

## DISFUNGSI ENDOTEL PADA PREEKLAMPSIA

Rahajuningsih Dharma<sup>1</sup>, Noroyono Wibowo<sup>2</sup>, Hessyani P.T. Raranta<sup>1</sup>

1. Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta 10230, Indonesia
2. Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta 10230, Indonesia

E-mail: setiabudy@cbn.net.id

### Abstrak

Preeklampsia merupakan penyulit kehamilan yang ditandai dengan hipertensi, edema dan proteinuria. Berdasarkan tanda-tanda tersebut, diduga disfungsi endotel memegang peranan dalam patogenesis kedua penyakit tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah pada preeklampsia terjadi disfungsi endotel dengan memeriksa kadar sVCAM-1, vWF dan fibrin monomer sebagai petanda aktivasi koagulasi. Juga ingin diketahui apakah terdapat hubungan antara disfungsi endotel dengan beratnya penyakit. Desain penelitian potong lintang. Subyek penelitian adalah 30 orang wanita hamil 24 – 42 minggu dengan diagnosis preeklampsia yang bersedia ikut dalam penelitian dan kelompok kontrol terdiri atas wanita hamil aterm. Pemeriksaan kadar sVCAM-1 dikerjakan dengan cara ELISA dengan reagen dari R&D system. Kadar vWF ditentukan dengan cara *enzyme linked fluorescent assay* (ELFA) dengan reagen dari VIDAS bioMerieux. Fibrin monomer diperiksa dengan cara *ethanol gelation test*. Rerata dan simpang baku kadar sVCAM-1 pada preeklampsia dan kontrol berturut-turut adalah 576,4 ng/mL dan 58,3 ng/mL serta 375,7 ng/mL dan 43 ng/mL ( $p < 0,05$ ). Sedang rerata dan simpang baku kadar vWF pada preeklampsia dan kontrol berturut turut 305,3% dan 107,4% serta 162,4% dan 33% ( $p < 0,05$ ). Didapatkan korelasi sedang antara kadar sVCAM-1 dengan tekanan sistolik maupun diastolik ( $r = 0,71$ ) dan ( $r = 0,65$ ). Demikian pula antara kadar vWF dengan tekanan sistolik dan diastolik didapatkan korelasi sedang ( $r = 0,67$ ) dan ( $r = 0,77$ ). Fibrin monomer positif didapatkan pada 28 dari 30 penderita preeklampsia sedang pada kelompok kontrol hanya 1 orang yang positif. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pada preeklampsia terjadi disfungsi endotel. Pada preeklampsia terdapat korelasi antara petanda disfungsi endotel dengan tingginya tekanan darah.

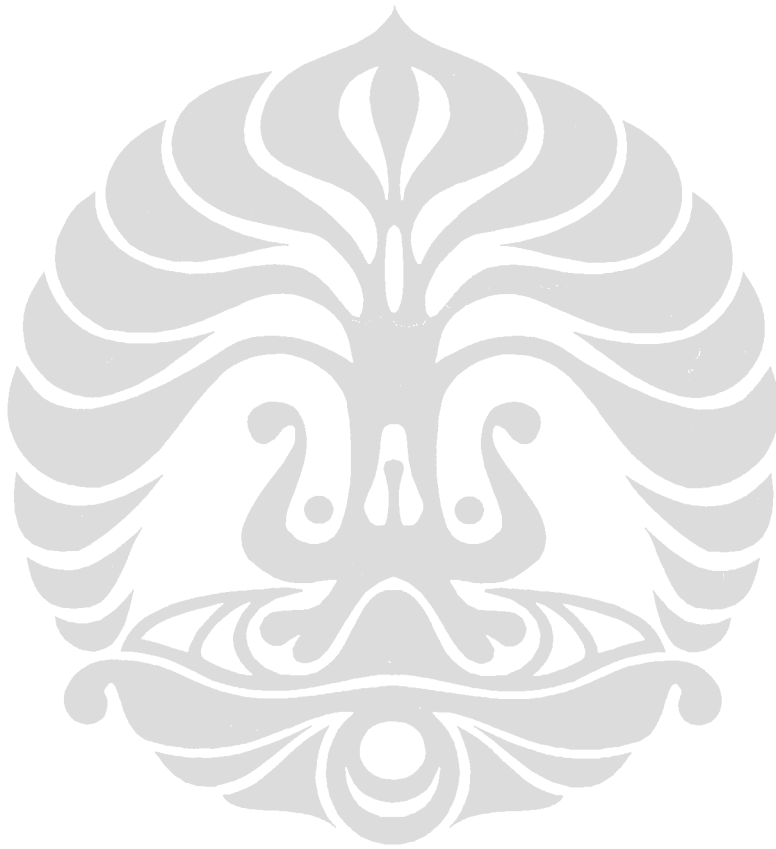
### Abstract

**Endothelial Dysfunction In Preeclampsia.** Preeclampsia is a complication of pregnancy characterized by hypertension, edema, and proteinuria. Based on these signs, it is suggested that endothelial dysfunction plays a role in the pathogenesis of preeclampsia. The aims of this study were to know whether endothelial dysfunction occur in preeclampsia by measuring the level of sVCAM-1, von Willebrand factor, and fibrin monomer. The relationship between markers of endothelial dysfunction and blood pressure would also be sought. In this cross-sectional study, 30 women at the 24–42 weeks of pregnancy with preeclampsia, were enrolled and control group comprised of fullterm pregnant women. The level of sVCAM-1 was determined by ELISA method using reagents from R&D system, while vWF level was measured by *enzyme linked fluorescent assay* (ELFA) using reagent from VIDAS bioMerieux, and fibrin monomer was detected by *ethanol gelation test*. The mean of sVCAM-1 level in the preeclampsia group and in the control group were 576.4 ng/mL, and 375.7 ng/mL, respectively while the standard deviation were 58.3 ng/mL, and 43 ng/mL, respectively. The mean of vWF level in the preeclampsia group and in the control group were 305.3% and 107.4%, respectively while the standard deviation were 162.4% and 33%, respectively. Moderate correlation were found between sVCAM-1 as well as vWF level with both systolic and diastolic pressure. Fibrin monomer was found in 28 out of 30 subjects of preeclampsia group, but only 1 out of 31 subjects in the control group. The results of this study indicated that endothelial dysfunction occurred in preeclampsia.

*Keywords: endothelial dysfunction, preeclampsia, level of sVCAM-1*

### 1. Pendahuluan

Preeklampsia merupakan komplikasi kehamilan yang ditandai dengan peningkatan tekanan darah disertai proteinuria pada wanita hamil yang sebelumnya tidak mengalami hipertensi.<sup>1,2</sup> Biasanya sindroma ini muncul pada akhir trimester kedua sampai ketiga kehamilan.<sup>2,3</sup> Gejalanya berkurang atau menghilang setelah melahir-



kan sehingga terapi definitifnya mengakhiri kehamilan.<sup>4,5</sup> Preeklampsia dapat berakibat buruk baik pada ibu maupun janin yang dikandungnya. Komplikasi pada ibu berupa sindroma HELLP (*hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet*), edema paru, gangguan ginjal, perdarahan, solusio plasenta bahkan kematian ibu. Komplikasi pada bayi dapat berupa kelahiran premature, gawat janin, berat badan lahir rendah atau *intra uterine fetal death* (IUFD).<sup>3,6</sup> Angka kejadian preeklampsia berkisar antara 5 – 15% dari seluruh kehamilan di seluruh dunia. Di rumah sakit Cipto Mangunkusumo ditemukan 400 -500 kasus/4000 – 5000 persalinan per tahun.<sup>4</sup> Sampai saat ini etiologinya yang pasti belum diketahui. Terdapat beberapa hipotesis mengenai etiologi preeklampsia antara lain iskemik plasenta, maladaptasi imun dan factor genetik.<sup>7</sup> Akhir-akhir ini disfungsi endotel dianggap berperan dalam patogenesis preeklampsia.<sup>8,9</sup>

Endotel adalah lapisan sel yang melapisi dinding vaskular yang menghadap ke lumen dan melekat pada jaringan subendotel yang terdiri atas kolagen dan berbagai glikosaminoglikan termasuk fibronectin.<sup>10,11</sup> Dahulu dianggap bahwa fungsi endotel adalah sebagai barrier struktural antara sirkulasi dengan jaringan di sekitarnya, tetapi sekarang telah diketahui bahwa endotel berfungsi mengatur tonus vaskular, mencegah trombosis, mengatur aktivitas sistem fibrinolisis, mencegah perlekatan leukosit dan mengatur pertumbuhan vaskular.<sup>12,13</sup> Substansi vasoaktif yang dikeluarkan endotel antara lain *nitric oxide* (NO) yang juga disebut *endothelial-derived relaxing factor* (EDRF), *endothelial-derived hyperpolarizing factor* (EDHF), prostasiklin (PGI<sub>2</sub>), bradikinin, asetilkolin, serotonin dan histamine. Substansi vasokonstriktor antara lain endothelin, *platelet activating factor* (PAF), angiotensin II, prostaglandin H<sub>2</sub>, trombin dan nikotin.<sup>10,13</sup> Endotel juga berperan pada hemostasis dengan mempertahankan permukaan yang bersifat antitrombotik. Melalui ekspresi trombomodulin, endotel membantu trombin dalam mengaktifkan protein C menjadi protein C aktif. Selain itu endotel juga mensintesis protein S yang bekerja sebagai kofaktor protein C dalam menginaktivasi factor Va dan factor VIIIa.<sup>14,15</sup> Endotel juga mensintesis factor von Willebrand (vWF) yang berfungsi dalam proses adhesi trombosit dan sebagai pembawa factor VIII. Faktor von Willerand disimpan di dalam Weibel-Palade bodies.<sup>16,17</sup> Sekresi vWF dapat terjadi melalui 2 mekanisme yaitu secara konstitutif dan secara *inducible*.<sup>18</sup>

Endotel juga berperan dalam sistem fibrinolisis melalui pelepasan tissue plasminogen activator (tPA) yang akan mengaktifkan plasminogen menjadi plasmin. Namun endotel juga mensintesis plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) yang berfungsi menghambat tPA.<sup>19,20</sup>

Jika endotel mengalami gangguan oleh berbagai hal seperti *shear stress* hemodinamik, stress oksidatif maupun paparan dengan sitokin inflamasi dan hiperkolesterolemia, maka fungsi pengatur menjadi abnormal dan disebut disfungsi endotel.<sup>12,13</sup> Pada keadaan ini terjadi ketidakseimbangan substansi vasoaktif sehingga dapat terjadi hipertensi. Disfungsi endotel juga menyebabkan permeabilitas vaskular meningkat sehingga menyebabkan edema dan proteinuria. Jika terjadi disfungsi endotel maka pada permukaan endotel akan diekspresikan molekul adhesi, seperti *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) dan *intercellular cell adhesion molecule-1* (ICAM-1).

Peningkatan kadar soluble VCAM-1 ditemukan dalam supernatant kultur sel endotel yang diinkubasi dengan serum penderita preeklampsia, tetapi tidak dijumpai peningkatan molekul adhesi lain seperti ICAM-1 dan E-selektin.<sup>21</sup> Oleh karena itu diduga VCAM-1 mempunyai peranan pada preeklampsia. Namun belum diketahui apakah tingginya kadar sVCAM-1 dalam serum mempunyai hubungan dengan beratnya penyakit. Disfungsi endotel juga mengakibatkan permukaan non trombogenik berubah menjadi trombogenik, sehingga bisa terjadi aktivasi koagulasi. Sebagai petanda aktivasi koagulasi dapat diperiksa D-dimer, kompleks trombin-antitrombin, fragmen protrombin 1 dan 2 (F1.2) atau fibrin monomer.

Berdasarkan adanya hipertensi, edema dan proteinuria diduga disfungsi endotel memegang peranan pada patogenesis preeklampsia. Oleh karena itu tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui apakah memang pada preeklampsia terjadi disfungsi endotel dengan memeriksa kadar sVCAM-1, vWF dan fibrin monomer. Juga akan dianalisis apakah terdapat hubungan antara disfungsi endotel dengan beratnya penyakit.

## 2. Metode Penelitian

Penelitian ini dikerjakan dengan rancangan potong lintang dan data disajikan dalam bentuk deskriptif analitik. Subjek penelitian adalah wanita hamil 24 - 42 minggu yang dirawat di Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUI-RSCM dengan diagnosis preeklampsia. Diagnosis preeklampsia dibuat berdasarkan tekanan darah  $\geq 140/90$  mmHg pada kehamilan >20 minggu disertai dengan proteinuria  $\geq 300$  mg/24 jam atau dengan carik celup 1+ pada urin sewaktu tanpa ada gejala

infeksi traktus urinarius.<sup>2</sup> Kelompok kontrol terdiri atas wanita hamil 36-42 minggu dengan tekanan darah normal dan proteinuria  $\leq 1+$  yang datang kontrol ke Poliklinik Obstetri dan Ginekologi FKUI-RSCM.

Tekanan darah dianggap normal jika sistolik antara 100 – 120 mmHg dan tekanan diastolik antara 60 - 80 mmHg. Kriteria tolakan untuk kelompok kasus adalah *superimposed preeclampsia*, diabetes mellitus, adanya tanda infeksi akut berdasarkan anamnesis dan gejala klinik. *Superimposed preeclampsia* adalah ditemukannya proteinuria  $\geq 300$  mg/24 jam atau  $\geq 1+$  dengan carik celup pada wanita hamil 20 minggu yang pada saat usia kehamilan  $< 20$  minggu menderita hipertensi tanpa proteinuria, atau adanya peningkatan mendadak proteinuria atau hipertensi pada wanita hamil yang sebelum kehamilan 20 minggu sudah ada hipertensi atau proteinuria.<sup>2,3</sup> Untuk kelompok kontrol kriteria tolakan adalah riwayat penyakit ginjal, hipertensi, perokok dan adanya tumor. Kepada subjek penelitian diberikan penjelasan tentang penelitian ini dan diminta menanda tangani informed consent jika bersedia ikut dalam penelitian. Protokol penelitian ini telah mendapat keterangan lolos kaji etik dari Panitia tetap penilai etik penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Pada subjek penelitian yang memenuhi kriteria diambil darah vena sebanyak 10,5 mL. Sebanyak 6 mL dimasukkan ke tabung tanpa antikoagulan dan 4,5 mL dimasukkan ke tabung berisi 0,5 mL natrium sitrat 0,129 M. Darah dalam tabung pertama ditunggu sampai membeku lalu disentrifus pada kecepatan 2000 x g selama 10 menit. Serumnya dimasukkan ke dalam 2 eppendorf tube dan dibekukan pada suhu  $-20^{\circ}\text{C}$  untuk pemeriksaan sVCAM-1. Tabung kedua dibolak balik 3 kali agar homogen lalu disentrifus pada 2000 x g selama 15 menit. Plasma dibagi 2, sebagian untuk pemeriksaan fibrin monomer yang harus dikerjakan segera dan sisanya disimpan pada suhu  $-20^{\circ}\text{C}$  untuk pemeriksaan kadar vWF.

Pemeriksaan kadar sVCAM-1 dikerjakan dengan prinsip *sandwich enzyme immunoassay* memakai kit dari R&D system no.kat BBE 3 yang terdiri atas microplate sVCAM-1 yang sudah dilapisi dengan murine monoclonal antibody terhadap sVCAM-1, konsentrasi konjugat sVCAM-1 terdiri dari antibodi poliklonal domba yang dikonjugasi dengan *horseradish peroxidase*, larutan substrat *tetramethylbenzidine*, larutan asam sebagai *stop solution*, larutan standar sVCAM-1 yaitu *lyophilized recombinant human sVCAM-1*, larutan kontrol sVCAM-1, pengencer sampel berupa dapar basa protein, pelarut konjugat dan konsentrasi dapar pencuci. Serum sampel diencerkan 50 x dengan cara mencampur 10  $\mu\text{L}$  serum dengan 490  $\mu\text{L}$  pengencer sampel. Reagen dilarutkan sesuai petunjuk pada leaflet.<sup>22</sup>

Prosedur pemeriksaan :

1. Ke dalam masing-masing sumur dimasukkan 100  $\mu\text{L}$  larutan konjugat.
2. Kemudian ditambahkan 100  $\mu\text{L}$  larutan standar, kontrol atau sampel yang akan diperiksa.
3. Sumur ditutup dengan *adhesive foil* dan diinkubasi pada suhu kamar selama 1,5 jam.
4. Larutan dalam sumur dibuang dengan cara menghisap larutan kemudian dicuci dengan menambahkan masing-masing 300  $\mu\text{L}$  dapar pencuci. Pencucian diulangi sampai 6 kali. Setelah itu sumur dikeringkan dengan cara membalikkannya di atas kertas tissue.
5. Ditambahkan 100  $\mu\text{L}$  larutan substrat ke tiap sumur lalu sumur ditutup dengan adhesive foil yang baru dan diinkubasi pada suhu kamar selama 20 menit.
6. Ditambahkan 100  $\mu\text{L}$  *stop solution*.
7. Serapan masing-masing sumur dibaca dalam waktu 30 menit dengan *microplate reader* pada  $\lambda$  450 nm yang dikoreksi pada  $\lambda$  620 nm.
8. Kadar sVCAM-1 dibaca dari kurva standard an dikalikan pengenceran.

Pemeriksaan kadar vWF dikerjakan dengan prinsip *enzyme linked fluorescent assay* (ELFA) dengan reagen dari VIDAS.<sup>23</sup> Cara ini mirip ELISA tetapi deteksi akhir menggunakan fluoresen. Pada tahap pertama antibodi monoklonal terhadap vWF yang dilekatkan pada fase padat akan berikatan dengan vWF yang ada dalam sampel membentuk kompleks antigen-antibodi. Pada tahap kedua antibodi monoklonal vWF yang dilabel enzim fosfatase alkali akan berikatan dengan kompleks antigen-antibodi. Setelah pencucian, kompleks ini dimasukkan ke dalam sumur yang berisi substrat yang mengandung *4-methyl-umbelliferyl phosphate*, sehingga enzim akan mengubah substrat menjadi produk yang berfluoresen. Fluoresensi diukur pada panjang gelombang 450 nm.

Kit Vidas vWF bioMerieux no. katalog 762249901 terdiri atas:

1. von Willebrand Factor reagent strips yang terdiri atas 10 sumur. Sumur pertama terbuka untuk diisi sampel, 9 sumur lainnya tertutup aluminium foil. Sumur no.2, 3 dan 4 kosong. Sumur no. 5 berisi konjugat yang mengandung antibodi monoklonal vWF yang dilabel fosfatase alkali dalam bufer TRIS. Sumur no. 6, 7 dan 8 berisi bufer TRIS

untuk mencuci. Sumur no. 9 berisi diluent yaitu bufer TRIS dan calf serum. Sumur terakhir adalah kuvet yang berisi substrat 4 methyl-umbelliferyl phosphate dan merupakan tempat pembacaan fluorometrik.

2. von Willebrand factor *solid phase receptacle* (vWF SPR) adalah fase padat yang sudah dilapisi antibodi monoklonal terhadap vWF. SPR ini bertindak sebagai tip untuk memindahkan sampel.
3. Kalibrator vWF dilarutkan dengan 1 mL pelarut, setelah dilarutkan stabil selama 14 hari pada suhu 2 – 8°C atau 3 bulan pada suhu -25°C.
4. Kontrol vWF dilarutkan dalam 1 mL pelarut, setelah dilarutkan stabil selama 14 hari pada suhu 2 - 8°C atau 3 bulan pada suhu -25°C.
5. Pengencer sampel adalah bufer TRIS dengan pH 7,4 + calf serum + sodium azide.
6. Master lot data entry (MLE) berupa kertas karton yang brisi barcode dari kit dipakai tiap ganti no lot.

Sebelum pemeriksaan tiap sample diencerkan dengan mencampur 25  $\mu$ L sample dengan 100  $\mu$ L pengencer sample lalu dicampur sampai homogen.

Prosedur pemeriksaan :

1. Ke dalam sumur pertama dari strip dimasukkan 100  $\mu$ L kontrol atau sample yang sudah diencerkan.
2. Strip dan SPR diletakkan ke dalam alat Vidas sesuai dengan tempatnya.
3. Alat dioperasikan sesuai prosedur dengan memasukkan faktor pengenceran. Alat akan bekerja secara otomatis.
4. Hasil pemeriksaan akan tercetak

Pemeriksaan *soluble fibrin monomer complex* (SFMC) dikerjakan dengan uji etanol gelatin. Prinsip pemeriksaan ini fibrinogen akan dipecah oleh trombin membentuk fibrin monomer dengan melepaskan fibrinopeptida A dan B. Fibrin monomer akan membentuk kompleks dengan fibrinogen, fibrin degradation product dan dengan fibrin monomer sendiri. Penambahan etanol akan menyebabkan fibrin monomer terlepas dan membentuk gel.

Reagen yang diperlukan adalah larutan etanol 50%, kontrol positif yang dibuat dari plasma abnormal kumpulan dengan kadar D-dimer 1200 – 10 000 ng/mL, kontrol negatif dibuat dari plasma normal kumpulan dengan kadar D-dimer <300 ng/mL.

Prosedur pemeriksaan:<sup>14</sup>

1. Ke dalam 3 tabung plastik dimasukkan masing masing 500  $\mu$ L plasma sampel, 500  $\mu$ L kontrol positif dan 500  $\mu$ L kontrol negatif.
2. Tabung diinkubasi pada suhu 20°C selama 3 menit
3. Kemudian ke tiap tabung ditambahkan 150  $\mu$ L larutan etanol 50% dan diinkubasi selama 10 menit pada suhu 20°C.
4. Masing-masing tabung dikocok perlahan, diperhatikan apakah terbentuk gel dibandingkan dengan kontrol positif.

Untuk mendeteksi protein dalam urin dilakukan dengan carik celup AIM URI no. Kat AAUTI. Prinsip pemeriksaan protein urin degan carik celup adalah "*protein error of indicator*".<sup>24</sup> Adanya protein dalam urin akan menyebabkan perubahan warna indikator pH. Jika tidak terdapat protein, indikator tetrabromphenol blue akan berwarna biru pada pH 4 jika tak ada buffer. Dengan adanya buffer yang mempertahankan pH 3 indikator berwarna kuning jika tak ada protein dan akan berubah warna hijau sampai biru sesuai konsentrasi protein.

Uji ketelitian dan ketepatan dikerjakan untuk pemeriksaan sVCAM-1 dan vWF menggunakan kontrol yang tersedia.

Data yang diperoleh dimasukkan dalam tabel induk. Untuk mengetahui distribusi data apakah merupakan distribusi normal atau tidak dilakukan analisis statistik menggunakan Kolmogorov-Smirnov for normaly.<sup>25</sup> Jika distribusi data normal, maka dihitung nilai rerata dan simpang baku dan untuk mengetahui adanya perbedaan antara kelompok preeklampsia dan kelompok kontrol dipakai uji *student t test*. Jika distribusi data tidak normal, dihitung nilai median, nilai tertinggi dan nilai terendah dan uji kemaknaan dilakukan dengan Mann-Whitney. Untuk mengetahui korelasi antara kadar sVCAM-1 dan vWF dengan beratnya preeklampsia dipakai Pearson jika distribusi normal, jika tidak normal dipakai Spearman.<sup>25</sup> Korelasi antara kadar sVCAM-1 dan vWF dengan beratnya proteinuria diuji dengan Kendall's tau-b

### 3. Hasil dan Pembahasan.

Pada uji ketelitian pemeriksaan kadar sVCAM-1 dan vWF diperoleh nilai CV berturut-turut 5,37% dan 4,20% sedang pada uji ketepatan didapatkan penyimpangan untuk sVCAM-1 berkisar antara -2,3% sampai 12,5% dan untuk kadar vWF berkisar antara -5,1% sampai 4% (Tabel 1). Berdasarkan hasil uji ketelitian dan ketepatan ini dapat dinyatakan bahwa alat dan reagen yang dipakai pada penelitian ini memenuhi syarat.

Selama masa penelitian terdapat 47 orang wanita hamil dengan hipertensi yang datang ke poliklinik Obstetri dan Ginekologi RSCM. Dari 47 orang tersebut hanya 34 wanita yang tergolong preeklampsia tetapi hanya 30 orang yang memenuhi kriteria. Kelompok kontrol pada awalnya berjumlah 31 orang tetapi hanya 30 orang yang memenuhi kriteria. Pada kelompok kontrol usia termuda 19 tahun dan tertua 42 tahun dengan rerata 26,7 tahun. Rentang usia kehamilan 36 – 40 minggu dengan rerata 37,7 minggu, jumlah gravida berkisar antara G1 – G3.

Pada kelompok preeklampsia usia termuda 19 tahun dan tertua 42 tahun dengan rerata 32,7 tahun, rentang usia kehamilan 30 – 42 minggu dengan rerata 35,0 minggu, jumlah gravida berkisar antara G1 – G9. Berdasarkan

**Tabel 1. Hasil uji ketelitian dan ketepatan pemeriksaan kadar sVCAM-1 dan vWF**

Parameter Rentang nilai Satuan	sVCAM-1 1069 – 1617 ng/mL	vWF 49,10 – 73,70 %
1.	1312	63,43
2.	1351	60,05
3.	1408	63,90
4.	1511	59,18
5.	1410	58,24
Rerata	1398,4	60,96
SD	75,21	2,56
CV (%)	5,37	4,20
d (%)	(-2,3%)-(12,5%)	(-5,1%)-(4%)

tekanan darah dan beratnya proteinuria, preeklampsia dapat digolongkan atas preeklampsia ringan (PER) dan preeklampsia berat (PEB). Preeklampsia berat bila tekanan diastolik  $\geq 110$  mmHg dalam 1 kesempatan atau  $\geq 90$  mmHg pada 2 kesempatan yang berbeda dengan jarak waktu sekurang-kurangnya 6 jam disertai proteinuria  $\geq 3+$  dengan uji carik celup pada urin sewaktu.<sup>2</sup> Preeklampsia ringan bila tekanan sistolik  $< 160$  mmHg atau tekanan diastolik  $< 110$  mmHg dengan proteinuria  $< 3+$  pada kehamilan  $> 20$  minggu.<sup>2</sup> Pada penelitian ini didapatkan 6 orang (20,0%) digolongkan PER dan 24 orang (80%) digolongkan PEB.

Hasil uji distribusi data sVCAM-1 dan vWF baik pada kelompok kontrol maupun kelompok preeklampsia menunjukkan distribusi normal.

Tabel 2 memperlihatkan bahwa pada kelompok kontrol didapatkan rerata sVCAM-1  $375,7 \pm 43$  ng/mL, peningkatan kadar sVCAM-1 lebih dari 462,0 ng/mL (rerata kontrol + 2 SD) didapatkan pada 2 orang (6,7%). Pada kelompok preeklampsia didapatkan rerata sVCAM-1  $576,4 \pm 158,3$  ng/mL, peningkatan kadar sVCAM-1 didapatkan pada 25 orang (83,3%). Hasil pada kelompok kontrol berbeda bermakna dengan kelompok preeklampsia. Lyall juga melaporkan adanya perbedaan bermakna antara kelompok preeklampsia dengan kelompok kontrol dengan rerata sVCAM-1 pada preeklampsia  $841,9 \pm 49,7$  ng/mL sedang pada kelompok kontrol  $560,2 \pm 47,9$  ng/mL. Pada penelitian Lyall dkk. ditemukan peningkatan kadar sVCAM-1 pada 85% penderita preeklampsia.<sup>26</sup> Krauss dkk mendapatkan rerata kadar sVCAM-1 pada preeklampsia  $1480 \pm 466$  ng/mL sedang pada kelompok kontrol  $699 \pm 169$  ng/mL.<sup>27</sup> Kadar sVCAM-1 pada penelitian ini jika dibandingkan dengan hasil yang dilaporkan oleh peneliti lain, tampaknya jauh lebih rendah. Mungkin hal ini disebabkan oleh perbedaan metode pemeriksaan, reagen dan kalibrator, atau ras.

Pada penelitian ini kadar sVCAM-1 pada kelompok PER  $435,3 \pm 92,6$  ng/mL sedang pada kelompok PEB  $611,7 \pm 152,4$  ng/mL (Tabel 2). Pada kelompok PER terdapat 2 subjek (33,3%) yang menunjukkan peningkatan sVCAM-1 sedang pada PEB 23 subjek (95,8%). Kadar sVCAM-1 pada PEB lebih tinggi secara

**Tabel 2. Rerata kadar sVCAM-1 pada kontrol, PER dan PEB**

Kelompok	N	X± SD (ng/mL)	Meningkat ( > 4 6 2 ng/mL)
Kontrol	30	375,7 ± 43,0	2 (6,7%)
PER	6	435,3 ± 92,6	2 (33,3%)
PEB	24	611,7 ± 152,4	23 (95,8%)

**Tabel 3. Rerata kadar vWF pada kontrol, PER dan PEB**

Kelompok	N	X ± SD (%)	Meningkat (>228,0%)
Kontrol	30	162,4 ± 33,0	1 (3,3%)
PER	2	195,5 ± 30,1	1 (16,7%)
PEB	24	329,3 ± 106,1	21 (87,5%)

bermakna dibandingkan PER maupun kontrol, tetapi antara PER dan kontrol tidak ada perbedaan bermakna.

Hasil seperti ini juga dilaporkan oleh Budak dkk. Yang mendapatkan perbedaan bermakna antara PEB dengan kontrol tetapi antara PER dan kontrol tidak berbeda bermakna.<sup>28</sup>

Tabel 3 memperlihatkan bahwa pada kelompok kontrol didapatkan rerata kadar vWF 162,4 ± 33,0% sedang pada kelompok preeklampsia 305,3 ± 107,4%. Peningkatan kadar vWF > 202% (X + 2 SD) hanya dijumpai pada 1 subjek (3,3%) dari kelompok kontrol, tetapi pada kelompok preeklampsia ditemukan pada 22 subjek (73,3%). Pada PER rerata kadar vWF 195,5 ± 30,1% sedang pada PEB 329,3 ± 106,1%. Kadar vWF pada PEB lebih tinggi secara bermakna dibandingkan PER maupun kelompok kontrol, tetapi antara PER dan kelompok kontrol tidak berbeda bermakna (Tabel 3). Hal yang sama juga dilaporkan oleh Friedman dkk dan Greer dkk.<sup>29,30</sup>

Hasil pemeriksaan kadar sVCAM-1 dan vWF menunjukkan bahwa pada sebagian besar penderita preeklampsia khususnya PEB terjadi disfungsi endotel. Diduga disfungsi endotel ini terjadi akibat stress oksidatif.<sup>1,2,31</sup> VCAM-1 merupakan salah satu molekul adhesi yang diekspresikan bila disfungsi endotel terjadi akibat stress oksidatif, karena ekspresi VCAM-1 pada kultur sel endotel hampir seluruhnya dapat dihambat dengan penambahan anti oksidan.<sup>26,32</sup>

Tabel 4 memperlihatkan bahwa pada uji korelasi antara kadar sVCAM-1 dengan tekanan sistolik diperoleh korelasi yang bermakna (r=0,71), demikian pula dengan tekanan diastolik (r=0,65). Budak juga melaporkan adanya korelasi antara kadar sVCAM-1 dengan tekanan diastolik (r = 0,69).<sup>28</sup>

Uji korelasi antara kadar vWF dengan tekanan sistolik juga menunjukkan adanya korelasi (r=0,67), demikian pula dengan tekanan diastolik (r=0,77) seperti terlihat pada Tabel 4.

Kadar sVCAM-1 dan vWF juga berkorelasi dengan beratnya proteinuria masing-masing dengan r = 0,68 dan r=0,59 (Tabel 4). Jadi makin berat disfungsi endotel yang dicerminkan dengan makin tinggi kadar sVCAM-1 atau

**Tabel 4. Korelasi (r) antara kadar sVCAM-1 dan vWF dengan tekanan sistolik, tekanan diastolik dan proteinuria.**

Parameter	Tekanan sistolik	Tekanan diastolik	Proteinuria
sVCAM-1	0,71	0,65	0,68
vWF	0,67	0,77	0,59

vWF maka makin berat proteinuria. Pada disfungsi endotel terjadi peningkatan permeabilitas vaskular yang menyebabkan terjadi proteinuria. Pada preeklampsia proteinuria merupakan gejala yang paling akhir dideteksi.

Pada pemeriksaan SFMC dengan etanol gelatin, ditemukan 1 subjek (3,33%) dari kelompok kontrol memberi hasil positif, sedang pada kelompok preeklampsia hasil positif ditemukan pada 28 orang (93,3%). Hal ini menunjukkan

bahwa aktivasi koagulasi dijumpai pada hampir seluruh penderita preeklampsia. Mekanisme terjadinya aktivasi koagulasi pada preeklampsia belum diketahui dengan jelas. Hasil uji korelasi antara SFMC dengan kadar sVCAM-1 maupun vWF menunjukkan korelasi yang lemah ( $r=0,57$  dan  $r=0,58$ ). Ini menunjukkan bahwa terjadinya aktivasi koagulasi pada preeklampsia bukan hanya melalui disfungsi endotel tetapi ada mekanisme lain yang belum diketahui.

Hubungan antara SFMC dengan preeklampsia menghasilkan rasio prevalensi 14,0. Ini berarti wanita hamil dengan SFMC positif mempunyai risiko preeklampsia 14,0 kali dibandingkan yang SFMC negatif. Jadi SFMC dapat dipakai sebagai prediktor terjadinya preeklampsia.

#### 4. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini yaitu adanya peningkatan kadar sVCAM-1 dan vWF serta ditemukannya fibrin monomer pada hampir semua penderita preeklampsia, disimpulkan bahwa pada preeklampsia memang terjadi disfungsi endotel. Pada penelitian ini juga ditemukan adanya korelasi antara disfungsi endotel yang tercermin dari kadar sVCAM-1 dan vWF dengan beratnya penyakit dalam hal ini tekanan darah baik sistolik maupun diastolik dan beratnya proteinuria.

#### Daftar Acuan

1. Wang Y, Alexander JS. Placental Pathophysiology in Preeclampsia. *Pathophysiology* 2000; 6: 261-270.
2. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins GD et al. *Williams Obstetrics*. 21th ed. London: Prentice-Hall International, 2001: 567-618.
3. Davey DA, MacGillivray I. The Classification and Definition of The Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158: 892-898.
4. Handaya. Penanganan preeklampsia/eklampsia. Prosiding Seminar Konsep Mutakhir Preeklampsia; Jakarta, Indonesia, 2001.
5. Roberts JM, Redman CWG. Preeclampsia: More Than Pregnancy-induced Hypertension. *Lancet* 1993; 341: 1447-1454.
6. Isler CM, Rinehart BK, Terrone DA, Martin RW, Magann EF, Martin JN. Maternal Mortality with HELPP (Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, And Low Platelets) Syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 924-928.
7. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and Pathogenesis of Preeclampsia: Current Concepts. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1359-1375.
8. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin. Preeclampsia: An Endothelial Cell Disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1200-1204.
9. Wibowo N. Patogenesis Preeklampsia. Prosiding Seminar Konsep Mutakhir Preeklampsia; Jakarta, Indonesia, 2001.
10. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman, McEver RP, et al. Blood, Endothelial Cells in Physiology and in Pathophysiology of Vascular Disorder. *J Am Soc Hematol* 1998; 9: 3527-3561.
11. Holvoet P, Collen D. Thrombosis and Atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 320-328.
12. Pepine CJ, Drexler H, Dzau VJ. *Endothelial Cell in Cardiovascular Health and Disease*. Florida: University of Florida, 1996.
13. Shireman PK, Pearce WH, Endothelial Cell Function: Biologic and Physiologic Functions In Health And Disease. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 7-13.
14. Opartkiattikul N. Fibrin Monomer Assay. In: Visudiphan S. editor, *A Laboratory Manual of Hemostasis*. 1st ed. Bangkok: Ruen Kaew Press, 1992: 141-142.
15. Edwards PB. D-dimer Testing in The Diagnosis of Acute Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 1999; 82: 688-694.
16. Mikhail MS, Anyaegbunam A, Garfinkel D, Palan PR, Basu J, Romney SL. Preeclampsia and Antioxidant: Decreased Plasma Level of Reduced Ascorbic Acid,  $\alpha$ -tocopherol, and Beta-carotene in Women with Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 150-157.
17. Van Mourik JA, de Wit TR. Von Willebrand Factor Propeptide in Vascular Disorder. *Thromb Haemost* 2001; 80:164-171.
18. Ruggeri ZM. Von Willebrand Factor. *Clin Invest* 1997; 99: 559-564.
19. Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H, Hujgens PC, Koopman MMW, Von Blomberg ME, Buller HR, High Prevalence of Hemostatic Abnormalities in Women with A History of Severe Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1146-1150.



20. Halligan A, Bonnar J, Sheppard, Darling M, Walshe J. Haemostatic Fibrinolytic and Endothelial Variables in Normal Pregnancies and Preeclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101: 488-492.
21. Heyl W, Handt S, Reister F, Gehlen J, Mittermayer C, Rath W. The Role of Soluble Adhesion Molecules in Evaluating Endothelial Cell Activation in Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 68-72.
22. Anonymous. Leaflet Human sVCAM-1 Immunoassay. R&D system.
23. Anonymous. Leaflet VIDAS vWF. BioMerieux 1997.
24. Anonymous. Leaflet AIM URI
25. Saunders DB, Trapp GR. Estimating and Comparing Mean. In: *Basic and Clinical Biostatistics*. London: Appelton and Lange, 1994: 896-909.
26. Lyall F, Greer I, Boswell F. The Cell Adhesion Molecule, VCAM-1 is Selectively Elevated in Serum in Preeclampsia: Does This Indicate the Mechanism of Leucocyte Activation? *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 485-487.
27. Krauss T, Kuhn W, Lakoma C, Augustin HG. Circulating Endothelial Cell Adhesion Molecules as Diagnostic Markers for The Early Identification of Pregnant Women at Risk for Development of Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 443-449.
28. Budak E, Madazli R, Aksu MF, Benian A, Geser A, Palit N, Yildizfer F. Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) and Leucocyte Activation in Preeclampsia and Eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 1998; 63: 115-121.
29. Friedman SA, Schiff E, Emein JJ, Dekker GA, Sibai BM. Biochemical Corroboration of Endothelial Involvement in Severe Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 202-203.
30. Greer IA, Leak R, Hodson BA, Dawes J, Kilpatrick DC, Liston WA. Endothelin, Elastase, and Endothelial Dysfunction in Preeclampsia. *Lancet* 1991; 337: 558.
31. Weinstein. Preeclampsia and Cytokine Induced Oxidative Stress? *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 105-109.
32. Marui N, Offermann MK, Swerlick R, Kunsch C, Rosen CA, Ahmad M et al. Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) Gene Transcription and Expression are Regulated through An Antioxidant-Sensitive Mechanism in Human Vascular Endothelial Cell. *J Clin Invest* 1993; 95: 1866-1874.

