

JURNAL AKTA TRIMEDIKA



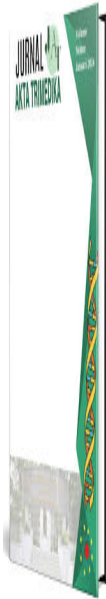
Volume
Nomor
Januari 2014





ISSN:
3046-
5125

Jurnal Akta Trimedika adalah jurnal kedokteran melalui proses tinjauan sejawat (peer-review) dengan akses terbuka secara online sebagai salah satu jurnal ilmiah resmi Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti yang terbit setahun empat kali (Bulan Januari, April, Juli dan Oktober). Jurnal ini berfokus pada ilmu pengetahuan medis mulai dari ilmu dasar, klinis, dan komunitas. Jurnal ini bertujuan sebagai salah satu media penghubung antara mahasiswa kedokteran, dokter, peneliti dan pemerhati kesehatan untuk berbagi informasi masalah kesehatan terkini dalam usaha meningkatkan pengetahuan dan kesehatan masyarakat Indonesia.



Current Issue

Vol. 1 No. 3 (2024)

Published: 20-07-2024

Preface

Preface (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/article/view/20762>)

Akta Trimedika

PDF (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/article/view/20762/11557>)



Abstract views: 0 ,



PDF downloads: 0



<https://doi.org/10.25105/h2cqp212> (<https://doi.org/10.25105/h2cqp212>)

STUDI KASUS PTERIGIUM PADA PEKERJA ADMINISTRASI PERUSAHAN PERTAMBANGAN (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/article/view/20655>)

Melani Gozali, Adriani Litanti, Ade Dwi Lestari
233-244

PDF (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/article/view/20655/11544>)



Abstract views: 0 , PDF downloads: 0



<https://doi.org/10.25105/aktatrimedika.v1i3.20655> (<https://doi.org/10.25105/aktatrimedika.v1i3.20655>)

TINGKAT STRES DAN STATUS BEKERJA MENINGKATKAN KEJADIAN PREEKLAMPSIA PADA IBU HAMIL (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/article/view/19761>)

Zsazsa Mella Aurellia, Elly Herwana
245-257

PDF (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/article/view/19761/11546>)



Abstract views: 0 , PDF downloads: 0



<https://doi.org/10.25105/aktatrimedika.v1i3.19761> (<https://doi.org/10.25105/aktatrimedika.v1i3.19761>)

PENERAPAN STRATEGI CUSTOMER RELATIONSHIP MANAGEMENT DALAM MENINGKATKAN LOYALITAS PASIEN: TINJAUAN PUSTAKA (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/article/view/19971>)

Madrita Guriti, Metha Rachmadina Fitri, Juni Chudri, Rudy Pou
258-275

PDF (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/article/view/19971/11547>)



Abstract views: 0 , PDF downloads: 0



<https://doi.org/10.25105/aktatrimedika.v1i3.19971> (<https://doi.org/10.25105/aktatrimedika.v1i3.19971>)

LAPORAN KASUS CARPAL TUNNEL SYNDROME PADA DATA ANALIS (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/article/view/20324>)

Ayesha Khayana Syarif, Elizabeth Ravinka Rossabel, Muhammad Shadam Thalib, Alvin Mohamad Ridwan
276-284

PDF (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/article/view/20324/11549>)



Abstract views: 0 , PDF downloads: 0



<https://doi.org/10.25105/aktatrimedika.v1i3.20324> (<https://doi.org/10.25105/aktatrimedika.v1i3.20324>)

HUBUNGAN KELENGKAPAN IMUNISASI DASAR DENGAN STATUS GIZI PADA ANAK BAWAH DUA TAHUN (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/article/view/20652>)

Niken Ayuningtyas, Lily Marliany Surjadi
285-297

PDF (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/article/view/20652/11552>)

 Abstract views: 0 ,  PDF downloads: 0

 <https://doi.org/10.25105/aktatrimedika.v1i3.20652> (<https://doi.org/10.25105/aktatrimedika.v1i3.20652>)

MENUJU ELIMINASI TUBERKULOSIS (PADA ANAK) DI INDONESIA PADA TAHUN 2030: SEBUAH TINJAUAN (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/article/view/20653>)

Meiriani Sari, Firda Fairuza, Dita Setiati, Nathalia Ningrum, Nia Nurul Aziza
298-315

PDF (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/article/view/20653/11550>)

 Abstract views: 0 ,  PDF downloads: 0

 <https://doi.org/10.25105/aktatrimedika.v1i3.20653> (<https://doi.org/10.25105/aktatrimedika.v1i3.20653>)

HUBUNGAN MEROKOK DAN ALERGI DENGAN KEJADIAN BRONKITIS AKUT PADA PASIEN DEWASA (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/article/view/19974>)

Gisella Annisa, Rita Khairani
316-326

PDF (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/article/view/19974/11553>)

 Abstract views: 0 ,  PDF downloads: 0

 <https://doi.org/10.25105/aktatrimedika.v1i3.19974> (<https://doi.org/10.25105/aktatrimedika.v1i3.19974>)

DISFUNGSI TUBA EUSTACHIUS (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/article/view/20240>)

Tiara Melati
327-342

PDF (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/article/view/20240/11554>)

 Abstract views: 0 ,  PDF downloads: 0

 <https://doi.org/10.25105/aktatrimedika.v1i3.20240> (<https://doi.org/10.25105/aktatrimedika.v1i3.20240>)

HUBUNGAN PENGETAHUAN TENTANG PENCEGAHAN GASTRITIS DENGAN POLA MAKAN PADA REMAJA (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/article/view/20001>)

Kennygya Ahadysta Austin Devanka, Astri Handayani
343-351

PDF (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/article/view/20001/11555>)

 Abstract views: 0 ,  PDF downloads: 0

 <https://doi.org/10.25105/aktatrimedika.v1i3.20001> (<https://doi.org/10.25105/aktatrimedika.v1i3.20001>)

HUBUNGAN SELF-CARE DAN MOTIVASI DENGAN KUALITAS HIDUP PASIEN GAGAL JANTUNG

(<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/article/view/20000>)

Adittia, Mustika Anggiane Putri

352-363

PDF (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/article/view/20000/11556>)



Abstract views: 0 ,



PDF downloads: 0



<https://doi.org/10.25105/aktatrimedika.v1i3.20000> (<https://doi.org/10.25105/aktatrimedika.v1i3.20000>)

View All Issues ➤ (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/issue/archive>)

INFORMATION

Author Guideline (<https://www.e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/about/submissions>)

Archiving Lockss (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/loccks>)

Copy Editing and Proofreading (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/copyeditingandproofreading>)

Editorial Boards (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/editorialboards>)

Focus and Scope (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/focusandscope>)

Peer Review Process (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/PeerReviewProcess>)

Plagiarism Check (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/PlagiarismCheck>)

Privacy Statement (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/PrivacyStatement>)

Publication Ethics and Malpractice Statement (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/Ethics>)

References Management (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/ReferencesManagement>)

Reviewer (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/peerreviewer>)

Visitors (<http://statcounter.com/p12954729/?guest=1>)

Article Withdrawal Policies (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/awp>)

Open Access Policy (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/oap>)

Journal Business Model (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/jbm>)

Article Processing Charges (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/apc>)

Article Submission Charges (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/asc>)

Copyright Notice (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/cn>)

Index Journal (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/journalindex>)

Contact (<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/about/contact>)

ARTICLE TEMPLATE

Case Report

(<https://docs.google.com/document/d/17KAlliv5mBXGoRBgKcEfaNBTG3p9XHYU/edit>)

Original Articles

(https://docs.google.com/document/d/1oZOPI2DNbBTWPp7L74iSbf4NzM_59y7S/edit)

Review Articles

(<https://docs.google.com/document/d/12HkKYovv95umtcXbQnRIX4X0jfebF8uN/edit>)

REFERENCE MANAGER TOOLS

 **MENDELEY** (<https://www.mendeley.com/>)  **turnitin** (<http://turnitin.com/>)

VISITOR STATISTIC

Visitors

	ID 2,420		CA 4
	US 148		TL 3
	SG 140		NL 3
	MY 7		PE 2
	IN 6		KW 2



(<https://info.flagcounter.com/Irih>)



00005908 (<http://statcounter.com/>) **View My Unique Visitor** (<http://statcounter.com/p12954729/?guest=1>)

Fakultas Kedokteran - Universitas Trisakti

Jl. Kyai Tapa No. 260, RT.5/RW.9, Tomang, Kec. Grogol petamburan, Kota Jakarta Barat, Daerah Khusus Ibukota Jakarta 11440

Jurnal Akta Trimedika Indexed by:



(<https://issn.brin.go.id/terbit/detail/20240125401128639>)

Platform & workflow by OJS / PKP

(<https://e-journal.trisakti.ac.id/index.php/aktatrimedika/about/aboutThisPublishingSystem>)

PROTEIN SOLUBLE SUPPRESSION OF TUMORIGENICITY 2 (sST2) SEBAGAI PENANDA KERUSAKAN KARDIOVASKULAR PADA PREEKLAMPSIA

Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 (sST2) Protein as Marker of Cardiovascular Damage in Preeclampsia

Laksmi Maharani

Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti, Jakarta,
Indonesia

*Penulis Koresponden
lmaharani@trisakti.ac.id

Diterima
6 Januari 2024
Revisi
10 Februari 2024
Disetujui
14 Maret 2024
Terbit Online
4 April 2024



Abstract

Preeclampsia as a pregnancy complication was still a direct cause of maternal death, especially in developing countries. The process of abnormal trophoblast invasion as a pathophysiology of preeclampsia would cause an ischemic environment in the placenta. This situation caused the placenta to release pro-inflammatory cytokines and anti-angiogenic factors into the maternal circulation, resulting in the vasoconstriction of blood vessels, endothelial dysfunction in the vasculature of maternal organs, and the production of different clinical features depending on the organs affected. Vascular and myocardial muscle damage was a complication that causes cardiovascular disorders and could increase maternal morbidity and mortality in preeclampsia. sST2 as part of the interleukin (IL)-1 receptor, was a biomarker used to indicate myocardial muscle damage in cardiac disease. There had been a growing number of research investigating the use of sST2 as a marker of cardiac muscle damage in patients with heart failure. Some of them concluded that sST2 can be used as a predictor of acute cardiac muscle damage. Others stated that sST2 as a marker could accompany chronic cardiac defects. Preeclampsia, as a disease in pregnancy that showed damage to maternal organs, was starting to be studied using this biomarker as a marker for damages to the cardiac organ. There were studies that showed differences in sST2 levels in preeclampsia with and without complications. Preeclampsia with cardiac complications was characterized by damage to the myocardial muscle, especially to the left ventricular area. The sST2 protein was starting to be used as a marker for this damage. Further research was still being carried out to improve the use of this biomarker as a marker for other damage to the maternal cardiac organ.

Keywords: preeclampsia, cardiovascular damage, sST2 biomarkers

Abstrak

Preeklamsia sebagai salah satu komplikasi kehamilan masih merupakan penyebab langsung kematian maternal, terutama di negara berkembang. Proses invasi trofoblas abnormal sebagai patofisiologi preeklamsia akan menyebabkan lingkungan iskemik pada plasenta. Keadaan ini berakibat plasenta melepaskan sitokin pro-inflamasi dan faktor anti-angiogenik ke sirkulasi maternal. Hal tersebut menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah, disfungsi endotel pada vaskular organ-organ maternal, dan menghasilkan gambaran klinis berbeda sesuai organ yang terdampak. Kerusakan vaskular dan otot miokardium merupakan komplikasi yang akan menyebabkan gangguan kardiovaskular serta dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas maternal pada preeklamsia. sST2 sebagai bagian reseptor interleukin (IL)-1, merupakan biomarker yang digunakan untuk menunjukkan adanya kerusakan otot miokardium pada penyakit jantung. Sudah cukup banyak penelitian yang mengulas tentang penggunaan sST2 sebagai penanda kerusakan otot jantung pada pasien penderita gagal jantung. Beberapa diantaranya menyatakan bahwa sST2 dapat digunakan sebagai prediktor kerusakan otot jantung yang akut. Sebagian lainnya menyatakan sST2 sebagai protein penanda dapat menyertai gambaran kelainan jantung yang kronik. Preeklamsia sebagai penyakit pada kehamilan yang memperlihatkan kerusakan organ-organ maternal, mulai diteliti menggunakan biomarker ini sebagai penanda kerusakan organ jantung. Terdapat penelitian yang menyatakan perbedaan kadar sST2 pada preeklamsia dengan dan tanpa komplikasi. Preeklamsia dengan komplikasi pada organ jantung ditandai dengan adanya kerusakan pada otot miokardium terutama daerah ventrikel kiri. Protein sST2 mulai digunakan sebagai penanda kerusakan tersebut. Penelitian lanjutan masih dilakukan untuk meningkatkan penggunaan biomarker ini sebagai penanda kerusakan lain dari organ jantung maternal.

Kata kunci: preeklamsia, kerusakan kardiovaskular, biomarker sST2

PENDAHULUAN

Preeklamsia merupakan salah satu komplikasi pada kehamilan yang menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal.^{1,2} Menurut World Health Organization (WHO) angka kejadian preeklamsia secara global berkisar antara 2%-10% di seluruh dunia, terutama terjadi di negara berkembang.³ Di Indonesia, hipertensi pada kehamilan memberi kontribusi paling besar dengan persentase 33% (SRS Litbangkes 2016) sebagai penyebab langsung kematian maternal diikuti perdarahan dan infeksi.⁴

Dengan berkembangnya pengetahuan, diagnosis preeklamsia mengalami perubahan dari mulai Gestosis-EPH sampai terbagi menjadi preeklamsia ringan dan berat.⁵ Mulai tahun 2013, *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) merubah kriteria diagnosis menjadi preeklamsia dengan dan tanpa gambaran berat^{6,7} dengan menghilangkan tipe preeklamsia ringan karena ternyata dampak preeklamsia diketahui dapat menetap dan menyebabkan kerusakan organ-organ di kemudian hari.^{6,8}

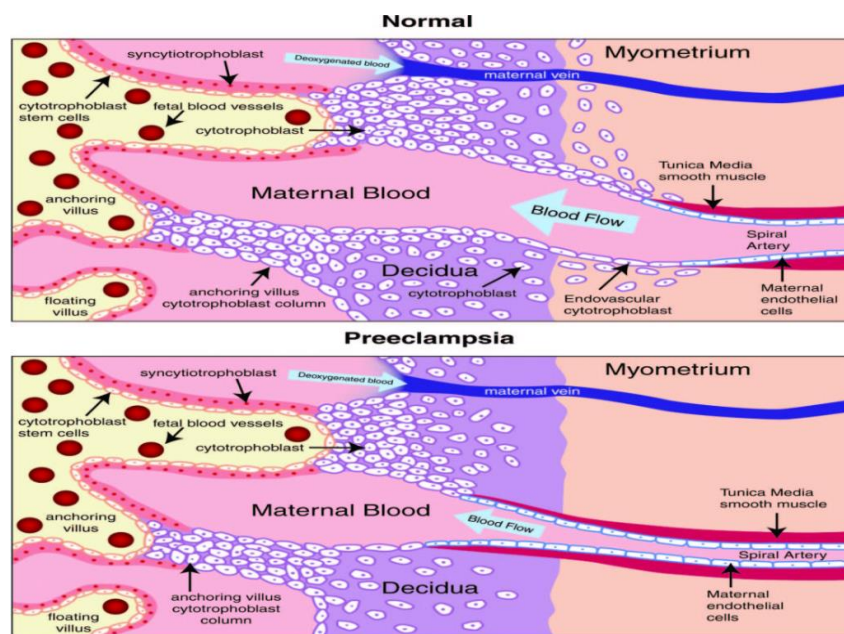
Disfungsi endotel menjadi salah satu patofisiologi preeklamsia yang menyebabkan kerusakan organ dan tampak pada gambaran klinis preeklamsia.⁹ Salah satu organ yang dapat terdampak adalah jantung dimana terdapat kerusakan pada vaskular dan otot miokardium. Hal ini sama dengan yang terjadi pada gagal jantung dimana disfungsi endotel menjadi dasar terbentuknya penyakit kardiovaskular dan mempunyai gambaran yang hampir sama dengan kerusakan yang disebabkan preeklamsia.^{10,11}

Protein soluble Suppression of Tumorigenicity 2 (sST2) merupakan biomarker kerusakan otot miokardium pada penyakit kardiovaskular yang saat ini masih dikembangkan untuk menjadi biomarker pada preeklamsia. Beberapa penelitian sudah dilakukan dan didapatkan kesimpulan awal bahwa sST2 yang digunakan sebagai penanda kerusakan otot pada gagal jantung secara umum, dapat pula digunakan pada preeklamsia.¹²

Disfungsi Endotel sebagai Patofisiologi Preeklamsia

Plasenta merupakan organ penting yang memegang peranan pada kejadian preeklamsia. Pada plasenta terdapat dua sirkulasi aliran darah, sirkulasi fetal melalui pembuluh darah umbilikal dan sirkulasi maternal melalui arteri spiralis yang pendarahannya

disuplai oleh arteri uterina. Volume darah yang dihasilkan digunakan untuk menjaga proses plasentasi atau invasi trofoblas sehingga proses *remodeling* arteri spiralis yang mulai terjadi sejak usia kehamilan 8-18 minggu berjalan dengan baik. Sitotrofoblas yang berasal dari janin akan menginvasi arteri spiral di daerah desidua sampai dengan daerah miometrium. Pada preeklamsia, proses *remodeling* arteri spiralis tidak berjalan sempurna. Pada Gambar 1. terlihat invasi sitotrofoblas hanya terbatas pada lapisan desidua sehingga bagian arteri spiralis di miometrium tetap sempit dan menghasilkan aliran darah bertekanan tinggi yang dapat menimbulkan kerusakan villi-villi plasenta.¹³

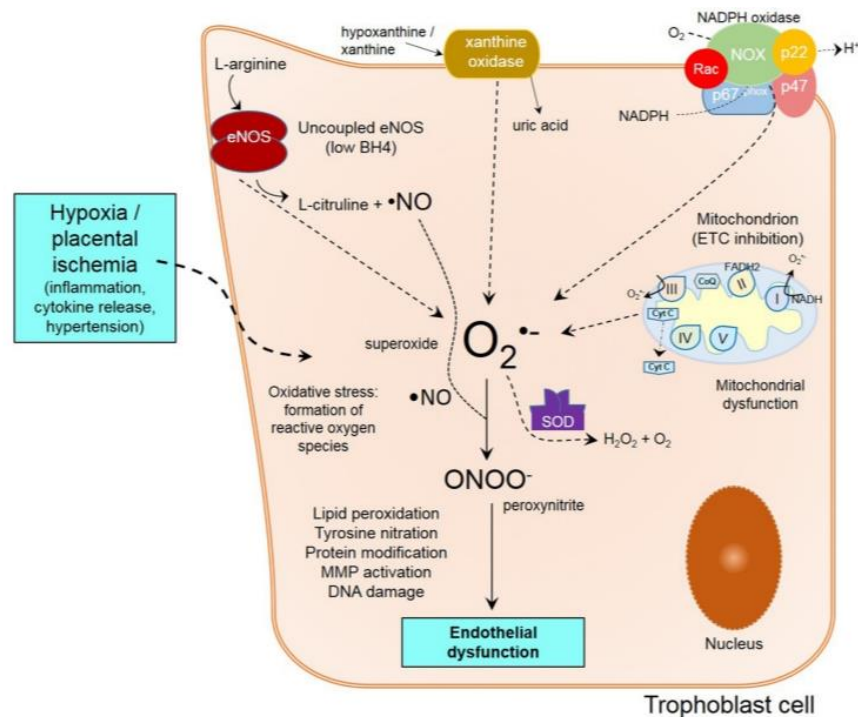


Gambar 1. Plasentasi abnormal pada preeklamsia.¹³

Perfusi darah arteri yang kaya oksigen dengan pulsasi intermiten bertekanan tinggi ini dapat pula menyebabkan pasokan oksigen yang fluktuatif sehingga cenderung terjadi keadaan stres oksidatif dan berakibat pembuluh darah mengalami disfungsi endotel. Hal ini menyebabkan dihasilkannya faktor-faktor pro-inflamasi dan anti-angiogenik yang berujung pada terjadinya kerusakan organ-organ maternal dan berkurangnya perfusi janin.^{13,14}

Endotel merupakan lapisan sel yang melapisi permukaan pembuluh darah yang berfungsi mengendalikan permeabilitas untuk komponen darah dan plasma, mencegah agregasi trombosit dan leukosit sehingga menjaga kelancaran aliran darah. Selain itu endotel

juga menyeimbangkan kaskade koagulasi, mengatur tonus pembuluh darah dan menghasilkan molekul bioaktif seperti *nitric oxide* (NO), prostaglandin dan sitokin yang berperan dalam adaptasi fisiologis yang pengaturan aliran darah.¹⁵



Gambar 2. Gangguan remodeling A. spiralis akibat invasi trofoblas abnormal menyebabkan iskemia plasenta, inflamasi dan bentukan radikal bebas yang tidak seimbang, mengakibatkan modifikasi protein dan kerusakan DNA yang mengarah pada disfungsi endotel.⁹

Disfungsi endotel jaringan ditandai dengan penurunan vasodilator seperti *nitric oxide* (NO) dan *prostacyclin* (PGI₂) serta peningkatan vasokonstriktor yaitu *endothelin-1* (ET-1), disertai pembentukan radikal bebas seperti *xanthine oxidase* (XO), eNOS yang mengakibatkan adaptasi vaskular maternal tidak adekuat.⁹ Keadaan disfungsi endotel pada plasentasi abnormal juga menyebabkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) berlebihan seperti terlihat pada Gambar 2., sehingga dihasilkan mediator pro-inflamasi yang membentuk lingkungan iskemik pada plasenta. Iskemik plasenta juga menghasilkan faktor anti-angiogenik dan akan dilepaskan ke dalam aliran darah maternal dalam jumlah besar.¹⁶

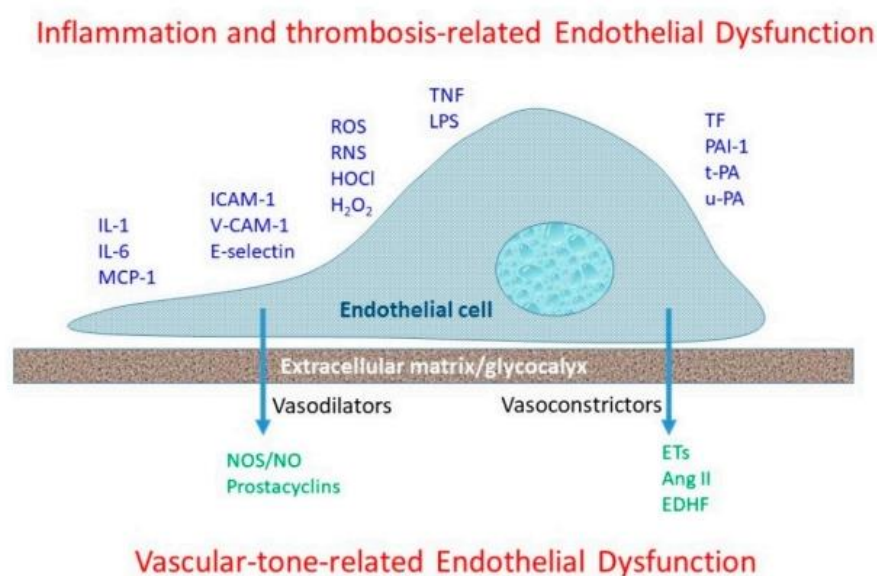
Akibat keadaan tersebut ditambah faktor usia, jumlah *syncytial agregat* pada aliran

darah maternal dapat menyebabkan kerusakan permanen pada jaringan vaskular dan oto miokardium. Secara klinis akan dijumpai gambaran hipertensi dan perubahan kontraktilitas Hal ini berkontribusi meningkatkan morbiditas dan mortalitas maternal karena adanya risiko penyakit kardiovaskular yang akhirnya berakibat disfungsi vaskular secara sistemik.^{16,17,10}

Disfungsi Endotel pada Penyakit Kardiovaskular

Disfungsi endotel pembuluh darah berhubungan erat dengan patogenesis penyakit kardiovaskular. Hal ini ditandai dengan adanya gangguan tonus, peningkatan reaksi inflamasi dan molekul adhesi pada dinding pembuluh darah.¹¹ Keadaan ini diikuti oleh kelainan fungsi ventrikel kiri dan peningkatan resistensi pembuluh darah perifer yang secara klinis menghasilkan edema akibat retensi cairan, hipertensi dengan adanya aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron dan disfungsi diastolik ventrikel kiri,^{15,11} seperti yang terjadi pula pada preeklamsia.^{18,19}

Disfungsi endotel juga mempengaruhi reaktivitas vaskular. Aktivasi endotel yang mengacu pada peningkatan ROS, regulasi sitokin, kemokin dan molekul adhesi seperti tampak pada Gambar 3. mengarah pada keadaan protrombotik dan proinflamasi yang bertanggung jawab pada terjadinya penyakit kardiovaskular karena mengakibatkan terganggunya kontraktilitas otot dan pembuluh darah.²⁰



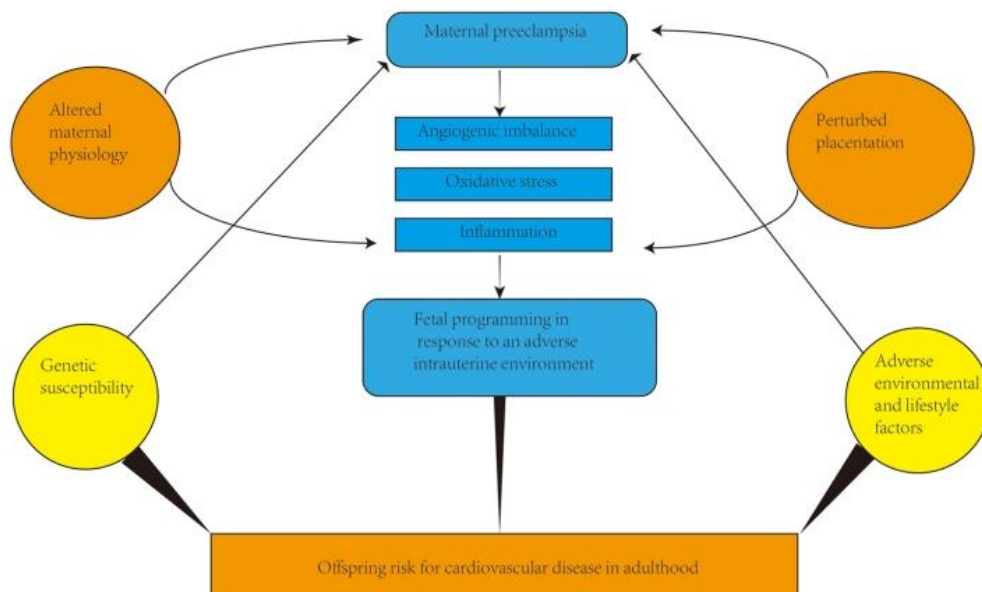
Gambar 3. Mediator disfungsi endotel dan faktor turunan endotel yang mempengaruhi perkembangan aterosklerosis penyebab penyakit kardiovaskular.²⁰

Hubungan Preeklamsia dengan Risiko Penyakit Kardiovaskuler

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ibu hamil dengan riwayat preeklamsia mempunyai risiko lebih besar mengalami kejadian penyakit kardiovaskular di masa depan.⁸ Wu et al. menyatakan bahwa risiko kejadian penyakit kardiovaskular yang berhubungan dengan gagal jantung terjadi dalam jangka waktu 10 tahun setelah seorang ibu hamil mengalami preeklamsia.²¹ Leon et al. secara retrospektif mendapatkan data bahwa 9 tahun pertama setelah kehamilan dengan komplikasi preeklamsia, kejadian kardiovaskular sebesar 2,77% dibandingkan kehamilan tanpa komplikasi berkisar 1,4%.²²

Selain itu, terdapat bukti adanya gambaran kelainan kardiovaskular pada anak yang lahir dari ibu yang mengalami preeklamsia.²³ Barker dengan teorinya menyatakan janin akan beradaptasi setelah adanya paparan sitokin proinflamasi yang terjadi baik akibat lingkungan iskemik intrauterin maupun akibat malnutrisi maternal.^{8,24,25}

Gambar 4. memperlihatkan bahwa anak yang lahir dari ibu penderita preeklamsia mempunyai risiko kardiovaskular yang lebih buruk saat dewasa muda dibandingkan keturunan dari kehamilan normotensif. Faktor genetik dan gaya hidup dapat menjadi faktor yang memperberat kerusakan kardiovaskular di kemudian hari.²⁴ Mekanisme preeklamsia meningkatkan risiko kejadian kelainan kardiovaskular dan metabolik belum diketahui secara pasti, namun hal tersebut dapat terjadi akibat lingkungan yang iskemik menginduksi perubahan epigenetik dan berdampak buruk pada perkembangan optimal janin serta menyebabkan peningkatan risiko morbiditas akibat penyakit kronik yang sudah dimulai pada masa kanak-kanak.²⁶



Gambar 4. Hubungan preeklamsia dan risiko keturunan mengalami penyakit kardiovaskular.⁸

Biomarker sST2 sebagai Penanda Kerusakan Kardiovaskular pada Preeklamsia

Suppression of Tumourigenicity2 (ST2) adalah bagian dari keluarga reseptor interleukin (IL)-1 dan dapat ditemukan pada miosit jantung dan fibroblas. ST2 terdiri dari dua bentuk yaitu bentuk isoform trans membran (ST2L) yang bersifat kardioprotektif pada fibroblas, dan bentuk larut (*soluble*ST2). sST2 bersifat kompetitif terhadap ST2L untuk mengikat IL-33 dan menghilangkan sifat kardioprotektif melalui jalur interaksi IL-33/ST2L.^{27,28} Selain itu juga menyebabkan terjadinya peningkatan respon imun T-helper tipe 1 (Th1) dibandingkan Th tipe 2 seperti yang terjadi pada preeklamsia. sST2 terekspresi cukup tinggi pada sel miosit jantung, sedangkan ekspresinya pada endotel arteri maupun vena baru meningkat jika terdapat stimulus dari sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , TNF- α atau Th2 yang teraktivasi.^{29,30}

Beberapa penelitian menyatakan bahwa konsentrasi sST2 merupakan prediktor semua penyebab kematian yang diakibatkan gagal jantung akut maupun kronik,^{31,32} serta berfungsi sebagai biomarker yang menandai adanya kerusakan otot miokardium.²⁷ Hal ini terjadi pula pada preeklamsia dimana sekitar 20% kehamilan preeklamsia memperlihatkan adanya kerusakan miokardium yang ditandai disfungsi diastolik dan menjadi prediksi penyakit kardiovaskular jangka panjang.³³ Disfungsi endotel yang terjadi pada preeklamsia

menyebabkan kekakuan pembuluh darah ventrikel jantung yang menetap dan meningkatkan risiko gagal jantung di kemudian hari.³⁴ sST2 sebagai biomarker kerusakan miokardium tampak meningkat secara bermakna pada preeklamsia, terutama pada preeklamsia dengan komplikasi.^{35,36} Terdapat korelasi positif antara sST dengan kejadian preeklamsia awitan dini dimana secara klinis gangguan organ-organ tampak lebih berat termasuk kerusakan miokardium. Pemeriksaan sST2 dapat digunakan pula untuk mengetahui keadaan disfungsi miokardium subklinis pada pasien riwayat preeklamsia.¹²

KESIMPULAN

Preeklamsia sebagai salah satu komplikasi kehamilan menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal, dimana invasi trofoblas abnormal mengakibatkan terbentuknya sitokin pro-inflamasi, ROS dan faktor angiogenik yang dilepaskan ke sirkulasi maternal. Faktor-faktor tersebut menyebabkan disfungsi endotel di hampir semua organ-organ maternal termasuk organ jantung. Kerusakan vaskular dan otot miokardium menyebabkan disfungsi diastolik yang berujung terjadinya penyakit jantung di kemudian hari. Protein sST2 sebagai biomarker kerusakan otot miokardium dapat meningkat secara bermakna pada keadaan tersebut. Demikian pula pada preeklamsia apabila komplikasi dan kerusakan terjadi pada organ jantung. Penelitian lanjutan dapat dilakukan untuk meningkatkan penggunaan protein sST2 sebagai penanda kerusakan lain dari organ jantung maternal.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan

DAFTAR PUSTAKA

1. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Compendium on the pathophysiology and treatment of hypertension. *Circ Res.* 2019;124:1094-1112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
2. Khan S, Siddique AB, Jabeen S, et al. Preeclampsia and eclampsia-specific maternal mortality in Bangladesh: Levels, trends, timing, and care-seeking practices. *J Glob Health.* 2023;13:1–12. DOI: 10.7189/jogh.13.07003.
3. Khan B, Allah Yar R, Khakwani A khan, Karim S, Arslan Ali H. Preeclampsia incidence and its maternal and neonatal outcomes with associated risk factors. *Cureus.* 2022;14(11): e31143. DOI: 10.7759/cureus.31143.
4. Masruroh N. Determinan maternal kejadian preeklampsia pada ibu hamil trimester III di RS Prima Husada Sidoarjo. *J Bid Ilmu Kesehat.* 2021;11(1):94–104.
5. Vinatier D, Monnier JC. Pre-eclampsia: physiology and immunological aspects. *Eur J Obstet Gynecol.* 1995;61(2):85–97. DOI: 10.1016/0301-2115(95)02106-h.
6. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, et al. Hypertension in pregnancy: Diagnosis, blood pressure goals, and pharmacotherapy: A Scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2022;79(2):E21–41. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000208.
7. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension.* 2018;72(1):24–43. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.
8. Yang Q, Han K, Wang J, Zou Y. Literature overview of association between preeclampsia and cardiovascular risk. *Anatol J Cardiol.* 2023;27(4):179–84. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2023.2865.
9. Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaño-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: Role of oxidative stress. *Front Physiol.* 2014;5:1–11. DOI: 10.3389/fphys.2014.00372.
10. Opichka MA, Rappelt MW, Gutterman DD, Grobe JL, McIntosh JJ. Review vascular dysfunction in preeclampsia. *Cells.* 2021;10(11). DOI: 10.3390/cells10113055.
11. Sun HJ, Wu ZY, Nie XW, Bian JS. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The link between inflammation and hydrogen sulfide. *Front Pharmacol.* 2020;10:1–15. DOI: 10.3389/fphar.2019.01568.
12. Prameswari HS, Effendi CA, Khalid AF, Irianti S, Fatati I. Relationship between serum soluble suppression of tumorigenicity (ST) 2 and global longitudinal strain in early onset preeclampsia. 2024;9:1–6. DOI: 10.1186/s12872-023- 03696-9.
13. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation.* 2011;123(24):2856–69. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853127.

14. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):S1019–34. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.022.
15. Giannitsi S, Maria B, Bechlioulis A, Naka K. Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2019;8: 1-7. DOI: 10.1177/2048004019843047.
16. Mcelwain CJ, Tuboly E, Mccarthy FP, Mccarthy CM. Mechanisms of endothelial dysfunction in pre-eclampsia and Gestational Diabetes Mellitus: Windows into future cardiometabolic health?. *Front. Endocrinol.* 2020;11:1–19. DOI: 10.3389/fendo.2020.00655.
17. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):1–18. DOI: 10.3390/ijms20174246.
18. Kurlak LO, Broughton Pipkin F, Mohaupt MG, Mistry HD. Responses of the renin-angiotensin-aldosterone system in pregnant chronic kidney disease patients with and without superimposed pre-eclampsia. *Clin Kidney J.* 2019;12(6):847–54. DOI: 10.1093/ckj/sfz025.
19. Soma-Pillay P, Louw MC, Adeyemo AO, Makin J, Pattinson RC. Cardiac diastolic function after recovery from pre-eclampsia. *Cardiovasc J Afr.* 2018;29(1):26-31. DOI: 10.5830/CVJA-2017-031.
20. Little PJ, Askew CD, Xu S, Kamato D. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease: History and analysis of the clinical utility of the relationship. *Biomedicines.* 2021;9(6):1–9. DOI: 10.3390/biomedicines9060699.
21. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(2):1–9. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497.
22. Leon LJ, McCarthy FP, Direk K, et al. Preeclampsia and cardiovascular disease in a large UK pregnancy cohort of linked electronic health records a CALIBER study. *Circulation.* 2019;140(13):1050–60. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038080.
23. Wojczakowski W, Kimber-Trojnar Ż, Dziwisz F, Słodzińska M, Słodziński H, Leszczyńska-Gorzelak B. Preeclampsia and cardiovascular risk for offspring. *J Clin Med.* 2021;10(14):1–17. doi: 10.3390/jcm10143154.
24. Alsnes I V., Vatten LJ, Fraser A, et al. Hypertension in pregnancy and offspring cardiovascular risk in young adulthood: Prospective and sibling studies in the HUNT study (Nord-Trøndelag Health Study) in Norway. *Hypertension.* 2017;69(4):591–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08414.
25. Koulouraki S, Paschos V, Pervanidou P, Christopoulos P, Gereade A, Eleftheriades M. Short and long-term outcomes of preeclampsia in offspring: Review of the literature. *Children.*

- 2023;10(5). DOI: 10.3390/children10050826.
26. Ananth C V, Lavery JA, Friedman AM, Wright JD. Prenatal exposure to preeclampsia as an independent risk factor for long-term pediatric morbidity of the offspring. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):S260. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.06.013.
 27. Patric B, Camille A, Mauro I, et al. Soluble ST2 – a new biomarker in heart failure. *Cardiovasc Med.* 2019;1–8.
 28. Granne I, Southcombe JH, Snider J V, Tannetta DS, Child T. ST2 and IL-33 in pregnancy and pre-eclampsia. *PLoS One.* 2011;6(9):24463. DOI.org/10.1371/journal.pone.0024463.
 29. Parikh RH, Seliger SL, Christenson R, Gottdiener JS, Psaty BM, Christopher R. Soluble ST2 for prediction of heart failure and cardiovascular death in an elderly, community-dwelling population. *J Am Heart Assoc.* 2016;5: e003188 DOI: 10.1161/JAHA.115.003188.
 30. Villacorta H, Maisel AS. Review article soluble ST2 testing : A promising biomarker in the management of heart failure. *Arq Bras Cardiol.* 2016; 106(2):145-152. DOI: 10.5935/abc.20150151.
 31. Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, et al. Meta-analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and prognosis in Acute Heart Failure. *JACC HEART FAILURE.* 2017: 287 – 9. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.12.016.
 32. Aimo S, Vergaro G, Passino C, et al. Prognostic value of Soluble suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure. *JACC HEART FAILURE.* 2017:280-6. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.010.
 33. Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertension.* 2010;57:85- 93. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162321
 34. Orabona R, Sciatti E, Prefumo F, et al. Pre-eclampsia and heart failure: a close relationship. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 52: 297–301. DOI: 10.1002/uog.18987
 35. Maharani L, Wibowo N. Soluble growth stimulation gene-2 level on severe preeclampsia patients without and with complications. *JSAFOG.* 2018;10:123–6.
 36. Sasmaya PH, Fitrah KA, Dewi A, Setyorini I, Rizki AM. Differences in maternal soluble ST2 levels in the third trimester of normal pregnancy versus preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2022;13:1–5. DOI: 10.1016/j.eurox.2021.100140

PROTEIN SOLUBLE SUPPRESSION OF TUMORIGENICITY 2 (sST2) SEBAGAI PENANDA KERUSAKAN KARDIOVASKULAR PADA PREEKLAMPSIA

By Laksmi Maharani

PROTEIN SOLUBLE SUPPRESSION OF TUMORIGENICITY 2 (sST2) SEBAGAI PENANDA KERUSAKAN KARDIOVASKULAR PADA PREEKLAMPSIA

Soluble Suppression of Tumorigenicity 2 (sST2) Protein as Marker of Cardiovascular Damage in Preeclampsia

Diterima
6 Januari 2024
Revisi
10 Februari 2024
Disetujui
14 Maret 2024
Terbit Online
4 April 2024

Laksmi Maharani

Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti, Jakarta, Indonesia

*Penulis Koresponden
lmaharani@trisakti.ac.id



Abstract

Preeclampsia as a pregnancy complication was still a direct cause of maternal death, especially in developing countries. The process of abnormal trophoblast invasion as a pathophysiology of preeclampsia would cause an ischemic environment in the placenta. This situation caused the placenta to release pro-inflammatory cytokines and anti-angiogenic factors into the maternal circulation, resulting in the vasoconstriction of blood vessels, endothelial dysfunction in the vasculature of maternal organs, and the production of different clinical features depending on the organs affected. Vascular and myocardial muscle damage was a complication that causes cardiovascular disorders and could increase maternal morbidity and mortality in preeclampsia. sST2 as part of the interleukin (IL)-1 receptor, was a biomarker used to indicate myocardial muscle damage in cardiac disease. There had been a growing number of research investigating the use of sST2 as a marker of cardiac muscle damage in patients with heart failure. Some of them concluded that sST2 can be used as a predictor of acute cardiac muscle damage. Others stated that sST2 as a marker could accompany chronic cardiac defects. Preeclampsia, as a disease in pregnancy that showed damage to maternal organs, was starting to be studied using this biomarker as a marker for damages to the cardiac organ. There were studies that showed differences in sST2 levels in preeclampsia with and without complications. Preeclampsia with cardiac complications was characterized by damage to the myocardial muscle, especially to the left ventricular area. The sST2 protein was starting to be used as a marker for this damage. Further research was still being carried out to improve the use of this biomarker as a marker for other damage to the maternal cardiac organ.

Keywords: preeclampsia, cardiovascular damage, sST2 biomarkers

Abstrak

Preeklamsia sebagai salah satu komplikasi kehamilan masih merupakan penyebab langsung kematian maternal, terutama di negara berkembang. Proses invasi trofoblas abnormal sebagai patofisiologi preeklamsia akan menyebabkan lingkungan iskemik pada plasenta. Keadaan ini berakibat plasenta melepaskan sitokin pro-inflamasi dan faktor anti-angiogenik ke sirkulasi maternal. Hal tersebut menyebabkan vasokonstriksi pembuluh darah, disfungsi endotel pada vaskular organ-organ maternal, dan menghasilkan gambaran klinis berbeda sesuai organ yang terdampak. Kerusakan vaskular dan otot miokardium merupakan komplikasi yang akan menyebabkan gangguan kardiovaskular serta dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas maternal pada preeklamsia. sST2 sebagai bagian reseptor interleukin (IL)-1, merupakan biomarker yang digunakan untuk menunjukkan adanya kerusakan otot miokardium pada penyakit jantung. Sudah cukup banyak penelitian yang mengulas tentang penggunaan sST2 sebagai penanda kerusakan otot jantung pada pasien penderita gagal jantung. Beberapa diantaranya menyatakan bahwa sST2 dapat digunakan sebagai prediktor kerusakan otot jantung yang akut. Sebagian lainnya menyatakan sST2 sebagai protein penanda dapat menyertai gambaran kelainan jantung yang kronik. Preeklamsia sebagai penyakit pada kehamilan yang memperlihatkan kerusakan organ-organ maternal, mulai diteliti menggunakan biomarker ini sebagai penanda kerusakan organ jantung. Terdapat penelitian yang menyatakan perbedaan kadar sST2 pada preeklamsia dengan dan tanpa komplikasi. Preeklamsia dengan komplikasi pada organ jantung ditandai dengan adanya kerusakan pada otot miokardium terutama daerah ventrikel kiri. Protein sST2 mulai digunakan sebagai penanda kerusakan tersebut. Penelitian lanjutan masih dilakukan untuk meningkatkan penggunaan biomarker ini sebagai penanda kerusakan lain dari organ jantung maternal.

Kata kunci: preeklamsia, kerusakan kardiovaskular, biomarker sST2

PENDAHULUAN

Preeklamsia merupakan salah satu komplikasi pada kehamilan yang menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal.^{1,2} Menurut World Health Organization (WHO) angka kejadian preeklamsia secara global berkisar antara 2%-10% di seluruh dunia, terutama terjadi di negara berkembang.³ Di Indonesia, hipertensi pada kehamilan memberi kontribusi paling besar dengan persentase 33% (SRS Litbangkes 2016) sebagai penyebab langsung kematian maternal diikuti perdarahan dan infeksi.⁴

Dengan berkembangnya pengetahuan, diagnosis preeklamsia mengalami perubahan dari mulai Gestosis-EPH sampai terbagi menjadi preeklamsia ringan dan berat.⁵ Mulai tahun 2013, *American College of Obstetricians and Gynecologist* (ACOG) merubah kriteria diagnosis menjadi preeklamsia dengan dan tanpa gambaran berat^{6,7} dengan menghilangkan tipe preeklamsia ringan karena ternyata dampak preeklamsia diketahui dapat menetap dan menyebabkan kerusakan organ-organ di kemudian hari.^{6,8}

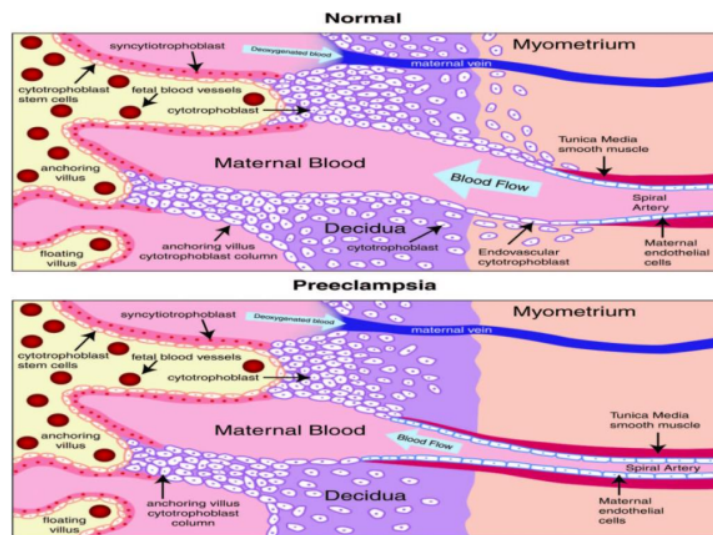
Disfungsi endotel menjadi salah satu patofisiologi preeklamsia yang menyebabkan kerusakan organ dan tampak pada gambaran klinis preeklamsia.⁹ Salah satu organ yang dapat terdampak adalah jantung dimana terdapat kerusakan pada vaskular dan otot miokardium. Hal ini sama dengan yang terjadi pada gagal jantung dimana disfungsi endotel menjadi dasar terbentuknya penyakit kardiovaskular dan mempunyai gambaran yang hampir sama dengan kerusakan yang disebabkan preeklamsia.^{10,11}

Protein soluble Suppression of Tumorigenicity 2 (sST2) merupakan biomarker kerusakan otot miokardium pada penyakit kardiovaskular yang saat ini masih dikembangkan untuk menjadi biomarker pada preeklamsia. Beberapa penelitian sudah dilakukan dan didapatkan kesimpulan awal bahwa sST2 yang digunakan sebagai penanda kerusakan otot pada gagal jantung secara umum, dapat pula digunakan pada preeklamsia.¹²

Disfungsi Endotel sebagai Patofisiologi Preeklamsia

Plasenta merupakan organ penting yang memegang peranan pada kejadian preeklamsia. Pada plasenta terdapat dua sirkulasi aliran darah, sirkulasi fetal melalui pembuluh darah umbilikal dan sirkulasi maternal melalui arteri spiralis yang pendarahannya

disuplai oleh arteri uterina. Volume darah yang dihasilkan digunakan untuk menjaga proses plasentasi atau invasi trofoblas sehingga proses *remodeling* arteri spiralis yang mulai terjadi sejak usia kehamilan 8-18 minggu berjalan dengan baik. Sitotrofoblas yang berasal dari janin akan menginvasi arteri spiral di daerah desidua sampai dengan daerah miometrium. Pada preeklamsia, proses *remodeling* arteri spiralis tidak berjalan sempurna. Pada Gambar 1. terlihat invasi sitotrofoblas hanya terbatas pada lapisan desidua sehingga bagian arteri spiralis di miometrium tetap sempit dan menghasilkan aliran darah bertekanan tinggi yang dapat menimbulkan kerusakan villi-villi plasenta.¹³

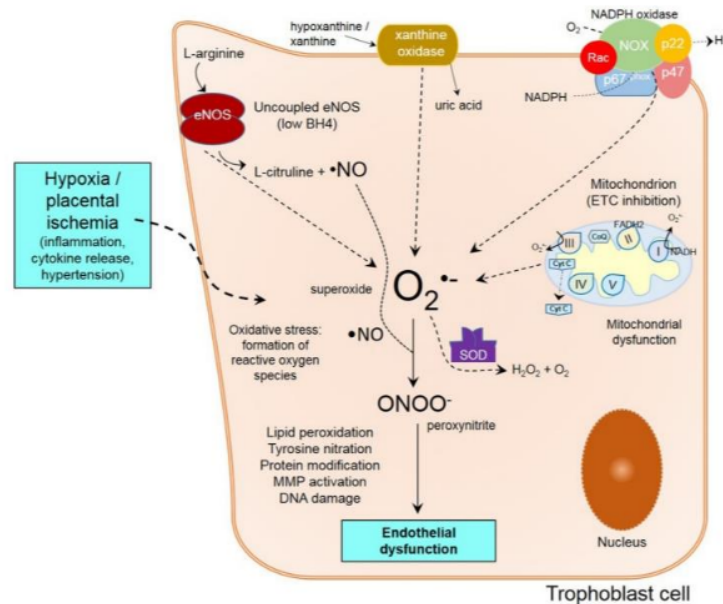


Gambar 1. Plasentasi abnormal pada preeklamsia.¹³

Perfusi darah arteri yang kaya oksigen dengan pulsasi intermiten bertekanan tinggi ini dapat pula menyebabkan pasokan oksigen yang fluktuatif sehingga cenderung terjadi keadaan stres oksidatif dan berakibat pembuluh darah mengalami disfungsi endotel. Hal ini menyebabkan dihasilkannya faktor-faktor pro-inflamasi dan anti-angiogenik yang berujung pada terjadinya kerusakan organ-organ maternal dan berkurangnya perfusi janin.^{13,14}

Endotel merupakan lapisan sel yang melapisi permukaan pembuluh darah yang berfungsi mengendalikan permeabilitas untuk komponen darah dan plasma, mencegah agregasi trombosit dan lekosit sehingga menjaga kelancaran aliran darah. Selain itu endotel

juga menyeimbangkan kaskade koagulasi, mengatur tonus pembuluh darah dan menghasilkan molekul bioaktif seperti *nitric oxide* (NO), prostaglandin dan sitokin yang berperan dalam adaptasi fisiologis yang pengaturan aliran darah.¹⁵



Gambar 2. Gangguan remodeling A. spiralis akibat invasi trofoblas abnormal menyebabkan iskemia plasenta, inflamasi dan bentukan radikal bebas yang tidak seimbang, mengakibatkan modifikasi protein dan kerusakan DNA yang mengarah pada disfungsi endotel.⁹

Disfungsi endotel jaringan ditandai dengan penurunan vasodilator seperti *nitric oxide* (NO) dan *prostacyclin* (PGI₂) serta peningkatan vasokonstriktor yaitu *endothelin-1* (ET-1), disertai pembentukan radikal bebas seperti *xanthine oxidase* (XO), eNOS yang mengakibatkan adaptasi vaskular maternal tidak adekuat.⁹ Keadaan disfungsi endotel pada plasentasi abnormal juga menyebabkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) berlebihan seperti terlihat pada Gambar 2., sehingga dihasilkan mediator pro-inflamasi yang membentuk lingkungan iskemik pada plasenta. Iskemik plasenta juga menghasilkan faktor anti-angiogenik dan akan dilepaskan ke dalam aliran darah maternal dalam jumlah besar.¹⁶

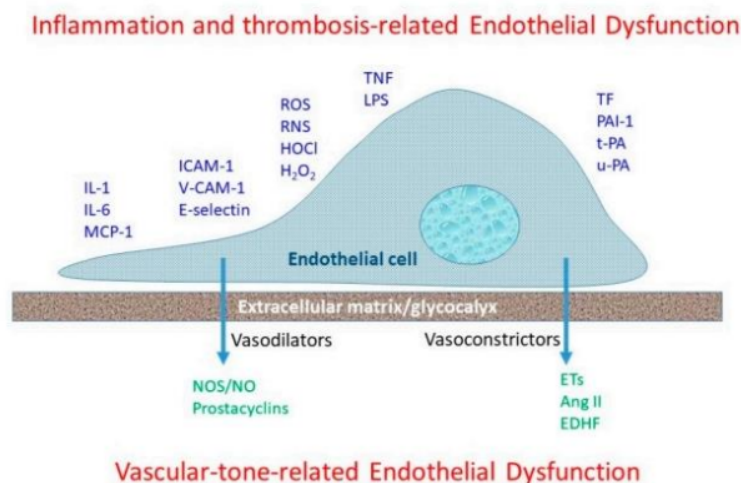
Akibat keadaan tersebut ditambah faktor usia, jumlah *syncytial agregat* pada aliran

darah maternal dapat menyebabkan kerusakan permanen pada jaringan vaskular dan oto miokardium. Secara klinis akan dijumpai gambaran hipertensi dan perubahan kontraktilitas Hal ini berkontribusi meningkatkan morbiditas dan mortalitas maternal karena adanya risiko penyakit kardiovaskular yang akhirnya berakibat disfungsi vaskular secara sistemik.^{16,17,10}

Disfungsi Endotel pada Penyakit Kardiovaskular

Disfungsi endotel pembuluh darah berhubungan erat dengan patogenesis penyakit kardiovaskular. Hal ini ditandai dengan adanya gangguan tonus, peningkatan reaksi inflamasi dan molekul adhesi pada dinding pembuluh darah.¹¹ Keadaan ini diikuti oleh kelainan fungsi ventrikel kiri dan peningkatan resistensi pembuluh darah perifer yang secara klinis menghasilkan edema akibat retensi cairan, hipertensi dengan adanya aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron dan disfungsi diastolik ventrikel kiri,^{15,11} seperti yang terjadi pula pada preeklamsia.^{18,19}

Disfungsi endotel juga mempengaruhi reaktivitas vaskular. Aktivasi endotel yang mengacu pada peningkatan ROS, regulasi sitokin, kemokin dan molekul adhesi seperti tampak pada Gambar 3. mengarah pada keadaan protrombotik dan proinflamasi yang bertanggung jawab pada terjadinya penyakit kardiovaskular karena mengakibatkan terganggunya kontraktilitas otot dan pembuluh darah.²⁰



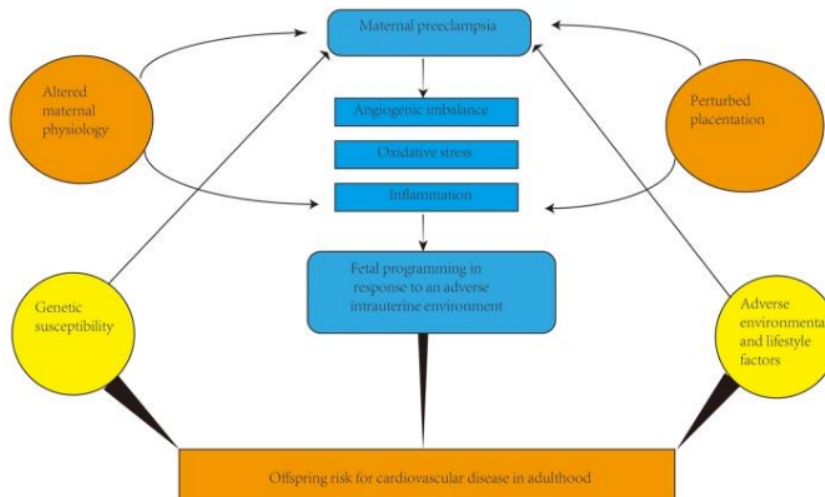
Gambar 3. Mediator disfungsi endotel dan faktor turunan endotel yang mempengaruhi perkembangan aterosklerosis penyebab penyakit kardiovaskular.²⁰

Hubungan Preeklamsia dengan Risiko Penyakit Kardiovaskuler

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa ibu hamil dengan riwayat preeklamsia mempunyai risiko lebih besar mengalami kejadian penyakit kardiovaskular di masa depan.⁸ Wu et al. menyatakan bahwa risiko kejadian penyakit kardiovaskular yang berhubungan dengan gagal jantung terjadi dalam jangka waktu 10 tahun setelah seorang ibu hamil mengalami preeklamsia.²¹ Leon et al. secara retrospektif mendapatkan data bahwa 9 tahun pertama setelah kehamilan dengan komplikasi preeklamsia, kejadian kardiovaskular sebesar 2,77% dibandingkan kehamilan tanpa komplikasi berkisar 1,4%.²²

Selain itu, terdapat bukti adanya gambaran kelainan kardiovaskular pada anak yang lahir dari ibu yang mengalami preeklamsia.²³ Barker dengan teorinya menyatakan janin akan beradaptasi setelah adanya paparan sitokin proinflamasi yang terjadi baik akibat lingkungan iskemik intrauterin maupun akibat malnutrisi maternal.^{8,24,25}

Gambar 4. memperlihatkan bahwa anak yang lahir dari ibu penderita preeklamsia mempunyai risiko kardiovaskular yang lebih buruk saat dewasa muda dibandingkan keturunan dari kehamilan normotensif. Faktor genetik dan gaya hidup dapat menjadi faktor yang memperberat kerusakan kardiovaskular di kemudian hari.²⁴ Mekanisme preeklamsia meningkatkan risiko kejadian kelainan kardiovaskular dan metabolik belum diketahui secara pasti, namun hal tersebut dapat terjadi akibat lingkungan yang iskemik menginduksi perubahan epigenetik dan berdampak buruk pada perkembangan optimal janin serta menyebabkan peningkatan risiko morbiditas akibat penyakit kronik yang sudah dimulai pada masa kanak-kanak.²⁶



Gambar 4. Hubungan preeklamsia dan risiko keturunan mengalami penyakit kardiovaskular.⁸

Biomarker sST2 sebagai Penanda Kerusakan Kardiovaskular pada Preeklamsia

Suppression of Tumourigenicity2 (ST2) adalah bagian dari keluarga reseptor interleukin (IL)-1 dan dapat ditemukan pada miosit jantung dan fibroblas. ST2 terdiri dari dua bentuk yaitu bentuk isoform trans membran (ST2L) yang bersifat kardioprotektif pada fibroblas, dan bentuk larut (*solubleST2*). sST2 bersifat kompetitif terhadap ST2L untuk mengikat IL-33 dan menghilangkan sifat kardioprotektif melalui jalur interaksi IL-33/ST2L.^{27,28} Selain itu juga menyebabkan terjadinya peningkatan respon imun T-helper tipe 1 (Th1) dibandingkan Th tipe 2 seperti yang terjadi pada preeklamsia. sST2 terekspresi cukup tinggi pada sel miosit jantung, sedangkan ekspresinya pada endotel arteri maupun vena baru meningkat jika terdapat stimulus dari sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 β , TNF- α atau Th2 yang teraktivasi.^{29,30}

Beberapa penelitian menyatakan bahwa konsentrasi sST2 merupakan prediktor semua penyebab kematian yang diakibatkan gagal jantung akut maupun kronik,^{31,32} serta berfungsi sebagai biomarker yang menandai adanya kerusakan otot miokardium.²⁷ Hal ini terjadi pula pada preeklamsia dimana sekitar 20% kehamilan preeklamsia memperlihatkan adanya kerusakan miokardium yang ditandai disfungsi diastolik dan menjadi prediksi penyakit kardiovaskular jangka panjang.³³ Disfungsi endotel yang terjadi pada preeklamsia

menyebabkan kekakuan pembuluh darah ventrikel jantung yang menetap dan meningkatkan risiko gagal jantung di kemudian hari.³⁴ sST2 sebagai biomarker kerusakan miokardium tampak meningkat secara bermakna pada preeklamsia, terutama pada preeklamsia dengan komplikasi.^{35,36} Terdapat korelasi positif antara sST dengan kejadian preeklamsia awitan dini dimana secara klinis gangguan organ-organ tampak lebih berat termasuk kerusakan miokardium. Pemeriksaan sST2 dapat digunakan pula untuk mengetahui keadaan disfungsi miokardium subklinis pada pasien riwayat preeklamsia.¹²

KESIMPULAN

Preeklamsia sebagai salah satu komplikasi kehamilan menjadi penyebab morbiditas dan mortalitas maternal dan perinatal, dimana invasi trofoblas abnormal mengakibatkan terbentuknya sitokin pro-inflamasi, ROS dan faktor angiogenik yang dilepaskan ke sirkulasi maternal. Faktor-faktor tersebut menyebabkan disfungsi endotel di hampir semua organ-organ maternal termasuk organ jantung. Kerusakan vaskular dan otot miokardium menyebabkan disfungsi diastolik yang berujung terjadinya penyakit jantung di kemudian hari. Protein sST2 sebagai biomarker kerusakan otot miokardium dapat meningkat secara bermakna pada keadaan tersebut. Demikian pula pada preeklamsia apabila komplikasi dan kerusakan terjadi pada organ jantung. Penelitian lanjutan dapat dilakukan untuk meningkatkan penggunaan protein sST2 sebagai penanda kerusakan lain dari organ jantung maternal.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan

DAFTAR PUSTAKA

1. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Compendium on the pathophysiology and treatment of hypertension. *Circ Res.* 2019;124:1094-1112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
2. Khan S, Siddique AB, Jabeen S, et al. Preeclampsia and eclampsia-specific maternal mortality in Bangladesh: Levels, trends, timing, and care-seeking practices. *J Glob Health.* 2023;13:1–12. DOI: 10.7189/jogh.13.07003.
3. Khan B, Allah Yar R, Khakwani A khan, Karim S, Arslan Ali H. Preeclampsia incidence and its maternal and neonatal outcomes with associated risk factors. *Cureus.* 2022;14(11): e31143. DOI: 10.7759/cureus.31143.
4. Masrurroh N. Determinan maternal kejadian preeklampsia pada ibu hamil trimester III di RS Prima Husada Sidoarjo. *J Bid Ilmu Kesehat.* 2021;11(1):94–104.
5. Vinatier D, Monnier JC. Pre-eclampsia: physiology and immunological aspects. *Eur J Obstet Gynecol.* 1995;61(2):85–97. DOI: 10.1016/0301-2115(95)02106-h.
6. Garovic VD, Dechend R, Easterling T, et al. Hypertension in pregnancy: Diagnosis, blood pressure goals, and pharmacotherapy: A Scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2022;79(2):E21–41. DOI: 10.1161/HYP.000000000000208.
7. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension.* 2018;72(1):24–43. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.
8. Yang Q, Han K, Wang J, Zou Y. Literature overview of association between preeclampsia and cardiovascular risk. *Anatol J Cardiol.* 2023;27(4):179–84. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2023.2865.
9. Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaño-Medina CE, Lopez M. Endothelial dysfunction and preeclampsia: Role of oxidative stress. *Front Physiol.* 2014;5:1–11. DOI: 10.3389/fphys.2014.00372.
10. Opichka MA, Rappelt MW, Gutterman DD, Grobe JL, McIntosh JJ. Review vascular dysfunction in preeclampsia. *Cells.* 2021;10(11). DOI: 10.3390/cells10113055.
11. Sun HJ, Wu ZY, Nie XW, Bian JS. Role of endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: The link between inflammation and hydrogen sulfide. *Front Pharmacol.* 2020;10:1–15. DOI: 10.3389/fphar.2019.01568.
12. Prameswari HS, Effendi CA, Khalid AF, Irianti S, Fatati I. Relationship between serum soluble suppression of tumorigenicity (ST) 2 and global longitudinal strain in early onset preeclampsia. 2024;9:1–6. DOI: 10.1186/s12872-023- 03696-9.
13. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: The role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation.* 2011;123(24):2856–69. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.853127.

14. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):S1019–34. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.022.
15. Giannitsi S, Maria B, Bechlioulis A, Naka K. Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2019;8: 1-7. DOI: 10.1177/2048004019843047.
16. McElwain CJ, Tuboly E, McCarthy FP, McCarthy CM. Mechanisms of endothelial dysfunction in pre-eclampsia and Gestational Diabetes Mellitus: Windows into future cardiometabolic health?. *Front. Endocrinol.* 2020;11:1–19. DOI: 10.3389/fendo.2020.00655.
17. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Preeclampsia: Maternal systemic vascular disorder caused by generalized endothelial dysfunction due to placental antiangiogenic factors. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):1–18. DOI: 10.3390/ijms20174246.
18. Kurlak LO, Broughton Pipkin F, Mohaupt MG, Mistry HD. Responses of the renin-angiotensin-aldosterone system in pregnant chronic kidney disease patients with and without superimposed pre-eclampsia. *Clin Kidney J.* 2019;12(6):847–54. DOI: 10.1093/ckj/sfz025.
19. Soma-Pillay P, Louw MC, Adeyemo AO, Makin J, Pattinson RC. Cardiac diastolic function after recovery from pre-eclampsia. *Cardiovasc J Afr.* 2018;29(1):26-31. DOI: 10.5830/CVJA-2017-031.
20. Little PJ, Askew CD, Xu S, Kamato D. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease: History and analysis of the clinical utility of the relationship. *Biomedicines.* 2021;9(6):1–9. DOI: 10.3390/biomedicines9060699.
21. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10(2):1–9. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497.
22. Leon LJ, McCarthy FP, Direk K, et al. Preeclampsia and cardiovascular disease in a large UK pregnancy cohort of linked electronic health records a CALIBER study. *Circulation.* 2019;140(13):1050–60. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038080.
23. Wojczakowski W, Kimber-Trojnar Ż, Dziwisz F, Słodzińska M, Słodziński H, Leszczyńska-Gorzelak B. Preeclampsia and cardiovascular risk for offspring. *J Clin Med.* 2021;10(14):1–17. doi: 10.3390/jcm10143154.
24. Alsnes I V., Vatten LJ, Fraser A, et al. Hypertension in pregnancy and offspring cardiovascular risk in young adulthood: Prospective and sibling studies in the HUNT study (Nord-Trøndelag Health Study) in Norway. *Hypertension.* 2017;69(4):591–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08414.
25. Koulouraki S, Paschos V, Pervanidou P, Christopoulos P, Gerede A, Eleftheriades M. Short and long-term outcomes of preeclampsia in offspring: Review of the literature. *Children.*

- 2023;10(5). DOI: 10.3390/children10050826.
26. Ananth C V, Lavery JA, Friedman AM, Wright JD. Prenatal exposure to preeclampsia as an independent risk factor for long-term pediatric morbidity of the offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):S260. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.06.013.
 27. Patric B, Camille A, Mauro I, et al. Soluble ST2 – a new biomarker in heart failure. *Cardiovasc Med*. 2019;1–8.
 28. Granne I, Southcombe JH, Snider J V, Tannetta DS, Child T. ST2 and IL-33 in pregnancy and pre-eclampsia. *PLoS One*. 2011;6(9):24463. DOI.org/10.1371/journal.pone.0024463.
 29. Parikh RH, Seliger SL, Christenson R, Gottdiener JS, Psaty BM, Christopher R. Soluble ST2 for prediction of heart failure and cardiovascular death in an elderly, community-dwelling population. *J Am Heart Assoc*. 2016;5: e003188 DOI: 10.1161/JAHA.115.003188.
 30. Villacorta H, Maisel AS. Review article soluble ST2 testing : A promising biomarker in the management of heart failure. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 106(2):145-152. DOI: 10.5935/abc.20150151.
 31. Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, et al. Meta-analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and prognosis in Acute Heart Failure. *JACC HEART FAILURE*. 2017: 287 – 9. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.12.016.
 32. Aimo S, Vergaro G, Passino C, et al. Prognostic value of Soluble suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure. *JACC HEART FAILURE*. 2017:280-6. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.09.010.
 33. Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertension*. 2010;57:85- 93. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.162321
 34. Orabona R, Sciatti E, Prefumo F, et al. Pre-eclampsia and heart failure: a close relationship. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 52: 297–301. DOI: 10.1002/uog.18987
 35. Maharani L, Wibowo N. Soluble growth stimulation gene-2 level on severe preeclampsia patients without and with complications. *JSAFOG*. 2018;10:123–6.
 36. Sasmaya PH, Fitrah KA, Dewi A, Setyorini I, Rizki AM. Differences in maternal soluble ST2 levels in the third trimester of normal pregnancy versus preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2022;13:1–5. DOI: 10.1016/j.eurox.2021.100140

PROTEIN SOLUBLE SUPPRESSION OF TUMORIGENICITY 2 (sST2) SEBAGAI PENANDA KERUSAKAN KARDIOVASKULAR PADA PREEKLAMPSIA

ORIGINALITY REPORT

10%

SIMILARITY INDEX

MATCHED SOURCE

5 trijurnal.trisakti.ac.id
Internet

10 words — < 1%

★trijurnal.trisakti.ac.id
Internet

< 1%

EXCLUDE QUOTES ON
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY ON

EXCLUDE SOURCES OFF
EXCLUDE MATCHES OFF