

Hubungan Disfungsi Endotel dengan Preeklamsia Berat Angelie Cahya Putri¹, Nurul Islamy², Anisa Nuraisa Jausal³, Suharmanto⁴

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

²Bagian Ilmu Obstetri dan Ginekologi, RSUD Dr. H. Abdul Moeloek

³Bagian Ilmu Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

⁴Bagian Ilmu Kedokteran Komunitas dan Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Preeklamsia dengan berat merupakan komplikasi kehamilan yang berkontribusi signifikan terhadap morbiditas dan mortalitas ibu serta janin secara global. Kondisi ini terutama disebabkan oleh gangguan plasentasi yang mengarah pada hipoperfusi dan pelepasan faktor antiangiogenik seperti sFlt-1 dan soluble endoglin, yang kemudian menurunkan aktivitas faktor proangiogenik seperti VEGF dan PlGF sehingga memicu disfungsi endotel sistemik. Tinjauan ini bertujuan menganalisis hubungan antara disfungsi endotel dan mekanisme patofisiologi preeklamsia berat melalui kajian literatur terbaru. Metode yang digunakan adalah telaah pustaka naratif terhadap studi klinis dan molekuler terkait angiogenesis, stres oksidatif, inflamasi, serta biomarker yang berperan dalam progresivitas penyakit. Hasil telaah menunjukkan bahwa ketidakseimbangan angiogenik, peningkatan stres oksidatif, aktivasi inflamasi, dan perubahan hemodinamik menjadi pemicu utama gangguan endotel yang menghasilkan manifestasi klinis seperti hipertensi, proteinuria, edema, dan disfungsi organ. Selain itu, rasio sFlt-1/PlGF terbukti menjadi indikator kuat dalam menilai tingkat keparahan penyakit dan memprediksi risiko progresi menuju preeklamsia berat. Diskusi menunjukkan bahwa pemahaman mendalam tentang mekanisme endotel membuka peluang untuk pengembangan strategi skrining dini dan terapi yang lebih terarah. Dengan demikian, disfungsi endotel merupakan komponen sentral dalam patogenesis preeklamsia berat dan menjadi fokus penting dalam upaya perbaikan deteksi serta penatalaksanaan.

Kata Kunci: Angiogenesis, disfungsi endotel, plasenta, preeklamsia berat

Korespondensi: Angelie Cahya Putri, alamat Jl. Flamboyan Raya Ujung, Labuhan Dalam, Kec. Tanjung Senang, Bandar Lampung, Hp 082185846470, e-mail : angelcahyaputri@gmail.com

The Relationship between Endothelial Dysfunction and Preeclampsia with Severe Features

Abstract

Preeclampsia with severe features is a major pregnancy complication contributing substantially to maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide. This condition primarily arises from impaired placentation that leads to placental hypoperfusion and the release of anti-angiogenic factors such as sFlt-1 and soluble endoglin, which suppress pro-angiogenic activity of VEGF and PlGF, ultimately triggering systemic endothelial dysfunction. This review aims to analyze the relationship between endothelial dysfunction and the pathophysiological mechanisms of severe preeclampsia through current scientific literature. A narrative literature review was conducted, examining clinical and molecular studies related to angiogenesis, oxidative stress, inflammation, and biomarkers influencing disease progression. The findings indicate that angiogenic imbalance, increased oxidative stress, inflammatory activation, and hemodynamic alterations are key drivers of endothelial injury, resulting in hypertension, proteinuria, edema, and multi-organ involvement. Additionally, the sFlt-1/PlGF ratio is identified as a strong predictor of disease severity and progression toward severe preeclampsia. The discussion highlights that deeper understanding of endothelial mechanisms provides promising pathways for developing early screening tools and targeted therapeutic strategies. Thus, endothelial dysfunction represents a central component in the pathogenesis of severe preeclampsia and remains critical for improving detection and clinical management.

Keywords: Angiogenesis, endothelial dysfunction, placenta, severe preeclampsia

Pendahuluan

Preeklamsia merupakan komplikasi kehamilan yang menjadi penyebab utama morbiditas dan mortalitas ibu maupun janin¹. Kondisi ini adalah sindrom multisistem yang

ditandai hipertensi setelah usia kehamilan ≥ 20 minggu, disertai proteinuria atau disfungsi organ akibat gangguan plasentasi yang memicu hipoperfusi dan disfungsi endotel. Secara global, preeklamsia mempengaruhi 2–8%

kehamilan dan menjadi penyebab sekitar 14% kematian ibu, dengan prevalensi lebih tinggi di negara berkembang². Prevalensinya lebih tinggi di negara berkembang karena akses antenatal yang terbatas, kondisi gizi yang kurang optimal, dan tingginya angka kehamilan berisiko⁶. Faktor risiko yang telah terbukti meliputi primigravida, usia ibu <20 atau >35 tahun, obesitas, riwayat preeklamsia sebelumnya, kehamilan ganda, penyakit komorbid seperti diabetes dan hipertensi kronis, serta penyakit autoimun (misalnya lupus dan sindrom antifosfolipid)⁷. Preeklamsia berat pada ibu dapat berkembang menjadi eklamsia, HELLP *syndrome*, disfungsi ginjal, stroke, dan abruptio plasenta³. Sementara pada janin, kondisi ini meningkatkan risiko *fetal growth restriction* (FGR), hipoksia, prematuritas, berat lahir rendah, hingga kematian dalam kandungan⁸. Tingginya beban penyakit ini membuat penelitian mengenai penyebab dan mekanisme patofisiologisnya menjadi semakin penting, khususnya dalam konteks pencegahan dan deteksi dini. Deteksi dini serta pemantauan antenatal yang optimal untuk mencegah komplikasi serius bagi ibu dan janin⁴.

Endotel merupakan lapisan tipis yang melapisi permukaan dalam pembuluh darah dan berfungsi mengatur tonus vaskular, permeabilitas dinding pembuluh, dan keseimbangan antikoagulan². Preeklamsia berat terjadi gangguan fungsi endotel yang bersifat sistemik. Gangguan ini diduga dipicu oleh masalah perfusi plasenta yang buruk, sehingga plasenta melepaskan berbagai faktor anti-angiogenik seperti *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) dan *soluble endoglin* (sEng) sFlt-1 terlarut yang kemudian menurunkan ketersediaan faktor proangiogenik seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *placental growth factor* (PlGF)³. Ketidakseimbangan ini mengakibatkan vasokonstriksi, peningkatan tekanan darah, kebocoran kapiler, dan inflamasi vaskular.

Mekanisme stres oksidatif turut memperburuk kondisi endotel dan menyebabkan kerusakan lebih lanjut pada

pembuluh darah ibu. Stres oksidatif yang tinggi memicu pelepasan radikal bebas dan menyebabkan cedera sel endotel. Proses inflamasi juga menjadi lebih aktif, sehingga memperkuat siklus patologis yang berujung pada manifestasi klinis seperti hipertensi berat, proteinuria, edema, gangguan fungsi ginjal, hati, hingga risiko kejang (eklamsia)⁴. Memahami peran sentral endotel, penelitian terkait biomarker angiogenetik seperti rasio sFlt-1 terhadap PlGF mulai banyak dikembangkan sebagai alat prediksi untuk menentukan apakah pasien berisiko berkembang menjadi preeklamsia berat.

Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk mengkaji secara komprehensif hubungan antara disfungsi endotel dan terjadinya preeklamsia berat, dengan menyoroti temuan-temuan ilmiah terbaru mengenai biomarker, mekanisme molekuler, dan implikasi klinisnya. Tinjauan ini bertujuan mengidentifikasi celah penelitian yang masih perlu dikembangkan guna meningkatkan upaya pencegahan dan penanganan preeklamsia.

Urgensi penelitian ini sangat tinggi karena pemahaman yang lebih baik mengenai dasar patologis preeklamsia dapat membantu tenaga kesehatan merancang strategi skrining yang lebih akurat, intervensi terapi yang lebih tepat sasaran, serta kebijakan kesehatan ibu yang lebih efektif. Dengan demikian, analisis yang mendalam mengenai disfungsi endotel bukan hanya relevan secara akademis, tetapi juga berdampak langsung pada upaya menurunkan angka kematian dan komplikasi kehamilan.

Peran dan Fungsi Endotel dalam Sistem Vaskular

Endotel adalah lapisan tunggal sel yang melapisi seluruh permukaan bagian dalam pembuluh darah, mulai dari arteri besar hingga kapiler terkecil. Ukurannya sangat tipis, namun endotel merupakan jaringan yang sangat aktif secara biologis dan berfungsi sebagai pengatur utama homeostasis vaskular. Pada orang dewasa, permukaan endotel diperkirakan mencapai lebih dari 1.000 m² dengan massa sekitar 1 hingga 2 kg, sehingga dianggap sebagai salah satu organ fungsional terbesar dalam tubuh. Endotel tidak hanya menjadi penghalang fisik antara darah dan jaringan, tetapi juga

mengatur berbagai proses penting seperti tonus vaskular, permeabilitas, pembekuan darah, inflamasi, serta pembentukan pembuluh darah baru⁹. Ketika endotel bekerja optimal, aliran darah berjalan stabil dan jaringan mendapat suplai oksigen serta nutrisi yang memadai.

Endotel memproduksi berbagai mediator yang menentukan kontraksi dan relaksasi pembuluh darah. Mediator vasodilator yang paling penting adalah *nitric oxide* (NO), yang diproduksi oleh enzim endothelial *nitric oxide synthase*. *Nitric oxide* bekerja dengan merelaksasi otot polos dinding pembuluh darah sehingga resistensi perifer menurun dan tekanan darah menjadi lebih terkontrol. Sebagian besar respons vasodilatasi pembuluh darah tubuh bergantung pada keberadaan NO. Endotel juga menghasilkan prostasiklin yang membantu melebarkan pembuluh darah sekaligus mencegah agregasi trombosit. Sebaliknya, endotel juga mampu menghasilkan endotelin-1 yang merupakan mediator vasokonstriktor yang sangat kuat⁵. Keseimbangan antara NO dan endotelin 1 menjadi penentu utama apakah pembuluh darah berada dalam kondisi relaksasi atau kontraksi. Berkurangnya produksi NO atau peningkatan endotelin, maka resistensi vaskular akan bertambah dan tekanan darah meningkat.

Endotel juga berperan dalam mengatur permeabilitas pembuluh darah. Pengaturan ini dilakukan melalui struktur perlekatan antar sel seperti *tight junctions* dan *adherens junctions*, serta melalui mekanisme transpor vesikuler. Pada kondisi fisiologis, permeabilitas pembuluh darah harus cukup selektif agar cairan, elektrolit, maupun protein dapat berpindah secara terkontrol antara ruang intravaskular dan jaringan. Kapiler kontinu seperti di otak dan otot memiliki permeabilitas rendah, sedangkan kapiler fenestrata di ginjal dan usus memungkinkan pertukaran molekul yang lebih besar. Faktor seperti VEGF dapat meningkatkan permeabilitas, sedangkan angiopoietin 1 memperkuat struktur endotel dan menurunkan kebocoran. Terjadinya gangguan pada mekanisme ini, cairan dapat keluar secara berlebihan ke jaringan sehingga menyebabkan edema, peradangan, dan kondisi patologis lain seperti sindrom kebocoran kapiler.

Endotel juga berperan dalam proses hemostasis. Pada kondisi normal, endotel bersifat antikoagulan dengan menghasilkan molekul seperti heparan sulfat, trombomodulin, dan *tissue plasminogen activator* yang mencegah pembentukan trombus berlebihan. Endotel juga mampu menghambat adhesi trombosit agar aliran darah tetap lancar. Ketika endotel mengalami kerusakan, permukaan subendotel yang bersifat prokoagulan akan terpapar sehingga memicu aktivitas pembentukan bekuan melalui pelepasan *von Willebrand factor* dan *tissue factor*. Endotel menjaga keseimbangan agar tidak terjadi perdarahan maupun pembekuan darah yang berlebihan.

Endotel sangat berperan dalam proses angiogenesis atau pembentukan pembuluh darah baru. Angiogenesis normal terjadi pada proses penyembuhan luka, pertumbuhan jaringan, dan adaptasi tubuh terhadap kondisi hipoksia. Proses ini dikendalikan oleh faktor proangiogenik seperti VEGF, FGF, dan angiopoietin, serta faktor antiangiogenik seperti endostatin dan angiopoietin 2. Pada kondisi hipoksia, stabilisasi HIF 1 alfa akan merangsang peningkatan ekspresi VEGF sehingga sel endotel dapat bermigrasi, berproliferasi, dan membentuk struktur vaskular baru. Dalam sprouting angiogenesis, sel endotel akan membentuk *tip cells* yang memandu arah pertumbuhan pembuluh dan *stalk cells* yang memperpanjang lumen pembuluh darah¹⁰. Proses ini memastikan bahwa jaringan dapat terus memperoleh suplai darah yang cukup.

Endotel merupakan organ biologis yang sangat vital. Fungsinya mencakup pengaturan tekanan darah, kontrol permeabilitas, pengendalian pembekuan, regulasi inflamasi, dan pembentukan pembuluh darah baru. Ketika endotel mengalami disfungsi, berbagai penyakit dapat muncul seperti hipertensi, aterosklerosis, gagal ginjal, gangguan kardiovaskular, dan preeklamsia. Integritas endotel sangat menentukan kesehatan vaskular, sehingga pemahaman mendalam mengenai fisiologi endotel menjadi dasar penting dalam penanganan berbagai gangguan pembuluh darah.

Patogenesis Preeklamsia: Gangguan Plasentasi dan Respons Maternal

Patogenesis preeklamsia secara luas dipahami melalui teori dua tahap (*two-stage theory*), yang menjelaskan bahwa gangguan awal terjadi pada plasenta, kemudian diikuti oleh respons patologis pada tubuh maternal. Tahap pertama dimulai pada trimester awal saat proses remodeling arteri spiraliforme seharusnya berlangsung optimal. Pada kehamilan normal, trofoblas ekstrasvilius akan menginvasi lapisan endometrium dan miometrium untuk mengubah arteri spiraliforme yang semula sempit, berotot, dan responsif terhadap vasokonstriksi menjadi pembuluh berkaliber besar dengan resistensi rendah. Transformasi vaskular ini memungkinkan peningkatan aliran darah uteroplasenta yang stabil demi memenuhi kebutuhan janin yang berkembang pesat. Pada preeklamsia, proses invasi trofoblas bersifat dangkal dan tidak sempurna sehingga arteri spiraliforme gagal mengalami remodeling fisiologis. Kondisi ini menyebabkan hipoperfusi dan iskemia plasenta, terutama setelah usia kehamilan 20 minggu ketika kebutuhan oksigen dan nutrisi meningkat secara drastis¹¹.

Kondisi hipoperfusi tersebut memicu hipoksia plasenta intermiten, yaitu keadaan ketika jaringan plasenta mengalami fluktuasi oksigen akibat aliran darah yang tidak memadai. Keadaan hipoksia-reperfusi menstimulasi pembentukan radikal bebas yang berlebihan, memunculkan stres oksidatif sebagai salah satu mekanisme sentral pada patogenesis preeklamsia. Stres oksidatif menyebabkan kerusakan lipid membran, protein, dan DNA sel trofoblas sehingga kemampuan plasenta dalam mempertahankan fungsi endokrin, imunologis, dan vaskular terganggu. Bukti penelitian menunjukkan bahwa plasenta ibu dengan preeklamsia memiliki peningkatan aktivitas *xanthine oxidase*, penurunan kapasitas antioksidan, serta akumulasi protein karbonil dan malondialdehid sebagai tanda kerusakan oksidatif. Kerusakan sel trofoblas ini kemudian mendorong pelepasan debris trofoblas, partikel mikroskopis, dan mediator inflamasi ke dalam sirkulasi maternal¹².

Tahap kedua dari teori ini menjelaskan respons maternal yang berlebihan, ditandai

dengan inflamasi sistemik, disfungsi endotel, serta aktivasi jalur vasokonstriktif. Salah satu mediator paling penting adalah ketidakseimbangan faktor angiogenik. Pada preeklamsia, terjadi peningkatan signifikan pelepasan anti-angiogenik faktor seperti *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) dan *soluble endoglin* (sEng) dari plasenta hipoksik ke sirkulasi ibu. Kedua molekul ini bertindak sebagai antagonis bagi faktor angiogenik utama seperti VEGF (*vascular endothelial growth factor*) dan PIGF (*placental growth factor*). sFlt-1 mengikat VEGF dan PIGF sehingga keduanya tidak dapat berinteraksi dengan reseptor endotel. Fungsi endotel menjadi terganggu: terjadi penurunan produksi *nitric oxide*, peningkatan stres oksidatif, penebalan membran basal, dan peningkatan adhesi leukosit. Kondisi ini memunculkan disfungsi endotel sistemik, fenomena kunci yang menjelaskan gejala klinis seperti hipertensi, proteinuria, edema, dan peningkatan resistensi vaskular perifer.

Inflamasi sistemik juga merupakan aspek fundamental dalam respons maternal. Plasenta yang mengalami stres oksidatif melepaskan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1 β , yang berkontribusi pada aktivasi leukosit dan neutrofil. Aktivasi ini selanjutnya meningkatkan kerusakan endotel melalui pelepasan protease, elastase, dan *reactive oxygen species* (ROS) tambahan. Penelitian menunjukkan bahwa ibu dengan preeklamsia memiliki tingkat CRP (*C-reactive protein*) lebih tinggi, peningkatan jumlah neutrofil teraktivasi, serta ekspresi molekul adhesi endotel yang meningkat seperti ICAM-1 dan VCAM-1¹³. Keseluruhan proses ini menciptakan kondisi *endothelial activation*, yang pada akhirnya memicu vasokonstriksi sistemik dan permeabilitas kapiler yang meningkat.

Respons maternal juga melibatkan aktivasi sistem koagulasi dan ketidakseimbangan hemodinamik. Disfungsi endotel meningkatkan pelepasan *von Willebrand factor* dan mengurangi produksi prostasiklin, yang menyebabkan keadaan prokoagulan dengan risiko trombotik mikro. Mikroangiopati ini dapat terjadi pada ginjal (menyebabkan proteinuria melalui kerusakan glomerular endotheliosis), hepar

(menyebabkan peningkatan enzim hati), serta otak (menyebabkan edema serebral dan kejang).

Mekanisme Disfungsi Endotel pada Preeklamsia Berat

Disfungsi endotel merupakan inti patofisiologi preeklamsia berat dan menjadi faktor utama yang menjelaskan hampir seluruh manifestasi klinis seperti hipertensi, proteinuria, edema, gangguan fungsi organ, serta komplikasi berat seperti eklampsia atau sindrom HELLP. Mekanisme ini berawal dari ketidakseimbangan faktor angiogenik yang dilepaskan oleh plasenta yang mengalami stres. Pada kehamilan normal, plasenta menghasilkan *placental growth factor* (PlGF) dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) secara seimbang untuk menjaga angiogenesis fisiologis, mempertahankan integritas endotel, serta menunjang perfusi uteroplasenta. Preeklamsia berat terjadi peningkatan signifikan faktor antiangiogenik seperti *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) dan *soluble endoglin* (sEng), disertai penurunan kadar PlGF secara tajam. Studi klinis menunjukkan bahwa kadar sFlt-1 dapat meningkat hingga 5–10 kali lipat pada preeklamsia berat, sedangkan PlGF turun drastis sejak trimester kedua, bahkan dapat mencapai <100 pg/mL pada kasus berat. sFlt-1 berikatan dengan VEGF dan PlGF, menetralkan fungsinya sehingga menyebabkan hilangnya sinyal pro-angiogenik ke endotel. Akibatnya, sel endotel kehilangan kemampuan mempertahankan vasodilatasi, menjadi mudah mengalami kerusakan, serta memasuki kondisi disfungsi yang progresif. *Soluble endoglin*, di sisi lain, menghambat jalur TGF- β 1 yang penting dalam menjaga vasodilatasi dan perbaikan jaringan vaskular, sehingga memperparah disfungsi endotel¹⁴.

Ketidakseimbangan faktor angiogenik tersebut menghasilkan peningkatan vasokonstriksi sistemik. Hilangnya stimulasi VEGF–PlGF menyebabkan penurunan produksi *nitric oxide* (NO), vasodilator utama yang menjaga tonus vaskular. Peningkatan sensitivitas terhadap vasokonstriktor seperti endotelin-1 (ET-1) dan angiotensin II. Penelitian menunjukkan kadar ET-1 pada preeklamsia dapat meningkat 2–3 kali lipat, menyebabkan

spasme arteriola sistemik dan peningkatan resistensi vaskular total. Kombinasi penurunan NO dan peningkatan ET-1 inilah yang menjelaskan mengapa tekanan darah pada preeklamsia sulit dikendalikan dan responsif terhadap vasospasme. Aktivasi sistem renin–angiotensin pada preeklamsia bersifat “paradoks”: meski aktivitas renin menurun, respons pembuluh darah terhadap angiotensin II meningkat, sehingga sedikit stimulasi saja menghasilkan vasokonstriksi ekstrim dan peningkatan tekanan darah yang cepat.

Disfungsi endotel juga menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular. Endotel yang normal menjaga *tight junction* yang mengatur keseimbangan cairan intravaskular. Ketika fungsi endotel terganggu akibat paparan sFlt-1, stres oksidatif, dan sitokin inflamasi, terjadi *endothelial gap formation* yang menyebabkan protein dan cairan keluar ke ruang interstisial. Kondisi ini menjelaskan terjadinya edema generalisata dan pembentukan proteinuria yang menjadi salah satu kriteria diagnostik preeklamsia. Pada ginjal, kerusakan endotel glomerulus menghasilkan gambaran histopatologis khas yaitu *glomerular endotheliosis*, ditandai pembengkakan endotel dan obliterasi lumen kapiler. Hal ini menyebabkan proteinuria yang dapat mencapai >5 gram/24 jam pada kasus berat. Pada paru, peningkatan permeabilitas menyebabkan risiko edema paru akut yang merupakan komplikasi obstetri yang mengancam nyawa.

Aktivasi inflamasi sistemik berperan besar dalam memperkuat disfungsi endotel. Plasenta hipoksik melepaskan *damage-associated molecular patterns* (DAMPs), mikropartikel trofoblas, dan sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1 β ke sirkulasi maternal. Respons inflamasi ini menstimulasi aktivasi leukosit, meningkatkan generasi radikal bebas, serta memperburuk stres oksidatif. Konsentrasi marker inflamasi seperti CRP dan IL-6 terbukti meningkat bermakna pada preeklamsia berat dibanding kehamilan normal. Radikal bebas yang berlebihan merusak lipid membran endotel melalui mekanisme *lipid peroxidation*, menyebabkan gangguan lebih lanjut pada integritas vaskular. Aktivasi inflamasi juga meningkatkan aktivitas koagulasi dan agregasi

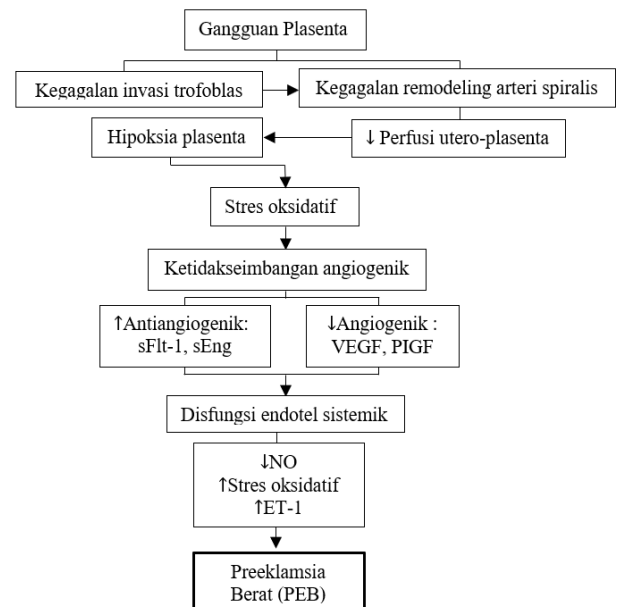
trombosit, sehingga menimbulkan mikroangiopati di berbagai organ seperti hati, ginjal, dan otak.

Hubungan Disfungsi Endotel dengan Preeklamsia Berat

Hubungan antara disfungsi endotel dan preeklamsia dengan berat semakin jelas berdasarkan bukti klinis dan penelitian biomarker. Plasenta yang tidak berkembang secara optimal akan melepaskan berbagai faktor antiangiogenik seperti *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) dan *soluble endoglin* (sEng) yang jumlahnya meningkat signifikan menjelang munculnya gejala klinis. Kenaikan kedua faktor tersebut akan mengikat dan menurunkan ketersediaan faktor proangiogenik seperti VEGF dan PlGF sehingga terjadi ketidakseimbangan angiogenik yang kemudian mengarah pada penurunan fungsi endotel maternal. Gangguan fungsi endotel terlihat dari berkurangnya produksi *nitric oxide*, meningkatnya stres oksidatif, serta meningkatnya adhesivitas sel endotel. Kombinasi perubahan ini menyebabkan vasokonstriksi sistemik, peningkatan tekanan darah, serta peningkatan permeabilitas pembuluh darah yang memunculkan proteinuria dan tanda disfungsi organ lain. Secara klinis, kerusakan endotel inilah yang menentukan preeklamsia ringan atau meningkat progresif menjadi preeklamsia berat.

Hubungan antara gangguan plasentasi, disfungsi endotel, dan munculnya preeklamsia dengan gejala pemberat dapat dijelaskan melalui suatu model konseptual yang menunjukkan rangkaian proses patofisiologis secara berurutan. Gangguan invasi trofoblas pada awal kehamilan menyebabkan remodeling arteri spiral menjadi tidak sempurna sehingga perfusi uteroplakenta menurun dan terjadi hipoksia plasenta. Kondisi hipoksia ini memicu pelepasan faktor antiangiogenik, terutama *soluble fms-like tyrosine kinase-1* (sFlt-1) dan *soluble endoglin* (sEng), ke dalam sirkulasi maternal. Peningkatan faktor antiangiogenik menyebabkan penurunan bioavailabilitas faktor proangiogenik seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan *placental growth factor* (PlGF), sehingga terjadi ketidakseimbangan angiogenik.

Ketidakseimbangan angiogenik tersebut kemudian mengakibatkan disfungsi endotel yang ditandai oleh penurunan produksi *nitric oxide* (NO), peningkatan stres oksidatif, aktivasi respons inflamasi, serta peningkatan ekspresi molekul adhesi endotel. Disfungsi endotel selanjutnya menyebabkan vasokonstriksi sistemik, peningkatan resistensi vaskular, dan peningkatan permeabilitas kapiler. Dampak klinis yang muncul berupa hipertensi, proteinuria, edema, serta gangguan perfusi berbagai organ seperti ginjal, hati, otak, dan sistem koagulasi. Semakin berat derajat kerusakan endotel yang terjadi, semakin tinggi risiko timbulnya manifestasi klinis berat seperti hipertensi berat, gangguan fungsi ginjal dan hati, edema paru, sindrom HELLP, eklampsia, hingga komplikasi maternal dan perinatal lainnya. Dengan demikian, disfungsi endotel berperan sebagai mekanisme sentral yang menghubungkan gangguan plasentasi dengan tingkat keparahan preeklamsia.



Gambar 1. Mekanisme Disfungsi Endotel pada Preeklamsia dengan Pemberat

Penelitian menunjukkan bahwa rasio sFlt-1 terhadap PlGF merupakan indikator paling kuat untuk menilai tingkat keparahan penyakit. Rasio yang rendah biasanya ditemukan pada kehamilan normal, sementara rasio yang meningkat menunjukkan gangguan endotel yang semakin berat. Studi pada pasien preeklamsia menunjukkan bahwa rasio ini

meningkat jauh lebih tinggi pada kasus yang mengalami hipertensi berat, gangguan fungsi ginjal, gangguan hati, serta tanda neurologis seperti nyeri epigastrium atau sakit kepala berat¹⁴. Dalam beberapa penelitian klinis, nilai rasio yang sangat tinggi berkaitan dengan kebutuhan terminasi kehamilan yang lebih cepat dan risiko komplikasi maternal yang meningkat. Rasio sFlt-1 terhadap PIGF tidak hanya memprediksi kejadian preeklamsia tetapi juga memberi gambaran seberapa besar tingkat disfungsi endotel yang sedang berlangsung.

Berbagai biomarker yang menandakan kerusakan endotel juga terbukti meningkat pada preeklamsia berat. Kadar *von Willebrand factor* meningkat sebagai penanda aktivasi endotel dan sistem koagulasi. *Soluble thrombomodulin* juga meningkat sesuai tingkat cedera endotel dan sering ditemukan lebih tinggi pada preeklamsia yang disertai gangguan organ. Molekul adhesi seperti *E-selectin* menunjukkan adanya aktivasi permukaan endotel yang berkaitan dengan peradangan sistemik. Peningkatan jumlah sel endotel sirkulan mengindikasikan kerusakan lapisan vaskular yang lebih parah. Semua penanda ini konsisten menunjukkan bahwa semakin tinggi tingkat kerusakan endotel, semakin berat gambaran klinis yang muncul.

Faktor vasoaktif seperti endothelin-1 (ET-1) juga sering ditemukan meningkat pada preeklamsia berat dan berkaitan langsung dengan derajat hipertensi. Endothelin-1 memperkuat vasokonstriksi dan memperburuk stres oksidatif sehingga kondisi endotel semakin menurun. Kombinasi biomarker angiogenik dan penanda cedera endotel terbukti memberikan gambaran yang lebih akurat mengenai risiko progresi penyakit. Pasien dengan rasio sFlt-1 terhadap PIGF yang sangat tinggi disertai peningkatan penanda kerusakan endotel memiliki kemungkinan lebih besar mengalami progresi cepat menuju preeklamsia berat atau eklampsia, serta peningkatan risiko gangguan fungsi organ seperti ginjal, hati, maupun sistem neurologis¹⁵.

Ringkasan

Preeklamsia berat merupakan komplikasi kehamilan yang berbahaya dan masih menjadi penyebab utama kematian ibu dan janin di

dunia. Kondisi ini muncul akibat gangguan plasentasi yang menyebabkan hipoperfusi dan hipoksia plasenta, sehingga plasenta melepaskan berbagai faktor antiangiogenik seperti sFlt-1 dan *soluble endoglin*. Ketidakseimbangan ini menurunkan kadar faktor proangiogenik seperti PIGF dan VEGF, yang berakibat pada disfungsi endotel sistemik. Endotel normal berperan mengatur tonus vaskular, permeabilitas, proses hemostasis, dan angiogenesis. Ketika endotel terganggu, terjadi penurunan *nitric oxide*, peningkatan vasokonstriktor seperti endothelin-1, peningkatan stres oksidatif, dan aktivasi inflamasi. Kombinasi perubahan ini menyebabkan hipertensi, proteinuria, edema, gangguan fungsi ginjal, hati, hingga risiko eklampsia.

Teori dua tahap patogenesis preeklamsia menjelaskan bahwa gangguan remodeling arteri spiralis pada trimester awal menciptakan hipoksia-reperfusi plasenta. Keadaan ini memicu pelepasan radikal bebas, debris trofoblas, dan sitokin inflamasi seperti TNF- α , IL-6, serta IL-1 β . Respons maternal berupa inflamasi sistemik, aktivasi leukosit, mikroangiopati, dan kerusakan endotel berujung pada gejala klinis preeklamsia. Secara histopatologis, preeklamsia berat ditandai glomerular endotheliosis yang menjelaskan proteinuria, serta risiko edema paru dan disfungsi multiorgan.

Derajat keparahan preeklamsia berkaitan dengan tingkat disfungsi endotel. Rasio sFlt-1/PIGF terbukti menjadi biomarker paling sensitif dalam memprediksi progresi penyakit; semakin tinggi rasionya, semakin berat gangguan endotel dan semakin besar risiko komplikasi seperti hipertensi berat, gangguan ginjal, peningkatan enzim hati, dan gejala neurologis. Biomarker lain seperti *von Willebrand factor*, *soluble thrombomodulin*, *E-selectin*, serta sel endotel sirkulan juga meningkat pada kasus berat dan menjadi indikator cedera vaskular yang lebih parah. Kenaikan endothelin-1 memperkuat vasokonstriksi dan memperburuk kerusakan endotel.

Simpulan

Disfungsi endotel merupakan inti patofisiologi preeklamsia dan menjadi faktor kunci yang menentukan tingkat keparahan penyakit. Ketidakseimbangan angiogenik berupa peningkatan sFlt-1 dan soluble endoglin serta penurunan PIGF menyebabkan kerusakan endotel sistemik yang memicu vasokonstriksi, hipertensi, proteinuria, serta gangguan perfusi organ. Semakin berat kerusakan endotel yang terjadi, semakin besar kemungkinan preeklamsia berkembang menjadi bentuk berat dengan komplikasi multiorgan. Biomarker seperti rasio sFlt-1/PIGF, von Willebrand factor, soluble thrombomodulin, endotelin-1, dan molekul adhesi terbukti mencerminkan tingkat cedera endotel dan dapat digunakan untuk memprediksi progresi penyakit. Dengan demikian, penilaian terhadap biomarker disfungsi endotel sangat penting untuk deteksi dini, penentuan tata laksana, serta upaya mencegah terjadinya preeklamsia berat dan komplikasi serius lainnya pada ibu maupun janin. Implikasi klinis utama dari temuan ini adalah bahwa pemantauan biomarker disfungsi endotel secara dini dan terintegrasi dapat membantu tenaga kesehatan mengidentifikasi pasien berisiko tinggi sehingga intervensi yang tepat dapat diberikan sebelum terjadi komplikasi berat.

Kedepannya, penelitian mengenai preeklamsia perlu diarahkan pada pengembangan terapi yang menargetkan ketidakseimbangan angiogenik, seperti modulasi faktor sFlt-1 dan PIGF untuk memperbaiki fungsi endotel. Selain itu, pendekatan *precision medicine* berbasis profil biomarker individu berpotensi meningkatkan deteksi dini, stratifikasi risiko, dan pemilihan terapi yang lebih spesifik pada pasien preeklamsia. Pengembangan strategi tersebut diharapkan dapat menurunkan angka komplikasi maternal maupun perinatal serta meningkatkan luaran kehamilan.

Daftar Pustaka

1. Moreno IA, Rodr P, Ruiz-minaya M, Claverol MB, Abad VO, Recarte PP, et al. Maternal Perinatal Characteristics in Patients with Severe Preeclampsia: A Case-Control Nested Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(22).
2. Xia Y, Kellems RE. Is Preeclampsia an Autoimmune Disease? NIH Public Access. 2012;133(1):1–12.
3. Veri N, Lajuna L, Mutiah C. Preeklamsia: patofisiologi, diagnosis, skrining, pencegahan dan penatalaksanaan. *Fem J Kebidanan*. 2024;4(1):283–96.
4. Backston K, Morgan J, Patel S, Koka R, Hu J. Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction: The Pathogenesis of Pediatric Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2025;26(11):1–25.
5. Windarena D, Lestari HEP, Purwanintyas M, Purnamasari IA, Nurkholif FFT. Kenaikan Berat Badan Selama Kehamilan Sebagai Faktor Risiko Preeklamsia: Systematic Review. *J Keperawatan*. 2025;
6. Sihite JS. Analisis Faktor Yang Berhubungan Kejadian Preeklamsia Pada Ibu Hamil Di Di Klinik Pratama Murni Sibuluan Tahun 2025. *J Penelit dan Pengkaj Ilm*. 2025;2(7):1239–49.
7. Toruan YL, Yuliana F, Rahmawati D, Haryono IA. OR Yang Berhubungan Dengan Terjadinya Kabupaten Tanah Laut. *Jurnal Kesehatan Masyarakat*. 2025;8(September):29–35.
8. Nurokhim A, Widyaningsih W. Analisis Preeklamsia Berat (Peb) dengan Kejadian Pertumbuhan Janin Terhambat (PJT) Di RSUD Dr. R. Goeteng Tarunadibrata Purbalingga Periode Tahun 2013-2015. *SAINTEKS*. 2018;15(1):25–9.
9. Krüger-genge A, Blocki A, Franke R, Jung F. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. *Int J mo*. 2019;20(44).
10. Lestari IC, Bestari R, Pangestuti D, Mustika SE. Hipoxia-Inducible Factor 1 (HIF-1) dan Angiogenesis Tumor: Mekanisme, Implikasi Klinis, dan Potensi Terapi. *J Kedokt STM (Sains dan Teknol Med)*. 2025;VIII(II):143–55.
11. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi A. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev*. 2019;15(5).
12. Vornic I, Buciu V, Furau CG, Gaje PN, Amalia R, Ceausu, et al. Stres Oksidatif dan Patogenesis Plasenta: Tinjauan Kontemporer tentang Biomarker Potensial

- dan Terapi yang Muncul. *Int J Mol Sci.* 2024;13(25).
13. Raghupathy R. Sitokinin sebagai Pemain Kunci dalam Patofisiologi Preeklamsia. *Med Princ Pract.* 2013;22(1):8–19.
 14. Velegrakis A, Kouvidi E, Fragkiadaki P, Sifakis S. Predictive value of the sFlt-1/PlGF ratio in women with suspected preeclampsia: An update (Review). *Int J Mol Sci.* 2023;52(4).
 15. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin : 30 Years From Discovery to Therapy. *Hypertension.* 2019;1(6):1232–65.