

**PENGARUH INFEKSI *Staphylococcus aureus* PADA WANITA DENGAN  
VAGINITIS NON-SPEKIFIK TERHADAP TERJADINYA INFERTILITAS  
MELALUI REAKSI SILANG ANTARA S-IGA DENGAN SPERMATOZOA**

**RINGKASAN DISERTASI**



**Oleh  
MUHAMMAD ANAS  
117070100111011**

**PROGRAM DOKTOR ILMU KEDOKTERAN  
MINAT BIOMEDIK**

**PROGRAM PASCASARJANA FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
MALANG  
2017**

Disertasi ini telah melewati Seminar Hasil pada tanggal 1 Desember 2016 dan diuji pada ujian tertutup (kelayakan) pada tanggal 22 Desember 2016.

---

## **TIM PENGUJI DISERTASI**

### **JUDUL DISERTASI:**

PENGARUH INFEKSI *Staphylococcus aureus* PADA WANITA DENGAN VAGINITIS NON-SPEKIFIK TERHADAP TERJADINYA INFERTILITAS MELALUI REAKSI SILANG ANTARA S-IGA DENGAN SPERMATOZOA

NAMA : MUHAMMAD ANAS  
NIM : 117070100111011  
Program Studi : Doktor Ilmu Kedokteran  
Minat : Biomedik

### **KOMISI PROMOTOR**

Promotor : Prof. Dr. dr. Sumarno, DMM.,SpMK.(K).  
Ko-Promotor 1 : Prof. Dr. drh. Aulanni'am, DES.  
Ko-Promotor 2 : Dr. dr. I Wayan Arsana Wiyasa, SpOG.(K).  
Ko-Promotor 3 : Prof.Dr.dr. Teguh Wahyu Sardjono, DTMH., M.Sc., SpParK.

### **TIM DOSEN PENGUJI**

Dosen Penguji 1 : Dr. dr. Basuki B. Purnomo, SpU.  
Dosen Penguji 2 : Prof. dr. Aucky Hinting, PhD., SpAnd.  
Dosen Penguji 3 : Prof. Dr. dr. Budi Santoso, SpOG.(K).

Seminar Hasil : 1 Desember 2016  
Ujian Tertutup : 22 Desember 2016  
Ujian Terbuka : 15 Pebruari 2017

## UCAPAN TERIMA KASIH

Assalamu'alaikum Warohmatullahi Wabarokatuh.

Dengan memanjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT atas limpahan rahmat dan hidayah Nya sehingga penulis dapat menyajikan tulisan disertasi yang berjudul: Pengaruh Infeksi *Staphylococcus aureus* Pada Wanita Dengan Vaginitis Non-spesifik Terhadap Terjadinya Infertilitas Melalui Reaksi Silang Antara s-IgA Dengan Spermatozoa. Terangkai do'a semoga disertasi ini dapat memberikan kemanfaatan bagi perkembangan ilmu pengetahuan serta masyarakat secara umum.

Dengan terselesaikannya disertasi ini perkenankan saya dengan hati yang tulus menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

Prof. Dr. dr. Sumarno, DMM., SpMK.(K). selaku promotor dan pembimbing akademik, telah mengerahkan kesabarannya dalam membimbing, memberikan pencerahan, dan motivasi kepada penulis.

Prof. Dr. drh. Aulanni'am, DES. selaku ko-promotor memberikan banyak arahan dengan sabar, serta strategi bermakna dalam upaya pengembangan dan penyelesaian penelitian.

Dr. dr. I Wayan Arsana Wiyasa, SpOG(K) selaku ko-promotor telah memberikan arahan selama penelitian dengan penuh keikhlasan, ketelitian, dan kesabaran, serta menggunakan langkah-langkah taktis dalam upaya penyelesaian penelitian.

Prof. Dr. dr. Teguh Wahyu Sardjono, DTMH.,M.Sc.SpParK selaku ko-promotor telah banyak memberikan bimbingan dan masukan serta motivasi.

dr. Hidayat Suyuti, M.Sc.,PhD.,SpM selaku verifikator yang telah banyak membantu dalam penyusunan konsep penelitian.

Dr. dr. Siti Candra Windubaktiani, SpOG(K) selaku verifikator yang telah banyak membantu memperkaya materi penelitian.

Prof. Dr. dr. Budi Santoso, SpOG(K) selaku penguji, dengan ketelitiannya telah banyak membantu memberikan masukan dan arahan bagi pengembangan keilmuan.

Prof. dr. Aucky Hinting, PhD., SpAnd selaku penguji, dengan ketelitiannya telah banyak membantu memberikan masukan dan mengarahkan pola pikir ilmiah.

Dr. dr. Basuki B. Purnomo, SpU.(K). selaku penguji, dengan ikhlas telah memberikan arahan penulisan dan redaksional secara teliti sehingga disertasi ini menjadi lebih baik.

Prof. Dr. dr. Kusworini Handono, SpPK, selaku Ketua Program Doktor Ilmu Kedokteran Program Pascasarjana Universitas Brawiaya Malang telah memberikan dorongan dan arahan selama mengikuti pendidikan.

DR. dr. Samsul Islam, SpMK, MKes. (Alm) selaku mantan Dekan FK Universitas Brawijaya Malang yang memantik dan memicu kami untuk menjalani studi.

Prof. Syafiq A. Mughni, MA, PhD. selaku Ketua PP Muhammadiyah yang berkenan memberikan referensi.

Prof. DR. dr. Edi Wijayanto, SpPK(K), MS. selaku mantan Wakil Dekan 2 FK Universitas Brawijaya Malang yang berkenan memberikan referensi dan memberikan saran masukan yang sangat berharga dalam menjalani studi.

Dr. dr. Sri Andarini, M. Kes selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang yang telah memberikan kesempatan untuk mengikuti proses pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

Direktur RS Islam Hasanah Muhammadiyah Mojokerto, Ketua Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Ketua Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Ketua Laboratorium Bioasins Fakultas MIPA Universitas Brawijaya Malang, Ketua Laboratorium Sentra Ilmu Hayati Fakultas MIPA Universitas Brawijaya Malang, Ketua Laboratorium Biokomputasi Fakultas MIPA Universitas Brawijaya Malang, yang telah memberikan izin mendapatkan sampel penelitian, tempat penelitian serta mempergunakan sarana yang ada di laboratorium tersebut.

Sahabat di RS Islam Hasanah Muhammadiyah Mojokerto, Laboratorium Mikrobiologi, Laboratorium Biomedik, Laboratorium Bioasins, Laboratorium Sentra Ilmu Hayati, Laboratorium Biokomputasi khususnya Mas Didik Huswo Utomo, MSi sebagai partner dalam penelitian ini, teman-teman seangkatan "The Amazing Team" yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu, terima kasih atas segala dukungan dan bantuannya.

Istriku tercinta, Ummu Hanifah, SE, anak-anakku tersayang, Ahmad Qomaruddin, ST, Ilham Fathony Akbar, Achmad Mochtar Jamil, Achmad Nur Faizal Ghozi, dan 'Aisyah, yang banyak memberikan dukungan, perhatian, dan motivasi selama menempuh pendidikan.

Secara khusus, kami menyampaikan rasa terima kasih tak terhingga kepada ayahanda H. Mu'asan (almarhum) dan ibunda Hj. Siti Fatimah, yang telah mendidik dan menyayangi kami.

Terhormat ayahanda mertua H. Ahmad Muslich (almarhum) dan Ibunda mertua Hj. Siti Romlah (almarhum), kakak, adik, terima kasih atas segala perhatian dan dukungannya.

Terima kasih yang besar kepada para sukarelawan yang turut berpartisipasi dalam pelaksanaan penelitian ini sehingga didapatkan data yang cukup bagus digunakan sebagai kesimpulan yang baru.

Disadari bahwa dengan keterbatasan yang dimiliki penulis dan meskipun telah dikerahkan segala kemampuan untuk lebih teliti, masih dirasakan banyak kekurangan pada tulisan ini, maka diharapkan saran yang membangun agar tulisan ini bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Semoga segala bantuan dan dukungan, dan kerjasama ini akan terwujud dalam suatu hasil nyata penelitian yang bermanfaat. Aamiin.

Wassalamu'alaikum Warohmatullahi Wabarokatuh.

Malang, Pebruari 2017

Penulis

## RINGKASAN

MUHAMMAD ANAS, NIM 117070100111011 Program Pascasarjana Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, 2017. Pengaruh Infeksi *Staphylococcus aureus* Pada Wanita Dengan Vaginitis Non-spesifik Terhadap Terjadinya Infertilitas Melalui Reaksi Silang Antara s-IgA Dengan Spermatozoa. Promotor: Sumarno, Ko-promotor I: Aulanni'am, Ko-promotor II: I Wayan Arsana Wiyasa, Ko-promotor III: Teguh Wahyu Sardjono.

Prevalensi infertilitas bervariasi antara 10 - 40%. Faktor penyebab infertilitas pria kurang lebih 40%, selebihnya faktor wanita. Penyebab idiopatik kurang lebih 10-30% dan diduga banyak berkaitan dengan kelainan imunologis dan infeksi sebelumnya. Vaginitis non spesifik yang terjadi pada wanita pasangan infertil disebabkan polimikroba. *Staphylococcus aureus* berperan sebesar 21%. Respon imun adaptif humoral lokal akibat *S. aureus* disekresi dalam saluran reproduksi wanita, berupa s-IgA. Sekretori-IgA tersebut bereaksi silang dengan protein permukaan spermatozoa. Sehingga fungsi spermatozoa terganggu untuk melakukan fertilisasi.

Penelitian tahap 1 didapat lima protein homolog utama antara protein spermatozoa manusia dan protein *S. aureus*. Homologi sekuens sebesar 26-44% dan memiliki homologi strukturnya 0,314, 0,332, 4,99, 6,16, dan 26,40 Å. Berat molekul protein spermatozoa manusia sebesar 13, 19,8, 36,3, 44,5, dan 57,7 kDa. Sedangkan BM protein *S. aureus* sebesar 18,3, 34,6, 37,2, 41,3, dan 45,5 kDa. Analisis antigenisitas dan ekspresi epitop menegaskan bahwa mereka memungkinkan untuk dapat dikenali oleh antibodi yang sama. Tiga kandidat yang potensial untuk protein imunogenik yang menginduksi reaksi silang antibodi yaitu *protein deglycase DJ-1*, *sperm acrosome membrane - associated protein 4*, *UDP - N - acetylhexosamine pyrophosphorylase*.

Penelitian tahap 2 didapatkan respon imun adaptif humoral lokal dengan s-IgA\_fertil yang mengenali protein permukaan *S. aureus* isolat M10 BM 52 kDa sedangkan dengan s-IgA\_infertil yang mengenali protein permukaan *S. aureus* isolat M10 BM 49 kDa. Kedua protein 52 kDa dan 49 kDa dimunisasikan ke mencit sehingga dihasilkan IgG\_fertil dan IgG\_infertil. IgG\_fertil mengenali protein permukaan spermatozoa dengan BM 63, 56, 51, 45, dan 43 kDa dan IgG\_infertil mengenali protein permukaan spermatozoa dengan BM 58, 57, 50, 45, 43, 37, 33, 31, 27, dan 23 kDa.

Penelitian ketiga mendeteksi letak protein permukaan spermatozoa yang bereaksi silang dengan protein permukaan *S. aureus* terletak di kepala, leher dan ekor spermatozoa. Besar ikatan antara protein permukaan spermatozoa dengan IgG\_fertil berbeda bermakna dengan IgG\_infertil (Mann Whitney U,  $\alpha=0,05$ ).

Kesimpulan penelitian bahwa vaginitis non spesifik akibat *S. aureus* dapat memicu respon imun dengan diproduksi antibodi s-IgA yang bereaksi silang dengan protein permukaan spermatozoa dan besar ikatannya tergantung besaran dosisnya.

Saran untuk dilakukan penelitian lanjutan guna mengidentifikasi lebih detail protein permukaan *S. aureus* dan protein permukaan spermatozoa serta efek reaksi silang pada fungsi spermatozoa.

Kata Kunci: infertilitas, vaginitis non spesifik, servik uteri, *Staphylococcus aureus*, protein permukaan, s-IgA, spermatozoa.

## SUMMARY

MUHAMMAD ANAS, NIM 117070100111011 Postgraduate Program of Medical Faculty Brawijaya University, 2017. Effect of *Staphylococcus aureus* Infections in Women with Nonspecific Vaginitis Against Infertility through The Occurrence of Cross-Reaction between s-IgA With Spermatozoa. Promotor: Sumarno, Co-promotor I: Aulanni'am, Co-promotor II: I Wayan Arsana Wiyasa, Co-promotor III: Teguh Wahyu Sardjono.

The prevalence of infertile couples varies between 10-40%. Men factors hand of approximately 40%, the rest is female factors. The cause of idiopathic infertility approximately 10-30% and allegedly much related to immunological disorders and previous infections. Non-specific vaginitis occurring at women infertile couples due to polymicrobial. *Staphylococcus aureus* contributes by 21%. The local humoral adaptive immune response that is caused by *S. aureus* are secreted in the lumen of the female reproductive tract as secretory-IgA. Secretory-IgA cross-react with surface proteins of sperm. So that the function of sperm interrupted for fertilization.

In the first study obtained five main protein homolog of human sperm proteins and *S. aureus* proteins. Homologous sequences was obtained by 26-44% and homologous structures ranging from 0.314, 0.332, 4.99, 6.16, and 26.40 Å. The molecular weight (MW) of human sperm protein are 13, 19.8, 36.3, 44.5, and 57.7 kDa. While MW of *S. aureus* protein are 18.3, 34.6, 37.2, 41.3, and 45.5 kDa. Antigenicity analysis and epitope expression confirmed that they allow to be recognized by the same antibodies. Three potential candidates for immunogenic proteins that induce antibodies that cross-react were deglycase DJ-1 protein, sperm acrosome membrane - associated protein 4, UDP - N - acetylhexosamine pyrophosphorylase.

The second study humoral adaptive immune responses obtained locally with s-IgA\_fertil that recognize surface proteins of *S. aureus* isolates M10 MW 52 kDa while the s-IgA\_infertil that recognize surface proteins of *S. aureus* isolates M10 MW 49 kDa. Both proteins 52 kDa and 49 kDa are immunized into mice to produce IgG\_fertil and IgG\_infertil. IgG\_fertil recognize surface proteins of sperm with MW 63, 56, 51, 45, and 43 kDa and IgG\_infertil recognize surface proteins of sperm with MW 58, 57, 50, 45, 43, 37, 33, 31, 27, and 23 kDa.

The third study, to detect the location of sperm surface protein that cross-reacted with *S. aureus* surface proteins located on the head, neck and tail of sperm. The magnitude of the bond between the surface protein of sperm with the IgG\_infertil significantly different compare to IgG\_fertil (Mann-Whitney U,  $\alpha = 0.05$ ).

The conclusion of the study that non-specific vaginitis due to *S. aureus* may trigger an immune response with s-IgA antibodies that cross-reacting with the protein surface of sperm and the response is depending on the amount of dose.

Suggestions for further study in order to identify more detail of *S. aureus* surface proteins and surface proteins of sperm and their effect of cross-reaction on the function of sperm.

Keywords: infertility, non-specific vaginitis, uterine cervix, *Staphylococcus aureus*, surface protein, s-IgA, sperm.