



# Kadar serum interferon gamma yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia

DOAJ  
DIRECTORY OF  
OPEN ACCESS  
JOURNALS

CrossMark

NS Tapayana,\* GP Surya, IN Hariyasa Sanjaya, AAG Budiarta,  
JA Pangkahila, IS Iswari, W Megadhana, TGA Suwardewa

## ABSTRACT

**Background:** Preeclampsia is a multi-system disorder in pregnancy that can cause serious problems and is one of the major causes of maternal and fetal death in Indonesia and world while. Interferon gamma is a proinflammatory cytokine secreted during placental hypoxia in preeclampsia patient. The aim of this study is to prove high serum levels of interferon gamma is a risk factor for the occurrence of preeclampsia.

**Method:** This is an observational Case-Control study, held in Obstetrics and Gynecology Department, Sanglah General Hospital Denpasar and Prodia Laboratory, during September to December 2018 period. Samples are pregnant women admitting to Delivery Room on ER and Obstetrics-Gynecology Clinic Sanglah General Hospital Denpasar with

gestational age more than 20 weeks fulfilling sampling criteria and volunteered to participate.

**Result:** Sixty two pregnant woman who came to the delivery room and Polyclinic Sanglah Hospital diagnosed with preeclampsia and normal pregnancy. Blood sampling was done to identify levels of interferon gamma. Chi Square test was performed. Data analyzed by SPSS. Chi-Square and Odds Ratio test obtained OR = 7,20 (95% IK = 2,33-22,28, p = 0,001). It was found that high level interferon gamma may increase the risk of preeclampsia by 6.5 times compared to low or normal levels of interferon gamma.

**Conclusion:** It was concluded that high level of interferon gamma levels was a risk factor of preeclampsia.

**Keyword:** Preeclampsia, interferon gamma.

**Cite This Article:** Tapayana, N.S., Surya, G.P., Sanjaya, I.N.H. Budiarta, A.A.G., Pangkahila, J.A., Iswari, I.S., Megadhana, W., Suwardewa, T.G.A. 2020. Kadar serum interferon gamma yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia. *Medicina* 51(2): 115-118. DOI:10.15562/Medicina.v51i2.888

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Preeklampsia merupakan gangguan multi sistem pada kehamilan yang dapat menimbulkan komplikasi yang serius hingga kematian dan merupakan salah satu penyebab utama dari kematian ibu dan janin di seluruh dunia dan juga di Indonesia. Interferon gamma merupakan sitokin proinflamasi yang disekresikan akibat hipoksia plasenta sebagai salah satu mekanisme terjadinya Preeklampsia. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan kadar serum interferon gamma yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia.

**Metode:** Penelitian ini merupakan studi kasus-kontrol observasional di Bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP Sanglah Denpasar dan Laboratorium Prodia dari September 2018 sampai Desember 2018. Sampel adalah ibu hamil yang datang ke Ruang Bersalin IGD dan Poliklinik Kebidanan dan Penyakit Kandungan RSUP Sanglah Denpasar

dengan umur kehamilan diatas 20 minggu yang memenuhi kriteria dan bersedia ikut serta dalam penelitian.

**Hasil:** Total sejumlah 62 orang ibu hamil yang datang ke poliklinik dan kamar bersalin RSUP Sanglah Denpasar dengan diagnosis Preeklampsia dan kehamilan normal. Pemeriksaan serum darah dilakukan untuk mengidentifikasi kadar serum interferon gamma. Dilakukan uji *Chi-square*. Data dianalisis dengan menggunakan Program SPSS. Dengan uji *Chi-Square* dan *Odds Ratio* didapatkan OR= 7,2 (IK 95% = 2,33-22,28, p = 0,001). Didapatkan kadar interferon gamma yang tinggi dapat meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia sebesar 7 kali dibandingkan kadar interferon gamma rendah/normal.

**Kesimpulan:** Dapat disimpulkan bahwa kadar interferon gamma yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia.

**Kata Kunci:** Preeklampsia, interferon gamma

**Cite Pasal Ini:** Tapayana, N.S., Surya, G.P., Sanjaya, I.N.H. Budiarta, A.A.G., Pangkahila, J.A., Iswari, I.S., Megadhana, W., Suwardewa, T.G.A. 2020. Kadar serum interferon gamma yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia. *Medicina* 51(2): 115-118. DOI:10.15562/Medicina.v51i2.888

## PENDAHULUAN

Preeklampsia masih merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada bagian obstetri di seluruh dunia. Preeklampsia

dapat mengakibatkan kerusakan berbagai sistem organ hingga menyebabkan kematian pada ibu maupun janin. Penyebab preeklampsia sampai

Departemen/KSM Obstetri dan  
Ginekologi Fakultas Kedokteran  
Universitas Udayana/RSUP  
Sanglah, Denpasar, Bali

\*Korespondensi: NS Tapayana,  
Departemen/KSM Obstetri dan  
Ginekologi Fakultas Kedokteran  
Universitas Udayana/RSUP Sanglah,  
Denpasar, Bali, Jl. Pulau Moyo  
permai no 2, Denpasar,  
tapayana@gmail.com

Diterima: 2019-10-22  
Disetujui: 2020-02-06  
Diterbitkan: 2020-03-16

saat ini masih belum diketahui secara pasti. Hal ini menyebabkan keterlambatan deteksi dan proteksi terhadap preeklampsia serta komplikasi yang diakibatkannya.

Asal mula preeklampsia masih belum terungkap, namun dipercaya memiliki elemen multifaktorial. Namun plasenta memiliki peran utama dalam patofisiologi terbentuknya preeklampsia. Hipotesis yang telah lama berdiri mengatakan terjadi semacam maladaptasi imunitas antara maternal dan fetal selama trimester awal kehamilan, yang menyebabkan dua progresifitas; yang pertama berupa tahap asimtomatik, dimana terjadi interaksi imun maternal-fetal lokal pada dinding uterus yang mengakibatkan kerusakan jaringan dan kelainan pada invasi arteri oleh sel trofoblas. Hal ini membuat kegagalan pembentukan arteri spiralis uterus dan menyebabkan penurunan perfusi plasenta. Hipoksia kronis atau hipoksia secara periodik pada rongga intervilus diduga menjadi pencetus stress oksidatif dan meningkatkan laju apoptosis dan nekrosis plasenta. Gejala klinis timbul pada tahap kedua, ketika sistem vaskular dan imunitas maternal tidak mampu menanggulangi peningkatan debris yang diproduksi plasenta dan ekspresi proinflamasi yang luar biasa, serta anti-angiogenik dan faktor angiogenik, yang menyebabkan disfungsi endotel sistemik dan respon inflamasi berlebih. Proses invasi trofoblas berada dibawah pengaruh dari berbagai sitokin yang dihubungkan dengan beberapa sel, baik imun maupun non-imun seperti sel NK, trofoblas, sel stroma dan kelenjar endotelium. Sehingga teori-teori yang berkembang menyebutkan bahwa etiologi preeklampsia berfokus pada maladaptasi respon imun dan defek pada invasi trofoblas.<sup>1</sup>

Manifestasi aktivasi respon imun adaptif bergantung pada fenomena sekresi sitokin yang terpolarisasi oleh sel T helper (Th). Sel Th terbagi dalam dua jenis yaitu Th1 dan Th2. Pada manusia, Th1 menyekresikan sitokin inflamasi seperti interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), interleukin (IL)-2, dan tumour necrosis factor alfa (TNF- $\alpha$ ), dan Th2 menyekresikan sitokin anti-inflamasi seperti IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 dan IL-13. Oleh sebab itu Th1 berperan dalam merangsang inflamasi sedangkan Th2, Sel T regulator seperti CD4+CD25+ (Treg), TGF- $\alpha$  yang diproduksi Th3 dan IL-10 mengatur proses inflamasi sehingga tidak berlebih (Geldenhuys, et al., 2018). Faktor yang menentukan induksi baik jalur Th1 atau Th2 adalah kehadiran beberapa sitokin selama proses awal ketika antigen dikenali.<sup>1</sup>

Peningkatan aktivitas sel T sitotoksik CD8 pada pasien dengan preeklampsia membuat dugaan bahwa sitokin Th1 seperti IL-2, TNF- $\alpha$ , dan INF- $\gamma$  yang mengaktifkan sel T CD8 juga meningkat.

Hal ini dikonfirmasi oleh Saito dan teman-teman pada tahun 1999 yang menemukan produksi sitokin Th1 (TNF- $\alpha$ , IL-2, dan IFN- $\gamma$ ) lebih tinggi secara signifikan pada pasien dengan preeklampsia jika dibandingkan dengan kehamilan normal. Peningkatan sitokin Th1 terjadi dalam berbagai variasi, namun variasi peningkatan tersebut terlihat sesuai dengan peningkatan rerata tekanan darah (Geldenhuys, et al., 2018). Pada preeklampsia, interferon gamma di produksi secara berlebih sehingga hal ini diduga menjadi sentral respon inflamasi berlebihan dan disfungsi endotel pada preeklampsia.<sup>2</sup>

## BAHAN DAN METODE

Penelitian adalah observasional kasus kontrol tidak berpasangan. Penelitian ini melibatkan sebanyak 62 ibu hamil yang datang ke Poliklinik dan IRD Obstetrik dan Ginekologi RSUP Sanglah Denpasar, yang didiagnosis dengan preeklampsia dan hamil normal dengan umur kehamilan diatas 20 minggu pada bulan September 2018 sampai bulan November 2018 dipilih secara *consecutive sampling*. Kehamilan dengan preeklampsia sebagai kasus (31 ibu hamil) dan kehamilan normal sebagai kontrol (31 ibu hamil). Serum Interferon Gamma diperiksa dengan menggunakan teknik ELISA di Laboratorium Prodia. Penelitian ini juga telah dinyatakan laik etik oleh Komisi Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah dengan surat kelaikan etik, nomor: 300/UN14.2.2.IV.9/OBGIN/2018.

Analisis data sampel dilakukan dengan SPSS *for windows* versi 20.0. Analisis deskriptif yang meliputi umur ibu, usia kehamilan, dan paritas dilakukan dengan Uji *t-independent*. Untuk uji komparasi kadar serum Interferon Gamma dilakukan dengan Uji *Chi-square*. Data yang dianalisis disajikan dengan menggunakan tabel dan narasi.

## HASIL

Pada studi observasional kasus kontrol tidak berpasangan ini dilakukan analisis deskriptif terhadap variabel umur ibu, umur kehamilan, dan paritas dengan uji *t-independent*. Seperti yang terlihat pada Tabel 1, rerata umur pada pasien dengan preeklampsia adalah 30,55 $\pm$ 6,46 tahun dan rerata umur pasien hamil normal adalah 28,10 $\pm$ 7,31 tahun. Rerata usia kehamilan pada pasien preeklampsia adalah 36,42 $\pm$ 3,38 minggu dan rerata usia kehamilan pasien hamil normal adalah 37,68 $\pm$ 3,36 minggu. Rerata paritas pada pasien dengan preeklampsia adalah 2,42 $\pm$ 1,09 dan rerata paritas ibu dengan kehamilan normal adalah

**Tabel 1** Distribusi Umur Ibu, Usia Kehamilan, dan Paritas pada Kedua Kelompok

Faktor risiko	Kehamilan dengan Preeklampsia (n=30)		Kelompok Kehamilan Normal (n=30)		p
	Rerata	SD	Rerata	SD	
Umur (tahun)	30,55	6,46	28,10	7,31	0,167
Usia kehamilan	36,42	3,38	37,68	3,36	0,116
Paritas	2,42	1,09	1,97	1,14	0,390

**Tabel 2** Risiko Terjadinya Preeklampsia pada Kadar Serum Interferon Gamma yang Tinggi

	Kelompok	Kelompok		OR	IK 95%	p
		Kasus	Kontrol			
Interferon gamma	Tinggi	21	7	7,20	2,33-22,28	0,001
	Rendah	10	24			

1,97±1,14. Variabel umur, umur kehamilan, dan paritas didapatkan nilai p untuk masing-masing variabel adalah > 0,05, yang menyatakan bahwa tidak adanya perbedaan antara kedua kelompok.

Untuk mengetahui hubungan antara kadar Interferon Gamma dengan preeklampsia digunakan uji *Chi-Square* yang disajikan pada Tabel 2. Tabel 2 menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kadar Interferon Gamma dengan preeklampsia, dimana kadar Interferon Gamma yang tinggi dapat meningkatkan risiko terjadinya preeklampsia sebesar 7,2 kali (OR = 7,2, IK 95% = 2,33-22,28, p = 0,001).

## DISKUSI

Sistem imun, baik imunitas bawaan maupun adaptif berperan dalam proses patogenesis preeklampsia. Imunitas bawaan cenderung lebih cepat, menyeluruh, dan tidak spesifik. Imunitas bawaan bekerja dengan pengenalan pola reseptor ancaman, kadang kala beberapa ancaman seperti virus dan bakteri memiliki pola reseptor yang serupa. Ketika sel inflamasi bawaan aktif, akan mengeluarkan sinyal seperti sitokin atau kemokin yang menarik dan memerintahkan sel imunitas adaptif seperti sel T dan B untuk bekerja melawan ancaman secara spesifik. Imunitas adaptif berkembang lambat namun memiliki respon terhadap antigen spesifik. Imunitas adaptif memerlukan sinyal dari imunitas bawaan untuk aktif dan bekerja. Interferon gamma merupakan salah satu mediator sentral dari imunitas Th1 yang berperan dalam proses inflamasi.<sup>3</sup>

Keseimbangan Th1 / Th2 sebagai proinflamasi dan anti inflamasi telah banyak terbukti terlibat dalam patogenesis preeklampsia. Kondisi meningkatnya rasio Th1/Th2 akan menghambat proses implantasi dan remodeling arteri spiralis sehingga berdampak pada proses pembentukan

preeklampsia. Berawal dari maladaptasi imunitas maternal terhadap komponen paternal pada antar muka fetomaternal. Hubungan antara imunitas maternal dan fetal terdiri dari dua antarmuka. Antarmuka pertama antara sel imunitas maternal dan trofoblas ekstravilus pada plasental bed. Antarmuka kedua mulai saat usia kehamilan 8-10 minggu antara sinsitiotrofoblas dan darah maternal pada sirkulasi intervulus. Pada tahun 1991, dikemukakan mengenai dua tahapan preeklampsia. Ada tahapan pertama terjadi penghambatan plasentasi secara lokal di plasental bed. Sedangkan tahap kedua lebih ke maladaptasi imunitas secara sistemik. Dipercayai bahwa stres sinsitiotrofoblas yang diinduksi oleh hipoksia, stres oksidatif dan keduanya memicu sel imun menyekresikan sitokin dan kemokin hingga memicu reaksi inflamasi sistemik yang berdampak pada endotelial vaskular, koagulopati, hingga jaringan liver.<sup>3,4</sup>

Pada penelitian ini didapatkan kadar serum interferon gamma tinggi merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia. Hal ini sesuai dengan Penelitian oleh Yang *et al.*, (2014), didapatkan kadar interferon gamma pada pasien preeklampsia secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan wanita hamil dengan tekanan darah yang normal (rata-rata perbedaan 0,93; CI 95%: 0,07, 1,79). Pada beberapa studi menunjukkan kadar interferon gamma serum yang meningkat dengan standar rerata deviasi 1,79; 95% CI: 0,53, 3,04. Hasil yang sama juga dikemukakan oleh Sharma *et al.*, (2011), dimana kadar serum interferon gamma pada pasien preeklampsia secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien normal (p<0,001). Ozkan *et al.*, (2013) pada penelitiannya menyebutkan bahwa, kadar serum interferon gamma yang tinggi pada preeklampsia dibandingkan wanita hamil normotensi (P<0,01), dan berkorelasi positif dengan keparahan proteinuria serta peningkatan tekanan darah.<sup>5,6</sup>

## SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa kadar serum Interferon Gamma yang tinggi merupakan faktor risiko terjadinya preeklampsia. Penting untuk dilakukan diskusi atau penelitian yang lebih banyak mengenai peran imunologi terutama Interferon Gamma dalam patofisiologi preeklampsia sebagai bahan pertimbangan dalam skrining pada ibu hamil. Penelitian-penelitian lebih lanjut juga disarankan untuk mengetahui faktor-faktor lainnya yang menyebabkan terjadinya preeklampsia.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Pinheiro, M. B., Martins-Filho, O. A., Mota, A. P. L., Alpoim, P. N., Godoi, L. C., Silveira, A. C., Dusse, L. M. (2013). *Severe preeclampsia goes along with a cytokine network disturbance towards a systemic inflammatory state. Cytokine*, 62(1), 165-173.
2. Brakhas S., Jassim A., Rahmah A., 2010. *Evaluation the level of plasma interleukins (IL-8, IFN- $\gamma$ , IL-10) in pre-eclamptic pregnancies*, Baghdad Science Journal, No.8, Pp. 918-925.
3. Redman, C. W., Sargent, I. L., & Taylor, R. N. (2015). *Immunology of normal pregnancy and preeclampsia. In Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy (Fourth Edition)* (pp. 161-179).
4. Yang, Y., Su Xiaowei, Xu Wenming, Zhou Rong. 2014. "Interleukin-18 and Interferon Gamma Level in Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis". *Am J Reprod Immunol* 72. Pp. 504-514.
5. Sharma, D., Singh, A., Trivedi, S. S., & Bhattacharjee, J. (2011). *Role of endothelin and inflammatory cytokines in pre-eclampsia—a pilot North Indian study. American Journal of Reproductive Immunology*, 65(4), 428-432.
6. Ozkan, Z. S., Simsek, M., Ilhan, F., Deveci, D., Godekmerdan, A., & Sapmaz, E. (2014). Plasma IL-17, IL-35, interferon- $\gamma$ , SOCS3 and TGF- $\beta$  levels in pregnant women with preeclampsia, and their relation with severity of disease. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 27(15), 1513-1517.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution