



High sensitivity C-Reactive Protein dan leukosit serum yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia

DOAJ
DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

Michelle Angelina,* I Gede Putu Surya, Tjokorda Gde Agung Suwardewa

CrossMark

ABSTRACT

Preeklampsia is an important issue in obstetrics because it often correlate with pregnancy complications and cause mortality and morbidity for mother and baby. Until now preeklampsia still ranked in the top three caused of maternal death. The exact cause of preeklampsia is still unknown. One of the most common used theory to describe patophysiology of preeklampsia is inflammation theory. High sensitivity c-reactive protein (hs-CRP) and leukocytes are the examples of inflammatory sample produced by hypoperfusion placental in preeklampsia. This research conducted to known that high level of hs-CRP and leucocyte serum are risk factors for preeklampsia. A case control study with total 60 pregnant women, divided in two groups 30 women with preeklampsia and 30 women with normal pregnancy

was done in obgyn outpatient clinic and emergency room from August 2016 to January 2017.

From this study, there were no difference in age, gestational age and parity from two groups ($P > 0.05$). Hs-CRP and leucocyte serum were higher in preeklampsia $p = 0.001$. High level of hs-CRP increased risk for preeklampsia 7.5 times ($OR = 7.56$, $CI\ 95\% = 2.41-23.75$, $p = 0.001$). And high level of leucocyte increased risk for preeklampsia 9 times. ($OR = 9.04$, $CI\ 95\% = 2.80-29.13$, $p = 0.001$). If both marker were elevated, risk of preeklampsia was also increased to 13.5 times ($OR = 13.50$, $CI\ 95\% = 3.33-54.67$, $p = 0.001$). This study concluded that high level of serum hs-CRP and leucocyte as risk factors for preeklampsia. In future, screening for preeklampsia can be done by using hs-CRP and leucocyte.

Keywords : Preeklampsia, High Sensitivity C-Reactive Protein (Hs-CRP), Leucocyte

Cite This Article: Angelina, M., Surya, I.G.P., Suwardewa, T.G.A. 2019. High sensitivity C-Reactive Protein dan leukosit serum yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia. *Medicina* 50(1): 123-128. DOI:10.15562/Medicina.v50i1.201

ABSTRAK

Preeklampsia merupakan masalah penting pada obstetri karena merupakan komplikasi kehamilan yang sering ditemukan dan mengakibatkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi baik pada ibu maupun bayi. Sampai saat ini preeklampsia masih menempati urutan tiga teratas dalam penyebab kematian maternal. Penyebab pasti dari preeklampsia belum diketahui dengan pasti. Salah satu teori yang paling sering digunakan untuk menjelaskan patofisiologi preeklampsia adalah teori inflamasi. High Sensitivity C-Reactive Protein (Hs-CRP) dan leukosit merupakan contoh marker inflamasi yang dihasilkan oleh plasenta yang mengalami hipoperfusi pada preeklampsia. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui bahwa kadar hs-CRP dan leukosit serum yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia. Penelitian dilakukan di Poliklinik dan Instalasi Rawat Darurat (IRD) Kebidanan dan Penyakit Kandungan RSUP Sanglah Denpasar Bali pada bulan Agustus 2016 hingga Januari 2017. Studi dilakukan dengan rancangan *case-control* dengan jumlah 60 sampel yang dibagi menjadi dua kelompok yaitu 30 wanita hamil

dengan preeklampsia sebagai kelompok kasus dan 30 wanita hamil normal sebagai kelompok kontrol.

Dari hasil penelitian didapatkan perbedaan usia, usia kehamilan dan paritas pada kelompok kasus dan kontrol secara statistik tidak bermakna ($p > 0,05$). Kadar hs-CRP dan leukosit serum ibu penderita preeklampsia secara statistik lebih tinggi dibandingkan pada kehamilan normal dengan $p = 0,001$. Kadar hs-CRP ibu hamil yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia sebesar 7,5 kali ($OR = 7,56$, $IK\ 95\% = 2,41-23,75$, $p = 0,001$). Dan kadar leukosit ibu hamil yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia sebesar 9 kali ($OR = 9,04$, $IK\ 95\% = 2,80-29,13$, $p = 0,001$). Jika didapatkan peningkatan kedua marker tersebut maka meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia sebesar 13,5 kali. ($RO = 13,50$, $IK\ 95\% = 3,33-54,67$, $p = 0,001$). Kesimpulan penelitian ini adalah bahwa hs-CRP dan leukosit serum yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia. Diharapkan penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar untuk deteksi dini terjadinya preeklampsia dengan pemeriksaan hs-CRP dan leukosit serum.

Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi, Divisi Fetomaternal, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar-Bali

*Corresponding to:
Michelle Angelina, Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi, Divisi Fetomaternal, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar-Bali
chell_0110@yahoo.com

Diterima: 2017-10-15
Disetujui: 2018-04-21
Publish:

Kata Kunci: Preeklampsia, High Sensitivity C-Reactive Protein (Hs-CRP), Leukosit

Cite Pasal Ini: Angelina, M., Surya, I.G.P., Suwardewa, T.G.A. 2019. High sensitivity C-Reactive Protein dan leukosit serum yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia. *Medicina* 50(1): 123-128. DOI:10.15562/Medicina.v50i1.201

PENDAHULUAN

Preeklampsia merupakan suatu sindroma spesifik akibat kehamilan yang secara klinis terdiri dari hipertensi yang timbul setelah 20 minggu kehamilan disertai dengan proteinuria. Preeklampsia merupakan masalah penting pada obstetri karena merupakan komplikasi kehamilan yang sering ditemukan dan mengakibatkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi baik pada ibu maupun bayi.

Preeklampsia menempati urutan tiga teratas dalam penyebab kematian maternal dan diperkirakan terdapat lebih dari 40.000 kasus kematian di negara berkembang setiap tahunnya. Preeklampsia berat juga berkontribusi terhadap terjadinya komplikasi maternal (27%) dan komplikasi neonatus (34%). Menurut SKRT 2001, Preeklampsia-eklampsia dan perdarahan berkontribusi terhadap 50% kematian maternal di Indonesia.¹

Penyebab pasti dari preeklampsia belum diketahui dengan pasti. Banyak teori yang telah dikemukakan oleh para ahli namun belum ada satu yang dianggap mutlak benar. Salah satu teori yang paling sering digunakan untuk menjelaskan patofisiologi preeklampsia adalah teori inflamasi. Pada kehamilan normal terjadi reaksi inflamasi dengan kadar yang rendah. Proses ini bukanlah merupakan bagian dari suatu penyakit namun melainkan suatu kondisi yang fisiologis.^{2,3} Preeklampsia terjadi ketika reaksi inflamasi meningkat sampai mengakibatkan dekompensasi sistem organ maternal. Reaksi inflamasi yang ekstrim ini merupakan kombinasi antara reaksi inflamasi pada kehamilan normal dan gangguan sirkulasi maternal akibat dari disfungsi sel endotel yang juga memicu terjadinya reaksi inflamasi. Sebaliknya, reaksi inflamasi yang terjadi akan memicu aktivasi leukosit dalam sirkulasi darah yang semakin memicu kerusakan endotel.⁴

C-Reactive Protein (CRP) adalah protein yang dihasilkan pada fase akut reaksi inflamasi sistemik dan merupakan penanda yang sensitif dan objektif untuk terjadinya inflamasi. *C-Reactive Protein* merupakan protein fase akut pertama yang berhasil diteliti. *C-Reactive Protein* dihasilkan oleh sel hepatosit dan meningkat pada infeksi akut, keganasan dan penyakit yang berhubungan dengan inflamasi. Sesuai dengan teori patogenesis preeklampsia yang merupakan akibat dari reaksi inflamasi, maka peningkatan kadar CRP dapat dijadikan faktor prediksi terjadinya preeklampsia. Saat ini, telah ada pengukuran CRP yang lebih sensitif yakni *high-sensitivity CRP* (hs-CRP). Dengan hs-CRP kita dapat menentukan batas bawah kadar CRP yang lebih akurat. Sehingga dewasa ini pengukuran dengan hs-CRP lebih sering dilakukan.^{5,6}

Pemeriksaan jumlah leukosit merupakan pemeriksaan rutin untuk menilai kondisi sistem imun dan

kadar inflamasi dalam tubuh. Peningkatan jumlah leukosit biasa dihubungkan dengan adanya infeksi, inflamasi, dan nekrosis jaringan. Keterlibatan proses inflamasi dalam patofisiologi terjadinya preeklampsia telah banyak dibahas dalam berbagai studi. Respon inflamasi melibatkan aktivasi dan peningkatan jumlah leukosit sebagai respon terhadap adanya signal inflamasi, sehingga peningkatan kadar leukosit juga dapat dijadikan sebagai faktor prediksi terjadinya preeklampsia.⁷

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan kasus kontrol pada 60 wanita hamil (30 kelompok kasus dan 30 kelompok kontrol) dengan umur kehamilan diatas 20 minggu yang memeriksakan diri ke Poliklinik atau Instalasi Gawat Darurat Kebidanan RSUP Sanglah, Denpasar mulai bulan Agustus 2016 sampai dengan bulan Januari 2017. Kasus adalah wanita hamil dengan preeklampsia dan kontrol adalah wanita hamil normal.

Pemilihan sampel penelitian dimulai dengan pemeriksaan seluruh pasien sesuai dengan Pedoman Terapi SMF Obstetri dan Ginekologi FK UNUD / RSUP Sanglah Denpasar. Kriteria inklusi kasus adalah wanita hamil janin tunggal dan hidup dengan usia kehamilan diatas 20 minggu, tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan diastolik ≥ 90 mmHg, proteinuria kualitatif $\geq +1$ atau kuantitatif $\geq 0,3$ g/L dalam urine 24 jam. Kriteria inklusi kontrol adalah wanita hamil janin tunggal dan hidup, umur kehamilan diatas 20 minggu, tekanan darah sistolik < 140 mmHg dan diastolik < 90 mmHg, proteinuria negatif. Ibu hamil dengan riwayat diabetes mellitus, riwayat penyakit kardiovaskular dan yang sedang mengalami infeksi dieksklusi dari penelitian ini.

Pasien hamil yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, serta bersedia mengikuti penelitian ini setelah mendapatkan *informed consent*, diminta untuk menandatangani formulir pernyataan bersedia mengikuti penelitian yang telah disediakan. Dengan spuit dilakukan pengambilan darah pada vena cubiti sebanyak total 6cc, sampel sebanyak 3cc pertama dimasukkan kedalam tabung *serum separator tube* dan 3cc sisanya ke tabung yang berisi EDTA. Tabung *serum separator tube* dikirim ke laboratorium klinik Prodia untuk pemeriksaan kadar hs-CRP dan tabung EDTA dikirim ke laboratorium RSUP Sanglah untuk pemeriksaan kadar leukosit. Sampel yang diambil langsung dikirimkan ke laboratorium untuk mencegah kerusakan sampel.

Pemeriksaan hs-CRP merupakan pemeriksaan dengan prinsip CRP manusia beraglutinasi dengan partikel latex yang dilapisi dengan antibodi monoklonal anti - CRP. Presipitat yang terjadi diukur

secara turbidimetrik. Metode penelitian adalah *particle enhanced immuno-turbidimetric*. Sampel yang digunakan adalah serum darah dengan stabilitas sampel 3 hari pada suhu 4°C, 6 bulan pada suhu -20°C. Pemeriksaan menggunakan alat COBAS C501. Pemeriksaan jumlah leukosit merupakan bagian dari pemeriksaan darah lengkap. Darah yang diambil kemudian dimasukkan pada tabung yang berisi EDTA kemudian dimasukkan ke dalam alat *automatic hematology analyzer*. Kemudian dilakukan beberapa tes atau uji, antara lain karakteristik sampel disajikan secara deskriptif, dengan menggunakan grafik dan tabel, uji homogenitas data dengan *t-independent*, uji *Chi Square* untuk menentukan rasio odds hs-CRP dan leukosit serum terhadap risiko terjadinya preeklampsia.

HASIL

Pada penelitian kasus kontrol ini dilakukan uji *t-independent* terhadap variabel umur, umur kehamilan dan paritas. Hasil analisis disajikan pada

Tabel 1 variabel umur, umur kehamilan dan paritas didapatkan nilai p untuk masing-masing faktor risiko adalah > 0,05, yang menyatakan bahwa tidak adanya perbedaan antara kedua kelompok.

Untuk mengetahui hubungan antara kadar Hs-CRP serum dengan preeklampsia dipakai uji *Chi-Square* yang disajikan pada Tabel 2. Dengan menggunakan kurva ROC didapatkan bahwa nilai *cut off point* kadar Hs-CRP adalah 13,60 dengan nilai sensitivitas 73,3% dan nilai spesifisitas 73,3%. Tabel 2 menunjukkan bahwa kadar Hs-CRP serum yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia sebesar 7,5 kali (RO = 7,56, IK 95% = 2,41-23,75, p = 0,001).

Untuk mengetahui hubungan antara kadar leukosit serum dengan preeklampsia dipakai uji *Chi-Square* yang disajikan pada Tabel 3. Dengan menggunakan kurva ROC didapatkan bahwa nilai *cut off point* kadar leukosit adalah 12,84 dengan nilai sensitivitas 76,7% dan nilai spesifisitas 73,3%. Tabel 3 menunjukkan bahwa kadar leukosit serum yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia sebesar 9 kali (RO = 9,04, IK 95% = 2,80-29,13, p = 0,001).

Untuk mengetahui hubungan antara kadar hs-CRP dan leukosit serum dengan preeklampsia dipakai uji *Chi-Square* yang disajikan pada Tabel 4. Gabungan kadar hs-CRP dan leukosit serum yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia sebesar 13,5 kali (RO = 13,50, IK 95% = 3,33-54,67, p = 0,001).

DISKUSI

Beberapa faktor telah terbukti menjadi faktor risiko terjadinya preeklampsia, diantaranya adalah usia ibu yang terlalu muda (20 tahun) atau terlalu tua (35 tahun), nuliparitas, obesitas, kehamilan ganda dan riwayat penyakit hipertensi sebelumnya. Pada penelitian ini diketahui bahwa tidak terdapat perbedaan nilai rerata pada variabel umur, umur kehamilan, dan paritas antara kedua kelompok.

Dari hasil penelitian didapatkan rerata umur ibu kelompok kasus adalah 31,37±6,19 tahun dan rerata kelompok kontrol adalah 29,27±3,47 tahun, dengan nilai p=0,126. Hal ini berarti tidak ada perbedaan umur antara kelompok kasus dengan kelompok kontrol. Umur yang ekstrim merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia. Usia yang terlalu muda maupun terlalu tua merupakan predisposisi terjadinya preeklampsia.⁸

Rerata umur kehamilan kelompok kasus adalah 37,47±2,15 dan rerata kelompok kontrol adalah 38,20±1,35, dengan nilai p = 0,335. Hal ini berarti bahwa tidak ada perbedaan umur kehamilan antara kelompok kasus dengan kelompok kontrol. Preeklampsia merupakan kelainan yang hanya

Tabel 1 Distribusi karakteristik umur, umur kehamilan dan paritas pada kelompok kasus dan kelompok kontrol

Faktor risiko	Kelompok Preeklampsia (n=30)		Kelompok Kehamilan Normal (n=30)		p
	Rerata	SB	Rerata	SB	
Umur (tahun)	31,37	6,1955	29,27	3,47	0,126
Umur kehamilan	37,47	2,15	38,20	1,35	0,335
Paritas	1,13	1,01	0,90	0,85	0,118

Tabel 2 Hubungan antara kadar hs-CRP serum dengan preeklampsia

Variabel	Kelompok	Kelompok		RO	IK 95%	p
		Kasus	Kontrol			
Hs-CRP	Tinggi	22	8	7,56	2,41-23,75	0,001
	Normal	8	22			

Tabel 3 Hubungan antara kadar leukosit serum dengan preeklampsia

Variabel	Kelompok	Kelompok		RO	IK 95%	P
		Kasus	Kontrol			
Leukosit	Tinggi	23	8	9,04	2,80-29,13	0,001
	Normal	7	22			

Tabel 4 Hubungan antara kadar hs-CRP dan leukosit serum dengan preeklampsia

Variabel	Kelompok	Kelompok		RO	IK 95%	P
		Kasus	Kontrol			
Hs-CRP dan Leukosit	Tinggi	18	3	13,50	3,33-54,67	0,001
	Normal	12	27			

terjadi pada kehamilan dan usia kehamilan diatas 20 minggu. Menurut onset terjadinya preeklampsia dapat dikelompokkan menjadi dua kelompok yakni: *early onset preeclampsia* yang terjadi pada usia kehamilan < 34 minggu dan *late onset preeclampsia* yang terjadi pada usia kehamilan > 34 minggu. Semakin dini terjadinya preeklampsia, semakin parah kerusakan yang terjadi dan menimbulkan mortalitas serta morbiditas yang lebih tinggi baik pada ibu maupun bayi. Namun, patofisiologi keduanya adalah sama, yakni disfungsi endotel.⁹

Rerata paritas kelompok kasus adalah $1,25 \pm 1,21$ dan rerata kelompok kontrol adalah $1,60 \pm 1,10$, dengan nilai $p = 0,343$. Hal ini berarti bahwa tidak ada perbedaan paritas antara kelompok kasus dengan kelompok kontrol. Nuliparitas merupakan salah satu faktor risiko utama terjadinya preeklampsia. Dua per tiga kasus preeklampsia terjadi pada nulipara.¹⁰

Penggunaan marker untuk deteksi dini terjadinya preeklampsia dapat dimulai sejak usia kehamilan > 20 minggu. Pada trimester pertama tidak direkomendasikan penggunaan marker untuk deteksi dini terjadinya preeklampsia karena penelitian sebelumnya menunjukkan tidak ada perbedaan kadar marker pada trimester pertama, sehingga tidak dapat digunakan sebagai deteksi dini preeklampsia pada trimester pertama.

Respon imun selama kehamilan merupakan hal yang sangat menentukan kesuksesan suatu kehamilan. Gangguan pada toleransi sistem imun dari maternal dan fetus akan mengakibatkan gangguan pada kehamilan seperti preeklampsia. Sistem imun dan inflamasi memegang peranan penting pada implantasi, plasentasi, dan persalinan.⁸ Adaptasi imun selama kehamilan bertujuan untuk mencegah penolakan imun terhadap fetus. Hal ini ditandai dengan menurunnya kadar sitokin *T-Helper 1*, interleukin, interferon gamma, dan TGF serta peningkatan kadar sitokin *T-Helper 2* sehingga menurunkan reaksi imun terhadap fetus dan terjadi toleransi terhadap fetus.¹¹

Plasenta telah diketahui sebagai penyebab terjadinya preeklampsia. Gangguan *remodelling* pada invasi trofoblas yang lazim ditemukan pada preeklampsia akan menyebabkan insufisiensi plasenta. Pada preeklampsia, plasenta yang mengalami hipoperfusi dan iskemia merupakan sumber potensial untuk radikal bebas (*reactive oxygen species*) dan sitokin yang kemudian akan menginduksi terjadinya stress oksidatif dan disfungsi endotel. Pada tubuh ibu, respon inflamasi akan mengkasikan sitokin pro inflamasi, diantaranya adalah *tumor necrosis factor- alpha*, interleukin-6, dan CRP. Penanda inflamasi tersebut

akan semakin meningkat seiring dengan kerusakan endotel yang terjadi.¹²

Sebaliknya, reaksi inflamasi yang terjadi akan memicu aktivasi leukosit dalam sirkulasi darah yang semakin memicu kerusakan endotel.⁴ Plasenta yang telah mengalami hipoperfusi pada preeklampsia merupakan sumber *reactive oxygen species*, dan sitokin inflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor α* (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6) dan *C-reactive Protein* (CRP), hal tersebut yang dianggap dapat menginduksi terjadinya stress oksidatif dan disfungsi sel endotelial. Respon inflamasi lainnya yang umum ditemukan adalah meningkatnya kadar leukosit yang beredar dalam darah. Leukosit akan menghasilkan L-Selectin yang berperan untuk adhesi ke endotelium, dan dikuatkan oleh *vascular cell adhesion molecule 1*. Dengan adanya sitokin, netrofil akan diaktifkan dan menghasilkan *chemo-attractants* yang akan semakin memperberat respon inflamasi.¹² *C-Reactive Protein* (CRP) adalah protein yang dihasilkan pada fase akut reaksi inflamasi sistemik dan merupakan penanda yang sensitif dan objektif untuk terjadinya inflamasi. *C-Reactive Protein* merupakan protein fase akut pertama yang berhasil diteliti. *C-Reactive Protein* dihasilkan oleh sel hepatosit dan meningkat pada infeksi akut, keganasan dan penyakit yang berhubungan dengan inflamasi. *C-Reactive Protein* disintesis oleh sel hepatosit dan diklasifikasikan sebagai protein fase akut reaksi inflamasi karena peningkatan kadarnya dalam plasma saat terjadi infeksi dan inflamasi. Kemungkinan CRP berperan sebagai *scavenger* dengan mengaktifkan jalur komplemen klasik dan bertanggung jawab untuk mengeliminasi benda asing dan debris dari sirkulasi darah. *C-Reactive Protein* yang dihasilkan akan berikatan dengan *phosphocoline*. Pada plasenta ditemukan *phosphocoline transferase* yang membantu *phosphocoline* berikatan dengan neurokinin B dan mengaktifkan neurokinin 3. Neurokinin 3 berperan dalam terjadinya hipertensi dalam kehamilan dan kerusakan ginjal. Studi terakhir menunjukkan bahwa CRP meningkatkan opsonisasi dan fagositosis dari sel apoptosis. Setelah sel mengalami nekrosis, efek CRP akan berkurang.^{4,13,14}

Nilai *cut off point* hs-CRP yang didapatkan pada penelitian ini adalah 13,60. Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan bahwa kadar hs-CRP pada preeklampsia lebih tinggi dibandingkan kehamilan normal. Dengan menggunakan uji *chi-square* didapatkan bahwa terdapat hubungan antara kadar hs-CRP dengan preeklampsia, selanjutnya diketahui bahwa kadar hs-CRP tinggi dapat meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia sebesar 7,5 kali (RO = 7,56, IK 95% = 2,41-23,75, $p = 0,001$).

Beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya juga menunjukkan peningkatan bahwa hs-CRP secara signifikan berhubungan dengan kejadian preeklampsia. Sogani dan Sarkar pada tahun 2013 meneliti populasi wanita yang tidak hamil, wanita hamil normal dan preeklampsia. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa kadar hs-CRP meningkat pada kelompok preeklampsia dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil dan wanita hamil normal.¹⁵

Penelitian lanjutan yang dapat dilakukan adalah untuk menilai hubungan antara peningkatan hs-CRP dengan derajat preeklampsia. Atighpour dkk dan Bargale dkk menyimpulkan bahwa peningkatan hs-CRP sesuai dengan derajat preeklampsia. Penelitian ini membagi kelompok preeklampsia menjadi dua yakni preeklampsia ringan dan preeklampsia berat. Hs-CRP lebih meningkat pada kelompok preeklampsia berat dibandingkan dengan preeklampsia ringan atau hamil normal.⁵

Di Indonesia, penelitian mengenai hs-CRP dan preeklampsia pernah diteliti di Pare-pare oleh Idris dkk pada tahun 2010-2011 dengan kesimpulan kadar hs-CRP lebih tinggi pada preeklampsia dibanding dengan kehamilan normal.¹⁶

Kelemahan dari beberapa studi, termasuk penelitian yang kami lakukan adalah bahwa pengukuran hs-CRP hanya dilakukan satu kali selama kehamilan. Jika pengukuran dilakukan secara berkala akan lebih menggambarkan pola peningkatan hs-CRP pada preeklampsia.⁵

Sistem inflamasi tubuh bereaksi terhadap signal yang dianggap membahayakan tubuh. Signal tersebut dapat berasal dari luar tubuh seperti patogen, atau dalam tubuh sendiri seperti produk yang dihasilkan oleh trauma, iskemia, nekrosis, atau stress oksidatif. Respon inflamasi melibatkan aktivasi dan peningkatan jumlah leukosit sebagai respon terhadap adanya signal inflamasi. Hal ini mendasari hubungan antara peningkatan leukosit dengan terjadinya preeklampsia. Disfungsi endotel menyebabkan gangguan invasi trofoblas pada arteri spiralis yang menyebabkan iskemia uteroplasenta dan hipoksia kronis. Hal tersebut akan mengaktifkan sistem imun tubuh salah satunya dengan memproduksi leukosit.²

Pemeriksaan darah lengkap atau *complete blood count* merupakan salah satu pemeriksaan darah yang paling sering dilakukan saat ini. Salah satu komponen dari pemeriksaan darah lengkap adalah evaluasi jumlah leukosit untuk menilai kondisi imun tubuh. Peningkatan jumlah leukosit disebut leukositosis, yang biasanya terjadi pada infeksi, inflamasi, dan nekrosis jaringan. Leukositosis juga dapat merupakan respon terhadap stress fisik dan

emosional, namun biasanya akan kembali ke nilai normal dalam hitungan jam.¹²

Nilai *cut off point* leukosit yang didapatkan pada penelitian ini adalah 12,84. Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan bahwa kadar leukosit pada preeklampsia lebih tinggi dibandingkan kehamilan normal. Dengan menggunakan uji *chi-square* didapatkan bahwa terdapat hubungan antara kadar leukosit dengan preeklampsia, selanjutnya diketahui bahwa kadar leukosit tinggi dapat meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia sebesar 9 kali (RO = 9,04, IK 95% = 2,80-29,13, p = 0,001).

Beberapa studi menunjukkan adanya peningkatan jumlah leukosit pada wanita dengan preeklampsia. Mihu dkk pada tahun 2010 membuktikan bahwa leukosit dan neutrofil dapat digunakan sebagai marker inflamasi pada preeklampsia. Studi lainnya juga telah dilakukan oleh Canzoneri pada tahun 2009 serta oleh Pughikimo tahun 2015. Kedua penelitian tersebut juga menyimpulkan hal yang sama, yakni ditemukannya peningkatan kadar leukosit serum pada preeklampsia.^{2,7,13}

Namun studi yang dilakukan oleh Catarino, dkk tidak didapatkan perbedaan yang signifikan dari jumlah leukosit antara kelompok preeklampsia dengan kontrol. Pada penelitian ini didapatkan peningkatan kadar leukosit pada kasus preeklampsia namun tidak signifikan, karena juga didapatkan peningkatan kadar leukosit pada kehamilan normal.¹² Sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai profil jumlah leukosit pada preeklampsia.

Hs-CRP dan leukosit keduanya merupakan marker inflamasi tubuh. Hal ini sesuai dengan teori terkini penyebab preeklampsia, dimana menurut penelitian yang dilakukan, disimpulkan bahwa inflamasi merupakan penyebab terjadinya preeklampsia. Dari hasil penelitian yang kami dapatkan, hs-CRP dan leukosit dapat digunakan sebagai marker terjadinya preeklampsia. Masing-masing dapat digunakan sebagai marker tunggal deteksi dini terjadinya preeklampsia. Dimana kadar hs-CRP yang tinggi dapat meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia sebesar 7,5 kali, dan kadar leukosit yang tinggi dapat meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia sebesar 9 kali. Dalam hal efisiensi biaya, pemeriksaan leukosit memerlukan biaya yang lebih rendah dibandingkan hs-CRP. Kami merekomendasikan penggunaan leukosit sebagai marker deteksi dini terjadinya preeklampsia. Jika kedua marker tersebut digabung, kadar hs-CRP dan leukosit serum yang tinggi meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia sebesar 13,5 kali. Dapat ditarik kesimpulan bahwa jika kedua marker tersebut meningkat, maka berisiko lebih tinggi untuk terjadinya preeklampsia dibandingkan

jika penggunaan marker masing-masing secara independen.

Penelitian lain yang menunjang masing-masing marker sebagai faktor risiko terjadinya preeklampsia telah disebutkan sebelumnya diatas, namun penelitian yang khusus meneliti gabungan hs-CRP dan leukosit sebagai marker preeklampsia belum kami temukan sampai saat ini.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan simpulan bahwa kadar hs-CRP dan leukosit serum yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia. Berdasarkan simpulan tersebut penulis merekomendasikan untuk melakukan penelitian lanjutan untuk membuktikan peningkatan hs-CRP dan leukosit serum merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia. Dan ibu hamil disarankan untuk melakukan pemeriksaan kadar hs-CRP dan leukosit serum untuk antisipasi dan deteksi dini preeklampsia.

DAFTAR PUSTAKA

- Hernawati I. Analisis Kematian Ibu di Indonesia Tahun 2010. Sitasi 24 Desember 2013. Diunduh dari <http://www.kesehatanibu.depkes.go.id/wp-content/plugins/download-monitor/download.php?id=3>.
- Mihu D, Sabau L, Costin N, Ciortea R, Oancea M, Malutan A. Evaluation of Leucocytes and Neutrophils, Markers of Inflammatory Syndrome in Preeclampsia. *Applied Medical Informatics*. 2010; 27(3): 15-22.
- Lopez-Jaramillo P, Herrera J A, Arenas-Mantilla M, Jaureguia IE, Mendoza MA. Subclinical Infection as a Cause of Inflammation in Preeclampsia. *Revista Latinoamericana de Hipertension*. 2007; 2: 98-101.
- Nanda K, Sadanand G, Muralidhara Krishna CS, Mahadevappa KL. C-Reactive Protein as a Predictive Factor of Preeclampsia. *International Journal Biology Medical Research*. 2012; 3(1): 1307-1310.
- Shaikh H, Shaikh Y, Shaikh GS, Shaikh RB. Elevated Serum C-Reactive Protein Level in Obese Pregnant Women. *Journal of Liaquat University Medical Health Science*. 2012; 11: 1-4.
- Deron SJ. C-Reactive Protein : An Inflammatory Biomarker in Clinical Practice. *The Journal of Lancaster General Hospital*. 2007; 2: 63-68.
- Canzoneri BJ, Lewis DF, Groome L, and Wang Y. Increased Neutrophil Numbers Account for Leukocytosis in Women with Preeclampsia. *American Journal Perinatology*. 2009; 26(10): 729-732.
- Kaul A, and Karoli R. Update on Immunology, Pathogenesis and Management of Preeclampsia-Reviewed. *Journal Hematology Transfusion*. 2014; 4(3): 1054.
- Petla LT, Chikkala R, Ratanakar KS, Kodati V, Sritharan V. Biomarkers for the Management of Preeclampsia in Pregnant Women. *Indian Journal Medical Research*. 2013; 3: 60-67.
- Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, and Von Dadelszen P. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorder of Pregnancy. *International Journal of Women Cardiovascular Health*. 2014: 105-145.
- Abbas AK, Litchman AH, and Pillai S. *Basic Immunology Functions and Disorder of the Immune System Edisi ke-5*. Canada. Elsevier. 2016.
- Catarino C, Santos-Silva A, Belo L, Rocha-Pereira P, Rocha, S, Patricio B, Quintanilha A, and Rebelo I. Inflammatory Disturbances in Preeclampsia : Relationship Between Maternal and Umbilical Cord Blood. *Journal of Pregnancy*. 2012: Id 684384.
- Pughikumo OC, Pughikumo DT, dan Omunake HE. White Blood Cell Counts in Pregnant Women in Port Harcourt Nigeria. *Journal of Dental and Medical Science*. 2015; 14 (3): 01-03.
- Mohaupt MG. 2014. C Reactive Protein and Its Role in Preeclampsia. *Hypertension*. 2015; 65: 285-286.
- Sogani S, dan Sarkar PD. Maternal Serum High Sensitive C-Reactive Protein in Non-Gestation and Preeclamptic Gestation. *Biomedical & Pharmacology Journal*. 2013; 6(1): 107-110.
- Idris I. Kadar C-Reactive Protein (hs-CRP) pada Preeklampsia. *JST Kesehatan*. 2011; 1(3): 296-300.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution