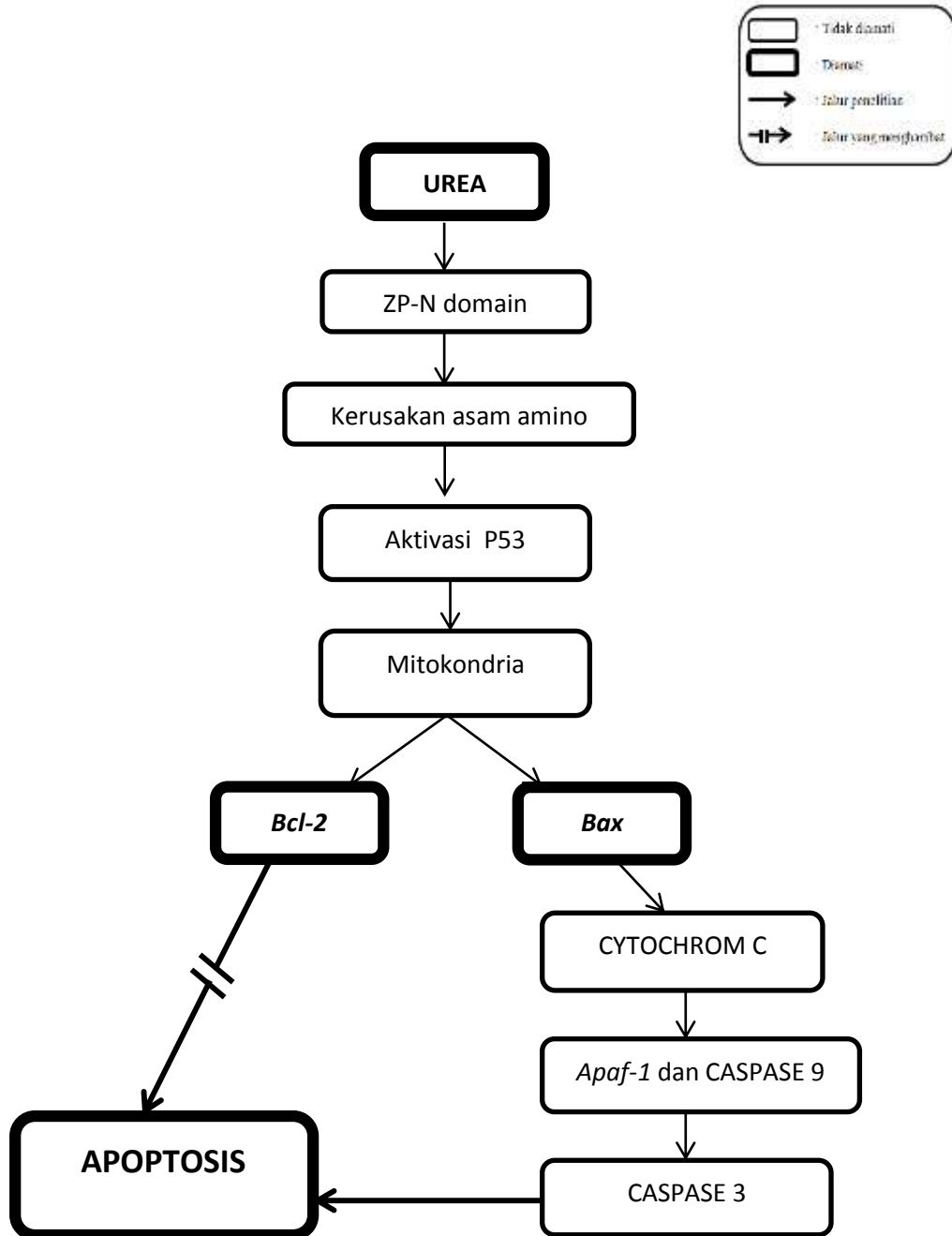


BAB 3 Kerangka Konseptual dan Hipotesis Penelitian

3.1 Kerangka Konseptual



Gambar 3.1. Pengaruh Urea terhadap Apoptosis

Rasio pemberian protein dalam pakan terhadap energi mempunyai pengaruh terhadap peningkatan urea dalam darah dan susu. Dalam proses maturasi *in vitro* urea dengan kadar konsentrasi yang tinggi dapat menginduksi *stress cell* dan proses denaturasi protein beserta konformasinya (Caflisch and Karplus, 1999).

Kerusakan oosit yang terpapar urea terjadi karena urea *docking* pada zona pellucida yang bernama ZP-N domain sehingga dapat mengganggu stabilitas homeostasis oosit karena urea bersifat *cytotoxic* dan dapat merusak beberapa asam amino pada oosit sehingga terjadi deplesi asam amino yang menyebabkan kerusakan pada inti, membran dan organel. Selain terjadi deplesi asam amino, ATP menjadi berkurang. Dalam hal ini ATP berperan untuk kelangsungan hidup oosit. Kerusakan-kerusakan pada oosit membuat oosit harus meningkatkan ATP intraseluler (Donald and Zachary, 2007).

Respons terhadap *stress cell* akan mengaktivasi p53 dari kerusakan inti. Jalur yang mengatur translokasi p53 ke mitokondria diatur oleh *post-translational modifications*. p53 berperan seperti *BH3-only protein* untuk menginduksi permeabilitas membran luar mitokondria dan menghambat antiapoptotik (*Bcl-2*, *Bcl-xl*, *Mcl-1*) serta mengaktifkan proapoptotik (*Bak*, *Bax*) dan memicu apoptosis. Selain itu, ekspresi berlebih *Bcl-2* akan menghilangkan akumulasi p53 di dalam mitokondria (Marchenko *et al*, 2000; Leu *et al*, 2004).

Gen p53 terlibat dalam berbagai peristiwa termasuk stimulasi perbaikan DNA dan apoptosis (Evan dan Little, 1998). Keluarga *Bcl-2* adalah sistem penting yang mengatur respon apoptosis. Gen *Bcl-2* dan protein yang bersesuaian dapat menghambat atau memproses apoptosis (Adams dan Cory, 1998). Faktor

antideath dari keluarga *Bcl-2* mencegah pelepasan Cytochrom C dari mitokondria sehingga menstabilkan membran mitokondria. Namun anggota proapoptosis dari keluarga *Bcl-2* dapat menyebabkan permeabilitas membran terganggu dan ketidakseimbangan ion (Sadoul, 1998). Jika kerusakan DNA parah maka p53 memulai kematian sel dengan merangsang *Bax* yang merupakan anggota proapoptosis dari keluarga *Bcl-2* pada membran mitokondria sehingga permeabilitas membran terganggu dan Cytochrom C keluar. Cytochrom C diaktifkan oleh caspase-9 pada gilirannya akan merangsang caspase-3 yang merupakan eksekutor apoptosis (Kumar *et al.*, 2010; Schulz, 2007).

Hipotesis Penelitian

1. Suplementasi urea pada media maturasi *in vitro* dapat menaikkan ekspresi *Bax*.
2. Suplementasi urea pada media maturasi *in vitro* dapat menurunkan ekspresi *Bcl-2*.
3. Suplementasi urea pada media maturasi *in vitro* oosit sapi dapat menaikkan rasio *Bax/Bcl-2*.