

## Analisis Ekspresi p57<sup>Kip2</sup> dalam Membedakan Mola Hidatidosa Tipe Parsial dan Komplit

Nur Silfiah, AAN Susraini, IGA Sri Mahendra Dewi

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana  
 Denpasar

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Pada awal kehamilan trimester pertama, untuk membedakan diagnosis histopatologi mola hidatidosa tipe parsial (MHP) dan tipe komplit (MHK) menggunakan pulasan hematoksilin-eosin (HE) didapatkan hasil yang kurang tepat. Oleh karena itu untuk menentukan faktor prediktif prognostik mola hidatidosa menjadi mola invasif dan transformasi maligna menjadi koriokarsinoma diperlukan pemeriksaan IHC menggunakan p57<sup>Kip2</sup>. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis ekspresi p57<sup>Kip2</sup> dalam membedakan mola hidatidosa tipe parsial dan komplit.

#### Metode

Penelitian dilakukan dengan metode observasional analitik menggunakan rancangan *cross-sectional*. Sampel diambil dari arsip slide dan blok parafin kasus MHK dan MHP pulasan rutin HE di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah dan Laboratorium Swasta dr. I Ketut Mulyadi, SpPA(K) di Denpasar antara 1 Januari 2009 sampai dengan 28 Februari 2014, secara acak dan *blind* sebanyak 73 buah yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Semua sampel dilakukan review ulang oleh spesialis Patologi Anatomi dan dilakukan pulasan IHC p57<sup>Kip2</sup>.

#### Hasil

Dari 73 sampel penelitian didapatkan 34 MHK (46,58%) dan 39 MHP (53,42%). Hasil pulasan IHC p57<sup>Kip2</sup> interpretasi positif 31 kasus (42,50%) yang terdiri atas 8 kasus MHK dan 23 kasus MHP. Sedangkan 42 kasus (57,50%) interpretasi negatif 26 kasus berasal dari diagnosis HPA MHK dan 16 kasus MHP. Uji *chi-square* antara MHK dan MHP menunjukkan perbedaan bermakna  $p=0,002$  ( $p<0,5$ ).

#### Kesimpulan

Ekspresi protein p57<sup>Kip2</sup> dapat digunakan untuk membedakan MHP dengan MHK.

**Kata kunci :** hematoksilin-eosin, ekspresi p57<sup>Kip2</sup>, mola hidatidosa tipe komplit dan parsial.

### ABSTRACT

#### Background

On the first trimester of pregnancy, differentiation histopathologic appearance between complete and partial type of hydatidiform mole using HE staining were unclear. Therefore, staining IHC p57<sup>Kip2</sup> was needed to determined predictive prognostic factors of hydatidiform mole become choriocarcinoma. The aim of this study was to analyzed p57<sup>Kip2</sup> expression to differentiated hydatidiform mole partial and complete type.

#### Methods

Observational analytic study using cross-sectional design was performed. Samples were taken from slide and paraffin block archived of complete and partial types of hydatidiform mole cases stained by routine hematoxylin-eosin at Anatomical Pathology Laboratory, Medical Faculty Udayana University/Sanglah General Hospital and a private laboratory dr I Ketut Mulyadi, Sp.PA(K) in Denpasar between 1<sup>st</sup> January 2009 until 28<sup>th</sup> February 2014, selected at random and blind as many 73 paraffin blocks that meet inclusion and exclusion criteria. Then all the samples are reviewed by pathologist and stained IHC p57<sup>Kip2</sup>.

#### Results

They were 73 samples in this study, 34 samples (46.58%) were complete mole and 39 samples (53.42%) were partial mole. The result of positive IHC p57<sup>Kip2</sup> were 31 cases (42.50%) consist of 8 cases from histopathologic diagnosis complete mole and 23 cases partial mole. There were 42 cases (57.50%) negative interpretation consist of 26 cases from histopathologic diagnosis complete mole and 16 cases partial mole. Chi-square test between complete and partial mole showed significant differences  $p=0.002$  ( $p<0.5$ ).

#### Conclusion

P57<sup>Kip2</sup> expression could differentiated mola hydatidosa between partial and complete type.

**Key words :** complete and partial types of hydatidiform mole, hematoxylin-eosin, immunohistochemistry p57<sup>Kip2</sup>, valid.

**PENDAHULUAN**

Mola hidatidosa merupakan bagian dari penyakit trofoblastik gestasional yaitu suatu penyakit mirip tumor ditandai proliferasi jaringan trofoblas yang menyangkut suatu kehamilan dengan potensi progresif keganasan menunjukkan prevalensi meningkat.<sup>1</sup> Gambaran histopatologi (HPA) mola hidatidosa tipe komplit (MHK) dan parsial (MHP) dengan pulasan rutin hematoxilin-eosin (HE) ditandai proliferasi vili korialis yang mengalami degenerasi hidrofik disertai proliferasi sel-sel trofoblas dengan berbagai derajat bervariasi.<sup>1</sup> Proliferasi sel-sel trofoblas tersebut dapat merupakan proliferasi sel-sel sitotrofoblas, sinsitiotrofoblas maupun sel-sel trofoblas intermediet dengan proporsi yang berbeda.<sup>1,2</sup> Pulasan rutin HE merupakan pemeriksaan standar yang cukup akurat untuk mendiferensial diagnosis antara MHK dan MHP. Saat ini antar ahli patologi masih merasakan kesulitan, terutama pada kasus-kasus yang dianggap sulit yaitu pada kehamilan trimester pertama, sehingga sangat diperlukan pulasan imunohistokimia (IHK) menggunakan p57<sup>Kip2</sup>.<sup>3</sup>

Ada dua tipe mola hidatidosa yaitu tipe komplit (klasik) dan inkomplit (parsial).<sup>1,2,4,5</sup> Kedua tipe mola hidatidosa ini dapat tetap terbatas di uterus, dapat mengalami invasif lokal berupa perforasi uterus atau bermetastasis jauh ke organ lainnya, seperti paru-paru (57-80%), vagina (30%), pelvis (20%), otak (17%), dan hepar (10%).<sup>1</sup> Mola hidatidosa tipe komplit mempunyai kemungkinan risiko yang lebih tinggi sekitar 10-30% untuk menjadi mola invasif atau koriokarsinoma dibandingkan dengan pasca MHP yaitu sekitar 0,5-5,6%.<sup>2,3</sup> Perbedaan kedua mola ini sangatlah penting dalam memprediksi faktor-faktor prediktif prognostik kemungkinan menjadi mola invasif dan transformasi maligna menjadi koriokarsinoma, mola invasif, metastasis mola ke organ intra dan ekstra uterina, serta keganasan sel trofoblas (koriokarsinoma). Beberapa laporan menyatakan adanya kekeliruan atau kesalahan dalam mendiagnosis HPA mola invasif, metastasis mola ke organ intra dan ekstra uterina, serta keganasan sel trofoblas (koriokarsinoma) dengan pulasan rutin HE.<sup>5,6</sup>

Diagnosis mola hidatidosa ditegakkan berdasarkan gejala klinis (berupa keluhan subyektif seperti kehamilan normal trimester pertama, yaitu terlambat haid/amenorhea, mual muntah yang hebat/hiperemesis, perdarahan pervaginam ringan sampai berat, kadang-

kadang dengan gejala toksemia gravidarum, hipertiroid, dan adanya kista teka lutein), pemeriksaan kadar serum *beta-Human Chorionic Gonadotrophine* ( $\beta$ -hCG) yang meningkat >100.000IU/ml, gambaran ultrasonografi (USG), *snow storm pattern* (seperti badai salju), gambaran HPA (makroskopis, mikroskopis, dan IHK), sitogenetik, dan *flow cytometry*.<sup>7</sup>

Protein p57<sup>Kip2</sup> merupakan *cyclin-dependent kinase inhibitor* (CDKN1C), dan inhibitor siklus sel, serta *tumor suppressor gene* yang disandikan oleh gen paternal pada lokasi kromosom 11p<sup>3,9</sup> dominan yang terekspresi dari allele maternal, yang bekerja pada seluruh siklus sel sehingga kekurangan aktivitas p57<sup>Kip2</sup> dapat menyebabkan hilangnya kontrol siklus sel serta memberikan kontribusi dalam hiperplasia trofoblas.<sup>9</sup>

Genotip diploid mengandung dua kromosom X pada MHK yang berasal dari ayah, sehingga diharapkan pada pemeriksaan IHK p57<sup>Kip2</sup> akan terekspresi positif lemah/tidak ada ekspresi sama sekali/negatif. Sebaliknya, kromosom X yang dikoding pada genotip triploid dan tetraploid pada MHP, sehingga pada pemeriksaan IHK p57<sup>Kip2</sup> akan memberikan ekspresi positif kuat/difus.<sup>3,10</sup>

Imunoselektif sel-sel trofoblas dalam mengekspresikan p57<sup>Kip2</sup> (sel-sel sinsitiotrofoblas) lebih banyak menunjukkan ekspresi p57<sup>Kip2</sup>. Sel-sel trofoblas yang berproliferasi pada MHK adalah sel-sel sitotrofoblas; sedangkan pada MHP adalah sel-sel sinsitiotrofoblas, sehingga protein ini dianggap sebagai marka biologi dengan sensitivitas dan spesifisitas cukup tinggi.<sup>3,11</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan ekspresi protein p57<sup>Kip2</sup> dalam membedakan MHK dan MHP.

**METODE PENELITIAN**

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan menggunakan rancangan *cross-sectional* yang dilaksanakan mulai 26 Februari 2014 sampai dengan 26 April 2014. Bahan diambil dari arsip slide dan blok parafin kasus-kasus yang didiagnosis sebagai MHK dan MHP sejak 1 Januari 2009-28 Februari 2014 di Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar dan Laboratorium Swasta dr I Ketut Mulyadi, Sp PA(K). Selanjutnya setiap sampel dikumpulkan, diseleksi, dievaluasi, serta didiag-

nosis ulang menggunakan pulasan HE. Dari 127 sampel yang ada, didapatkan 73 sampel yang dipilih secara acak dan *blind*, serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Setelah itu dilakukan pemotongan blok parafin yang terpilih untuk dipulas IHK p57<sup>Kip2</sup> di Bagian/SMF Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Penilaian ekspresi p57<sup>Kip2</sup> dilakukan menggunakan mikroskop cahaya binokuler merk Olympus tipe CX21 pembesaran kecil 40x sampai pembesaran besar 400x secara zig-zag pada seluruh lapangan pandang sediaan, dilakukan oleh 3 orang pemeriksa dalam waktu dan pada sediaan yang sama, kemudian ditentukan nilai dari intensitas pewarnaan dan persentase dari jumlah distribusi sel yang terpulas positif berwarna coklat pada inti dari sel-sel trofoblas (sitotrofoblas, sinsitiotrofoblas, dan trofoblas intermediet) dan sel-sel stroma vilosa, yang dinyatakan dengan interpretasi hasil IHK yaitu positif dan negatif, tanpa mengalikan antara intensitas pewarnaan dan jumlah sel tersebut,<sup>7,12</sup> tetapi hanya dibandingkan sama kuat dengan kontrol positif.<sup>10</sup> Kontrol positif yang digunakan adalah dari slide karsinoma kolon.

Intensitas pulasan p57<sup>Kip2</sup> dikategorikan sebagai berikut: tidak terwarnai (jika tidak ada ekspresi p57<sup>Kip2</sup>), intensitas lemah, intensitas sedang (intermediet), dan intensitas kuat. Interpretasi positif jika ekstensi pulasan positif difus (+++) jika terpulas >50% dari seluruh tipe sel dengan intensitas pewarnaan sama kuat dibandingkan dengan kontrol positif. Interpretasi negatif ada tiga katagori yaitu pertama, katagori negatif (-) jika tidak ada sel yang terpulas; kedua, katagori *limited/terbatas* (+) jika terpulas 1-<10% dari seluruh tipe sel, dan ketiga katagori positif *fokal/equifokal* meragukan (++) jika terpulas 10-50% dari seluruh tipe sel dengan berbagai intensitas pewarnaan.<sup>7,12</sup>

Analisis data dilakukan secara deskriptif meliputi rentang umur terbanyak, umur termuda dan tertua, nilai mean, median usia penderita, serta gambaran karakteristik morfologik dari kedua tipe mola. Kemudian dilakukan uji Normalitas data dengan *Kolmogorov-Smirnov test* (sampel penelitian lebih dari 50 buah, berdistribusi normal jika  $p > 0,05$ ), uji Homogenitas data dengan *Levene's test* (untuk mengetahui homogenitas varian antar kelompok data, berdistribusi homogen jika  $p > 0,05$ ), dan uji non parametris yaitu *chi-square* untuk menen-

tukan apakah pemeriksaan IHK p57<sup>Kip2</sup> adalah valid/terbukti (jika nilai  $p < 0,05$ ) dalam membedakan MHK dan MHP.<sup>13</sup>

**HASIL**

Tabel 1 menunjukkan rentang umur kasus MHK dan MHP antara 21-35 tahun pada kedua kasus, MHK 50,00% dan pada MHP 66,67% pada mola parsial (Tabel 1). Umur termuda 16 tahun, tertua 51 tahun, rata-rata umur (mean) 26,67 tahun, dan nilai tengah (median) terletak pada umur 21-35 tahun.

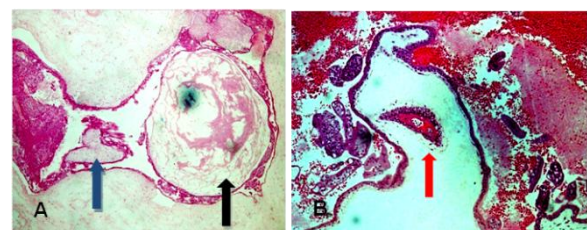
Tabel 1. Distribusi kasus MHK dan MHP berdasarkan data klinis umur pasien.

Umur (tahun)	MHK (n)	MHK (%)	MHP (n)	MHP (%)
<21	5	14,71	5	12,82
21-35	17	50,00	26	66,67
>35	12	35,29	8	20,51
Jumlah	34	100,00	39	100,00

Gambaran karakteristik MHK dan MHP memperlihatkan hiperplasia trofoblas, inklusi, sisterna, pembuluh darah di stroma vilosa, dan bagian fetus (Gambar 1 dan Tabel 2).

Tabel 2. Distribusi gambaran morfologik antara MHK dan MHP.

Gambaran morfologik	Tipe mola	
	Komplit	Parsial
Hiperplasia trofoblas		
Difus	34	39
Fokal	32	39
Inklusi		
Ada	21	32
Tidak	13	7
Sisterna		
Ada	33	19
Tidak	1	20
Pembuluh daran di dalam stroma vilosa		
Ada	4	30
Tidak	7	32
Bagian fetus		
Ada	2	32
Tidak	13	26



Gambar 1. A. Mola komplit dengan proliferasi sel trofoblas difus/fokal dan vili koriaлис bentuk *round to bobulous*, B. Mola parsial dengan pembuluh darah di dalam stroma vilosa

Data kelompok umur, diagnosis HPA, intensitas pewarnaan, persentase sel, dan interpretasi hasil IHK p57<sup>Kip2</sup> pada kelompok MHK dan MHP dengan uji *Kolmogorov-Smirnov test* menunjukkan semua data berdistribusi tidak normal, dengan nilai p=0,000 (nilai p yang diharapkan adalah p>0,05). Sedangkan uji *Levene's test* didapatkan data berdistribusi tidak homogen dengan nilai p=0,002 pada interpretasi hasil IHK dan data berdistribusi homogen dengan nilai p>0,05 (nilai p yang diharapkan adalah p>0,05) pada kelompok umur, diagnosis HPA, intensitas pewarnaan, dan persentase sel.

Tabel 3 menunjukkan hasil pulasan IHK interpretasi positif dengan intensitas kuat 31 sampel (42,47%), interpretasi negatif 42 sampel (57,50%), terdiri atas tidak terwarnai 12 kasus (16,44%), intensitas lemah 18 kasus (24,66%), intensitas sedang 11 kasus (15,07%), 1 kasus intensitas kuat (1,37%).

Tabel 3. Distribusi kasus MHK dan MHP berdasarkan intensitas pewarnaan IHK p57<sup>Kip2</sup>.

Interpretasi	Intensitas pewarnaan			
	Tidak terwarnai (12)	Lemah (18)	Sedang (11)	Kuat (32)
Positif	0	0	0	31
Negatif	12	18	11	1

Tabel 4 menunjukkan hasil pulasan IHK kategori ekspresi p57<sup>Kip2</sup> negatif (-) 12 sampel (16,44%), kategori *limited/terbatas* (+) 13 sampel (17,81%), kategori positif *fokal/equifokal/meragukan* (++) 17 sampel (23,29%), dan kategori positif difus (+++) 31 sampel (42,47%).

Tabel 4. Distribusi kasus MHK dan MHP berdasarkan hasil persentase sel yang terpulus positif.

Interpretasi hasil IHK	Negatif 0% (-)	<i>Limited/terbatas</i> 1-<10% (+)	Positif	
			<i>fokal/Equifokal/meragukan</i> 10-50% (++)	Positif difus >50% (+++)
Positif	0	0	0	31
Negatif	12	13	17	0

Dari semua sampel penelitian mola hidatidosa, didapatkan hasil persentase sel yang terdistribusi dari 0% sampai 100%, dengan masing-masing jumlah dan interpretasi hasil pulasan IHK p57<sup>Kip2</sup>. Persentase terbanyak pertama berada pada 60% dengan interpretasi positif, terbanyak kedua 0% (tidak ada sel-sel yang terpulus coklat) dengan interpretasi negatif, dan terbanyak ketiga 25% dengan interpretasi negatif. Pada penelitian ini didapatkan nilai *cut-*

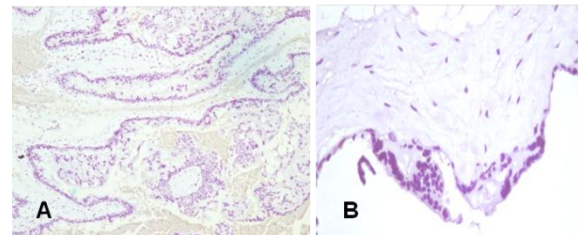
*off point* antara interpretasi hasil IHK positif dan negatif sebesar 17 sampel (23,29%).

Tabel 5. Distribusi kasus MHK dan MHP berdasarkan interpretasi hasil IHK p57<sup>Kip2</sup>.

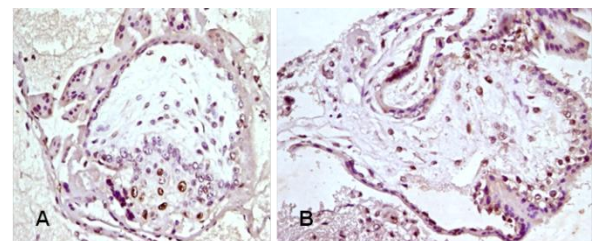
HPA	Interpretasi hasil IHK		Ketidak-sesuaian diagnosis (%)	Nilai value p (<0,05)
	Positif	Negatif		
MHK	8	26	23,53	0,002
MHP	23	16	41,03	
Jumlah	31	42		

Tabel 5 memperlihatkan hasil pulasan IHK p57<sup>Kip2</sup> interpretasi positif 31 sampel (42,5%), terdiri atas 8 sampel MHK dan 23 sampel MHP. Sedangkan interpretasi negatif berjumlah 42 sampel (57,5%), terdiri atas 26 sampel MHK dan 16 sampel MHP, sehingga terdapat ketidaksesuaian diagnosis pada MHK 8 dari 34 sampel sebesar 23,53% dan 16 dari 39 sampel sebesar 41,03% pada MHP.

Setelah dilakukan analisis statistik menggunakan SPSS 16.0 for windows dengan uji *chi-square* antara diagnosis HPA MHK dan MHP dengan hasil interpretasi positif negatif pulasan IHK p57<sup>Kip2</sup>, didapatkan nilai yang bermakna yaitu p=0,002 (p<0,05).



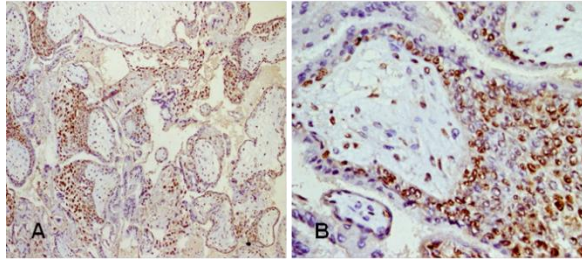
Gambar 2. Hasil pemeriksaan IHK p57<sup>Kip2</sup> dengan interpretasi negatif (tidak terekspresi dengan intensitas tidak terwarnai) pada inti dari sel-sel trofoblas dan sel-sel stroma vilosa dengan persentase jumlah sel 0% (tidak ada yang terpulus positif) dengan kategori ekspresi p57<sup>Kip2</sup> negatif (-), pada kasus MHK (A. pembesaran 40x, B. pembesaran 100x).



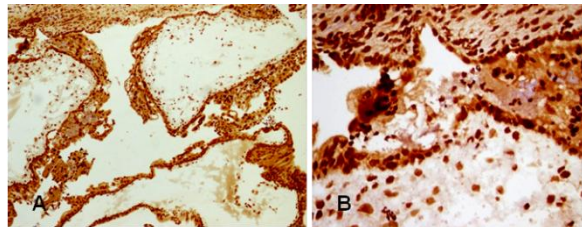
Gambar 3. Hasil pemeriksaan IHK p57<sup>Kip2</sup> dengan interpretasi negatif (terekspresi berwarna coklat)



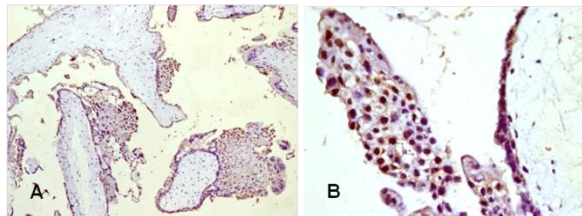
dengan intensitas lemah) pada inti dari sel-sel trofoblas dan sel-sel stroma vilosa dengan persentase jumlah sel yang terpusat positif 1-<10% sel (dengan katagori ekspresi p57<sup>Kip2</sup> *limited/terbatas (+)*), pada kasus MHK (A. Pembesaran 100x, B. Pembesaran 400x).



Gambar 4. Hasil pemeriksaan IHK p57<sup>Kip2</sup> dengan interpretasi negatif (terekspresi berwarna coklat dengan intensitas sedang) pada inti dari sel-sel trofoblas dan sel-sel stroma vilosa dengan persentase jumlah sel yang terpusat positif 1-50% sel (dengan katagori ekspresi p57<sup>Kip2</sup> positif fokal/*equivocal*/meragukan (++)), pada kasus MHK (A. pembesaran 40x, B. pembesaran 400x).



Gambar 5. Hasil pemeriksaan IHK p57<sup>Kip2</sup> dengan interpretasi positif (terekspresi berwarna coklat dengan intensitas kuat) pada inti dari sel-sel trofoblas dan sel-sel stroma vilosa dengan persentase jumlah sel yang terpusat positif >50% sel (dengan katagori ekspresi p57<sup>Kip2</sup> positif difus (+++)), pada kasus MHP (A. pembesaran 100x, B. pembesaran 400x).



Gambar 6. Hasil pemeriksaan IHK p57<sup>Kip2</sup> dengan interpretasi negatif (terekspresi berwarna coklat dengan intensitas kuat) pada sebagian inti dari sel-sel trofoblas dan sedikit pada sel-sel stroma vilosa dengan persentase jumlah sel yang terpusat positif 10-50% sel (dengan katagori ekspresi p57<sup>Kip2</sup> positif fokal/*equivocal*/meragukan (++) sebagai *cut-off point* antara interpretasi positif dan negatif, pada kasus MHP (A. pembesaran 100x, B. pembesaran 400x).

**DISKUSI**

Tabel 1 menunjukkan distribusi umur 21-35 tahun 43 kasus (58,9%). Hal ini didukung oleh peneliti terdahulu yang melaporkan bahwa rerata umur >35 tahun 46,6%,<sup>3</sup> rerata kasus MHK 30,4 tahun dan MHP 29,6 tahun.<sup>13</sup> Penelitian lain menyatakan bahwa pengaruh usia kehamilan, paritas, dan keadaan sosial ekonomi pasien yang mengesampingkan riwayat perjalanan penyakit tanpa keterangan kadar β-hCG, diperoleh persentase terbesar 46,6% dari seluruh kasus pada usia kehamilan 2-5 bulan, 6-17 minggu; sedangkan persentase sebesar 43,3% pada paritas 0-1 dan 55% pada keadaan sosial ekonomi rendah.<sup>3</sup> Hal tersebut diduga karena adanya kesesuaian data pada penelitian ini, kemungkinan disebabkan oleh faktor pengetahuan dan keadaan sosial ekonomi ibu hamil yang berbeda di masing-masing negara. Makin tinggi paritas seorang wanita dengan keadaan sosial ekonomi yang rendah, akan berisiko ke arah kehamilan mola.<sup>3</sup>

Kelemahan penelitian ini adalah penulis tidak meneliti semua faktor risiko yang ada dikarenakan keterbatasan dalam masalah informasi dari pasien atau keluarga. Sulitnya mendapatkan keterangan klinis yang lengkap, diduga karena pasien tidak didampingi keluarga atau faktor klinis seperti keluhan pasien, gambaran USG dengan atau tanpa pemeriksaan kadar serum β-hCG, temuan makroskopis yang patognomonis tanpa melihat hasil mikroskopik kasus; yang diharapkan dapat membantu dan melengkapi simpulan diagnosis dalam membedakan MHK dan MHP.

Tabel 2 menunjukkan MHK 34 kasus (46,58%) dan MHP 39 kasus (53,42%). Hal ini diduga karena jumlah sampel kurang memadai dan adanya gambaran morfologik yang mirip, terutama pada awal kehamilan trimester pertama, sedangkan peneliti terdahulu melaporkan bahwa MHK 40 kasus (66,6%) dan MHP 20 kasus (33,3%), yang diduga karena adanya displasia mesenkimal plasenta sehingga diferensial diagnosa antara degenerasi hidropik, MHK dan MHP pada periode ini sangat sulit.<sup>12</sup> Hal ini berkaitan dengan gangguan pertumbuhan intra-uterina dan kegagalan pertumbuhan fetus sehingga secara persisten terjadi kolap pembuluh-pembuluh darah embrio tanpa adanya vili-vili korialis pada MHP tetapi tidak sebaik seperti pada MHK, serta pseudosisterna pada kasus-

kasus degenerasi hidrofik seperti yang biasanya tampak pada MHK.<sup>13</sup>

Peneliti lain menyatakan bahwa diferensial diagnosis kedua tipe mola ini sangat penting untuk menghindari kesalahan diagnosis mola hidatidosa terutama MHK dapat menjadi mola invasif dan mengalami transformasi maligna menjadi koriokarsinoma. Untuk itu diperlukan tambahan IHK dengan menggunakan p57<sup>Kip2</sup> sebagai marka biologi dengan sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi, dalam memprediksi faktor-faktor prediktif prognostik kasus mola hidatidosa.<sup>3</sup> Peneliti lainnya juga melaporkan pemeriksaan sitogenetik dan *flow cytometry*.<sup>7</sup>

Tabel 4 menunjukkan *cut-off point* sebesar 17 (23,29%). Peneliti terdahulu melaporkan *cut off point* sebesar 30%. Hal tersebut diduga karena jumlah sampel, prosedur pulasan, cara interpretasi p57<sup>Kip2</sup> dan karakteristik subyek penelitian berbeda; sehingga perlu dilakukan tambahan pemeriksaan IHK menggunakan Ki-67, CD34, p53, inhibin atau  $\beta$ -hCG.<sup>11</sup>

Tabel 5 menunjukkan persentase positif MHK adalah 8/34=23,53% lebih rendah daripada MHP 23/39=58,97%. Ini berarti ekspresi protein p57<sup>Kip2</sup> lebih berkaitan dengan MHP. Sedangkan persentase negatif MHK adalah 26/34=76,47% lebih tinggi daripada MHP 16/39=41,03%. Hasil ini menunjukkan suatu hal yang menarik yaitu diperoleh ketidaksesuaian diagnosis MHK adalah prosentase positif, sedangkan ketidaksesuaian diagnosis MHP adalah prosentase negatif, jadi sesuai harapan (*expected*) MHK diharap negatif dan MHP diharap positif artinya besar persentase ketidaksesuaian diagnosis antara diagnosis HPA sediaan rutin HE dengan pulasan IHK p57<sup>Kip2</sup> yaitu sebesar 23,53% pada MHK dan 41,03% pada MHP.

Hal tersebut diduga karena merupakan kasus sulit, terjadi pada awal kehamilan trimester pertama tanpa keterangan klinis yang lengkap, dan kurangnya pengalaman dalam mendiagnosis sediaan konvensional HPA kasus mola hidatidosa serta proses analitik yang kurang baik. Hal tersebut didukung oleh peneliti terdahulu yang menyatakan bahwa perlu dilakukan tambahan pemeriksaan IHK p57<sup>Kip2</sup>, sebagai marka biologi dengan sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi dalam membedakan antara MHP dengan MHK.<sup>3,7</sup>

Berdasarkan perhitungan analisis statistik menggunakan SPSS 16.0 *for windows non*

parametrik dengan uji *chi-square*, didapatkan nilai yang bermakna dengan nilai  $p=0,002$  (nilai  $p$  yang diharapkan adalah  $p<0,05$ ). Dengan demikian maka hasil pemeriksaan IHK p57<sup>Kip2</sup> dengan interpretasi positif atau negatif, terbukti mempunyai nilai yang bermakna dalam membedakan diagnosis HPA pulasan rutin HE antara MHP dengan MHK.

### KESIMPULAN

Ekspresi protein p57<sup>Kip2</sup> dapat digunakan untuk membedakan mola hidatidosa tipe parsial dengan komplit.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Kumar V, Abbas AK, Fauston N, Aster J. The female genital tract body of uterus and endometrial. In: Pathologic basis of disease. 8<sup>th</sup> ed. Saunders; 2010.
2. Shih WG, Kurman RJ. Gestational Trophoblastic Disease and Related Lesions. In: Blaustin's Pathology of The Female Genital Tract. 6<sup>th</sup> ed. Springer. 2011.
3. Jaffar R, Kalsoom R, Quershi A. Histopathological review of partial and complete hydatidiform in A Tertiary Care Hospital. Lahore-Pakistan. Biomedica. 2011;27:76-80.
4. Sabire NJ, Seckl MJ. Clinical Review: Gestational trophoblastic disease: Current management of hydatidiform mole. J Bio Med. 2008; 2337: 453-8.
5. Lurain JR. Reviews: Gestational Trophoblastic Disease I: Epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. Am J Obst Gynecol. 2010; 2: 531-9.
6. Gangopadhyay M, Bandyopadhyay A, Ray S, Bera P, Dey B. Case Report: Rupture complete hydatidiform mole in the fallopian tube. Iranian J Pathol. 2011; 6: 216-8.
7. Fukunaga M. Immunohistochemical characterization of p57<sup>Kip2</sup> expression in tetraploid hydropic placentas. The Jikei University Daisan Hospital. Tokyo, Japan. Arch Pathol Lab Med. 2004;128: 897-900.
8. Madhuri TK, Tailor A, Haagsma B, Coley H, Butler-Manuel S. Review: Relevance of Immunohistochemical Expression of p57<sup>Kip2</sup> in Epithelial Ovarian Carcinoma-A Systematic Literature Review. J Ovarian Res. 2012; 5: 1-8.

9. Sharifi N, Sadeghian MH, Ayatollahi H, Daluei MK, Rezaea AR, Keramati MR. Validity of p57<sup>Kip2</sup> immunohistochemical marker in differential diagnosis of molar pregnancy. Pathology Department. Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad. Iran. 2009;10:39-42.
10. Sajin M, Stanculescu MV. Review Article: Histological aspects of the chorionic villi and the role of immunohistochemistry marker in the differential diagnosis of hydatidiform mole. Annals of Academy of Romanian Scientists Series: Med Sci. 2012; 3: 122-30.
11. Murphy KM, McConnell TG, Hafez MJ, Vang R, Ronnett BM. Molecular Genotyping of Hydatidiform Moles. J Mol Diagn. 2009; 11: 598-605.
12. Puspongoro DH, Wirya IGNW, Pudjiadi AH, Bisanto J, Zulkarnain SZ. Uji diagnostik. Dalam: Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis. Jakarta: Sagung Seto; 2010. p. 193-214.
13. Osterheld MC, Caron L, Chaubert P, Meagher-Villemure K. Articles from clinical medicine: Combination of immunohistochemistry and ploidy analysis to assist histopathological diagnosis of molar diseases. Clin Med Pathol. 2008; 1: 61-7.