

KADAR TNF- α , IL-6 DAN APOPTOSIS TROFOBLAST PLASENTA

Pada Preeklampsia-Eklampsia dan non Preeklampsia-Eklampsia



TESIS

**untuk memenuhi sebagai persyaratan mencapai derajat Sarjana S-2 dan
memperoleh keahlian dalam bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi**

Indra Adi Susianto

**PROGRAM PASCA SARJANA MAGISTER ILMU BIOMEDIK
DAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
OBSTETRI GINEKOLOGI
UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG
2006**

HALAMAN PENGESAHAN

Judul Tesis : Kadar TNF- α , IL-6 dan apoptosis trofoblast plasenta pada preeklampsia-eklampsia dan non preeklampsia-eklampsia
Ruang Lingkup : Obstetri-Ginekologi dan Ilmu Biomedik Pasca Sarjana
Pelaksana Penelitian : dr. Indra Adi Susianto
NIM : G3D001055
Pembimbing : dr. Suharsono, SpOG(K)
dr. Soerjo Hadijono, SpOG(K)

Januari 2006

Pembimbing I :

Pembimbing II :

dr. Suharsono, SpOG(K)
NIP. 130 354 875

dr. Soerjo Hadijono, SpOG(K)
NIP. 140 151 215

Ketua Program Studi PPDS I
Obstetri Ginekologi FK UNDIP

dr. Hartono Hadisaputro, SpOG(K)
NIP. 140 067 785

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan didalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan lembaga pendidikan lainnya, pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum / tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Mei 2006

Indra Adi Susianto

CURRICULUM VITAE

I. PERSONAL DATA

Name : Indra Adi Susianto, MD OBGYN
Place & Date Of Birth : Semarang, INDONESIA, August 22, 1975
Marital Status : Married
Address : Spondol Asri H8, Semarang
Phone : +62247471468
Fax : +62248443016
Mobile : +62811297595
Email : indraadi@indosat.net.id

II. EDUCATIONAL BACKGROUNDS

1. Obstetrics and Gynaecology Specialization program, School of Medicine Diponegoro University, Kariadi General Hospital, Semarang, INDONESIA, 2006
2. Medical Doctor, Diponegoro University, Semarang, INDONESIA, 2000.
3. Bachelor Of Medicine, Diponegoro University, Semarang , INDONESIA, 1998.
4. High school, Semarang, INDONESIA 1993.
5. Secondary school, Semarang, INDONESIA 1990.
6. Primary school, Semarang, INDONESIA 1987.

III. ACADEMIC ACHIEVEMENTS

1. Second the Best of S2/S3/PPDS I Medical Research Article on Dies Natalis of Diponegoro University, Semarang, INDONESIA. October 2004.
2. Speaker in Annual Obstetric and Gynecology Seminars, Bandung. INDONESIA. July 2004

IV. RESEARCH & PUBLICATIONS

1. Progesteron and Th1 cytokine TNF α Expression on Early Pregnancy Bleeding, October 2004
2. Immunobiomoleculer Peritoneum Fluid in Infertility, March 2003
3. The Role of GnRH analog treatment before laparoscopic surgery of PCO's. December 2004
4. The Relationship between Insulin resistance, sex, hormone level and the role of laparoscopic ovarian surgery in PCO's. January 2005
5. The change of peritoneal fluid colour as immunosurvailance for peritoneal cavity local imun system on endometrium. March 2005
6. Evaluation of peritoneal macrophage cells and angiogenic activity in patient with endometriosis using GnRH analog 3.75 mg post Laparoscopic operation. Agust 2005

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kami panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena berkat rahmat dan karuniaNya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan tesis ini.

Penelitian ini dilakukan mengingat preeklampsia-eklampsia masih merupakan *the disease of theories* yang telah banyak diteliti namun etiopatologi yang masih belum adekuat terutama dibidang imunologi.

Dengan selesainya tesis ini kami menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. dr. Suharsono, SpOG(K) selaku Ketua Bagian/SMF Obstetri Ginekologi FK UNDIP/RS Dr. Kariadi dan pembimbing I yang telah memberikan bimbingan, nasehat, petunjuk dan dorongan moral yang sangat berguna dalam menyelesaikan tesis ini
2. Prof .dr. Noor Pramono, MmedSc, SpOG(K) yang telah memberi bimbingan, petunjuk, perencanaan penelitian terutama dalam metodologi penelitian pada tesis ini.
3. dr. Hartono Hadisaputro, SpOG(K) selaku Ketua Program Studi PPDS I Obstetri Ginekologi FK UNDIP yang telah mendukung, memberi petunjuk dan perencanaan sekaligus mengijinkan terwujudnya tesis ini
4. dr. Soerjo Hadijono, SpOG(K) selaku pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, petunjuk dan dorongan moral mulai dari perencanaan, pelaksanaan dalam kami dalam menyelesaikan tesis ini.
5. Dr.dr.W.Adiyono, SpOG(K) yang telah memberikan bimbingan, nasehat, dorongan moral dalam imunologi dalam menyelesaikan tesis ini.
6. Prof. Dra. Sisindari,Apt.,S.U.,Ph.D selaku kepala Laboratorium Penelitian dan Penelitian Terpadu UGM, Yogyakarta dan seluruh staf laboratorium yang telah memberikan bimbingan, nasehat dan petunjuk hingga terwujudnya tesis ini.
7. dr. Hardian, yang telah memberikan bimbingan, petunjuk dalam perencanaan dan membantu dalam statistik dan analisa dalam tesis ini.

8. Seluruh Guru Besar dan Staf pengajar di Bagian/SMF Obstetri Ginekologi FK UNDIP/RS Dr. Kariadi yang telah sabar mendidik kami.
9. Istri tercinta Mandy Adriani dan anak kami Enzo serta seluruh keluarga besar yang telah memberikan motivasi dan dorongan kepada kami terus menerus.
10. Segenap sejawat residen, bidan, perawat dan karyawan Bagian/SMF Obstetri Ginekologi FK UNDIP/RS Dr. Kariadi atas kerjasamanya selama ini
11. Semua pihak yang tidak sempat kami sebutkan satu persatu yang telah membantu terlaksananya penelitian ini hingga selesai

Akhir kata ” Tak ada gading yang tak retak” tulisan ini kami buat belum sempurna, karenanya sumbangan saran dan kritik dibutuhkan untuk perbaikan dan penelitian di masa mendatang.

Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa dan Maha Pengasih melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua

Januari 2006

Indra Adi Susianto

ABSTRAK

Objektif: Tujuan penelitian ini adalah menyelidiki hubungan antara TNF- α dan IL-6 baik dari serum darah, plasenta dengan infark plasenta dan apoptosis trofoblas antara PE-E dan non PE-E.

Material dan method: Penelitian dilaksanakan pada periode September 2005 – Oktober 2005. Subyek penelitian adalah 35 orang yang terdiri atas 17 parturient non PE-E dan 18 parturient PE berat dan eklamsia yang dirawat atau melahirkan di Bagian Kebidanan dan Penyakit Kandungan RS Dr. Kariadi Semarang. 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.

Hasil : Rerata luas infark subyek normal adalah 12.5 %, sedangkan pada PE-E adalah 35.3 % ($p=0.001$). Persentase apoptosis subyek non PE-E adalah 32.3%, sedangkan pada PE-E adalah 71.0% ($p=0.001$). Rerata kadar TNF- α plasenta subyek non PE-E adalah 1.7 pg/mL, pada PE-E adalah 2.0 pg/mL ($p<0.001$). Rerata kadar TNF- α serum subyek non PE-E adalah 2.3 pg/mL, pada PE-E adalah 2.8 pg/mL ($p<0.001$). Rerata kadar IL-6 plasenta subyek normal adalah 0.6 pg/mL, pada PE-E adalah 1.3 pg/mL ($p<0.001$). Rerata kadar IL-6 serum subyek non PE-E adalah 1.4 pg/mL, pada PE-E adalah 2.0 pg/mL ($p<0.001$). Dijumpai korelasi sangat baik antara TNF- α , IL-6 serum dan plasenta dengan luas infark dan persentase apoptosis plasenta ($p<0.001$).

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.

Kata kunci : TNF- α , IL-6, infark, apoptosis, plasenta, preeklamsia, eklamsia.

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study is to investigate the relation among TNF- α and IL-6 concentration/expression with placental tissue infarction and apoptosis between PE-E and non PE-E.

Material and method: Research subjects were 35 subjects, composed of 17 non PE-E and 18 PE-E parturient that delivery or hospitalized on Department of OBGYN Dr. Kariadi General Hospital Semarang. The concentration/expression of TNF- α , IL-6 were measured from vein blood sample and placental tissue by ELISA and immunohistochemistry (IHC) method. Apoptosis area was measured by IHC with Acridine orange staining.

Results: The average of infarction on normal subjects was 12.5%, however, on PE-E was 35.3% ($p=0.001$). The average of apoptosis on normal subjects was 32.3 %, however, on PE-E subjects were 71.0% ($p=0.001$). The average of placenta TNF- α concentration of normal subjects was 1.7 pg/mL, on PE-E was 2.0 pg/mL ($p<0.001$). The average of serum TNF- α concentration of normal subjects was 2.3 pg/mL, on PE-E was 2.8 pg/mL ($p<0.001$). The average of placenta IL-6 concentration of normal subjects was 0.6 pg/mL, on PE-E was 1.3 pg/mL ($p<0.001$). The average of serum IL-6 concentration of normal subjects was 1.4 pg/mL, on PE-E was 2.0 pg/mL ($p<0.001$). There were a significant correlation among TNF- α , IL-6 serum and placenta with apoptosis of placenta.

Conclusion: Proinflammatory cytokines concentration on serum and placenta extract of subjects with PE-E were significantly higher than non PE-E. There was a significant correlation between proinflammatory cytokines concentration on serum or placenta with apoptosis of placental tissue.

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

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman pengesahan	ii
Pernyataan	ii
Curriculum vitae	iv
Kata pengantar	v
Abstrak	vii
Abstrack	viii
Daftar isi	ix
Daftar gambar	xi
Daftar tabel	xii
Daftar singkatan	xiii
BAB 1 Pendahuluan	
1.1 Pendahululan	1
1.2 Permasalahan	3
1.3 Keaslian Penelitian	4
1.4 Tujuan Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian	5
BAB 2 Tinjauan Pustaka	
2.1 Definisi & Diagnosis	6
2.2 Etiologi dan Patogenesis	7
2.3 Sistem Imuno adaptif pada kehamilan	10
2.4 Immunologi Plasenta pada PE-E	12
2.5 Perubahan Immunologi pada proses persalinan	18
2.6 Peran integrin plasenta	19
2.7 Morfologi plasenta	21
a. Morfologi plasenta sesuai pertumbuhan janin	21
b. Infark plasenta	22
c. Hematom	23
d. Apoptosis Trofoblast	23
2.8 PE-E sebagai penyakit genetik	28

2.9 Tumor Nekrosis Factor	30
2.10 Interleukin 6	33
2.11 Kerangka patofisiologi.....	34
2.12 Kerangka teori.....	35
2.13 Kerangka konsep	36
BAB 3. Hipotesis	37
BAB 4. Metode Penelitian	38
4.1 Ruang Lingkup Penelitian	38
4.2. Waktu dan Tempat Penelitian	38
4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian	38
4.4 Populasi dan sampel penelitian	39
4.5 Variable Penelitian	41
4.6 Bahan dan Cara Kerja	42
4.7 Batasan Operasional	48
4.8 Alur Penelitian	49
4.9 Analisa Data	50
4.10 Etika Penelitian	51
BAB 5 Hasil Penelitian	52
BAB 6 Pembahasan	63
BAB 7. Simpulan dan Saran	67
7.1 Simpulan.....	67
7.2 Saran	67
Daftar Pustaka	68
Lampiran	

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1 Sel trofoblas meng-invasi desidua arteri spiralis maternal	12
Gambar 2 Sel trofoblas masuk kedalam lumen arteria spiralis sampai asal arteria tersebut dalam miometrium	17
Gambar 3 Perbedaan arteria spiralis pada kehamilan normal dan PE-E	21
Gambar 4 Proses Apoptosis sel trofoblas.....	23
Gambar 5 Signal transduksi apoptosis trofoblas	26
Gambar 6 Sel trofoblas apoptosis dengan pengecatan Acridine Orange.....	54
Gambar 7 Ekspresi TNF- α pada sel trofoblas plasenta.....	54
Gambar 8 Ekspresi IL-6 pada sel trofoblast plasenta	55
Gambar 9 Diagram perbandingan kadar sitokin TNF α plasenta dan serum	55
Gambar 10. Diagram perbandingan kadar sitokin IL-6 plasenta dan serum	55
Gambar 11 Diagram sebaran hubungan antara TNF α dan IL 6 serum dan plasenta dengan persentase infark	58
Gambar 12 Diagram sebaran hubungan antara TNF α dan IL 6 serum dan plasenta dengan persentase apoptosis	59
Gambar 13 Kurva ROC, <i>cut-off-point</i> TNF-dan IL-6 untuk mendiagnosis PE-E.	61

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1 Karakteristik penderita	53
Tabel 2 Karakteristik plasenta.....	54
Tabel 3 Gambaran sitokin TNF- α dan IL-6 jaringan plasenta dan serum.....	55
Tabel 4 Tabel koefisien korelasi antara luas infark plasenta, persentase apoptosis plasenta dengan kadar sitokin TNF- α dan IL-6	56
Tabel 5. Luas area dibawah kurva ROC untuk kadar TNF- α jaringan, TNF- α serum, IL-6 jaringan, IL-6 serum untuk diagnosis pre-eklampsia/eklampsia..	62

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Kepanjangan
ACTH	= <i>Adrenocorticotropic Hormon</i>
ADCC	= <i>Antibody-Dependent Cell Mediated Cytotoxicity</i>
APC	= <i>Antigen Presenting Cell</i>
ATP	= <i>Adenosin Tri Phosphate</i>
BCR	= <i>B Cell Receptor</i>
BM	= <i>Berat Molekul</i>
BMD	= <i>Bone Mineral Density</i>
BSA	= <i>Bovine Serum Albumin</i>
C	= <i>Complement</i>
CD	= <i>Cluster Differentiation/ Cluster Designation</i>
CRF	= <i>Corticotropin Releasing Factor</i>
CSFs	= <i>Colony-Stimulating Factor</i>
CTL	= <i>Cytotoxic T Lymphocyte</i>
DIC	= <i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>
E ₂	= <i>Estradiol</i>
EBM	= <i>Evidence Based Medicine</i>
EGF	= <i>Epidermal Growth Factor</i>
ELISA	= <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assays</i>
FBS	= <i>Fetal Bovine Serum</i>
Fc	= <i>Fragment Crystalizable</i>
FcR	= <i>Fc Receptor</i>
FGF	= <i>Fibroblast Growth Factor</i>
FSH	= <i>Follicle Stimulating Hormon</i>
G-CSf	= <i>Granulocyte Stimulating Factor</i>
GM-CSf	= <i>Granulocyte Macrophage Stimulating Factor</i>
GnRHa	= <i>Gonadotropin Releasing Hormon Analog</i>
HLA	= <i>Human Leucocyte Antigen</i>
HPA	= <i>Hypothalamus Pituitary Adrenal</i>
HPO	= <i>Hypothalamus Pituitary Ovarium</i>
HRQoL	= <i>Health Related Quality of Life</i>
HTF	= <i>Human Tubal Fluid</i>
ICAM	= <i>Intercellular Adhesion Molecule</i>
IFN	= <i>Interferon</i>
Ig	= <i>Imunoglobulin</i>
IL	= <i>Interleukin</i>
kD	= <i>Kilo Dalton</i>
LAK	= <i>Lymphokine-Activated Killer</i>
LAVH	= <i>Laparascopy Assisted Vaginal Hysterectomy</i>
LH	= <i>Luteinizing Hormon</i>
MCP	= <i>Monocyte Chemotactic Protein</i>
M-CSF	= <i>Macrophage Colony Stimulating Factor</i>
MHC	= <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MPS	= <i>Mononuclear Phagocyte System</i>
mRNA	= <i>Messenger Ribo Nucleic Acid</i>

Singkatan	Kepanjangan
NBT	= <i>Nitro Blue tetrazolium</i>
NK	= <i>Natural Killer</i>
P	= <i>Prolactin</i>
PBS	= <i>Phosphate Buffer Solution</i>
PCB	= <i>Polychlorinated Biphenyl</i>
PGE	= <i>Prostaglandin E</i>
PGF	= <i>Prostaglandin F</i>
PMA	= <i>Phorbol Myristate Acetate</i>
PRL	= <i>Prolactin</i>
rAFS	= <i>Revised American Fertility Society</i>
RCT	= <i>Randomized Control Trial</i>
RNI	= <i>Reactive Nitrogen Intermediate</i>
ROI	= <i>Reactive Oxygen Intermediate</i>
RT	= <i>Rectal Toucher</i>
SF-36	= <i>Short Form-36</i>
sIg	= <i>Surface Immunoglobulin</i>
SPTA	= <i>Sistem Pertahanan Tubuh Adaptif</i>
SSH	= <i>Sex Steroid Hormon</i>
TCCD	= <i>2,3,7,8-Tetrachloridibenzo-p-dioxin</i>
TCR	= <i>T Cell Receptor</i>
TGF	= <i>Transforming Growth Factor</i>
TNF	= <i>Tumor Necrosis Factor</i>
USG	= <i>Ultra Sono Graphy</i>
VEGF	= <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VT	= <i>Vaginal Toucher</i>

CURRICULUM VITAE

I. PERSONAL DATA

Name : Indra Adi Susianto, MD OBGYN, M.Sci Med
Place & Date Of Birth : Semarang, INDONESIA, August 22, 1975
Marital Status : Married
Address : Srandol Asri H8, Semarang
Phone : +62247471468
Fax : +62248443016
Mobile : +62811297595
Email : indraadi@indosat.net.id

II. EDUCATIONAL BACKGROUNDS

1. Obstetrics and Gynaecology Specialization program, School of Medicine Diponegoro University, Kariadi General Hospital, Semarang, INDONESIA, 2006
2. Magister Science and Biomedic School of Medicine Diponegoro University, Semarang, INDONESIA, 2006
3. Medical Doctor, Diponegoro University, Semarang, INDONESIA, 2000.
4. Bachelor Of Medicine, Diponegoro University, Semarang , INDONESIA, 1998.
5. High school, Semarang, INDONESIA 1993.
6. Secondary school, Semarang, INDONESIA 1990.
7. Primary school, Semarang, INDONESIA 1987.

III. WORK EXPERIENCES AND CLINICAL EXPEREINCES

1. Anugerah Children-Maternity Hospital, Semarang, INDONESIA. 2004-until now
2. Kariadi General Hospital, Semarang, INDONESIA, *Internship training program*, since 2001-2006
3. General Hospital of Semarang City, Semarang, INDONESIA, *Internship training program*, 2001.
4. Tidar General Hospital, Magelang, INDONESIA, *Internship training program*, 2004.
5. Margono Soekarjo General Hospital, Purwokerto, INDONESIA, *Internship training program*, 2005.
6. M Ashari Hospital, Pemalang, INDONESIA, *Internship training program*, 2005.
7. RA. Kartini Hospital, Jepara, INDONESIA, *Internship training program*, 2005.

IV. SEMINARS

1. Attended on Fetomaternal Annual Meeting, Semarang. INDONESIA March 2005
2. Forward of Obstetrics Symposium, Semarang INDONESIA, October 2003
3. How Folat Can Prevent Bierth Defect. Symposium. Semarang, INDONESIA. January 2004
4. Tranexamic Acid, Evidence Based Medical Treatment of MEnorrhagia. Semarang, INDONESIA. February 2004.
5. Attended in Obstetric and Gynecology Annual Meeting. Bandung, INDONESIA. 2004
6. Forward Obstetric III Symposium in Toksoplasmosis, Semarang, INDONESIA, October 2001.
7. Controversies in Hormonal therapy in menopause women, Semarang, INDONESIA, June 2001..
8. Obstetric and Gynecology Congress of Indonesia, Denpasar, BALI, July 2000
9. Operational Management for Hospital Manager, Gajahmada University, YOGYAKARTA, July 2000
10. Workshop of Biomoleculer application on Diagnosis and Research, Biotechnology Laboratory, Semarang, INDONESIA, Mei 2000

V. ACADEMIC ACHIEVEMENTS

1. Second the Best of S2/S3/PPDS I Medical Research Article on Dies Natalis of Diponegoro University, Semarang, INDONESIA. October 2004.
2. Speaker in Annual Obstetric and Gynecology Seminars, Bandung. INDONESIA. July 2004

VI. RESEARCH & PUBLICATIONS

1. Progesteron and Th1 cytokine TNF α Expression on Early Pregnancy Bleeding, October 2004
2. Immunobiomoleculer Peritoneum Fluid in Infertility, March 2003
3. The Role of GnRH analog treatment before laparoscopic surgery of PCO's. December 2004
4. The Relationship between Insulin resistance, sex, hormone level and the role of laparoscopic ovarian surgery in PCO's. January 2005
5. The change of peritoneal fluid colour as immunosurvailance for peritoneal cavity local imun system on endometrium. March 2005

6. Evaluation of peritoneal macrophage cells and angiogenic activity in patient with endometriosis using GnRH analog 3.75 mg post Laparoscopic operation. Agust 2005
7. TNF α , Il-6 Level and trofoblast apoptosis in Preeclampsia-Eclampsia. January 2006

VII. TRAININGS

1. Assisted Rerproductive Techniques for IVF, Singapore. May 2006
2. Advanced Ultrasound Course and Amniocentesis Workshop. Obstetrics Annual Meeting, Bandung, INDONESIA. July 2004
3. The Management of Pre Cancer Lesion of the cervix. Congress of Obstetric Gynaecology Yogyakarta, INDONESIA, July 2003.
4. Hospital Management and Clinical research, Kariadi General Hospital, Semarang, INDONESIA 2001.
5. Ultrasound and Cardiotopography Course, Perinasia International Symposium, Semarang, INDONESIA, 2000.
6. Advanced Trauma Life Support, American Collage of Surgeon Committee, Kariadi General Hospital, Semarang, INDONESIA, Agustus 2000
7. Advanced Life Support, Diponegoro University, Semarang, INDONESIA, July 1999

CERTIFICATION: I undersigned, certify that, to the best of my knowledge and belief, this Curriculum Vitae correctly describes myself, my qualification and my experience.

SIGNATURE :

INDRA ADI SUSIANTO, MD OBGYN, M.Sci.Med