

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Endometriosis didefinisikan sebagai adanya jaringan meyerupai endometrium (*endometrial-like tissue*) di luar kavum uteri, yang menginduksi reaksi inflamasi kronis (Kennedy *et al.*, 2005). Sekitar 30 – 50 % wanita dengan endometriosis mengalami infertilitas dan 25% sampai 50% wanita infertil mengalami endometriosis (Missmer *et al.*, 2004).

Mekanisme pasti bagaimana endometriosis menyebabkan infertilitas belum sepenuhnya dipahami, meskipun berbagai kemungkinan penyebabnya telah dipublikasikan. Kualitas oosit pada endometriosis diduga turun. Hal ini didukung studi oleh Hendarto *et al.* (2010) yang membuktikan terjadinya penurunan GDF-9 (faktor pertumbuhan yang disekresi oosit) pada zalir folikel penderita infertil dengan endometriosis. Hal ini diduga disebabkan oleh faktor inflamasi pada daerah pelvis wanita, di mana terjadi peningkatan konsentrasi sitokin inflamasi seperti TNF- α yang menyebabkan gangguan fungsi atau kualitas oosit dengan cara tidak langsung melalui sel sel kumulus atau secara langsung di oosit (Carlberg *et al.*, 2000). Hal ini didukung oleh penelitian Nakahara (1998) yang mendapatkan tingkat apoptosis pada sel-sel kumulus dari pasien dengan endometrioma secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa endometrioma (Nakahara *et al.*, 1998). Oleh karena pada proses kematangan oosit, nutrisi yang penting seperti adenosin trifosfat (ATP) terutama diproduksi oleh sel – sel kumulus untuk disuplai ke oosit (Su *et al.*, 2008; Sugiura *et al.*, 2007), maka apoptosis pada sel kumulus diduga akan mengganggu fungsinya untuk mendukung pertumbuhan oosit yang akhirnya dapat menyebabkan gangguan kematangan pada oosit.

Proses kematangan oosit melibatkan inti dan sitoplasma. Pematangan inti terdiri dari perubahan inti yang dikaitkan dengan dilanjutkannya kembali meiosis I (*germinal vesicle*

breakdown (GVBD), ekstrusi badan kutub pertama (*Polar Body I*), dan berkembang sampai tahap metafase II (MII) (Tripathi *et al.*, 2010). Pematangan sitoplasma meliputi peningkatan populasi dan redistribusi organel seperti mitokondria (Collado-Fernandez *et al.*, 2012). Karena mitokondria tidak direplikasi selama stadium pembelahan (*cleavage stage*) embrio, keberadaan dan jumlah populasi mitokondria dalam oosit yang matang sangat penting untuk mempertahankan kelangsungan hidup yang sama dari setiap blastomer yang akan mendapatkan mitokondrianya dari oosit (Dumollard *et al.*, 2007). Abnormalitas dari jumlah mitokondria dikaitkan dengan kualitas oosit yang buruk pada manusia dan hewan coba (Duran *et al.*, 2011; Lee *et al.*, 2014; Wai *et al.*, 2010).

Mitokondria adalah salah satu organel terpenting dalam menentukan kualitas oosit dimana mitokondria mengatur potensi perkembangan oosit melalui banyak jalur seperti pembentukan ATP, regulasi Ca^{2+} , dan pemeliharaan *intracellular redox potential* (IRP). Beberapa hal yang mendukung pentingnya peran mitokondria dalam perkembangan oosit dan embrio adalah selama pematangan oosit, mitokondria oosit meningkat jumlahnya dan menunjukkan mobilitas yang luar biasa serta mengelompok di lokasi tertentu yang diduga untuk memenuhi permintaan energi yang tinggi (Chiaratti *et al.*, 2018). Untuk membelah, mitokondria memerlukan senyawa ATP yang diambil dari sitoplasma. Oleh karena mitokondria oosit dalam keadaan metabolisme yang “tenang” atau aktivitas yang rendah untuk menurunkan produksi oksidannya, oosit menggunakan sebagian besar sumber energinya (ATP) yang berasal dari sel - sel kumulus untuk proses pematangannya termasuk peningkatan populasi mitokondria (M. R. Chiaratti *et al.*, 2018). Penurunan suplai ATP dari sel - sel kumulus diduga akan mempengaruhi jumlah populasi mitokondria pada oosit. Oleh karena itu, ketika mitokondria oosit diperlukan dan sudah harus aktif setelah lonjakan LH, mitokondria tidak dapat memenuhi kebutuhan energi dengan baik untuk mendukung pematangan akhir meiosis II dan juga perkembangan awal embrio yang sangat membutuhkan energi.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh endometriosis terhadap kadar ATP sel kumulus, jumlah mitokondria dan tingkat kematangan pada oosit dari kompleks oosit-kumulus pasca ovulasi. Mengingat penelitian pada manusia untuk mengetahui pengaruh endometriosis terhadap oosit terkendala etika, maka pada penelitian ini menggunakan oosit mencit sebagai model endometriosis.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah kadar ATP sel kumulus mencit model endometriosis lebih rendah dibandingkan pada sel kumulus kelompok mencit non endometriosis ?
2. Apakah jumlah mitokondria dalam oosit kelompok mencit model endometriosis lebih rendah dibandingkan pada oosit kelompok mencit non endometriosis ?
3. Apakah tingkat oosit matang lebih rendah pada kelompok mencit model endometriosis dibandingkan pada kelompok mencit non endometriosis ?
4. Apakah ada hubungan antara kadar ATP sel kumulus, jumlah mitokondria oosit dan tingkat kematangan oosit ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis pengaruh endometriosis terhadap kadar ATP sel kumulus, jumlah mitokondria dalam oosit dan tingkat kematangan oosit pada mencit model endometriosis

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan kadar ATP pada sel kumulus kelompok mencit model endometriosis lebih rendah dibandingkan kelompok mencit non endometriosis.

2. Membuktikan jumlah mitokondria dalam oosit kelompok mencit model endometriosis lebih rendah dibandingkan kelompok mencit non endometriosis.
3. Membuktikan tingkat oosit matang pada kelompok mencit model endometriosis lebih rendah dibandingkan pada kelompok mencit non endometriosis ?
4. Membuktikan hubungan kadar ATP sel - sel kumulus, jumlah mitokondria dalam oosit dan tingkat kematangan oosit.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat akademis

1. Menambah bukti ilmiah bahwa endometriosis dapat menyebabkan gangguan pada mitokondria oosit.
2. Menambah bukti ilmiah bahwa endometriosis dapat menyebabkan gangguan pada kadar ATP sel kumulus.
3. Menambah bukti ilmiah bahwa endometriosis dapat menyebabkan gangguan pada kematangan oosit.
4. Menjelaskan pengaruh endometriosis terhadap mitokondria oosit pada kejadian oogenesis melalui perubahan jumlah mitokondria oosit dan kadar ATP sel kumulus.
5. Sebagai dasar pengembangan ilmu lanjutan terhadap terapi endometriosis yang berhubungan dengan infertilitas.

1.4.2 Manfaat klinis

1. Dengan hasil penelitian ini, dapat dikembangkan terapi terkait perbaikan mitokondria oosit dan sel kumulus untuk memperbaiki kualitas oosit pada penderita endometriosis.