

DAFTAR ISI

| | |
|--|-------------|
| | Hal |
| HALAMAN JUDUL | i |
| LEMBAR PENGESAHAN | ii |
| PERNYATAAN..... | iii |
| KATA PENGANTAR..... | iv |
| DAFTAR ISI..... | vii |
| DAFTAR TABEL..... | x |
| DAFTAR GAMBAR..... | xii |
| DAFTAR LAMPIRAN | xiii |
| DAFTAR SINGKATAN..... | xiv |
| INTISARI..... | xvi |
| ABSTRACT | xvii |
| BAB I PENDAHULUAN..... | 1 |
| A. Latar Belakang..... | 1 |
| B. Rumusan Masalah..... | 5 |
| C. Tujuan Penelitian..... | 6 |
| D. Manfaat Penelitian..... | 7 |
| E. Keaslian Penelitian | 7 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA..... | 10 |
| A. Endometriosis | 10 |
| 1. Klasifikasi, definisi, dan gejala klinis endometriosis | 10 |
| 2. Immunobiologi endometriosis | 14 |
| a. Fenomena autoimun | 14 |
| b. <i>Cell-Mediated immunity</i> | 15 |
| 3. Hubungan sitokin dan <i>growth factor</i> dengan endometriosis..... | 15 |
| a. RANTES | 16 |
| b. Interleukin-1 | 16 |
| c. Interleukin-6 | 19 |
| d. <i>Tumor Necrosis Factors</i> (TNFs) | 20 |
| e. <i>Vascular endothelial growth factor</i> | 21 |
| B. Stres Oksidatif | 22 |
| C. Reaktif Oksigen Spesies (ROS)..... | 23 |
| 1. Reaktif oksigen spesies (ROS) pada cairan peritoneum..... | 24 |
| 2. Stres oksidatif dan endometriosis | 26 |
| 3. Radikal bebas dan endometriosis | 27 |
| 4. <i>Reactive oxygen spesies</i> dan ovarium..... | 28 |
| 5. <i>Nitric oxide</i> (NO)..... | 29 |
| 6. <i>Nitric oxide synthase</i> dan ovarium | 32 |
| D. Interleukin-1 β dan Nitrit Oksida..... | 39 |
| E. <i>Reactive Oxygen Spesies</i> (ROS), Spindel dan Kromosom | 40 |
| F. Fragmentasi <i>Deoxyribonucleic Acid</i> (DNA) | 41 |
| G. Polimorfisme <i>Deoxyribonucleic Acid</i> (DNA) | 44 |
| H. Polimorfisme <i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i> (eNOS) | 49 |
| I. Aspartat dan Glutamat (Glu 298 Asp) | 51 |

| | |
|---|-----------|
| J. Kerangka Teori | 53 |
| K. Kerangka Konsep | 54 |
| L. Hipotesis | 55 |
| BAB III METODE PENELITIAN | 56 |
| A. Jenis Penelitian | 56 |
| B. Rancangan Penelitian | 56 |
| C. Sampel Penelitian | 57 |
| D. Kriteria Sampel Penelitian | 58 |
| 1. Kriteria inklusi | 58 |
| 2. Kriteria eksklusi | 58 |
| E. Besar Sampel | 59 |
| F. Variabel Penelitian | 60 |
| 1. Identifikasi variabel | 60 |
| 2. Definisi operasional | 61 |
| G. Tempat dan Waktu Penelitian | 62 |
| H. Alur Kegiatan Penelitian | 62 |
| I. Metode Pemeriksaan | 62 |
| J. Analisa Data | 63 |
| 1. Analisis univariat | 63 |
| 2. Analisis bivariat | 63 |
| 3. Analisis multivariat | 63 |
| BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN | 64 |
| A. Hasil Penelitian | 64 |
| 1. Subyek penelitian | 64 |
| 2. Analisa univariat | 64 |
| a. Karakteristik dan distribusi demografi epidemiologi variabel bebas | 64 |
| b. Karakteristik dan distribusi klinis variabel bebas | 66 |
| c. Karakteristik distribusi klinis endometriosis | 67 |
| d. Karakteristik subyek penelitian IL-1 β , nitrit oksida dan 8-OH-dG | 68 |
| 3. Analisa bivariat | 68 |
| a. Hubungan antara pasien endometriosis dan non endometriosis berdasarkan umur, paritas, <i>menarche</i> , IMT, siklus haid, dismenorea, disparenia, dan riwayat keluarga endometriosis | 68 |
| b. Hubungan antara variabel endometriosis terhadap kadar IL-1 β , nitrit oksida, dan 8-OH-dG | 69 |
| c. Perbedaan nilai rata-rata pasien endometriosis terhadap umur, paritas, dismenorea, riwayat keluarga endometriosis, jenis endometriosis, dan <i>grade</i> endometriosis terhadap IL-1 β | 71 |
| d. Perbedaan nilai rata-rata, umur, paritas, dismenorea, riwayat keluarga endometriosis, jenis endometriosis, <i>grade</i> endometriosis, dan gen GG/GT terhadap nitrit oksida | 73 |

| | | |
|--------------------------------------|---|------------|
| e. | Perbedaan nilai rata-rata endometriosis, paritas, dismenorea, jenis endometriosis, dan <i>grade</i> endometriosis terhadap 8-OH-dG | 75 |
| f. | Hubungan gabungan genotipe Alel eNOS terhadap endometriosis..... | 76 |
| 4. | Analisis multivariat | 79 |
| a. | Uji <i>multiple linear regression</i> jenis endometriosis, <i>grade</i> endometriosis, dismenorea, dan riwayat keluarga endometriosis dengan IL-1 β | 79 |
| b. | Uji <i>multiple linear regression</i> antara endometriosis, jenis endometriosis, <i>grade</i> endometriosis, dismenorea, dan riwayat endometriosis dengan Nitrit Oksida | 82 |
| c. | Uji <i>multiple linear regression</i> antara endometriosis, jenis endometriosis, <i>grade</i> endometriosis, dan riwayat keluarga endometriosis dengan 8-OH-dG | 85 |
| d. | Analisis multinomial regresi logistik: IL-1 β , Nitrit Oksida dan 8-OH-dG terhadap endometriosis berdasarkan <i>grade</i> dengan mempertimbangkan dismenorea, disparenia, IMT dan umur..... | 89 |
| e. | Analisis multinomial regresi logistik: hubungan IL-1 β , NO dan 8-OH-dG terhadap jenis endometriosis dengan mempertimbangkan dismenorea, diparenia, IMT, dan umur..... | 92 |
| f. | Analisis multinomial regresi logistik: Hubungan IL-1 β , NO, 8-OH-dG dengan mempertimbangkan IMT antara Stadium 2 dan non endometriosis antara stadium 3, 4 | 94 |
| B. | Pembahasan | 99 |
| 1. | Pembahasan hipotesis 1: Kadar IL-1 β | 100 |
| 2. | Pembahasan hipotesis 2: Kadar NO | 103 |
| 3. | Pembahasan hipotesis 3: Kadar 8-OH-dG..... | 106 |
| 4. | Pembahasan hipotesis 4: Distribusi polimorfisme eNOS | 108 |
| BAB V SIMPULAN DAN SARAN..... | | 111 |
| A. | Kesimpulan..... | 111 |
| B. | Saran | 112 |
| RINGKASAN | | 113 |
| SUMMARY | | 124 |
| DAFTAR PUSTAKA | | 134 |
| LAMPIRAN..... | | 144 |

DAFTAR TABEL

| | Hal |
|---|-----|
| Tabel 1. Definisi operasional..... | 61 |
| Tabel 2. Karakteristik dan distribusi demografi epidemiologi responden penelitian | 65 |
| Tabel 3. Karakteristik klinik responden penelitian..... | 66 |
| Tabel 4. Karakteristik distribusi klinik endometriosis..... | 67 |
| Tabel 5. Karakteristik subyek penelitian IL-1 β , nitrit oksida dan 8-OH-dG..... | 68 |
| Tabel 6. Hubungan antara endometriosis terhadap umur, paritas, <i>menarche</i> , IMT, siklus haid, dismenorea, disparenia dan riwayat keluarga endometriosis..... | 69 |
| Tabel 7. Analisis independent t-tes antara pasien endometriosis dan non endometriosis terhadap kadar IL-1 β , nitrit oksida, dan 8-OH-dG | 70 |
| Tabel 8. Perbedaan nilai rata-rata pasien endometriosis, berdasarkan umur, paritas, dismenorea, riwayat keluarga endometriosis, jenis endometriosis, dan <i>grade</i> endometriosis terhadap IL-1 β | 71 |
| Tabel 9. Perbedaan nilai rata-rata, umur, paritas, dismenorea, riwayat keluarga endometriosis, jenis endometriosis, <i>grade</i> endometriosis dan gen GG/GT terhadap nitrit oksida | 73 |
| Tabel 10. Perbedaan nilai rata-rata endometriosis, paritas, dismenorea, jenis endometriosis, dan <i>grade</i> endometriosis terhadap 8-OH-dG | 75 |
| Tabel 11. Analisis <i>chi-square</i> antara genotip, gabungan genotip, Alel eNOS terhadap pasien endometriosis..... | 78 |
| Tabel 12. Uji <i>multiple linear regression</i> antara endometriosis, jenis endometriosis, <i>grade</i> endometriosis, dismenorea, riwayat keluarga endometriosis terhadap IL-1 β | 80 |
| Tabel 13. Uji <i>multiple linear regression</i> antara endometriosis, jenis endometriosis, <i>grade</i> endometriosis, dismenorea, riwayat keluarga endometriosis terhadap nitrit oksida..... | 83 |

| | |
|---|----|
| Tabel 14. Uji <i>multiple linear regression</i> antara endometriosis, jenis endometriosis, <i>grade</i> endometriosis, riwayat endometriosis terhadap 8-OH-dG | 86 |
| Tabel 15. Analisis multinomial regresi logistik: IL-1 β , nitrit oksida dan 8-OH-dG terhadap endometriosis berdasarkan <i>grade</i> dengan mempertimbangkan dismenorea, disparenia, IMT dan umur..... | 89 |
| Tabel 16. Analisis multinomial regresi logistik: hubungan IL-1 β , NO dan 8-OH-dG terhadap jenis endometriosis dengan mempertimbangkan dismenorea, diparenia, IMT dan umur | 92 |
| Tabel 17. Analisis multinomial regresi logistik: Hubungan IL-1 β , NO, 8-OH-dG mempertimbangkan IMT antara Stadium 2 dan non endometriosis antara stadium 3, 4 | 94 |

DAFTAR GAMBAR

| | Hal |
|--|-----|
| Gambar 1. Peran IL-1 β dalam ovarium (Gerard <i>et al.</i> , 2004) | 17 |
| Gambar 2. <i>Endometriosis, peritoneal environment and OS</i> (Gupta <i>et al.</i> , 2006) | 25 |
| Gambar 3. Jenis mutasi titik (<i>point mutation</i>) (Arai <i>et al.</i> , 2006) | 45 |
| Gambar 4. Jenis mutasi salah arti (<i>missense mutation</i>) (Fairhurst <i>et al.</i> , 2005) | 46 |
| Gambar 5. Jenis mutasi diam (<i>silent mutation</i>) (Hilborne and Grody, 1991) | 47 |
| Gambar 6. Jenis mutasi tanpa arti (<i>nonsense mutation</i>) (Hilborne and Grody, 1991) | 48 |
| Gambar 7. Jenis mutasi perubahan rangka baca (<i>frameshift mutation</i>) (Hilborne and Grody, 1991) | 48 |
| Gambar 8. Kerangka Teori | 53 |
| Gambar 9. Kerangka Konsep | 54 |
| Gambar 10. Rancangan penelitian dengan <i>cross-sectional</i> | 57 |
| Gambar 11. Hubungan antar variabel | 60 |
| Gambar 12. Hasil retriaksi enzim ECO241 (Ban II) pada polimorfisme eNOS (Genotipe GT dan TT) | 76 |
| Gambar 13. Hasil retriaksi enzim ECO241 (Ban II) pada polimorfisme eNOS (Genotipe GG) | 77 |
| Gambar 14. Grafik nilai ROC kadar IL-1 β | 96 |
| Gambar 15. Grafik nilai ROC kadar NO | 97 |
| Gambar 16. Grafik nilai ROC kadar 8-OH-dG | 98 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | Hal |
|--|-----|
| Lampiran 1. Surat pernyataan persetujuan peserta penelitian (<i>informed consent</i>)..... | 145 |
| Lampiran 2. Form data endokrinologi reproduksi & infertilitas..... | 146 |
| Lampiran 3. Protokol penelitian..... | 148 |
| Lampiran 4. Lembar informasi responden | 149 |
| Lampiran 5. Cara pemeriksaan kadar IL-1 β , NO, 8-OH-dG dan polimorfisme eNOS | 151 |
| Lampiran 6. Hasil <i>genotyping</i> dengan enzim ECO241 (Ban II) polimorfisme eNOS 894 G-T | 178 |
| Lampiran 7. <i>Ethical clearance</i> | 179 |
| Lampiran 8. Output analisis non parametrik dan parametrik..... | 180 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|-------------------------------|--|
| 8-OH-dG | : 8-hidroksi-2 deoksiguanosine |
| ATG | : <i>Autophagy Gen</i> |
| ATP | : <i>Adenosin Triphospat</i> |
| BMI | : <i>Body Mass Indeks</i> |
| C3 | : <i>Complement Component 3</i> |
| Ca ²⁺ | : <i>Calcium</i> |
| cGMP | : <i>cyclic Guanosine Monophosphate</i> |
| CO | : Karbon Monoksida |
| COX-2 | : <i>Cyclooxygenase-2</i> |
| DNA | : <i>Deoxyribonucleic Acid</i> |
| E2 | : Estradiol |
| EGF | : <i>Epidermal Growth Factor</i> |
| ELISA | : <i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> |
| eNOS | : <i>endothelial Nitric Oxide Synthase</i> |
| F2-α | : Prostaglandin F2-alpha |
| FAD | : <i>Flavin Adenina Dinucleotida</i> |
| FMN | : <i>Flavin Mononucleotida</i> |
| GnRH | : Gonadotropin Realising Hormon |
| H ₂ O ₂ | : Hidrogen Peroksidase |
| IL-1 | : Interleukin-1 |
| IL-1β | : Interleukin-1β |
| IL-6 | : Interleukin-6 |
| IL-1RA | : IL-1β reseptor antagonis |
| IMT | : Indeks Masa Tubuh |
| iNOS | : <i>inducible NOS</i> |
| IVF | : <i>In Vitro Fertilization</i> |
| KB | : Keluarga Berencana |
| MDA | : Malondialdehid |
| MOW | : Metode Operasi Wanita |
| mL | : Mili Liter |
| MRI | : <i>Magnetic Resonance Imaging</i> |
| mRNA | : <i>messenger Ribo Nucleat Acid</i> |
| NADPH | : <i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate</i> |
| NK | : <i>Natural Killer</i> |
| nNOS | : neural NOS |
| NO | : Nitrit Oksida |
| NOS | : <i>Nitric Oxide Synthase</i> |
| OS | : <i>Oxidative Stress</i> |
| ox LDL | : <i>Oxidized Low Density Lipo Protein</i> |
| PCOS | : <i>Polycystic Ovarian Syndrome</i> |
| PCR-RFLP | : <i>Polymerase Chain Reaction- Restriction Fragment Length Polymorphism</i> |
| PDGF | : <i>Plateled Derived Growth Factor</i> |
| PF | : Peritoneal fluid |

| | |
|------------------|--|
| PGE2 | : Prostaglandin E2 |
| RANTES | : <i>Regulated on Activation, Normal T-Cell Expressed and Secreted</i> |
| ROS | : <i>Reactive Oxygen Spesies</i> |
| sGC | : <i>soluble Isoform of Guanylyl Cyclase</i> |
| SOD | : <i>Superoxida Dismutase</i> |
| TBARS | : <i>Thio Barbiturat Acid Reactive Substance</i> |
| TGF-p | : Prostaglandin F -p |
| TNF | : <i>Tumor Necrosis Factor</i> |
| USG | : Ultrasonografi |
| VEGF | : <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> |
| Zn ²⁺ | : Zinc |
| μL | : Mikro Liter |