

PLACENTAL GROWTH FACTOR (PIGF) DAN SOLUBLE FMS-LIKE TYROSINE KINASE-1 (sFlt-1) SEBAGAI PREDIKTOR KEJADIAN PRE EKLAMPSIA: MINI REVIEW

Placental Growth Factor (PIGF) and Soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) as Predictor of Pre Eclampsia: Mini Review

Yuni Nurhasanah¹

¹Jurusan Kebidanan Bandung Poltekkes Kemenkes Bandung,
Email: yuninurhasanah@staff.poltekkesbandung.ac.id

ABSTRACT

Preeklampsia (PE) is an abnormality that occurs in pregnancy, which is characterized by an increase in blood pressure, appearance of urine protein and signs of organ damage that generally occurs above the gestational age of 20 weeks. The cause of PE is not yet known, but the problem thought to be related is the presence of placental malperfusion associated with abnormalities of maternal spiralist artery remodeling. The method of enforcing the diagnosis of PE that is still used today uses standard blood pressure enhancement, protein urine examination and other clinical conditions. Pregnant women are often diagnosed with PE have been accompanied by the condition of the IUGR fetus, or the mother with seizures because it has entered the eclampsia phase. These condition need another examination that can support the enforcement of PE diagnosis to predict the risk of PE in pregnancy, especially in at-risk groups. This mini review discusses the detection of PE using examination of blood vessel growth factors such as Placental Growth Factor (PIGF) dan soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1). Some research results show an increase in sFlt-1 levels and decrease in PIGF levels associated with PE conditions. sFlt-1 and PIGF ratios can be predictors for PE events.

Key words: PIGF, sFlt-1, Pre eclampsia

ABSTRAK

Preeklampsia (PE) merupakan suatu abnormalitas yang terjadi pada kehamilan, yang ditandai adanya peningkatan tekanan darah, munculnya protein urin dan terdapat tanda-tanda kerusakan organ yang umumnya terjadi diatas usia kehamilan 20 minggu. Penyebab PE hingga saat ini belum diketahui secara jelas, namun masalah yang dianggap berhubungan yaitu adanya malperfusi plasenta yang dihubungkan dengan abnormalitas remodeling arteri spiralis maternal. Metode penegakkan diagnosis PE yang digunakan pada saat ini menggunakan standar peningkatan tekanan darah dan pemeriksaan protein urin serta pemeriksaan kondisi klinis lainnya. Seringkali ibu hamil didiagnosis PE sudah disertai keadaan janin IUGR, maupun ibu kejang karena sudah masuk ke fase eklampsia. Melihat adanya fenomena tersebut diperlukan adanya pemeriksaan lain yang dapat mendukung penegakkan diagnosis PE maupun digunakan sebagai alat untuk memprediksi risiko PE pada kehamilan, khususnya pada kelompok yang berisiko. Mini review ini membahas mengenai deteksi PE menggunakan pemeriksaan faktor pertumbuhan pembuluh darah yaitu *Placental Growth Factor* (PIGF) dan *soluble fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt-1). Beberapa hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan kadar sFlt-1 juga didapatkan penurunan kadar PIGF yang berhubungan dengan keadaan PE. Rasio sFlt-1 dan PIGF dapat menjadi prediktor untuk kejadian PE.

Kata kunci: PIGF, sFlt-1, pre eklampsia

PENDAHULUAN

Pre eklamsi (PE) merupakan salah satu masalah yang terjadi dalam kehamilan. Gangguan yang terjadi pada PE melibatkan multisystem.¹ Insiden PE di Indonesia dalam dua dekade terakhir ini belum menunjukkan adanya penurunan yang nyata.² Masih sulitnya deteksi dini PE mempengaruhi angka morbiditas dan mortalitas maternal maupun perinatal. Apabila PE dapat diprediksi lebih dini sebelum penyakit tersebut muncul, tentunya memberikan kontribusi yang besar terhadap kesehatan ibu dan bayi.

PE terjadi dalam dua tahapan. Pada tahap awal atau tahap pre klinis, ditandai dengan plasentasi yang kurang baik, dilihat dari invasi endovaskular yang tidak memadai dari sitotrofoblas extravilus janin terhadap arteriol spiralis maternal. Tahapan berikutnya ditandai dengan munculnya tanda gejala PE, yang menunjukkan adanya disfungsi endotel yang tampak dengan adanya vasokonstriksi dan kerusakan jaringan. Keberadaan protein uria dan peningkatan tekanan darah merupakan kriteria diagnostik dari PE namun

penampakan klinisnya sangat bervariasi.³

Penyebab PE hingga saat ini tidak dimengerti secara lengkap, namun bukti-bukti terkait penemuan mengenai PE terus dipelajari hingga saat ini, salah satunya adalah peran faktor pertumbuhan pembuluh darah seperti *Placental Growth Factor* (PIGF) dan *soluble fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt-1) yang memegang peranan penting dalam perjalanan penyakit PE. Pada PE didapatkan adanya rasio kadar PIGF dan sFlt-1 yang diperkirakan berpengaruh terhadap kondisi PE.⁴

Mini review ini membahas mengenai peran deteksi PE pada tahap awal yaitu peran faktor pertumbuhan pembuluh darah sFlt-1 dan PIGF terhadap perjalanan penyakit PE.

METODE

Artikel ini merupakan mini review pada beberapa artikel mengenai sFlt-1 dan PIGF sebagai predictor untuk kejadian PE. Artikel didapatkan dengan menggunakan mesin pencarian *google scholar*, *pubmed* dan *scopus* dengan menggunakan kata kunci *placental growth factor (PIGF)*, *soluble FMS-like tyrosine kinase-1*, *predictor preeclampsia*. Terdapat lima artikel yang sesuai dengan kata kunci tersebut.

Tabel 1 Karakteristik Jurnal

Penulis	Judul artikel	Jurnal	Hasil
Klein, dkk	<i>Influence of the sFlt-1/PIGF ratio on clinical decision-making in women with suspected preeclampsia</i>	<i>Plos One</i>	Aplikasi deteksi rasio PGF dan sFlt-1 memengaruhi keputusan perawatan di RS
Verlohren, dkk	<i>An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia</i>	<i>American Journal of Obstetric and Gynecology</i>	Terdapat perbedaan kadar serum PIGF dan sFlt-1 pada ibu hamil normal dan ibu hamil dengan PE

Verlohren, dkk	<i>The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients</i>	<i>American Journal of Obstetric and Gynecology</i>	Terdapat peningkatan kadar PlGF dan sFlt-1 pada ibu hamil dengan PE
Verlohren, dkk	<i>New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia</i>	<i>Hypertension</i>	Terdapat rasio kadar PlGF dan sFlt-1 pada PE
Zeisler, dll	<i>Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	Terdapat rasio kadar PlGF dan sFlt-1 pada PE

HASIL

Placental Growth Factor (PlGF)

Faktor proangiogenik yang sangat berperan untuk endotel, khususnya dalam vasodilatasi pembuluh darah adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF). PlGF merupakan sub-famili dari VEGF. Seperti halnya VEGF, PlGF memiliki kemampuan untuk angiogenesis. PlGF merupakan suatu glikoprotein dimerik berukuran 46-50 kDa yang menunjukkan kesamaan dengan VEGF.

Keberadaan PlGF mRNA pada thyroid, placenta, paru menunjukkan jaringan dimana faktor pertumbuhan ini berfungsi. PlGF-1 dapat menginduksi terjadinya angiogenesis in vivo dan menstimulasi migrasi serta proliferasi sel endotel secara in vitro.⁵ PlGF muncul dalam 2 bentuk yaitu PlGF-1 dan 2 lalu memiliki domain untuk berikatan dengan heparin. PlGF berinteraksi dengan reseptor VEGF yaitu *fms-like tyrosine kinase* (Flt-1) namun tidak dengan *kinase domain-containing region* (KDR).

Perbedaan rasio yang ditunjukkan tingginya sFlt-1 dibanding PlGF dapat menjadi faktor prediksi risiko yang lebih baik bila dibandingkan hanya menjadikan salah satunya saja sebagai biomarker.⁸ Rasio sFlt-1 dan PlGF juga disepakati menjadi tambahan

Ketika PlGF dihasilkan oleh plasenta manusia dan *extravillous trophoblast* (EVT) sel pada jaringan plasenta manusia mengekspresikan Flt-1 in situ, sel ini mungkin bertanggungjawab terhadap PlGF.⁶

Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1)

sFlt-1 dapat berikatan baik dengan VEGF dan PlGF. sFlt-1 merupakan suatu protein dengan karakteristik antiangiogenik. sFlt-1 dapat menetralkan kadar VEGF juga PlGF dengan cara menghambat interaksi dengan reseptornya.⁷ Sehingga apabila sFlt-1 ini terdapat dalam keadaan bebas di serum, hal ini tentunya dapat mempengaruhi pro-angiogenik faktor untuk berikatan dengan reseptornya.

Pada pasien dengan PE, adanya peningkatan sFlt-1 berhubungan dengan penurunan kadar VEGF bebas dan PlGF yang menghasilkan keadaan anti-angiogenik. Hal ini menyebabkan disfungsi endothelial.

PEMBAHASAN

pemeriksaan penunjang untuk PE yang dihubungkan dengan gejala klinis lain¹.

Kadar sFlt-1 pada pasien dengan PE meningkat 5-6 minggu sebelum munculnya PE. Konsentrasi VEGF bebas dan PlGF juga ditemukan rendah sekitar beberapa minggu sebelum

munculnya tanda gejala PE. Peningkatan kadar sFlt-1 dan turunnya kadar PIGF menunjukkan munculnya PE, sementara itu rasio sFlt-1 dan PIGF yang menunjukkan perubahan menjadi prediktor yang baik sebagai biomarker dibanding bila digunakan salah satunya saja. Beratnya penyakit maupun waktu munculnya PE dihubungkan dengan dimensi perubahan rasio kadar sFlt-1 dan PIGF.

Penelitian yang dilakukan Sulistiowati, dkk menunjukkan terdapat peningkatan kadar sFlt-1 dibandingkan PIGF pada kehamilan dengan pre eklampsi dibandingkan dengan kehamilan normal.⁷ Sebuah penelitian dilakukan untuk menilai rasio sFlt-1 dan PIGF terhadap tidak munculnya PE dalam satu minggu setelah kunjungan pertama pada rasio yang rendah (sama atau dibawah ambang batas) dan memprediksi munculnya PE dalam empat minggu untuk risiko yang tinggi (diatas ambang batas) pada kehamilan 24 minggu s.d 36 minggu 6 hari bagi kelompok yang memiliki risiko terhadap PE. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa rasio rendah sFlt-1 dan PIGF yaitu ≤ 38 memiliki nilai prediksi negative. Sementara itu untuk rasio tinggi sFlt-1 dan PIGF > 38 memiliki nilai prediksi positif terhadap PE. Dengan demikian rasio rendah sFlt-1 dan PIGF dapat digunakan untuk memprediksi tidak munculnya PE pada wanita dengan risiko PE dalam jangka pendek.³

SIMPULAN

Berdasarkan beberapa hasil penelitian tersebut terdapat peningkatan kadar sFlt-1 juga didapatkan penurunan kadar PIGF yang berhubungan dengan keadaan PE.⁹ Kedua hal tersebut yang diduga menjadi penyebab pembuluh darah dapat mengalami vasokonstriksi serta kerusakan endotel vaskuler yang kemudian mengakibatkan aliran darah ke plasenta berkurang sehingga

mengarah ke pertumbuhan janin terhambat atau IUGR dan PE.

Dengan adanya prediktor untuk PE diharapkan kasus PE dapat dideteksi lebih awal, sehingga mencegah komplikasi kehamilan yang terjadi. Hal ini diharapkan dapat menurunkan morbiditas maupun mortalitas maternal maupun perinatal.

DAFTAR RUJUKAN

1. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension*. 2014;63(2):346-352. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01787
2. Obstetri P, Indonesia G, Kedokteran H, Maternal F. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran DIAGNOSIS DAN TATA LAKSANA PRE-EKLAMPSIA*.; 2016.
3. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2016;71(5):273-274. doi:10.1097/01.ogx.0000482523.79556.f6
4. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;202(2):161.e1-161.e11. doi:10.1016/J.AJOG.2009.09.016
5. Ziche, M and Maglione, D and Ribatti, D and Morbidelli, L and Lago, CT and Battisti, M and Paoletti, I and Barra, A and Tucci, M and Parise, G and Vincenti, V and Granger, HJ and Viglietto, G and Persico M. Placenta growth factor-1 is chemotactic,

- mitogenic, and angiogenic. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 1997;76:517—531.
6. Athanassiades A, Lala PK. Role of placenta growth factor (PIGF) in human extravillous trophoblast proliferation, migration and invasiveness. *Placenta*. 1998;19(7):465-473.
doi:10.1016/S0143-4004(98)91039-6
 7. Sulistyowati S, Roswendi A, Kartika H, et al. Kadar Soluble Human Leukocyte Antigen-G (sHLA-G), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) dan Soluble Fms- Like Tyrosine Kinase-1 (sFlt-1) pada Preeklampsia. 2014;22(3):126-131.
 8. Antonio de Vivo, Giovanni Baviera, Domenico Giordano, Giovanna Todarello, Francesco Corrado RD. Endoglin, PIGF and sFlt-1 as markers for predicting pre-eclampsia. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. Published online 2008:837-842.
 9. Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PIGF ratio in the assessment of preeclampsia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2010;202(2):161.e1-161.e11.
doi:10.1016/J.AJOG.2009.09.016