



ARTIKEL RISET

URL artikel: <http://jurnal.fkmumi.ac.id/index.php/woh/article/view/woh4302>

Perbedaan Kadar Interleukin 6 Serum dan Kadar HsCrp Pada Ibu Hamil Preeklampsia

^KYuniarti Ekasaputri Burhanuddin¹, Syahrianti², Iis Afrianty³

^{1,3}Kebidanan, Fakultas Sains dan Teknologi. Universitas Sembilanbelas November

²Kebidanan, Diploma Kebidanan, Politeknik Kesehatan Kendari

Email Penulis Korespondensi (^K): yuniartieka.saputri90@gmail.com

yuniartieka.saputri90@gmail.com¹, syahriantihj@gmail.com², iisafrianty90@gmail.com³
(085395526294)

ABSTRAK

Kadar Interleukin 6 (IL-6) dan kadar hsCRP (*High sensitive C Reaktif Protein*) meningkat pada ibu hamil preeklampsia. Peningkatan kadar hsCRP diinduksi oleh IL-6. Peningkatan kadar keduanya berhubungan dengan preeklampsia pada ibu hamil. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar IL6 serum dan kadar hsCRP pada ibu hamil preeklampsia dan ibu hamil normal. Metode penelitian menggunakan desain *cross sectional study* yang melibatkan 84 orang ibu hamil (42 kehamilan preeklampsia dan 42 kehamilan normal). Data umur, IMT dan darah vena diambil dari responden dan kadar hsCRP, kadar IL6 diukur dengan metode ELLISA. Kehamilan preeklampsia ditentukan oleh dokter spesialis kandungan yang bertugas di rumah sakit dengan kriteria preeklampsia bila tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg dengan proteinuria ≥ 300 mg/l pada pengambilan urine 24 jam. Layer analisis test digunakan untuk membandingkan karakteristik subyek pada kelompok kehamilan preeklampsia dan kelompok kehamilan normal. Sementara uji *one way anova* digunakan untuk melihat perbedaan kadar IL6, kadar hsCRP pada ibu hamil preeklampsia dan ibu hamil normal. Hasil penelitian menunjukkan kadar IL6 lebih tinggi pada ibu hamil preeklampsia dibanding kelompok kehamilan normal (beda rata-rata= 308.8 dengan nilai $p=0.000<0.005$ dan perbedaan rata-rata kadar IL6 serum antara kelompok ibu hamil preeklampsia berat dengan ibu hamil normal beda rata-rata = 295.5 dengan nilai $p=0.000<0.005$) dan kadar hsCRP juga lebih tinggi pada ibu hamil preeklampsia dibanding pada kelompok ibu hamil normal (beda rata-rata = 0.85 dengan nilai $p=0.001<0.005$).

Kata kunci: IL6; hsCRP; preeklampsia

Article history :

PUBLISHED BY :

Public Health Faculty
Universitas Muslim Indonesia

Address :

Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI)
Makassar, Sulawesi Selatan.

Email :

jurnal.woh@gmail.com, jurnalwoh.fkm@umi.ac.id

Phone :

+62 85397539583

Received 15 Desember 2020

Received in revised form 13 Juli 2021

Accepted 13 Juli 2021

Available online 25 Juli 2021

licensed by [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).



ABSTRACT

Levels of Interleukin 6 (IL-6) and hs CRP (high sensitivity C Reactive Protein) increased maternal preeclampsia. Increased hsCRP levels induced by IL6. This study aims to know the differences IL6 serum levels and levels of hsCRP In Preeclamptic pregnancy and Normal pregnancy. The research method using cross sectional study involving 84 pregnant women (42 Preeclamptic pregnancy and 42 Normal Pregnancy). Data regarding chronological age and BMI were recorded on all subjects, and hs-CRP and IL-6 concentration was measured by ELLISA method after drained the blood from cubity vein. Preeclamptic pregnancy patients diagnosed by the obstetrician after fulfilled the hospital criteria. Preeclampsia pregnancy was defined as a rise in systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg with proteinuria ≥ 300 mg/I for 24 hours urine sample. Layer analysis test was used to compare the characteristic subjects in the group of preeclampsia pregnancy and normal pregnancy group. One Way ANOVA test is used to look at differences in levels of IL-6, hsCRP levels in preeclamptic pregnancy and normal pregnancy. The results showed higher levels of IL-6 preeclamptic woman compared with normal pregnancy group (average difference = 308.8 with a value of $p = 0.000 < 0.005$ and the average difference between the serum levels of IL-6 group of pregnant women with severe preeclampsia different from normal pregnant women mean = 295.5 with a value of $p = 0.000 < 0.005$) and hsCRP levels were also higher in preeclamptic pregnant woman compared to normal pregnant women group (average difference = 0.85 with $p = 0.001 < 0.005$).

Keywords: IL6; hsCRP; preeklampsia

PENDAHULUAN

Preeklampsia atau penyakit Hipertensi Dalam Kehamilan (HDK) sampai sekarang masih merupakan masalah kebidanan yang belum dapat dipecahkan dengan tuntas. HDK adalah salah satu dari 3 penyebab kematian utama ibu disamping perdarahan dan infeksi. Preeklampsia merupakan salah satu komplikasi kehamilan yang ditandai dengan timbulnya hipertensi selama kehamilan dengan tekanan darah sistolik dari 140 mmHg atau lebih tinggi, tekanan darah diastolik persisten >90 mmHg dan proteinuria >0.3 g/24 jam.¹ Proteinuria biasanya menjadi jelas pada trimester kedua kehamilan dalam 2% -8% dari seluruh kehamilan.² Mekanisme patogenetik yang mendasari patofisiologi preeklampsia adalah iskemia placenta, hypoxia dan invasi trofoblas, oxidative stress, aktivasi endothelial atau disfungsi endotel serta inflamasi intravaskular. Besarnya respon inflamasi intravaskular meningkat pada pasien dengan preeklampsia. Bukti pengamatan mendukung pandangan ini termasuk temuan peningkatan kadar sitokin proinflamasi dalam darah ibu dengan preeklampsia.³

Pada preeklampsia, terdapat kerusakan endotel yang merupakan salah satu aspek respon inflamasi sistemik pada ibu. Respon inflamasi terdapat juga pada kehamilan normal, tetapi lebih berat. Preeklampsia terjadi bila proses inflamasi sistemik menyebabkan terjadinya dekompensasi satu atau lebih sistem pada ibu. Beberapa sitokin yang diproduksi pada permukaan maternal-fetal menyebabkan terjadinya invasi trophoblast menyebabkan transformasi arteri spial kurang bagus, hypoxia, thrombosis dan infark pada plasenta. Infark pada plasenta memicu meningkatnya kebocoran fragmen-fragmen plasenta dan sitokin pada sirkulasi maternal dan aktivasi endothelial sistemik yang meningkat yang dapat diidentifikasi pada preeklampsia. Sehingga, penatalaksanaan preeklampsia difokuskan pada gejala seperti hipertensi dimana modifikasi dari respon imun. menyebabkan preeklampsia.⁴

Interleukin 6 telah diketahui berhubungan dengan stres oksidatif dan disfungsi endotel dan memiliki peranan dalam patogenesis preeklampsia. Disfungsi endotel dan peningkatan permeabilitas

merupakan jalur utama pada patofisiologi preeklampsia. Sitokin inflamasi seperti IL6 dan TNF α dilaporkan mengalami peningkatan pada preeklampsia. Interleukin 6 memainkan peranan penting dalam memediasi hipertensi dan penurunan hemodinamik ginjal seperti yang dapat diamati pada hewan percobaan.⁵

Preeklampsia menunjukkan beberapa aspek dari respon fase akut, yang kemungkinan disebabkan karena peningkatan kadar IL-6. Perubahan pada plasma protein, termasuk peningkatan plasma ceruloplasmin, antitrypsin, dan haptoglobin, hipoalbuminemia, dan penurunan plasma transferin merupakan karakteristik dari reaksi fase akut, seperti terdapat dalam serum pasien preeklampsia.

Sensitivitas tinggi C-reactive protein (hs-CRP) dikenal sebagai penanda peradangan. Ini merupakan reaktan fase akut yang penting dalam pertahanan nonspesifik terhadap peradangan dan disintesis di hati. Banyak faktor yang bisa meningkatkan tingkat CRP beberapa kali lipat seperti infeksi bakteri/virus, penyakit metabolik, trauma dan gangguan imunologi, tetapi peningkatan kecil di atas *baseline* telah dilaporkan sebagai prediksi peradangan tingkat rendah.

Tingkat serum IL-6 secara signifikan lebih tinggi di preeklampsia dibandingkan pada wanita normal (16.5 ± 2.1 vs 4.9 ± 1.1 pg/ml); kadar serum IL-6 meningkat pada preeklampsia serta rerata CRP pada preeklampsia (4.11 ± 0.37 mg/dl) dibandingkan dengan wanita hamil normal (2.49 ± 0.26 mg/dl) dan wanita tidak hamil (1.33 ± 0.15 mg/dl).⁷ Didapatkan bahwa kadar hs-CRP lebih tinggi pada kelompok kehamilan preeklampsia dibanding kelompok kehamilan normal. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui Perbedaan Kadar IL-6 dan Kadar hsCRP pada Ibu Hamil Preeklampsia dan Ibu Hamil Normal.

METODE

Jenis penelitian yang digunakan menggunakan desain *cross sectional* dengan sampel sebanyak 84 orang yang dipilih secara *consecutive sampling* yang telah memenuhi kriteria inklusi yaitu ibu hamil. Alat pengumpulan data yang digunakan dalam penelitian ini untuk variabel independent berupa umur dan IMT (Indeks Massa Tubuh) pengukuran langsung menggunakan lembar observasi dan menggunakan timbangan berat badan dan tinggi badan untuk pengukuran indeks massa tubuh, sedangkan untuk variabel dependent pemeriksaan kadar IL6, yang dilakukan dengan tehnik *ELLISA*. Analisis berupa analisis *univariat* dan *bivariat* merupakan analisa hasil dari variabel-variabel bebas yang diduga mempunyai hubungan dengan variabel terkait. Analisis data yang digunakan adalah uji *one way anova*. Sehingga dapat diketahui ada atau tidaknya perbedaan secara statistik, dengan menggunakan program komputer *SPSS for windows*. Melalui uji *one way anova* selanjutnya ditarik suatu kesimpulan, bila nilai $p < 0.05$ maka H_a diterima, yang menunjukkan adanya perbedaan antara variabel terikat dengan variabel bebas. Sedangkan bila nilai $p > 0.05$ maka H_0 ditolak, yang menunjukkan tidak ada perbedaan antara variabel terikat dengan variabel bebas.

HASIL

Berdasarkan tabel 1 karakteristik frekuensi responden pada kelompok umur dari 84 responden kelompok preeklampsia sebagian besar berumur <20 tahun dan > 35 tahun yakni 31 orang (73.6%) dan yang mengalami preeklampsia pada umur 20-35 tahun yakni 11 orang (26%) dan pada kelompok kehamilan normal yang berumur <20 tahun dan > 25 tahun 11 orang (62%), pada umur 20-35 tahun yakni 26 orang (62%) dan IMT >25kg yakni 29 (69%) pada ibu preeklampsia dan 11 (26%) pada ibu hamil normal. Tekanan darah diastolik >140 pada ibu hamil preeklampsia yakni 32 orang (77%) dan pada kehamilan normal 2 (5%).

Tabel.1. Karakteristik Subjek Penelitian antar Kelompok Kehamilan Preeklampsia dan Kelompok Kehamilan Normal

| Variabel | Preeklampsia (n = 42) | | Normal (n = 42) | |
|----------------|--------------------------|--------|--------------------|-------|
| | Mean | SD | Mean | SD |
| Umur | 29.85 | 9.28 | 24.59 | 4.86 |
| Usia Kehamilan | 37.26 | 5.03 | 36.64 | 3.98 |
| IMT | 23.21 | 1.99 | 21.01 | 2.30 |
| TD Sistolik | 140.4 | 8.82 | 110.9 | 10.4 |
| TD Diastolik | 98.09 | 8.33 | 70.00 | 7.32 |
| IL6 | 339.95 | 220.04 | 218.10 | 25.11 |
| HsCRP | 1.67 | 0.97 | 1.34 | 1.02 |

Pada tabel 2 responden perbedaan kadar IL-6 Serum antara kelompok kehamilan preeklampsia berat dan preeklampsia ringan (295.5 ng/L±43.3) sedangkan antara kelompok kehamilan preeklampsia ringan dan preeklampsia berat (308.8 ng/L±48.5). Hasil analisis statistik menggunakan *uji one way Anova* menghasilkan nilai $p=0.000$ ($p<0.05$) artinya ada perbedaan yang bermakna kadar IL-6 serum pada ibu hamil normal dan preeklampsia.

Tabel.2. Perbedaan Kadar IL6 Serum antar Kelompok Kehamilan Preeklampsia Berat, Preeklampsia Ringan dan Kelompok Kehamilan Normal

| Variabel | Kehamilan | | | <i>One Way Anova</i> <i>p value</i> |
|---------------------------|-------------------------------|---|--|--|
| | Normal (n=42) Mean (SD) | Preeklampsia ringan (n=23) Mean (SD) | Preeklampsia berat (n=19) Mean (SD) | |
| Kadar IL6 Serum (ng/L) | 295.5 (43.3) ^a | 308.8 (48.5) ^b | 308.8 (48.5) ^c | 0.000 |

Keterangan: superscript yang berbeda uji LSD berbeda bermakna $p<0.005$

Pada tabel 3 responden perbedaan kadar hsCRP antara kelompok kehamilan preeklampsia berat dan preeklampsia ringan (0.85 mg/L±0.25) sedangkan antara kelompok kehamilan preeklampsia ringan dan preeklampsia berat (0.92 mg/L±0.28). Hasil analisis statistik menggunakan *uji one way Anova* menghasilkan nilai $p=0.000$ ($p<0.05$) artinya terdapat perbedaan yang bermakna kadar hsCRP pada ibu hamil normal dan preeklampsia.

Tabel.3. Perbedaan Kadar hsCRP antar Kelompok Kehamilan Preeklampsia Berat,

| Variabel | Preeklampsia Ringan dan Kelompok Kehamilan Normal | | | One Way Anova <i>p value</i> |
|--------------------|---|---|--|---------------------------------|
| | Kehamilan | | | |
| | Normal (n=42) Mean (SD) | Preeklampsia ringan (n=23) Mean (SD) | Preeklampsia berat (n=19) Mean (SD) | |
| Kadar hsCRP (ng/L) | 0.85 (0.25) ^a | 0.92 (0.28) ^b | 0.92 (0.253) ^c | 0.000 |

Keterangan: superscript yang berbeda uji LSD berbeda bermakna $p < 0.005$

PEMBAHASAN

Penelitian ini mengungkapkan perbedaan antara tingkat hs-CRP di kelompok ibu hamil preeklampsia dan kelompok ibu hamil normal, yang tingkat hs-CRP lebih tinggi pada kelompok preeklampsia dari kelompok kehamilan normal. Juga kadar IL-6 yang lebih tinggi pada kelompok kehamilan preeklampsia dibanding kelompok kehamilan normal.

Tingkat peningkatan hs-CRP dalam kelompok preeklampsia menunjukkan bahwa proses inflamasi tampil di plasenta atau pembuluh darah ibu yang menyebabkan disfungsi endotel. Bahkan pada kehamilan normal itu ditandai dengan respons inflamasi jelas dibandingkan dengan wanita tidak hamil tapi masih rendah dari kehamilan preeklampsia.⁸ Hasil ini sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Idris.I.dkk tahun 2011, yang melaporkan bahwa kadar hsCRP lebih tinggi pada kehamilan preeklampsia dibanding kehamilan normal. Penelitian Susianto tahun 2006, juga mendapatkan kadar sitokin proinflamasi pada serum maupun plasenta parturient lebih tinggi pada preeklampsia dibanding kehamilan normal.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Indra tahun 2006 ditemukan rerata kadar IL-6 serum subjek non PE-E dan PE-E adalah 1.4 pg/mL, dan 2.0 pg/mL ($p < 0.001$).⁹ Dijumpai korelasi kuat antara TNF- α , IL-6 serum dan plasenta dengan luas infark dan persentase apoptosis plasenta ($p < 0.001$). Hal tersebut sesuai dengan penelitian Kalinderis tahun 2011 menggunakan metode *case control study* dengan jumlah sampel 30 pasien preeklampsia dan 30 normotensive kontrol menemukan adanya peningkatan kadar IL6, IL β , dan HCG yang signifikan pada ibu dengan preeklampsia ($p < 0.001$). Tingkat serum IL-6 secara signifikan lebih tinggi di preeklampsia dibandingkan pada wanita normal (16.5 ± 2.1 vs 4.9 ± 1.1 pg/ml); kadar serum IL-6 meningkat pada preeklampsia.¹⁰

Preeklampsia merupakan komplikasi berat pada kehamilan yang ditandai dengan respon inflamasi sistemik maternal yang luas dengan aktivasi dari sistem imun dan sitokin, chemokine, dan molekul adhesi. Sitokin inflamasi merupakan activator pada vaskular endothelium dan merupakan mediator penting pada proses disfungsi endotelelial yang menyebabkan preeklampsia.⁴ Disfungsi sel endothelial terjadi melalui aktivasi dari produksi protein sel permukaan yang memediasi keikutsertaan sel-sel inflamasi. Proses ini dimediasi oleh sitokin yang diproduksi oleh sel inflamasi dan mengaktivasi sel-sel endothelial.¹¹ Peningkatan reseptor antagonis IL-6 dan IL-1 (menyebabkan peningkatan konsentrasi IL1) level pada preeklampsia berhubungan dengan peningkatan konsentrasi VCAM-1. Peningkatan *soluble cell adhesion molecules* menunjukkan peningkatan kemunculan molekul-molekul ini pada sel-

sel endotelial dan menjelaskan aktivasi leukosit pada preeklampsia. Interaksi sel endotelial abnormal-leukosit pada preeklampsia beredar pada sirkulasi maternal, yang ditunjukkan dengan kemunculan dari *cell adhesion molecules* pada pembuluh darah plasenta dan level elastase pada plasma fetus dengan kehamilan preeklampsia bila dibandingkan dengan kehamilan normal.¹²

KESIMPULAN DAN SARAN

Kadar Interleukin 6 lebih tinggi pada ibu hamil preeklampsia dibanding ibu hamil normal. Dan juga diperoleh kadar hsCRP lebih tinggi pada ibu hamil preeklampsia dibanding kehamilan Normal. Perlu penelitian lebih lanjut pada setiap trimester dan untuk menilai outcome pada ibu dan janin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lin S, Leonard D, Co MAM, et al. Pre-eclampsia has an adverse impact on maternal and fetal health. *Transl Res*. 2015;165(4):449-463. doi:10.1016/j.trsl.2014.10.006
2. Sammour MB, El-Kabarity H, Fawzy MM, Schindler a. E. *Prevention and Treatment of Pre-Eclampsia and Eclampsia*. Vol 97.; 2011.
3. Chaiworapongsa T, Chaemsaitong P, Yeo L, Romero R. Pre-eclampsia part 1: Current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(8):466-480. doi:10.1038/nrneph.2014.102
4. Dávila RD, Julian CG, Browne VA, et al. Role of cytokines in altitude-associated preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2012;2(1):65-70. doi:10.1016/j.preghy.2011.11.001
5. Hladunewich MA, Kingdom J, Odutayo A, et al. Postpartum assessment of the renin angiotensin system in women with previous severe, early-onset preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3517-3524. doi:10.1210/jc.2011-1125
6. UI FKM. Analisis faktor-faktor yang berhubungan dengan preeklampsia/eklampsia pada ibu bersalin Nanien Indriani, FKM UI, 2012. Published online 2012.
7. Basir AA, Bahrin U, Idris I. High sensitivity c-reactive protein. 2012;2(1):9-17.
8. Molvarec A, Szarka A, Lázár L, Rigó J. PP028. Serum cytokine profile in relation to the clinical features and laboratory parameters in women with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens An Int J Women's Cardiovasc Heal*. 2013;3(2):77. doi:10.1016/j.preghy.2013.04.055
9. Indra SA. TNF α , IL6, dan Apoptosis Trofoblas pada Preeklampsia-Eklampsia. 2006;60(1):147-173.
10. Kalinderis M, Papanikolaou A, Kalinderi K, et al. Elevated Serum Levels of Interleukin-6, Interleukin-1 β and Human Chorionic Gonadotropin in Pre-eclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66(6):468-475. doi:10.1111/j.1600-0897.2011.01019.x
11. Dharma R, Wibowo N, Ratana H. Disfungsi endotel pada preeklampsia. *Makara Kesehat*. 2005;9(2):63-69.
12. Baker PN. *Hypertension in Pregnancy*. I.; 2010.