

Perbandingan Konsentrasi Progesterone-Induced Blocking Factor (PIBF) Urin pada Wanita Hamil Usia Kehamilan ≤ 12 Minggu Normal dan Abortus Iminen di Instalasi Rawat Darurat dan Instalasi Rawat Jalan RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Retina Indanwati, Bangun Trapsila Purwaka

Departemen Obstetri dan Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

RSUD Dr Soetomo, Surabaya

ABSTRAK

Kehamilan dapat berakhir pada usia kehamilan yang sangat dini. Keguguran merupakan hilangnya kehamilan baik secara spontan maupun diinduksi sebelum janin viabel. Pada praktik klinis sehari-hari tidak jarang kita jumpai pemberian preparat progesteron sebagai terapi suportif untuk wanita hamil yang terdiagnosis sebagai abortus iminen/membakat. Pemberian preparat progesteron dapat menggagalkan terjadinya abortus dengan cara menginduksi produksi Progesterone-Induced Blocking Factor (PIBF). Tujuan penelitian ini adalah untuk membandingkan antara konsentrasi Progesterone-Induced Blocking Factor (PIBF) pada urine wanita hamil normal 12 minggu dengan wanita yang mengalami abortus iminens. Sampel terdiri dari 40 wanita yang mengalami abortus iminens (grup yang diteliti) dan 40 wanita dengan kehamilan normal 12 minggu (grup kontrol). Konsentrasi PIBF pada urin diukur menggunakan Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) dan hasilnya dalam satuan unit ng/ml. Konsentrasi PIBF pada urine pasien dengan abortus iminens ($637,13 \pm 305,88$ ng/ml) lebih rendah secara signifikan dibandingkan kehamilan normal ($991,88 \pm 97,33$ ng/ml) ($p = 0,000$). Penelitian ini menyimpulkan bahwa wanita yang mengalami abortus iminens memiliki konsentrasi PIBF pada urin lebih rendah dibandingkan wanita dengan kehamilan normal. (MOG 2013;21:1-6)

Kata kunci: abortus iminens, urin, Progesterone-Induced Blocking Factor.

ABSTRACT

Pregnancy may end in a very early gestational age. Miscarriage is the loss of pregnancy either spontaneously or induced before the fetus is viable. In everyday clinical practice, it is not infrequent to encounter the provision of progesterone preparation as supportive therapy for pregnant women diagnosed with imminent abortion. The provision of progesterone preparations may block the occurrence of abortion by inducing the production of Progesterone-Induced Blocking Factor (PIBF). The aim of this study was to compare urine Progesterone-Induced Blocking Factor (PIBF) concentration of 12th gestational week pregnant women with normal pregnancy and those with spontaneous threatened abortion. A sample of 40 women with spontaneous threatened abortion (study group) and 40 women with normal pregnancy (control group) whose gestational age was 12 weeks was studied. Urine PIBF concentration was measured by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) and the result had a unit of ng/ml. PIBF concentration in urine of patients with threatened abortion (637.13 ± 305.88 ng/ml) were significantly lower than in normal pregnancy (991.88 ± 97.33 ng/ml) ($p = 0.000$). In conclusion, pregnant women with 12 weeks of gestational age with threatened abortion had significantly lower urine concentration of PIBF compared with normal pregnancy. (MOG 2013; 21:1-6)

Keywords: Threatened abortion, urine Progesterone-Induced Blocking Factor.

Correspondence: Retina Indanwati, Divisi Ginekologi Onkologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga, RSUD Dr Soetomo, Surabaya, 1272gc@yahoo.com

PENDAHULUAN

Kehamilan dapat berakhir pada usia kehamilan yang sangat dini. Keguguran merupakan hilangnya kehamilan baik secara spontan maupun diinduksi sebelum janin viabel (Usia Kehamilan <20 minggu atau <24 minggu). Keguguran yang terjadi pada trimester pertama diduga memiliki beberapa etiologi dan merupakan salah satu komplikasi kehamilan tersering; 25% kehamilan akan berakhir dengan keguguran. Dari keseluruhan konsepsi, $>50\%$ akan berakhir dengan keguguran. Sebagian besar

keguguran terjadi secara spontan. Hanya sebagian kecil (sekitar 1%) akan menampilkan keguguran berulang yang disebabkan oleh kelainan pada orang tua¹.

Pada praktik klinis sehari-hari tidak jarang kita jumpai pemberian preparat progesteron sebagai terapi suportif untuk wanita hamil yang terdiagnosis sebagai abortus iminen/membakat. Tindakan tersebut bukanlah tanpa alasan melainkan berdasarkan *evidence based*. Pemberian preparat progesteron dapat menggagalkan terjadinya abortus dengan cara menginduksi produksi *Proges-*

terone-Induced Blocking Factor (PIBF).² Penelitian yang dilakukan oleh Jaroslaw Kalinka dan Julia Szekeres-Bartho pada tahun 2005 menyatakan bahwa pemberian preparat progesteron, dalam penelitian ini digunakan preparat dydrogesterone (6-dehydroretroprogesterone), dapat meningkatkan konsentrasi PIBF plasma tetapi tidak mempengaruhi konsentrasi progesteron plasma.^{3,4} Dengan meningkatnya konsentrasi PIBF plasma, maka keseimbangan sitokin akan bergeser pada dominasi sitokin Th2.⁴ Namun tidak sedikit pula pemberian preparat progesteron yang tidak memberikan hasil bermakna dibandingkan dengan yang tidak mendapat preparat progesteron. Pernyataan tersebut didukung oleh penelitian meta-analisis (14 penelitian) yang dilakukan oleh Oates-Whitehead et al. tahun 2003 terhadap 1988 wanita hamil baik dengan maupun tanpa riwayat keguguran sebelumnya menyatakan bahwa tidak didapatkan perbedaan bermakna dalam risiko terjadinya keguguran antara pemberian preparat progesteron dan plasebo (OR 1,05, CI 95% 0,83 – 1,34), namun pada 3 penelitian yang termasuk didalamnya menyatakan bahwa pemberian preparat progesteron pada wanita dengan riwayat keguguran berulang sebelumnya menunjukkan penurunan angka risiko keguguran secara bermakna jika dibandingkan dengan pemberian plasebo atau tanpa terapi (OR 0,39, CI 95% 0,17 – 0,91).⁵ Begitu pula di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, selama ini pemberian preparat progesteron kepada wanita hamil dengan abortus iminen belum berdasarkan etiologi yang jelas yaitu tidak adekuatnya konsentrasi PIBF dalam tubuh wanita hamil dengan abortus iminen. Hal-hal tersebut di atas membuat kami tergerak melakukan penelitian terhadap faktor imuno-endokrin (PIBF) yang mempengaruhi prognosis kehamilan.

BAHAN DAN METODE

Desain penelitian ini adalah analitik komparatif cross-sectional. Pengamatan dilakukan satu kali yaitu status penderita serta pengamatan hasil akhir yaitu konsentrasi PIBF urine. Tidak dilakukan pemberian perlakuan pada sampel terpilih. Waktu penelitian mulai bulan November 2009 sampai bulan Desember 2009. Tempat penelitian di poli kandungan, poli hamil I, kamar darurat kandungan Instalasi Rawat Darurat RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Pada penelitian ini yang menjadi populasi adalah wanita hamil usia kehamilan ≤ 12 minggu. Pada penelitian ini yang menjadi sampel adalah subyek dalam populasi yang memenuhi kriteria sebagai berikut: Kriteria inklusi adalah wanita primigravida atau multigravida usia kehamilan 12 minggu berdasarkan HPHT dengan kehamilan normal, wanita primigravida atau multigravida usia kehamilan 12 minggu, berdasarkan HPHT (Hari Pertama Haid Terakhir) yang ter-

diagnosis sebagai abortus iminen, dan hamil tunggal. Kriteria eksklusi adalah wanita primigravida atau multigravida dengan riwayat RPL (*Recurrent Pregnancy Loss*), wanita primigravida atau multigravida yang pernah/sedang mendapatkan terapi preparat progesteron maupun anti prostaglandin pada kehamilan ini, dan janin mati (*blighted ovum*).

Pengambilan sampel penelitian dilakukan secara *consecutive sampling* sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel penelitian dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok kontrol dan kelompok studi. Kelompok kontrol adalah wanita hamil usia kehamilan ≤ 12 minggu normal sedangkan kelompok studi adalah wanita hamil usia kehamilan 12 minggu yang terdiagnosis sebagai abortus iminen. Masing-masing sampel dilakukan pengambilan urine sesaat (acak). Didapatkan masing-masing sampel 40 orang. Bahan penelitian adalah urine wanita hamil usia kehamilan ≤ 12 minggu baik yang normal maupun dengan abortus iminen, masing-masing sebanyak 1,5 cc. Reagen antibodi antiPIBF (IgG PIBF). Ibu hamil yang berpartisipasi dalam penelitian ini dan memenuhi kriteria inklusi serta eksklusi diberi keterangan tentang tujuan penelitian ini, kemudian dimintakan pernyataan bersedia mengikuti penelitian. Masing-masing sampel akan dilakukan pengambilan urine acak sebanyak 1,5 cc (sampel urine yang didapat ditampung dalam microtube 1,5 cc) dan sesegera mungkin dikirim ke laboratorium atau dapat disimpan pada suhu -80°C untuk kemudian diproses dengan teknik ELISA guna menghitung konsentrasi PIBF pada urine menggunakan reagen antibody antiPIBF di laboratorium patologi klinik RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Hasil yang didapat berupa data kuantitatif untuk konsentrasi (konsentrasi) PIBF urine dalam satuan ng/ml.

Variabel yang diuji adalah konsentrasi (konsentrasi) PIBF urine. Konsentrasi (konsentrasi) PIBF urine merupakan variabel dengan skala pengukuran numerik (rasio). Jenis hipotesis komparatif dan jumlah kelompok yang diuji sebanyak dua kelompok tidak berpasangan (hamil normal dan abortus iminen). Uji yang digunakan adalah uji parametrik uji t satu ekor tidak berpasangan (parametrik) jika memenuhi syarat. Jika tidak memenuhi syarat, maka digunakan uji alternatifnya yaitu uji Mann-Whitney (non parametrik). Kelayakan etik didapatkan dari komisi etik untuk penelitian ilmu dasar/klinik di RSUD Dr. Soetomo/ Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan uji normalitas tiap-tiap karakteristik subyek penelitian dapat kita ambil kesimpulan bahwa

hanya umur ibu yang mempunyai sebaran data yang normal, namun variasi interna pada tiap-tiap karakteristik tidak begitu besar sehingga dapat dikatakan kondisi karakteristik subyek penelitian cukup homogen. Hal tersebut juga didukung oleh hasil uji statistik ($p > 0,05$) yang berarti tidak didapatkan perbedaan bermakna pada internal tiap-tiap karakteristik subyek penelitian. Data tersebut mendukung data yang disajikan pada penelitian oleh Igor Hudic dan Zlatan Fatušić pada tahun 2009 yang menyatakan tidak ada perbedaan antar karakteristik subyek penelitian.¹⁷

Sebagaimana telah disebutkan pada tinjauan pustaka bahwa untuk menimbulkan efek imunoendokrin, progesteron memerlukan mediator yaitu PIBF yang disintesis oleh limfosit yang teraktivasi, dalam hal ini sel T g/d (CD8+)(14-17). Pengaruh suplementasi preparat progesteron hanya bermakna terhadap perubahan konsentrasi PIBF, hal tersebut menunjukkan bahwa yang dipengaruhi oleh suplementasi progesteron ialah fungsi progesteron, bukan konsentrasi progesteron.²⁻⁴

Terdapat tiga macam reseptor progesteron, yaitu PR-A (Progesterone Receptor-A), PR-B, dan PR-C. PR-B merupakan mediator utama aktivitas progesteron dan menyebabkan relaksasi miometrium, sedangkan PR-A menekan aktivitas transkripsi PR-B, dan peran PR-C masih menjadi perdebatan namun terdapat suatu hipotesis yang menyatakan bahwa PR-C ditemukan dalam jumlah berlimpah pada fraksi sitoplasma miometrium yang terdapat pada fundus uteri terutama pada awal proses persalinan.²⁷ Proses persalinan disebabkan oleh meningkatnya rasio PR-A/PR-B. Ketiga reseptor tersebut bekerja di bawah pengaruh progesteron, namun belum dilakukan penelitian tentang pengaruh suplementasi preparat progestagen terhadap perubahan rasio PR-A/PR-B.²⁷ Penelitian ini mendukung dua penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Beáta Polgár et al.¹⁵ dan Igor Hudic¹⁶ yang menyatakan bahwa PIBF dalam cairan tubuh dapat menggambarkan kondisi patologis suatu kehamilan.

Penelitian ini menggunakan sampel urine karena telah didapatkan fakta hasil beberapa penelitian yang menyatakan bahwa konsentrasi PIBF dalam cairan tubuh wanita hamil menggambarkan kondisi patologis yang sedang terjadi dan berhubungan dengan luaran kehamilan.^{16,17} Penelitian yang dilakukan oleh Julia Szekeres-Barto et al.¹⁷ menunjukkan bahwa PIBF dengan berat molekul 34 kDa disekresikan oleh limfosit wanita hamil.¹⁵ Telah diketahui juga bahwa beberapa protein dengan berat molekul kecil, seperti oncoplacental proteins, growth factor-related proteins, dan sitokin-sitokin, semuanya dikeluarkan dan dapat

terdeteksi dalam urine. Berdasar pada kenyataan bahwa PIBF juga memiliki berat molekul kecil, maka PIBF dikeluarkan dari dalam tubuh melalui ginjal dan diekskresikan melalui urine. Hal tersebut telah dibuktikan oleh penelitian yang dilakukan oleh Beáta Polgár et al. (Hungaria, tahun 2004) dan Igor Hudic et al. (Bosnia – Herzegovina, tahun 2009) yang menyatakan bahwa keberadaan PIBF pada cairan tubuh dapat dijadikan sebagai sarana untuk memprediksi luaran kehamilan maupun menggambarkan keadaan patologis suatu kehamilan.¹⁵⁻¹⁸

Hal yang membedakan dengan penelitian oleh Beáta Polgár et al.¹⁵ dan Igor Hudic¹⁶ adalah penelitian ini menggunakan urine acak/sesaat tidak seperti dua penelitian terdahulu yang menggunakan urine tampung 24 jam. Namun hasil penelitian ini mendukung hasil penelitian terdahulu yaitu konsentrasi PIBF urine pada abortus iminen lebih rendah secara bermakna dibandingkan pada hamil normal (Tabel 1).

Penelitian yang dilakukan oleh Igor Hudic (2009) bertujuan membandingkan konsentrasi PIBF dalam serum dengan urine pada wanita hamil normal dan abortus iminen. Pada penelitian tersebut dinyatakan adanya perbedaan antara konsentrasi PIBF dalam serum dengan konsentrasi PIBF dalam urine, namun penelitian tersebut tidak membahas lebih jauh tentang kemungkinan konsentrasi PIBF dalam urine menggambarkan konsentrasi PIBF dalam serum.¹⁷

Variasi konsentrasi PIBF urine pada kelompok wanita hamil usia kehamilan ≤ 12 minggu normal tidak besar (KV<10%) yang artinya variabel tersebut homogen (tidak didapatkan nilai ekstrem) (Tabel 1). Sedangkan variasi konsentrasi PIBF urine pada kelompok abortus iminen sangat besar (KV>10%), hal ini menunjukkan adanya faktor-faktor diluar kendali peneliti yang menyebabkan terjadinya variasi yang begitu besar. Namun secara keseluruhan, jika dibandingkan antara konsentrasi PIBF urine pada kelompok hamil normal dengan kelompok abortus iminen, konsentrasi PIBF urine kelompok abortus iminen lebih rendah secara bermakna daripada kelompok hamil normal ($p = 0,000$).

Telah dilakukan beberapa penelitian yang menyatakan bahwa PIBF berperan dalam mempertahankan suatu kehamilan melalui mekanisme imunologi yaitu mempengaruhi keseimbangan sitokin Th1/Th2 dan menekan aktivitas sitotoksik dan sitolisis sel NK.^{4,14-18} Hal tersebut sejalan dengan hasil-hasil penelitian terdahulu tentang pengaruh keseimbangan sitokin terhadap kelangsungan suatu kehamilan.¹⁵⁻¹⁸

Tabel 1. Konsentrasi PIBF urine wanita hamil usia kehamilan ≤ 12 minggu normal dan abortus iminen

		n	Mean	Median	SB	Min.	Maks.	Harga p	KV (%)
PIBF urine (ng/ml)	Hamil normal	40	991,88	1009,5	97,33	815,9	1147	,000*	9,8
	Abortus iminen	40	637,13	764	305,88	104,9	992,8		48

Penelitian yang kami lakukan menunjukkan adanya perbedaan bermakna antara konsentrasi PIBF urine wanita hamil usia kehamilan ≤ 12 minggu normal ($991,88 \pm 97,33$) dan abortus iminen ($637,13 \pm 305,88$) ($=0,000$) dan dengan titik potong $808,6$ ng/ml didapatkan sensitivitas 40%, spesifisitas 100%. Hasil tersebut mendukung penelitian-penelitian terdahulu yang menyatakan tentang peran PIBF dalam mempertahankan suatu kehamilan dan keberadaan PIBF pada cairan tubuh (urine) dapat dijadikan sebagai sarana untuk memprediksi luaran kehamilan maupun mendiagnosis keadaan patologis suatu kehamilan.¹⁵⁻¹⁷ Berikut ini perbandingan hasil penelitian yang bertujuan membandingkan konsentrasi PIBF urine pada kehamilan normal dan abortus iminen:

Beberapa kelemahan penelitian yang terdapat pada penelitian ini adalah sebagai berikut: Untuk menegakkan diagnosis kehamilan normal maupun abortus iminen terutama pada trimester pertama lebih baik menggunakan ultrasonografi pervaginam, hal ini tidak dilakukan pada penelitian ini dikarenakan belum menjadi pedoman penegakkan diagnosis. Selama ini penegakkan diagnosis kehamilan muda (trimester pertama) melalui hasil pemeriksaan bhCG kualitatif dikonfirmasi dengan ultrasonografi perabdomen, sedangkan untuk abortus iminen berdasarkan pemeriksaan klinis dan ultrasonografi perabdomen.

Pemakaian urine sesaat/acak dipilih pada penelitian ini atas dasar pertimbangan waktu dan dana. Jika dua penelitian di luar negeri memakai urine tampung 24 jam, hal tersebut dikarenakan subyek penelitian menjalani rawat inap selama penelitian berlangsung sehingga tingkat kepatuhannya dapat dikendalikan. Sedangkan pada penelitian ini subyek penelitian tetap menjalani rawat jalan, sehingga urine yang diambil sebagai sampel adalah urine sesaat/acak. Berhubungan dengan pemilihan urine sebagai bahan penelitian, konsentrasi zat-zat terlarut dalam urine dipengaruhi oleh berat jenis urine (*Urine Specific Gravity/USG*). *Urine Specific Gravity/USG* adalah suatu uji laboratorium yang bertujuan mengukur konsentrasi partikel-partikel kimia yang larut dalam urine. Harga normal USG/BJ urine yang berkisar antara $1,002 - 1,035$ g/ml, harga normal tersebut bervariasi tergantung pada laboratorium yang melakukan pemeriksaan. USG/BJ urine sangat

dipengaruhi oleh asupan cairan, perfusi ginjal, dan fungsi ginjal pasien. USG/BJ urine meningkat pada kondisi dehidrasi, glukosuria, gagal jantung, stenosis arteri ginjal, syok, dan *Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion* (SIADH). Sedangkan USG/BJ urine menurun pada kondisi asupan cairan berlebihan, diabetes insipidus, gagal ginjal, nekrosis tubulus ginjal, dan pielonefritis. Kelemahan pada penelitian ini tidak dilakukan pemeriksaan USG/BJ urine seharusnya diperiksa juga fungsi ginjal namun tidak dilakukan pemeriksaan fungsi ginjal, hanya dilakukan anamnesis riwayat penyakit pasien dan riwayat penyakit keluarga. Hal tersebut yang kemungkinan dapat mempengaruhi variasi interna subyek penelitian sehingga mengakibatkan besarnya koefisien variasi.

Untuk menyingkirkan etiologi penyebab abortus spontan yang lain tidak dilakukan pemeriksaan laboratorium penunjang, hanya melalui proses anamnesis (misalnya: pemeriksaan IgG dan IgM ACA untuk dugaan Sindroma Antifosfolipid, pemeriksaan kadar gula puasa dan 2 jam post prandial untuk dugaan Diabetes Melitus, penyakit hipertensi disingkirkan melalui pemeriksaan tekanan darah sesaat, riwayat infeksi dalam kehamilan hanya didapat melalui anamnesis).

Variasi yang besar pada konsentrasi PIBF urine kelompok abortus iminen secara tidak langsung dipengaruhi oleh beberapa faktor yang mempengaruhi adekuat tidaknya fungsi progesteron endogen, selain itu juga dipengaruhi oleh faktor-faktor yang mempengaruhi ekspresi CD8+. Proses persalinan diawali oleh penurunan fungsi progesteron dan aktivasi fungsi estrogen. Terdapat suatu hipotesis yang menyatakan bahwa fungsi progesteron dipengaruhi oleh beberapa faktor: regangan uterus, inflamasi, infeksi, perkembangan janin, dan stres baik pada ibu maupun janin. Berdasarkan pendapat tersebut, menurunnya fungsi progesteron dapat diperbaiki dengan cara mengatasi faktor penyebabnya. Sebagai contoh: stres psikologis dapat mempengaruhi konsentrasi PIBF karena sekresi *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH) akan menghambat sekresi *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH), dan glukokortikoid menghambat produksi *Luteinizing Hormone* oleh pituitari dan hormon-hormon produksi ovarium (estrogen dan progesteron). Sebagai

akibatnya, konsentrasi progesteron endogen tidak adekuat untuk menimbulkan sintesis PIBF oleh sel T limfosit CD8+ sehingga dapat menyebabkan kegagalan suatu kehamilan.¹³

Desain penelitian ini adalah *cross-sectional*, hanya bertujuan membandingkan konsentrasi PIBF urine antara hamil normal dengan abortus iminen, tidak dilakukan pengamatan lebih lanjut terhadap luaran kehamilan dengan abortus iminen, sehingga tidak dapat mengetahui abortus iminen dengan konsentrasi PIBF urine berapa yang mampu bertahan maupun yang akhirnya menjadi abortus sesungguhnya.

Pada beberapa subyek terdapat usia kehamilan 12-13 minggu, hal tersebut disebabkan oleh masalah teknis di lapangan yaitu kesulitan peneliti untuk memperoleh subyek yang memenuhi kriteria inklusi maupun eksklusi dan terbatasnya waktu, namun konsentrasi PIBF urine pada usia kehamilan 12 minggu lebih tidak berbeda bermakna dengan yang usia kehamilan 12 minggu.

KESIMPULAN

Konsentrasi PIBF urine wanita hamil usia kehamilan 12 minggu dengan abortus iminen lebih rendah secara bermakna daripada konsentrasi PIBF urine wanita hamil usia kehamilan 12 minggu normal ($=0,000$).

DAFTAR PUSTAKA

1. Kutteh WH. Recurrent Pregnancy Loss. In: Carr BR, Blackwell RE, eds. Textbook of reproductive medicine. 3rd edition. Stamford, Connecticut: Appleton & Lange. 2004: Chapter 24.
2. Szekeres-Bartho J. Progesterone-mediated immunomodulation and antiabortive effects I: The role of the progesterone-induced blocking factor. American Journal of Reproductive Immunology. September 2002; 48(3):137.
3. Blois SM, Joachim R, Kandil J, Margni R, Tometten M, Klapp BF, Arck PC. Depletion of CD8+ Cells Abolishes the Pregnancy Protective Effect of Progesterone Substitution with Dydrogesterone in Mice by Altering the Th1/Th2 Cytokine Profile. The Journal of Immunology. 2004; 172:5893-99.
4. Kalinka J, Szekeres-Bartho J. The Impact of Dydrogesterone Supplementation on Hormonal Profile dan Progesterone-Induced Blocking Factor Concentrations in Women with Threatened Abortion. American Journal of Reproductive Immunology. 2005;53:166-171.
5. Oates-Whitehead RM, Haas DM, Carrier JAK. Progesterone for preventing miscarriage (Cochrane Review). The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 4.6. Blackburn ST. Immune System and Host Defense Mechanisms. In: Maternal, Fetal, & Neonatal Physiology. A clinical perspective. Missouri, USA: Elsevier, Saunders. 2007;Chapter 13:473-83.
6. Chamberlain G, Bennet P, de Swiet M. Immunology In: Basic Science in Obstetrics & Gynecology, 3rd edition. London. 2002;7:137.
7. Baratawidjaja KG. Imunologi Transplantasi. Dalam: Imunologi Dasar edisi 7. Balai Penerbit FK UI Jakarta. 2006;21:382.
8. Guilbert LJ. Why didn't your mother reject you?. The Immunology of Pregnancy, 2004.
9. Coulam CB. Understanding The Immunology of Pregnancy and Applying It to Treatment of Recurrent Pregnancy Loss. Early Pregnancy: Biology and Medicine. Chicago, USA. January 2000;4(1):1-4.
10. Perloe M. The immune system in menopause and infertility. In: Controversies and Current Research. Northside Hospital, February 2002.
11. Dosiou C, Giudice LC. Natural Killer Cells in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Loss: Endocrine dan Immunologic Perspectives. Endocrine Reviews. 2005;26(1):44-62.
12. Sentman CL, Wira CR, Eriksson M. NK Cell Function in the Human female Reproductive Tract. Am J Reprod Immunol. 2007;57:108-15.
13. Arck P, Hansen PJ, Jericevic BM, Piccinni MP, Bartho JS. Progesterone During Pregnancy: Endocrine-Immune Cross Talk in Mammalian Species and the Role of Stress. Review Article. Am J reprod Immunol. 2007;58:268-79.
14. Formosa M. The Paradox of Pregnancy: an update on the immunology of early pregnancy. Review article. Malta Medical Journal. June 2008;20(02):10-4.
15. Szekeres-Bartho J, Polgar B, Nagy E, Miko E, Varga P. Urinary Progesterone-Induced Blocking Factor Concentration is Related to Pregnancy Outcome. Biology of Reproduction. July 2004;71:1699-705.
16. Hudic I, Fatušić Z. Progesterone-Induced Blocking Factor (PIBF) and Th1/Th2 cytokine in women in threatened spontaneous abortion. J. Perinat. Med. 2009;37:338-42.
17. Szekeres-Bartho J, Polgar B, Kozma N, Miko E, Par G, Szereday L, et al. Progesterone-Dependent Immunomodulation. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger. 2005;89:118-25.
18. Kelemen K, Bognar I, Paal M, Szekeres-Bartho J. A Progesterone-Induced Protein Increases the Synthesis of Asymmetric Antibodies. Cellular Immunology. 1996;167:129-34.

19. Par G, Bartok B, and Szekeres-Bartho J. Cyclooxygenase is involved in the effects of progesterone-induced blocking factor on the production of interleukin 12. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:126-30.
20. Druckmann R, Druckmann MA. Progesterone and the immunology of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(5):389-96.
21. Gutierrez G, Gentile T, Miranda S, Margni RA. Asymmetric antibodies: a protective arm in pregnancy. *Chem Immunol Allergy*. 2005; 89:158-68.
22. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap L, Wenstrom KD. ABORTION. *Williams Obstetrics*, Twenty-Second Edition. United States of America: McGraw-Hill Companies, Inc. 2005; Chapter 9: 231-41.
23. Speroff L, Fritz MA. Recurrent Early Pregnancy Loss. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 7th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2005;Chapter 28:1069-25. Paraton H, Widohariadi, Trijanto B, Warsanto A, Santoso B. ABORTUS. In: *Pedoman Diagnosis dan Terapi Bag/SMF Ilmu Kebidanan dan Penyakit Kandungan*, edisi 3. Surabaya. 2008;1-5.
24. Walia GK, Mukhopadhyay R, Saraswathy KN, Puri M, Chahal SMS. Immuno-Molecular Etiology of recurrent Pregnancy Loss and the Anthropological Perspective. *Int J Hum Genet*. 2008;8(1-2):227-35.
25. Merlino AA, Welsh TN, Tan H, Yi LJ, Cannon V, Mercer BM, et al. Nuclear Progesterone Receptors in the Human Pregnancy Myometrium: Evidence that Parturition Involves Functional Progesterone Withdrawal Mediated by Increased Expression of Progesterone Receptor-A. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1927-33.
26. Mesiano S, Chan E, Fitter JT, Kwek K, Yeo G, Smith R. Progesterone Withdrawal and Estrogen activation in Human Parturition Are Coordinated by Progesterone Receptor-A Expression in the Myometrium. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87: 2924-30.
27. Mesiano S. The Endocrinology of Human Pregnancy and fetoplacental Neuroendocrine Development. In: Strauss JF, Barbieri RL. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, & Clinical Management. 6th edition. Philadelphia: Elsevier, Saunders Inc. 2009;Chapter 11:277.