

LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa:

1. Naskah tesis saya adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister, dan/atau doktor) baik di Universitas Padjadjaran maupun di perguruan tinggi lain,
2. Karya tulis ilmiah ini adalah murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan Tim Pembimbing,
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah dipublikasikan orang lain kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan naskah pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka,
4. Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya tulis ini, serta sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Bandung, Juni 2023

Yang membuat pernyataan,

Dian Zilfira

NPM 130122200504

ABSTRAK

Endometriosis merupakan kelainan ginekologi tersering yang menimbulkan gejala nyeri pada penderitanya. Endometrioma merupakan fenotipe endometriosis yang mengandung molekul heme dan Fe sebagai sumber stress oksidatif yang dapat menyebabkan peningkatan kerusakan jaringan. Reaksi inflamasi dan neuroinflamasi yang terkait pada aktivasi sistem imun dan sistem saraf yang berbasis genetik menjadi perhatian khusus pada saat ini. Molekul *Heat Shock Protein* (HSP) 70 disekresikan pada kondisi stress, seperti trauma, infeksi, iskemia, termasuk adanya stress oksidatif. Ekspresi gen HSP secara biomolekuler berperan dalam proses *folding* dan *translocation*. Peningkatan ekspresi gen HSP70 memodulasi sitokin proinflamasi melalui reseptor *Toll Like Receptor* (TLR) 4 yang menyebabkan inflamasi pelvis dan pertumbuhan jaringan endometriosis melalui induksi dari sitokin dan faktor-faktor pertumbuhan. *Protein Gene Product* (PGP) 9.5 merupakan penanda densitas serabut saraf yang spesifik yang telah dibuktikan densitasnya meningkat pada endometriosis. ekspresi mRNA PGP9.5 berperan pada proses terjadinya neoangiogenesis pada implan endometriosis pada fase awal perkembangan dan differensiasi sel saraf. Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk mencari hubungan ekspresi gen HSP70 dan PGP9.5 terhadap derajat nyeri, dan mencari korelasi antara HSP70 dan PGP9.5 terkait dengan nyeri itu sendiri. Penelitian ini merupakan studi dengan metode potong-lintang. Subjek penelitian adalah wanita yang menjalani prosedur kistektomi baik secara laparaskopi maupun laparotomi di RS dr. Hasan Sadikin Bandung, RSUD Cibabat dan RSUD Bandung Kiwari. Pengolahan data melalui uji Mann-Whitney, uji T, uji korelasi Spearman, dan uji regresi linier ganda. Jumlah subjek yang dilibatkan dalam penelitian ini sebanyak 42 subjek, yakni 36 pasien endometrioma dan 6 kasus kista non endometrioma. Bahan penelitian ini adalah dinding kista endometrioma dan non endometrioma yang kemudian dilakukan pemeriksaan *Real-Time* PCR untuk menilai ekspresi gen. Hasil analisis statistik menunjukkan adanya perbedaan ekspresi gen HSP 70 pada endometrioma dibanding non endometrioma ($p=0,048$). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara ekspresi gen PGP9.5 pada endometrioma dan non endometrioma. Terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi gen HSP70 ($p=0,009$) dan PGP9.5 ($p<0,001$) dengan derajat nyeri pada endometrioma. selanjutnya terdapat korelasi positif antara HSP70 dengan PGP9.5 ($p<0,001$). Berdasarkan penelitian ini, juga didapatkan variabel yang berpengaruh langsung terhadap derajat nyeri yakni indeks massa tubuh (IMT) dan PGP9.5, sehingga didapatkan suatu formula prediktor perhitungan skala nyeri haid. Dari hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan HSP 70 dan PGP9.5 sebagai aktivasi sistem imun oleh stress oksidatif dalam sensitisasi nyeri pada endometrioma.

Kata kunci: gen HSP70, gen PGP9.5, endometrioma, nyeri.

ABSTRACT

Endometriosis is the most common gynaecologic problem that mostly associated with pain in reproductive women. Endometrioma containing heme and Fe as an oxidative stress that cause tissue damage. Inflammation and neuroinflammation by activation of immune system and neuron system based on genetic mark become an interesting fields nowadays. HSP70 molecule was expressed by response of stress, injury, infection, inflammation, ischemia, and oxidative stress. Heat shock response genetically by folding and translocation. Increasing of gene expression of HSP70 modulate the inflammatory response via TLR4 receptor and associated with the pelvic inflammation and growth of endometriotic tissue by induction of cytokines and growth factors. PGP9.5 is a specific panneuronal marker in endometriosis. gene expression of mRNA of PGP9.5 have an important role in neuroangiogenesis on endometriotic implant in early phase of development and neuronal differentiation. The main goal of this research is to determine the correlation of gene expression of HSP 70 and PGP9.5 to the severity of pain in endometrioma, and correlation of gene expression of HSP70 and PGP9.5 on the relation to pain itself. The study design is crosssectional. The participant was women with endometrioma that undergo the cystectomy procedure in Hasan Sadikin General Hospital, Cibabat Hospital, and Bandung Kiwari Hospital. The statistic by Mann-Whitney, T test, and Spearman correlation. This study include 42 participants, 36 women with endometrioma and 6 non endometrioma. The specimen was the wall of the cyst and processed by Real time PCR to measure the CT value and gene expression. The statistical analysis shows that there is a significant difference of gene expression of HSP70 between endometrioma and non endometrioma ($p=0,048$), no significant statistical different of gene expression of PGP9.5 between endometrioma and non endometrioma, there is a significant correlation between gene expression HSP70 ($p=0,009$) and PGP9.5 ($p<0,001$) to the severity of pain in endometrioma. and it's a positive correlation between gene expression of HSP70 and PGP9.5. we also able to measure the severerity of pain prediction by calculating the formulas using body mass index and PGP9.5 gene expression value. in conclusion, the activation of immune systems by the oxidative stress have an important role in pain sensitization on endometrioma.

Keywords: HSP70 gene, PGP9.5 gene, endometrioma, pain.

KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT karena atas rahmat dan karuniaNya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan karya ilmiah ini. Tesis yang berjudul “Hubungan ekspresi gen HSP70 dan PGP9.5 secara *Real Time* PCR terhadap derajat nyeri pada endometrioma” ini merupakan tugas akhir yang disusun untuk memenuhi syarat guna memperoleh gelar Dokter Subspesialis Fertilitas dan Endokrinologi di Program Pendidikan Dokter Subspesialis Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung (FK UNPAD/RSHS).

Penulis menyadari bahwa hanya dengan arahan, bimbingan, dorongan semangat dan doa dari berbagai pihak, akhirnya penulis dapat menyelesaikan karya tulis ini. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan penghargaan dan rasa terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu sehingga penyusunan tesis ini dapat terlaksana dengan baik

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada yang terhormat Prof. Dr. Rina Indiasuti, M.SIE, selaku Rektor UNPAD, Prof. Dr. dr. Yudi Mulyana Hidayat, SpOG, Subsp. Onkologin, DMAS sebagai Dekan FK UNPAD, dr. Yana Akhmad Supriatna, SpPD-KP, MMRS. Sebagai Plt. Direktur Utama RSHS, Prof Dr. dr. Budi Handono, SpOG, Subsp. KFM, MH.Kes. sebagai Koordinator Program Studi Dokter Subspesialis Obstetri dan Ginekologi FK UNPAD, Dr. dr. Anita Rachmawati, SpOG, Subsp. FER sebagai Ketua Peminatan Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi saat ini, serta Dr. dr. Hanom Husni Syam, SpOG, Subsp.

FER, M.Kes sebagai Ketua Peminatan Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi terdahulu.

Penulis menghaturkan pula rasa hormat dan terima kasih sebesar-besarnya kepada dr. Ali Budi Harsono, SpOG, Subsp. Onkogin sebagai Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi FK UNPAD/RSHS, yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk dapat melanjutkan pendidikan Dokter Subspesialis Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi di FK UNPAD/RSHS.

Kepada yang terhormat. Dr. Ruswana Anwar. dr., SpOG, Subsp. FER, M.Kes selaku dosen wali, dan sebagai pembimbing tesis, penulis sampaikan terima kasih sebesar-besarnya atas dorongan dan kesabarannya atas segala upaya dan waktu yang telah dicurahkan sejak penulis memasuki awal pendidikan hingga sekarang, terutama selama penyusunan tesis sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini dengan baik.

Kepada yang terhormat Dr. dr. Tita Husnitawati Madjid, dr., SpOG, Subsp. FER sebagai pembimbing, penulis sampaikan rasa hormat dan terima kasih sebesar-besarnya atas bimbingan, dorongan, pengertian, dan segala upaya dan waktu yang telah dicurahkan sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini.

Kepada yang terhormat Dr. dr. Ina Rosalina, SpA(K), M.Kes., MH.Kes. selaku Ketua Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung yang telah memberikan penilaian dan rekomendasi kelaikan etik penelitian ini.

Kepada yang terhormat tim penguji Dr.dr. Hartanto Bayuaji, SpOG, Subsp. FER, dr. Mulyanusa A. Ritonga, Subsp. FER, M.Kes., Prof. Dr. dr. Nusratuddin Abdullah, SpOG, Subsp. FER. MARS, Dr. dr. Anita Rachmawati, SpOG, Subsp.

FER yang telah memberikan koreksi dan masukan yang begitu berharga, penulis sampaikan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya.

Kepada seluruh guru staf Divisi Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi Departemen/KSM Obstetri dan Ginekologi Prof. dr. Duddy S. Nataprawira, SpOG, Subsp. FER, Dr. dr. Nanang W. Astarto, SpOG, Subsp. FER, MARS, Prof. Dr. dr. Wiryawan Permadi, SpOG, Subsp. FER, Prof. Dr. dr. Tono Djuwantono, SpOG, Subsp. FER, M.Kes., Dr. dr. Tita Husnitawati Madjid, SpOG, Subsp. FER, Dr. dr. Ruswana Anwar, SpOG, Subsp. FER, M.Kes., Dr. dr. Anita Rachmawati, SpOG, Subsp. FER, Dr. dr. Hartanto Bayuaji, SpOG, Subsp.FER, Dr. dr. Hanom Husni Syam, SpOG, Subsp. FER, M.Kes., dr. Mulyanusa A. Ritonga, SpOG, Subsp. FER, M.Kes., dr. Dian Tjahyadi, SpOG, Subsp. FER, MMRS., yang telah memberikan bimbingan dan pelajaran yang tidak ternilai harganya kepada penulis selama proses pendidikan. Semoga Allah SWT membalas segala budi baik dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis selama ini.

Kepada rekan-rekan trainee FER FK UNPAD, penulis sampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya atas persahabatan dan kerjasamanya selama ini. Kepada adik-adik residen Obgin Unpad terima kasih atas bantuannya selama proses pendidikan terutama dalam proses penelitian dan penyusunan tesis. Kepada rekan-rekan bidan, paramedis, staf sekretariat, dan seluruh keluarga besar Departemen/KSM Obstetri dan Ginekologi FK UNPAD/RSHS, keluarga besar Poli Aster RSHS, dan Klinik Bandung Fertility Center RSIA Limijati, penulis sampaikan terima kasih atas kerjasama, dan bantuannya selama masa pendidikan.

Dari lubuk hati yang paling dalam, teruntuk suamiku tercinta, Valdi Rizki Yandri, S.Si.M.Si. terima kasih atas segala doa, kesabaran, dukungan, dan semangat untuk terus bersama-sama berjuang dan kepada anak-anakku tersayang Mazaya Khansa Valian, Malikal Elzaid Valian, dan Maezara Aghnia Valian atas dukungan dan pengertian dan yang selalu menjadi penyemangat bagi penulis untuk menyelesaikan pendidikan ini.

Terima kasih dan sembah sujud kepada ayahanda tercinta H. Zulfikar Kahar, dan ibunda Yusnetti Hasan yang telah mendidik penulis sejak kecil dengan penuh kesabaran, kasih sayang, jerih payah dan doa yang tak pernah putus sehingga Allah berkenankan penulis untuk bisa menempuh dan menyelesaikan jenjang pendidikan ini. untuk adik-adikku tersayang : Diki Zulfan, S.E, Zilfi Yola Pitri M.Keb. terima kasih telah memberikan doa dan dukungan selama ini.

Terima kasih kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu atas bantuannya selama penulis mengikuti pendidikan. Semoga Allah SWT membalas segala kebaikan tersebut. Akhir kata, saya bersyukur kepada Allah SWT karena atas izinNya maka tesis ini dapat diselesaikan dan semoga bermanfaat. Amin ya Rabbal Alamin

Bandung, Juli 2023

Dian Zilfira