

**PERBEDAAN KADAR *SOLUBLE Fms-LIKE TYROSINE KINASE-1* (sFlt-1)
dan *PLACENTA GROWTH FACTOR* (PlGF) PADA PREEKLAMPSIA DAN
KEHAMILAN NORMAL**

TESIS

Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Derajat Magister Kesehatan

Program Studi Magister Kedokteran Keluarga

Minat Utama : Ilmu Biomedik



Oleh :

SANDIE FARINA

S. 500907028

PROGRAM PASCA SARJANA

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SEBELAS MARET

SURAKARTA

2012

commit to user

**PERBEDAAN KADAR *SOLUBLE Fms-LIKE TYROSINE KINASE-1* (sFlt-1)
dan *PLACENTA GROWTH FACTOR* (PlGF) PADA PREEKLAMPSIA DAN
KEHAMILAN NORMAL**



Disusun Oleh :

Sandie Farina

NIM : S. 500907028

Telah disetujui oleh Tim Pembimbing

Dewan Pembimbing

Jabatan	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Pembimbing I	Dr. Sri Sulistyowati, dr., SpOG(K) NIP.196208221989122001		14-11-2012
Pembimbing II	Dr. Supriyadi Hari R., dr., SpOG NIP.196103091988021001		14-11-2012

Telah dinyatakan memenuhi syarat

Pada Tanggal : 14 November 2012

Mengetahui

Ketua Program Studi Magister Kedokteran Keluarga


Dr. Hari Wujoso, dr.SpF.MM

NIP. 196210221995031001

commit to user





**PERBEDAAN KADAR SOLUBLE Fms-LIKE TYROSINE KINASE-1 (sFlt-1)
dan PLACENTA GROWTH FACTOR (PlGF) PADA PREEKLAMPSIA DAN
KEHAMILAN NORMAL**

Disusun Oleh :

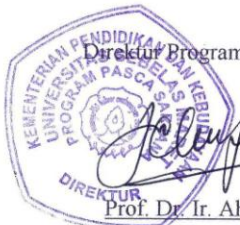
Sandie Farina

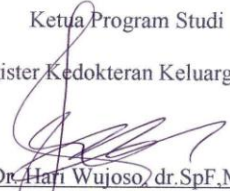
NIM : S. 500907028

Telah disetujui oleh Tim Pembimbing

Jabatan	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua	: Dr. Hari Wujoso, dr.SpF,MM		14-11-2012
Sekretaris	: Prof. Dr. Harsono Salimo, dr. SpA (K)		14-11-2012
Anggota	1. Dr.Sri Sulistyowati, dr.Sp.OG(K)		14-11-2012
Penguji	2. Dr. Supriyadi Hari R, dr.Sp.OG		14-11-2012

Mengetahui


 Direktur Program Pascasarjana UNS
 Prof. Dr. Ir. Ahmad Yunus, MS
 NIP. 1961071719860110

Ketua Program Studi
 Magister Kedokteran Keluarga UNS

 Dr. Hari Wujoso, dr.SpF,MM
 NIP. 196210221995031001

PERNYATAAN**NAMA : Sandie Farina****NIM : S. 500907028**

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa tesis berjudul *Perbedaan Kadar Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (sFlt-1) dan Placenta Growth Factor (PlGF) Preeklamsia dan Kehamilan Normal* adalah betul – betul karya saya sendiri. Hal – hal yang bukan karya saya, dalam tesis ini tersebut diberi tanda *citasi* dan ditunjukkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian hari terbukti pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan tesis dan gelar yang saya peroleh dari tesis tersebut.

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Wr. Wb.

Segala puji dan syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik dan hidayahnya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini yang disusun untuk memenuhi persyaratan dalam mengikuti Program Studi Dokter Spesialis I di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret serta untuk memenuhi persyaratan mencapai derajat Magister Kesehatan di Program Studi Magister Kesehatan Universitas Sebelas Maret Surakarta dengan judul “**Perbedaan Kadar Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (sFlt-1) dan Placenta Growth Factor (PlGF) Preeklamsia dan Kehamilan Normal**”.

Terimakasih yang tak terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya saya sampaikan kepada **Dr. Sri Sulistyowati, dr., Sp.OG(K)** sebagai pembimbing I yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan dorongan, bimbingan, dan saran dalam proses penyelesaian tesis ini.

Terimakasih yang tak terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya juga saya sampaikan kepada **Dr. Supriyadi Hari R, dr., Sp.OG.** sebagai pembimbing II yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan dorongan, bimbingan, dan saran dalam proses penyelesaian tesis ini.

Terimakasih yang tak terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya juga saya sampaikan kepada **Dr. Abkar Raden, dr., Sp.OG (K)** sebagai koordinator tesis

yang telah memberikan dorongan, waktu dan kesempatan yang seluas-luasnya dalam proses penyelesaian tesis ini.

Terimakasih yang tak terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya juga saya sampaikan kepada tim penguji, yang telah berkenan memberikan waktu dan tenaga dalam proses penyelesaian tesis ini.

Dengan selesainya tesis ini, perkenankanlah pada kesempatan ini saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan rasa hormat setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

1. **Prof. Dr. Ravik Karsidi, M.Si.**, sebagai Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta..
2. **Prof.Dr. Ir. Ahmad Yunus MS**, sebagai Direktur Program Pascasarjana Universitas Sebelas maret.
3. **Dr. Hari Wujoso,dr.Sp.F,M.M** sebagai Ketua Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Universitas Sebelas Maret Surakarta.
4. **Prof. Dr. Zainal Arifin Adnan, dr., Sp.PD-KR.**, sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
5. **Basoeki Sutardjo, drg., MMR.**, sebagai Direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta.
6. **Dr. Supriyadi Hari R, dr., Sp.OG.**, sebagai Ka. Bag SMF Obgin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
7. **Dr. Sri Sulistyowati, dr., Sp.OG (K).**, sebagai KPS SMF Obgin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

commit to user

8. **Affi Angelia R, dr., Sp.OG., M.Kes** sebagai SPS SMF Obgin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
9. Seluruh Staff PPDS I Bagian Obgin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. **Prof. Dr. JB Dalono, dr., Sp.OG (K)., Dr. Soetrisno, dr., Sp.OG (K)., Dr. Supriyadi Hari R, dr., Sp.OG., Dr. Abkar Raden, dr., Sp.OG (K)., Rustam Sunaryo, dr., Sp.OG, Glondong Suprpto, dr., Sp.OG, Darto, dr., Sp.OG, Dr. Sri Sulistyowati, dr., Sp.OG (K)., A. Laqief, dr., Sp.OG (K)., Prof. Dr. KRMT. Tedja D.O, dr., Sp.OG (K)., Tribudi, dr., Sp.OG (K)., Eriana Melinawati, dr., Sp.OG (K)., Heru Priyanto, dr., Sp.OG (K)., Wuryatno, dr., Sp.OG., Hermawan U, dr., Sp.OG., Teguh Prakosa, dr., Sp.OG., Wisnu Prabowo, dr., Sp.OG., Affi Angelia R, dr., Sp.OG., Muh. Adrianes Bachnas, dr., Sp.OG., Eric Edwin, dr., Sp.OG., Asih Anggraeni, dr., SpOG.**
10. Semua rekan residen PPDS I Obgin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang banyak membantu pelaksanaan tesis ini.
11. Ayahanda Dwiyanto Sukoyo dan ibunda Luluk Aini, yang telah membesarkan saya, mengasuh dan mendidik disiplin kepada saya dengan penuh kasih sayang, memberikan dorongan, serta mendoakan kelancaran selesainya tesis ini.
12. Adik saya tersayang, Reza Revilino yang telah banyak membantu serta mendorong semangat saya untuk menyelesaikan tugas tesis ini.

13. Teman di Cadavers (Mas Bayu, Kikis, Mario, Cakra, Faisal, Syaipul, Tiur, dkk) yang ikut memberikan semangat saya dalam proses pembuatan tesis.
14. Semua ibu hamil yang telah membantu sebagai subjek penelitian tesis saya ini, yang dengan ikhlas memberikan pengorbanan demi kemajuan ilmu pengetahuan.
15. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu saya dalam penyelesaian tesis ini.

Akhir kata semoga tesis ini bermanfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan, dan semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan karuniaNYA kepada kita semua.

Wasalamualaikum Wr. Wb.

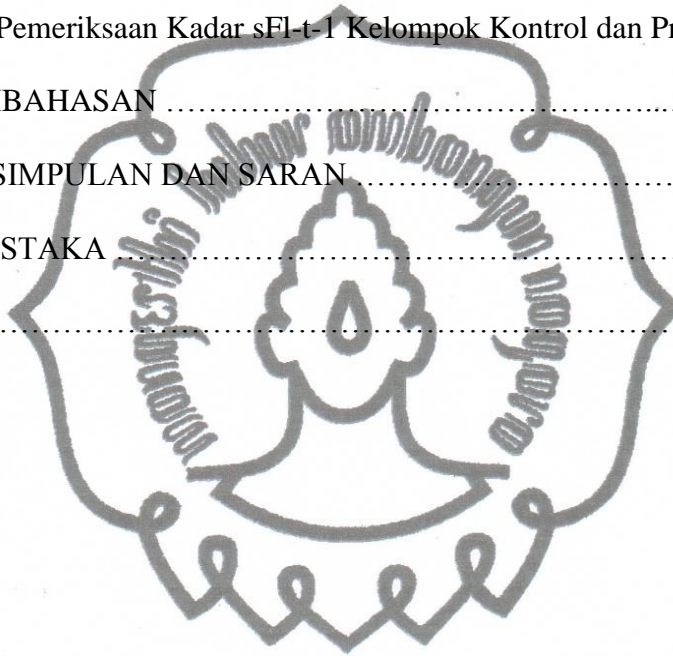
Sandie Farina

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERSETUJUAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
ABSTRAK	xviii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Preeklampsia	6
1. Definisi dan Faktor Risiko	6
2. Patogenesis Preeklampsia	8

2.1 Tahap I : Abnormalitas Plasentasi	9
2.2 Tahap II : Sindrom Maternal	12
B. Faktor Proangiogenik	15
1. <i>Placenta Growth Factor</i>	16
2. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>	18
C. Faktor Antiangiogenik	20
1. <i>Soluble Fms-like tyrosine kinase-1</i>	20
2. <i>Soluble Endoglin</i>	22
D. Faktor Angiogenik dan Preeklampsia	24
E. Kerangka Konseptual	29
F. Hipotesis	31
BAB III. METODE PENELITIAN	32
A. Tempat dan Waktu Penelitian	32
B. Jenis dan Rancangan Penelitian	32
C. Subjek Penelitian	33
D. Besar Sampel	33
E. Variabel Penelitian	34
F. Definisi Operasional Variabel	34
G. Instrument dan Pengambilan Sampel	36
H. Proses Penelitian	37
I. Pengolahan dan Analisis Data	40

BAB IV. HASIL DAN ANALISI PENELITIAN	41
A. Karakteristik Subjek Penelitian	41
B. Kesetaraan Kelompok	42
C. Hasil Pemeriksaan Kadar PIGF Kelompok Preeklampsia dan Kontrol ...	45
D. Hasil Pemeriksaan Kadar sFl-t-1 Kelompok Kontrol dan Preeklampsia..	46
BAB V. PEMBAHASAN	48
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN	55

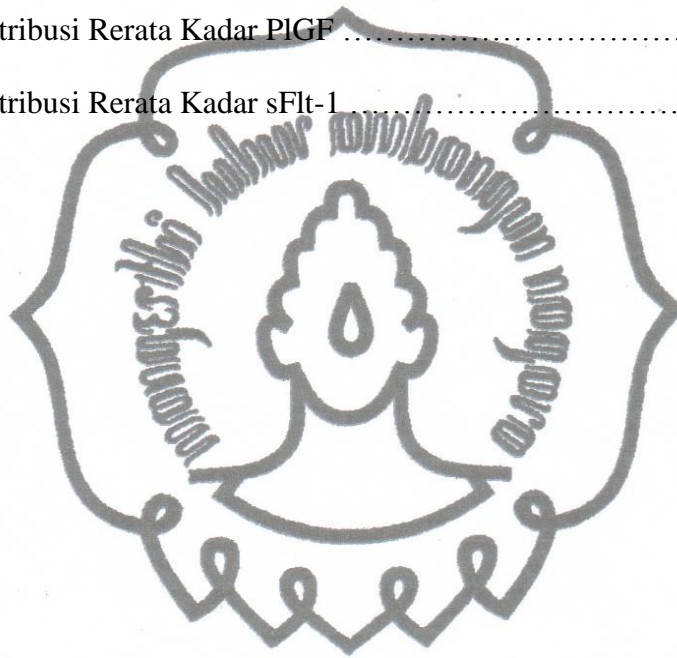


DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Perbandingan Plasentasi Kehamilan Normal dan Preeklampsia	11
Gambar 2.2 Skema Patogenesis Preeklampsia	14
Gambar 2.3 Kadar PlGF Kehamilan Normal Dibandingkan dengan Preeklampsia	18
Gambar 2.4 Sirkulasi Angiogenik Maternal pada Kehamilan Normal dan Preeklampsia	28
Gambar 4.1 Diagram Perbandingan Kadar PlGF	46
Gambar 4.2 Diagram Perbandingan Kadar sFlt-1	48

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Sebaran dan Keragaman Data Subjek	41
Tabel 4.2 Uji Normalitas	43
Tabel 4.3 Uji Beda Rerata Subjek Penelitian	44
Tabel 4.4 Distribusi Rerata Kadar PIGF	46
Tabel 4.5 Distribusi Rerata Kadar sFlt-1	47



DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Surat Pernyataan Persetujuan Mengikuti Penelitian
- Lampiran 2. Data Pasien
- Lampiran 3. Hasil Perhitungan Variabel Penelitian
- Lampiran 4. Uji Normalitas Variabel Penelitian
- Lampiran 5. Uji t Tidak Berpasangan
- Lampiran 6. Hasil Pemeriksaan Kadar PlGF
- Lampiran 7. Uji t Perbedaan Rerata Kadar PlGF antara Kelompok Kontrol dan Kelompok Preeklampsia
- Lampiran 8. Hasil Pemeriksaan Kadar sFlt-1
- Lampiran 9. Uji t Perbedaan Rerata Kadar sFlt-1 antara Kelompok Kontrol dan Kelompok Preeklampsia
- Lampiran 10. Uji t Perbedaan Rerata Umur antara Kelompok Kontrol dan Kelompok Preeklampsia
- Lampiran 11. Uji t Perbedaan Rerata Paritas antara Kelompok Kontrol dan Kelompok Preeklampsia
- Lampiran 12. Uji t Perbedaan Rerata Hb antara Kelompok Kontrol dan Kelompok Preeklampsia
- Lampiran 13. Uji t Perbedaan Rerata GDS antara Kelompok Kontrol dan Kelompok Preeklampsia
- Lampiran 14. Uji t Perbedaan Rerata Ureum antara Kelompok Kontrol dan Kelompok Preeklampsia

commit to user

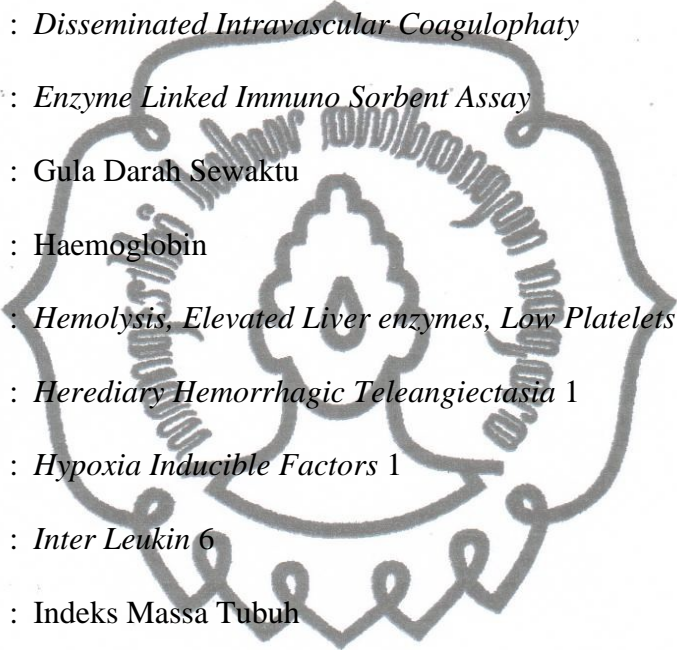
Lampiran 15. Uji t Perbedaan Rerata Kreatinin antara Kelompok Kontrol dan Kelompok Preeklampsia

Lampiran 16. Uji t Perbedaan Rerata SGPT antara Kelompok Kontrol dan Kelompok Preeklampsia

Lampiran 17. Ethical Clearance



DAFTAR SINGKATAN



ACOG	: <i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AT1-AA	: <i>angiotensin II type 1 receptor autoantibodies</i>
CPEP	: <i>calcium for preeclampsia prevention</i>
DIC	: <i>Disseminated Intravascular Coagulopathy</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
GDS	: <i>Gula Darah Sewaktu</i>
Hb	: <i>Haemoglobin</i>
HELLP	: <i>Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets</i>
HHT1	: <i>Hereditary Hemorrhagic Teleangiectasia 1</i>
HIF1	: <i>Hypoxia Inducible Factors 1</i>
IL-6	: <i>Inter Leukin 6</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
kDa	: <i>kilo Dalton</i>
KDR	: <i>Kinase insert Domain Region</i>
NOS	: <i>Nitric Oxide Synthase</i>
PIGF	: <i>Placenta Growth Factor</i>
PMNs	: <i>Poly Morphonuclear Neutrophils</i>
sEng	: <i>soluble Endoglin</i>
sFlt-1	: <i>soluble Fms-like tyrosine kinase-1</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamik Oxaloasetik Transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamik Purivik Transaminase</i>

commit to user

TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
TGF β -1	: <i>Transforming Growth Factor β-1</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor α</i>
TX	: Tromboksen
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGFR	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>



Sandie Farina. NIM S. 500907028. 2012. **Perbedaan Kadar Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 (sFlt-1) dan Placenta Growth Factor (PlGF) Preeklampsia dan Kehamilan Normal**. TESIS. Pembimbing I: Dr.dr.Sri

Sulistiyowati,SpOG(K),II: Dr.dr. Supriyadi Hari Respati,SpOG. Program Studi Kedokteran Keluarga, Program Pascasarjana, Universitas Sebelas Maret, Surakarta

ABSTRAK

Latar Belakang : Preeklampsia merupakan penyumbang morbiditas dan mortalitas baik maternal maupun perinatal. Dari keseluruhan kehamilan yang ada, kejadian preeklampsia sekitar 5%, Di RSUD Dr. Moewardi Surakarta kematian ibu hamil yang disebabkan oleh preeklampsia ada 67,7% kasus dari 37 kasus preeklampsia. Dengan mengetahui kadar proangiogenik (PlGF) dan antiangiogenik (sFlt-1), sebagai deteksi dini preeklampsia, sehingga upaya prevensi dan penanganan lebih awal dalam mengurangi morbiditas dan mortalitas baik maternal maupun perinatal dapat dilakukan.

Tujuan : Untuk mengetahui perbedaan kadar sFlt-1 dan PlGF pada kehamilan normal dan preeklampsia.

Metode Penelitian : Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif observasional dengan pendekatan *Cross Sectional* yang dilakukan di RSUD Dr. Moewardi, Surakarta dan Laboratorium Prodia, Jakarta. Variabel bebas : kadar sFlt-1 dan kadar PlGF, dengan variabel terikat : preeklampsia. Jumlah sampel yang diteliti adalah 30 ibu hamil, yang dibagi menjadi 15 sampel kelompok preeklampsia dan 15 sampel kehamilan normal. Teknik sampling menggunakan *Purposive sampling*. Penelitian ini menggunakan serum kehamilan normal dan preeklampsia, kemudian dilakukan perhitungan kadar sFlt-1 dan PlGF dengan metode ELISA. Data yang diperoleh kemudian dianalisis dengan menggunakan uji t dengan menggunakan SPSS versi 17.00 for Windows.

Hasil : Kadar sFlt-1 pada preeklampsia sebesar 14016.84 ± 1898.31 pg /mL, pada kehamilan normal sebesar 3453.97 ± 1635.61 pg/mL, kadar PlGF kelompok preeklampsia sebesar 71.33 ± 62.39 pg /mL, kehamilan normal 307.87 ± 103.46 pg/mL. tes statistik dengan menggunakan uji t dengan tingkat kepercayaan 95%, di dapatkan $p=0.00$ untuk sFlt-1 dan PlGF ($p<0.05$).

Kesimpulan : Terdapat perbedaan yang bermakna kadar sFlt-1 dan PlGF pada kehamilan normal dan preeklampsia, dimana pada preeklampsia sFlt-1 lebih tinggi dan PlGF lebih rendah.

Keyword : Preeklampsia, sFlt-1, PlGF.

Sandie Farina. NIM S. 500907028. 2012. **Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 (sFlt-1) and Placenta Growth Factor (plGF) in Preeclampsia and Normal Pregnancy.** THESSIS. Supervisor I: Dr.dr. Sri Sulistyowati, SpOG(K), II: DR.dr. Supriyadi Hari Respati, SpOG. Program Study of Family Medicine – Biomedic. Post –graduate Program of Sebelas Maret University, Surakarta

ABSTRACT

Introduction : Morbidity and mortality caused by preeclampsia neither maternal nor perinatal. In the world prevalence maternal death report cause by preeclampsia is about 5%, while in Dr. Moewardi Hospital is about 25 cases of maternal death report in 37 cases of preeclampsia. It's been known that proangiogenic factor (VEGF) and anti-angionenic factor (sFlt-1) can be used for early detection in preeclampsia. We hope that this research can be used as early detection and prompt treatment to reduce morbidity rate.

Objective : The purpose of study is to know the role of sFlt-1 and PlGF concentration in preeclampsia.

Methods : It is quantitativ observational with cross sectional approach technique. Done in Moewardi Hospital, Surakarta and Prodia's laboratory, Jakarta. Independent variabel: sflt-1 and PlGF concentration, dependent variabel: preeclampsia. The ammount of sample are 30, 15 sample in mother with preeclampsia and the others in normal pregnancy. We used purposive sampling technique. Serum were obtained in normal and preeclamptic pregnancy, then quantified with ELISA technique for sFlt-1 and PlGF concentration..

Results : sFlt-1 concentration in preeclampsia was 14016.84 ± 1898.31 pg/mL, and normal pregnancy: 3453.97 ± 1635.61 pg /mL, PlGF in preeclampsia was 71.33 ± 62.39 pg /mL, and normal pregnancy 307.87 ± 103.46 pg /mL. Statistical analysis using t-test with Confidence Interval 95%, show $p = 0.00$ ($p < 0.05$) for sFlt-1 and PlGF concentration.

Keyword : preeclampsia, sFlt-1, PlGF