

**PERBANDINGAN KADAR INTERLEUKIN 10
PADA PARTUS PREMATURUS IMINEN DENGAN
KEHAMILAN PRETERM NORMAL**



UNIVERSITAS ANDALAS

TESIS

MUTIARA ISLAM

NO.CHS. 16687

**BAGIAN / SMF OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS
RS Dr. M. DJAMIL PADANG**

2010

PERBANDINGAN KADAR INTERLEUKIN 10 PADA PARTUS PREMETURUS IMINEN DENGAN KEHAMILAN PRETERM NORMAL

TESIS

Dr. MUTIARA ISLAM

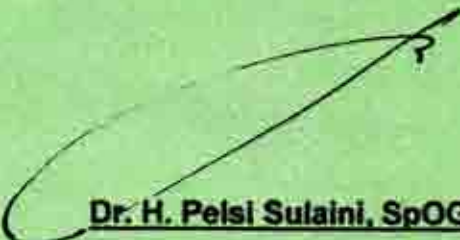
Disahkan pada tanggal : 28 Oktober 2010

**Ketua Bagian/ SMF
Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran UNAND/
RS. Dr. M. Djamil Padang**

**Ketua Program Studi
PPDS Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran
Universitas Andalas Padang**



DR. Dr. H. Joserizal Serudji, SpOG (K)
NIP. 19560829 198403 1 001



Dr. H. Pelsi Sulaini, SpOG (K)
NIP. 19510808 198011 1 001

PERBANDINGAN KADAR INTERLEUKIN 10 PADA PARTUS PREMATURUS IMINEN DENGAN KEHAMILAN PRETERM NORMAL

TESIS

Dr. MUTIARA ISLAM

Disahkan pada tanggal : 28 Oktober 2010

Penguji

1. DR. Dr. H. Joserizal Serudji, SpOG (K)

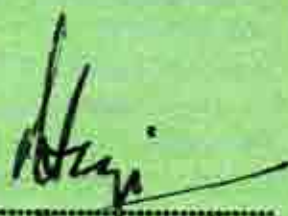
2. Dr. H. Pelsi Sulaini, SpOG (K)

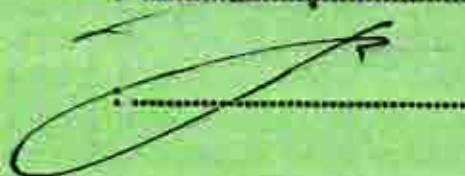
Pembimbing

1. Prof. Dr. H. Djusar Sulin , SpOG (K)

2. Prof. DR. Dr. Elliyza Nasrul, SpPK (K)

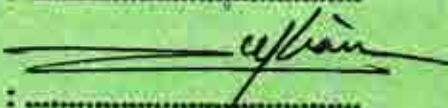
3. Dr. Zulkarnain Edward, MS, PhD


:


:


:


:


:

ABSTRAK

ISLAM, M. 2010. PERBANDINGAN KADAR INTERLEUKIN 10 PADA PARTUS PREMATURUS IMINEN DENGAN KEHAMILAN PRETERM NORMAL. Tesis. Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. RSUP Dr. M. Djamil Padang

Latar Belakang. Kehamilan preterm merupakan masalah terbesar dalam obstetri modern dan didefinisikan sebagai kelahiran yang terjadi sebelum usia kehamilan 37 minggu. Risiko morbiditas dan mortalitas yang timbul akibat persalinan preterm ini sangat besar. Sebagaimana disebutkan pada teori imunologi sebelumnya maka pada suatu kehamilan IL 10 mempunyai peran dalam mempertahankan keberadaan hasil konsepsi dari reaksi penolakan dari ibu dengan memblok reaksi inflamasi yang ditimbulkan sitokin proinflamasi sehingga janin bertahan sampai kehamilan aterm. Fakta bahwa IL-10 berperan dalam pemeliharaan kehamilan pertama kali didapatkan dari binatang percobaan yaitu tikus yang mengalami abortus spontan. Bila kadar IL 10 ini tidak mencukupi atau kurang maka akan terjadi keguguran, IUGR dan partus prematurus iminen.

Tujuan. Untuk mengetahui bagaimana perbandingan kadar IL-10 serum pada wanita hamil dengan partus prematurus iminen dan pada hamil preterm normal.

Tempat. Kamar bersalin dan poliklinik Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. M. Djamil Padang

Waktu. Maret - Agustus 2010

Rancangan. *Cross Sectional Study*

Bahan dan cara kerja. Sampel adalah wanita hamil dengan usia kehamilan 22 – 37 minggu yang datang memeriksakan diri ke bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi RS Dr. M. Djamil Padang yang memenuhi kriteria penelitian. Kemudian dilakukan pemeriksaan kadar IL-10 darah. Selanjutnya analisis data dan uji statistik dikerjakan dengan menggunakan perangkat lunak program komputer. Uji statistik dilakukan dengan t test pada $\alpha = 0,05$.

Hasil. Pada penelitian ini ditemukan rerata umur subjek dengan preterm kontraksi adalah 30.75 ± 5.7 sedangkan rerata umur kontrol adalah 28.33 ± 4.7 tahun ($p > 0.05$), sementara usia kehamilan kehamilan kurang dari 28 minggu pada preterm kontraksi ada 2 kasus (16,7%) dan 28 minggu atau lebih sebanyak 10 kasus (83,3%). Sebagian besar kelompok preterm kontraksi adalah multipara, yaitu 7 orang (58,3%), dan sebagian besar kelompok kontrol adalah primipara, juga sebanyak 7 orang ($p > 0.05$). Kemudian pada sampel didapatkan jumlah leukosit rata-rata $10658,33 \pm 1081,3 \text{ sel/mm}^3$ sementara pada kontrol diperoleh hasil $8258,3 \pm 1454 \text{ sel/mm}^3$. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa rata-rata kadar IL-10 kelompok preterm kontraksi adalah $1.436 \pm 0.46 \text{ pg/mL}$, nilai ini lebih rendah dibandingkan yang ditemukan pada kontrol, yaitu $2.314 \pm 0.54 \text{ pg/mL}$ ($p < 0.05$).

Kesimpulan. Kadar interleukin 10 pada partus prematurus iminen lebih rendah dari kehamilan preterm normal, yang secara statistik terdapat perbedaan bermakna.

Kata Kunci. interleukin 10, preterm

ABSTRACT

ISLAM, M. 2010. COMPARISON OF INTERLEUKIN-10 LEVELS IN THREATENED PRETERM LABOR WITH NORMAL PRETERM PREGNANCY. Thesis. Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Andalas. Dr. M. Djamil Padang

Background. Preterm pregnancy is the biggest problem in modern obstetrics and is defined as birth occurring before 37 weeks gestation. Risk of morbidity and mortality arising from preterm birth is very large. As mentioned immunological theory that IL-10 has a role in a pregnancy which is maintaining the presence of the conceptus from maternal rejection reaction by blocking the inflammatory reaction caused by proinflammatory cytokines so that fetuses will survive until term pregnancy. The fact that IL-10 plays a role in the maintenance of pregnancy was first obtained from animal experiments on rats who experienced spontaneous abortion. If levels of IL-10 is not sufficient or less there will be miscarriage, IUGR and threatened premature labor.

Objectives. To perceive the ratio of IL-10 serum levels in preterm pregnancy with threatened premature labor and in normal preterm pregnant.

Location. Delivery room and outpatient clinic of Obstetrics and Gynaecology Dr. M. Djamil Padang

Time. Maret - August 2010

Design. Cross Sectional Study

Materials and methods. Samples were pregnant women with gestational age 22-37 weeks who came to the Department of Obstetrics and Gynaecology Dr. M. Djamil Padang, which fulfilled the criteria. Later examination of blood levels of IL-10. Furthermore, data analysis and statistical tests done using the software computer program. The statistical test performed by t test at $\alpha = 0.05$.

Results. This research found that the average age of subjects with preterm contractions were 30.75 ± 05.07 while the average age of controls was 28.33 ± 4.7 years ($p > 0.05$). The gestational age of less than 28 weeks gestation in preterm contractions were 2 cases (16.7%) and 28 weeks or more as many as 10 cases (83.3%). Most of the groups of preterm contractions were multiparous, ie 7 persons (58.3%), and most of the control group was primiparous, also of 7 people ($p > 0.05$). Then the samples were obtained the average number of leukocytes $10658.33 \pm 1081.3 \text{ mm}^3$ while the results obtained control $8258.3 \pm 1454 \text{ cells/mm}^3$. The results showed that the average level of IL-10 group of preterm contractions was $1436 \pm 0.46 \text{ pg / mL}$, this value is lower than that found in control, ie $\pm 2314 \pm 0.54 \text{ pg / mL}$ ($p < 0.05$).

Conclusion. Levels of interleukin 10 on deliveries prematurus iminen lower than normal preterm pregnancies, that there is a statistically significant difference.

Keyword. interleukin 10, preterm

KATA PENGANTAR



Alhamdulillah Rabbil 'alamin, puji syukur penulis ucapkan ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya selama penulis menjalani pendidikan sampai penyelesaian tugas akhir ini.

Tesis dengan judul **"PERBANDINGAN KADAR INTERLEUKIN 10 PADA PARTUS PREMATURUS IMINEN DENGAN KEHAMILAN PRETERM NORMAL"** disusun sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi (SpOG) pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang.

Penulis sangat menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna baik dari segi penulisan, isi maupun pembahasannya. Penulis berharap tulisan ini dapat menambah khazanah perbendaharaan ilmiah untuk penelitian lebih lanjut dalam upaya menurunkan angka morbiditas dan mortalitas kelahiran preterm. Berbagai pihak telah mendorong, memberi semangat dan membantu serta membimbing penulis untuk dapat menyelesaikan tesis ini.

Kepada DR. Dr. H. Joserizal Serudji, SpOG(K), Ketua Bagian / SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M.

Djamil Padang, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang telah memberikan bimbingan, dorongan, semangat, nasehat, kepercayaan serta menanamkan etika, disiplin dan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. H. Pelsi Sulaini, SpOG(K), KPS PPDS Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang telah memberikan bimbingan, dorongan, semangat, nasehat, kepercayaan serta menanamkan etika, disiplin dan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Prof. Dr. H. Djusar Sulin, SpOG (K), Guru Besar Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang dari awal memberikan bimbingan, perencanaan, dorongan, nasehat, terutama selama penulis melakukan penelitian hingga selesai tesis ini. Serta selama pendidikan beliau memberikan kepercayaan serta menanamkan etika, disiplin dan rasa tanggung jawab terhadap kami semua.

Kepada Dr. H. Muchlis Hasan, SpOG, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau memberikan bimbingan, dorongan, nasehat, kepercayaan serta menanamkan etika, disiplin dan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. Hj. Ermawati, SpOG (K), penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang telah membimbing penulis, serta memberikan bimbingan, dorongan, nasehat, kepercayaan serta menanamkan etika , disiplin dan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan

Kepada Dr. Hj. Yusrawati, SpOG(K), penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang telah membimbing penulis serta memberikan, dorongan, nasehat dan menanamkan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Prof. Dr. H.K. Suheimi, SpOG(K), Guru Besar Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan dorongan, nasehat, kepercayaan serta menanamkan etika, disiplin dan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Prof. Dr. H. Mahjuddin Soeleman, SpOG(K), Guru Besar Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang, penulis menyampaikan terima kasih atas bimbingan yang bermanfaat selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. H. Erman Bakar, SpOG(K) (alm), penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang

memberikan bimbingan, dorongan, nasehat, kepercayaan serta menanamkan etika, disiplin dan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. H. Helfial Helmi, SpOG, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang telah memberikan bimbingan, dorongan, nasehat, kepercayaan serta menanamkan etika, disiplin dan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. H. Ariadi, SpOG, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang telah memberikan bimbingan, dorongan, nasehat, kepercayaan serta menanamkan etika , disiplin dan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. Hj. Desmiwati, SpOG (K), penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang telah memberikan bimbingan, dorongan, nasehat, kepercayaan serta menanamkan etika , disiplin dan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. Hj. Putri Sri Lasmini, SpOG(K), penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang telah memberikan bimbingan, dorongan, semangat dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. H. Syahredi SA, SpOG(K), penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang telah memberikan bimbingan, dorongan, semangat dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. Zulkarnain Edward, MS, PhD pembimbing statistik dan metode penelitian, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang telah meluangkan waktu untuk mengajari penulis memahami metode penelitian. Dengan dorongan semangat dan nasehat serta rasa tanggung jawab beliau pada penulis selama menyelesaikan tesis ini.

Kepada Prof. Dr. dr.Ellyza Nasrul,SpPK(K) penulis menyampaikan banyak terimakasih yang selama penelitian dan sampai penulisan tesis ini selalu membantu dengan penuh ketulusan hati selalu meluangkan waktu untuk penulis dalam menyelesaikan penelitian dan penulisan tesis ini.

Kepada Dr. Bobby Indra Utama, SpOG, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang telah memberikan dorongan dan semangat selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. H. Defrin, SpOG, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan dorongan,dan semangat selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. Andi Friadi SpOG, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan dorongan dan semangat selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. Hj. Armeina Bustami, SpOG, Dr. H. Masrizal N, SpOG, Dr. H. Zulhanif Nazar, SpOG, Dr. Erman Ramli SpOG (K), Dr. Aladin Spog (K) dan Dr. Ferdinal Feri, SpOG sebagai konsulen Bagian Obstetri dan

Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas di Rumah Sakit Jejaring, penulis menyampaikan terima kasih yang tulus dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang telah memberikan bimbingan dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab dan disiplin selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. H. Suchyar Iskandar, MKes, dan Dr. H. Yanuar Hamid, SpPD, MARS, mantan Direktur Utama RS Dr. M. Djamil Padang, serta Dr.Hj. Aumas Pabuti SpA, MARS, Direktur Utama RS Dr. M. Djamil Padang penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau menerima dan memberi kesempatan penulis memanfaatkan fasilitas RS Dr. M. Djamil Padang selama pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang beserta seluruh staf, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati mereka menerima dan memberi kesempatan penulis menjalani pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

Kepada Ketua Bagian Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang beserta staf, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati mereka menerima, memberi kesempatan dan membimbing penulis selama menjalani stase di bagian Anestesi.

Kepada Ketua Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang beserta staf, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati mereka menerima, memberi kesempatan dan membimbing penulis selama menjalani stase di bagian Patologi Anatomi.

Kepada para sejawat residen peserta PPDS Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kerjasama, bantuan dan dukungan yang tulus yang telah diberikan selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada semua paramedis di Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kerjasama dan bantuan selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada semua paramedis Kamar Operasi dan IGD serta bagian Patologi Klinik RS Dr. M. Djamil Padang, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kerjasama dan bantuan selama penulis mengikuti pendidikan.

Penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan kepada semua pasien Obstetri dan Ginekologi RS Dr. M. Djamil Padang dan Rumah Sakit jejaring yang pernah dalam perawatan dan pengelolaan penulis selama

mengikuti pendidikan Dokter Spesialis dan mohon maaf atas segala kekurangan serta kekhilafan yang pernah terjadi.

Kepada orang tua penulis, ayahanda DR.H. Naziruddin Rachmat dan Ibunda Darmima, yang telah melahirkan, membesarkan dan mendidik penulis dengan penuh kasih sayang, keikhlasan, dan pengorbanan yang tak terhingga dan tak henti-hentinya, yang takkan pernah mampu penulis balas. Penulis menyampaikan sembah sujud penghargaan dan terima kasih yang tak terhingga, semoga beliau berdua selalu dilimpahkan rahmat dan karunia oleh Allah SWT.

Kepada Ibunda Hj. Zawinar dan Bapak Ngatidjo, Ibunda Dra.Hj.Bachrima Tuti Apt. dan Bapak H. Zulnasli penulis ucapkan banyak terima kasih yang telah memberikan yang terbaik untuk penulis

Kepada mertua, Adjis Abdullah dan Rahima, ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan atas ketulusan, bantuan dan keikhlasan dalam memberi semangat dan nasehat selama penulis menjalani pendidikan. Semoga Allah SWT memberikan rahmat dan karunia-Nya kepada mereka.

Kepada kakanda Yulia Afifah dan Dr. H. Helmi, kakanda Farhan Ramadhan AMd. SE, ST dan Dr. Lidya dan adik-adik Ibtisam ST,MM, Emik S.Kep, Jaya Sukma ST serta Wiwin SE yang terkasih, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas ketulusan, kesabaran dan bantuan yang selama penulis menjalani pendidikan. Semoga Allah SWT memberikan rahmat dan karunia-Nya kepada mereka.

Khususnya kepada istri tercinta Mirawati S.Kom yang penuh kesabaran, pengertian serta pengorbanan yang tak ternilai, demikian pula ananda tersayang Farah Fathiya Islam, Syifa Khalisha Islam dan Alya Filistin Islam yang merupakan pendorong moril bagi penulis untuk menyelesaikan pendidikan ini, penulis ucapkan terima kasih beriring rasa cinta dan kasih sayang yang tak terhingga.

Terima kasih kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan moril maupun materil selama penulis mengikuti pendidikan. Semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan karunia-Nya serta memberikan kelapangan, ketentraman dan kemuliaan kepada kita semua.

Akhir kata saya bersyukur kepada Allah SWT karena atas izin-Nya maka tesis ini dapat diselesaikan.

Alhamdulillah Rabbil Allamin.

Padang, Oktober 2010

Penulis,

Mutiara Islam

DAFTAR ISI

ABSTRAK.....	i
ABSTRACT.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	5
C. Tujuan Penelitian.....	5
D. Manfaat Penelitian.....	5
E. Kerangka Pemikiran.....	5
F. Hipotesa Penelitian.....	10

BAB II TINJAUAN KEPUSTAKAAN

A. Persalinan Preterm.....	11
Patogenesis Persalinan Preterm.....	12
B. Imunologi pada Kehamilan.....	17
1. Sitokin Th 1.....	26
2. Sitokin Th 2.....	29
C. Perubahan Imunologi pada Kehamilan.....	32
D. Reaksi Inflamasi dan Noninflamasi pada Persalinan Preterm.....	36
E. Kerangka Konsep.....	40

DAFTAR ISI METODOLOGI PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian	41
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	41
C. Populasi dan Sampel.....	41
D. Alat dan Bahan Penelitian.....	43
E. Teknik Pengambilan Sampel.....	43
F. Cara Kerja.....	44
G. Alur Penelitian.....	46
H. Analisis Data dan Uji Statistik.....	47
I. Batasan Operasional.....	47
J. Etika Penelitian.....	48

DAFTAR ISI HASIL PENELITIAN

A. Karakteristik Subjek Penelitian.....	49
B. Jumlah Leukosit Darah	51
C. Kadar Interleukin 10.....	52

DAFTAR ISI PEMBAHASAN

A. Karakteristik Subjek Penelitian	53
B. Jumlah Leukosit Darah	54
C. Kadar Interleukin 10 pada Kehamilan Partus Prematurus Iminen dan pada Kehamilan Preterm Normal	55

DAFTAR ISI KESIMPULAN DAN SARAN.....59

DAFTAR ISI PUSTAKA

DAFTAR ISI LAMPIRAN

DAFTAR GAMBAR

2.1. Patogenesis Persalinan Preterm.....	12
2.2. Struktur tiga dimensi IL-10	31
2.3. Mekanisme kaskade proinflamasi persalinan preterm.....	37
2.4. Kerangka Konsep Penelitian.....	40
3.1. Alur Penelitian.....	46
4.1. Perbandingan Jumlah leukosit pada Partus prematurus iminen dan Kehamilan Preterm normal.....	51
4.2. Perbandingan kadar rata-rata IL-10	52

DAFTAR TABEL

2.1. Jenis-jenis Sitokin berdasarkan Klasifikasinya	26
4.1. Karakteristik dasar subjek penelitian.....	50

DAFTAR SINGKATAN

ACTH	: adrenocorticotropin hormone
COX	: cyclooxygenase
CRH	: corticotropin realising hormone
CSF	: colony stimulating factor
CSF	: cytokine synthesis inhibiting factor
DEAS	: dehydroepiandrosteron sulfat
GM-CSF	: granulocyte- colony stimulating factor
HLA	: human like antigen
HPA	: hypothalamic pituitary adrenal
hPL	: human placenta lactogen
hCG	: human chorionic gonadotropin
LPS	: lipopolisakharida
IL	: interleukine
IL-1 RA	: interleukine-1 receptor antagonist
MCP	: macrophage chemotactic protein
MHC	: major histocompatibility complex
MIP	: macrophage inflammation protein
MMP	: matrix metalloproteinase
MSAFP	: maternal serum alpha fetoprotein
NK	: natural killer

: *perifer blood mononuclear*

: *prostaglandin dehydrogenase*

: *prostaglandin E2*

: *prostaglandin F2*

: *platelet activating factor*

: *preterm delivery*

: *T helper*

: *tissue inhibitor of metalloproteinase*

: *tool like receptor*

: *tumor necroting factor*

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Persalinan preterm adalah persalinan yang berlangsung pada usia kehamilan 20-37 minggu dihitung dari hari pertama haid terakhir. Badan Kesehatan Dunia (WHO) menyatakan bahwa bayi prematur adalah bayi yang lahir pada usia kehamilan 37 minggu atau kurang. Himpunan Kedokteran Fetomaternal POGI di Semarang menetapkan bahwa persalinan preterm adalah persalinan yang terjadi pada usia kehamilan 22-37 minggu (Abadi, 2004)

Kehamilan preterm merupakan masalah terbesar dalam obstetri modern dan didefinisikan sebagai kelahiran yang terjadi sebelum usia kehamilan 37 minggu (berdasarkan hari terakhir haid). Sehingga merupakan proses persalinan yang terpicu sebelum waktunya. Penyebab pasti keadaan ini belum diketahui sepenuhnya, akan tetapi berbagai pencetus keadaan patologis tersebut telah disurvei, diantaranya adalah infeksi intra uterin, over distensi uterus, iskemia plasenta, kelainan serviks dan hal-hal lain yang belum dapat dijelaskan. (Peltier, 2003)

Berdasarkan literatur lama, semua kelahiran dengan berat bayi kurang dari 2500 gram dimasukkan sebagai kelahiran preterm, akan tetapi dengan metode penentuan usia kehamilan yang lebih baik bisa didapatkan bayi yang lahir dengan usia kehamilan cukup bulan dengan berat kurang dari 2500 gram. Kejadian

kehamilan preterm ini merupakan komplikasi 11,9% dari seluruh kehamilan pada tahun 2001 (Peltier, 2003)

Di RSUP Dr. M Djamil Padang selama tahun 2002 didapatkan angka kejadian persalinan preterm 17,83 % (340 kasus) dari 1906 persalinan tahun tersebut. Dari jumlah tersebut terdapat 56 kasus (2,94 %) adalah partus prematurus imminen, dengan angka kematian perinatal 4,98 % (Syarif, 2003)

Risiko morbiditas dan mortalitas yang timbul akibat persalinan preterm ini sangat besar. Sementara selama ini pengelolaan persalinan preterm cenderung bersifat kuratif dimana yang menjadi tujuan utama pengelolaan adalah, meningkatkan usia hamil, meningkatkan berat lahir, menurunkan morbiditas dan mortalitas perinatal yang keseluruhannya dilakukan setelah diagnosis persalinan belum cukup bulan ini ditegakkan. Keadaan ini memberikan banyak kerugian, sehingga melalui *primary prevention* perlu dilakukan usaha untuk mengetahui faktor yang di curigai dapat menjadi pencetus timbulnya persalinan preterm ini agar kedepan dapat dilakukan upaya untuk menekan terjadinya kasus ini (Cunningham, 2005).

Secara umum penjelasan terjadinya persalinan preterm adalah adanya infeksi mikroorganisme atau adanya endotoksin yang secara langsung merangsang biosintesis prostaglandin. Saat ini dipastikan adanya endogen sitokin memperantarai onset persalinan preterm. Mekanisme persalinan preterm pada dasarnya merupakan suatu reaksi inflamasi yang dipengaruhi oleh faktor maternal dan janin. Invasi bakteri akan menghasilkan produk – produk bakteri berupa fosfolipase A2 (PLA2), endotoksin dan kolagenase. Produk tersebut akan

merangsang kaskade sitokin yang ditandai dengan pembentukan *interleukin - 1 (IL - 1)*, *tumor necrosing factor (TNF)*, *interleukin - 6 (IL - 6)*, *interleukin - 8 (IL - 8)* oleh makrofag dan sel sel inflamasi desidua yang teraktivasi (Blidaru 2002; Cunningham , 2005).

Reaksi inflamasi tidak selalu didahului oleh infeksi akan tetapi dapat juga disebabkan oleh adanya suatu proses peningkatan radikal bebas yang dapat menimbulkan reaksi inflamasi yang selanjutnya juga akan menimbulkan respon autoimun berupa reaksi dalam bentuk sekresi sitokin dan aktivasi makrofag. Jika terjadi peningkatan kadar radikal bebas dan terjadi ketidak seimbangan antara oksidan dan anti oksidan di dalam tubuh maka terjadi suatu stres oksidatif yang selanjutnya akan menimbulkan suatu reaksi inflamasi non infeksi didalam tubuh.

Keseimbangan pro-inflamasi yang dihasilkan secara lokal dan sitokin anti-inflamasi dianggap sebagai suatu hal yang penting bagi keberhasilan kehamilan. Diantara faktor yang diproduksi secara lokal ini, *interleukin 10 (IL-10)* kelihatannya merupakan imunosupresi dan molekul anti-inflamasi yang paling poten. Pertama kali ditemukan sebagai molekul yang dapat menghambat produksi sitokin dan proliferasi sel T, IL-10 dapat mengatur aktivitas imunosupresi secara luas pada bermacam-macam sel imun (Murphy, 2006) .

Interleukin 10 adalah suatu protein dengan berat 18,5 kDa yang dihasilkan sel-sel leukosit terutama Th2, makrofag dan sel-sel imun lain (Desves,1998) Akibat reaksi inflamasi ini tubuh akan memberikan reaksi imunologi dengan memproduksi sitokin yang bekerja sebagai antiinflamasi melalui produksi IL-10 oleh sel-sel makrofag, T helper 2 (Th2), sel B ,monosit dan lain-lain. Bersama dengan

progesteron, IL-10 ini akan bekerja sebagai agen anti inflamasi melawan reaksi inflamasi yang sedang berlangsung (Peltier, 2003; Asadullah, 2003).

Fakta bahwa IL-10 berperan dalam pemeliharaan kehamilan pertama kali didapatkan dari binatang percobaan yaitu tikus yang mengalami abortus spontan. Peningkatan jumlah abortus spontan ini disertai dengan penurunan produksi IL-10 pada desidua dan plasenta, selain itu pemberian rekombinan IL-10 (rIL-10) pada tikus betina pada perkawinan binatang percobaan ini telah mengurangi kejadian abortus. Sementara pada manusia Van der Weiden (2005) melakukan pemeriksaan pada serum wanita hamil trimester pertama dan hamil trimester dua didapatkan angka rata-rata 1,1 pg/ml pada yang trimester pertama dan 1,05 pg/ml pada trimester kedua. Pada penelitian ini disimpulkan tidak ada perbedaan bermakna pada kadar rata-rata IL 10 pada kedua trimester tersebut (Van der Weiden, 2005). Untuk kadar IL 10 pada usia kehamilan preterm 22-37 minggu belum ada literatur yang menyebutkan kadarnya, apalagi pada kehamilan preteterm dengan partus prematurus iminen (Robertson, 2006, Bates, 2002).

Sebagaimana disebutkan pada teori imunologi sebelumnya maka pada suatu kehamilan IL 10 mempunyai peran dalam mempertahankan keberadaan hasil konsepsi dari reaksi penolakan dari ibu dengan memblok reaksi inflamasi yang menimbulkan sitokin proinflamasi sehingga janin bertahan sampai kehamilan aterm. Bila kadar IL 10 ini tidak mencukupi atau kurang maka akan terjadi keguguran, IUGR dan partus prematurus iminen. Sejauh mana kebenaran anggapan ini perlu dibuktikan melalui suatu penelitian. Hal inilah yang mendasari penelitian

"Perbandingan Kadar Interleukin 10 Pada Partus Prematurus Iminen Dan Kehamilan Preterm Normal" dilakukan.

II. Rumusan Masalah

Bagaimana perbandingan kadar IL-10 pada partus prematurus iminen dan pada kehamilan preterm normal.

III. Tujuan Penelitian

Untuk mengetahui bagaimana perbandingan kadar IL-10 serum pada wanita hamil dengan partus prematurus iminen dan pada hamil preterm normal.

IV. Manfaat Penelitian

- Dari segi ilmiah hasil penelitian diharapkan dapat digunakan sebagai data dasar untuk penelitian lebih lanjut.
- Dan dari segi pelayanan diharapkan dapat memberikan masukan dalam upaya menurunkan angka kematian neonatal karena persalinan preterm.

V. Kerangka Pemikiran

Imunitas adalah resistensi terhadap penyakit terutama penyakit-penyakit infeksi. Gabungan sel, molekul dan jaringan yang berperan dalam resistensi terhadap infeksi disebut sistem imun. Reaksi dari sel-sel, molekul-molekul dan jaringan terhadap mikroba dan bahan lain yang dianggap asing oleh tubuh disebut respon imun. Adapun mikroba bisa hidup intraseluler dan ekstraseluler, yang hidup ekstraseluler melepaskan enzim dan menggunakan makanan yang banyak mengandung gizi yang diperlukan. Sedangkan yang menginfeksi sel penjamu dan

berkembang biak secara intraseluler menggunakan energi sel penjamu. Baik mikroba intra seluler maupun ekstraseluler dapat menginfeksi subyek lain, menimbulkan berbagai gangguan dan penyakit bahkan kematian, tetapi banyak juga mikroba yang tidak berbahaya tetapi malah berguna bagi penjamu. (Saratawijaya, 2002).

Pertahanan imun terdiri dari sistem pertahanan alamiah dan didapat, yang alamiah akan bersifat nonspesifik seperti sawar mekanik, fagosit, sel *natural killer* (NK) dan sistem komplemen. Dan sistem imun yang didapat akan bersifat spesifik melalui sel-sel limfosit dan bereaksi lebih lambat dan mempunyai memori atau ingatan terhadap antigen. Sistem imun spesifik dan nonspesifik berinteraksi dalam menghadapi infeksi. Sistem imun non spesifik bekerja dengan cepat dan sering diperlukan juga untuk merangsang sistem imun spesifik. Mikroba ekstraseluler mengaktifkan sistem imun humoral melalui jalur komplemen. Komplemen terdiri atas sejumlah protein yang bila diaktifkan akan memberikan proteksi terhadap infeksi dan berperan penting dalam respon inflamasi. Komplemen dapat diaktifkan secara langsung oleh mikroba atau produknya (jalur alternatif dalam imunitas nonspesifik) atau oleh antibodi (jalur klasik dalam sistem imun spesifik). Jadi komplemen memiliki fungsi sebagai protein mediator kemotaktik sehingga menggerakkan makrofag bergerak ke arah bakteri, sehingga bakteri akan difagosit oleh makrofag. Fungsi lain adalah membantu menghancurkan dinding bakteri (lisis). Berbeda dengan sistem imunitas nonspesifik, sistem imunitas spesifik mempunyai kemampuan untuk mengenal benda yang dianggap asing bagi dirinya. Benda asing yang pertama kali muncul dalam tubuh akan segera dikenal oleh sistem imun

spesifik sehingga terjadi sensitasi sel-sel imun tersebut. Apabila benda asing tersebut terpapar ulang dalam tubuh maka akan dikenal dengan cepat untuk menghancurkan. Untuk menghancurkan benda asing yang berbahaya bagi tubuh, sistem ini dapat bekerjasama atau tanpa bantuan sistem imun nonspesifik (Darwin, 2006).

Pada umumnya terjalin kerjasama yang baik antara antibodi-komplemen-fagosit dan antara sel T- makrofag. Pada sistem imunitas humoral, sel B atau limfosit B melepaskan antibodi untuk menyingkirkan mikroba ekstraseluler. Antibodi yang dilepas dapat ditemukan dalam serum. Fungsi utama antibodi ini adalah pertahanan terhadap infeksi ekstraseluler, virus dan bakteri serta menetralkan toksinnya. Sementara itu limfosit T atau sel T berperan pada sistem imunitas spesifik selular, sel T juga berasal dari sel asal multipoten seperti sel B. Pada orang dewasa sel T dibentuk didalam sumsum tulang tetapi proliferasi dan diferensiasinya terjadi di dalam kelenjar timus atas pengaruh berbagai faktor asal timus atau timosin. Hanya 5-10 % sel yang menjadi matang masuk ke sirkulasi meninggalkan kelenjar timus sisanya akan mati dalam kelenjar timus (Baratawijaya, 2002).

Berbeda dengan sel B, sel T mempunyai beberapa subset dengan fungsi yang berlainan yaitu sel Th1, Th2, Tdh, atau Tc, Ts atau sel Tr atau Th3. Fungsi utama sistem imun spesifik selular adalah untuk pertahanan dari bakteri yang hidup intraselular, virus, jamur, parasit dan keganasan. Yang berperan imunitas selular ini adalah sel CD4+ yang mengaktifkan Th1 yang selanjutnya akan mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan mikroba dan sel CD8+ yang akan memusnahkan sel yang terinfeksi. Sel imunitas spesifik dan non spesifik berinteraksi menghadapi

infeksi. Sistem imun nonspesifik bekerja dengan cepat dan sering diperlukan untuk merangsang sistem imunitas spesifik. Komplek antigen-antibodi mengaktifkan komplemen melalui jalur klasik. Virus intraselular merangsang sel yang diinfeksi untuk melepaskan interferon untuk menggerakkan dan mengaktifkan sel NK (Darwin, 2006.).

Penelitian terbaik mengenai sel-sel imun perifer dalam kehamilan adalah mengenai limfosit T. Dalam populasi limfosit T, limfosit T *helper* (Th) dan sel limfosit T sitotoksik (Tc) dapat dibedakan. Limfosit Th membantu sel-sel imun lain dengan memproduksi sitokin, sementara limfosit Tc dapat langsung menghancurkan benda asing atau sel-sel yang terinfeksi. Jumlah limfosit Tc dan limfosit Th dapat berbeda pada wanita hamil dibandingkan wanita tak hamil. Jumlah ini juga dapat ditemukan dalam jumlah yang sama. Limfosit T dapat juga diklasifikasikan berdasarkan bagian fungsional yang berbeda berdasarkan kemampuannya untuk memproduksi sitokin. Sel T tipe 1 memproduksi, sebagai contoh, interferon- γ (IFN- γ), interleukin-2 dan 6, dan tumor necrosis factor- α (TNF- α), yang akan menghasilkan respons imun proinflamasi, sedangkan sel-sel T tipe 2 memproduksi IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13 yang akan menghasilkan respons sistem imun humoral yang bersifat antiinflamasi (Appuzzio, 2004, Hanna, 2000).

Invasi sitotrofoblas uterus sangat penting dalam pertukaran vaskular janin-ibu. Sitotrofoblas menginvasi cukup dalam untuk memastikan pembentukan nutrisi yang tepat dan pertukaran kotoran, namun seharusnya tidak terlalu dalam karena dapat membahayakan ibu. Selama masih dalam batas ini, beberapa studi juga

beranggapan bahwa IL-10 dapat meregulasi proses pembentukan plasenta. (Simpson, 1998).

Mediator utama dari invasi trofoblas adalah family *matrix metalloproteinase* (MMP) yang mengandung kolagen yang dapat menurunkan matriks ekstraseluler. Invasi sitotrofoblas pada percobaan secara invitro dapat meningkatkan MMP-9. Sitotrofoblas yang diisolasi pada percobaan ini secara cepat memperoleh fenotip invasif, yang menyebabkan penurunan regulasi (downregulasi) IL-10 dan peningkatan regulasi (upregulasi) MMP-9. IL-10 adalah mediator aktivitas MMP pada bermacam-macam percobaan metastasis tumor melalui kemampuannya merangsang bermacam-macam molekul TIMP inhibitor jaringan (Mitchell, 2004, Tautman, 1997).

Lagi pula, penambahan rIL-10 ke sitotrofoblas menyebabkan down regulasi MMP-9 dan pengurangan sifat invasif sitotrofoblas. TIMP timbul pada penghubung janin dan molekul-molekul ini mengatur MMP-mediated invasi trofoblas. Hipotesis infeksi intra uterin pada persalinan preterm telah diselidiki pada bermacam-macam hewan percobaan (Sato, 2003).

Murphy dan Sharma melakukan penyuntikan pada tikus dengan lipopolisakarida (LPS) pada kehamilan mengakibatkan persalinan preterm dengan berat lahir di bawah normal. Bagaimanapun juga, pemberian IL-10 intra uterin pada saat pemberian LPS dihasilkan anak dengan persalinan aterm dengan berat lahir normal. Sebagai tambahan, sebagaimana telah dijelaskan di atas, tikus dengan IL-

yang kurang, lebih sensitif terhadap LPS yang dapat merangsang persalinan prematur (Murphy, 2006).

Dalam suatu percobaan lain pada tikus dengan kehamilan 14 dan 17 hari dengan diberikan LPS intrauterine menyebabkan terjadinya persalinan prematur, kematian intrauterin dan *intrauterine growth restriction* (IUGR). Pemberian IL-10 secara intravena pada tikus ini dapat melindungi kehamilan pada tikus ini dari persalinan prematur. Kemungkinan IL-10 berfungsi sebagai penekan kerja LPS terhadap IL-1 β sehingga dapat mencegah COX-2 dan menekan PGE2 pada jaringan gestasional dan efek daripada IL-10 adalah meningkatkan katabolisme prostaglandin pada membran sehingga dapat memblokir TNF- β dan IL-1 β dalam mempengaruhi kerja enzim PGDH. Dengan kata lain IL-10 mengakibatkan blok dari kerja IL-1 β terhadap terjadinya persalinan prematur (Peltier, 2003).

Berdasarkan temuan-temuan diatas dapat disimpulkan adanya peranan IL 10 dalam kehamilan mulai dari pembentukan konsepsi dengan menekan adanya reaksi penolakan dalam tubuh ibu sampai mempertahankan konsepsi tersebut hingga menghantarkan kehamilan sampai cukup bulan. Kekurangan IL 10 menyebabkan proses persalinan tak bisa dicegah.

F. Hipotesa Penelitian

Kadar IL-10 pada partus prematurus iminen lebih rendah dibandingkan kehamilan preterm normal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

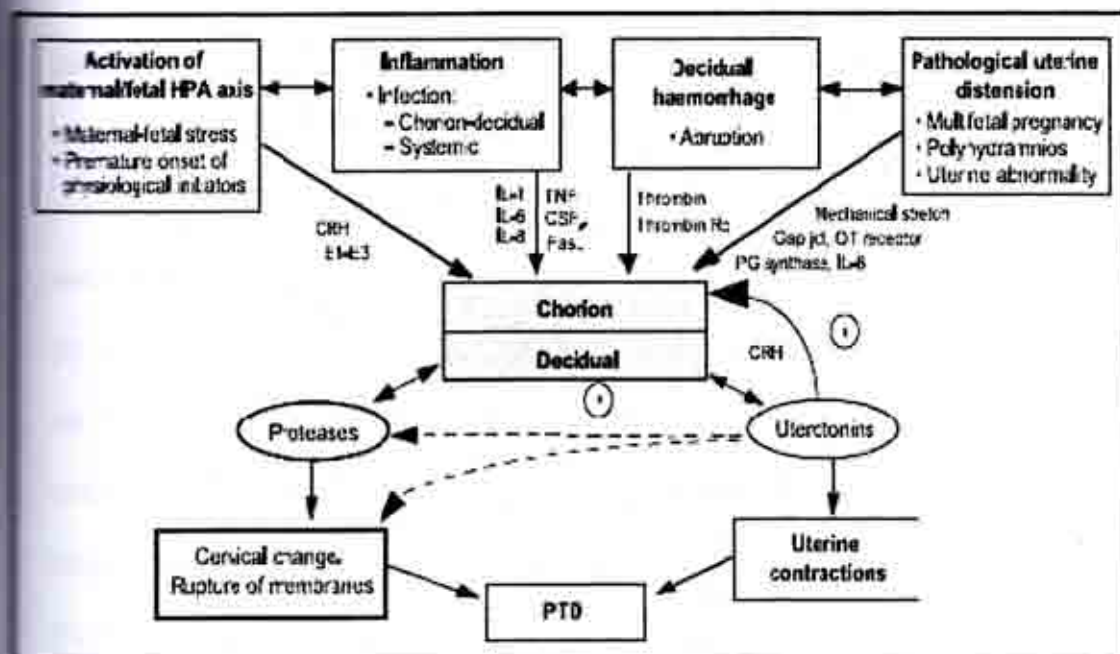
Persalinan Preterm

Secara umum terjadinya persalinan preterm sampai saat ini masih menjadi teori yang sangat kompleks. Perubahan-perubahan biokimia telah banyak mengungkapkan mulai dan berlangsungnya persalinan antara lain penurunan kadar estrogen dan progesteron, peningkatan kadar prostaglandin, peningkatan kadar oksitosin dan peningkatan reseptor oksitosin pada miometrium. Keadaan uterus yang membesar dan menjadi tegang akan mengakibatkan iskemia relatif pada otot uterus, dan pada akhirnya menyebabkan gangguan sirkulasi uteroplasenta sehingga plasenta mengalami degenerasi. Faktor lain yang juga banyak disebut sebagai mediator terkait inisiasi persalinan adalah tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-1 dan IL-6 (Peltier, 2003; Abadi, 2004).

Pada saat ini pengelolaan kasus persalinan kurang bulan yang membakutkan masih terbatas pada pengobatan dengan bahan tokolitik, yang ternyata tidak semuanya mempunyai manfaat yang berarti dalam meningkatkan berat lahir, akan tetapi hanya mampu memperpanjang usia kehamilan antara 24-72 jam. Penundaan ini biasanya dimanfaatkan untuk memberikan pengobatan pada ibu untuk merangsang pematangan janin dan memberi kesempatan untuk merujuk kasus persalinan preterm yang beragam ke pusat pelayanan kesehatan yang memadai (Silver, 2004).

Patogenesis Persalinan Preterm

Persalinan preterm spontan adalah sindrom fisiologis yang heterogen. Kaskade terjadinya dari berbagai jalur. Empat jalur ini antara lain; overdistensi miometrium dan selaput ketuban, perdarahan desidua, aktivasi endokrin janin prekok dan infeksi atau inflamasi intrauterin. Jalur ini mungkin saja dimulai berminggu-minggu hingga berbulan-bulan sebelum tampak secara klinis gejala persalinan pretermnya. Proses ini mengarah ke parturisi preterm yang mungkin berasal dari satu atau lebih dari jalur-jalur tersebut; contohnya, infeksi atau inflamasi intrauterin dan solusio plasenta sering bersamaan dengan persalinan preterm (Lockwood, 2003).



Gambar 2.1. Patogenesis persalinan preterm (Lockwood, 2003)

Perdarahan desidua dan infeksi intrauterin menimbulkan beberapa mekanisme inflamasi molekuler yang berkontribusi terhadap parturisi. Lockwood dan Kuczynski menggambarkan patogenesis persalinan preterm sebagai berikut (Greig, 1997) :

a. Aktivasi aksis *hypothalamic pituitary adrenal* (HPA) ibu dan janin.

Kejadian persalinan preterm 30 % disebabkan adanya pengaruh stress pada ibu maupun janin. Berbagai macam mediator hormonal yang dihasilkan oleh adrenal dan hipotalamus akan meningkatkan pengeluaran dari *Corticotropin Releasing Hormon* (CRH) plasenta, desidua dan khorioamnion. (Djakra, 2002)

Maturasi dan aktivasi HPA axis pada janin akan meningkatkan kortisol janin dan *dehydroepiandrosteron sulfat* (DHEAS). Peningkatan kortisol janin akan merangsang produksi CRH dalam plasenta, selaput janin dan desidua, yang juga akan meningkatkan produksi prostaglandin dalam desidua dan selaput janin. CRH secara langsung atau tidak langsung akan meningkatkan pengeluaran androgen (DHEAS) melalui pelepasan *pituitary adrenocorticotropin* (ACTH). Androgen dikonversi di plasenta menjadi estrogen (E1-3) yang mana menyebabkan peningkatan reseptor-reseptor oksitosin myometrium yang dapat menyebabkan terjadinya kontraksi (Peltier, 2003; Abadi, 2004).

Peningkatan *maternal serum alpha fetoprotein* (MSAFP) dan *human Chorionic Gonadotropin* (hCG) adalah merupakan penanda terjadinya abnormalitas vaskular dan IUGR selama persalinan preterm tanpa adanya

infeksi atau preeklampsia. Epidemiologi untuk kondisi ini terutama pada pasien nulliparous, pasangan tidak menikah dan ekonomi rendah yang mana dilaporkan karena faktor stress dan kecemasan (Djikra ,2002).

2. Inflamasi Korioamnion-Desidua

Invasi bakteri pada khorion desidua menyebabkan pelepasan endotoksin dan eksotoksin yang mengaktifkan desidua dan selaput janin menghasilkan sejumlah sitokin seperti TNF α , IL-1, IL6, IL-8 dan *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) (Beckerman, 2001).

Inflamasi jaringan khorioamniotik akan meningkatkan endotoksin lokal dan sitokin inflamasi yang mana meningkatkan pengeluaran prostanoide pada jaringan khorioamnion dan desidua. Sitokin ini juga meningkatkan pengeluaran IL-6 khorioamnion dan desidua yang meningkatkan potensiasi produksi prostanoide, leukotrin dan endotelin yang menyebabkan kontraksi uterus. Sitokin inflamasi juga dapat meningkatkan ekspresi protease yang dihasilkan oleh jaringan khorioamniotik dan desidua seperti kolagenase serta IL-8 sehingga meningkatkan sekresi sel lekosit PMN dan melepaskan enzim elastase yang poten untuk merusak matriks ekstraselluler. Kejadian – kejadian ini akan mengakibatkan perubahan serviks, pemisahan khorion dan desidua (yang di ikuti oleh pelepasan fibronektin janin) yang kadang – kadang disertai pecahnya ketuban sebelum waktunya pada persalinan preterm (Djikra ,2002).

Diperkirakan bacterial vaginosis adalah sebagai kunci ascending infection menuju intrauterine. Teraktivasi respon inflamasi lokal oleh sitokin dan endotoksin yang terbawa melalui aliran darah dari vagina menuju

uterus akan merangsang sintesis prostaglandin dan pelepasannya. Persalinan preterm menunjukkan adanya gangguan mekanisme normal yang bertanggung jawab mempertahankan ketenangan uterus. Sebagai contoh selaput ketuban dan desidua kaya dengan *Prostaglandin Dehydrogenase* (PGDH), enzim ini bertanggung jawab terhadap degradasi prostaglandin. Penurunan aktivitas PGDH di selaput ketuban dan desidua akibat adanya infeksi dapat menurunkan kemampuan selaput ketuban untuk memetabolisme prostaglandin, sehingga peningkatan PGE2 dan sedikit PGF2 dapat mencapai miometrium dan selanjutnya memicu kontraksi uterus (Peltier,2003).

Invasi mikroba pada rongga amnion ditemukan pada 20-50% pasien dengan persalinan preterm dimana mortalitas neonatus 4 kali lebih besar terjadi dengan adanya korioamnionitis (Jaffe, 1999).

c. Perdarahan Desidua

Perdarahan pada desidua akan menyebabkan penurunan fungsi dari pembuluh darah uteroplacenta dan hipoksia janin yang akan menyebabkan janin melepaskan CRH, meningkatkan sekresi makrofag dan pada akhirnya terjadi peningkatan pelepasan protease dan prostanoid desidua (Sanchez,2001).

Berkurangnya aliran darah ke uterus (*uteroplacental blood flow*) yang terjadi sekunder akibat kelainan pembuluh darah desidua (*desidual vasculopathy*) menyebabkan iskemia dari utero plasenta dengan akibat kerusakan jaringan yang terkena oleh radikal bebas dan peroksidase lemak,

meningkatnya produksi prostanoid , protease dan endothelin serta menyebabkan peningkatan ekspresi CRH yang akan berperan sebagai efektor parakrin dengan cara meningkatkan produksi prostanoid dari desidua dan khorioamnion untuk merangsang kontraksi uterus (Peltier, 2003).

Thrombin adalah suatu komponen koagulasi dan merupakan suatu agent uterotonic kuat. Pada penelitian in vitro mempertunjukkan suatu mekanisme adanya peningkatan aktivitas miometrium yang diobservasi pada pasien yang mengalami perdarahan intrauterine seperti solusio plasenta (Djikra, 2002).

4. Kelainan Distensi Uterus

Kondisi ini dihubungkan dengan peregangan uterus dimana meliputi adanya suatu peningkatan abnormal volume intrauterine (multifetal gestations, polyhydramnios), atau kondisi-kondisi yang membatasi kapasitas uterus seperti uterus yang T-Shaped atau anomali ductus Mullerian. Mekanisme ini dihubungkan dengan transduksi dari suatu sinyal yang diaktifkan oleh peregangan mekanik miometrium uterus (melalui peningkatan gap junction), serviks dan sel –sel selaput janin melalui cytoskeleton selluler untuk mengaktifkan protein kinase selluler. Protease dan IL-8 selanjutnya akan menyebabkan perubahan pada serviks (Peltier ,2003).

Young Lee et al 2004, pada penelitiannya menemukan kadar IL-6 meningkat secara signifikan pada wanita yang mengalami inkompetensia serviks. Tidak diketahui pasti apakah peningkatan IL-6 karena suatu

patofisiologi alami dari inkompetensi serviks atau hasil akhir karena adanya suatu proses inflamasi (Murtha, 1998).

Setiap proses biokimia yang pada akhirnya menyebabkan peningkatan uterotonin (misalnya : oksitosin, endothelin dan leukotriene) dan ekspresi protease (misalnya matriks metalloproteinase atau kolagenase, activator plasminogen dan elastase) akan menyebabkan kontraksi uterin, perubahan serviks dan rupture membrane janin (Sanchez,2001).

Imunologi pada Kehamilan

Imunitas adalah resistensi terhadap penyakit terutama penyakit-penyakit infeksi. Gabungan sel, molekul dan jaringan yang berperan dalam resistensi terhadap infeksi disebut sistem imun. Reaksi dari sel-sel,molekul-molekul dan jaringan terhadap mikroba dan bahan lain yang dianggap asing oleh tubuh disebut respon imun. Adapun mikroba bisa hidup intraseluler dan ekstraseluler, yang hidup ekstraseluler melepaskan enzim dan menggunakan makanan yang banyak mengandung gizi yang diperlukan. Sedangkan yang menginfeksi sel penjamu dan berkembang biak secara intraseluler menggunakan energi sel penjamu. Baik mikroba intra seluler maupun ekstraseluler dapat menginfeksi subyek lain,menimbulkan berbagai gangguan dan penyakit bahkan kematian, tetapi banyak juga mikroba yang tidak berbahaya tetapi malah berguna bagi penjamu (Murphy, 2006)

Sebagaimana disebutkan, pertahanan imun terdiri dari sistem pertahanan alamiah dan didapat, yang alamiah akan bersifat nonspesifik seperti

sawar mekanik, fagosit, sel NK dan sistem komplemen. Dan sistem imun yang didapat akan bersifat spesifik melalui sel-sel limfosit dan bereaksi lebih lambat dan mempunyai memori atau ingatan terhadap antigen. Sistem imun spesifik dan nonspesifik berinteraksi dalam menghadapi infeksi. Sistem imun non spesifik bekerja dengan cepat dan sering diperlukan juga untuk merangsang sistem imun spesifik. Mikroba ekstraselular mengaktifkan sistem imun humoral melalui jalur komplemen. Komplemen terdiri atas sejumlah protein yang bila diaktifkan akan memberikan proteksi terhadap infeksi dan berperan penting dalam respon inflamasi. Komplemen dapat diaktifkan secara langsung oleh mikroba atau produknya (jalur alternatif dalam imunitas nonspesifik) atau oleh antibodi (jalur klasik dalam sistem imun spesifik) (Baratawijaya, 2002).

Berbeda dengan sel B, sel T mempunyai beberapa subset dengan fungsi yang berlainan yaitu sel Th1, Th2, Tdh, CTL atau Tc, Ts atau sel Tr atau Th3. Fungsi utama sistem imun spesifik selular adalah untuk pertahanan dari bakteri yang hidup intraselular, virus, jamur, parasit dan keganasan. Yang berperan imunitas selular ini adalah sel CD4+ yang mengaktifkan Th1 yang selanjutnya akan mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan mikroba dan sel CD8+ yang akan memusnahkan sel yang terinfeksi. Sel imunitas spesifik dan non spesifik berinteraksi menghadapi infeksi. Sistem imun nonspesifik bekerja dengan cepat dan sering diperlukan untuk merangsang sistem imunitas spesifik. Mikroba ekstraselular mengaktifkan komplemen lektin. Komplek antigen-antibodi mengaktifkan komplemen melalui jalur klasik. Virus intraselular merangsang sel

yang diinfeksi melepaskan interferon untuk menggerakkan dan mengaktifkan sel NK. (Darwin,2006).

Sel imun berefek dengan melepaskan sitokin dan menciptakan lingkungan khusus. Limfosit T helper (Th) yang berasal dari timus berperan penting dalam menciptakan lingkungan spesifik untuk organ atau jaringan tertentu. Dengan adanya imunitas, sel imun memproduksi sitokin yang terdiri dari limfosit T helper-1 (Th-1) atau T helper-2 (Th-2) sebagai contoh, limfosit Th-1 mensekresikan interleukin-2 (IL-2) dan interferon- γ (INF- γ) menciptakan lingkungan inflamasi. Sebaliknya, limfosit Th-2 mensekresikan sitokin seperti IL-4 dan IL-10 yang secara predominan dibutuhkan pada pembentukan antibodi diikuti dengan perubahan antigen. Kerja dari kedua tipe limfosit ini hampir sangat mirip, keduanya bekerja bersama dan menanggapi efek penghitungan sitokin secara teratur. Sebagai contoh sitokin Th-1 menghasilkan sitokin pro-inflamasi yang jika bereaksi memperkuat respon imun sitotik, juga menurunkan regulasi produksi sitokin tipe Th-2. Masing-masing komponen berbeda interaksi sistem imun dengan trofoblas pada derajat yang berbeda (Gustafsson, 2007).

Pada kehamilan implantasi adalah sebuah proses dimana blastokista secara tegas dihubungkan dengan endometrium atau desidua maternal. Selama periode ini, janin semi-allogenik berhubungan secara langsung dengan uterus maternal dan penghasil sel darah; sebagaimana yang telah dijelaskan sebelumnya, penolakan fetus oleh sistem imun fetus dalam kebanyakan kasus, dilindungi melalui mekanisme yang tidak bisa dijelaskan. Beberapa mekanisme

telah diajukan untuk keadaan imun desidua yang khusus. Hipotesis yang berbeda dapat disimpulkan menjadi lima hal:

- ❖ efek barier mekanik trofoblas,
- ❖ penekanan sistem imun maternal selama masa kehamilan,
- ❖ ketiadaan MHC molekul kelas I pada trofoblas,
- ❖ perubahan sitokin yang lebih baru,
- ❖ adanya penekanan imun local.

Konsep barier mekanik diajukan untuk menjelaskan kurangnya respon imun pada organ seperti otak, kornea, testis dan ginjal. Kami lebih menekankan pada jaringan ini sebagai tempat khusus imun dimana respon imun hadir kembali dalam kondisi yang berbahaya bagi jaringan tersebut. Tempat khusus imun juga merupakan organ atau jaringan yang jika dicangkok pada tempat yang tidak khusus, diperluas dan kelangsungan hidup yang menjadi tidak bisa ditentukan. Sedangkan cangkok asing ditempatkan pada sisi yang tidak khusus akan ditolak dengan cepat. Uterus hamil adalah sebuah contoh dari tempat imun yang khusus (Peltier,2003).

Penjelasan pertama yang beralasan mengenai imun khusus diterangkan oleh Peter Medawar pada akhir tahun 1940-an. Medawar menyatakan organ-organ seperti pintu anterior mata dan otak yang terletak di belakang darah: adalah barier jaringan. Keberadaan barier mekanik, (barier darah otak di otak (blood brain barrier/ BBB), mencegah perpindahan sel imun di dalam dan di luar jaringan. Barrier ini menciptakan suasana "penolakan imunologi" dimana antigen diantaranya tidak pernah terdeteksi tanpa sistem imun. Uterus yang hamil

memiliki barier mekanik yang dibentuk oleh trofoblas dan desidua yang mencegah perpindahan sel T yang teraktivasi dari perifer menuju ke tempat implantasi. Dengan mekanisme yang hampir sama, barier ini akan mengisolasi fetus dan mencegah penangkapan sel fetus ke sirkulasi maternal (Darwin,2006).

Tantangan dalam teori efek barier mekanik adalah penelitian yang menunjukkan bahwa penghubung trofoblas-desidua lebih lambat atau tidak dapat ditembus dibandingkan dengan yang diharapkan pertama kali. Bukti untuk kedua petunjuk penghubung maternal-fetus termasuk migrasi sel maternal ke dalam fetus dan keberadaan sel fetus pada sirkulasi maternal. Ini merupakan kasus dimana hampir semua jaringan khusus imun termasuk BBB otak. Bukti telah menunjukkan bahwa sel imun bersirkulasi melalui seluruh bagian otak yang menandakan bahwa sel imun tidak ditolak oleh barier mekanik (Trautman,1997).

Teori kedua menyatakan keberadaan supresi sistem imun selama kehamilan. Beberapa faktor dihasilkan dan diisolasi dari penghubung plasenta maternal atau dari serum yang berhubungan dengan aktiitas immunosupresi. Beberapa studi telah menyarankan bahwa laktogen plasenta, protein plasenta 14 dan kehamilan berhubungan dengan protein-A plasma yang dapat mendepresi aktivitas imun limfosit. Aktivitas supresi yang dapat larut telah diidentifikasi dengan supernatan dan fraksi sitosol dari plasenta dan sekresi uterus. Meskipun semua studi ini telah menunjukkan efek imunologi, sangatlah penting untuk diingat bahwa faktor-faktor ini hanyalah penyempurnaan sebagian dan telah dicoba dengan menggunakan vitro assay untuk limfosit atau aktivitas sel NK.

Assay ini sangat sensitif terhadap ketidakmurnian dan selama proses ini banyak faktor-faktor ini yang kehilangan efek immunosupresif mereka (Silver,2004).

Progesteron dianggap mempunyai efek immunosupresi. Progesteron secara *in vitro* digambarkan memiliki efek penekanan yang tinggi terhadap aktivasi mitogen dan generasi sitotik sel T. Serupa dengan itu, progesteron mempunyai respon inflamasi yang lemah secara *invitro* pada tikus. Studi lain menunjukkan bahwa progesteron menghambat sitotoksik dan aktivitas sel NK sebaik sintesis prostaglandin F 2 α . Progesteron juga mengaktifkan regulasi sel T dari fenotip supresi dengan menginduksi protein 34 kDa dari limfosit (Peltier, 2003).

Konsep immunosupresi sistemik telah diteliti oleh beberapa peneliti dan beberapa tahun kemudian menjadi sebuah penjelasan yang dapat diterima. Akhirnya, sebagaimana telah dijelaskan di atas, aturan yang luas dari bahan-bahan serum manusia memiliki aktivitas immunosupresi yang sangat besar. Bagaimanapun juga tujuan dari perubahan ini, sangatlah sulit untuk menganggap hamil sebagai sebuah tingkat supresi imun. Pada kebudayaan dimana kehamilan terpapar dengan kondisi kesehatan lingkungan yang buruk, sistem imun supresi akan membuat kehidupan fetus menjadi tidak mungkin. Lagi pula, studi terbaru telah menunjukkan secara jelas imunitas antiviral maternal tidak dipengaruhi oleh kehamilan. Pengamatan yang nyata bahwa HIV + wanita hamil tidak menderita penyakit seperti AIDS bertentangan dengan keberadaan supresi imun nonspesifik tersebut (Baratawijaya,2002)

Teori ketiga yaitu teori terbaru berdasarkan kenyataan molekul polimorfik kelas I dan II tidak terdeteksi pada trofoblas. Antigen kompleks histokompatibility

mayor (MHC) kelas I diekspresikan pada hampir semua permukaan sel nukleat dan menjadi molekul pengenalan respon imun pada vertebrata. Pada manusia, antigen ini dikenal juga sebagai human leukocyte antigen (HLA). Gen HLA kelas I terdapat pada tempat kromosom yang sama terbagi menjadi dua kelompok yaitu gen HLA kelas Ia dan HLA kelas Ib berdasarkan bentuk polimorf, penyebaran jaringan dan fungsinya. Gen HLA-A, -B, dan -C kelas Ia menunjukkan bentuk polimorf yang sangat tinggi yang terekspresi pada hampir semua jaringan somatik dan fungsi imunologinya yang tidak bisa dipungkiri: mengatur respon imun antivirus dan antitumor melalui interaksi reseptor sel T dan sel NK. Berbeda dengan gen HLA-E, -F, -G kelas Ib, dikarakteristikan dengan bentuk polimorf yang terbatas dan penyebaran jaringan yang terbatas. Peranannya masih belum dimengerti secara jelas. Plasenta manusia tidak mengekspresikan antigen HLA-A dan HLA-B kelas I tetapi mengekspresikan molekul HLA-G dan HLA-C. (Darwin, 2006)

Colbern dan Main pada tahun 1991 mendefinisikan kembali konsep kerangka kerja imunologi reproduksi sebagai daya tahan maternal-plasenta bahkan daya tahan maternal-fetus yang berpusat pada interaksi sistem imun maternal pada plasenta dan bukan pada fetus. Embrio pada awal perkembangan dibagi menjadi dua kelompok sel, yaitu internal, massa sel dalam yang memberikan perkembangan embrio dan lapisan luar, yaitu trofoblas embrio yang akan berubah menjadi sel trofoblas dan kemudian berubah menjadi plasenta. Bentuk sel dari plasenta merupakan satu-satunya bagian dari fetus yang berinteraksi secara langsung dengan sel uterus maternal dan oleh karena itu

sistem imun maternal dapat menghindari penolakan imun. Fetus itu sendiri tidak memiliki hubungan langsung dengan sel maternal. Selain itu, fetus mengekspresikan antigen kompleks histokompatibilitas mayor (MHC) paternal dan ditolak sebagai allograft jika dipindahkan dari bentuk trofoblas dan ditransplantasikan ke otot paha atau kapsul ginjal maternal (Simpson, 1998).

Keberhasilan fetus bertahan selama kehamilan normal merupakan suatu paradoks imunologis, karena embrio mewarisi antigen maternal dan paternal. Setelah aktivasi antigen, CD4 (*T helper*) dan limfosit CD56 memproduksi satu dari dua sitokin khusus, yang diklasifikasikan atas Th1 dan Th2. Perbedaan-perbedaan sitokin yang diproduksi oleh sel-sel ini menyebabkan terdapatnya perbedaan-perbedaan pada sistem imun. Sitokin tipe Th1, terutama $INF\gamma$ dan $TNF\alpha$ tampak dapat mengganggu perkembangan embrio dan pertumbuhan trofoblas secara *in vitro*, namun pada sisi lain, sitokin tipe Th2, IL4 dan IL10, ditemukan dalam desidua pada kehamilan normal. Dengan fakta tersebut, dominasi respon Th1 pada hubungan maternal-fetal dikaitkan penyebab abortus pada kehamilan, sementara dominasi respon Th2 dikaitkan dengan kemampuan fetus untuk bertahan selama kehamilan. Endometrium dan desidua manusia mengandung limfosit CD4 dan CD56, yang memiliki potensialitas untuk mensekresi sitokin. Aktivasi limfosit oleh trofoblas atau antigen-antigen lain menyebabkan pelepasan sitokin Th1 atau Th2 dapat terlibat dalam mekanisme keberhasilan atau kegagalan kehamilan (Baratawijaya, 2002).

Amnion, korion dan jaringan desidua menghasilkan sejumlah mediator-mediator inflamasi termasuk sitokin dan prostaglandin. Ini terjadi akibat respon

terhadap rangsangan inflamasi dan produk-produk dari bakteri. Pada proses persalinan baik preterm maupun aterm terjadi peningkatan mediator- mediator ini sebagai proinflamasi mediator yang dihasilkan oleh jaringan gestasional tersebut (Simpson,1998).

Pada kehamilan, sel trofoblas pada plasenta secara genetika terutama berasal dari ayah, yang merupakan satu-satunya bagian janin-plasenta yang langsung berinteraksi dengan system imun ibu (interface ibu-janin). Sel trofoblas yang masuk dalam sirkulasi ibu akan berinteraksi dengan sistem imun sistemik. Sementara sel trofoblas yang mengadakan invasi ke dalam dinding uterus akan berinteraksi sistem respon imun lokal.

Kemampuan bertahanya keberadaan janin-plasenta sebagai semiallograf pada uterus sangat bergantung pada perubahan imunologis ibu saat kehamilan dan sifat unik sel trofoblas. Adapun faktor-faktor yang memfasilitasi bertahanya janin-plasenta adalah:

1. Barrier mekanik yang dibentuk oleh plasenta.
2. Adanya penekanan sistem imun ibu selama kehamilan.
3. Tidak didapatnya molekul MHC kelas 1 pada sel trofoblas villous.
4. Penekanan sistem respon imun lokal
5. Dominasi Th2, dimana IL-10 merupakan sitokin antiinflamasi yang paling penting.

Dari kelima faktor di atas dominasi Th2 yang paling rawan terhadap perubahan, sehingga merupakan factor yang paling berperan pada kejadian persalinan dengan preterm (Peltier, 2003).

1. Sitokin Th1

Kebanyakan kepustakaan saat ini setuju bahwa peningkatan konsentrasi sitokin proinflamasi Th1 seperti IL-1 β , TNF- α dan IFN- γ pada interface ibu-janin mempunyai efek buruk terhadap kehamilan, Sebaliknya sitokin antiinflamasi Th2 seperti IL-10 dapat menekan produksi sitokin proinflamasi Th1. Hal ini menunjukkan adanya immunomodulator lain yang berperan pada bertahannya konsepsi kehamilan pada uterus sebagai semiallograf (Peltier, 2003).

Table 2.1.. Jenis-jenis Sitokin Berdasarkan Klasifikasinya (Peltier, 2003).

Class	Cytokine
Proinflammatory	IL-1
	TNF- α
Chemokines	IL-8
	MIP-1 α
Immunomodulatory	IL-6
	LIF
	Oncostatin M
	IL-11
Anti-inflammatory	IL-10
	TGF- β
	IL-4

a. Tumor nekrosis factor- α

Merupakan sitokin pro inflamasi yang memainkan peranan penting dalam sistem imun, sistem endokrin dan sistem sirkulasi. TNF- α dapat ditemukan cairan amnion pada kehamilan normal, namun muncul bila terjadi infeksi intraamniotik. TNF- α dapat ditemukan dalam serum 75% wanita hamil pada trimester ke tiga dan saat persalinan. Kadar serum TNF- α yang lebih tinggi bermakna bila ditemukan pada wanita yang sedang mengalami abortus berulang dibanding dengan wanita hamil normal pada trimester pertama (Makhseed, 2000).

Para ahli sepakat bahwa kehamilan yang berakhir dengan abortus atau preterm terjadi peningkatan sitokin Th1 dibandingkan dengan kehamilan yang akan berlangsung normal. Adapun reseptor TNF- α terdiri dari jenis terlarut dan jenis membrane. Bila TNF- α berikatan dengan reseptor terlarut maka bioaktivitasnya akan hilang. Peningkatan konsentrasi reseptor terlarut TNF- α dapat mengurangi efek buruk yang ditimbulkan TNF- α terhadap kehamilan. Sementara bila TNF- α berikatan dengan reseptor membrane, maka hasil akhirnya dapat berupa ketuban pecah atau persalinan preterm tergantung pada jenis reseptor yang diikat, yaitu TNFR1 atau TNFR2 (Fortunato, 2002; Splichal, 2001; Rhagupathy, 2000; Marzi 1996).

b. IL-1

Terdiri dari IL-1 α dan IL-1 β yang masing-masing memiliki reseptor tersendiri. Pada kehamilan sinsitiotrofoblas menghasilkan IL-1 α dan IL- β , sedangkan sel Haufbauer hanya menghasilkan IL-1 β . Aktivitas IL-1 α dalam cairan, dengan konsentrasi amnion ditemukan lebih tinggi pada trimester

ketiga dibandingkan dengan trimester kedua. Juga aktivitas IL-1 dalam cairan amnion pada saat persalinan aterm ditemukan lebih tinggi dari kehamilan aterm tidak dalam persalinan, dengan konsentrasi IL-1 β lebih tinggi dari kadar IL-1 α . Sementara pada persalinan preterm terjadi peningkatan aktivitas IL-1 yang terutama didominasi IL-1 β dalam cairan amnion. Pada persalinan preterm dan persalinan aterm normal tanpa korioamnionitis ditemukan reaksi immune IL-1 β dan IL-6 yang kuat pada sel endotel vili korialis. Sedangkan pada persalinan preterm yang disebabkan korioamnionitis tidak ditemukan adanya sitokin yang meningkat pada sel endotel vili korialis, tetapi justru pada sel polimorfonuklear (PMN) yang menginfiltrasi membrane amniokorionik. Diketahui pada pemberian IL-1 pada mencit yang hamil dapat mencetuskan persalinan, yang dapat dicegah dengan memberikan IL-1 reseptor antagonis (IL-1 RA). Yang menarik adalah terjadinya peningkatan IL-1 RA dalam plasma janin sejalan usia kehamilan (Splichal, 2001).

c. IL-6

Merupakan salah satu sitokin inflamasi yang paling penting dan memiliki nilai prediktif yang tinggi pada infeksi intra amnionik. Pada wanita dengan kehamilan normal IL-6 ditemukan dalam kadar yang rendah dalam cairan amnion pada midsemester maupun trimester terakhir. Terjadi peningkatan IL-6 pada saat persalinan normal aterm. Sementara kadar IL-6 dalam serum ditemukan tidak jauh berbeda antara ketiga trimester pada kehamilan normal, namun kadar interleukin-6 saat persalinan lebih tinggi bermakna dibandingkan pada kehamilan ketiga trimester dan pada kejadian

abortus berulang. Secara *invivo* pada jaringan koriodesidua ditemukan IL-6 meningkat secara tidak bermakna setelah inpartu. Dengan keberadaan IL-1 β , TNF- α dan LPS maka akan terjadi peningkatan IL-6, 2-3 kali lipat baik pada saat sebelum maupun setelah inpartu (Weismiller,1999; Simpson,1998).

2. Sitokin Th2

a. IL-10

Nama lain adalah *cytokine synthesis inhibiting factor* (CSIF). Secara umum dalam bidang imunologi sitokin ini mempunyai peran utama adalah:

- 1) Inhibisi produksi sitokin oleh makrofag
- 2) Inhibisi fungsi asesori makrofag selama aktivitas sel T.

Sitokin ini termasuk golongan Th2 yang memiliki karakteristik antiinflamasi yang keberadaannya baik secara sistemik maupun pada plasenta sangat penting dalam mewujudkan kehamilan yang normal. Adapun IL-10 dalam kenyataannya tidak hanya diproduksi oleh sel Th2, namun juga oleh sel Th1 dan bahkan non Tsel. Telah diketahui bahwa dominasi sitokin Th1 yang pro inflamasi yang tidak diimbangi oleh keberadaan sitokin Th2 yang antiinflamasi akan menimbulkan perburukan kehamilan berupa abortus, IUFD, IUGR ataupun persalinan preterm (Roth, 1996).

Adapun peran IL- IL-10 yang telah diketahui dalam kehamilan adalah:

- 1) Menurunkan sitokin yang diproduksi oleh Th1 dan makrofag pada tingkat transkripsi. Dikatakan konsentrasi 100 ng/ml IL-10 dapat menghambat total transkripsi sitokin Th1 yang ditimbulkan oleh infeksi.

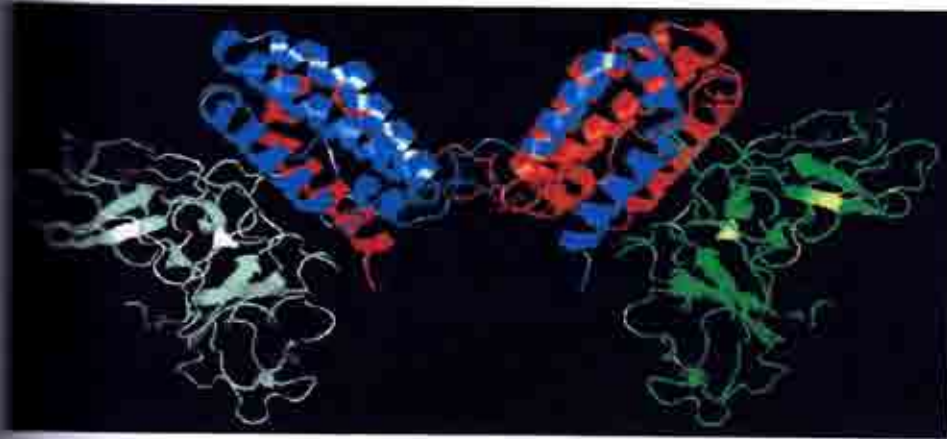
- 2) Mempengaruhi presentasi antigen dan menghambat respon sel T CD 8 atau sel NK.
- 3) Bertindak sebagai mediator bagi beberapa regulator lain, seperti progesterone, katekolamin dan prostaglandin.
- 4) Menghambat produksi MMP-9 oleh sitotrofoblas
- 5) Menginduksi secara selektif ekspresi HLA-G pada trofoblas dan monosit.

Dari keterangan diatas jelaslah bahwa IL-10 mempunyai bioaktivitas menurunkan ekspresi dan aktivitas sitokin proinflamasi dan uterotonik, yang bertindak sebagai inhibitor imunitas sel yang penting dalam mempertahankan kehamilan/keberadaan janin-plasenta. Diperkirakan terjadinya penurunan IL-10 saat aterm dapat berupa suatu tanda awal yang diperlukan dari suatu sistem regulasi untuk memicu peningkatan sitokin, proinflamasi dan uterotonik pada saat persalinan. Suatu kehamilan akan berhasil jika terjadi dominasi Th2 (Robertson, 2006).

Sel-sel yang menghasilkan IL- 10 (Asadullah, 2003) :

- 1) T Helper 2
- 2) Monosit
- 3) Makrofag
- 4) Sel B
- 5) Eusinofil
- 6) Sel Mast

7) Sel Keratinosit



Gambar 2.2. Struktur tiga dimensi IL-10

Disamping IL-10, progesteron merupakan *immunomodulator* yang banyak dipelajari, dan diyakini memainkan peranan penting pada bertahannya allograf janin plasenta. Dari berbagai penelitian terlihat bahwa progesterone :

1. Memblokir proliferasi limfosit yang distimulasi mitogen
2. Memperpanjang waktu bertahannya allograf
3. Modulasi produksi antibody
4. Mengurangi serangan oksidatif monosit
5. Menurunkan produksi sitokin oleh sel T sehingga lebih condong ke IL-10

Mekanisme bagaimana sesungguhnya progesteron mempengaruhi proses imunologis belum diketahui, diperkirakan melalui efek langsung maupun tidak langsung pada sel-sel imun. Sebagian pengaruh progesterone ini tidak melalui reseptor seperti di atas (Peltier, 2003).

C. Perubahan Imunologi pada Persalinan

Sebagaimana diketahui persalinan preterm berkaitan dengan kejadian infeksi yang biasanya berasal dari vagina, yang kemudian menginfeksi koriodesidua dan akhirnya menginvasi korion, amnion, cairan amnion dan janin. Sebagai respon terhadap pathogen infeksi, sistem imun ibu menimbulkan serangkaian reaksi inflamasi yang sering kali berakhir dengan persalinan preterm. Suatu percobaan yang dilakukan Sato TA dkk dengan memakai eksplan koriodesidua yang dirangsang *lipopolisakarida* (LPS) menemukan peningkatan TNF- α yang mencapai kadar maksimum setelah 4 jam pasca paparan. Sedangkan peningkatan produksi IL-1 β oleh rangsangan LPS mencapai maksimum 12 jam setelah paparan (Sato, 2003)

Demikian juga halnya prostaglandin (PGE2). Sementara produksi IL-10 meningkat dan mencapai maksimum setelah 8 jam pasca paparan. Pada immunoneutralisasi TNF- α terjadi penurunan produksi IL-1 β , IL-10 dan PGE2 yang dirangsang oleh LPS. Sementara itu pada immunoneutralisasi IL-10, produksi IL-1 β tidak mengalami perubahan yang berarti, namun terjadi peningkatan yang bermakna pada TNF- α dan PGE2. Pada pemberian IL-1 RA tidak terjadi perubahan yang bermakna pada produksi IL-10 dan TNF- α , namun terjadi penurunan (40%) yang bermakna pada produksi PGE2 (Sato, 2003).

Dari data tersebut di atas dapat disimpulkan bahwa sebagai reaksi terhadap infeksi jaringan koriodesidua menghasilkan baik regulator proinflamasi maupun regulator antiinflamasi, dan hasil akhir reaksi inflamasi merupakan keseimbangan antara kedua jenis sitokin tersebut. Sehingga disini terlihat bahwa sitokin-sitokin

yang dihasilkan koriodesidua memiliki umpan balik baik positif maupun negatif dalam memodulasi reaksi inflamasi terhadap infeksi, yang nantinya menentukan produksi prostaglandin. Selain itu pada data penelitian ini di dapatkan terlihat bahwa TNF- α yang dihasilkan oleh eksplan koriodesidua sebagai reaksi terhadap paparan LPS merupakan faktor paling penting dalam regulasi IL-1 β , IL-10 dan PGE2 oleh jaringan koriodesidua (Roth, 1996).

Berbagai penelitian membuktikan pada mamalia terjadinya persalinan didahului oleh peningkatan kadar estrogen dan penurunan kadar progesteron yang drastis. Hal ini tidak terjadi pada primata termasuk manusia. Pada primata aktivasi estrogen dan penarikan progesteron tidak ditandai dengan penurunan kadar estrogen dan progesteron dalam darah namun melalui perubahan kepekaan miometrium terhadap progesteron dan estrogen. Hal ini diteliti secara mendalam oleh Sam Mesiano dkk yang berkesimpulan bahwa selama kehamilan pada miometrium terdapat reseptor *progesterone receptor B* (PR-B) yang menekan reseptor *estrogene receptor α* (Era), sehingga terjadi dominasi progesteron. Pada saat kehamilan memasuki aterm terjadi peningkatan reseptor *progesterone receptor A* (PR-A) yang dapat menekan PR-B sehingga terjadi penurunan kepekaan miometrium terhadap progesteron, atau terjadi penurunan fungsional aktivitas progesteron. Di samping itu karena penekanan PR-B, maka terjadi peningkatan Era, yang menyebabkan terjadi peningkatan kepekaan miometrium terhadap estrogen. Penurunan fungsional progesteron ini memberi jalan aktivasi kaskade proinflamasi yang berbarengan dengan aktivasi estrogen memulai proses persalinan. Dengan adanya penarikan fungsional progesteron seperti tersebut di atas,

maka produksi sitokin proinflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 dan IL-8 meningkat. Selanjutnya sitokin proinflamasi ini meningkatkan produksi berbagai macam *matrix metalloproteinase* (MMP) dan *cyclooxygenase-2* (COX-2), dan prostaglandin E2 (PGE2). Produk-produk hilir kaskade inflamasi ini selanjutnya akan menimbulkan perubahan pada organ akhir yang berupa (Peltier, 2003) :

1. Pada serviks terjadi dilatasi dan penipisan
2. Pada selaput ketuban terjadi penurunan TIMP, penurunan PGDH, dan penurunan kekuatan dan ambang batas pecah selaput ketuban.
3. Pada miometrium terjadi peningkatan reseptor oksitosin dan PGE2.

Proses proinflamasi pada persalinan ini juga berguna untuk melepaskan sisa plasenta dan mempersiapkan pertahanan uterus terhadap kontak dengan patogen pada saat persalinan (Blidaru, 2002).

Secara keseluruhan ada 3 proses yang mengawali persalinan yang saling berpengaruh (Peltier, 2003) :

1. Proses remodelling serviks sehingga dapat diregang.
2. Proses perlemahan dan ruptur selaput ketuban pada daerah yang menutupi serviks.
3. Proses dimulainya kontraksi berirama yang makin lama makin sering dan kuat.

Dengan berkurangnya efek progesteron akan terjadi peningkatan produksi $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 dan IL-8 pada serviks sehingga terjadi pematangan. Dari penelitian immunohistokimia diketahui bahwa $\text{IL-1}\beta$ terutama diproduksi oleh leukosit, sementara IL-6 diproduksi oleh leukosit, sel epitelial kelenjar dan sel epitelial permukaan, IL-8 diproduksi oleh leukosit, sel epitelial kelenjar, sel epitelial

permukaan dan sel stroma. Saat persalinan dimulai terjadi pengumpulan lekosit pada serviks yang disebabkan terutama oleh peningkatan netrofil dan makrofag.

Adapun peranan sitokin proinflamasi dalam mematangkan serviks dapat melalui beberapa cara, yaitu melalui $\text{TNF-}\alpha$ dan $\text{IL-1}\beta$ meningkatkan produksi MMP-1, MMP-3, MMP-9 dan *cathepsin*:

1. $\text{IL-1}\beta$ menekan TIMP-2
2. $\text{IL-1}\beta$ meningkatkan COX-2 dan PGE2
3. PGE2 meningkatkan proteinase dan permeabilitas pembuluh darah terhadap lekosit.
4. IL-8 menarik lekosit ke serviks untuk melepaskan MMP-8 dan netrofil elastase

Sementara IL-6 memiliki peranan yang kurang jelas pada serviks saat persalinan, meskipun demikian IL-6 merupakan prediktor persalinan yang baik. (Peltier, 2003).

Proses yang terjadi kurang lebih sama dengan yang terjadi di serviks, di mana terjadi peningkatan $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 dan IL-8. Di samping itu juga terjadi peningkatan MMP-9 dan penurunan TIMP. Pada penelitian *in vitro* dengan menggunakan eksplan diketahui bahwa $\text{TNF-}\alpha$ dan $\text{IL-1}\beta$ meningkatkan produksi MMP-9 pada amnion dan bukan korion. $\text{TNF-}\alpha$ dan $\text{IL-1}\beta$ juga meningkatkan produksi PGE2 melalui peningkatan COX-2 pada amnion dan korion. Selanjutnya PGE2 yang dihasilkan dapat meningkatkan produksi MMP-9 yang menyebabkan pematangan serviks dan menimbulkan kontraksi (Peltier, 2003).

Meskipun selama kehamilan amnion menghasilkan PGE₂ yang cukup banyak, namun PGE₂ ini tidak memiliki efek apa-apa terhadap serviks dan uterus. Hal ini dikarenakan korion dan trofoblas menghasilkan enzim 15-*hidroksiprostaglandin dehidrogenase* (PGDH) yang dapat merubah PGE₂ menjadi metabolit yang inaktif. Diketahui bahwa TNF- α dan IL-1 β dapat menghambat PGDH, dan meningkatkan produksi PGE₂ (Peltier, 2003).

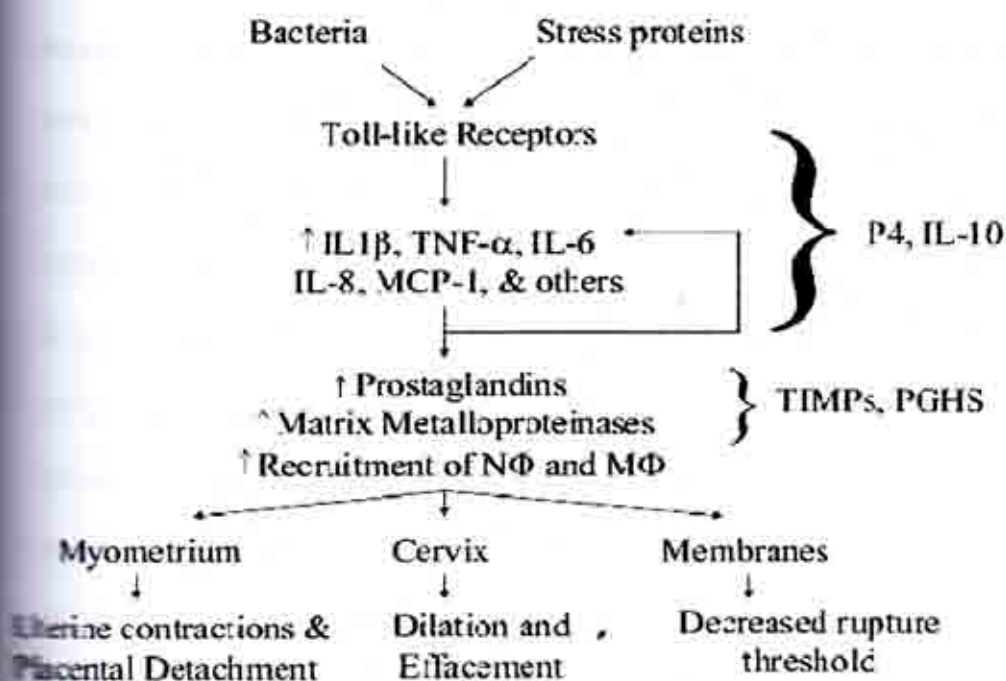
Hal yang sama juga terjadi pada miometrium. Saat persalinan terjadi peningkatan TNF- α , IL-1 β dan IL-6 yang terutama terlokalisir pada lekosit. Peningkatan lekosit pada miometrium terutama disebabkan kemokin MCP-1 dan IL-8 yang juga akan menarik makrofag dan netrofil. TNF- α dan IL-1 β merangsang pelepasan asam arakhidonat, mengaktifkan metabolisme fosfolipid dan meningkatkan produksi prostaglandin pada miometrium. IL-1 β juga mengaktifkan suatu sistem transduksi signal yang meningkatkan ekspresi COX-2, yang pada gilirannya meningkatkan produksi PGE₂ oleh sel miometrium. Efek IL-1 β ini mirip dengan efek oksitosin yang juga merangsang COX-2 dan meningkatkan produksi PGE₂ oleh sel miometrium. TNF- α dan IL-1 β juga dapat meningkatkan produksi MMP-9 oleh sel miometrium (Peltier, 2003).

Meskipun IL-6 tidak berperan dalam produksi prostaglandin dan kontraksi miometrium, sitokin ini memiliki peranan dalam meningkatkan ekspresi reseptor oksitosin dan sekresi oksitosin pada sel miometrium.

Reaksi Inflamasi dan Noninflamasi pada Persalinan Preterm

Sebagaimana diuraikan sebelumnya, bahwa persalinan preterm terjadi ~~bila~~ terjadi pembatalan dini imunologi *privilege* janin-plasenta sebagai

semiallograf dalam tubuh ibu (uterus) yang dicetuskan oleh berbagai penyebab yang pada gilirannya mengaktifkan mekanisme persalinan. Salah satu penyebab terpenting dan tersering adalah infeksi.



Gambar 2.3 . Mekanisme kaskade proinflamasi penyebab persalinan preterm (Peltier, 2003)

Dalam suatu percobaan pada tikus dengan kehamilan 14 dan 17 hari dengan diberikan LPS intrauterine menyebabkan terjadinya persalinan preterm, kematian intrauterin dan IUGR. Pemberian IL 10 secara intravena pada tikus ini dapat melindungi kehamilan pada tikus ini dari persalinan preterm. Kemungkinan IL-10 berfungsi sebagai penekan kerja LPS terhadap IL-1 β sehingga dapat mencegah COX-2 dan menekan PGE2 pada jaringan gestasional dan efek

daripada IL-10 adalah meningkatkan katabolisme prostaglandin pada membran sehingga dapat memblokir TNF- β dan IL-1 β dalam mempengaruhi kerja enzim PGDH. Dengan kata lain IL-10 mengakibatkan blok dari kerja IL-1 β terhadap terjadinya persalinan preterm (Peltier,2003).

Kemajuan di bidang biologi telah membawa kita pada penemuan sekelompok reseptor yang bernama *toll-like receptor* (selanjutnya disingkat menjadi TLR) yang sangat mirip dengan reseptor IL-1 yang ditemukan pada banyak sel imun maupun non imun. Domain ekstra sel dari reseptor ini berfungsi sebagai sentinel molekuler bagi patogen yang berbeda-beda. Sebagai contoh TLR-2 mengenali peptida di dan tri palmitoylat, TLR-4 mengenali komponen lipid A dari LPS, TLR-3 mengenali RNA yang dapat dilepaskan oleh sel yang terinfeksi virus. TLR ini selain dapat mendeteksi patogen, juga dapat mendeteksi mediator endogen dari kerusakan jaringan atau perlukaan. Perihal bagaimana reseptor TLR pada gilirannya menimbulkan aktivasi kaskade inflamasi baru mulai dipelajari. Hasilnya akan bisa menerangkan mengapa sebagian kehamilan mengalami PROM dan persalinan preterm dan sebagian hanya PROM, juga kenyataan bahwa PROM dan persalinan preterm dapat terjadi tanpa infeksi (merokok, alkohol, kehamilan ganda, usia ibu muda dll). Mediator-mediator yang terlibat dalam proses ini dapat menjadi target yang sangat baik bagi strategi pengobatan persalinan preterm karena merupakan mediator hulu kaskade inflamasi (Peltier ,2003).

Pada tikus dengan kehamilan trimester tiga pemberian LPS 100p.g/kg ip akan menimbulkan kematian janin pada 43% kehamilan bersamaan dengan peningkatan TNF-a dan NO. Sementara pemberian IL-10 100ui/kg bersamaan

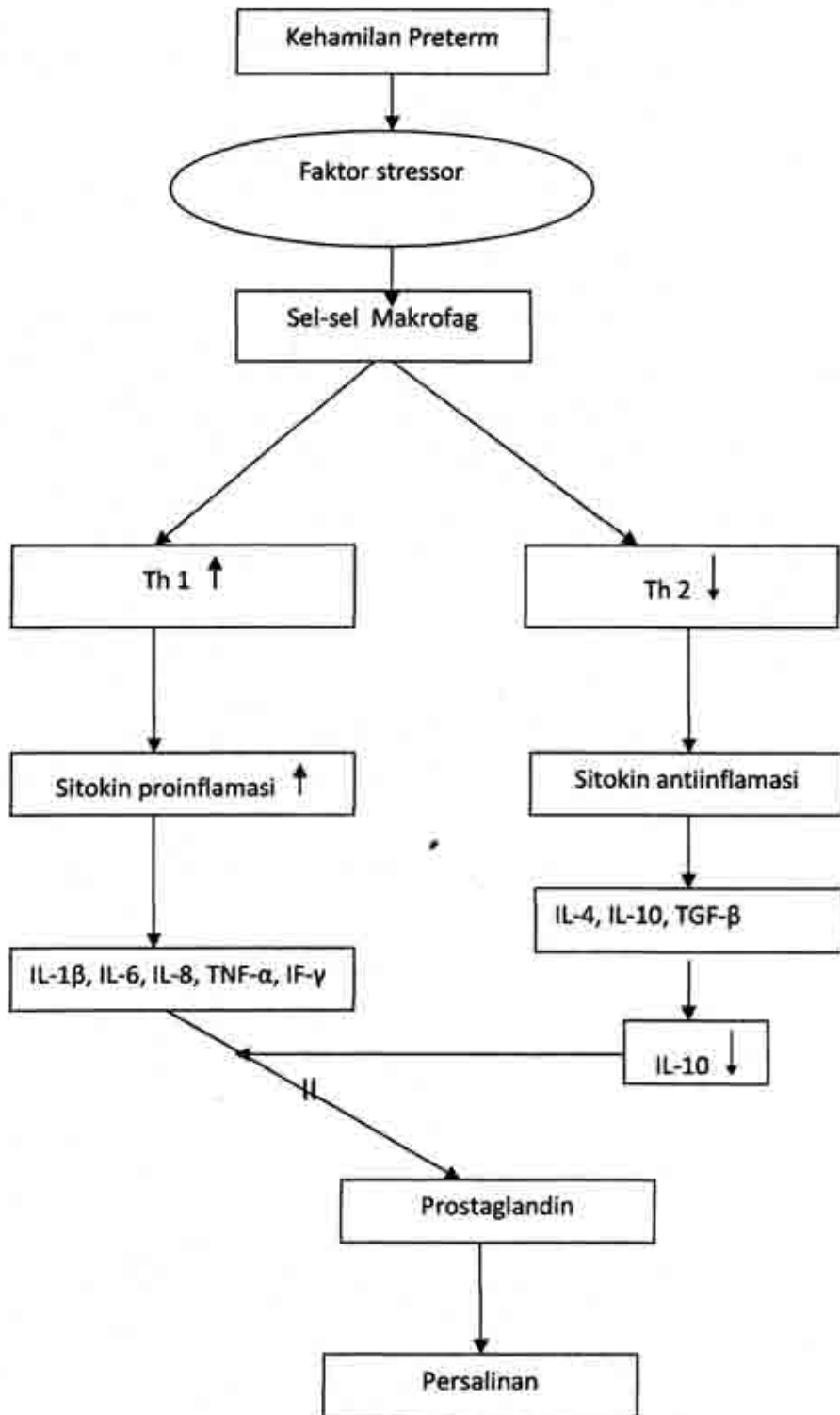
dengan LPS akan mengurangi kematian janin sebanyak 22% bersamaan dengan perbaikan ukuran janin ($p < 0,05$). Di samping itu IL-10 juga dapat memblokir persalinan preterm yang dirangsang LPS pada mencit (Hanna, 2000).

Bukti lain peranan IL-10 dalam mempertahankan kehamilan normal adalah terjadinya disregulasi produksi IL-10 pada beberapa patologi kehamilan seperti peningkatan kadar IL-10 intra amniotik pada kehamilan dengan janin kecil untuk masa kehamilan. Juga sel mononuklir darah tepi (selanjutnya disingkat menjadi PBMC) yang diisolasi dari wanita yang mengalami abortus berulang bila dirangsang dengan antigen trofoblas in vitro akan memproduksi sitokin Th1 seperti IFN- γ , IL-2, TNF- α dan TNF- β . Sebaliknya PBMC dari wanita dengan riwayat reproduksi normal akan menghasilkan IL-10 dengan kadar sitokin Th1 yang tak terdeteksi (Vesce 2004).

Meskipun peranan IL-10 dalam persalinan preterm belum dapat ditentukan dengan pasti, namun ada beberapa fakta yang telah ditemukan, yaitu :

1. Pada wanita yang akan mengalami persalinan preterm terjadi penurunan produksi IL-10 pada jaringan plasenta atau sitotrofoblas dan peningkatan konsentrasi IL-10 intra amniotik.
2. Bahwa IL-10 dapat memodifikasi aktivitas dan ekspresi *prostaglandin dehydrogenase* pada kultur sel trofoblas aterm.
3. Pada binatang percobaan IL-10 dapat menghentikan persalinan preterm yang disebabkan oleh infeksi.
4. Pada binatang percobaan juga telah diperlihatkan IL-10 dapat memperbaiki pertumbuhan janin terhambat.

E. Kerangka Konsep



Sambar 2.4. Kerangka konsep penelitian

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan studi *cross-sectional* untuk mengetahui bagaimana perbandingan kadar IL-10 serum pada kehamilan partus prematurus iminen dan pada kehamilan preterm normal.

B. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di kamar bersalin dan poliklinik Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan pemeriksaan kadar IL-10 serum dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik RS. M. Djamil. Penelitian di mulai pada bulan Maret 2010 sampai bulan Agustus 2010.

C. Populasi dan Sample Penelitian

Populasi penelitian adalah semua wanita hamil dengan usia kehamilan 22 – 37 minggu yang datang memeriksakan diri ke bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi RS Dr. M. Djamil Padang.

Sampel yang digunakan adalah populasi yang memenuhi kriteria penelitian dan sebagai kelompok kontrol adalah wanita dengan usia kehamilan yang sama.

Variabel penelitian :

1. Variabel bebas : kehamilan preterm
2. Variabel tergantung : kadar interleukin 10

Kriteria inklusi :

- Usia kehamilan 22 – 37 minggu

- Janin hidup, tunggal
- Bersedia ikut dalam penelitian.

Kriteria eksklusi :

- Perdarahan antepartum
- Hipertensi
- Ketuban pecah dini
- Penyakit-penyakit autoimun
- Demam

Besar Sampel

Besar sample minimal dihitung dengan menggunakan rumus :

$$n = \frac{Z \alpha^2 \cdot p \cdot q}{d^2}$$

n : Besarnya sampel untuk tiap kelompok

α : Tingkat kemaknaan

Penelitian ini menggunakan tingkat kemaknaan 0,05 dengan interval kepercayaan 95%. Dari table diperoleh $Z \alpha = 1,96$.

P : Proporsi penelitian = 2,94 % (0,0294)

q : 100% - 2,94% = 97,06% (0,9706)

d : Tingkat ketepatan absolute. Pada penelitian ini digunakan tingkat ketepatan absolute 10%

jadi jumlah sample minimal :

$$n = \frac{Z \alpha^2 . p . q}{d^2} = \frac{(1,96)^2 \times 0,0294 \times 0,9706}{0,10^2}$$

$$n = 10,96 \text{ dibulatkan menjadi } 11$$

D. Alat dan Bahan

- Stetoskop, merek Lithman
- Tensimeter, merek Nova Riester
- KTG, merek Toitu seri MT-430
- Kertas lakmus
- Jarum suntik disposibel 5cc
- Tabung sentrifuge dan rak tabung
- Lemari pendingin dengan suhu - 20⁰C

E. Teknik Pengambilan Sampel

Pengambilan sample dilakukan di Poliklinik kebidanan dan kamar bersalin RSUP. Dr. M. Djamil Padang terhadap ibu hamil yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel berupa darah vena, sebelumnya ibu hamil telah mendapat penjelasan dan telah menandatangani surat pernyataan persetujuan mengikuti penelitian yang telah disediakan.

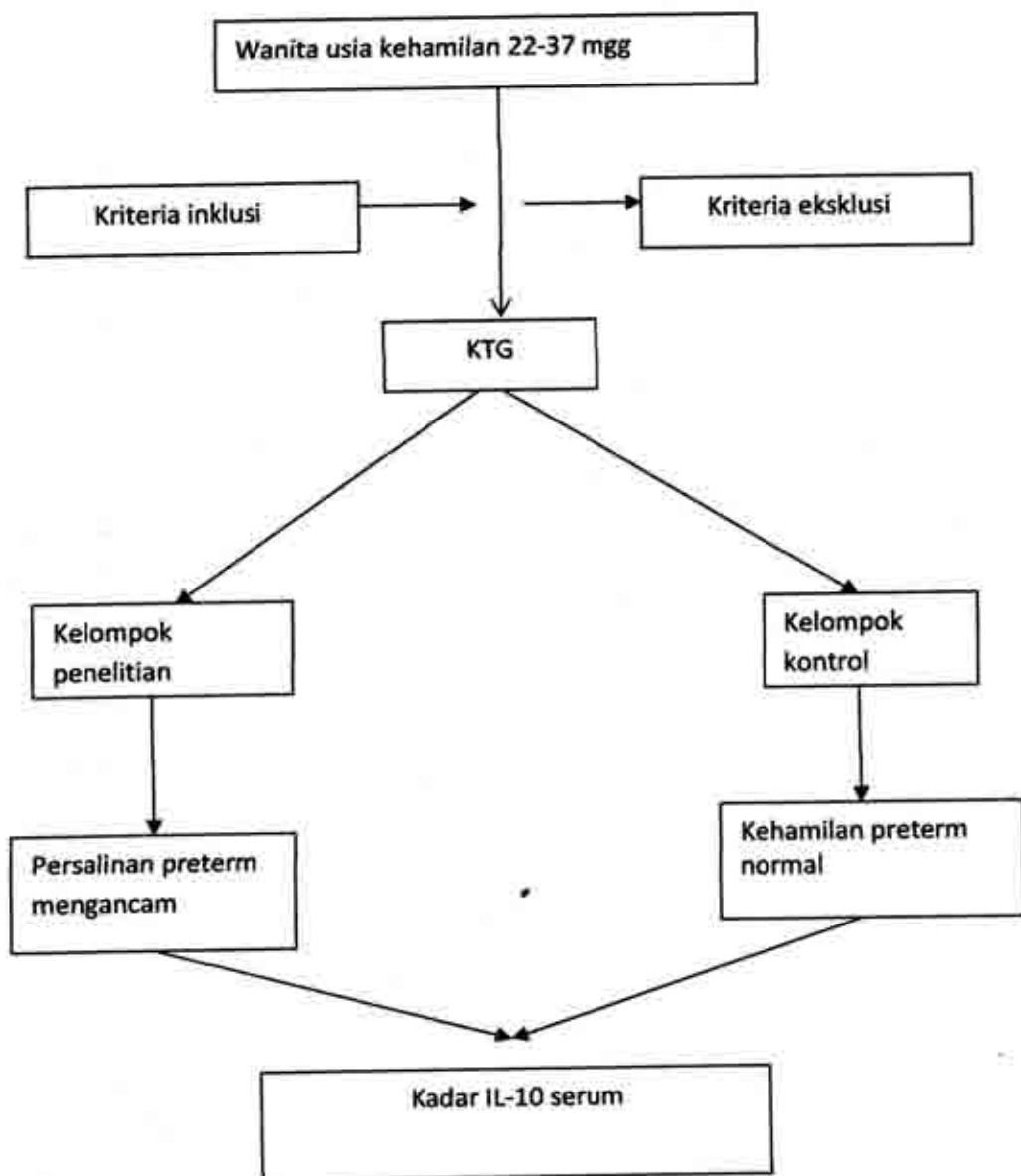
F. Cara Kerja

Pada setiap ibu hamil yang memenuhi kriteria inklusi diberikan penjelasan mengenai penelitian yang akan dilakukan. Bagi mereka yang menyetujui untuk berpartisipasi dalam penelitian ini diminta untuk menandatangani surat persetujuan yang telah disediakan untuk itu. Kemudian terhadap semua pasien yang diikutsertakan dalam penelitian ini dilakukan :

1. Anamnesis : nama, umur, alamat, paritas, HPHT, riwayat menstruasi 3 bulan terakhir dan riwayat penyakit sebelumnya.
2. Pemeriksaan fisik seperti tekanan darah, frekuensi nadi, nafas, suhu dan denyut jantung janin.
3. Pemeriksaan inspekulo untuk melihat pembukaan dan penipisan servik serta menyingkirkan adanya ketuban pecah dengan pemeriksaan lakmus.
4. Pengambilan darah menggunakan jarum suntik disposibel steril 5 cc melalui vena medianan kubiti. Pada semua sampel diambil darah sebanyak 5 cc.
5. Pemeriksaan leukosit darah sesuai prasedur pemeriksaan darah rutin pada setiap pasien rumah sakit.
6. Pemeriksaan KTG untuk melihat dan menilai kontraksi. Bila didapatkan nilai kontraksi sesuai batasan operasional dimasukkan sebagai kriteria sampel
7. Pemeriksaan kadar IL 10 serum dimulai dengan dimasukkan darah vena kedalam tube steril berlapis silicon dan didiamkan ± 15 menit hingga terbentuk bekuan, dimasukan dalam lemari pendingin. Dengan demikian pada saat dilakukan pemusingan tidak terjadi hemolisis.

8. Pemusingan darah dengan 50 rpm selama 20 menit sampai terbentuk serum diatas bekuan. Serum yang terbentuk diambil dengan jarum suntik disposibel steril 5 cc dan dituang kedalam tabung yang kemudian disimpan dalam lemari pendingin dengan temperature -20°C di laboratorium.
9. (Setelah sampel penelitian mencukupi), pemeriksaan kadar IL- 10 serum dengan ELISA KIT di laboratorium Universitas Gajah Mada Yogyakarta.

G. Alur Penelitian



Gambar.3.1. Alur penelitian

H. Analisis Data dan Uji Statistik

Analisis data dan uji statistik dikerjakan dengan menggunakan perangkat lunak program komputer. Uji statistik dilakukan dengan t test pada $\alpha = 0,05$.

I. Batasan Operasional

1. Usia kehamilan dihitung dalam satu minggu penuh dengan menggunakan rumus Neagle, dengan HPHT diketahui dengan pasti dan minimal 3 bulan siklus haid sebelumnya normal dan teratur. Bila HPHT tidak dapat ditentukan, penentuan usia kehamilan berdasarkan biometri pada pemeriksaan USG terakhir.
2. Persalinan preterm yang mengancam adalah persalinan yang terjadi pada usia kehamilan 22 – 37 minggu, ditandai dengan adanya kontraksi uterus yang teratur. Kontraksi terjadi 1 kali atau lebih tiap 10 menit, dengan kekuatan nilai 15 mmHg yang terjadi minimal 3 kali berturut-turut, diikuti dengan penipisan dan pembukaan serviks uteri. Cara penilaian dilakukan dengan anamnesa, pemeriksaan palpasi, inspekulo dan pemeriksaan KTG.
3. Ketuban pecah dini adalah pecahnya ketuban sebelum persalinan dimulai, diagnosis ditegakkan berdasarkan anamnesis ketuban pecah dini ditandai dengan keluarnya air yang banyak dari vagina yang bisa berlangsung tiba-tiba, atau dengan mengukur pH cairan vagina menggunakan kertas lakmus.
4. Perdarahan antepartum adalah perdarahan pervaginam pada kehamilan 20 minggu atau lebih.
5. Hipertensi adalah kenaikan tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg.

J. Etika Penelitian

Proposal penelitian ini sudah diajukan pada Komite Etik RS Dr. M. Djamil Padang. Penelitian dilaksanakan setelah diajukan pada komite tersebut. Kepada semua sampel diberikan penjelasan tentang tujuan, resiko dan manfaat dari penelitian ini. Apabila mereka telah memahami dan tidak berkeberatan, mereka dimohon untuk menandatangani lembar Pernyataan Persetujuan menjadi objek penelitian. Semua catatan yang berhubungan dengan penelitian ini akan dirahasiakan dan setiap peserta berhak mengetahui hasil pemeriksaan. Mereka boleh menarik diri dari penelitian bila tidak bersedia melanjutkan.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan terhadap 24 orang subjek teliti yang terdiri dari 12 orang ibu hamil dengan partus prematurus iminen dan 12 ibu hamil sebagai kontrol. Pemilihan kontrol dilakukan secara acak dengan kriteria usia kehamilan preterm tanpa ada komplikasi. Selama masa pengambilan sampel penelitian terdapat 19 pasien dengan partus prematurus iminen yang berobat ke RSUP M Djamil Padang. Pemeriksaan IL-10 dilakukan dengan IL-10 Elisa kit (Abcam, USA) dan terhadap setiap sampel dilakukan 3 kali ulangan pemeriksaan (triplo). Konsentrasi IL-10 didapatkan dari kurva normal yang dibuat berdasarkan nilai IL-10 standart. Validitas hasil didasarkan pada nilai koefisien regresi kurva normal yang ditetapkan > 0.9 , pada penelitian ini didapatkan nilai koefisien 0.995 ($r > 0.9$), sehingga hasil Elisa dianggap valid.

A. Karakteristik Subjek Penelitian

Pada penelitian ini ditemukan rerata umur subjek dengan partus prematurus iminen adalah 30.75 ± 5.7 sedangkan rerata umur kontrol adalah 28.33 ± 4.7 tahun, sementara usia kehamilan kehamilan kurang dari 28 minggu pada partus prematurus iminen ada 2 kasus (16,7%) dan 28 minggu atau lebih sebanyak 10 kasus (83,3%). Pada preterm normal atau kontrol padat rentang usia kehamilan ini memiliki angka yang sama, meski usia kehamilan tiap sampel masing-masing tidak sama (tidak di-*matching*)

Berdasarkan paritas diketahui bahwa sebagian besar kelompok partus prematurus iminen adalah multipara, yaitu 7 orang (58.3%), sebaliknya sebagian besar kelompok kontrol adalah primipara, juga sebanyak 7 orang.

Tabel 4.1. Karakteristik Subjek Penelitian

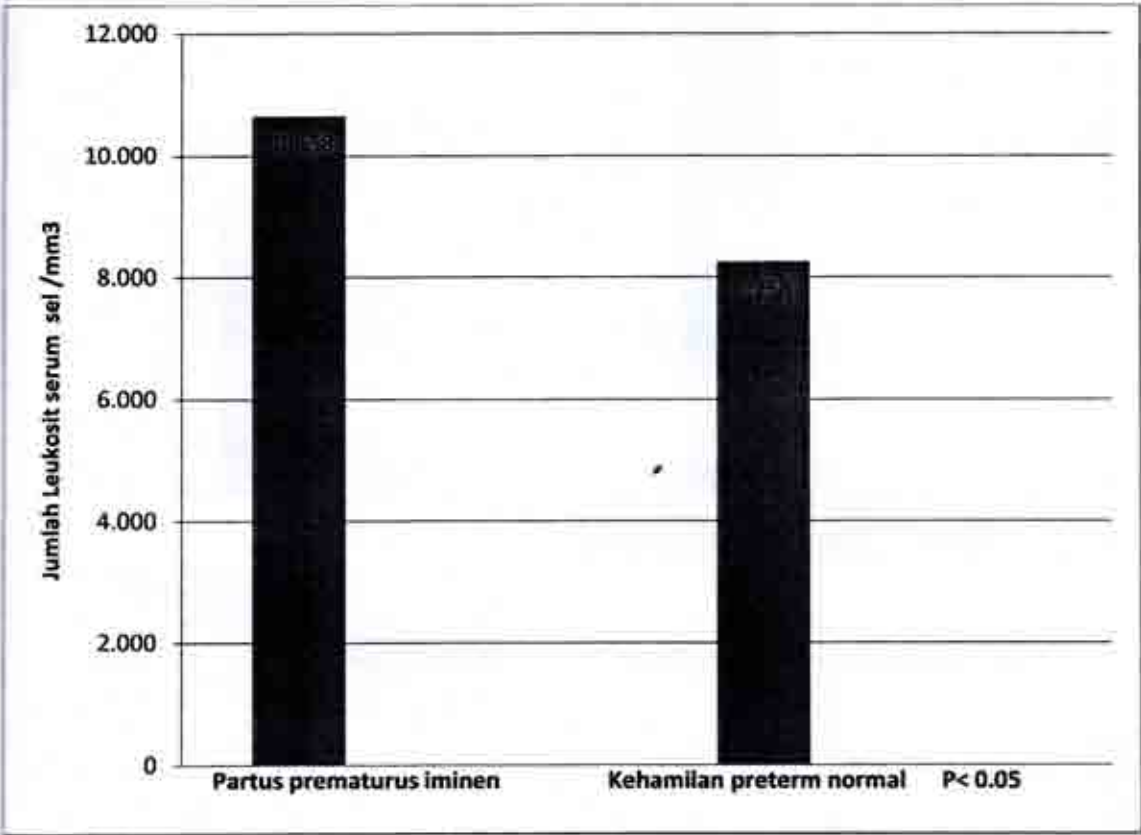
No	Variabel	Partus prematurus iminen (n=12)	Kontrol (n = 12)
1	Umur (tahun)	30.75 ± 5.7	28.33 ± 4.7
2	Usia kehamilan (minggu)		
	22 < 28	2 (16,7 %)	2 (16,7%)
	28 < 37	10(83,3%)	10 (83,3%)
3	Paritas		
	Primipara	5 (41.7%)	7 (58.3%)
	Multipara	7 (58.3%)	5 (41.7%)
4	Pendidikan		
	SD	1(8,3%)	0
	SMP	6(50%)	5(41,7%)
	SMU	5(41,7%)	7(58,3%)
5	Alamat		
	Dalam Kota Padang	11(91,7%)	12(100%)
	Luar Kota Padang	1(8.3%)	0

Mengenai pendidikan sampel dan kontrol hampir sama umumnya SMP dan SMU, hanya pada sampel ada satu orang yang pendidikan SD . Semua kontrol

secara kebetulan berasal dari dalam kota Padang, pada sampel juga sebagian besar datang dari dalam kota Padang kecuali satu orang sampel berasal dari luar kota Padang.

B. Jumlah Leukosit Darah

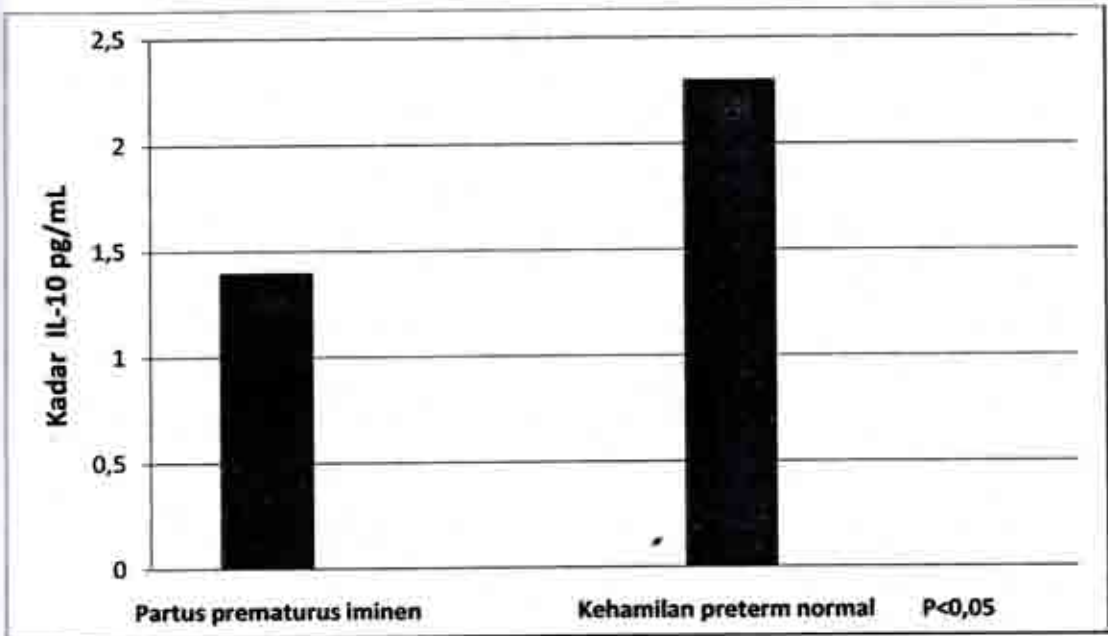
Leukosit serum yang diperiksa pada sampel secara rata-rata lebih tinggi dari pada leukosit serum kontrol. Pada sampel didapatkan jumlah leukosit rata-rata $10658,33 \pm 1081,3 \text{ sel/mm}^3$ sementara pada kontrol diperoleh hasil $8258,3 \pm 1454 \text{ sel/mm}^3$. Berdasar uji statistik ini menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$)



Gambar 4.1. Perbandingan jumlah leukosit partus prematurus iminen dan kehamilan preterm normal.

C. Kadar IL-10

Hasil penelitian memperlihatkan bahwa rata-rata kadar IL-10 kelompok partus prematurus iminen adalah 1.436 ± 0.46 pg/mL, nilai ini lebih rendah dibandingkan yang ditemukan pada kontrol, yaitu 2.314 ± 0.54 pg/mL. Analisis statistik dengan *independent t test* memperlihatkan perbedaan yang bermakna ($p < 0.05$).



Gambar 4.2 Diagram perbandingan kadar rata-rata interleukin 10.

BAB V

PEMBAHASAN

Dari hasil penelitian yang di dilakukan pada periode bulan Maret 2010 sampai bulan Agustus 2010, telah didapatkan hasil sesuai yang ditampilkan pada Bab IV sebelum. Dari situ dapat dijelaskan beberapa hal sebagai berikut :

A. Karakteristik Subjek Penelitian

Dari data karakteristik sampel didapat rata-rata umur adalah $30,75 \pm 5,7$ untuk yang kontraksi dan $28,33 \pm 4,7$ tahun untuk preterm normal. Sebagaimana disebutkan pada literature, yang mempengaruhi produksi IL-10 tidak termasuk umur seseorang . Jadi sebenarnya umur tidak ada perannya tetapi hanya untuk menggambarkan karakteristik dari subjek yang diteliti.

Usia kehamilan subjek dengan partus prematurus iminen sebagian besar 28 minggu sampai 37 minggu kurang adalah 10 orang (83,3%) dan usia kehamilan dibawah 28 minggu ada 2 orang (16,7%). Hal ini sama dengan usia kehamilan pada kehamilan preterm normal meski usia kehamilan terendah ditemukan pada subjek dengan kehamilan normal yaitu usia kehamila 23-24 minggu. Pada literatur sebelumnya disebutkan tidak pengaruh usia kehamilan terhadap kadar IL-10.

Dari segi paritas terdapat 7 kasus multipara dan 5 kasus primipara, sehingga dari penelitian ini tidak ada pengaruh paritas terhadap kadar IL-10. Pada kontrol didapatkan hasil 7 kasus primipara dan 5 kasus multipara. Dari

literatur disebutkan tidak ada pengaruh paritas terhadap kadar IL-10 sehingga dari penelitian ini tidak ada pengaruh paritas terhadap kadar IL- 10.

Pendidikan subjek umumnya dalah sekolah menengah tanpa ada yang berasal dari pendidikan perguruan tinggi dan 1 orang tidak tamat SD yang berasal dari pasien luar kota yaitu rujukan dari Kabupaten Pasaman Barat.

Alamat subjek yang diteliti berasal dari kota Padang kecuali 1 orang yang seperti disebutkan diatas ada 1 yang berasal dari rujukan luar kota.

B. Jumlah Leukosit Darah

Berdasarkan jumlah leukosit dari sampel didapatkan hasil rata-rata $10658,33 \pm 1081,3$ sel/mm³ pada sampel hamil preterm dengan kontraksi dan $8258,3 \pm 1354$ sel/mm³ pada sampel dengan hamil preterm normal. Dari hasil uji statistik perbedaan ini bermakna ($p=0,00$), meski kedua harga ini masih dalam batas jumlah leukosit normal suatu kehamilan. Pada kehamilan jumlah leukosit memang terjadi peningkatan sampai dengan 14.000 sel/mm³ dan akan lebih meningkat lagi bila terjadi persalinan. Pada literatur disebutkan sel Th2 berperan penting dalam produksi IL-10 dimana sel ini sebagai penghasil sitokin antiinflamasi akan aktif menekan produksi sitokin proinflamasi dan makrofag.

Dari rata- rata jumlah leukosit pada partus prematurus iminen didapatkan angka yang lebih banyak daripada hamil preterm normal yang secara ststistik bermakna ($p=0,00$). Yuan dan kawan-kawan 2009 menyimpulkan jumlah leukosit pada pemeriksaan darah perifer akan lebih tinggi pada permulaan persalinan dan selama masa persalinan baik pada kehamilan preterm maupun pada aterm. Sehubungan dengan mekanisme respon inflamasi yang terjadi saat onset

persalinan, didapatkan peningkatan sel-sel leukosit terutama sel-sel netrofil dan sel-sel monosit tertentu. Kindzelskii dan kawan-kawan 2002 menemukan peningkatan sel leukosit terutama sel-sel netrofil dan sel-sel monosit.

Peltier tahun 2003, menyebutkan peningkatan leukosit pada miometrium terutama disebabkan kemokin MCP-1 dan IL-8 yang juga akan menarik makrofag dan netrofil. $\text{TNF-}\alpha$ dan IL- 1β merangsang pelepasan asam arakhidonat, mengaktifkan metabolisme fosfolipid dan meningkatkan produksi prostaglandin pada miometrium. IL- 1β juga mengaktifkan suatu sistem transduksi signal yang meningkatkan ekspresi COX-2, yang pada gilirannya meningkatkan produksi PGE2 oleh sel miometrium. Efek IL-1B ini mirip dengan efek oksitosin yang juga merangsang COX-2 dan meningkatkan produksi PGE2 oleh sel miometrium. $\text{TNF-}\alpha$ dan IL- 1β juga dapat meningkatkan produksi MMP-9 oleh sel miometrium.

C. Kadar Interleukin 10 Kehamilan Partus Prematurus Iminen dan pada Kehamilan Preterm Normal

Pada penelitian ini didapatkan hasil rata-rata kadar interleukin 10 kasus lebih rendah dari kontrol yang secara statistik bermakna ($p=0,00$). Penelitian ini sesuai dengan penelitian Peltier MR, tahun 2003 pada mencit yang mendapatkan hasil adanya pengaruh kadar IL-10 yang rendah pada kehamilan pada kehamilan partus prematurus iminen dibandingkan kadar IL-10 pada kehamilan normal.

Penelitian ini sesuai juga dengan yang didapatkan oleh Hanna N dan Hanna I pada tahun 2000 dimana pemberian IL-10 pada kasus partus

prematurus iminen memblokir terjadinya persalinan preterm pada mencit yang dirangsang oleh LPS.

Murphy dan Sharma tahun 2006 melakukan pemberian IL-10 intra uterin pada saat pemberian LPS dihasilkan anak dengan persalinan aterm dengan berat lahir normal. Sebagai tambahan, sebagaimana telah dijelaskan di atas, mencit dengan IL-10 yang kurang, lebih sensitif terhadap LPS yang dapat merangsang persalinan preterm.

Vesce F dan kawan-kawan tahun 2004 juga telah melakukan penelitian yang membuktikan peranan IL-10 dalam mempertahankan kehamilan dimana terjadi peningkatan kadar IL- 10 intra amniotik pada kehamilan preterm normal.

Sebagaimana diuraikan pada kepustakaan sebelumnya, bahwa persalinan preterm terjadi bila ada pembatalan dini imunologi *privilege* janin-plasenta sebagai semiallograf dalam tubuh ibu (uterus) yang dicetuskan oleh berbagai penyebab yang pada gilirannya mengaktifkan mekanisme persalinan. Salah satu penyebab terpenting dan tersering adalah infeksi.

Peltier tahun 2003 dalam suatu percobaan pada tikus dengan kehamilan 14 dan 17 hari dengan diberikan LPS intrauterine menyebabkan terjadinya persalinan preterm, kematian intrauterin dan IUGR. Pemberian IL 10 secara intravena pada tikus ini dapat melindungi kehamilan pada tikus ini dari persalinan preterm. Kemungkinan IL-10 berfungsi sebagai penekan kerja LPS terhadap IL-1 β sehingga dapat mencegah COX-2 dan menekan PGE2 pada jaringan gestasional dan efek daripada IL-10 adalah meningkatkan katabolisme prostaglandin pada membran sehingga dapat memblokir TNF- β dan IL-1 β dalam

mempengaruhi kerja enzim PGDH. Dengan kata lain IL-10 mengakibatkan blok dari kerja IL-1 β terhadap terjadinya persalinan preterm.

Pada penelitian lain Simpson dan kawan-kawan 1998, mencoba mengukur kadar IL-10 pada jaringan koriodesidua plasenta persalinan dengan seksio sesarea yang belum inpartu dengan persalinan spontan pervaginam mendapatkan penurunan kadar IL-10 pada jaringan koriodesidua saat persalinan yang bermakna baik kehamilan preterm maupun kehamilan aterm. Dan kultur jaringan tersebut setelah 24 jam dilakukan pengukuran ulang kadar sitokin ini didapatkan peningkatan hampir 1,5 kali.

Pada subjek dengan partus prematurus iiminen ada beberapa orang dengan kadar IL-10 yaitu 2,15 pg/mL dan 2,04 pg/mL (rata-rata kadar IL-10 adalah 1,4 pg/mL), berdasarkan kepustakaan seharusnya prognosis kehamilan untuk terhindar dari *inpartu* akan lebih besar. Robertson tahun 2006 dan bates 2002 mengemukakan fakta bahwa, IL-10 berperan dalam pemeliharaan kehamilan pertama kali didapatkan dari binatang percobaan yaitu tikus yang mengalami abortus spontan. Peningkatan jumlah abortus spontan ini disertai dengan penurunan produksi IL-10 pada desidua dan plasenta, selain itu pemberian rekombinan IL-10 (rIL-10) pada tikus betina pada perkawinan binatang percobaan ini telah mengurangi kejadian abortus.

Vesce tahun 2004, menyebutkan bukti lain peranan IL-10 dalam mempertahankan kehamilan normal adalah terjadinya disregulasi produksi IL-10 pada beberapa kehamilan patologi seperti adanya peningkatan kadar IL-10 intra amniotik pada kehamilan dengan janin kecil untuk masa kehamilan, IUFD atau

kehamilan preterm. Juga sel mononuklir darah tepi yang diisolasi dari wanita yang mengalami abortus berulang bila dirangsang dengan antigen trofoblas in vitro akan memproduksi sitokin Th1 seperti IFN- γ , IL-2, TNF- α dan TNF- β . Sebaliknya PBMC dari wanita dengan riwayat reproduksi normal akan menghasilkan IL-10 dengan kadar sitokin Th1 yang tak terdeteksi.

Dihubungkan dengan jumlah sel leukosit pada partus prematurus iminen didapatkan jumlah sel leukosit yang lebih banyak daripada kehamilan preterm normal, akan tetapi kadar IL-10 rata-rata lebih rendah. Berdasarkan kepustakaan dikatakan pada onset persalinan akan terjadi peningkatan jumlah sel-sel leukosit terutama adalah sel-sel netrofil dan monosit. Dan disebutkan juga produksi IL-10 didominasi oleh sel Th2, sehingga peningkatan jumlah leukosit yang lebih dominan terdiri dari netrofil dan monosit secara langsung tidak akan meningkatkan kadar IL-10, karena sel Th2 adalah sel-sel limfosit yang bereaksi terhadap suatu inflamasi. Memang IL-10 adalah sitokin yang paling penting dalam reaksi antiinflamasi.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

A. Kesimpulan

Kadar interleukin 10 pada partus prematurus iminen lebih rendah dari kehamilan preterm normal, yang secara statistik terdapat perbedaan bermakna.

B. Saran

1. Untuk melihat hubungan dan pengaruh lebih jauh interleukin 10 pada persalinan preterm, sebaiknya dilakukan penelitian lanjutan.
2. Perlu dilakukan pengukuran kadar interleukin 10 untuk menentukan *cut of point* sebagai diagnosis dini pada kehamilan dengan partus prematurus iminen.
3. Akhirnya perlu dipikirkan pemakaian interleukin 10 sebagai terapi dalam kasus partus prematurus iminen.

DAFTAR PUSTAKA

- Abadi A. Persalinan Preterm. Dalam: Ilmu Kedokteran Fetomaternal. Edisi Pertama, Himpunan Kedokteran Fetomaternal Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia. Surabaya 2004; 364-383.
- Annells MF. Polymorphisms in immunoregulatory genes and the risk of histologic chorioamnionitis in Caucasoid women: a case control study, BMC Pregnancy and Childbirth, 2005
- Appuzzio J, Chan Y, Al- Khan A, Illsley N, Kim PL, Vonhaggen S. Second- trimester Amniotic fluid interleukin-10 concentration predicts preterm delivery. J Matern Fetal Neonatal Med 2004;15 (5):313-317
- Asadullah K, Sterry W, Folk HD, Interlukin-10 Therapy – Review of New Approach, Farmacological Review, 2003, 55:241 – 269.
- Baratawijaya KG. Immunologi Dasar. Sistem Imun. Balai Penerbit FKUI. Jakarta, 2002: 3-17
- Bates MD, Quenby S, Takakuwa K, Johnson PM, Vince GS. Abberant Cytokine Production by peripheral blood mononuclear cells in recurrent pregnancy loss. Human Reproduction 2002;17:2439-2444
- Best B, General Anti Oxidant Actions, Experimental Biology And Medicine, 27:671-682, 2006
- Blidaru IE, Stamatina M, Preterm Birth-New Insights on an Old Problem, The Journal Of Preventive Medicine ,2002; 10 (1): 30-40
- Bocking AD, Challis JRG, Korebrits C. New approaches to the diagnosis of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1999;180
- Cunningham FG et al. Preterm Birth in Williams Obstetrics. 22nd edition. The McGraw Hill Companies. New York. 2005. p 689-727
- Darwin E. Immunologi & Infeksi. Andalas University Press , Padang, Juli 2006
- Dijkstra K. Pathogenesis of Spontaneous Preterm Birth. Prediction Of Spontaneous Preterm Birth. Universiteit of Utrech. Dutch 2002:11-26

- Maksheed M, Raghupathy R, Azizieh F, Farhat R, Hassan N, Bandar A. Circulating Cytokines and CD30 in normal human pregnancy and recurrent spontaneous abortion. *Human reproduction* 2000; 15:2011-2017
- Marzi M. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunology* 1996 ;106:127-133
- Mitchell MD, Simpson KL, Keelan JA. Paradoxical proinflammatory actions of interleukin-10 in human amnion: potential roles in term and preterm labour. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89: 4149-4152.
- Murtha AP, Greig PC, Jimmerson CE and Herber W. Maternal Serum Interleukin- 6 Concentration as a Marker for Impending Preterm Delivery. *Obstetrics & Gynecology* 1998 ; 91 (2): 161-164
- Murphy SP, Sharma S. IL-10 and Pregnancy, *Immunology and Pregnancy*, Gil Mor, 2006
- Peltier MR. Immunology of term and preterm labor. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2003;1:122
- Raghupathy R, Maternal Th1- and Th2- type reactivity to placental antigen in normal human pregnancy and unexplained recurrent spontaneous abortions. *Cell Immunol* 1999;196:122-133
- Roberta R, The Interrelationship Of Maternal Stress, Endocrine, factors and Inflammation on Gestational Length, *Obstetrical and Gynecological Survey* 58 (6); 416-426, 2003
- Robertson SA et al. Essential role for IL 10 in resistance to Lipopolysaccharide-induced preterm labor in mice. *The Journal of Immunology*, 2006, 177: 4888-4896
- Roth I, Corry DB, Locksley RM, Abram JS, Litton MJ, Fisher SJ. Human Placental Cytotrophoblasts Produce the Immunosuppressive Cytokine Interleukin-10. *J. Exp Med* 1996;184: 539-548.
- Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Atosiban was similarly effective but better tolerated than beta-agonist for treatment preterm labour. *Evidence-based Obstet Gynecol* 2001;3
- Sato TA, Keelan JA, Mitchell MD. Critical Paracrine Interactions Between TNF- α and IL-10 Regulate Lipopolysaccharide-Stimulated Human Choriondecidual Cytokine and Prostaglandin E2 Production. *The Journal of Immunology* 2003;170:158-166.

- Dudley DJ, Hunter C, Mitchell MD, Varner MW. Amniotic fluid interleukin-10 (IL-10) concentration during pregnancy and with labor. *Journal of Reproductive Immunology* 1997; 33: 147-156.
- Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Role of tumor necrosis factor- α in the rupture of membranes and preterm pathways. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1159-1162
- Goldenberg RL, Andrews WW, Guerrant RL et al : The preterm prediction Study : Cervical lactoferrin concentration, other markers of lower genital tract infection and preterm. *Am. Journal Obs-Gyn* 2000; 182 (3)
- Greig PC, Murtha AP, Jimmerson CJ, Herbert W, Johnson BR and Allen J. Maternal Serum Interleukin-6 During Pregnancy and During Term and Preterm Labor. *Obstetrics & Gynecology* 1997; 90 (2) : 465-468.
- Gustafsson C, Local immune regulation in human pregnancy with focus on decidual macrophages, 2007
- Hanna N, Hanna I, Hleb M, Wagner E, Doughertyj, Balkundi D, Padbury J, Sharma S. Gestational Age- Dependent Expression Of IL-10 and Its receptor in Human Placental Tissues and Isolated Cytotrophoblasts. *The Journal of Immunology* 2000;164:5721-5728.
- Jaffe RB. Neuroendocrine- Methabolic Regulation of Pregnancy. In : *Reproductive Endocrinology*. 4 th ed. WB. Saunders, Company. 1999: 751-784
- Keelan JA, Blumenstein M, Helliwel RJ, Sato TA, Marvin KW, Mitchell MD. Cytokines, Prostaglandins and parturition a review. *Placenta*. 2003;24 Suppl A: S33-46
- Kindzelskii AL, Huang JB, Chaiworaphongsa T, Fahmy RM, Kim YM, Romero R, Petty HR. Pregnancy alters glucose-6-phosphat dehydrogenase trafficking, cell methabolism, and oxidant release of maternal neutrophils. *J Clin Invest* 2002; 110: 1801-1811
- Lockwood CJ. Testing for risk of preterm delivery. *Clin Lab Med* 2003;23:345-360
- Lunghi L, Ferretti ME, Medici S, Biondi C and Vesce F, Control of human trophoblast, *Reproductive Biology and Endokrinology*, 2007
- Macones GA, Segel SY, Stamilio DM, Morgan MA. Prediction of Delivery among women with early preterm labor by means of clinical chateristics alone. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181

- Silver RM, Peltier MR and Branch DW. The Immunology Of Pregnancy. In: Maternal-Fetal Medicine Principles and Practice. 5th ed. Saunders-Philadelphia 2004; 89-104
- Simpson KL, Keelan JA, Mitchell MD. Labor-Associated Changes in Interleukin-10 production and its Regulation By Immunoregulators in Human Choriondecidua. J Clin Endocrinol Metab 1998;83: 4332-4337
- Splichal I, Trebichavsky I. Cytokines and Other important Inflammatory Mediators in Gestation and Bacterial Intraamniotic Infections. Folia Microbiol 2001;46 :345-351.
- Steer P, Flint C. Preterm Labor and premature rupture of membranes. BMJ 1999;318
- Syarif I, Sulaini P. β hCG Pada Secret Servikovaginalis Sebagai Prediksi Persalinan Preterm. KOGI XII, Yogyakarta, 2003
- Trautman MS, Collmer D, Edwin SS, White W, Mitchell MD, Dudley D. Expression of Interleukin-10 in Human Gestational tissues. J Soc Gynecol Invest 1997;4: 247-253.
- Vesce F, Pavan B, Lunghi L, Giovannini G, Scapoli C. Inhibition Of Amniotic Interleukin-6 and Prostaglandin E2 Release by Ampicillin. Obstet Gynecol 2004;103:108-113
- Yuan M, Jordan F, McInnes IB, Harnett MM, Norman JE. Leukocytes are primed in peripheral blood for activation during term and preterm labour. Molecular Human Reproduction 2009; vol.15; No. 11: 713-724