

## Peran IL-10 dan Indeks Resistensi Arteri Uterina dalam Memprediksi Pertumbuhan Janin Terhambat pada Preeklampsia Onset Dini

Made Ayu Suastini, Ernawati

Departemen Obstetri dan Ginekologi,  
Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga,  
RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

### ABSTRAK

**Tujuan:** Melihat hubungan IL-10 dan tahanan arteri uterina terhadap kejadian PJT intrauterin pada pasien preeklampsia berat.

**Bahan dan Metode:** Penelitian kami adalah analitik cross sectional yang dilakukan pada 40 wanita hamil usia 30-34 minggu yang didiagnosa preeklampsia berat dan diputuskan dilakukan perawatan konservatif kemudian dilakukan pemeriksaan IL-10 dengan menggunakan *Quantikine high sensitivity human IL-10 immunoassay* dan pemeriksaan ultrasonografi berupa biometri janin (ratio FL/AC) dan Doppler velocimetri arteri uterina (RI arteri uterina).

**Hasil:** didapatkan rerata IL-10 0,55 pg/ml, tidak didapatkan hubungan antara IL-10 dengan FL/AC dan RI uterina ( $p = 0,378$  dan  $p = 0,527$ ), tidak didapatkan hubungan antara RI arteri uterina dengan FL/AC ( $p = 0,18$ ) tetapi didapatkan hubungan dengan AC ( $r = -0,422$ ,  $p = 0,007$ ).

**Simpulan:** IL-10 sebagai anti inflamasi pada disfungsi endotel belum dapat digunakan dalam mendeteksi kejadian PJT pada preeklampsia berat.

**Kata kunci:** IL-10, arteri uterina, preeklampsia, pertumbuhan janin terhambat, ratio FL/AC

### ABSTRACT

**Objectives:** The aim of this study is to evaluate correlation between IL-10 and resistance index of uterine artery to fetal growth restriction in preeclampsia group

**Materials and Methods:** This is a cross sectional analysis from 40 women with 30-34 weeks gestational age diagnosed with severe preeclampsia and treated conservatively. IL-10 was measured using *Quantikine high sensitivity human IL-10 immunoassay* and the fetal growth was measured using FL/AC ratio and uteroplacental flow measured by Doppler velocimetry of uterine artery (RI)

**Results:** mean of IL-10 level is 0,55 pg/ml, whereas there's no correlation between IL-10 level and FL/AC ratio ( $p = 0,378$ ). IL-10 level also doesn't correlate with uterine RI ( $p = 0,527$ ). Uterine artery RI doesn't correlate with FL/AC ( $p = 0,18$ ) but it correlates with AC ( $r = -0,422$ ;  $p = 0,007$ ).

**Conclusion:** IL-10 as a anti inflammation cytokine in pathophysiology endothelial dysfunction cannot predict IUGR in severe preeclampsia.

**Keywords:** IL-10, uterine artery, preeclampsia, fetal growth restriction, FL/AC ratio

**Correspondence:** Made Ayu Suastini, Departemen Obstetri dan Ginekologi, Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Jawa Timur, Indonesia, phone: +62315501474, email: madeayusuastini@yahoo.co.id

### PENDAHULUAN

Preeklampsia masih merupakan penyebab tersering (15-20%) kematian ibu di negara berkembang. Preeklampsia juga berkontribusi sebagai penyebab kematian perinatal terbanyak akibat prematuritas dan pertumbuhan janin terhambat. Pertumbuhan janin terhambat (PJT) merupakan salah satu komplikasi dari preeklampsia terhadap janin. Janin dengan PJT memiliki resiko yang besar untuk terjadinya morbiditas dan mortalitas. Bayi yang lahir dengan berat 1500 sampai 2000 gram (persentile <10) akan meningkatkan angka morbiditas dan mortalitas 5-30 kali dibandingkan bayi dengan berat yang sama lahir normal.<sup>1</sup>

Pada preeklampsia terjadi disfungsi endotel yang salah satunya disebabkan oleh faktor-faktor inflamasi. Ketidakseimbangan faktor-faktor inflamasi menyebabkan penurunan produksi dari sitokin anti inflamasi salah satunya adalah IL-10. Disfungsi endotel akan mengakibatkan terganggunya aliran uteroplacental yang me-

nyebabkan terhambatnya pertumbuhan janin intra uterin. Penelitian ini untuk mempelajari hubungan antara IL-10 dengan tahanan arteri uterina terhadap kejadian PJT pada preeklampsia yang dilakukan perawatan konservatif.

### BAHAN DAN METODE

Penelitian ini adalah analitik cross sectional yang dilakukan pada 40 pasien preeklampsia berat yang dilakukan perawatan konservatif. Penelitian ini dilakukan di kamar bersalin dan ruang bersalin RSUD Dr. Soetomo, RSUD Dr. Soewandhie, RS Universitas Airlangga dan RSAL Dr. Ramelan Surabaya selama 2 tahun mulai Juli 2013 sampai Mei 2015. Sampel meliputi semua pasien preeklampsia berat usia kehamilan 30-34 minggu yang dilakukan perawatan konservatif. Kriteria eksklusi adalah kehamilan dengan hipertensi kronis, penyakit ginjal, diabetes mellitus, SLE, hipertiroid/hipotiroid, pasien underweight, pasien me-rokok

dan mengkonsumsi alkohol, bayi dengan kelainan kongenital dan IUFD. Sampel yang didiagnosis preeklampsia berat dan diputuskan dilakukan perawatan konservatif yang sesuai kriteria inklusi dan eksklusi dilakukan pengambilan darah vena sebanyak 5 cc serta diperiksa ultrasonografi Doppler velocimetri dan perhitungan ratio FL/AC. Pemeriksaan IL-10 menggunakan metode ELISA *Quantikine high sensitivity human IL-10 immunoassay*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada 40 sampel yang kami kumpulkan didapatkan karakteristik kelompok usia < 35 tahun kami dapatkan 72% sedangkan pada kelompok usia > 35 tahun kami dapatkan 27%. Dari analisa statistik didapatkan nilai rata-rata usia pasien dengan preeklampsia berat perawatan konservatif sebesar 30,37 tahun dengan rentang usia 20 sampai 40 tahun. Pada penelitian kami didapatkan jumlah primipara dan multipara berimbang. Didapatkan multipara sebanyak 50% primipara se-banyak 50% (Tabel 1)

Tabel 1. Karakteristik penelitian

Karakteristik	F (n=40)	%
Usia		
<35 tahun	29	72
≥35 tahun	11	27
Paritas		
Primipara	20	50
Multipara	20	50

Nilai rata-rata tekanan darah sistolik pada seluruh sampel adalah 167,7 mmHg dengan SD 10,82 dimana nilai terendah 150 mmHg dan tertinggi 200 mmHg. Sedangkan nilai rata-rata tekanan darah diastolik adalah 106,9 mmHg dan SD 8,25 dengan nilai minimal 90 mmHg dan maksimal 124 mmHg (Tabel 2)

Tabel 2. Karakteristik tekanan darah sampel penelitian

	Mean	SD	Minimal-maksimal (mmHg)
Tekanan darah			
- Sistolik	167,7	10,82	150-200
- Diastolik	106,9	8,25	90-124

Pada penelitian ini didapatkan nilai indeks resistensi (RI) rata-rata 0,63 dengan SD 0,13. Rentang terendah 0,38 dan tertinggi 1,1 dengan didapatkan notching unilateral pada 4 sampel dan nilai rata-rata IL-10 sebesar 0,55 + 0,28 pg/ml dengan rentang kadar terendah 0,12 dan tertinggi 1,23 pg/ml.

Kami mengukur perbandingan panjang tulang femur terhadap lingkaran perut bayi (FL/AC) intrauterin dengan pemeriksaan USG. Pengukuran FL/AC digunakan sebagai salah satu cara untuk mendiagnosis adanya pertumbuhan janin terhambat pada janin di dalam rahim. Pada penelitian ini didapatkan nilai rata-rata FL/AC 22,07+ 1,15 dengan rentang terendah sebesar 20,02 dan tertinggi adalah 25,30. Berdasarkan hasil penelitian ini didapatkan 4 kasus dengan ratio FL/AC >23,5.

Lubchenco score merupakan cara untuk mendiagnosis adanya pertumbuhan janin pada saat bayi sudah dilahirkan. Dikatakan IUGR bila berat badan bayi lahir persentil <10, dimana berat bayi berada di bawah kurva berat badan bayi seharusnya berdasarkan usia kehamilan saat bayi dilahirkan. Kami mendapatkan bahwa janin yang didiagnosis IUGR intrauterin dengan ratio FL/AC dengan cut-off > 23,5 hanya didapatkan 3 bayi yang sesuai dengan Lubchenco score saat lahir dan 1 bayi dengan ratio FL/AC > 23,5 dengan LS p > 10 saat lahir. Sedangkan 9 bayi dengan ratio FL/AC < 23,5 didapatkan LS p<10 saat lahir dan 27 bayi dengan LS p>10 sesuai dengan diagnosis saat intrauterin dengan ratio FL/AC < 23,5 (Tabel 3)

Tabel 3. Distribusi keluaran bayi pada preeklampsia berat yang dilakukan perawatan konservatif berdasarkan FL/AC dan Lubchenco score

Ratio FL/AC (%)	Lubchenco score	
	p<10	p>10
≥23,5	3	1
<23,5	9	27
Total	12	28

Berdasarkan Lubchenco score didapatkan janin dengan pertumbuhan terhambat sebanyak 30% (LS p<10), sedangkan yang terbanyak didapatkan LS p25-50 sebanyak 35% dan tidak kami dapatkan LS dengan P>90 (Tabel 4)

Tabel 4. Distribusi keluaran bayi pada preeklampsia berat yang dilakukan perawatan konservatif berdasarkan Lubchenco Score

Lubchenco score	F	%
p<10	12	30
p10-25	9	22,5
p25-50	14	35
p50-75	5	12,5
p>90	0	0

Kadar IL-10 berhubungan dengan tingkat inflamasi dari pasien preeklampsia yang berhubungan dengan tingkat keparahan dari preeklampsia. Sitokin anti inflamasi ini dihubungkan dengan salah satu komplikasi preeklamp-

sia pada keluaran bayi yaitu pertumbuhan janin terhambat di dalam rahim yang kami ukur dengan FL/AC. Pada penelitian ini dengan menggunakan analisa statistik menggunakan regresi logistik didapatkan tidak adanya hubungan antara IL-10 dengan FL/AC pada cut-off 23,5 dengan  $p$  0,378. Selain mengukur rata-rata keseluruhan dari kadar IL-10 pada preeklampsia berat, pada penelitian ini juga mengelompokkan kadar IL-10 berdasarkan Lubchenco score. Didapatkan rata-rata IL-10 pada bayi dengan LS  $p < 10$  sebesar  $0,61 + 0,22$  dan berdasarkan LS  $p > 10$  sebesar  $0,52 + 0,53$ .

Pada penelitian ini kami menghubungkan antara indeks arteri uterina sebagai ukuran dalam menilai aliran uteroplasenta terhadap terjadinya pertumbuhan janin terhambat. Dengan menggunakan analisa regresi logistik kami dapatkan tidak adanya hubungan antara RI arteri uterina dan FL/AC pada cut-off 23,5 dengan  $p$  0,126. IL-10 sebagai anti inflamasi pada kasus preeklampsia dihubungkan dengan indeks resistensi arteri uterina sebagai gambaran aliran uteroplasenta. Pada penelitian ini didapatkan tidak adanya hubungan antara IL-10 dengan resistensi arteri uterina dimana nilai  $r = -0,103$  dengan  $p = 0,527$

### Karakteristik penelitian

#### Umur

Umur juga merupakan salah satu faktor resiko yang penting pada terjadinya preeklampsia. Usia ibu lebih dari 40 tahun dikatakan meningkatkan resiko terjadinya preeklampsia.<sup>3</sup> Resiko preeklampsia pada kehamilan kedua juga meningkat seiring meningkatkan usia ibu (1-3 per 5 tahun peningkatan usia;  $p < 0.0001$ ).<sup>4</sup> Pada penelitian kami didapatkan nilai rata-rata usia pada preeklampsia 30,37 tahun.

Hasil ini tidak sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Dekker dkk dimana usia  $> 40$  tahun lebih banyak pada kasus preeklampsia, namun kami mendapatkan hasil yang sama dengan studi yang dilakukan oleh Esplin dkk, 2001 dimana didapatkan nilai rata-rata usia wanita yang mengalami preeklampsia.<sup>28</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Stone dkk juga didapatkan preeklampsia lebih banyak terjadi pada usia  $< 35$  tahun. Pada penelitian tersebut didapatkan rata-rata usia pada preeklampsia berat  $30,9 + 6,1$ . Stone mengemukakan adanya perbedaan ini oleh karena usia  $> 35$  tahun erat hubungannya dengan kejadian hipertensi kronis yang merupakan salah satu faktor risiko terjadinya preeklampsia, sedangkan hipertensi kronis merupakan faktor yang di eksklusi pada penelitian yang dilakukan oleh Stone dkk sama halnya dengan penelitian ini.<sup>6</sup>

#### Paritas

Preeklampsia dianggap sebagai penyakit kehamilan pertama (primipara) dan bahkan riwayat kehamilan normal sebelumnya dianggap sebagai faktor yang menurunkan resiko preeklampsia. Namun efek perlindungan dari multiparitas ini menghilang jika suami berganti. Resiko preeklampsia pada kehamilan kedua meningkat dengan meningkatnya usia ibu dan interval antar kehamilan.<sup>3</sup> Sehingga seharusnya kelompok primipara lebih banyak jumlahnya dibandingkan multipara.

Hasil penelitian ini menunjukkan jumlah kasus multipara dan primipara berimbang. Namun hal ini tidak berarti bahwa teori primiparitas preeklampsia tersebut tidak berlaku. Karena banyak faktor yang tidak diperhitungkan dalam hal ini yaitu didapatkan multipara dengan kehamilan pertama dari suami kedua, multipara dengan interval kehamilan lebih dari 5 tahun dan didapatkan kasus multipara dengan riwayat preeklampsia berat pada hamil sebelumnya yang tidak kami perhitungkan.

#### Tekanan darah dan proteinuria

Pada penelitian kami didapatkan nilai rata-rata tekanan darah sistolik  $167,7 \pm 10,8$  mmHg, dan nilai rata-rata diastolik  $106 \pm 8,25$ . Proteinuria yang terbanyak didapatkan +3 yaitu 40%. Pada preeklampsia didapatkan disfungsi endotel yang dapat menyebabkan penurunan faktor vasodilator prostasiklin dan nitric oxide serta didapatkan peningkatan faktor vasokonstriktor seperti thromboxane A2. Peningkatan ratio thromboxane A2 terhadap prostasiklin akan menyebabkan terjadinya vasokonstriksi sistemik. Mekanisme ini menimbulkan gejala pada preeklampsia seperti hiper-tensi dan proteinuria.<sup>7</sup>

#### Profil Doppler velocimetri arteri uterina

Berbagai studi akhirnya membuktikan bahwa gangguan uteroplasenta yang terlihat dari abnormalitas Doppler arteri uterina dapat digunakan untuk memprediksi kejadian preeklampsia maupun janin terhambat. Aliran diastolik yang rendah maupun notch awal diastolik (*early diastolic notch*) merupakan karakteristik gelombang aliran darah arteri uterina pada ibu tidak hamil atau trimester pertama. Adanya notch diastolik yang menetap ( $> 24$  minggu) atau rasio kecepatan aliran yang abnormal dihubungkan dengan invasi trofoblast yang inadequate, seperti yang lazim ditemukan pada preeklampsia.<sup>8</sup>

Pada penelitian kami didapatkan nilai rata-rata indeks resistensi arteri uterina adalah 0,63 dengan didapatkan

notching unilateral pada 4 kasus. Nilai rata-rata ini tergolong tinggi dimana berada diatas 0,58. Pada penelitian McCowen dkk, menunjukkan jika didapatkan indeks resistensi  $> 0,58$  pada arteri uterina bilateral maka sensitivitas, spesifisitas dan nilai positifnya untuk preeklampsia dan pertumbuhan janin terhambat sebesar 22%, 93%, dan 45%.<sup>9</sup> Penelitian Valensie dkk, juga memakai batasan nilai indeks resistensi arteri uterine  $> 0,58$ .<sup>10</sup>

### Interleukin-10 (IL-10)

IL-10 merupakan sitokin anti inflamasi yang memiliki efek dengan berbagai mekanisme. Salah satu mekanisme dari IL-10 adalah dengan menghambat NF- $\kappa$ B yang menyebabkan menurunnya sitokin inflamasi seperti IL-, IL-6, dan TNF- $\alpha$ . Selain itu IL-10 juga memegang peranan dalam diferensiasi sel T menjadi sel T regulator yang membantu dalam imunoregulasi. Pada kehamilan normal, IL-10 meningkat dan pada kehamilan dengan preeklampsia menunjukkan penurunan dari kadar IL-10.<sup>11</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Holmes dkk, dilakukan pengukuran kadar IL-10 pada hamil normal dan kadar IL 10 pada wanita yang tidak hamil dan diperiksa dengan metode *immunoassay, Quantikine high sensitivity human IL-10 immunoassay* yang sama dengan teknik pemeriksaan pada penelitian kami. Pada penelitian ini didapatkan kadar IL-10 pada hamil normal adalah 1.49 pg/ml.<sup>12</sup>

Pada penelitian kami didapatkan nilai rata-rata IL-10 sebesar 0,55+ 0,28. Hasil ini menunjukkan kadar IL-10 yang lebih rendah pada kasus preeklampsia dibandingkan hamil normal. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Sharma dkk, yang membandingkan kadar IL-10 pada preeklampsia dan hamil normal. Pada penelitian tersebut didapatkan kadar IL-10 yang lebih rendah pada kelompok preeklampsia dibanding yang hamil normal.<sup>13</sup>

### Pertumbuhan janin terhambat

Pertumbuhan janin terhambat merupakan salah satu komplikasi dari preeklampsia yang diakibatkan oleh insufisiensi plasenta. Pertumbuhan janin terhambat di dalam rahim dapat diprediksi dengan pemeriksaan ultrasonografi. Hadlock dkk, melakukan perhitungan *femur length/abdominal circumference (FL/AC)* dalam mendeteksi PJT. Berdasarkan penelitian tersebut didapatkan hasil bahwa FL/AC dapat mendeteksi PJT dengan cut off  $>23,5$ . Keuntungan dari penggunaan ratio ini adalah tidak tergantung dari hari terakhir menstruasi dan lebih mudah digunakan pada posisi janin sungsang atau kepala sudah masuk panggul. Pengukuran ratio ini terutama digunakan pada diagnosis PJT *asymmetrical*.<sup>14</sup>

Pada penelitian kami didapatkan jumlah kasus PJT berdasarkan Lubchenco *score* sebanyak 12 namun bila berdasarkan FL/AC sebanyak 4 kasus. Didapatkan perbedaan jumlah ini kemungkinan bisa disebabkan oleh karena operator. Tegnander dkk, melaporkan angka deteksi dari pemeriksaan ultrasonografi terhadap diagnosis prenatal sangat tergantung dari kemampuan operator. Dikatakan angka deteksinya sebesar 87,5%.<sup>15</sup> Collins dan Impey mengatakan bahwa pemeriksaan ultrasonografi pada pemeriksaan prenatal bisa bervariasi dan hal ini tergantung dari kemampuan operator, BMI pasien, kualitas dari alat ultrasonografi, usia kehamilan dan posisi bayi saat dilakukan pemeriksaan.<sup>16</sup> Walaupun hal ini sudah kami minimalisir dengan menyeragamkan pemeriksa yaitu semua pemeriksaan dilakukan oleh konsultan fetomaternal dengan peralatan yang memenuhi standar dari masing-masing rumah sakit, namun masih ada kemungkinan kesalahan dalam pemeriksaan ultrasonografi.

Selain itu teori lain yang dapat menjelaskan perbedaan ini adalah adanya kejadian *symmetrical* PJT pada preeklampsia sehingga pengukuran FL/AC tidak sesuai dengan cut-off. Pada PJT tipe *symmetrical* ratio antara tulang panjang dan lingkaran kepala terhadap lingkaran perut (AC) hampir sama. Hal ini terjadi karena pada bulan pertama kehamilan, embrio tumbuh secara cepat sebagai hasil dari pembelahan sel. Semakin meningkatnya usia kehamilan, kecepatan pertumbuhan menjadi lebih pelan. Pada usia kehamilan yang lanjut perkembangan janin lebih banyak pada maturasi dan hipertrofi sel dibandingkan pembelahan sel. Adanya gangguan pada bulan pertama kehamilan akan menyebabkan hilangnya satu bahkan lebih dari pembelahan sel sehingga janin akan memiliki sel yang lebih sedikit dan janin akan lebih kecil dibandingkan usia kehamilannya. Hal ini akan berakibat sama pada organ diseluruh tubuh.<sup>17</sup>

Seperti penelitian yang dilakukan oleh Salafia dkk, didapatkan *symmetrical* PJT pada preeklampsia sebanyak 64,4%. Berdasarkan penelitian tersebut dijelaskan, baik *asymmetrical* dan *symmetrical* PJT pada preeklampsia disebabkan karena adanya insufisiensi plasenta namun didapatkan perbedaan yang signifikan pada kerusakan arteri spiralis pada keduanya yang diperiksa secara histopatologi. Didapatkan penurunan fetoplasental, berat plasenta dan terdapat jumlah infark yang lebih banyak pada bagian tengah dan tepi plasenta serta didapatkan avaskular pada vili terminal pada *asymmetrical* PJT. Sedangkan pada *symmetrical* PJT didapatkan penurunan berat plasenta, peningkatan insiden dari nekrosis dan aterosklerosis dari pembuluh darah uteroplasenta, serta terdapat oklusi yang disebabkan oleh thrombus pada aliran uteroplasenta. Selain itu didapatkan multiple infark pada bagian tengah dan tepi plasenta. Salafia mengemukakan waktu terjadinya

kerusakan berpengaruh dalam perbedaan tipe dari PJTnya. Apabila kerusakan pada plasenta terjadi pada awal kehamilan dan bila kerusakannya sangat parah maka akan terjadi pertumbuhan janin terhambat tipe *symmetrical*.<sup>18</sup>

### Hubungan antara IL-10 dengan terjadinya pertumbuhan janin terhambat

Wegmann dkk mengemukakan bahwa keberhasilan suatu kehamilan sangat tergantung pada kinerja dari Th 2, dimana sitokin T helper 2 menghambat Thelper 1 yang berperan dalam maternal-fetal interface. IL-10 sebagai sitokin yang dihasilkan oleh T helper 2 memegang peranan penting dalam kelangsungan kehamilan pada reaksi ibu terhadap fetal allograft.<sup>12</sup>

Pada penelitian di hewan didapatkan bukti bahwa IL-10 memegang peranan penting dalam kehamilan dan luaran bayi. Pada tikus, hambatan pada IL-10 menyebabkan terhambatnya pertumbuhan fetus, dimana IL-10 berhubungan dengan abortus spontan. Secara invitro IL-10 menyebabkan maturasi dari korpus luteum dan produksi dari progesteron. Pada penelitian yang dilakukan oleh Orange dkk tahun 2003 didapatkan bahwa preeklampsia berhubungan dengan penurunan kadar dari IL-10 pada serum dan plasenta. Pada abortus spontan dan bayi kecil masa kehamilan didapatkan hubungan dengan menurunnya kapasitas sel mono-nuklear pada darah untuk memproduksi IL-10 dan meningkatnya produksi sitokin proinflamasi.<sup>2</sup> Oleh karena itu kami ingin melihat hubungan antara IL-10 dengan pertumbuhan terhambat pada preeklampsia berat.

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara IL-10 dengan pertumbuhan janin terhambat ( $p = 0,378$ ) dan didapatkan rata-rata kadar IL-10 pada kelompok IUGR (LS  $p < 10$ ) lebih tinggi ( $0,61 + 0,22$ ) dibandingkan kelompok non PJT ( $p > 10$ ) yaitu  $0,52 + 0,53$ . Penelitian ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Celik dkk dimana didapatkan perbedaan yang signifikan antara kadar IL-10 pada kelompok preeklampsia yang PJT dengan janin normal ( $p = 0,015$ , CI 95%). Berdasarkan penelitian tersebut didapatkan kadar IL-10 pada kelompok PJT lebih tinggi dari janin normal. Peningkatan kadar IL-10 ini dikemukakan oleh Celik dkk disebabkan oleh tiga kemungkinan yaitu: peningkatan ini akibat respon tubuh dalam memperbaiki kondisi yang disebabkan oleh preeklampsia, yang kedua akibat peningkatan sitokin inflamasi (Th1) maka tubuh berusaha memproduksi IL-10 agar tercapai keseimbangan Th1/Th2 dan yang ketiga peran IL-10 secara fisiologi mungkin berbeda dengan sitokin T helper 2 yang lainnya.<sup>30</sup>

Selain faktor inflamasi, pada preeklampsia juga didapatkan gangguan angiogenesis dan vaskulogenesis yang dapat menyebabkan terhambatnya pertumbuhan janin.<sup>19</sup> Angiogenesis dan vaskulogenesis berperan penting dalam perkembangan plasenta. Angiogenesis dan vaskulogenesis yang adekuat akan menyokong aliran uteroplasenta sehingga suplai oksigen dan nutrisi ke janin dapat terpenuhi dengan baik sehingga hal ini sangat mempengaruhi dalam pertumbuhan janin.<sup>19</sup>

Pertumbuhan vaskular sangat penting dalam meningkatkan aliran fetoplasental selama kehamilan. Fakta bahwa peningkatan kadar oksigen total yang didifusikan sebanding dengan peningkatan berat janin, menyebabkan kesejahteraan janin sangat tergantung pada sistem aliran darah maternal (uteroplasenta), fetal (fetoplasenta) serta pertukaran transplasental yang efisien antara kedua sistem ini.<sup>20</sup> Proses pertumbuhan sistem pembuluh darah plasenta ini terdiri dari tiga tahap yaitu vaskulogenesis, angiogenesis *branching* dan *non-branching* atau transformasi vaskuler.<sup>21</sup> Vaskulogenesis adalah pembentukan darah baru secara *de novo*, sedangkan angiogenesis adalah pembentukan kapiler atau percabangan baru dari pembuluh darah yang sudah ada.<sup>22</sup>

Dalam vaskulogenesis, diferensiasi in situ sel endotel, yang kemudian bergabung untuk membentuk tabung paten. Pada plasenta, proses ini dimulai pada hari ke-21 setelah konsepsi, dengan transformasi sel-sel mesenkim dalam villi menjadi sel-sel hemangioblastik yang kemudian menjadi bagian dari endotel. Angiogenesis *branching* terjadi pada hari ke-32 hingga hari ke-25 setelah konsepsi, menghasilkan kapiler villus yang kaya cabang dengan aliran darah fetoplasenta bertahanan rendah.<sup>23</sup> Proses angiogenesis beralih ke angiogenesis *non-branching* pada minggu ke-25 setelah konsepsi. Pada angiogenesis ini, terjadi diferensiasi sel-sel sitotrofoblast membentuk kolom sel yang berakhir pada bagian superfisial endometrium, dilanjutkan dengan invasi interstitial ke dalam desidua basalis dan invasi endovaskular ke arteri spiralis.<sup>24</sup> Selama kehamilan, sel trofoblast menyebabkan remodeling dari arteri spiralis melalui proses yang disebut pseudovaskulogenesis.

Pada awal kehamilan ( $< 6$  minggu usia kehamilan), arteri spiralis memiliki tahanan yang tinggi dan kapasitas yang rendah. Namun setelah adanya invasi sitotrofoblast endovaskular menyebabkan pemecahan sel otot polos dan menyebabkan remodeling arteri spiralis sehingga menurunkan tahanan dan meningkatkan kapasitas aliran dari arteri spiralis.<sup>20</sup> Perkembangan pembuluh darah yang jelek akan menyebabkan kematian embrio intrauterin dan angiogenesis yang buruk juga berhubungan dengan perkembangan janin seperti IUGR. Walaupun penyebab pasti vaskularisasi

yang abnormal masih belum diketahui, namun hal ini berhubungan dengan defisiensi *angiogenic growth factor*. VEGF-A merupakan salah satu *angiogenic growth factor* yang menurun pada vili plasenta janin yang PJT.<sup>25</sup> Adanya ketidakseimbangan antara faktor angiogenik dan antiangiogenik sangat berhubungan dengan patofisiologi terjadinya PJT.<sup>19</sup>

Pada pasien dengan preeklampsia didapatkan menurunnya faktor angiogenik seperti VEGF. Pada penelitian yang dilakukan oleh Muiy-Rivera yang memeriksa kadar VEGF pada kelompok preeklampsia dan hamil normal, didapatkan resiko preeklampsia meningkat pada kelompok dengan VEGF yang rendah. Pada kelompok dengan kadar VEGF tertinggi (>23,0 pg/ml) memiliki resiko 50% lebih rendah terjadi preeklampsia bila dibandingkan dengan kelompok dengan kadar VEGF terendah (<26,5 pg/ml).<sup>26</sup>

Pada penelitian ini, tidak didapatkan hubungan antara IL-10 dengan PJT. Mengacu pada teori angiogenesis dan vaskulogenesis pada preeklampsia yang mempengaruhi pertumbuhan janin, kemungkinan teori ini lebih berhubungan dengan terjadinya IUGR pada preeklampsia dibandingkan faktor inflamasi. Faktor-faktor angiogenesis dan vaskulogenesis ini tidak kami periksa dalam penelitian kami.

#### **Hubungan antara indeks resistensi arteri uterina dengan pertumbuhan janin terhambat (FL/AC)**

Pada preeklampsia dan pertumbuhan janin terhambat didapatkan pembentukan plasenta yang abnormal, sehingga mengakibatkan aliran darah uteroplasenta menjadi tidak adekuat. Hal ini mencetuskan ide penggunaan Doppler pada pemeriksaan ultrasonografi dalam pemeriksaan aliran darah arteri uterina untuk pemeriksaan skrining. Pada penelitian metaanalisa yang dilakukan oleh Cnossen dkk, didapatkan pemeriksaan indeks resistensi arteri uterina yang tinggi (>0,58) mampu memprediksi kejadian PJT intrauterin pada preeklampsia dengan sensitivitas 75% dengan spesifisitas 68%. Pada janin dengan PJT yang parah deteksi dengan indeks resistensi bahkan memiliki sensitivitas 82% dengan spesifisitas 92%.<sup>8</sup>

Adanya hambatan pada pertumbuhan janin dalam rahim dapat dilihat dengan pemeriksaan ultrasonografi. Pemeriksaan dapat dilakukan dengan pengukuran profil biometri janin.<sup>1</sup> Profil biometri yang dapat digunakan dalam mendiagnosis adalah dengan pengukuran perbandingan FL/AC, ratio HC/AC, pengukuran berat janin secara berkala dan pengukuran AC.<sup>1</sup> Pada penelitian kami menggunakan perhitungan ratio antara FL/AC dalam mendiagnosis adanya PJT intra-uterin dan kami dapatkan hasil tidak adanya hubungan antara indeks

resistensi arteri uterina dengan FL/AC. Namun dalam analisa statistik yang kami lakukan didapatkan hubungan antara indeks resistensi arteri uterina dengan *abdominal circumference*, dimana AC dapat digunakan dalam mendiagnosa adanya PJT. Pada analisa statistik yang menggunakan korelasi Spearman oleh karena distribusi tidak normal dan didapatkan semakin tinggi indeks resistensi arteri uterina maka semakin kecil AC dari janin yang diukur ( $r = -0,422$  dan  $p = 0,007$ ).

Hal ini bisa disebabkan oleh karena sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan IUGR dengan ratio FL/AC lebih rendah dibandingkan pemeriksaan AC. Pemeriksaan dengan menggunakan ratio FL/AC sen-sitivitas 49% dan spesifitas 83% sedangkan pemeriksaan IUGR dengan menggunakan AC memiliki sensitivitas 62% dan spesifisitas 91%.<sup>1</sup> Pemeriksaan *abdominal circumference* yang mengecil pada PJT berhubungan dengan patofisiologi terjadinya PJT pada preeklampsia. *Asymmetrical* PJT terjadi akibat gagalannya suplai oksigen dan nutrisi dari ibu ke janin yang sebagian besar dialami pada kasus preeklampsia. Pada *asymmetrical* PJT pola pertumbuhan kepala dan abdomen tidak proporsional, dimana terjadi hambatan pertumbuhan di abdomen lebih banyak dibandingkan kepala *head sparing phenomenon*. Manifestasi dari *asymmetrical* PJT disebabkan oleh gangguan pada sirkulasi plasenta sehingga didapatkan hambatan hipertofi sel dari fetus. *Asymmetrical* PJT sering dikaitkan dengan insufisiensi plasenta.<sup>27</sup> *Asymmetrical* IUGR terjadi pada saat perkembangan janin intrauterin dimana terjadi penurunan dari lemak subkutaneus dan mengecilnya ukuran dari liver. Hal ini disebabkan karena jeleknya suplai oksigen dan nutrisi mengakibatkan autoregulasi dimana aliran darah janin akan diarahkan ke otak dan mengurangi aliran darah pada organ yang lain sehingga menyebabkan menurunnya *abdominal circumference* dibandingkan janin normal.<sup>17</sup>

Hal tersebut diperkuat dengan penelitian yang dilakukan oleh Petersen yang membandingkan pemeriksaan ratio FL/AC dan pengukuran *abdominal circumference* (AC) dalam memprediksi PJT didapatkan korelasi yang lebih kuat antara AC dengan PJT ( $r = 0,76$ ,  $p < 0,001$ ) dibandingkan FL/AC terhadap PJT ( $r = -0,37$ ,  $p < 0,001$ ). Penelitian ini menyebutkan, FL/AC memiliki nilai prediksi yang rendah (31,4%), sedangkan nilai prediksi pada pemeriksaan AC sebesar 81,2% (true positive) dan 38,2% (false positive).<sup>28</sup>

#### **Hubungan antara IL-10 dengan Indeks Resistensi Arteri Uterina**

Ketidakseimbangan antara Th1/Th2 pada kasus preeklampsia akan menyebabkan peningkatan sitokin anti inflamasi dan menurunnya anti inflamasi (IL-10)

sehingga terjadi disfungsi endotel. Disfungsi endotel ini menimbulkan vasokonstriksi sistemik sehingga terjadi komplikasi pada ibu dan bayi. Pada janin, oleh karena terjadi vasokonstriksi pada arteri uterina akan menyebabkan berkurangnya aliran darah ke janin. Aliran darah uteroplasenta dapat diperiksa dengan menggunakan Doppler arteri uterina dengan melihat aliran dan tahanan pada arteri tersebut. Adanya tahanan ini dapat dilihat dengan pemeriksaan indeks resistensi pada arteri uterina.<sup>8</sup> Oleh karena hal ini kami ingin menghubungkan antara kadar IL-10 terhadap aliran uteroplasenta yang kami periksa dengan indeks resistensi arteri uterina.

Pada penelitian ini, tidak didapatkan hubungan antara IL-10 dengan indeks resistensi arteri uterina. Hal ini bisa disebabkan oleh hipotesa lain yang mempengaruhi indeks resistensi arteri uterina pada kasus preeklampsia. Plasentasi yang adekuat dan perkembangan plasenta merupakan tahap yang sangat penting pada kehamilan dan angiogenesis serta transformasi vascular sangat berperan dalam perkembangan plasenta. Ketidakseimbangan faktor-faktor angiogenesis dan antiangiogenesis pada preeklampsia menyebabkan aliran uteroplasenta terganggu.<sup>29</sup> Terganggunya aliran ini dapat dilihat dengan pemeriksaan Doppler velocimetri arteri uterina. Pada penelitian yang dilakukan oleh Schlembach dkk didapatkan korelasi negatif antara indeks arteri uterina dengan PIGF (faktor angiogenik) dengan  $p < 0,003$  dengan koefisien korelasi  $-0,544$  yang artinya semakin rendah kadar faktor angiogenik maka tahanan pada arteri uterine semakin tinggi.<sup>29</sup> Mengacu pada hipotesa menurunnya faktor-faktor angiogenesis pada preeklampsia yang mempengaruhi aliran uteroplasenta, kemungkinan hubungan antara faktor tersebut lebih berperan dalam pemeriksaan Doppler arteri uterina dibandingkan tingkat inflamasi terhadap indeks arteri uterina.

## SIMPULAN

IL-10 sebagai sitokin anti inflamasi yang berperan dalam terjadinya disfungsi endotel belum dapat digunakan dalam mendeteksi PJT pada kasus preeklampsia berat. Sedangkan indeks resistensi arteri uterina sebagai gambaran adanya gangguan aliran uteroplasenta dapat digunakan dalam memprediksi PJT pada preeklampsia berat.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Platz E and Newman R. Diagnosis of IUGR: Traditional Biometry. *Semin in Perinat.* 2008;32:140-7.
2. Orange S, Hovarth J, Hennessy A. Preeclampsia Is Associated with a Reduced Interleukin-10 Production from Pheripheral Blood Mononuclear Cells. *Hypertension in Pregnancy.* 2003;22(1):1-8.
3. Dekker G and Sibai B. Primary, secondary and tertiary prevention of pre-eclampsia. *The Lancet.* 2001:208-15.
4. Cunningham FG. *Williams Obstetrics.* 22th Eds. New York: The McGraw-Hill Compenies; 2005.
5. Espinoza J, et al. Normal and Abnormal transformation of spiral arteries during pregnancy. *J. Perinat. Med.* 2006;34:447-58.
6. Stone, et al. Risk Factors for Severe Preeclampsia. *J Obstet and Gynecol.* 1994;83(3):357-61.
7. Sibai B. Diagnosis and Management of Gestational Hypertension and Preeclampsia. *ACOG.* 2003;102(1).
8. Cnossen JS, et al. Use of Uterine Doppler Ultrasonography to Predict Pre Eclampsia and Intra Uterine Growth Restriction: A Systematic Review and Bi-variable Meta-Analysis. *Canadian Med Assoc J.* 2008;178(6):701-11.
9. Odeendal H. Chapter 19: Doppler Velocimetry and Hypertension. Cited from MAulik D, Zalud I. *Doppler Ultrasound in Obstetric and Gynecology.* 2nd Eds. New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2005. p. 299-311.
10. Valensise H, Vasapollo B, Novelli GP, Pasqualetti P, Galante A, Arduini D. Maternal Total Vascular Resistance and Concentric Geometry: A Key to Identify Uncomplicated Gestasional Hypertension. *BJOG.* 2006;113:1044-52.
11. Tinsley JH, South S, Chiasson LV and Mitchell BM. Interleukin-10 reduces inflammation, endothelial dysfunction, and blood pressure in hypertensive pregnant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;298:713-9.
12. Holmes VA, Wallace JMW, Gilmore VS, McFaul P and Alexander HD. Plasma levels of the immunomodulatory cytokine interleukin-10 during normal human pregnancy: a longitudinal study. *Cytokine.* 2003;21:265-9.
13. Sharma A, Satyam A, Sharma JB, Leptin. IL-10 and Inflammatory Markers (TNF-  $\alpha$ , IL-6 and IL-8) in Pre-Eclamptic, Normotensive Pregnant and Healthy Non-Pregnant Women. *Am J Reprod Immunol.* 2007;58:21-30.
14. Hadlock FP, et al. A Date-Independent Predictor of Intrauterine Growth Retardation: Femur Length/Abdominal circumference Ratio. *AJR.* 1998; 141:979-83.
15. Tegnander E and Eik-Nes SH. The examiner's ultrasound experience has a significant impact on the detection rate of congenital heart defects at the second-trimester fetal examination. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28:8-14.

16. Collins SL and Impley L. Prenatal Diagnosis: Types and Techniques. *Early Human Development*. 2012;88:3-8.
17. Cox P and Marton T. Pathological assessment of intrauterine growth restriction. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2009;23:751-64.
18. Salafia CM, et al. Intrauterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation: Associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:1049-57.
19. Arroyo JA and Winn VD. Vasculogenesis and Angiogenesis in the IUGR Placenta. *Semin Perinatol*. 2008;32:172-7.
20. Mayhew TM. Fetoplacental angiogenesis during gestation is biphasic, longitudinal and occurs by proliferation and remodeling of vascular endothelial cells. *Placenta*. 2002;23:742-50.
21. Geva E, Ginzinger DG, Zaloudek CJ, Moore DH, Byrne A, Jaffe RB. Human Placental Vascular Development: Vasculogenic and Angiogenic (*Branching* and *Non branching*) Transformation is Regulated by Vascular Endothelial Growth Factor-A, Angiopoietin-1, and Angiopoietin-2. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002: 4213.
22. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, et al. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature*. 1996;380: 435-9.
23. Kaufmann P, Mayhew TM, Charnock-Jones DS. Aspect of Human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis: II. Changes During.
24. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? *J Clin Invest*. 1997;99:2152-64.
25. Lyall F, et al. Placental expression of vascular endothelial growth factor in placentae from pregnancies complicated by preeclampsia and intrauterine growth restriction does not support placental hypoxia at delivery. *Placenta*. 1997; 18:269-76.
26. Muiy-Rivera M, Vadachkoria S, Woelk GB, Qiu C, Mahomed K and Williams MA. Maternal Plasma VEGF, Svegfr-R1, And Plgf Concentrations In Preeclamptic And Normotensive Pregnant Zimbabwean Women. *Physiol Res*. 2005;54:611-22.
27. Lin Chin-Chu and Forgas JS. Current Concepts of Fetal Growth Restriction: Part I. Causes, Classification, and Pathophysiology. *Fetal Growth Restriction*. 1998; 92(6):1044-55.
28. Peterson S, Larsen T and Greisen G. Fetal *abdominal circumference* rather than fetal femur length/*abdominal circumference* ratio predicts fetal malnutrition in high risk pregnancies. *J Perinat. Med*. 1989;17:439-45.
29. Schlembach, et al, *Angiogenic growth factor* levels in Maternal and Fetal Blood: Correlation with Doppler ultrasound parameters in pregnancies complicated by pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29:407-13.
30. Celik H, Avci B, Alper T. Comparison of maternal serum levels of interleukin-10, interleukin-12, and interleukin-2 in normal and preeclamptic pregnancies. *Pregnancy Hypertension: A Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2012;2:39-42.