

TINJAUAN PUSTAKA

Peran Komponen Inflamasi Akibat Inseri Alat Kontrasepsi dalam Rahim dan Hubungannya dengan Peningkatan Kadar Glikodelin A

Irvan Adenin

RSAB Harapan Kita, Jakarta, Indonesia

corresponding author: irv.adenin@gmail.com

Disetujui: 8 Agustus 2019

DOI: 10.23886/ejki.7.11123.

Abstrak

Alat kontrasepsi dalam rahim (AKDR) terdiri atas AKDR lippes loop (LL), AKDR copper T (CuT) dan AKDR LNG. AKDR LL terbuat dari polietilen, harganya murah, dan dapat dipakai seumur hidup, namun karena faktor ekonomi, produksi AKDR LL dihentikan dan diganti dengan AKDR copper T (CuT). AKDR CuT meningkatkan sintesis glikodelin A (GdA) yaitu protein yang dihasilkan sel epitel endometrium dan mempunyai efek inhibisi fertilisasi. AKDR CuT merusak lapisan epitel permukaan dan kelenjar endometrium yang menghambat kembalinya kesuburan setelah AKDR dilepas terutama setelah pemakaian lama. Reaksi inflamasi akibat penggunaan AKDR CuT dan AKDR LL ditandai dengan komponen inflamasi yaitu makrofag, TNF- α , dan PGI-2. Dampak AKDR LL terhadap sel endometrium belum diketahui. Bila AKDR LL tidak merusak sel endometrium, diharapkan sel epitel endometrium menghasilkan GdA lebih tinggi sehingga AKDR LL yang sudah lama ditinggalkan dapat digunakan kembali. Komponen inflamasi yang diduga berhubungan dengan kenaikan kadar GdA adalah makrofag tipe 1 (M-1) yang diidentifikasi dari protein cluster of differentiation-38 (CD-38⁺), makrofag tipe 2 (M-2) yang diidentifikasi dari protein early growth response-2 (EGR-2) dan mediator lain yaitu TNF- α , IL-4, dan prostaglandin I-2 (PGI-2). Faktor-faktor yang memengaruhi peningkatan GdA adalah epigenetik, HCG, relaksin, estrogen, progesteron, ovalbumin, dan AKDR. Inflamasi mengakibatkan masuknya monosit dari sirkulasi darah ke lapisan epitel dan stroma kemudian berubah menjadi makrofag yang mempunyai kemampuan fagositosis. Komponen inflamasi yang berhubungan dengan kenaikan kadar GdA adalah M-1, M-2, TNF- α , IL-4, dan PGI-2. M-2 dan TNF- α merupakan penyebab kenaikan GdA di endometrium.

Kata kunci: AKDR, glikodelin, makrofag, TNF- α , IL-4, PGI-2.

Role of Inflammation Components of Contraception Insertion in Uterus and Its Association with The Increase of Glycodelin A

Abstract

Intrauterine device (IUD) consist of lippes loop IUD (LL), copper T (CuT) and polyethilen+levonorgestrel (LNG). LL IUD is made of polyethylene, cheap, and can be use for lifetime. However, because of economic factor, LL IUD production had been stopped and being replaced with CuT IUD. CuT IUD increases glycodelin A (GdA) synthesis, which is protein that produced by endometrium epithelial cell and has fertility inhibition effect. CuT IUD damages the surface epithelial lining and endometrial glands which inhibit the return of fertility after the IUD is released, especially after prolonged use. Inflammatory reactions due to CuT IUD and LL IUD are characterized by inflammatory components, namely macrophages, TNF- α , and PGI-2. The impact of LL IUD on endometrial cells has not been known yet. If the LL IUD does not damage endometrial cells, it is expected that endometrial epithelial cells will produce the higher GdA so that the long-abandoned LL IUD can be used. The inflammatory component that is thought to be associated with increased levels of GdA is macrophages type 1 (M-1) identified from protein cluster of differentiation-38 (CD-38⁺), macrophages type 2 (M-2) identified from protein early growth response- 2 (EGR-2) and other mediators namely TNF- α , IL-4, and prostaglandin I-2 (PGI-2). The factors that influence the increase of GdA are epigenetics, HCG, relaxin, estrogen, progesterone, ovalbumin, and IUDs. The result of inflammation is the entry of monocytes from the blood circulation to the epithelial and stromal layers and then changes to macrophages that have phagocytic abilities. The inflammatory component associated with increased levels of GdA are M-1, M-2, TNF- α , IL-4, and PGI-2. M-2 and TNF- α are the causes of the increase GdA in the endometrium.

Keywords: IUD, glycodelin, macrophage, TNF- α , IL-4, PGI-2.

Pendahuluan

Alat kontrasepsi dalam rahim (AKDR) merupakan alat yang dimasukkan ke dalam rongga rahim untuk mencegah kehamilan. Terdapat tiga jenis AKDR yaitu terbuat dari polietilen (AKDR *lippes loop*/LL), AKDR copper T (CuT) yang mengandung bahan polietilen+kuprum dan AKDR yang mengandung bahan polietilen+levonorgestrel (AKDR LNG).

AKDR LL banyak digunakan pada awal perkembangan AKDR untuk mendukung program keluarga berencana karena murah dan dapat dipakai seumur hidup, namun AKDR LL sulit dipasang dan mudah mengalami ekspulsi. Selain itu, karena faktor ekonomi perusahaan, produksi AKDR LL dihentikan dan diganti dengan produksi AKDR CuT.

AKDR CuT meningkatkan sintesis glikodelin A (GdA)¹ yaitu protein yang dihasilkan sel epitel dan sel kelenjar endometrium yang mempunyai efek inhibisi fertilisasi² serta merusak sel endometrium.³ AKDR LL belum diketahui apakah menyebabkan perubahan sel endometrium seperti pada kuprum. Bila AKDR LL tidak merusak sel endometrium, diharapkan sel epitel endometrium menghasilkan GdA lebih tinggi sehingga AKDR LL yang sudah lama ditinggalkan dapat digunakan kembali. Komponen inflamasi yang diduga berhubungan dengan kenaikan kadar GdA adalah makrofag tipe 1 (M-1) yang diidentifikasi berdasarkan protein *cluster of differentiation-38* (CD-38⁺), makrofag tipe 2 (M-2) yang diidentifikasi dari protein *early growth response-2* (EGR-2) dan mediator lain yaitu *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), interleukin-4 (IL-4), dan *prostaglandin I-2* (PGI-2).¹

AKDR CuT

AKDR CuT mengandung bahan polietilen+kuprum, berukuran lebih kecil dari AKDR LL sehingga lebih mudah dipasang dan jarang mengalami ekspulsi.⁴ Kuprum yang terdapat di AKDR CuT dapat merusak lapisan epitel permukaan dan kelenjar endometrium yang menghambat kembalinya kesuburan setelah AKDR dilepas terutama setelah pemakaian lama.³ Kuprum meningkatkan respons inflamasi dan eksudasi sel polimorfonuklear leukosit lokal pada tikus yang toksik terhadap sperma. Kuprum mengubah metabolisme sel endometrium, meningkatkan metaloproteinase sel dan merusak dinding sel. Pemakaian kuprum di uterus tikus dapat meningkatkan ekspresi TNF- α .⁵

AKDR LL

AKDR LL terbuat dari polietilen berbentuk *double S* dan diikat benang *monofilament* di bagian ujung

bawah. Benang tersebut berfungsi untuk melepas AKDR dan mendeteksi posisi AKDR di dalam uterus. Efek samping AKDR LL meliputi perdarahan pada saat pemasangan, spotting, dan rasa nyeri setelah pemasangan. AKDR merangsang pengeluaran leukosit sehingga produksi prostaglandin meningkat serta meningkatkan makrofag yang merupakan sumber prostaglandin terbesar. Makrofag adalah sel terbanyak di antara sel radang pada pemakaian AKDR. AKDR LL juga menurunkan musin, meningkatkan IL-6, albumin, dan IgG.⁶

Inflamasi

Inflamasi berfungsi menghindari cedera yang akan merusak sel dan jaringan. Inflamasi disebabkan oleh berbagai faktor yaitu fisik (trauma, suhu, radiasi), bahan kimiawi (asam, herbisida, benda asing), infeksi (bakteri, virus, parasit) dan imun (antigen dan sel fagosit). Inflamasi yang disebabkan benda asing terjadi relatif cepat.

Respons inflamasi diawali dengan pengeluaran sel polimorfonuklear yaitu basofil, eosinofil, neutrofil, dan sedikit monosit namun setelah beberapa hari akan didominasi monosit. Inflamasi lokal dapat berlanjut sistemik. Inflamasi lokal melibatkan bradikinin, prostaglandin yang menginduksi vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas vaskular. Setelah beberapa jam, makrofag melepaskan sitokin (IL-1, IL-6, TNF- α) yang menginduksi perubahan lokal dan sistemik.

IL-1 dan TNF- α memicu makrofag untuk memproduksi sitokin yang berperan sebagai influks neutrofil. IFN- γ dan TNF- α mengaktifkan makrofag untuk meningkatkan fagositosis. Peningkatan sintesis protein pasca-akut yaitu protein yang dihasilkan hati sebagai respons terhadap infeksi dan trauma, menunjukkan inflamasi sistemik. *C-reactive protein* (CRP) merupakan protein fase akut selain fibrinogen, feritin, haptoglobin, dan berbagai protein lainnya. Inflamasi sistemik juga diketahui dengan terjadinya akumulasi makrofag.⁷

Komponen Inflamasi yang Berasal dari Sel dan Plasma

Mediator kimia merupakan bagian integral dari inisiasi, amplifikasi dan penghentian proses inflamasi. Mediator yang berasal dari sel dan plasma bekerja sama untuk mengaktifkan sel dengan mengikat reseptor spesifik, mengaktifkan sel, merekrut sel ke tempat cedera dan merangsang pelepasan mediator tambahan.

Reaksi inflamasi melibatkan respons sel imun, pembuluh darah, dan molekul mediator. Respons sel imun antara lain neutrofil, makrofag, sel mast,

basofil, dan eosinofil. Mediator inflamasi yang paling berperan adalah vasoaktif amin (histamin and serotonin), produk lipid (prostaglandin dan leukotrien), sitokin, dan faktor komplemen. Makrofag berfungsi mengeluarkan sitokin (kemokin, TNF- α , IL-4, dll) sedangkan sel mast dan leukosit merupakan sumber prostaglandin yang berfungsi sebagai vasodilator dalam plasma.⁷

Reaksi inflamasi akut ditandai dengan vasodilatasi, peningkatan permeabilitas dinding pembuluh darah, dan peningkatan aliran darah. Faktor yang berperan pada perubahan pembuluh darah adalah komplemen, kinin, dan aktivator plasminogen. Kinin berperan dalam pembentukan prostaglandin melalui enzim. Peradangan melalui plasma mengganggu pembekuan darah melalui peran aktivator plasminogen yang menghasilkan plasmin.⁸

Mekanisme respons akut sampai kerusakan jaringan dimulai dari mikrosirkulasi di tempat cedera. Awalnya terjadi konstiksi sesaat di arteriol, kemudian terjadi relaksasi arteriol otot polos sehingga menyebabkan vasodilatasi dan peningkatan permeabilitas kapiler. Cairan plasma yang keluar dari kapiler ke ruang interstitial banyak mengandung protein yaitu albumin, fibrinogen, kinin, dan komplemen yang memediasi respons inflamasi.

Kemotaksis adalah gerakan sel, bakteri atau organisme sebagai respons terhadap paparan zat kimia. Fase subakut ditandai gerakan sel fagosit ke lokasi sasaran. Molekul yang keluar dari jaringan cedera menyebabkan leukosit, trombosit dan eritrosit menempel di sel endotel yang cedera. Neutrofil berada di lokasi inflamasi dalam 24-48 jam pertama diikuti monosit yang akan berubah menjadi makrofag. Basofil dan eosinofil lebih banyak pada reaksi alergi dan infeksi parasit.⁷ Neutrofil dan sel endotel yang teraktivasi mengeluarkan selektin dan integrin yang menyebabkan sel neutrofil dan sel mononuklear menempel di dinding endotel sehingga aliran darah melambat. Setelah melalui dinding pembuluh darah gerakan leukosit diatur oleh protein dan polipeptida.

Makrofag

Sel inflamasi nonspesifik antara lain neutrofil, sel mast, basofil, eosinofil dan makrofag. Makrofag adalah sel monosit yang bermigrasi ke jaringan dengan berbagai fungsi. Monosit berada di darah selama 1 hari, selanjutnya bermigrasi ke jaringan untuk berdiferensiasi menjadi makrofag. Makrofag diaktifkan oleh berbagai rangsangan sehingga dapat menangkap, memakan dan mencerna

antigen eksogen, mikroorganisme dan partikel dari sel cedera atau mati.⁸

Monosit berasal dari *haematopoietic stem cell* (HSC) yang berubah menjadi *colony forming unit-granulocyte-macrophage* (CFU-GM), CFU-M, monoblast dengan bantuan *colony stimulating factor-1* (CSF-1), dan monosit dengan bantuan CSF-1. Monosit masuk ke aliran darah kemudian ke jaringan membentuk makrofag dan berubah menjadi makrofag M-1 karena pengaruh *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), IFN- γ , TNF- α . Makrofag jaringan berubah menjadi M-2 oleh pengaruh IL-4 dan IL-13.⁹

Makrofag M-1 dan M-2 mempunyai bentuk dan fungsi berbeda. Sulit membedakan gambaran fenotip secara *in vivo* dan tidak ada marker ekspresi protein M-2 *in vitro*. Untuk mengetahui jenis makrofag M-1, dan M-2 adalah dengan pemeriksaan mRNA. Peningkatan M-1 dan M-2 menghasilkan gen berbeda yaitu gen CD-38⁺, *G protein couple receptor-18* (Gpr-18), dan *N-formyl peptide receptor 2* (Fpr-2) yang merupakan presentasi M-1 sedangkan gen EGR-2⁺ dan cMyc adalah presentasi M-2. CD-38⁺ adalah gen paling banyak pada M-1 dan EGR-2⁺ paling banyak pada M-2.¹⁰

Prostaglandin

Prostaglandin dihasilkan oleh sel inflamasi dan dapat menyebabkan reaksi lokal serta sistemik.¹¹ Prostaglandin menyebabkan vasodilatasi dan edema (PGE-2, PGI-2) sedangkan leukotrien menyebabkan vasokonstriksi.¹²

Enzim siklo-oksigenase terdiri atas dua isomer, yaitu *cyclooxygenase-1* (COX-1) dan *cyclooxygenase-2* (COX-2) yang berbeda gen namun secara kimiawi sama. COX-1 penting untuk mempertahankan fisiologi normal di jaringan. COX-2 diinduksi sitokin saat inflamasi dan ditemukan juga di endotel normal.

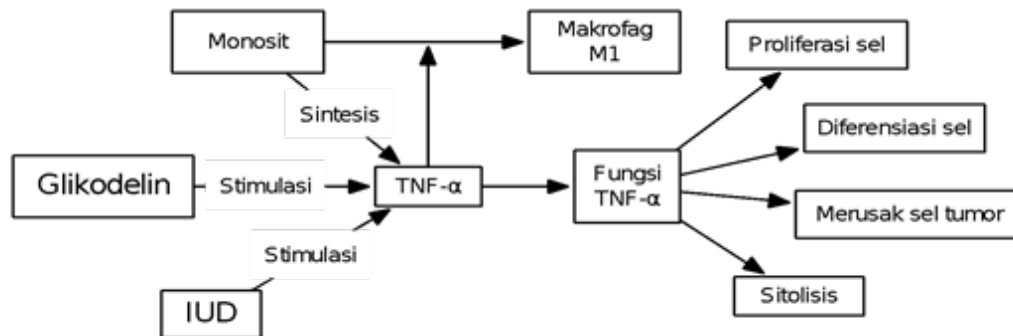
PGI-2 disekresi pada saat stres dan dihasilkan oleh sel endotel yang menyebabkan relaksasi sel otot polos vaskular serta bekerja pada reseptor PGI-2 di trombosit yang menyebabkan agregasi anti-trombosit. AKDR CuT berdampak pada ketidakseimbangan PGI-2 dengan TXA-2 yang mengakibatkan menoragia.¹³ Pemakaian AKDR LL meningkatkan kadar prostaglandin dan berhubungan dengan perdarahan haid yang lebih banyak.

Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α)

Tumor necrosis factor superfamily (TNFSF) merupakan sitokin yang berperan dalam pembentukan sel imun. Terdapat 20 jenis TNFSF,

diantaranya $\text{TNF-}\alpha$ dan $\text{TNF-}\beta$ yang mempunyai struktur dan fungsi hampir sama. $\text{TNF-}\alpha$ disekresi makrofag dan sel epitel; $\text{TNF-}\beta$ disekresi Th1 .¹⁴ $\text{TNF-}\alpha$ berbeda pada siklus menstruasi di sel

epitel dan sel stroma endometrium; paling tinggi pada fase akhir proliferasi. Produksi $\text{TNF-}\alpha$ oleh sel epitel dipengaruhi IL-1, progesteron dan estradiol. Kombinasi AKDR dengan progesteron meningkatkan $\text{TNF-}\alpha$.¹⁵

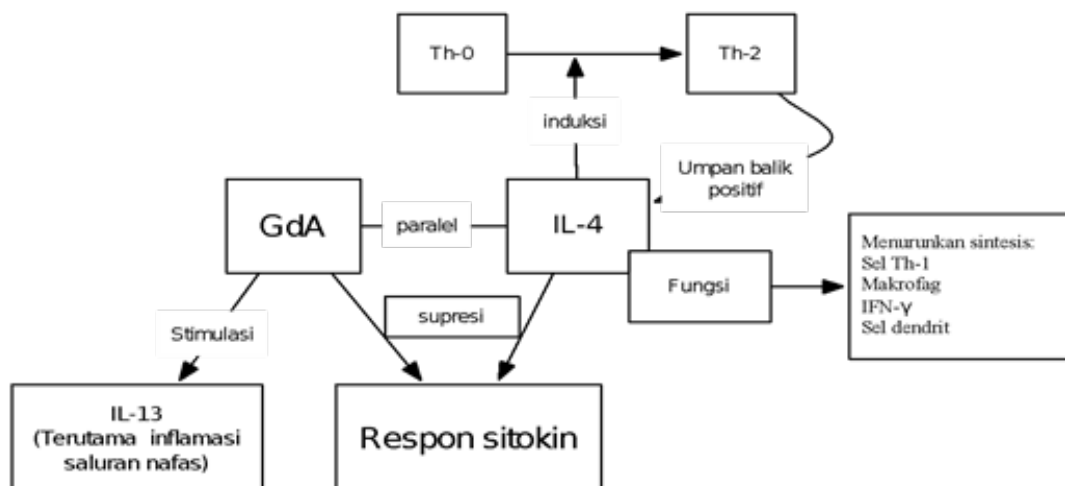


Gambar 1. Faktor Monosit, GdAdan AKDR yang Memengaruhi Sintesis dan Fungsi $\text{TNF-}\alpha$ dalam Sitolisis.¹⁵

Interleukin 4 (IL-4)

Monosit masuk ke jaringan dan berubah menjadi makrofag. Di jaringan makrofag berubah menjadi M-2 oleh pengaruh Th-2 . GdA memengaruhi Th-1 untuk menghasilkan $\text{IFN-}\gamma$

dan Th-2 untuk menghasilkan IL-4 dan IL-5. GdA menekan Th-1 dan Th-2 dengan sensitivitas berbeda serta bekerja paralel dengan IL-4 dalam mengurangi respons sitokin.¹⁶



Gambar 2. Efek Kerja Paralel GdA dengan IL-4 dalam Mengurangi Respons Sitokin dan Fungsi IL-4 di Sel Th1 , Makrofag, $\text{IFN-}\gamma$ dan Sel Dendrit. Efek GdA terhadap IL-13 terutama pada inflamasi saluran napas.^{17,18}

Perubahan Komponen Inflamasi pada Pemakaian AKDR

AKDR adalah benda asing yang menyebabkan trauma endometrium dan pembuluh darah uterus yang mengakibatkan sel stroma dan epitel mengalami diferensiasi. Trauma menyebabkan inflamasi dan penumpukan leukosit sedangkan

inflamasi selular menyebabkan proliferasi dan multiplikasi sel jaringan ikat.¹⁹

Pemeriksaan prostaglandin jaringan kurang dipercaya karena cepat menghilang sehingga hanya didapatkan prostaglandin artifisial.¹⁸ Prostaglandin F2 alfa berbanding terbalik dengan GdA yang menunjukkan hubungan protein imunomodulator

dengan GdA. PGE-1 dan PGE-2 menekan agregasi trombosit namun PGE-1 lebih kuat dari PGE-2 sedangkan PGI-2 menekan agregasi trombosit lebih kuat dari PGE-1.²⁰

AKDR menyebabkan perubahan PGI-2, PGE-2 dan PGF-2 alfa di endometrium. Sebagai benda asing, AKDR menimbulkan trauma yang menyebabkan pelepasan prostaglandin yang mengakibatkan luteolitik dan menurunkan sekresi progesteron.¹⁹ Prostaglandin merangsang sel *mast* (melepaskan histamin dan heparin) serta meningkatkan vaskularisasi dan permeabilitas vaskular.²¹

Glikodelin A

Glikodelin memiliki berbagai nama yaitu *human placenta organ specific α globulin*, *progesterone-associated endometrial protein* (PAEP), *zona-binding inhibitory factor*, *placental protein 14* (PP14), *α 2-pregnancy associated endometrial globulin*, dan *progesterone dependent endometrial protein*.²² Setelah diketahuinya struktur primer, struktur kompleks N glikan, dan efek biologi glikoprotein PP14, tim Helsinki menyepakati nama glikodelin. PP14 digunakan untuk mengetahui fungsi endometrium. PP14 dengan encode mRNA tidak terdapat di endometrium pasca-menopause.²³

Pada tahun 1990 sekuensing gen GdA berhasil diidentifikasi oleh *Human Genome Organization* (HGO) dengan PAEP sebagai simbol gen GdA. Oehninger² meneliti sperma dan zona pelusida kemudian membandingkan sperma yang diberikan GdA dan tanpa GdA. Hasilnya GdA berpotensi menghambat perlekatan spermatozoa dengan zona pelusida. Mandelin²⁴ melaporkan peningkatan kadar GdA pada pemakai AKDR LNG dan AKDR CuT pada pertengahan masa menstruasi.

Pada tahun 2000 Taylor²⁵ meneliti faktor lain yang memengaruhi sekresi GdA untuk mengetahui apakah progestin dan relaksin mempunyai efek terhadap ekspresi gen GdA di sel endometrium. Transkripsi, sintesis dan sekresi GdA oleh sel epitel endometrium distimulasi progestin. Penekanan progestin menstimulasi aktivitas promotor GdA.

GdA adalah glikoprotein yang dihasilkan oleh sel epitel dan sel kelenjar endometrium sebagai respons terhadap progesteron dan relaksin.²⁶ GdA terdapat pada fase sekresi di endometrium, cairan amnion, serum ibu hamil, tuba falopii, ovarium, dan serviks. namun tidak terdapat di endometrium pada fase peri-ovulasi. GdA mulai disintesis pada fase peri-implantasi dengan kadar tetap sampai akhir fase luteal. Pada gangguan reproduksi terdapat perubahan konsentrasi GdA yang memberikan

dampak kontrasepsi dan imunosupresi.²²

Komposisi karbohidrat dalam protein GdA cukup besar sehingga fungsinya dipengaruhi oleh glikosilasi.²⁷ GdA berperan pada proses fertilisasi dengan menghambat perlekatan sperma dengan zona pelusida. Kehilangan GdA di endometrium pada fase periovulasi memberi kesempatan terjadinya jendela fertilisasi.

Faktor-faktor yang memengaruhi peningkatan GdA adalah epigenetik, relaksin, HCG, progesteron, ovalbumin, dan AKDR. Epigenetik perubahan fenotipe disebabkan oleh *histon asetiltransferase* dan *histon deasetilase* (HDACs) yang mengatur ekspresi gen melalui modifikasi kromatin dengan mengkatalisis transfer dan pengeluaran asetil grup. *Histon deasetilase inhibitor* (HDACIs) meliputi *suberoylanilide hydroxamic acid* (SAHA) dan *trichostatin* (TSA), berfungsi meningkatkan kadar asetilasi histon untuk merangsang gen GdA yang menghasilkan protein.²⁸ Progesteron dan estrogen memengaruhi sekresi GdA dengan bantuan hormon ovarium lain yaitu relaksin.²⁵

HCG diproduksi oleh trofoblas dan mempunyai reseptor di endometrium yang akan merangsang GdA. HCG dirangsang oleh progesteron yang dihasilkan korpus luteum. Ovalbumin merupakan protein yang berperan meningkatkan mRNA glikodelin.²⁹ Inseri AKDR meningkatkan sekresi GdA.¹

Kesimpulan

AKDR mengubah sekresi GdA yang mengganggu ikatan sperma dengan oosit serta menyebabkan reaksi inflamasi yang berdampak positif dan negatif. Dampak positif AKDR yang berhubungan dengan inflamasi adalah peningkatan makrofag sebagai fagosit sperma dan dampak negatif adalah peningkatan produksi PGI-2 yang menyebabkan perdarahan.

Daftar Pustaka

1. Mandelin E, Koistinen H, Koistinen R, Affandi B, Seppala M. Levonorgestrel-releasing intrauterine device-wearing women express contraceptive glycodelin A in endometrium during midcycle: another contraceptive mechanism? *Hum Reprod.* 1997;12:2671-5.
2. Oehninger S, Coddington CC, Hodgen GD, Seppala M. Factors affecting fertilization: endometrial placental protein 14 reduces the capacity of human spermatozoa to bind to the human zona pellucida. *Fertil Steril.* 1995;63:377-83.
3. Xia X, Xie C, Zhu C, Cai S, Yang X. Effect of implanted Cu/low-density polyethylene nanocomposite on the morphology of endometrium in the mouse. *Fertil Steril.* 2007;88:472-8.

4. Vranić E, Delić T. Intrauterine devices – past, present and future perspectives. *Farm Vestn.* 2006;57:14-23.
5. Chou CH, Chen SU, Shun CT, Tsao PN, Yang YS, Yang JH. Divergent endometrial inflammatory cytokine expression at peri-implantation period and after the stimulation by copper intrauterine device. *Sci Rep.* 2015;5.
6. Marin F, Luquet G, Marie B, Medakovic D. Molluscan shell proteins: primary structure, origin, and evolution. *Curr Top Dev Biol.* 2008;80:209-76.
7. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins basic pathology. Edisi ke-10. Philadelphia: Elsevier; 2018.
8. Baratawidjaja KG, Rengganis I. *Imunologi dasar.* Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2012.
9. Biswas SK, Mantovani A. Macrophages: biology and role in the pathology of diseases. New York: Springer; 2014.
10. Jablonski KA, Amici SA, Webb LM, Ruiz-Rosado JDD, Popovich PG, Partida-Sanchez S, et al. Novel markers to delineate murine M1 and M2 macrophages. *PLoS ONE.* 2015;10.
11. Scott E. Pathophysiology of Inflammation. 2014. <https://www.merckvetmanual.com/pharmacology/anti-inflammatory-agents/pathophysiology-of-inflammation>.
12. Reid R, Roberts F, MacDuff E. Pathology illustrated. London: Churchill Livingstone - Elsevier; 2011.
13. Zhang JY, Luo LL. *Zhonghua fu chan ke za zhi.* [Intra-uterine device-induced menorrhagia and endometrial content of prostacyclins]. 1992;27:167-8.
14. Dembic Z. The cytokines of the immune system the role of cytokines in disease related to immune response. Edisi ke-1. London: Elsevier; 2015.
15. Archer DF, Desoto KR, Baker JM. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α concentrations in the intra-uterine cavity of postmenopausal women using an intrauterine delivery system releasing progesterone: a possible mechanism of action of the intrauterine device. *Contraception.* 1999;59:175-9.
16. InterPro. Tumor necrosis factor alpha. 2016. <https://www.ebi.ac.uk/interpro/protein/P01375>
17. Mishan-Eisenberg G, Borovsky Z, Weber MC, Gazit R, Tykocinski ML, Rachmilewitz J. Differential regulation of Th1/Th2 cytokine responses by placental protein 14. *J Immunol.* 2004;173:5524-30.
18. Wynn TA. IL-13 effector functions. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:425-56.
19. Hasson H, Hafez ES, van Os WA. Biomedical Aspects of IUDs. Lancaster: MTP Press Limited; 1984.
20. Topozada M, Hafez SEE, Hafez SEE, Van Os AAW. Medicated intrauterine device. The Hague: Martinus Nijhoff Publishers; 1980.
21. Roy S, Shaw ST, Jr. Role of prostaglandins in IUD-associated uterine bleeding--effect of a prostaglandin synthetase inhibitor (ibuprofen). *Obstet Gynecol.* 1981;58:101-6.
22. Seppala M, Koistinen H, Koistinen R, Hautala L, Chiu PC, Yeung WS. Glycodelin in reproductive endocrinology and hormone-related cancer. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:121-33.
23. Julkunen M, Koistinen R, Sjöberg J, Rutanen EM, Wahlström T, Seppälä M. Secretory endometrium synthesizes placental protein 14. *Endocrinology.* 1986;118:1782-6.
24. Mandelin E, Koistinen H, Koistinen R, Afandi B, Seppälä M. Levonorgestrel-releasing intrauterine device-wearing women express contraceptive glycodelin A in endometrium during midcycle: another contraceptive mechanism? *Hum Reprod.* 1997;12:2671-5.
25. Taylor RN, Vigne JL, Zhang P, Hoang P, Lebovic DI, Mueller MD. Effects of progestins and relaxin on glycodelin gene expression in human endometrial cells. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:841-9.
26. Seppala M, Koistinen H, Koistinen R. Glycodelins. *Trends Endocrinol Metab: TEM.* 2001;12:111-7.
27. Yeung WSB, Lee KF, Koistinen R, Koistinen H, Seppala M, Ho PC, et al. Roles of glycodelin in modulating sperm function. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;250:149-56.
28. Uchida H, Maruyama T, Ohta K, Ono M, Arase T, Kagami M, et al. Histone deacetylase inhibitor-induced glycodelin enhances the initial step of implantation. *Hum Reprod.* 2007;22:2615-22.
29. Kunert-Keil C, Jeschke U, Simms G, Kasper M. Increased expression of glycodelin mRNA and protein in rat lungs during ovalbumin-induced allergic airway inflammation. *Histochem Cell Biol.* 2009;131:383-90.