



Hak Cipta Dilindungi Undang-Undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber:
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah.
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar Unand.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin Unand.

PERBEDAAN KADAR INTERLEUKIN -6 SERUM PADA PREEKLAMPSIA DAN HAMIL NORMAL

TESIS



**LENNI NOPITA FROSKA SINAGA
1121212040**

**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS ANDALAS
PADANG
2013**

PROGRAM PASCASARJANA UNIVERSITAS ANDALAS

Program Studi Ilmu Biomedik

Tesis, Oktober 2013

Lenny Nopita Friska Sinaga

Perbedaan Kadar Interleukin-6 Serum Pada Preeklampsia Dan Hamil Normal

xviii + 69 halaman + 3 gambar + 5 tabel + 2 bagan + 10 lampiran

ABSTRAK

Preeklampsia merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas perinatal di Indonesia. Penyakit ini menyebabkan kematian ibu hamil sekitar 18% terbesar kedua di dunia. Sampai sekarang, penyakit preeklampsia/eklampsia masih merupakan masalah kebidanan yang belum dapat terpecahkan secara tuntas. Dari berbagai teori patogenesis yang dikemukakan, sebelum kejadian disfungsi endotel terjadi suatu respon inflamasi, dimana hal ini akan merangsang pelepasan berbagai sitokin proinflamasi, salah satunya *interleukin-6* (IL-6) yang diduga berperan dengan kejadian preeklampsia.

Penelitian ini bersifat observasional dengan dengan desain cross sectional study comparative dan dilakukan di RSUD dr M.Djamil Padang. Populasi dalam penelitian ini adalah 15 orang ibu hamil normal dan 15 orang ibu hamil dengan preeklampsia. Uji statistik yang digunakan adalah chi square dan t test dengan tingkat kemaknaan 95% ($p < 0,05$).

Dari hasil penelitian didapatkan kadar rata-rata IL-6 serum pada ibu hamil dengan preeklampsia adalah ($20,67 \pm 19,81$) dan kadar rata-rata IL-6 serum pada ibu hamil normal adalah ($2,39 \pm 1,22$) pg/ml. Pada uji statistik terdapat perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok ($p = 0,001$), tetapi tidak ada hubungan antara umur ibu, gravida, dan usia kehamilan dengan kadar IL-6 dan preeklampsia

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan kesimpulan bahwa terdapat perbedaan kadar IL-6 serum pada ibu hamil yang menderita preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan normal.

Kata kunci : IL-6, Preeklampsia, hamil normal

POSTGRADUATE PROGRAM OF ANDALAS UNIVERSITY

Biomedical Science Program

Thesis, October 2013

Lenny Nopita Friska Sinaga

Differences in Interleukin - 6 Serum Levels in Preeclampsia and Normal Pregnancy

xviii + 69 pages + 3 figures + 5 tables + 2 charts + 10 appendixes

ABSTRACT

Preeclampsia is a major cause of perinatal morbidity and mortality in Indonesia. This is the world's second largest disease that causes the death of approximately 18 % of pregnant women. Thus far, preeclampsia/eclampsia remains a problem in midwifery that has yet to be solved completely. Of various pathogenesis theories put forward, an inflammatory response occurs before the occurrence of endothelial dysfunction, as this will stimulate the release of proinflammatory cytokines, one of which is interleukin - 6 (IL- 6). It is thought to contribute to the incidence of preeclampsia .

This is an observational study with the cross-sectional design and a comparative study conducted at dr M.Djamil Hospital Padang. The populations in this study are 15 women with normal pregnancy and 15 pregnant women with preeclampsia. The statistical test used is the chi-square and *t* test with a significance level of 95 % ($p < 0,05$).

The research findings show that the average level of IL - 6 serum in the pregnant women with preeclampsia is (20.67 ± 19.81) and the average level of IL - 6 serum in the women with normal pregnancy is (2.39 ± 1.22) pg / ml. A significant difference is seen on the statistical tests in both groups ($p = 0.001$), but there is no association between maternal age, gravid, and gestational age with higher levels of IL-6 and preeclampsia.

Based on the findings, it can be concluded that that there are differences in IL - 6 serum levels in pregnant women suffering from preeclampsia as compared with those with normal pregnancy .

Keywords : IL - 6 , Preeclampsia, normal pregnancy

KATA PENGANTAR

Puji syukur Penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, yang telah melimpahkan rahmat dan berkat-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan Tesis ini dengan judul “Perbedaan Kadar Interleukin-6 Serum Pada Preeklampsia dan Hamil Normal”

Dalam penyelesaian tesis ini, saya banyak mendapatkan bimbingan dan arahan dari berbagai pihak. Oleh sebab itu, pada kesempatan ini saya ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Bapak DR.dr.Masrul, MSc, SpGK, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang
2. Ibu Prof. DR. dr. Delmi Sulastri, MS, SpGK selaku Ketua Program Studi Ilmu Biomedik
3. Ibu Prof. DR. dr. Yanwirasti, PA (K) sebagai pembimbing I yang telah banyak memberikan bimbingan, arahan dan masukan kepada saya
4. Ibu Dra. Arni Amir, MS sebagai pembimbing II yang telah banyak memberikan perhatian dan bimbingan dalam penyusunan tesis ini.
5. Bapak dan Ibu sekretariat Biomedik yang telah banyak membantu dalam penulisan tesis ini
6. Orangtua, suami, anak-anakku dan semua keluarga yang telah banyak memberikan motivasi dalam penyusunan tesis ini
7. Teman-teman mahasiswa Biomedik yang banyak membantu saya dalam penyusunan tesis ini

8. Semua pihak yang tidak dapat saya ucapkan satu persatu yang telah banyak memberikan dukungan

Penulis menyadari tesis ini masih jauh dari sempurna, untuk itu saya berharap adanya kritikan dan saran yang sifatnya membangun untuk kesempurnaan penelitian ini. Akhir kata, penulis berharap semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Padang, Oktober 2013

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
KULIT DEPAN	i
KULIT DALAM	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR BAGAN	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
RIWAYAT HIDUP	xvii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	xviii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah.....	5
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Preeklampsia.....	8
2.1.1. Defenisi.....	8
2.1.2. Kriteria diagnosis preeklampsia.....	9
2.1.3. Faktor Risiko Plasenta.....	10
2.1.4. Etiologi.....	11
2.1.5. Patofisiologi.....	14
2.1.6. Sirkulasi Uteroplasenta Pada Preeklampsia.....	23
2.1.7. Maladaptasi Imun Pada Preeklampsia.....	25
2.1.8. Apoptosis Trofoblas Pada Preeklampsi.....	26
2.2. Sitokin.....	28
2.3. Interleukin-6.....	30
2.3.1. Struktur IL-6.....	30
2.3.2. Produksi IL-6.....	32
2.3.3. Fisiologi dan Patologi IL-6.....	33
2.3.4. Protein IL-6 dan Reseptor IL-6.....	36
2.3.5. IL-6 sebagai suatu Sitokin Proinflamasi.....	37
2.3.6. Peranan IL-6 Pada Preeklampsia.....	38

BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka konseptual.....	42
3.2. Hipotesis Penelitian.....	43

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1. Desain Penelitian.....	44
4.2. Tempat dan Waktu penelitian.....	44
4.3. Populasi dan Sampel.....	44
4.4. Variabel Penelitian.....	47
4.5. Defenisi Operasional.....	47
4.6. Bahan dan Instrument Penelitian.....	48
4.7. Etika Penelitian.....	48
4.8. Prosedur Penelitian.....	49
4.9. Alur Penelitian.....	51
4.10. Analisa Data.....	52

BAB V HASIL PENELITIAN

5.1. Gambaran Karakteristik Subyek Penelitian.....	54
5.2. Kadar IL-6.....	55
5.3. Hubungan umur ibu, gravida, dan usia kehamilan dengan preeklampsia.....	56
5.4. Hubungan umur ibu , gravida, dan usia kehamilan dengan kadar IL-6.....	57

BAB VI PEMBAHASAN

6.1. Gambaran Karakteristik Subyek Penelitian.....	59
6.2. Kadar IL-6.....	62
6.3. Hubungan umur ibu, gravida, dan usia kehamilan dengan preeklampsia.....	65
6.4. Hubungan umur ibu, gravida, dan usia kehamilan dengan kadar IL-6 yang menderita preeklampsia.....	67

BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan.....	69
7.2. Saran.....	69

DAFTAR PUSTAKA LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1.1 : Distribusi Frekuensi karakteristik pada Preeklampsia dan Hamil Normal.....	54
Tabel 5.1.2 : Distribusi Frekuensi karakteristik pada Preeklampsia dan Hamil Normal.....	54
Tabel 5.2 : Kadar Rata-rata Interleukin – 6 pada Preeklampsia dan Hamil Normal.....	56
Tabel 5.3. : Hubungan umur, gravida dan usia kehamilan dengan Preeklampsia.....	56
Tabel 5.4. : Hubungan umur, gravida dan usia kehamilan dengan kadar IL-6 yang menderita preeklampsia.....	57

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Perbedaan Distribusi Makrofag dan Produksi Sitokin pada kehamilan Normal dan preeklampsia.....	19
Gambar 2.2.	Bagan Patofisiologi Preeklampsia.....	22
Gambar 2.3	Struktur Interleukin-6	32

DAFTAR BAGAN

Bagan 3.1. Kerangka Konseptual.....	42
Bagan 4.1. Alur Penelitian.....	51

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 Jadwal Kegiatan**
- Lampiran 2 Penjelasan Kepada Subyek Peneitian**
- Lampiran 3 Pernyataan Persetujuan Mengikuti Penelitian**
- Lampiran 4 Data Peserta Penelitian**
- Lampiran 5 Prosedur Pemeriksaan IL-6**
- Lampiran 6 Master Tabel**
- Lampiran 7 SPSS**
- Lampiran 8 Gambar Penelitian**
- Lampiran 9 Surat Keterangan Melakukan Penelitian**
- Lampiran 10 Surat Keterangan Lolos Kaji Etik**

DAFTAR SINGKATAN

APC	: Antigen Presenting Cells
ATP	: Adenosin Trifosfat
BPJS	: Badan Penyelenggara Jaminan Sosial
cAMP	: Cyclic Adenosine Monophosphate
CDF	: Cytolytic Differentiation Factor
CRP	: C-Reactive Protein
CSF	: Colony Stimulating Factor
DNA	: Deoxyribose Nucleic Acid
ELISA	: Specific Enzyme Linked Immunosorbent Assays
HECS	: Human Endothelial Culture Supernatant
HELLP	: Hemolysis Elevated Liver Enzyme Low Platelets
HLA	: Human Leucocyte Antigen
HSF	: Hepatocyte Stimulatory Factor
HLA	: Human Leucocyte Antigen
IgM	: Immunoglobulin M
IgG	: Immunoglobulin G
Ig A	: Immunoglobulin A
IL-1	: Interleukin 1
IL-4	: Interleukin 4
IL-6	: Interleukin 6
IL-8	: Interleukin 8
IL-10	: Interleukin 10
IFN- γ ,	: Interferon γ
IFN- α	: Interferon α
IFN- β	: Interferon β
IFN- β 2	: Interferon- β 2
LDL	: Low Density Lipoprotein
MDA	: Malondialdehyd
NK	: Nature Killer
NO	: Nitric oxide

OR	: Odd Rasio
PE	: Preeklampsia
PE-E	: Preeklampsia-Eklampsia
PGI2	: Prostatiklin
ROS	: Radical oxygen species
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
STBM	: Syncytiotrophoblast Microvillus Membrane
Th1	: T Helper 1
Th2	: T Helper 2
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TGF	: Transforming Growth (TGF)
WHO	: World Health Organization

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan pada tanggal 16 nopember 1980 di Batru V, Pematangsiantar sebagai anak pertama dari Bapak Blanton Hamonangan Sinaga dan Ibu Netty Herawaty Simanjuntak. Penulis memiliki suami, Sugiandi Sinurat dan 2 orang anak yang bernama Rafael Christian Sinurat dan Mario Lado Sinurat.

Penulis menamatkan Sekolah Dasar (SD) HKBP Batu 4 tahun 1993, Sekolah Menengah Pertama (SMP) Negeri 8 Pematangsiantar tahun 1996, Sekolah Lanjutan Tingkat Atas (SLTA) Negeri 3 Pematangsiantar tahun 1999, Politeknik Kesehatan (Poltekes) Medan Prodi Kebidanan Pematangsiantar tahun 2002 dan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara (USU) jurusan DIV Bidan Pendidik tahun 2004. Tahun 2004-2005 penulis bekerja sebagai dosen Akademi Kebidanan Agatha Pematangsiantar. Kemudian, penulis menjalani masa bakti sebagai Pegawai Negeri Sipil di Puskesmas Onan Ganjang Kabupaten Humbang Hasundutan tahun 2005 sampai dengan tahun 2007 dan di Puskesmas Pematang Kandis Kabupaten Merangin pada tahun 2007 sampai dengan sekarang. Pada tahun 2011, penulis memperoleh kesempatan meneruskan pendidikan pada program Pascasarjana di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas (Unand) Program Studi Biomedik. Puji Tuhan, pada tahun 2013 penulis bisa menyelesaikan pendidikan tersebut

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Dengan ini saya menyatakan bahwa isi tesis yang ditulis dengan judul “Perbedaan Kadar Interleukin-6 Serum Pada Preeklampsia dan Hamil Normal” adalah kerja atau karya sendiri dan bukan merupakan ciplakan dari kerja atau karya orang lain, kecuali kutipan atau sumbernya dicantumkan. Jika kemudian hari pernyataan ini tidak benar maka status kelulusan saya dan gelar saya peroleh menjadi batal dengan sendirinya.

Padang, Oktober 2013

Penulis

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Preeklampsia merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas perinatal di Indonesia. Penyakit ini menyebabkan kematian ibu hamil sekitar 18% terbesar kedua di dunia. Sampai sekarang, penyakit preeklampsia/eklampsia masih merupakan masalah kebidanan yang belum dapat terpecahkan secara tuntas. (Wibowo, 2007; Cunningham, 2012).

Preeklampsia merupakan penyakit yang angka kejadiannya berbeda-beda di setiap negara. Angka kejadian preeklampsia berkisar antara 3-10% dari seluruh kehamilan. Menurut World Health Organization (WHO) angka kejadian preeklampsia pada tahun 2005 berkisar antara 0,51%-38,4%. Di negara maju angka kejadian preeklampsia berkisar 6%-7%. Di negara berkembang insidensinya sekitar 3-10% dan eklampsia 0,3-0,7% kehamilan, sedangkan di Eropa dan Amerika Serikat, insidensi preeklampsia sekitar 5 % dan eklampsia antara 0,05-0,1% (Soedarmadi, 2002). Di Indonesia angka kejadian preeklampsia berkisar antara 3-10%. (Roeshadi, 2004). Angka kejadian di beberapa Rumah Sakit di Indonesia cenderung meningkat yaitu 1,0%-1,5% pada tahun 1970-1980 dan meningkat menjadi 4,1%-4,3% pada sekitar 1990-2000 (Sofowan, 2003). Di Rumah Sakit Dr. M. Djamil Padang ditemukan kejadian kehamilan dengan preeklampsia berkisar 1,87% (Data Medical Record RSUP. dr. M.Djamil tahun 2012).

Preeklampsia-eklampsia sampai saat ini masih merupakan *disease of theory*. Berbagai macam penelitian belum dapat menerangkan dengan jelas penyebab pasti terjadinya preeklampsia. Akibatnya, sampai saat ini belum ada pengobatan definitive pada penyakit ini. Banyak teori telah dikemukakan tentang terjadinya hipertensi dalam kehamilan, namun tidak satupun teori tersebut yang dianggap mutlak benar (Cunningham, 2012 ; Manyonda, 2006).

Berbagai penelitian terus dilakukan untuk mengetahui patogenesis terjadinya preeklampsia, dengan hasil berbagai temuan baru yang terungkap. Beberapa hasil penelitian membuktikan bahwa plasenta penderita preeklampsia mengalami iskemia akibat menurunnya aliran darah ke plasenta yang disebabkan karena adanya perubahan arteri spiralis (Roberts, 2005).

Preeklampsia berat dapat menimbulkan dampak yang bervariasi baik pada ibu maupun pada janin. Preeklampsia dapat menyebabkan berat badan bayi rendah ketika lahir dan dilahirkan sebelum waktunya atau prematur. Tekanan darah yang tinggi menyebabkan berkurangnya aliran darah ke plasenta. Hal ini akan menyebabkan berkurangnya suplai oksigen dan makanan bagi janin. Akibatnya, perkembangan janin menjadi lambat dan memicu terjadinya persalinan lebih dini. Lebih fatal lagi, penyakit ini bisa menyebabkan lepasnya jaringan plasenta secara tiba-tiba dari uterus sebelum waktunya. Preeklampsia berakibat fatal jika tidak segera ditindak dan akan merusak plasenta sehingga menyebabkan bayi lahir dengan prematur. Preeklampsia berat juga dapat memberikan dampak terhadap berbagai organ ibu antara lain otak, ginjal, paru-paru, retina, dan jantung (Cunningham,2012). Ada beberapa kejadian, preeklampsia bisa menyebabkan ibu hamil mengalami koma (Manuaba, 2008). Eklampsia yang terjadi pada ibu hamil

merupakan komplikasi dari preeklampsia berat yang mengancam jiwa ibu dan janin (Bobak, 2005). Kematian ibu biasanya disebabkan oleh perdarahan otak, dekompensasi kordis dengan edema paru, payah ginjal, dan masuknya isi lambung ke dalam jalan pernafasan waktu kejang. Angka kematian ibu berkisar 9,8%-25,5%, sedangkan angka kematian bayi lebih tinggi, yaitu 42,2%-48,9% (Wiknjosastro,2001).

Pemeriksaan patologi anatomi dari plasenta pada preeklampsia memperlihatkan adanya infark dan sklerotik yang menyebabkan penyempitan pada pembuluh darah arteri spiralis dengan karakteristik kurangnya invasi endovaskuler sitotrofoblas dan *remodelling* arteri spiralis yang tidak sempurna. Hal ini disebabkan oleh karena proses apoptosis yang terjadi berlebihan pada perkembangan dan diferensiasi trofoblas (Crocker, 2007).

Pada preeklampsia terjadi kegagalan invasi trofoblas, trombosis, vaskulitis, dan iskemia pada plasenta. Kelainan pada plasenta tampaknya lebih berpengaruh terhadap terjadinya preeklampsia dibandingkan pada janin. Meskipun etiologinya masih belum jelas tetapi semua berpusat pada disfungsi endotel. Menurut teori iskemia plasenta, disfungsi endotel terjadi akibat proses hipoksia. Trofoblas yang terpapar hipoksia secara *in vitro* menyebabkan proses apoptosis terjadi berlebihan sehingga invasi sitotrofoblas ke dalam miometrium menjadi dangkal dan *remodelling arteri spiralis* pada uterus tidak terjadi dengan sempurna sehingga menimbulkan iskemia uteroplaster. Plasenta yang mengalami hipoksia ini mengeluarkan faktor toksin dari plasenta ke dalam sirkulasi maternal yang menimbulkan respon inflamasi dan menyebabkan kerusakan pada sel endotel. Hipoksia menimbulkan apoptosis terutama melalui

jalur intrinsik (*mitochondrial pathway*) (Levy, 2005). Berkembangnya ilmu biologi molekular memberikan banyak harapan dan informasi untuk menjelaskan terjadinya preeklampsia (Manyonda, 2006).

Dari berbagai teori patogenesis yang dikemukakan, sebelum kejadian disfungsi endotel terjadi suatu respon inflamasi yang akan merangsang pelepasan berbagai sitokin proinflamasi, diantaranya *interleukin-6* (IL-6) yang diduga paling berperan dalam kejadian preeklampsia (Manyonda, 2006).

Meningkatnya sitokin proinflamasi IL-6 pada preeklampsia yang menstimulasi terjadinya aktivasi netrofil dan disfungsi endotel. Peroksida lipid hasil dari pemecahan lemak rantai tak jenuh meningkat pada preeklampsia. Sinsitiotropoblast microvillus membran mempengaruhi aktivitas netrofil dan pertumbuhan sel endotel lumen yang akan mempengaruhi disfungsi endotel. Hipotesa ini menunjukkan bahwa disfungsi endotel merupakan jalan akhir utama patogenesis preeklampsia (Robson, 1999; Manyonda, 2006).

Interleukin-6 (IL-6) adalah suatu sitokin proinflamasi, imunitas spesifik dan mediator utama reaksi fase akut yang diinduksi oleh berbagai kerusakan jaringan yang menimbulkan inflamasi. Produksi IL-6 meningkat dengan adanya cedera jaringan seperti infeksi, trauma, luka bakar, iskemia, kondisi maligna, iritasi aseptik, reaksi hipersensitivitas dan penyakit autoimun (Papanicolou, 2000; Oppeinheim, 2001).

Pada tahap akhir trimester pertama kehamilan terjadi pelepasan apoptosis normal dimana terjadi proliferasi dan diferensiasi sitotropoblas, penggabungan sitotropoblas dan sinsitiotropoblas, diferensiasi lanjut sinsitiotropoblas serta

pembentukan jonjot sinsitium apoptosis yang membentuk struktur korpuskular, pelepasan struktur ini tidak akan menginduksi respon inflamasi maternal (Kadyrof *et al*, 2006).

Pada preeklampsia mekanisme apoptosis normal tidak terjadi sehingga terjadi nekrosis sinsitiotropoblas dan menimbulkan kerusakan plasenta (Kadyrof *et al.*, 2006), yang akan menimbulkan pelepasan berbagai sitokin yaitu IL-6 dan TNF- α ke sirkulasi maternal yang pada akhirnya akan menimbulkan kerusakan pada endotel dengan manifestasi klinis preeklampsia (Robson,1999; Manyonda, 2006).

Berdasarkan latar belakang di atas, maka akan diteliti perbedaan kadar IL-6 serum pada preeklampsia dan hamil normal.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang di atas maka dapat dibuat rumusan masalah penelitian ini adalah sebagai berikut :

- 1.2.1. Bagaimana gambaran karakteristik ibu hamil pada preeklampsia dan kehamilan normal?
- 1.2.2. Apakah terdapat perbedaan kadar IL- 6 serum pada preeklampsia dibanding kehamilan normal?
- 1.2.3. Apakah ada hubungan antara umur ibu, gravida, dan usia kehamilan dengan preeklampsia?
- 1.2.4. Apakah ada hubungan antara umur ibu, gravida, dan usia kehamilan dengan kadar IL-6?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan umum

Untuk mengetahui perbedaan kadar IL-6 serum pada preeklampsia dengan kehamilan normal dan hubungan karakteristik ibu hamil preeklampsia dengan kadar IL-6

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Untuk mengetahui gambaran karakteristik ibu hamil pada preeklampsia dan kehamilan normal

1.3.2.2. Untuk mengetahui perbedaan kadar IL-6 serum pada preeklampsia dengan kehamilan normal

1.3.2.3. Untuk mengetahui hubungan antara umur ibu, gravida, dan usia kehamilan dengan preeklampsia

1.3.2.4. Untuk mengetahui hubungan antara umur ibu, gravida, dan usia kehamilan dengan kadar IL-6

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Perkembangan Ilmu

Memberi informasi ilmiah mengenai patogenesis preeklampsia yang berhubungan dengan IL-6.

1.4.2. Bagi Terapan Ilmu

Sebagai bahan masukan mengenai peran IL-6 serum pada patogenesis preeklampsia sehingga dapat digunakan untuk mendeteksi dan diagnosa pada preeklampsia

1.4.3. Bagi Klinis

Diharapkan dapat digunakan sebagai alat prediktor preeklampsia dalam upaya prognostik maupun sebagai penunjang diagnostik pada preeklampsia.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Preeklampsia

2.1.1. Defenisi

Preeklampsia adalah timbulnya hipertensi disertai proteinuria dan atau oedema setelah umur kehamilan 20 minggu atau segera setelah persalinan. Gejala ini dapat timbul sebelum umur kehamilan 20 minggu pada penyakit trofoblas (Wibowo B, 2007).

Preeklampsia adalah timbulnya hipertensi disertai proteinuria akibat kehamilan, setelah umur kehamilan 20 minggu atau segera setelah persalinan. Gejala ini dapat timbul sebelum 20 minggu bila terjadi penyakit trofoblastik (Sudhaberta, 2001).

Preeklampsia adalah syndrom spesifik kehamilan berupa berkurangnya perfusi organ akibat vasopasme dan aktivasi endotel. Peningkatan tekanan darah lebih atau sama dengan 140/90 mmHg, atau terdapat peningkatan tekanan darah sistolik 30 mmHg atau diastolik 15 mmHg jika tekanan darah kurang dari 140/90 mmHg. Chesley (1985) menetapkan proteinuria sebagai diagnostik preeklampsia. Proteinuria adalah tanda penting pada preeklampsia. Proteinuria didefenisikan sebagai terdapatnya 300 mg atau lebih protein dalam urin per 24 jam atau 30 mg/dl (+ 1 pada dipstick) secara menetap pada sampel acak urin (Cunningham, 2012).

2.1.2. Kriteria diagnosis preeklampsia

Kriteria diagnosis pada preeklampsia adalah : (Cunningham *et al.*, 2012; Roeshadi, 2004).

Preeklampsia ringan adalah timbulnya hipertensi disertai proteinuria dan/atau edema setelah kehamilan 20 minggu dengan gejala sebagai berikut:

1. Tekanan darah sistolik/diastolik 140/90 mm Hg
2. Proteinuria 300 mg/24 jam atau +1 dipstik
3. Edema lokal tidak dimasukkan dalam kriteria preeklampsia, kecuali edema pada lengan, muka dan perut, edema generalisata

Preeklampsia berat bila ditemukan satu atau lebih gejala sebagai berikut:

1. Tekanan darah sistolik 160 dan tekanan darah diastolik 110 mm Hg, tekanan darah ini tidak menurun meskipun ibu hamil sudah dirawat di rumah sakit dan sudah menjalani tirah baring
2. Proteinuria >5,0 gram/24 jam atau +4 dalam pemeriksaan kualitatif
3. Oliguria, yaitu produksi urin kurang dari 500 cc/24 jam
4. Kenaikan kadar kreatinin plasma
5. Gangguan visus dan serebral: penurunan kesadaran, nyeri kepala, skotoma dan pandangan kabur
6. Nyeri epigastrium atau nyeri pada kuadran kanan atas abdomen (akibat teregangnya kapsula Glisson)
7. Edema paru dan sianosis
8. Hemolisis mikroangiopati

9. Trombositopenia berat : $<100.000 \text{ sel/mm}^3$ atau penurunan trombosit dengan cepat
10. Gangguan hepar (kerusakan hepatoselular) : peningkatan kadar alanin dan *aspartate aminotransferase*
11. Pertumbuhan janin intrauterine yang terhambat
12. Sindrom HELLP

Gambaran klinik preeklampsia bervariasi luas dan sangat individual. Sulit untuk menentukan gejala mana yang muncul lebih dahulu. Tetapi secara teori biasanya didahului oleh edema, hipertensi kemudian proteinuria (Angsar, 2005; Cunningham et al., 2012).

2.1.3. Faktor Risiko Preeklampsia

Terdapat banyak faktor risiko untuk terjadinya preeklampsia, yang dapat dikelompokkan dalam faktor risiko sebagai berikut (Keiichi, 2009) :

1. Primigravida
2. Primiparitas
3. Hiperplasentosis, misalnya; mola hidatidosa, kehamilan multiple, diabetes mellitus, hidrops fetalis, bayi besar
4. Umur yang ekstrim, usia <20 tahun
5. Umur yang ekstrim, usia >35 tahun
6. Riwayat keluarga pernah preeklampsia/eklampsia
7. Penyakit-penyakit ginjal dan hipertensi yang sudah ada sebelum hamil
8. Obesitas

2.1.4. Etiologi

Preeklampsia dikenal sebagai *disease of theories* dikarenakan patogenesisnya belum diketahui secara jelas. Aktivasi sel endotel tampaknya merupakan permasalahan utama pada patogenesis preeklampsia, namun penyebab pasti perubahan endotel pada preeklampsia ini belum diketahui secara pasti (Cunningham, 2012; McKenzie, 2001). Berbagai teori masih menjadi perdebatan tentang etiologi pada preeklampsia tetapi pada umumnya dikaitkan dengan faktor imunologi, genetik, hormonal dan faktor gizi (Dekker, 1998).

2.1.4.1 Faktor imunologi

Secara imunologis pada kehamilan normal janin merupakan antigen bagi ibu dimana dalam keadaan normal dapat diterima oleh tubuh ibu. Akan tetapi, pada keadaan dimana terjadi kelebihan jumlah antigen tersebut, maka sistem imunologis ibu akan terangsang untuk membentuk reaksi antigen-antibodi yang akan menyerang janin (Angsar, 2005).

Menurut beberapa pendapat para ahli bahwa preeklampsia dikatakan "murni" jika terjadi pada kehamilan pertama. Hal ini telah dibuktikan bahwa angka kejadian preeklampsia lebih rendah pada perempuan yang sebelumnya telah pernah mengalami kehamilan normal. Paparan berulang terhadap sperma dari individu yang sama merupakan faktor pencegah terjadinya preeklampsia (Pridjian, 2002). Terdapat hipotesis yang mendasari efek protektif dari paparan sperma yaitu bahwa sel T dalam traktus genitalis dapat mengenali antigen tanpa adanya *human leucocyte antigen* (HLA) kelas 1 pada *Antigen Presenting Cells* (APC) sehingga trofoblas yang mengandung sedikit HLA klasik dapat dikenali (Gilstrap, 2002).

Beberapa penelitian menyatakan terdapat fenomena imunologi yang melibatkan reaksi antibodi terhadap sel endotel, peningkatan sirkulasi kompleks imun, aktivasi komplemen, deposisi kompleks imun dan komplemen pada arteri spiralis dan plasenta (Cunningham, 2012).

2.1.4.2. Faktor genetika

Beberapa ahli berpendapat bahwa preeklampsia dan eklampsia mempunyai kecenderungan diturunkan secara hereditas dan mekanisme terjadinya preeklampsia berdasarkan genetika. Kilpatrick dan kawan-kawan (1992) melaporkan hubungan antara histokompatibilitas *Human Leucocyte Antigen* (HLADRA4) dan *proteinuric hypertension*. Hoff dan kawan-kawan (1992) menyimpulkan bahwa respons humoral ibu secara langsung melawan imunoglobulin anti HLA-DR janin yang mempengaruhi berkembangnya suatu keadaan hipertensi dalam kehamilan. Walaupun faktor genetika kelihatan berperan pada mekanisme terjadinya preeklampsia tetapi belum dapat diterangkan manifestasi klinik pada preeklampsia (Cunningham, 2012).

Terdapat bukti bahwa preeklampsia merupakan penyakit yang dapat diturunkan. Penyakit ini lebih sering ditemukan pada anak wanita dari ibu penderita preeklampsia atau mempunyai riwayat preeklampsia/eklampsia dalam keluarga (Cunningham, 2012).

Bukti secara epidemiologi menyatakan bahwa genetika berhubungan dengan kegagalan implantasi dan plasentasi. Insiden preeklampsia meningkat 8 kali lebih besar pada ibu yang mempunyai riwayat preeklampsia/eklampsia.

2.1.4.3. Faktor Hormonal

Hormon steroid yang diproduksi oleh plasenta pada manusia jumlahnya jauh lebih banyak daripada binatang. Hormon estrogen mempengaruhi sistem vaskular dengan mempertahankan tonus vaskular yang rendah. Estrogen meningkatkan produksi *nitric oxide* (NO) dan meningkatkan aktivitas *NO synthase*. Hal ini kemungkinan berhubungan dengan kejadian preeklampsia yang hanya terjadi pada manusia (Cunningham, 2012).

2.1.4.4. Faktor Gizi

Beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa defisiensi zat gizi berperan dalam terjadinya hipertensi pada kehamilan. Penelitian terakhir membuktikan bahwa konsumsi minyak ikan dapat mengurangi risiko terjadinya preeklampsia. Minyak ikan mengandung banyak asam lemak tidak jenuh yang dapat menghambat produksi tromboksan, menghambat aktivasi trombosit dan mencegah vasokonstriksi pada pembuluh darah (Angsar, 2005).

Diet yang mengandung asam lemak esensial terutama asam linolenat yang termasuk kedalam kelompok asam lemak tidak jenuh majemuk berkaitan dengan kejadian preeklampsia. Kedua asam lemak ini berperan dalam mengatur aktivitas pada pembuluh darah. Diet rendah asam lemak ini dapat meningkatkan produksi tromboksan dan menurunkan produksi protasiklin sehingga menyebabkan hipertensi pada preeklampsia. Asam lemak ini juga dapat menurunkan kolesterol, kadar trigliserida, dan agregasi trombosit. Dengan demikian dapat mencegah akumulasi trigliserida, yang merusak sel endotel pada pembuluh darah (Cunningham, 2012).

2.1.5. Patofisiologi

Vasokonstriksi merupakan dasar dari patogenesis preeklampsia. Vasokonstriksi dapat menimbulkan peningkatan total perifer resisten dan menimbulkan hipertensi. Adanya vasokonstriksi juga akan menimbulkan hipoksia pada endotel setempat, sehingga terjadi kerusakan pada endotel, kebocoran arteriole disertai perdarahan mikro pada tempat endotel. Selain itu Hubel (1989) mengatakan bahwa adanya vasokonstriksi arteri spiralis akan menyebabkan terjadinya penurunan perfusi uteroplasenter yang selanjutnya akan menimbulkan maladaptasi pada plasenta. Hipoksia jaringan merupakan sumber reaksi hiperoksidase lemak, sedangkan proses hiperoksidasi itu sendiri memerlukan peningkatan konsumsi oksigen dan akan mengganggu metabolisme di dalam sel. Peroksidase lemak adalah hasil proses oksidase lemak tak jenuh yang menghasilkan hiperoksidase lemak jenuh. Peroksidase lemak merupakan radikal bebas. Apabila keseimbangan antara peroksidase terganggu maka akan timbul keadaan yang disebut dengan stress oksidatif (Khalil, 2004).

Pada preeklampsia serum anti oksidan kadarnya menurun dan plasenta menjadi sumber terjadinya peroksidase lemak. Sedangkan pada wanita hamil normal, serumnya mengandung transferin, ion tembaga dan sulfhidril yang berperan sebagai antioksidan yang cukup kuat. Peroksidase lemak beredar dalam aliran darah melalui ikatan lipoprotein. Peroksidase lemak ini akan sampai kesemua komponen sel yang dilewati termasuk sel-sel endotel yang akan mengakibatkan rusaknya sel-sel endotel (Barden, 2001).

Beberapa faktor yang mendahului terjadinya disfungsi endotel terbukti dengan adanya (Robson, 1999) :

1. Peroksida lipid merupakan hasil pemecahan lemak rantai tak jenuh yang meningkat pada penderita preeklampsia.
2. Radical oxygen species (ROS) menghasilkan superoksid anion radikal yang berperan pada kerusakan endotel.
3. Sitokin (TNF- α dan IL-6) meningkat pada penderita preeklampsia yang akan menstimulasi terjadinya aktivasi netrofil dan disfungsi pada endotel.
4. *Placental syncytiotrophoblast microvillus membrane* (STBM) mempengaruhi aktivasi netrofil serta pertumbuhan pada sel endotel lumen yang akan mempengaruhi disfungsi endotel.

Selain kerusakan endotelial, spasme arterial juga dapat menyebabkan peningkatan permeabilitas pada kapiler. Keadaan ini akan meningkatkan edema, menurunkan volume intravascular dan mempredisposisi mudah menderita edema paru (Wibowo, 2001)

Patofisiologi preeklampsia mempengaruhi sistem saraf pusat (SSP) dengan menginduksi edema otak dan meningkatkan resistensi pada otak. Komplikasi meliputi nyeri kepala, kejang, dan gangguan penglihatan atau perubahan keadaan mental dan tingkat kesadaran. Komplikasi yang mengancam jiwa adalah jika timbul kejang (Bobak, 2005).

Vasospasme diduga sebagai penyebab proses penyakit dan apabila berlanjut maka akan terjadi kerusakan pada dinding pembuluh darah yang mengakibatkan mengalirnya trombosit dan fibrin ke dalam lapisan subendotel

dinding pembuluh darah. Hal ini diketahui bahwa ibu yang mengalami preeklampsia mempunyai sensitivitas pada angiotensin II yang dianggap menjadi kontributor utama untuk proses vasospasme. Vasokonstriksi juga berperan pada kerusakan sel darah merah ketika melewati diameter pembuluh darah yang berkurang ukurannya. Vasospasme akhirnya menimbulkan hipoksia jaringan lokal pada berbagai sistem organ yaitu hati, paru, otak, retina dan termasuk plasenta. Vasospasme serebral berperan pada gejala sakit kepala, gangguan penglihatan dan dapat berlanjut menjadi stroke (Holthe, 2001).

Vasospasme sistem ginjal berperan pada penurunan aliran darah pada ginjal. Sistem ginjal mengalami pembengkakan sel endotel glomerulus, lumen kapiler glomerulus berkonstriksi dan filtrasi glomerulus. Karena penurunan filtrasi, nitrogen urea darah serum, kreatinin, dan natrium meningkat dan haluanan urin menurun. Retensi natrium selanjutnya sensitivitas terhadap angiotensin II dan peningkatan volume cairan ekstraseluler. Pada kasus berat, vasospasme dan pembentukan trombus arterial dapat menimbulkan nekrosis korteks renal (Holthe, 2001).

Terjadinya edema karena kerusakan pada dinding pembuluh darah dan retensi cairan sekunder akibat penurunan filtrasi glomerulus. Ketika cairan bergeser dari ruang intravaskular ke ektravaskular terjadi hipovolemia dan hemokonsentrasi. Hal ini menempatkan kebutuhan pada jantung sebagai presoreseptor pada organ mayor memberi umpan balik untuk meningkatkan curah jantung. Riset tentang curah jantung pada preeklampsia masih menjadi konflik. Beberapa penelitian telah menetapkan penurunan curah jantung yang dikaitkan dengan peningkatan tahanan vaskular perifer, sedangkan penelitian lain

menemukan bahwa beberapa ibu dengan preeklampsia mengalami peningkatan curah jantung dan penurunan tahanan perifer sampai penyakit menjadi berat (Cunningham, 2012).

Disfungsi hati pada preeklampsia dapat direntang dari perubahan enzim ringan sampai edema hepatik, edema subkapsular, atau hemoragi. Perubahan berat dapat terjadi sebagai nyeri kuadran kanan atas. Bila edema hepatik mewakili derajat edema umum yang mencakup edema serebral, nyeri kuadran kanan atas sering dikaitkan dengan derajat edema serebral yang dapat mengakibatkan kejang (Cunningham, 2012).

Kerusakan pada dinding pembuluh darah dan kebocoran produk darah ke dalam ruang ektravaskular akhirnya menimbulkan koagulopati konsumtif serupa dengan koagulasi intravaskular diseminata. Mekanisme trombositopenia yang tampak pada preeklampsia tidak dipahami dengan baik. Secara teori adalah bahwa kerusakan endotel dikaitkan dengan agregasi dan destruksi trombosit. Gangguan mekanisme pembekuan normal dapat menimbulkan hemoragi dan kematian. Beberapa ibu yang mengalami preeklampsia berlanjut akan menyebabkan sindrom Hemolysis Elevated Liver Enzyme Low Platelets (HELLP) yang dikaitkan dengan progresi cepat proses patologis dan mengakibatkan hasil janin dan maternal sebaliknya. Ibu yang mengalami sindrom HELLP kemungkinan menunjukkan subset individual yang mengalami disfungsi endotel lebih berat (Cunningham, 2012).

Disamping efek tidak langsung penurunan perfusi maternal pada janin, vasospasme juga mempengaruhi pada plasenta. Lesi plasenta akibat infrak

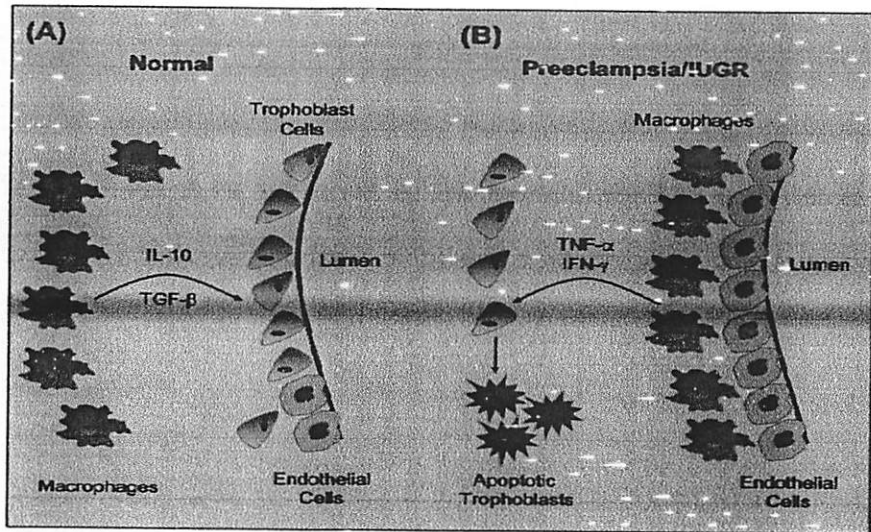
selanjutnya menurunkan perfusi ke janin, yang menimbulkan intrauterine growth restriction (IUGR) dan hipoksia. Komplikasi yang dikaitkan dengan preeklampsia berat meliputi gangguan plasenta, gagal ginjal akut, abrupsi retina, gagal jantung, hemoragi serebral, IUGR, dan kematian maternal dan janin (Walsh, 2008).

2.1.5.1. Iskemia Plasenta

Pada preeklampsia kelainan utama terjadi pada plasenta dimana terdapat invasi trofoblas yang tidak adekuat pada arteri spiralis yang menyebabkan hipoperfusi plasenta dengan akibat iskemia plasenta. Sedangkan pada kehamilan normal, invasi trofoblas ke dalam jaringan desidua menghasilkan suatu perubahan fisiologis pada arteri spiralis. Hasil akhir dari perubahan tersebut adalah arteri spiralis yang tadinya tebal dan muskularis menjadi lebih lebar berupa pembuluh darah yang berdinding tipis, lemas dan berbentuk seperti kantong yang memungkinkan terjadinya dilatasi secara pasif untuk menyesuaikan dengan kebutuhan aliran darah yang meningkat. Membran mikrovili sinsitiotrofoblas dari plasenta penderita yang normal dan preeklampsia didapatkan menekan proliferasi sel endotel dan merusak lapisan tunggal endotel. Hal ini berkaitan dengan peningkatan mikrodeportasi dari membran mikovili sinsitiotrofoblas yang dapat mengakibatkan disfungsi sel endotel sistematik pada preeklampsia. Peningkatan deportasi sinsitiotrofoblas pada preeklampsia dapat dijelaskan dengan terdapatnya *syncitial sprouts* yang dapat memanjang membentuk suatu tangkai. Proliferasi sitotrofoblas dan pertumbuhan berlebih dari sinsitiotrofoblas merupakan bukti terdapatnya mekanisme perbaikan pada plasenta (Angsar, 2005).

Preeklampsia berkaitan dengan akumulasi glikogen pada sinsitiotrofoblas yang merupakan ekspresi lain dari peningkatan deportasi sinsitiotrofoblas dan

peningkatan proliferasi sitotrofoblas (Angsar *et al.*, 2005). Vili plasenta sitotrofoblas memproduksi tromboksan yang jumlahnya akan menurun pada sinsitiotrofoblas. Terdapat suatu penemuan bahwa faktor sinsitiotrofoblas bersifat sitotoksik terhadap sel endotel dan ditemukan pada plasenta penderita preeklampsia namun tidak ditemukan pada kehamilan yang normal (Reece, 1995).



Gambar 2.1.

Perbedaan Distribusi Makrofag dan Produksi Sitokin pada kehamilan Normal dan preeklampsia (Dikutip dari : Mor *et al.*, 2005).

2.1.5.2. Disfungsi endotel

Disfungsi endotel diperkirakan menjadi dasar dari timbulnya manifestasi klinis pada preeklampsia (McKenzie, 2001). Seperti kita ketahui bahwa endotel vaskular memiliki banyak fungsi penting termasuk diantaranya mengendalikan tonus otot polos pembuluh darah melalui pelepasan vasokonstriktor dan vasodilator serta mengatur fungsi antikoagulasi, antiplatelet dan fibrinolisis. Pelepasan faktor-faktor tertentu dari plasenta sebagai respons terhadap iskemia berakibat terjadinya disfungsi endotel pada sirkulasi maternal. Disfungsi endotel

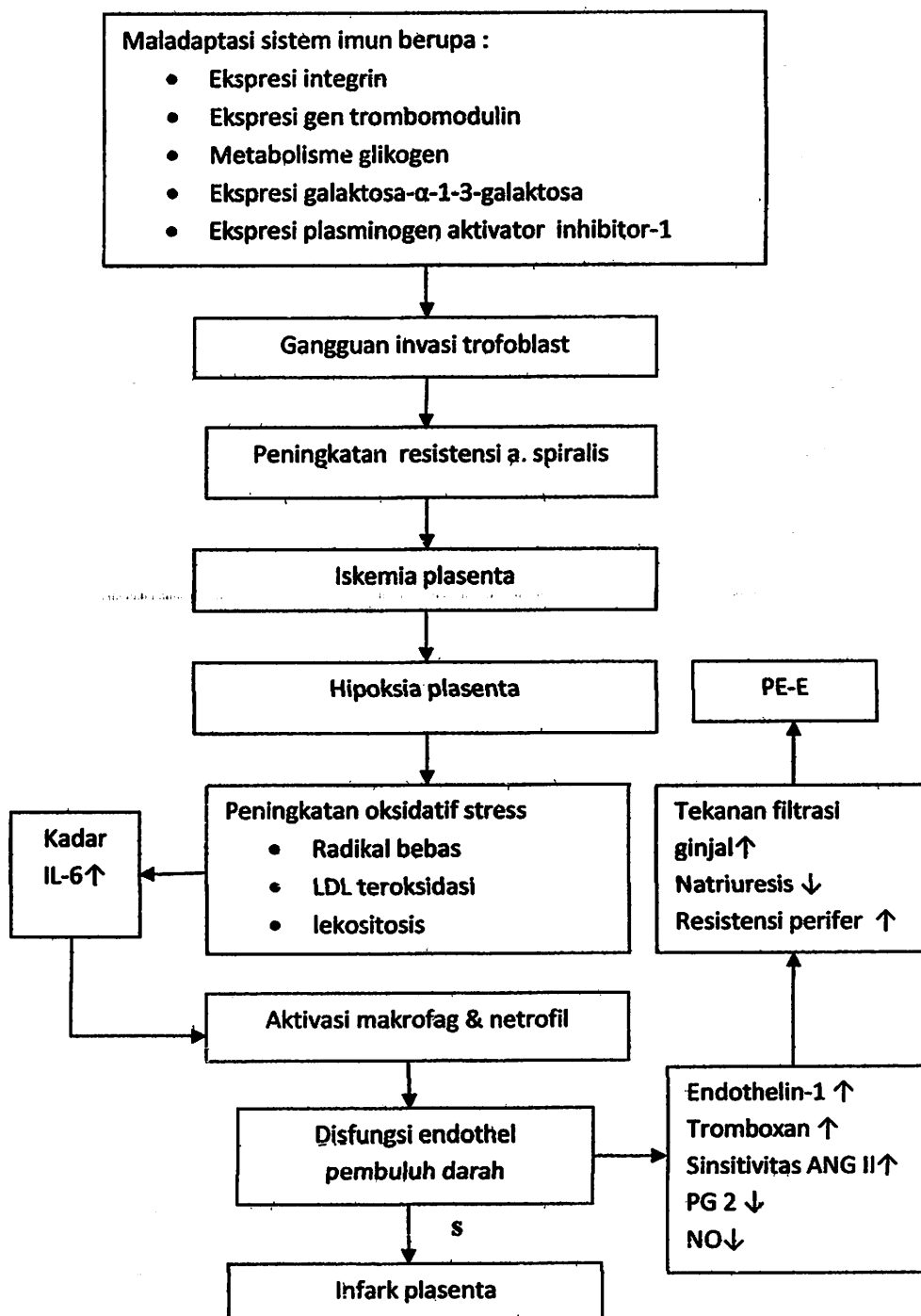
merupakan faktor penting terjadinya rangkaian kelainan pada preeklampsia (Pridjian, 2002).

Kerusakan membran sel endotel mengakibatkan terganggunya fungsi endotel, bahkan rusaknya seluruh struktur sel endotel keadaan ini disebut dengan disfungsi endotel, yang akan menyebabkan terjadinya :

- a. Gangguan metabolisme prostaglandin, yaitu menurunnya produksi prostasiklin (PGE₂) yang merupakan suatu vasodilator kuat.
- b. Agregasi sel-sel trombosit pada daerah endotel yang mengalami kerusakan. Agregasi trombosit memproduksi tromboksan (TXA₂) yaitu suatu vasokonstriktor kuat. Dalam keadaan normal kadar prostasiklin lebih banyak daripada tromboksan. Sedangkan pada preeklampsia kadar tromboksan lebih banyak dari pada prostasiklin, sehingga menyebabkan peningkatan pada tekanan darah.
- c. Perubahan khas pada sel endotel kapiler glomerulus (glomerular endotheliosis)
- d. Peningkatan permeabilitas kapiler.
- e. Peningkatan produksi bahan-bahan vasopresor, yaitu endotelin. Kadar NO menurun sedangkan endotelin meningkat.
- f. Peningkatan faktor koagulasi

Disfungsi endotel akan menyebabkan keluarnya zat-zat mediator inflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 dan fibronectin serta mikropartikel endotel yang terbukti meningkat pada preeklampsia (Redman, 1999). Dalam keadaan normal peroksidasi lipid selalu dijaga dalam keadaan seimbang melalui peran antioksidan. Bila kadar antioksidan rendah maka peroksidasi lipid akan menjadi tidak terkendali dan timbullah keadaan yang

dinamakan dengan stres oksidatif. Peroksida lipid yang merusak sel endotel kapiler glomerulus meningkatkan permeabilitas kapiler terhadap protein sehingga menyebabkan proteinuria sedangkan peningkatan permeabilitas sel endotel menyebabkan edema (Pridjian, 2002).



Gambar 2.2. Bagan Patofisiologi preeklampsia

2.1.6. Sirkulasi Uteroplasenta pada Preeklampsia

Pada kehamilan normal terjadi invasi trofoblas ke dalam lapisan otot areri spiralis, yang akan menimbulkan degenerasi lapisan otot tersebut sehingga terjadi dilatasi arterialis. Invasi trofoblas juga memasuki jaringan sekitar arteri spiralis, sehingga jaringan matriks menjadi gembur dan memudahkan lumen arteri spiralis mengalami distensi dan dilatasi. Hal ini memberi dampak penurunan tekanan darah, penurunan resistensi vaskular, dan peningkatan aliran darah pada uteroplasenta. Akibatnya aliran darah ke janin cukup banyak dan perfusi jaringan juga meningkat sehingga dapat menjamin pertumbuhan janin dengan baik. Sedangkan pada preeklampsia tidak terjadi invasi sel-sel trofoblas pada lapisan otot arteri spiralis dan jaringan matriks sekitarnya. Lapisan otot arteri spiralis menjadi tetap kaku dan keras sehingga lumen arteri spiralis tidak memungkinkan mengalami distensi dan vasodilatasi. Akibatnya arteri spiralis relatif mengalami vasokonstriksi, sehingga aliran darah uteroplasenta menurun dan terjadilah hipoksia dan iskemia plasenta (Cunningham, 2012)

Pada preeklampsia, tahap pertama terjadi kegagalan pada remodeling arteri spiralis menyebabkan aliran darah uteroplasenter menjadi berkurang dan perfusi ke plasenta yang irregular. Kondisi hipoksia menyebabkan plasenta jatuh dalam kondisi stress oksidatif dan disfungsi plasenta, sehingga terjadi gangguan pada retikulum endoplasma dan terjadi perubahan sintesis protein didalamnya. Penyebab terjadinya tahap pertama yang belum teridentifikasi secara jelas bisa jadi melibatkan respon imun maternal (Cunningham, 2012).

Pada tahap kedua yang telah melibatkan kondisi sistemik maternal, berhubungan dengan aktivasi endothelial dan kondisi hiperinflamasi bila dibandingkan dengan kehamilan normal. Keadaan hipoksia plasenta atau reperfusi plasenta mengakibatkan stress oksidatif, apoptosis dan nekrosis pada jaringan sinsitial serta menstimulasi berbagai macam komponen sitokin inflamasi kedalam sirkulasi maternal (Steeegers, 2010).

Penelitian eksperimental yang telah dilakukan pada model hewan coba telah menerangkan bahwa suatu penurunan tekanan perfusi uteroplasenta dan adanya iskemia plasenta selama akhir kehamilan mengawali rentetan perubahan-perubahan hemodinamik dan vaskuler yang mengarah pada peningkatan resistensi vaskuler sistemik dan hipertensi.. Hal ini kemungkinan terjadi pelepasan faktor-faktor vasoaktif dari plasenta yang iskemik ke dalam sirkulasi sistemik (Orshal dan Khalil, 2004).

Menurut hipotesis sitokin, berkurangnya tekanan perfusi uteroplasenta dan adanya iskemia plasenta dianggap meningkatkan pelepasan sitokin ke dalam sirkulasi maternal dan peningkatan sitokin plasma yang akan menyebabkan perubahan-perubahan pada vaskuler dan hipertensi. Dalam hal menyokong hipotesis sitokin ini, telah tampak bahwa kadar plasma dari TNF-a dan IL-6 meningkat pada penderita preeklampsia (Kupfermanc, 1996; Benyo, 1997; Conrad *et al.*, 1997; Ellis, 2001; Freeman, 2004).

Beberapa penelitian telah dijelaskan bahwa serum maternal dan kadar plasenta dari IL-6 mungkin tak berbeda antara wanita preeklampsia dan hamil normal (Kameda, 1990; Silver, 1993). Beberapa penelitian lain telah memperlihatkan bahwa kadar plasma IL-6 meningkat 2 sampai 3 kali lipat pada

penderita preeklampsia (Conrad, 1998). Peranan IL-6 dalam peningkatan resistensi vaskuler yang dikaitkan dengan hipertensi pada kehamilan dan karena itu menjadikannya penting untuk menyelidiki mekanisme vaskuler yang terjadi yang dapat menginduksi perubahan-perubahan IL-6 dalam tekanan darah selama kehamilan (Orshal dan Khalil, 2004).

2.1.7. Maladaptasi Imun pada Preeklampsia

Pada kehamilan normal, respon imun tidak menolak adanya hasil konsepsi yang bersifat asing. Hal ini disebabkan karena adanya Human Leukocyte Antigen Protein G (HLA-G) yang dapat melindungi trofoblas janin dari lisis oleh sel natural killer (NK) ibu. HLA-G juga akan mempermudah invasi sel trofoblas ke dalam jaringan desidua ibu. Pada plasenta ibu yang mengalami preeklampsia terjadi ekspresi penurunan HLA-G yang akan mengakibatkan terhambatnya invasi trofoblas ke dalam desidua dan kemungkinan maladaptasi imun pada preeklampsia. Terjadinya maladaptasi imun dapat menyebabkan dangkalnya invasi sel trofoblas pada arteri spiralis. Dan terjadinya disfungsi endotel dipicu oleh pembentukan sitokin, enzim proteolitik, dan radikal bebas (Dekker, 1998)

Pertumbuhan trofoblas dan invasi yang ada kemungkinan bergantung pada sitokin yang diproduksi oleh sel ini sebagai respon terhadap HLA-G yang diekspresikan pada sel sitotrofoblas. Aktivitas leukosit desidua dapat mendukung pertumbuhan trofoblas dan fungsinya melalui sebuah fenomena imunotrophisme. Faktor koloni stimulan diproduksi oleh makrofag desidua dan oleh plasenta yang sedang berkembang itu sendiri. Jumlahnya meningkat seiring dengan implantasinya. Faktor koloni-stimulan menstimulasi populasi makrofag

endometrium, trofoblas laktogen plasenta, dan sintesa *human chorionic gonadotropin*, dan hal tersebut tampak terlibat dalam interaksi trofoblas desidua cukup erat selama pada masa kehamilan awal. (Alexander *et al.*, 2001).

2.1.8. Apoptosis Tropoblas pada Preeklampsia

Apoptosis atau kematian sel yang terprogram merupakan proses yang aktif dimana sel yang tidak berfungsi dengan baik disingkirkan untuk mempertahankan fungsi normal dari jaringan. Sebagai respon terhadap rangsangan yang berbeda apoptosis dapat diperantarai oleh dua jalur yaitu jalur instrinsik (*mitochondrial pathway*) dan jalur ekstrinsik (*death receptor-mediated pathway*) (Shawn *et al.*, 2005). Apoptosis memainkan peranan penting dalam homeostasis sel dan remodeling jaringan, terutama pada perkembangan plasenta. Apoptosis penting dalam pembentukan dan homeostasis jaringan, proses ini berlangsung di plasenta baik pada kehamilan normal maupun preeklampsia dan apoptosis plasenta akan meningkat pada preeklampsia dan IUGR (Crocker, 2003).

Apoptosis atau kematian sel terprogram adalah proses bunuh diri sel, dalam hal ini adalah sel trofoblas. Melalui proses tersebut, sel trofoblas yang iskemik akan mengalami apoptosis dini. Sel trofoblas yang mengalami apoptosis mempunyai beberapa ciri yaitu penyusutan volume sel, kondensasi sitoplasma, pembesaran membrane plasma, kondensasi kromatin dan pembentukan DNA menjadi bentuk tangga berukuran oligonukleosom dan akhirnya sel trofoblas akan mengalami apoptosis. Pada akhir trimester pertama terjadi pelepasan apoptosis normal dimana terjadi proliferasi dan diferensiasi sitotrofoblas, penggabungan

sinsitium sitotropoblas dan sinsitiotropoblas, diferensiasi lanjut sinsitiotropoblas serta pembentukan jonjot sinsitium apoptosis membentuk struktur korpuskular, pelepasan struktur ini tidak akan menginduksi respon inflamasi maternal (Kadyrof *et al.*, 2006).

Pada preeklampsia mekanisme apoptosis normal tidak terjadi sehingga terjadi nekrosis sinsitiotropoblas yang akan menimbulkan kerusakan pada plasenta (Kadyrof *et al.*, 2006) dan terjadi pelepasan berbagai sitokin (IL-6 dan TNF- α) ke sirkulasi maternal yang pada akhirnya akan menimbulkan kerusakan pada endotel, dengan manifestasi klinis preeklampsia (Robson, 1999; Manyonda, 2006).

Mengenai sitokin sebagai penghancur atau perusak dan sebagai alat diagnostik yang potensial dalam prediksi pada preeklampsia. Matthiesen *et al.*, 2005 menemukan adanya reaktivitas imun bawaan sistemik dengan peningkatan kadar TNF- α , IL-6, dan IL-8. Ketika mereka menstimulasi sel mononuklear darah tepi dengan antigen paternal '*fetus specific*' atau antigen '*recall*' kadar yang serupa sekresi IL-4, IL-10, IL-12, dan IFN- γ terdeteksi pada preeklampsia dan kehamilan normal. Ini tidak menyingkirkan penyimpangan sitokin lokal pada kadar plasenta yang kompatibel dengan aktivitas inflamasi. Meskipun begitu, hasil yang diperoleh sejalan dengan konsep preeklampsia sebagai fenomena inflamasi, tetapi dengan gambaran yang jauh lebih kompleks daripada hanya sekedar penyimpangan Th1 (Matthiesen *et al.*, 2005).

Fungsi sitokin IL-6 sebagai penghambat keadaan inflamasi pada keadaan hipoksia dan mendapatkan bahwa hanya terdapat peningkatan IL-6 (Podjarny,

1999). Penyempitan vaskuler akan menyebabkan hambatan aliran darah dan proses terjadinya hipertensi arteriol. Vasospasme membahayakan pembuluh darah sendiri, karena peredaran darah dalam vasa vasorum terganggu, sehingga terjadi kerusakan vaskuler. Pelebaran segmental, yang biasanya disertai penyempitan arteriol segmental, kemungkinan mendorong timbulnya kerusakan vaskuler mengingat keutuhan endotel dapat terganggu oleh segmen pembuluh darah yang melebar dan teregang. Angiotensin II tampaknya mempengaruhi langsung sel endotel dengan membuatnya berkontraksi. Semua faktor ini dapat menimbulkan kebocoran sel antar endotel, sehingga melalui kebocoran tersebut, unsur-unsur pembentuk darah seperti trombosit dan fibrinogen tertimbun pada lapisan subendotel. Perubahan vaskuler yang disertai dengan hipoksia pada jaringan setempat dan sekitarnya diperkirakan menimbulkan necrose, perdarahan, dan kelainan organ lainnya yang sering dijumpai pada preeklampsia (Roeshadi, 2006)

2.2. SITOKIN

Sitokin adalah golongan protein yang larut dan diproduksi oleh sel limfosit dan sel lain seperti makrofag, eosinofil, sel endotel, dan sel mast. Sitokin berfungsi sebagai sinyal interseluler yang mengatur hampir semua proses biologis penting seperti halnya pertumbuhan, aktivasi, proliferasi, diferensiasi, proses inflamasi sel, imunitas, dan pertahanan jaringan ataupun morfogenesis. Kesemuanya terjadi akibat rangsangan dari luar (Soeroso, 2007).

Sitokin merupakan mediator (berupa protein atau glikoprotein dengan berat molekul 8-80kDa) yang dihasilkan oleh sel dalam reaksi radang ataupun imunologik yang berfungsi sebagai isyarat antar sel untuk membentuk jaringan

komunikasi dalam respon imun. Sitokin tersebut mempengaruhi peradangan dan imunitas melalui pengaturan pertumbuhan, mobilitas dan diferensiasi leukosit dan sel-sel jenis lain. Sitokin dapat bersifat autokrin atau berefek pada sel yang menghasilkannya maupun parakrin atau bekerja pada sel yang berdekatan. Sitokin bekerja dengan cara berikatan dengan reseptor spesifik pada membran sel, memulai kaskade yang menyebabkan induksi, dan peningkatan ataupun penghambatan berbagai respon imun. Sitokin hampir tidak pernah diproduksi atau bekerja sendiri, tetapi selalu dalam suatu jaringan kerja yang kompleks. Yang termasuk dalam sitokin adalah berbagai interleukin (IL-1, IL-2, dan seterusnya), interferon (IFN α , β , dan γ), factor nekrosis tumor (*tumour necrosis factor*, TNF), faktor perangsang koloni (*colony stimulating factor*, CSF), faktor pertumbuhan (*growth factor*), dan kemokin (sitokin khemotaktik). Berbagai macam interaksi antar sitokin adalah antagonistic atau sinergistik, inhibisi atau induksi, dan regulasi ekspresi reseptor (Samik & Madarina, 2002).

Hampir semua proses peradangan akan mengakibatkan aktivasi makrofag jaringan dan infiltrasi monosit darah. Aktivasi menyebabkan banyak perubahan pada sel, di antaranya adalah produksi TNF- α , IL-1, dan IL-6, sitokin yang menyebabkan efek multipel pada hospes (Baratawidjaja, 2006).

Sitokin adalah protein perantara yang dikeluarkan oleh sel imun yang berfungsi mengatur fungsi sel imun lain. Sitokin disekresikan oleh sel inflamasi dan sel imun begitu juga *growth factor*, onkogen, kemokin dan faktor terlarut lainnya yang mempengaruhi diferensiasi pertumbuhan dan viabilitas dari sel. Sitokin dibagi menjadi 6 kelompok yaitu interleukin, *colony-stimulating factor*, *interferon*, *tumor necrosis factor*, *growth factor* dan kemokin. Beberapa jenis

sitokin terbukti meningkat pada penderita preeklampsia dan mungkin dapat digunakan sebagai penanda terjadinya preeklampsia (Cunningham *et al.*, 2012; Desai, 2007).

2.3. INTERLEUKIN – 6

Pada tahun 1996 Prof T. Kishimoto penemu IL-6 menyampaikan kuliahnya dalam Kongres Kimia Klinik Internasional mengenai sitokin dan reseptornya. Sitokin merupakan polipeptida yang dihasilkan oleh sel imun dan sel non imun yang mampu mengendalikan respon imun dan respon inflamasi. Dari semua sitokin, penelitian terhadap IL- 6 berkembang sangat pesat yang mana IL-6 menunjukkan kepentingannya dalam diagnosis klinis (Abbas *et al.*, 2003).

Secara umum, sistem imun terdiri dari 2 komponen yaitu komponen imunitas humoral dan imunitas seluler. Imunitas humoral ditandai dengan produksi dan sekresi antibodi spesifik oleh sel limposit B sedangkan yang seluler limposit T yang berperan. Sitokin adalah suatu polipeptida yang diproduksi sebagai respon terhadap rangsang mikroba dan antigen lain dan berperan sebagai mediator pada reaksi imun dan inflamasi. IL-1, IL-6 dan TNF- α merupakan sitokin proinflamasi dan imunitas spesifik (Kilpinen, 2003; Baratawidjaja, 2006).

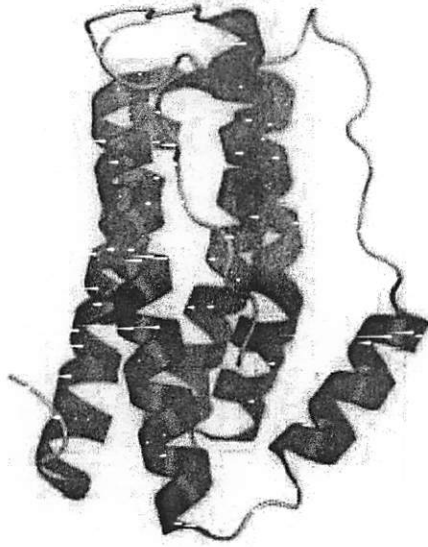
2.3.1. Struktur IL-6

Interleukin-6 terdiri dari 212 asam amino dimana jika sekuens sinyal hidrofobik yang terdiri dari 28 asam amino memisahkan diri, maka dihasilkan suatu protein aktif secara biologik dengan panjang 184 asam amino. Pada manusia

fosforilasi dan glikosilasi asam aminonya berbeda sehingga mempunyai berat molekul berkisar antara 21-28 kD (Dostatni *et al.*, 1996; Oppenheim, 2001; Kilpinen, 2003).

Interleukin-6 terletak pada lengan pendek kromosom 7, dimana gen IL-6 berisi 5 akson dan 4 intron dengan pengaturan transkripsi yang kompleks. IL-6 melepaskan jangkauan aksinya melalui reseptor IL-6 (IL – 6 R) yang merupakan suatu reseptor antar membran tunggal yang tidak terlihat secara langsung pada pelepasan sinyal (Dostatni *et al.*, 1996; Oppenheim, 2001; Kiipinen, 2003). IL – 6 mempunyai beberapa sinonim yaitu :

- 26 kDa Protein
- B cell differentiation factor
- B cell stimulation factor (BSF-2)
- Cytolytic differentiation factor (CDF)
- Hepatocyte stimulatory factor (HSF)
- Human endothelial culture supernatant (HECS)
- Interferon- β 2 (IFN- β 2)
- Myeloma growth factor
- Plasmocytoma growth factor
- Thrombopoetin



Gambar 2.3 Struktur interleukin – 6

(Dikutip dari : Dostatni, 1996)

2.3.2. Produksi IL-6

Interleukin-6 adalah sitokin yang diproduksi oleh berbagai macam sel seperti monosit, limfosit, fibroblast dan endotel termasuk juga makrofag. IL-6 adalah produk limfokin dari fibroblast yang diaktifasi oleh sel T dan makrofag, hasil perangsangan antigen atau mitogen, berperan sebagai faktor diferensiasi sel B dan trombosit serta merangsang produksi immunoglobulin oleh sel B. IL-6 juga merupakan sitokin kunci dengan mengaktifasi CRP dan berhubungan erat dalam proses aterosklerosis dan kalsium (Albert, 2008).

Dari segi host menanggapi patogen asing, IL-6 telah terbukti, pada tikus, diperlukan untuk perlawanan terhadap bakteri, "*pneumococcus*". IL-6 juga "myokine," sitokin diproduksi dari otot, dan ditinggikan dalam menanggapi

kontraksi otot. Ini secara signifikan ditinggikan dengan latihan dan mendahului munculnya sitokin lain dalam sirkulasi (Oppeinheim, 2001)

Selama latihan, diperkirakan untuk bertindak dengan cara seperti hormon untuk memobilisasi ekstraselular substrat dan menambah substrat pengiriman (Petersen, *J Appl Physiol*, 2005). Selain itu, Osteoblas mengeluarkan IL-6 untuk merangsang pembentukan osteoklas. Sel-sel otot di media tunica banyak pembuluh darah juga memproduksi IL-6 sebagai sitokin pro-inflamasi

Interleukin-6 adalah sitokin kunci yang bertanggungjawab atas stimulus sintesis dan sekresi CRP. Baik keduanya, IL-6 dan CRP telah diketahui terdapat hubungan dengan jumlah marker untuk sindrom resisten insulin dan juga disfungsi endotel (Abeywardena *et al.*, 2009).

2.3.3. Fisiologi dan Patologi IL – 6

Interleukin-6 adalah protein pada manusia yang dikodekan oleh gen “IL-6”. IL-6 adalah interleukin yang bertindak sebagai kedua proinflamasi dan anti-inflamasi sitokin dan dikeluarkan oleh sel T dan makrofag untuk merangsang respon imun dengan trauma, luka bakar dan kerusakan jaringan lain yang menyebabkan peradangan (Oppeinheim, 2001)

IL-6 adalah sitokin 26 kDa yang diproduksi oleh berbagai macam sel seperti limposit, monosit, fibroblast dan endotel termasuk juga makrofag. Melihat spektrum fungsinya dalam proses inflamasi sistemik, IL-6 terlibat pada fase akut dari penyakit kardiovaskular, diproduksi bersama-sama dengan IL-1 β dan TNF- α sebagai respon inflamasi di endothelium dan kemungkinan bekerja bersama-sama dalam menghambat proses vasodilatasi pada pembuluh darah (Woods *et al.*, 2000;

Wikipedia, 2009; Davidson, 2009). Haddy *et al.*, 2003 yang menganalisa hubungan IL-6 dengan faktor risiko aterosklerosis pada studi kohort menyimpulkan bahwa dalam populasi keluarga yang sehat termasuk anak-anak, tingkatan IL-6 berkaitan erat dengan faktor risiko aterosklerosis baik itu tradisional maupun non tradisional. Sehingga data ini sangat berguna untuk mendefinisikan peran sitokin pada mekanisme aterosklerosis pada kondisi fisiologis. Tuomisto *et al.*, 2006 yang diperkuat oleh Saremi *et al.*, menyatakan bahwa IL-6 adalah salah satu inflammatory marker yang berkaitan erat dengan kejadian pada penyakit kardiovaskuler (Saremi *et al.*, 2009). Hal ini disebabkan karena tingginya kadar IL-6 dalam serum orang sehat berkaitan erat dengan disfungsi endotel pembuluh darah (Esteve E. *et al.*, 2007).

Pada awalnya, sitokin diperkirakan hanya sebagai hasil dari sistem kekebalan yang berfungsi untuk respon imun dan hematologi saja. Penelitian sitokin terus berkembang dan ternyata sitokin berperan pada neuroendokrin dan jaringan sistem imun. Dari semua sitokin, IL-6 khususnya telah menunjukkan peran endokrinnya sebagai otokrin maupun parakrin (Papanicolaou, 2000; Oppenheim dan Russetti, 2001).

Interleukin-6 merupakan sitokin inflamasi dan imunologi dengan karakteristik pleiotropi dan redudansi yang mempunyai banyak peran dalam tubuh manusia (Dostatni *et al.*, 1996; Papanicolaou, 2000; Baratawidjaja, 2006).

Sebagai faktor hemopoetik, IL-6 dapat merangsang proliferasi dan diferensiasi sel prekursor hemopoetik dimana IL-6 juga merangsang megakariosit dan meningkatkan jumlah platelet (Dostatni *et al.*, 1996; Kilpinen, 2003).

Interleukin-6 merupakan mediator utama reaksi fase akut yang diinduksi oleh berbagai kerusakan jaringan yang menimbulkan inflamasi. Produksi IL-6 meningkat dengan adanya cedera jaringan seperti trauma, infeksi, luka bakar, iskemia, kondisi maligna, terpapar racun, iritasi aseptik, reaksi hipersensitivitas dan pada penyakit autoimun (Papanicolaou, 2000).

Sindroma preeklampsia telah diketahui dan didahului oleh disfungsi endotel maternal, gangguan plasentasi dan respon inflamasi maternal yang berlebihan. Preeklampsia dihubungkan dengan Th1. Suatu peristiwa pendahulu dalam preeklampsia telah dirumuskan mengurangi perfusi plasenta yang mengarah pada disfungsi luas dari endothelium vaskuler maternal oleh mechanism yang harus ditentukan. Meskipun beberapa faktor telah diajukan sebagai penghubung untuk pengurangan perfusi plasenta dengan disfungsi endothelial maternal, suatu peranan kunci untuk sitokin plasma dalam patogenesis hipertensi selama preeklampsia (Dostatni *et al.*, 1996; Beckerman, 2001; Baratawidjaja, 2006).

Beberapa bukti telah mendukung hipotesis sitokin pada preeklampsia. Kadar plasma sitokin seperti TNF- α , IL-6 telah dilaporkan meningkat pada penderita preeklampsia. Beberapa penelitian yang terbaru telah memperlihatkan bahwa dua sampai tiga kali lipat peningkatan IL-6 atau TNF- α dalam plasma pada akhir kehamilan pada tikus telah mengakibatkan peningkatan resistensi vaskuler yang bermakna dan tekanan arterial. Relaksasi vaskuler endothelium dependent menurun dan kontraksi vaskuler diperluas dalam pembuluh darah tikus-tikus hamil yang diberi infus dengan TNF- α atau IL-6 dalam jangka waktu lama sampai

mencapai kadar plasma tertentu yang sesuai dengan penderita preeklampsia (Dostatni *et al.*, 1996; Beckerman, 2001; Baratawidjaja, 2006).

2.3.4. Protein IL-6 dan reseptor IL-6

Interleukin-6 merupakan faktor neurotropik siliar (CNTF), faktor penghambat leukemia (LIF), onkostatin M (OSM), IL-11 dan kardiotropin (CT-1) dinamakan gp130 yang mengkode sitokin. Semua sitokin tersebut memiliki kesamaan yaitu kesamaan struktur, penghentian fungsional, dan komponen transduksi sinyal pada reseptornya. Interleukin-6 pada manusia disintesis sebagai proteini prekursor dengan 212 asam amino tergantung tempat pembelahan peptida sinyal. Polipeptida yang matang terdiri dari 183 – 185 asam amino, 28 asam amino yang pertama pada molekul. IL-6 pada manusia dewasa yang matang dapat dihilangkan tanpa pengaruh berakna terhadap aktifitas biologisnya. Bentuk molekuler IL-6 yang berbeda dengan berat molekul 23–30 kDa telah ditemukan. Tampaknya molekul tersebut merupakan modifikasi post translasi, seperti glikosilasi dan fosforilasi protein. IL-6 juga dibentuk oleh sejumlah empat α – helix yang dihubungkan oleh loop dan suatu mini-helix tambahan. Di dalam serum, IL-6 terikat pada α 2-makroglobulin yang melindungi sitokin dari penguraian oleh protease dan kemungkinan berfungsi sebagai suatu protein transport (Dostatni *et al.*, 1996; Beckerman, 2001; Baratawidjaja, 2006).

Reseptor IL-6 terdiri dari dua polipeptida yakni rantai α dan β . Ekspresi sub unit α yang kuat terlihat pada sel B dan sel plasma yang teraktifasi. Ekspresi yang lebih lemah lagi terlihat pada sebagian besar leukosit. Sub unit β diekspresikan pada sebagian besar sel dan sama halnya dengan rantai α , ekspresi

yang paling kuat terlihat pada sel B dan sel plasma. Rantai α merupakan suatu glikoprotein trans membran dengan berat molekul 80 kDa dan mengikat IL-6 dengan afinitas yang rendah. Domain sitoplasmanya tidak diperlukan untuk transduksi sinyal. Bentuk larut IL-6 R α ditemukan dengan berat molekul sekitar 50 kDa, muncul dari pembelahan proteolitik IL-6 R α yang terikat pada membran. Protein tersebut lebih bersifat agonistik dibanding antagonistik. IL-6 juga ditemukan mengaktifasi gp130 melalui bentuk larut ini, bahkan pada sel yang memiliki sedikit IL-6 R α pada membrannya (Dostatni *et al.*, 1996; Beckerman, 2001; Baratawidjaja, 2006).

Interleukin-6 yang terekspresi dalam sel berinti akan mudah tereliminasi bersamaan dengan hilangnya sel tersebut di dalam darah (Melani *et al.*, 1993). Produksi IL-6 menurun oleh adanya genestein yang merupakan bagian dari flavonoid dan juga dari kalangan terpenoid (Omoigui, 2007).

2.3.5. IL-6 Sebagai suatu Sitokin Proinflamasi

Interleukin-6 dianggap sebagai sitokin proinflamasi yang diinduksi oleh LPS bersama dengan TNF- α dan IL-1. IL-6 sering digunakan sebagai penanda untuk aktivasi sistemik dari sitokin proinflamasi. Seperti sitokin lainnya, IL-6 memiliki dua sifat yaitu sitokin proinflamasi dan anti inflamasi. Meskipun IL-6 adalah penginduksi kuat dari respon protein fase akut, IL-6 juga memiliki sifat anti inflamasi. Bukti terbaru yang diteliti dari tikus yang dihilangkan IL-6 telah menunjukkan bahwa IL-6 bertindak sebagai suatu sitokin anti inflamasi. Setelah terikat ke reseptor α spesifik, kompleks IL-6 dengan sinyal ubiquitin unit transduksi sinyal gp130. IL-6 termasuk dalam famili dari ligan reseptor gp130

yang meliputi faktor inhibisi leukemia, *ciliary neurotrophic factor*, cardiotrophin-1, Interleukin-11, dan oncostatin M. Molekul peptida menggunakan reseptor seluler umum, mereka berbagi banyak gambaran fisiologis yang diakibatkan oleh IL-6 tersebut. IL-6 menurunkan sintesis TNF- α dan IL-1. IL-6 juga dapat melemahkan sintesis dari sitokin proinflamasi ketika memiliki sedikit efek pada sintesis dari sitokin anti inflamasi seperti IL-10 dan Transforming Growth Factor- β (TGF- β). IL-6 dapat menginduksi sintesis glukokortikoid, meningkatkan sintesis IL-1ra dan mengeluarkan reseptor TNF larut pada manusia. Pada saat yang sama, IL-6 juga dapat menghambat produksi dari sitokin proinflamasi seperti IFN- γ , GM-CSF, dan MIP-2. Hasil dari efek imunologi ini menempatkan IL-6 diantara kelompok sitokin anti inflamasi (Dostatni *et al.*, 1996; Beckerman, 2001; Baratawidjaja, 2006).

Interleukin-6 adalah suatu sitokin multifungsi yang terlibat dalam hematopoiesis, respon imun inflamasi dan fungsi endokrin serta sistim saraf. IL-6 bekerja sebagai faktor diferensiasi sel B yang bertanggung jawab dalam pematangan akhir sel B menjadi sel plasma dan meningkatkan produksi IgA, IgG dan Ig M. IL-6 dapat merangsang proliferasi Thymosit dan sel T perifer, serta dapat mendukung aktivasi, proliferasi, dan diferensiasi sel NK (Dostatni *et al.*, 1996; Beckerman, 2001; Baratawidjaja, 2006).

2.3.6. Peranan Interleukin-6 Pada Preeklampsia

Invasi trofoblas yang adekuat hanya mungkin terjadi jika proses desidualisasi endometrial dinding uterus yang baik. Proses desidualisasi dimulai segera setelah ovulasi agar dapat menerima embrio. Produksi

progesteron dari korpus luteum merangsang desidua untuk meningkatkan vaskularisasi dan aktivitas sekretoris kelenjar endometrial. Leukosit dalam desidua terutama terdiri dari sel *natural killer uterine* (uNK) sekitar 65-70%. Dan monosit atau makrofag sekitar 15-20%, yang fungsi pastinya tidak dapat diketahui. Terdapat pula sejumlah kecil sel T sementara sel B hampir tidak ada, invasi trofoblas berada dibawah pengaruh beberapa sitokin yang diproduksi pada *fetal maternal interface* oleh beberapa sel imun dan non imun seperti leukosit termasuk trofoblas, sel stroma, sel NK, dan endotel kelenjar. Jadi hipotesis terbaru yang meneliti etiologi preeklampsia seharusnya fokus pada maladaptasi respon imun dan invasi trofoblas yang kurang adekuat. Aktivitas respon imun yang adaptif dicirikan berdasar pada fenomena sekresi sitokin terpolarisasi oleh sel T helper (Th). Sel T helper dibagi menjadi dua yaitu sel Th1 dan sel Th2. Pada manusia sel Th1 mensekresi sitokin inflamasi seperti interferon gamma ($IFN-\gamma$) dan tumor nekrosis faktor- α (TNF- α) sedangkan sel Th2 mensekresi sitokin anti inflamasi seperti IL-4, IL-5, dan IL-9 (Matthiesen *et al.*, 2005; Shawn, 2005).

T helper 1, Th2, sel non limfoid, dan makrofag mensekresi IL-10. Walaupun model Th1 dan Th2 terlalu sederhana untuk mencakup keseluruhan kompleks profil diferensiasi sel-sel yang memproduksi sitokin, tetapi model ini masih menyediakan suatu kerangka kerja yang berguna untuk menjelaskan respon imun yang diberikan oleh sel imun dan sel non-imun. Faktor yang jelas penting untuk menginduksi baik jalur Th1 maupun Th2 adalah adanya sitokin tertentu selama proses awal ketika antigen dapat dikenali (Shawn, 2005)

Iskemia plasenta selama kehamilan dihubungkan dengan peningkatan sitokin plasma seperti IL-6, yang berperan dalam peningkatan resistensi vaskuler dan hipertensi dalam kehamilan. Terdapat suatu hipotesis yang telah teruji bahwa peningkatan IL-6 plasma selama kehamilan dihubungkan dengan gangguan relaksasi *endothelium-dependent*, meningkatnya kontraksi vaskuler, dan terjadinya hipertensi (Orshal dan Khalil, 2004).

Penelitian yang dilakukan oleh Orshal dan Khalil menunjukkan bahwa mekanisme sitokin mempengaruhi fungsi vaskuler pada penyakit kardiovaskuler yang terkait dengan peningkatan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6. Penemuan ini membuktikan bahwa IL-6 menginduksi inhibisi yang lebih besar dari relaksasi vaskuler dan peningkatan kontraksi dalam pembuluh-pembuluh darah sistemik dari tikus hamil juga menyediakan dukungan tambahan untuk IL-6 sebagai salah satu mediator potensial yang meningkatkan resistensi vaskuler yang terkait dengan hipertensi selama preeklampsia (Granger, 2004; Orshal dan Khalil, 2004).

Penelitian yang dilakukan oleh Indra Adi Susianto (2005), di RSUP Dr. Kariadi Semarang bahwa kadar IL-6 serum maupun plasenta pada penderita PE-E lebih tinggi secara bermakna dibandingkan wanita hamil tanpa PE-E. Rerata kadar IL-6 plasenta subjek normal adalah 0.6pg/ml dan pada PE-E adalah 1.3 pg/ml ($p<0.001$). Rerata kadar IL-6 serum subjek normal adalah 1.4pg/ml, dan PE-E adalah 2.0 pg/ml ($p<0.001$).

Penelitian yang dilakukan oleh Afshari (2005), didapatkan kadar IL-6 serum meningkat secara signifikan pada ibu hamil dengan preeklampsia dibandingkan dengan kehamilan normal yaitu sebesar 5,8pg/ml dengan rata-rata 4,85 pada preeklampsia dan 3,01pg/ml dengan rata-rata 2,45 pada kehamilan normal dengan ($p=0,02$).