

Terapi Imun pada Kasus Abortus Spontan Interaksi Fetomaternal Dipandang dari Sudut Imunologi

Paul Zakaria daGomez, MS. (imunologi)
Rumah Sakit Anak dan Bersalin Harapan Kita, Jakarta

Fetus terdiri dari antigen (Ag) asing bagi ibunya; wajar bila timbul reaksi penolakan terhadap Ag asing. Dari sudut imunologi, abortus adalah reaksi tubuh ibu menolak fetus sebagai Ag asing. Yang menjadi pertanyaan ialah mengapa Ag asing tersebut dapat bertahan selama \pm 9 bulan. Mekanisme apa yang menghambat proses penolakan tersebut dan apakah proses persalman adalah suatu proses penolakan fetus karena mekanisme yang menghambat proses penolakan lepas kontrol.

Fertilisasi adalah proses fusi membran spermatozoa dan oosit. Pada proses ini Ag membran spermatozoa masuk ke dalam oosit menyatu membentuk membran zygote. Hasil pembuahan itu membawa dan mengekspresikan HLA suami di permukaan zygote dan bersifat sebagai Ag asing bagi ibunya. Ag permukaan sel fetus yang lainnya merupakan Ag organ-spesifik dan Ag embrional (oncofetal). Sistem imun wanita hamil dapat mengenal dan berespons terhadap Ag-Ag tersebut, misalnya dapat berespons menolak hasil kehamilan (embrio). Penelitian membuktikan bahwa sel efektor kekebalan berperan menyebabkan abortus spontan. Misalnya sel sistem imun non-spesifik ibu seperti sel natural killer (NK), sel *lymphokine-activated killer* (LAK), dan makrofag dapat mengenal jaringan embrio primitif dan sel tumor lainnya sebagai Ag asing.

Sebagian serum wanita dengan riwayat abortus, tidak mengandung faktor serum pem-blok reaksi limfosit istri terhadap plasenta dan terhadap Ag leukosit suami. Wanita tersebut bila diimunisasi dengan limfosit suaminya akan merangsang pembentukan blocking antibody yang berfungsi mencegah abortus. In vitro, pada jaringan kehamilan buatan hasil pembuahan oosit wanita dengan riwayat abortus spontan dengan spermatozoa suaminya, menunjukkan infiltrasi sel-sel mononukleus ibu ke embrionya. Hasil patologi anatomi jaringan abortus spontan

kehamilan trimester pertama sering menunjukkan gambaran infiltrasi limfosit ke villi dan decidua. Gambaran tersebut serupa dengan reaksi penolakan graft baik karena mekanisme sel efektor spesifik maupun non-spesifik.

Setiap tahap kelanjutan pertumbuhan dan perkembangan fetus tergantung pada daya reaksi sel efektor ibu menolak *graft* (fetus) yang dianggap asing oleh sistem imun ibu. Kelangsungan kehamilan tergantung apakah: (1) sistem imun ibu tidak mengidentifikasi dan mendeteksi fetus sebagai benda asing; (2) tidak terjadi akumulasi sel efektor di tempat implantasi; (3) mekanisme sel efektor ibu gagal menghancurkan fetus; (4) terciptanya suatu lingkungan yang melindungi dan aktif menekan sel efektor kekebalan spesifik maupun non-spesifik ibu oleh sel ibu sendiri maupun oleh sel fetus atau akibat interaksi keduanya dan (5) peningkatan kadar estrogen dan progesteron pada kehamilan merupakan salah satu faktor penekan sel efektor ibu dalam sistem imun spesifik dan non-spesifik.

Pengetahuan mengenai interaksi feto-maternal terutama berasal dari hasil pengamatan pada tikus dan binatang percobaan lainnya sebab jaringan intrauterus manusia pada masa peri dan pasca implantasi tidak boleh diintervensi (cacat?). Interaksi *feto-maternal* pada manusia tidak selalu sama dengan pada tikus, tetapi pada pengamatan kinetik perkembangan fetus tikus hasil perkawinan dengan tikus yang sama spesies tetapi genetik tidak identik, ternyata fetus pasca implantasi usia empat hari sama dengan embrio manusia usia 16-18 hari pasca implantasi (atau sama dengan usia keahlihan 4-5 minggu, karena pada manusia hari pertama menstruasi terakhir terhitung sebagai masa kehamilan dan diasumsi siklus menstruasi adalah 4 minggu). Tikus yang gagal bunting setelah 4 hari pasca implantasi sama dengan manusia yang abortus pada trimester I.

UNIT FETUS-TROFOBLAS MERUPAKAN DUA *GRAFT* YANG TERPISAH

Perkembangan blastocyst di tempat implantasi terdiri dari bagian dalam, suatu massa sel yang merupakan bakal fetus dan bagian luar, lapisan trofoblas yang akan menjadi plasenta di permukaan fetomaternal. Jaringan fetus dan trofoblas tampak sebagai dua graft hasil pembuahan yang terpisah. Jadi Ag fetus maupun Ag trofoblas dapat merangsang respons imun ibu.

RESPONS IMUN IBU TERHADAP Ag FETUS

Sifat jaringan fetus adalah imunogenik yang dapat dikenal dan ditolak oleh sistem imun ibu walaupun sedang hamil karena terjadi kontak antara sel fetus dan sel sistem *lymphomyeloid* ibu. Ada satu fenomena menarik yaitu bila fetus binatang pengerat ditransplantasi ke paha binatang pengerat bunting akan ditolak, tetapi bila ditransplantasi ke uterusnya tidak ditolak.

Kehamilan interspesies seperti antara kambing-domba dan transfer enibrio keledai ke kuda selalu gagal karena fetus diinfiltrasi sel mononuklear ibu (*host*). Makin sering dibuat kehamilan interspesies makin sering terjadi abortus karena ada *immunologic memory*. Transfer blastocyst *Mus caroli* ke dalam uterus *Mus musculus* (resipien) selalu gagal karena fetus *Mus caroli* pasca implantasi diinfiltrasi oleh sel limfosit T sitotoksik (sel-T_c atau CTL) resipien dan kemudian diresorpsi ke lapisan trofoblas fetus. Keadaan tersebut juga sering terjadi pada abortus spontan yang tanpa embryonic sac. Limfosit ibu jarang menginfiltrasi fetus dan membentuk barrier di permukaan *feto-maternal* sehingga efektif memblokir masuknya sel-sel ibu yang lain.

RESPONS IMUN IBU TERHADAP Ag TROFOBLAS

Saat implantasi blastocyst adalah proses invasi hasil pembuahan ke dalam endometrium, proses itu mirip dengan suatu invasi tumor lokal. Sel-sel trofoblas menginvasi endometrium dan membentuk massa yang menyatu, tanpa bentuk (*amorphous*) dan berinti banyak (*multinucleated*) disebut syncytium. Sel-sel syncytiotrophoblast itu berasal dari lapisan trofoblas sebelah dalam yaitu sel *cytotrophoblast*. Jadi trofoblas terdiri dari dua lapisan sel berbeda yaitu sel *syncytiotrophoblast* yang menyatu dengan jaringan decidua ibu dan sel *cytotrophoblast*, merupakan lapisan dalam dan menutupi pembuluh darah fetal seperti tampak pada villi plasenta. Karena invasi *proceso*s trofoblas maka pembuluh darah ibu berbentuk *lacunae*. Akibatnya darah ibu langsung membasahi lapisan *syncytiotrophoblast*, tetapi darah fetal terpisah dan sel trofoblas oleh sel *endothelium* pembuluh darah fetus dalam ruangan *intervillous*. Perkembangan selanjutnya, *cytotrophoblast* berada di luar villi dan terkait pada plasenta dan langsung kontak dengan decidua.

Jaringan trofoblas fetus adalah unik karena dalam perkembangannya juga mengandung materi genetik suami. Penelitian imunologi membuktikan bahwa sel syncytiotrophoblast tidak mengekspresikan MHC kelas I. Tetapi pada sel trofoblas ada Ag spesifik TA-1 dan TA-2. Sel *cytotrophoblast* mengekspresikan MHC kelas I yang telah dimodifikasi. Pada masa awal plasentasi, sel-sel ini juga menginvasi maternal spiral arterioles pada placental bed, hingga terjadi kontak langsung dengan darah ibu.

Hanya *cytotrophoblast* mengekspresikan MHC dan kontak dengan decidua dan darah ibu, tetapi yang diekspresikan adalah MHC yang telah dimodifikasi. MHC kelas II tidak ditemukan pada kedua sel trofoblas pada semua stadium kehamilan.

Jaringan trofoblas tidak mudah dihancurkan oleh sel CTL dan resisten terhadap reaksi penolakan oleh mekanisme sel imun efektor terhadap Ag spesifik. Keadaan yang sama juga terjadi pada neoptasma trofoblas gestasionat karena semua sel trofoblas mengandung gen suami dan tidak mampu ditolak oleh sistem imun wanita sekalipun mengekspresikan banyak *human leucocyte antigen* (HLA) suami. Jaringan trofoblas sensitif terhadap sel efektor nonspesifik tertentu yang secara selektif berfungsi dalam sistem surveilans untuk memusnahkan sel primitif seperti sel tumor dan sel embrional. Di antara sel efektor tersebut terdapat sel-sel yang bisa membunuh sel trofoblas seperti makrofag dan LAK. Keduanya memiliki mekanisme pengenalan primitif (*primitive recognition mechanism*) tetapi tidak mempunyai memori terhadap Ag yang pernah terpapar. Cara makrofag membunuh sasaran adalah dengan bantuan enzim dan peroksida. Makrofag juga menghasilkan sitokin *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), yang menyebabkan trombosis dan interleukin 2 (IL-2), meningkatkan sitotoksik sel efektor imun non-spesifik terhadap trofoblas.

TNF- α berperan merusak trofoblas karena sel trofoblas mempunyai reseptor TNF- α dan TNF- α dapat menghancurkan sel plasenta yang terdiri dari sel trofoblas. TNF- α juga menarik makrofag dan limfosit polymorphonucleated (PMN) ke tempat tersebut dan merangsang sel-sel itu membebaskan enzim penghancur dan radikal peroksida toksik yang menghancurkan semua sel TNF- α dan IL-2, juga mengaktifasi sel LAK. Tempat TNF- α dihasilkan turut berperan dalam proses abortus karena TNF- α dapat metisisikan trofoblas.

Penolakan fetus disebabkan oleh mekanisme *graft-rejection* terhadap Ag spesifik maupun Ag non-spesifik langsung terhadap sel trofoblas dan menyumbat (trombosis) pembuluh darah yang menyatukan makanan ke tempat itu; suatu kehamilan akan berhasil bila bisa menghambat sistem imun Ag-spesifik dan Ag non-spesifik. Teori lain mengemukakan tentang peranan prostaglandin (PG) dan faktor pertumbuhan (*growth factors*) di tempat implantasi.

MEKANISME PERTAHANAN UNTUK MELINDUNGI UNIT FETAL PLACENTAL

Proses decidualisasi endometrium bertujuan mempersiapkan lingkungan yang memadai dalam rahim sehingga mampu memberikan nutrisi optimal bagi hasil konsepsi. Juga decidua berperan penting pada proses graft rejection. Allograft dalam endometrium yang telah dipengaruhi oleh hormonal atau endometrium binatang yang bunting akan berimplantasi dan survive lebih lama dibandingkan bila ditempatkan pada jaringan nonuterus. Pada binatang yang belum disensitisasi, *graft* kulit bila ditransplantasi ke endometrium segera ditolak. Sebaliknya, bila graft ditransplantasi ke chorion-decidua junction tikus bunting hasil perkawinan antara tikus yang sama spesies tapi genetik berbeda ternyata tidak ditolak. Hal yang sama juga terjadi pada

binatang pejamu (host) yang imun. Diduga decidualisasi berfungsi melindungi *allograft* pada *host* yang nonimun dengan cara mencegah rangsangan pada sistem imun ibu. *Chorion-decidua junction* juga berfungsi mencegah perpindahan sel ibu ke fetus karena sel tersebut berfungsi sebagai sel sitotoksik yang akan melisis *graft*.

Pada kehamilan normal, sel-sel menekan imun bergerombol di sekitar tempat implantasi dan menyebar di antara sel decidua membentuk suatu lapisan kompak. Para pakar umumnya berpendapat bahwa beberapa sel decidua tersebut berasal dari *bone marrow*, tetapi proporsi sel tersebut belum diketahui. Ada dua tipe sel supresor yang dapat diisolasi dan uterus yaitu: sel supresor tipe I, yang *hormone-dependent* dan terdapat di endometrium dan sel supresor tipe II, yang *trophoblast-dependent* dan terdapat di decidua pada masa awal kehamilan.

Sel-sel Supresor Endometrium

Sel supresor baru yang diinduksi hormon telah berada dalam uterus manusia maupun tikus dalam rangka mempersiapkan tempat terjadi implantasi. Sel tersebut berbentuk besar dan menunjukkan marker Lyt-2 dan sel-T. Tetapi sel itu tidak seperti sel-T supresor (T8) khas, karena hanya ada di endometrium dan diaktivasi oleh hormon, bukan oleh Ag. Sel itu juga tidak bersifat Ag-spesifik dan tidak melepaskan faktor pensupresi terlarut (*soluble suppressor factors*). Sel supresor ini bukan makrofag karena tidak menunjukkan marker Mac-I. Aktivitas supresi sel tersebut tidak dapat dihilangkan dengan menambah indometacin atau dengan pengobatan komplemen dan antibodi monoklonal anti determinan permukaan makrofag.

Sel supresor tersebut memblokir sensitisasi maternal, sehingga menghambat respons pembentukan sel sitotoksik terhadap Ag non-MHC yang dihasilkan oleh sel pada awal konsepsi. Ag tersebut berperan penting pada *feto-maternal interface*. Pada binatang pengerat yang diimunisasi agar timbul respons anti terhadap Ag in frekuensi keberhasilan hamilnya turun dan ukuran fetusnya kecil karena diinfiltrasi oleh limfosit ibu menyebabkan fetusnya diresorpsi spontan.

Lamanya aktivitas sel supresor besar biasanya hanya singkat saja karena efek supresi tersebut menyebabkan kehamilan dapat berlangsung terus dan sel itu kemudian diganti dengan sel supresor *trophoblast-dependent*. Jadi pergantian jenis sel supresor di endometrium terjadinya tahap demi tahap dan setiap tahap hanya bersifat sementara (*transient*) dan berfungsi mempertahankan kelangsungan hidup fetus.

Sel supresor decidual (*trophoblast-dependent*)

Pada masa awal pasca implantasi tikus, sel supresor besar di endometrium diganti oleh sel supresor kecil yang sitoplasmanya bergranula dan terdapat dalam decidua. Sel-sel baru ini tidak mempunyai marker konvensional sel-T dan makrofag, tetapi mempunyai reseptor F_c untuk IgG (FcIgGR). Mekanisme aktivitas sel supresor kecil tergantung pada signal trofoblas. Tempat aktivitas sel itu hanya di sekitar implantasi dalam uterus karena sel supresor kecil tidak aktif selain di dalam uterus hamil. Lokalisasi sel supresor *trophoblast-dependent* dan adanya sel supresor kecil dalam plasenta diduga sehubungan dengan saat terbentuknya *chorion-decidua junction* yang berfungsi meng-

hambat *graft rejection* dan menyelamatkan fetus.

Sel supresor non-T melepaskan *soluble factor* yang menghambat berbagai mekanisme sel efektor spesifik maupun non-spesifik. *Soluble factor* ini menghambat perkembangan CTL, aktivitas sel NK dan pembentukan sel LAK dengan cara menghalangi aktivitas IL-2. Faktor tersebut juga menghambat respons C mengaktivasi IL-3, menghambat fungsi sitotoksik monosit dan makrofag dan memblokir aktivitas sitotoksik TNF- α terhadap sel sasaran tertentu. Molekul larutan pensupresi imun sangat lengket dan sering dihubungkan dengan berbagai zat pembawa protein. Aktivitas faktor ini dinetralkan oleh antibodi anti *transforming growth factor* β (TGF- β) yang aktivitasnya ialah menghambat sitokin yang membasmi berbagai sel efektor. TGF- memblokir mekanisme efektor sel imun spesifik maupun non-spesifik yang menyerang unit fetus-trofoblas.

Di decidua juga terjadi mekanisme supresor sel efektor oleh prostaglandin E (PGE) Supresi yang dimediasi PGE terutama jika terjadi disagregasi decidua dengan enzim, dengan teknik tertentu bisa merusak decidua yang aktif memproduksi TGF- β tetapi membebaskan sel-sel yang menyerupai makrofag serta memproduksi molekul supresor tipe PGE Progesteron menekan produksi PGE endometrium manusia pasca ovulasi dan decidua pada awal kehamilan. Obat penghambat sintesis prostaglandin pada manusia seperti *acezylsalicylic acid* dan obat anti-inflamasi non-steroid tidak menyebabkan abortus. *In vitro*, efek supresi sintesa prostaglandin oleh obat-obatan tersebut adalah suatu artifak. Aktivitas faktor pensupresi yang dihasilkan oleh sel supresi kecil tidak dapat dihilangkan dengan *charcoal* aktif atau dinetralkan oleh antibodi anti-prostaglandin atau anti-progesteron. Kenyataan ini menunjukkan bahwa faktor pensupresi itu tidak berhubungan dengan prostaglandin dan progesteron.

SEL SUPRESOR TROPHOBLAST-DEPENDENT DAN KESELAMATAN FETAL

Beberapa wanita yang mengalami abortus, deciduanya pada awal kehamilan tidak mempunyai aktivitas sel supresor. Menjelang abortus spontan, terjadi defisiensi mononukleus yang sitoplasmanya bergranula pada placentar bed. Defisiensi aktivitas sel supresor di sekitar tempat implantasi menyebabkan fetus ditolak oleh ibunya, hal itu menunjukkan kegagalan trofoblas dan kematian fetus bukan karena sebab yang non-spesifik.

Pada kehamilan normal terdapat aktivitas sel NK, sel natural sitotoksik dan sel-sel yang menyerupai makrofag yang secara imunologis ikut menentukan keselamatan fetus (terutama bila kemampuan trofoblas ibu mengaktivasi sel supresor subnormal). Keseimbangan antara aktivitas sel supresor *trophoblast-dependent* dan tingkat intensitas aktivitas sel efektor ibu pada masa pasca implantasi sangat menentukan apakah suatu implan baru hasil konsepsi akan berhasil atau ditolak. Keseimbangan ideal ini dapat dipersiapkan pada masa mendatang dengan cara imunisasi, terutama kepada yang berbakat abortus. Imunisasi dilakukan dengan sel allogenik yang mengandung Ag suami karena akan merangsang respons imun spesifik memblokir Ag suami pada trofoblas. Efeknya tidak membahayakan tetapi malah membantu proses implantasi.

TERAPI-IMUN UNTUK ABORTUS SPONTAN BERULANG

Tujuannya ialah mencegah abortus spontan dengan cara ibu diimunisasi dengan Ag suami sehingga merangsang respons ibu. Perlindungan terhadap abortus dimediasi oleh *soluble factor* Ag-spesifik yang meningkatkan aktivitas supresor di tempat implantasi. Kuda yang diimunisasi dengan limfosit keledai ternyata efektif karena dapat menerima fetus keledai yang ditransfer. Penelitian pada beberapa wanita dengan riwayat abortus spontan berulang yang tidak diketahui penyebabnya dan serumnya tidak mengandung antibodi anti-sitotoksik terhadap Ag-suami, bila diimunisasi dengan limfosit suami atau donor pihak ke tiga lainnya akan mengurangi kemungkinan terjadinya abortus spontan.

Alasan imunisasi sebagai pengobatan abortus spontan berulang ialah untuk mencegah reaksi penolakan hasil konsepsi dengan cara merangsang produksi *soluble factor* yang memblok aktivitas limfosit istri menghancurkan trofoblas dan/atau Ag leukosit suami. Mekanisme kerja imunisasi secara tepat belum diketahui. Mekanisme efek blocking yang dapat diamati *in vitro*, belum tentu *in vivo* juga demikian. Sebenarnya aktivitas *blocking* hanya berhubungan dengan suatu Ag lain dan tidak selalu berhubungan dengan efek klinis. Hal ini mungkin karena efek biologi antibodi lainnya langsung terhadap Ag trofoblas. Salah satu keberhasilan imunisasi ialah meningkatkan aktivitas sel supresor *trophoblast-dependent* lokal oleh *soluble factor*. Karena efek lokal antibodi dalam uterus ialah meningkatkan fungsi trofoblas. Mekanisme kedua, meningkatkan pertumbuhan trofoblas seperti akibat peningkatan supresi oleh sel-sel yang diaktivasi oleh TNF- α seperti tampak pada peningkatan aktivitas decidua pada saat akan terjadi abortus.

Suatu penelitian metode percobaan terkontrol acak (*randomized controlled trial*) tentang keberhasilan hamil setelah diimunisasi dengan limfosit manusia, ternyata persentase keberhasilan imunisasi dengan limfosit suami lebih tinggi (77%) dibandingkan dengan kelompok kontrol (31%). Nilai "penyembuhan" tanpa imunisasi, rendah (range 25%–37%, rata-rata 31%). Nilai ini jauh lebih rendah daripada abortus habitualis yang ditemukan pada studi epidemiologi. Hal ini menunjukkan bahwa wanita dengan abortus habitualis yang tidak diketahui penyebabnya dan tidak diimunisasi, berbakat terjadinya abortus berulang lagi.

ASAL LIMFOSIT UNTUK IMUNISASI

Di banyak pusat penelitian, wanita berbakat abortus spontan berulang diimunisasi dengan limfosit suami dengan tujuan merangsang respons imun anti-Ag-suami yang berfungsi melindungi hasil konsepsi dan pengrusakan oleh reaksi *graft rejection* istri. Di beberapa pusat lainnya, limfosit beberapa donor yang sehat dikumpulkan sebagai bahan imunisasi. Ternyata dengan cara pooling, persentase keberhasilan lebih tinggi daripada menggunakan limfosit suami saja (Tabel 1).

Logika yang mendasari imunisasi ini adalah secara teori diketahui proses pengenalan allogenik terhadap Ag asing pada trofoblas dan limfosit (*trophoblast-lymphocyte cross reactive*

Tabel 1. Data keberhasilan hamil setelah terapi-imun

Imunisasi dengan	Berhasil	hamil
	%	Range
Limfosit suami	77	63-85
Limfosit donor	80	72-83
Plasebo atau tidak diimunisasi	31	25-37

[TLC] Ag) adalah penting. Beberapa Ag trofoblas merupakan bagian dari Ag limfosit; banyaknya tergantung jumlah sasaran dan jenis limfosit yang dilepaskan atau responsnya terhadap sel allogenik diukur dalam reaksi *mixed lymphocyte culture*. Ag TLX adalah polimorfik dan adanya Ag TLX pertama diidentifikasi pada reaksi sitotoksik antara serum kelinci *anti-microvilli syncytiotrophoblast* manusia dan *peripheral blood lymphocyte* (PBL); ke dua, elektroforesis larutan PBL dan membran trofoblas.

Antiserum serum ketinci *anti-microvilli syncytiotrophoblast blast* manusia juga sitotoksik terhadap PBL beberapa orang dan reaksi ini tidak berhubungan dengan tipe HLA donor. Karena *syncytiotrophoblast* tidak mempunyai MHC, diduga sel trofoblas mempunyai MHC sendiri dan Ag ini dimanifestasikan juga pada PBL sebagai Ag TLX. Diduga bila suami dan istri sama-sama mempunyai Ag TLX sejenis maka hasil konsepsi tidak antigenik dan tidak merangsang respons imun. Istri. Imunisasi dengan limfosit beberapa donor akan meningkatkan kemungkinan merangsang respons proteksi *blocking anti-TLX*. Pada wanita dengan bakat abortus spontan, tidak terdapat *blocking anti-TLX*.

Ada beberapa masalah sehubungan dengan teori Ag TLX karena TLX merangsang respons imun anti-TLX (baik oleh suami maupun istri) yang menyerupai reaksi autoimun. Misalnya, istri akan mensintesis Ab anti-TLX suami dan fetus dan sekaligus juga mensintesis Ab anti-limfosit sendiri yang mengekspresi Ag sejenis. Jika Ag TLX bukan sharing maka kemungkinan sel suami dan fetus tidak mempunyai semua determinan Ag yang penting seperti pada kompleks Ag istri. Tampaknya Ag tersebut asing bagi istri, tetapi tidak cukup untuk memancing respons imun intrauterin. Misalnya karena Ag TLX suami. Jika ada defek respons imun, dapat diatasi dengan menambah efek penolong, kecuali suami TLX-homozigot biasanya memiliki *sharing* Ag bersama-sama partnernya.

Hingga kini para pakar belum sepakat tentang sumber limfosit terbaik untuk imunisasi. Apalagi diketahui bahwa 70%-75% wanita yang mengalami kegagalan setelah imunisasi dengan limfosit suami, kemudian berhasil hamil setelah diimunisasi dengan sepertiga bagian limfosit donor. Juga diamati bahwa wanita yang abortus dengan satu partner ternyata bisa hamil dengan partner lainnya. Risiko imunisasi dengan sepertiga bagian limfosit donor adalah terjadinya transmisi virus, akibatnya limfosit donor jarang dipakai. Sebagai tambahan, Ag eritrosit dan trombosit (sering mengkontaminasi sediaan limfosit) lebih efisien mensentisasi istri.

Dosis sel untuk imunisasi

Tingkat keberhasilan imunisasi tergantung dari dosis sel yang diberikan. Dosis optimal untuk berhasil belum diketahui,

tetapi lazim diberikan 100 juta sel/imunisasi karena makin rendah dosis sel ternyata tingkat keberhasilan menurun.

Di banyak pusat, dosis imunisasi tersebut diulang sesuai dengan jadwal interval tertentu (tiap pusat bervariasi) selama belum terjadi konsepsi. Frekuensi suntikan ditentukan oleh hasil uji pusat serum terhadap adanya antibodi sitotoksik anti-limfosit suami atau donor. Meski tes ini tidak selalu berhasil meramal dengan baik, tetapi tingkat keberhasilan hamil lebih tinggi pada wanita yang diimunisasi dan yang mensintesis Ab anti-sel suami. Pusat yang menggunakan limfosit donor, imunisasi ulangan biasanya diberikan sanipai segera dikonfirmasi hamil, selanjutnya imunisasi dilanjutkan sesuai interval regular hingga kehamilan semester ke dua.

Interval antara imunisasi dan konsepsi

Prognosis dipengaruhi oleh interval waktu imunisasi dan terjadinya konsepsi. Yang diharapkan ialah terjadi konsepsi segera setelah imunisasi. Makin lama jangka waktu (> 47–80 hari) antara mulai imunisasi dan konsepsi, makin besar kemungkinan terjadi abortus.

KEMUNGKUNAN RISIKO TERAPI-IMUN

Efek imunisasi dalam jangka pendek, segera timbul gatal-gatal (pruritus) setempat dan kadang-kadang timbul kemerahan (erythema) dan edema (swelling) di sekitar tempat suntikan. Biasanya terjadi pigmentasi kulit karena kontaminasi eritrosit pada sediaan limfosit. Secara teoritis ada risiko akibat sensitisasi Ag eritrosit. Wanita Rh (–) sebaiknya diberikan pencegahan dengan suntikan Ig anti-Rh pada saat imunisasi. Sampai kini belum pernah dilaporkan kasus kecacatan akibat sensitisasi dengan Ag Rh.

Beberapa penulis mengkhawatirkan kemungkinan akibat

terapi-imun yaitu fetusnya akan mengalami *intrauterine growth retardation* (IUGR) Pada pasangan dengan riwayat abortus spontan berulang biasanya IUGR adalah inheren dan IUGR biasanya berhubungan dengan dosis imunisasi relatif rendah. Jika dosis sel lebih tinggi, tidak terjadi IUGR. Banyak peneliti melaporkan bahwa terapi-imun biasanya disertai kelahiran normal dan bayinya sehat. Perkembangan fisik bayi, pada tahun pertama kehidupan dalam batas normal dan perkembangan imunologiknya tidak berubah.

KEPUSTAKAAN

1. Chaouat G. ed. The Immunology of the Fetus. 2nd ed. Boca R Fla. CRC Press; 1993.
2. Clark DA. Controversies in reproductive immunology. Crit Rev Immune 1991; 11:215–47.
3. Daya S. Clark DA. Pregnancy and the fetel-maternali relationship. Dalam: Sigal LH, Ron Y. (ed). Immunology and Inflammation Basic mechanism and clinical consequences. New York: McGraw-Hill, Inc., 1994: 547-62.
4. Edwards RG. Coombs RRA. Immunological interactions between other and fetus. Daiam: GeII PGH, , Coombs RRA, Lachmann PJ., eds. Clinics Aspects of Immunology 3rd ed. Oxford Blackwell Scientific Publication, 1975: 561–98.
5. Findley WE, Gibbons WE. Mouse pm-embryo culture as an evaluation for human pie-embryo requirements. Daiam: Keel BA, Webster SW. (eds). CRI Handbook of the laboratory diagnosis and treatment of infertility. Boca Raton, CRC Press. 1990: 329-44.
6. Gleicher N. ed. Principles and Practice of Medical Therapy in Pregnanci. Norwalk, Conn.: Appleton & Lange; 1992.
7. Gleicher N. ed. Reproductive Immunology. Immunology and Allergy Clinics of North America, vol. 10, no. 1. Philadelphia: Saunders; 1990.
8. Veeck LL. The morphological assessment of human oocycti and early concepti. Dalam: Keel BA, Webster BW. (eds). CFC Handbook of the laboratory diagnosis and treatment of infertility. Boca Raton, CRC Press, 1990: 354–69.



The Safest place of refuge for every man is his own home
(Coke)