

**HUBUNGAN FAKTOR BIOLOGIK TERHADAP  
KADAR SFLT-1 SERUM PADA WANITA HAMIL  
DENGAN PREEKLAMPSIA BERAT**



UNIVERSITAS ANDALAS

TESIS

**RONI JAYA PUTRA**

No.CHS : 16690

**PPDS OBSTETRI DAN GINEKOLOGI**

**BAGIAN / SMF OBSTETRI DAN GINEKOLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNAND**

**RSUP Dr. M. DJAMIL PADANG**

**2010**

**HUBUNGAN FAKTOR BIOLOGIK TERHADAP  
KADAR SFLT-1 SERUM PADA WANITA HAMIL  
DENGAN PREEKLAMPSIA BERAT**



**UNIVERSITAS ANDALAS**

**TESIS**

**RONI JAYA PUTRA**

**No.CHS : 16690**

**PPDS OBSTETRI DAN GINEKOLOGI**

**BAGIAN / SMF OBSTETRI DAN GINEKOLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNAND**

**RSUP Dr. M. DJAMIL PADANG**

**2010**

**HUBUNGAN FAKTOR BIOLOGIK TERHADAP  
KADAR SFLT-1 SERUM PADA WANITA HAMIL DENGAN  
PREEKLAMPSIA BERAT**

**TESIS**

**RONI JAYA PUTRA**

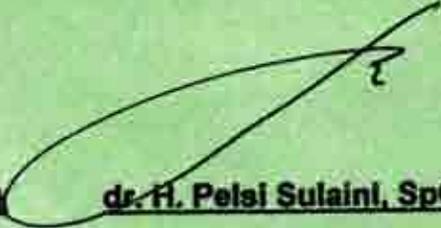
**Disahkan pada tanggal : 18 OKTOBER 2010**

**Ketua Bagian/ SMF  
Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran UNAND/  
RS. Dr. M. Djamil Padang**

**Ketua Program Studi  
PPDS Obstetri dan Ginekologi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Andalas Padang**

  
**DR. dr. H. Joerizal Serudji, SpOG (K)**

**NIP. 19560829 198403 1 001**

  
**dr. H. Pelsi Sulaini, SpOG (K)**

**NIP. 19510808 198011 1 001**

**HUBUNGAN FAKTOR BIOLOGIK TERHADAP  
KADAR SFLT-1 SERUM PADA WANITA HAMIL DENGAN  
PREEKLAMPSIA BERAT**

**TESIS**

**RONI JAYA PUTRA**

**Disahkan pada tanggal : 18 OKTOBER 2010**

**PENGUJI**

**1. dr. H. Ariadi, SpOG**

: .....

**2. dr. Hj. Putri Sri Lasmias, SpOG (K)**

: .....

**PEMBIMBING**

**1. DR.dr. H. Josertzal Serudji, SpOG (K)**

: .....

**2. dr. H. Zulkamain Agus, MSc, MPH, SpGK**

: .....

Putra J.R. 2010. Biological Factors Relation with sFlt-1 Serum Levels in Pregnant Women With Severe Preeclampsia. Thesis. Department of Obstetrics / SMF Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Andalas University Dr. M. Djamil Padang

**Background:** Preeclampsia is a pregnancy complication with serious consequences for mother and fetus. Pathogenesis of preeclampsia is still not clearly known, but estimated to be related to the process of angiogenesis and vaskulogenesis that occurred on fetomaternal circulation. The process of angiogenesis and growth factor vaskulogenesis including Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and placental growth factor (PIGF). Stacking the secretion of anti-angiogenic molecules produced by the placenta, known as the soluble FMS-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1, also called sVEGR-1) is believed to play a role in the pathogenesis of preeclampsia. While epidemiological studies showed the presence of factors that influence the risk of preeclampsia. This raises the assumption that there is a correlation between sFlt-1 with biological factors.

**Objective:** To know the relationship between biological factors on sflt-1 serum levels in pregnant women with severe preeclampsia

**Location:** Delivery Room Dr. M. Djamil Padang

**Design:** Cross Sectional Study

**Materials and Methods:** Research start from January 20, 2010 until July 18, 2010. samples were selected by Consecutive sampling method which pregnant women with severe preeclampsia are eligible. The selection of research subjects in a consecutive manner that meets the inclusion and exclusion criteria were found 32 (pregnant women with severe pre eclampsia). Each sample performed the blood sampling using a 5 ml syringe and then sent to the Molecular Biology of Medical Faculty of UGM for checking levels of sFlt-1. SFIt-1 Examination conducted using the method of Sandwich Elisa. Data analysis and statistical test is done by computer using the software program Statistical Program for Social Science (SPSS)

**Results:** In this study we found significant differences between the levels of sFlt-1 risk age group with no risk agee group ( $9931.96 \pm 4188.13$  vs.  $7049.39 \pm 2200.65$  pg / mL,  $p = 0039$ ,  $P < 0.05$ ). SFIt-1 values differences between primipara and multiparous also showed a significant difference, which is  $10002.19 \pm 3435.33$  vs.  $7287.13 \pm 3086.78$  ( $p = 0030$ ,  $p < 0.05$ ). Levels of sFlt-1 also higher in the group with a history of preeclampsia compared with no history of preeclampsia ( $7552.54 \pm 3697.55$  vs.  $6756.32 \pm 1282.69$  ( $p = 0590$ ,  $p > 0.05$ )). While the mean sFlt-1 is not much different group with a history of hypertension and the group without hipertensia ( $8355.26 \pm 3274.77$  pg / mL vs  $8139.54 \pm 3579.76$  pg / mL)

**Conclusion:** There is a relationship between levels of sFlt-1 with maternal parity, age, and history of preeclampsia. But there is no relationship between family history of hypertension in the levels of sFlt-1

**Keywords:** severe preeclampsia, sFlt-1, biologic factors

## KATA PENGANTAR



Alhamdulillah, puji syukur penulis ucapkan ke hadhirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya selama penulis menjalani pendidikan sampai menyelesaikan tesis ini.

Tesis dengan judul **HUBUNGAN FAKTOR BIOLOGIK TERHADAP KADAR SFLT-1 SERUM PADA WANITA HAMIL DENGAN PREEKLAMPSIA BERAT** disusun sebagai salah-satu syarat memperoleh gelar Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi (SpOG) pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna baik dari segi, penulisan, isi maupun pembahasannya. Penulis berharap tulisan ini dapat menambah perbendaharaan ilmiah untuk penelitian lebih lanjut mengenai preeklampsia

Berbagai pihak telah mendorong, memberi semangat dan membantu serta membimbing penulis untuk dapat menyelesaikan tesis ini.

Kepada DR. Dr. H. Joserizal Serudji, SpOG(K), Ketua Bagian / SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan dorongan, semangat, nasehat, kepercayaan serta menanamkan etika, disiplin dan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. H. Pelsi Sulaini, SpOG(K), KPS PPDS Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan dorongan, semangat, nasehat, kepercayaan serta menanamkan etika, disiplin dan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. H. Ariadi, SpOG, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang telah memberikan

bimbingan yang bermanfaat dan masukan selama penulis mengikuti pendidikan. Dengan penuh kesabaran dan keseriusan membimbing penulis mulai dari perencanaan, pelaksanaan dan penyelesaian akhir tesis ini, serta mengajarkan bagaimana cara berfikir benar dan logis.

Kepada Dr. H. Zulkarnain Agus, MSc.,MPH,SpGK, pembimbing statistik dan metode penelitian, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang telah meluangkan waktu untuk mengajari penulis memahami metode penelitian. Dengan dorongan semangat dan nasehat serta rasa tanggung jawab beliau pada penulis selama menyelesaikan tesis ini.

Kepada Dr. H. Muchlis Hasan, SpOG, sesepuh di Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan dorongan, semangat, nasehat, kepercayaan serta menanamkan etika, disiplin dan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Prof. Dr. H. Djusar Sulin, SpOG (K), Guru Besar Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan dorongan, semangat, nasehat, kepercayaan serta menanamkan etika, disiplin dan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Prof. Dr. H.K. Suheimi, SpOG(K), Guru Besar Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan dorongan, semangat, nasehat, kepercayaan serta menanamkan etika, disiplin dan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Prof. Dr. H. Mahjuddin Soeleman, SpOG(K), Guru Besar Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang, penulis menyampaikan terima kasih atas bimbingan yang bermanfaat selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. H. Erman Bakar, SpOG(K) (alm), penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan

dorongan, semangat, nasehat, kepercayaan serta menanamkan etika, disiplin dan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. H. Helfial Helmi, SpOG, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang telah memberikan bimbingan yang bermanfaat dan masukan selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. Hj. Desmiwati, SpOG (K), penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan dorongan, semangat, nasehat, kepercayaan serta menanamkan etika, disiplin dan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. Hj. Ermawati, SpOG (K), penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan dorongan, semangat dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. H. Syahredi SA, SpOG(K), penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan dorongan, semangat dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. Hj. Yusrawati, SpOG(K), penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan dorongan, semangat dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. Bobby Indra Utama, SpOG, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan dorongan, semangat dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. H. Defrin, SpOG, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan dorongan, semangat dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. Andi Friadi SpOG, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan dorongan,

semangat dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. Hj. Armeina Bustami, SpOG, Dr. H. Masrizal N, SpOG, Dr. H. Zulhanif N, SpOG, Dr. H. Marsal Salvina, SpOG, Dr. Firman Abdullah, SpOG, Dr. Aladin, SpOG (K), Dr. Helwi Nofira, SpOG dan Dr. Dovy Djanas SpOG sebagai konsulen Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas di Rumah Sakit Jejaring, penulis menyampaikan terima kasih yang tulus dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang telah memberikan bimbingan dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab dan disiplin selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. H. Suchyar Iskandar, MKes, Mantan Direktur Utama RSUP Dr. M. Djamil Padang, dan Dr. H. Yanuar Hamid, SpPD. MARS, Direktur Utama RSUP Dr. M. Djamil Padang penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau menerima dan memberi kesempatan penulis memanfaatkan fasilitas RSUP Dr. M. Djamil Padang selama pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang beserta seluruh staf, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati mereka menerima dan memberi kesempatan penulis menjalani pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

Kepada Ketua Bagian Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang beserta staf, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati mereka menerima, memberi kesempatan dan membimbing penulis selama menjalani stase di bagian Anestesi.

Kepada Ketua Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang beserta staf, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati mereka menerima, memberi kesempatan dan membimbing penulis selama menjalani stase di bagian Patologi Anatomi.

Kepada para sejawat residen peserta PPDS Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang, penulis menyampaikan

terima kasih dan penghargaan atas kerjasama, bantuan dan dukungan yang tulus yang telah diberikan selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada semua paramedis di Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kerjasama dan bantuan selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada semua paramedis Kamar Operasi dan IGD RSUP Dr. M. Djamil Padang, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kerjasama dan bantuan selama penulis mengikuti pendidikan.

Penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan kepada semua pasien Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. M. Djamil Padang dan Rumah Sakit jejaring yang pernah dalam perawatan dan pengelolaan penulis selama mengikuti pendidikan Dokter Spesialis dan mohon maaf atas segala kekurangan serta kekhilafan yang pernah terjadi.

Kepada orang tua penulis, ayahanda Sufri Said Bsc dan ibunda Alisni, yang telah melahirkan, membesarkan dan mendidik penulis dengan penuh kasih sayang, keikhlasan, dan pengorbanan yang takkan pernah mampu penulis balas. Penulis menyampaikan sembah sujud penghargaan dan terima kasih yang takterhingga, semoga beliau selalu dilimpahkan rahmat dan karunia oleh Allah SWT.

Kepada mertua, Arjis dan Nuraini, ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan atas ketulusan, bantuan dan keikhlasan dalam memberi semangat dan nasehat selama penulis menjalani pendidikan. Semoga Allah SWT memberikan rahmat dan karunia-Nya kepada mereka.

Kepada adinda-adinda Shanti Sufri SE Akt, Andi Sufri (Alm), Shinta Sufri SE, yang terkasih, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas ketulusan, kesabaran, inspirasi dan bantuan selama penulis menjalani pendidikan. Semoga Allah SWT memberikan rahmat dan karunia-Nya kepada mereka.

Khususnya kepada istri tercinta Delly Filma yang penuh kesabaran, pengertian serta pengorbanan yang tak ternilai, demikian pula ananda tersayang Muhammad Hazel Rahmadian dan Putri Shakira An-Nadjwa yang merupakan pendorong moril bagi

penulis untuk menyelesaikan pendidikan ini, penulis ucapkan terima kasih beriring rasa cinta dan kasih sayang yang tak terhingga.

Terima kasih kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan moril maupun materil selama penulis mengikuti pendidikan. Semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan karunia-Nya serta memberikan kelapangan, ketentraman dan kemuliaan kepada kita semua.

Akhir kata saya bersyukur kepada Allah SWT karena atas izin-Nya maka tesis ini dapat diselesaikan.

**Alhamdulillah** Hirabbil Allamin.

Padang, Oktober 2010

Penulis,

Roni Jaya Putra

## DAFTAR ISI

<b>ABSTRACT</b> .....	i
<b>ABSTRAK</b> .....	ii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	iii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	ix
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xi
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xiii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xiv

### **BAB I PENDAHULUAN**

<b>A. Latar Belakang</b> .....	1
<b>B. Identifikasi Masalah</b> .....	4
<b>C. Tujuan Penelitian</b> .....	4
1. Tujuan Umum .....	4
2. Tujuan Khusus .....	4
<b>D. Manfaat Penelitian</b> .....	5
<b>E. Kerangka Pemikiran</b> .....	5
<b>F. Hipotesis Penelitian</b> .....	9

### **BAB II TINJAUAN PUSTAKA.**

<b>A. Preeklampsia</b> .....	10
1. Definisi.....	10
2. Etiologi .....	10
3. Patogenesis .....	11
4. Faktor Risiko Preeklampsia .....	18
5. Faktor Biologik Pada Preeklampsia .....	19
<b>B. Soluble fms-like-tyrosine kinase-1</b> .....	22
<b>C. Kerangka Konsep</b> .....	24

## **BAB III METODOLOGI PENELITIAN**

A. Rancangan Penelitian .....	25
B. Lokasi dan Waktu Penelitian .....	25
C. Populasi dan Sampel .....	25
1. Kriteria Inklusi .....	25
2. Kriteria Eksklusi .....	26
D. Teknik Pengambilan Sampel.....	26
E. Besar Sampel.....	26
F. Alat dan Bahan.....	27
1. Alat.....	27
2. Bahan.....	27
G. Cara Kerja .....	27
H. Definisi Operasional .....	29
I. Alur Penelitian .....	30
J. Etika Penelitian.....	31

## **BAB IV HASIL PENELITIAN**

A. Karakteristik Subjek Teliti .....	32
B. Faktor Umur .....	33
C. Faktor Paritas .....	33
D. Riwayat Preeklampsia .....	34
E. Riwayat Hipertensi Keluarga .....	34

## **BAB V PEMBAHASAN**

A. Faktor Umur .....	38
B. Faktor Paritas .....	38
C. Faktor Riwayat Preeklampsia .....	39
D. Faktor Riwayat Hipertensi Keluarga.....	39

## **BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN**

A. Kesimpulan.....	41
B. Saran.....	41

## **DAFTAR PUSTAKA**

## DAFTAR SINGKATAN

<b>VEGF</b>	: Vascular Endotelial Growth Factor
<b>PEB</b>	: Preeklampsia Berat
<b>PIGF</b>	: Placental Growth Factor
<b>sFlt-1</b>	: soluble fms like tyrosine kinase-1
<b>sVEGFR1</b>	: <b>soluble</b> Vascular Endotelial Growth Factor Receptor-1
<b>VEGFR1</b>	: Vascular Endotelial Growth Factor Receptor-1
<b>Kdr</b>	: Kinase domain receptor
<b>mRNA</b>	: messenger Ribonuclease Acid
<b>RNA</b>	: Ribonuclease Acid
<b>uNK</b>	: uterine natural killer
<b>AT1</b>	: Angiotensin subtype reseptor 1
<b>IUGR</b>	: intra uterine growth restriction
<b>HIF</b>	: Hypoxia Inducible Factor
<b>HRE</b>	: Hypoxia Responsive Element
<b>IgG</b>	: Imunoglobulin G
<b>SMF</b>	: Sub Medik Fungsional

## DAFTAR TABEL

<b>1.Tabel 1.</b> Faktor risiko preeklampsia .....	18
<b>2.Tabel 4.1.</b> Karakteristik subjek teliti .....	32
<b>3.Tabel 4.2.</b> Rerata kadar sflt-1 berdasarkan kelompok umur .....	33
<b>4.Tabel 4.3.</b> Rerata kadar sflt-1 berdasarkan paritas .....	34
<b>5.Tabel 4.4</b> Rerata kadar sflt-1 berdasarkan riwayat preeclampsia .....	34
<b>6.Tabel 4.5</b> Rerata kadar sflt-1 berdasarkan riwayat hipertensi keluarga .....	35

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Model dua tingkat dari patofisiologi preeklampsia.....	11
Gambar 2. Invasi sitotropoblas pada plasenta normal dan abnormal.....	13
Gambar 3. Struktur protein Flt-1 .....	22

## DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Surat Pernyataan Persetujuan Mengikuti Penelitian
- Lampiran 2. Formulir Penelitian
- Lampiran 3. Master Tabel

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Preeklampsia merupakan komplikasi kehamilan dengan konsekuensi serius terhadap ibu dan janin. Kelainan ini didiagnosis dengan hipertensi gestasional dan proteinuria, dan hanya dapat disembuhkan dengan persalinan. Pada dua dekade terakhir, berkembang pendapat bahwa preeklampsia merupakan sindrom multi sistem yang ditandai dengan vasokonstriksi, perubahan metabolik, disfungsi endotel, aktivasi kaskade koagulasi, dan peningkatan respon inflamasi.<sup>Roberts, 2005</sup>

Kejadian preeklampsia sangat bervariasi antara satu negara dengan negara lain, insidennya berkisar antara 5-10% dari seluruh kehamilan dan menyebabkan 3-25 kali lipat peningkatan resiko komplikasi obstetrik yang berat.<sup>Lim et al., 2007</sup> Di Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang ditemukan 5,5% preeklampsia dan 0,88% eklampsia.<sup>Madi J, Sulin Dj, 2003</sup>

Surveilans preeklampsia melalui *prenatal care* yang efektif akan menyebabkan penurunan kematian akibat penyakit ini, namun tidak dapat mengurangi kejadian preeklampsia. Sebaliknya, negara dengan *prenatal care* yang rendah masih menyebabkan angka kematian yang tinggi.<sup>Roberts JM, 2005</sup>

Patogenesis preeklampsia masih belum jelas diketahui, namun diduga berkaitan dengan proses angiogenesis dan vaskulogenesis yang terjadi pada

sirkulasi fetomaternal. Kedua proses ini diperlukan untuk mengantisipasi adanya ancaman hipoksia pada sirkulasi fetomaternal seiring dengan pertumbuhan janin. Proses angiogenesis dan vaskulogenesis membutuhkan beberapa *growth factor*. *Growth Factor* utama dalam proses ini adalah *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* dan *Plasental Growth Factor (PlGF)*.<sup>Carmeliet et al, 1996</sup>

Penelitian menunjukkan bahwa penumpukan sekresi molekul anti-angiogenik yang dihasilkan oleh plasenta, yang dikenal sebagai *soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1)*, disebut juga *sVEGR-1*) berperan terhadap patogenesis preeklampsia. sFlt-1 beraksi sebagai antagonis terhadap reseptor VEGF dan PlGF (VEGFR1) karena protein ini mempunyai daya ikat yang lebih erat terhadap VEGF dan PlGF dibandingkan dengan VEGFR1 yang terdapat pada membran sel trofoblas atau endotel. Pada preeklampsia akan ditemukan peningkatan kadar sFlt-1 dan penurunan kadar VEGF dan PlGF. Keadaan ini akan menyebabkan gangguan vaskulogenesis dan angiogenesis pada sirkulasi fetomaternal yang pada akhirnya akan menimbulkan sindrom preeklampsia seperti proteinuria, hipertensi, dan disfungsi endotel.<sup>Bdolah Y, 2005; Lam C, 2005; Stepan H, 2006</sup>

Maynard dkk (2003) menemukan peningkatan kadar sFlt-1 dibanding normal baik konsentrasi mRNA pada plasenta maupun kadar dalam serum pada penderita preeklampsia. Konsentrasi sFlt-1 pada kehamilan normal adalah  $1,50 \pm 0,22$  ng/mL; preeklampsia ringan,  $3,28 \pm 0,83$  ng/mL dan preeklampsia berat adalah  $7,64 \pm 1,5$  ng/mL.<sup>Maynard et al 2003</sup>

Penelitian epidemiologi yang memperlihatkan adanya faktor risiko yang berpengaruh terhadap preeklampsia. American Family Association membagi sejumlah faktor resiko preeklampsia atas 3 (tiga) kelompok, yaitu faktor yang berhubungan dengan kehamilan, faktor maternal dan faktor paternal. Faktor maternal lebih bersifat pada biologik si ibu, sehingga dikategorikan sebagai faktor biologik yang meliputi umur, paritas, suku bangsa, riwayat preeklampsia, riwayat hipertensi dan lain sebagainya. Penelitian terdahulu memperlihatkan usia kehamilan terlalu tua atau terlalu muda, multiparitas, adanya riwayat preeklampsia pada keluarga menjadi faktor resiko terhadap terjadinya preeklampsia. <sup>Wagner, 2004</sup>

Hal ini memunculkan asumsi bahwa ada hubungan antara sFlt-1 dengan faktor biologik. Umur diduga berkaitan dengan kondisi sel yang menghasilkan sFlt-1, paritas diduga berkaitan dengan derajat hipoksia yang terjadi selama kehamilan, Faktor genetik diduga berperan terhadap peningkatan sFlt-1, karena produksi protein ini bersifat tunggal. Dalam hal ini ibu dengan sFlt-1 tinggi akan cenderung mempunyai anggota keluarga dekat atau orang tua dengan riwayat preeklampsia. <sup>Lam, 2005; Maynard, 2005</sup>

Pengaruh faktor biologik terhadap sFlt-1 masih belum banyak dikaji. Kajian terhadap adanya hubungan antara faktor biologik dengan sFlt-1 menjadi menarik, sebab apabila diketahui adanya hubungan tersebut akan memberikan informasi kuat tentang hubungan antara faktor risiko, sFlt-1 dan preeklampsia, sehingga dapat dilakukan antisipasi sedini mungkin. Sebaliknya, jika tidak ditemukan adanya hubungan sFlt-1 dengan faktor

biologik akan memberikan informasi bahwa ada komponen lain yang berperan dalam peningkatan sFlt-1 sebagai salah satu bagian dari patogenesis preeklampsia. <sup>Cohen 2007</sup>

Berdasarkan temuan-temuan diatas bahwa sedikit sekali penelitian yang mencoba mencari hubungan faktor biologik dengan peningkatan sFlt-1 pada pasien preeklampsia, menjadi dasar peneliti untuk mencoba mengetahui hubungan faktor biologik terhadap kadar sFlt-1 serum pada wanita hamil dengan Preeklampsia Berat (PEB).

## **B. Identifikasi Masalah**

Bagaimana hubungan faktor biologik terhadap kadar sFlt-1 serum pada wanita hamil dengan preeklampsia berat.

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum :**

Untuk mengetahui hubungan faktor biologik terhadap kadar sflt-1 serum pada wanita hamil dengan preeklampsia berat

### **2. Tujuan Khusus :**

- Mengetahui hubungan umur terhadap kadar sFlt-1 pada wanita hamil dengan PEB.
- Mengetahui hubungan paritas terhadap kadar sFlt-1 pada wanita hamil dengan PEB.

- Mengetahui hubungan riwayat preeklampsia terhadap kadar sFlt-1 pada wanita hamil dengan PEB.
- Mengetahui hubungan riwayat hipertensi pada keluarga terhadap kadar sFlt-1 pada hamil dengan PEB.

#### D. Manfaat Penelitian

1. Keilmuan : Diharapkan hasil penelitian ini menambah nuansa ilmu pengetahuan tentang sFlt-1 dalam patogenesis preeklampsia di Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RS Dr. M. Djamil Padang.
2. Pelayanan : diharapkan hasil penelitian ini dapat digunakan dalam konteks promosi kesehatan sebagai upaya deteksi dini dan identifikasi kelompok beresiko terhadap preeklampsia.

#### E. Kerangka Pemikiran

Preeklampsia adalah kumpulan kelainan atau gejala yang terjadi pada wanita normotensif dengan usia kehamilan lebih dari 20 minggu yang berakhir setelah terminasi kehamilan <sup>Cunningham 2001</sup>

Faktor etiologi yang menyebabkan kelainan ini masih belum jelas, walaupun bukti yang ada mengacu kearah genetik, imunitas, angiogenik, dan mekanisme lain. Berbagai hipotesis telah dikemukakan dalam menjelaskan patogenesis preeklampsia, mulai dari gangguan plasentasi plasenta hingga iskemik. Penelitian terbaru menemukan sel-sel trofoblas yang mengalami

sternik mensintesis suatu anti angiogenik faktor, yang merupakan bentuk terlarut dari *fms-like tyrosin kinase* (sFlt-1). Protein terlarut ini berperan sebagai reseptor bagi VEGF. Xia dkk (2003) memperkenalkan konsep autoantibodi yang menginduksi aktivasi reseptor Angiotensin1 (AT<sub>1</sub>). Aktivasi reseptor angiotensi-1 pada sel trofoblas akan menginduksi pelepasan sFlt-1, yang selanjutnya menghambat proses angiogenesis dan vaskulogenesis. Redman and Sargent, 2003; Xia et al, 2003; Berkane et al, 2007

Baffert dkk (2006) melaporkan adanya blok terhadap VEGFR, dalam satu hari akan menyebabkan gangguan stabilitas pembuluh darah yang dilanjutkan dengan apoptosis sel-sel endotel dalam 21 hari pemberian antagonis VEGFR. Ferara et al., 2003; Ebos et al, 2004; Baffert et al, 2006

Maynard dkk (2003) memperlihatkan bahwa blok terhadap VEGF saja tidak menimbulkan tanda-tanda preeklampsia pada hewan percobaan, sebaliknya blok VEGF dan PlGF dengan sFlt-1 akan menyebabkan sindroma mirip preeklampsia.

Peranan sFlt-1 dalam sindroma maternal juga dapat dijelaskan berdasarkan pemikiran bahwa VEGF dibutuhkan oleh beberapa organ utama seperti ginjal, hati, tiroid dan lain sebagainya. Regulasi abnormal dari sFlt-1 pada serum maternal mengurangi kadar VEGF-A yang dibutuhkan ginjal. Akhirnya, penurunan VEGF-A secara patologis mengakibatkan disfungsi sel endotel. Roberts dan Cooper, 2001

Levine dkk (2004) melaporkan konsentrasi sFlt-1 2191 pg/ml pada kehamilan 33-41 minggu memperlihatkan kemungkinan 5 kali lipat lebih

besar untuk mendapatkan preeklampsia, sebaliknya Hertig dkk (2004) yang memeriksa kadar sFlt-1 ibu hamil usia 25-28 minggu menemukan kadar 957 pg/ml akan memberikan resiko 6 kali lipat untuk mengalami preeklampsia. Chaiworapongsa dkk (2005) mendapatkan peningkatan konsentrasi sFlt-1 seiring dengan usia kehamilan, dengan nilai puncak pada kehamilan 32-36 minggu, yaitu 2164 pg/ml. Peningkatan sFlt-1 sudah ditemukan sejak minggu ke-24. Levine et al, 2004; Hertig et al., 2004; Chaiworapongsa et al, 2005

Sejumlah penelitian telah mengembangkan berbagai faktor resiko terjadinya preeklampsia, antara lain kehamilan ganda, kelainan kromosom, umur, ras, riwayat keluarga, adanya hipertensi dan lain sebagainya. Namun demikian tidak ada penjelasan lebih lanjut melalui mekanisme apa faktor ini berperan. Duckitt dan Harrington (2005) meneliti sejumlah faktor resiko preeklampsia. Hasil penelitian memperlihatkan resiko preeklampsia lebih besar pada wanita yang mempunyai riwayat preeklampsia sebelumnya (RR = 7,19), riwayat DM (RR = 3,56). Beberapa faktor resiko dikenal dalam perkembangan preeklampsia (Robert JN et al, 2003) (Duckitt K et al, 2005), primiparitas merupakan salah satu prediktor paling kuat untuk meningkatkan resiko, meningkatkan resiko preeklampsia hingga 5-10 kali lipat (Eskenazi B et al, 1991); tujuan penjelasan dari observasi ini adalah dalam hal ini mampu menjelaskan reaksi imunologik maternal terhadap antigen paternal. Kehamilan kembar, riwayat prekelampsia pada keluarga dan paritas (primipara) memperlihatkan resiko yang hampir sama (RR = 2,91-2,93). Duckitt

dan Harrington, 2005

Hasil berbeda ditemukan oleh Funai dkk (2005) yang tidak menemukan perbedaan kejadian preeklampsia antara primipara dan multipara. Skjaerven dkk (2002) memeriksa 551.000 ibu hamil dan menemukan 3,9% preeklampsia pada kehamilan pertama, 1,7% kehamilan kedua dan 1,8% pada kehamilan ketiga. Pernyataan ini memperkuat asumsi bahwa primipara lebih beresiko terhadap preeklampsia. <sup>Al Mulhim et al, 2003 ;Kaaja et al, 2005; Funai et al, 2005;</sup>

Kaaja dkk (2005) melakukan penelitian terhadap wanita hamil di Finlandia menemukan bahwa kejadian preeklampsia berkaitan dengan hiperkolesterolemia, riwayat hipertensi, Diabetes Melitus (DM), umur dan paritas. Al Mulhim dkk (2003) memperlihatkan bahwa resiko preeklampsia lebih besar pada wanita berumur < 20 atau > 40 tahun dan berdasarkan paritas ditemukan 42% preeklampsia terjadi pada primipara. Walaupun usia yang ekstrim merupakan faktor resiko dari preeklampsia. <sup><http://www.scribd.com/doc/6768251/Risk-Factors-for-Preeclampsia></sup>

Umur diduga merupakan faktor yang berperan dalam peningkatan sFlt-1, umur yang terlalu tua atau terlalu muda akan meningkatkan produksi sFlt-1, namun tidak banyak penelitian yang mengkaji permasalahan ini. Dasar argumentasinya adalah struktur endotel. Dalam hal ini produksi sFlt-1 sangat berkaitan dengan kondisi endotel yang kurang optimal. Pada usia > 35 tahun endotel sudah tidak memperlihatkan fungsi yang baik, sebaliknya pada umur < 20 tahun, endotel belum memperlihatkan kematangan. <sup>Wikström et al, 2007.</sup> American Family Physician tahun 2004 mengklasifikasikan faktor resiko

Hingga saat sekarang belum ada kajian tentang faktor risiko terhadap peningkatan sFlt-1, namun diduga faktor biologik yang bersifat genetik akan sangat menentukan. Polimorfisme gen yang menyandi sFlt-1 akan sangat kecil dalam suatu keluarga. <sup>Hubel CA, 2003; Wikström et al, 2007 .</sup>

Penelitian yang lain mengenai terjadinya preeklampsia adalah riwayat preeklampsia pada sebelumnya atau riwayat keluarga dengan preeklampsia (Duckitt K et al, 2005; Esplin MS et al, 2001). Mungkin terdapat beberapa gen yang rentan terhadap preeklampsia. Beberapa hubungan telah dijabarkan antara resiko untuk preeklampsia dengan polimorfisme gen untuk faktor V Leiden, angiotensinogen, dan sintase endotelial nitric oxida, walaupun hal ini belum dikonfirmasi secara konsisten pada populasi lain (Consortium GOPEC, 2005). Kondisi yang berkaitan dengan preeklampsia, dengan adanya riwayat hipertensi yang sudah ada, termasuk Diabetes Melitus, kelainan ginjal, penyakit kolagen vaskuler (Gifford RW et al, 200), dan kemungkinan sindroma ovarium polikistik (DeVries et al, 1998) <http://www.scribd.com/doc/6768251/Risk-Factors-for-Preeclampsia>

## F. Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara faktor biologik dengan kadar sFlt-1 serum pada wanita hamil dengan PEB

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Preeklampsia

##### 1. Definisi

Preeklampsia dan eklampsia merupakan salah satu penyebab kematian utama pada ibu hamil. Preeklampsia adalah kumpulan kelainan atau gejala yang terjadi pada wanita normotensif dengan usia kehamilan lebih dari 20 minggu yang berakhir setelah terminasi kehamilan. Preeklampsia bukan penyakit melainkan reaksi tubuh untuk mempertahankan kebutuhan janin. Cunningham FG, 2001; Zeeman GG, 2006

Preeklampsia merupakan suatu sindrom spesifik kehamilan dengan penurunan perfusi pada organ-organ akibat vasospasme dan aktivasi endotel. Proteinuria adalah tanda yang penting dari preeklampsia Cunningham FG, 2001

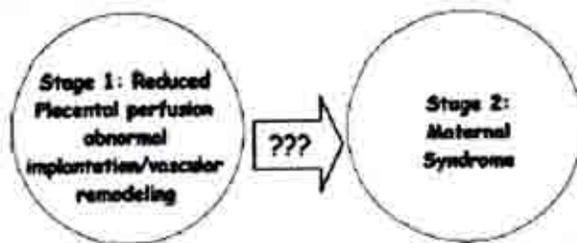
##### 2. Etiologi

Penyebab preeklampsia/eklampsia sampai sekarang belum diketahui secara pasti. Banyak teori yang menerangkan namun belum dapat memberi jawaban yang memuaskan. Teori yang dewasa ini banyak dikemukakan adalah iskemia plasenta. Namun teori ini tidak dapat menerangkan semua hal yang berkaitan dengan kondisi ini. Hal ini disebabkan karena banyaknya faktor yang menyebabkan terjadinya preeklampsia/eklampsia

Hasil dari banyak penelitian memperlihatkan bukti-bukti yang ada mengacu kearah genetik, imunitas, angiogenik, dan molekuler. Preeklampsia sudah lama dipercaya berhubungan dengan satu atau lebih gen antara lain gen yang berperan dalam perubahan hemodinamik selama kehamilan dan gen terlibat melalui imunogenetik. Secara keseluruhan gen ini dikelompokkan ke dalam "preeclampsia-genes"<sup>Wegner, 2004</sup>

### 3. Patogenesis

Patogenesis preeklampsia dikembangkan dengan model dua tingkat (gambar 1). Tingkat 1 preeklampsia adalah penurunan perfusi plasenta, diputuskan sebagai akar penyebab (*root cause*). Tingkat 2 merupakan sindrom multisistem pada maternal <sup>Hubel CA, 2003 ;Roberts JM, 2005;; Wikström et al., 2007</sup>



Gambar 1. Model dua tingkat dari patofisiologi preeklampsia. Tingkat 1 berkaitan dengan kegagalan remodeling vaskular yang menyebabkan gangguan perfusi plasenta dan tingkat 2 menggambarkan sindrom multi sistem pada ibu <sup>(Roberts et al., 2005)</sup>

Pada kondisi normal di awal kehamilan akan terjadi penurunan perfusi plasenta oleh karena belum lengkapnya vaskularisasi untuk janin dan peningkatan kebutuhan sirkulasi janin. Keadaan ini akan diantisipasi melalui peningkatan sejumlah faktor pertumbuhan yang bersifat angiogenik, seperti VEGF. Sel yang berperan dalam proses ini adalah sitotrofoblas yang

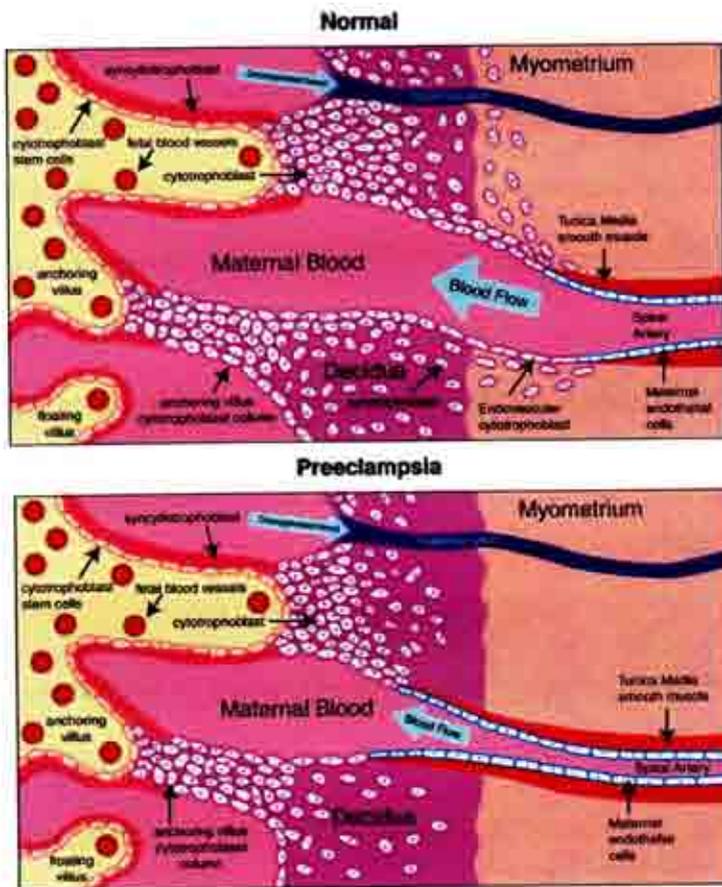
melakukan invasi jauh ke dalam desidua. Keadaan ini terjadi sebagai akibat interaksi antara VEGF dengan ligandnya, yaitu flt-1 yang terdapat pada membran sel sitotrofoblas. Sejumlah peneliti memasukkan tahapan ini sebagai bagian remodeling arteri spiralis sebagai arteri utama yang memasok kebutuhan darah pada plasenta <sup>Genbachev et al., 1997</sup>

Proses remodeling ini dimulai sejak trimester I kehamilan yang ditandai dengan invasi sitotrofoblas pada arteri spiralis uterina dengan tujuan memperbesar arteri dan meningkatkan elastisitas pembuluh darah tersebut. Proses ini berakhir pada kehamilan 18 – 20 minggu. Pada saat awal, sitotrofoblas memperlihatkan karakteristik sebagai sel epitel, namun saat invasi sitotrofoblas terjadi, terlihat perubahan pada karakteristik menjadi endotel pada dinding pembuluh arteri uterina. Fenomena ini disebut *pseudovasculogenesis* atau *vaskular mimikry* (gambar 2) <sup>Lam et al., 2005</sup>.

Pada preeklampsia terjadi keadaan yang berbeda, dimana terdapat gangguan remodeling arteri spiralis uterina sehingga terjadi gangguan penyediaan darah ke dalam ruang intervillous. Peningkatan lumen pembuluh darah relatif lebih kecil dibanding kondisi normal, dan terjadi perubahan struktur dinding pembuluh darah dimana elastisitas dinding pembuluh menjadi sangat berkurang. Hilangnya komponen dinding vaskular membuat perubahan pembuluh darah menjadi tidak responsif terhadap stimulus aktif. Remodeling yang abnormal ini ditandai dengan vaskularisasi yang terbatas pada superfisial desidua dan tidak meluas ke

lapisan dalam miometrium sebagaimana yang ditemukan pada kehamilan

normal (gambar 2) Davison et al., 2004 Roberts JM, 2005; Bdolah, 2005;



**Gambar 2.** Invasi sitotrofoblas pada plasenta normal dan abnormal (preeklampsia). Terlihat invasi sitotrofoblast hingga ke bagian dalam miometrium sepanjang arteri spiralis uteri. Panah hitam menunjukkan adanya pseudovaskulogenesis atau vascular mimicry. Keadaan yang tidak ditemukan pada preeklampsia. (Lam et al., 2005)

Mekanisme remodeling vaskular sangat tergantung pada peran sel sitotrofoblas dan kontrol selular sitotrofoblas tergantung pada interaksi antara desidua maternal dan trofoblas janin. Pengaruh oksigen dan respon imunites mendasari mekanisme ini.

Tekanan oksigen pada ruang intervillous rendah sampai dengan 10-12 minggu setelah konsepsi, saat pembuluh darah maternal mulai untuk perfusi ruang intervillous. Dengan kejadian ini, tekanan oksigen meningkat secara drastis. Terdapat beberapa konsekuensi akibat pada peningkatan penyampaian oksigen ini. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa peningkatan tekanan oksigen memicu perubahan tingkah laku trofoblas dari proliferasif menjadi invasif Genbachev et al., 1997

Peningkatan tekanan oksigen pada tingkat yang lebih tinggi akan menyebabkan sel sitotrofoblas yang membentangi pada pembuluh darah maternal memperlihatkan fenotip yang sama dengan sel endotel vaskular, yang mengekspresikan cadherin, integrin, dan molekul adhesi selular lain. Hubel CA, 2003 Roberts JM, 2005; Bdoah Y, 2005;; Krysiak O, 2005; Lam C, 2005; Redman CW, 2005

Analisis postmortem pada preeklampsia memperlihatkan adanya tanda-tanda pengurangan perfusi. Pada hati dan ginjal, berkurangnya perfusi ditandai dengan infark, nekrosis, dan hemoragia intraparenkim. Nekrosis endokardial terjadi pada jantung, sama dengan kejadian shock hipovolemik, prototipe kelainan perfusi yang berkurang. Perubahan patologi pada ginjal diistilahkan sebagai endoteliosis glomerular dan terdiri dengan banyak tanda pembengkakan dari sel endotel glomerulus cukup untuk menutup lumen kapiler. Kejadian ini disertai perubahan minimal pada podosit ginjal. Perubahan pada ginjal ini bersifat spesifik pada preeklampsia. Roberts JM, 2005; Redman CW, 2005

Beberapa penelitian pada hewan percobaan memperlihatkan pemberian sFlt-1 akan menginduksi sindroma mirip preeklampsia pada hewan coba yang ditandai dengan adanya proteinuria, peningkatan enzim hati, tanda-tanda endoteliosis pada glomerulus renal dan trombositopenia. Fenomena ini berkaitan dengan masuknya sFlt-1 ke dalam sirkulasi maternal. Kerusakan ginjal, hati dan organ lain berkaitan dengan adanya sFlt-1 yang menghambat angiogenesis dan vaskulogenesis pada organ tersebut. Lam et al., 2005; Roberts et al., 2005

Pada model dua tingkat, hipoksia dan disfungsi plasenta dicurigai untuk melepas faktor ke sirkulasi maternal yang menyebabkan gambaran klinis preeklampsia. Kejadian tersebut muncul dari respon inflamasi sistemik umum, dimana disfungsi endotel merupakan komponen utama dalam mekanisme ini. Kandidat terkuat adalah reseptor larut untuk VEGF-1, yang dikenal sebagai sFlt-1 (soluble fms-like-tyrosine kinase-1). sFlt-1 mengikat *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *placental growth factor* (PlGF) dan menghapus sistem endotelium dari faktor pertahanan esensial. Levine et al., 2004 ; Redman CW, 2005; Roberts JM, 2005; Bodola Y, 2005;

Pada keadaan hipoksia akan terjadi ekspresi gen yang berperan dalam mengatur oksigen, yang disebut *hypoxia inducible factor* (HIF). HIF terdiri dari 2 sub unit, yaitu  $\alpha$  dan  $\beta$ . Saat tekanan oksigen rendah, terbentuk heterodimer sub unit  $\alpha$  yang menginduksi pembentukan heterodimer  $\beta$ . Sub unit ini mengalami translokasi ke nukleus dan berikatan dengan *Hypoxia Responsive Elements* (HRE) dari DNA promotor. Keadaan ini akan

menyebabkan aktivasi transkripsi beberapa gen angiogenik, antara lain VEGF dan VEGFR-1. VEGFR-1 yang terekspresi pada permukaan endotel dikode oleh gen *Flt-1*. Gen ini juga menghasilkan VEGFR-1 dalam bentuk larut (sFlt-1). Bentuk terlarut ini berperan sebagai inhibitor VEGF dan PlGF. Protein ini diekspresikan dan disekresikan dari beberapa jaringan berbeda termasuk endometrium manusia, sel endotel, dan jaringan villosus plasenta. Peningkatan sFlt-1 selama preeklampsia dihubungkan dengan penurunan VEGF bebas dan PlGF bebas pada darah

Nevo O et al, 2006;

Ferrara N, 2007

Roberts dkk (2005) menggunakan kultur primer dari sel sitotrofoblas manusia yang diisolasi dan memperlihatkan bahwa oksigen yang rendah menyebabkan peningkatan ekspresi sFlt-1. sFlt-1 yang disekresikan mengikat VEGF dan PlGF yang menyebabkan penurunan ikatan VEGF dan PlGF pada reseptor transmembran VEGFR-1 dan VEGFR-2

Roberts JM, 2005; Nevo O et al., 2006; Ferrara N, 2007

Peningkatan sFlt-1 serum akan menyebabkan penurunan VEGF dan PlGF bebas di serum. Peningkatan kadar serum sFlt-1 pada preeklampsia masih diperdebatkan sebagai penyebab potensial langsung pada preeklampsia. Walaupun saat ini ditentukan bahwa preeklampsia dihubungkan dengan oksigenasi plasenta yang rendah, mekanisme pasti bagaimana oksigen meningkatkan ekspresi sFlt-1 masih belum jelas.

Nevo O et

al., 2006; Lockwood, 2007

Eksperimen pada binatang percobaan menandakan bahwa pemberian sFlt-1 ke tikus yang hamil menyebabkan hipertensi dan proteinuria Maynard dan melaporkan bahwa sirkulasi yang berlebihan dari sFlt-1 dapat menjadi faktor preeklampsia. Levine et al., 2006

Sel trofoblas pada plasenta sangat tinggi dalam ekspresi sFlt-1, dan sFlt-1 terakumulasi pada serum maternal pada akhir kehamilan. Selanjutnya, kadar sFlt-1 pada serum maternal menjadi abnormal dengan peningkatan yang tinggi pada wanita preeklampsia. Hasil penelitian membawa ke hipotesis bahwa sFlt-1 membentuk barrier kritis antara neovaskularisasi janin dan maternal pada plasenta dengan menghambat dan inaktivasi VEGF-A. Dalam konsep ini jelas bahwa peningkatan sFlt-1 terlalu cepat akan menyebabkan gangguan vaskularisasi dan angiogenesis. Ferrara N, 2007

Peranan sFlt-1 dalam sindroma maternal juga dapat dijelaskan berdasarkan pemikiran bahwa VEGF dibutuhkan oleh beberapa organ utama seperti ginjal, hati, thyroid dan lain sebagainya. Regulasi abnormal dari sFlt-1 pada serum maternal mengurangi kadar VEGF-A yang dibutuhkan ginjal. Akhirnya, penurunan VEGF-A secara patologis mengakibatkan disfungsi sel endotel Roberts dan Cooper, 2001

Disfungsi endotel ini akan menyebabkan peningkatan permeabilitas kapiler dan kebocoran vaskuler ginjal sehingga terjadi gambaran *glomerular endotheliosis* dan proteinuria. Disfungsi endotel juga akan mengganggu tonus pembuluh darah yang dapat meningkatkan tahanan

#### 4. Faktor Risiko Preeklampsia

Faktor risiko preeklampsia meliputi kondisi medis yang berpotensi menyebabkan kelainan mikrovaskular, seperti Diabetes Melitus, hipertensi kronis dan kelainan vaskular serta jaringan ikat, sindrom antibodi fosfolipid dan nefropati. Faktor risiko lain berhubungan dengan kehamilan itu sendiri atau dapat spesifik terhadap ibu atau ayah dari janin.

American Family Physician tahun 2004 mengklasifikasikan faktor risiko preeklampsia atas faktor terkait kehamilan, terkait maternal dan paternal (tabel 1). Wagner, 2004

Tabel 1. Faktor risiko preeklampsia

Faktor berhubungan dengan kehamilan
<ul style="list-style-type: none"><li>• Abnormalitas kromosom</li><li>• Mola hidatidosa</li><li>• Hydrops Fetalis</li><li>• Kehamilan multiple</li><li>• Inseminasi donor atau donasi oosit</li><li>• Anomali struktur kongenital</li><li>• Urinary tract infection</li></ul>
Faktor spesifik maternal
<ul style="list-style-type: none"><li>• Usia &gt; 35 tahun</li><li>• Usia &lt; 20 tahun</li><li>• Ras kulit hitam</li><li>• Riwayat preeklampsia sebelumnya.</li></ul>

- Nulliparitas

- Kondisi medis spesifik : diabetes gestasional, diabetes tipe 1, obesitas, hipertensi kronik, renal disease, trombofilia

- Stress

Faktor spesifik paternal

- First-time father

- Riwayat preeklampsia pada wanita lain

## 5. Faktor biologik pada preeklampsia

Faktor biologik merupakan faktor-faktor alami yang melekat pada pasien atau keluarga. Pada penelitian ini faktor biologik yang dianalisis meliputi umur, paritas, riwayat preeklampsia sebelumnya dan riwayat hipertensi pada keluarga. Faktor-faktor ini telah lama diketahui sebagai faktor risiko preeklampsia, namun belum banyak dikaji kaitannya dengan sFlt-1:

### 4. Umur

Preeklampsia biasanya terjadi pada usia ibu yang ekstrim (<18 tahun dan > 35 tahun). Preeklampsia/eklampsia lebih sering terjadi pada usia muda dan nullipara diduga karena adanya suatu mekanisme imunologi disamping endokrin dan genetik dan pada kehamilan pertama pembentukan *blocking antibodies* terhadap antigen plasenta belum sempurna, yang makin sempurna pada kehamilan berikutnya. Preeklampsia juga terjadi pada usia  $\geq$  35 tahun, diduga akibat hipertensi yang diperberat oleh kehamilan. Oleh karena itu insiden hipertensi meningkat di atas usia 35 tahun. Al Mulhim dkk (2003) memperlihatkan bahwa resiko preeklampsia lebih besar pada wanita

berumur < 20 atau > 40 tahun dan berdasarkan paritas ditemukan 42% preeklampsia terjadi pada primipara <http://www.scribd.com/doc/6768251/Risk-Factors-for-Preeclampsia>

#### 4. Paritas

Hubungan antara primigravida dengan preeklampsia diduga berkaitan dengan stress. Primigravida sering mengalami stress dalam menghadapi persalinan, keadaan ini menyebabkan peningkatan pelepasan corticotropic-releasing hormone (CRH) oleh hipotalamus, yang kemudian meningkatkan kadar kortisol. Efek kortisol adalah mempersiapkan tubuh untuk berespons terhadap semua stressor dengan meningkatkan respons simpatis, termasuk respons yang ditujukan untuk meningkatkan curah jantung dan mempertahankan tekanan darah. Beberapa faktor risiko dikenal dalam perkembangan preeklampsia (Robert JN et al, 2003) (Duckitt K et al, 2005), primiparitas merupakan salah satu prediktor paling kuat untuk meningkatkan resiko, meningkatkan risiko preeklampsia hingga 5-10 kali lipat. Skjaerven dkk (2002) memeriksa 551.000 ibu hamil dan menemukan 3,9% preeklampsia pada kehamilan pertama, 1,7% kehamilan kedua dan 1,8% pada kehamilan ketiga., pernyataan ini memperkuat asumsi bahwa primigravida lebih berisiko terhadap preeklampsia. Al Muhim et al, 2003; Kaaja et al, 2005; Funai et al, 2005

#### 4. Riwayat preeklampsia sebelumnya.

MacGillivray (1981) menunjukkan bahwa jika kehamilan pertama normal maka insiden preeklampsia pada kehamilan selanjutnya rendah. Jika

insiden preeklampsia pada kehamilan selanjutnya menjadi lebih besar (MacGillivray, 1981). Duckit dan Harrington (2005) meneliti sejumlah faktor risiko preeklampsia. Hasil penelitian memperlihatkan risiko preeklampsia lebih besar pada wanita yang mempunyai riwayat preeklampsia sebelumnya (RR = 7,19), riwayat DM (RR = 3,56). Hubungan antara riwayat preeklampsia sebelumnya dengan sFlt-1 belum banyak dikaji, namun berkembangnya teori *splicing DNA* pada mekanisme peningkatan sFlt-1 menyebabkan muncul konsep baru bahwa model *splicing* biasanya bersifat menetap. *Splicing* merupakan mekanisme penghilangan intron pada tahap transkripsi, sehingga untai RNA hanya terdiri dari ekson yang siap untuk ditranslasikan menjadi protein. Perubahan model penggabungan ekson ini menyebabkan peningkatan sFlt-1 dan model perubahan ini umumnya bersifat menetap

Levine et al., 2004

#### 4. Riwayat hipertensi pada keluarga

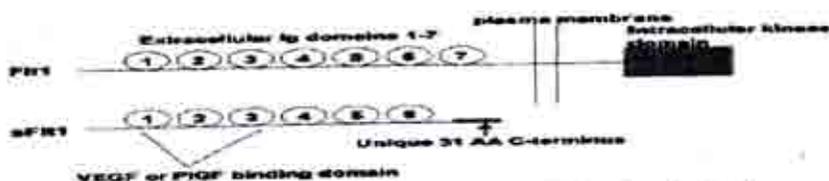
Hipertensi merupakan suatu keadaan yang disebabkan multi faktor, salah satunya terkait dengan faktor genetik. Korelasi antara hipertensi pada salah satu anggota keluarga dengan kemungkinan hipertensi anggota keluarga lain cukup besar. Penelitian Lincoln dkk (1999) menyatakan bahwa keluarga dengan riwayat hipertensi memberikan resiko 2-3 kali lipat untuk terjadinya hipertensi pada anggota keluarga lain. Riwayat hipertensi pada keluarga seorang ibu hamil akan menyebabkan resiko

hipertensi pada si ibu juga cukup besar. Kaaja dkk (2005) melakukan penelitian terhadap wanita hamil di Finlandia menemukan bahwa kejadian preeklampsia berkaitan dengan hiperkolesterolemia, riwayat hipertensi, DM, umur dan paritas <sup>Kaaja et al, 2005</sup>

### B. Soluble fms-like-tyrosine kinase-1 ( sFlt-1)

Soluble fms-like-tyrosine kinase-1 atau juga dikenal dengan soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) adalah bentuk cabang dari gen VEGFR-1 yang secara fisiologis disekresikan oleh plasenta manusia. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) dihasilkan dalam jumlah berlebih oleh plasenta yang mengalami preeklampsia. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 merupakan inhibitor endogen mayor dari angiogenesis yang ditemukan di plasenta. <sup>Stepan H, 2004; Bdolah Y, 2005; Muthig et al, 2007; Nevo et al., 2008</sup>

Eksresi VEGFR-1 diatur oleh hipoksia melalui mekanisme dependen HIF-1. VEGFR-1 mengikat VEGF-A dan PlGF dan VEGF-B yang gagal mengikat VEGFR-2. Bentuk larut potongan alternatif sFlt-1 diperlihatkan sebagai inhibitor aktivitas VEGF. Lokasi ikatan VEGF (dan PlGF) telah dipetakan secara primer pada *second Ig-like domain*. Flt-1 menampilkan autofosforilasi tirosin lemah pada respon VEGF. <sup>Ferrara N, 2007</sup>



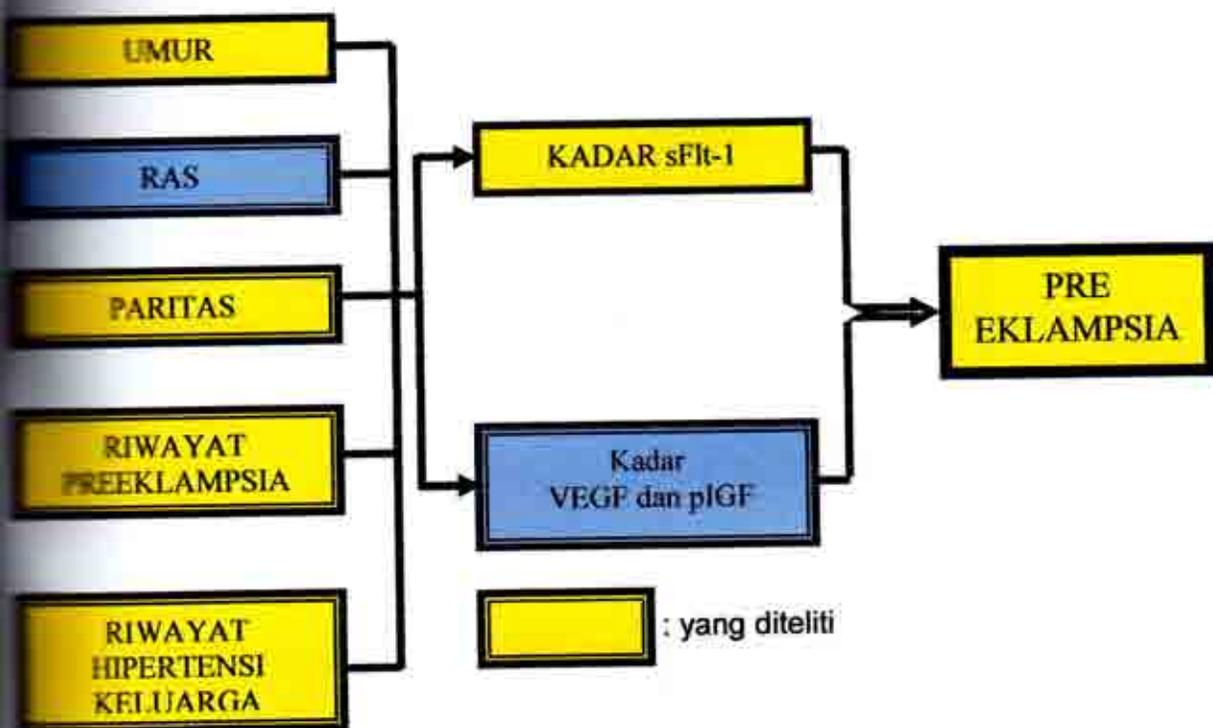
Gambar 3. Struktur protein Flt-1 dan sFlt-1. Flt-1 memiliki 7 Ig domain (IgG) yang diduga memperantarai ligand yang mengikat VEGF dan PlGF. Protein sFlt-1 memiliki region terminal C 31-asam amino unik yang diturunkan dari potongan alternatif dan kurangnya domain transmembran dan sitoplasmik. <sup>(Davison et al., 2004)</sup>

Flt-1 mengikat VEGF-A dengan afinitas yang tinggi ( $K_d=1\sim 10$  pM).

Pada istilah tyrosine kinase, VEGFR-2 memperlihatkan aktivitas kinase yang kuat ke reseptor tyrosine kinase lain, tapi sFlt-1 jauh lebih lemah aktivitas tyrosine kinase-nya pada keberadaan VEGF-A. Gen Flt-1 mengkode tidak hanya bentuk penuh VEGFR-1 tapi juga bentuk larut (sFlt-1) karena potongan mRNA yang menyimpang. sFlt-1 terdiri dari 656 asam dengan peptida turunan dari exon 1-13 dan karboksil rantai panjang-31 asam amino mengkode region 5' dari intron 13. Gen Flt-1 dan KDR diekspresikan sangat besar pada sel endotelial sama halnya dengan hemangioblas pada awal terjadinya embrio. Selanjutnya, Flt-1 diekspresikan pada sel turunan monosit/makrofag sebagai mRNA dan protein VEGFR-1/Flt-1. sFlt-1 diekspresikan berlebihan pada lapisan trofoblas plasenta. Faktor pertumbuhan memberi sinyal dan kondisi hipoksik mendukung gen VEGFR ini Hiratsuka et al., 2001 Davison et al., 2004; Ferrara N, 2007;

Hertig dkk (2004) melaporkan bahwa konsentrasi sFlt-1 serum maternal meningkat jelas pada persalinan dengan preeklampsia dan peningkatan tersebut terjadi lama sebelum onset klinis (minimum 6,5 minggu sebelum onset). Mereka yakin bahwa pengukuran sFlt-1 dapat memenuhi manajemen awal pada wanita dengan risiko dan juga membantu menandai wanita dengan resiko menuju preeklampsia diantara hipertensi gestasional atau kronik yang ada Hertig et al, 2004

## C. Kerangka Konsep



## BAB III

### METODE PENELITIAN

#### A. Rancangan Penelitian

Penelitian bersifat observasional analitik dengan menggunakan desain *cross sectional study*

#### B. Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Kamar Bersalin RS Dr. M. Djamil Padang dan pemeriksaan kadar serum sFlt-1 dilakukan di Laboratorium Biologi molekuler USM. Penelitian di mulai tanggal 20 Januari 2010 sampai tanggal 18 Juli 2010

#### C. Populasi dan Sampel

Populasi penelitian adalah wanita hamil dengan diagnosa PEB yang sudah dirawat di Kamar Bersalin RS. Dr. M. Djamil Padang dengan usia kehamilan  $\geq 28$  minggu. Sampel yang digunakan adalah wanita hamil yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian.

##### 1. Kriteria Inklusi :

- Bersedia ikut dalam penelitian
- Didiagnosis dengan preeklampsia berat (PEB) berdasarkan gejala klinis dan laboratoris sesuai dengan standar bagian kebidanan RS. Dr. M. Djamil Padang.
- Hamil tunggal dan janin hidup

## Kriteria Eksklusi

- Menderita Diabetes Mellitus
- Perokok
- Gemelli

## Metode Pengambilan Sampel

Sampel dipilih dengan metode *Consecutive Sampling* terhadap ibu hamil dengan preeklampsia berat yang memenuhi syarat. Seluruh sampel menandatangani inform consent yang telah dijelaskan pada subjek teliti.

## E. Besar Sampel

Untuk menentukan besar sampel digunakan rumus besar sampel untuk populasi tunggal (Larmenhow, 1990).

$$n = Z_c^2 \frac{pq}{d^2}$$

Keterangan :

- n = besar sampel
- Z = tingkat kepercayaan = CI, 95% maka Zc 1,96
- p = prevalensi yang didapat berdasarkan literatur (2,9 % dibulatkan menjadi 3 %)
- q = 1- p
- d = presisi (tingkat kepercayaan) yang dikehendaki 10 %

Jadi jumlah sampel minimal yang dibutuhkan untuk pemeriksaan adalah

32 orang (pembulatan)

## **Alat dan Bahan**

### **1. Alat**

- Status penelitian dan atk.,
- Jarum suntik sekali pakai ukuran 5 cc
- Tabung sentrifuge 1.5 ml dan rak tabung
- Elisa Reader
- Inkubator
- Sentrifus
- Konikal 15 ml
- Plat Elisa yang telah dicoating dengan anti sFlt-1
- Mikropipet
- Washing Elisa
- Automatic Cobaz
- USG.

### **2. Bahan**

- Sampel berupa darah sebanyak 5 ml
- Larutan buffer (PBS)
- Antibodi primer terhadap sFlt-1
- Antibodi sekunder yang dilabel dengan alkali posfatase
- Substrat Nitrophenil Phosfat (NPP).

### **3. Cara Kerja**

1. Dilakukan pemilihan subjek penelitian secara konsekutif yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sehingga didapatkan 32 orang wanita hamil

dengan PEB. Seluruh subjek menandatangani lembaran inform consent yang telah disetujui oleh komite etik RS. Dr. M. Djamil Padang.

2. Data biologik didapatkan dengan menggunakan kuisioner yg meliputi umur, paritas, riwayat preeklampsia ,dan riwayat hipertensi dalam keluarga. Data riwayat preeklampsia dan hipertensi dalam keluarga dilakukan secara *recall memory*.
3. Diambil darah dengan menggunakan jarum suntik 5 ml oleh tenaga terlatih. Pengambilan dilakukan pada vena regio cubiti secara aseptik sebanyak 5 ml. Darah yang didapat disentrifus dengan kecepatan 5000 RPM selama 15 menit. Serum diambil dan dimasukkan ke dalam 2 buah tabung sentrifus volume 1.5 ml dan disimpan pada suhu  $-20^{\circ}\text{C}$ . Setelah jumlah sampel mencukupi, seluruh bahan dikirim ke bagian Biologi Molekuler FK. UGM untuk pemeriksaan kadar sFlt-1.
4. Pemeriksaan sFlt-1 menggunakan metoda Sandwich Elisa dimana antigen sFlt-1 diikat diantara anti SFIt-1, selanjutnya ditambahkan dengan antibodi sekunder yang dilabel dengan alkali posfatase. Reaksi enzimatik terjadi dengan penambahan NPP dan dibaca pada panjang gelombang 450 nm. Hasil yang didapat dikonversi menjadi ng/ml berdasarkan kurva standar yang disediakan oleh pabrik.
5. Seluruh data penelitian ditampilkan dalam bentuk tabel. Analisis data dan uji statistik dikerjakan dengan komputer menggunakan perangkat lunak program *Statistical Program for Social Science* ( SPSS ). Analisis

hubungan sFlt-1 dengan berbagai faktor dianalisis dengan uji regresi multivariat.

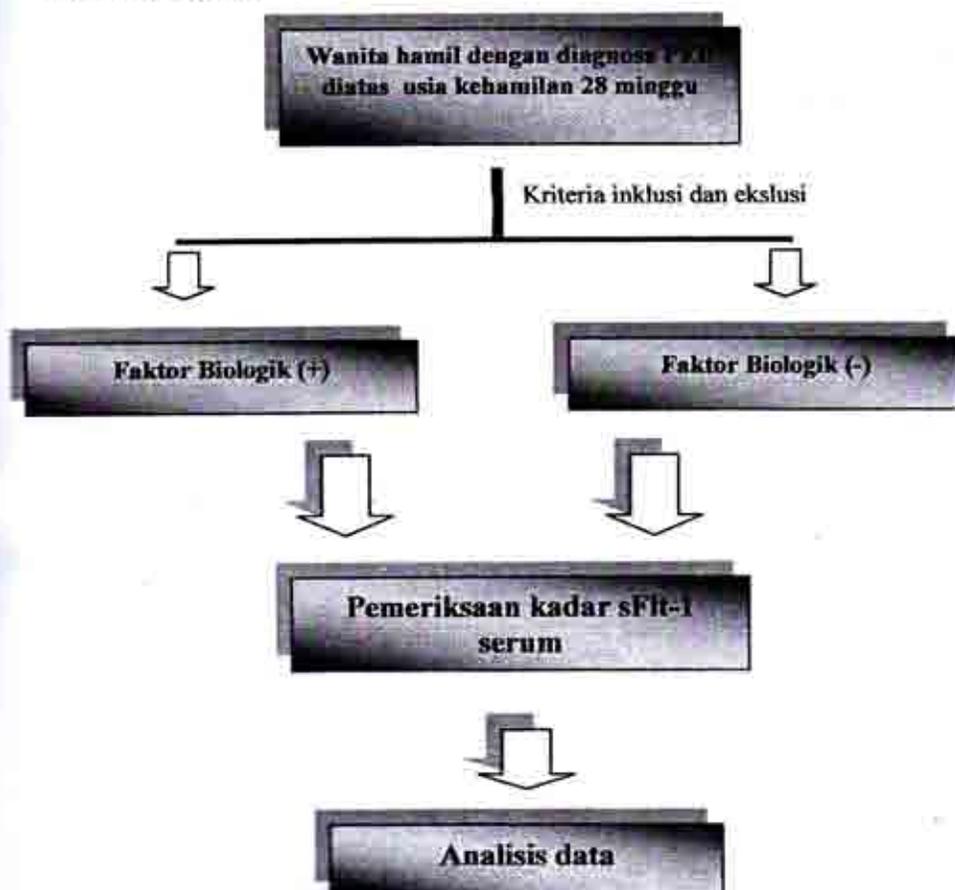
## 2. Definisi Operasional

- Usia kehamilan adalah taksiran usia kehamilan dihitung dengan menggunakan rumus Neagle, dengan syarat hari pertama haid terakhir (HPHT) diketahui dengan pasti dan normal dan tidak menggunakan kontrasepsi hormonal. Usia kehamilan dinyatakan dengan minggu. Bila HPHT tidak jelas usia kehamilan dibuat berdasarkan biometri janin berdasarkan pemeriksaan USG.
  - Preeklampsia Berat adalah : Kelainan yang timbul setelah usia kehamilan 20 minggu yg ditandai dengan TD  $\geq$  160/110 mmhg, disertai proteinuria secara kualitatif
  - Proteinuria : adalah protein dalam urine yang diperiksa secara kualitatif dengan interpretasi sebagai berikut:
    - + : kekeruhan ringan tanpa butir, kadar protein 0,01-0,05 %
    - ++ : kekeruhan mudah terlihat & tampak butir-butir dalam kekeruhan, kadar protein 0,05-0,2 %
    - +++ : urine jelas keruh & kekeruhan berkeping-keping, kadar protein 0,2-0,5%
    - ++++ : urine sangat keruh dan kekeruhan berkeping-keping besar atau bergumpal / memadat, kadarprotein >0,5 %
- Kriteria proteinuria yang dipakai dalam penelitian adalah proteinuria +3, dengan kadar protein 0,2-0,5 %
- Faktor biologik adalah faktor dasar yang dimiliki oleh seseorang dan tidak berkaitan dengan kondisi lingkungan, pada penelitian ini yang dimaksud dengan faktor biologik dibatasi pada umur, paritas, riwayat preeklampsia dan riwayat hipertensi pada keluarga
  - Usia ibu dinyatakan dalam tahun berdasarkan lamanya ibu hidup sejak lahir hingga kehamilan, dan dikelompokkan menjadi 2 kategori; dibawah 20 tahun dan diatas 35 tahun dimasukkan dalam kelompok umur berisiko,

dan rentang antara 20-35 tahun dikategorikan usia tidak berisiko, berdasarkan atas maturitas struktur endotel vaskular

- Paritas dinyatakan dengan primigravida dan multigravida  
Primigravida : wanita yang sedang hamil untuk pertama kali  
Multigravida : wanita yang sedang hamil yang sebelumnya sudah pernah hamil
- Riwayat hipertensi dalam keluarga: dinyatakan dengan ada atau tidak riwayat hipertensi pada kedua orang tua kandung dengan cara *recall memory*.
- Riwayat preeklampsia : dinyatakan dengan ada atau tidak riwayat preeklampsia dalam persalinan terdahulu dengan *cara recall memory*

## L Alur Penelitian



## Bila Penelitian

Semua subjek diberi penjelasan tentang penelitian ini, setelah mereka memahaminya, diminta persetujuan dengan menanda tangani surat pernyataan persetujuan yang telah disediakan. Setiap sampel berhak mengetahui hasil pemeriksaan dan boleh menarik diri dari penelitian bila tidak bersedia melanjutkannya.

## BAB IV HASIL PENELITIAN

### Karakteristik subjek teliti

Penelitian ini dilakukan terhadap 32 orang ibu hamil dengan preeklampsia berat (PEB).

**Tabel 4.1.** Karakteristik dasar subjek teliti pada kelompok PEB dan sehat

No	Variabel	Nilai
1	Umur (tahun)	31.56 ± 7.09
2	Jumlah kehamilan	2.51 ± 1.80
3	Kelompok umur	
	Berisiko	13 (40.6%)
	Tidak berisiko	19 (59.4%)
4	Paritas	
	Primigravida	11 (34.4%)
	Multigravida	21 (65.9%)
5	Riwayat hipertensi dalam keluarga	
	Ada	12 (37.5%)
	Tidak ada	20 (62.4%)
6	Riwayat preeklampsia*	
	Ada	7 (33.3%)
	Tidak ada	14 (66.7%)

\* Riwayat preeklampsia hanya ditemukan pada kelompok multipara saja (n=21 untuk PEB)

Pada penelitian ini diketahui rerata umur subjek teliti adalah 31.56 ± 7.09 tahun. Penelitian ini dilakukan pada ibu hamil trimester III, rerata usia kehamilan adalah 35.49 ± 2.55 dan rerata jumlah kehamilan pada kelompok PEB adalah 2.51 ± 1.80. Berdasarkan paritas diketahui 11 orang (34.4%) subjek teliti adalah primigravida sedangkan 21 sisanya (65.6%) adalah

multigravida. Riwayat hipertensi dalam keluarga menunjukkan 12 orang (37.5%) dari subjek mempunyai riwayat hipertensi dalam keluarga dan 20 orang tanpa riwayat hipertensi (62.5%).

Analisis terhadap riwayat preeklampsia pada multigravida menunjukkan bahwa riwayat preeklampsia ditemukan pada 7 orang (33.3%), sedangkan 14 sisanya tidak mempunyai riwayat preeklampsia (66.7%).

### III Faktor Usia

Hubungan antara usia dengan sFlt-1 dilakukan dengan mengelompokkan usia atas 2 (dua) katagori, yaitu < 20 tahun dan > 35 tahun digabung sebagai kelompok usia berisiko dan antara 20 – 35 tahun sebagai kelompok usia tidak berisiko. Pada penelitian ini ditemukan perbedaan yang bermakna kadar sFlt-1 antara kelompok umur risiko dengan tanpa risiko ( $9931.96 \pm 4188.13$  vs  $7049.39 \pm 2200.65$  pg/mL,  $p = 0.039$ ,  $P < 0.05$ ).

**Tabel 4.2. Rerata kadar sFlt-1 berdasarkan kelompok umur**

Kelompok umur risiko (n = 13)	Kelompok umur tidak risiko (n = 19)	P
9931.96 ± 4188.13	7049.39 ± 2200.65	0.039

### C. Faktor Paritas

Penelitian mengelompokkan paritas atas 2 (dua) bagian, yaitu multigravida dan primigravida, masing-masing berjumlah 21 orang (65.6%) dan 11 orang (34.4%). Analisis terhadap kadar sFlt-1 memperlihatkan adanya perbedaan nilai sFlt-1 antara primigravida dengan multigravida, yaitu

10002.19 ± 3435.33 berbanding 7287.13 ± 3086.78. Secara statistik nilai ini berbeda secara bermakna ( $p = 0.030$ ,  $p < 0.05$ ).

**Tabel 4.3. Rerata kadar sFlt-1 berdasarkan paritas**

Primigravida (n=11)	Multigravida (n=21)	P
10002.19 ± 3435.33	7287.13 ± 3086.78	0.030

#### D. Riwayat preeklampsia

Hubungan antara riwayat preeklampsia dengan kadar sFlt-1 dinilai dengan membandingkan rerata kadar sFlt-1 antara subjek teliti dengan riwayat preeklampsia dengan subjek tanpa riwayat preeklampsia. Hasil penelitian memperlihatkan kadar sFlt-1 lebih tinggi pada kelompok dengan riwayat preeklampsia dibanding tanpa riwayat, yaitu 7552.54 ± 3697.55 berbanding 6756.32 ± 1282.69, namun secara statistik nilai ini tidak berbeda secara bermakna ( $p = 0.590$ ,  $p > 0.05$ ).

**Tabel 4.4. Rerata kadar sFlt-1 berdasarkan riwayat preeklampsia\***

Riwayat preeklampsia (n=7)	Tanpa riwayat preeklampsia (n=14)	p
7552.54 ± 3697.55	6756.32 ± 1282.69	0.590

\* riwayat preeklampsia hanya ditemukan pada kelompok multipara saja (n=21 untuk PEB)

#### E. Riwayat hipertensi dalam keluarga

Analisis kadar sFlt-1 berdasarkan adanya riwayat hipertensi dalam keluarga tidak memperlihatkan perbedaan antara kelompok dengan riwayat dan tanpa riwayat. Pada penelitian ini diketahui rerata sFlt-1 kelompok dengan riwayat hipertensi adalah 8355.26 ± 3274.77 pg/mL sedangkan kelompok tanpa riwayat adalah 8139.54 ± 3579.76 pg/mL. Tidak ada perbedaan secara statistik dari kedua nilai rerata ini ( $p = 0.866$ ,  $p > 0.05$ ).

**Tabel 4.5. Rerata kadar sFlt-1 berdasarkan riwayat hipertensi**

Riwayat hipertensi (n=12)	Tanpa riwayat hipertensi (n=20)	p
8355.26 ± 3274.77	8139.54 ± 3579.76	0.866

## BAB VI PEMBAHASAN

Preeklampsia merupakan komplikasi kehamilan dalam bentuk suatu sindroma dengan konsekuensi serius terhadap ibu dan janin. Sindroma yang ditandai dengan hipertensi, proteinuria hingga gagal multi organ merupakan salah satu penyebab kematian pada ibu hamil. Preeklampsia dianggap sebagai sindrom multi sistem yang ditandai dengan vasokonstriksi, perubahan metabolik, disfungsi endotel, aktivasi kaskade koagulasi, dan peningkatan respon inflamasi.

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa preeklampsia sangat berkaitan dengan proses angiogenesis dan vaskulogenesis yang dikontrol oleh VEGF, suatu *growth factor* yang berperan dalam neovaskularisasi. Patogenesis preeklampsia terkait dengan adanya sFlt-1, suatu reseptor VEGF dalam bentuk terlarut. Reseptor VEGF (VEGFR) merupakan reseptor transmembran dan aktivasi tergantung pada keberadaan VEGF. Pada preeklampsia diketahui bahwa sFlt-1 berperan sebagai kompetitor VEGFR dengan afinitas yang lebih kuat terhadap VEGFR. Tingginya kadar sFlt-1 menyebabkan kadar VEGF menurun, sehingga induksi VEGFR menjadi sangat berkurang.

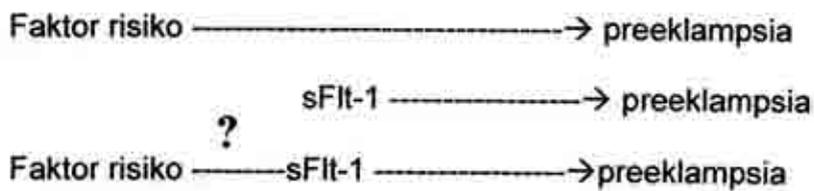
Penelitian ini mencoba menganalisis hubungan antara faktor-faktor biologik, seperti umur, paritas, riwayat preeklampsia, riwayat hipertensi dalam keluarga dengan kadar sFlt-1 serum pada wanita hamil dengan Preeklampsia berat.

Penelitian ini didasarkan pada 2 (dua) teori, yaitu

1. Adanya bukti-bukti hubungan faktor risiko dengan preeklampsia

2. Data penelitian yang menunjukkan bahwa sFlt-1 berkaitan langsung dengan molekuler patogenesis preeklampsia.

Faktor risiko tidak bersifat langsung terhadap terjadinya preeklampsia, pasti ada komponen lain yang terletak antara faktor risiko dengan preeklampsia. Penelitian ini mencoba menempatkan sFlt-1 sebagai faktor yang terletak diantara preeklampsia dengan faktor risiko. Untuk itu perlu dilakukan analisis hubungan antara faktor risiko dengan sFlt-1.



Hasil penelitian memperlihatkan bahwa kadar sFlt-1 pada ibu hamil dengan PEB adalah  $7992.98 \pm 3267.76$  pg/mL. Data yang didapat pada penelitian ini tidak berbeda dengan yang ditemukan oleh peneliti lain. Staff dkk (2005) menemukan nilai sFlt-1 serum ibu hamil dengan PEB adalah 9932 pg/mL dan non PEB adalah 3417 pg/mL, Levine dkk (2004) menemukan kadar sFlt-1 sebesar 4382 pg/mL pada PEB dan 1643 pg/mL pada non PEB, Signore dkk (2006) menemukan nilai sFlt-1 pada PEB adalah 3257 pg/mL. Data penelitian ini memperkuat pendapat bahwa nilai sFlt-1 berpotensi dalam memprediksi preeklampsia pada ibu hamil.

Beberapa peneliti, seperti Levine dkk (2004), Signore dkk (2006) menambahkan bahwa menjadikan sFlt-1 sebagai prediktor tunggal kurang tepat. Hal yang paling baik adalah menilai rasio antara sFlt-1 dengan VEGF, yang memperlihatkan jumlah VEGF bebas di dalam sirkulasi. Afinitas sFlt-1 yang

besar terhadap VEGF menyebabkan protein *growth factor* ini tidak dapat berikatan dengan VEGFR, suatu reseptor tyrosin kinase transmembran.

### A. Umur

Analisis terhadap faktor risiko pada ibu hamil dengan PEB memperlihatkan bukti bahwa kadar sFlt-1 lebih tinggi pada kelompok berisiko dibanding tidak berisiko, yaitu  $9931.96 \pm 4188.13$  pg/mL berbanding  $7049.39 \pm 2200.65$  pg/mL ( $p = 0.039$ ,  $P < 0.05$ ). Tidak diketahui secara pasti penyebab tingginya kadar sFlt-1 pada kelompok berisiko, namun diduga berkaitan dengan kematangan struktur seluler endometrium dan tingkat vaskularisasi.

### B. Paritas

Analisis terhadap paritas memperlihatkan fenomena yang sama, dimana kadar sFlt-1 pada primigravida jauh lebih besar dibanding multigravida, yaitu  $10002.19 \pm 3435.33$  pg/mL berbanding  $7287.13 \pm 3086.78$  pg/mL ( $p = 0.030$ ,  $p < 0.05$ ). Analisis ini memperjelas asumsi kenapa paritas dianggap sebagai salah satu faktor risiko terhadap PEB..

Redmann dan Sargent (2009) memberikan hipotesis bahwa peningkatan kadar sFlt-1 berkaitan dengan stress kehamilan. Adanya stress kehamilan akan menyebabkan gangguan pada sirkulasi maternal dan kondisi ini mengganggu fungsi sel-sel sinsitiotrofoblas. Selanjutnya, sel-sel ini akan terinduksi untuk menghasilkan sFlt-1 dalam jumlah yang lebih besar.

### C. Riwayat Preeklampsia

Riwayat preeklampsia pada penderita telah diketahui sebagai faktor resiko terhadap terjadinya preeklampsia. Pada penelitian ini diketahui kadar sFlt-1 lebih tinggi pada kelompok dengan riwayat preeklampsia dibanding tanpa preeklampsia ( $7552.54 \pm 3697.55$  pg/mL berbanding  $6756.32 \pm 1282.69$ pg/mL), walaupun secara statistik tidak ada perbedaan.

Keadaan ini diduga berkaitan dengan model *splicing gen* yang menyandi VEGFR yang bersifat menetap sehingga ditemukan kembali pada kehamilan berikut. Splicing merupakan penghilangan intron dan penggabungan ekson, sehingga terbentuk RNA utuh yang terdiri dari ekson (tahap transkripsi).

Heydarian dkk (2009) melaporkan bahwa VEGVR1 (Flt-1) dibentuk dari proses splicing intron 13, 14 dan 15 dan penggabungan ekson 13, 14 dan 15. Sebaliknya pada beberapa individu terdapat variasi molekular, dimana penggabungan ekson hanya terjadi pada 13 dengan sebagian 14, 13 dan 14 saja, atau 13, 14 dan sebagian 15. Variasi ini akan menghasilkan protein reseptor yang tidak melekat pada membran (gugus transmembran hilang).

### D. Riwayat Hipertensi Keluarga

Tinjauan terhadap riwayat hipertensi dalam keluarga memberikan hasil yang berbeda. Subjek teliti dengan riwayat hipertensi mempunyai kadar sFlt-1 yang hampir sama dengan tanpa riwayat hipertensi. Hal ini memperlihatkan bahwa riwayat hipertensi dalam keluarga tidak mempunyai hubungan dengan kadar sFlt-1.

Penelitian ini didesain untuk mengetahui hubungan faktor biologik dengan peningkatan sFlt-1 dan bukan menganalisis faktor risiko PEB. Faktor-faktor risiko yang selama ini dipaparkan dalam berbagai penelitian, seperti umur, paritas dan lain sebagainya merupakan faktor global yang memerlukan kajian mendalam. Penelitian ini mencoba melakukan analisis lebih dalam dengan melihat kadar sFlt-1 pada berbagai faktor risiko yang ada, terutama faktor yang terkait dengan aspek biologik.

Hasil penelitian memperlihatkan gambaran nyata bahwa semua faktor risiko yang terkait dengan PEB mempunyai kadar sFlt-1 yang lebih tinggi dibanding tanpa faktor risiko. Hasil ini semakin memperkuat dugaan peranan sFlt-1 dalam patogenesis preeklampsia. Namun demikian, penelitian ini masih mempunyai sejumlah kelemahan, seperti jumlah sampel yang relatif kecil, pendanaan yang terbatas sehingga tidak mencukupi untuk melakukan pemeriksaan variabel lain, seperti VEGF atau melakukan pemeriksaan dengan 2-3 kali ulangan sehingga validitas hasil lebih baik.

Kajian lebih dalam baik secara molekuler maupun seluler dengan menganalisis mekanisme molekuler apa yang terjadi pada *splicing* sFlt-1 atau VEGFR diharapkan mampu memperkirakan peningkatan sFlt-1 pada preeklampsia.

## **BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN**

### **A. Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan beberapa hal, yaitu :

1. Terdapat hubungan antara kadar sFlt-1 dengan tingkat paritas ibu, dimana primipara mempunyai nilai sFlt-1 yang lebih tinggi.
2. Terdapat hubungan antara nilai sFlt1 dengan kelompok umur, dimana kelompok umur berisiko (< 20 tahun dan > 35 tahun) mempunyai kadar sFlt-1 yang lebih tinggi dibanding kelompok tidak berisiko.
3. Diduga terdapat hubungan antara riwayat preeklampsia dengan kadar sFlt-1, Keadaan ini ditandai dengan tingginya nilai sFlt-1 pada kelompok dengan riwayat PEB.
4. Tidak ada hubungan antara riwayat hipertensi dalam keluarga dengan kadar sFlt-1.

### **B. Saran**

Berdasarkan hasil penelitian ini perlu disarankan sejumlah hal antara lain,

1. Perlu dilakukan kajian molekuler terkait dengan peningkatan ekspresi gen sFlt-1
2. Perlu dilakukan analisis mendalam terhadap model 'splicing' yang diduga berperan dalam peningkatan sFlt-1

3. Perlu dilakukan penelitian komprehensif dan berkelanjutan dalam menganalisis peran sFlt-1 dalam PEB, baik dalam bentuk peningkatan jumlah sampel, jenis pemeriksaan maupun desain penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

- Mulhim AA, Abu Heija A, Al Jamma F, El Harith eH. 2003. Pre-eclampsia: maternal risk factors and perinatal outcome. *Fetal.Diagn.Ther.* **18**:275-80.A1
- Berkane, N., Levefre, G and Hertig, A., 2007. Angiogenic factors in preeclampsia: so complex, so simple?. *Nephrol Dial Transplant.* **22**: 2753–2756.
- Baffert, F., Le, T., Sennino, B., Thurston, G., Kuo, C.J., Hu-Lowe, D and McDonald, D.M., 2006. Cellular changes in normal blood capillaries undergoing regression after inhibition of VEGF signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* . **290**: H547–H559
- Bdolah Y, Karumanchi SA, Sachs BP. Recent Advances in Understanding of Preeclampsia. *Croat Med J* 2005;46(5):728-736
- Carmeliet, P., Ferreira, V and Breier, G., 1996. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. **380**:435-9.
- Cohen A, Lim KH, Lee Y et al. Circulating Levels of the Antiangiogenic Marker Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase 1 are Elevated in Women with Pregestational Diabetes and Preeclampsia. *Diabetes Care* 2007;30(2): 375-377.
- Cunningham FG *et al.* Hypertensi Disorder in Pregnancy. In William Obstetrics 21st ed. Mc Graw Hill Companies. New York, 2001 :567-609.
- Chaiworapongsa T, Romero R, Kim YM, Kim GJ, Kim MR, Espinoza J, Bujold E, Goncalves L, Gomez R, Edwin S, Mazor M. 2005. Plasma soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 concentration is elevated prior to the clinical diagnosis of pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* **17**:3–18.
- Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. 2005. *BMJ* . **330**:565 – 568.
- Davison, J., Homuth, V., Jeyabalan, A., Conrad, K.P., Karumanchi, A., Quaggin, S., 2004. New Aspects in the Pathophysiology of Preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* **15**: 2440–2448
- Ebos, J.M., Bocci, G., Man, S., Thorpe, P.E., Hicklin, D.J., Zhou, D., Jia, X and kerbel, R.S., 2004. A Naturally Occurring Soluble Form of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 Detected in Mouse and Human Plasma. *Mol Cancer Res.* **2** : 315 – 26.

- Funai EF, Paltiel OB, Malaspina D, Friedlander Y, Deutsch L, Harlap S. 2005. Risk factors for pre-eclampsia in nulliparous and parous women: the Jerusalem perinatal study. *Paediatr.Perinat.Epidemiol.* 19:59-68
- Ferrara, N., Gerber, H.P and LeCouter, J. 2003. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 9:669-76.
- Ferrara N. Angiogenesis : From Basic Science to Clinical Applications. In (Ferrara N, ed.) *Vascular Endothelial Growth Factor : Pathophysiology and Clinical Implications*. Florida, 2007 : Taylor & Francis Group, pp 38-48.
- Genbacev, O., Zhou, Y., Ludlow JW,, 1997. Fisher SJ. Regulation of human placental development by oxygen tension. *Science.* 277:1669 –1672
- Hertig A, Berkane N, Lefevre G et al. Maternal Serum sFlt1 Concentration is an Early and Reliable Predictive Marker of Preeclampsia. *Clinical Chemistry* 2004; 50(9):1702-1703.
- Hiratsuka S, Maru Y, Okada A et al. Involvement of Flt-1 Tyrosine Kinase (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1) in Pathological Angiogenesis. *Cancer Research* 2001;61(1):1207-1213.
- Hubel CA. Oxidative Stress, Antioxidants and Preeclampsia. *Society for Pediatric Pathology Annual Perinatal Symposium* 2003.
- Madi J,Sulin Dj. Angka Kematian Kasus Preklampsia dan Eklampsia di RS Perjan FK Unand/RS dr N Jamil Padang tahun 1998-2002. Bagian Obgyn FK Unand/ RS dr M Jamil , disampaikan pada Kongres.KOGI XII Yogyakarta 4-9 Juli 2003
- Kaaja R, Kinnunen T, Luoto R., 2005. Regional differences in the prevalence of pre-eclampsia in relation to the risk factors for coronary artery disease in women in Finland. *Eur.Heart.J.* 26:44-50
- Krysiak O, Bretschneider A, Zhong E et al. Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 (sFLT-1) Mediates Downregulation of FLT-1 and Prevents Activated Neutrophils From Women with Preeclampsia from Additional Migration by VEGF. *Circ Res.* 2005; 97: 1253-1261
- Lamenhaw, S., Hosmer, D.W and Klar, J., 1990. Adequacy of sample size in health studies. *Terjemahan Dibyo Pramono*. WHO. Jenewa.
- Lam, C., Lim, K-H., Karumanchi, A., 2005. Karumanchi. Circulating Angiogenic Factors in the Pathogenesis and Prediction of preeclampsia. *Hypertension.* 46:1077-1085

- Levine RJ, Maynard SE, Qian C et al. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *N Eng J Med* 2004;350:672-683.
- Levine RJ, Thadhani R, Qian C et al. Urinary Placental Growth Factor and Risk of Preeclampsia. *JAMA*. 2005; 293: 77-85.
- Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, & Karumanchi SA. (2006). Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 355:992-1005
- Lockwood CJ, Toti P, Arcuri F et al. Thrombin Regulates Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 (sFlt-1) Expression in First Trimester Decidua. *Am J Pathol* 2007, 170: 1398-1405.
- Maynard, S.E., Min, J.Y., Merchan, J., Lim, K.H., Li, J., Mondal, S., Libermann, T.A., Morgan, J.P., Sellke, F.W., Stillman, I.E, Epstein, F.H., Sukhatme, V.P., Karumanchi, S.A. 2003. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 111:649–658.
- Muthig V, Gilsbach R, Haubold M et al. Upregulation of Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 Contributes to Angiogenesis Defects in the Placenta of  $\alpha_{2B}$ -Adrenoceptor-Deficient Mice. *Circ Res*. 2007;101:682-691.
- Nevo O, Soleymanlou N, Wu Y et al. Increased Expression of sFlt-1 in In Vivo and In Vitro Models of Human Placental Hypoxia is Mediated by HIF-1. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 20 April 2006.
- Nevo O, Many A, Xu J et al. Placental Expression of Soluble fms-like-tyrosine kinase 1 is Increased in Singletons and Twin Pregnancies with Intrauterine Growth Restriction. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2008, 93 (1): 285-292.
- Redman CW, Sargent IL. Latest Advances in Understanding Preeclampsia. *Science* 308, 1592(2005).
- Redman and Sargent., 2003. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response—a review. *Placenta*. 24 [Suppl A]: S21–S27
- Roberts, J.M and Cooper, .DW. . 2001. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet*. 357:53–56.
- Roberts JM, Gammil HS. Preeclampsia Recent Insight. *Hypertension*. 2005; 46:1243-1249.

Stepan H, Geide A, Faber R. Soluble fms-like Tyrosine Kinase 1. N Eng J Med 2004; 351(21): 2241-2242.

Stepan H, Faber R, Dornhöfer N *et al.* New Insight into the Biology of Preeclampsia. Biology of Reproduction 74, 772-776 (2006).

Wagner LK. Diagnosis and Management of Preeclampsia. Am Fam Physician 2004;70:2317-24.

Wikström AK, Larsson A, Eriksson UJ *et al.* Placental Growth Factor and Soluble FMS Like Tyrosine Kinase-1 in Early Onset and Late Onset Preeclampsia. Obstet Gynecol 2007; 109: 1368-1374

Xia, Y., Wen, X.W., Bobst, S., Day, M.C., Kellems, R.E. 2003. Maternal autoantibodies from preeclampsia patients activate angiotensin receptors on human trophoblast cells, J. Soc. Gynecol. Investig. 10: 82-93.

Zeeman GG. Obstetric critical care: A blueprint for improved outcomes. Crit Care Med 2006; 34 [Suppl.]: S208-S214.

## **BAB II TINJAUAN PUSTAKA.**

- A. Preeklampsia.....**
  - 1. Definisi.....**
  - 2. Etiologi.....**
  - 3. Patogenesis.....**
  - 4. Faktor Risiko Preeklampsia.....**
  - 5. Faktor Biologik Pada Preeklampsia.....**
- B. Soluble fms-like-tyrosine kinase-1.....**
- C. Kerangka Konsep.....**