

KADAR HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN-G (HLA-G) DAN TUMOR NECROSIS FAKTOR ALPHA (TNF- α) PADA ABORTUS DAN KEHAMILAN NORMAL

Kresno Condro Adhi¹, Sri Sulistyowati², Supriyadi Hari Respati³

ABSTRACT

Background: Abortion is one of the causes of maternal morbidity and mortality. Rejection of the fetus due to recognition of paternal antigens by the maternal immune system, is suspected to be a cause of unexplained pregnancy loss. Human Leukocyte Antigen G (HLA-G) expressed by throphoblast and Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) suspected as one of important inflammatory mediators associated with abortion.

Objective : To analyze levels of the HLA-G and TNF- α in the serum of abortion and normal pregnancy.

Method: Observational analytic with Cross sectional approach at the Obstetric and Gynecology Department Dr. Moewardi hospital Surakarta and Prodia laboratory since August - November 2014. Number of sample studied was 40 sample divided into 2 groups, 20 sample abortion and 20 sample normal pregnancy. All the sample were examined the HLA-G and TNF- α serum level by ELISA method and analyze by t test with CI 95%.

Result and Discussion: Average value of HLA-G in abortion group was $55,0246 \pm 26,01$ ng/ml and normal pregnancy group with an average $76,7200 \pm 32,18$ ng/ml with $p=0,024$ ($p \leq 0,05$). Average value of TNF- α in abortion group was $3,83 \pm 1,52$ ng/ml and normal pregnancy group with an average $2,76 \pm 1,49$ ng/ml with $p=0,032$ ($p \leq 0,05$).

Conclusion: In the abortion serum level of HLA-G is lower and TNF- α is higher than normal pregnancy.

Keywords: Abortion, HLA-G, TNF- α .

ABSTRAK

Latar Belakang : Abortus merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas maternal. Adanya penolakan janin karena adanya antigen paternal oleh sistem imun ibu, diduga menjadi salah satu penyebab terjadinya abortus. Human Leukocyte Antigen G (HLA-G) yang dihasilkan oleh trofoblas dan Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) diduga sebagai salah satu mediator yang berhubungan dengan terjadinya abortus.

Tujuan : Mengetahui kadar HLA-G dan TNF- α serum pada abortus dan kehamilan normal

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik menggunakan pendekatan *Cross Sectional* yang dilakukan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta pada bulan Agustus - November 2014. Total sampel 40 dibagi menjadi 2 kelompok, 20 sampel kelompok abortus dan 20 sampel kelompok kehamilan normal. Semua sampel dilakukan pemeriksaan serum kadar HLA-G dan TNF- α dengan menggunakan metode ELISA. Analisis menggunakan uji t dengan nilai kepercayaan 95%.

Hasil dan Pembahasan: Rerata kadar serum HLA-G pada kelompok abortus adalah $55,0246 \pm 26,01$ ng/ml dan kelompok kehamilan normal $76,7200 \pm 32,18$ ng/ml, dengan nilai $p=0,024$ ($p \leq 0,05$). Rerata kadar serum TNF- α pada kelompok abortus $3,83 \pm 1,52$ ng/ml dan kelompok kehamilan normal $2,76 \pm 1,49$ ng/ml dengan nilai $p=0,032$ ($p \leq 0,05$).

^{1,2,3} Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNS/RSUD Dr. Moewardi Surakarta

Kesimpulan: Pada abortus kadar serum HLA-G lebih rendah dan TNF- α lebih tinggi bila dibandingkan dengan kehamilan normal.

Kata kunci : Abortus, HLA-G, TNF- α .

PENDAHULUAN

Abortus adalah terganggunya atau keluarnya sebagian atau seluruh hasil konsepsi, yang berakibat pada kematian janin serta ekspulsi dari janin atau embrio tersebut pada usia kehamilan kurang dari 20 minggu atau berat badan janin kurang dari 500 gram.¹ Kejadian abortus berdasarkan data yang dikumpulkan di rumah sakit pada umumnya berkisar antara 15–20%.² Di Indonesia kejadian abortus setiap tahun sekitar 2 juta yang berarti terdapat 23 kasus abortus per 100 kelahiran hidup.³

Proses implantasi yang berhasil pada kehamilan normal tergantung pada terbentuknya suatu "blocking factor" yang terbentuk oleh ibu hamil yang berguna mencegah penolakan antigen paternal.⁴

Human Leukocyte Antigen -G merupakan molekul MHC kelas Ib non klasik, bersifat non - polimorfisme dan memiliki kemampuan menghambat aktifitas *Natural Killer (NK) cell* dan *Large Granular Lymphocytes (LGLs)* desidua, melawan trofoblas sehingga HLA-G berfungsi untuk melindungi trofoblas dari pengaruh imun maternal atau serangan sitotoksik.⁵ *Human Leukocyte Antigen -G* secara fisiologis mempunyai fungsi yang berhubungan dengan angiogenesis dan plasentasi, dimana sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa HLA-G memiliki mekanisme yang memungkinkan trofoblas masuk kedalam desidua tanpa diserang sel-sel limfosit dan NK sel. Trofoblas adalah satu-satunya sel konseptus yang berkontak langsung dengan jaringan atau darah maternal yang akan membentuk sirkulasi uteroplasental. Invasi dan migrasi trofoblas

mungkin dikontrol oleh komponen dari trofoblas itu sendiri dan maternal *microenvironment*, melalui interaksi molekuler dan seluler.⁶ Diduga bahwa trofoblas dengan kadar HLA-G yang tidak efektif atau rendah rentan diserang oleh sel NK desidua dan dengan adanya kematian sel trofoblast maka akan menyebabkan produksi Human Chorionic Gonadotropine (HCG) turun. Kondisi ini menyebabkan korpus luteum sebagai penghasil progesteron menjadi tidak terpelihara dan akhirnya menyebabkan progesteron turun. Penurunan progesteron ini berperan penting terhadap proses terjadinya abortus. Bentuk serum HLA-G mempunyai potensi jangkauan yang lebih luas dari pada bentuk membran HLA-G dan memiliki fungsi yang sama tidak hanya lokal tetapi juga sistemik.⁷

Sitokin pro-inflamasi *Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α)* berperan dalam mekanisme terjadinya abortus dengan menghambat invasi trofoblas ke desidua. *Tumor Necrosis Factor Alpha* juga terbukti menurunkan fungsi endokrin dari trofoblas, sehingga menyebabkan turunnya ekspresi HLA-G, suatu antigen yang berperan dalam menjaga toleransi maternal-fetus. Sel trofoblas pada kehamilan dengan abortus lebih peka pada apoptosis sehingga terjadi respon sitokin inflamasi dan hipoksia dibandingkan dengan hamil normal yang akhirnya menyebabkan tidak normalnya plasenta, tidak adekuatnya remodeling arteri spiralis dan insufisiensi pembuluh darah uteroplasenta. Pengaruh lain dari TNF- α adalah menghambat perkembangan trofoblas sehingga mengganggu perkembangan plasenta dan invasi dari arteri spiralis serta terjadi kerusakan di endothelium

yang dapat merusak pembuluh darah di desidua, akhirnya terjadi gangguan proses implantasi dan menyebabkan Abortus.⁸

Tumor Necrosis Factor Alpha adalah salah satu mediator inflamasi yang penting dan memulai reaksi imflamasi pada sistem imun innate, yang sebagian besar dihasilkan oleh Monosit, Makrofag, Limfosit T dan Limfosit B. Fungsi utama TNF- α adalah sebagai pro-inflamasi, sehingga memicu demam, anorexia, shock, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, mengaktivasi sel NK, serta thrombosis. TNF- α juga memiliki hubungan yang erat dengan progesteron, dimana kadar TNF- α akan meningkat saat kadar progesteron menurun.

Menurut uraian diatas , HLA-G dan TNF- α memainkan peran penting tidak hanya pada toleransi janin dan ibu, tapi juga memodulasi respon inflamasi, promoting dan menjaga toleransi perifer dalam kondisi fisiologis dan patologi. Sehingga adanya ketidakseimbangan

dalam ekspresi salah satu atau kedua molekul tersebut akan mengganggu proses kehamilan hingga dapat terjadi abortus

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *Cross sectional* pada serum HLA-G dan TNF- α pasien abortus dan kehamilan normal. Penelitian dilakukan mulai bulan Agustus – November 2014, di bagian Obstetri dan Ginekologi RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Total sampel berdasarkan rumus dari Murti adalah 40 yang terdiri dari 20 sampel abortus dan 20 sampel kehamilan normal.⁹ Semua sampel diperiksa kadar serum HLA-G dan TNF- α menggunakan metode ELISA. Uji statistik menggunakan uji t dengan nilai kepercayaan 95%. Reagen HLA-G yang digunakan pada penelitian ini yaitu The RD194070100R Human sHLA-G ELISA dan reagen untuk TNF- α yaitu Reagen Human TNF-/ TNFSF1A Immunoassay

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik subjek penelitian

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

No	Variabel	Abortus (a = 100)		Normal (a = 100)	
		Jumlah	%	Jumlah	%
1	Pendidikan				
	SD	3	15	8	40
	SMP	8	40	7	35
2	Pekerjaan				
	Kerja	13	65	13	65
	Tidak bekerja	7	35	7	35
3	Usia				
	≤ 20 tahun	4	20	4	20
	21-35 tahun	16	80	16	80

Total subjek penelitian adalah 200 terbagi dalam kelompok abortus normal. Karakteristik pekerjaan

dan usia pada kedua kelompok sebanding, mayoritas bekerja dan berusia antara 21-5 tahun.

Kadar HLA-G dan TNF- α pada Abortus dan Kehamilan NormalTabel 2. Kadar HLA-G dan TNF- α pada Abortus dan Kehamilan Normal

Kadar	Rerata		p
	Abortus	Normal	
HLA-G (ng/ml)	55.02 \pm 26.01	76.72 \pm 32.18	0.024*
TNF- α (ng./ml)	3.83 \pm 1.52	2.76 \pm 1.49	0.032*

*Signifikansi <0,05

Rerata kadar HLA-G lebih rendah pada kelompok abortus (55,02 \pm 26,01 ng/mL), dibandingkan dengan hamil normal (76,72 \pm 32,18 ng/mL) dengan p=0,024 (p<0,05).

Rerata kadar TNF- α lebih tinggi pada abortus (3,83 \pm 1,52 ng/mL), dibandingkan dengan hamil normal (2,76 \pm 1,49 ng/mL) dengan nilai p=0,032 (p<0,05).

Proses implantasi yang berhasil pada manusia tergantung pada sistem pengenalan imun terhadap embrio sejak dini dan respon maternal imun terhadap embrio tersebut. *Human Leukocyte Antigen* (HLA-G), suatu HLA kelas I non klasik yang berperan penting untuk mengatur sekresi sitokin sebagai pengontrol invasi trofoblas dan mengatur toleransi imun secara lokal. HLA-G secara dominan diekspresikan di trofoblas ekstra vili pada plasenta dan pada pembentukan sistem hematopoetik berasal dari *extraembryonic yolk sac*. HLA-G dapat melindungi trofoblas dari intoleransi imun maternal-fetal dan memungkinkan sel trofoblas untuk menginvasi uterus.

Kadar serum HLA-G dapat dideteksi pada serum ibu dan darah tali pusat, yang menunjukkan bahwa HLA-G dapat melindungi trofoblas janin dari serangan sel NK ibu dan memberikan toleransi kekebalan janin terhadap ibu.⁷ Tingginya kadar HLA-G serum meningkatkan respon Th2

yang berhubungan dengan kehamilan normal. Kadar HLA-G yang tinggi menyebabkan respon dari sitokin Th2 berkembang dan itu penting dalam pemeliharaan kehamilan, sedangkan kadar HLA-G yang rendah dapat meningkatkan ekspresi dari sitokoin Th1.¹⁰

Pada penelitian ini, kadar HLA-G pada abortus lebih rendah dari kehamilan normal. Hal ini mungkin di karenakan adanya gangguan toleransi sistem imun maternal dari antigen janin kemudian menyebabkan kadar HLA-G serum tidak optimal atau rendah yang berakibat invasi trofoblas ke desidua tidak adekuat pada saat proses plasentasi sehingga terjadi gangguan remodelling arteri spiralis yang akan menyebabkan perfusi uteroplasenta yang buruk dan akan menyebabkan kematian sel trofoblast. Dengan adanya kematian sel trofoblast maka akan menyebabkan produksi HCG turun. Kondisi ini menyebabkan korpus luteum sebagai penghasil progesteron menjadi tidak terpelihara dan akhirnya menyebabkan progesteron turun. Penurunan progesteron ini berperan penting terhadap proses terjadinya abortus. Penelitian yang dilakukan oleh Gonzales di Pamplona, Spanyol juga mendapatkan hasil yang sama yaitu rendahnya kadar HLA-G pada kasus abortus sehingga HLA-G diduga berperan penting dalam keberhasilan kehamilan.⁴ Dahl menyatakan bahwa HLA-G dapat digunakan sebagai marker

untuk keberhasilan kehamilan, dimana kadar HLA-G yang rendah akan sangat meningkatkan risiko terjadinya kegagalan kehamilan.¹¹ Penelitian Bhalla mendapatkan hasil yang berbeda dengan penelitian ini yaitu tidak ada perbedaan ekspresi HLA-G yang signifikan antara abortus berulang dan kehamilan normal. Tetapi dijelaskan sendiri oleh peneliti bahwa kecilnya jumlah sampel kemungkinan besar berperan dalam hasil yang tidak signifikan.¹²

Pemeriksaan kadar TNF- α serum pada penelitian ini lebih tinggi pada kelompok abortus bila dibandingkan dengan kelompok hamil normal. Seperti penelitian ini Al-Hilli juga mendapatkan hasil yang sama yaitu terdapat hubungan antara peningkatan kadar TNF- α dengan kejadian abortus. Dan angka kejadian sangat signifikan terutama pada penelitian terhadap abortus berulang dengan kehamilan normal.¹³ Menurut Calleja-Agius kondisi kariotip yang abnormal akan memacu respon inflamasi, dan akan meningkatkan kadar TNF- α secara signifikan.¹⁴ Kristiyan dalam penelitiannya juga mendapatkan rerata kadar TNF- α pada abortus lebih tinggi dibandingkan kadarnya pada kehamilan normal.¹⁵ Demikian juga penelitian yang dilakukan oleh Hua bahwa TNF- α berperan penting dalam perkembangan fetus, dimana peningkatan kadar TNF- α akan mengakibatkan abortus yang berhubungan dengan faktor autoimun.¹⁶ Tetapi menurut Kaur dalam penelitiannya tidak ada perbedaan yang signifikan terhadap kadar TNF- α pada kehamilan normal dan abortus. Peneliti juga mengemukakan bahwa kecilnya jumlah sampel mungkin berperan dalam hasil penelitiannya.¹⁷

Tumor Necrosis Faktor Alpha menginduksi banyak perubahan lokal terlihat pada reaksi inflamasi akut seperti peningkatan permeabilitas pembuluh darah, memicu produksi kemokin, dan ekspresi molekul adhesi pada endotel vaskular. TNF- α yang berlebihan memiliki efek menghambat pertumbuhan trofoblas,

mengganggu perkembangan plasenta dan invasi arteri spiral, merusak endotel, dan dapat merusak pembuluh darah desidua serta mengganggu sistem antikoagulan dan dapat menyebabkan trombosis plasenta sehingga dapat menyebabkan abortus.¹⁸ Mekanisme yang paling mungkin TNF- α menyebabkan abortus adalah dengan mekanisme apoptosis sel trofoblas. TNF- α memiliki sifat "sitotoksik" terhadap sel trofoblas sehingga akan berakibat kematian sel trofoblas. Selain itu TNF- α juga akan menekan produksi HLA-G oleh trofoblas sehingga toleransi maternal-fetal akan terganggu dan mengakibatkan NK sel dapat membunuh sel trofoblas.¹⁹

KESIMPULAN DAN SARAN

Pada abortus kadar HLA-G lebih rendah dan kadar TNF- α lebih tinggi bila dibandingkan dengan kehamilan normal.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cunningham FG, Giant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wentstrom KD. 2010. Williams Obstetrics 23rd ed. New York: McGraw Hill; 2010. Pp; 855-77.
2. Gracia CR, Sammel MD, Chittams J, Hummel AC, Shaunik A, Barnhart KT. Risk factors for spontaneous abortion in early symptomatic first-trimester pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5 Pt 1):993-9.
3. Haryadi R. Ilmu Kedokteran Fetomaternal. Surabaya: HKFM, 2004. Abortus Spontan; 326-336.
4. González A, Rebmann V, LeMaout J, Horn PA, Carosella ED, Alegre E. The immunosuppressive molecule HLA-G and its clinical implications. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2012;49(3):63-84
5. Fanchin R, Gallot V, Rouas-Freiss N, Frydman R, Carosella ED. Implication of HLA-G in human embryo implantation. *Hum Immunol.* 2007; 68(4): 259-63.
6. Kwak-Kim J, Park JC, Ahn HK, Kim JW, Gilman-Sachs A. Immunological modes of pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2010;63(6):611-23.

7. Laskowska M, Oleszczuk J. Serum soluble human leukocyte antigen-G in pregnancies complicated by severe preeclampsia. *Archives of Perinatal Medicine*. 2011;17(3):147-52
8. Rai R. *Dewhurst's Textbook of Obstetrics & Gynaecology for Postgraduates*. Blackwell Science 7th edition. 2007. Chapter 13, Recurrent miscarriage; p.100-105.
9. Murti, Bhisma. *Desain dan Ukuran Sampel untuk Penelitian Kuantitatif dan kualitatif di Bidang Kesehatan*. Yogyakarta: Gadjah Mada Univerity Press. 2010
10. Clark DA, Chaouat G, Wong K, Gorczynski RM, Kinsky R. Tolerance mechanisms in pregnancy: a reappraisal of the role of class I paternal MHC antigens. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(2):93-103.
11. Dahl M, Hviid TV. Human Leucocyte antigen class Ib molecules in pregnancy success and early pregnancy loss. *Hum Reprod Update*. 2012;18(1):92-109.
12. Bhalla A, Stone PR, Liddell HS, Zanderigo A, Chamley LW. Comparison of the expression of human leukocyte antigen (HLA)-G and HLA-E in women with normal pregnancy and those with recurrent miscarriage. *Reproduction*. 2006;131(3):583-9.
13. Al-Hilli NM. Maternal serum tumor necrosis factor alpha in patients with missed and recurrent miscarriage. *Medical Journal of Babylon*. 2009; 6(3-4):521-526.
14. Calleja-Agius J, Muttukhrisna S, Pizzey AR, Jauniaux E. Pro-and antiinflammatory cytokines in threatened miscarriages. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(1):83. e8-16.
15. Kristiyan, Handono B, Effendi JS. The level of TNF- α serum is higher in incomplete abortion compared to threatened abortion and normal pregnancy. *Indones J Obstet Gynecol*. 2011;35(3):119-121
16. Hua F, Li CH, Wang H, Xu HG. Relationship between expression of COX-2, TNF - α , IL-6 and autoimmune-type recurrent miscarriage. *Asian Pac J Trop Med*. 2013;6(12):990-4
17. Kaur A, Kaur A. Recurrent pregnancy loss : TNF- α and IL-10 polymorphism. *J Hum Reprod Sci*. 2011;4(2):91-4
18. Aruna M, Sudheer PS, Andal S, Tarakeswari S, Reddy AG, Thangaraj K, et al. HLA-G polymorphism patterns show lack of detectable association with recurrent spontaneous abortion. *Tissue Antigens*. 2010;76(3):216-22.
19. Yu XW, Li X, Ren YH, Li XC. Tumor necrosis factor- α receptor polymorphism and serum soluble TNFR 1 in early spontaneous miscarriage. *Cell Biol Int*. 2007;31(11):1396-9.