

## PEMBERIAN AUTOLOGUS PLATELET RICH PLASMA PADA PROTOKOL ANTAGONIS FERTILISASI IN VITRO MENYEBABKAN EKSPRESI INTEGRIN $\beta_3$ PADA ENDOMETRIUM TIKUS GALUR WISTAR LEBIH TINGGI DIBANDINGKAN TANPA PEMBERIAN AUTOLOGOUS PRP

**A.A.N. Anantasika, Putu Doster Mahayasa, I Nyoman Hariyasa Sanjaya, I Gde Sastra Winata, Endang Sri Widiyanti, IGN. Wiranta Permadi**

Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Bali, Indonesia

Email: egiek.cr7@gmail.com, anantasika@gmail.com, dmahayasa@gmail.com, sanjayahariyasa@gmail.com, dr.sastrawinata@gmail.com, endsu@yahoo.com

---

**Keywords:**

Autologus PRP, Antagonis FIV, Integrin  $\beta_3$ , Endometrium

**ABSTRACT**

The purpose of determining the administration of Autologous Platelet-rich plasma (PRP) in the In Vitro Fertilization antagonist protocol caused the expression of  $\beta_3$  integrin in the endometrium of wistar strain rats was higher than without Autologous PRP administration. This study used the experimental design of the randomized posttest only controlled group design using 40 female rats of the Wistar strain type which were divided into 2 treatments, namely the treatment group with PRP and the group without PRP with simple random sampling. The research procedure consisted of ovarian stimulation with Cetrotide (GnRH antagonist), immunohistochemical examination of integrin  $\beta_3$ , and analysis of integrin  $\beta_3$  expression with a microscope. The data were then tested for normality and homogeneity with Shairo Wilk and Levene's test, and continued with comparison tests using the Mann whittney test and Chi Square. The average H-score of integrin  $\beta_3$  was obtained in the treatment group of 2.90 and the control group of 1.54 with  $P < 0.001$ . In the treatment group, the expression of integrin  $\beta_3$  was strong – very strong in all samples, compared to the control group obtained 18 weak – medium and 2 strong – very strong ( $P < 0.001$ ). In conclusion, administration of Autologous Platelet Rich Plasma (PRP) on the In Vitro Fertilization antagonist protocol led to higher expression of  $\beta_3$  integrin in the endometrium of wistar strain rats.

**Kata Kunci:**

Autologus PRP, Antagonis FIV, Integrin  $\beta_3$ , Endometrium

**ABSTRAK**

Tujuan untuk mengetahui pemberian Autologous Platelet-rich plasma (PRP) pada protokol antagonis Fertilisasi In Vitro menyebabkan ekspresi integrin  $\beta_3$  pada endometrium tikus galur wistar lebih tinggi dibandingkan dengan tanpa pemberian Autologous PRP. Penelitian ini menggunakan rancangan eksperimental the randomized posttest only controlled group design memakai binatang coba tikus betina jenis Galur wistar sebanyak 40 ekor yang dibagi ke dalam 2 perlakuan, yakni kelompok perlakuan dengan PRP dan kelompok tanpa PRP dengan randomisasi simple random sampling. Prosedur penelitian terdiri atas stimulasi ovarium dengan Cetrotide (GnRH antagonist), pemeriksaan imunohistokimia integrin  $\beta_3$ , dan analisis ekspresi integrin  $\beta_3$  dengan mikroskop. Data kemudian diuji normalitas dan homogenitas dengan uji Shairo Wilk dan Levene's test, dan dilanjutkan dengan uji komparasi menggunakan uji Mann whittney dan Chi Square. Hasil, Didapatkan rata-rata H-score integrin  $\beta_3$  pada kelompok perlakuan sebesar 2,90 dan kelompok kontrol sebesar 1,54 dengan  $P < 0,001$ . Pada kelompok perlakuan didapatkan ekspresi integrin  $\beta_3$  kuat – sangat kuat pada seluruh sampel, dibandingkan dengan kelompok kontrol didapatkan 18 lemah – sedang dan 2 kuat – sangat kuat ( $P < 0,001$ ). Kesimpulan, Pemberian Autologous Platelet Rich Plasma (PRP) pada protokol antagonis Fertilisasi In Vitro menyebabkan ekspresi integrin  $\beta_3$  lebih tinggi pada endometrium tikus galur wistar.

## PENDAHULUAN

Infertilitas merupakan salah satu masalah yang banyak terjadi diseluruh dunia termasuk Indonesia. Infertilitas merupakan ketidakmampuan untuk hamil dalam waktu 1 tahun dan telah berhubungan seksual tanpa kontrasepsi. Infertilitas dapat disebabkan oleh berbagai aspek. Psikis, fisik, seksualitas dan aspek sosial dari pasangan infertil adalah aspek-aspek penting yang berpengaruh, sehingga memerlukan intervensi yang tepat.

Assisted Reproductive Technology (ART) atau Teknologi reproduksi berbantu untuk pasangan infertil telah berkembang dengan pesat dan para peneliti telah mencoba mengembangkan pilihan terapi untuk setiap pasangan infertil. Pada beberapa tahun terakhir perkembangan dalam ART bertujuan meningkatkan angka keberhasilan dalam Fertilisasi In-Vitro (FIV). Tetapi tingkat kehamilan masih belum cukup memuaskan. Fertilisasi In-Vitro dengan keterlibatan berbagai faktor seperti reseptivitas endometrium dapat memengaruhi tingkat kesuksesannya (Fathi Kazerooni et al., 2018)

Dalam satu dekade terakhir, keberhasilan Fertilisasi In-Vitro masih rendah. Terutama dalam hal implantation rate (IR). Data rerata IR FIV-ISIS dari 28 senter pelayanan bayi tabung di Indonesia sebesar 13,30 %. Di Amerika IR juga telah dilaporkan sebesar 29%. Dalam waktu lima tahun terakhir persentase ini relatif tidak mengalami peningkatan. (Anantasika, Suwiyoga, Bakta, & Astawa, 2018) . Rendahnya IR adalah bukti klinis gangguan reseptivitas endometrium yang diduga terkait dengan kegagalan tahap aposisi, adhesi dan invasi pada proses implantasi-plasentasi awal.

Reseptivitas endometrium adalah salah satu faktor yang paling penting dalam memprediksi kehamilan setelah Fertilisasi In-Vitro dan transfer embrio. Ketebalan endometrium dimanfaatkan sebagai indikator individu untuk reseptivitas endometrium dan diukur pada bidang midsagittal melalui USG transvaginal, yang dianggap sebagai metode non-traumatik dan sederhana.

Molekul adhesi seperti integrin  $\beta_3$  diduga berperan sangat penting dalam memunculkan reseptivitas endometrium. Integrin  $\beta_3$  adalah glikoprotein transmembran heterodimer yang tersusun oleh subunit  $\alpha$  dan  $\beta$  (Takada, Ye, & Simon, 2007). Sejumlah integrin didapatkan di dalam lumen epitel dan kelenjar jaringan endometrium (Malaiyandi et al., 2018). Integrin  $\beta_3$  beserta ligannya (osteopontin) terdeteksi dengan pemeriksaan imunohistokimia pada permukaan epitel endometrium saat pertama kali berinteraksi dengan trofoblas. Berdasarkan lokasi dan pola ekspresinya maka integrin  $\beta_3$  diduga sebagai reseptor bagi implantasi embrio (Capranica & Millard-Stafford, 2011) dan juga penanda reseptivitas endometrium yang baik (Franasiak et al., 2014). Integrin dan ligannya diekspresikan di lumen endometrium pada siklus menstruasi pada saat yang bertepatan dengan jendela implantasi. Protein ini berperan pada adhesi sel-sel endometrium yang mengawali proses implantasi. Integrin  $\beta_3$  terdapat pada epitel luminal dan kelenjar yang terekspresi setelah hari ke 19 siklus menstruasi. Protein yang terekspresi pada permukaan epitel luminal endometrium ini diduga berperan pada interaksi pertama dengan trofoblast embrio. Integrin merupakan marker untuk mengukur reseptivitas endometrium yang ekspresinya diatur oleh estrogen dan progesteron melalui HOXA10 (Michelson et al., 2000).

Pada program Fertilisasi In Vitro, dilakukan stimulasi ovarium dengan dua jenis protokol yaitu antagonis dan agonis. Protokol antagonis lebih banyak dipilih oleh para klinisi karena lebih murah, lebih mudah dilakukan, serta memerlukan waktu yang lebih pendek sehingga lebih nyaman bagi pasien dibandingkan protokol agonis. Sementara, stimulasi ovarium dengan kedua jenis protokol tersebut akan mengganggu lingkungan endokrin fisiologis yang akan mengakibatkan gangguan regulasi reseptor estrogen dan progesteron dalam stroma dan sel epitel endometrium. Kadar suprafisiologi hormon estrogen dan progesteron pada fase luteal dini diduga secara tidak langsung akan mempengaruhi ekspresi sel molekul adhesi terutama integrin  $\beta_3$  pada sel epitel endometrium dimana hal ini dapat menurunkan reseptivitas endometrium, sehingga angka implantasi semakin rendah.

Autologous Platelet-rich plasma (PRP) adalah produk darah autolog yang membawa produk kaya platelet tiga sampai lima kali lipat dari jumlah normal. Di dalam Autologous PRP terkandung growth factor, kemokin, sitokin, hormon nutrisi, protein stabilisasi, seperti albumin dan produk lain yang bisa berfungsi untuk pertumbuhan sel dan homeostasis (Zadehmodarres, Salehpour, Saharkhiz, & Nazari, 2017). (Dhurat & Sukesh, 2014) dan (Norrving et al., 2018) menyatakan bahwa pada membran sel, PRP banyak mengandung granula- $\alpha$  yang berperan penting dalam penyimpanan growth factor intraseluler, seperti platelet-derived growth factor (PDGF), transforming growth factor (TGF- $\beta$ ) dan insulin-like growth factor (IGF-1). Studi Chang, et al., (2019) dengan pemberian Autologous PRP pada wanita yang menjalani FIV dengan endometrium tipis keberhasilannya sangat memuaskan.

Hal ini didukung oleh (Jang et al., 2017) yang menyatakan adanya efek proliferaatif dan anti-fibrotik pada endometrium yang mengalami kerusakan dimana pemberian Autologous PRP juga dapat memicu terjadinya angiogenesis dan migrasi sel terkait dengan peningkatan ketebalan endometrium. Jadi, pemberian Autologous PRP dapat memperbaiki reseptivitas endometrium yang berhubungan dengan peningkatan angka implantasi. Dengan demikian, peningkatan angka implantasi pada FIV pada kondisi endometrium patologis atau kerusakan endometrium yang diberikan Autologous PRP ini diduga terkait dengan peran integrin  $\beta_3$ .

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian Autologous PRP terhadap reseptivitas endometrium melalui peran integrin  $\beta_3$  pada protokol antagonis FIV. Berdasarkan kajian teoritis pemberian Autologous PRP diduga dapat meningkatkan ekspresi integrin  $\beta_3$  tikus yang secara langsung terkait reseptivitas endometrium.

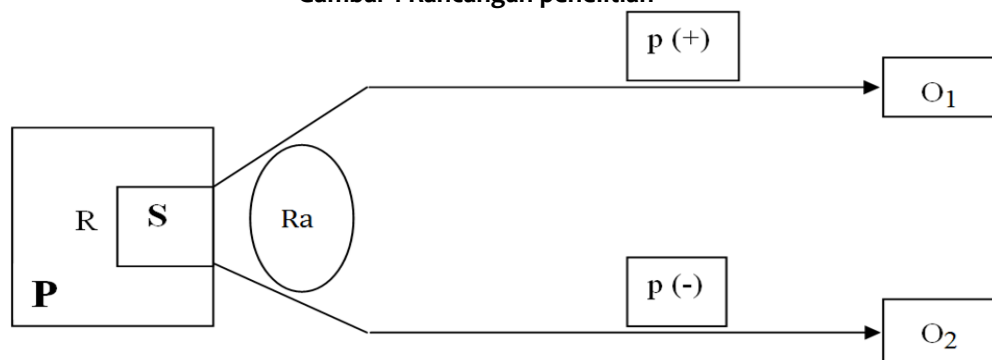
Berdasarkan latar belakang di atas maka rumusan penelitian ini Apakah pemberian Autologous Platelet-rich plasma (PRP) pada protokol antogonis Fertilisasi In Vitro menyebabkan ekspresi integrin  $\beta_3$  pada endometrium tikus galur wistar lebih tinggi dibandingkan tanpa pemberian Autologous PRP?

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pemberian Autologous Platelet-rich plasma (PRP) pada protokol antogonis Fertilisasi In Vitro menyebabkan ekspresi integrin  $\beta_3$  pada endometrium tikus galur wistar lebih tinggi dibandingkan dengan tanpa pemberian Autologous PRP. Manfaat dari penelitian ini Apabila dapat dibuktikan bahwa pemberian Autologous Platelet Rich Plasma (PRP) pada stimulasi ovarium dengan protokol antagonis mengakibatkan ekspresi integrin pada endometrium tikus lebih tinggi dibandingkan dengan stimulasi ovarium protokol antagonis tanpa pemberian Autologous PRP, maka dapat dijadikan suatu alternatif terapi yang perlu dipertimbangkan, terutama terkait dengan implantation rate (IR) pada endometrium.

## METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian ini adalah eksperimental the randomized posttest only controlled group design memakai binatang coba tikus betina jenis Galur wistar. Rancangan penelitian digambarkan berikut ini

Gambar 1 Rancangan penelitian



Keterangan:  
P = Populasi

Pemberian Autologus Platelet Rich Plasma pada Protokol Antagonis Fertilisasi in Vitro  
Menyebabkan Ekspresi Integrin B3 pada Endometrium Tikus Galur Wistar Lebih Tinggi  
Dibandingkan tanpa Pemberian Autologous Prp

R = Randomisasi

S = Sampel.

Ra = Random alokasi.

p (+) = Kelompok stimulasi ovarium dengan protokol antagonis + PRP. p (-) =  
Kelompok stimulasi ovarium dengan protokol antagonis.

O1 = Observasi ekspresi integrin  $\beta_3$   
endometrium pada kelompok pemberian terapi PRP

O2 = Observasi ekspresi integrin  $\beta_3$   
endometrium pada kelompok tanpa pemberian PRP

Observasi penelitian ini dilakukan di Lab. Biomedik unit Animal Lab, Universitas Udayana, Denpasar pada bulan April - Juni 2022. Populasi Target adalah tikus Galur Wistar betina. Besar sampel penelitian dihitung berdasarkan rumus Federer.

$$(n - 1) (t - 1) > 15$$

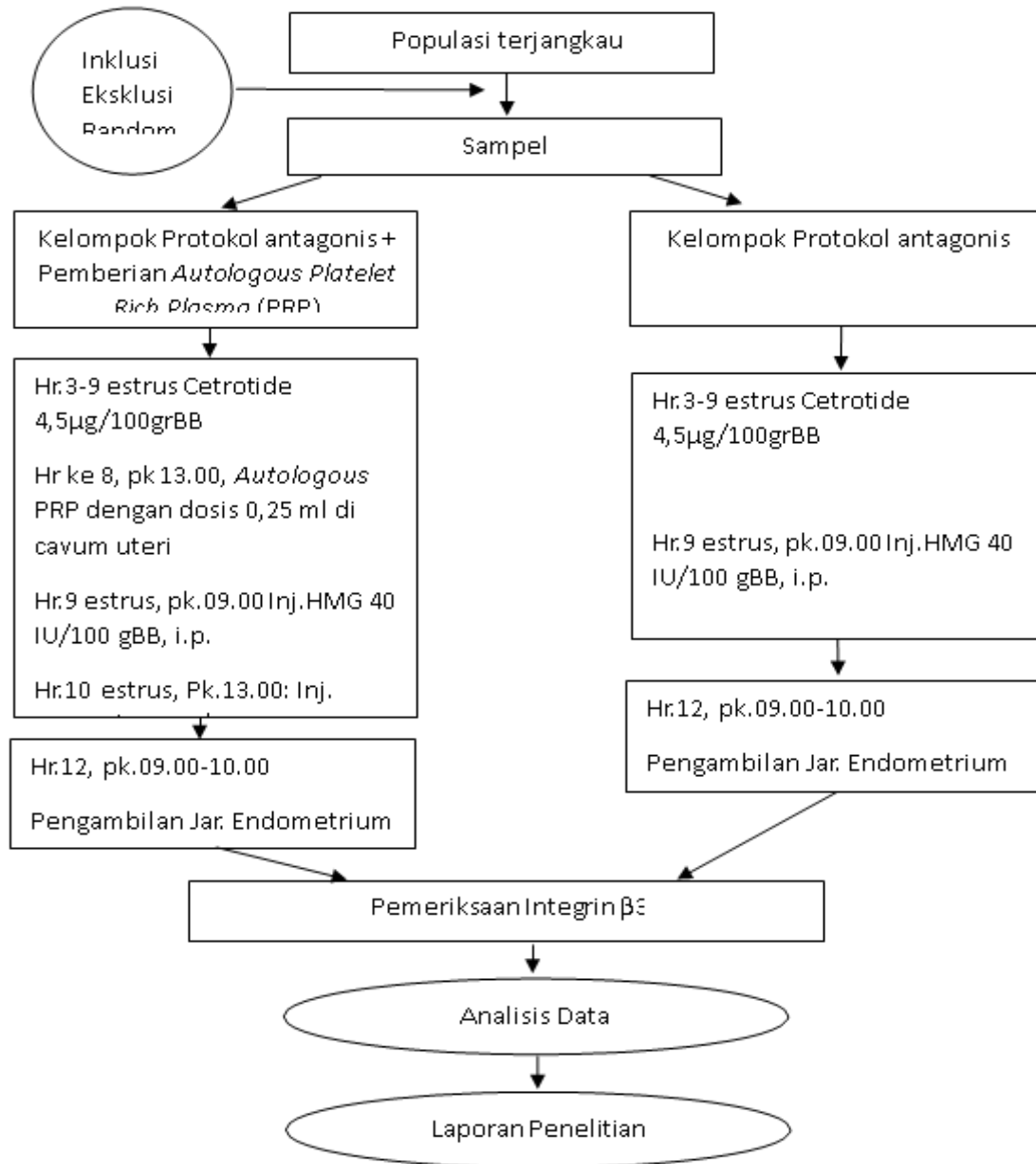
n = besar sampel,

t= jumlah kelompok perlakuan = 2

Jadi besar sampel minimal didapatkan adalah 18 untuk masing-masing kelompok perlakuan. Ditambahkan dengan kemungkinan drop-out 10 % (1,8) selama penelitian, maka jumlah minimal perkelompok adalah 20.

Sampel yang telah dipilih oleh dokter hewan di Lab Biomedik FK UNUD diambil dari populasi target dengan tehnik simple random sampling dengan menggunakan tabel bilangan random pada program microsoft excel for windows. Selanjutnya tikus nomor 1-20 dimasukkan ke kelompok perlakuan dengan PRP, dan tikus nomor 21-40 dimasukkan ke kelompok tanpa PRP.

Instrumen Penelitian yaitu; (a) Kandang dengan kapasitas 4-6 tikus, lengkap dengan sumber cahaya untuk adaptasi 12 jam terang – 12 jam gelap dan pengukur kelembaban udara. (b) Makanan tikus (standar pellet diet). (c) Meja bedah hewan + surgical kit, diethyl ether, kapas, cawan tertutup. (d) S spuit, jarum suntik, kasa steril, alkohol 70 %, Botol sediaan jaringan. (d) Glas objek untuk pemeriksaan sekret vagina tikus. (e) Alat tulis dan kertas. Kit pemeriksaan dan pengambilan bahan jaringan yang dipakai adalah yang ada di Lab. Biomedik unit Animal Lab, Universitas Udayana, Denpasar dan pemeriksaan immunohistokimia di Lab. Biomedik FK UNUD, Denpasar.



**Gambar 2 Alur Penelitian**

Uji statistik deskriptif dilakukan untuk menggambarkan karakteristik dasar masing-masing kelompok dan distribusi frekuensi berbagai variabel berupa data berat badan dan pemberian Autologous PRP, data hasil pemeriksaan immunohistokimia sediaan endometrium tikus Galur wistar/c berupa: hasil H-score Integrin sub unit  $\beta_3$  dan kategorinya. Serta ditampilkan proporsi H-score Integrin Subunit  $\beta_3$  pada kelompok pemberian terapi Autologous PRP dan tanpa Autologous PRP.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain the randomized posttest only controlled group design. Penelitian dilakukan pada 40 tikus yang dibagi ke dalam 2 kelompok yaitu 20 sebagai kelompok perlakuan dan 20 sebagai kontrol. Penelitian

Pemberian Autologus Platelet Rich Plasma pada Protokol Antagonis Fertilisasi in Vitro Menyebabkan Ekspresi Integrin B3 pada Endometrium Tikus Galur Wistar Lebih Tinggi Dibandingkan tanpa Pemberian Autologous Prp

ini dilaksanakan di Laboratorium Biomedik terpadu Fakultas Kedokteran Universitas Udayana Denpasar.

Tikus dengan siklus estrus reguler 4 hari, umur 8 - 12 minggu, dengan berat badan 200 – 230gram dipakai sebagai populasi target penelitian. Populasi terjangkau yang terdapat di Laboratorium Farmakologi selama periode penelitian berjumlah 40 tikus. Penentuan sampel dilakukan melalui teknik simple random sampling dengan menggunakan tabel bilangan random pada program microsoft excel for windows. Selanjutnya tikus dalam kolom A diberi nomor 1-20 dimasukkan ke kelompok perlakuan dengan pemberian Autologous PRP, dan tikus dalam kolom B diberi nomor 21-40 dimasukkan ke kelompok kontrol tanpa pemberian Autologous PRP.

#### Distribusi Subyek Penelitian

Pada penelitian ini, rerata umur tikus saat penelitian dimulai pada kelompok perlakuan adalah 62.95 hari, sedangkan pada kelompok kontrol adalah 62.45 hari. Tidak terdapat perbedaan signifikan dalam rerata umur antara tikus kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada saat penelitian dimulai. Uji t-test mendapatkan  $p = 0,288$ .

**Tabel 1 Karakteristik demografi kelompok perlakuan dan kontrol**

Karakteristik	Kelompok (N=20)	Perlakuan	Kelompok (N=20)	Kontrol	p*
	Rerata	SD	Rerata	SD	
Umur (hari)	62.95	1.31	62.45	1.60	0,288
BB awal (gram)	211,24	1.73	211,85	1.61	0,257
BB akhir (gram)	227,69	1.36	228,30	1.36	0,152

Rerata berat badan tikus dari kelompok perlakuan saat penelitian dimulai adalah 211.24 gram, sedangkan rerata berat badan kelompok kontrol adalah 211.85 gram. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara berat badan tikus dari kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada saat penelitian dimulai ( $p = 0,257$ ). Pada akhir penelitian, rerata berat badan kelompok perlakuan adalah 227.69 gram, sedangkan rerata berat badan kelompok kontrol adalah 228.30 gram. Serupa dengan pada awal penelitian, pada akhir penelitian juga tidak didapatkan perbedaan bermakna antara rerata berat badan tikus dari kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Uji t-test mendapatkan  $p = 0,152$ .

#### Pengaruh Penambahan Autologous PRP pada Protokol Antagonis Fertilisasi In Vitro terhadap Ekspresi Integrin $\beta_3$ Endometrium Tikus

Pada penelitian ini, dilakukan pemeriksaan ekspresi integrin  $\beta_3$  pada endometrium tikus dari kedua kelompok penelitian dengan teknik immunohistokimia. Berdasarkan uji normalitas data (uji Kolmogorov-Smirnov), didapatkan bahwa data H-score integrin  $\beta_3$  kelompok perlakuan maupun control berdistribusi tidak normal ( $p=0,000$ ), maka uji yang digunakan untuk komparasi data adalah uji Mann-whitney.

Berdasarkan pemeriksaan immunohistokimia jaringan endometrium tikus, rerata ekspresi (H-score) Integrin  $\beta_3$  di epitel endometrium pada kelompok perlakuan adalah  $2,90 + 0,15$ , sedangkan pada kelompok kontrol rerata H-score Integrin  $\beta_3$  adalah  $1,54 + 0,26$ . Rerata

H-score pada kelompok perlakuan secara bermakna lebih tinggi dari pada kelompok kontrol. Uji Mann-Whitney mendapatkan  $p < 0,001$ .

**Tabel 2 Distribusi Rerata H-score Integrin  $\beta_3$  Kelompok Perlakuan dan Kontrol**

Rerata	Kelompok Perlakuan (n=20)		Kelompok Kontrol (n=20)		P
	Rerata	SD	Rerata	SD	
	H-score integrin $\beta_3$	2,90	0,15	1,54	

Selanjutnya, dilakukan pengelompokan H-score integrin  $\beta_3$  sebagai berikut: (a) ekspresi lemah (Hscore < 1,1), (b) ekspresi sedang (Hscore = 1,1 – 2), (c) ekspresi kuat (Hscore = 2,1- 3), dan (d) ekspresi sangat kuat (Hscore = 3.1 – 4). Uji Chi Square kemudian digunakan untuk membandingkan ekspresi integrin antara kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Pada kelompok perlakuan, keseluruhan 20 tikus (100%) memiliki ekspresi integrin  $\beta_3$  kuat-sangat kuat dan tidak ada tikus yang memiliki ekspresi integrin  $\beta_3$  lemah dan sedang.

Sebaliknya, pada kelompok kontrol, 18 tikus (90%) memiliki ekspresi integrin  $\beta_3$  lemah dan sedang dan hanya 2 tikus (10%) yang memiliki ekspresi kuat-sangat kuat. Dengan Uji Chi Square didapatkan bahwa nilai  $\chi^2=32.72$  dan nilai  $p < 0,001$ . Hal ini menunjukkan bahwa ekspresi integrin  $\beta_3$  lebih tinggi secara bermakna pada kelompok perlakuan ( $p < 0,05$ ). Dimana penambahan autologous PRP pada protokol antagonis FIV dapat secara bermakna meningkatkan ekspresi kuat-sangat kuat integrin  $\beta_3$  pada epitel endometrium tikus.

**Tabel 3 Perbedaan Ekspresi Integrin  $\beta_3$  antara Kelompok Perlakuan dengan Kelompok Kontrol**

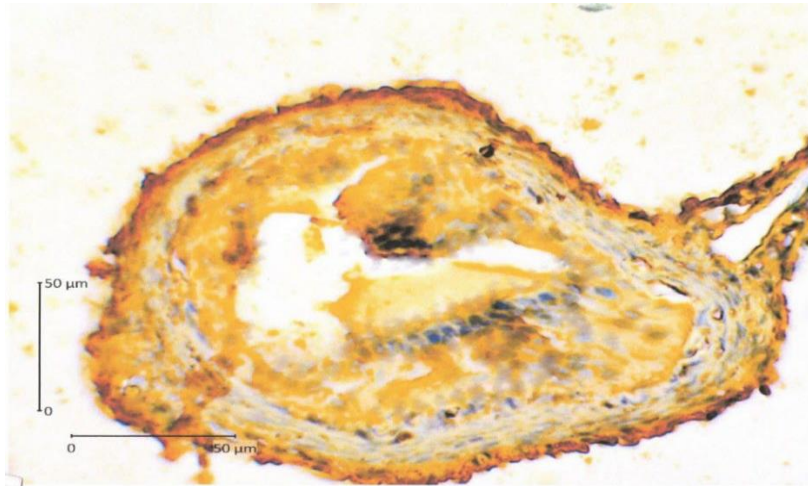
Kelompok	Ekspresi Integrin $\beta_3$		$\chi^2$	P
	Lemah Sedang	Kuat Sangat Kuat		
Perlakuan	0	20	32.72	<0,001
Kontrol	18	2		

Tabel 3 menunjukkan hasil pemeriksaan immunohistokimia integrin  $\beta_3$  pada epitel endometrium tikus. Intensitas pewarnaan integrin  $\beta_3$  ditunjukkan dengan warna coklat pada epitel endometrium. Gradasi intensitas pewarnaan dinyatakan sebagai 0=tidak terwarnai/negatif, 1=intensitas lemah, 2=intensitas sedang dan 3=intensitas kuat. H-score dihitung dengan rumus sebagai berikut:

$$H\text{-score} = \sum P_i (i + 1)$$

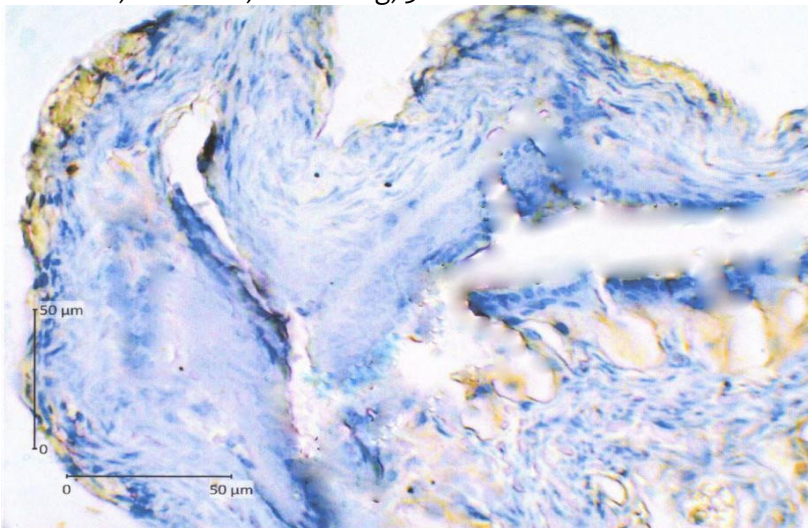
dimana  $P_i$  merupakan proporsi sel yang terwarnai pada masing masing kategori intensitas, merupakan intensitas pewarnaan (Budwit-Novotny, et al., 1986; Lessey, 2000; Cassals, 2012).

Pemberian Autologus Platelet Rich Plasma pada Protokol Antagonis Fertilisasi in Vitro Menyebabkan Ekspresi Integrin B3 pada Endometrium Tikus Galur Wistar Lebih Tinggi Dibandingkan tanpa Pemberian Autologous Prp



Gambar 1 Ekspresi integrin  $\beta_3$  kelompok perlakuan (sampel no 8).

Keterangan: H-score = 3,24. Ekspresi sangat kuat. Dari 279 sel epitel, 112 sel epitel terwarnai dengan intensitas kuat, 123 sel epitel terwarnai dengan intensitas sedang. 44 epitel terwarnai dengan intensitas lemah, 11 epitel tidak terwarnai. Pembesaran 400 X. Keterangan: intensitas 0 = absen, 1 = lemah, 2 = sedang, 3 = kuat.



Gambar 2 Ekspresi integrin  $\beta_3$  kelompok kontrol (sampel no 19).

Keterangan: H-score = 1.21. Ekspresi lemah. Dari 137 sel epitel, 2 sel epitel terwarnai dengan intensitas kuat, 0 sel epitel terwarnai dengan intensitas sedang 23 epitel terwarnai dengan intensitas lemah, 112 epitel tidak terwarnai. Pembesaran 400 X. Keterangan: intensitas 0 = absen, 1 = lemah, 2 = sedang, 3 = kuat.

#### Karakteristik Data Demografi

Usia rata-rata tikus betina pada kelompok perlakuan adalah 61,9 hari dan pada kelompok kontrol 62,5 hari yang termasuk dalam tahap dewasa. Hewan pengerat (rodentia) yang berusia lebih dari 60 hari digolongkan ke dalam tahap dewasa, dimana pertumbuhan dan perkembangan telah sempurna (Barbieri et al., 2021).

Berat badan tikus dipengaruhi oleh usia, jenis kelamin, dan pola makan. (Sulistiani, Putra, Rahmanto, Fahrizqi, & Setiawansyah, 2021) Pada penelitian ini, peningkatan rata-rata berat badan pada tikus di kedua kelompok sejak penelitian dimulai sampai akhir penelitian



mencerminkan kondisi kesehatan subjek penelitian yang baik. Diketahui bahwa berat badan, usia, dan tahap perkembangan hewan percobaan dapat mempengaruhi hasil penelitian. (Jackson et al., 2017; Kilkenny et al., 2009).

### **Pengaruh Platelet-Rich Plasma terhadap Ekspresi Integrin $\beta_3$**

Proses implantasi embrio untuk keberhasilan kehamilan melibatkan adhesi trofoblas ke endometrium reseptif. Perubahan signifikan dalam ekspresi molekul adhesi di endometrium memiliki efek pada penerimaan endometrium. Telah dilaporkan peningkatan ekspresi integrin  $V\beta_3$ , sebagai penanda penting penerimaan endometrium, di epitel luminal selama jendela implantasi. (Cronin et al., 2019).

Dalam mendeteksi protein matriks ekstraseluler, cell adhesion molecule yang berupa integrin merupakan hal yang penting. Integrin dapat memicu produksi dari faktor angiogenesis, sebagai mediasi antara adhesi sel dengan matriks ekstraseluler, dan meningkatkan reseptivitas dari endometrium (Abbott et al., 2009). Defek pada reseptivitas endometrium dapat berkembang karena alasan selain produksi progesteron yang tidak memadai. Telah ditunjukkan bahwa ekspresi dari  $\alpha v\beta$  mungkin dipengaruhi oleh faktor lain, seperti sitokin atau faktor pertumbuhan yang mungkin juga menyebabkan kasus subfertilitas. (Thomas, 2003).

Integrin merupakan satu dari beberapa biomarker penerimaan uterus yang paling baik, dan perannya dalam proses implantasi telah banyak diteliti. Integrin  $\beta_3$  diekspresikan oleh sel epitel di area endometrium yang berproliferasi. Peningkatan regulasi integrin  $\beta_3$  oleh blastokista telah dibuktikan dalam kultur sel epitel endometrium manusia, yang mungkin dimediasi oleh sistem IL-1 embrionik. (Ma, Chen, Li, & Huang, 2016) Elnaggar dkk. dalam penelitiannya melaporkan bahwa tingkat ekspresi integrin Alpha-v Beta-3 secara signifikan lebih rendah di endometrium pasien sampel dengan infertilitas yang tidak dapat dijelaskan.

Hal tersebut menunjukkan bahwa ekspresi integrin Alpha-v Beta-3 yang kurang pada endometrium dapat dikaitkan dengan reseptivitas uterus yang buruk dan integrin tersebut berperan sebagai penyebab infertilitas yang tidak diketahui. (Elnaggar et al., 2017). Penggunaan PRP dalam IVF merupakan hal yang baru, di mana pertama kali dipublikasikan pada tahun 2015. (Chang et al., 2015) Hingga saat ini, mekanisme molekular yang mendasari pengaruh platelet-rich plasma (PRP) dalam meningkatkan reseptivitas endometrium masih belum dapat dijelaskan sepenuhnya. Pada penelitian ini, PRP yang diberikan secara intrauterin berpengaruh secara signifikan terhadap peningkatan ekspresi integrin  $\beta_3$  pada endometrium tikus Wistar sehingga dapat disimpulkan bahwa peningkatan ekspresi integrin  $\beta_3$  dapat menjadi salah satu mekanisme peningkatan reseptivitas endometrium.

PRP mengandung konsentrasi trombosit tinggi yang mampu mensuplai faktor-faktor pertumbuhan yang esensial untuk memberikan stimulus regeneratif pada jaringan yang berpotensi rendah untuk mengalami penyembuhan. Beberapa penelitian dan uji acak terkontrol melaporkan bahwa pemberian PRP efektif dalam meningkatkan pertumbuhan endometrium dan kehamilan pada pasien dengan endometrium yang tipis. (Agarwal et al., 2020; Coksuer et al., 2019; Du et al., 2020; Wang et al., 2019)

Penelitian di Korea oleh Hang-Yong Jang dkk. telah dilakukan untuk mengetahui terapi dari autologous platelet-rich plasma (PRP) dapat meningkatkan regenerasi dari kerusakan endometrium pada model eksperimen yang diinduksi oleh etanol. Enam puluh ekor tikus Sprague-Dawley yang terbagi menjadi grup kontrol, grup etanol dan grup yang diterapi dengan PRP, Hasil analisa hematoxylin- eosin (H&E) and Masson trichrome (MT) staining

mengkonfirmasi penurunan secara signifikan dari fibrosis dan meningkatnya proliferasi sel pada grup yang diterapi PRP, dibanding grup lain.

Penelitian ini menunjukkan administrasi dari PRP menggunakan efek proliferasi dan anti-fibrotik pada endometrium yang rusak. PRP diketahui mengandung beberapa growth factor dan sitokin yang dapat membantu percepatan dari proliferasi sel, angiogenesis, dan migrasi sel, menghasilkan penyembuhan dan regenerasi jaringan yang cepat. Mayor Growth factor dalam jumlah besar, platelet-derived growth factor telah mendemonstrasikan peran penting dalam proliferasi sel dalam endometrium. (Jang et al., 2017)

Sebuah tinjauan sistematis dan meta-analisis oleh Maleki-hajiagha dkk. menunjukkan bahwa pemberian Autologous PRP pada pasien yang menjalani frozen-thawed embryo transfer meningkatkan angka kehamilan. Dari tujuh studi, terdapat dua studi yang menilai ketebalan endometrium setelah pemberian Autologous PRP dengan hasil peningkatan ketebalan endometrium secara signifikan dengan rata-rata perbedaan ketebalan 0,94 mm ( $p < 0,001$ ). Hasil serupa didapatkan pada tingkat implantasi, di mana terdapat peningkatan tingkat implantasi secara signifikan pada pasien yang menerima PRP dibandingkan dengan kontrol. (Sepidarkish et al., 2020)

Penelitian Wang dkk. menemukan bahwa Autologous PRP secara signifikan merangsang pertumbuhan, migrasi, dan adhesi sel punca mesenkim endometrium (endometrial mesenchymal stem cells, EnMSC) bila dibandingkan dengan kelompok kontrol. Data menunjukkan bahwa terjadi ekspansi endometrium dan kehamilan pada 12 dari 20 pasien setelah infus Autologous PRP sehingga angka kehamilan mencapai 60%. Meskipun demikian, mekanisme molekuler proliferasi EnMSC juga masih belum diketahui. (Wang et al., 2019)

Selain stimulasi migrasi sel epitel endometrium primer manusia, fibroblas stroma endometrium, dan EnMSC, terdapat beberapa mekanisme lain yang telah diusulkan yang diperkirakan dapat menjelaskan hubungan PRP dengan peningkatan reseptivitas endometrium, antara lain: (1) Regulasi proliferasi, apoptosis, inflamasi, adhesi sel, kemotaksis, dan respon imun selama implantasi blastokista, (2).

Stimulasi regenerasi sel, proliferasi dan vaskularisasi oleh beberapa faktor pertumbuhan, seperti VEGF, TGF- $\beta$ , PDGF, IGF1, EGF, HGF, (3) Migrasi sel melalui proses kemoatraksi, diferensiasi mesenkim menjadi epitel dan inflamasi, serta (4) Stimulasi ekspresi sitokin pro-inflamasi (IL1A, IL1B, IL1R2), kemokin (CCL5, CCL7, CXCL13), dan matriks metalloprotein (MMP3, MMP7, MMP26). (Maleki-Hajiagha et al., 2020).

## KESIMPULAN

Penelitian ini membuktikan bahwa pemberian Autologous Platelet Rich Plasma (PRP) pada protokol antagonis Fertilisasi In Vitro menyebabkan ekspresi integrin  $\beta 3$  pada endometrium tikus galur wistar lebih tinggi dibandingkan tanpa pemberian Autologous PRP.

## BIBLIOGRAFI

- Abbott, Jake J., Peyer, Kathrin E., Lagomarsino, Marco Cosentino, Zhang, Li, Dong, Lixin, Kaliakatsos, Ioannis K., & Nelson, Bradley J. (2009). How should microrobots swim? *The International Journal of Robotics Research*, 28(11–12), 1434–1447.
- Anantasika, A. A. N., Suwiyoga, K., Bakta, I. M., & Astawa, I. N. M. (2018). Higher endometrial receptivity caused by Letrozole in antagonist protocol-stimulated mouse uterus. *Bali Medical Journal*, 7(2), 369–378.
- Barbieri, Diego Maria, Lou, Baowen, Passavanti, Marco, Hui, Cang, Hoff, Inge, Lessa, Daniela Antunes,

- Sikka, Gaurav, Chang, Kevin, Gupta, Akshay, & Fang, Kevin. (2021). Impact of COVID-19 pandemic on mobility in ten countries and associated perceived risk for all transport modes. *PloS One*, 16(2), e0245886.
- Capranica, Laura, & Millard-Stafford, Mindy L. (2011). Youth sport specialization: how to manage competition and training? *International Journal of Sports Physiology and Performance*, 6(4), 572–579.
- Cronin, Edmond M., Bogun, Frank M., Maury, Philippe, Peichl, Petr, Chen, Minglong, Namboodiri, Narayanan, Aguinaga, Luis, Leite, Luiz Roberto, Al-Khatib, Sana M., & Anter, Elad. (2019). 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *EP Europace*, 21(8), 1143–1144.
- Dhurat, Rachita, & Sukesh, MS25722595. (2014). Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 7(4), 189.
- Fathi Kazerooni, Anahita, Nabil, Mahnaz, Zeinali Zadeh, Mehdi, Firouznia, Kavous, Azmoudeh-Ardalan, Farid, Frangi, Alejandro F., Davatzikos, Christos, & Saligheh Rad, Hamidreza. (2018). Characterization of active and infiltrative tumorous subregions from normal tissue in brain gliomas using multiparametric MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 48(4), 938–950.
- Franasiak, Jason M., Forman, Eric J., Hong, Kathleen H., Werner, Marie D., Upham, Kathleen M., Treff, Nathan R., & Scott Jr, Richard T. (2014). The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. *Fertility and Sterility*, 101(3), 656–663.
- Jang, Jeonghwan, Hur, H-G, Sadowsky, Michael J., Byappanahalli, M. N., Yan, Tao, & Ishii, Satoshi. (2017). Environmental *Escherichia coli*: ecology and public health implications—a review. *Journal of Applied Microbiology*, 123(3), 570–581.
- Ma, Jiayi, Chen, Chen, Li, Chang, & Huang, Jun. (2016). Infrared and visible image fusion via gradient transfer and total variation minimization. *Information Fusion*, 31, 100–109.
- Malaiyandi, Latha M., Sharthiya, Harsh, Surachaicharn, Nuntida, Shams, Yara, Arshad, Mohammad, Schupbach, Chad, Kopf, Phillip G., & Dineley, Kirk E. (2018). M3-subtype muscarinic receptor activation stimulates intracellular calcium oscillations and aldosterone production in human adrenocortical HAC15 cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 478, 1–9.
- Michelson, Alan D., Furman, Mark I., Goldschmidt-Clermont, Pascal, Mascelli, Mary Ann, Hendrix, Craig, Coleman, Lindsay, Hamlington, Jeanette, Barnard, Marc R., Kickler, Thomas, & Christie, Douglas J. (2000). Platelet GP IIIa PIA polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation*, 101(9), 1013–1018.
- Norrvig, Bo, Barrick, Jon, Davalos, Antoni, Dichgans, Martin, Cordonnier, Charlotte, Guekht, Alla, Kutluk, Kursad, Mikulik, Robert, Wardlaw, Joanna, & Richard, Edo. (2018). Action plan for stroke in Europe 2018–2030. *European Stroke Journal*, 3(4), 309–336.
- Sepidarkish, Mahdi, Maleki-Hajiagha, Arezoo, Maroufizadeh, Saman, Rezaeinejad, Mahroo, Almasi-Hashiani, Amir, & Razavi, Maryam. (2020). The effect of body mass index on sperm DNA fragmentation: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obesity*, 44(3), 549–558.
- Sulistiani, Heni, Putra, Ade Dwi, Rahmanto, Yuri, Fahrizqi, Eko Bagus, & Setiawansyah, Setiawansyah. (2021). Pendampingan dan pelatihan pengembangan media pembelajaran interaktif dan video editing di SMKN 7 Bandar Lampung. *Journal of Social Sciences and Technology for Community Service (JSSTCS)*, 2(2), 160–166.
- Takada, Yoshikazu, Ye, Xiaojing, & Simon, Scott. (2007). The integrins. *Genome Biology*, 8, 1–9.
- Zadehmodarres, Shahrzad, Salehpour, Saghar, Saharkhiz, Nasrin, & Nazari, Leila. (2017). Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: a pilot study. *JBRA Assisted Reproduction*, 21(1), 54.

---

**Copyright holder:**

A.A.N. Anantasika, Putu Doster Mahayasa, I Nyoman Hariyasa Sanjaya, I Gde Sastra  
Winata, Endang Sri Widiyanti, IGN. Wiranta Permadi (2023)

First publication right:  
Jurnal Health Sains

This article is licensed under:

