

Ekspresi *Human Leukocyte Antigen–C* di Trofoblas dan *Natural Killer Cell* di Desidua pada Preeklampsia Berat

Expression of Human Leukocyte Antigen-C in Trophoblast and Natural Killer Cell in Decidua on Severe Preeclampsia

Sri Sulistyowati, Soetrisno, Nizar Hero K

Bagian Obstetri & Ginekologi Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta

ABSTRAK

Preeklampsia Berat (PEB) masih merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas maternal maupun perinatal. Kejadian preeklampsia berkisar antara 4,4-17,5% dari ibu hamil. *Human Leukocyte Antigen-C* (HLA-C) dan *Natural Killer cell* (sel NK) diduga memegang peranan penting terhadap proses terjadinya preeklampsia. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui ekspresi HLA-C dan sel NK pada PEB, dengan menggunakan metode observasional analitik dan potong lintang. Penelitian dilakukan pada bulan Desember 2014-Januari 2015 di bagian Obstetri dan Ginekologi RSUD Dr. Moewardi Surakarta dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Jumlah sampel 40 yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu 20 PEB dan 20 hamil normal. Semua sampel dilakukan pemeriksaan ekspresi HLA-C pada trofoblasnya dan sel NK pada desidua dengan metode imunohistokimia dan dilakukan analisis statistik dengan uji t. Rerata ekspresi HLA-C di trofoblas pada kelompok PEB : $15,39 \pm 3,45$ dan kehamilan normal $8,07 \pm 3,70$, dengan nilai $p=0,00$ ($p<0,05$). Rerata ekspresi sel NK di desidua pada PEB $14,78 \pm 3,57$ dan kehamilan normal $8,48 \pm 3,35$, dengan nilai $p=0,00$ ($p<0,05$). Simpulan, ekspresi HLA-C di trofoblas dan sel NK di desidua pada PEB lebih tinggi dibandingkan dengan kehamilan normal.

Kata Kunci: HLA-C, kehamilan normal, PEB, sel NK

ABSTRACT

Severe Preeclampsia is still a major cause of maternal and perinatal morbidity and mortality. Prevalence preeclampsia ranges between 4,4-17,5% in pregnancies. Human Leukocyte Antigen-C and Natural Killer Cell have been suggested to have important role in pathogenesis of preeclampsia. This research aims to investigate HLA-C expression and NK Cell number in severe preeclampsia using analytic observation and cross-sectional approaches. This research was conducted in December 2014 – January 2015 at the Obstetrics and Gynecology department of RSUD Dr. Moewardi Surakarta and Pathological Anatomy Laboratory Sebelas Maret University Surakarta. 40 patients who have met the inclusion and exclusion criteria were divided into 2 groups consisting of 20 normal pregnant patients and 20 pregnant patients with severe Preeclampsia. All Samples were tested for HLA-C in the trophoblast and NK cell in the decidua using immunohistochemistry method and analyzed by using t-test. The average value of HLA-C expression in the trophoblast of preeclampsia group was $15,39 \pm 3,45$ whereas $8,07 \pm 3,70$, with $p=0,00$ ($p<0,05$) in normal pregnancies group. The average number of NK cells in decidua preeclampsia group was $14,78 \pm 3,57$ whereas $8,48 \pm 3,35$ with $p=0,00$ ($p<0,05$) in normal pregnancies group. In conclusion, expression of HLA-C in trophoblast and number of NK Cells in decidua of severe preeclampsia patients are higher than in the normal pregnancies.

Keywords: HLA-C, NK Cell, normal pregnancy, severe preeclampsia

Jurnal Kedokteran Brawijaya, Vol. 29, No. 1, Februari 2016; Korespondensi: Sri Sulistyowati. Bagian Obstetri & Ginekologi Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta, Jl. Kolonel Sutarto No. 132, Jebres, Jawa Tengah 57126 Tel. (0271) 634634 Email: elis_spog@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Preeklampsia adalah terdapatnya hipertensi dan proteinuria pada wanita hamil diatas 20 minggu usia kehamilannya (1). Di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta angka kematian ibu hamil pada tahun 2012 yang disebabkan oleh preeklampsia yaitu 19 orang dari 30 ibu hamil yang meninggal dan pada tahun 2013 yaitu 12 orang dari 21 ibu hamil yang meninggal (2,3).

Penelitian tentang ekspresi *Human Leukocyte Antigen-C* (HLA-C) dan *Natural Killer Cell* (sel NK) pada preeklampsia berat (PEB) sudah dilakukan tetapi untuk meneliti ekspresi HLA-C di trofoblas dan sel NK di desidua secara bersamaan belum pernah dilakukan. Teori terjadinya preeklampsia banyak faktor, salah satunya yaitu teori maladaptasi imun yang saat ini masih perlu dibuktikan dimana hipotesis teori maladaptasi imun ini yaitu adanya gangguan interaksi trofoblas dengan sistem imun maternal dimana sel trofoblas yang berasal dari fetus (*non self*) tidak menginvasi uterus secara baik sehingga akan terjadi disfungsi endotel yang menyebabkan terjadinya preeklampsia (4). Ibu hamil dengan penyakit diabetes melitus, penyakit jantung, penyakit ginjal, penyakit hati dan hipertensi kronis juga terdapat disfungsi endotel seperti pada preeklampsia karena terjadinya angiogenesis pada penyakit tersebut. Sel trofoblas ekstravili mengekspresikan kombinasi unik dari 3 *Major Histocompatibility Complex* (MHC) kelas I yaitu HLA-G, HLA-E dan HLA-C. Dari ketiga tersebut hanya HLA-C yang bersifat polimorfik. *Human Leukocyte Antigen-C* akan berinteraksi dengan *Killer Immunoglobulin Receptors* (KIRs) pada sel NK desidua maternal yang diduga tidak memiliki fungsi maladaptasi namun justru berperan dalam mengatur fungsi fisiologis yang berkaitan dengan perkembangan plasenta (5).

Human Leukocyte Antigen-C adalah satu-satunya antigen histokompatibilitas polimorfik yang terdapat pada trofoblas fetus yang menyebabkan setiap kehamilan akan melibatkan kombinasi berbeda dari HLA-C fetus paternal dan KIR maternal, oleh karena itu sangat mungkin bahwa beberapa kombinasi bersifat kurang optimal untuk implantasi dan akhirnya mengakibatkan kegagalan kehamilan. Seluruh alotipe HLA-C dapat dikelompokkan ke dalam 2 epitop KIR utama, C1 dan C2. Kelompok C1 merupakan ligan untuk KIR2DS2 aktivator dan kelompok C2 merupakan ligan untuk KIR2DL1 inhibitor. Pada kehamilan normal kombinasi antara HLA-C1 dan KIR aktivator akan mengaktifkan sel NK untuk memodifikasi arteri spiralis uterus sehingga meningkatkan pasokan darah menuju unit fetoplasental untuk memfasilitasi kehamilan normal (5). *Human Leukocyte Antigen-C* memiliki hubungan dengan perkembangan preeklampsia. Kombinasi KIR maternal dengan genotipe HLA-C fetus meningkatkan risiko preeklampsia. Ketika genotipe AA maternal muncul bersamaan dengan genotipe HLA-C2 heterozigot atau homozigot dari fetus, sel NKdesidua yang mengekspresikan genotipe KIR AA akan dihambat, karena haplotipe A memiliki reseptor KIR inhibitor. Reseptor tersebut dapat menghambat sekresi sitokin dari sel NK yang dipercaya akan meningkatkan risiko preeklampsia secara signifikan (5).

Natural Killer Cell (NK Cell) merupakan jenis limfosit dengan ukuran besar yang mengandung banyak granula di dalam sitoplasmanya dan mengekspresikan reseptor dengan komplemen berbeda yang memperantarai baik sinyal aktivasi maupun inhibisi. Sel NKdesidua CD56^{bright} mengekspresikan beragam reseptor tersebut termasuk *family killer immunoglobulin receptor* yang diketahui

dapat mengenali molekul HLA-C dan merupakan faktor kunci dalam perkembangan preeklampsia (5,6). Kontrol pasokan vaskular fetus bergantung pada interaksi antara KIR maternal pada sel NK desidua dan HLA-C paternal yang diekspresikan oleh trofoblas. Sel NK desidua maternal akan berikatan dengan HLA-C pada reseptor inhibitor sehingga akan menghambat sekresi sitokin dari sel NK yang dipercaya memfasilitasi invasi trofoblas normal. Jika sel NK tidak diaktifkan, sel tersebut secara potensial menyebabkan invasi trofoblas yang tidak adekuat, yang mengakibatkan terjadinya preeklampsia (5). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis ekspresi HLA-C di trofoblas dan sel NK di desidua pada preeklampsia berat dan hamil normal dan diharapkan dapat menjadi masukan para klinisi untuk dapat memprediksi terjadinya preeklampsia sehingga dapat mendeteksi secara dini ataupun mencegah penyakit tersebut sehingga dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas maternal maupun perinatal yang banyak terjadi pada preeklampsia.

METODE

Penelitian dilaksanakan di Bagian Obstetri dan Ginekologi RSUD Dr. Moewardi Surakarta mulai bulan Desember 2014–Januari 2015. Pemeriksaan ekspresi protein HLA-C dan sel NK dengan metode imunohistokimia dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Jenis penelitian adalah observasional analitik memakai rancang bangun potong lintang.

Penelitian dilakukan pada ibu hamil dengan PEB (Tekanan darah $\geq 160/100$ mmHg, protein urin positif dan usia hamil ≥ 20 minggu) dan ibu hamil normal untuk menganalisis ekspresi HLA-C di trofoblas dan sel NK di desidua. Besar sampel untuk uji hipotesis ditentukan berdasarkan rumus Murti (7). Berdasarkan rumus tersebut, besar sampel untuk tiap kelompok adalah 20 orang. Kriteria inklusi yaitu: usia ibu 20-35 tahun, janin tunggal, hamil dengan preeklampsia berat, kehamilan normal dan bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi yaitu: ibu hamil dengan penyakit diabetes mellitus, penyakit ginjal, penyakit hati, penyakit jantung dan hipertensi kronis. Sampel dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kasus adalah kehamilan dengan PEB dan kelompok kontrol yaitu kehamilan normal. Setelah mendapatkan persetujuan dari subjek penelitian (subjek menandatangani *informed consent dan dijaga kerahasiaannya*) dan mendapat persetujuan dari komisi etik penelitian (*ethical clearance*), pada kedua kelompok dilakukan pemeriksaan ekspresi HLA-C dan sel NK di ekstravili trofoblas dimana HLA-C diekspresikan dan sel NK desidua berakumulasi disekitarnya.

Untuk pembuatan *slide* jaringan sampel diambil dari jaringan kotiledon plasenta setelah bayi lahir pada usia hamil $\geq 20-42$ minggu pada kasus PEB dan $\geq 37-42$ minggu pada persalinan normal. Trofoblas difiksasi menggunakan larutan formalin buffer selama 8 jam atau maksimal 48 jam, kemudian dimasukkan kedalam *cassette tissue* dan direndam dalam alkohol 50%, 70%, 80%, 95%, kemudian dilakukan pembersihan menggunakan *xylo* 3 kali masing masing 60 menit. Kemudian dilakukan proses embedding yaitu direndam dalam paraffin cair dengan titik lebur 58°C pada suhu 45°C dalam inkubator selama 18 jam, kemudian dibuat blok parafin dan ditempelkan pada holder dan dilakukan pemotongan setebal 4-5 mikron dengan *rotary microtome*. Jaringan diletakkan pada *slides poly L-lysine*. Gelas objek hasil parafin blok direndam dalam *xylo* 4 kali masing-masing selama 5 menit. Setelah itu dilakukan rehidrasi menggunakan alkohol berseri (absolut, 95%,

70%) kemudian dibilas dengan dengan aquadest (H2O) selama 5 menit. *Slide* dicuci dengan PBS pH 7,4 dua kali selama 5 menit dan ditetesi dengan *endogenous peroksidase methanol H2O2 0,3%* selama 15 menit kemudian bilas dengan air mengalir selama 5 menit dan cuci kembali dengan *aquadest* selama 5 menit. *Slide* dicuci kembali dengan menggunakan PBS selama 2 x 5 menit, kemudian dilakukan *retrival* dengan *buffer* Tris EDTA pH 9 pada *microwave* atau *decloing chamber*. Selanjutnya, diunggu sampai dingin setelah itu dicuci dengan PBS 2 x 5 menit dan ditetesi dengan *background snifer*, ditiriskan dankemudian ditetesi dengan *monoclonal antibody* HLA-C yang telah disiapkan. Dilakukan inkubasi pada suhu 4°C selama 18 jam Dan kemudian dicuci dengan PBS kembali 2 x 5 menit, ditetesi dengan antibodi sekunder (*trekkie universal libk*) selama 15 menit kemudian dicuci dengan PBS 2 x 5 menit. Selanjutnya preparat ditetesi dengan streptavidin selama 10 menit, dicuci dengan PBS 2 x 5 menit kemudian dilakukan pemberian substrat enzim peroksidase: *dietyl amino benzyn* selama 10 menit. Proses selanjutnya adalah dicuci dengan air selama 5 menit dan ditetesi dengan *hematoxylin* selama 2 menit, dicuci dengan air mengalir selama 5 menit untuk kemudian dilakukan *mounting* menggunakan entelan dan ditutup dengan *cover glass* Serta diamati pada mikroskop cahaya. Ekspresi HLA-C dan sel NK ditunjukkan dengan warna kebiruan untuk positif lemah, kuning keemasan untuk positif sedang dan coklat untuk positif kuat pada trofoblas. Pengamatan dilakukan sebanyak 9 lapangan pandang. Jumlah sel trofoblas dihitung berdasar intensitas ekspresinya, lalu dibuat prosentasenya dengan jumlah sel keseluruhan. Nilai prosentase yang didapatkan diubah menjadi angka dan dihitung sesuai rumus skor histologis. Penilaian makna tampilan HLA-C dan sel NK dinyatakan sebagai Skor Histologi (SH) dilakukan berdasar rumus: SH = (PK X IK) + (PS X IS) + (PL X IL) + (PN X IN) dengan P=prosentase, I=intensitas, K=kuat, L=lemah, N=negatif, dan S=sedang. Skor histologis HLA-C dan sel NK ditetapkan berdasarkan nilai prosentase/prosentase jumlah sel dengan kriteria sebagai berikut 0-25% = negatif; 26-50% = positif lemah; 51-75% = positif sedang; 76-100% = positif kuat. Skor histologis HLA-C dan sel NK berdasarkan makna kualitatif ditetapkan dengan batasan berikut: 0,00-3,75 = negatif; 3,76-7,50 = positif lemah; 7,51-11,25 = positif sedang; 11,26-15,00 = positif kuat (8,9).

Analisis data dilakukan dengan uji t. Reagen yang digunakan untuk ekspresi HLA-C menggunakan reagen antibodi HLA-C(H-5): sc-166134 Santa Cruz Biotechnology, Inc dan reagen yang digunakan untuk ekspresi sel NK adalah antibodi poliklonal rabbit Anti KIR2DL1 bs-2419R Bioss, Inc. yang digunakan untuk melihat ekspresi reseptor sel NK yaitu KIR. Pengamatan intensitas warna dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya Olympus seri CX-21, perbesaran 400x pada 9 lapang pandang. Jumlah HLA-C dan sel NK di trofoblas dihitung berdasar intensitas warna coklat kemerahandan dihitung prosentasenya. Semakin tinggi skor histologis, semakin kuat ekspresinya (9).

HASIL

Karakteristik subjek penelitian menunjukkan rerata umur ibu 28,67±4,62 tahun, umur kehamilan 38,30±1,45 minggu, tekanan darah Sistole 146,90±32,08 mmHg dan tekanan darah Diastole 91,57±15,11 mmHg. Rerata kadar Haemoglobin 12,13±1,60 gr/dl, gula darah sewaktu rerata

91,50±17,66 mg/dl, ureum 19,12±8,48 mg/dl, kreatinin 0,73±0,17 mg/dl, SGOT 68,90±273,63 U/l, SGPT 38,65±148,67 U/l, dan angka trombosit 229,40±80,53 mg/μl.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	N	Min	Max	Rerata	SD
Umur ibu (tahun)	40	20,00	35,00	28,67	4,62
Umur kehamilan (minggu)	40	35,00	40,00	38,30	1,45
Tekanan darah Sistole (mmHg)	40	110,00	210,00	146,90	32,08
Tekanan darah Diastole (mmHg)	40	70,00	120,00	91,57	15,11
Haemoglobin (gr/dl)	40	6,90	15,70	12,13	1,60
Gula Darah Sewaktu (mg/dl)	40	67,00	141,00	91,50	17,66
Kreatinin (mg/dl)	40	0,40	1,20	0,73	0,17
Ureum (mg/dl)	40	7,00	51,00	19,12	8,48
SGOT (U/l)	40	8,00	1745,00	68,90	273,63
SGPT (U/l)	40	6,00	944,00	38,65	148,67
Angka Trombosit (10 ³ /μl)	40	33,00	381,00	229,40	8053

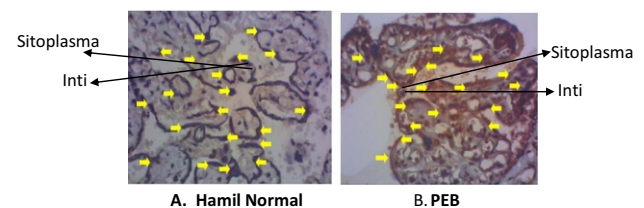
Tabel 2 menjelaskan rerata HLA-C pada kelompok PEB (15,39±3,45) dan hamil normal (8,07±3,70) dengan p=0,00. Rerata sel NK pada kelompok PEB (14,78±3,57) dan hamil normal (8,48±3,35) dengan p=0,00.

Tabel 2. Distribusi rerata ekspresi HLA-C dan sel NK pada preeklampsia berat dan hamil normal

Variabel	Preeklampsia Berat 20 orang	Hamil Normal 20 orang	P
HLA-C (prosentase sel/lapangan pandang)	15,39±3,45	8,07±3,70	0,00*
NK cell (prosentase sel/lapangan pandang)	14,78±3,57	8,48±3,35	0,00*

Keterangan: *p signifikan <0,05

HLA-C terekspresi di trofoblas dengan warna coklat pada inti meluas ke sitoplasma trofoblas ekstravili. Dari hasil pembacaan metode imunohistokimia diperoleh bahwa distribusi rerata HLA-C pada jaringan trofoblas kelompok preeklampsia berat lebih tinggi bila dibandingkan dengan kelompok kehamilan normal (Gambar 1).

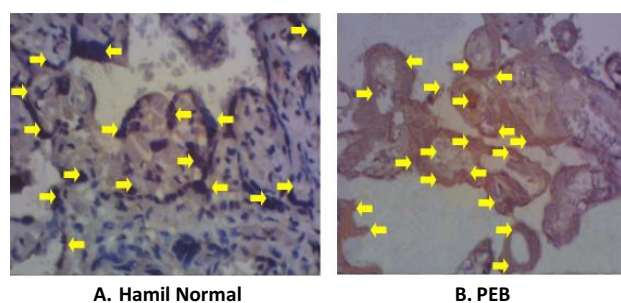


Gambar 1. Ekspresi HLA-C pada trofoblas dengan metode imunohistokimia menggunakan mikroskop cahaya Olympus seri CX-21 dengan perbesaran 400X

Keterangan:

A: Ekspresi HLA-C pada kehamilan normal. B: Ekspresi HLA-C pada preeklampsia berat. Human Leukocyte Antigen-C positif bila tampak berwarna coklat kemerahan pada inti dan sitoplasma trofoblas.

Sel NK terekspresi di desidua dengan warna merah pada sitoplasmanya. Dari hasil pembacaan dengan metode imunohistokimia didapatkan distribusi ekspresi sel NK rerata pada jaringan kelompok PEB lebih tinggi dibandingkan dengan kehamilan normal (Gambar 2).



Gambar 2. Ekspresi sel NK di desidua dengan Metode Imunohistokimia menggunakan mikroskop cahaya Olympus seri CX-21 dengan perbesaran 400X

Keterangan:

A: ekspresi sel NK pada kehamilan normal. B: Ekspresi sel NK pada PEB. Sel NK positif bila berwarna merah pada sitoplasma.

DISKUSI

Selama kehamilan, sistem imun ibu selalu mengadakan kontak langsung dengan sel janin yang bersifat semi alogenik. Gen HLA-C merupakan versi dari gen *Major Histocompatibility Complex* (MHC) polimorfik yang diekspresikan pada trofoblas, yang bertanggung jawab terhadap pengenalan limfosit dan antigen. HLA-C diturunkan pada trofoblas paternal yang memiliki faktor risiko genetik. Interaksi antara trofoblas paternal dengan *Natural Killer cell* maternal pada reseptor KIR tersebut tampaknya tidak memiliki fungsi maladaptasi imun, namun justru berperan dalam mengatur fungsi fisiologis yang berkaitan dengan perkembangan plasenta. HLA-C berikatan dengan sel NK melalui reseptor KIR mempengaruhi pembentukan trofoblas, implantasi plasenta, remodeling vaskuler, perkembangan janin dan mempertahankan kehamilan. Pada awal kehamilan terdapat peningkatan jumlah leukosit dalam sel desidua termasuk sel NK dan sitokin. *Natural Killer cell* desidua yang diisolasi pada trimester pertama mensekresikan banyak proangiogenik *Vascular Endothel Growth Factor* (VEGF), dan *Placental Growth Factor* (PLGF).

Sel NK desidua merupakan sumber utama dari faktor angiogenesis pada permukaan maternal fetal selama awal kehamilan dan berperan penting untuk remodeling vaskuler. Ekspresi HLA-C yang tinggi akan berikatan dengan sel NK melalui reseptor inhibitor KIR2DL1 menyebabkan produksi faktor angiogenik dan mitogenik endotel seperti VEGF dan PLGF berkurang sehingga mengakibatkan terhambatnya proses remodeling dan invasi trofoblas sehingga akan dihasilkan penyempitan dan invasi yang dangkal dan rapuh dari arteri spiralis, hal ini merupakan salah satu teori imun yang dapat menyebabkan preeklampsia (6).

Human Leucocyte Antigen khususnya HLA-C, saat ini mulai banyak dipelajari dan dikatakan bahwa keberhasilan suatu kehamilan tergantung pada ekspresi HLA-C (5). Kombinasi HLA-C dan sel NK diduga memiliki peran yang sangat

penting dalam perkembangan kehamilan. Sebuah sel NK tunggal memiliki banyak reseptor pengaktif dan penghambat, dan keputusan dari aksi sel NK dibuat berdasarkan keseimbangan antara sinyal pengaktif dan penghambat dari reseptor (10). Satu-satunya antigen histokompatibilitas polimorfik yang diketahui pada trofoblas fetus adalah HLA-C. Selama kehamilan normal berlangsung seluruh wanita mengekspresikan KIR pada kelompok alel HLA-C. HLA-C yang bersifat polimorfik menyebabkan setiap kehamilan akan melibatkan kombinasi berbeda dari HLA-C fetus paternal dan sel NK(KIR) maternal, oleh karena itu sangat mungkin bahwa beberapa kombinasi bersifat kurang optimal untuk implantasi dan akhirnya mengakibatkan kegagalan kehamilan. Risiko terjadi preeklampsia meningkat secara tajam jika seorang wanita memiliki haplotipe KIR inhibitor, dan fetus memiliki gen HLA-C2 yang akan menyebabkan terhambatnya aktivitas sel NK yang tidak diharapkan terjadi selama kehamilan (11). Interaksi antara HLA-C dengan NK cell tampaknya tidak berhubungan dengan sel NK yang mengenali dan bereaksi terhadap molekul HLA *non-self* sebagaimana yang terjadi pada HLA klas I non klasik (HLA-G, dan HLA-E). Mekanisme interaksi antara sel NK dengan HLA-C tampaknya berbeda dari yang sebelumnya diketahui oleh imunologi klasik (5).

Teori mengenai interaksi kompleks antara sel NK desidua dengan HLA-C menunjukkan bahwa sel NK desidua mensekresikan IL-8 dan IP-10 yang menstimulasi invasi trofoblas. Sel trofoblas mungkin juga mengatur aktivitas sel NK desidua melalui pengikatan sel NK desidua melalui HLA-C. Pengikatan dari HLA-C2 pada reseptor inhibitor pada sel NK desidua menghambat sekresi VEGF, PLGF, IL-8 dan IP-10 dari sel NK desidua (11). Sebaliknya dengan HLA klas I non klasik (HLA-G dan HLA-E), studi mengenai HLA-C menunjukkan bahwa fungsi utama HLA-C adalah mengaktifkan sel NK untuk mengaktifkan sekresi sitokin sehingga memicu invasi trofoblas.

Pada penelitian ini ekspresi HLA-C dan sel NK lebih tinggi pada preeklampsia bila dibandingkan dengan kehamilan normal. Tingginya ekspresi HLA-C dan sel NK pada penelitian ini menyebabkan maladaptasi imun dimana trofoblas yang mengekspresikan HLA-C yang tinggi yang bersifat polimorfik akan memicu ekspresi sel NK desidua yang tinggi pula, yang akan menyebabkan gangguan invasi trofoblas yang berakibat terjadinya preeklampsia.

Penelitian sebelumnya di Inggris, oleh Hiby *et al* mengenai sel NK aktivator pada 592 wanita dengan kehamilan normal dan 733 wanita dengan preeklampsia mendapatkan hasil pada kelompok kehamilan normal trofoblas mengekspresikan frekuensi KIR B lebih tinggi dibanding kelompok kehamilan preeklampsia berat. Data tersebut memunculkan suatu kesimpulan bahwa gangguan kehamilan lebih jarang pada ibu yang memiliki ujung telomerik dari haplotipe KIR B, yang mengandung KIR2DS1 aktivator (5).

Long *et al* meneliti distribusi dari KIR aktivator dan inhibitor serta kombinasi dari KIR/HLA-C pada wanita dengan preeklampsia pada 271 populasi suku China Han, menggunakan metode PCR-SSP dan menemukan bahwa jumlah KIR aktivator (KIR2DS1, KIR2DS2, KIR2DS3) lebih sedikit pada pasien preeklampsia. Sebaliknya, frekuensi KIR2DL1 inhibitor jumlahnya meningkat pada pasien preeklampsia dengan alel HLA-C2 (12). Penelitian Long ini dilanjutkan oleh Yu *et al* yang juga meneliti kombinasi KIR maternal dan HLA-C dengan risiko preeklampsia pada

populasi suku China Han. Studi kasus kontrol pada 47 ibu hamil dengan preeklampsia dan 54 ibu hamil dengan kehamilan normal tersebut menunjukkan hasil bahwa frekuensi KIR2DS1 aktivator menurun pada pasien preeklampsia serta meningkatnya genotype AA pada pasien preeklampsia dibanding kehamilan normal (13).

Penelitian tentang polimorfisme maternal KIR dan fetal HLA-C serta hubungannya dengan kejadian preeklampsia pada wanita di Uganda telah dilakukan oleh Nakimuli *et al.* Sejumlah 738 wanita hamil diikuti dalam penelitian, terbagi dalam 484 wanita dengan kehamilan normal dan 254 wanita dengan preeklampsia. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasimaternal KIR AA yang mengandung banyak reseptor KIR inhibitor dan fetal HLA-C yang mengandung epitope C2 berhubungan secara signifikan dengan terjadinya preeklampsia ($P=0,0318$; OR 1,49) (14). Beberapa penelitian diatas mendukung bahwa interaksi antara sel NK maternal melalui reseptor KIR dan

HLA-C fetal berperan besar dalam terjadinya preeklampsia.

Sebagai simpulan pada penelitian ini ekspresi HLA-C dan sel NK lebih tinggi secara signifikan pada preeklampsia bila dibandingkan dengan kehamilan normal yang mempunyai arti bila trofoblas/fetus mengekspresikan HLA-C yang rendah maka sel NK di desidia tidak teraktivasi karena HLA-C merupakan polimorfisme/non self sehingga invasi trofoblas akan berjalan dengan baik dan kehamilan akan berkembang normal. Sebaliknya bila ekspresi HLA-C tinggi maka sel NK akan teraktivasi sehingga ekspresinya meningkat yang akan menyebabkan buruknya atau gagalnya invasi trofoblas yang akan menjadi preeklampsia. Untuk menghindari prosedur invasif yang dapat membahayakan janin pada trimester satu dapat dilakukan pemeriksaan HLA-C dan sel NK pada serum ibu hamil sehingga prediktor preeklampsia dapat dilakukan secara dini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Robert JM and Gammil HS. *Preeclampsia Recent Insight*. Hypertension. 2005; 46(6): 1243-1249.
2. RSUD Dr. Moewardi Surakarta. *Data Obstetric Bagian Obgin RSUD Dr. Moewardi 2012*. Surakarta: RSUD Dr. Moewardi; 2012.
3. RSUD Dr. Moewardi Surakarta. *Data Obstetric Bagian Obgin RSUD Dr. Moewardi 2013*. Surakarta: RSUD Dr. Moewardi; 2013.
4. Hviid TV. *HLA-G in Human Reproduction: Aspects of Genetics, Function and Pregnancy Complication*. Hum Reprod Update. 2006; 12(3): 209-232.
5. Hiby SE, Apps R, Sharkey AM, *et al.* *Maternal Activating KIRs Protect Against Human Reproductive Failure Mediated by Fetal HLA-C2*. The Journal of Clinical Investigation. 2010; 120(11): 4102-4110.
6. Moffett A and Hiby SE. *How does the Maternal Immune System Contribute to the Development of Pre-eclampsia*. Placenta. 2007; 28 Suppl A: S51-S56.
7. Murti B. *Desain dan Ukuran Sampel untuk Penelitian Kuantitatif dan Kualitatif di Bidang Kesehatan*. Yogyakarta: Gajah Mada University; 2006; hal. 40.
8. Primatika AD. *Pengaruh Infiltrasi Anestetik Lokal Levobupivakain terhadap Skor Histologi MHC Kelas I pada Penyembuhan Luka*. [Tesis]. Universitas Diponegoro, Semarang. 2006.
9. Nowak M, Madej JA and Dziegiel P. *Immunohistochemical Localization of COX2 in Cells of Mammary Adenocarcinomas in Bitches as Related of Tumour Malignancy Grade*. Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy. 2005; 49: 433-437.
10. Sargent IL, Borzychowski AM, and Redman CWG. *NK Cell and Pre-eclampsia*. Journal of Reproductive Immunology. 2007; 76(1-2): 40-44.
11. Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, *et al.* *Decidual NK cells Regulate Key Developmental Processes at the Human Fetal-Maternal Interface*. Nature medicine. 2006; 12(9): 1065-1074.
12. Long W, Shi Z, Fan S, *et al.* *Association of Maternal KIR and Fetal HLA-C Genes with the Risk of Preeclampsia in Chinese Han Population*. Placenta. 2015; 36(4): 433-437.
13. Yu H, Pan N, Shen Y, *et al.* *Interaction of Paternal KIR and Fetal HLA-C Genotypes with the Risk of Preeclampsia*. Hypertens Pregnancy. 2014; 33(4): 402-411.
14. Nakimuli A, Chazara O, Hiby SE, *et al.* *A KIR B Centromeric Region Present in Africans but not Europeans Protects Pregnant Women from Preeclampsia*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2015; 112(3): 845-850.