



Kadar TNF- α , IL-6 dan Trofoblas pada Preeklampsia-Eklampsia

Indra Adi Susianto *, Suharsono **, S. Hadijono **

ABSTRACT

The level of TNF- α , IL-6 and trophoblast in preeclampsia-eclampsia

Background: Pre eclampsia–eclampsia (PE-E) is the highest cause of maternal death. Up to the present time, PE-E is still the disease of theories, where the patofisiology is still unclear. Invitro research reported that increase of TNF- α and IL-6 in PE-E will cause the placenta hypoxia. This condition will trigger the secretion of pro inflammatory cytokine from fetoplacenta which will cause the rejection in trophoblast invasion. The purpose of this study was to analyze the association between the TNF- α and IL-6 rate/expression with infarct and placental tissue apoptosis.

Methods: The study was done during the period of July 2005–October 2005. The subjects were 17 parturient non PE-E and 18 parturient PE-E who delivered at Dr. Kariadi Hospital Semarang. The TNF- α and IL-6 rate/expression were measured from the blood sample and placental tissue with ELISA method and imunohistochemical by acidine orange painting. The difference of TNF- α and IL-6 rate/expression with the size of infarct and apoptosis were tested by Mann-Whitney test and the correlation with Spearman test.

Results: The mean size of infarct in normal subjects was 12.5% compared to PE-E which was 35.3% ($p=0.001$). The percentage of apoptosis in normal and PE-E subjects were 32.3% and 71.0% respectively ($p=0.001$). The mean rate of TNF- α of placenta and blood serum in normal and PE-E subjects were 1.7 pg/mL, 2.0 pg/mL, 2.3 pg/mL and 2.8 pg/mL respectively (P_1 and $P_2 < 0.001$). The mean placenta and blood serum IL-6 in normal and PE-E subjects were 0.6 pg/mL, 1.3 pg/mL, 1.4 pg/mL, and 2.0 pg/mL respectively showing significant difference between the two groups. There were strong associations between placenta and serum TNF- α and IL-6 with the size of infarct and percentage of placenta apoptosis.

Conclusions: The level of pro inflammatory cytokine in serum as well as in placenta of subjects with PE-E is higher than those without PE-E and there is strong correlation between pro inflammatory cytokine expression in serum and placenta with the size of infarct and placental apoptosis.

Keywords: TNF- α , IL-6, infarct, apoptosis, placenta, preeclampsia, eclampsia.

ABSTRAK

Latar Belakang: Preeklampsia-Eklampsia (PE-E) merupakan penyebab kematian maternal paling tinggi. Sampai saat ini PE-E masih merupakan the disease of theories, dengan patofisiologi yang masih belum diketahui dengan jelas. Pada penelitian invitro dilaporkan peningkatan kadar TNF- α dan IL-6 dapat menimbulkan hipoksia plasenta. Hal tersebut dapat memicu sekresi sitokin proinflamasi dari fetoplacenta yang akan menyebabkan penolakan invasi trofoblas. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kadar/ekspresi TNF- α dan IL-6 dengan infark dan apoptosis jaringan plasenta.

Metode: Penelitian dilaksanakan pada periode Juli 2005–Oktober 2005. Subjek penelitian adalah 17 parturient non PE-E dan 18 parturient PE-E yang melahirkan di RSUP Dr. Kariadi Semarang. Kadar/ekspresi TNF- α dan IL-6 diukur dari sampel darah vena dan jaringan plasenta dengan metode ELISA dan imunohistokimia (Quantikine, USA). Luas infark plasenta diukur secara makroskopik, apoptosis diukur secara imunohistokimia dengan pengecatan acridine orange. Perbedaan kadar/ekspresi TNF- α , IL-6, luas infark dan persentase apoptosis antara subjek normal dengan PE-E diuji dengan uji Mann-Whitney. Korelasi antara TNF- α dan IL-6 dengan luas infark dan apoptosis diuji dengan uji korelasi Spearman.

Hasil: Rerata luas infark subjek normal adalah 12.5%, sedangkan pada PE-E adalah 35.3% ($p=0.001$). Persentase apoptosis subjek non PE-E dan PE-E adalah 32.3%, dan 71.0% ($p=0.001$). Rerata kadar TNF- α plasenta subjek non PE-E dan PE-E adalah 1.7 pg/mL, dan 2.0 pg/mL ($p<0.001$). Rerata kadar TNF- α serum subjek non PE-E dan PE-E adalah 2.3 pg/mL, dan 2.8 pg/mL

* RSIA Anugerah, Jl. Kalisari Baru No. 5-7 Semarang

** Bagian/SMF Obstetri-Ginekologi FK UNDIP/RSUP Dr. Kariadi Semarang, Indonesia, Jl. Dr. Sutomo No. 16-18 Semarang

($p < 0.001$). Rerata kadar IL-6 plasenta subjek normal adalah 0.6 pg/mL, pada PE-E adalah 1.3 pg/mL ($p < 0.001$). Rerata kadar IL-6 serum subjek non PE-E dan PE-E adalah 1.4 pg/mL, dan 2.0 pg/mL ($p < 0.001$). Dijumpai korelasi kuat antara TNF- α , IL-6 serum dan plasenta dengan luas infark dan persentase apoptosis plasenta ($p < 0.001$).

LATAR BELAKANG

Preeklampsia-Eklampsia (PE-E) merupakan penyebab kematian maternal paling tinggi. Sampai saat ini PE-E masih merupakan "the disease of theories", dimana patofisiologinya masih belum jelas diketahui. Pada penelitian invitro dilaporkan peningkatan kadar TNF- α dan IL-6 dapat menimbulkan hipoksia plasenta. Hal tersebut dapat memicu sekresi sitokin proinflamasi dari fetoplasenta yang akan menyebabkan penolakan invasi trofoblas. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara kadar/ekspresi TNF- α dan IL-6 dengan infark dan apoptosis jaringan plasenta.

Penelitian tahun 2003 menyatakan bahwa pada PE-E terjadi penyempitan lumen arteria spiralis (diameter rata-rata 200 μ m) sehingga terjadi penurunan perfusi plasenta 2-3 kali lebih rendah yang dibuktikan dengan terjadinya trofoblas apoptosis pada plasenta. Ditemukan bahwa sel trofoblas yang memiliki kontak dengan darah maternal ternyata negatif untuk antigen HLA kelas I dan HLA kelas II, meskipun bagi yang memiliki kontak dengan jaringan maternal sering positif untuk HLA kelas I. Oleh karena itu pada trimester pertama sinsitiotrofoblas dan noninvasif vilus sitotrofoblas tidak muncul sebagai alloantigen untuk HLA kelas I, tetapi ekstravilus sitotrofoblas pada ujung kolumna sel dan arteri spiralis positif terhadap HLA. Gen keluarga HLA kelas I mengkode glikoprotein permukaan sel yang termasuk *highly polymorphic transplantation molecules* HLA-A, HLA-B dan HLA-C, yang menunjukkan ekspresi jaringan dan fungsi yang luas dalam kehadiran autologous peptide antigen terhadap sel T.

Implantasi fetoplasenta ke permukaan miometrium membutuhkan beberapa elemen, yaitu toleransi imunologi antara fetoplasental dan maternal, pertumbuhan trofoblas yang akan melakukan invasi ke dalam lumen arteria spiralis dan pembentukan sistem pertahanan sistem imun. Komponen fetoplasental yang melakukan invasi ke miometrium melalui arteria spiralis secara imunologi akan menimbulkan dampak adaptasi atau maladaptasi yang sangat penting dalam proses kehamilan.¹⁶⁻¹⁹ Maladaptasi ini disebabkan karena fetoplasental mengandung lebih dari 50% antigen paternal dari suami. Antigen paternal akan mengaktifkan *human leukosit antigen G* (HLA G) sehingga pada saat trofoblas invasi ke da-

Simpulan: Kadar sitokin proinflamasi pada serum maupun plasenta parturient PE-E lebih tinggi dibanding non PE-E. Ada hubungan antara kadar/ekspresi sitokin proinflamasi pada serum dan plasenta dengan luas infark dan apoptosis jaringan plasenta.

lam sistem imun maternal akan menimbulkan suatu respon imunologis dari sisi maternal untuk membuat suatu antibodi sebagai suatu *anti paternal cytotoxic antigen* (APC Antigen) yang seharusnya berfungsi untuk tidak menghancurkan kehamilan tersebut yang secara imunologis fetus dan trofoblas menjadi suatu semi allograft yang akan memberikan reaksi *autoimmune disease*, sehingga terbentuk suatu maladaptasi imun antara fetoplasental dengan sisi maternal. Selama proses kehamilan akan berkembang menjadi suatu sistem imun yang melakukan adaptasi terhadap antigen fetus dengan maternal melalui 2 sistem yaitu sistem imunitas humoral dan sistem *cell mediated immunity*. *Cell mediated immunity* akan menghasilkan sel T Helper yaitu Th1 dan Th2 yang akan sangat berperan dalam aktivitas sel-sel makrofag untuk mengaktifkan sel-sel NK dengan sitokin-sitokin dalam proses kehamilan. Penyimpangan adaptasi pada sistem imunitas akan menyebabkan suatu maladaptasi dari sistem imun maternal yang secara klinis akan menyebabkan PE-E.

Imunologi pada PE-E

Pertumbuhan trofoblas dan invasi yang ada mungkin bergantung pada sitokin yang diproduksi oleh sel ini sebagai respon terhadap HLA-G yang diekspresikan pada sel sitotrofoblas. Aktivitas leukosit desidial dapat mendukung pertumbuhan trofoblas dan fungsinya melalui sebuah fenomena immunotrophisme. Faktor kolonistimulan diproduksi oleh makrofag desidial dan oleh plasental yang sedang berkembang itu sendiri. Jumlahnya meningkat seiring dengan implantasinya. Faktor kolonistimulan menstimulasi populasi makrofag endometrium, trofoblas laktogen plasenta, dan sintesa *human chorionic gonadotropin*, dan hal tersebut tampak terlibat dalam interaksi trofoblas desidial cukup erat selama masa kehamilan awal. Faktor granulosit-makrofag koloni stimulan (GM-CSF), IL-1, TNF- α , interferon γ (IFN- γ), dan faktor koloni-stimulan-1 (CSF-1) ke semuanya berdampak pada perlekatan blastosit dan implantasi trofoblas, proliferasinya dan invasinya. Oleh karena TNF- α , IFN- α , IFN- β , IFN- γ dan faktor *transforming growth* (TGF)-1b diproduksi oleh plasenta dan menghambat sintesa asam deoksiribonukleat trofoblas, akan ikut ambil bagian dalam hal regulasi pertumbuhan trofoblas.¹⁷

Sel T helper sebagai tipe inhibitor mutual pada plasenta dengan tipe sel yang pertama, dinamai sel Th1, mensekresi IL-2, IFN- γ dan limfotoksin. Hal ini kontras dengan tipe sel Th2, yang mensekresi IL-4, IL-4, IL-6 dan IL-10. Beberapa substansi seperti prostaglandin E2, TGF- β , GM-CSF, dan IL-10 berperan dalam rangkaian imunoendokrin pada pemeliharaan kehamilan. PGE-2 mempunyai banyak perangkat immunosupresif, termasuk inhibisi semua sel sistem imun. IL-10 secara potensial memiliki 2 mekanisme yang mana dapat menghambat fungsi imun: secara langsung sebagai faktor inhibitor sintesis sitokin dan secara tak langsung sebagai pemacu trofoblas invasi ke dalam arteri spiral.

Dalam keadaan hipoksia, maka plasenta mengeluarkan molekul berupa molekul adhesi interseluler-1 (ICAM-1) dan molekul adhesi sel vaskuler-1 (VCAM-1) dan meningkatkan aktivitas sintesis nitrik oksida dan kadar beberapa prostaglandin, pada saat yang sama di mana aktivitas sintesis nitrik oksida endotel di *down-regulasi*. Sejauh ini, sebagian besar studi melaporkan temuan adanya peningkatan kadar TNF- α plasma pada PE-E, ini terjadi setelah sindrom terdeteksi secara klinis. TNF- α plasenta merupakan *marker* yang lebih dapat diandalkan untuk aktivitas sitokin pro inflamasi.

Invasi trofoblas akan memicu aktivitas leukosit sehingga terjadi reaksi inflamasi sehingga akan terjadi peningkatan sitokin pro inflamasi IL-6 yang memiliki efek terhadap sel endotel seperti meningkatnya permeabilitas, stimulasi sintesis faktor pertumbuhan asal dari platelet, dan terhentinya sintesis prostasiklin. Radikal bebas oksigen telah diketahui memacu sintesis IL-6 endotel. Produksi IL-6 berhubungan dengan TNF- α . IL-6 merupakan umpan balik negatif secara langsung terhadap produksi TNF- α , produksinya dalam desidua dan trofoblas dikadarkan oleh TNF- α dan IL-1. Kadar IFN- γ meningkat pada PE-E. IFN- γ berhubungan dengan ekspresi ICAM-1, sel endotel dan sintesis IL-6, yang mungkin merupakan penjelasan lain untuk meningkatnya kadar IL-6 pada PE-E.²¹

METODE

Penelitian dilaksanakan pada periode Juli 2005-Oktober 2005. Subjek penelitian adalah 35 orang yang terdiri atas 17 parturient non PE-E dan 18 parturient PE berat dan eklamsi yang melahirkan baik pervaginam maupun perabdominal di Bagian Kebidanan dan Penyakit Kandungan RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Serum diambil dari sampel darah vena yang diambil melalui vena mediana cubiti pada saat pasien dalam keadaan inpartu. Kadar TNF- α dan IL-6 serum diukur dengan metode ELISA (R & D System, Minneapolis, USA).

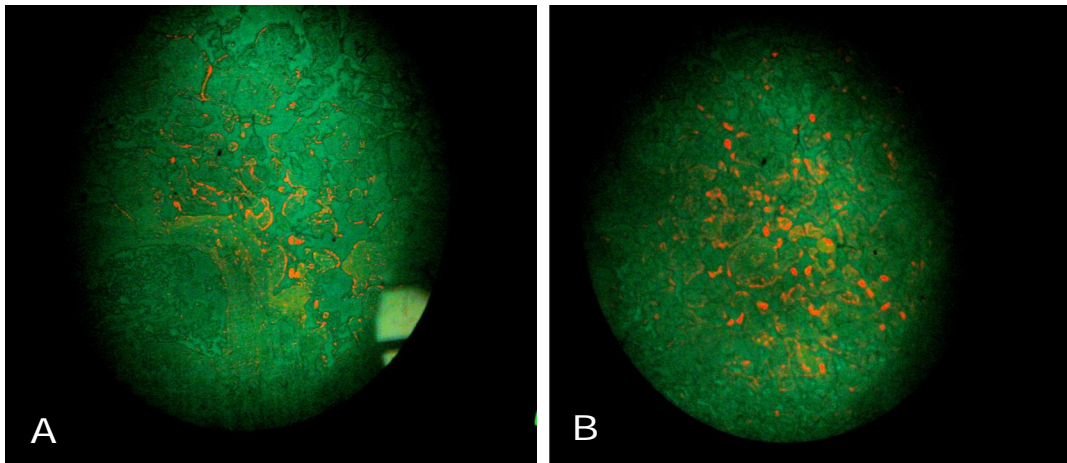
Pemeriksaan plasenta dilakukan segera setelah plasenta dilahirkan, yaitu \pm 2 menit. Plasenta diletakkan pada baki yang diberi butiran es dan didiamkan beberapa saat agar tidak ada lagi darah yang tersisa didalamnya.

Sampling dilakukan paling sedikit 3 tempat, yaitu sampling pertama diambil dari tepi plasenta, sampling ke-2 diambil \pm 3-4 cm dari insersi *umbilical cord* dan sampling ke-3 diambil bagian tertebal dari plasenta yang masing-masing diambil dengan diameter 2 cm dengan ketebalan mencakup plasenta sisi maternal dan fetal. Bila daerah infark tidak ada dalam 6 kuadran tersebut, maka daerah infark tetap diambil sampelnya kemudian disimpan dalam freezer suhu -20°C. Sebagian sampel dimasukkan ke dalam tabung yang terpisah untuk pemeriksaan apoptosis.⁴⁰

Jaringan plasenta diletakkan dalam tabung yang berisi protease inhibitor (phenylmethylsulfonylflorida, leupeptin, antipain, pepstatin A dan tripsin inhibitor; Sigma, St. Louis, USA). Tabung diletakkan dalam wadah yang berisi butiran es. Jaringan plasenta diberi larutan buffer homogenisasi (Larutan Tris (pH 7,4) dan 1 mmol/ethylenediamine tetraacetate; Fisher Scientific; USA) sebanyak 2 X lipat volume jaringan dan dicincang dengan tissue homogenizer (Tekmar, USA) selama 30 detik. Homogenate selanjutnya disentrifugasi pada 3000 rpm selama 10 menit pada suhu 4°C. Selanjutnya cairan supernatan diambil dengan pipet gelas dan dipindahkan ke dalam tabung lain, sedangkan endapan didasar tabung dibuang. Cairan supernatan di sentrifugasi pada 10 rpm selama 15 menit pada suhu 4°C. Cairan supernatan diambil lagi dengan pipet gelas untuk dipindahkan pada tabung lain dan disimpan dalam *deep freezer* (-80°C) sampai pemeriksaan TNF- α dan IL-6 dilakukan. Kadar/ekspresi TNF- α , IL-6 diukur dari sampel darah vena dan jaringan plasenta dengan metode ELISA dan imunohistokimia (Quantikine, USA). Luas infark plasenta diukur secara makroskopik, apoptosis diukur secara imunohistokimia dengan pengecatan Acridine Orange (Gambar 1). Nilai OD yang diperoleh ditempatkan pada sumbu Y dari kurva standar dan selanjutnya ditarik garis tegak lurus dari sumbu Y ke garis regresi, titik potong pada garis regresi tersebut selanjutnya diproyeksikan ke sumbu X untuk mendapatkan kadar TNF- α dalam pg/mL. Perbedaan kadar/ekspresi TNF- α , IL-6, luas infark dan persentase apoptosis antara subjek non PE-E dengan PE-E diuji dengan uji Mann-Whitney. Korelasi antara TNF- α , IL-6 dengan luas infark dan apoptosis diuji dengan uji korelasi Spearman.

HASIL

Pada karakteristik penderita (Tabel 1) didapat bahwa umur subjek dengan PE-E lebih tua dibanding ibu



Gambar 1. Sel trofoblas apoptosis dengan pengecatan Acridine Orange. (A) Jaringan plasenta subjek non PE-E. (B) Jaringan plasenta subjek PE-E. Pembesaran 100X.

subjek non PE-E ($p=0.02$). Distribusi nullipara lebih banyak dijumpai subjek non PE-E dibanding subjek PE-E, sedangkan multipara lebih banyak dijumpai pada subjek dengan PE-E ($p=0.001$). Rerata umur kehamilan subjek dengan PE-E lebih rendah dibanding ibu subjek non PE-E, akan tetapi perbedaan tersebut tidak berbeda

($p=0.2$). Pada riwayat adanya penyakit hipertensi pada kehamilan sebelumnya, dijumpai lebih banyak pada subjek PE-E dibanding subjek non PE-E ($p=0.002$). Tekanan darah baik sistolik maupun diastolik subjek PE-E secara lebih tinggi dibanding subjek non PE-E ($p<0.001$).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Status parturient		p
	Normal (n=17)	PE-E (n=18)	
Umur	28.8 (5.64)	32.9 (3.70)	0.02 [§]
Gravida			
- 1	9 (25.7)	0 (0.0)	
- 2-4	8 (22.9)	13 (37.1)	
- ≥ 5	0 (0.0)	5 (14.3)	0.001*
Umur kehamilan (minggu)	38.5 (2.68)	37.1 (2.98)	0.2 [§]
Riwayat hipertensi kehamilan			
- Tidak ada	17 (48.6)	10 (28.6)	
- Ada	0 (0.0)	8 (22.9)	0.002*
Tekanan darah			
- Sistolik (mmHg)	111.2 (6.97)	183.9 (17.87)	$p<0.001$ [¶]
- Diastolik (mmHg)	72.3 (8.50)	115.6 (15.42)	$p<0.001$ [§]
Parameter laboratorium ibu			
- Hb	10.4 (1.18)	9.7 (1.54)	0.3 [¶]
- Lekosit	13,894.8 (3,654.86)	14,200.0 (2,511.40)	0.7 [¶]
- Trombosit	168,400.0 (9,834.18)	156,658.8 (69,983.28)	0.6 [¶]
- SGOT	22.3 (13.65)	26.2 (23.85)	0.6 [¶]
- SGPT	25.7 (14.55)	24.8 (13.82)	0.6 [¶]
- Ureum	15.2 (3.66)	15.0 (6.53)	0.7 [¶]
- Kreatinin	0.9 (0.64)	0.9 (0.70)	1.0 [¶]
- Protein urin	75.3 (142.40)	472.2 (144.73)	<0.001 [¶]
Berat badan bayi	2835.3 (403.02)	2086.1 (556.99)	<0.001 [¶]

* Uji χ^2

§ Uji t-tidak berpasangan

¶ Uji Mann-Whitney

Pada hasil pemeriksaan laboratorium selain kadar protein urin, tidak dijumpai adanya perbedaan antara ibu parturient PE-E subjek non PE-E. Sedangkan kadar protein urin subjek PE-E lebih tinggi dibanding subjek non PE-E ($p < 0.001$) dan terlihat peningkatan aktivitas leukosit yang lebih tinggi pada PE-E. Pada Tabel 1 juga tampak bahwa berat badan bayi dari subjek PE-E lebih rendah dibanding subjek non PE-E ($p = 0.001$). Rerata luas infark pada subjek normal adalah 12.5%, sedangkan pada PE-E adalah 35.3% ($p = 0.001$). (Gambar 1)

Tabel 2. Kadar sitokin TNF- α (pg/mL) dan IL-6 (pg/mL) jaringan plasenta dan serum pada parturient normal (n=17) dan parturient dengan PE-E (n=18)

Variabel	Status subjek		P *
	Normal	PE-E	
TNF- α plasenta	1.7 (0.30)	2.0 (0.27)	<0.001
TNF- α serum	2.3 (0.07)	2.8 (0.49)	<0.001
IL-6 plasenta	0.6 (0.26)	1.3 (0.46)	<0.001
IL-6 serum	1.4 (0.12)	2.0 (0.75)	<0.001

* Uji Mann-Whitney

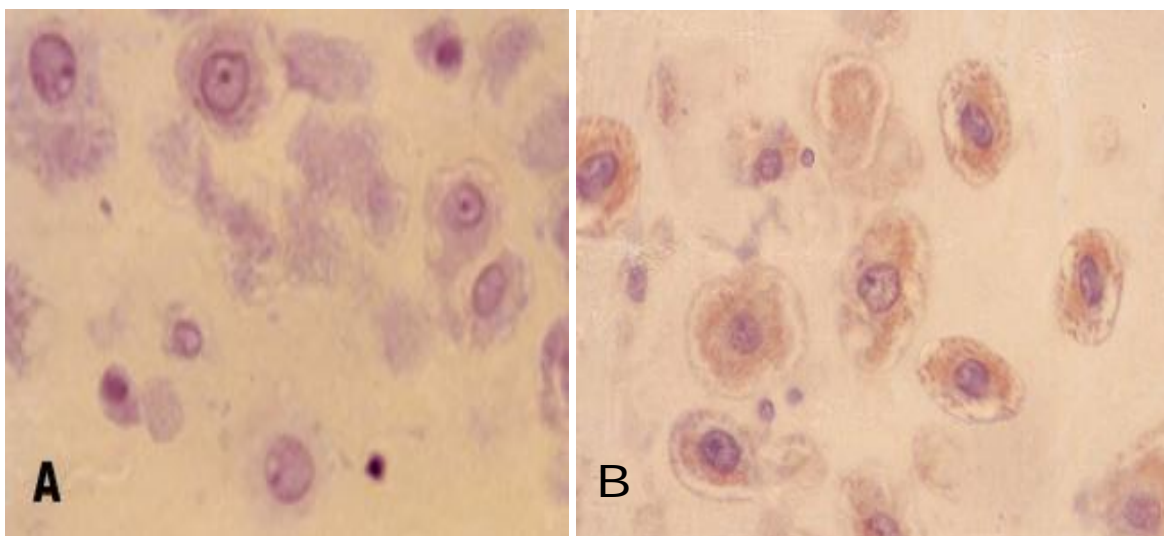
Tampak ekspresi TNF- α yang menyelimuti sel trofoblas pada Gambar 2 yang diambil dari sediaan plasenta dengan pembesaran 1000x. Persentase apoptosis subjek non PE-E adalah 32.3%, sedangkan pada PE-E adalah 71.0% ($p = 0.001$). Rerata kadar TNF- α plasenta pada Gambar 3 subjek non PE-E adalah 1.7 pg/mL, pada PE-E adalah 2.0 pg/mL ($p < 0.001$). Rerata kadar TNF- α

serum subjek non PE-E adalah 2.3 pg/mL, pada PE-E adalah 2.8 pg/mL ($p < 0.001$).

Rerata kadar TNF- α dan IL-6 plasenta pada subjek normal adalah 1.7 pg/mL dan 0.6 pg/mL, pada PE-E adalah 1.3 pg/mL ($p < 0.001$). (Tabel 2, Gambar 3,4) Rerata kadar IL-6 serum subjek non PE-E adalah 1.4 pg/mL, pada PE-E adalah 2.0 pg/mL ($p < 0.001$). Didapatkan korelasi kuat antara TNF- α dan IL-6 baik pada serum maupun plasenta dengan luas infark dan persentase apoptosis plasenta ($p < 0.001$). (Tabel 3)

PEMBAHASAN

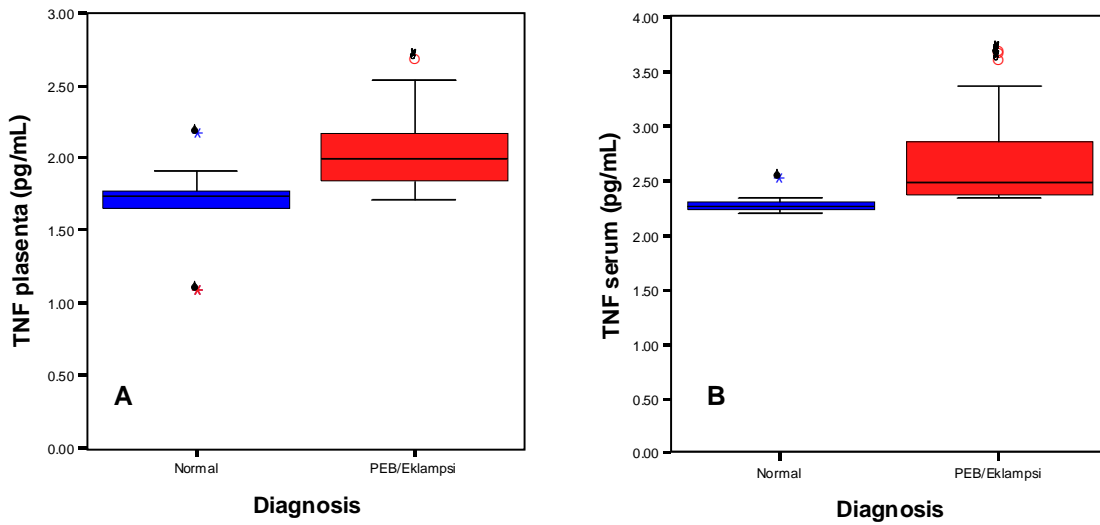
Mengacu pola sistem imun adaptif, maka dalam proses kehamilan akan dibutuhkan suatu adaptasi sistem imun dari sisi maternal terhadap "semi allograft". Maladaptasi sistem imun maternal akan menyebabkan peningkatan aktivitas dari sel-sel leukosit sehingga akan mempengaruhi perkembangan fetoplasenta, invasi trofoblas ke dalam miometrium dan reaksi imunologi. Pada kehamilan non PE-E, maka peningkatan Th1 berupa aktivitas TNF- α dan IL-6 dapat diimbangi oleh Th2 yaitu dengan peningkatan sitokin IL-10. Adaptasi antara pihak maternal dan fetoplasenta akan mengakibatkan Th2 akan melakukan supresi terhadap aktivitas Th1. Sebaliknya PE-E terjadi suatu maladaptasi sistem imun maternal terhadap fetoplasenta dimana sitokin proinflamasi IL-6 akan meningkatkan aktivitasnya melalui peningkatan leukosit dan aktivitas Th1 melalui peningkatan aktivitas dari TNF- α yang dapat dilihat pada Tabel 1, Tabel 2 dan Gambar 5.⁴⁰



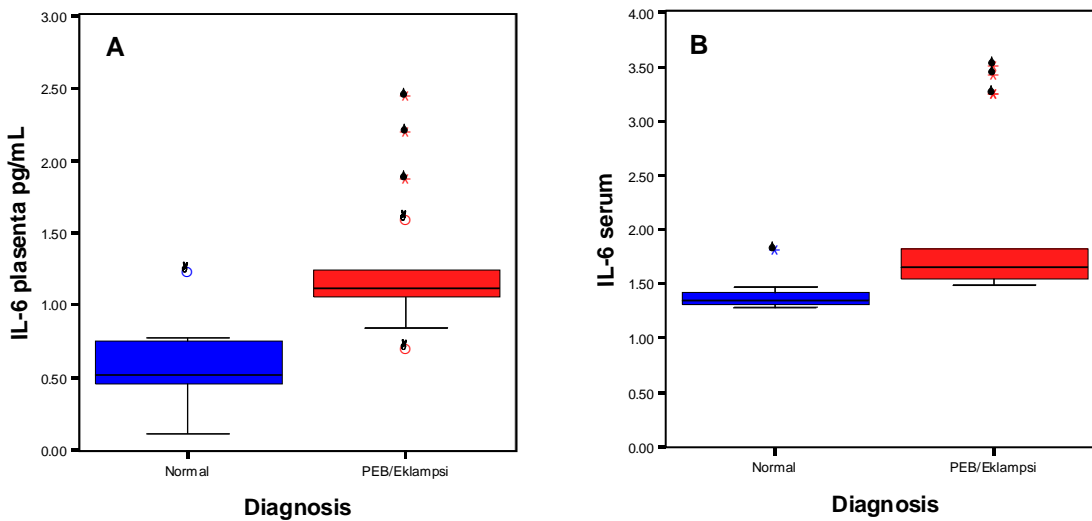
Gambar 2. Ekspresi TNF- α pada sel trofoblas plasenta. (A) Plasenta dengan ekspresi TNF- α negatif dari parturient non PE-E. (B) Plasenta dengan ekspresi TNF- α positif dari parturient PE-E.

Tabel 3. Koefisien korelasi antara luas infark plasenta, persentase apoptosis plasenta dengan kadar sitokin TNF- α dan IL-6 di jaringan plasenta dan serum subjek non PE-E dan PE-E

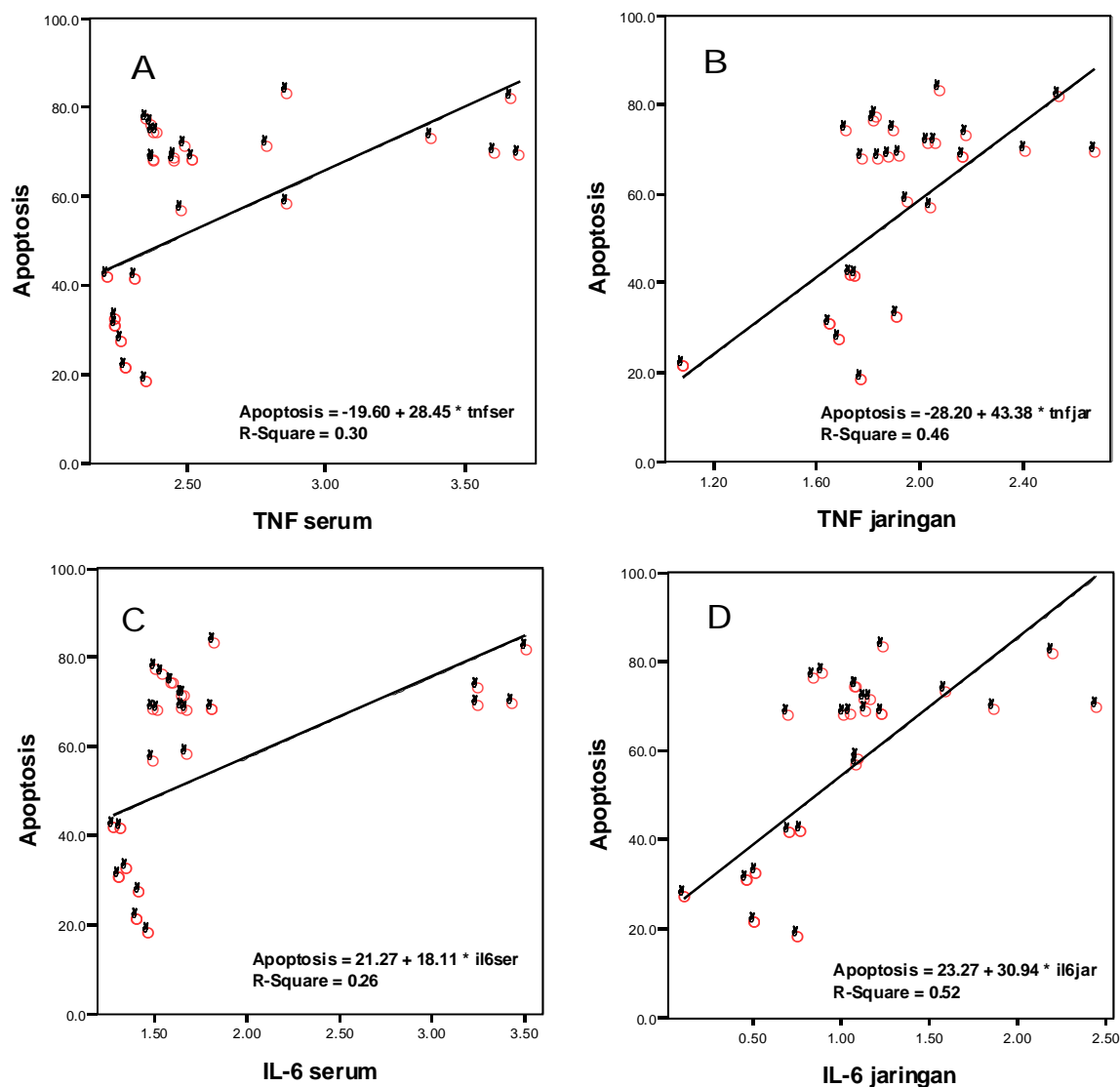
	Infark	Apoptosis	TNF- α jaringan	TNF- α serum	IL-6 jaringan	IL-6 serum
Infark		0.8 (<0.001)	0.8 (<0.001)	0.7 (<0.001)	0.8 (<0.001)	0.7 (<0.001)
Apoptosis			0.7 (<0.001)	0.7 (<0.001)	0.8 (<0.001)	0.7 (<0.001)
TNF- α jaringan				0.8 (<0.001)	0.9 (<0.001)	0.8 (<0.001)
TNF- α serum					0.8 (<0.001)	0.9 (<0.001)
IL-6 jaringan						0.8 (<0.001)
IL-6 serum						



Gambar 3. Diagram perbandingan kadar sitokin TNF- α di jaringan plasenta (A) dan serum (B) ibu parturient normal dan parturient PE-E.



Gambar 4. Diagram perbandingan kadar sitokin IL-6 di jaringan plasenta (A) dan serum (B) ibu parturient normal dan parturient PE-E.



Gambar 5. Diagram sebar hubungan antara TNF- α serum (A), TNF- α jaringan (B), IL-6 serum (C) dan IL-6 jaringan (D) dengan persentase apoptosis plasenta.

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa kadar TNF- α di jaringan plasenta 2.0 pg/ml maupun serum darah 2.8 pg/ml pada subjek dengan PE-E lebih tinggi secara bermakna dibanding subjek non PE-E dengan kadar TNF- α di jaringan plasenta 1.7 pg/ml maupun serum darah ibu 2.3 pg/ml dan kadar IL-6 di jaringan plasenta 1.3 pg/ml maupun serum darah ibu 2.0 pg/ml pada parturient dengan PE-E juga lebih tinggi secara bermakna dibanding ibu parturient non PE-E dengan kadar IL-6 jaringan plasenta 0.5 pg/ml maupun serum darah ibu 2.0 pg/ml.

Pada PE-E kejadian apoptosis sel trofoblas karena adanya vasokonstriksi dan kerusakan pembuluh darah akibat turunnya aliran pembuluh darah dalam sirkulasi plasenta,

dimana respon pembuluh darah terhadap angiotensin II dan kadar tromboksan akan meningkat, tetapi di lain pihak, prostasiklin yang berperan dalam relaksasi pembuluh darah dan dihasilkan oleh sel endotel vaskular uterus, arteria umbilikal dan vena plasenta akan menurun, sehingga efek vasokonstriksi dari angiotensin II dan tromboksan tidak dapat dicegah secara efektif yang dengan persentase apoptosis trofoblas dari subjek PE-E lebih luas secara bermakna 71% dibandingkan dengan subjek non PE-E dengan presentase 30.6%. Hubungan antara luas infark, persentase apoptosis dengan kadar TNF- α dan IL-6 di jaringan plasenta dan serum ibu subjek normal dan PE-E pada Tabel 3 menunjukkan

bahwa kadar TNF- α di jaringan plasenta memiliki korelasi yang sangat baik dengan kadar TNF- α di serum ibu. Hal yang sama juga dijumpai pada kadar IL-6.

Pada Gambar 5 menunjukkan bahwa peningkatan kadar TNF- α atau IL-6 di serum maupun jaringan akan menyebabkan peningkatan persentase jaringan plasenta yang mengalami apoptosis (tercat oleh Acridine Orange) dengan mikroskop fluoresen.

SIMPULAN

Pada PE-E terjadi reaksi inflamasi yang dibuktikan dengan kenaikan kadar sitokin proinflamasi pada serum maupun plasenta parturient PE-E yang lebih tinggi dibanding non PE-E. Dimana pada PE-E telah terjadi suatu maladaptasi sistem imun maternal terhadap invasi fetoplasenta yang didahului dengan peningkatan lekosit yang berlanjut dengan peningkatan Th-1 dan mengakibatkan sel-sel trofoblas mengalami apoptosis lebih banyak dibandingkan dengan kehamilan non PE-E dan didapatkan ada hubungan antara kadar/ekspresi sitokin proinflamasi pada serum dan plasenta dengan luas infark dan apoptosis jaringan plasenta.

DAFTAR PUSTAKA

- Galler S, Metin G. Incidence, morbidity and mortality of preeclampsia and eclampsia. In: Proceeding of 12th postgraduate course in reproductive medicine and biology, Geneva, Switzerland. 2003;p.1-8.
- Gant C, Gilstrap L, Wenstrom H. Hypertensive disorders in pregnancy. In: Williams, ed. Obstetrics. 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2001; p.567-609.
- Wibowo B. Kematian perinatal pada preeklampsia-eklampsia (tesis). Semarang: Bagian Obstetri Ginekologi FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi; 1997; hal. 34-9.
- Adhie PA. Hubungan kadar hematokrit dan trombosit ibu terhadap keluaran perinatal pada penderita preeklampsia berat. Dalam: Kumpulan naskah lengkap POGI Cabang Semarang. PIT XIV POGI Bandung, 2004; hal. 49-54.
- Ness RB, Roberts JM. Heterogenous causes consisting the single syndrome of preeclampsia : a hypothesis and its implication. Am J Obstet Gynecol. 2002; p. 175-85.
- Salafia CM, Pezullo JC, Lopes-Zeno JA, Simmens S. Placental pathologic features of preterm preeclampsia. Am J Obstet Gynecol. 1995; p.1097-105.
- Khong TY, Robertson JM. Spiral artery disease. In : Coulam CB, Faulk WP, editors. Immunological obstetrics. New York: Norton, 2001; p.492-501.
- Levy R. Trofoblas apoptosis from pregnancies complicated by fetal growth restriction in associated with enhanced p53 expression. Am J Obstet Gynecol. 2002; p.1056-61.
- Herman K. Morfologi dan rasio plasenta pada PE-E pengaruhnya terhadap pertumbuhan janin terhambat dan outcome bayi baru lahir. 1999; hal. 58-62.
- Benyo DF, Miles TM. Hypoxia stimulates cytokine production by villous explants from the human placenta. J Clin Endocrinol Metab. 1997; p.1852-88.
- Conrad KP. Placenta cytokine and the pathogenesis of preeclampsia. Am J Reprod Immunol. 1997; p. 240-9.
- Various. Working group report in high blood pressure in pregnancy. National High Blood Pressure Education Program. NIH Publication, 2000; p.34-56.
- Granger JP, Alexander BT. Pathophysiology of preeclampsia: linking placental ischemia/hypoxia with microvascular dysfunction. USA: Center for Excellence in Cardiovascular Renal Research, 2003; p.21-9.
- Kharfi A. Trofoblastic remodeling in normal and preeclamptic pregnancies; implication of cytokines. Am J Obstet Gynecol. 2003; p.323-31.
- Roberts JM, Redman CWG. Preeclampsia: more than pregnancy induced hypertension. Lancet. 1993; p. 1447-51.
- Godkin JD, Jules JE. Transforming growth factor β and the endometrium. Rev Reprod. 1998; p.1-6.
- Alexander GT, Bennet WA, Khalil RA. Preeclampsia : linking placental ischemia with cardiovascular-renal dysfunction. New Physiol Sci. 2001; p. 282-6.
- Tristram G, Stites D, Terr A. Reproduction and the immune system in medical immunology. 10th Ed. McGraw Hill, 2003; p.548-59.
- Charles NT. The role of placenta in preventing maternal rejection of the fetus. 2001; p.8-14.
- Huppertz B, Rote JS, Nelson DM. Apoptosis, molecular and genetic contributions. In: Apoptosis: molecular control of placental function. 2001;p.57-9.
- Fukushima. TNF- α inducing apoptosis and intergin switching in human extravillous trophoblast cell line. Biol Reprod. 2002; p.41-9.
- Li Y, Matsuzaki N, Musuhiro KI. Trophoblast-derived tumor necrosis factor-alpha induces release of human chorionic gonadotropin using IL-6 and IL-6 receptor-dependent system in the normal human trophoblasts. J Clin Endocrinol Metab. 1992;74(1):p.184- 191.
- Martha Lappas, Michael Permezel, Harry M. Georgiou, and Gregory E. Rice. Nuclear factor kappa B regulation of proinflammatory cytokines in humangestational tissues in vitro. Biol Reprod. 2002;67:p.668-73.
- Liz-Graña M, Gómez-Reino JJ, Carnota. Tumour necrosis factor: genetics, cell action mechanism and involvement in inflammation. Alerg Immunol Clin. 2001;16:p.140-49.
- Levy R, Smith SD, Sadovsky CY, Nelson M. Apoptosis in human cultured trophoblasts is enhanced by hypoxia and diminished by epidermal growth factor. Am J Physiol Cell. 2000;p.278- 988.
- Buusa RM, Boockfo FR. Transferrin expression by placental trophoblastic cells. Placenta. 2004; 25: 45-52.

27. Bang-ning L, Ordonez N, Popek EJ. Inflammatory cytokine expression is correlated with the level of human immunodeficiency virus (HIV) transcripts in HIV-infected placental trophoblastic cells. *J Virol.* 1997; p. 3628–35.
28. Fukushima K, Miyamoto S, Komatsu H, Tsukimori K, Kobayashi H. TNF- α -induced apoptosis and integrin switching in human extravillous trophoblast cell. *Biol Reprod.* 2003; p.1771–8.
29. DiFederico E, Genbacev O. Preeclampsia is associated with widespread apoptosis of placental cytotrophoblasts within the uterine wall. *Am J Pathol.* 1999; p.155-8.
30. Matsubara K, Abe E, Ochi H, Kusanagi Y, Ito M. Changes in serum concentrations of tumor necrosis factor α and adhesion molecules in normal pregnant women and those with pregnancy-induced hypertension. *J Obstet Gynaecol Res.* 2003; 29(6): p.422–6.
31. Lake YW, King K. Immunology in pregnancy. In: *Turnbull obstetrics.* Harcourt Publishers Limited, 2001; p.93-107.
32. Reynir A. Preeclampsia. In: *Principal & practice of medical genetics.* 4th Ed. Churchill Livingstone, 2002; p.1496-1502.
33. Tower C. Genetics in preeclampsia. Parthenon Publishing Group, 2004; p. 41-8.
34. Richardson A, Sisay-Joof F, Ackerman H, Usen S, Katundu P, Taylor T, Molyneux M, Pinder M, Kwiatkowski D. Nucleotide diversity of the TNF gene region in an african village. *Gen Immun.* 2001;2: p.343–348.
35. Saarela T, Hiltunen M, Helisalmi S, Heinonenand S, Laakso M. Tumour necrosis factor-gene haplotype is associated with pre-eclampsia. *Mol Hum Reprod.* 2005; 11(6): p.437-440.
36. Heiskanen J, Romppanen EL, Hiltunen M, Iivonen S, Mannermaa A, Punnonen K, Heinonen S. Polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha gene in women with preeclampsia. *J Assist Reprod Genet.* 2002 May;19(5): p.220-3.
37. Kaiser T, Grehan M, Brennecke SP, Moses EK. Association of the TNF2 allele with eclampsia. *Gynecol Obstet Invest.* 2004;57(4);p.204-9.
38. Lachmeijer AM, Crusius JB, Pals G, Dekker GA, Arngrimsson R, ten Kate LP. Polymorphisms in the tumor necrosis factor and lymphotoxin-alpha gene region and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2005; 98(4): p.612-9.
39. Chen G, R Wilson, Wang SH, Zheng HZ, Walker JJ, McKillop JH. Tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene polymorphism and expression in preeclampsia. *Clin Exp Immunol.* 1996 Apr : 104(1);p.154-9.
40. Richard L, Naeya. Disorders of the placenta, fetus and neonate: diagnosis and clinical significance. 1992; p.123-5.
41. Osman I, Young A, Ledingham MA, Thomson AJ, Jordan F, Greer IA, Norman JE. Leukocyte density and pro-inflammatory cytokine expression in human fetal membranes, decidua, cervix and myometrium before and during labour at term. *Mol Hum Reprod.* 2003; 9(1);p.41-45,
42. S Vassiliadis, CA A Ranella, L. Papadimitriou, Makrygiannakis and Athanassakis. Serum levels of pro and anti inflammatory cytokines in non pregnant women, during pregnancy, labour and abortion. *Mediators of Inflammation.* 1998; p.69–72.