

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Semenjak diperkenalkan oleh Stein dan Leventhal pada tahun 1925-1935, hingga kini SOPK masih belum jelas penyebab utamanya. Diduga patofisiologinya merupakan gabungan antara faktor genetik, faktor neuroendokrin, faktor ovarium, resistensi insulin dan hiperinsulinemia, gangguan fungsi jaringan adiposa, serta hiperandrogen (Balen *et al.*, 2005). Definisi klinis SOPK yang paling banyak diterima adalah didapatkannya keadaan hiperandrogen yang berhubungan dengan anovulasi kronik pada wanita tanpa adanya kelainan adrenal atau kelenjar hipofisa (Azziz *et al.* 2016, Speroff *et al.*, 2020).

Organisasi kesehatan dunia (WHO) memperkirakan lebih dari 116 juta wanita (3,4%) mengalami SOPK di seluruh dunia (Azzis *et al.*, 2016). SOPK secara luas dianggap sebagai penyebab utama infertilitas pada wanita usia subur dengan kejadian sekitar 6% - 21%, dengan penyebab infertilitas antara lain faktor ovulasi (20-40%), faktor tuba dan peritoneal (30–40%), faktor pria (30–40%), dan sisanya sebagian besar tidak dapat dijelaskan (Navqi, *et al.*, 2020, Bulsara *et al.*, 2021).

Abnormalitas pulsasi GnRH yang terjadi pada penderita SOPK akan meningkatkan rasio LH/FSH, sehingga mengakibatkan gangguan proses folikulogenesis, steroidogenesis serta meningkatnya produksi androgen intra ovarium yang akhirnya mengakibatkan gangguan maturasi oosit (Dumesic *et al.*, 2015, Speroff *et al.*, 2020).

Penderita SOPK diketahui memiliki kualitas oosit yang kurang baik, dimana ini menyebabkan tingkat pembuahan dan implantasi yang rendah yang akhirnya

berakibat pada menurunnya angka kehamilan. Kondisi – kondisi ini menyumbang tingginya infertilitas pada SOPK (Li *et al.*, 2021).

Selain kualitas oosit yang buruk, kondisi resistensi insulin dan obesitas yang didapatkan pada penderita SOPK mendukung meningkatnya kejadian keguguran sebesar 30–50%, dimana dari kejadian keguguran tersebut sekitar 60,6% dikarenakan kelainan kromosom (Sun *et al.*, 2020).

Kisspeptin merupakan suatu kelompok neuropeptida yang memegang peranan penting di fungsi aksis hipotalamus – pituitari – gonad (HPG axis), dimana ekspresi maupun reseptornya dapat ditemukan di berbagai organ tubuh, antara lain di pusat hingga jaringan perifer seperti ovarium, terutama di sel granulosa, sel teka, kompleks cumulus oosit, dan corpus luteum (Harter *et al.*, 2018). Kisspeptin dapat merangsang pengeluaran gonadotropin melalui 2 mekanisme, secara tidak langsung melalui neuron kisspeptin yang berikatan dengan reseptornya akan merangsang neuron GnRH di hipotalamus, yang kemudian akan mensekresi LH dan FSH melalui rangsangan di hipofisis. Secara langsung neuron kisspeptin akan berikatan dengan reseptornya di hipofisis kemudian akan merangsang sekresi LH dan FSH (Hameed *et al.*, 2011, Basini *et al.*, 2018, Cao *et al.*, 2019).

Gangguan pada jalur umpan balik HPG yang mengakibatkan meningkatnya rasio LH/FSH, diduga berhubungan dengan timbulnya SOPK pada sekitar 35-90% penderita (Hameed *et al.*, 2011). Kisspeptin sendiri merupakan faktor utama regulasi sekresi dari LH / FSH. Peningkatan kadar kisspeptin pada penderita SOPK, mendukung teori bahwa sistem KISS1 yang meningkat (over active) mengarah pada peningkatan aktifitas dari jalur umpan balik HPG sehingga berakibat pada gangguan siklus menstruasi dan produksi androgen yang berlebih (Tang *et al.*,

2019). Peningkatan kadar kisspeptin pada penderita SOPK dibanding normal serta berkorelasi positif dengan LH dan Leptin (Ozay *et al.*, 2016) Kadar sirkulasi plasma kisspeptin secara signifikan lebih tinggi pada SOPK dengan BMI < 25 dibandingkan dengan penderita obese / berlebih (Araujo *et al.*, 2019).

Bone Morphogenic Protein (BMP) 15 memiliki fungsi penting sebagai penanda fertilitas pada manusia dan memegang peranan penting pada sel granulosa, perkembangan folikel dan kualitas embrio sehingga terganggunya ekspresi faktor tersebut berakibat pada infertilitas (Sanfins *et al.*, 2019). BMP15 mendorong pertumbuhan dan pematangan folikel, pengaturan sensitivitas sel granulosa folikel terhadap aksi FSH dan penentuan ovulasi, pencegahan apoptosis sel granulosa dan peningkatan kompetensi perkembangan oosit (Persani *et al.*, 2014).

Kualitas oosit ditentukan oleh faktor-faktor seperti kemampuan pematangan meiosis, pembuahan, perkembangan embrio yang baik dan berakhir pada kehamilan yang sehat. Terganggunya pertumbuhan folikel pada pasien SOPK, berakibat pada penurunan jumlah oosit/embrio yang baik, yang akhirnya meningkatkan angka infertilitas (Li *et al.*, 2021).

Oosit yang diambil dari folikel dengan kadar BMP15 yang tinggi, memiliki tingkat pembuahan yang lebih tinggi, pembelahan yang lebih baik serta memiliki potensi perkembangan embrio yang lebih baik dan berkualitas daripada oosit dari folikel dengan kadar BMP15 yang relatif rendah. Kadar BMP15 juga menunjukkan korelasi positif yang signifikan dengan tingkat E2 dan berkorelasi negatif dengan konsentrasi FSH di cairan folikel. Kualitas oosit merupakan faktor kunci dalam menentukan perkembangan embrio (Wu *et al.*, 2007). Dengan pertimbangan tersebut maka diusulkanlah BMP15 sebagai indikator kematangan sitoplasma oosit.

Pada penderita SOPK yang menjalani stimulasi ovarium untuk IVF didapatkan tingkat ekspresi mRNA BMPR2 dan Smad1 secara signifikan menurun pada sel granulosa serta ekspresi BMP15 dalam cairan folikel menurun secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Oleh karena itu, ini menunjukkan bahwa jalur pensinyalan BMP15/Smad1 dapat dikaitkan dengan apoptosis sel granulosa pada SOPK (Ciu *et al.*, 2017).

Pada penelitian ini kami menggunakan hewan coba yaitu tikus yang kami jadikan model SOPK dengan menggunakan androgen berupa testosteron propionat. Digunakannya hewan coba dikarenakan metode penelitian yang kami lakukan terbentur oleh masalah etika dimana tindakan pemeriksaan yang dilakukan terlalu invasive pada manusia. Tikus yang digunakan sebagai model SOPK melalui beberapa penelitian terdahulu, memiliki kemiripan dengan kondisi SOPK manusia sesuai kriteria Rotterdam, antara lain didapatkannya kondisi anestrous (tidak ovulasi / anovulasi) yang dibuktikan dengan hapusan vagina, serta pada pemeriksaan histopatologi didapatkannya sedikit folikel de graff dan corpus luteum, hiperthekosis, folikel kistik yang banyak dan dinding ovarium yang tebal serta keadaan resistensi insulin (Beloosesky *et al.*, 2004, Singh, 2005, Manneras *et al.*, 2007, Santoso, 2009).

Tujuan penelitian untuk melihat apakah didapatkan pengaruh kisspeptin terhadap kualitas oosit yang ditandai dengan bmp15 di ovarium tikus model SOPK, serta membuktikan apakah kisspeptin serum dapat mewakili kisspeptin ovarium karena secara teoritis seharusnya didapatkan hubungan yang linier antara kadar di serum dengan ekspresi di ovarium.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah kadar kisspeptin serum pada kelompok tikus model SOPK lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol ?
2. Apakah ekspresi kisspeptin ovarium pada kelompok tikus model SOPK lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol ?
3. Apakah ekspresi BMP15 ovarium pada kelompok tikus model SOPK lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol ?
4. Apakah didapatkan korelasi antara kadar kisspeptin serum, ekspresi kisspeptin ovarium dan ekspresi BMP15 ovarium pada tikus model SOPK?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mempelajari korelasi kadar kisspeptin serum, ekspresi kisspeptin ovarium dan ekspresi BMP15 ovarium pada tikus model SOPK

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan kadar kisspeptin serum pada kelompok tikus model SOPK lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol.
2. Membuktikan ekspresi kisspeptin ovarium pada kelompok tikus model SOPK lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol.
3. Membuktikan ekspresi BMP15 ovarium pada kelompok tikus model SOPK lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol.
4. Membuktikan adanya korelasi kadar kisspeptin serum, ekspresi kisspeptin ovarium serta ekspresi BMP15 ovarium pada tikus model SOPK.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

1. Menambah bukti ilmiah bahwa kadar kisspeptin serum lebih tinggi pada tikus model SOPK.
2. Menambah bukti ilmiah bahwa ekspresi kisspeptin ovarium lebih tinggi pada tikus model SOPK.
3. Menambah bukti ilmiah bahwa ekspresi BMP15 ovarium lebih rendah pada tikus model SOPK.
4. Menambah bukti ilmiah bahwa didapatkan korelasi antara kadar kisspeptin serum, ekspresi kisspeptin ovarium dan ekspresi BMP15 ovarium pada tikus model SOPK.
5. Sebagai dasar pengembangan penelitian selanjutnya terhadap terapi SOPK yang berhubungan dengan infertilitas melalui hewan coba.

1.4.2 Manfaat praktis

Dipergunakannya kisspeptin serum mewakili kisspeptin ovarium dalam hubungannya dengan BMP15 ovarium sebagai penanda kualitas oosit pada penderita SOPK tanpa harus melakukan pemeriksaan yang invasif pada oosit manusia.