

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Endometriosis didefinisikan sebagai adanya jaringan menyerupai endometrium (*endometrial-like tissue*) di luar kavum uteri, yang menginduksi reaksi inflamasi kronis (Kennedy *et al.*, 2005), menimbulkan berbagai masalah kewanitaan meliputi *pelvic pain*, dispareuni, hingga infertilitas. Sekitar 30 hingga 50% wanita dengan endometriosis mengalami infertilitas dan 25 hingga 50% wanita dengan infertilitas mengalami endometriosis (Counsellor VS, 1938).

Mekanisme pasti bagaimana endometriosis mengganggu infertilitas belum sepenuhnya dipahami, walaupun berbagai hipotesis penyebabnya telah dipublikasikan. Kualitas dan tingkat pembelahan oosit dilaporkan lebih rendah pada wanita dengan endometriosis yang menjalani fertilisasi in vitro (FIV) dibandingkan wanita tanpa endometriosis (Carlberg *et al.*, 2000). Fadhlouli *et al* (2014) meneliti bahwa *pregnancy rate* bulanan pada wanita subur adalah 20%, dan angka ini menurun menjadi 2-10% pada wanita dengan endometriosis (Fadhlouli *et al.*, 2014).

Hendarto dkk (2010) 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 (Carlberg *et al.*, 2000). Oleh karena selama perkembangan folikel, khususnya sebelum lonjakan LH, adenosin trifosfat (ATP), piruvat, asam amino dan kolesterol diproduksi oleh sel

granulosa untuk disuplai ke oosit (Su *et al.*, 2007; Sugiura *et al.*, 2007), maka dengan adanya apoptosis pada sel granulosa akan mengganggu fungsi sel granulosa yang dapat menyebabkan gangguan pematangan pada oosit yang melibatkan pematangan inti dan sitoplasma. Pematangan sitoplasma meliputi replikasi dan redistribusi organel seperti mitokondria (Collado-Fernandez *et al.*, 2012).

Kualitas oosit didefinisikan oleh kemampuannya untuk menjalani pematangan meiosis, fertilisasi, perkembangan embrio yang baik dan kehamilan yang sukses. Kualitas-kualitas oosit ini diperoleh melalui pertumbuhan folikel yang melibatkan interaksi sel teka dan sel granulosa. (Nikbakht *et al.*, 2021). Mitokondria adalah salah satu organel terpenting yang berada pada *inner membrane* dalam menentukan kualitas oosit dimana mitokondria mengatur potensi perkembangan oosit melalui banyak jalur seperti pembentukan *adenosine triphosphate* (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 kebutuhan energi yang tinggi. (Chiaratti *et al.*, 2018). Dinamika mitokondria yang ada dalam oosit tersebut, menunjukkan bahwa mereka memainkan peran penting pada oosit dan perkembangan embrio (Wassarman dan Josefowicz, 1978; Jansen dan De Boer, 1998; Motta *et al.*, 2000). Karena mitokondria tidak direplikasi selama stadium pembelahan, keberadaan populasi mitokondria dalam oosit sangat penting untuk mempertahankan kelangsungan hidup yang sama dari setiap blastomer, yang akan mendapatkan mitokondrianya dari oosit. Penurunan kualitas oosit yang disebabkan

abnormalitas struktur dan fungsi mitokondria dapat menjadi faktor penting yang mempengaruhi fertilitas pasien dengan endometriosis. (Dumollard R *et al.*, 2007).

Pada endometriosis terjadi peningkatan berbagai sitokin inflamasi terutama TNF- α di dalam peritoneum. (Carlberg *et al.*, 2000). Ikatan TNF- α pada reseptornya di oosit memunculkan serangkaian proses yang mengakibatkan terjadinya defek pada rantai respirasi. Higuchi dkk menunjukkan bahwa TNF- α mampu menghambat aktivitas kompleks I *mitochondrial respiratory chain* (MRC). Hal ini menyebabkan berkurangnya produksi ATP yang diperlukan oleh oosit untuk tumbuh. Selain itu ikatan TNF- α dengan reseptornya juga memicu procaspase 8 menjadi aktif (caspase 8) yang menyebabkan kerusakan pada mitokondria melalui jalur apoptosis (Higuchi *et al.*, 1998).

Membran mitokondria tersusun utamanya dari fosfatidilkolin dan fosfoetanolamin, serta sedikit jumlah fosfolipid lain seperti asam fosfatidik dan kardioplin yang berperan penting dalam remodeling membran mitokondria (Vance, 2015). Kerusakan mitokondria akibat jalur apoptosis tersebut lebih lanjut menyebabkan kerusakan oksidatif pada kardioplin dan membran fosfolipid lainnya dalam membran mitokondria bagian dalam sehingga mengakibatkan peningkatan proton dan kebocoran ion yang masuk kembali melintasi membran dalam ke matriks mitokondria dan hilangnya sebagian gradien elektrokimia. Kardioplin juga merupakan komponen penting dari rantai transpor elektron, memberikan stabilitas untuk sitokrom / kompleks enzim di dalam membran mitokondria bagian dalam (Chicco & Sparagna; 2007). Ketika terjadi kerusakan oleh ROS / RNS, kardioplin yang teroksidasi akan memicu hilangnya fungsi transpor elektron (Houtkooper & Vaz, 2008). Berdasarkan mekanisme ini, penurunan kardioplin sebagai

mitochondrial breakdown product dihipotesiskan berpotensi menjadi biomarker endometriosis (May *et al.*, 2010).

Pengetahuan terkait kualitas oosit, yang digambarkan dengan morfologi dan karakteristik molekular, masih sangat terbatas disebabkan sangat sulitnya menemukan oosit *mature metafase II* (MII) sebagai sampel penelitian. Walaupun demikian oosit imatur yang diperoleh dari program IVF, yang tidak digunakan sebagai pengobatan klinis, dapat digunakan untuk mempelajari perubahan morfologi mitokondria oosit (Sanchez *et al*, 2017). Hingga saat ini belum ada penelitian lain selain oleh Xu B dkk (2015) yang mempelajari perubahan morfologi mitokondria oosit pada pasien endometriosis, sehingga penting untuk melakukan penelitian serupa guna memperkuat atau membantah kesimpulan terkait morfologi mitokondria pada oosit pasien endometriosis.

Penelitian ini untuk menganalisis pengaruh endometriosis pada oosit khususnya terkait dengan disfungsi mitokondria serta penurunan kadar kardiopilin oosit akibat kerusakan mitokondria oosit yang disebabkan endometriosis dengan mengajukan konsep bahwa mitokondria dalam oosit akan mengalami gangguan fungsi akibat kerusakan mitokondria oosit yang disebabkan oleh faktor inflamasi yang meningkat pada endometriosis, dan selanjutnya menyebabkan penurunan kadar kardiopilin sebagai *mitochondrial breakdown product*.

Penelitian ini merupakan cabang dari pohon penelitian tentang pengaruh endometriosis terhadap kualitas oosit. Penelitian lainnya memeriksa pengaruh endometriosis terhadap kadar ATP sel kumulus, jumlah mitokondria, tingkat maturasi oosit, kadar Malondialdehyde (MDA), 8-hydroxyguanosine (8-OHdG), kadar kalsium intraseluler, ekspresi cyclic dependent kinase 1 dan ekspresi cyclin b pada oosit pasca ovulasi mencit model endometriosis.

Oosit yang digunakan diambil dari mencit model endometriosis dengan pertimbangan etik serta kemudahan tehnik untuk mendapatkan oosit matang. Penelitian ini untuk menganalisis pengaruh endometrisis terhadap morfologi mitokondria oosit dan kadar kardiolipin oosit pada mencit model endometriosis. Sehingga dengan dilakukannya penelitian ini, diharapkan dapat memahami mekanisme endometriosis yang menyebabkan penurunan kualitas oosit melalui mekanisme perubahan morfologi dan *breakdown* membran mitokondria akibat endometriosis.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah morfologi mitokondria oosit pada mencit model endometriosis berbeda dibandingkan pada kelompok mencit non endometriosis?
2. Apakah kadar kardiolipin oosit pada mencit model endometriosis lebih rendah dibanding kelompok mencit non endometriosis?
3. Apakah terdapat hubungan perubahan morfologi mitokondria oosit dengan kadar kardiolipin oosit pada kelompok mencit model endometriosis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis pengaruh endometriosis terhadap morfologi mitokondria oosit dan kadar kardiolipin oosit pada mencit model endometriosis.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan adanya perbedaan morfologi mitokondria oosit pada kelompok mencit model endometriosis dibandingkan kelompok mencit non endometriosis.

2. Membuktikan kadar kardioliipin oosit pada kelompok mencit model endometriosis lebih rendah dibanding mencit non endometriosis.
3. Membuktikan terdapat hubungan perubahan morfologi mitokondria oosit dengan kadar kardioliipin oosit pada kelompok mencit model endometriosis.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

1. Menambah bukti ilmiah bahwa endometriosis dapat menyebabkan gangguan pada mitokondria oosit.
2. Menjelaskan pengaruh endometriosis terhadap mitokondria oosit pada kejadian oogenesis melalui perubahan morfologi mitokondria oosit.
3. Menambah bukti ilmiah bahwa kardioliipin merupakan *mitochondrial breakdown product* yang berpotensi sebagai biomarker endometriosis.
4. Sebagai dasar pengembangan ilmu lanjutan terhadap terapi endometriosis yang berhubungan dengan infertilitas.

1.4.2 Manfaat praktis

1. Dengan hasil penelitian ini, dapat dikembangkan terapi terkait pencegahan kerusakan mitokondria oosit untuk menjaga kualitas oosit pada penderita endometriosis sehingga akan meningkatkan keberhasilan program hamil pada pasien endometriosis.
2. Dapat dikembangkan monitoring terkait perbaikan mitokondria oosit berdasarkan kadar kardioliipin pada penderita endometriosis yang sedang menjalani terapi endometriosis maupun dalam program hamil pasien endometriosis.

3. Menunjang hipotesis pencegahan oksidasi kardiolipin sebagai target terapi yang menjanjikan.