

Peran Imunitas Seluler Pada Ibu Hamil

Arjilio T. Z. Runtukahu¹, Sylvia R. Marunduh², Hedison Polii²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia

²Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Indonesia
Email: arjilior@gmail.com

Abstract: Pregnant women are susceptible to various diseases, such as infectious diseases because fetus identified as a foreign object to immune system. Body will accommodate this situation with the immunosuppression process. Cellular immunity is last line of defense in pregnant women that susceptible to infection, researchers interested to conducting a literature review about role of cellular immunity in pregnant women. This study aims to determine role of cellular immunity in pregnant women. Collecting data use three databases, namely: Scencedirect, Pubmed and Google Scholar. Ten literatures met the inclusion and exclusion criteria. It consists of various types of research designs: three cross-sectional studies, three article review studies, two case control studies, one systematic review study and one longitudinal study. The results of the literature review showed: Decreased number of T cells; CD8+ and Th1 cells activity is increased in viral infections; Th1 / Th2 shifting occurs during pregnancy; Infection that occurs during pregnancy likely to have a negative impact on the mother and the fetus; and Vaccination can increase immunity of the mother and fetus against infectious diseases. Cellular immunity maintains the stability of the functions of mother and fetus during pregnancy by adjusting the quantity between Th1 and Th2 cells.

Keywords: Cell-mediated Immunity, Pregnant Women, Pregnancy

Abstrak: Wanita hamil rentan terhadap berbagai macam penyakit, seperti penyakit infeksi karena janin dianggap sebagai benda asing oleh sistem imun tubuh. Tubuh akan mengakomodasi keadaan ini dengan proses immunosupresi. Imunitas seluler menjadi lini pertahanan tubuh terakhir pada ibu hamil yang rentan terhadap infeksi membuat peneliti tertarik untuk melakukan *literature review* terhadap peran imunitas seluler pada ibu hamil. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana peran dari imunitas seluler pada ibu hamil. Pencarian data menggunakan tiga *database* yaitu *Scencedirect*, *Pubmed* dan *Google Scholar*. Sepuluh *literature* memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Terdiri dari berbagai jenis rancangan penelitian yaitu: tiga penelitian *cross – sectional*, tiga penelitian *article review*, dua penelitian *case control study*, satu penelitian *systematic review* dan satu penelitian *longitudinal study*. Hasil penelitian *literature review* menunjukkan: Penurunan jumlah sel T; Aktivitas Sel T CD8+ dan Th1 meningkat pada infeksi virus; Shifting Th1/Th2 terjadi selama kehamilan; Infeksi yang terjadi pada saat kehamilan sangat mungkin memberikan dampak yang buruk bagi ibu dan janin; dan Vaksinasi bisa meningkatkan pertahanan tubuh ibu dan janin terhadap penyakit infeksi. Imunitas seluler menjaga kestabilan fungsi tubuh ibu dan janin selama kehamilan lewat penyesuaian kuantitas antara sel Th1 dan Th2.

Kata Kunci: *Imunitas diperantarai sel, Ibu Hamil, Kehamilan*

PENDAHULUAN

Imunitas tubuh penting untuk mendukung kehamilan dan pertumbuhan janin. Saat perlindungan tidak adekuat,

khususnya pada infeksi, keamanan ini menjadi lemah.¹ Infeksi pada saat kehamilan bisa mengganggu viabilitas janin.² Infeksi yang bisa dialami oleh

wanita hamil disebut: TORCH (*Toxoplasma, Other Disease, Rubella, Cytomegalovirus dan Herpes Simplex Virus*). TORCH telah banyak dilaporkan sebagai penyebab utama cacat pada bayi karena adanya penularan dari ibu ke bayi selama kehamilan berlangsung. Sebagian besar wanita hamil asimtomatik akan tetapi akan terjadi dampak yang serius pada bayi. Tercatat 5-10% keguguran dan kelainan kongenital pada janin disebabkan oleh infeksi TORCH.^{3,4,5} Wanita hamil beresiko lebih besar untuk mengalami infeksi dibandingkan dengan populasi umum dan wanita tidak hamil. Infeksi pada *interface* ibu-janin serta interaksi plasenta dengan sistem kekebalan tubuh wanita hamil diduga terjadi oleh karena adanya perubahan imunologis.^{5,6,7}

Imunitas dalam tubuh bisa bereaksi secara seluler dan humoral terhadap patogen yang masuk ke dalam tubuh.⁹ Imunitas humoral diperantarai oleh sekresi antibodi dari sel plasma. Imunitas seluler diperantarai oleh sel T yang melawan patogen tanpa antibodi. Sel T adalah pelindung lini terakhir untuk mempertahankan tubuh manusia meski bekerja secara lambat melawan patogen maupun sel kanker.^{8,9} Sel yang berperan dalam imunitas seluler sebanyak 10-20% dari total leukosit pada desidua uterus manusia. Sel yang dimaksud adalah; sel T CD4+, sel T CD8+ dengan sifat pertahanan sitotoksik; sel Tregulator (Treg) dengan sifat immunosupresif; dan Sel T helper (Th) yakni sel Th1, Th2 dan Th17 yang mengkoordinir kinerja sel T sitotoksik dan sel T regulator.^{10,11}

Besarnya dampak yang disebabkan oleh infeksi saat kehamilan tersebut dan peran imunitas seluler yang menjadi lini pertahanan tubuh terakhir dalam tubuh manusia maka peneliti tertarik untuk melakukan *literature review* terhadap peran imunitas seluler pada ibu hamil.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana peran dari imunitas seluler pada ibu hamil. Penelitian dilak-

kukan pada bulan desember 2020. Jenis penelitian menggunakan metode *literature review* yang bersumber dari jurnal dan publikasi terkait peran imunitas seluler pada ibu hamil. Seluruh jurnal dan artikel diperoleh dari: *Pubmed, Sciencedirect* dan *Google scholar*. Kriteria inklusi dalam sudi ini ialah: Ibu hamil dengan penyakit non – autoimun, Ibu hamil sehat, penelitian sesudah tahun 2010 - 2020 dan judul pustaka relevan dengan judul penelitian yakni peran imunitas seluler pada ibu hamil, serta berbahasa Indonesia dan Inggris. Kriteria eksklusi adalah pustaka yang membahas penyakit autoimun pada ibu hamil dan tidak tersedia *full-text*.

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan strategi pencarian *literature* didapatkan 10 literatur yang akan dilakukan *review* (Tabel 1), ragam desain penelitian dari 10 *literature* yaitu: *cross – sectional study, longitudinal study, randomized clinical trial, case control study, article review, dan systematic review*. Sampel penelitian yaitu: wanita hamil dengan infeksi, wanita hamil sehat, wanita hamil dengan penyakit *diabetes mellitus*, wanita melahirkan cukup bulan, wanita melahirkan prematur, wanita dalam masa nifas. Karakteristik instrumen penelitian dari 10 literatur yang akan di-*review* terdiri dari pemeriksaan darah lengkap, pemeriksaan patologi seperti pemeriksaan histopatologi, sampai beberapa pemeriksaan imunologi fenotip darah, *immunoassays, immunoblot, cytometry*. Semua sampel adalah wanita sebanyak 382 sampel. Lalu total artikel yang digunakan pada penelitian *article review* dan *systematic review* sebanyak 292 artikel.

BAHASAN

Aktivitas sel T pada saat kehamilan secara keseluruhan menurun selama kehamilan. Sel T akan meningkat saat terjadi infeksi. Hal ini berkaitan dengan fungsi sel T yang bisa menyerang sel tubuh yang terinfeksi virus.^{15,18,22} Sel T CD8+ pada saat kehamilan berlangsung berada

pada angka normal. CD8+ yang memiliki sifat sitotoksik akan meningkat aktivitasnya jika wanita hamil sedang terinfeksi virus. Hasil ini dikaitkan dengan teori bahwa respon imunitas seluler memang lebih aktif pada infeksi virus.^{13,18}

Studi yang meneliti *exhausted T-cell* yang merupakan sel T yang sudah berulang kali terpapar dengan antigen sebagian besar fungsinya sudah menurun, juga *senescent T-cell* yang merupakan sel T yang sudah kehilangan kemampuan proliferasi tapi masih bisa menjalankan fungsi efektor selulernya. Penelitian ini juga mengungkapkan bahwa sel CD8+ meningkat secara spesifik pada desidua basalis wanita seiring bertambahnya usia kehamilan.¹⁵ Akan tetapi peningkatan dari sel T CD8+ bisa juga merugikan janin, karena aktifitas sitotoksik yang berlebihan akan membuat janin terdampak dan bisa sampai keguguran.²⁰

Sel T CD4+ yang akan berdiferensiasi menjadi sel T helper juga memiliki peran penting dalam proses sel imun pada saat hamil. Sel T helper melakukan *signaling* pada sel T CD8+ untuk melakukan proses sitotoksik.¹³ Sel T helper juga melakukan *signaling* dengan sel B untuk menghasilkan antibodi serta sel NK serta makrofag untuk melakukan fagositosis pada patogen atau sel kanker yang dimediasi oleh IFN- γ .¹⁶ Bahwa peningkatan sel T CD4+ disertai dengan peningkatan IFN- γ .¹⁴ IFN- γ juga dilaporkan terdeteksi pada semua sampel penelitian.¹⁶

Shifting Th1/Th2 terjadi selama kehamilan dan Th1 akan menurun sedangkan Th2 akan meningkat, itulah sebabnya kehamilan membuat ibu dan janin sangat rentan terhadap infeksi.^{14,19} Sel Th1 berfungsi pada keadaan inflamasi sedangkan Th2 pada mekanisme alergi. Aktifitas Th1 membuat kondisi menjadi proinflamasi sebaliknya aktifitas Th2 membuat kondisi anti-inflamasi.²²

Keadaan immunosupresif terjadi secara dominan pada kehamilan bertujuan untuk melindungi bayi dari sel imun maternal. Sel T regulator berperan dalam supresi aktifitas sitotoksik.^{19,21} Sel Th2 yang meningkat

juga bisa mencegah inflamasi yang berlebihan dan mencegah aktivasi sel NK melawan sel janin.²² Sel T regulator bisa terganggu pada keadaan khusus seperti penyakit diabetes gestasional.¹⁷ Akan tetapi keadaan immunosupresif ini juga bisa berakibat buruk dikarenakan ibu dan janin menjadi rentan terhadap agen infeksi seperti virus.^{19,20}

Keadaan khusus dijumpai pada beberapa laporan penelitian. Penyakit dari virus corona seperti MERS, SARS dan COVID-19 pada masa kehamilan membuat respon imun seluler menjadi kacau. Pada infeksi virus SARS-CoV terjadi limfopenia berat, Infeksi MERS-CoV terjadi inhibisi respon limfosit T dan pada infeksi SARS-CoV-2 terjadi penurunan jumlah sel T CD4+ dan CD8+ (21). Keadaan khusus lainnya di-kemukakan oleh penelitian Slutsky, et al terdapat perbedaan aktifitas sel T CD4+ dan CD8+ pada saat melahirkan prematur dibandingkan dengan melahirkan cukup bulan. Hasil yang diperlihatkan pada wanita yang melahirkan prematur adalah meningkatnya sel T naif dan juga peningkatan proliferasi sel T CD4+ dan CD8+ jika adanya inflamasi plasenta.¹⁵

Dari penjelasan sebelumnya dapat dilihat bahwa ibu dan janin sangat rentan mengalami infeksi, maka seorang wanita hamil harus menjaga kesehatannya dengan pola hidup bersih dan sehat karena perlindungan tubuh sedang tidak adekuat untuk menjalankan berbagai fungsi fisiologis.²² Imunitas dari wanita hamil bisa menyerang janin jika berada dalam kondisi inflamasi. Hal tersebut bisa mengganggu perkembangan janin, menyebabkan kelainan permanen pada janin dan juga bisa sampai janin gugur karena proses inflamasi. Ibu hamil juga akan lebih mudah untuk mengalami komplikasi lewat berbagai penyakit yang diderita selama kehamilan. Vaksinasi belum bisa menjadi solusi untuk meningkatkan imunitas karena perbedaan kondisi imunitas seluler wanita yang menyebabkan respon tubuh ibu hamil terhadap vaksinasi berbeda jika dibandingkan dengan pada wanita tidak hamil.^{13,14}

Tabel 1. Ekstraksi Data Hasil Penelitian

Judul	Author	Tempat Penelitian/ Tahun	Jumlah Sampel	Usia	Study Design	Outcome
<i>Vaccinations during pregnancy: a call to sting into action</i>	Muller-Schulte dan Gartner ¹³	Jerman, 2019	76 Artikel	Wanita hamil di atas 19 tahun	Article Review	Menjelaskan potensi hambatan terkait imunitas yang menghalangi serapan vaksinasi di antara wanita hamil.
<i>Humoral and cell mediated immune responses to a pertussis containing vaccine in pregnant and nonpregnant women</i>	Huygen, et al. ¹⁴	Belgia, 2015	18 wanita hamil	Wanita hamil berusia 18-40	Case - Control study	Vaksinasi Tdap dapat meningkatkan antibodi IgG spesifik vaksin dengan tingkat yang sama pada wanita hamil dan tidak hamil, sedangkan stimulasi respons imun seluler tipe Th1 spesifik dengan vaksin aseluler ini terganggu selama kehamilannya.
<i>Exhausted and Senescent T-Cells at the Maternal-Fetal Interface in Preterm and Term Labor</i>	Slutsky, et al. ¹⁵	Amerika Serikat, 2019	55 wanita hamil	Wanita hamil usia 21 - 32 tahun	Cross - sectional study	<i>Exhausted CD4+ T-cell</i> meningkat di desidua parietalis dan menurun di desidua basalis wanita yang menjalani persalinan dibandingkan juga wanita dengan persalinan prematur dan inflamasi plasenta. <i>Exhausted CD8+ T-cell</i> menurun pada desidua basalis wanita yang melahirkan cukup bulan dengan inflamasi plasenta. <i>Senescent CD4+ dan CD8+ T Cell</i> menurun pada desidua basalis wanita yang menjalani persalinan prematur dengan inflamasi plasenta.
<i>Determination of rubella virus-specific humoral and cell-mediated immunity in pregnant women with negative or equivocal rubella-specific IgG in routine screening</i>	Picone, et al. ¹⁶	Perancis, 2019	186 wanita hamil	-	Randomize d clinical trial	Imunisasi meningkatkan respons imun sekunder terhadap vaksinasi, dan 96,8% yang memiliki immunoblot negative sebelum imunisasi. Respon imun primer meningkat setelah vaksinasi
<i>Trace elements and cell - mediated immunity in gestational and pre-gestational diabetes mellitus at third trimester of pregnancy</i>	Mahmoud et al. ¹⁷	Kuwait, 2012	127 sampel	-	Case control study	Terdapat korelasi antar defisiensi <i>trace elements</i> dan aktivasi limfosit dan juga peningkatan peroksidasi lipid pada wanita hamil dengan penyakit diabetes melitus.

<i>Zika induces human placental damage and inflammation</i>	Rabelo, et al. ¹⁸	Brazil, 2020	10 wanita hamil dengan infeksi virus Zika	4 artikel	Wanita hamil usia 21 – 43 tahun	<i>cross – sectional study</i>	Plasenta yang terinfeksi menunjukkan kerusakan histopatologis yang parah, Peningkatan infiltrasi sel TCD8+ sel, ekspresi MMPs, sitokin (IFN- γ dan TNF- α) dan mediator imunologi lain. Evaluasi BDNF menunjukkan penurunan yang dapat memodulasi kerusakan saraf pada janin yang sedang berkembang.
<i>Can immunity during pregnancy influence SARS-CoV-2 infection?</i>	Areia, et al. ¹⁹	Portugal, 2020	4 artikel	-	-	<i>Systematic Review</i>	Wanita hamil dengan COVID-19 hanya berbeda dengan wanita hamil lainnya dalam jumlah sel darah putih yang lebih rendah. Proporsi kasus limfosit yang berkurang serupa pada kedua kelompok, seperti kasus kadar protein reaktif. Sejalan dengan infeksi virus corona sebelumnya, morbiditas maternal berat dan kematian perinatal dengan Infeksi COVID-19 lebih mungkin terjadi pada kehamilan.
<i>PLGF Immunological Impact during Pregnancy</i>	Albonici, et al. ²⁰	Italy, 2020	71 Artikel	-	-	<i>Article Review</i>	Aktivasi dari fase imunosupresif, peningkatan jumlah sel T regulator mencegah peradangan yang berlebihan dan menghindari penolakan yang dimediasi oleh imun dari ibu hamil. Perubahan bisa tidak terjadi, dengan adanya kegagalan awal kehamilan.
<i>SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 infections in pregnancy and fetal development</i>	de Souza Silva, et al. ²¹	Brazil, 2020	145 Artikel	Wanita hamil usia 27 – 40 tahun	Wanita hamil usia 27 – 40 tahun	<i>Article Review</i>	MERS-CoV menginduksi pre-eklamsia, pneumonia, gagal ginjal akut, dan gagal organ multiple pada ibu. menyebabkan tingginya angka kelahiran sesar darurat dan kelahiran premature. SARS-CoV dan SARS-CoV-2 memiliki gejala lebih ringan. Limfopenia berat terjadi pada infeksi SARS-CoV
<i>Characterizing the Pregnancy Immune Phenotype: Results of the Viral Immunity and Pregnancy (VIP) Study</i>	Kraus, et al. ²²	Amerika Serikat, 2011	50 wanita hamil	Wanita hamil dengan usia rata – rata 26,5 tahun	Wanita hamil dengan usia rata – rata 26,5 tahun	<i>Longitudinal Study</i>	Masa nifas ditandai dengan peningkatan yang signifikan pada fagosit darah dan pDC (<i>plasmacytoid Dendritic Cells</i>) dan penurunan jumlah serta aktivitas sel NK dan sel T.

SIMPULAN

Peran dari imunitas seluler pada ibu hamil adalah: menjaga kestabilan fungsi tubuh ibu dan janin selama kehamilan lewat penyesuaian kuantitas antara sel Th1 dan Th2. Disarankan melakukan penelitian lanjut untuk mengetahui pencegahan penyakit pada wanita hamil seperti pencegahan pada penyakit infeksi.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Daglar K, Biberoglu E, Kirbas A, Dirican AO, Genc M, Avci A, et al. The cellular immunity and oxidative stress markers in early pregnancy loss. *J Matern Neonatal Med.* 2016; 29(11):1840–3.
2. Silasi M, Cardenas I, Kwon JY, Racicot K, Aldo P, Mor G. Viral Infections During Pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73(3):199–213.
3. Dewi R. Kehamilan dengan Infeksi TORCH Pregnancy with Torch Infection. 2019;3:176–81.
4. Suparman E. Toksoplasmosis Dalam Kehamilan. *J Biomedik.* 2013;4(1):13–9.
5. Alterauge D, Bagnoli JW, Dahlström F, Bradford BM, Mabbott NA, Buch T, et al. Continued Bcl6 Expression Prevents the Transdifferentiation of Established Tfh Cells into Th1 Cells during Acute Viral Infection. *Cell Rep* 2020;33(1):2.
6. Rottenstreich A, Benenson S, Levin G, Kleinstern G, Moses AE, Amit S. Risk factors, clinical course and outcomes of pregnancy-related group A streptococcal infections: retrospective 13-year cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2019;25(2): 251.e1-251.e4.
7. Sherwood L. Fisiologi manusia : dari sel ke sistem. 8th ed. Vol. 8. Jakarta: EGC; 2014.
8. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, et al. Williams Obstetrics, 25th Edition. 25th ed. McGraw-Hill Education; 2018.
9. Alkandahri MY, Subarnas A, Berbudi A. Aktivitas Immunomodulator Tanaman Sambiloto (*Andrographis paniculata* Nees). *Farmaka.* 2013; 16(3):1–15.
10. Monette A, Moulard AJ. T Lymphocytes as Measurable Targets of Protection and Vaccination Against Viral Disorders. *International Review of Cell and Molecular Biology* 2019; 342:175-263.
11. Sargent IL, Redman CWG. Maternal cell-mediated immunity to the fetus in human pregnancy. *J Reprod Immunol.* 1985;7(2):95–104.
12. Piao LX, Cheng JH, Aosai F, Zhao XD, Norose K, Jin XJ. Cellular immunopathogenesis in primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Parasite Immunol.* 2018;40(9):e12570.
13. Muller-Schulte E, Gartner BC. Vaccinations during pregnancy_a call to sting into action. *Future Microbiol* 2019;14:995-1006
14. Huygen K, Caboré RN, Maertens K, Van Damme P, Leuridan E. Humoral and cell mediated immune responses to a pertussis containing vaccine in pregnant and nonpregnant women. *Vaccine* 2015;33(33):4117–23.
15. Slutsky R, Romero R, Xu Y, Galaz J, Miller D, Done B, et al. Exhausted and senescent T cells at the maternal-fetal interface in preterm and term labor. *J Immunol Res.* 2019 May 23;2019:3128010.
16. Picone O, Bouthry E, Bejaoui-Olhmam Y, Cordier AG, Nedellec S, Letourneau A, et al. Determination of rubella virus-specific humoral and cell-mediated immunity in pregnant women with negative or equivocal rubella-specific IgG in routine screening. *J Clin Virol* 2019;112:27–33.
17. Mahmoud F, Abul H, Dashti A, Al-Jassar W, Omu A. Trace elements and cell-mediated immunity in gestational and pre-gestational diabetes mellitus at third trimester of pregnancy. *Acta Med Acad* 2012;41(2):175–85.

18. Rabelo K, de Souza LJ, Salomão NG, Machado LN, Pereira PG, Portari EA, et al. Zika Induces Human Placental Damage and Inflammation. *Front Immunol.* 2020;11:1–15.
19. Areia AL, Mota-Pinto A. Can immunity during pregnancy influence SARS-CoV-2 infection? – A systematic review. *J Reprod Immunol* 2020;142: 103215.
20. Albonici L, Benvenuto M, Focaccetti C, Cifaldi L, Miele MT, Limana F, et al. Plgf immunological impact during pregnancy. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(22):1–26.
21. de Souza Silva GA, da Silva SP, da Costa MAS, da Silva AR, de Vasconcelos Alves RR, Ângelo Mendes Tenório F das C, et al. SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2 infections in pregnancy and fetal development. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020; 49(10):101846.
22. Kraus TA, Engel SM, Sperling RS, Kellerman L, Lo Y, Wallenstein S, et al. Characterizing the pregnancy immune phenotype: Results of the viral immunity and pregnancy (VIP) study. *J Clin Immunol* 2012;32(2): 300–11.