



Kadar serum interleukin-10 yang rendah sebagai faktor risiko terjadinya preeklampsia

DOAJ
DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

CrossMark

Andy Yusrizal,* IGP Surya, IN Hariyasa Sanjaya

ABSTRACT

Preeklampsia described as a special syndrome of pregnancy that can affect every organ system and is one of the leading causes of maternal and infant deaths in the world, as well as the second leading cause of maternal death after bleeding in Indonesia. One of the most studied theories is immune maladaptation in which the role of the immune system in pregnancy as the mother's immune system. The most prominent immune maladaptation marker in the current pathogenesis of preeclampsia is Interleukin-10 (IL-10). The purpose of this study was to determine the role of IL-10 in the mechanism of the occurrence of preeclampsia. This study is a case-control study conducted at the Department / KSM Obstetrics and Gynecology of

Sanglah Hospital Denpasar and Prodia Laboratory for 6 months, from June 2017 to December 2017. The sample is a single pregnancy over 20 weeks fulfil the inclusion and exclusion criteria. A total of 60 samples consisted of 30 preeclampsia as case group and 30 without preeclampsia as a control group. In both groups measured total serum levels of Interleukin-10 than analyzed by Chi Square test. The result from Chi Square test showed a relationship between IL-10 and preeclampsia. The low levels of IL-10 had a 5.5 times higher risk of preeclampsia (OR = 5.5, 95% IK = 1.81-16.68, p = 0.002) compared with high IL-10 levels. It was concluded that low level IL-10 was a risk factor for preeclampsia.

Keywords: Pregnancy, Preeclampsia, Interleukin-10

Cite This Article: Yusrizal, A., Surya, I.G.P., Sanjaya, I.N.H. 2019. Kadar serum interleukin-10 yang rendah sebagai faktor risiko terjadinya preeklampsia. *Medicina* 50(2): 266-269. DOI:10.15562/Medicina.v50i2.533

ABSTRAK

Preeklampsia (PE) digambarkan sebagai sindrom khusus kehamilan yang dapat mengenai setiap sistem organ dan merupakan salah satu penyebab kematian ibu dan bayi di dunia, serta penyebab kematian ibu nomor dua tertinggi setelah perdarahan di Indonesia. Salah satu teori yang banyak dipelajari adalah maladaptasi imun dimana peran sistem imun dalam kehamilan sebagai sistem kekebalan tubuh ibu. Penanda maladaptasi imun yang diduga paling berperan pada patogenesis preeklampsia saat ini adalah IL-10. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui pengaruh interleukin-10 serum pada ibu hamil sebagai faktor risiko terjadinya preeklampsia. Penelitian ini merupakan studi kasus-kontrol yang dilakukan pada Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUP Sanglah Denpasar dan Laboratorium

Prodia selama 6 bulan, dari Juni 2017 sampai dengan Desember 2017. Sampel adalah ibu hamil tunggal hidup di atas 20 minggu yang memenuhi kriteria dan bersedia ikut serta dalam penelitian. Total sejumlah 60 sampel yang terdiri atas 30 preeklampsia dan 30 kehamilan normal. Kedua kelompok diukur kadar total serum IL-10 kemudian dilakukan analisis dengan *Chi square*. Hasil yang didapatkan dari uji *Chi-Square* menunjukkan terdapat hubungan antara kadar IL-10 dengan preeklampsia. Rendahnya kadar IL-10 mempunyai risiko 5,5 kali lebih tinggi terhadap terjadinya preeklampsia (OR = 5,5, IK 95% = 1,81-16,68, p = 0,002) dibandingkan dengan kadar IL-10 yang tinggi. Disimpulkan kadar serum IL-10 yang rendah merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia.

Departemen/KSM Obstetrik dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Sanglah, Denpasar, Bali
andy.yzl@live.com

Kata Kunci: Kehamilan, Preeklampsia, Immunologi, Interleukin-10

Cite Pasal Ini: Yusrizal, A., Surya, I.G.P., Sanjaya, I.N.H. 2019. Kadar serum interleukin-10 yang rendah sebagai faktor risiko terjadinya preeklampsia. *Medicina* 50(2): 266-269. DOI:10.15562/Medicina.v50i2.533

*Correspondence to:

Andy Yusrizal, Departemen/KSM Obstetrik dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ RSUP Sanglah, Denpasar, Bali
andy.yzl@live.com

PENDAHULUAN

Kematian ibu sampai saat ini masih merupakan salah satu masalah kesehatan dunia yang perlu diperhatikan. Preeklampsia (PE) masih merupakan salah satu penyebab utama kematian ibu dan janin. Preeklampsia dikenal sebagai "*disease of theories*" karena penyebab yang pasti masih belum diketahui.

Preeklampsia merupakan penyakit hipertensi yang paling sering pada kehamilan, terjadi antara 5-8% di setiap kehamilan dan 18% dari kasus tersebut mengakibatkan kematian di Amerika.¹ Preeklampsia digambarkan sebagai sindrom khusus kehamilan yang dapat mengenai setiap sistem organ.² Di Indonesia, angka kejadian PE antara

Diterima: 2018-11-05
Disetujui: 2019-02-04
Diterbitkan: 2019-08-01

2,1-8,5%.³ Sedangkan di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Denpasar, PE dilaporkan sebesar 7,31%.⁴

Saat ini, komunitas ilmiah belum dapat menjelaskan mekanisme yang bertanggung jawab dalam terjadinya PE dan eklampsia.⁵ Meski demikian, maladaptasi imun, perkembangan plasenta yang tidak adekuat, invasi trofoblast, iskemik plasenta, stres oksidatif dan trombosis adalah sebuah teori yang menunjukkan faktor kunci dari perkembangan preeklampsia.⁶

Peranan imun dalam kehamilan sebagai sistem kekebalan tubuh ibu sangat unik, karena harus menerima janin yang bersifat *semi-alogenik*. Kehamilan yang sukses tergantung pada kemampuan sistem kekebalan tubuh ibu untuk toleran terhadap antigen paternal dan fetus sebagai patogen.⁷ Pada PE terdapat peningkatan signifikan sitokin pro-inflamasi dan penurunan produksi sitokin anti-inflamasi interleukin-10 (IL-10) dari plasenta.¹

Interleukin-10 merupakan sitokin kehamilan yang memainkan peranan penting dalam menjaga keseimbangan antara anti-inflamasi dan pro-inflamasi pada hubungan maternal dan fetal.⁸ Peningkatan respon inflamasi pada PE dapat diduga karena terjadinya penurunan jumlah dari IL-10. Hasil penelitian mengenai preeklampsia dan IL-10 sistemik tidak konsisten, ada yang menunjukkan penurunan IL-10 dan beberapa menunjukkan adanya peningkatan jumlah dari IL-10 di dalam darah, yang lain menemukan bahwa tidak adanya perbedaan dengan kehamilan normal.^{9,10,11}

TUJUAN

Atas dasar angka kematian ibu di Indonesia yang masih tinggi dengan salah satu penyebabnya adalah PE serta masih adanya kontroversi tentang pengaruh dan perbedaan hasil pada IL-10 serum

pada ibu hamil dengan PE, dan juga masih kurangnya penelitian tentang IL-10 dan PE di Indonesia, maka peneliti akan mencoba mengkaji tentang pengaruh IL-10 serum pada ibu hamil sebagai faktor risiko terjadinya PE.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan studi kasus-kontrol di Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUP Sanglah Denpasar dan Laboratorium Prodia dari Juni 2017 sampai Desember 2017. Sampel adalah ibu hamil yang datang ke Instalasi Rawat Darurat atau Poliklinik Kebidanan dan Penyakit Kandungan RSUP Sanglah Denpasar dengan umur kehamilan diatas 20 minggu yang memenuhi kriteria dan bersedia ikut serta dalam penelitian. Didapatkan 60 orang ibu hamil dengan 30 ibu hamil menderita PE dan 30 ibu dengan kehamilan normal. Ibu hamil melakukan pengisian kuisioner dan pemeriksaan serum darah untuk mengidentifikasi kadar serum IL-10 di laboratorium prodia. Selanjutnya dilakukan analisa data serta uji *chi square*. Penelitian ini sudah mendapatkan kelaikan etik dengan no : 209/ UN.14.2/KEP/2016.

HASIL

Pada studi *case-control* ini dilakukan uji *t-independent* terhadap variabel umur, umur kehamilan, dan paritas. Hasil analisis disajikan pada Tabel 1.

Pada Table 1 di atas, variabel umur dan paritas didapatkan nilai p untuk masing-masing variabel adalah > 0,05, yang menyatakan bahwa tidak adanya perbedaan antara kedua kelompok. Sedangkan umur kehamilan dan kadar IL-10 didapatkan nilai p < 0,05 yang menyatakan bahwa adanya perbedaan antara kedua kelompok.

Dengan menggunakan kurva ROC didapatkan nilai *cut-off point* kadar serum IL-10 adalah 1,03 pg/mL

Tabel 1 Distribusi Karakteristik Umur, Umur Kehamilan, dan Paritas pada Kedua Kelompok

Faktor risiko	Kehamilan dengan Preeklampsia (n=30)	Kelompok Kehamilan Normal (n=30)	p
Umur (tahun)	31,33 ± 6,59	28,37 ± 6,31	0,080
Umur kehamilan (minggu)	35,63 ± 4,44	37,97 ± 2,03	0,011
Paritas	1,00 ± 0,98	0,93 ± 1,23	0,817

Tabel 2 Hubungan antara Kadar Interleukin-10 dengan Preeklampsia

		Kelompok		OR	IK 95%	p
		Kasus	Kontrol			
Kadar serum IL-10	Rendah	22	10	5,50	1,81-16,68	0,002
	Tinggi	8	20			

dengan nilai sensitivitas 73,3% dan nilai spesifisitas 70,0%. Untuk mengetahui hubungan antara kadar serum IL-10 dengan PE dipakai uji *Chi-Square* yang disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2 menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kadar serum IL-10 dengan PE. Selanjutnya diketahui bahwa kadar serum IL-10 rendah dapat meningkatkan risiko terjadinya PE sebesar 5,5 kali (OR = 5,5, IK 95% = 1,81-16,68, p = 0,002).

DISKUSI

Preeklampsia digambarkan sebagai sindrom khusus kehamilan yang dapat mengenai setiap sistem organ.² Saat ini, komunitas ilmiah belum dapat menjelaskan mekanisme yang bertanggung jawab dalam terjadinya PE dan eklampsia.⁵ Pada PE terdapat peningkatan signifikan sitokin pro-inflamasi dan penurunan produksi sitokin anti-inflamasi IL-10 dari plasenta.¹

Pada penelitian ini didapatkan rerata umur kelompok PE adalah 31,33±6,59 tahun dan kelompok hamil normal adalah 28,37±6,31 tahun, dengan nilai p = 0,080. Hal ini berarti bahwa tidak ada perbedaan umur antara pasien PE dengan pasien normal. Berdasarkan Kumari dkk,¹² usia memiliki pengaruh penting pada kejadian gangguan hipertensi dalam kehamilan. Pada penelitian tersebut didapatkan bahwa usia ibu <20 tahun dan >30 tahun lebih rentan terhadap kejadian PE.¹² Penelitian lain juga menjelaskan bahwa usia ibu ≤ 19 tahun dihubungkan dengan peningkatan kejadian PE ringan (60%) dan berat (40%), tetapi tidak dengan kejadian hipertensi kronis maupun superimposed. Sebaliknya kejadian hipertensi kronis dan superimposed cenderung meningkat 30% pada usia 35-39 tahun dan 80% pada usia ≥40 tahun.¹³ Sesuai dengan penelitian sebelumnya, penelitian ini mendapatkan bahwa usia pada kelompok PE lebih tinggi dibandingkan pada kelompok hamil normal.

Penelitian ini mendapatkan rerata paritas kelompok PE adalah 1,00±0,98 dan rerata kelompok hamil normal adalah 0,93±1,23, dengan nilai p = 0,817. Hal ini berarti bahwa tidak ada perbedaan paritas antara kelompok PE dengan hamil normal. Risiko terjadinya preeklampsia meningkat pada nulipara (26%) dibandingkan multipara (17%). Kehamilan sebelumnya memberikan efek perlindungan terhadap risiko PE yang mungkin memiliki dasar imunologi. Pada ibu dengan kehamilan pertama mengalami PE, memiliki risiko yang lebih tinggi terjadinya PE kembali pada kehamilan selanjutnya.¹⁴

Pada rerata usia kehamilan kelompok PE didapatkan 35,63±4,44 minggu dan kelompok hamil

normal adalah 37,97±2,03 minggu, dengan nilai p = 0,011. Hal ini berarti bahwa ada perbedaan usia kehamilan antara pasien PE dengan pasien hamil normal. Perbedaan pada umur kehamilan mungkin diakibatkan oleh lebih banyaknya kelompok kasus yang datang pada umur kehamilan preterm akibat kondisi PE yang perlu penanganan dan perawatan, sedangkan kelompok kontrol datang karena kondisi inpartu pada kehamilan aterm.

Dengan uji *Chi-Square* didapatkan bahwa rendahnya kadar serum IL-10 mempunyai risiko 5,5 kali lebih tinggi terjadinya preeklampsia (OR = 5,5, IK 95% = 1,81-6,68, p = 0,002) dibandingkan dengan kadar serum IL-10 yang tinggi. Preeklampsia merupakan penyakit dengan banyaknya teori dan sedikit kesepakatan tentang penyebab utama PE. Salah satu teori yang mendasari terjadinya PE adalah perubahan sistem imun maternal terhadap sifat *alogenik* fetus dan gangguan regulasi oksigen plasenta.¹

Ada beberapa bukti yang mendukung adanya respon imun ibu dalam timbulnya PE. Pertama, beberapa kumpulan imun dapat meningkatkan faktor risiko berkembangnya preeklampsia, termasuk timbulnya penyakit autoimun. Kedua, primiparitas, berganti pasangan dan interval yang singkat berhubungan badan dan kehamilan merupakan faktor risiko terjadinya PE, ini menunjukkan adanya respon antigen dari ayah. Hipotesis ini didukung oleh kemampuan *seminal plasma* untuk menekan respon penerimaan wanita untuk antigen dari ayah. Terakhir, konsentrasi dari sitokin pro-inflamasi secara signifikan meningkat dan produksi sitokin anti-inflamasi IL-10 plasenta menurun pada wanita dengan preeklampsia.¹

Interleukin-10 merupakan suatu sitokin yang penting selama kehamilan. Abnormalitas produksi IL-10 mungkin menyebabkan komplikasi pada kehamilan. Interleukin-10 mempunyai peran penting dalam aktivasi sel B dan produksi auto antibodi sebagai faktor yang mempertahankan dan juga faktor yang menghambat produksi sitokin Th1. Interleukin-10 merupakan kunci keseimbangan anti-inflamasi dan pro-inflamasi dalam hubungan fetus dan maternal. Berdasarkan ini, IL-10 terikat dalam patogenesis preeklampsia.¹⁵ Secara teori dikatakan bahwa IL-10 terjadi penurunan pada pasien PE dibandingkan dengan kehamilan normal. Namun, tidak semua penelitian mendapatkan hasil penurunan IL-10, beberapa penelitian juga mendapatkan peningkatan atau tidak adanya perbedaan IL-10 yang berarti pada pasien PE.¹⁶

Pada penelitian ini didapatkan bahwa *cut-off* kadar serum IL-10 adalah 1,03 pg/mL dengan nilai sensitivitas 73,3% dan nilai spesifisitas 70,0%. Sehingga dikatakan bahwa kadar serum IL-10

yang rendah pada penelitian ini mempunyai risiko terjadinya PE. Hasil ini sesuai dengan penelitian Kumar dkk,¹¹ dimana didapatkan kadar sitokin (IL-4, IL-10, TNF- α dan INF- γ) pada kelompok PE lebih rendah dibandingkan dengan kadar sitokin pada kelompok non-preeklampsia. Hasil yang sama didapatkan pula pada penelitian Wang dkk,¹⁷ dimana konsentrasi IL-10 secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok kehamilan normal. Pada penelitian tersebut dikatakan bahwa IL-10 merupakan sitokin Th2 penting yang dapat menghambat produksi sitokin pro-inflamasi dan respon imun sel.¹⁷ Diketahui bahwa IL-10 menghambat peningkatan regulasi MMP-2 dan MMP-9 dan mempromosikan penghentian reaksi penolakan Th1 pada pasien terhadap unit janin-plasenta pada kehamilan. Ekspresi rendah pada awal trimester kedua dapat menyebabkan terjadinya PE.¹¹ Selain itu IL-10 juga dipercaya mempunyai peran penting dalam aktivasi sel B dan produksi auto antibodi sebagai faktor yang mempertahankan dan juga faktor yang menghambat produksi sitokin Th1. Interleukin-10 merupakan kunci keseimbangan anti-inflamasi dan pro-inflamasi dalam hubungan fetus dan maternal. Berdasarkan ini IL-10 terikat dalam patogenesis PE dimana terjadi peningkatan proses pro-inflamasi.¹⁵

KESIMPULAN

Kadar serum IL-10 yang rendah pada ibu hamil merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia sebesar 5,5 kali. Ibu-ibu hamil yang memiliki risiko dapat dianjurkan melakukan pemeriksaan kadar serum IL-10 sehingga dapat dideteksi dan diantisipasi terjadinya preeklampsia.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. dr. Wimpie I. Pangkahila, Sp.And., FAACS, Prof. dr. N. Tigeh Suryadhi, MPH, Ph.D, Dr. dr. Ida Sri Iswari, Sp.MK., M.Kes, Departemen Obstetrik dan Ginekologi RS Sanglah/FK Unud dan Laboratorium Prodia Denpasar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pennington KA, Schlitt JM, Jackson DL, Schulz LC, Schust DJ. Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease. *Dis Model Mech*. 2012;5(1):9-18 <http://dx.doi.org/10.1242/dmm.008516>
2. Cunningham. FG, Leveno. JK, Bloom. SL, Hauth. JC, Rouse. DJ, Spong. CY. *Obstetri Williams*. 3 ed. Jakarta: EGC; 2012.

3. Kusuma. AANJ, Anom. IGN. Peningkatan TNF- α merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia. *Majalah Obstetri Ginekologi Indonesia*. 2012;36(3):107-11.
4. Lidapraja. HS, Surya. IGP. Profil penderita hipertensi dalam kehamilan di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2009-2010. Bali: Udayana University; 2011.
5. Bell MJ. A Historical Overview of Preeclampsia & Eclampsia. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*. 2010;39(5):510-8 <http://dx.doi.org/10.1111/j.1552-6909.2010.01172.x>
6. He X, He Y, Xi B, Zheng J, Zeng X, Cai Q, et al. LncRNAs Expression in Preeclampsia Placenta Reveals the Potential Role of LncRNAs Contributing to Preeclampsia Pathogenesis. *PLoS ONE*. 2013;8(11):1-6 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081437>
7. Chatterjee P, Chiasson VL, Bounds KR, Mitchell BM. Regulation of the Anti-Inflammatory Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-10 during Pregnancy. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:253 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00253>
8. Kalkunte S, Nevers T, Norris WE, Sharma S. Vascular IL-10: A protective role in preeclampsia. *Journal of reproductive immunology*. 2011;88(2):165-9 <https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.01.009>
9. Brakhas. SA, Jassim. AN, Rahmah. AM. Evaluation the levels of Plasma Interleukins (IL-8, IFN- γ , IL-10) in Preeclamptic Pregnancies. *Baghdad Science Journal*. 2010;8(4):918-24.
10. Celik H, Avci B, Alper T. Comparison of maternal serum levels of interleukin-10, interleukin-12, and interleukin-2 in normal and preeclamptic pregnancies. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2012;2(1):39-42 <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2011.09.005>
11. Kumar A, Begun N, Prasad S, Agarwal S, Sharma S. IL-10, TNF- α & IFN- γ : Potential early biomarkers for preeclampsia. *Cellular Immunology*. 2013;283(1):70-4 <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2013.06.012>
12. Kumari N, Dash K, Singh R. Relationship between Maternal Age and Preeclampsia. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2016;15(12):55-7.
13. Cavazos-Rehg PA, Krauss MJ, Spitznagel EL, Bommarito K, Madden T, Olsen MA, et al. Maternal age and risk of labor and delivery complications. *Maternal and child health journal*. 2015;19(6):1202-11 <https://doi.org/10.1007/s10995-014-1624-7>
14. Shamsi U, Saleem S, Nisther N. Epidemiology and risk factors of preeclampsia; an overview of observational studies. *Al Ameen J Med* 2013;6(4):292-300
15. Lee YH, Kim JH, Song GG. Meta-analysis of associations between interleukin-10 polymorphisms and susceptibility to pre-eclampsia. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;182:202-7 <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.09.030>
16. Brakhas SA, Jassim AN, Rahmah AM. Evaluation the levels of Plasma Interleukins (IL-8, IFN- γ , IL-10) in Preeclamptic Pregnancies. *Baghdad Science Journal* 2011;8(4):918-24.
17. Wang A, Liu Q, Zhang J, Zheng R. Berberine alleviates preeclampsia possibly by regulating the expression of interleukin-2/interleukin-10 and Bcl-2/Bax. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(9):16301-7.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution