

ABSTRAK

PERKEMBANGAN TERKINI BIOMARKER PADA PREEKLAMPSIA (*UPDATES ON BIOMARKERS IN PREECLAMPSIA*)

John Wantania

Fakultas Kedokteran – Universitas Sam Ratulangi Manado

Preeklampsia seringkali berakhir dengan morbiditas & mortalitas pada ibu hamil dan janin yang dikandungnya. Adanya petanda untuk memprediksi kemungkinan terjadinya preeklampsia merupakan hal yang sangat penting berkaitan dengan diagnostik dini, prevensi, persiapan terapi dan follow up. Sejumlah biomarker telah coba dikembangkan sejak lama oleh sejumlah ilmuwan dan peneliti, namun hingga kini belum dijumpai biomarker yang dapat digunakan secara tunggal karena tingkat akurasi yang terbatas. Hal tersebut juga berkaitan dengan kompleksitas pathogenesis preeklampsia.

Berbagai model kombinasi baik dengan sesama biomarker maupun dengan factor risiko dan kondisi klinis serta pemeriksaan penunjang seperti USG telah coba dikembangkan untuk mendapatkan akurasi yang lebih tinggi, dengan tetap mempehitungkan kriteria metode skrining yang ideal. Penelitian-penelitian lanjut selain mencari petanda baru, juga mencoba lebih mendalami petanda-petanda yang telah cukup mapan.

Kata kunci : Biomarker, Prediksi, Preeklampsia

PERKEMBANGAN TERKINI BIOMARKER PADA PREEKLAMPSIA (UPDATES ON BIOMARKERS IN PREECLAMPSIA)

John Wantania

**Bagian Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi /
RSUP Prof Dr RD Kandou Manado**

Menurut data WHO sekitar sepuluh tahun lalu menunjukkan bahwa lebih dari 63,000 kematian maternal di seluruh dunia terkait dengan preeklampsia (WHO, 2005) sedangkan data terakhir menunjukkan bahwa kontribusi preeklampsia diperkirakan sekitar 5 kali terhadap morbiditas & mortalitas maternal-neonatal (Bilano et al, 2014).

Preeklamsia adalah gangguan multisistem dalam kehamilan, yang mempersulit 3% -5% dari kehamilan di dunia barat. Ini adalah penyebab utama morbiditas ibu dan mortalitas di seluruh dunia.¹ Gambaran klinis umum yang dijumpai seperti hipertensi dan proteinuria yang terjadi setelah 20 minggu kehamilan pada wanita yang sebelumnya diketahui tidak memiliki hipertensi. Tanda-tanda dan gejala lain termasuk edema dan sakit kepala, dan pada kasus yang berat, kondisi ini berhubungan dengan kejang (eklampsia), disfungsi ginjal dan hati, serta kelainan pembekuan darah, Sindrom distress Pernapasan pada orang dewasa dan pertumbuhan janin terhambat (IUGR) (Cunnigham et al, 2014).

Pada preeklampsia, invasi sel-sel trofoblas pada lapisan otot arteri spiralis dan jaringan matriks sekitarnya tidak terjadi atau tidak sempurna. Lapisan otot arteri spiralis tetap kaku dan keras sehingga lumen arteri spiralis sulit mengalami distensi dan vasodilatasi. Akibatnya, arteri spiralis relatif mengalami vasokonstriksi akibat terjadi kegagalan “remodelling arteri spiralis”, sehingga aliran darah uteroplasenta kurang, dan terjadilah hipoksia dan iskemia plasenta. Diameter rata-rata arteri spiralis pada preeklampsia lebih kecil dari kehamilan normal, sehingga resistensinya lebih tinggi dengan aliran darah yang lebih terbatas. Dampak kerusakan lebih lanjut tidak hanya penurunan fungsi fetoplasenter, tetapi juga pengeluaran sejumlah faktor ke dalam sirkulasi darah ibu yang mengakibatkan gangguan, disfungsi dan kerusakan endotel serta menimbulkan manifestasi klinis maternal (Powe et al, 2011; Cunningham et al, 2014).

Kebanyakan faktor yang dihasilkan dari Maternal Fetal Interface tersebut bisa dijumpai di sirkulasi maternal sehingga tampaknya bisa digunakan sebagai biomarker atau petanda pada

preeklampsia. Diharapkan sejumlah marker tersebut memiliki potensi dalam membantu deteksi dini, pengelolaan bahkan pencegahan terjadinya preeklampsia.

Sejumlah biomarker awal yang terkait dengan trofoblast atau desidua dapat menggambarkan disfungsi plasenta yang merupakan aspek penting dalam patogenesis awal preeklampsia, sedangkan produk lain yang timbul belakangan lebih mencerminkan respon sistemik dari sistem maternal terhadap kehamilan yang abnormal sebagai dampak dari inflamasi ataupun gangguan metabolik.

Biomarker yang cukup penting dalam patogenesis preeklampsia adalah faktor angiogenik yang terdiri dari pro-angiogenik dan anti-angiogenik. Akibat iskemia plasenta, terjadilah pelepasan faktor-faktor soluble ke dalam sirkulasi maternal yang berperan penting dalam terjadinya disfungsi endotel yang menjadi ciri khas preeklampsia. (Mikat et al, 2012). Ada 2 protein antiangiogenik yang diproduksi secara berlebihan dan meningkat dalam sirkulasi maternal sehingga turut bertanggung jawab terhadap fenotipe preeklampsia, yaitu soluble FMS-like tirosinkinase-1 (sFlt-1) dan soluble Endoglin (sEng), sedangkan faktor-faktor proangiogeniknya adalah Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Placental Growth Factor (PlGF) dan Transforming Growth Factor - β 1 (TGF β -1). (Lindheimer & Romero, 2007). Disfungsi endotel pada preeklampsia dikaitkan dengan ketidakseimbangan dari faktor-faktor angiogenik ini. Hal ini ditandai dengan kadar yang tinggi dari Soluble FMS-Like Tirosinkinase-1 (sFlt-1) dan Soluble endoglin, serta kadar yang rendah dari faktor pertumbuhan plasenta (PlGF) dan faktor pertumbuhan vaskular endotel (VEGF). (Eiland et al, 2012).

Soluble Flt-1 atau sinonim dengan soluble reseptor VEGF, banyak diproduksi oleh sitotrofoblas pada saat terjadi invasi trofoblas pada jaringan sekitarnya dan peningkatan dari sFlt-1 ditemukan terjadi pada sebagian besar pasien preeklampsia (Noris et al., 2005; Levine et al., 2006; Lyall et al., 2007). Lyall dkk mengemukakan bahwa terjadi penurunan konsentrasi kadar VEGF pada preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan normal. Adanya peningkatan reseptor VEGF yaitu sFlt-1 pada preeklampsia sehingga kadar VEGF pada penderita preeklampsia menurun (Lyall et al., 2007).

Secara ringkas dapat kami gambarkan bahwa faktor antiangiogenik yang bersifat "reseptor soluble" dan beredar dalam sirkulasi maternal ini bisa mengikat faktor-faktor proangiogenik yang seharusnya terikat ke reseptornya di dinding pembuluh darah. Akibatnya faktor pro-angiogenik tidak bisa mempertahankan fungsi normal pembuluh darah tersebut.

Berbagai pemeriksaan untuk menilai faktor-faktor penanda biologis, biokimiawi, dan biofisik yang dapat menunjukkan proses perkembangan plasentasi atau perkembangan abnormal plasenta masih menunjukkan sensitifitas dan spesifisitas yang rendah sehingga belum ada petanda khusus yang bisa digunakan sebagai prediktor mutlak dari preeklampsia. (Cunningham et al, 2014). Upaya untuk

deteksi dini sangat dibutuhkan sebagai salah satu pendekatan untuk memperpanjang usia kehamilan yang masih sangat dini, maupun untuk memperkirakan dan mencegah timbulnya komplikasi.

Sekalipun cukup menjanjikan untuk deteksi dini namun faktor angiogenik umumnya baru tergambar pada kehamilan trimester 2 ke atas atau sekitar 5-7 minggu sebelum onset terjadinya preeklampsia dengan berbagai variasinya. Hal ini tetap menimbulkan keterbatasan dalam prediksi dan deteksi dini preeklampsia. Lewat deteksi dini diharapkan pasien yang didapatkan berisiko secara laboratoris, bisa diawasi dan dikelola lebih awal sebelum terjadi penyulit sehingga luaran bisa lebih baik dan komplikasi lebih minimal.

Keterbatasan lain yaitu preeklampsia tidak berkembang pada semua wanita dengan kadar sFlt-1 yang tinggi atau kadar PlGF yang rendah, serta preeklampsia juga bisa terjadi pada beberapa wanita dengan kadar sFlt-1 yang rendah dan PlGF yang tinggi. (Kanasaki et al, 2008). Penelitian Reyes (2012) juga mendapatkan variasi kadar sFlt1 lebih tinggi pada kelompok preeklampsia onset dini dibandingkan normotensi, sedangkan soluble Endoglin tampaknya mempunyai kadar lebih tinggi untuk Preeklamsi onset lanjut dan Preeklamsi Berat (Reyes et al, 2012).

Akibat keterbatasan yang ada, penggunaan kombinasi biomarker dengan melibatkan faktor angiogenik, diharapkan dapat meningkatkan sensitifitas dan atau spesifisitas dibandingkan dengan marker atau petanda tunggal. Pada populasi risiko rendah, kombinasi Placental protein 13 (PP13), pregnancy-associated plasma protein (PAPP-A), disintegrin dan metalloprotease-12 (ADAM12), activin A, atau inhibin A diukur pada saat trimester pertama atau awal trimester kedua dan arteri uterine doppler pada trimester kedua tampak menjanjikan (sensitivitas 60%-80%, spesifisitas 80%). Pada populasi risiko tinggi, kombinasi PP13 dan indeks pulsatile pada trimester pertama menunjukkan sensitivitas 90% dan spesifisitas 90% pada sebuah penelitian terbatas pada preeklampsia berat. (Giguere et al, 2010)

Penggunaan kombinasi biokimia dan marker ultrasonografi bisa menunjukkan prediksi awal preeklampsia lebih baik, apalagi bila memperhitungkan tingkat risiko pasien. Keterlibatan faktor angiogenik sangat penting, sehingga penggunaannya sebagai biomarker tetap diperhitungkan dengan berbagai cara, termasuk pada awal kehamilan. (Giguère et al, 2010). Penggunaan marker kombinasi baik pada preeklampsia onset dini dan lanjut telah diteliti oleh Kuc dkk (2013). Mereka mengemukakan bahwa pemeriksaan MAP, PAPP-A, ADAM12 dan PlGF pada trimester pertama yang dikombinasi dengan karakteristik maternal merupakan marker yang cukup menjanjikan dalam menilai resiko preeklampsia, khususnya preeklampsia onset dini yang disertai dengan bayi kecil masa kehamilan. (Kuc et al, 2013)

Penelitian kami mencoba untuk melihat perubahan atau proses dinamis pada soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) sebagai faktor anti-angiogenik dan hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α)

sebagai penanda hipoksia pada kehamilan normotensif dan preeklampsia pada waktu pertengahan dan akhir kehamilan. Penelitian kohort yang kami lakukan sejak trimester kedua mendapatkan kadar sFlt-1 mengalami kenaikan pada kehamilan preeklampsia dan normotensi. Peningkatan konsentrasi sFlt-1 yang lebih tinggi terlihat pada kelompok preeklampsia, dibandingkan normotensi. Kondisi yang sama juga terjadi pada kadar HIF-1 α . Hanya saja kelemahan pada penelitian ini yaitu hasil yang didapatkan tidak sampai mencapai nilai signifikan karena sebagian besar preeklampsia yang terjadi hanya sebatas preeklampsia ringan. Pertimbangan kadar sampel lokal atau sistemik tentu turut mempengaruhi hasil. (Wantania et al, 2013).

Kombinasi biomarker sejak trimester I mencoba untuk menemukan kombinasi yang terbaik, termasuk dengan melibatkan faktor angiogenik. Penelitian Akolekar et al 2013, memperlihatkan suatu model untuk skrining trimester pertama dengan menggunakan karakteristik maternal, dan petanda biofisik dan biokimia. Pada kehamilan dengan preeklampsia, terdapat korelasi linear antara nilai MoM arteri uterine PI, MAP, PAPP-A dan PIGF dengan usia gestasi saat melahirkan dan deviasinya dari normal tampak lebih tinggi pada preeklampsia onset dini dibandingkan dengan onset lanjut. Sebagian besar kasus yang terdeteksi akhirnya membutuhkan terminasi sebelum usia 34 minggu (Akolekar et al, 2013).

Terobosan lain yang telah coba dilakukan pada awal kehamilan yaitu dengan melihat ekspresi gen faktor angiogenik melalui Chorionic Villous Sampling pada trimester awal. Farina (2008) meneliti alterasi langsung ekspresi mRNA pada sampel villi korialis dari wanita hamil 11 minggu yang selanjutnya menderita preeklampsia pada kehamilan lanjut. Seluruh spesimen mRNA yang dimasukkan dalam studi ini, secara signifikan terganggu dibandingkan dengan control, di mana mRNA untuk Eng dan TGF-beta1 merupakan marker dengan derajat aberasi tertinggi pada preeklampsia dibandingkan kelompok kontrol.

Kehamilan juga dapat dianggap sebagai mobil dengan akselerator dan rem. Peradangan/inflamasi, stres oksidatif dan ketidakseimbangan dalam angiogenik bertindak sebagai 'akselerator'. 'Sistem pengereman' termasuk jalur pelindung dari hem oxygenase 1 (juga disebut sebagai Hmox1 atau HO-1) dan cystathionine- γ -liase (juga dikenal sebagai CSE atau Cth), yang menghasilkan karbon monoksida (CO) dan hidrogen sulfida (H₂S). Kegagalan di jalur ini (rem) menghasilkan kehamilan akan keluar dari kontrol menyebabkan kerusakan. Sederhananya, preeklampsia adalah kelainan/cacat akselerator-rem. Faktor CO dan H₂S juga tampaknya cukup menjanjikan karena kemampuan mereka yang unik untuk menekan faktor anti-angiogenik sFlt-1 dan soluble Endoglin serta untuk mempromosikan PIGF dan eNOS. Diharapkan penelitian yang berkembang lewat jalur ini juga bisa menemukan kunci untuk menemukan pengobatan yang lebih tepat. (Ahmed et al, 2015).

DAFTAR PUSTAKA

Ahmed A, Ramma W. 2015. Unravelling the theories of pre-eclampsia: are the protective pathways the new paradigm? *Br J Pharmacol* 172:1574–86

Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, et al. 2013. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther* 33:8–15.

Bilano VL, Ota E, Ganchimeg T, Mori R, Souza JP. 2014. Risk Factors of Pre-eclampsia/Eclampsia and Its Adverse Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A WHO Secondary Analysis.

Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom L, Hauth JC, Rouse DJ, Wenstrom KD. 2014. Pregnancy hypertension in Williams Obstetrics 24th ed. New York: McGraw-Hill Book Company.

Eiland E, Nzerue C, Faulkner M. 2012. Preeclampsia 2012. *J Preg.* 586578: doi:10.1155/2012/586578

Farina A, Sekizawa A, De Sanctis P, et al. 2008. Gene expression in chorionic villous samples at 11 weeks' gestation from women destined to develop preeclampsia. *Prenat Diagn* 28(10):956-61. doi: 10.1002/pd.2109.

Giguère Y, Charland M, Bujold E, et al. 2010. “Combining Biochemical and Ultrasonographic Markers in Predicting Preeclampsia: A Systematic Review”. *Clin Chem* 56 : 361-74

Kanasaki K., Palmsten K., Sugimoto H, et al. 2008. Deficiency in catechol-O methyltransferase and 2-methoxyoestradiol is associated with pre-eclampsia. *Nature* 453(7198):1117-21.

Kuc S, Koster MPH, Franx A, Schielen PCJI, Visser GHA. 2013. Maternal Characteristics, Mean Arterial Pressure and Serum Markers in Early Prediction of Preeclampsia. *PLoS One* 8(5):e63546.

Levine RJ, Qian C, Maynard SE, et al. 2006. Serum sFLT-1 concentration during preeclampsia and mid trimester blood pressure in healthy nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 194: 1034-1041.

Lindheimer MD, and Romero R. 2007. Emerging Roles of Antiangiogenic and Angiogenic Proteins in Pathogenesis and Prediction of Preeclampsia. *Hypertens* 50:35-36

Lyall F, Bellfort M. 2007. Pre-eclampsia: etiology and clinical practice. Cambridge University Press: United Kingdom.

Mikat B, Gellhaus A, Wagner N, Birdir C, Kimmig R, Koninger A. 2012. Early Detection of Maternal Risk for Preeclampsia. ISRN Obstet Gynecol 172808: doi:10.5402/2012/172808

Noris M, Perico M, Remuzzi G. 2005. Mechanism of Disease : Pre-eclampsia. Nat Clin Pract Nephro. 1: 98-114.

Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. 2011. Preeclampsia, a Disease of the Maternal Endothelium, The Role of Antiangiogenic Factors and Implications for Later Cardiovascular Disease. Circ 123:2856-2869

Reyes LM, Garcia RG, Ruiz SL, et al. 2012. Angiogenic imbalance and plasma lipid alteration in women with preeclampsia from a developin countries. Growth Factors 30(3).

Wantania J, Bakri S, Pandelaki K, Chalid M. (2013). Altered level of Soluble fms-like Tyrosine Kinase 1 (sFlt1) and Hypoxia Inducible Factor-1 α in Normotensive Pregnancy and Preeclampsia. Indones Biomed J 2013; 5(2):121-8.

WHO. 2005. Make every mother and child count, in The world health report. WHO Press: Geneva.



Sertifikat



diberikan kepada :

Dr. dr. John J. E. Wantania, SpOG (K)

sebagai :

PEMBICARA

dalam acara :

PERTEMUAN ILMIAH TAHUNAN FETOMATERNAL ke 16
Manado, 09 - 11 Maret 2015

No. SKP IDI : 1635/PB/A.4/02/2015 | Peserta : 15 SKP | Pembicara : 12 SKP | Moderator : 4 SKP | Panitia : 2 SKP
No.-SKP IBI : 2691/SKP-IBI/III/2015 | Peserta : 3 SKP | Pembicara : 3 SKP | Moderator : 1 SKP

dr. Nurdadi Saleh, SpOG
Ketua PB POGI

Prof. Dr. dr. Johannes C. Mose, SpOG (K)
Ketua HKFM

dr. Junneke J. Kaeng, SpOG (K)
Ketua Panitia

