

**PERANAN PROKINETICIN 1 (*PROK 1*) PADA KEJADIAN
*BLIGHTED OVUM***

The Role of Prokineticin 1 (PROK1) for the Occurrence of Blighted ovum

EKA SISWATY BINTARY



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2018**

**PERANAN PROKINETICIN 1 (*PROK 1*) PADA KEJADIAN
*BLIGHTED OVUM***



Optimization Software:
www.balesio.com

**PERANAN PROKINETICIN 1 (*PROK 1*) PADA KEJADIAN
*BLIGHTED OVUM***

TESIS

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Pendidikan
Dokter Spesialis dan mencapai sebutan Spesialis Obstetri dan
Ginekologi

Disusun oleh

EKA SISWATY BINTARY

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2018**



**KARYA AKHIR
PERANAN PROKINETICIN 1 (PROK 1) PADA KEJADIAN
BLIGHTED OVUM**

Disusun dan diajukan oleh :

EKA SISWATY BINTARY

Nomor Pokok : C105214210

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 07 Desember 2018

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**MENYETUJUI
KOMISI PENASEHAT**

Dr. dr. Efendi Lukas, SpOG(K)
Pembimbing Utama

Dr. dr. Fatmawati Madya, SpOG
Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter
Spesialis
Fakultas Kedokteran Unhas

Dr. Uleng Bahrun, Sp.P(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001

Dekan,
an. Wakil Dekan Bid. Akademik
Riset dan Inovasi

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes
NIP. 19671103 199802 1 001



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : **Eka Siswaty Bintary**

No. Pokok : C105214210

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Desember 2018

Yang menyatakan



Eka Siswaty Bintary



TESIS

PERANAN PROKINETICIN 1 (*PROK 1*) PADA KEJADIAN *BLIGHTED OVUM*

Disusun dan diajukan oleh

EKA SISWATY BINTARY

Nomor Induk C 105 214 210

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 07 Desember 2018

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi penasihat

Dr.dr. Efendi Lukas, Sp.OG(K)

Pembimbing 1

Dr.dr. Fatmawati Madya, SpOG

Pembimbing 2

Ketua Program Studi
Departemen Obstetri dan Ginekologi
Universitas Hasanuddin

Ketua Departemen Obstetri dan Ginekologi
Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Deviana S. Riu, Sp.OG(K)

Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K)



PRAKATA

Dengan memanjatkan puji dan syukur kehadiran Allah SWT yang telah menganugerahkan rahmat serta inayahNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis bermaksud memberikan informasi ilmiah mengenai Peranan Prokineticin 1 (PROK1) Pada Kejadian Blighted Ovum yang dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Dr. dr. Efendi Lukas, SpOG(K)** sebagai pembimbing I dan **Dr. dr. Fatmawati Madya, SpOG** sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada **Dr. dr. St. Maisuri T. Chalid, Sp. OG(K)** sebagai pembimbing statistik yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam bidang statistik dan pengolahan data dalam penelitian ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Trika Irianta, Sp.OG (K)** dan **Dr. dr. St. T. Chalid, Sp. OG(K)** sebagai penyanggah yang memberikan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-



besarnya kepada :

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. dr. Nusratuddin Abdullah, Sp.OG(K), MARS** (periode 2013 sampai dengan Maret 2017) dan **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K)** (periode Maret 2017 sampai sekarang); Ketua Program Studi **Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG(K)**; Sekretaris Program Studi, **dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG(K)**, seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
2. Penasihat akademik penulis **dr. Ny. IMS Murah Manoe, Sp.OG(K)** (Periode Januari 2015 sampai Mei 2017) dan **Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG(K)** (Periode Mei 2017 sampai sekarang) yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi khususnya angkatan Januari 2015 atas bantuan dan kerjasamanya selama proses pendidikan
4. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.

ua orang tua tercinta **Ellyas Eko Rau** dan **Maimunah**, Mertua



- Abas Atmowidjojo** dan **Sumarni** yang telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan.
6. Terkhusus suami ku **Kompol Wahyu Basuki, S.iK**, yang telah setia menemani dan memberikan restu serta dukungan untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan cinta, doa, kasih sayang dan kesabaran yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan.
 7. Kakak ku tersayang **AKBP. Hasyim Hasan, Hariatry, dr. Made Sutanaya, Sp.OG, dr. Eka Suwitri, Sp.A, Andi Ahmad Siddik dan Andi Irma Guniarti** dan adik ku tercinta **AKP. dr. Laura Cristie, dr. Rahmat Hidayat, Andy Patimaytimu Rau, SH, Shelly Riri Kani, Ricky Bisri Mustofa, SP, Adi Bayu Saputro**, saudara - saudara dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
 8. Pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.
 9. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.



Semoga tesis ini memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Obstetri dan Ginekologi pada khususnya di masa yang akan datang.

Makassar, Desember 2018

Eka Siswaty Bintary



ABSTRAK

EKA SISWATY BINTARY. *Peranan Prokineticin 1 (PROK1) pada kejadian Blighted Ovum. (dibimbing oleh Efendi Lukas, Fatmawati Madya, Maisuri T Chalid, Trika Irianta).*

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui peranan Prokineticin 1 (*PROK1*) pada kejadian *blighted ovum*.

Penelitian kasus kontrol ini dilakukan di RS Pendidikan BLU RS Wahidin Sudirohusodo dan jejaringnya di kota Makassar selama 6 bulan. Sampel penelitian adalah darah vena mediana cubiti dari ibu yang berusia < 35 tahun dengan diagnosis *blighted ovum* dan tidak menderita penyakit preeklampsia, diabetes mellitus, hipertensi, dan penyakit metabolik lainnya. Data di analisis dengan SPSS menggunakan uji X^2 Chi – Square, Fisher's exact dan uji T Test. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan.

Ditemukan perbedaan kadar Prokineticin 1 (*PROK1*) antara kelompok *blighted ovum* dengan kelompok kehamilan normal trimester pertama. Kehamilan normal cenderung memiliki kadar Prokineticin 1 (*PROK1*) lebih tinggi dibandingkan yang mengalami *blighted ovum*. Bila kadar prokineticin 1 < 400 maka akan mempunyai risiko 3,308 kali untuk terjadinya *blighted ovum*. Demikian juga bila kadar prokineticin ≥ 1000 akan memberikan proteksi 2,5 kali (1/0.04) untuk tetap menjadi kehamilan normal. Kadar Prokineticin 1 (*PROK1*) mempunyai hubungan yang bermakna secara statistik dengan diameter USG pada *blighted ovum* dengan $p < 0,001$ dengan RR 6,143 dan 95% CI 3,119-12,099.

Kata Kunci: Prokineticin 1 (*PROK1*), *Blighted Ovum*, Kehamilan Normal Trimester Pertama.



ABSTRACT

EKA SISWATY BINTARY. *The Role of Prokineticin 1 (PROK1) for the Occurrence of Blighted ovum (supervised by Efendi Lukas, Fatmawati Madya, Maisuri T Chalid, and Trika Irianta)*

The aim of this research is to find out the role of Prokineticin 1 (*PROK1*) for the occurrence of blighted ovum.

The research was conducted in Dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital and its network in South Sulawesi for 6 months. The samples were pregnant mothers aged <35 years with *blighted ovum* diagnosis and did not have preeclampsia, diabetes mellitus, hypertension, and other metabolic diseases. The data were analyzed using X^2 Chi Square test, Fisher's Exact, and T Test. The value of $p < 0.05$ was considered significant.

The results of the research indicate that there is a significant difference of Prokineticin 1 (*PROK1*) level between blighted ovum group and the first trimester normal pregnancy group. Normal pregnancy tends to have a higher Prokineticin 1 (*PROK1*) level compared to those having *blighted ovum*. If Prokineticin (*PROK1*) level is $1 < 400$, it will have a risk 3.308 times for the occurrence of *blighted ovum*. Similarly, if Prokineticin 1 (*PROK1*) level is ≥ 1000 , it will give protection 2.5 times ($1/0.04$) to remain a normal pregnancy. Prokineticin 1 (*PROK1*) level has a statistically significant correlation with ultrasound (USG) diameter for *blighted ovum* with $p < 0.001$ with RR 6.143 and 95% ci 3.119-12.009.

Keywords: *Prokineticin 1 (PROK1), Blighted Ovum, First Trimester Normal Pregnancy.*



DAFTAR ISI

	halaman
PRAKATA	v
ABSTRAK	ix
<i>ABSTRACT</i>	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR ARTI LAMBANG / SINGKATAN	xviii
I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
1. Tujuan Umum	4
2. Tujuan Khusus	4
D. Manfaat Penelitian	4
II. TINJAUAN PUSTAKA	6
A. <i>Blighted Ovum</i>	6
1 Terminologi, Definisi, dan Klasifikasi	6
2 Epidemiologi	11
Insiden	12
Patofisiologi	12



5	Etiologi	14
6	Mekanisme <i>blighted ovum</i>	16
7	Diagnosis	17
8	Penanganan Klinis	19
	B. Prokineticin 1 (<i>PROK1</i>)	19
	C. Kerangka Teori	24
	D. Kerangka Konsep	25
	E. Identifikasi Variabel	26
	F. Hipotesis Penelitian	26
	G. Definisi Operasional	26
	H. Kriteria Obyektif	27
III.	METODE PENELITIAN	28
A.	Desain Penelitian	28
B.	Tempat Penelitian	28
C.	Populasi dan Sampel	28
D.	Cara Pengambilan dan Jumlah Sampel	29
E.	Izin Penelitian dan Kelayakan Etik (<i>Ethical Clearance</i>)	30
F.	Cara Kerja	31
G.	Alur Penelitian	32
H.	Pengolahan dan Analisis Data	32
I.	Personalia Penelitian	33
J.	Anggaran Penelitian	33
K.	Jadwal Penelitian	34
	IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	35
	Hasil Penelitian	35
	1. Analisis Bivariat	36



B. Pembahasan	42
V. PENUTUP	53
A. Kesimpulan	53
B. Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN	



DAFTAR TABEL

Nomor		halaman
1	Klasifikasi abortus berdasarkan hubungan jenis kegagalan dan waktu kejadian, usia kehamilan, pencitraan USG, dan kadar beta hCG	8
2	Beberapa istilah dan batasan abortus (Pendapat dan pernyataan)	9



DAFTAR TABEL

Nomor		halaman
1	Distribusi karakteristik sampel penelitian	37
2	Hubungan diameter USG dengan kejadian <i>blighted ovum</i>	39
3	Perbedaan kadar Prokineticin 1 (<i>PROK1</i>) antara kelompok <i>Blighted Ovum</i> dengan kehamilan normal	39
4	Hubungan kadar Proineticin 1 (<i>PROK1</i>) dengan kejadian <i>blighted ovum</i>	40
5	Hubungan kadar Prokineticin 1 (<i>PROK1</i>) dengan diameter USG	41



DAFTAR GAMBAR

Nomor		halaman
1	Pencitraan kehamilan awal dengan ultrasonografi	10
2	Diagnosis <i>Blighted Ovum</i>	18
3	Kerangka teori	24
4	Kerangka konsep	25
5	Alur Kerja Penelitian	32



DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		halaman
1	Naskah Penjelasan Untuk Responden	58
2	Surat Persetujuan Mengikuti Penelitian	60
3	Formulir penelitian	62
4	Data Primer penelitian	64
5	Analisis penelitian	68
6	Rekomendasi Persetujuan Etik	87



DAFTAR ARTI LAMBANG / SINGKATAN

Lambang / singkatan	Arti dan keterangan
WHO	<i>World Health Organization</i>
USG	<i>Ultrasonografi</i>
<i>PROK1</i>	<i>Prokineticin 1</i>
<i>LIF</i>	<i>Leukemia Inhibitor Factor</i>
<i>hCG</i>	<i>human embryonic chorionic gonadotropin</i>
IL	Interleukin
DM	Diabetes Mellitus
<i>PROKR1</i>	Prokineticin receptor 1
<i>PROKR2</i>	Prokineticin receptor 2
COX	Cyclooxygenase
<i>uNK</i>	<i>uterine natural killer</i>
LH	Luteinizing Hormon
BO	<i>Blighted Ovum</i>



BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Blighted ovum (Kehamilan nir mudigah) adalah suatu kelainan dalam kehamilan dimana kantong kehamilan tumbuh tanpa disertai pertumbuhan janin, sehingga hanya kantong kehamilannya yang tumbuh. Hingga saat ini belum ada cara untuk mendeteksi dini kehamilan *blighted ovum*. Karena gejalanya yang tidak spesifik, maka biasanya *blighted ovum* baru ditemukan setelah akan terjadi keguguran spontan dimana muncul keluhan perdarahan (Prawirohardjo, 2010).

Prevalensi keguguran dini yang terjadi pada ibu hamil dinilai cukup tinggi yakni sekitar 2,8% per tahunnya atau dapat dikatakan bahwa terjadi satu kali keguguran dari tiap 50 kasus kehamilan. Dari angka tersebut, *blighted ovum* menduduki peringkat kedua sebagai penyebab keguguran dini dengan angka 37,5%. Menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2016, persentase kemungkinan terjadinya abortus cukup tinggi sekitar 50%. Di ASEAN *blighted ovum* mencapai 51%, di Indonesia ditemukan 37% dari setiap 100 kehamilan, di Propinsi Sulawesi Selatan mencapai 6,1%.

Kehamilan kosong terjadi karena sel telur yang dibuahi tidak berhasil berkembang secara sempurna. Meski kantong kehamilan terus membesar, namun perkembangan janinnya sama sekali tidak terjadi.

Hal ini biasanya terjadi pada saat kehamilan berusia kurang lebih 8 minggu, saat dilakukan



pemeriksaan Ultrasonografi (USG), hanya akan terlihat kantong kehamilan saja tanpa ada gambaran janin. *Blighted ovum* terjadi di kehamilan yang sangat dini, pada umumnya pasien datang ke dokter karena keluhan berupa bercak perdarahan di usia kehamilan kurang lebih 6 – 8 minggu (Prawirohardjo, 2010).

Implantasi membutuhkan komunikasi antara endometrium reseptif dan blastosis yang sehat. Distribusi maternal terhadap janin melibatkan mediator lokal dalam rahim, yang disebut sebagai protein yang disekresikan, Prokineticin 1 (*PROK1*), diekspresikan dalam endometrium reseptif dan selama awal kehamilan (Evan J, 2009).

Prokineticin 1 menginduksi ekspresi dari *Leukemia Inhibitor factor (LIF)* dalam sel-sel epitel endometrium dan desidua trimester pertama melalui Gq-Ca²⁺-cSrc-mitogen-activated protein kinase, kinase-mediated pathway. Prokineticin ini terlihat juga dalam *human embryonic chorionic gonadotropin (hCG)* dan menginduksi ekspresi mRNA sekuensial pada *PROK1* dan *LIF* (Evans J, 2009).

PROK1 meningkatkan adhesi sel-sel trofoblas terhadap fibronektin dan matriks laminin, yang dimediasi terutama melalui induksi *LIF*, di mana hCG embrio melalui *PROK1* endometrium dapat memainkan peran penting dalam meningkatkan reseptivitas dan menjaga awal kehamilan (Evans J, 2009).

Prokineticin 1 adalah regulator penting dari fungsi reproduksi. Prokineticin 1 di endometrium yang tidak hamil di atur di hipofisis



anterior yang berperan pada siklus menstruasi dengan cara penebalan endometrium saat fase sekresi. Ekspresi Prokineticin 1 (*PROK1*) diatur oleh hormon steroid. Ekspresi *PROK1* endometrium memuncak selama fase sekresi siklus menstruasi dan selanjutnya meningkat selama trimester pertama kehamilan (Evans J et al, 2008).

Penelitian dari Evan J et al, 2009 dalam The FASEB Journal mengatakan Ekspresi *PROK1* pada mRNA secara signifikan meningkat pada fase sekretori dibandingkan dengan fase proliferasi siklus menstruasi ($P < 0,05$) dan lebih tinggi dalam semua sampel yang dikumpulkan selama trimester pertama kehamilan ($P < 0,001$). Penelitian lainnya Ian H. Cook 2009 dalam jurnal Molecular Human Reproduction yang menggunakan *human genome survey microarray* menunjukkan bahwa *PROK1* - Prokineticin Receptor 1 (*PROKR1*) memberikan sinyal mengatur berbagai gen penting pada pembentukan awal kehamilan, termasuk cytokine interleukin (IL)-II.

Peneliti lain Lindsay J et al, 2011 menyatakan *PROK1* diekspresikan dalam jaringan awal kehamilan manusia, dengan peningkatan ekspresi antara minggu 8 - 9 kehamilan dan lokalisasi terhadap lapisan sinsitiotrofoblas dan sitotrofoblas serta adanya korelasi hubungan antara abortus dengan genetik polimorfisme dalam *PROK1* dan reseptornya.

Dan menurut Evan J et al, 2008 menyatakan bahwa kadar Prokineticin 1

menurun akan mempengaruhi terjadinya abortus inkomplit. Belum ada penelitian yang menyatakan tentang Apakah ada Peranan



Prokineticin 1 (*PROK1*) pada kejadian *blighted ovum* sehingga peneliti tertarik untuk melakukan penelitian ini.

B. Rumusan Masalah

Apakah ada Peranan Prokineticin 1 (*PROK1*) pada kejadian *blighted ovum*?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui Peranan Prokineticin 1 (*PROK1*) pada kejadian *blighted ovum*.

2. Tujuan Khusus:

- a. Mengetahui Kadar Prokineticin 1 (*PROK1*) pada kehamilan dengan *blighted ovum*.
- b. Mengetahui Kadar Prokineticin 1 (*PROK1*) pada Kehamilan Normal Trimester 1 (Usia Kehamilan kurang dari 12 minggu).
- c. Menganalisis perbedaan Kadar Prokineticin 1 (*PROK1*) antara Kehamilan dengan *blighted ovum* dan Kehamilan Normal Trimester 1 (Usia Kehamilan kurang dari 12 minggu).

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai peranan prokineticin 1 (*PROK1*) pada kejadian



kehamilan *blighted ovum* dengan kehamilan normal trimester pertama.

2. Manfaat institusi

Hasil penelitian ini juga dapat digunakan sebagai salah satu sumber data untuk penelitian selanjutnya terutama yang berkaitan dengan kehamilan *blighted ovum* dan kehamilan normal trimester pertama.

3. Manfaat praktis

Dengan diketahui kadar prokineticin 1 (*PROK1*) pada kejadian kehamilan *blighted ovum*, maka hasil penelitian ini dapat digunakan untuk mendeteksi kehamilan dengan *blighted ovum*.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. *Blighted ovum*

1. Terminologi, Definisi, dan Klasifikasi

Pandangan dan pemahaman istilah ataupun batasan *blighted ovum*, sampai kini masih banyak terjadi silang pendapat, beberapa pernyataan dan pendapat mengenai istilah dan batasan *blighted ovum*, menurut : International statistical classification of Diseases and related health problems -10th revision (ICD – 10), *blighted ovum* (hasil konsepsi yang tidak berkembang), klasifikasi kehamilan kategori produk abnormal dari pembuahan, kode O02.0.

Blighted ovum atau kehamilan nir mudigah (anembryonic pregnancy) merupakan kehamilan patologi dimana mudigah dan kantong kuning telur tidak terbentuk sejak awal walaupun kantong gestasi tetap terbentuk. Jadi cuma ada kantong kehamilan dan air ketuban saja. Kelainan ini merupakan suatu kelainan yang baru terdeteksi setelah berkembangnya ultrasonografi (Prawirohardjo, 2010; Sukarni, 2014).

Blighted ovum sering tidak menyebabkan gejala sama sekali. Pada awal kehamilan berjalan baik dan normal tanpa ada tanda – tanda kelainan. Kantong kehamilan terlihat jelas, tes kehamilan urine positif. *Blighted ovum* terdeteksi saat ibu melakukan USG pada usia kehamilan memasuki 6 – 7 minggu (Sukarni, 2014).



Menurut Prawirohardjo (2010) diagnosis *blighted ovum* ditegakkan pada usia kehamilan 7 – 8 minggu, bila pada pemeriksaan USG didapatkan kantong gestasi tidak berkembang atau pada diameter 25 mm yang tidak disertai adanya gambaran mudigah. Bila pada saat USG pertama kita mendapatkan gambaran seperti ini perlu dilakukan evaluasi USG 2 minggu kemudian. Bila tetap tidak dijumpai struktur mudigah atau kantong kuning telur dan diameter kantong gestasi sudah mencapai 25 mm maka dapat dinyatakan sebagai *blighted ovum*.

Menurut Endjun, Judi Januadi (2016), *blighted ovum* sering terjadi pada wanita berusia > 35 tahun atau pernah mengalami *blighted ovum* sebelumnya. Gambaran USG berupa kantong gestasi berdinding tipis (reaksi desidua lemah) dan sebagian dindingnya mengalami distorsi, tidak tampak echo janin, tidak tampak yolk sac sejak awal kehamilan. Bila diameter rerata kantong gestasi < 30 mm (USG Transabdominal) lakukan pemeriksaan USG ulang 1 – 2 minggu kemudian.

Klasifikasi periode hasil konsepsi menurut hubungan usia kehamilan dengan masa pertumbuhan dan perkembangan:

- a. Masa embrio berlangsung sejak usia kehamilan 3 minggu sampai dengan tidak lebih 8 minggu, pre-embrio yang berlapis dua

berkembang (embriogenesis) menjadi embrio / bakal janin, (Needlman RD, 2004.; Baziad A, dkk. 2010).



- b. Masa fetal berlangsung sejak usia kehamilan lebih 8 minggu, fetus / janin mengalami multiplikasi dan diferensiasi sel (organogenesis) menjadi berbagai sistem organ, (Weiner CP., Baschad AA, 2001).

Sekitar 50 persen kehamilan *blighted ovum* merupakan abortus spontan. Hasil kesepakatan lokakarya HIFERI-POGI, 2010 merekomendasikan pentingnya kesamaan persepsi dan penyeragaman batasan, kejadian dan klasifikasi abortus, hubungan antara usia kehamilan dengan jenis kegagalan abortus yang bermanfaat untuk memikirkan kemungkinan faktor-faktor risiko yang mungkin berperan pada masing-masing kelompok tersebut (tabel 1) :

Tabel 1. Klasifikasi abortus berdasarkan hubungan jenis kegagalan dan waktu kejadian, usia kehamilan, pencitraan USG, dan kadar beta hCG

Jenis Kegagalan	Usia Kehamilan (Minggu)	Aktivitas Denyut Jantung Janin	Pencitraan Ultrasonografi (USG)	Kadar Beta hCG
Kegagalan biokimiawi (<i>biochemical loss</i>) / pre-embriionik	≤ 6 (0 – 6)	Tidak pernah Ada	Kehamilan tidak terlihat (teridentifikasi)	Rendah kemudian menurun
Kegagalan kehamilan dini (<i>early pregnancy loss</i>) / embriionik	$> 6 - \leq 8$ (4 – 6)	Tidak pernah Ada	Kantung kehamilan kosong atau kehamilan dengan struktur minimal tanpa aktivitas denyut jantung janin	Awalnya meningkat kemudian menurun
Kegagalan kehamilan lanjut (<i>late pregnancy loss</i>) / fetus	$> 8 - 20$ (> 12)	Pernah ada lalu hilang (tidak ada)	Tampak CRL* dan aktivitas denyut jantung sebelumnya	Meningkat kemudian menetap atau menurun

rown-rump length Dikutip dari (Baziad A, dkk. 2010.), (Hestiantoro A, dkk. 2015)



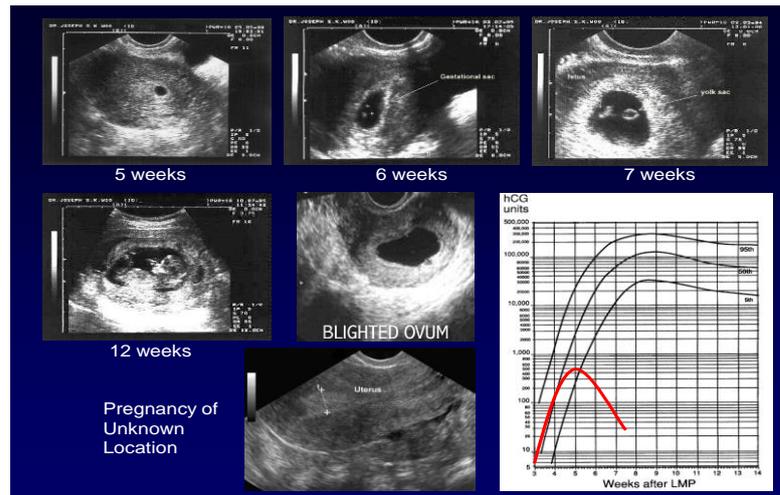
Klasifikasi disepakati karena banyaknya istilah dan ragam batasan abortus (jenis kegagalan kehamilan) yang memberikan pengertian / pemahaman tidak sama, contohnya beberapa istilah dan batasan berdasarkan kejadian dan karakter klinis yang ada, lihat tabel 2.

Tabel 2. Beberapa istilah dan batasan abortus (Pendapat dan pernyataan)

Abortus	Batasan berdasarkan kejadian dan karakternya
Biokimia (<i>biochemical pregnancy loss</i>)	Jenis abortus preembrionik yang terjadi tanpa disadari bahwa dirinya sebenarnya hamil waktu mengalami keterlambatan haid sebelum haid yang berikut (Speroff L, Fritz MA, 2005; Lenner H, 2008). Riwayat tes kehamilan positif kemudian negatif pada pemeriksaan urin (Hestiantoro A, dkk. 2015).
Kantong kosong (<i>Blighted ovum</i>)	Kegagalan kehamilan embrionik yang bertumbuh hanya kantong embrionya sajatanpa ada tanda perkembangan embrio, sering tampak hanya artefak kecil tanpa bentuk yang jelas (Krisnadi SR, 2005). Kantong kehamilan kosong tanpa adanya struktur embrio (Hestiantoro A, dkk. 2015).
Kematian janin (<i>Fetal loss</i>)	Terdapat embrio atau janin ada aktivitas jantung sebelumnya namun pemeriksaan lanjut aktivitas jantung menjadi tidak ada (Hestiantoro A, dkk. 2015)
Dini (Early Pregnancy Loss)	Kehamilan intra uterin usia kehamilan 12 minggu dengan bukti kehilangan aktivitas jantung janin atau kantong kehamilan kosong (Hestiantoro A, dkk 2015)
Lanjut (Late Pregnancy Loss)	Kehilangan aktivitas jantung setelah 12 minggu usia kehamilan (Hestiantoro A, dkk. 2015).
Tertahan (<i>Missed miscarriage</i>)	Jika tidak ditemukan tanda tanda keguguran namun pada pemeriksaan USG ditemukan hasil konsepsi dengan aktivitas jantung tidak ada lagi (Hestiantoro A, dkk. 2015).
Berulang (<i>Recuren Pregnancy Loss</i>)	Berdasarkan frekuensi kejadian sebanyak 2 kali, namun apakah berturut–turut atau tidak berturut belum ada ketegasan (Baziad A, dkk. 2010.).
Habitualis Idiopatik(penyebabnya tidak diketahui)	Kejadiannya tiga kali / lebih (Baziad A, dkk. 2010.). Jika tidak didapatkan suatu kelainan tunggal yang bermakna pasca evaluasi pada abortus berulang dari pihak suami dan isteri (Baziad A, dkk. 2010.).
Imminens	Ancaman terhadap kelangsungan suatu kehamilan, dimana hasil konsepsi masih ada dalam kavum uteri
Insipiens	Proses keguguran sedang berlangsung, dimana hasil konsepsi masih ada dalam kavum uteri Seluruh hasil konsepsi telah keluar Sebagian hasil konsepsi telah keluar Disertai komplikasi infeksi Mengikuti karakter klinisnya



Hasil kemajuan ilmu pengetahuan dan teknologi terkini, fisiologis aktifitas jantung janin sesungguhnya telah ada dan harus terdeteksi sonografi sejak usia kehamilan 6 - 7 minggu (Baziad A, dkk. 2010.; Hestiantoro A, dkk. 2015), gambar 1:



Gambar 1. Pencitraan kehamilan awal dengan ultrasonografi *Special Interest Group for Early Pregnancy (SIGEP)*, dikutip dari Dawood F. et al. 2004.

Keguguran dini biasanya disertai oleh Perdarahan ke dalam desidua basalis dan *disertai* nekrosis jaringan sekitar. Pada *blighted ovum* terjadi pelepasan ovum merangsang kontraksi uterus yang menyebabkan ekspulsi. Jika kantong gestasi dibuka, sering dijumpai cairan mengelilingi janin kecil yang telah mengalami maserasi, atau mungkin juga tidak dijumpai janin (Cunningham FG et al, 2014). Perlu ditekankan bahwa pada *blighted ovum*, adanya kantong kehamilan yang kosong dan tidak berisi janin (Wiknjastro, 2012).



Pengeluaran hasil *konsepsi* didasarkan 4 cara:

- i. Keluarnya kantong korion pada kehamilan yang sangat dini, meninggalkan sisa desidua.
- ii. Kantong amnion dan isinya (fetus) didorong keluar, meninggalkan korion dan desidua.
- iii. Pecahnya amnion terjadi dengan putusya tali pusat dan pendorongan janin ke luar, tetapi mempertahankan sisa amnion dan korion (hanya janin yang dikeluarkan).
- iv. Seluruh janin dan desidua yang melekat didorong keluar secara utuh. Kuretase diperlukan untuk membersihkan uterus dan mencegah perdarahan atau infeksi lebih lanjut. Kematian dikaitkan dengan perdarahan pada desidua basalis yang menyebabkan nekrosis pada jaringan dan menstimulasi kontraksi uterus dan pengeluaran fetus.

2. Epidemiologi

Dalam sebuah analisis terhadap 1000 kasus abortus spontan, ditemukan bahwa separuh kasus ini adalah *blighted ovum*, yang mana embrionya mengalami degenerasi atau tidak ada (Cunningham, 2001).

Menurut studi epidemiologi, dari 100 wanita hamil, ada 10 – 15 orang yang *mengalami* hamil kosong. Umumnya kejadian ini dialami

wanita berusia 40 tahun, sekali seumur hidup, dengan prevalensi (frekuensi kejadian) 40 – 60 persen (Prawirohardjo, 2010).



3. Insiden

Insiden terjadinya abortus spontan antara 10–15 persen. Berdasarkan penelitian, keguguran spontan sekitar 50 persen merupakan kehamilan *Blighted ovum* (Wiknjastro, 2012).

Prevalensi abortus spontan bervariasi sesuai kriteria yang digunakan untuk mengidentifikasinya. Insiden pasangan yang mengalami abortus *spontan* pertama kali sekitar 15 – 20 %, berarti 1 diantara 6 pasangan ingin hamil dari kehamilan yang terdeteksi klinis. Insiden abortus yang terjadi di usia awal kehamilan sekitar 12–15% yang sesungguhnya diperkirakan lebih tinggi lagi di masyarakat, sebab tidak ada kewajiban masyarakat melaporkan kejadian abortus ke pihak berwenang (Baziad A, dkk. 2010).

4. Patofisiologi

Pada saat konsepsi, sel telur (ovum) yang matang bertemu sperma dan terjadilah *pembuahan*, dari pembuahan ini terjadi nidasi dalam rahim dan terbentuk embrio. Namun akibat berbagai faktor maka embrio yang telah terbentuk tidak dapat berkembang sempurna, dan hanya terbentuk plasenta yang berisi cairan. Meskipun demikian plasenta tersebut tetap tertanam di dalam rahim. Plasenta menghasilkan hormon hCG dimana hormon ini akan memberikan sinyal pada ovarium dan otak sebagai pemberitahuan bahwa sudah

pat hasil konsepsi di dalam rahim. Hormon hCG inilah yang menyebabkan tes kehamilan menjadi positif, sehingga muncul gejala – gejala kehamilan seperti mual, muntah, ngidam. Meskipun embrio



sudah terbentuk, tetapi tidak tumbuh dan berkembang sebagaimana mestinya. Kehamilan hanya berupa kantong rahim yang berisi cairan, uterus akan berhenti pembesarannya. Kemudian embrio juga akan terhenti perkembangannya lalu mati. Pada kehamilan normal, embrio sudah terlihat sejak di USG pada usia kehamilan 6,5 minggu (Wiknjosastro, 2012).

Pada saat pembuahan, sel telur yang matang dan siap dibuahi bertemu sperma. Namun dengan berbagai penyebab (diantaranya kualitas telur / sperma yang buruk atau terdapat infeksi torch), maka unsur janin tidak berkembang sama sekali. Hasil konsepsi ini akan tetap tertanam didalam rahim *lahu* rahim yang berisi hasil konsepsi tersebut akan mengirimkan sinyal pada indung telur dan otak sebagai pemberitahuan bahwa sudah terdapat hasil konsepsi didalam rahim. Hormon yang dikirimkan oleh hasil konsepsi tersebut akan menimbulkan gejala - gejala kehamilan seperti mual, muntah dan lainnya yang lazim dialami ibu hamil pada umumnya. Hal ini disebabkan Plasenta menghasilkan hormon HCG (human chorionic gonadotropin) dimana hormon ini akan menyebabkan tes kehamilan menjadi positif. Tes kehamilan baik test pack maupun laboratorium pada umumnya untuk mengukur kadar hormon HCG (human chorionic gonadotropin). Hormon HCG sering disebut juga sebagai hormon

milan.



5. Etiologi

Terjadinya *blighted ovum* bervariasi, penyebabnya bukan hanya karena satu kelainan melainkan beberapa kelainan heterogen (Baziad A, dkk. 2010).

1. Dari faktor janin

Kelainan telur yang kosong (*blighted ovum*) disebabkan oleh kualitas sel telur yang tidak bagus, kerusakan embrio / fetus, kelainan kromosom (monosomi, trisomi, dan poliploidi); Embrio / Fetus dengan kelainan lokal dan; Kelainan pembentukan plasenta (hipoplasi trofoblas) (Krisnadi SR, 2005).

Kelainan telur kosong (anembrionik) umumnya disebabkan kelainan kromosom pada sel telur wanita dan jarang sekali pada sel sperma (Lenner H, 2008). Tubuh ibu mengenali kromosom abnormal pada janin dan secara alami tidak mencoba untuk melanjutkan kehamilan karena janin tidak akan berkembang menjadi bayi yang sehat; Dari sejumlah besar karyotip janin –janin yang teraborsi, setelah dikultur yang ditemukan kelainan kromosom 50 persen pada trimester pertama, dan, 30 persen di trimester kedua; Hampir semua konsepsi yang ada kelainan kromosom rata-rata terjadi abortus usia kehamilan < 10 minggu (Speroff L, Fritz MA, 2005).

2. Dari faktor maternal:

Faktor riwayat obstetri sebelumnya, umumnya *blighted ovum* terjadi hanya satu kali. Bila kasus *blighted ovum* berulang dapat disarankan untuk pemeriksaan kromosom (Saifudin, Abdul Bari, 2004).



Faktor usia suami istri. Faktor usia sangat berperan, semakin tinggi usia suami istri, semakin tinggi pula peluang terjadinya *blighted ovum* karena kualitas sperma dan ovum menjadi turun. Teori lain menunjukkan bahwa *blighted ovum* disebabkan sel telur yang normal dibuahi sperma yang abnormal (Saifudin, Abdul Bari, 2004).

Kelainan hormonal : Defek fase luteal telah menyebabkan defisiensi *progesteron*. Berkurangnya sekresi progesteron oleh korpus luteum atau plasenta, selama ini diduga sebagai penyebab abortus. Defisiensi produksi progesteron mungkin sebagai konsekuensi penyebab kegagalan kehamilan dini, pemberian preparat pengganti progesteron diindikasikan sejak usia kehamilan < 8 - 10 minggu (Cunningham FG, et al. 1995).

Kelainan imunologi : Reaksi imunitas maternal terhadap janin dapat menyebabkan terjadinya abortus (Baziad A, dkk. 2010). Kelainan koagulasi yang mengarah abortus terjadi karena gangguan pasokan darah ; Abortus dini disebabkan kurangnya angiogenesis, sedangkan abortus lanjut disebabkan trombosis vaskular uteroplacenta bagian ibu dan janin, (O'donnell, CI, et al. 2007).

Diabetes Mellitus (DM) yang sudah lanjut bisa mengakibatkan gangguan aliran darah uterus sehingga terjadi nekrosis jaringan ; selain itu, faktor infeksi masih kontroversial, seperti *Toxoplasma Gondii*

bagai penyebab *blighted ovum*.



Penyebab terjadinya *blighted ovum* sulit dipisahkan dengan penyebab abortus pada umumnya, karena faktor – faktor penyebab gagalnya perkembangan hasil konsepsi dapat mengarah ke gagalnya mempertahankan kehamilan.

6. Mekanisme *blighted ovum*

Mekanisme terjadinya *blighted ovum* umumnya didahului oleh gangguan dan kematian hasil konsepsi (pre-embrio, anembrio, janin):

Preembrio (Embrionik) mengalami gangguan perkembangan embrio genesis atau terjadi kegagalan implantasi karena kelainan pembentukan plasenta (hipoplasi tropofoblas) antara minggu ke- 3 - 5 dari onset periodik haid *terakhir* akan segera keluar dalam bentuk perdarahan haid yang lebih berat sebelum kehamilan secara klinis diketahui, (Speroff L, Fritz MA, 2005).

Embrio tidak terbentuk (Anembrionik) sejak awal kehamilan karena kegagalan embriogenesis dari massa multinukleat yang merupakan struktur intra-embrionik pada bagian dalam hasil konsepsi, (Norwitz.ER,et al 2001; O'donnell, CI, et al.2007). *Blighted ovum* merupakan kehamilan anembrionik, sejak awal kehamilan telah diketahui fragmen embrionya tidak terbentuk sehingga hanya tampak kantong kosong (Hadijanto B, 2008). Pendapat dahulu, *Blighted ovum* merupakan kehamilan embrionik yang sejak awal sudah membentuk

nen embrio dan Yolk Sac kemudian mengalami defek (rusak),
ada aktivitasnya, dan tidak berkembang sebelum usia kehamilan



6 minggu fragmen embrio dan Yolk Sac-nya lisis (hancur) yang tampak hanya kantong kosong (*blighted ovum*), (West JD,1993).

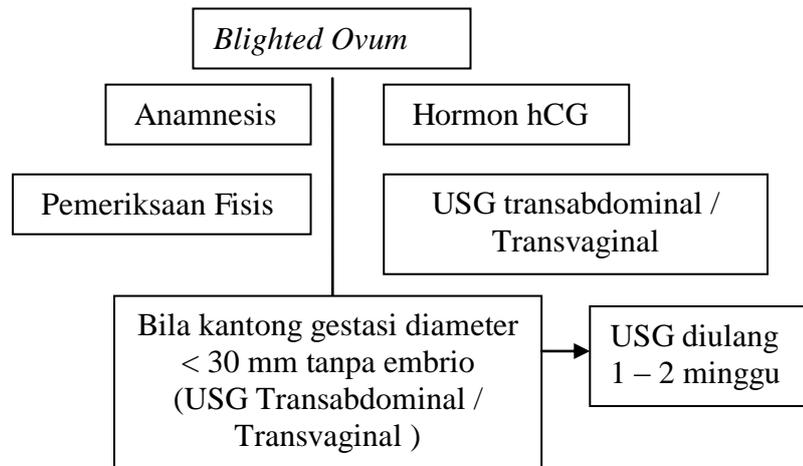
Struktur ekstra-embriolik berupa cangkang yang mengelilingi massa intraembriolik pada lapisan dinding bagian luar terdapat fragmen plasenta (trofoblast) secara langsung berhubungan dengan sirkulasi darah maternal sejak pembentukan dan kesinambungan anastomosis arteriovena maternal dan hasil konsepsi; Tidak ada perbedaan pendapat mengenai pembentukan dan tetap berkembangnya komponen ekstra-embriolik (West JD, 1993 ; Norwitz. ER , et al 2001; O'donnell, CI, et al.2007; Hadijanto B, 2008).

7. Diagnosis

Hingga saat ini belum ada cara untuk mendeteksi dini kehamilan *blighted ovum*. Seorang wanita baru dapat diindikasikan *blighted ovum* bila telah melakukan pemeriksaan USG transabdominal / transvaginal.

Belum ada pedoman nasional pelayanan kesehatan terkini khusus *blighted ovum*; Namun untuk menegakkan diagnosis dan menangani *blighted ovum* dapat mengacu panduan tata laksana abortus berulang HIFERI-POGI, 2010 dengan menghilangkan semua peruntukan pemahaman dan pengertian kata “abortus berulang” (Baziad A, dkk. 2010):





Gambar 2. Diagnosis *Blighted ovum*

Anamnesis:

Diawali dengan keluhan utama adanya keterlambatan haid dan keluar darah pervaginam. Selanjutnya keluhan nyeri perut bagian bawah serta adanya tanda – tanda kehamilan muda (mual - muntah, mengidam, payudara *membesar*, tidak tahan bau – bau). Umumnya masyarakat menganggap dirinya hamil apabila tidak haid atau terlambat haid, harus pastikan pernah atau tidak melakukan uji kehamilan secara kimiawi (hormon hCG) dan hasilnya positif; Apabila pernah periksa USG, perlu ketahui informasi temuan yang spesifik (seperti gambar 1).

Pemeriksaan fisis:

1. Inspeksi : Tampak darah keluar dari vagina, dan pasien tampak anemis bila perdarahan sudah banyak.

Palpasi : Nyeri abdomen bagian bawah bila di tekan dan fundus uteri tidak teraba.



Pemeriksaan Inspekulo :

Tampak darah keluar dari rahim bukan dari kelainan serviks atau yang lainnya.

Pemeriksaan Penunjang :

1. USG Transabdominal / Transvaginal : Tampak kantong kehamilan < 30 mm, tidak dijumpai adanya struktur mudigah dan kantong kuning telur. USG merupakan diagnosa pasti untuk menegakkan diagnosa *blighted ovum* (Sukarni, 2014).
2. Laboratorium : Teknologi yang memungkinkan mendeteksi kehamilan adalah uji hormon *human Chorionic Gonadotrophin* (hCG) dengan hasil tes positif.

8. Penanganan Klinis

Pada dasarnya kehamilan kosong atau *blighted ovum* tidak berdampak pada keselamatan dan kesuburan ibu. Bahaya yang harus diwaspadai adalah terjadinya perdarahan hebat pada ibu hamil. Untuk itu, setelah ibu hamil positif didiagnosis mengalami *blighted ovum*, maka dokter akan segera menindaklanjuti dengan Dilatasi dan Kuretase. Yaitu, prosedur penanganan dengan cara melebarkan leher rahim, kemudian mengeluarkan jaringan plasenta yang tidak berkembang dari dalam rahim (Prawirohardjo, 2010).

B. Prokineticin 1 (PROK1)

Prokineticin 1 (*PROK1*) adalah protein coding gen, Protein di kode oleh gen untuk menginduksi proliferasi, migrasi, dan



fenestrasi (pembentukan diskontinuitas membran) pada sel endotel kapiler yang berasal dari kelenjar endokrin (Refseq, 2011).

Prokineticin 1 (*PROK1*) saat ini menggambarkan protein dengan berbagai fungsi termasuk angiogenesis spesifik jaringan, modulasi respon inflamasi, dan regulasi hematopoiesis. Prokineticin 1 adalah regulator penting dari fungsi reproduksi wanita, yang berperan pada Endometrium. Pada wanita tidak hamil, Prokineticin 1 di atur oleh hipofisis anterior melalui hormon steroid yang berfungsi pada penebalan endometrium saat fase sekresi siklus menstruasi (Linsay J, et al, 2011). Sedangkan pada wanita hamil Prokineticin 1 (*PROK1*) ini berperan dalam pembentukan plasenta pada trimester pertama kehamilan (Evan j, et al, 2009).

Prokineticin 1 (*PROK1*) adalah Protein multifungsi yang terdiri dari dua yang disebut Prokineticin 1 (*PROK1*), juga dikenal sebagai faktor *pertumbuhan* endotel vaskular kelenjar endokrin, EG-VEGF (LeCouter et al, 2001 : Li et al., 2001) dan Prokineticin 2 (*PROK2*), juga dikenal sebagai Bombina variegata 8, Bv8 (Mollay et al, 1999). Prokineticin berperan mengatur angiogenesis (Urayama et al, 2007), haematopoiesis (LeCouter et al, 2004), kontraksi intestinal (Li et al, 2001), neurogenesis (Ng et al, 2005) dan sensasi nyeri (Negri et al, 2006).



Prokineticin mengikat dua reseptor G-protein coupled reseptor terkait erat, yang dikenal sebagai prokineticin receptor 1

(*PROKR1*) dan prokineticin receptor 2 (*PROKR2*), dengan kedua reseptor mampu mengikat *PROK1* dan *PROK2* dengan afinitas yang sama (Soga et al, 2002). Prokineticin dan dua reseptor berfungsi dalam sistem reproduksi laki-laki dan perempuan (ditinjau dalam Maldonado-Perez et al, 2007). *PROK1* dan *PROKR1* mempunyai kesamaan fungsi dan berperan mengatur berbagai gen penting seperti *leukemia inhibitory factor (LIF)*, *cyclooxygenase (COX)-2*, interleukin-8 dan cytokine interleukin-11 (IL-11) pada pembentukan awal kehamilan (Evans et al, 2008, 2009) dan meningkat antara minggu 8 – 9 kehamilan pada lapisan sinsitiotrofoblas dan sitotrofoblas (Linsay J et al, 2011).

Prokineticin 1 (*PROK1*) adalah protein sekresi multifungsional yang memberikan sinyal, sehingga *PROK1*–*PROKR1* menginduksi ekspresi dari IL - II dalam sel *PROKR1* Ishikawa dan desidua trimester pertama melalui hubungan sinyal kalsium-calcineurin dalam nukleotida Guanin mengikat protein (Gq/II), sinyal extracellular-regulasi kinase, Ca^{2+} dan calcinerin-nuclear factor dari aktivasi T dependen sel manner. Sebaliknya, penurunan mRNA pada *PROK1* akan menimbulkan penurunan signifikan terhadap sekresi IL-II (Ian H, 2010).

IL-II sangat penting untuk implantasi. IL-II berdiferensiasi pada sel *uterine natural killer (uNK)* pada ibu-janin (Ain et al, 2004). Dalam

el stroma *endometrium*, IL-II merangsang desidualisasi yang di



pengaruhi progesteron dalam mempersiapkan endometrium untuk implantasi (Dimitriadis et al, 2002).

Diferensiasi endometrium sangat penting dalam keberhasilan implantasi embrio. Fase sekresi mencakup periode waktu yang terbatas di mana endometrium menjadi optimal untuk menerima implantasi blastosis. Setelah *periode* ini, endometrium menjadi tebal sehingga terjadi implantasi yang diperkirakan berlangsung selama 4 – 6 hari setelah luteinizing hormon (LH) memuncak dalam siklus menstruasi normal (Evans J et al, 2008). Ekspresi endometrium pada sejumlah sitokin, kemokin, growth factor, dan molekul adhesive berkaitan dengan terjadinya kehamilan.

Human chorionic gonadotropin (hCG) berfungsi mempertahankan produksi *luteum - mediated progesterone*, yang sangat penting dalam pemeliharaan awal kehamilan. Produksi hCG oleh blastokista juga dapat secara langsung mengatur ekspresi faktor endometrium yang dapat *memperpanjang* periode di mana endometrium menjadi reseptif (Evans J et al, 2009). Evaluasi kadar *human Chorionic Gonadotropin (hCG)* yang berperan dalam mRNA pada PROK1 dan LIF, dalam sel-sel epitel endometrium, dan dalam desidua trimester pertama. mRNA ditargetkan pada PROK1 bergantung pada LH, hCG, dengan meningkatkan adhesi sel-sel

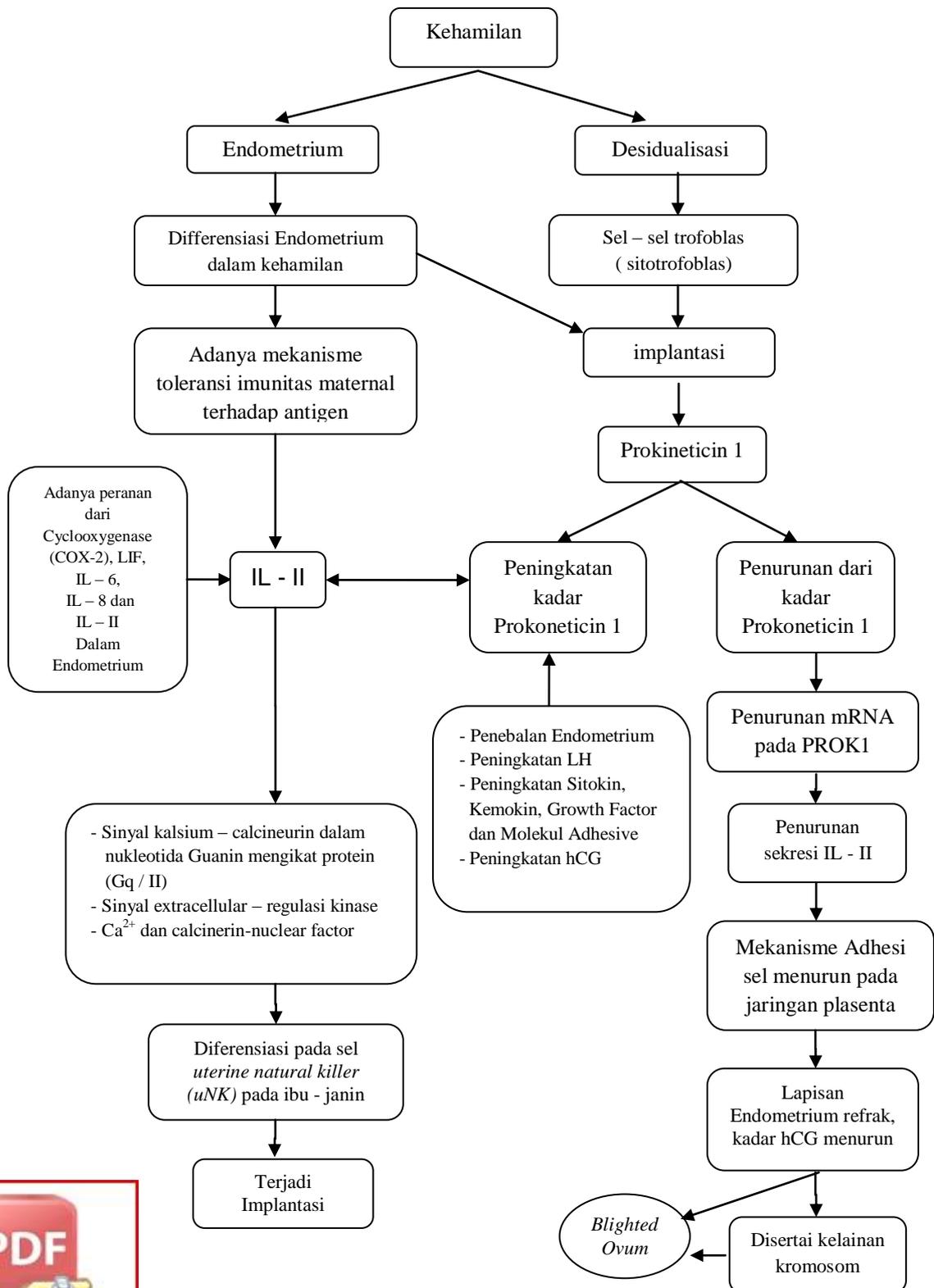
plas terhadap fibronectin dan matriks laminin, yang dimediasi sama melalui induksi *LIF*. *hCG* embrio melalui *PROK1*



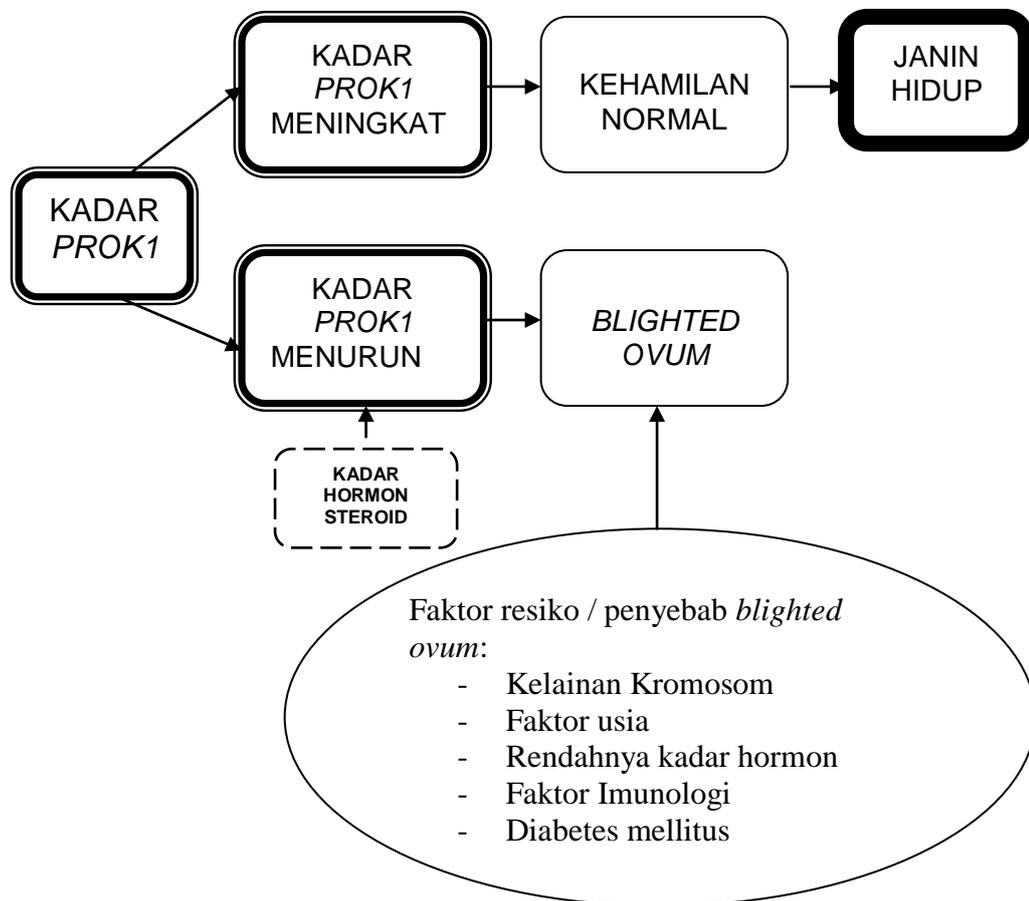
endometrium sangat berperan penting dalam meningkatkan reseptivitas dan menjaga awal kehamilan (Goto S, 2007).



C. Kerangka Teori



D. KerangkaKonsep



Keterangan variabel penelitian:

 Variabel tergantung (*blighted ovum* dan kehamilan normal)

 Variabel bebas (kadar Prokineticin)

 Variabel perancu (faktor risiko/ penyebab *Blighted ovum*)



E. Identifikasi Variabel

Dalam penelitian ini beberapa variabel dapat diidentifikasi sebagai berikut :

1. Variabel bebas : kadar Prokineticin.
2. Variabel tergantung : *blighted ovum* dan kehamilan normal.
3. Variabel perancu : faktor risiko/ penyebab *blighted ovum*.

F. Hipotesis Penelitian

Kadar prokineticin 1 (*PROK1*) lebih rendah pada kehamilan *blighted ovum* dibandingkan dengan kehamilan normal trimester pertama.

G. Definisi Operasional

- a. *Blighted ovum*(BO) adalah kantong gestasi yang tidak berkembang.
- b. Bila diameter rerata kantong gestasi < 30 mm (USG Transabdominal / Transvaginal) lakukan pemeriksaan USG ulang 1 – 2 minggu kemudian.
- c. Usia kehamilan dalam hitungan minggu berdasarkan Rumus Naegle (HPHT) saat ditemukan yang dikonfirmasi pada pemeriksaan USG transabdominal / Transvaginal.

umur Ibu *dinyatakan* dalam tahun menurut pengakuan ibu.



- e. Sampel *penelitian* adalah darah vena sebanyak 3 cc yang diambil dari darah vena mediana cubiti ibu.

H. Kriteria Obyektif

- a. Jika terdapat penurunan kadar prokineticin 1 pada *blighted ovum*. Menunjukkan makna adanya hubungan sebagai alur patofisiologi pada kasus *blighted ovum*.
- b. Jika butir a. secara statistik bermakna membuktikan bahwa kadar prokineticin 1 berperan pada kejadian *blighted ovum*.
- c. Jika butir a. secara statistik tidak bermakna membuktikan bahwa kadar prokineticin 1 tidak berperan pada kejadian *blighted ovum*.

