



## Kadar TNF- $\alpha$ dalam Zaliir Peritoneal Penderita Endometriosis

### *Concentration TNF- $\alpha$ in peritoneal fluid of endometriotic patients*

TEDJA DANUDJA OEPOMO<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret (UNS) Surakarta 57126.

<sup>2</sup> Bagian/KSMF Obstetri dan Ginekologi, Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) dr. Muwardi Surakarta 57126.

Diterima: 2 Pebruari 2006. Disetujui: 17 April 2006

#### ABSTRACT

The aim of this research was to expose the role of tumor necrotic factor alpha (TNF- $\alpha$ ) in the pathogenetic endometriosis. This research had been done in dr. Muwardi Hospital Surakarta. Twenty patients undergoing laparoscopic operation because of endometriosis indication (Group I), 20 women (aged 23 to 40) who undergo interval sterilization by means of laparoscopic technique (Group II). During laparoscopic operation, peritoneal fluid is taken to examine TNF- $\alpha$  by ELISA technique. The results indicated that by independent t-test, a significant difference of concentration of TNF- $\alpha$  in the peritoneal fluid is found between endometriosis patients and normal women (who are sterilized) ( $P=0.00$ ). By chi-square test, the Ratio Odds value 171 shows that the high concentration of TNF- $\alpha$  will increase the possibility of endometriosis 171 times rather than the low TNF- $\alpha$ . It could be concluded the high concentration of TNF- $\alpha$  is the risk factor of endometriosis in comparison with the low TNF- $\alpha$ . It shows that quite possibly TNF- $\alpha$  has a role in the pathogenic endometriosis.

---

#### ♥ Alamat korespondensi:

Jl. Ir. Sutami 36A, Surakarta 57126  
Tel. & Fax.: +62-271-664178  
e-mail: drgadiprayitno@yahoo.com

**Keywords:** endometriosis, TNF- $\alpha$ .

#### PENDAHULUAN

Penanganan penderita endometriosis baik secara medikamentosa maupun operatif laparoskopi memberi hasil yang belum memuaskan. Hal ini disebabkan masih terdapat silang pendapat mengenai patogenesis endometriosis. Data penderita endometriosis di Indonesia yang diambil dari beberapa rumah sakit pemerintah adalah sebagai berikut: di RSUD dr. Muwardi Surakarta angka kejadian endometriosis pada temuan bedah ginekologis tahun 2000 berkisar antara 13,6% (Danujo, 2001); di RSUD dr. Sutomo Surabaya angka kejadian endometriosis tahun 1987-1991 sebesar 23,8% dan meningkat menjadi 37,2% pada tahun 1992-1993 (Samsulhadi, 1994); dan di RSUP dr. Cipto

Mangunkusumo angka kejadian endometriosis berkisar 69,5% (Yacob, 1998).

Terdapat beragam teori patogenesis endometriosis, pada penelitian ini dikemukakan teori patogenesis endometriosis peritoneal yang terbagi dalam tiga konsep. Konsep pertama adalah endometriosis berkembang pada daerah dimana endometriosis terdeteksi. Hal ini terlihat dari sisa duktus Wolffian atau Mullerian atau dari metaplasia sel-sel peritoneal dan ovarium (Ridley, 1968; Lauchlan, 1972). Konsep kedua (teori induksi) didasarkan pada asumsi bahwa endometriosis berasal dari sel-sel mesenkim. Sel-sel ini diaktifkan oleh substansi yang dihasilkan dari proses degenerasi endometrium yang mencapai kavum peritonii (Levander, 1995; Merrill 1996). Konsep ketiga (teori Sampson)

menyatakan bahwa endometriosis berkembang pada daerah transplantasi dan implantasi sel endometriotik dalam kavum peritonii (Sampson 1927; 1940). Dari ketiga konsep tersebut, teori Sampson paling banyak dianut sampai saat ini.

Banyak penelitian menunjukkan bahwa penyimpangan reaksi imunologis berperan pada immunopatobiologi endometriosis. Teori regurgitasi haid oleh Sampson menyatakan bahwa selama masa menstruasi sel-sel endometriotik aktif dapat masuk ke dalam kavum peritonii melalui tuba falopii. Sel ini mampu berimplantasi pada peritonium dan berkembang menjadi endometriosis. Di dalam kavum peritonii terjadi perubahan reaksi imunologi, sebagaimana tercermin dari peningkatan aktifitas makrofag peritonii yang disertai peningkatan berbagai jenis sitokin dalam zilir peritoneal. Salah satu jenis sitokin akibat endometriosis adalah tumor nekrosis faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Peningkatan sitokin terkait erat dengan pertumbuhan dan perkembangan endometriosis. Tingginya kadar TNF- $\alpha$  dalam zilir peritoneal berkaitan dengan stadium perkembangan endometriosis (Eisermann, 1988; Calhaz, 2000).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar TNF- $\alpha$  di dalam zilir peritoneal penderita endometriosis dengan perempuan normal.

## BAHAN DAN METODE

### *Populasi sampel*

Populasi sampel dibagi dalam dua kelompok. Kelompok I adalah 20 penderita endometriosis dan kelompok II (kelompok kontrol) adalah 20 perempuan normal yang menjalani sterilisasi interval, usia 23-40 tahun. Penderita berasal dari Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) dr. Muwardi/FK UNS Surakarta. Pada saat laparoscopi dilakukan aspirasi zilir peritoneal sebanyak 10 mL untuk pemeriksaan TNF- $\alpha$  dengan teknik pemeriksaan *ELISA*.

### *Analisis data*

*Independent t-test* dilakukan untuk membuktikan ada tidak perbedaan bermakna antara penderita endometriosis (kelompok II) dengan perempuan normal (kelompok I). Apabila hasil nilai  $p < 0,05$  maka dinyatakan terdapat perbedaan bermakna antara kadar TNF- $\alpha$  dalam zilir peritoneal kelompok I dan kelompok II. Uji *Chi square* dilakukan untuk membuktikan tingkat hubungan antara TNF- $\alpha$

pada perempuan normal (paparan) dengan penderita endometriosis (penyakit). *Odds ratio*  $> 1$  berarti bahwa kadar TNF- $\alpha$  yang tinggi merupakan faktor resiko untuk terjadinya endometriosis beberapa kali lipat dibanding dengan kadar TNF- $\alpha$  yang rendah.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan penderita endometriosis sebagai objek sedangkan sebagai kontrol dipergunakan perempuan normal yang menjalani sterilisasi interval dengan teknik laparoscopi. Penelitian ini didasarkan pada teori regurgitasi menstruasi yang dikemukakan oleh Sampson (1927). Regurgitasi menstruasi merupakan keadaan fisiologis pada setiap perempuan di masa menstruasi. Sekalipun keadaan itu senantiasa terjadi pada setiap perempuan, tetapi hanya 10% menyebabkan terjadinya kelainan ginekologis yang disebut endometriosis (Halme dan Becker, 1984; Lebovic, 2001). Perubahan lingkungan zilir peritoneal dapat diukur melalui kadar TNF- $\alpha$  yang berperan pada pertumbuhan dan perkembangan endometriosis (Lebovic, 2001; Iwabe, 1998).

TNF- $\alpha$  merupakan pleotropik sitokin yang diproduksi oleh neutrofil limfosit aktif, makrofag aktif, NK-sel dan beberapa sel nonhematopoitik, sedangkan TNF- $\beta$  diproduksi oleh limfosit. Dalam kondisi normal, TNF- $\alpha$  pada endometrium manusia berperan dalam proliferasi dan pelepasan endometrium, TNF- $\alpha$  yang dihasilkan oleh sel epitel diatur oleh *interleukin-1* dan progesteron (Laird, 1996). TNF- $\alpha$  meningkatkan produksi prostaglandin oleh sel epitel endometrial dan berperan dalam penempelan sel stroma pada mesotelial (Chen, 1995). Peningkatan TNF- $\alpha$  dalam zilir peritoneal penderita endometriosis berperan pada implantasi yang merupakan patogenesis endometriosis. Peningkatan kadar TNF- $\alpha$  di dalam zilir peritoneal penderita endometriosis berkaitan dengan stadium endometriosis (Eisermann, 1988).

### *Perbandingan TNF- $\alpha$ pada penderita endometriosis dan non-endometriosis*

Hasil penelitian perbandingan TNF- $\alpha$  pada penderita endometriosis (kelompok I) dan perempuan normal yang menjalani sterilisasi interval (kelompok II) disajikan pada Tabel 1.

**Tabel 1.** Uji *independent t-test* untuk penderita endometriosis (kelompok I) dan perempuan normal (kelompok II).

TNF- $\alpha$	N	Rerata	SD	T	p
Kelompok I	20	144,63	47,12	13,72	0,00
Kelompok II	20	2,74	2,29		

Uji *independent t-test* menunjukkan secara statistik terdapat bermakna kadar TNF- $\alpha$  dalam zalir peritoneal antara kelompok I dan kelompok II, pada t hitung 13,72 dan p=0,00. Perbedaan antara TNF- $\alpha$  dalam zalir peritoneal kelompok I dan kelompok II yang bermakna ini berarti bahwa kadar TNF- $\alpha$  yang tinggi berhubungan erat dengan terjadinya penyakit endometriosis.

Hasil penelitian ini menunjukkan kadar rata-rata TNF- $\alpha$  dalam zalir peritoneal penderita endometriosis (kelompok I) sebesar 144,63 pg/mL dan kelompok kontrol sebesar 2,74 pg/mL. Hasil tersebut menunjukkan perbedaan yang bermakna (p<0,05). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian-penelitian sebelumnya, yakni kadar TNF- $\alpha$  pada penderita endometriosis relatif tinggi; Bedaiwy (2002) memperoleh hasil 54,83 pg/mL; dan Bullimore (2003) memperoleh hasil 165 pg/mL.

#### Hubungan antara TNF- $\alpha$ dengan endometriosis

Pada Tabel 2 ditunjukkan hubungan antara paparan (TNF- $\alpha$ ) dengan penyakit (endometriosis).

**Tabel 2.** Uji *Chi Square* tingkat hubungan antara paparan (TNF- $\alpha$ ) dengan penyakit (endometriosis).

	Kelompok		OR	CI 95%	P
	I	II			
TNF- $\alpha$ tinggi (>7,32 pg/mL)	18	1	171	14,24-2053	0,00
TNF- $\alpha$ rendah (<7,32 pg/mL)	2	19			

*Odds ratio* (OR) merupakan indikasi untuk menilai kekuatan asosiasi. Hasil uji ini akan bermakna jika didapat *odds ratio* >1. Semakin kuat hubungan TNF- $\alpha$  dengan endometriosis, maka semakin kuat pula keyakinan bahwa hubungan tersebut bersifat kausal. Penelitian ini menguji ada tidaknya peran TNF- $\alpha$  sebagai faktor resiko untuk terjadinya endometriosis. Dalam penelitian ini diperoleh nilai *odds ratio* >1. Pada Tabel 2 terlihat bahwa nilai *odds ratio* = 171. Hal ini berarti bahwa TNF- $\alpha$  yang tinggi dapat meningkatkan faktor resiko terjadinya

endometriosis sebanyak 171 kali lipat dibandingkan TNF- $\alpha$  rendah. Hasil *odds ratio* yang tinggi menunjukkan hubungan yang sangat kuat antara TNF- $\alpha$  dengan endometriosis dan hubungan tersebut bersifat kausal.

Berdasarkan uji *Chi-square* terlihat bahwa kadar TNF- $\alpha$  yang tinggi merupakan faktor resiko untuk terjadinya endometriosis. Nilai *odds ratio* sebesar 171 menunjukkan bahwa kadar TNF- $\alpha$  yang tinggi (>7,32 pg/mL) akan meningkatkan kemungkinan terjadinya endometriosis 171 kali lipat dibandingkan TNF- $\alpha$  yang rendah (<7,23 pg/mL) (Tabel 2). Nilai *odds ratio* tersebut menunjukkan makin tinggi kekuatan asosiasi antara paparan dengan penyakit dan membuktikan bahwa kekuatan hubungan tersebut bersifat kausal (Bhismamurti, 2003). Bukti statistik tersebut lebih menguatkan pendapat bahwa TNF- $\alpha$  berperan dalam patogenesis endometriosis. Hal tersebut diperkuat dengan kerangka konsep peneliti-peneliti terdahulu tentang peranan sitokin dalam endometriosis (Cleophas, 2003; Gazvani dan Templeton, 2002).

Dengan melihat keajegan data penelitian-penelitian sebelumnya yang menunjukkan kadar TNF- $\alpha$  pada penderita endometriosis senantiasa tinggi memperkuat dugaan terdapat hubungan yang bersifat kausalitas. Hal ini terbukti bahwa hasil penelitian ini dapat dijelaskan melalui kerangka konsep peran TNF- $\alpha$  dalam patogenesis endometriosis yang telah dikemukakan oleh beberapa peneliti. Berdasarkan kriteria kausalitas tersebut maka dapat disimpulkan bahwa TNF- $\alpha$  memiliki peran dalam patogenesis endometriosis.

## KESIMPULAN

Kadar TNF- $\alpha$  secara bermakna berbeda antara perempuan normal dengan penderita endometriosis. Kadar TNF- $\alpha$  yang tinggi meningkatkan faktor resiko terjadinya endometriosis dibandingkan dengan kadar TNF- $\alpha$  yang rendah. Hal tersebut menguatkan dugaan bahwa TNF- $\alpha$  berperan dalam patogenesis endometriosis.

## DAFTAR PUSTAKA

- Bedaiwy, M.A. 2002. Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid makers a prospective controlled trial. *Human Reproduction* 17 (2): 426-431.

- Bhismamurti, 2003. *Prinsip dan Metode Riset Epidemiologi*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Bullimore, D.W. 2003. Endometriosis is sustained by tumor necrosis factor alpha. *Medicinal Hypotheses* 60: 84-88.
- Calhaz, J. 2000. Tumor necrosis factor alfa concentration in the peritoneal fluid of infertile women with minimal or mild endometriosis are lower in patients with red lesions only than patients without red lesions. *Human Reproduction* 15 (6): 1256-1260.
- Chen, D. and Z. Yang. 1995. Stimulation of prostaglandin (PG) F2 alpha and PGE release by tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 alpha in cultured human luteal phase endometrial cells. *Human Reproduction* 10: 2773-2780.
- Cleophas, M.K. 2003. Potential Involvement of the Immune System in the Development of Endometriosis. Leuven-Belgium: Leuven University of Fertility Center.
- Danujo. T. 2001. *Temuan endometriosis pada sediaan bedah ginekologi di RSU Dr. Muwardi*. PTP XII Palembang.
- Eisermann, J. 1988. Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertil Steril* 50: 573-579.
- Gazvani, R. and A. Templeton. 2002. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology on endometriosis. *Reproduction* 123: 217-226.
- Halme, J. and S. Becker. 1984. Accentuated cyclic activation of peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *American Journal of Obstetry and Gynecology* 148: 85-90.
- Iwabe, T., T. Harada, T. Tsudo, dan M. Tanikawa. 1998. Pathogenetic significance of increased levels of interleukin-8 in peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Fertility and Sterility* 69: 924-930.
- Laird, S.M., E.M. Tuckerman, and H. Saravelos. 1996. The production of tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) by human endometrial cells in culture. *Human Reproduction* 11: 1318-1323.
- Lauchlan, S.C. 1972. The secondary Müllerian system. *Obstetry and Gynecology Survey* 27: 133-146.
- Lebovic, M.D. and D. Michael. 2001. Immunobiology of endometriosis. *Fertility and Sterility* 75: 1-10.
- Levander, G. and P. Normann. 1995. The pathogenesis of endometriosis. An experimental study. *Acta Obstetry and Gynecology Scandinavian* 34: 366-398.
- Merrill, J.A. 1996. Endometrial induction of endometriosis across Millipore filters. *American Journal of Obstetry and Gynecology* 94: 780-790.
- Ridley, J.H. 1968. The histogenesis of endometriosis: A review of facts and fancies. *Obstetry and Gynecology Survey* 23: 1-23.
- Sampson, J.A. 1927. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *American Journal of Obstetry and Gynecology* 14: 422-469
- Sampson, J.A. 1940. The development of the implantation theory for the origin of peritoneal endometriosis. *American Journal of Obstetry and Gynecology* 40: 549-557.
- Samsulhadi, 1994. *Majalah Obstetri dan Ginekologi* 4: 611-618.
- Yacob, T.Z. 1998. Endometriosis pelvik dan ekstra pelvik. *Majalah Obstetri dan Ginekologi Indonesia* 22: 23-32.