



## HUBUNGAN POLIMORFISME GEN INTERLEUKIN 10 - 819 C/T PADA KEJADIAN PREEKLAMPSIA IBU HAMIL DI PUSKESMAS DALU X B TANJUNG MORAWA DELI SERDANG

Liza Mutia<sup>1</sup>, Karolina br.Surbakti<sup>2,3</sup>, Selamat Riadi<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup> Politeknik Kesehatan Kementerian Kesehatan Medan

[liza.mutia1009@gmail.com](mailto:liza.mutia1009@gmail.com)

### Abstrak

Preeklampsia salah satu gangguan pada saat kehamilan, diindikasikan dengan meningkatnya nilai tekanan darah dan proteinuria, sehingga menyebabkan penambahan angka kesakitan dan kematian pada ibu dan janin. Interleukin 10 (IL10) disebut sebagai sitokin tipe T helper 2 (Th2) yang penting karena bertindak sebagai anti inflamasi yang berfungsi untuk pemeliharaan dan perkembangan kehamilan dan membentuk kekebalan untuk menghambat sekresi sitokin tipe T helper 1 (Th1) seperti IL 6, TNF alfa dan INF Gama. Variasi genotip dapat memberikan informasi tentang perbedaan setiap individu dalam mensekresikan IL 10 dan kecenderungan terhadap kejadian preeklampsia. Polimorfisme gen IL 10 - 819 C/T terletak pada kromosom 1q32.2 di distal daerah promotor dan merupakan faktor transkripsi dari gen IL 10. Tujuan Penelitian untuk mengetahui Hubungan Polimorfisme Gen Interleukin 10-819 C/T Pada Kejadian Preeklampsia Ibu hamil. Metode yang digunakan untuk mengetahui Polimorfisme IL 10 819 C/T dengan PCR RFLP. Hasil. Distribusi genotip IL 10-819 C/T pada kelompok Kontrol memiliki variasi genetik TT sebanyak 5 orang (23,73%), CT sebanyak 15 orang (65,21%) dan variasi genetik CC sebanyak 3 orang (13,04%). Kelompok Preeklampsia terdapat 7 orang (30,43%) dengan variasi genetik TT dan terdapat 10 orang (43,47%) dengan variasi genetik CT sebanyak 6 orang (26,08%) variasi CC. Tidak terdapat hubungan polimorfisme gen interleukin 10-819 C/T dengan Kejadian Preeklampsia Ibu Hamil Di Puskesmas Dalu X B Tanjung Morawa Deli Serdang

**Kata Kunci:** Ibu Hamil, Preeklampsia, Polimorfisme IL10

### Abstract

*Preeclampsia is one of the disorders during pregnancy, characterized by increased blood pressure and proteinuria, causing an increase in morbidity and mortality in the mother and fetus. Interleukin 10 (IL10) is called a T helper type 2 (Th2) cytokine which is important because it acts as an anti-inflammatory which functions for the maintenance and development of pregnancy and forms immunity to inhibit the secretion of T helper 1 (Th1) cytokines such as IL 6, TNF alpha and INF Gamma. Genotypic variation can provide information about individual differences in the secretion of IL-10 and the tendency to the incidence of preeclampsia. The IL 10 - 819 C/T gene polymorphism is located on chromosome 1q32.2 distal to the promoter area and is a transcription factor of the IL 10 gene. The aim of this study was to determine the relationship between 10-819 C/T Interleukin Gene Polymorphisms in the incidence of preeclampsia in pregnant women. The method used to determine the IL 10 819 C/T polymorphism with RFLP PCR. Results. The distribution of IL 10-819 C/T genotypes in the control group had 5 people (23.73%) of TT genetic variation, 15 people with CT (65.21%) and 3 people with CC genetic variation (13.04%). ). In the Preeclampsia group, there were 7 people (30.43%) with genetic variation of TT and there were 10 people (43.47%) with genetic variation of CT as many as 6 people (26.08%) with CC variation. There was no correlation between interleukin gene polymorphism 10-819 C/T with the incidence of preeclampsia in pregnant women at Dalu X B Health Center Tanjung Morawa, Deli Serdang*

**Keywords:** Preeclampsia, IL10 Polymorphism.

## PENDAHULUAN

Preeklampsia salah satu gangguan pada saat kehamilan pada saat usia kehamilan diatas 20 minggu, adanya disfungsi plasenta dan respon maternal oleh karena inflamasi sistemik dengan aktivasi sel endotel dan koagulasi. Respon inflamasi sistemik yang berlebihan selama kehamilan merupakan dekomposisi satu atau lebih dari system imun maternal. Oleh sebab itu system imun berperan penting dalam perkembangan preeklampsia. (Byram et al, 2012). Preeklampsia ditandai dengan meningkatnya nilai tekanan darah dan proteinuria, sehingga menyebabkan peningkatan angka kesakitan dan kematian pada ibu dan janin. Pada program Sustainable Development Goals (SDG's) salah satunya tujuan agenda 2030 adalah meningkatkan kesehatan ibu dan menekan Angka Kematian Ibu (AKI). SDG's menargetkan Angka Kematian Ibu (AKI) 70 per 100.000 kelahiran hidup. Kesehatan ibu dan anak merupakan target dalam SDGs 2030, akan tetapi angka kematian ibu masih tinggi di Indonesia. Menurut SUPAS (Survei Penduduk Antar Sensus) 2017, ada sebanyak 307 ibu meninggal per 100.000 kelahiran. Di Sumatera Utara Angka Kematian Ibu (AKI). Tahun 2019, AKI sebanyak 179 dari 302.555 kelahiran hidup atau 59,16 per 100.000 kelahiran hidup.

Interleukin 10 (IL10) disebut sebagai sitokin tipe T helper 2 (Th2) yang penting karena bertindak sebagai anti inflamasi yang berfungsi untuk pemeliharaan dan perkembangan kehamilan dan membentuk kekebalan untuk menghambat sekresi sitokin tipe T helper 1 (Th1) seperti IL 6, TNF alfa dan INF Gama. Interleukin 10 (IL 10) juga berkontribusi pada invasi trofoblast, pematangan korpus luteum dan angiogenesis selama kehamilan (Thaxton & Sharma, 2010. Elhawary, 2013, Agrawal. 2000). Selama kehamilan IL 10 juga menekan imunitas maternal untuk memungkinkan penerimaan sifat allograft janin. Pada awal kehamilan kadar IL 10 meningkat dan terus meningkat sampai trimester ketiga (Thaxton & Sharma, 2010). Namun pada Preeklampsia tingkat ekspresi IL 10 di plasenta dan kadar IL 10 mengalami penurunan, (Pennington et al, 2012). Penurunan produksi IL-10 berperan terhadap terjadinya plasentasi yang buruk dan memicu terjadinya aktivasi anti-angiogenesis dan hipoksia jaringan plasenta pada preeklampsia berat (orange et al 2003). Studi peran IL-10 tidak hanya pada preeklampsia,

Namun berperan terhadap terjadinya abortus. Beberapa studi melaporkan rendahnya kadar IL10, rendahnya sel yang memproduksi IL-10 dan meningkatnya rasio sitokin Th1/IL-10 pada wanita dengan abortus spontan. Studi lain, yaitu pada wanita dengan kegagalan berulang kali pada fertilisasi in vitro, menunjukkan peningkatan rasio TNF- $\alpha$ /IL-4+/+ dan rasio TNF- $\alpha$ /IL-10+/+. Hal tersebut juga dilaporkan pula terjadi pada wanita yang mengalami keguguran berulang (Chatterjee et al 2014)

Variasi genotip dapat memberikan informasi tentang perbedaan setiap individu dalam mensekresikan IL 10 dan kecenderungan terhadap kejadian preeklampsia. Single Nucleotida Polimorphism (SNP) dari gen IL 10 - 1082A / G (rs1800896), -819C / T (rs1800871) dan -592 C/A (rs 1800872) yang telah diselidiki secara luas dan potensinya berkorelasi dengan preeklampsia ((Xie et al 2011, Kalkunte et al, 2011 Sowmya et al 2014). Polimorfisme gen IL 10 - 819 C/T terletak pada kromosom 1q32.2 di distal daerah promotor dan merupakan faktor transkripsi dari gen IL 10 (Eskdale et al 1998, Morman et al 2004)

Penelitian yang dilakukan pada wanita Mulatto Brazil, untuk melihat asosiasi Polimorfisme gen IL 10 -1082 A/G dan 819 C/T dengan Preeklampsia, dan hasilnya menyatakan bahwa genotip dari polimorfisme IL 10 tidak ada perbedaan yang signifikan antara preeklampsia dan kehamilan normal. (THB de Lima et al 2009). Di Mexico juga dilakukan penelitian kasus dan control, dan hasil yang diperoleh sama dengan yang di Brazil, tidak ada hubungan Polimorfisme IL 10 terhadap preeklampsia. (Valencia Villalvazo et al. 2012), Namun berbeda dengan penelitian yang dilakukan Pissetti, bahwa ada asosiasi alel G dalam gen IL 10-1082 A/G terhadap perkembangan Preeklampsia akan tetapi bagaimana variasi ini mempengaruhi perkembangan preeklampsia masih perlu dilakukan penelitian selanjutnya, (Pissetti et al 2014)

Di India dilakukan penelitian hubungan Polimorfisme IL 10 -819 C/T pada kasus dan control, dan diperoleh terdapat perbedaan distribusi genotipe antara kedua kelompok, (Sowmya et al 2014) kemudian pada penduduk China diperoleh bahwa individu yang membawa genotipe CC dari IL-10 -819 T/C terkait dengan peningkatan risiko preeklampsia dibandingkan dengan genotip TT (Q.Y Liu et al 2015). Akan tetapi penelitian yang dilakukan

Bardeva , tidak ditemukan signifikan secara statistik genotip antara kedua kelompok,(Bardeva et al 2019).

Variasi genetic atau polimorfisme IL 10-819 C/T pada ibu hamil dapat memberikan gambaran tentang kecenderungan perkembangan preeklampsia, dan dapat menggambarkan resiko terjadinya preeklampsia. Sampai saat ini belum ada penelitian mengenai hubungan polimorfisme gen IL 10-819 C/T dengan kejadian preeklampsia, khususnya di Puskesmas Dalu X B Tanjung Morawa Deli Serdang. Oleh Karena itu peneliti tertarik mengetahui hubungan polimorfisme gen IL 10-819 C/T dengan kejadian preeklampsia.

**METODE**

Penelitian ini termasuk penelitian observasional analitik dengan menggunakan pendekatan case contro yang membedakan antara kasus dan kontrol kemudian diamati factor resiko preeklampsia

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui Hubungan Polimorfisme Gen Interleukin 10 - 819 C/T Pada Kejadian Preeklampsia Ibu Hamil Di Puskesmas Dalu X B Tanjung Morawa Deli Serdang, dimana jumlah sampel yang digunakan sebanyak 23 orang (kelompok kasus, ibu hamil preeklampsia) dan 23 orang ibu hamil normal (sebagai kelompok kontrol)

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

Seluruh subjek penelitian dipilih secara consecutive sampling dan telah memenuhi kriteria inklusi penelitian serta bersedia secara sukarela mengikuti penelitian ini dengan menandatangani pernyataan persetujuan (Informed concent) yang sebelumnya telah dijelaskan mengenai tujuan, manfaat, prosedur serta risiko dari penelitian ini. Penelitian ini terdiri dari pengambilan sampel darah pasien sebanyak 3cc, isolasi DNA, pemeriksaan polimorfisme gen dengan metode PCR-RFLP dan divisualisasikan dengan elektroforesis serta pemeriksaan kadar protein dalam urin. Pemeriksaan kadar protein dalam urine dilakukan di puskesmas Dalu X B sedangkan pemerikaan Polimorfisme Gen Interleukin 10 - 819 C/T akan dilakukan di laboratorium Terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.

**1. Karakteristik Subjek Penelitian**

Sebanyak 23 orang subjek yang ikut di dalam penelitian ini merupakan wanita yang

sedang hamil dan memiliki riwayat hipertensi di Puskesmas Dalu X B Tanjung Morawa.

Karakteristik subjek penelitian terdiri dari usia, berat badan dan tinggi badan. Karakteristik subjek penelitian pada klompok kontrol dan preeklampsia tersaji pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian pada kelompok Kontrol dan Preeklampsia (N=23)

Karakteristik Subjek Penelitian		(n)	Mean	±SD
Umur	Kontrol	23	30.5556	5.63887
	Preeklampsia	23	32.4722	5.92084
Berat Badan	Kontrol	23	63.1667	6.81385
	Preeklampsia	23	68.4167	11.44521
Tinggi Badan	Kontrol	23	155.7500	5.17894
	Preeklampsia	23	154.6389	6.26625

Berdasarkan data pada Tabel 1. diketahui bahwa rata-rata usia pada kelompok kontrol adalah 30,6± (5,6) tahun, sementara rata-rata usia pada kelompok Preeklampsia adalah 32,5± (5,9) tahun. Rata-rata berat badan pada kelompok kontrol adalah 63,2± (6,8) Kg, sementara rata-rata berat badan pada kelompok Preeklampsia adalah 68,4± (11,4) Kg. Rata-rata tinggi badan pada kelompok kontrol adalah 155,7± (5,1) cm, Sementara rata-rata tinggi badan pada kelompok Preeklampsia adalah 154,6± (6,2) cm.

**2. Rerata Kadar Protein dalam Urin pada Subjek Penelitian**

Kadar Protein dalam urin dinyatakan dalam bentuk 0 (negatif); +1; dan +2; +3. Rerata Kadar Protein dalam urine pada subjek penelitian disajikan pada Tabel 4.2.

Tabel 2. Rerata Kadar Protein dalam urine Pada Kelompok Kontrol dan Preeklampsia

Kelompok	(n)	Mean	±SD	p
Kadar Protein	Kontrol	23	0,0000	<b>0,000</b>
	Preeklampsia	23	1,5833	

Berdasarkan data pada Tabel 2. diketahui rata-rata kadar protein pada kelompok kontrol adalah 0 (negatif) ± (0.0), sementara rata-rata kadar protein pada kelompok Preeklampsia adalah 1,58± (0.6). Berdasarkan data yang ada diketahui hasil uji t-independen, diperoleh nilai p = 0,000 (< 0,05), maka terdapat perbedaan kadar protein yang signifikan antara kelompok kontrol dan preeklampsia.

Selain itu pada penelitian ini dilakukan analisis korelasi antara Kadar protein dalam urin dengan karakteristik subjek penelitian (umur, berat badan dan tinggi badan. Analisis korelasi tersebut disajikan pada Tabel .3.

Tabel 3. Analisis Korelasi Kadar Protein terhadap Umur, Berat Badan dan Tinggi Badan Subjek Penelitian

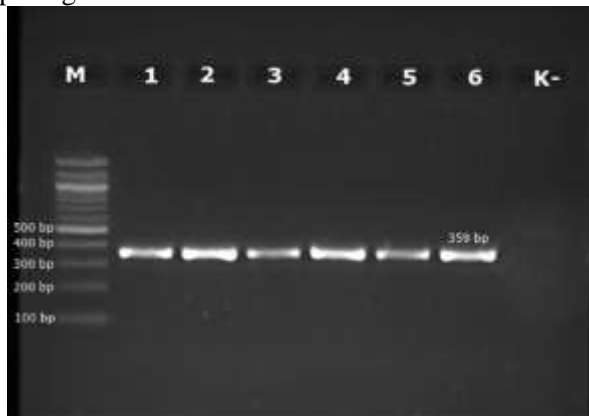
		Umur	Berat Badan	Tinggi Badan
Kadar Protein	Pearson Correlation	0.278	0.351	-0.003
	<i>P</i>	<b>0.018</b>	<b>0.002</b>	<b>0.980</b>
	N	72	72	72

Berdasarkan Tabel 3 diketahui bahwa berkorelasi signifikan. Selain itu nilai korelasi antara berat badan dan kadar protein adalah 0,351, dengan nilai  $p = 0,002$ , maka berat badan dan kadar protein nilai korelasi antara umur dan kadar protein adalah 0,278, dengan nilai  $p = 0,018$  maka umur dan kadar protein juga berkorelasi signifikan. Namun nilai korelasi antara tinggi badan dan protein adalah -0,003, dengan nilai  $p = 0,980$ , maka tinggi badan dan kadar protein tidak berkorelasi signifikan.

#### 4. Pemeriksaan Polimorfisme Gen Interleukin 10 - 819 C/T pada Subjek Penelitian

##### 4.1 Gambaran Elektroforesis Produk PCR dan RFLP

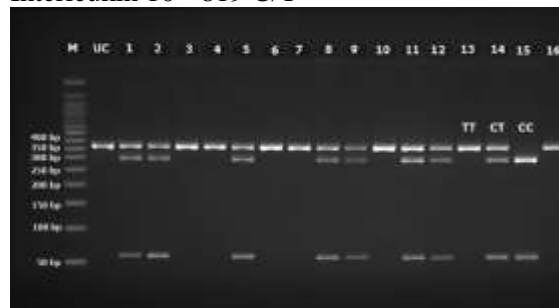
Pemeriksaan genotipe Polimorfisme Gen Interleukin 10 - 819 C/T pada subjek penelitian dilakukan dengan Teknik PCR-RFLP pada DNA yang sudah diisolasi. Tahapannya diawali dengan isolasi DNA kemudian dilanjutkan dengan PCR dan divisualisasikan dengan metode elektroforesis. Gambaran elektroforesis produk PCR akan terlihat pada gambar 4.1.



##### Gambar 4.1. Elektroforesis Produk PCR Gen Interleukin 10 - 819 C/T

Gambar 4.1. menyajikan visualisasi hasil elektroforesis dari gen Gen Interleukin 10 - 819 C/T dengan pita DNA pada posisi 359 bp. Dalam proses ini digunakan 100bp DNA Step Ladder yang diletakkan pada posisi sumur agarose pertama, control negative pada sumur nomor dua, dan dilanjutkan mengisi produk PCR dari sampel penelitian pada sumur selanjutnya. Dari hasil penelitian terbentuk pita DNA pada posisi 359 bp yang berada di antara 300-400bp, sehingga dapat diketahui bahwa semua sampel DNA teramplifikasi dengan baik. Tahapan selanjutnya yaitu proses RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism). Selanjutnya gambaran elektroforesis hasil RFLP tampak pada gambar 4.2.

##### Gambar 4.2. Elektroforesis produk RFLP gen Interleukin 10 - 819 C/T



Gambar 4.2. menjelaskan bahwa pada sampel no 3,4,6,7,10,13,16 merupakan individu homozygote TT dimana terpotong menjadi 1 pita yaitu 359bp. Pada sampel no 1,2,5,9,11, 12, 14 merupakan individu heterozygote CT dimana amplicon terpotong pada 359bp, 294bp dan 65bp. dan homozygote CC pada sampel 15, amplicon terpotong pada 65bp dan 294bp.

##### 4.3.2 Distribusi Genotipe gen Interleukin 10 - 819 C/T pada Subjek Penelitian

Pada penelitian ini distribusi genotipe gen Interleukin 10 - 819 C/T untuk kelompok kontrol memiliki variasi genetik TT, yakni sebanyak 5 orang (23,73%), variasi genetik CT sebanyak 15 orang (65,21) dan variasi genetik CC sebanyak 3 orang (13,04). Sementara, pada kelompok Preeklampsia, terdapat 7 orang (30,43%) dengan variasi genetik TT dan terdapat 10 orang (43,47%) dengan variasi genetik CT dan sebanyak 6 orang (26,08%) variasi genetik CC. Perbandingan frekuensi genotype pada penelitian ini disajikan pada Tabel 5.



Tabel 5. Distribusi Frekuensi Genotipe gen Interleukin 10 - 819 C/T pada Subjek Penelitian

Genotipe	Kelompok			
	Preeklampsia		Kontrol	
	n	%	n	%
TT	7	30,43	5	23,73
CT	10	43,47	15	65,21
CC	6	26,08	3	13,04
<b>Jumlah</b>	<b>23</b>	<b>100</b>	<b>23</b>	<b>100</b>

Tabel 6. Hubungan Polimorfisme Gen Interleukin 10 - 819 C/T dengan kejadian preeklampsia

Genotip kasus	control	p	TT
7 (30,43%)	5(23,73%)	0.990	
CT 0(43,47%)	15(65,21%)		
CC 6( 26,08%)	3(13,04%)		

Untuk Mengetahui Hubungan Polimorfisme Gen Interleukin 10 - 819 C/T dengan kejadian preeklampsia maka dilakukan analisa statistic dengan uji nonparametric uji kolmogorov Smirnov sehingga nilai P diperoleh  $P=0.990$  ( $P \geq 0,05$ )

### Pembahasan

Penyebab preeklampsia belum diketahui secara pasti. Ada beragam faktor risiko salah satunya adalah faktor usia yang merupakan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi. Dari segi usia, wanita hamil dengan usia <20 tahun dan >35 tahun dianggap berisiko untuk mengalami preeklampsia (Herawati, 2017). Penelitian ini menghimpun subjek penelitian dengan rentang usia 22 hingga 40 tahun. Berdasarkan hasil penelitian ini rata-rata usia pada kelompok Preeklampsia adalah  $32,5 \pm (5,9)$  tahun. Hal ini berarti bahwa dari seluruh kasus, kelompok usia yang dominan adalah 20-35 tahun yang bukan merupakan faktor risiko. Sama halnya dengan penelitian yang dilakukan oleh Asmana, dkk (2016) yang menunjukkan bahwa 59,26% ibu hamil dengan preeklampsia berada pada usia 20-35 tahun. Berbeda dengan data German Perinatal Quality Registry, yang mendapatkan bahwa angka kejadian preeklampsia lebih tinggi pada usia di atas 35 tahun, yakni 2,6%, dan pada usia di bawah 35 tahun hanya berkisar 2,2% - 2,3% (Schneider S, dkk, 2011). Umur merupakan bagian dari status reproduksi yang penting. Umur berkaitan dengan peningkatan atau penurunan fungsi tubuh sehingga mempengaruhi status kesehatan seseorang. Usia yang baik untuk hamil adalah 20 sampai 35 tahun. Sedangkan usia yang berisiko mengalami preeklampsia adalah usia <20 tahun dan >35 tahun. Pada kehamilan <20

tahun, keadaan reproduksi yang belum siap untuk menerima kehamilan akan meningkatkan keracunan kehamilan dalam bentuk preeklampsia. Sedangkan pada usia 35 tahun atau lebih akan terjadi perubahan pada jaringan dan alat reproduksi serta jalan lahir tidak lentur lagi. Pada usia tersebut cenderung didapat penyakit lain dalam tubuh ibu, salah satunya preeklampsia (Arsani, 2017).

Hasil uji statistic tidak ada hubungan bermakna Polimorfisme Gen Interleukin 10 - 819 C/T dengan kejadian preeklampsia, dimana nilai  $p=0,230$  ( $P \geq 0,05$ ). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan pada wanita Mulatto Brazil, untuk melihat asosiasi Polimorfisme gen IL 10 -1082 A/G dan 819 C/T dengan Preeklampsia, dan hasilnya menyatakan bahwa genotip dari polimorfisme IL 10 tidak ada perbedaan yang signifikan antara preeklampsia dan kehamilan normal. ( THB de Lima et al 2009). Di Mexico juga dilakukan penelitian kasus dan control, dan hasil yang diperoleh sama dengan yang di Brazil, tidak ada hubungan Polimorfisme IL 10 terhadap preeklampsia. ( Valencia Villalvazo et al. 2012).

Di India dilakukan penelitian hubungan Polimorfisme IL 10 -819 C/T pada kasus dan control, dan diperoleh terdapat perbedaan distribusi genotipe antara kedua kelompok, (Sowmya et al 2014) kemudian pada penduduk China diperoleh bahwa individu yang membawa genotipe CC dari IL-10 -819 T/C terkait dengan peningkatan risiko preeklampsia dibandingkan dengan genotip TT (Q.Y Liu et al 2015) dan pada populasi Tunisia bahwa Polimorfisme IL 10 -819 C/T signifikan dengan terjadinya Preeklampsia pada ibu hamil. Dalam hal dapat dilihat bahwa selama kehamilan kadar IL 10 yang tinggi diperlukan, karena merupakan respon imun tipe TH1. Namun polimorfisme IL 10 dapat mempengaruhi resiko perkembangan preeklampsia melalui penurunan produksi IL 10 dpada saat kehamilan (N. Raguema et a 2018)

### SIMPULAN

Distribusi genotip IL 10 -819 C/T pada kelompok kontrol memiliki variasi genetik TT, yakni sebanyak 5 orang (23,73%), variasi genetic CT sebanyak 15 orang (65,21) dan variasi genetic CC sebanyak 3 orang (13,04).Sementara, pada kelompok Preeklampsia, terdapat 7 orang (30,43%) dengan variasi genetik TT dan terdapat 10 orang (43,47%) dengan variasi genetik CT dan sebanyak 6 orang (26,08%) variasi genetic CC

Tidak terdapat hubungan Polimorfisme Gen Interleukin 10 - 819 C/T dengan Kejadian Preeklampsia Ibu Hamil Di Puskesmas Dalu X B Tanjung Morawa Deli Serdang

#### DAFTAR PUSTAKA

- Arsani LPY, Merta IW, Widhya CD. 2017. Kadar Protein Urin Pada Ibu Hamil Trimester II dan III di Puskesmas II Denpasar Barat. *Meditary*. 5(1): 31-44
- Asmana SK, Syahredi, Hilbertina N. 2016. Hubungan Usia dan Paritas dengan Kejadian Preeklampsia Berat di Rumah Sakit Achmad Mochtar Bukittinggi Tahun 2012-2013. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 5(3): 640-646
- Angsar MD. 2011. Hipertensi dalam kehamilan. In : Saifuddin AB, Rachimhadhi T, Wiknjosastro GH, editor. Ilmu kebidanan sarwono prawirohardjo. Edisi keempat. Jakarta : Bina Pustaka Sarwono Prawirohadjo;
- Agarwal R, Loganath A, Roy AC, et al. 2000; Effect of T-helper 1 cytokines on secretion of T-helper 2 cytokines by term trophoblast cells in culture. *Gynecol Endocrinol*. 14: 305-10
- Byram M, Bostanci MS, Celtemen MB, Bagrlaclk EU, Yaman M, Civil F. 2012; Evaluation the Levels of Plasma Interleukins (IL-8, IFN- $\gamma$ , IL-10) in Preeclamptic Pregnancies. *Baghdad Science Journal*. 8(4)
- Canzoneri BJ, Lewis DF, Groome L, Wang Y. 2011. Increased neutrophil number account for leukocytosis in women with preeclampsia. *American Journal of Perinatology*.
- Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Spong C, Dashe J, Hoffman B, et al. 2014 *Williams Obstetrics*. 24th ed. New York: McGraw-Hill Education;
- Chatterjee P, Chiasson VL, Bounds KR and Mitchell BM. 2014 Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy. *Frontiers in immunology*.;5(253):1-6.
- DeCherney AH, Nathan L. ; 2003. Hypertensive states of pregnancy. In : Current obstetric and gynecologic diagnosis and treatment. 9th ed. New York : McGRAW-HILL Inc
- Elhawary TM, Demerdash HD, Sweilam MA. 2013. Relationship between interleukin-10 polymorphism and maternal serum leptin level in preeclampsia. *Clin Exp Hypertens*; 35: 367-72.
- Eskdale J, Gallagher G, Verweij CL, Keijsers V, Westendorp RG, Huizinga TW. 1998. Interleukin 10 secretion in relation to human IL-10 locus haplotypes. *Proc Natl Acad Sci USA*; 95:9465-70.
- Hennessy A, Pilmore HL, Simmons LA, et al. 1999; A deficiency of placental IL-10 in preeclampsia. *J Immunol*. 163: 3491-5. 22.
- Kalkunte S, Nevers T, Norris WE, Sharma S. 2011 Vascular IL-10: a protective role in preeclampsia. *J Reprod Immunol*.;88(2):165-9. 16
- Mormann M, Rieth H, Hua TD et al. 2014 Mosaics of gene variations in the interleukin-10 gene promoter affect interleukin-10 production depending on the stimulation used. *Genes Immun* ; 5:246-
- N. Raguemaa,b,d , M.B.A. Gannouna , H. Zitounia , S. Meddebc , D. Benletaifaa,c , J.L. Lavoied,e,\* , W.Y. Almawif , T. Mahjoub Interleukin-10 rs1800871 (-819C/T) and ATA haplotype are associated with preeclampsia in a Tunisian population. *Pregnancy Hypertension* 11 (2018) 105-110
- Pennington KA, Schlitt JM, Jackson DL, et al. . 2012 Preeclampsia: multiple approaches for a multifactorial disease. *Dis Model Mech*; 5: 9-18.
- Powe CE, Levine RJ, Karumanchi A. 2014. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium : the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *American Heart Association Journals*
- Pissetti CW, Bianco TM, Tanaka SC, Nascentes GA, Silva-Grecco RL, Riul da Silva S, Balarin MA Protective role of the G allele of the polymorphism in the Interleukin 10 gene (-1082G/A) against the development of preeclampsia *Rev Bras Ginecol Obstet Sabnavis*
- Prabha H. Andraweera, Gustaaf A Dekker, Rohan W. Jayasekara, Vajira H. W. Dissanayake & Claire T. Robert Polymorphisms in the inflammatory pathway genes and the risk of preeclampsia in Sinhalese women. *The Journal of Maternal Fetal & neonatal medicine*
- Sowmya S, Manjari KS, Ramaiah A, Sunitha T, Nallari P, Jyothy A, et al 2014. Interleukin 10 gene promoter polymorphisms in women

- with early onset preeclampsia. *Clin Exp Immunol.* Jun 24. [Epub ahead of print]
- Setyawan JFD, Wiryanthini IAD, Tianing NW, 2019. Gambaran kadar protein urine Pada ibu hamil Preeklampsia Dan eklampsia di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2017. *Jurnal Medika Udayana*, vol. 8 no.12, Desember, 2019
- Schneider S, Freerksen N, Maul H, Roehrig S, Fischer B, Hoeft B. 2011. Risk groups and Maternal-neonatal Complications of Preeclampsia- Current results from the national German Perinatal Quality Registry. *J. Perinat.Med.* 39: 257-265
- Thaxton JE, Sharma S. 2010; Interleukin-10: a multi-faceted agent of pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 63: 482–91.
- Telmo H Barbosa de Lima, Nelson Sass, Rosiane Mattar, Antonio F Moron, Maria R Torloni, Camila S Franchim and Silvia Dahe(2009) Gene polymorphisms in preeclampsia and eclampsia *Hypertension Research* (32, 565–569
- Wilczynski JR, Tchorzewski H, Glowacka E, et al. 2002 Cytokine secretion by decidual lymphocytes in transient hypertension of pregnancy and pre-eclampsia. *Mediators Inflamm.*; 11: 105–11.
- Xie C, Yao MZ, Liu JB, Xiong LK. 2011 A meta-analysis of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, and interleukin-10 in preeclampsia. *Cytokine.*;56(3):550-9. 15
- Valencia Villalvazo et al 2012 analysis of Polymorphisms in Interleukin-10, Interleukin-6, and Interleukin-1 Receptor Antagonist in Mexican-Mestizo Women with Pre-eclampsia *Genetic Testing And Molecular Biomarkers* Volume 16, Number 11