

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Reseptivitas endometrium menjadi salah satu fokus pada penelitian tentang kehamilan pada beberapa tahun terakhir. Kegagalan kehamilan terjadi ketika endometrium tidak dalam keadaan siap untuk implantasi embrio. Reseptivitas endometrium adalah keadaan fisiologis di mana endometrium memperoleh fenotip adhesif yang memungkinkan implantasi embrio dan terjadi selama periode waktu tertentu yang dikenal sebagai jendela implantasi pada pertengahan fase sekresi endometrium. Pada fase ini endometrium sangat bergantung dengan keberadaan progesteron endogen atau eksogen dan stimulasi  $17\beta$ -estradiol. Jendela implantasi terjadi antara hari 19 dan 21 dari siklus menstruasi dan 7 hari setelah lonjakan *Luteinizing Hormone* (LH). Implantasi hanya bisa terjadi saat endometrium berada pada fase reseptifnya (Horcajadas, 2018 ; Valenciano, 2018).

Sebuah studi menunjukkan bahwa reseptivitas endometrium memiliki peran sebesar 60% terhadap kejadian kegagalan implantasi (Xu, 2016). Penelitian lain yang dilakukan di India menemukan bahwa 25% kegagalan implantasi diketahui diakibatkan oleh reseptivitas endometrium (Mahajan, 2015). Sebanyak 30% infertilitas sekunder pada perempuan diakibatkan oleh kegagalan implantasi dan gangguan reseptivitas endometrium menjadi salah satunya (Mascarenhas, 2012; Wang, 2018; Zhao *et al.*, 2013). Salah satu faktor yang dapat mengganggu reseptivitas endometrium adalah stres (Fritz, 2011).

Gangguan reseptivitas endometrium dapat disebabkan oleh beberapa faktor, seperti adanya gangguan pada aksis Hipotalamus–Pituitari–Gonad (HPG) akibat aktivasi aksis Hipotalamus–Pituitary–Adrenal (HPA) oleh stres. Aktivitas *Corticotrophine Releasing Hormone* (CRH) yang berlebihan di hipotalamus, sebagai respon terhadap stres, menjadi mekanisme untuk supresi GnRH. Selanjutnya, sebagai usaha tubuh dalam beradaptasi dengan stres menyebabkan diproduksinya suatu hormon glukokortikoid yaitu kortikosteron (kortisol pada manusia dan kortikosteron pada hewan pengerat) oleh kelenjar adrenal. Peningkatan kadar kortikosteron secara tidak langsung dapat menimbulkan gangguan pada pulsasi GnRH sehingga menyebabkan penurunan jumlah hormon gonadotropin yang diproduksi oleh hipofisis anterior (Guillemin *et al.* , **dalam** Guyton, 2016 ;Whirledge, 2017). Kortikosteron merupakan mediator penting dalam banyak kejadian seluler seperti modulasi apoptosis, termasuk di ovarium, karena ovarium adalah salah satu target organ kerja kortikosteron (da Costa *et al.*, 2017; Scarlet *et al.*, 2017). Dampak lain adanya aktivasi aksis HPA terjadi pada aksis Hipotalamus-Pituitari-Ovarium (HPO). Peningkatan jumlah kortikosteron dalam tubuh menyebabkan gangguan pulsasi GnRH sehingga dapat menyebabkan penurunan jumlah *Follicle Stimulating Hormone* (FSH) yang diproduksi oleh hipofisis dan mengganggu pertumbuhan folikel pada ovarium (Whirledge, 2017).

Kortikosteron menekan pembentukan hormon estrogen dan progesteron di ovarium. Peningkatan kortikosteron mengakibatkan pembentukan kadar hormon estrogen dan progesteron di ovarium ditekan. Stroma endometrium memiliki reseptor estrogen (ESR1/ER $\alpha$  dan ESR2/ER $\beta$ ) dan reseptor progesteron (PGR). Penurunan kadar hormon estrogen dan progesteron di ovarium juga berdampak

pada jumlah ESR1/ER $\alpha$ , ESR2/ER $\beta$  dan PGR di stroma endometrium ikut mengalami penurunan sehingga jumlah esterogen dan progesteron yang diterima oleh endometrium juga mengalami penurunan (Godinjak, 2014; Marquardt, 2019; Young, 2013).

Salah satu biomarker yang turut berperan dalam menentukan reseptivitas endometrium adalah HBEGF. *Heparin Binding Epidermal Growth Factor* (HBEGF) termasuk dalam famili *Epidermal Growth Factor* (EGF) yang berikatan dengan proteoglikan heparan sulfat dan reseptor EGF, yang mempengaruhi interaksi sel ke sel dan merupakan '*esterogen progesteron dependen*'. HBEGF diperlukan untuk desidualisasi normal sel-sel stroma endometrium untuk mencapai keadaan reseptif dalam endometrium dan untuk inisiasi implantasi. HBEGF telah diidentifikasi sebagai mediator awal interaksi embrio-uterin selama implantasi dan diekspresikan baik dalam blastokista dan di dalam endometrium selama implantasi serta berperan dalam menstimulasi perkembangan embrio pada saat *hatching*. Tingginya hormon kortikosteron menyebabkan gangguan homeostasis di endometrium akibat ditekannya pembedakan esterogen dan progesteron di ovarium yang berakibat menurunnya kadar HBEGF (Horcajadas, 2018 ; Wang, 2018). Ketika kadar HBEGF menurun akibat adanya stres kronis maka jumlah reseptor ErbB4 dan HBEGF matur yang dilepaskan di endometrium akan menurun. ErbB4 memiliki peran yang penting dalam menstimulasi implantasi blastosit. ErbB4 pada endometrium akan berkomunikasi secara jukstakrin dengan ErbB1 yang terdapat pada blastosit. Komunikasi kedua reseptor ini merupakan kunci penting dalam mediasi implantasi (Fang, 2016 ; Lim, 2009).

Oleh karena itu, HBEGF menjadi penting untuk biomarker dari reseptivitas endometrium bila dikombinasikan dengan biomarker lainnya.

Stresor dalam kehidupan sehari-hari tidak dapat diprediksi dengan bentuk yang bermacam-macam, apabila individu tidak mampu mengatasi paparan stres, maka paparan yang terjadi secara terus menerus menimbulkan kondisi kronis. Pemberian stres kronis dalam penelitian ini menggunakan metode *Chronic Unpredictable Mild Stress (CUMS)*. *Chronic Unpredictable Mild Stress* adalah pemberian berbagai perlakuan sebagai stresor dan menyerupai stresor kehidupan sehari – hari yang tidak terlalu berat namun terus menerus (Maramis, 2015). Metode ini terbukti meningkatkan kadar kortikosteron secara signifikan dalam waktu 20 hari (López-López *et al.*, 2016). Stres kronis meningkatkan sintesis dan sekresi glukokortikoid. Peningkatan glukokortikoid adalah biomarker untuk stres dan gangguan depresi (Joseph, 2017). Menurut Gong (2015), keberadaan kortikosteron dan kortikosteron pada serum tikus berbeda dan berkorelasi erat dengan dinamika kondisi fisiologis atau stres. Kortikosteron adalah biomarker terkait adaptasi kronis, sedangkan kortikosteron lebih merefleksikan stres akut yang berat.

Sampai saat ini belum ada penelitian pengaruh stres kronis terhadap gangguan reseptivitas endometrium untuk itu perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh perubahan hormon kortikosteron akibat stres kronis terhadap ekspresi HBEGF sebagai gambaran gangguan reseptivitas pada endometrium.

## 1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah untuk penelitian ini sebagai berikut :

1. Apakah stres kronis dapat menurunkan ekspresi HBEGF pada endometrium *Rattus novergicus*?
2. Apakah peningkatan kadar kortikosteron serum menurunkan ekspresi HBEGF pada endometrium *Rattus novergicus*?
3. Apakah peningkatan kadar kortikosteron dapat menurunkan ekspresi HBEGF pada endometrium *Rattus novergicus*?

## 1.3 Tujuan

### 1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis pengaruh peningkatan kadar kortikosteron akibat stres kronis terhadap penurunan ekspresi HBEGF pada *Rattus novergicus*.

### 1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis stres kronis dalam meningkatkan kadar HORMON kortikosteron pada *Rattus novergicus*.
2. Menganalisis stres kronis dalam menurunkan ekspresi HBEGF endometrium pada *Rattus novergicus*.
3. Menganalisis hubungan peningkatan kadar kortikosteron dalam serum menurunkan ekspresi HBEGF endometrium pada *Rattus novergicus*.

## **1.4 Manfaat**

### **1.4.1 Manfaat teoritis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi dan rujukan bagi pengembangan ilmu pengetahuan terutama patofisiologi stres kronis terhadap gangguan reseptivitas endometrium. Disamping itu hasil penelitian ini sebagai pelengkap data penelitian – penelitian sebelumnya.

### **1.4.2 Manfaat praktis**

Bagi praktisi, dalam jangka panjang hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan manajemen stres klien untuk masuk dalam pelayanan kesehatan yang komprehensif.