

Perbandingan kadar *regulatory T-cells* antara kehamilan normal dan abortus

I. SUHEIMI
A. HESTIANTORO
J. PRIHARTONO*

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

Tujuan: Untuk mengetahui peran T_{reg} dalam kelangsungan kehamilan dengan mengukur kadar T_{reg} dalam kehamilan normal di bawah 20 minggu, mengukur kadar T_{reg} dalam kejadian abortus dan membandingkan kadar T_{reg} dalam kehamilan normal di bawah 20 minggu dan dalam kejadian abortus.

Tempat: RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, baik di IGD lantai 3 maupun poliklinik Obstetri dan Ginekologi.

Bahan dan cara kerja: Penelitian bersifat penelitian observasional tanpa intervensi berupa studi *comparative cross-sectional*, dilakukan pada kelompok perempuan hamil normal dan kelompok perempuan yang mengalami abortus yang datang ke tempat penelitian. Pengumpulan data dilakukan sejak subjek penelitian datang di IGD lantai 3 atau poliklinik Obstetri dan Ginekologi RSCM. Jika kasus sesuai dengan kriteria penerimaan dan penolakan maka dilakukan *informed consent* untuk mendapat persetujuan penelitian. Diambil darah vena pasien sebanyak 50 mikroliter dan dimasukkan ke dalam alat *flowcytometry* dengan reagen spesifik untuk pemeriksaan CD45 (Per-CP-347464), CD4 (SIPC-340133) dan CD25 (PE-341009) untuk kemudian dihitung jumlah T_{reg} dengan sistem *lyse no washed* menggunakan *software cellquest pro*. Output dari alat *flowcytometry* tersebut kemudian dicatat. Pasien dengan kehamilan normal (kelompok kontrol) di *follow-up* sampai kehamilannya mencapai 20 minggu untuk memastikan tidak terjadinya abortus sampai batas waktu tersebut. Jika pasien dengan kehamilan normal pada saat pemeriksaan ternyata mengalami abortus di bawah 20 minggu, maka pasien tersebut akan dimasukkan ke dalam kelompok dengan kejadian abortus (kelompok kasus).

Hasil: Pada uji statistik perbandingan rerata persentase sel CD45 didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antar kedua kelompok, di mana rerata kelompok kasus adalah $10,96 \pm 6,57\%$ sel dibandingkan dengan rerata $9,60 \pm 5,30\%$ sel pada kelompok kontrol dengan $p = 0,610$. Pada perbandingan kadar T_{reg} dari hasil uji statistik didapatkan Median pada kelompok kasus ($2,45 \text{ sel}/\mu\text{l}$) dibandingkan dengan Median kelompok kontrol ($2,53 \text{ sel}/\mu\text{l}$) tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik dengan $p = 0,946$ (uji korelasi Mann-Whitney).

Kesimpulan: Penelitian ini mendapatkan bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar *Regulatory T-cells* (T_{reg}) dengan kejadian abortus.

[Maj Obstet Ginekolog Indones 2009; 33-1: 20-7]

Kata kunci: *regulatory T-cells*, T_{reg} , abortus

Objective: To find the role of T_{reg} in maintaining successful pregnancies by measuring T_{reg} level in normal pregnancy below 20 weeks, measuring T_{reg} level in miscarriage and comparing the T_{reg} level between normal pregnancy dan miscarriages.

Setting: RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, 3rd fl. Obstetric Emergency Dept and Obstetric & Gynecology day clinic.

Material and methods: An observational, non-intervention, comparative cross-sectional study, was conducted at pregnant female with normal pregnancies and miscarriages who came to place of study. Data are collected since the subject come to place of study as long as the subject is within the inclusive criteria and has agreed to sign up the informed consent to join the study. Blood sample is taken intravenously from subject for 50 micro-liters and put through the flow-cytometry with specific reagent for CD45 (PerCP-347464), CD4 (SIPC-340133) and CD25 (PE-341009) and T_{reg} counts are counted with lyse no washed system and Cellquest Pro software. Output from the flowcytometry are then saved and noted. Subjects with normal pregnancies are followed-up until 20 weeks of their pregnancies to ensure there are no miscarriages up to that time. The subjects with normal pregnancy during the test period then have miscarriages afterwards, before 20 weeks, will then put into the miscarriage group of subjects.

Results: From the mean comparison statistic calculation in CD45 cell percentage, it is found that there are no statistically-significant difference between the two groups, where the mean for case group is $10,96 \pm 6,57\%$ cell compared to the mean of $9,60 \pm 5,30\%$ cell in the control group, with $p = 0,610$. In the comparison of T_{reg} level, the statistic calculation found that the median of case group ($2,45 \text{ sel}/\mu\text{l}$) compare to median of control group ($2,53 \text{ sel}/\mu\text{l}$) did not show statistically-significant difference with $p = 0,946$ (Mann-Whitney correlation test).

Conclusion: This study found out that there are no significant relations between *Regulatory T-cells* (T_{reg}) level with miscarriage.

[Indones J Obstet Gynecol 2009; 33-1: 20-7]

Keywords: *regulatory T-cells*, T_{reg} , miscarriage

PENDAHULUAN

Insiden abortus, dengan atau tanpa kematian mudigah, terjadi pada 15 - 30% dari keseluruhan ke-

hamilan dan angka kejadian tersebut menurun tajam seiring dengan peningkatan umur kehamilan.¹ Sampai saat ini etiologi abortus masih belum dapat dipastikan di mana terdapat beberapa faktor yang di-

yakini sebagai etiologi abortus di antaranya adalah faktor kelainan pada janin (kelainan kromosom dan pertumbuhan zygote abnormal), faktor maternal (infeksi, kelainan endokrin, malnutrisi, pemakaian obat-obatan dan lain lain) serta faktor imunologi.

Fenomena yang terkait dengan kemampuan fetus untuk bertahan hidup sebagai benda asing di dalam tubuh ibu, yang seharusnya ditolak secara alamiah oleh sistem imun ibu, merupakan fenomena unik. Teori yang berkembang saat ini menyatakan selama masa kehamilan, sistem imun ibu akan mentoleransi fetus yang memiliki alloantigen paternal. Sebagian besar penelitian di bidang imunologi reproduksi meyakini adanya suatu perubahan pada sistem imunitas maternal yang akan melindungi fetus dari respon imunitas ibu tersebut.

Medawar (1953) merupakan peneliti pertama yang mengajukan konsep *fetal allograft* yang bertahan hidup sebagai *semi-allogenic* pada tubuh ibu hamil.^{2,3} Meskipun penelitian Medawar tersebut merupakan awal berkembangnya penelitian di bidang imunologi reproduksi, namun demikian sebagian besar penelitian-penelitian lebih lanjut bertolak belakang dengan hasil penelitian Medawar tersebut. Beberapa penelitian lainnya, seperti yang dilakukan oleh Patton dan kawan-kawan⁴ memperlihatkan tidak adanya perubahan pada sistem imunitas maternal secara umum, yaitu tidak ada perubahan yang signifikan pada konsentrasi dan fungsi Imunoglobulin (Ig) IgG, IgM, IgA, B-cell, dan T-cell yang merupakan bagian dari sistem imun tubuh, selama kehamilan yang merupakan indikasi berfungsinya sistem imunitas maternal dengan baik.

T-cell merupakan salah satu komponen dari imunitas adaptif. T-cell mampu melawan infeksi intraselular, seperti infeksi virus, fungi, protozoa maupun bakteri fakultatif seperti mycobacteria, legionella, listeria dan salmonella.⁵ Sebagian dari T-cell merupakan sel-sel T-cell Memory, di mana sel-sel terbentuk untuk mengenali suatu antigen yang spesifik dan menyerang lebih kuat lagi pada saat antigen tersebut muncul kembali. Terdapat tiga jenis T-cell yang dapat dikenali^{3,5,6}, yaitu T-cell Helper (CD4⁺), T-cell Sitotoksik (CD8⁺) dan T-cell Regulatory/Suppressor (CD4⁺ CD25⁺). T-cell Helper berfungsi untuk membantu sistem imunitas tubuh dengan berbagai cara. Sedangkan T-cell Sitotoksik (dengan protein CD8⁺) berfungsi untuk menghancurkan sel-sel yang terinfeksi secara langsung oleh patogen dan berperan dalam proses penolakan pada transplantasi organ.^{6,7}

Penelitian terbaru mengenai *Regulatory T-Cell* atau T_{reg} yaitu suatu sub-klas dari T-cell Helper yang memiliki kemampuan untuk melakukan inhi-

bisi terhadap produksi T-cell Sitotoksik jika diperlukan⁸, membawa penelitian mengenai masalah keberhasilan implantasi ke arah yang lebih jelas. Penelitian oleh Aluvihare dan kawan-kawan⁹ merupakan salah satu penelitian pertama yang meneliti hubungan antara keberadaan T_{reg} dan keberhasilan implantasi mudigah. Penelitian ini memperlihatkan adanya penurunan pada jumlah *regulatory T-cells* CD4⁺ dan CD25⁺ (T_{reg}) pada kegagalan implantasi mudigah yang mendeskripsikan bahwa T_{reg} ini dibutuhkan ibu untuk mentoleransi keberadaan fetus selama masa kehamilan sehingga tidak terjadi penolakan fetus oleh sistem imun maternal. Aluvihare meyakini bahwa peningkatan populasi T_{reg} pada masa kehamilan adalah sebagai akibat meningkatnya T-cell yang mampu mengenali alloantigen yang berasal dari paternal antigen yang terdapat pada fetus.¹¹

Penelitian mengenai keberadaan dan fungsi *regulatory T-cell* (T_{reg}) mulai banyak dilakukan di berbagai negara dengan harapan dapat menjelaskan mekanisme keberhasilan kehamilan, namun demikian di Indonesia penelitian pada bidang ini masih terbatas sehingga belum terdapat data mengenai keberadaan dan fungsi *regulatory T-cell* (T_{reg}) pada kehamilan di Indonesia.

Dengan mempertimbangkan latar belakang tersebut maka timbul suatu pertanyaan apakah terdapat hubungan antara kadar *regulatory T-cell* (T_{reg}) dan kejadian abortus? Penelitian ini bertujuan untuk menjawab pertanyaan tersebut dengan cara membandingkan kadar T_{reg} dalam kehamilan normal di bawah 20 minggu dan dalam kejadian abortus. Pengetahuan mengenai keberadaan dan fungsi T_{reg} diharapkan dapat mengembangkan berbagai teknologi pengobatan dalam bidang obstetri terutama dalam hal pengobatan infertilitas, pencegahan masalah-masalah pada kehamilan dan aborsi yang berhubungan dengan masalah autoimunitas.

BAHAN DAN CARA KERJA

Penelitian ini bersifat observasional tanpa intervensi berupa studi *comparative cross-sectional*, yang bertujuan untuk melihat adanya perbedaan kadar T_{reg} pada kelompok perempuan hamil normal dan kelompok perempuan yang mengalami abortus. Penelitian dilakukan di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, baik di IGD lantai 3 maupun poliklinik Obstetri dan Ginekologi. Penelitian berlangsung bulan Januari 2007 sampai Januari 2008.

Populasi penelitian adalah ibu hamil di bawah 20 minggu yang datang di tempat-tempat tersebut

di atas, dengan kehamilan normal ataupun dengan kejadian abortus. Kriteria inklusi adalah kelompok perempuan dengan kehamilan < 20 minggu, baik kehamilan normal maupun dengan kejadian abortus yang telah bersedia mengikuti penelitian. Sedangkan kriteria penolakannya (eksklusi) adalah perempuan hamil dengan suatu kelainan yang secara teori dapat merancukan hasil penelitian seperti inkompetensia serviks, usia ibu di atas 40 tahun, diketahui adanya organik dari genitalia interna berupa mioma uteri atau kelainan bawaan uterus, ibu menderita diabetes mellitus yang tidak terkontrol, ibu menderita salah satu faktor trombophilia, suhu ibu di atas 37,5°C dan *missed abortion*, *blighted ovum*, *complete* dan *provocatus abortion*.

Dengan menggunakan rumus besar sampel untuk estimasi mean suatu populasi, maka jumlah sampel (n) yang dibutuhkan pada setiap kelompok penelitian ini adalah 17 orang. Terdapat 2 kelompok yang akan diteliti yaitu kehamilan normal (kelompok kontrol) dan abortus (kelompok kasus). Dengan demikian subjek yang akan diteliti pada penelitian ini sebanyak 2 x 17 orang yaitu 34 orang. Untuk pengambilan sampel pada kasus dilakukan secara *consecutive* yaitu setiap subjek yang memenuhi kriteria penerimaan akan dimasukkan dalam penelitian.

Pengumpulan data dilakukan sejak subjek penelitian datang di IGD lantai 3 atau poliklinik Obstetri dan Ginekologi RSCM. Seleksi kasus sesuai dengan kriteria penerimaan dan penolakan lalu dilakukan *informed consent* untuk mendapat persetujuan penelitian dari subjek penelitian. Kemudian diambil darah vena pasien sebanyak 50 mikroliter dan dimasukkan ke dalam tabung EDTA steril lalu diberi label. Dilakukan pewarnaan darah pada specimen dengan reagen spesifik untuk pemeriksaan CD45 (PerCP-347464), CD4 (SIPC-340133) dan CD25 (PE-341009) di dalam Vortex dan diinkubasi selama 15 menit dalam ruangan gelap, paling lama darah diproses 24 jam setelah pengambilan. Setelah proses inkubasi, specimen diberikan 450 mikroliter FACS Lyse (BD FACS lysing solution-349202) dan diinkubasi lagi selama 15 menit di ruangan gelap. Kemudian specimen dimasukkan ke alat *flowcytometry* yaitu 'Simultest IMK-Lymphocyte' untuk kemudian dihitung jumlah T_{reg} dengan sistem *lyse no washed* menggunakan *software Cellquest Pro*. Data penelitian dicatat pada formulir penelitian yang telah diuji coba. Pasien dengan kehamilan normal di *follow-up* sampai kehamilannya mencapai 20 minggu untuk memastikan tidak terjadinya abortus sampai batas waktu tersebut. Jika pasien dengan kehamilan normal pada saat pemeriksaan ternyata

mengalami abortus di bawah 20 minggu, maka pasien tersebut akan dimasukkan ke dalam kelompok dengan kejadian abortus

Setelah melalui proses editing dan koding, data penelitian direkam dalam cakram magnetik untuk dilakukan proses pembersihan data secara elektronik. Data yang telah teruji keabsahannya ini diolah dan disusun dalam bentuk tabel distribusi maupun tabel silang sesuai tujuan penelitian menggunakan perangkat SPSS versi 11.5. Penghitungan nilai mean dan simpang bakunya dilengkapi dengan interval nilai berdasar *Confidence Interval* 95% dilakukan untuk variabel kuantitatif. Hubungan antara dua variabel kuantitatif dinilai dengan metoda korelasi Pearson bila memenuhi syarat normalitas atau dengan metoda Spearman bila tidak memenuhi syarat normalitas. Hubungan antara variabel kualitatif dan variabel kuantitatif dinilai dengan uji t dan Kai-kuadrat bila memenuhi syarat normalitas atau dengan metoda Mann Whitney dan Kruskal Wallis bila tidak memenuhi syarat normalitas. Batas kemaknaan yang dipergunakan dalam penelitian ini adalah sebesar 5%.

HASIL

Dari sebaran karakteristik demografis, medis dan riwayat obstetri, didapatkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antar kedua kelompok (kelompok kasus dengan kelompok kontrol) pada faktor usia, sosial ekonomi (pendapatan dan pekerjaan suami) dan riwayat *antenatal care* (ANC). Sedangkan pada tingkat pendidikan, siklus haid, jumlah paritas, jumlah abortus, jarak kehamilan dan riwayat kontrasepsi tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kedua kelompok.

Pada uji statistik didapatkan bahwa rerata usia istri dan usia suami pada kelompok kasus ($29,71 \pm 6,08$ tahun dan $34,41 \pm 4,76$ tahun) secara bermakna lebih tinggi daripada kelompok kontrol ($25,18 \pm 4,16$ tahun dan $29,65 \pm 6,00$ tahun) dengan $p = 0,015$ untuk usia istri dan $p = 0,016$ untuk usia suami (lihat Tabel 3). Pekerjaan suami pada kelompok kasus umumnya adalah pada pekerja *blue collar* (70,6%) yang secara bermakna berbeda dengan kelompok kontrol dengan sebagian besar pekerjaan suami adalah pekerja *white collar* (70,6%) dengan $p = 0,040$ (lihat Tabel 1).

Riwayat ANC pada kelompok kasus juga secara bermakna mendatangi pelayanan kesehatan dengan tingkat lebih rendah dibandingkan pada kelompok kontrol dengan $p = 0,004$, di mana 70,6% pasien pada kelompok normal memeriksakan kehamilan-

nya ke dokter spesialis kandungan, sedangkan pada kelompok abortus hanya 11,8% yang memeriksakan kehamilannya ke dokter spesialis kandungan, serta 76,5% memeriksakan ke bidan dan dokter non-spesialis kandungan serta 11,8% pergi ke dukun atau tidak memeriksakan kehamilannya sama sekali (lihat Tabel 2).

Tiga tabel di bawah memperlihatkan sebaran-sebaran karakteristik demografis, risiko medis serta nilai rerata berbagai variabel yang dibandingkan antar kedua kelompok.

Tabel 1. Sebaran karakteristik demografis menurut kelompok penelitian

| Karakteristik demografik | Kelompok | | | | p |
|-------------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|--------------|
| | Kasus | | Kontrol | | |
| | n | % | n | % | |
| Kelompok usia subjek | | | | | |
| ≤ 25 tahun | 4 | 23,5 | 10 | 58,8 | 0,081 |
| 26 + tahun | 13 | 76,5 | 7 | 41,2 | |
| Pendidikan subjek | | | | | |
| SD - SLP | 9 | 52,9 | 5 | 29,4 | 0,296 |
| SLA + | 8 | 47,1 | 12 | 70,6 | |
| Pekerjaan subjek | | | | | |
| Ibu rumah tangga | 15 | 88,2 | 11 | 64,7 | 0,225 |
| Bekerja | 2 | 11,8 | 6 | 35,3 | |
| Penghasilan subjek | | | | | |
| Tidak ada | 15 | 88,2 | 9 | 52,9 | 0,60 |
| Ada | 2 | 11,8 | 8 | 47,1 | |
| Pendidikan suami subjek | | | | | |
| SD - SLP | 6 | 35,3 | 2 | 11,8 | 0,225 |
| SLA + | 11 | 64,7 | 15 | 88,2 | |
| Pekerjaan suami subjek | | | | | |
| Blue Collar | 12 | 70,6 | 5 | 29,4 | 0,040 |
| White Collar | 5 | 29,4 | 12 | 70,6 | |
| Penghasilan suami subjek | | | | | |
| Sampai 1 juta | 9 | 52,9 | 3 | 17,6 | 0,73 |
| Lebih | 8 | 47,1 | 14 | 82,4 | |

Keterangan: **Bold** = Berbeda bermakna secara statistik
p dianggap bermakna jika < 0,05

Tabel 2. Sebaran karakteristik risiko medik menurut kelompok penelitian

| Karakteristik demografik | Kelompok | | | | p |
|--------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|--------------|
| | Kasus | | Kontrol | | |
| | n | % | n | % | |
| Siklus haid | | | | | |
| Teratur | 17 | 100,0 | 14 | 82,4 | 0,227 |
| Tidak teratur | 0 | 0,0 | 3 | 17,6 | |
| Paritas | | | | | |
| Nuli/Primi | 11 | 64,7 | 16 | 94,1 | 0,085 |
| Multi | 6 | 35,3 | 1 | 5,9 | |
| Jarak kehamilan | | | | | |
| Primigravida | 5 | 29,4 | 9 | 52,9 | 0,296 |
| 3 + bulan | 12 | 70,6 | 8 | 47,1 | |
| Riwayat kontrasepsi | | | | | |
| Tidak pakai | 10 | 58,8 | 13 | 76,5 | 0,463 |
| Pakai | 7 | 41,2 | 4 | 23,5 | |
| Riwayat ANC | | | | | |
| Tidak/dukun | 2 | 11,8 | 0 | 0,0 | |
| Non Obgin | 13 | 76,5 | 5 | 29,4 | 0,002 |
| Obgin | 2 | 11,8 | 12 | 70,6 | |

Keterangan: **Bold** = Berbeda bermakna secara statistik
p dianggap bermakna jika < 0,05

Tabel 3. Nilai Mean dan SD variabel menurut kelompok penelitian

| Variabel | Kasus (n=17) | | Kontrol (n=17) | | p |
|--|--------------|-------------|----------------|-------------|--------------|
| | Mean | SD | Mean | SD | |
| Usia istri | 29,71 | 6,08 | 25,18 | 4,16 | 0,016 |
| Usia suami subjek | 34,41 | 4,76 | 29,65 | 6,00 | 0,015 |
| Siklus haid (hari) | 28,94 | 1,03 | 28,82 | 1,02 | 0,739 |
| Jumlah kehamilan ^{**}) | 2,71 | 2,20 | 1,53 | 0,87 | 0,106 |
| Jumlah persalinan ^{**}) | 1,47 | 2,04 | 0,41 | 0,80 | 0,131 |
| Jumlah abortus ^{**}) | 0,65 | 1,00 | 0,18 | 0,53 | 0,231 |
| Jumlah anak hidup ^{**}) | 0,94 | 1,12 | 0,41 | 0,62 | 0,260 |
| Usia gestasi (minggu ^{**}) | 9,88 | 4,06 | 10,94 | 4,21 | 0,683 |
| Jarak kehamilan (bulan ^{**}) | 21,53 | 26,64 | 18,59 | 37,05 | 0,413 |

Keterangan: ^{**}) = Dilakukan uji ranking Mann Whitney
Bold = Berbeda bermakna secara statistik
p dianggap bermakna jika $< 0,05$

Tabel 4 dan 5 di bawah ini menggambarkan sebaran frekuensi abortus pada kedua kelompok dan sebaran usia gestasi pada kelompok kasus. Namun karena distribusi kasus tidak sebanding maka tidak dilakukan uji statistik lebih lanjut.

Tabel 4. Sebaran frekuensi abortus menurut kelompok penelitian

| Frekuensi Abortus | Kelompok Kasus (n=17) | | Kelompok Kontrol (n=17) | | Total |
|-------------------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------|
| | Jumlah | % | Jumlah | % | |
| a. 0-1 kali | 13 | 76,5 | 16 | 94,1 | 29 |
| b. 2 kali | 3 | 17,6 | 1 | 5,9 | 4 |
| c. > 3 kali | 1 | 5,9 | 0 | 0,0 | 1 |
| Total | 17 | 100 | 17 | 100 | 34 |

Tabel 5. Sebaran usia gestasi pada kelompok kasus

| Kategori Usia Gestasi | Total | Persen |
|-----------------------|-------|--------|
| < 6 minggu | 1 | 94,1 |
| ≥ 6 minggu | 16 | 5,9 |
| Total | 17 | 100,0 |

Gambaran Treg dan Komponen Darah Lainnya

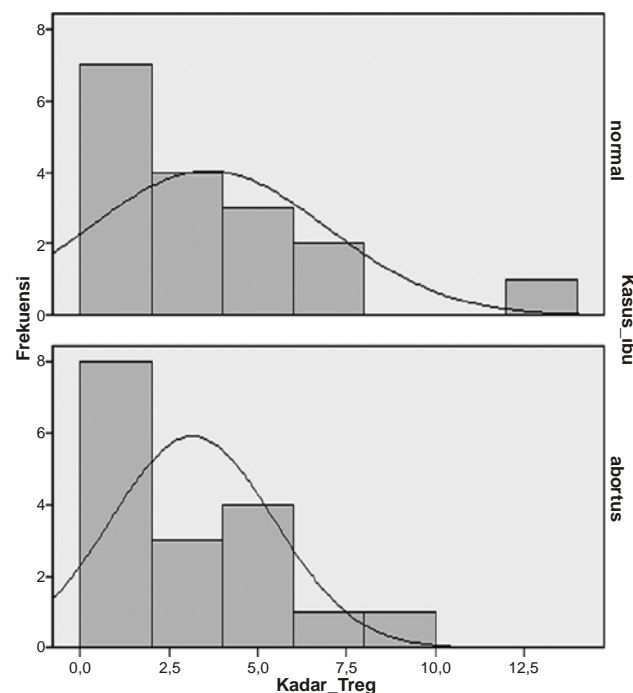
Pada uji statistik perbandingan rerata persentase sel CD45 didapatkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik antar kedua kelompok, di mana rerata kelompok kasus adalah $10,96 \pm 6,57\%$ sel dibandingkan dengan rerata $9,60 \pm 5,30\%$ sel pada kelompok kontrol dengan $p = 0,610$ (lihat Tabel 6).

Tabel 6. Perbandingan Mean persentase kadar CD45 menurut kelompok penelitian

| | Kelompok Kasus (n=17) | | Kelompok Kontrol (n=17) | | Total |
|-----------------|-----------------------|------|-------------------------|------|-------|
| | Mean | SD | Mean | SD | |
| Persentase CD45 | 10,96 | 6,57 | 9,60 | 5,30 | 0,610 |

Keterangan: *p* dianggap bermakna jika $< 0,05$

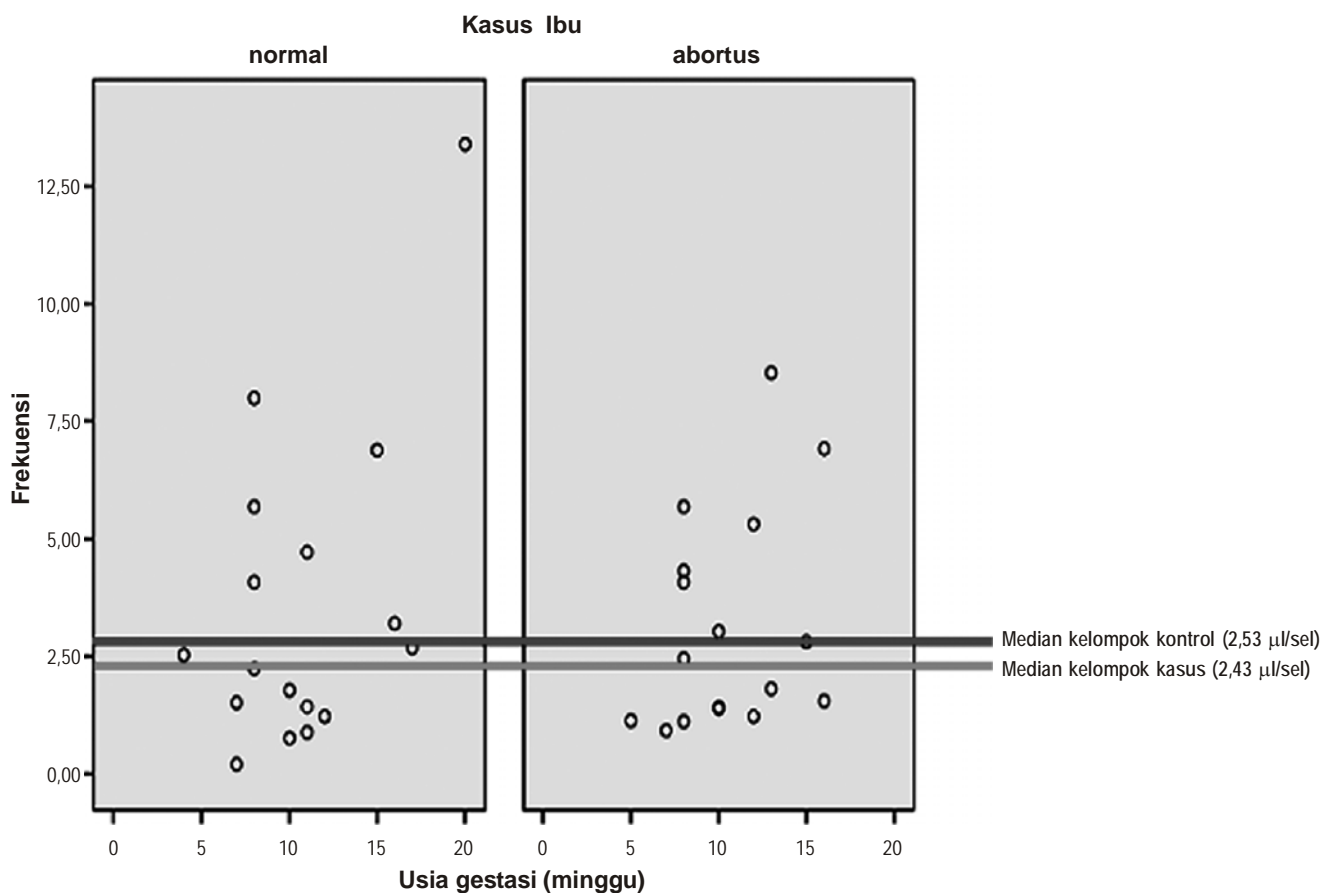
Pada perbandingan kadar T_{reg} antar kedua kelompok didapatkan rerata $3,16 \pm 2,30$ sel/ μ l pada kelompok kasus dan $3,60 \pm 3,36$ sel/ μ l pada kelompok kontrol.

**Gambar 1.** Kurva penyebaran kadar Treg pada setiap kelompok

Tabel 7. Nilai Mean dan SD T-reg menurut kelompok

| Kadar T _{reg} | Mean | SD | 95% CI | | Med | p |
|------------------------|------|--------|--------|------|------|-------|
| | | | Low | High | | |
| Kelompok Normal | 3,60 | ± 3,36 | 1,96 | 5,16 | 2,53 | 0,946 |
| Kelompok Abortus | 3,16 | ± 2,30 | 2,07 | 4,25 | 2,45 | |

Keterangan: p dianggap bermakna jika > 0,05



Gambar 2. Penyebaran kadar Treg pada kedua kelompok penelitian

pok kontrol. Uji kebermaknaan perbedaan kadar T_{reg} ini menggunakan angka Median dengan melakukan uji korelasi Mann-Whitney, karena kurva rerata yang dihasilkan tidak merupakan kurva normal seperti terlihat pada Gambar 1.

Dari hasil uji statistik tersebut di atas, didapatkan Median pada kelompok kasus (2,45sel/µl) dibandingkan dengan Median kelompok kontrol (2,53 sel/µl) tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik dengan p = 0,946 (uji korelasi Mann-Whitney). Perbandingan antara kadar T_{reg} kelompok kasus dan kelompok kontrol dapat dilihat pada Tabel 7 serta Gambar 2.

PEMBAHASAN

Terdapat beberapa faktor yang diketahui sebagai etiologi abortus di antaranya adalah faktor kelainan pada janin, faktor maternal serta faktor imunologi. Faktor maternal pastinya sangat berpengaruh pada keberhasilan fetus untuk bertahan hidup. Pada penelitian ini ditemukan bahwa rerata usia ibu pada kelompok kasus (29,71 tahun) secara bermakna lebih tinggi dibandingkan dengan rerata usia ibu pada kelompok kontrol (25,18 tahun). Temuan ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Rasch¹² yang juga menemukan peningkatan kejadian abortus pada rentang usia 26 - 29 tahun.

Penelitian ini juga memperlihatkan bahwa kejadian abortus secara bermakna lebih sering terjadi pada keluarga dengan pekerjaan dan pendapatan keluarga yang lebih rendah, yang akhirnya mempengaruhi kemampuan keluarga untuk melakukan antenatal care yang lebih baik. Meskipun terdapat perbedaan yang bermakna dari variabel sosial-ekonomi di atas namun demikian data-data di atas hanya merupakan karakteristik demografis dari subjek penelitian dan bukan merupakan faktor penyebab dari kejadian abortus.

CD45 adalah merupakan *common leukocyte antigen* yang dapat diperiksa melalui pemeriksaan *flow-cytometry*. Dari penelitian ini didapatkan bahwa persentase CD45 tidak berbeda secara bermakna pada kedua kelompok penelitian.

Kemampuan fetus, yang mengandung *nonself* antigen yang berasal dari paternal dapat bertahan hidup di dalam tubuh ibu sebagai benda asing, serta dapat terhindar dari respon sistem imun maternal yang seharusnya dapat membedakan antara *self* dan *nonself* antigen. Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan didapatkan hubungan erat *Regulatory T-Cell* atau T_{reg} yaitu suatu sub-klas dari *T Helper*, yang mengandung protein $CD4^+$ $CD25^+$ pada permukaannya, untuk melakukan inhibisi terhadap produk respon imun jika diperlukan.⁸ Proses inhibisi ini memiliki peran yang penting dalam proses diskriminasi antara *self* dan *nonself*, dan diyakini pula oleh beberapa peneliti sel T-reg juga berperan dalam mekanisme toleransi perifer, keberhasilan transplantasi dan juga kemampuan toleransi sistem imun maternal terhadap antigen paternal dari fetus.¹³

Diyakini bahwa peningkatan populasi T_{reg} pada masa kehamilan diakibatkan meningkatnya *T-cell* yang mampu mengenali *alloantigen* yang berasal dari antigen paternal pada fetus.⁹ Dengan demikian diperkirakan bahwa penurunan jumlah T_{reg} pada tubuh ibu dalam masa kehamilan akan mengakibatkan inhibisi respon imun maternal terhadap *alloantigen* yang terdapat pada fetus.

Hasil penelitian oleh Somers et al dan kawan-kawan¹⁴ memperlihatkan peningkatan jumlah T_{reg} hingga dua kali lipat selama masa kehamilan, namun peningkatan ini baru mulai memuncak pada pertengahan sampai akhir trimester kedua dan menurun kembali ke level normal pada masa post-partum. Diyakini bahwa puncak tertinggi proporsi T_{reg} pada trimester kedua disebabkan karena invasi trofoblas pada desidua maternal telah mencapai tingkat maksimal. Sementara penurunan kadar T_{reg} pada masa post-partum disebabkan hilangnya stimulus antigen yang terdapat pada fetal-allograft tersebut.

Meskipun penelitian mengenai *Regulatory T-cell* (T_{reg}) di bidang imunologi cukup berkembang, terutama pada penelitian-penelitian mengenai transplantasi organ, namun demikian T_{reg} yang merupakan bagian dari *T-cell* saat ini masih belum banyak diketahui keberadaan, fungsi dan mekanisme kerjanya pada keberhasilan proses implantasi mudi-gah.

Pada penelitian ini, sesuai dengan hipotesis sebelumnya, ditemukan bahwa meskipun Median kadar T_{reg} pada kelompok kasus (2,45 sel/ μ l) didapatkan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol (2,53 sel/ μ l), namun tidak terdapat penurunan T_{reg} yang bermakna secara statistik. Tentunya hasil pada penelitian ini sama dengan hipotesis awal penelitian dan juga dengan penelitian-penelitian lain^{8,9,15} yang memperlihatkan adanya penurunan kadar T_{reg} , tapi pada penelitian ini penurunan yang didapat tidak bermakna secara statistik pada perempuan dengan kejadian abortus.

Salah satu keterbatasan yang harus diperhitungkan setelah melihat hasil penelitian ini adalah angka kejadian abortus yang disebabkan oleh faktor-faktor kelainan pada janin yang tidak dapat terdeteksi. Meskipun telah dilakukan skrining usia ibu, di mana sampel hanya diambil dari ibu di bawah usia 40 tahun untuk mengurangi angka risiko kelainan kromosom pada janin, namun tidak menutup kemungkinan bahwa ibu di bawah usia tersebut juga memiliki janin dengan kelainan kromosom. Sebagian besar sampel dengan kejadian abortus pada penelitian ini, juga tidak pernah dilakukan pemeriksaan ultrasonografi sebelum kejadian abortus tersebut, sehingga tidak diketahui apakah pada kejadian abortus ini merupakan kehamilan dengan janin atau tanpa janin (*blighted ovum*).

Hasil perbandingan kadar T_{reg} dan CD45 antara kelompok dengan kejadian abortus di bawah 6 minggu (*embryonic loss*) dan di atas 6 minggu (*fetal loss*) pada penelitian ini tidak dapat disimpulkan karena terdapat ketidakseimbangan pada komposisi subjek. Begitu pula perbandingan kadar T_{reg} dan CD45 antara kelompok dengan kejadian abortus sekali dengan abortus berulang (*recurrent abortion*).

KESIMPULAN

Tidak terdapat hubungan antara kadar *Regulatory T-cells* (T_{reg}) dengan kejadian abortus.

RUJUKAN

1. Harlap S, Shiono PH. Alcohol, smoking and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet* 1980; 2: 173
2. Sacks GP, Redman CW, Sargent IL. The immunology of human pregnancy. In: Studd, J. (editor). *Progress in Obstetrics and Gynaecology* 15th ed. UK: Churchill-Livingstone. 2003: 17-44
3. Johnson PM. Immunology of pregnancy. In: Chamberlain G. (editor). *Turnbull's Obstetrics*. 2nd ed. UK: Churchill-Livingstone, 1995: 143-62
4. Munn DH. Prevention of Allogeneic Fetal Rejection by Tryptophan Catabolism. *Science* 1998; 281(5380): 1191-3
5. Parkin JM, Pinching. *Clinical Immunology*. In: Kumar, P & Clark M (editors), *Clinical Medicine*. 5th ed. UK: WB Saunders, 2002: 191-220
6. Guyton AC. *Human physiology and Mechanism of Disease*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 247-71
7. Tsuda H, Michimata T, Sakai M, Saito SA. Novel surface molecule of Th2- and Tc2-type cells, CRTH2 expression on human peripheral and decidual CD4+ and CD8+ T cells during the early stage of pregnancy. *Clinical Experiment in Immunology* 2001; 123: 105-11
8. McHugh RS, Shevach EM. The role of suppressor T-cells in regulation of immune responses. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002: 693-702
9. Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG. Regulatory T-cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nature Immunology* 2004; 5(4): 266-71
10. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 21st ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 856-82
11. Wilson RD, Kendrick V, Wittman BK, McGillivray B. Spontaneous abortion and pregnancy outcome after normal first trimester ultrasound examination. *Obstetric and Gynecology* 1986; 67: 352
12. Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA. A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Human Reproduction Update* 2003; 9(2): 163-74
13. Aluvihare VR, Kallilourdis M, Betz AG. Tolerance, suppression and fetal allograft. *Journal of Molecular Medicine* 2005; 83: 88-9
14. Somerset DA. Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25+ CD4+ regulatory T-cell subset. *Immunology* 2004; 112: 38-43
15. Saito S, Sasaki Y, Sakai M. CD4+ CD25+ regulatory T cells in human pregnancy: Mini-review. *Journal of Reproductive Immunology* 2005; 65: 111-20