

Biomarker PIGF/sFlt-1 sebagai Pendeteksi Dini Preeklampsia

Rano K. Sinuraya¹, Hidayatun Nisa², Trifena Lokajaya², Tri N. S. Puri²

¹Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia, ²Program Studi Sarjana, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

Abstrak

Program *Millenium Development Goals* (MDGs) yang dilakukan sejak tahun 2003 belum berhasil mencapai tujuannya, termasuk untuk meningkatkan kesehatan ibu dengan target menurunkan Angka Kematian Ibu (AKI) sebesar tiga perempatnya antara tahun 1990 sampai 2015. Program ini kemudian dilanjutkan menjadi *Sustainable Development Goals* (SDGs) dengan salah satu fokusnya yaitu menurunkan AKI hingga di bawah 70 per 100.000 kelahiran hidup serta mengurangi sepertiga kematian bayi prematur akibat penyakit tidak menular. Angka kematian ibu di Indonesia cukup tinggi apabila dibandingkan dengan negara-negara lainnya di wilayah Asia Tenggara. Pada umumnya penyebab utama kematian ibu adalah pendarahan (28%), preeklampsia (PE)/eklampsia (24%), infeksi (11%), komplikasi persalinan (5%) dan abortus (5%). Preeklampsia (PE) merupakan penyakit hipertensi yang disertai dengan proteinuria yang terjadi pada saat usia kehamilan mencapai 20 minggu (trimester kedua). Penyakit ini umumnya tidak terdiagnosis namun terlihat setelah berdampak pada gangguan ibu dan janin dan apabila tidak ditangani dengan segera, maka dapat menyebabkan kematian bagi ibu pada proses persalinan. Dilaporkan bahwa rata-rata insiden kejadian PE di seluruh dunia adalah 2–10%. Berbagai upaya terus dilakukan untuk menurunkan angka kematian Ibu, salah satunya adalah dengan pencarian metode deteksi dini. Tujuan penulisan *review* ini adalah untuk mengkaji metode deteksi dini apa yang paling efektif dan efisien untuk mengatasi PE. Metode dalam *review* ini adalah penelusuran data berbasis Pubmed, Scopus dan Google Scholar dan tanpa pembatasan *index factor* dengan menggunakan kata kunci “*biomarker, preeclampsia*”, “*early detection, preeclampsia*”. Hasil *review* menunjukkan bahwa *biomarker placental growth factor* (PIGF) dan *soluble Fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt-1) merupakan *biomarker* spesifik dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dalam pendeteksian PE.

Kata kunci: *Biomarker* PIGF/sFlt-1, deteksi dini, preeklampsia

PIGF/sFlt-1 as Early Detection Biomarker for Preeclampsia

Abstract

Millennium Development Goals (MDGs) had been conducted since 2003 with unaccomplished outcome target, particularly improving maternal health and lowering maternal mortality until one-fourth of population from 1990 until 2015. Then, this program was continued through Sustainable Development Goals (SDGs) in 2015 with lowering maternal mortality below 70 per 100,000 live births and reducing premature mortality due to one-third because of uncommunicable diseases. Maternal mortality in Indonesia is quite high compared with the other countries in the Southeast Asia. Generally, the main causes of maternal death are haemorrhage (28%), preeclampsia (PE)/eklampsia (24%), infection (11%), complications from birth delivery (5%), and unsafe abortion (5%). Preeclampsia (PE) is a hypertension disease accompanied with proteinuria that occurring in 20 weeks of pregnancy (second trimester). The disease is commonly invisible and underdiagnosed until clinical manifestations were presented (e.g. maternal and fetal disorders). However, it can lead to maternal death during childbirth if this problem not addressed seriously. It was reported that the average incidence of PE reached 2–10% worldwide. Various efforts have been undertaken to lowering maternal mortality that is early detection of PE. The purpose of this review was to analyze the most effective early detection method to overcome PE based on literature review. The methods of this review were data-based searching based on Pubmed, Scopus and Google Scholar, without limitation of index factor by using the keyword “*biomarkers, preeclampsia*”, “*early detection, preeclampsia*.” The results of the review showed that placental growth factor biomarkers (PIGF) and soluble Fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) is the specific biomarkers with high sensitivity and specificity in detection of PE.

Keywords: Biomarker PIGF/sFlt-1, early detection, preeclampsia

Korespondensi: Rano K. Sinuraya, Apt., MKM, Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang, Jawa Barat 45363, Indonesia, *email:* r.k.sinuraya@unpad.ac.id

Naskah diterima: 27 Februari 2017, Diterima untuk diterbitkan: 1 Mei 2017, Diterbitkan: 1 Juni 2017

Pendahuluan

Sejak program *Millenium Development Goals* (MDGs) pada tahun 2003, kesehatan ibu dan anak merupakan salah satu fokus setiap negara di dunia dengan target penurunan Angka Kematian Ibu (AKI) sebesar tiga perempatnya antara tahun 1990 sampai 2015.¹ Setelah MDGs berakhir pada tahun 2015 dan digantikan dengan *Sustainable Development Goals* (SDGs), penurunan AKI juga masih menjadi salah satu fokus SDGs dengan target pada tahun 2030 penurunan angka kematian ibu hingga di bawah 70 per 100.000 kelahiran hidup serta mengurangi sepertiga kematian bayi prematur akibat penyakit tidak menular melalui pencegahan dan perawatan, serta mendorong kesehatan dan kesejahteraan mental.^{2,3}

AKI merupakan salah satu indikator untuk melihat derajat kesehatan dari suatu negara. WHO memperkirakan di seluruh dunia setiap harinya sekitar 800 perempuan meninggal dunia akibat komplikasi selama kehamilan, pascakehamilan dan pascapersalinan.^{2,4} Salah satu penyebab kematian pada wanita hamil adalah preeklampsia (PE). Sekitar 76.000 wanita hamil meninggal dunia setiap tahun karena PE dan jumlah bayi yang meninggal dunia karena gangguan ini sekitar 500.000 per tahun. Komplikasi utama sebesar 80% disebabkan oleh pendarahan, infeksi, PE/eklampsia, dan tindakan aborsi yang tidak aman. Angka kematian ibu hampir 99% terjadi di negara berkembang termasuk Indonesia.^{2,5}

Di Indonesia, AKI masih sangat tinggi dibandingkan dengan negara-negara di Asia Tenggara yang lain. Rasio kematian ibu di Indonesia adalah 240 per 100.000 kelahiran hidup dibandingkan dengan negara maju yaitu 16 per 100.000 kelahiran hidup.⁶ Berkaitan kemajuan dalam bidang anestesi, teknik operasi, pemberian cairan infus, transfusi, dan peranan antibiotik yang semakin meningkat, penyebab kematian ibu akibat pendarahan dan

infeksi dapat diturunkan secara signifikan. Sebaliknya pada penderita PE, dikarenakan ketidaktahuan dan keterlambatan mencari pertolongan setelah adanya gejala klinis, PE berkembang menjadi PE berat dengan segala komplikasinya sehingga angka kematian ibu hamil mencapai 30–40%.⁷⁻⁹ PE dan eklampsia merupakan salah satu komplikasi kehamilan yang disebabkan langsung oleh kehamilan itu sendiri. PE adalah timbulnya hipertensi disertai proteinuria akibat kehamilan setelah umur kehamilan 20 minggu (trimester kedua). Sedangkan eklampsia merupakan manifestasi klinis dari PE dengan disertai kejang yang dapat menyebabkan kematian ibu dan anak.⁹⁻¹¹

Berbagai upaya telah dilakukan untuk menurunkan angka kematian ibu, salah satunya dengan cara melakukan pendeteksian terhadap PE, tetapi pendeteksian PE saat ini masih terbatas, antara lain dengan memeriksa faktor-faktor pada masa kehamilan.¹² Metode tersebut masih tergolong kurang dalam hal mendukung peningkatan *survival rate* dari pasien PE. Namun dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi yang pesat, penemuan cara deteksi dini merupakan suatu langkah preventif yang efektif dalam menanggulangi masalah kematian ibu yang disebabkan oleh PE-eklampsia. Deteksi dini dapat dilakukan dengan pemeriksaan serum darah menggunakan penanda biologi (*biomarker*).¹³ Penelitian mengenai *biomarker* menunjukkan efektivitas dan efisiensi yang cukup baik dalam pendeteksian dini PE. Oleh karena itu, tujuan penulisan *review* ini adalah mengulas perkembangan metode pendeteksian dini PE dengan *biomarker* dan mencari *biomarker* yang efektif berdasarkan penelitian yang telah dipublikasikan.

Metode

Metode yang digunakan dalam *review* ini adalah penelusuran data penelitian-penelitian

yang berkaitan dengan penggunaan *biomarker* dalam pendeteksian PE berbasis Pubmed, Scopus dan Google Scholar dengan kata kunci “*biomarker, preeclampsia*”, “*early detection*”, dan “*preeclampsia*”. Referensi yang diperoleh berupa laporan WHO, Laporan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes RI), dan artikel penelitian. Artikel yang digunakan adalah artikel yang menggunakan Bahasa Indonesia dan Bahasa Inggris. Jumlah referensi yang diperoleh sejumlah 57 referensi, 51 (89%) diantaranya adalah artikel jurnal dan 6 (11%) merupakan referensi penunjang berupa laporan WHO dan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Penelusuran referensi tanpa pembatasan *index factor*, pada *free journal* sekitar 92% (47 dari 51) maupun jurnal berbayar sekitar 8% (4 dari 51).

Hasil dan Pembahasan

Metode pendeteksian penyakit pada kehamilan Berbagai faktor demografi dan sosiokultural menjadi faktor risiko kematian ibu pada masa kehamilan, khususnya di Indonesia. Terdapat beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko kematian tersebut, antara lain kurangnya kesadaran masyarakat untuk memeriksakan kehamilan secara berkala, fasilitas kesehatan untuk pemeriksaan kehamilan yang kurang memadai dan tidak tersebar merata di seluruh daerah, tingkat pendidikan masyarakat yang masih rendah, dan keadaan sosial-ekonomi masyarakat.^{9,14,15} Insiden atau kejadian PE berkisar antara 2% dan 10% dari kehamilan dan insiden dari PE awal cukup bervariasi di seluruh dunia. *World Health Organization* (WHO) mengestimasi insiden PE hingga tujuh kali lebih tinggi di negara-negara berkembang (2,8% dari kelahiran hidup) dibandingkan dengan negara maju (0,4%).^{16,17}

Selama ini terdapat berbagai metode yang dapat digunakan untuk mendeteksi penyakit pada masa kehamilan. Metode

yang sudah digunakan untuk mendeteksi PE yaitu faktor maternal dan riwayat penyakit ibu seperti *Uterine Artery Doppler* (UAD), Volume Plasenta dan *3D Power Doppler*, dan *Blood Pressure and Mean Arterial Pressure* (MAP).^{12,18} Poon¹⁹ melaporkan bahwa pendeteksian dengan menggunakan faktor maternal dan riwayat penyakit untuk deteksi PE memiliki *false positive* hingga 64,1% dengan tingkat deteksi 89,2% untuk PE awal, 93,0% untuk akhir PE, dan jika berdasarkan analisis multivariat didapatkan hasil lebih baik dengan *false positive* 5% akan tetapi tingkat deteksinya 37% untuk PE awal dan 29% untuk PE akhir.

Uterine Artery Doppler (UAD)

Menurut Placencia,²⁰ peningkatan impedansi aliran darah di arteri rahim dikaitkan dengan perkembangan PE. Keadaan resistensi yang tinggi dari sirkulasi uteroplasenta dapat diukur secara non-invasif menggunakan UAD.¹⁹ Pengukuran PE dengan menggunakan UAD dilakukan pada trimester pertama dan kedua.²¹ Akan tetapi, kinerja UAD lebih baik jika digunakan pada trimester kedua dengan sensitivitas 78% dan spesifisitas 95%, sedangkan pada trimester pertama tingkat deteksinya hanya 40% dengan positif palsu 5%.²²⁻²⁴

Volume Plasenta dan 3D Power Doppler

Ultrasound tiga-dimensi (3D) dapat memberi peningkatan pencitraan anatomi janin bila dibandingkan USG dua-dimensi yang konvensional. Dengan kemajuan terbaru dalam 3D USG daya *Doppler*, evaluasi yang lebih kuat dari vaskularisasi dan aliran darah plasenta dapat dilakukan.²⁵ Penelitian yang dilakukan Odeh²⁶ menyatakan, *3D Power Doppler* dari plasenta pada trimester pertama bisa memprediksi masalah pada kehamilan tetapi tidak dapat mendeteksi perbedaan indeks aliran darah pada wanita yang mengalami PE dan volume plasenta tidak

sesuai untuk memprediksi PE pada tahap awal.

Blood Pressure and Mean Arterial Pressure (MAP)

Perubahan kecil dalam tekanan darah adalah penanda risiko berkembangnya PE. Perempuan yang mengalami PE memiliki tekanan darah sistolik yang lebih tinggi dan MAP sebelum timbulnya penyakit klinis.¹⁰ MAP dihitung dengan membagi jumlah sistolik dan dua kali tekanan darah diastolik dengan tiga, dan dengan demikian mudah diukur. MAP lebih prediktif pada wanita PE trimester pertama atau kedua dari bacaan

sistolik ataupun diastolik.²⁷ Spencer *et al.*,²¹ melaporkan bahwa *Blood Pressure* dan MAP yang diukur antara usia kehamilan 11 sampai 19 minggu memiliki tingkat positif palsu 10% dengan tingkat deteksi 74,3%, 62,9%, dan 49,3% pada awal PE, PE prematur, dan jumlah PE. Pada usia kehamilan 20–24 minggu, tingkat positif palsu tetap 10% dengan tingkat deteksi yang 84,3%, 65,7%, dan 52,5% pada awal PE, PE prematur, dan jumlah PE.²⁸

Metode pendeteksian PE
Metode *Uterine Artery Doppler* (UAD),

Tabel 1 Kelebihan dan Kekurangan *Biomarker* untuk Deteksi Dini PE

No.	<i>Biomarker</i>	Kelebihan	Kekurangan
1	β -HCG (<i>Human Chorionic Gonadotropin</i>)	Efektif untuk deteksi <i>down syndrome</i> dan kehamilan ektopik ³⁵	Tidak mengalami perubahan signifikan terhadap kemungkinan penyakit PE/tidak sensitif ³⁵
2	<i>Pregnancy-Associated Placental Protein A/</i> PAPP-A	Non-invasif, metode interpretasi mudah, kombinasi dengan metode <i>Doppler</i> meningkatkan persentase deteksi, spesifik untuk deteksi <i>down syndrome</i> dan <i>fetal growth restriction</i> ³⁵	Persentase deteksi rendah (14,1%), spesifisitas rendah. Terjadi fluktuasi kadar dalam serum sesuai usia kehamilan dapat memungkinkan terjadi kekeliruan implementasi (minggu 11–14 turun, minggu 17 turun, minggu 25 dan 33 sama seperti kehamilan normal ³⁵
3	<i>Placental Growth Factor</i> (PIGF)	Spesifik mendeteksi <i>small gestational age</i> ³⁵	Pada konsentrasi yang rendah, sulit dideteksi secara komersial menggunakan <i>ELISA kit</i> , kurang spesifik jika digunakan sebagai <i>marker</i> tunggal, persentase deteksi rendah: ³⁵ 59% (<34 minggu) 41% (<37 minggu) 29% (<42 minggu)
4	<i>Placental Protein-13/</i> PP-13	Banyak terdapat dalam plasenta, serum PP-13 pada trimester pertama dapat mendeteksi <i>onset</i> awal dari PE ¹³	Kurang spesifik (penurunan kadar pada trimester pertama bisa terjadi karena <i>intrauterine growth restriction</i> ¹³
5	Inhibin A & Activin A	Terdistribusi luas dalam plasenta, pemeriksaan mudah dan tepat sasaran (langsung pada plasenta), peningkatan pada trimester ketiga sangat signifikan mencapai 10 kali lipat dari normal (PE berat) ¹³	Bukan <i>biomarker</i> untuk deteksi dini, sensitivitas rendah, persentase deteksi rendah (16–59%), peningkatan pada trimester ketiga mengindikasikan PE berat, kontroversi pada kadar Activin A yang seharusnya meningkat pada PE namun seringkali tidak mengalami peningkatan setelah terjadinya stres oksidatif dan inflamasi ¹³

Lanjutan Tabel 1 Kelebihan dan Kekurangan *Biomarker* untuk Deteksi Dini PE

No.	<i>Biomarker</i>	Kelebihan	Kekurangan
6	<i>Cell Free Fetal DNA/ cffDNA</i>	Non-invasif, spesifisitas dan sensitivitas tinggi pada trimester pertama mencapai 100% ³⁶	Lebih spesifik untuk penentuan jenis kelamin fetus, pengujian <i>biomarker</i> dipengaruhi gender dari fetus (<i>Y-chromosome dependent</i>) sehingga dibutuhkan preparasi serum yang cukup rumit dengan ekstraksi DNA melalui reaksi metilasi ³⁶
7	<i>Soluble Endoglin (sENG)</i>	Prediksi <i>fetal growth restriction (FGR)</i> ³⁷	Tidak spesifik untuk PE. Kombinasi sENG dengan sFlt-1 dapat menginduksi timbulnya penyakit lain yang mirip dengan penyakit PE ¹²
8	<i>A-Disintegrin and Metalloprotease 12 (ADAM12)</i>	Non-invasif ¹²	Tidak efisien dalam prediksi PE ¹²
9	P-selectin	Dapat dideteksi melalui pembuluh darah perifer ¹²	Tidak menunjukkan perbedaan spesifik antara ibu dengan PE dan ibu normal ¹²
10	Kombinasi PAPP-A & PIGF	Bermanfaat untuk skrining pada usia kehamilan 11–13 minggu ³⁸	Dipengaruhi berbagai faktor: usia kehamilan, berat fetus, ras, kebiasaan merokok, pembuahan melalui metode IVF, riwayat penyakit diabetes melitus, persentase deteksi rendah: ³⁸ 60% (<34 minggu) 43% (<37 minggu) 30% (<42 minggu)
11	Kombinasi PAPP-A, inhibin, dan HCG	Metode non-invasif ³⁹	Deteksi rendah berkisar 40% ³⁹

Volume Plasenta dan 3D Power Doppler, Blood Pressure and Mean Arterial Pressure (MAP) memiliki *false positive* yang tinggi, sensitivitas dan spesifisitas yang rendah, tingkat deteksi yang masih rendah serta biaya yang dikeluarkan sangat mahal.²⁹ Oleh karena itu, dibutuhkan metode lain yang lebih efisien dan mutakhir, salah satu metode yang dapat digunakan adalah *biomarker*. *Biomarker* atau disebut juga *biological marker* merupakan suatu subkategori dari penanda medis yang digunakan untuk mengindikasikan suatu kondisi medis yang diamati dari luar tubuh pasien. *Biomarker* tersebut dapat berupa gen dan protein.^{30,31} Menurut Strimbu dan Jorge,³² pengukuran dengan *biomarker* ini memiliki kelebihan, yaitu sangat spesifik dan sensitif. Penggunaan *biomarker* ini sangat bermanfaat sebagai sebuah metode yang aman dan

menghasilkan terapi yang lebih efektif dan akurat.^{31,33,34}

Biomarker yang telah digunakan selama ini untuk pendeteksian PE (Tabel 1) antara lain *Human Chorionic Gonadotropin* (β -HCG), *Pregnancy-Associated Placental Protein A/ PAPP-A*, *Placental Growth Factor* (PIGF), *Placental Protein-13/PP-13*, *Inhibin A & Activin A*, *Cell Free Fetal DNA/cffDNA*, *Soluble Endoglin (sENG)*, *A-Disintegrin and Metalloprotease 12 (ADAM12)*, *P-selectin*, kombinasi PAPP-A & PIGF, kombinasi PAPP-A, inhibin, dan HCG. Pada Tabel 1, ditunjukkan berbagai jenis *biomarker* yang dapat digunakan dalam mendeteksi dini PE dengan kelebihan dan kekurangan dari setiap *biomarker*.

Keakuratan, efektivitas, serta efisiensi menjadi pertimbangan dalam pengembangan

sebuah *biomarker* deteksi dini PE. Untuk itu, dilakukan pengembangan metode dengan mempertimbangkan faktor angiogenik dan antigenik yang terjadi selama kehamilan sehingga diperoleh *biomarker* potensial (Tabel 2).

Penggunaan sebuah *biomarker* dilakukan dengan mempertimbangkan faktor angiogenik dan faktor antiangiogenik selama kehamilan. Selama perkembangan janin, plasenta manusia mengalami peningkatan hingga level tertinggi pada angiogenesis dan vasculogenesis.⁴⁰ Inisiasi, maturasi, dan fase vaskular plasenta menjadi hal yang sangat penting. Kegagalan dalam melakukannya dapat menyebabkan PE.⁴¹ Dari semua *biomarker* potensial yang terdapat pada Tabel 2, *placental soluble Fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt-1) merupakan satu-satunya *biomarker* yang berhubungan langsung dengan perkembangan janin. Tahapan awal pembangunan jaringan vaskular janin dimediasi *vascular endothelial growth factor* (VEGF), yang meliputi *placental growth factor* (PlGF) dan *placental soluble Fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt-1). PlGF ditemukan pada plasenta dan proangiogenik. *Biomarker* sFlt-1 mengikat PlGF dan juga dapat menghambat aktivitasnya. Verloren *et al.*,⁴² menyatakan bahwa angiogenik dan antiangiogenik sFlt-1 dan PlGF terlibat dalam penyakit yang terjadi pada janin. Pada kasus PE, penyebab utamanya belum dapat didefinisikan secara spesifik, tetapi beberapa penelitian menyebutkan bahwa

faktor angiogenik seperti *placental growth factor* (PlGF) dan *soluble Fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) memiliki peranan penting dalam pendeteksian PE.

Angiogenesis adalah proses kunci untuk perkembangan diagnosis kondisi plasenta yang efektif karena merepresentasikan perkembangan dari janin. Level PlGF bebas dalam darah ditemukan menurun pada penderita PE, meskipun secara normal, konsentrasinya meningkat selama 30 minggu awal.^{43,44} Level PlGF dalam urin dapat diukur dengan mudah karena telah disaring melalui ginjal. Namun, konsentrasi yang rendah dari VEGF pada PE sulit untuk diukur dengan ELISA *kits* komersial.⁴⁵ Oleh karena itu, penurunan level rasio PlGF dan sFlt-1/PlGF yang terlihat selama kehamilan dapat dijadikan sebagai model deteksi dini untuk memperkirakan perkembangan dari janin.⁴⁶

Apabila kedua faktor tersebut dapat dideteksi secara bersamaan, maka dapat menjadi suatu sistem deteksi yang efektif. Oleh sebab itu, kombinasi PlGF dan sFlt-1 dapat direkomendasikan sebagai pendeteksian dini PE. PlGF/sFlt-1 *immunoassay* dalam diagnosis dapat dilakukan melalui sebuah tes darah sederhana dengan hasil akurat serta dapat dijadikan *gold standard* untuk membantu mengidentifikasi pasien yang berisiko mengalami PE.¹³ *Biomarker* sFlt-1/PlGF memiliki kemampuan diagnosis yang lebih tinggi dibandingkan bila hanya menggunakan satu *biomarker*. Kalkulasi rasio sFlt-1/PlGF dapat mendeteksi PE dengan

Tabel 2 Biomarker Potensial untuk Deteksi Dini PE¹³

No.	Kategori	Nama Biomarker
1	<i>Angiogenic markers</i>	<i>Pro-angiogenic</i> : VEGF, PlGF <i>Anti-angiogenic</i> : sFlt-1, sEng
2	<i>Renin Angiotensin System related</i>	<i>Auto antibodies against angiotensin II type 1 (AT1) receptor</i>
3	<i>Immunological markers</i>	PP-13, PAPP-A
4	<i>Metabolic marker</i>	Visfatin
5	<i>Endocrine markers</i>	Activin A, Inhibin A

Keterangan: VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor*, PlGF: *Placental Growth Factor*, sFlt-1: *Soluble Fms-like Tyrosine Kinase 1*, sEng: *Soluble Endoglin*, PP-13: *Placental Protein-13*, PAPP-A: *Pregnancy Associated Plasma Protein-A*

sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi.

Soluble Flt-1 (sFlt-1) adalah *biomarker* antiangiogenik. sFlt-1 beredar bebas di serum dengan mengikat dan menetralkan VEGF dan PlGF. Beberapa studi telah menunjukkan hubungan antara peningkatan sFlt-1 dan PlGF.^{47,48} Level sFlt-1 mulai meningkat mulai dari 5 minggu sebelum timbulnya PE dan kadarnya tetap tinggi hingga *onset* dari PE.⁴⁹ Level sFlt-1 berkorelasi langsung dengan tingkat keparahan penyakit dan berbanding terbalik dengan waktu *onset* proteinuria dan hipertensi.⁵⁰

Sebuah metode deteksi PE harus mampu membedakan PE dengan gangguan hipertensi pada kehamilan lainnya (*gestational hypertension* dan hipertensi kronik). Kegunaan klinis konsentrasi serum dari protein antiangiogenik dalam membedakan gangguan hipertensi pada kehamilan telah dievaluasi, sensitivitas dan spesifisitas diagnostik dari sFlt-1 untuk diferensiasi PE dari hipertensi gestasional dan hipertensi kronik adalah 84% dan 95%.^{13,48} Berdasarkan hal tersebut, sFlt-1 merupakan kandidat *biomarker* yang efektif dan akurat untuk dijadikan sarana diagnosis karena dapat digunakan untuk membedakan PE dengan hipertensi gestasional dan hipertensi kronik.

Pengukuran sFlt-1 dalam plasma menunjukkan sensitivitas sebesar 89% dan spesifisitas 90% pada PE dini (<34 minggu) dibandingkan persentase pada fase akhir PE (>34 minggu) dengan sensitivitas 55% dan spesifisitas 58%. Skrining urin dengan melakukan *assay* PlGF, diikuti dengan konfirmasi darah dengan memeriksa rasio sFlt-1/PlGF adalah strategi yang menjanjikan. Mekanisme peredaran sFlt-1 dan PlGF dalam darah yang dijadikan parameter pemeriksaan rasio dari keduanya adalah sebagai berikut, telah diketahui bahwa sFlt-1 merupakan faktor kausatif atau penyebab dari PE. sFlt-1 berperan sebagai antagonis dari VEGF dan PlGF dengan berikatan pada molekul-molekul

tersebut dan menurunkan level dari VEGF dan PlGF yang bersirkulasi di dalam darah. Penurunan PlGF dan VEGF menghasilkan perubahan vasodilatasi yang menyebabkan hipertensi.^{29,34,51}

Dari mekanisme tersebut, diketahui bahwa konsentrasi sFlt-1 yang bersirkulasi dalam darah wanita hamil dengan PE akan ditemukan meningkat, sedangkan konsentrasi PlGF bebas mengalami penurunan dalam darah.⁴⁹ Rasio sFlt-1/PlGF telah diusulkan sebagai indeks aktivitas antiangiogenik yang mencerminkan perubahan di kedua *biomarker* dan juga merupakan cara diagnosis PE yang lebih baik dibandingkan salah satu ukuran saja.⁴⁶ Mengenai efisiensi *biomarker* serum, sebuah penelitian telah dilakukan dengan penggunaan alat klinis rasio sFlt-1/PlGF dalam stratifikasi pasien berisiko PE mungkin mengurangi biaya (*cost-effective*) dan sumber daya.⁵² Reduksi biaya dibutuhkan dalam pendeteksian menggunakan metode sFlt-1/PlGF disebabkan tingginya sensitivitas dan spesifisitas dari metode tersebut sehingga tidak diperlukan metode pengujian tambahan lainnya untuk memastikan diagnosis dari penyakit PE.⁵³

Beberapa penelitian klinis telah merekomendasikan metode sFlt-1/PlGF dalam penegakan diagnosis PE. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Zeisler,⁵⁴ rasio dari sFlt-1/PlGF dapat digunakan untuk memprediksi dan mendeteksi kemungkinan kejadian PE secara klinis. Hal yang sama juga dikemukakan oleh Klein *et al.*, penggunaan sFlt-1/PlGF sebagai *biomarker* sangat potensial untuk dikembangkan dalam praktik klinis sehingga dapat membantu manajemen terapi dan rawat inap pasien dengan gejala PE, eklampsia, hemolisis, *elevated liver enzymes and low platelet count (HELLP) syndrome*.⁵⁵

Metode analisis biomarker sFlt-1 dan PlGF (*Elecsys assay*)

Analisis konsentrasi sFlt-1 dan PlGF dalam

serum menggunakan *Elecsys*® assay. *Elecsys* assay otomatis membuat asesmen sFlt-1, PIGF, dan rasio sFlt-1/PIGF, dalam konteks klinik, secara cepat dan mudah. Metode diagnosis melalui rasio sFlt-1/PIGF memiliki kemampuan yang sangat baik dibandingkan *biomarker* tunggal lainnya. Perhitungan rasio sFlt-1/PIGF dapat memeriksa PE dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi dengan parameter rasio sFlt-1/PIGF dalam prediksi PE dan diagnosis diferensial untuk pasien dengan PE atipikal, serta hipertensi kronik yang berpotensi untuk berkembang menjadi PE *superimpose*.^{42, 56}

Implementasi dari hasil analisis dengan menggunakan *Elecsys* assay adalah sebagai berikut:⁵⁷

1. Rasio sFlt-1/PIGF <38 menunjukkan bahwa ibu tidak memiliki penyakit PE pada saat itu dan tidak memiliki kemungkinan terserang PE setidaknya setelah satu minggu dari tanggal pemeriksaan. Wanita hamil dengan hasil pemeriksaan ini dikategorikan aman dan tidak perlu mengikuti pemeriksaan lanjutan kecuali terjadi gejala/kecurigaan terhadap timbulnya penyakit lain.
2. Rasio sFlt-1/PIGF >85 (*early-onset* PE) atau >110 (*late-onset* PE). Jika hasil pemeriksaan menunjukkan angka yang tertera seperti di atas, maka wanita tersebut berkemungkinan besar terkena PE atau penyakit lain yang berkaitan dengan kelainan plasenta dan membutuhkan perawatan sesuai dengan penatalaksanaan PE. Pengukuran ulang rasio sFlt-1/PIGF dapat membantu untuk menentukan tingkat keparahan PE berada pada tingkat PE sedang, tinggi atau sangat tinggi yang dapat bermanifestasi menjadi komplikasi pada kehamilan. Pemeriksaan ulang dilakukan setelah 2–4 hari tergantung dari tingkat keparahan. Untuk wanita dengan hasil pemeriksaan yang stabil setelah pemeriksaan ulang,

dapat melakukan pemeriksaan kembali untuk penjaagaan setelah 2 minggu dari pemeriksaan pertama.

3. Rasio sFlt-1/PIGF 38–85 (*early-onset* PE) atau 38–110 (*late-onset* PE). Wanita dengan hasil pengukuran tertera seperti di atas, tidak memiliki PE pada waktu pemeriksaan, meskipun mayoritas tidak akan mengalami perkembangan menjadi PE, namun masih terdapat risiko PE dalam 4 minggu, oleh karena itu diperlukan *monitoring*.

Implementasi hasil pengukuran dengan metode *Elecsys* assay cukup mudah dan sederhana. Melalui rasio kadar sFlt-1 dan PIGF dalam serum, dapat diketahui ada atau tidaknya risiko wanita hamil terkena PE, sebagai cara diagnosis sederhana yang akurat dan efisien, menentukan tingkat keparahan dan *onset* dari PE yang tengah dialami oleh wanita hamil tersebut, membantu untuk menentukan penatalaksanaan yang perlu dilakukan terhadap PE, serta sebagai metode penjaagaan atau *monitoring* PE bagi pasien.

Dengan tingkat sensitivitas dan spesifisitasnya yang tinggi, *biomarker* sFlt-1/PIGF dapat dijadikan rekomendasi bagi pemegang kebijakan sebagai salah satu upaya penanggulangan kejadian PE yang efektif sehingga dapat menurunkan angka kematian ibu dengan meningkatkan *survival rate*. Pemeriksaan ini dapat dilakukan pada trimester pertama ataupun trimester kedua kehamilan.

Simpulan

Biomarker sFlt-1/PIGF adalah *biomarker* yang spesifik dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi sebagai pendeteksi dini PE.

Pendanaan

Penulisan artikel *review* ini tidak menerima

bantuan dana dari pihak manapun.

Konflik Kepentingan

Para penulis menyatakan bahwa tidak terdapat konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Bappenas. Laporan pencapaian tujuan pembangunan milenium di Indonesia. 2012 [diunduh Januari 2017]. Tersedia dari: http://www.bappenas.go.id/files/1913/5229/9628/laporan-pencapaian-tujuan-pembangunan-milenium-di-indonesia-2011_20130517105523__3790__0.pdf.
2. World Health Organization. Maternal deaths fell 44% since 1990–UN: Report from WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division highlights progress. 2015 [diunduh Januari 2017]. Tersedia dari: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2015/maternal-mortality/en/>.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Dirjen Bina Gizi KIA: Kesehatan dalam kerangka SDGs. In: Anak DJBGKId, editor. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2015.
4. Faiqoh E, Hendrati LY. Hubungan karakteristik ibu, ANC, dan kepatuhan perawatan ibu hamil dengan terjadinya preeklampsia. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 2014;2(2):216–26.
5. Kahn mouei-aghdam F, Amani F, Hamidimoghaddam S. Prevalence of pre-eclampsia and eclampsia risk factors among pregnant women, 2011–2013. *Int J Adv Med*. 2015;2(2):128–32. doi: 10.5455/2349-3933.ijam20150510
6. UNICEF. Ringkasan kajian: Kesehatan ibu dan anak, 2012 [diunduh 2017 Januari]. Tersedia dari: https://www.unicef.org/indonesia/id/A5_-_B_Ringkasan_Kajian_Kesehatan_REV.pdf.
7. Roeshardi R. Upaya menurunkan angka kesakitan dan angka kematian ibu pada penderita preeklampsia dan eklampsia. *Indones J Obstetrics Gynecology*. 2007; 31(3):123–33.
8. Cerdeira AS, Karumanchi SA. Angiogenic factors in preeclampsia and related disorders. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(11): a006585. doi: 10.1101/cshperspect.a006585
9. Aeni N. Faktor risiko kematian ibu. *National Public Health J*. 2013;7(10):453–9.
10. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens*. 2008;2(6):484–94. doi: 10.1016/j.jash.2008.10.001.
11. Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM. Pre-eclampsia: Pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:467–74. doi: 10.2147/VHRM.S20181
12. Park HJ, Shim SS, Cha DH. Combined screening for early detection of pre-eclampsia. *Int J Mol Sci*. 2015;16(8):17952–74. doi: 10.3390/ijms160817952
13. Kar M. Role of biomarkers in early detection of preeclampsia. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(4):Be01–4. doi: 10.7860/JC DR/2014/7969.4261
14. Departemen Kesehatan RI. Pedoman pelayanan antenatal. In: Dasar DBPM. Jakarta: Direktorat Jenderal Bina Pelayanan Medik Dasar, Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2007.
15. Mauri EM, Nespoli A, Persico G, Zoppi VF. Domestic violence during pregnancy: Midwives' experiences. *Midwifery*. 2015; 31(5):498–504. doi: 10.1016/j.midw.2015.02.002
16. Osungbade KO, Ige OK. Public health perspectives of preeclampsia in developing countries: Implication for health system

- strengthening. *Journal of Pregnancy*. 2011; 2011:6. doi: 10.1155/2011/481095
17. UNICEF. The situation of children and women in Indonesia 2000–2010 (working towards progress with equity under decentralisation). 2011 [diunduh Januari 2017]. Tersedia dari: https://www.unicef.org/sitan/files/Indonesia_SitAn_2010.pdf.
 18. Petla LT, Chikkala R, Ratnakar K, Kodati V, Sritharan V. Biomarkers for the management of pre-eclampsia in pregnant women. *Indian J Med Res*. 2013;138(1): 60–7.
 19. Poon LCY, Akolekar R, Lachmann R, Beta J, Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: Screening by biophysical and biochemical markers at 11–13 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(6):662–70. doi: 10.1002/uog.7628
 20. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, Kaihura C, Nicolaides KH. Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(5):742–9. doi: 10.1002/uog.5157
 21. Spencer K, Cowans NJ, Chefetz I, Tal J, Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(2):128–34. doi: 10.1002/uog.3876
 22. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int*. 2014;2014:1–11. doi: 10.1155/2014/297397
 23. Cnossen JS, Morris RK, ter Riet G, Mol BWJ, van der Post JAM, Coomarasamy A, et al. Use of uterine artery Doppler ultrasonography to predict pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: A systematic review and bivariable meta-analysis. *Can Med Assoc J*. 2008;178(6): 701–11. doi: 10.1503/cmaj.070430.
 24. Herraiz I, Escribano D, Gómez-Arriaga PI, Hernández-García JM, Herraiz MA, Galindo A. Predictive value of sequential models of uterine artery Doppler in pregnancies at high risk for pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(1): 68–74. doi: 10.1002/uog.10147
 25. Hata T, Tanaka H, Noguchi J, Hata K. Three-dimensional ultrasound evaluation of the placenta. *Placenta*. 2011;32(2):105–15. doi: 10.1016/j.placenta.2010.11.001
 26. Odeh M, Ophir E, Maximovsky O, Grinin V, Bornstein J. Placental volume and three-dimensional power Doppler analysis in prediction of pre-eclampsia and small for gestational age between week 11 and 13 weeks and 6 days of gestation. *Prenat Diagn*. 2011;31(4):367–71. doi: 10.1002/pd.2697
 27. Cnossen JS, Vollebregt KC, Vrieze Nd, Riet Gt, Mol BWJ, Franx A, et al. Accuracy of mean arterial pressure and blood pressure measurements in predicting pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336(7653):1117–20. doi: 10.1136/bmj.39540.522049.BE.
 28. Gallo D, Poon LC, Fernandez M, Wright D, Nicolaides KH. Prediction of preeclampsia by mean arterial pressure at 11–13 and 20–24 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2014;36(1):28–37. doi: 10.1159/000360287.
 29. Scaccocchio E, Figueras F. Contemporary prediction of preeclampsia. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2011;23(2):65–71.
 30. Nolen BM, Langmead CJ, Choi S, Lomakin A, Marrangoni A, Bigbee WL, et al. Serum biomarker profiles as diagnostic tools in lung cancer. *Cancer Biomark*. 2011;10(1):3–12. doi: 10.3233/CBM-2012-0229.
 31. Kharb S. Serum markers in pre-eclampsia. *Biomarkers*. 2009;14(6):395–400. doi: 10.1080/13547500903033415
 32. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers?

- Curr Opin HIV AIDS. 2010;5(6):463–6. doi: 10.1097/COH.0b013e32833ed177
33. Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Novel biomarkers for predicting preeclampsia. *Trends Cardiovasc Med*. 2008;18(5–24): 186–94. doi: 10.1016/j.tcm.2008.07.002
34. Akolekar R, Syngelaki A, Beta J, Kocylowski R, Nicolaides KH. Maternal serum placental protein 13 at 11–13 weeks of gestation in preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2009;29(12):1103–8. doi: 10.1002/pd.2375.
35. Spencer K, Yu CKH, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free β -hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn*. 2005;25(10):949–53. doi: 10.1002/pd.1251
36. Papantoniou N, Bagiokos V, Agiannitopoulos K, Kolialexi A, Destouni A, Tounta G, et al. RASSF1A in maternal plasma as a molecular marker of preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2013;33(7): 682–7. doi: 10.1002/pd.4093
37. Costa FdS, Murthi P, Keogh R, Woodrow N. Early screening for preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011;33(11):367–75. doi: 10.1590/S0100-72032011001100008
38. Poon LC, Nicolaides KH. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat Diagn*. 2014;34(7):618–27. doi: 10.1002/pd.4397
39. Krantz D, Hallahan T, Janik D, Carmichael J. Maternal serum screening markers and adverse outcome: A new perspective. *J Clin Med*. 2014;3(3):693–712. doi: 10.3390/jcm3030693
40. Phillips JK, Janowiak M, Badger GJ, Bernstein IM. Evidence for distinct preterm and term phenotypes of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(7):622–6. doi: 10.3109/14767050903258746.
41. Gram M, Anderson UD, Johansson ME, Edström-Hägerwall A, Larsson I, Jälmbly M, et al. The human endogenous protection system against cell-gree hemoglobin and heme is overwhelmed in preeclampsia and provides potential biomarkers and clinical indicators. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0138111. doi: 10.1371/journal.pone.0138111
42. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, Zeisler H, Herraiz I, Moertl MG, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(2):161.e1–.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2009.09.016.
43. Robinson CJ, Johnson DD. Soluble endoglin as a second-trimester marker for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(2):174.e1–.e5.
44. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim K-H, England LJ, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med*. 2004; 350(7):672–83. doi: 10.1056/NEJMoa031884
45. Hagmann H, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA, Stepan H. The promise of angiogenic markers for the early diagnosis and prediction of preeclampsia. *Clin Chem*. 2012;58(5):837–45. doi: 10.1373/clinchem.2011.169094
46. Mutter WP, Karumanchi SA. Molecular mechanism of preeclampsia. *Microvasc Res*. 2008;75(1):1–8. doi: 10.1016/j.mvr.2007.04.009
47. Rajakumar A, Michael HM, Rajakumar PA, Shibata E, Hubel CA, Karumanchi SA, et al. Extra-placental expression of vascular endothelial growth factor receptor-1, (Flt-1) and soluble Flt-1 (sFlt-1), by peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) in normotensive and preeclamptic pregnant women. *Placenta*. 2005;26(7):563–73. doi: 10.1016/j.place

- nta.2004.09.001
48. Salahuddin S, Lee Y, Vadnais M, Sachs BP, Karumanchi SA, Lim K-H. Diagnostic utility of soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in hypertensive diseases of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(1):28.e1–e6. doi: 10.1016/j.ajog.2007.04.010
 49. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355(10):992–1005. doi: 10.1056/NEJM oa055352
 50. Karumanchi SA, Lindheimer MD. Preeclampsia pathogenesis: “triple a rating”—autoantibodies and antiangiogenic factors. 2008;51(4):991–2. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.100735
 51. Harrington K. Early screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(5):623–4. doi: 10.1002/uog.9018
 52. Schnettler WT, Dukhovny D, Wenger J, Salahuddin S, Ralston SJ, Rana S. Cost and resource implications with serum angiogenic factor estimation in the triage of preeclampsia. *BJOG.* 2013;120(10):1224–32. doi: 10.1111/1471-0528.12259
 53. Herraiz I, Simón E, Gómez-Arriaga PI, Martínez-Moratalla JM, García-Burguillo A, López Jiménez EA, et al. Angiogenesis-related biomarkers (sFlt-1/PLGF) in the prediction and diagnosis of placental dysfunction: An approach for clinical integration. *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):19009–26. doi: 10.3390/ijms160819009.
 54. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive value of the sFlt-1:PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med.* 2016;374:13–22. doi: 10.1056/NEJMoa1414838
 55. Klein E, Schlembach D, Ramoni A, Langer E, Bahlmann F, Grill S, et al. Influence of the sFlt-1/PIGF ratio on clinical decision-making in women with suspected preeclampsia. *PLoS ONE.* 2016;11(5):e0156013. doi: 10.1371/journal.pone.0156013
 56. Schiettecatte J, Russcher H, Anckaert E, Mees M, Leeser B, Tirelli AS, et al. Multicenter evaluation of the first automated Elecsys sFlt-1 and PIGF assays in normal pregnancies and preeclampsia. *Clin Biochem.* 2010;43(9):768–70. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2010.02.010
 57. Stepan H, Herraiz I, Schlembach D, Verlohren S, Brennecke S, Chantraine F, et al. Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: Implications for clinical practice. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 45(3):241–6. doi: 10.1002/uog.14799