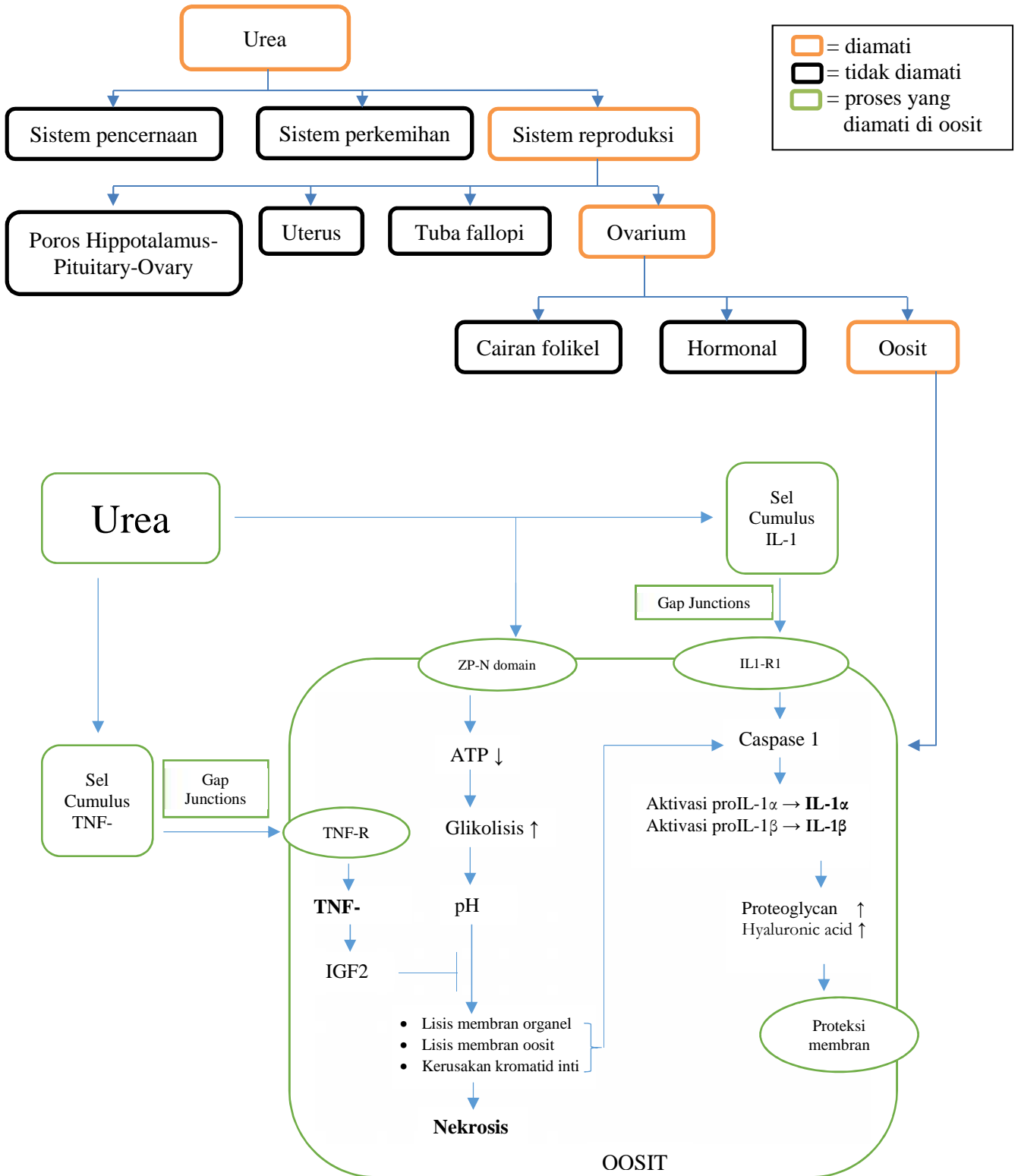


BAB 3 KERANGKA KONSEP



Gambar 3.1 Bagan Kerangka konsep

Sistem reproduksi sapi betina yang mengalami uremia dapat mengakibatkan gangguan pada organ uterus, poros hipotalamus, dan organ ovarium. Pada ovarium terjadi beberapa hal negatif saat kondisi urea tinggi seperti abnormalitas ovulasi karena kondisi hormonal yang tidak seimbang pada cairan folikel, pengurangan produksi progesterone, dan paparan urea terhadap oosit yang dapat mengakibatkan kerusakan pada oosit. Kerusakan oosit yang terpapar urea terjadi karena urea yang *docking* melalui protein spesifik pada zona pellucida yang bernama ZP-N domain dapat mengganggu stabilitas homeostasis oosit karena urea bersifat *cytotoxic* dan dapat merusak beberapa asam amino pada oosit dan mengurangi ATP yang berperan untuk kelangsungan hidup oosit. Kerusakan-kerusakan pada oosit membuat oosit harus meningkatkan ATP intraseluler dengan proses *oksidasi fosforilasi* serta peningkatan laju *glikolisis anaerob*. Akibat peningkatan laju *glikolisis anaerob*, terjadi akumulasi asam laktat yang secara cepat akan menyebabkan penurunan pH intraseluler. Penurunan pH intraseluler akan menyebabkan kerusakan berupa lisis membran organel, lisis membran inti, dan kerusakan kromatin inti sel berupa *clumping*/pemadatan inti sel secara cepat. Inti sel yang rusak berkaitan dengan sintesis RNA, jika kondisi kerusakan terjadi terus-menerus, maka sel akan mati dan mengalami nekrosis.

Paparan urea pada *cumulus oocyte complexes* akan menginduksi sel cumulus untuk mengekspresikan TNF- α . Melalui *gap junctions*, TNF- α dari sel cumulus akan diterima oleh TNF-R pada membran oosit yang akan memberikan sinyal untuk meningkatkan ekspresi TNF- α . Ekspresi TNF- α akan mengaktifasi gen IGF, khususnya IGF2. IGF2 merupakan faktor akan memberikan sinyal untuk

menunjang proliferasi sel dan sinyal mekanisme proteksi untuk mencegah kematian sel oosit.

Paparan urea pada *cumulus oocyte complexes* memberikan urgensi bagi sel oosit maupun sel cumulus untuk mempertahankan diri dari kerusakan maupun kematian. Sel kumulus terpapar urea akan mengekspresikan IL-1. Melalui *gap junctions*, sinyal IL-1 dari sel kumulus akan diterima oleh IL-R1 pada membran oosit yang akan diteruskan dan diterima oleh IL-1 *converting enzyme* atau caspase 1. Sitokin IL-1, baik IL-1 maupun IL-1 tersimpan dalam bentuk precursor (Pro-IL-1, Pro-IL-1). Caspase 1 akan memberikan sinyal untuk aktivasi Pro-IL-1 menjadi IL-1 dan Pro-IL-1 menjadi IL-1. Aktivasi IL-1 akan memberikan sinyal mekanisme pertahanan intraseluler, salah satunya ialah meningkatkan sintesis proteoglycan dan hyaluronic acid untuk proteksi oosit.