

PERBEDAAN KADAR ANGIOPOETIN 2 ANTARA PREEKLAMSI DENGAN HAMIL NORMAL

Miftahul Jannah¹, Yusrawati², Meilinda Agus³

¹ STIKes Ranah Minang Padang, Jalan Parak Gadang No 35 B Padang 25123, Indonesia

² Bagian Obstetri Gynekologi FK UNAND, Jalan Perintis Kemerdekaan No.94, Padang 25127, Indonesia

³ Bagian Kebidanan Poltekkes Kemenkes Bukittinggi, Jalan Perintis Jl Tan Malaka Bukittinggi 26136, Indonesia

ABSTRAK

Preeklamsi (PE) merupakan penyebab utama kematian ibu. Penyebab preeklamsi berawal dari gangguan plasenta yang dipengaruhi oleh faktor proangiogenik dan antiangiogenik. Salah satu faktor antiangiogenik adalah Angiopoetin 2. Angiopoetin 2 merupakan bagian dari keluarga faktor pertumbuhan. Tujuan penelitian untuk membuktikan perbedaan rerata kadar angiopoetin 2 antara preeklamsi dengan hamil normal. Penelitian dilakukan secara observasional dengan desain *cross sectional* terhadap 30 ibu preeklamsi dan 30 ibu hamil normal. Pengambilan sampel menggunakan teknik *consecutive sampling* dengan metode ELISA. Uji normalitas data dengan *Shapiro Wilk*, uji t tidak berpasangan untuk beda rerata. Hasil penelitian menunjukkan rerata kadar serum Angiopoetin 2 pada kelompok preeklamsi adalah $6,16 \pm 3,091$ ng/ml dan $4,108 \pm 3,087$ ng/ml pada hamil normal. Terdapat perbedaan yang bermakna kadar serum angiopoetin 2 antara preeklamsi dengan hamil normal dengan nilai $p = 0,013$. Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat perbedaan yang signifikan kadar serum Angiopoetin 2 antara preeklamsi dengan hamil normal.

Kata Kunci : Angiopoetin 2, Preeklamsi, Hamil Normal

ABSTRACT

Preeclampsia (PE) is a major cause of maternal mortality. The cause of preeclampsia originated from the placenta that was influenced by pro-angiogenic and anti-angiogenic. One of angiogenic factors is Angiopoetin 2. Angiopoetin 2 is part of a family of growth factors. The objective of the research to prove the mean difference angiopoetin 2 levels in pregnant women between preeclampsia and normal pregnancy. The study design was observational with cross-sectional study on 30 preeclampsia and 30 pregnant women. The sample is based on consecutive sampling by ELISA method. Normality test data by Shapiro Wilk, Independent t test for mean difference. Results showed the mean serum levels Angiopoetin 2 in the preeclampsia group was $6,16 \pm 3,091$ ng/ml and $4,108 \pm 3,087$ ng/ml in normal pregnancy. There is difference angiopoetin 2 levels between preeclampsia and normal pregnancy with $p = 0,013$. It is concluded that there is significant differences between the angiopoetin 2 levels in pregnant women with preeclampsia and normal pregnancy.

Keywords : Angiopoetin 2, Preeclampsia, Normal Pregnancy

PENDAHULUAN

Angka Kematian Ibu (AKI) merupakan salah satu indikator penting dari penilaian derajat kesehatan masyarakat (Kemenkes RI, 2013). Profil Kesehatan Indonesia tahun 2010 angka kematian ibu yaitu 228/100.000 kelahiran hidup, dan mengalami peningkatan tahun 2012 berdasarkan hasil Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (SDKI) menjadi 359/100.000 kelahiran hidup dan tentunya masih sangat tinggi dibandingkan target nasional 102/100.000 kelahiran hidup pada tahun 2015 (Depkes, 2011).

Secara global, 10-15% kematian maternal secara langsung berhubungan dengan preeklamsi dan eklamsi (Duley, 2009). *World Health Organization* (WHO) menyebutkan preeklamsi/eklamsi merupakan penyebab utama kedua (setelah perdarahan postpartum) pada morbiditas dan mortalitas ibu (Bender RM, 2013). Di Indonesia, angka kejadian preeklamsi dan eklamsi berkisar antara 6-8% pada seluruh wanita hamil (Roeshadi, 2006). Dinas Kesehatan Provinsi Sumatera Barat, Angka Kematian Ibu (AKI) tahun 2007 berkisar 211,9 per 100.000 kelahiran hidup. Berdasarkan penyebab kematian ibu di Sumatera Barat 2011 akibat eklamsi 23%, pada tahun 2012 menurun menjadi 22,9% dan pada tahun 2013 meningkat lagi menjadi 26,2% (Dinkes Prov. Sumbar, 2011).

Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. M. Djamil adalah salah satu unit pelayanan kesehatan yang banyak dikunjungi oleh masyarakat untuk memperoleh pelayanan kesehatan, khususnya pelayanan kesehatan di bidang kebidanan. Kejadian preeklamsi di RSUP Dr. M. Djamil pada tahun 2011 tercatat ada 138 kasus. Pada tahun 2012 mengalami peningkatan menjadi 158 kasus. Pada tahun 2013 terjadi peningkatan yang signifikan terhadap kasus preeklamsi ini, yaitu 215 kasus. (*Medical Record* RSUP M.Jamil). Preeklamsi/eklamsi sampai saat ini masih merupakan *disease of theory*. Berbagai macam penelitian belum dapat menerangkan dengan jelas penyebab pastinya. Teori yang banyak dianut adalah : (1) teori kelainan vaskularisasi plasenta; (2) teori iskemia plasenta, radikal bebas dan disfungsi endotel; (3) teori intoleransi imunologik antara ibu dan janin; (4) teori adaptasi kardiovaskuler; (5) teori defisiensi gizi; (6) teori inflamasi (Keman, 2009; Steegers, 2010).

Teori disfungsi endotel adalah salah satu teori yang menerangkan tentang patogenesis preeklamsi, dimana penyebab preeklamsi berawal dari plasenta yang dipengaruhi oleh faktor proangiogenik dan antiangiogenik. Keseimbangan ke 2 faktor ini sangat berhubungan. Jika terjadi ketidakseimbangan dari faktor tersebut maka terjadi disfungsi endotel dan menimbulkan tanda serta gejala Preeklamsi (O'Reilly, 1997; Dhanabal, 1999).

Protein angiogenik dan antiangiogenik telah diteliti dalam sirkulasi darah ibu hamil dengan Preeklamsi. Penentuan konsentrasi faktor angiogenik dan antiangiogenik plasma/serum ibu telah diusulkan sebagai parameter yang dapat membantu mengidentifikasi wanita yang berpotensi mengalami preeklamsi (Levine, 2004; Espinoza, 2007; Sanchez-Aranguren, 2014).

Angiopoetin merupakan salah satu faktor angiogenik dari keluarga faktor pertumbuhan (*Growth Factor*). Angiopoetin bekerja bersamaan dengan *Vaskular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Angiopoetin terdiri dari Angiopoetin 1 dan Angiopoetin 2 (Francisco, 2014). Angiopoetin 1 bekerja pada sel endotel vaskuler dan berkontribusi pada stabilisasi pembuluh darah. Dengan adanya sinyal VEGF Angiopoetin 1 merangsang pertumbuhan sel-sel endotel dan mengaktifasi angiogenesis. Angiopoetin 2 merupakan antagonis alami dari Angiopoetin 1 dan berkontribusi dengan meniadakan interaksi antara pembuluh darah sel-sel endotel dengan memblok kerja Angiopoetin 1 (Francisco, 2014). Apabila tidak ada sinyal VEGF, Angiopoetin 2 akan merangsang regresi kapiler pembuluh darah dengan merangsang apoptosis sel-sel endotel (Francisco, 2014).

Ibu hamil dengan pengeluaran Angiopoetin 2 berlebihan dapat menyebabkan janin bisa meninggal dalam rahim karena kerusakan vascular yang serius (Sato, 1995). Angiopoetin 2 juga memainkan peran sentral dalam lymphangiogenesis selama perkembangan embrio (Gale, 2002). Hirokoshi, (2005) menunjukkan konsentrasi serum Angiopoetin 2 meningkat pada wanita preeklamsi berbeda dengan wanita hamil yang sehat menunjukkan nilai yang lebih rendah. Bolin, (2009) menunjukkan Angiopoetin 2 meningkat pada ibu hamil yang mengalami preeklamsi dibandingkan dengan ibu hamil normal dengan nilai $p < 0,05$. Berdasarkan hal ini maka Angiopoetin 2 dapat dijadikan biomarker untuk memprediksi preeklamsi.

Berdasarkan uraian data yang telah dikemukakan diatas dan teori mendukung, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul "Perbedaan Rerata Kadar Angiopoetin 2 Antara Preeklamsi dengan Hamil Normal".

METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan secara observasional. Dengan pendekatan *cross sectional study*. Penelitian dilakukan di RS Tingkat III Dr. Reksodiwiryo Padang, RS Bhayangkara Padang, RSUD. Dr. Rasyidin dan Puskesmas Lubuk Buaya Padang. Pemeriksaan kadar angiopoetin 2 serum dilakukan di Laboratorium Biomedik Universitas Andalas Padang. Penelitian ini

dilakukan mulai Oktober 2015 s/d Januari 2016. Populasi pada penelitian ini adalah semua ibu hamil dengan usia kehamilan >20 minggu dengan diagnosis preeklamsi dan hamil normal. Jumlah keseluruhan sampel pada penelitian ini adalah 60 sampel (terdiri dari 2 kelompok penelitian) dengan pengambilan sampel yang dilakukan menggunakan teknik *consecutive sampling*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Status kehamilan	n	Mean (x)	Standar Deviasi (±SD)	p value
Umur ibu (Tahun)	Preeklamsi	30	32,0	4,13	0,223
	Hamil normal	30	30,83	3,13	
Usia kehamilan (Minggu)	Preeklamsi	30	37,8	0,71	0,427
	Hamil normal	30	37,63	0,89	
Paritas (orang)	Preeklamsi	30	2,2	1,47	0,705
	Hamil normal	30	2,07	1,23	
Kadar Hb (gr %)	Preeklamsi	30	11,01	0,72	0,026
	Hamil normal	30	10,42	0,91	
Kadar Leukosit (mm ³)	Preeklamsi	30	12806,33	2559,19	0,008
	Hamil normal	30	8542,0	2001,27	
Indeks Masa Tubuh	Preeklamsi	30	24,08	2,05	0,000
	Hamil Normal	30	22,85	2,12	

Berdasarkan Tabel 5.1 dapat dilihat bahwa ibu dengan preeklamsi memiliki rerata usia cenderung lebih tua dari pada kelompok hamil normal. Usia kehamilan hamil normal dan preeklamsi disamakan. Rerata paritas ibu hamil preeklamsi lebih tinggi dibandingkan ibu hamil normal.

Rerata kadar Hb pada preeklamsi lebih tinggi pada ibu hamil normal. Rerata kadar leukosit pada preeklamsi lebih tinggi dari pada ibu hamil normal. Rerata Indeks Masa Tubuh sebelum hamil pada preeklamsi lebih tinggi dari pada ibu hamil normal.

Tabel 5.3 Rerata Kadar Angiopoetin 2 Subjek Penelitian

Variabel	N	Rerata (ng/ml)	Standar Deviasi (\pm SD)
Kadar Angiopoetin 2 Preeklamsi	30	6,160	3,091
Hamil Normal	30	4,108	3,087

Pada tabel 5.3 dapat dilihat bahwa kadar serum angiopoetin 2 pada kelompok preeklamsi lebih tinggi dibandingkan hamil normal.

Tabel 5.4 Perbedaan Kadar Angiopoetin 2

Variabel	Beda Rerata	95% CI	p value
Kadar Angiopoetin 2	2,051	0,454-3,648	0,013

Pada Tabel 5.4 dapat dilihat bahwa perbedaan rerata kadar angiopoetin 2 antara ibu hamil preeklamsi dengan hamil normal, dengan nilai $p = 0,013$. Pada penelitian ini rerata kadar serum Angiopoetin 2 pada ibu hamil normal $4,10 \pm 308$ ng/ml dan pada ibu hamil dengan preeklamsi adalah $6,16 \pm 3,09$ ng/ml. Hasil penelitian ini selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Kappaou, (2015) yang menemukan bahwa konsentrasi serum Angiopoetin 2 secara signifikan mengalami meningkat pada ibu hamil preeklamsi dibandingkan dengan ibu hamil normal.

Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian Bolin (2009) yang menemukan kadar angiopoetin 2 secara signifikan ditemukan lebih tinggi pada ibu hamil preeklamsi lebih tinggi dibandingkan ibu hamil normal yaitu 5 ng/ml pada ibu hamil preeklamsi dan 4,4 ng/ml pada ibu hamil normal. Hasil penelitian lainnya yaitu Wang, (2011) menyatakan kadar serum Angiopoetin 2 lebih tinggi pada ibu hamil preeklamsi $5,4 \pm 1,8$ μ g/ml dan pada ibu hamil normal yaitu $5,1 \pm 1,7$ μ g/ml. Hasil penelitian Han (2012) menyatakan kadar angiopoetin 2 pada ibu hamil preeklamsi lebih tinggi yaitu 8,4 ng/ml dan pada ibu hamil normal yaitu 8 ng/ml.

Penelitian menunjukkan bahwa pada preeklamsi terjadi ketidakseimbangan antara faktor proangiogenik dan antiangiogenik plasenta yang dapat membahayakan vaskular endotel dan memunculkan gejala klinis pada ibu (Maynard, *et. al.* 2003). Evaluasi terhadap berbagai faktor proangiogenik dan antiangiogenik pada serum dan plasma ibu telah diuji sebagai penanda diagnostik preeklamsi untuk kemungkinan penggunaannya dalam memprediksi perkembangan preeklamsi (Levine, *et. al.* 2004; Koga, *et. al.* 2003) dan kadar serum dari preeklamsi (Maynard, *et. al.* 2003).

Potensi prediksi Angiopoetin 2 telah menarik perhatian besar dibidang penelitian preeklamsi dalam beberapa tahun terakhir, temuan terbaru menunjukkan bahwa kadar Angiopoetin 2 berkaitan dengan patologi preeklamsi (Liu, *et. al.* 2012). Faktor antiangiogenik Angiopoetin 2 menghambat faktor proangiogenik (Faktor pertumbuhan PIGF dan VEGF). Sirkulasi Angiopoetin 2 berkorelasi dengan timbulnya hipertensi atau proteinuria sebagai tanda preeklamsi. Ketidakseimbangan ini berhubungan dengan disfungsi endotel pembuluh darah dan sindrom ibu dengan preeklamsi (Levine, *et. al.* 2006).

Keberadaan faktor proangiogenik VEGF dan PIGF dalam kehamilan, diperlukan untuk sel-sel endotel untuk berfungsi dengan baik dan mampu bertahan hidup untuk waktu yang lama. Ketika tingkat Angiopoetin 2 naik, maka bisa mengurangi sirkulasi tingkat VEGF dan PIGF yang diperlukan untuk pemeliharaan pembuluh darah pada orang dewasa. Disfungsi endotel yang dihasilkan dapat mengganggu sawar darah-otak dan menyebabkan hipertensi intrakranial, mengakibatkan edema di hati, dan mempengaruhi fungsi glomerulus. Eremina *et. al.* (2003) menunjukkan bahwa fungsi kapiler glomerulus berada di bawah kendali VEGF. Artinya, ketika tingkat VEGF di prodosit ginjal turun 50%, sel-sel endotel glomerulus membengkak, loop kapiler runtuh, dan proteinuria berkembang seperti yang terjadi pada penderita preeklampsia. Disfungsi endotel juga dapat mengganggu homeostasis dan memicu trombositopenia. Dengan menginduksi vasodilatasi, VEGF juga menginduksi hipotensi, dan dengan demikian peredaran tingkat VEGF yang rendah akan menyebabkan tekanan darah tinggi, ciri lain preeklampsia. Dengan demikian, Angiopoetin 2 bisa menjadi faktor untuk memprediksi terjadinya preeklamsi (Gale, *et. al.* 2002).

KESIMPULAN

Terdapat perbedaan bermakna antara rerata kadar Angiopoetin 2 antara preeklamsi dengan hamil normal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih diberikan kepada Program Studi S2 Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, teristimewa untuk Dr. dr Yusrawati, SpOG (K), Meilinda Agus, S.SiT. M.Keb atas bimbingannya dan kepada Dr. dr. Afriwardi, SpKO. MA, Dr. Dra. Arni Amir, MS, dr Vaulline Basyir, SpOG (K) yang telah banyak memberikan masukan dan saran untuk penelitian ini. Terimakasih saya ucapkan kepada Ketua STIKes Ranah Minang yang telah memberikan motivasi dalam menyelesaikan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2013. *Laporan Hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) Indonesia Tahun 2013*. Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Bender, R.M, & Ryan, G.L. 2013. *Pre-Eclampsia and Eclampsia: Global Challenges In Low Resource Setting Complete With Proposed Interventions In Rural Haiti. Proceedings in Obstetrics and Gynecology*.
- Bolin M, et. al.. 2009. *Angiopoietin 1/ Angiopoetin 2 Ratio for Prediction Of Preeclampsia. American Journal of Preeclampsia*.
- Centlow, M, Carninci, P, Nemeth, K, Mezey, E, Brownstein, M, & Hansson, S.R. 2008. *Placental Expression Profiling In Preeclampsia: Local Overproduction Of Hemoglobin May Drive Pathological Changes*. Am Society for Reprod Med.
- Creasy, J.P, & Resnik. 2004. *Preeclampsia from Epidemiological Observations to Molecular Mechanisms. Brazilian Journal of Medicine and Biological Reserch*.
- Cunningham. 2014. *Williams Obstetrics 23rd Edition*. New York: The Mc Graw-Hill Companies.
- Dekker, G & Sibai, B. 2001. *Primary, Secondary, And Tertiary Prevention Of Pre-Eclampsia*. Lancet.
- Dinas Kesehatan Kota Padang. *Laporan Tahunan 2011*. Padang: Dinas Kesehatan Kota Padang.
- Duley, L. 2000. *Angiopoietin-1 And Angiopoietin-2 Activate Trophoblast Tie-2 To Promote Growth and Migration During Placental Development*. Am J Pathol.
- Eremina, V. 2003. *Glomerular-Specific Alterations Of VEGF-A Expression Lead To Distinct Congenital and Acquired Renal Diseases*. J. Clin. Invest.
- Gale NW, et. al.. 2002. *Angiopoietins-2 is Required for Postnatal Angiogenesis and Lymphatic Patterning, and Only The Latter Role in Rescued by Angiopoetin-1*. Dev Cell.
- Geva E, et. al. 2002. *Human Placental Vascular Development: Vasculogenic and Angiogenic (Branching and Nonbranching) Transformation Is Regulated By Vascular Endothelial Growth Factor-A, Angiopoietin-1, and Angiopoetin 2*. J Clin Endocrinol Metab.
- Goldman-Wohl, D.S, Ariel, I, Greenfield, C, Lavy, Y & Yagel, S. 2000. *Tie-2 and Angiopoietin-2 Expression at The Fetalmaternal Interface: A Receptor Ligand Model For Vascular Remodelling*. Mol Hum Reprod.
- Hirokoshi, K. 2005. *Increase Of Serum Angiopoietin-2 During Pregnancy is Suppressed In Women With Preeclampsia*. Am J Hypertens.
- Kappaou, D, Sifakis, S, Konstantinidou, A, Papantoniou, N, & Spandidos, D.A. 2015. *Role of The Angiopoetin/ Tie System in Pregnancy. Experimental and Therapeutic Medicine*.
- Kemendes RI. 2013. *Profil Kesehatan Indonesia 2012*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Levine, R.J. 2004. *Circulating Angiogenic Factors and The Risk Of Preeclampsia. The New England Journal of Medicine*.
- Levine, R.J. 2006. *Soluble Endoglin and Other Circulating Antiangiogenic Factors In Preeclampsia. The New England Journal of Medicine*.
- Lin Yu, Suri, C, Jones, P.F et. al.. 2012. *Angiopoietin-2, A Natural Antagonist For Tie2 That Disrupts In Vivo Angiogenesis*. Sciencee277.
- Liu, Z. 2012. *Angiopoetin 2 are Elevated Circulating Anti-Angiogenic Factors In Pre-Eclampsia. Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health 2*.
- Mandriota, S.J & Pepper, M.S. 1998. *Regulation of Angiopoietin-2 Mrna Levels In Bovine Microvascular Endothelial Cells By Cytokines and Hypoxia*. Circ Res.
- Manyonda, I.T. 2006. *The Immunology of Preeclampsia. In The Immunology of Human Reproduction*. Taylor & Francis. London.
- Maynard, S.E et. al.. 2008. *Preeclampsia and Angiogenic Imbalance*. Annu Rev Med.
- Maynard, S.E, et. al.. 2003. *Excess Placental Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 Sflt1) May Contribute To Endothelial Dysfunction, Hypertension, And Proteinuria In Preeclampsia*. J Clin Invest.
- Redman, C.W & Sargent, I.L. 2009. *Placental Stress And Preeclampsia: A Revised View*. Placenta. 30 Suppl A.
- Roeshadi. 2006. *Upaya Menurunkan Angka Kesakitan dan Angka Kematian Ibu pada Penderita Preeklampsia dan Eklampsia*. Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar Tetap Fakultas Kedokteran. Universitas Sumatera Utara.

- RSUP Dr. M. Djamil. 2013. *Data Medical Record RSUP Dr. M. Djamil Padang*.
- Sato, T.N. 2009. *Distinct Roles of The Receptor Tyrosine Kinases Tie-1 And Tie-2 In Blood Vessel Formation*. Semin Perinatol.
- Sherwood, L. 2007. *Human Physiology From Cells To System*. 7th Edition. Canada: Brooks/Cole Cengage Learning.
- Steegers, E, Daddelen, P.V, Duvekot, J. J, & Pijnenborg, R. 2010. *Pre-eclampsia*. The Lancet.
- Thomas, M & Augustin, H.G. 2009. *The Role of The Angiopoetins in Vascular Morphogenesis*. *Angiogenesis*.
- Thomas, CP et. al.. 2009. *A Recently Evolved Novel Trophoblast-Enriched Secreted Form of FMS-Like Tyrosine Kinase-1 Variant Is Up-Regulated In Hypoxia And Preeclampsia*. J Clin Endocrinol Metab.
- Thurston G. 2003. *Role of Angiopoietins And Tie Receptor Tyrosine Kinases In Angiogenesis And Lymphangiogenesis*. Cell Tissue Res.
- Venkatesha, S et. al.. 2006. *Soluble Endoglin Contributes To The Pathogenesis of Preeclampsia*. Nature Medicine.
- Villar, J & Sakamoto Y. 2003. *Biologic Significance of Angiopoietin-2 Expression In Human Hepatocellular Carcinoma*. J. Clin. Invest.
- Ward, E, Grosios, K, Markham, A.F, & Jones, P.F. 2005. *Genomic Structures of The Human Angiopoietins Show Polymorphism In Angiopoietin-2*. Cytogenet. Cell Genet.
- Wolf M, et. al.. 2005. *Circulating Levels of The Antiangiogenic Marker Sflt-1 are Increased In First Versus Second Pregnancies*. Am J Obstet Gynecol.
- Zhang, E.G. 2001. *The Regulation And Localization of Angiopoietin-1, -2, And Their Receptor Tie2 In Normal And Pathologic Human Placenta*. Mol Med.