

**PERBEDAAN EKSPRESI *HUMAN LEUCOCYTE ANTIGEN-E (HLA-E)*
DAN *NATURAL KILLER CELL (NK CELL)* PADA *BLIGHTED OVUM***

TESIS

Disusun untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai

Derajat Magister Program Studi Kedokteran Keluarga

Minat Utama Ilmu Biomedik



FEBRI RAHADIAN

S 501102021




**PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA**

2017

HALAMAN PENGESAHAN

**PERBEDAAN EKSPRESI HUMAN LEUCOCYTE ANTIGEN-E (HLA-E)
DAN NATURAL KILLER CELL (NK CELL) PADA BLIGHTED OVUM**

Disusun Oleh:
Febri Rahadian
NIM S 501102021
Tim Penguji

Jabatan	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Ketua	Prof. Dr. A.A Subiyanto, dr., MS NIP.19481107 197310 1 003		Februari 2017
Sekretaris	Prof. Dr. Y. Prijambodo, dr. MS, Sp.MK (K) NIP. 194309181976091001		Februari 2017
Anggota	Dr. Sri Sulistyowati, dr., Sp. OG (K) NIP. 19620822 198912 2 001		Februari 2017
	Dr. Supriyadi Hari R, dr., Sp. OG (K) NIP. 19610309 198802 1 001		Februari 2017



Prof. Dr. M. Furqon Hidayatullah, M.Pd.
NIP. 196007 198702 1 001

Kepala Program Studi Magister
Kedokteran Keluarga

Prof. Dr. A. A. Subiyanto, dr. MS.
NIP.19481107 197310 1 003

PERNYATAAN KEASLIAN DAN PERSYARATAN PUBLIKASI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa :

Tesis yang berjudul : **“PERBEDAAN EKSPRESI HUMAN LEUCOCYTE ANTIGEN-E (HLA-E) DAN NATURAL KILLER CELL (NK CELL) PADA BLIGHTED OVUM** ini adalah karya penelitian sendiri dan tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang tertulis dengan acuan yang disebutkan sumbernya, baik dalam naskah karangan dan daftar pustaka. Apabila ternyata di dalam naskah tesis ini dapat dibuktikan unsur-unsur plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi, baik tesis beserta gelar magister saya dibatalkan serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

1. Publikasi sebagian atau keseluruhan isi Tesis pada jurnal atau forum ilmiah harus menyertakan tim promotor sebagai *author* dan PPs UNS sebagai institusinya. Apabila saya melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, Februari 2017



Febri Rahadian

Febri Rahadian
S 501102021

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Wr. Wb.

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis ini sesuai dengan waktu yang telah ditentukan. Sholawat dan salam senantiasa tercurah kepada nabi besar Muhammad SAW.

Tesis dengan judul “**PERBEDAAN EKSPRESI *HUMAN LEUCOCYTE ANTIGEN-E (HLA-E)* DAN *NATURAL KILLER CELL (NK CELL)* PADA *BLIGHTED OVUM*” inidisusun untuk memenuhi persyaratan dalam mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I Obstetri dan Ginekologi di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta serta untuk memenuhi persyaratan mencapai derajat Magister Kesehatan di Program Studi Magister Kesehatan Universitas Sebelas Maret Surakarta.**

Terima kasih yang tak terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada Dr. Sri Sulistyowati, dr., Sp. OG (K), sebagai pembimbing I yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan dorongan, bimbingan, dan saran dalam proses penyelesaian tesis ini.

Terima kasih yang tak terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya juga penulis sampaikan kepada Dr. Supriyadi Hari Respati, dr., Sp. OG (K), sebagai pembimbing II yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan dorongan, bimbingan, dan saran dalam proses penyelesaian tesis ini.

Terimakasih yang tak terhingga dan penghargaan yang sebesar-besarnya juga penulis sampaikan kepada tim penguji, yang telah berkenan memberikan waktu dan tenaga dalam proses penyelesaian tesis ini.

Dengan selesainya tesis ini, perkenankanlah pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dan rasa hormat yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. Ravik Karsidi, M.Si., sebagai Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta.

2. Prof. Dr. M. Furqon Hidayatulah, M.Pd., sebagai Direktur Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret dan Prof.Dr. Ir. Ahmad Yunus MS, sebagai mantan Direktur Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret.
3. Prof. Dr. A. A. Subiyanto, dr. MS sebagai Ketua Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Universitas Sebelas Maret Surakarta dan Dr. Hari Wujoso,dr.,Sp.F.,M.M. sebagai mantan Ketua Program Studi Magister Kedokteran Keluarga Universitas Sebelas Maret Surakarta,
4. Prof. Dr. Hartono, dr., M.Si., sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta dan Prof. Dr. Zainal Arifin Adnan, dr., Sp.PD-KR., sebagai mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
5. Endang Agustinar,dr.,M.Kes., sebagai Direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan Basoeki Sutardjo, drg., MMR., sebagai mantan Direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta.
6. Dr. Supriyadi Hari R, dr., Sp.OG (K)., sebagai Kepala Bagian SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
7. Dr. Sri Sulistyowati, dr., Sp.OG (K)., sebagai Ketua Program Studi SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
8. Muh. Adrianes Bachnas, dr., Sp.OG (K), sebagai Sekretaris Program Studi SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
9. Seluruh Staff PPDS I Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Prof. Dr. KRMT. Tedja D.O, Prof. Dr. Dalono dr.Sp.OG (K)(Alm), Tribudi,dr.Sp.OG (K) (Alm), Dr. Supriyadi Hari R, dr., Sp.OG (K)., Dr. Sri Sulistyowati, dr., Sp.OG (K)., Dr. Soetrisno, dr., Sp.OG (K)., Dr. Abkar Raden, dr., Sp.OG (K)., Tribudi, dr., Sp.OG (K)., Rustam Sunaryo, dr., Sp.OG (K)., Wuryatno, dr., Sp.OG (K)., Glondong Suprpto, dr., Sp.OG (K)., A. Laqief, dr.,

Sp.OG (K)., Eriana Melinawati, dr., Sp.OG (K)., Heru Priyanto, dr., Sp.OG (K)., Hermawan U, dr., Sp.OG (K)., Teguh Prakosa, dr., Sp.OG (K)., Muh. Adrianes Bachnas, dr., Sp.OG (K)., Dr. Uki Retno B, dr. Sp.OG (K)., Darto, dr., Sp.OG (K)., Wisnu Prabowo, dr., Sp.OG., Affi Angelia R, dr., Sp.OG., Eric Edwin, dr., Sp.OG.(K), Asih Anggraeni, dr., SpOG., Nutria WPA, dr. Sp.OG., MKes.

10. Prof. Dr. A. A. Subiyanto, dr. MS dan Prof. Dr. J. Prijambodo, dr. M.S, Sp.MK(K) sebagai tim penguji tesis.
11. Semua rekan residen PPDS I Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang banyak membantu pelaksanaan tesis ini.
12. Ayahanda H. Husni Thamrin dan ibunda Hj. Sri Kustina Ariani telah membesarkan, mengasuh dan mendidik disiplin kepada penulis serta mendoakan kelancaran selesainya tesis ini.
13. Ayahanda mertua Alm. Drs. H Sumarno dan ibunda Hj. Muflichatun yang senantiasa mendukung dan membantu memberikan fasilitas serta mendoakan penulis.
14. Istri penulis tercinta dr. Melisa Septi Mawarini atas kasih sayang, banyak bekorban selama penulis mengikuti pendidikan PPDS I Obsgyn dan pengertian yang senantiasa mendukung dalam kehidupan dan membantu dan selalu mendorong serta mendoakan penulis dalam penyelesaian tesis ini.
15. Anak penulis Rayyan Addimaysqi Rahadian dan Chayara Alauna Rahadian yang dapat menerima dan memahami kesibukan penulis serta atas pengertian dan kasih sayang yang telah membantu dan mendoakan penulis dalam penyelesaian tesis ini.
16. Semua pasien blighted ovum dan wanita hamil yang telah bersedia menjadi subjek penelitian tesis ini dengan ikhlas memberikan pengorbanan demi kemajuan ilmu pengetahuan.
17. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu penulis dalam penyelesaian tesis ini.

Penulis menyadari masih banyak kekurangan dalam tesis ini, untuk itu penulis mengharapkan saran dan kritik yang bersifat membangun dari semua pihak.

Akhir kata semoga tesis ini bermanfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan, dan semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan karuniaNYA kepada kita semua.

Wasalamualaikum Wr. Wb.

Febri Rahadian

THE DIFFERENT FROM HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN-E (HLA-E) AND NATURE KILLER CELL (NK CELL) TROPHOBLAS EXPRESSION ON BLIGHTED OVUM

Febri Rahadian

ABSTRACT

BACKGROUND: Early pregnancy failure faced by many pregnant women, and 37,5 % of them is *Blighted ovum*. *Blighted ovum* 15% caused by immune system disorder. Human Leukocyte Antigen-E and Nature Killer Cell suggested have important role in pathogenesis of Blighted Ovum.

OBJECTIVE : This study aims to analyse the difference of Human Leukocyte Antigen-E (HLA-E) and Nature Killer Cell (NK Cell) Expression in Trophoblast between Blighted Ovum and Normal Pregnancies

METHODS: Our study employed an observational cross sectional approach. Thirty two samples were divided into two groups, 16 samples with normal pregnancies and 16 samples with blighted ovum. Both groups underwent examination for HLA-E and NK Cell expression in trophoblast using immunohistochemistry method. Statistical analysis was done using t-test.

RESULT: The mean expression of HLA-E in Blighted ovum trophoblast groups was 75.15 ± 6.30 with comparison normal pregnancies groups 83.13 ± 11.26 , in getting the value $p=0.000$ ($p<0.05$). The mean expression of NK Cell in Blighted ovum trophoblast groups was 79.72 ± 6.63 with comparison normal pregnancies groups 93.88 ± 14.08 , in getting the value $p=0.000$ ($p<0.05$).

CONCLUSION : There was a significant difference expression of HLA-E and NK Cell in trophoblast between normal pregnancies and blighted ovum. HLA-E and NK Cell expression was lower in blighted ovum.

KEYWORDS: HLA-E, NK Cell, blighted ovum, normal pregnancy

PERBEDAAN EKSPRESI HUMAN LEUCOCYTE ANTIGEN-E (HLA-E) DAN NATURAL KILLER CELL (NK CELL) PADA BLIGHTED OVUM

Febri Rahadian

ABSTRAK

Latar Belakang: Kegagalan hasil konsepsi dinimerupakan masalah tersendiri yang dihadapi banyak wanita hamil, prevalensi *Blighted ovum* 37,5 % dari kegagalan hasil konsepsi dini. *Blighted ovum* 15% disebabkan oleh gangguan system imun. *Human Leukocyte Antigen-E* dan Natural Killer Sel diduga mempunyai peran dalam patogenesis *Blighted Ovum*.

Tujuan Penelitian : untuk mengetahui ekspresi *HumanLeukocyte Antigen-E (HLA-E)* dan Sel Natural Killer (Sel NK) pada *Blighted Ovum*

Metode Penelitian: Observasional analitik dengan pendekatan cross sectional. 32 sampel dibagi dalam 2 kelompok yaitu 16 sampel kelompok *blighted ovum* dan 16 sampel kelompok kehamilan normal. Kedua kelompok tersebut dilakukan pemeriksaan HLA-E dan sel NK pada trofoblas dengan metode immunohistokimia dan dilakukan analisis statistik dengan uji t.

Hasil: Rerata ekspresi HLA-E di trofoblas pada kelompok *Blighted ovum* 75.15 ± 6.30 dibandingkan dengan kehamilan normal 83.13 ± 11.26 , didapatkan nilai $p=0.000$ ($p<0.05$). Rerata sel NK di trofoblas pada kelompok *Blighted ovum* 79.72 ± 6.63 dibandingkan dengan kehamilan normal 93.88 ± 14.08 , didapatkan nilai $p=0.000$ ($p<0.05$).

Kesimpulan : Terdapat perbedaan yang bermakna ekspresi HLA-E dan sel NK di trofoblas antara kehamilan normal dan *Blighted Ovum*. Ekspresi HLA-E dan sel NK lebih rendah pada *Blighted Ovum*.

Kata kunci : HLA-E, sel NK, *Blighted Ovum*, Kehamilan Normal

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	v
Abstrak	ix
Daftar Isi.....	xi
Daftar Gambar.....	xiii
Daftar Tabel	xiv
Daftar Singkatan.....	xv
BAB I.PENDAHULUAN.....	1
1.1.Latar Belakang.....	1
1.2.Rumusan Masalah.....	4
1.3.Tujuan Penelitian	4
1.4.Manfaat Penelitian	5
1. Manfaat Teoritis.....	5
2. Manfaat Klinis	5
3. Manfaat Kedokteran Keluarga.....	5
1.5.Keaslian Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1.Definisi Blighted Ovum	7
2.2.Insidensi	7
2.3.Etiologi.....	7
2.4.Patofisiologi	10
2.5.Diagnosis.....	14
2.6.HLA E.....	14
2.7.NK cell	18
2.8.HLA E pada kehamilan Normal	20
2.9.HLA E pada BO.....	23
2.10.NK cell pada BO	26

2.11. Kerangka Konseptual	29
2.12. Hipotesis	33
BAB III METODE PENELITIAN	34
3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	34
3.2. Lokasi dan Waktu Penelitian	35
3.3. Subjek Penelitian.....	35
3.4. Besar Sampel.....	36
3.5. Variabel Penelitian.....	37
3.6. Definisi Operasional	37
3.7. Prosedur Penelitian	38
3.8. Alat dan Bahan Penelitian	39
3.9. Pembuatan Slide Jaringan.....	39
BAB IV. HASIL PENELITIAN.....	43
4.1. Deskripsi Penelitian	43
4.2. Ekspresi HLA-E pada Jaringan Trofoblas Plasenta <i>Blighted</i> <i>Ovum</i> dan Plasenta Normal	45
4.3. Ekspresi NK-Cell Pada Jaringan Trofoblas Plasenta <i>Blighted</i> <i>Ovum</i> dan Plasenta Normal	48
BAB V PEMBAHASAN	51
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	63
6.1. Kesimpulan	63
6.2. Saran.....	63
DAFTAR PUSTAKA	64
LAMPIRAN.....	71

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Susunan plasenta pada kehamilan aterm, menunjukkan hubungan chorion villus dengan desidua basalis	8
Gambar 2	Hubungan antara janin, plasenta, endometrium dan desidua. CTB ; Sitotropoblas, sTB ; Sinsiotropoblas	18
Gambar 3	Ekspresi molekul HLA selama kehamilan dan hubungan antara molekul HLA kelas Ib, sitokin dan reseptor sel NK	20
Gambar 4	Hubungan antara HLA, dan sel NK serta progesteron pada kehamilan (Laskarin, 2005)	22
Gambar 5	Rancangan Penelitian	46
Gambar 6	Ekspresi HLA-E pada kehamilan normal dan <i>Blighted Ovum</i>	50
Gambar 7	Distribusi Rerata HLA-E Pada Kelompok Normal Dan Kelompok <i>Blighted Ovum</i>	47
Gambar 8	Ekspresi NK Cell pada Kehamilan Normal dan Kehamilan <i>Blighted Ovum</i>	48
Gambar 9	Distribusi RerataNk-Cell Pada Kelompok Normal Dan Kelompok <i>Blighted Ovum</i>	49

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Sebaran dan Keragaman Data Subjek Penelitian.....	43
Tabel 2	Uji Beda Rerata(<i>Uji Bivariate</i>) Subyek Penelitian Menurut Kelompok <i>Blighted Ovum</i> dan Kelompok Normal.....	44
Tabel 3	Distribusi Rerata ekspresi HLA-E pada Jaringan Trofoblas Kelompok <i>Blighted Ovum</i> dan Kelompok Normal.....	46
Tabel 4	Uji Beda Rerata (<i>Uji Bivariate</i>) HLA-E pada Jaringan Trofoblas Kelompok <i>Blighted Ovum</i> dan Kelompok Normal.....	47
Tabel 5	Distribusi Rerata ekspresi NK Cell pada Jaringan Trofoblas Kelompok BO dan Kelompok Normal.....	49
Tabel 6	Uji Beda Rerata (<i>Uji Bivariate</i>) NK-cell pada Jaringan Trofoblas Kelompok <i>Blighted Ovum</i> dan Kelompok Normal.....	50

DAFTAR SINGKATAN

ACTH	: <i>Adreno Corticotropin Hormone</i>
AIDS	: <i>Acquired Immuno Deficiency Syndrome</i>
BDI	: <i>Beck Depression Inventory</i>
CRH	: <i>Corticotropin Releasing Hormone</i>
CBP	: <i>Corticoid Binding Protein</i>
cGy	: <i>Centi-Grey</i>
CSF	: <i>Cerebro Spinal Fluid</i>
CT	: <i>Computerized Tomografi</i>
<i>DJ stent</i>	: <i>Double J Stent</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
DSM-V	: <i>Diagnostic and Statistical Mental disorder-V</i>
EBRT	: <i>External Beam Radio Teraphy</i>
ELISA	: <i>Enzyme Linked Immunoabsorbant Assay</i>
ESMO	: <i>European Society for Medical Oncology</i>
FIGO	: <i>Federasi Internasional Ginekologi Obstetri</i>
GDM	: <i>Gangguan Depresi Mayor</i>
GR	: <i>Glukokortikoid</i>
Gy	: <i>Grey</i>
HC	: <i>Hybrid Capture</i>
HPA	: <i>Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis</i>
HOGI	: <i>Himpunan Obstetri dan Ginekologi Indonesia</i>
HPV	: <i>Human Papiloma Virus</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IFN	: <i>Interferon</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IVP	: <i>Intravenous Pyelography</i>
LAK	: <i>Limfosit Activated Killer</i>
LHPA	: <i>Limbic Hypothalamus Pituitary Adrenal Axis</i>
LVSI	: <i>Lymphovascular Space Invasion</i>
MR	: <i>Mineralokortikoid</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
PCR	: <i>Poly Chain Reaction</i>
PVN	: <i>Para Ventrikular Nukleus</i>
RSUD	: <i>Rumah Sakit Umum Daerah</i>
TNF	: <i>Tumor Necrotizing Factor</i>
USG	: <i>Ultrasonografi</i>
5-HT	: <i>5 - hydroxytryptamine</i>