

Perbandingan kadar interleukin-10 serum antara wanita hamil normal dan hamil dengan ancaman persalinan preterm

H. SURYANA
N. KAMPONO
A. HESTIANTORO

*Departemen Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo,
Jakarta*

Tujuan: Membandingkan kadar interleukin-10 serum wanita hamil normal dan wanita hamil dengan ancaman persalinan preterm.

Tempat: Poliklinik Kebidanan dan lantai III Instalasi Gawat Darurat, Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Bahan dan cara kerja: Penelitian ini menggunakan metode potong lintang, dinilai secara acak serentak 2 populasi yaitu kehamilan normal dan ancaman persalinan preterm dengan jumlah sampel masing-masing 26 pasien. Pemeriksaan kadar interleukin-10 serum dilakukan dengan metode ELISA.

Hasil: Kadar interleukin-10 serum wanita yang mengalami ancaman persalinan preterm (8,28+6,87) pg/ml lebih tinggi bermakna dari kadar interleukin serum wanita hamil normal (4,00+2,40) pg/ml $p < 0,05$.

Kesimpulan: Pada penelitian ini kadar interleukin-10 serum wanita yang mengalami ancaman persalinan preterm lebih tinggi bermakna dari wanita hamil normal.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2006; 30-2: 120-3]

Kata kunci: ancaman persalinan preterm, Th1, Th2, IL-10, TNF- α , koriodesidua, intraamniotik.

Objective: To compare the serum interleukin-10 level of normal pregnant women with that of pregnant women experiencing threatened preterm labor.

Setting: Obstetric Polyclinic and the third floor of Emergency Installation, Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital, Faculty of Medicine, University of Indonesia.

Materials and methods: This is a cross section study where one group of normal pregnant women was compared with another group of pregnant women with threatened preterm labor. Both groups were designed to have 26 patients. The interleukin-10 level was evaluated with ELISA method.

Result: The serum interleukin-10 level of pregnant women with threatened preterm labor was 8,28+6,87 pg/ml, significantly higher than that of normal pregnant women which was 4,00+2,40 pg/ml, with p value $< 0,05$.

Conclusion: Based on this research we concluded that the serum interleukin-10 level of pregnant women with threatened preterm labor was significantly higher than that of normal pregnant women.

[Indones J Obstet Gynecol 2006; 30-2: 120-3]

Keywords: threatened preterm labor, Th1, Th2, IL-10, TNF- α , choriodecidua, intraamniotic.

PENDAHULUAN

Persalinan preterm adalah persalinan yang terjadi sebelum usia kehamilan 37 minggu lengkap. Bayi prematur yang dilahirkan merupakan penyebab utama mortalitas dan morbiditas perinatal.^{1,2} Di negara maju kelahiran preterm merupakan penyebab 70% kematian perinatal, dan 50% kelainan neurologi jangka panjang.^{2,3} Meskipun telah dilakukan penelitian selama hampir empat dekade namun penyebab dan alur mekanisme sesungguhnya persalinan preterm masih belum jelas seluruhnya. Angka kejadian persalinan preterm sendiri dari tahun ke tahun tidak mengalami penurunan, bahkan menurut beberapa penelitian ada kecenderungan meningkat.^{1,2} Ke-

nyataan bahwa angka bertahan hidup bayi prematur telah jauh meningkat dibandingkan sebelumnya adalah berkat kemajuan perinatologi, manfaat pematangan paru dengan kortikosteroid dan pencegahan infeksi streptokokus beta (GBS) dengan antibiotik.^{2,3} Masalah yang ditimbulkan oleh persalinan preterm ini setiap tahunnya menghabiskan sumber daya pelayanan kesehatan yang luar biasa besarnya, dan merupakan beban tersendiri bagi negara berkembang.

Sebagaimana diketahui bahwa keberhasilan suatu kehamilan tergantung pada tercapainya apa yang disebut *immunology privilege* janin-plasenta, sehingga janin-plasenta dapat bertahan sebagai semiallograf dalam tubuh ibu. Salah satu meka-

nisme tercapainya *immunology privilege* adalah melalui dominasi sitokin-Th2 yang anti inflamasi yang akan menekan sitokin-Th1 yang pro inflamasi pada koriodesidua.³ Bila yang terjadi adalah dominasi sitokin-Th1, maka kehamilan yang terjadi akan mengalami kegagalan yang dapat bermanifestasi sebagai abortus, IUFD, IUGR atau persalinan preterm.^{4,5,6,7,8,9} Persalinan terjadi bila terjadi "pembatalan" *immunology privilege* tersebut, yang ditandai dengan pergeseran dari dominasi sitokin antiinflamasi Th2 ke dominasi sitokin proinflamasi Th1 seperti pada saat kehamilan mendekati aterm. Sementara persalinan preterm terjadi bila terjadi "pembatalan dini" *immunology privilege* tersebut yang dipicu oleh berbagai sebab.³

Pada penelitian dengan eksplan koriodesidua yang dirangsang lipopolisakarida diketahui bahwa peningkatan TNF- α (sitokin-Th1) yang terjadi selain meningkatkan IL-1 β dan PG juga merangsang produksi IL-10 (sitokin-Th2). Namun peningkatan IL-10 ini tidak cukup kuat untuk menekan TNF- α dan mengembalikan dominasi sitokin-Th2, sehingga terjadilah persalinan preterm. Oleh karena itu dapat disimpulkan pada persalinan preterm yang disebabkan infeksi terjadi peningkatan IL-10.^{10,11}

Adanya perubahan kadar sitokin terutama terjadi pada koriodesidua sebagai interface janin-ibu.^{17,12,13} Dikatakan perubahan kadar sitokin juga terjadi pada cairan amnion^{14,15,16} dan dalam darah tepi.^{4,6,7,8} Oleh karena pemeriksaan sitokin pada desidua hampir tidak mungkin dilakukan secara *in vivo*, maka oleh beberapa peneliti dicoba untuk mencari korelasi antara persalinan preterm dan kadar sitokin dalam darah tepi, dengan hasil yang masih kontroversial.^{17,18}

Pada penelitian ini kami mencoba melihat perbedaan kadar IL-10 darah tepi pada wanita yang mengalami ancaman persalinan preterm dan wanita hamil normal pada usia kehamilan yang sama.

BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini dilakukan di Poliklinik Kandungan dan IGD lantai III RS Dr. Cipto Mangunkusumo. Kelompok kasus diambil dari pasien-pasien IGD lantai III yang mengalami ancaman persalinan preterm, yang terdiri dari 32 sampel dengan rata-rata usia ibu $26,88 \pm 5,90$ tahun dan usia kehamilan rata-rata $31,36 \pm 2,69$ minggu. Di antaranya terdapat HAP PPT sebanyak 8 kasus (25%), flour albus 20 kasus (62,50%), ketuban pecah 7 kasus (21,9%). Sementara kelompok kontrol diambil dari Poliklinik Kandungan Pegawai yang terdiri dari 29 sampel dengan rata-rata usia ibu 29,9 tahun dan

usia kehamilan 31,9 minggu. Di antaranya terdapat flour albus sebanyak 5 kasus (17,24%), 5 kasus dengan riwayat abortus dan 3 kasus dengan riwayat abortus berulang (lihat Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik kelompok Kasus dan kelompok kontrol

Karakteristik Kelompok	Kasus		Kontrol	
	n	%	n	%
Jumlah	32	100	29	100
Riwayat abortus	1	3,13	5	17,24
Riwayat abortus berulang	0	0	3	10,34
Fluor albus	11	34,38	5	17,24
KPD	3	9,38	0	0
HAP PPT	3	9,38	0	0
KPD + Flour albus	4	12,50	0	0
HAP PPT + Fluor albus	5	15,63	0	0

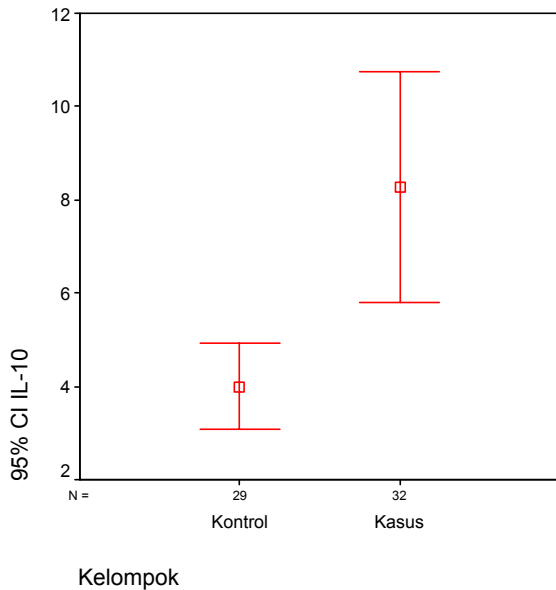
Darah vena pasien diambil sebanyak 5 cc dan dipindahkan ke dalam tabung SST (gel pemisah serum) dengan pengaktif pembekuan dan didiamkan sampai darah membeku. Selanjutnya tabung SST dengan darah beku disentrifus selama 15 menit dengan 1000 g. Serum yang terbentuk diambil dan dimasukkan ke dalam tabung polipropilen, ditutup, diberi label dan dibekukan pada -20°C s/d -80°C . Serum yang terkumpul selanjutnya ditentukan kadar IL-10 dengan cara *enzyme-linked immunosorbent assay*. Koefisien variasi intra assay dan interassay pada sampel serum adalah 3,7% dan 6,9%. Kadar ditentukan dengan densitas optikal pada 450 nm dan 540 nm dengan menggunakan *96-well microplate reader* (BioRad). Analisa statistik dilakukan dengan menggunakan program SPSS.

HASIL

Dari pemeriksaan dengan ELISA didapatkan rata-rata kadar IL-10 serum pada kelompok wanita hamil yang mengalami ancaman persalinan preterm adalah $8,28 \pm 6,88$ pg/ml, lebih tinggi dari kelompok wanita hamil normal dengan kadar IL-10 serum $4,00 \pm 2,40$ pg/ml secara bermakna ($p < 0,05$) (lihat Tabel 2 dan Grafik 1).

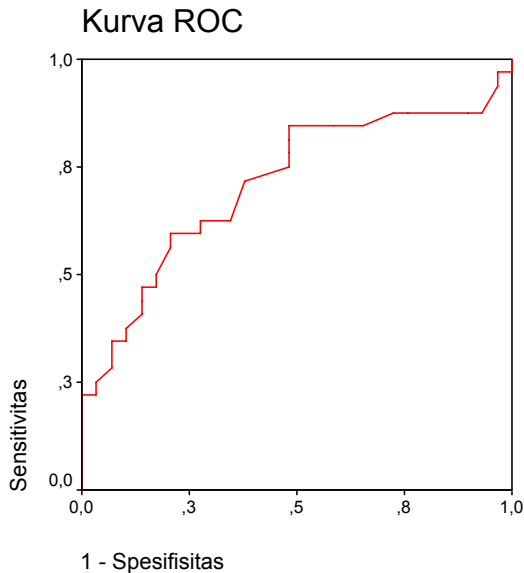
Tabel 2. Perbandingan kadar IL-10 serum kelompok kasus dan kelompok kontrol

Kontraksi	n	Kadar IL-10 serum (pg/ml)		
		Mean	Std Deviasi	Std Error Mean
Kontrol	29	4,00	2,40	0,45
Kasus	32	8,28	6,87	1,21



Grafik 1. Perbandingan kadar IL-10 serum kelompok kasus dan kelompok kontrol

Sementara bila dilihat kurva ROC maka biasa



Grafik 2. Kurva ROC

ditetapkan kadar IL-10 serum 3,542 pg/ml sebagai *cut-off point* dengan sensitivitas sebesar 81,3% dan spesifitas sebesar 51,7%.

DISKUSI

Penelitian ini merupakan suatu penelitian pendahuluan untuk melihat perbedaan kadar IL-10 pada darah tepi wanita hamil yang mengalami ancaman persalinan preterm dibandingkan dengan wanita hamil normal.

Telah diketahui bahwa keberhasilan suatu kehamilan tergantung pada dominasi sitokin-Th2, (IL-10), sementara dominasi sitokin-Th1 (TNF- α) mengakibatkan gagalnya kehamilan. Namun ada pula penelitian yang mengatakan sebaliknya.¹⁷

Hasil yang kontradiktif ini kemungkinan disebabkan karena:

1. Gangguan keseimbangan sitokin-Th1 dan sitokin-Th2 dapat bertindak sebagai penyebab primer kegagalan kehamilan, juga dapat sebagai akibat yang dipicu oleh penyebab lain.
2. Pada saat kehamilan, abortus dan persalinan preterm kadar sitokin dalam darah, pada koriodesidua dan di dalam cairan amnion akan menampilkan peran yang berbeda dan memberikan gambaran kadar yang berbeda-beda.

Adapun penyebab tersering dari pergeseran produksi sitokin dari dominasi sitokin-Th2 (IL-10) ke sitokin-Th1 (TNF- α) yang menyebabkan ancaman persalinan preterm pada wanita hamil Indonesia adalah peradangan di mana infeksi merupakan salah satu penyebab yang terpenting.

Atas dasar itu kami menduga pada persalinan preterm terancam pada wanita hamil di Indonesia justru akan terjadi peningkatan IL-10 (Th2), baik pada koriodesidua dan pada darah tepi. Hasil penelitian membenarkan dugaan tersebut (lihat Tabel 2 dan Grafik 1), di mana kadar IL-10 serum wanita yang mengalami ancaman persalinan preterm lebih tinggi bermakna dari wanita hamil normal ($8,28 \pm 6,87$ pg/ml vs $4,00 \pm 2,40$ pg/ml). Dalam kepustakaan dikatakan bila perangsang TNF- α dapat dihilangkan maka ada kemungkinan IL-10 yang meningkat itu dapat menekan TNF- α dan mempertahankan kehamilan.¹¹ Demikian pula pada pemberian IL-10 dapat menghentikan kontraksi uterus pada kehamilan monyet rhesus yang dipicu oleh IL-1 β .¹⁹

Secara keseluruhan hasil penelitian ini sebagian besar sejalan dengan hasil penelitian-penelitian lain. Namun penelitian ini melibatkan sampel yang terlalu kecil dan hanya memeriksa kadar IL-10 pada satu kompartemen yaitu dalam serum, sehingga hasilnya perlu dikonfirmasi dengan penelitian yang lebih besar. Untuk mengetahui gambaran sitokin Th1 maupun Th2 dan peranannya secara keseluruhan pada wanita hamil, saat persalinan preterm dan pada wanita tidak hamil,

maka perlu diperiksa kadar kedua jenis sitokin tersebut baik dalam darah perifer, pada koriodesidua dan intra-amniotik.

KESIMPULAN

Kadar IL-10 serum wanita hamil dengan ancaman persalinan preterm lebih tinggi bermakna dari kadar IL-10 serum wanita hamil normal pada usia kehamilan yang sama.

Saran

1. Dilakukan evaluasi kadar sitokin Th1 (TNF- α) dan Th2 (IL-10) dalam darah tepi ibu, pada koriodesidua dan intraamniotik pada kehamilan, saat persalinan preterm dan pada wanita tidak hamil untuk memperoleh gambaran yang menyeluruh.
2. Mencari perbandingan antara rasio TNF-/(IL-10 serum wanita hamil yang mengalami ancaman persalinan preterm dan rasio TNF-/(IL-10 serum wanita hamil normal.

RUJUKAN

1. Dudley DJ. Immunoendocrinology of preterm labor: The link between corticotropin-releasing hormone and inflammation. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(1 Pt 3): S251-6.
2. Shah P, Ohlsson A. Literature Review of Low Birth Weight, including Small for Gestational Age and Preterm Birth. *Toronto Public Health* 2002: 96-100.
3. Peltier MR. Immunology of term and preterm labor. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2003; 1(1): 122-32.
4. Makhseed 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(9): 2011-7.
5. Marzi M. Characterization of type 1 and type 2 cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunology* 1996; 106(1): 127-33.
6. Makhseed M. Mitogen-induced cytokine responses of maternal peripheral blood lymphocytes indicate a differential Th-type bias in normal pregnancy and pregnancy failure. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42(5): 273-81.
7. Raghupathy R. Maternal Th1- and Th2-type reactivity to placental antigens in normal human pregnancy and unexplained recurrent spontaneous abortions. *Cell Immunol* 1999; 196(2): 122-30.
8. Raghupathy R, Makhseed M, Azizieh F, Omu A, Gupta M, Farhat R. Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Human Reproduction* 2000 15(3): 713-8.
9. Rivera DL, Ollister SM, Liu JH, Thompson, Zhang XJ, Pennline K. Interleukin-10 attenuates experimental fetal growth restriction and demise. *FASEB J* 1998; 12: 189-97.
10. Simpson KL, Keelan JA, Mitchell MD. Labor-Associated Changes in Interleukin-10 Production and Its Regulation by Immunomodulators in Human Choriondecidua. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(12): 4332-7.
11. 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: 158-66.
12. Trautman MS, Collmer D, Edwin SS, White W, Mitchell MD, Dudley D. Expression of interleukin-10 in human gestational tissues. *J Soc Gynecol Investig* 1997; 4(5): 247-53.
13. Hanna N, Hanna I, Hleb M, Wagner E, Dougherty J, Balkundi D. Gestational Age-Dependent Expression of IL-10 and Its Receptor in Human Placental Tissues and Isolated Cytotrophoblasts. *The Journal of Immunology* 2000; 164: 5721-8.
14. Greig PC, Herbert WN, Robinette BL, Teot LA. Amniotic fluid interleukin-10 concentrations increase through pregnancy and are elevated in patients with preterm labor associated with intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1223-7.
15. Apuzzio 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): 313-7.
16. Mitchell MD, Aimpson KL, Keelan JA. Paradoxical proinflammatory actions of interleukin-10 in human amnion: potential roles in term and preterm labour. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(8): 4149-52.
17. Bates MD, Quenby S, Takakuwa K, Johnson PM, Vince GS. Aberrant cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction* 2002; 17(9): 2439-44.
18. Vassiliadis S, Ranella A, Papadimitriou L, Makrygiannakis A, Athanassakis I. Serum levels of pro- and anti-inflammatory cytokines in non-pregnant women, during pregnancy, labour and abortion. *Mediators of inflammation* 1998; 7: 69-72.
19. Sadowsky DW, Novy MJ, Witkin SS, Gravett MG. Dexamethasone or interleukin-10 blocks interleukin-1-induced uterine contractions in pregnant rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 252-63.