

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Aborsi masih merupakan masalah dalam bidang kedokteran, karena angka kejadian aborsi masih tinggi. Di seluruh dunia peraturan aborsi sangat beragam, hampir 55 juta tindakan aborsi dilakukan setiap tahun (1/5–1/3 dari seluruh kehamilan). *World Health Organization* (WHO) memprediksi bahwa di Asia Tenggara terdapat 4,2 juta aborsi setiap tahun, termasuk 750.000 hingga 7,5 juta aborsi di Indonesia (Burns and Lovich, 2000; Coeytaux *et al.*, 1997; Djaja, 2002).

Di Indonesia dilaporkan terdapat sekitar 5 juta kehamilan per tahun dengan kejadian abortus kurang lebih 37 kasus untuk setiap 1.000 wanita pada usia reproduktif (15-25 tahun). Pada tahun 2006 ditemukan sebanyak 42.354 orang dengan riwayat abortus dan jumlah pasien meninggal dunia sebanyak 205 orang (Sulaiman dkk, 2003).

Mekanisme pasti yang bertanggung jawab atas peristiwa abortus tidak selalu tampak jelas. Pada beberapa bulan pertama kehamilan, ekspulsi hasil konsepsi yang terjadi secara spontan hampir selalu didahului kematian embrio atau janin, namun pada kehamilan beberapa bulan berikutnya sering janin sebelum ekspulsi masih hidup dalam uterus. Kematian janin sering disebabkan oleh abnormalitas pada ovum atau zigot atau oleh penyakit sistemik pada ibu (Wibowo and Wiknjastro, 2002; Cunningham *et al.*, 2005).

Kelainan pada uterus dapat terjadi dengan kelainan akuisita dan kelainan yang timbul dalam proses perkembangan janin, defek duktus mulleri yang dapat terjadi secara spontan. Cacat uterus akuisita yang berkaitan dengan abortus adalah *leiomioma* dan perlekatan intrauteri. Keadaan tersebut disebabkan oleh destruksi endometrium yang sangat luas. Selanjutnya hal ini mengakibatkan amenore dan abortus habitualis yang diyakini terjadi akibat endometrium yang kurang memadai untuk mendukung implantasi hasil pembuahan (Stoval, 2002; Cunningham *et al.*, 2005). Sehingga kegagalan implantasi embrio pada endometrium akan menimbulkan abortus.

Komponen implantasi embrio sangat tergantung pada aspek biokimia dan molekuler endometrium. Implantasi penting dalam kehamilan karena melibatkan proses molekuler dan seluler, sehingga bisa menghasilkan pertumbuhan dan diferensiasi uterus, adhesi blastosis, invasi serta pertumbuhan plasenta (Guzeloglu-Kayisli *et al.*, 2009).

Selama berlangsungnya fusi antara uterin endometrium dan konseptus maka akan berlangsung aktivitas biokimia. Hal ini dapat mempengaruhi perkembangan konseptus dan respon uterus (Imakawa *et al.*, 2004). Perkembangan embrio preimplantasi adakalanya mengalami gangguan sehingga tidak semua embrio preimplantasi dapat mengalami nidasi dan implantasi. Hal ini ditunjukkan dari hasil transfer blastosis manusia yaitu sekitar 47%-60% yang berhasil mengalami implantasi dan hamil (Fong *et al.*, 2001).

Keberhasilan implantasi dihasilkan oleh komunikasi sel-sel antara blastosis dan uterus (Ding *et al.*, 2002). Pada beberapa spesies mamalia, faktor pertumbuhan berperan penting dalam pengaturan perkembangan blastosis,

regulasi seluler dan embrio maternal. Pengamatan pada mamalia, bahwa faktor pertumbuhan dan reseptornya ditandai oleh perkembangan embrio dan kondisi organ reproduksi. Sejumlah faktor pertumbuhan telah memberikan pengaruh bagi perkembangan embrio yaitu, proporsi perkembangan embrio hingga tahap blastosis, jumlah sel blastosis, metabolisme dan apoptosis diduga berfungsi dalam embrio serta diantara embrio dan organ reproduksi sebelum berlangsungnya implantasi (Hardy and Spanos, 2002).

Beberapa komponen yang berperan dalam proses implantasi diantaranya sitokin, molekul adhesi (*adhesion molecules*) (Giudice and Linda, 1999; Inan *et al.*, 2004), enzim proteolitik (Bulletti *et al.*, 2005) serta *growth factor* (Lim and Dey, 2009). Integrin dan fibronektin (Inan *et al.*, 2004), trophinin, tastin dan blystin adalah molekul adhesi yang diekspresikan baik pada blastosis dan endometrium uterus dan diyakini berperan dalam proses implantasi (Nakayama *et al.*, 2003).

Molekul-molekul tersebut merupakan protein fungsional yang mengaktivasi sinyal dalam sel selama proses implantasi berlangsung. Protein fungsional yang mengatur proses biologis tertentu dikenal dengan istilah *regulatory* protein. Molekul *regulatory* protein merupakan protein yang umumnya terekspresi pada waktu yang singkat dan dengan pengambilan kembali (*withdrawl*) yang cepat (Naz *et al.*, 2005; Martin *et al.*, 2006). Devlin (2011) menyatakan bahwa *regulatory* protein secara kualitatif disekresi bergantung pada kebutuhan, situasi internal sel atau organisme.

*Regulatory* protein yang disekresikan saat implantasi dapat digolongkan sebagai *signalling* protein (Krauss, 2003; Devlin, 2011). *Signalling* protein dalam

proses implantasi merupakan protein yang berperan dalam proses adhesi sel melalui aktivasi sinyal dalam sel (Krauss, 2003). Protein tersebut disekresikan dalam jumlah yang kecil, dengan jumlah bervariasi bergantung pada perbedaan ukuran dan kelarutan relatif dalam air (Devlin, 2011).

Molekul-molekul adhesi terutama diregulasi pada membran plasma selama kehamilan awal berperan sebagai reseptor pada blastosis. Kelompok molekul sel adhesi ini dikenal dengan *cell adhesion molecules* (CAMs) yang terdiri atas beberapa anggota seperti protein *integrin*, *selectin*, *cadherin* dan *immunoglobulin*. Protein integrin diekspresikan pada fase mid-luteal yang berfungsi sebagai *marker* pada proses permulaan implantasi. (Kabir-Salmani *et al.*, 2008).

Protein integrin merupakan glikoprotein (membran) yang terdiri atas sub unit dan serta mampu mengikat berbagai komponen matriks ekstraselular dan molekul-molekul adhesi. Disamping itu integrin juga berperan dalam mempengaruhi dan memperantarai adhesi, migrasi, invasi dan signal selular. Diketahui bahwa integrin  $\alpha 3$  dan  $\beta 1$  adalah sebagai *marker* pada uterus. Integrin  $\alpha 3$  memperlihatkan ekspresi yang tinggi pada penempelan embrio, sehingga integrin  $\alpha 3$  dihubungkan dengan masalah infertilitas (Staun-Ram and Eliezer, 2005). Protein integrin  $\alpha 3$  adalah penanda biologis untuk menentukan reseptivitas uterus pada periode preimplantasi. Rendahnya ekspresi integrin  $\alpha 3$  pada endometrium akan menurunkan reseptivitas uterus pada saat implantasi. Terganggunya reseptivitas uterus akan menyebabkan gangguan pada proses implantasi sehingga meningkatkan angka kejadian abortus (Baktiana and Budi, 2009).

Protein lainnya yaitu selectin adalah golongan glikoprotein dan termasuk pada kelompok molekul adhesi atau *cell adhesion molecules* (CAMs) yaitu berupa P-selectin, L-selectin dan E-selectin yang dapat dijumpai pada blastosis manusia seperti pada sel epitel endometrium. Protein selectin di dalam uterus, memiliki peranan sebagai pengaturan penting terhadap blastosis (Kabir-Salmani *et al.*, 2008).

Embrio yang akan berimplantasi memproduksi berbagai macam zat, salah satu diantaranya adalah Interleukin-1 (IL-1) yang selama perkembangannya akan memberikan sinyal kepada maternal. Interaksi antara embrio yang akan berimplantasi di endometrium maternal melalui jalur otokrin dan parakrin sitokin. Interleukin-1 terlibat erat pada fisiologi endometrium dan perkembangan embrio preimplantasi (Abbas *et al.*, 2000; Mor and Abrahams, 2002; Huang *et al.*, 2001).

Lebih lanjut dijelaskan bahwa, growth factor ternyata memiliki kemampuan menghasilkan sinyal protein dan mampu menginduksi proliferasi dan diferensiasi sel-sel. Berbagai growth factor beserta reseptornya ketika berada di bagian uterus, adalah penting untuk berlangsungnya proses implantasi terutama pada invasi sel trofoblas. Diantara kelompok growth factor tersebut antara lain EGF, TGF- $\beta$ , dan VEGF. Dalam penelitian dengan menggunakan hewan mencit, diketahui bahwa apabila terjadi defisiensi EGF selama kehamilan maka dapat menyebabkan retardasi pertumbuhan intrauterin bahkan menyebabkan abortus (Guzeloglu-Kayisli *et al.*, 2009).

Senyawa kimia yang masuk ke dalam tubuh manusia atau hewan dengan dosis, waktu dan cara pemberian tertentu telah banyak dilaporkan menyebabkan kelambatan perkembangan embrio dan embrio menjadi abnormal. Selain efek

tersebut senyawa kimia dapat menyebabkan penurunan indeks mitosis pada sel, baik sel tubuh ataupun sel embrio (blastomer) serta menyebabkan terjadinya aberasi kromosom. Penurunan indeks mitosis dapat menyebabkan kelambatan pembelahan sel, jika waktu pembelahan sel lambat maka akan menyebabkan kelambatan perkembangan suatu organisme (Riyanto, 2007).

Pada saat ini minat masyarakat untuk memanfaatkan kembali tumbuhan-tumbuhan sebagai obat semakin meningkat. Hal ini disebabkan oleh karena efek sampingnya yang relatif sedikit. Berbagai jenis tumbuhan di Indonesia digunakan oleh masyarakat sebagai sumber bahan obat alam untuk pengobatan secara tradisional. Salah satu tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan obat tradisional adalah rumput teki. Namun belum banyak masyarakat yang memanfaatkannya karena informasi ilmiah yang menunjang masih kurang.

Senyawa kimia, berupa minyak esensial yang terkandung dalam umbi rumput teki terdiri atas senyawa -Cyperone, myrtenol, caryophyllene oxide, -selinene dan -pinene (Lawal and Adebola, 2009). Selain kandungan tersebut, rimpang rumput teki juga mengandung terpenoid, flavonoid, b-sitosterol dan asam askorbat. Komposisi terpenoid yang utama adalah cyperene (Meena, 2010).

Rumput teki dipercaya memiliki banyak khasiat dan merupakan tanaman serba guna, banyak digunakan dalam pengobatan tradisional di seluruh dunia untuk mengobati kejang perut, luka, bisul dan lecet (Lawal and Adebola, 2009). Selain itu umbi rumput teki juga dapat digunakan sebagai antiarthritis, analgesic dan antikonpulsan (Biradar *et al.*, 2010; El-Gohary, 2004). Sejumlah khasiat farmakologi dan biologi termasuk anticandida, antiinflamasi, antidiabetes, antidiarrhoeal, sitoprotektif, antimutagenik, antimikroba, antibakteri, antioksidan,

khasiat analgesik, antipiretik, sitotoksik dan apoptosis telah dilaporkan untuk tanaman ini (Lawal dan Adebola, 2009).

Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pemberian ekstrak umbi rumput teki pada fase estrus mencit dapat menyebabkan peningkatan lebar uterus, sedangkan pada fase metestrus menyebabkan peningkatan bobot uterus. Selanjutnya pada fase diestrus dan fase metestrus menyebabkan perubahan struktur histologi berupa kerusakan pada ketiga lapisan uterus (Busman, 2008). Secara umum pemberian ekstrak umbi rumput teki tidak berpengaruh terhadap struktur histologi ulas vagina, tetapi dapat mempersingkat waktu masa subur pada fase proestrus dan estrus mencit (Busman, 2013). Busman dan Muhartono (2013) menyatakan bahwa ekstrak umbi rumput teki dapat meningkatkan ketebalan endometrium mencit.

Berkurangnya keberhasilan implantasi embrio disebabkan oleh implantasi embrio mengalami gangguan sehingga tidak semua embrio mengalami implantasi (Chaouat *et al.*, 1997). Pada hasil penelitian ekstrak kloroform dan metanol umbi rumput teki, diketahui memiliki efek sitotoksik terhadap sel HeLa dan sel SiHa (sel kanker serviks) (Susianti, 2009). Kilani *et al.*, (2008) telah melakukan penelitian dengan cara menguji umbi rumput teki pada sel leukemia (L1210). Hasilnya menunjukkan adanya efek sitotoksik dengan cara menginduksi apoptosis. Sehubungan dengan hal ini ekstrak umbi rumput teki mengindikasikan terjadinya disfungsi endometrium. Kondisi seperti ini dapat dijadikan sebagai klinikan *marker* pada penilaian reseptivitas endometrium bagi wanita infertil.

Reseptivitas uterus penting bagi implantasi embrio dan diregulasi oleh hormon estrogen dan progesteron ovarium. Beberapa sitokin dan growth factor berperan penting dalam implantasi embrio dibawah pengaruh hormon-hormon

ovarium. Diketahui bahwa apabila selama berlangsungnya implantasi, fungsi molekul-molekul ini mengalami gangguan maka berakibat pada kegagalan implantasi bahkan bersifat sebagai infertilitas (Hamid and Zuki, 2012).

Saat ini penelitian menggunakan ekstrak umbi rumput teki telah berkembang, namun belum banyak penelitian yang dilakukan untuk mengetahui efek terhadap mekanisme implantasi embrio. Oleh sebab itu perlu dilakukan penelitian lebih mendalam mengenai mekanisme implantasi embrio yang melibatkan sejumlah *molecular marker* yang diekspresikan oleh uterus atau blastokis, terutama pengaruh protein integrin  $\alpha 3$ , L-selectin, IL-1 dan EGF (Epidermal Growth Factor).

Penelitian ini berpotensi menemukan penyebab gangguan yang mempengaruhi perkembangan implantasi embrio secara molekuler selama berlangsungnya implantasi. Hal ini dapat memberikan gambaran yang merugikan sehingga dapat menyebabkan gangguan selama periode implantasi, terutama perihal interaksi yang kompleks antara blastokista dan uterus yang memerlukan koordinasi ekspresi beberapa protein secara terintegrasi. Selain itu penelitian ini penting dilakukan mengingat pemanfaatan umbi rumput teki secara luas telah dilakukan oleh masyarakat untuk mengobati berbagai penyakit, tetapi membawa dampak negatif terhadap kehamilan.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dari latar belakang diatas, maka dapat dibuat rumusan beberapa masalah penelitian sebagai berikut.

1. Apakah ada pengaruh pemberian fraksi minyak atsiri umbi teki terhadap kadar integrin  $\alpha 3$  uterus mencit pada periode implantasi ?

2. Apakah ada pengaruh pemberian fraksi minyak atsiri umbi teki terhadap kadar L-selectin uterus mencit pada periode implantasi ?
3. Apakah ada pengaruh pemberian fraksi minyak atsiri umbi teki terhadap kadar interleukin-1 (IL-1 ) uterus mencit pada periode implantasi ?
4. Apakah ada pengaruh pemberian fraksi minyak atsiri umbi teki terhadap kadar epidermal growth factor (EGF) uterus mencit pada periode implantasi ?

### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh fraksi minyak atsiri umbi teki terhadap kadar integrin  $\alpha 3$ , L-selectin, interleukin-1 (IL-1 ) dan epidermal growth factor (EGF) uterus mencit pada periode implantasi.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan ada pengaruh pemberian fraksi minyak atsiri umbi teki terhadap protein integrin  $\alpha 3$  uterus mencit pada periode implantasi.
2. Membuktikan ada pengaruh pemberian fraksi minyak atsiri umbi teki terhadap protein L-selectin uterus mencit pada periode implantasi.
3. Membuktikan ada pengaruh pemberian fraksi minyak atsiri umbi teki terhadap interleukin-1 (IL-1 ) uterus mencit pada periode implantasi.
4. Membuktikan ada pengaruh pemberian fraksi minyak atsiri umbi teki terhadap epidermal growth factor (EGF) uterus mencit pada periode implantasi.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Hasil dari penelitian ini mampu menjelaskan mekanisme molekuler terhadap proses implantasi embrio pada endometrium. Diharapkan penelitian ini bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan dapat digunakan sebagai landasan teoritis mengenai molekul protein apa saja yang diekspresikan endometrium uterus pada periode implantasi embrio.

Selain itu, penelitian ini diharapkan menemukan dosis fraksi minyak atsiri umbi teki yang sesuai dan aman untuk dikonsumsi, sehingga mekanisme kegagalan impantasi dapat dijelaskankan lebih lanjut.

### 1.4.2 Kepentingan Masyarakat

Memberikan informasi kepada masyarakat khususnya perempuan hamil, bahwa harus hati-hati dalam penggunaan umbi rumput teki karena dapat menimbulkan abortus.

