

# Pengaruh paclitaxel terhadap pertumbuhan dan perkembangan folikel ovarium mencit in vitro = Effects of paclitaxel on ovarian follicle growth and development in vitro / Mila Maidarti

Mila Maidarti, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20446623&lokasi=lokal>

---

## Abstrak

<b>ABSTRAK</b><br>

Nama : Mila maidarti  
Program studi : Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi II  
Judul : Pengaruh paclitaxel terhadap pertumbuhan dan perkembangan folikel ovarium mencit in vitro  
Pada penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa pengobatan paclitaxel pada tikus betina tidak mengurangi kesintasan folikel preantral dengan hanya folikel antral yang terpengaruh, sementara penelitian lain secara in vivo melaporkan bahwa paclitaxel juga mempengaruhi folikel preantral. Meskipun, pada penelitian dengan kultur in vitro pada jaringan ovarium paclitaxel menginduksi apoptosis folikel primer, pengaruhnya secara langsung terhadap kultur folikel tunggal belum diketahui. Pada penelitian ini kami melakukan penilaian pengaruh paclitaxel terhadap perkembangan dan pertumbuhan folikel dan maturasi oosit pada mencit jenis BDF-1 usia 14 hari. Sebanyak dua puluh sampai 30 folikel sekunder diameter 100-130  $\mu$ m, diisolasi secara mekanik dari ovarium 3-5 mencit. Folikel dari 8 percobaan yang dilakukan secara independen, dengan 11-26 folikel per kelompok, dikultur secara individual selama 12 hari. Folikel dikultur secara individu dalam medium Minimum essential medium (MEM) yang ditambahkan rekombinan hormon Follicle stimulating hormone (FSH) pada suhu 37°C pada atmosfer dengan kelembapan yang cukup dan 5% CO<sub>2</sub>. Folikel dibagi secara acak ke dalam kelompok kontrol dan perlakuan n = 20 folikel/group. Pada kelompok perlakuan folikel dikultur pada medium yang sudah mendapat perlakuan dengan paclitaxel 2.5x10<sup>-9</sup> M, yaitu konsentrasi berdasarkan Inhibitory concentration 50 (IC<sub>50</sub>) kultur sel kanker payudara MCF-7 dan satu konsentrasi lebih tinggi dan lebih rendah. Setiap hari keempat dari kultur, dilakukan penggantian 30% medium, dan penilaian pertumbuhan, morfologi dan kesintasan folikel. Penilaian terhadap maturasi oosit dilakukan pada akhir kultur, dilanjutkan dengan penilaian imunohistokimia  $\alpha$ -tubulin oosit. Pada kultur yang terpisah, kami juga melakukan penilaian ekspresi gen apoptosis yang terlibat pada kematian sel terprogram yaitu rtPCR mRNA GDF-9, Bcl2, Bax dan PCNA pada hari ke 4, 8 dan 12. Dibandingkan dengan kontrol, penambahan paclitaxel pada medium kultur mengurangi laju pertumbuhan folikel, dan kesintasan folikel antral. Terdapat kecenderungan penurunan jumlah oosit matur pada kelompok perlakuan dengan paclitaxel, namun tidak berbeda bermakna. Paclitaxel menginduksi ekspresi GDF-9 pada kultur folikel awal. Ekspresi Bcl-2 meningkat pada hari ke-8 kultur, sementara ekspresi Bax cenderung konsisten. Begitu juga halnya dengan ekspresi PCNA mRNA, kecuali pada kultur hari ke-12 dimana ekspresinya pada kelompok perlakuan cenderung meningkat dan bermakna secara statistik. Keterbatasan penelitian adalah bahwa penelitian ini dirancang terbatas pada folikel sekunder dan antral, dan tidak memungkinkan penilaian pengaruh paclitaxel terhadap folikel tahap perkembangan lebih awal seperti pada folikel primordial dan primer. Implikasi yang lebih luas adalah bahwa pada penelitian ini menunjukkan bahwa toksisitas paclitaxel terhadap ovarium terbatas pada folikel matur atau folikel antral. Key words: Paclitaxel, perkembangan folikel, kultur in vitro

<hr />

<b>ABSTRACT</b><br>

Name Mila maidarti Study program Subspecialist of Obstetrics and Gynecology Title Effects of paclitaxel on ovarian follicle growth and development in vitro It was previously found that paclitaxel treatment in female mice did not reduce pre antral follicles survival with only antral follicles affected, while other in vivo studies reported that paclitaxel also affect pre antral follicles. Though, in ovarian culture, paclitaxel induced apoptosis of the primary follicles, its effects on single in vitro follicles culture is not known. In this study, we have investigated the effects of paclitaxel on ovarian follicle development and oocyte developmental competence in prepubertal 14 day old BDF1 female mice. Twenty to 30 early secondary follicles diameter 100 ndash 130  $\mu$ m, were mechanically isolated from an ovary of three to five mice. Follicles from 8 independent experiments, with 11-26 follicles per group, were cultured individually for 12 days. Individual follicles were cultured in alpha minimum essential medium supplemented with recombinant human FSH at 37°C in a humidified atmosphere of 5% CO<sub>2</sub> in air. Follicles were randomly assigned into control and experimental groups n=20 follicles group of medium containing paclitaxel with the concentration based on IC<sub>50</sub> breast cancer cell line MCF 7, 2.5x10<sup>-9</sup> M and one magnitude lower and higher. Every fourth day, 30  $\mu$ l of the medium was changed, follicular growth, morphology and survival were assessed. Meiotic maturation of the oocytes were analyzed at the end of culture continued by the assessment of immunohistochemistry for tubulin of the oocytes. In separate culture, we investigated the rtPCR mRNA expression of GDF 9, Bcl2, and bax on the day 4, 8, and 12th of culture. Compared with control, paclitaxel treatment reduced follicular growth, and survival rate of the antral follicles p  $\leq$  0.05 . Decreasing tendency on oocyte maturation was showed in follicles exposed to paclitaxel, but it was not significantly difference. Paclitaxel treatment induced GDF 9 expression in early follicular culture. Bcl2 was up regulated on the day 8 of cultur, while bax expression tended to be consistent p  $\geq$  0.05 . PCNA mRNA level was tended to be consistent, except for the day 12 that was higher significantly in paclitaxel group. Limitations and reasons for caution is that this study designed is limited to secondary and antral follicles , it does not allowed the investigation of the early stage follicles development, primordial and primary follicles. Wider implications of the findings that this study indicated that ovarian toxicity of paclitaxel would be confined to the antral follicles. Key words Paclitaxel, follicles development, in vitro culture