. Penemuan pengujian cfDNA dalam plasma ibu akan merevolusi pendekatan saat ini untuk skrining aneuploidi. Tingkat cfDNA jelas meningkat sebelum timbulnya gejala klinis terkait kehamilan komplikasi, seperti PE, IUGR, persalinan prematur, previa plasenta, dan hiperemesis gravidarum (Park et al., 2015). Usia ibu lanjut/*advanced maternal age* (AMA) telah dikaitkan dengan hasil akhir kehamilan yang negatif. *oksidatif stress* (OS) dan disfungsi plasenta yang rusak merupakan faktor penyebabnya. Kehamilan AMA mungkin menghasilkan lebih banyak prooksidan dan molekul antiangiogenik dan mungkin menggunakan protein antioksidan untuk proses metabolisme maka konsentrasi TAC dan PIGF yang beredar berkurang. Selain itu, peningkatan sFlt-1 dan 8-epiPGF2 α di AMA merupakan indikasi bahwa penanda ini dapat memainkan peran sinergis dalam disfungsi endotel dan plasenta yang berpuncak pada hasil kehamilan yang merugikan ini (Anto et al., 2018)

Simpulan

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan tentang beberapa pathogenesis pada preeklamsia yang telah diuraikan sebelumnya, maka dapat ditarik simpulan bahwa penurunan dari VEGF, PlGF, dan kenaikan sFlt-1 bisa digunakan biomarker dalam mendeteksi dini preeklamsia.

Referensi

- Anto, E. O., Owiredu, W. K. B. A., Sakyi, S. A., Turpin, C. A., Ephraim, R. K. D., Fondjo, L. A., Obirikorang, C., Adua, E., & Acheampong, E. (2018). Adverse pregnancy outcomes and imbalance in angiogenic growth mediators and oxidative stress biomarkers is associated with advanced maternal age births: A prospective cohort study in Ghana. *PLoS ONE*, *13*(7), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200581>
- Dulay, B. A. T., Line, M., & System, H. (2022). *Preeclampsia and Eclampsia*.
- Gathiram, P., & Moodley, J. (2016). Pre-eclampsia: Its pathogenesis and pathophysiology. *Cardiovascular Journal of Africa*, *27*(2), 71–78. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2016-009>
- Hod, T., Cerdeira, A. S., & S. Ananth Karumanchi. (2015). Molecular mechanisms of preeclampsia. [German]. *Gynakologe*, *37*(2), 132–139. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed6&AN=2004136466%5Cnhttps://maastrichtuniversity.on.worldcat.org/atoztitles/link?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.1007%2Fs00129-003-1480-9&issn=0017-5994&isbn=&volume=37&issue=2&spa>
- Mannaerts, D., Faes, E., Gielis, J., Van Craenenbroeck, E., Cos, P., Spaanderman, M., Gyselaers, W., Cornette, J., & Jacquemyn, Y. (2018). Oxidative stress and endothelial function in normal pregnancy versus pre-eclampsia, a combined longitudinal and case control study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, *18*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1685-5>
- Maynard, S. E., & Karumanchi, S. A. (2011). Angiogenic Factors and Preeclampsia. *Seminars in Nephrology*, *31*(1), 33–46. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.10.004>
- Park, H. J., Shim, S. S., & Cha, D. H. (2015). Combined screening for early detection of pre-eclampsia. *International Journal of Molecular Sciences*, *16*(8), 17952–17974. <https://doi.org/10.3390/ijms160817952>
- Sri, Sulistyowati, Soetrisno, Supriyadi Hari Respati, B. E. W. (2015). FAKTOR ANGIOGENIK SOLUBLE FMS-LIKE TYROSINE KINASE-1 pada Ibu Hamil 8 – 20 Minggu dengan Risiko Preeklampsia DAN VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR PADA IBU HAMIL 8 – 20 MINGGU DENGAN RISIKO PREEKLAMPSIA. *Jurnal Kesehatan Reproduksi*, *2*(1), 53–59.
- Timofeeva, A. V., Gusar, V. A., Kan, N. E., Prozorovskaya, K. N., Karapetyan, A. O., Bayev, O. R., Chagovets, V. V., Kliver, S. F., Iakovishina, D. Y., Frankevich, V. E., & Sukhikh, G. T. (2018). Identification of potential early biomarkers of preeclampsia. *Placenta*, *61*, 61–71. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.11.011>
- Ysraelit, M. C., & Correale, J. (2019). Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology*, *156*(1), 9–22. <https://doi.org/10.1111/imm.13004>