

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Mekanisme endometriosis menyebabkan infertilitas sampai saat ini belum dapat dijelaskan sepenuhnya. Dari beberapa penelitian, endometriosis berhubungan dengan rendahnya angka kehamilan, dimana endometriosis diduga mempengaruhi proses implantasi embrio di endometrium dan keberhasilan kehamilan pada pasien yang menjalani *in vitro fertilization* (IVF) (Xu *et al.*, 2015). Fertilisasi dan tingkat pembelahan oosit juga dilaporkan oleh Carlberg *et al* lebih rendah pada wanita dengan endometriosis yang menjalani IVF dibandingkan wanita tanpa endometriosis. Hal ini diduga terkait dengan gangguan fungsi oosit, yang mungkin disebabkan oleh faktor inflamasi pada daerah pelvis wanita, di mana terjadi peningkatan konsentrasi sitokin inflamasi seperti *Tumor Necrosis Factor alpha* (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).

Patofisiologi terjadinya endometriosis disebabkan oleh adanya interaksi kompleks antara faktor genetik, imunologis, hormonal, dan lingkungan (Bulun, 2019; Agostinis *et al.*, 2021). Teori Sampson merupakan teori yang paling banyak diterima sebagai penyebab endometriosis (Gupta *et al*, 2015). Berdasarkan teori ini endometriosis merupakan konsekuensi dari aliran balik darah haid melalui saluran telur yang berlanjut dengan implantasi dan tumbuh di peritoneum dan ovarium. Beberapa data menyimpulkan bahwa penyimpangan respons imun yang tidak lazim di lingkungan zalir peritonum berperan besar pada patogenesis endometriosis dan

berhubungan dengan infertilitas (Hendarto, 2015).

Beberapa penelitian membuktikan telah terjadi peningkatan penanda inflamasi di serum dan zaliir peritoneum penderita endometriosis. Selain itu, keluhan nyeri pada penderita endometriosis dapat berkurang dengan pemberian obat nonsteroid anti inflamasi. Bukti diatas mendukung inflamasi kronis terlibat pada patogenesis endometriosis. Di zaliir peritoneum perempuan dengan endometriosis ditemukan banyak makrofag aktif dan sejumlah sitokin. Suatu protein mirip haptoglobin ditemukan berikatan dengan makrofag di zaliir peritoneum sehingga membuat makrofag tersebut kehilangan kemampuan fagositosis dan justru akan mengeluarkan beberapa sitokin pro-inflamasi, yaitu *Interleukin (IL)-6*, *Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF)*, *TNF- α* , *IL-1 β* , *IL-8*, *Regulated on Activation Normal T Expressed and Secreted (RANTES)* dan *Monocyte Chemotactic Protein (MCP)-1*(Hendarto, 2015).

Perkembangan endometriosis terkait dengan stres oksidatif telah diterima secara luas. Literatur menunjukkan bahwa stres oksidatif menjadi faktor potensial yang terlibat dalam patogenesis, pembentukan, dan perkembangan endometriosis. Stres oksidatif didefinisikan sebagai ketidakseimbangan antara *Reactive Oxygens Species (ROS)* dan antioksidan yang dapat menyebabkan respon inflamasi umum di rongga peritoneum. Akibatnya, terjadi kerusakan terus menerus pada lipid, protein membran sel, dan *Deoxyribonucleic Acid (DNA)* sel (Carvalho *et al.*, 2013).

Faktor inflamasi dan ROS mengganggu komunikasi sel oosit-granulosa dan menyebabkan folikulogenesis abnormal sehingga menghasilkan penurunan kualitas oosit. Selain itu, adanya faktor pro-inflamasi dan ROS juga mempengaruhi oosit seperti terjadinya *abnormal meiotic spindle*, *chromosomal misalignment* dan

penurunan produksi *Growth Differentiation Factor-9* (GDF-9) (Hendarto, 2015).

Peningkatan ROS di ovarium memicu terjadinya peroksidasi lipid pada rantai samping *Polyunsaturated Fatty Acid* (PUFA) dari membran plasma maupun organel intraseluler yang mengandung lipid (Mohammadi, 2019). Oosit diketahui memiliki kandungan lipid yang cukup tinggi, sehingga dapat sangat terpengaruh oleh proses peroksidasi lipid. Lipid memainkan berbagai peranan biologis di ovarium, antara lain sebagai sumber energi, mediator proses pengiriman sinyal, dan sebagai dasar penyusun plasma maupun membran organel (Dunning *et al*, 2014). Produk dari proses peroksidasi lipid seperti malondialdehida (MDA) dan radikal hidroksil akan terus berakumulasi sebagai hasil dari proses kerusakan dinding sel maupun organel intraseluler seiring dengan makin meningkatnya jumlah ROS. Oleh sebab itu malondialdehida merupakan salah satu produk sekunder proses peroksidasi lipid yang paling sering digunakan sebagai biomarker untuk kerusakan membran sel. Pemeriksaan kadar MDA dipilih sebagai salah satu indikator atau penanda biologis utama untuk menunjukkan derajat peroksidasi lipid maupun kerusakan oksidatif yang terjadi pada membran sel dan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) (Enechukwu *et al.*, 2019).

Dampak akibat peroksidasi lipid yang ditandai dengan tingginya kadar MDA dan radikal hidroksil akan menyebabkan kerusakan DNA oosit. Kerusakan DNA inti dan mtDNA akan menyebabkan kesalahan replikasi dan transkripsi DNA, pembelahan sel dan fungsi mitokondria. Secara khusus DNA mitokondria DNA (mtDNA) sangat rentan terhadap kerusakan oksidatif karena berada di bagian dalam membran mitokondria yang terletak di dekat rantai transpor elektron sehingga dampaknya akan terjadi penurunan proses metabolisme dan produksi energi seperti

sintesis *Adenosine Triphosphate* (ATP) yang berperan dalam proses maturasi oosit (Postawski *et al*, 2013).

Telah dijelaskan diatas, bahwa reaksi peroksidasi lipid pada oosit akan menyebabkan kerusakan DNA baik pada inti maupun mitokondria. Pada inti sel dan DNA mitokondria, *8-hydroxy-2-deoxyguanosine* (8-OHdG) adalah salah satu hasil dari kerusakan oksidatif yang diinduksi oleh radikal bebas khususnya radikal hidroksil (HO•). Produksi 8-OHdG disebabkan oleh karena terjadinya oksidasi pada salah satu basa penyusun DNA yaitu basa guanin (G). Basa guanin (G) sebagai basa nukleus yang paling poten terhadap radikal bebas akan teroksidasi dalam DNA genom sehingga dapat menyebabkan mutasi transversi atau *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNP) pada urutan nukleotida DNA. Saat ini 8-OHdG telah menjadi biomarker yang digunakan secara luas untuk menilai kerusakan DNA akibat kerusakan oksidatif (Valavanidis *et al*, 2009; Ock *et al.*, 2012). Penelitian yang dilakukan Seino *et al* mendapatkan bahwa peningkatan 8-OHdG mempengaruhi kualitas oosit dan diduga merupakan salah satu penyebab infertilitas penderita endometriosis (Valavanidis *et al*, 2009). Tingginya kadar 8-OHdG di oosit secara tidak langsung menyebabkan produksi ATP oleh mitokondria akan menurun. *Adenosine Triphosphate* (ATP) adalah sumber energi sel dan semua proses kompleks yang terjadi di dalam oosit sebelum ovulasi dan pembuahan (Hoshino, 2018). Pada mamalia, produksi ATP oleh mitokondria mutlak diperlukan agar oosit menjadi dewasa dan agar sel telur yang telah dibuahi terus berkembang. Menghambat produksi ATP mitokondria dalam oosit yang telah dibuahi dengan cepat memicu deregulasi homeostasis *Calcium* (Ca²⁺), yang berpuncak pada kadar dalam sitosol yang tinggi secara berkelanjutan Ca²⁺ dan menyebabkan kematian sel

(apoptosis). Penelitian oleh Zhao dan Li menyimpulkan bahwa kandungan ATP yang tinggi dalam oosit dan embrio berkorelasi dengan hasil reproduksi yang lebih baik pada pasien dengan infertilitas (Zhao *and* Li, 2012). Oosit dengan konsentrasi ATP yang lebih tinggi juga memiliki tingkat pembuahan dan blastosist yang lebih tinggi secara signifikan (Slotte *et al.*, 1990).

Penelitian ini mengajukan konsep bahwa DNA oosit akan mengalami kerusakan dengan mengetahui adanya peningkatan *8-hydroxy-2-deoxyguanosine* (8-OHdG) serta peningkatan malondialdehida (MDA) sebagai hasil dari peroksidasi lipid dengan radikal bebas khususnya radikal hidroksil pada oosit mencit model endometriosis dan non endometriosis. Mengingat penelitian pada manusia untuk mengetahui pengaruh endometriosis terhadap oosit terkendala etika, maka pada penelitian ini menggunakan oosit mencit model endometriosis.

Oosit yang digunakan diambil dari mencit model endometriosis dengan pertimbangan etik serta kemudahan teknik untuk mendapatkan oosit matang. Diharapkan dengan penelitian ini, secara khusus semakin menambah pengetahuan mekanisme endometriosis yang dapat menyebabkan kerusakan DNA oosit yang kemudian mengganggu proses pematangan pada oosit dan infertilitas pada umumnya.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah kadar malondialdehida (MDA) kelompok oosit mencit model endometriosis lebih tinggi dibandingkan oosit kelompok mencit non endometriosis ?

2. Apakah kadar *8-hydroxy-2-deoxyguanosine* (8-OHdG) kelompok oosit mencit model endometriosis lebih tinggi dibandingkan oosit kelompok mencit non endometriosis ?
3. Apakah ada hubungan malondialdehida (MDA) dan *8-hydroxy-2-deoxyguanosine* (8-OHdG) pada oosit mencit model endometriosis ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Membuktikan pengaruh endometriosis terhadap kadar malondialdehida (MDA) dan kadar *8-hydroxy-2-deoxyguanosine* (8-OHdG) oosit mencit model endometriosis.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan kadar malondialdehida (MDA) oosit kelompok mencit model endometriosis lebih tinggi dibandingkan kelompok mencit non endometriosis.
2. Membuktikan kadar *8-hydroxy-2-deoxyguanosine* (8-OHdG) oosit kelompok mencit model endometriosis lebih tinggi dibandingkan kelompok mencit non endometriosis.
3. Menilai hubungan kadar malondialdehida (MDA) terhadap kadar *8-hydroxy-2-deoxyguanosine* (8-OHdG) oosit mencit model endometriosis.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

1. Memberikan konfirmasi ilmiah tentang keterlibatan malondialdehida (MDA) dan *8-hydroxy-2-deoxyguanosine* (8-OHdG) dalam patogenesis endometriosis pada oosit mencit model endometriosis.

2. Menjadi dasar bagi penelitian selanjutnya untuk mengetahui lebih jelas efek endometriosis akibat radikal bebas terhadap kerusakan DNA oosit pada mencit model endometriosis.

1.4.2 Manfaat praktis

1. Memberikan informasi mengenai kemungkinan keterlibatan faktor stres oksidatif terhadap kualitas oosit pada penderita endometriosis.
2. Memberikan informasi mengenai kemungkinan perubahan strategi pengobatan endometriosis terutama berkaitan dengan penggunaan obat-obatan.