

TESIS

PERBANDINGAN KADAR ENDOGLIN (CD 105) PADA DARAH HAID PASIEN ENDOMETRIOSIS DENGAN PASIEN TANPA ENDOMETRIOSIS

Disusun dan diajukan oleh :

JEIMMY MANGALONGGAK

Nomor Pokok : C105214203

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 7 September 2018

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**MENYETUJUI
KOMISI PENASEHAT**

Dr. dr. Nasruddin. AM, Sp. OG(K) MARS

Ketua

Dr. dr. St Maisuri T Chalid, Sp. OG(K)

Anggota

Ketua KPPS Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran UNHAS

Dekan
Fakultas Kedokteran UNHAS



Arif, Sp. An-KIC-KAKV

Prof. Dr. dr. Budu, Ph.D. Sp. M(K). M, MedEd

Optimization Software:
www.balesio.com

KARYA AKHIR

PERBANDINGAN KADAR ENDOGLIN (CD 105) PADA DARAH HAID PASIEH ENDOMETRIOSIS DENGAN PASIEH TANPA ENDOMETRIOSIS

*COMPARISON OF ENDOGLIN LEVELS (CD 105) IN MENSTRUAL BLOOD OF
ENDOMETRIOSIS PATIENTS AND PATIENTS WITHOUT ENDOMETRIOSIS*

JEIMMY MANGALONGGAK



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2018**



Optimization Software:
www.balesio.com

**PERBANDINGAN KADAR ENDOGLIN (CD 105) PADA DARAH HAID
PASIEN ENDOMETRIOSIS DENGAN PASIEN TANPA ENDOMETRIOSIS**

TESIS

**Sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis
dan mencapai sebutan Spesialis Obstetri dan Ginekologi**

Disusun oleh

JEIMMY MANGALONGGAK

**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2018**



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : **Jeimmy Mangalonggak**

No. Pokok : C105214203

Program Studi : Obstetri dan Ginekologi

Konsentrasi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Fakultas
Kedokteran Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 01 Agustus 2018

Yang menyatakan

Jeimmy Mangalonggak



PRAKATA

Dengan memanjatkan puji dan syukur ke hadapan Tuhan Yesus, atas segala berkat, karunia serta perlindungan-Nya, sehingga peneliti dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Peneliti bermaksud memberikan informasi ilmiah mengenai perbandingan kadar Endoglin (CD 105) pada darah haid pasien endometriosis dengan pasien tanpa endometriosis yang dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

Peneliti menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Nasrudin A M, Sp. OG (K), MARS sebagai pembimbing I dan Dr. dr. Maisuri T Chalid, Sp. OG (K) sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penelitian tesis ini. Terima kasih juga peneliti sampaikan kepada Dr. dr. St. Maisuri T. Chalid, Sp. OG (K) sebagai pembimbing statistik yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam bidang statistik dan pengolahan data dalam penelitian ini.

Terima kasih juga peneliti sampaikan kepada Prof Dr. dr John Rambulangi Sp. OG (K) dan Dr. dr. Sharvianti Arifuddin Sp. OG (K) sebagai penyanggah



yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

Peneliti juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K); Ketua Program Studi Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG (K); Sekretaris Program Studi, dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG(K), seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada peneliti selama pendidikan.
2. Penasihat akademik peneliti dr. Umar Malinta, Sp.OG(K) yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi atas bantuan dan kerjasamanya selama proses pendidikan
4. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama peneliti mengikuti pendidikan.
5. Kedua orang tua peneliti, Istri dan keluarga yang telah memberikan restu untuk peneliti melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan yang luar biasa selama peneliti menjalani pendidikan.

asien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian



dapat berjalan sebagaimana mestinya.

7. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu peneliti dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Obstetri dan Ginekologi pada khususnya di masa yang akan datang.

Makassar, 01 Agustus 2018

Jeimmy Mangalonggak



ABSTRAK

JEIMMY MANGALONGGAK. *Perbandingan Kadar Endoglin (CD 105) Pada Darah Haid Pasien Endometriosis Dengan Pasien Tanpa Endometriosis (dibimbing oleh Nasrudin A M, St. Maisuri T. Chalid, John Rambulangi, Sharvianti Arifuddin.).*

Penelitian ini bertujuan membandingkan kadar Endoglin pada darah haid pada pasien endometriosis dengan pasien tanpa endometriosis.

Metode penelitian yang digunakan adalah *Observasional dengan desain potong lintang (Cross Sectional Study)*. Penelitian dilaksanakan di Rumah Sakit Pendidikan Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode November 2017 – April 2018. Total sampel yang diperoleh adalah 27 untuk kelompok endometriosis dan 25 sampel untuk kelompok tanpa endometriosis.

Hasil yang didapatkan setelah dilakukan analisis dengan uji *Mann-Whitney* menunjukkan terdapat perbedaan bermakna antara kadar endoglin darah haid pada kontrol dibandingkan endometriosis ringan (I/II) menunjukkan kadar endoglin secara signifikan lebih tinggi pada endometriosis ringan (I/II) (22,903 pg/ml vs 5,250 pg/ml; demikian juga antara kadar endoglin darah haid pada endometriosis berat (III/IV) dibandingkan endometriosis ringan (I/II) menunjukkan kadar endoglin secara signifikan lebih tinggi pada endometriosis berat (III/IV) (31,957 pg/ml vs 22,903 pg/ml; dengan $p < 0.05$)

Kata kunci : Endoglin, CD 105, endometriosis, darah haid



DAFTAR ISI

	halaman
PRAKATA	iii
ABSTRAK	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
1. Tujuan Umum	5
2. Tujuan Khusus	5
D. Manfaat Penelitian	6
1. Bidang Pelayanan	6
2. Bidang Pendidikan	6



BAB II	TINJAUAN PUSTAKA	7
	A. Definisi dan Patofisiologi Endometriosis	7
	B. Definisi dan Siklus Haid	12
	C. Diagnosa dan Klasifikasi Endometriosis	20
	D. Penanganan Endometriosis	25
	E. Perubahan Immunologi pada Endometriosis	28
	F. Angiogenesis pada Endometriosis	37
	G. Endoglin	41
	1. Definisi	41
	2. Struktur Endoglin	42
	3. Fungsi Biologi	44
	4. Endoglin dan Sistem Signal	44
	TGF- β	
	5. Endoglin dan Signal Sel Endotel	48
	6. Endoglin dan Angiogenesis	50
	7. Endoglin Sebagai Reseptor	50
	Asesori TGF- β	
	8. Struktur Gen Endolin	53
	9. Pemanfaatan Endoglin Sebagai	53
	Biomarker	
	H. Kerangka Teori	56
	I. Kerangka Konsep	57



	J. Hipotesa	58
	K. Definisi Operasional	58
BAB III	METODE PENELITIAN	60
	A. Desain Penelitian	60
	B. Lokasi dan Waktu Penelitian	60
	C. Populasi Penelitian	60
	D. Sampel dan Kontrol	61
	E. Perkiraan Besar Sampel	61
	F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	62
	1. Kriteria Inklusi	62
	2. Kriteria Eksklusi	63
	G. Metode Pengambilan Sampel	63
	H. Ijin Penelitian dan Kelaikan Etik (Ethical Clearance)	63
	I. Metode Pengumpulan Data	63
	1. Persiapan Mengikuti Penelitian	65
	2. Pengambilan Data	65
	3. Bahan dan Alat	65
	4. Cara Kerja	66
	J. Identifikasi dan Klasifikasi Variabel	67
	1. Identifikasi Variabel	67



2. Klasifikasi Variabel	67
K. Pengolahan dan Penyajian Data	68
1. Pengolahan Data	68
2. Penyajian Data	68
L. Alur Penelitian	69
M. Personalia Peneltiain	70
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	71
A. Hasil Penelitian	71
B. Pembahasan	77
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	88
DAFTAR PUSTAKA	89
LAMPIRAN	96
REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK	108



DAFTAR TABEL

nomor		Halaman
1	Klasifikasi Endometriosis menurut ASRM	22
2	<i>Least Function Score</i>	24
3	Fase-fase Angiogenesis	40
4	Ekspresi endoglin pada jaringan tubuh normal	42
5	Karakteristik sampel penelitian	73
6	Kadar endoglin berdasarkan karakteristik klinis sampel	74
7	Kadar endoglin pada daerah haid menurut kontrol dengan stadium endometriosis ringan (I/II) dan endometriosis berat (III/IV)	75



DAFTAR GAMBAR

nomor		halaman
1	Skema teori implantasi	8
2	Skema teori metaplasia	9
3	Skema teori induksi	10
4	Teori endometriosis	11
5	Konsep perkembangan endometriosis	12
6	Dasar biologi menstruasi : Kompleks Hipotalamus Hipofisis-Ovarium	13
7	Regulasi hormon pada ovulasi	15
8	Hipotesis induksi menstruasi : fisiologi withdrawal Progesteron	18
9	Endometriosis Fertility Index	25
10	Progesteron terapi endometriosis	27
11	Ketidakseimbangan Neuroendokrin-Imun pada Endometriosis	34
12	Angiogenic "Switch"	38
13	Fase-fase angiogenesis	41
14	Struktur skematik dari TGF- β tipe III reseptor Endoglin	43



15	TGF- β tipe I (TpR-I) dan TGF-p tipe II (TpR-II)	45
16	Peran endoglin dalam signal sel di endotel	46
17	Peran endoglin pada ALK1 dan ALK5	48
18	Endoglin dan betaglikan	51
19	Model hipotesis fungsi endoglin	52
20	Kerangka Teori	56
21	Kerangka Konsep	57
22	Alur Penelitian	69
23	Jumlah Sampel Penelitian	72
24	Grafik boxplot perbandingan kadar endoglin berdasarkan stadium endometriosis	76



DAFTAR LAMPIRAN

nomor		halaman
1	Hasil pemeriksaan Endoglin Prodia	98



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Endometriosis adalah suatu penyakit yang ditandai dengan dijumpainya jaringan menyerupai endometrium di luar kavum uteri yang menyebabkan peradangan kronik di jaringan sekitarnya. Keluhan yang bisa dirasakan adalah nyeri panggul, dismenorea, infertilitas, *low back pain*, dispareunia, konstipasi, disuria dan diare. Nyeri haid dan infertilitas merupakan keluhan yang paling sering ditemukan pada penderita endometriosis. Namun hingga saat ini belum ditemukan metode diagnosis akurat selain melihat langsung ke dalam rongga panggul dan memastikannya dengan pemeriksaan patologi anatomi.(Situmorang and Mutia, 2012)

Populasi endometriosis secara umum didapatkan 6-10% pada wanita dengan keluhan nyeri, infertilitas atau keduanya.(Baldi et al., 2008) Angka kejadian endometriosis cukup tinggi pada kelompok wanita dengan infertilitas berkisar antara 10% - 70% dan 50% pada remaja dengan keluhan dismenorea.(Annas, 2013) Di Jakarta, pada tahun 2009 Gazali dan Hadisaputra melaporkan kejadian endometriosis 63,6% pada kasus infertilitas. Di Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo Surabaya didapatkan

perubahan peningkatan angka kejadian endometriosis, yakni 23% pada tahun 1980, 37% pada tahun 1990 dan mencapai 50% pada tahun



2002.(Hadisaputra, 2012). Di Makassar berdasarkan hasil Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Unhas selama 3 tahun, didapatkan 65 kasus endometriosis.(Irfan et al., 2010)

Banyak hipotesis yang telah dikemukakan tentang patogenesis terjadinya endometriosis, salah satunya teori Sampson (1921), menyatakan bahwa darah haid dapat mengalir dari kavum uteri melalui tuba falopi ke rongga pelvis, terjadi adhesi dan tumbuh. Namun tidak dapat dijelaskan mengapa endometriosis terjadi hanya pada sebagian kecil wanita. Kebanyakan wanita mengalami menstruasi retrograde (76-90%) ke dalam kavum peritoneum tetapi endometriosis terjadi hanya 5-10% saja. Terjadi peningkatan kejadian menstruasi retrograde pada obstruksi aliran darah haid, endometriosis ovarium dapat dikaitkan pada menstruasi retrograde atau disebabkan oleh aliran limfatik dari uterus ke ovarium. (Jacoeb and Hadisaputra, 2009, Elliot et al., 2011)

Hal ini menimbulkan pertanyaan kenapa hanya sebagian kecil wanita menderita endometriosis. Diduga ada faktor lain yang terlibat dalam perkembangan penyakit ini sehingga bisa menyebabkan sel-sel endometriotik yang tumpah ke rongga pelvik mampu berploriferasi dan berkembang menjadi endometriosis. (Manuaba, 2012)

Penyebab pasti endometriosis belum dapat diketahui, meskipun demikian ada bukti keterlibatan faktor imun, lingkungan dan genetik. Faktor

dan herediter ini dibuktikan oleh Ballelis dkk, dimana terdapat



sekitar 5,3% dari pasien dengan endometriosis mempunyai riwayat keluarga dengan endometriosis.(Marqui, 2012)

Darah haid mengandung sel atau jaringan dari lapisan fungsional endometrium. Lapisan ini terbentuk setelah akhir masa menstruasi. Proliferasi diinduksi oleh progesteron (fase proliferasi dari siklus menstruasi), dan selanjutnya terjadi peningkatan kadar progesteron dari corpus luteum (fase sekretori). Tidak adanya progesteron menyebabkan konstriksi arteri yang menyuplai darah ke lapisan fungsional, sehingga sel di dalam lapisan ini mengalami iskemia dan mati. Hal ini menyebabkan terjadinya menstruasi. Sebaliknya, lapisan basal, di dekat myometrium dan di bawah lapisan fungsional, tidak mengalami peluruhan selama siklus menstruasi. Secara histologis, endometrium fungsional terdiri dari selapis epitel kolumnar yang berada di atas lapisan jaringan ikat. Lapisan jaringan ikat ini memiliki ketebalan yang bervariasi sesuai dengan pengaruh hormonal – stroma. Kelenjar uterus tubular sederhana mencapai dasar stroma melalui permukaan endometrium, yang juga mendapatkan banyak darah dari arteri spiralis.

Angiogenesis merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru, berasal dari pembuluh darah yang telah ada. Pada endometriosis proses angiogenesis dibuktikan dengan adanya peningkatan signifikan kadar endoglin serum dan peritoneum. Peningkatan kadar endoglin serum

peritoneum berkaitan dengan peningkatan derajat endometriosis.



Pada penelitian terdahulu oleh Manuaba (2012), melihat pemakaian kadar endoglin serum pada kasus endometriosis. Penelitian tersebut menggambarkan bahwa kadar endoglin serum dan dismenore sebagai prediktor kejadian endometriosis lebih tinggi dibandingkan dengan kadar endoglin serum dan infertilitas. Kombinasi antara keluhan dismenore dan cut of kadar serum endoglin meningkatkan nilai prediksi positif menjadi = 94,1% untuk kasus endometriosis. (Manuaba, 2012)

Begitupula pada penelitian terdahulu oleh Fatmawati (2013), mendapatkan hubungan dan kenyataan bahwa endoglin berperan terhadap patogenesis endometriosis, dimana kadar endoglin serum bisa mewakili endoglin cairan peritoneum dan ekspresi endoglin jaringan untuk memperkirakan stadium endometriosis (Fatmawati, 2013)

Hal ini sesuai dengan teori bahwa kadar endoglin pada pasien endometriosis lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak endometriosis, Oleh karena itu peneliti tertarik untuk melakukan penelitian lebih jauh tentang keterlibatan peranan dari endoglin sebagai petanda angiogenesis pada endometriosis dan sebagai marker diagnostik yang potensial untuk endometriosis, dengan jumlah sampel yang lebih banyak dengan menggunakan darah haid, mengingat belum banyak penelitian yang dilakukan menggunakan darah haid. Penelitian dilakukan pada darah haid karena menawarkan diagnostik minimal invasive, memiliki unsur-unsur dari

trium dan telah digunakan untuk mendiagnosis perdarahan uterus
ional. (Reis F, Nascimento L, Tsigkou A, et al, 2007). Dengan



dugaan bahwa kadar endoglin pada darah haid pasien endometriosis lebih tinggi kadarnya dibandingkan pada wanita tanpa endometriosis. Penelitian ini juga bertujuan mencari apakah kadar endoglin pada darah haid berkontribusi terhadap derajat berat ringannya endometriosis.. Selain itu, data ini dapat dijadikan sebagai penunjang keakuratan diagnosis endometriosis kelak.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah tersebut diatas, dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

Apakah terdapat perbedaan kadar Endoglin pada darah haid antara pasien endometriosis dengan tanpa endometriosis?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan kadar endoglin pada darah haid antara pasien endometriosis dengan tanpa endometriosis.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengukur kadar Endoglin pada darah haid pasien endometriosis.
- b. Mengukur kadar Endoglin pada darah haid pasien tanpa endometriosis.
- c. Membandingkan kadar Endoglin pada darah haid antara pasien endometriosis dengan tanpa endometriosis.



D. Manfaat Penelitian

1. Bidang Pelayanan

- a. Memberikan informasi dalam rangka strategi diagnosis awal endometriosis terutama berkaitan dengan peran Endoglin sebagai faktor prediktor.
- b. Apabila terbukti bahwa Endoglin meningkat pada endometriosis, dapat digunakan sebagai acuan diagnostik yang bersifat minimal invasif untuk memprediksi penyakit endometriosis dikemudian hari.

2. Bidang Akademik

- a. Menjelaskan patogenesis endometriosis melalui teori menstruasi retrograde dan keterlibatan proses imunologik terutama peran Endoglin sebagai faktor prediktor.
- b. Menjadi data dasar bagi penelitian selanjutnya dalam mengeksplorasi faktor- faktor imunologik lain yang berpengaruh pada patogenesis endometriosis.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Definisi dan Patofisiologi Endometriosis

Endometriosis adalah suatu kelainan ginekologi yang ditandai dengan adanya pertumbuhan jaringan endometrium diluar kavum uteri. Lokasi endometrium ektopik ini paling sering ditemukan pada organ pelvik seperti ovarium, peritoneum, ligamentum sakrouterina, kavum Douglasi, dan septum rektovagina.(Baziad, 2008)

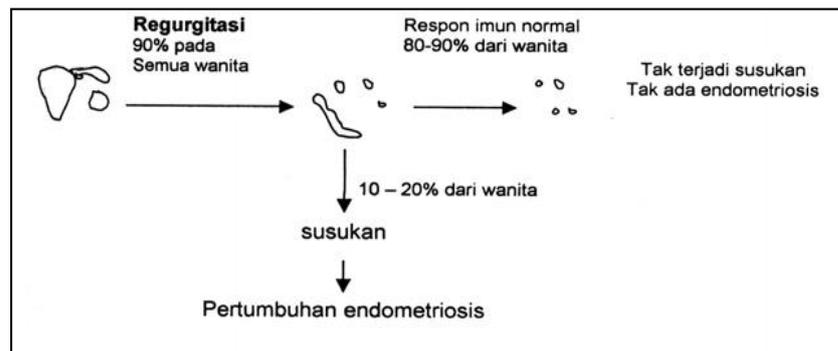
Walaupun endometriosis merupakan salah satu kelainan ginekologi yang sering ditemukan, namun etiologi dan patogenesis terjadinya endometriosis belum sepenuhnya jelas. Beberapa teori yang dikemukakan mengenai patogenesis endometriosis antara lain (Baziad, 2008, Evers, Oktober 1996, D'Hooge and Hill, 1996, Lebovic et al., 2002, Seli et al., 2003, Donnez et al., 1998b):

1. Diseminasi iatrogenik merupakan penyebaran langsung jaringan endometrium dapat terjadi pada tempat insisi seksio sesar, histerektomi dan episiotomi.
2. Teori penyebaran limfogen dimana jaringan endometriosis berasal dari jaringan endometrium yang memasuki saluran getah bening kemudian menyebar ke beberapa tempat di tubuh.



3. Teori transplantasi dan regurgitasi

Teori dari Samson pada tahun 1927 tentang regurgitasi haid mengatakan bahwa darah haid mengalir dan keluar dari tuba disertai serpihan endometrium, kemudian diikuti oleh implantasi dan pertumbuhan ditempat lain di rongga panggul, tetapi teori ini tidak dapat menerangkan kasus endometriotik di luar pelvik, terjadi endometriosis di mata dan endometriosis yang terjadi pada tuba yang non paten.



Gambar 1. Skema teori implantasi

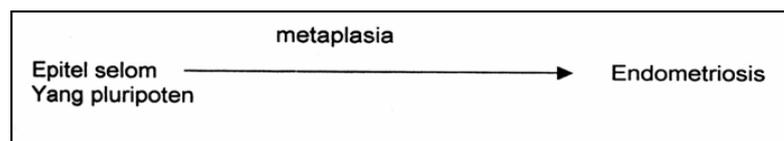
(Dikutip dari kepustakaan Baziad, A. 2008)

4. Teori Metaplasia

Teori metaplasia ini dikemukakan oleh Robert Meyer yang menyatakan bahwa endometriosis terjadi karena rangsangan pada sel-sel epitel yang berasal dari sel epitel selomik pluripoten dapat mempertahankan dirinya di daerah pelvik, sehingga terbentuk jaringan endometriosis.



Teori ini didukung oleh penelitian-penelitian yang mutakhir. Teori ini dapat menerangkan terjadinya pertumbuhan endometriosis di toraks, umbilikus dan vulva. Shaw berpendapat bahwa pemicuan metaplasia mengubah sel-sel selomik pluripoten menjadi endometriosis. Perubahan ini berlangsung akibat iritasi yang berulang pada epitel selomik yang menjadi faktor pencetus proses metaplasia. Belum diketahui secara pasti apakah susukan endometriosis merupakan turunan dari sel-sel pluripoten insitu atau dihasilkan oleh bibit metastasis.



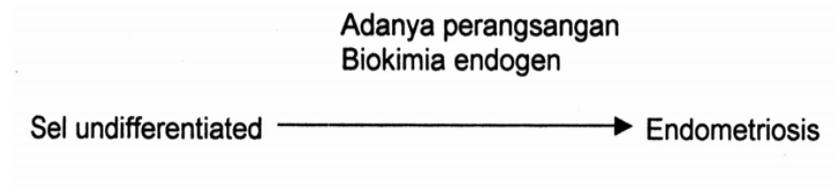
Gambar 2. Skema teori metaplasia

(Dikutip dari kepustakaan Baziad, A. 2008)

5. Teori induksi

Merupakan perluasan dari teori metaplasia. Terdapat faktor biokimia endogen yang dapat menginduksi sel yang tak terbedakan (undifferentiated) di peritoneum dan berkembang menjadi jaringan endometrium. Studi eksperimental juga membuktikan endometriosis dapat diinduksi dengan pemaparan pelvik terhadap peningkatan jumlah regurgitasi dari darah haid. Implantasi dari jaringan endometrium secara eksperimental juga menginduksi terjadinya endometriosis pada kelinci.





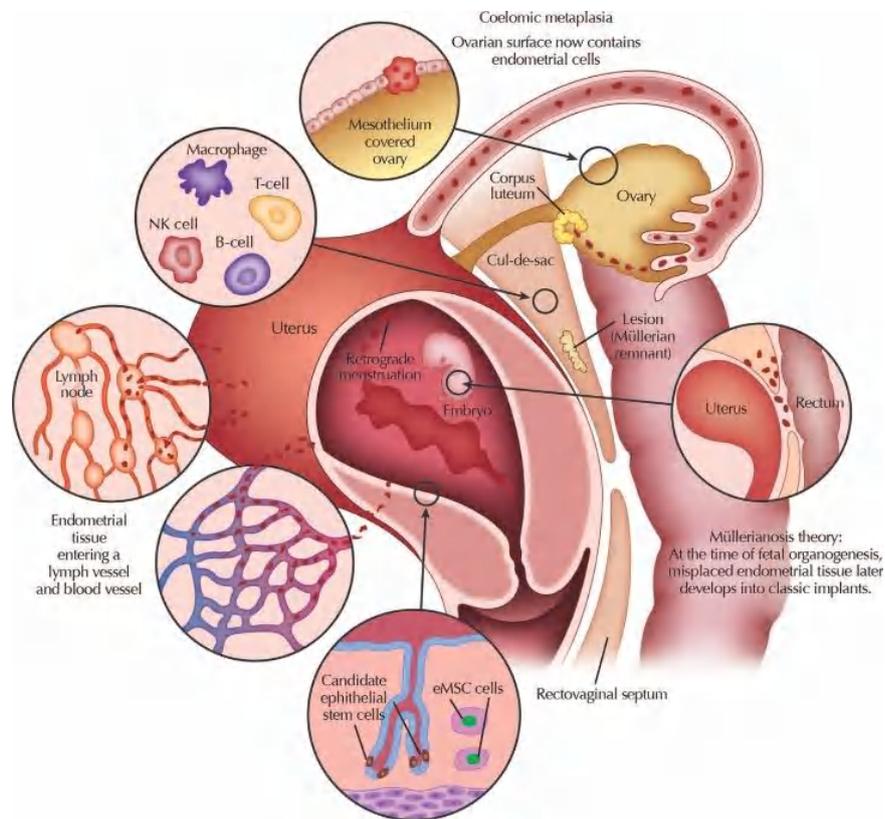
Gambar 3. Skema teori induksi

(Dikutip dari kepustakaan Baziad, A. 2008)

6. Teori penyebaran hematogen dimana jaringan endometriosis berasal dari jaringan endometrium yang memasuki pembuluh darah kemudian menyebar ke beberapa tempat di tubuh.
 7. Sisa sel embrionik yaitu sel-sel dari paramesonefros (Muller) mungkin terdapat disuatu tempat didalam tubuh dan memberikan respon terhadap hormon ovarium sehingga mengaktifkan sisa-sisa sel ini membentuk endometrium di tempat lain. Sisa mesonefros (Wolf) yaitu sisa mesonefros yang disebutkan Recklinghausen pada tahun 1895 sebagai sumber endometriosis.
 8. Teori imunologik secara embriologis, sel epitel yang membungkus peritoneum parietal dan permukaan ovarium sama asalnya, oleh karena itu sel endometriosis sejenis dengan mesotel. Telah diketahui bahwa CA-125 merupakan suatu antigen permukaan sel yang semula diduga khas ovarium. Mengingat bahwa endometriosis merupakan proses proliferasi sel yang bersifat desktruktif, maka lesi jinak yang
- ...s ini akan meningkatkan kadar CA-125.



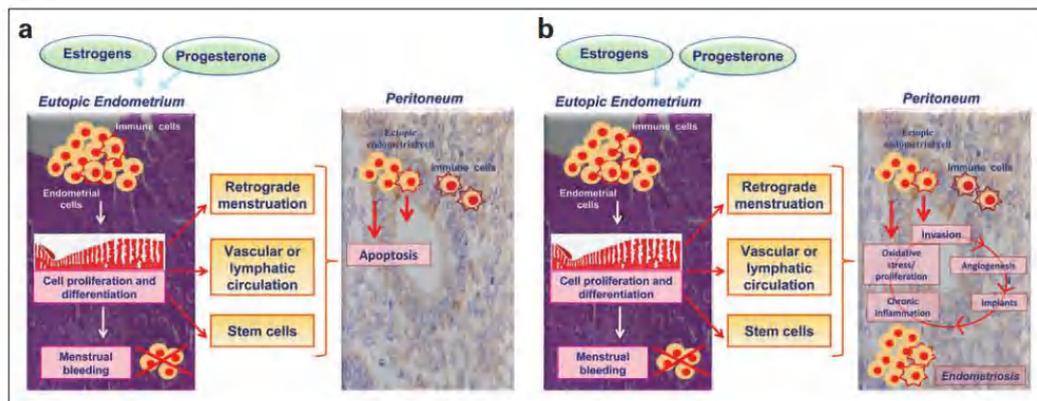
9. Teori Hormonal dimana rendahnya kadar FSH (*Follicle Stimulating Hormone*), LH (*Luteinizing hormone*), E2 (*Estradiol*) dapat menghilangkan endometriosis, telah lama diketahui bahwa kehamilan dapat menyembuhkan endometriosis.



Gambar 4. Teori endometriosis

(Dikutip dari kepustakaan Falcone, O., and Lebovic, D. I., 2011)





Gambar 5. Konsep perkembangan endometriosis

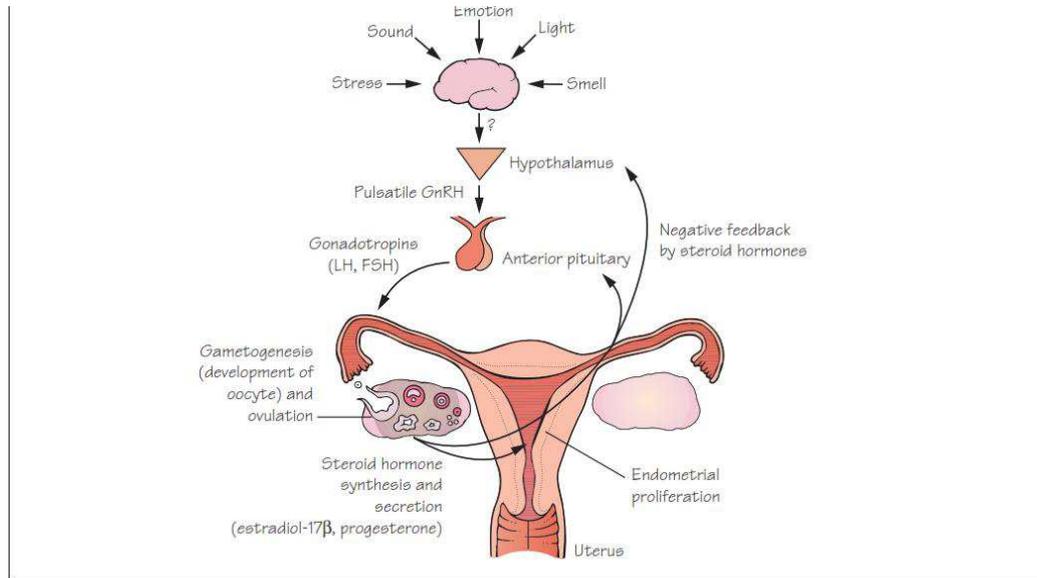
(Dikutip dari kepustakaan Schweppe KW, 2013)

B. Definisi dan Siklus Haid

Haid adalah perdarahan secara periodik dan siklik uterus, disertai pelepasan (deskuamasi) endometrium (Hanafiah., 2009). Haid merupakan pengeluaran darah secara periodik, cairan jaringan dan debris sel-sel endometrium dari uterus dalam jumlah bervariasi (Jones., 2002)

Menstruasi atau Haid merupakan hasil interaksi antara hipotalamus, hipofisis, dan ovarium dengan perubahan-perubahan terkait pada jaringan sasaran pada saluran reproduksi normal, ovarium memainkan peranan penting dalam proses ini serta bertanggung jawab dalam pengaturan perubahan - perubahan siklik maupun lama siklus haid. (Hanafiah MJ.,2009)





Gambar 6. Dasar biologi menstruasi : Kompleks Hipotalamus-Hipofisis-Ovarium

(Dikutip dari kepustakaan Norwitz, Errol.,2013)

Haid terjadi sebagai akibat dari remodelling jaringan yang terjadi setiap bulan pada wanita usia reproduktif. Setelah penghentian hormon steroid, lapisan fungsional dari endometrium mengalami berbagai macam perubahan yang menyebabkan kerusakan jaringan total. Pada setiap siklus haid, endometrium mengalami peluruhan dan regenerasi. (Hanafiah MJ., 2009)

Panjang siklus haid ialah jarak antara tanggal mulainya haid yang lalu dan mulainya haid berikut. Hari mulainya perdarahan dinamakan hari

siklus. Panjang siklus haid yang normal ialah 28 hari, tetapi
ya cukup luas. Lama haid biasanya antara 3-5 hari, ada yang 1-2



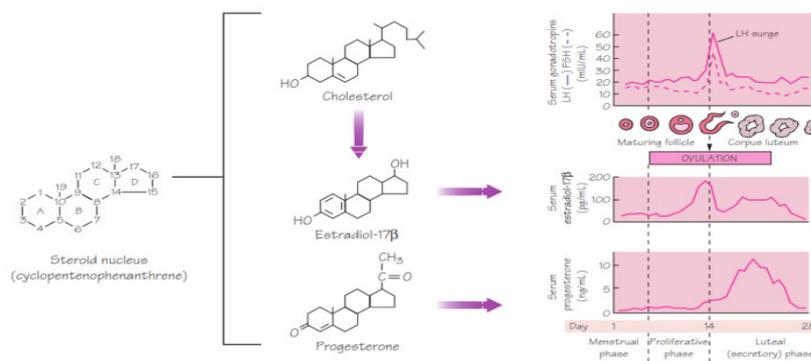
hari diikuti darah sedikit-sedikit kemudian, dan ada yang sampai 7-8 hari. Jumlah darah yang keluar rata-rata $33,2 \pm 16$ cc atau 40 cc, jumlah darah haid lebih dari 80 cc dianggap patologik dan dapat menimbulkan anemia. (Hanafiah., 2009).

Siklus haid normal terbagi menjadi 2 yaitu siklus ovarial dan siklus uterus. Siklus ovarial terbagi menjadi 2 yaitu siklus folikular dan siklus luteal, sedangkan siklus uterus terbagi menjadi 4 fase yakni fase deskuamasi, fase regenerasi, faseproliferasi dan masa sekresi (Hanafiah., 2009)

Pada setiap siklus haid, FSH yang dikeluarkan oleh hipofisis merangsang perkembangan foli-ke-folikel di dalam ovarium. Pada umumnya hanya satu folikel yang berkembang namun perkembangan dapat menjadi lebih dari satu, dan folikel tersebut berkembang menjadi folikel de graaf yang membuat estrogen. Estrogen ini menekan produksi FSH, sehingga hipofisis mengeluarkan hormon yang kedua yaitu LH. Produksi hormon LH maupun FSH berada dibawah pengaruh releasing hormon yang disalurkan hipotalamus ke hipofisis.(Hoffman,B.L.Schorge,J.O.Schaffer,J.I. Halvorson, L.M. Bradshaw, K.D., Cunningham, F.G.,2012). Dibawah pengaruh LH folikel de graaf menjadi matang sampai terjadi ovulasi. Setelah ovulasi terjadi , terbentuk korpus rubrum yang akan menjadi korpus luteum. Korpus luteum menghasilkan progesteron yang dapat mempengaruhi kelenjar trium. Bila tidak terjadi pembuahan maka korpus luteum



berdegenerasi dan mengakibatkan penurunan kadar estrogen dan progesteron. Dengan menurunnya kedua hormon ini pada fase luteal, maka endometrium dan pembuluh darah akan mengalami nekrosis. (Hoffman, B.L. Schorge, J.O. Schaffer, J.I. Halvorson, L.M. Bradshaw, K.D., Cunningham, F.G., 2012, Speroff, L. Fritz A, 2011).



Gambar 7. Regulasi hormon pada ovulasi

(Dikutip dari kepustakaan Norwitz, Errol., 2013)

Perubahan di dalam uterus merupakan respon terhadap perubahan hormonal. Uterus terdiri dari 3 lapis yaitu perimetrium (lapisan terluar), miometrium (lapisan tengah), dan endometrium (lapisan dalam). Endometrium adalah lapisan yang berperan dalam siklus haid, 1/3 bagian terdalamnya disebut sebagai desidua basalis berada di dalam dan dekat dengan myometrium dan 2/3 bagian endometrium disebut desidua fungsionalis yang terdiri dari stratum compactum dan stratum spongiosum.

compactum merupakan lapisan superfisial tipis dengan kelenjar ma yang padat, sementara stratum spongiosum merupakan bagian



dari lapisan fungsional yang terdiri dari kelenjar dan stroma yang longgar. Hanya lapisan fungsional dari endometrium yang mengalami peluruhan pada tiap siklus. Desidua basal mengandung progenitor yang meregenerasi lapisan fungsional pada tiap siklus. Jaringan endometrium berespon terhadap hormon steroid seks yang dihasilkan di fase folikuler dan fase luteal dari siklus ovarium. (Hanafi MJ., 2012).

Untuk mengkultur sel yang berasal dari darah haid, darah haid diambil pada hari pertama sampai hari ketiga haid, sebab pada hari ini darah haid mengandung banyak sel dan jaringan yang tercampur dengan darah karena peluruhan endometrium .

Setiap satu siklus haid terdapat 4 fase perubahan yang terjadi dalam uterus. Fase-fase ini merupakan hasil kerjasama yang sangat terkoordinasi antara hipofisis anterior, ovarium, dan uterus.(Bobak., 2004).

Fase-fase tersebut adalah:

a) Fase deskuamasi

Fase ini endometrium terlepas dari dinding uterus dengan disertai pendarahan dan lapisan yang masih utuh hanya *stratum basale*. Fase ini berlangsung selama lima hari(rentang tiga sampai enam hari). Pada awal fase menstruasi kadar *estrogen*, *progesteron*, LH (*Luteinizing Hormon*) menurun atau pada kadar terendahnya selama siklus dan kadar FSH (*Folikel Stimulating Hormon*) baru meningkat.



b) Fase regenerasi

Fase ini terjadi penyembuhan luka akibat lepasnya endometrium. Kondisi ini mulai sejak fase menstruasi terjadi dan berlangsung selama \pm 4 hari.

c) Fase *Proliferasi*

Fase ini merupakan periode pertumbuhan cepat yang berlangsung sejak sekitar hari kelima ovulasi, permukaan endometrium secara lengkap kembali normal dalam sekitar empat hari atau menjelang perdarahan berhenti. Sejak saat ini, terjadi penebalan 8-10 kali lipat, yang berakhir saat ovulasi. Fase *proliferasi* tergantung pada stimulasi estrogen yang berasal dari folikel ovarium.

d) Fase Sekresi

Fase ini berlangsung dari hari ke-14 sampai ke-28. Fase ini endometrium kira-kira tetap tebalnya, tetapi bentuk kelenjar berubah menjadi panjang berkelok-kelok dan mengeluarkan getah yang makin lama makin nyata.

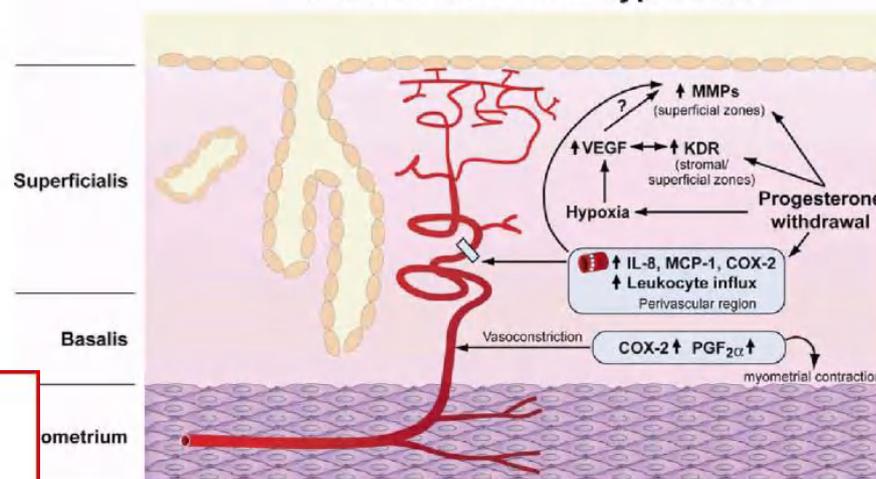
Dalam siklus haid normal adanya sel-sel imun sangat minimal hingga fase luteal akhir. Pada fase ini sel-sel imun seperti sitokin, kemokin dan

sel akan diinduksi oleh turunnya kadar progesteron terutama fase strual. Termasuk prostaglandin, interleukin-8 (IL-8),



cyclooxygenase-2 dan monocyte chemotactic peptide-1 (MCP-1) dan beberapa lainnya. Pada implan endometritik juga memperlihatkan sitokin proinflamator yang sama tetapi dengan cara yang berbeda, misalnya IL-8 pada sel endotel serta IL-8 dan MCP-1 pada epitel dari implan endometritik lebih tinggi dibandingkan dengan eutopik endometrium wanita dengan atau tanpa endometriosis. Selanjutnya IL-8 dan MCP-1 di cairan peritoneal wanita dengan endometriosis juga meningkat. Adanya disregulasi dari IL-8 dan MCP-1 ini pada implan endometritik kemungkinan disebabkan kurangnya reseptor progesteron pada implan endometritik tersebut atau terjadi resistensi progesteron seperti penelitian yang dilakukan terhadap baboon model endometriosis. Resistensi progesteron dapat menyebabkan fenotip endometrium dan endometritik secara konstan berada fase menstrual sehingga menimbulkan proses inflamasi terus menerus. Berdasarkan hal tersebut inilah dosis tinggi progesteron dapat merupakan terapi untuk mengurangi nyeri pada endometriosis (Critchley et al., 2006)

Menstrual Induction Hypothesis



Gambar 8. Hipotesis induksi menstruasi : fisiologi withdrawl Progesteron

(Dikutip dari kepustakaan Critchley et al, 2006)

Menstruasi merupakan remodelling jaringan dimana lapisan dalam kavum uterus mengalami peluruhan secara reguler, pembuluh darah endometrium berperan penting dalam proses regenerasi. Selain pembuluh darah di sistem reproduksi, pembuluh darah di sistem yang lain tidak mengalami regenerasi seperti ini. Angiogenesis dan pembentukan sistem mikrovaskuler di dalam endometrium merupakan kunci dari siklus yang terjadi di endometrium, karena proliferasi dan maturasi endometrium tergantung dari suplai oksigen lokal dan nutrisi ke jaringan.(Hoffman, B.L. Schorge, J.O.Schaffer, J.I. Halvorson, L.M. Bradshaw, K.D., Cunningham, F.G.,2012)

Menstruasi menyebabkan pembuluh darah menjadi terbuka. Pembuluh darah mengalami regenerasi pada akhir masa menstruasi dan terus berlanjut ke fase proliferasi dari siklus haid. Keseimbangan antar faktor-faktor yang merangsang dan menghambat angiogenesis akan mengatur proses peluruhan dan regenerasi endometrium. Sejumlah faktor angiogenik telah ditemukan oleh beberapa peneliti, seperti EGF, TGF α , TGF β , FGF-1, FGF-2, PDGF, dan VEGF. Adanya sekresi prostaglandin yang memulai vasospasme dan iskemik pada endometrium, dan juga kontraksi uterus yang sering bersamaan menyebabkan degenerasi,

dan pelepasan dari endometrium, maka terjadilah haid. Akibat
konstriksi arteri spiralis maka akan terjadi hipoksia.



Aktivitas fibrinolitik di endometrium juga mengalami peningkatan selama haid, ini menjelaskan kenapa darah haid tidak mengalami penggumpalan pada darah haid normal.(Smith SK. 1989)

C. Diagnosis dan Klasifikasi Endometriosis

Diagnosis endometriosis bisa ditegakkan berdasarkan anamnesis, gambaran klinik, pemeriksaan fisis, laboratorium CA 125, Ultrasonografi (USG), *Computed Tomografi* (CT Scan), laparoskopi dan hasil Patologi Anatomi.(Situmorang and Mutia, 2012)

Pada anamnesis didapatkan adanya keluhan nyeri perut yang berhubungan dengan siklus haid atau keluhan infertilitas yang disertai atau tidak dengan nyeri haid. Menurut Konnick dkk, 60 persen wanita yang didiagnosis endometriosis disertai dengan infertilitas primer, bahkan akurasi diagnosis mencapai 80 persen jika infertilitas disertai dengan nyeri pelvik atau nyeri haid yang hebat (dismenorea). Pada pemeriksaan fisis dengan pemeriksaan dalam vagina atau colok dubur kadang-kadang didapatkan adanya nodul di daerah kavum Douglasi dan daerah ligamentum sakrouterina yang sangat nyeri. Pada pemeriksaan laboratorium bisa didapatkan kadar CA-125 meningkat pada endometriosis. (Bedaiwy and Falcone, 2004) Pada USG atau CT scan didapatkan adanya massa kistik di satu atau kedua ovarium atau adanya bercak endometriosis

miometrium yang disebut adenomiosis. Pada pemeriksaan
kopi akan terlihat semua jenis lesi endometriosis termasuk lesi yang



minimal, baik lesi aktif dan tidak aktif. Lesi endometriosis yang aktif umumnya berwarna merah atau coklat yang berbentuk polipos, vesikel, dan hemoragik karena banyak mengandung komponen kelenjar. Sedangkan lesi tidak aktif umumnya berwarna putih, kuning, abu-abu, atau warna seperti parut dan banyak mengandung komponen stroma. (Baziad, 2008)

Beberapa klasifikasi yang digunakan untuk penentuan stadium atau klasifikasi endometriosis adalah klasifikasi Acosta, EEC (*Endoscopic Endometriosis Classification*) dan ASRM (*American Society for Reproductive Medicine Revised Classification of Endometriosis*). Saat ini yang banyak dipakai adalah klasifikasi ASRM dimana derajat endometriosis ditentukan berdasarkan ukuran, kedalaman implan, dan derajat beratnya adesi. Pada klasifikasi ini jumlah poin dikelompokkan kedalam satu dari 4 stadium. Stadium I : 1-5 poin, stadium II: 6-15 poin, stadium III : 16-40 poin, dan stadium IV : >40 poin. (Overton et al., 2007)



Tabel 1. Klasifikasi Endometriosis menurut ASRM

PERITONIUM	ENDOMETRIOSIS		< 1Cm	1-3 Cm	> 3 Cm
			Superfisial	1	2
		Dalam	2	4	6
OVARIUM	Kanan	Superfisial	1	2	4
		Dalam	4	16	20
	Kiri	Superfisial	1	2	4
		Dalam	4	16	20
OVARIUM	PERLEKATAN		<1/3 Bagian	1/3-2/3 Bagian	>2/3 Bagian
	Kanan	: Tipis	1	2	4
		Tebal	4	8	16
	Kiri	: Tipis	1	2	4
Tebal		4	8	16	
TUBA	Kanan	Tebal	4	8	16
		Kiri	: Tipis	1	2
		Tebal	4	8	16
OBLITERASI			Sebagian	Seluruhnya	
KAVUM DOUGLASI			4	40	

Dikutip dari kepustakaan Overton, C. et al., 2007

Pada tahun 2009 diperkenalkan suatu klasifikasi baru yang disebut *Endometriosis Fertility Index (EFI)*. *EFI* digunakan untuk memprediksi tingkat keberhasilan kehamilan setelah pembedahan endometriosis. Pada klasifikasi *EFI Score* memiliki rentang nilai 0 sd 10 dimana nilai 0 yang terburuk sampai nilai 10 yang terbaik. Nilai ini kemudian digunakan dalam

memprediksikan tingkat kehamilan setelah pembedahan endometriosis.

Identifikasi dari faktor-faktor riwayat penyakit penderita endometriosis dan



faktor-faktor pembedahan. Faktor riwayat penderita antara lain usia, lamanya penderita mengalami infertil, dan riwayat kehamilan sebelumnya. Adapun faktor-faktor yang berkaitan dengan pembedahan terdiri dari dua bagian yaitu *The Least Function (LF) Score and the American Fertility Society (AFS) Lesion Score*. *The Least Function (LF) Score* merupakan skor yang dihasilkan berdasarkan penilaian anatomi dan fungsi dari struktur tuba, fimbria dan ovarium yang kemudian derajat kerusakan fungsinya dibagi menjadi ringan, sedang, berat dan nonfungsional. Untuk menghitung *The Least Function (LF) Score* dengan cara menjumlahkan semua nilai terendah yang didapatkan dari evaluasi struktur tuba, fimbria dan ovarium kiri dan kanan. *The Least Function (LF) Score* dengan skor 7-8 disebut skor tinggi maka poin 3, skor 4-6 (skor sedang) poin 2, skor 1-3 (skor ringan) poin 0. *The American Fertility Society (AFS) Lesion Score* ditentukan berdasarkan kriteria AFS yang didasarkan pada penghitungan klasifikasi ASRM. Nilai yang diambil sebagai patokan adalah 16 atau sesuai dengan stadium III pada AFS Score. Pada stadium III pada pasien sudah didapatkan adanya endometrioma. (Adamson and Pasta, 2010)



Tabel 2. Least Function Score

Struktur	Disfungsi	Deskripsi
Tuba	Ringan	Luka yang sedikit pada lapisan serosa pada tuba fallopi
	Sedang	Luka yang sedang pada lapisan serosa / muscular pada tuba fallopi, pembatasan pada pergerakan
	Berat	Fibrosis dari tuba fallopi atau salpingitis iskemik nodosa yang ringan atau sedang
Fimbria	Ringan	Luka yang sedikit pada fimbria dengan jaringan ikat yang minimal
	Sedang	Luka yang sedang pada fimbria dengan jaringan ikat yang sedang, kehilangan tekstur dari fimbria dan fibrosis intrafimbrial yang minimal
	Berat	Luka yang berat pada fimbria, dengan jaringan ikat yang berat, kehilangan tekstur dari fimbria dan fibrosis intrafimbria yang berat.
	Tidak berfungsi	Luka yang berat pada fimbria dengan scar yang luas, kehilangan kehilangan tekstur fimbria secara keseluruhan, oklusi tuba komplit atau hidrosalping.
Ovarium	Ringan	Ukuran ovarium yang Normal atau hampir normal: luka yang minimal atau ringan pada lapisan serosa ovarium
	Sedang	Berkurangnya ukuran ovarium 1-3 atau lebih: luka yang sedang pada permukaan ovarium
	Berat	Berkurangnya ukuran ovarium 2-3 atau lebih: luka yang berat pada permukaan ovarium
	Tidak berfungsi	Ovarium tidak ada atau secara keseluruhan terbungkus pada adesi

Dikutip dari kepustakaan Adamson, G. D. dan Pasta, D. J. 2010



ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI) SURGERY FORM

LEAST FUNCTION (LF) SCORE AT CONCLUSION OF SURGERY

Score	Description	Left	Right	
4	= Normal	Fallopian Tube	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3	= Mild Dysfunction	Fimbria	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2	= Moderate Dysfunction	Ovary	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1	= Severe Dysfunction			
0	= Absent or Nonfunctional			
To calculate the LF score, add together the lowest score for the left side and the lowest score for the right side. If an ovary is absent on one side, the LF score is obtained by doubling the lowest score on the side with the ovary.				
	Lowest Score	<input type="text"/>	+	<input type="text"/>
		Left		Right
			=	<input style="border: 1px dashed black;" type="text"/>
				LF Score

ENDOMETRIOSIS FERTILITY INDEX (EFI)

Historical Factors			Surgical Factors		
Factor	Description	Points	Factor	Description	Points
Age			LF Score		
	If age is ≤ 35 years	2		If LF Score = 7 to 8 (high score)	3
	If age is 36 to 39 years	1		If LF Score = 4 to 6 (moderate score)	2
	If age is ≥ 40 years	0		If LF Score = 1 to 3 (low score)	0
Years Infertile			AFS Endometriosis Score		
	If years infertile is ≤ 3	2		If AFS Endometriosis Lesion Score is < 16	1
	If years infertile is > 3	0		If AFS Endometriosis Lesion Score is ≥ 16	0
Prior Pregnancy			AFS Total Score		
	If there is a history of a prior pregnancy	1		If AFS total score is < 71	1
	If there is no history of prior pregnancy	0		If AFS total score is ≥ 71	0
Total Historical Factors			Total Surgical Factors		
EFI = TOTAL HISTORICAL FACTORS + TOTAL SURGICAL FACTORS:			<input type="text"/>	+	<input type="text"/>
			Historical		Surgical
				=	<input style="border: 1px solid black;" type="text"/>
					EFI Score

Gambar 9. Dikutip dari kepustakaan Adamson, G. D. dan Pasta, D. J. 2010

D. Penanganan Endometriosis

Secara umum penanganan endometriosis terdiri dari penanganan operatif, hormonal, dan penanganan alternatif lain. Penanganan operatif dilakukan dengan operasi laparoskopi untuk menghilangkan atau meminimalkan lesi endometriosis. (Donnez et al., 1998b, Giudice, 2010, TZ, 2009, Medicine., 2012))



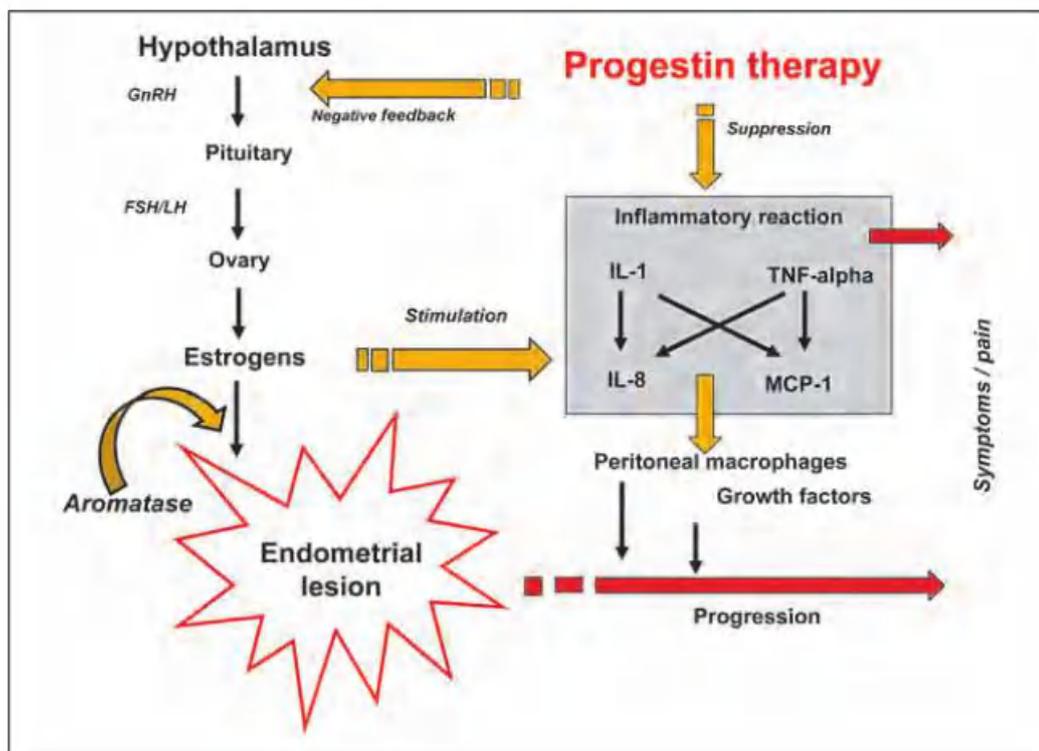
Dasar pengobatan endometriosis adalah untuk menyebabkan amenore melalui mekanisme penekanan fungsi hipofisis untuk menciptakan kondisi *pseudopregnancy* dan *pseudomenopause*, sehingga terjadi keadaan hipoestrogenik yang akan menyebabkan atrofi kelenjar endometriosis. Lesi endometriosis tidak jarang menghilang pada peristiwa kehamilan. Regresi sangat mungkin disebabkan oleh peristiwa anovulasi dan amenore pada keadaan hamil dengan adanya supresi kelenjar adenohipofisis. Dugaan lain, menghilangnya lesi endometriosis pada kehamilan ialah karena terjadinya transformasi jaringan endometrium ke desidua akibat meningkatnya korionik gonadotropin, estrogen dan progesteron. Jika hal ini benar maka cukup rasional apabila proses atau lesi ini dapat dihilangkan dengan membuat wanita menjadi anovulasi atau amenore dengan pemberian hormon sintetik estrogen, progesteron dan androgen. (Medicine., 2012, Jacob TZ, 2009, Giudice, 2010, Donnez et al., 1998a, Vladimir Bourlev et al., 2010))

Pengobatan hormonal pada endometriosis bertujuan untuk menekan produksi hormon steroid ovarium, karena pertumbuhan endometriosis dipicu oleh hormon estrogen yang dihasilkan ovarium. Sehingga jaringan endometriotik menjadi atrofi. Sistem penanganan hormonal ini disebut juga terapi supresi ovarium dan diberikan selama 6-12 bulan.

Saat ini beberapa penanganan alternatif telah diusulkan pada endometriosis seperti: *GnRH analog*, *aromatase inhibitor*, *Selective*



Estrogen Receptor Modulators (SERMs), Selective Progesteron Receptor Modulators (SPRMs), RU-486 (mifepristone), Extracellular Matrix Modulators (EMMs), Matrix Metalloproteinase Inhibitors, Tumor Necrosis Factor-alpha Inhibitors, dan angiogenesis inhibitors. (SARINA SCHRAGER. MD et al., 2013, Paolo Vercellini. MD, 2008))



Gambar 10. Progesteron terapi endometriosis

(Dikutip dari kepustakaan Schweepe, KW., 2013)

Akhir-akhir ini penanganan endometriosis dengan angiogenesis inhibitor atau disebut juga antiangiogenesis telah mendapat perhatian yang cukup besar dalam penelitian endometriosis. Seperti diketahui bahwa

tentukan jaringan baru seperti endometrioma dan berbagai lesi ektoik seperti jaringan endometritik membutuhkan



tambahan suplai darah, karena tanpa suplai darah yang cukup maka efek hormonal terhadap pertumbuhan endometriosis akan menjadi kecil. (Olive et al., 2004) Sarina, S., Julianne, F., & Jennifer, E., 2013)

Ada kebutuhan untuk menemukan pengobatan yang efektif yang tidak memblokir fungsi ovarium. Obat non-hormon baru masih eksperimental. Untuk tujuan ini, faktor antiangiogenic merupakan komponen penting dari terapi endometriosis di masa depan. Penelitian yang akan datang dan dikendalikan klinis uji harus fokus pada obat ini, dalam rangka untuk menentukan apakah mereka benar-benar efektif dalam mengurangi rasa sakit tanpa mempengaruhi kesuburan. (Munoz-Hernando et al, 2015)

E. Perubahan imunologi pada endometriosis

Beberapa pendekatan telah diusulkan untuk menjelaskan patofisiologi terjadinya endometriosis. Pendekatan pertama adalah adanya dugaan bahwa endometriosis merupakan kelainan genetik, tetapi sampai saat ini belum ada kepastian gen mana yang terkait dengan endometriosis. (Campbell and Thomas, 2001)

Prevalensi endometriosis didapatkan meningkat 6-7 kali lipat pada wanita dengan riwayat orang tua menderita endometriosis dibandingkan dengan kontrol. Pendekatan kedua adalah faktor lingkungan, dimana *dioxin* berasal dari makanan diduga memegang peranan penting sebagai



penyebab endometriosis. *Dioxin* bisa mempengaruhi kerja organ reproduksi dan beberapa reseptor hormon reproduksi seperti reseptor estrogen, progesteron, dan prolaktin. Lebih lanjut *dioxin* juga mempengaruhi sistem imun dengan menekan aktifitas sistem imun dan fungsi limfosit T. (Seli, E., Berkkanoglu, M. & Arici, A. 2003)

Pendekatan ketiga adalah biologi kanker, dimana diduga ada kesamaan antara kanker dan endometriosis karena endometriosis bisa berinvasi, bertumbuh, dan berproliferasi. Beberapa penelitian membuktikan bahwa sel endometrium penderita endometriosis lebih tahan terhadap apoptosis dan fagositosis. Pada penelitian Meresman dkk, didapatkan peningkatan aktivitas protein Bcl-2 dan penurunan ekspresi protein Bax pada penderita endometriosis, dimana Bcl-2 adalah protein yang dapat menghambat apoptosis dan Bax adalah protein antagonisnya. (Meresman et al., 2000)

Pendekatan yang keempat adalah imunobiologi, dimana pendekatan ini menjelaskan bagaimana sel endometrium ektopik mampu bertumbuh menyebabkan endometriosis (Lebovic et al., 2002, Kyama et al., 2003)

Nampaknya pendekatan imunobiologi dihubungkan dengan hipotesis Sampson tentang menstruasi retrograde yang menyebabkan tertanamnya jaringan endometriotik diluar kavum uteri yang banyak

Walaupun demikian timbul pertanyaan mengapa endometriosis berkembang pada beberapa wanita dan tidak pada yang lainnya.



Setidaknya ada lima langkah penting yang diusulkan para peneliti dalam perkembangan endometriosis. Kelima langkah tersebut adalah: melengketnya sel-sel endometritik pada permukaan peritoneum; invasi sel-sel endometritik kedalam mesotelium; rekrutmen sel-sel inflamasi pada di daerah implantasi; kemudian terjadi angiogenesis disekitar daerah implantasi sel-sel endometritik; dan terakhir terjadi proliferasi sel-sel endometritik sebagai endometriosis. Kemungkinan adanya gangguan faktor imunologi selain faktor-faktor lain memainkan peranan penting pada setiap langkah perkembangan endometriosis. (Seli et al., 2003)

Beberapa penelitian melaporkan bahwa kadar sitokin meningkat pada cairan peritoneum wanita endometriosis. Sitokin dapat mengendalikan leukosit dalam cairan peritoneum atau dapat bertindak secara langsung pada endometrium ektopik dimana mereka dapat memainkan peran dalam patogenesis dan patofisiologi endometriosis. (Fritz MA & Speroff L. 2011, Harada T et al., 2001, Vinatier D et al., 1996)

Makrofag dianggap sebagai sumber utama sitokin, yang berasal dari sumsum tulang, dalam sirkulasi sebagai monosit, dan bermigrasi ke berbagai rongga tubuh. Kemoatraktan seperti: MCP-1, RANTES, dan IL-8 memfasilitasi rekrutmen makrofag kedalam rongga peritoneum. Sitokin memainkan peran utama dalam inisiasi, propagasi, dan regulasi dari respon imun dsean inflamasi. Beberapa sitokin yang terdapat di cairan peritoneum

endometriosis tersebut adalah: IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-
 3, interferon- γ , TNF- α , RANTES, MCP-1, MCSF, TGF- β , dan VEGF.



Implan endometriosis juga memproduksi sitokin IL-6 dikeluarkan berbagai sel termasuk sel epitel endometrium, makrofag (terutama IL-6 dalam cairan peritoneum), dan leukosit. Dari penelitian Tsudo dkk, menunjukkan bahwa sel endometriosis secara konstitutif mengekspresikan IL-6 mRNA dan menghasilkan protein IL-6. TNF- α merangsang gen IL-6 dan ekspresi proteinnya tergantung dosis. Ketika mereka membandingkan produksi IL-6 oleh makrofag dan sel – sel stroma endometriosis pada pasien endometriosis. Mereka menemukan kadar yang sama antara produksi IL-6 dari sel stroma endometrioma dan makrofag dalam keadaan basal dan dalam keadaan dirangsang oleh TNF α . Hal ini menunjukkan jaringan endometriosis kemungkinan sebagai sumber penting dari sitokin. (Harada et al., 2001)

Limfosit T juga terlibat dalam patogenesis endometriosis. Sel T-helper dibagi menjadi dua, yaitu : Th1 dan Th2. Sel Th1 memproduksi IL-2, IL-12 dan IF- γ yang merupakan penginduksi kuat *cell mediated immunity*. Sel Th2 memproduksi terutama IL-4, IL-5, IL-10, dan IL-13, yang terlibat dengan penekanan *cell-mediated immunity*. Hsu dkk, menyelidiki ekspresi sitokin dari Th1 (IL-2 dan IF- γ) dan dari Th2 (IL-4 dan IL-10) dalam monosit darah perifer dan cairan peritoneum pasien dengan endometriosis. Mereka menemukan bahwa ekspresi sitokin oleh Th1 dan Th2 berubah pada wanita dengan endometriosis. Pergeseran keseimbangan sel Th1 dan Th2 ke arah

pat berkontribusi pada kekacauan dari mekanisme pertahanan dan pada endometriosis. (Harada et al., 2001)



Pada pemeriksaan histologi dapat dijumpai adanya sel limphoid pada jaringan endometritik. Selain itu dijumpai pula adanya peningkatan kadar sel makrofag dan limfosit T pada cairan peritoneum. Keadaan ini mungkin merupakan awal dari proses inflamasi yang kompleks. Beberapa peneliti melaporkan kenaikan kadar beberapa sitokin dalam cairan peritoneum penderita endometriosis diantaranya RANTES, IL-1, IL-6, dan TNF- α . Sedangkan faktor pertumbuhan yang meningkat adalah *transforming growth factor β* (TGF β) dan VEGF. (Barrier BF, 2010, Lebovic D, 2002, D'Hooghe, 1996., Kyama CM, 2003, Seli E, 2003) Seli, E., Berkkanoglu, M. & Arici, A. 2003

Sel-sel endometriotik yang telah berimplantasi dan berinvasi selanjutnya akan terus bertumbuh disertai peningkatan angiogenesis, sitokin, dan faktor pertumbuhan seperti TNF- α , RANTES (*Regulated on Activation, Normal T-Cell Expressed and Secreted*), TGF- β dan VEGF. (Kyama et al., 2003, Suresh et al., 2013)

Pada endometriosis diduga ada proses imunobiologi yang sangat kompleks dan saling terkait berperan pada pertumbuhan lebih lanjut dari sel-sel endometrium yang terlepas ini, sehingga tetap bertahan, bertumbuh, dan berkembang menjadi endometriosis (Lebovic D.I dkk, 2001). Sel-sel endometriotik yang viabel dalam rongga peritoneum selanjutnya akan mengadakan adesi ke peritoneum. Untuk terjadinya adesi dilaporkan peningkatan kuantitas sel-sel endometriotik dan atau disertai

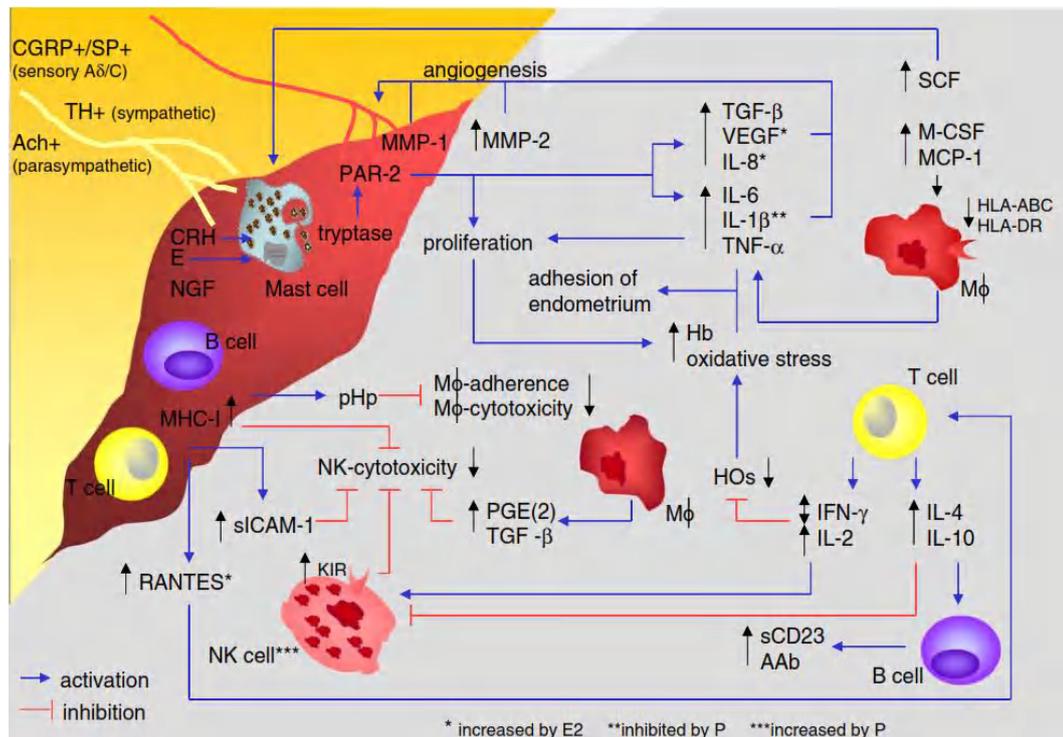


penurunan sistim imun, yang ditandai dengan penurunan sel NK (*Natural Killer*), peningkatan sekresi ICAM-1 (*Intercellular cell adhesion molecule-1*), penurunan sel T sitotoksik, dan gangguan apoptosis (Kyama C.M dkk, 2003). Sel NK adalah sel efektor yang mengenali dan kemudian menghancurkan sel tumor, virus, dan sel-sel asing yang menempel pada permukaan jaringan. Selain itu juga dilaporkan adanya peningkatan kualitas sel-sel endometriotik dan atau disertai peningkatan aktivitas inflamasi, yang ditandai dengan peningkatan konsentrasi maupun aktivitas makrofag, peningkatan IL-6, dan peningkatan TNF- α (Kyama C.M dkk, 2003).

Setelah proses adesi maka sel-sel endometriotik akan mengadakan implantasi dan invasi ke dalam jaringan dimana adesi sel - sel endometriotik terjadi. Implantasi dan invasi sel-sel endometriotik ini membutuhkan lingkungan mikro peritoneum yang mendukung, dimana IL-1 dan TNF- α dilaporkan memainkan peranan penting, selain aktivitas MMP (*matrix metalloproteinase*) dan TIMP (*tissue inhibitory of metalloproteinase*). MMP adalah suatu enzim yang dapat menghancurkan membrana basalis sehingga suatu sel dapat menyusup ke jaringan lain. Aktivitas MMP dihambat oleh TIMP (Kyama C.M dkk, 2003).

Sel-sel endometriotik yang telah berimplantasi dan berinvasi selanjutnya akan terus bertumbuh disertai peningkatan angiogenesis, sitokin, dan faktor pertumbuhan seperti TNF- α , RANTES (*Regulated on normal T-cell Expressed and Secreted*), TGF- β dan VEGF (Kyama C.M dkk, 2003).





Gambar 11. Ketidakseimbangan Neuroendokrin-imun pada Endometriosis. Ketidakseimbangan neuroendokrin-imun pada endometriosis. *AAb* autoantibodies, *Ach* acetylcholine, *CGRP* calcitonin-generelated peptide, *CRH* corticotropin-releasing hormone, *E* estrogen, *E2* estradiol, *Hb* hemoglobin, *HO* home oxygenases, *IL* interleukin, *HLA* human leukocyte antigen, *IFN- γ* interferon- γ , *KIR* killer cell inhibitory receptor, *M-CSF* macrophage colony stimulating factor, *MCP-1* monocyte chemotactic protein-1, *MHC-1* major histocompatibility complex class-1, *MMP* matrix metalloproteinase, *NGF* nerve growth factor, *NK* natural killer, *P* progesterone, *PAR-2* protease-activated receptor-2, *PGE(2)* prostaglandin E(2), *pHp* peritoneal haptoglobin, *RANTES* regulated upon activation normal T cell expressed and secreted, *sCD23* soluble CD23, *SCF* stem cell factor, *sICAM-1* soluable intercellular adhesion molecule-1, *SP* substance P, *TGF- β* transforming growth factor- β , *TH* tyrosine hydroxylase, *TNF- α* tumor necrosis factor- α , *VEGF* vascular endothelial growth factor. (Tariverdian N, 2007)

Pada endometriosis, peningkatan level M-CSF, MCP-1, RANTES, dan SCF pada darah haid dapat menyebabkan peningkatan jumlah makrofag, sel T, dan sel mast. Walaupun marker presentasi antigen pada makrofag seperti HLA-ABC dan HLA-DR menurun pada endometriosis, IL-

eta, TNF-alfa, TGF-beta, VEGF, dan IL-8 yang diturunkan dari g akan meningkat pada darah haid, bersama dengan MMP-1 dan



MMP-2 menstimulasi angiogenesis. IL-6, IL-1 beta, dan TNF-alfa mendukung adhesi sel endometrial pada peritoneum, dan TNF-alfa menstimulasi proliferasi jaringan ektopik, berakibat pada tingginya tingkat Hb. IL-2 dan IFN-gamma yang diturunkan dari sel T menurunkan HO, berakibat pada stres oksidatif, dan akan, pada tingkat yang cukup, meningkatkan aktivitas sel NK. IFN-gamma telah secara inkonsisten digambarkan sebagian meningkat dan sebagian menurun. IL-4 dan IL-10 dari sel T yang meningkat menghambat imunitas seluler dan menstimulasi sel B menjadi produksi AAb. sDC23 meningkat pada darah haid pada endometriosis dan dapat diturunkan dari sel B yang teraktivasi. Limfosit meningkat pada darah haid dan secara berlimpah muncul pada jaringan ektopik. Penurunan sitotoksitas sel NK mungkin karena sitokin T antiinflamasi yang tinggi, peningkatan KIR, tingginya PGE2 dan TGF-beta, tingginya ekspresi MHC-1 pada sel ektopik, dan tingginya angka sICAM-1 pada darah haid. Serabut saraf yang ditemukan di dalam lesi positif untuk CGRP, SP, TH, dan Ach, serta NGF dan CRH dapat diperlihatkan. CRH dan E yang terakumulasi dapat mengaktivasi sel mast untuk melepas tryptase, mengaktifkan PAR-2, yang berakibat pada peningkatan sekresi VEGF, IL-8, dan IL-6 serta proliferasi jaringan ektopik. pHp, diekspresikan oleh sel ektopik, dan penurunan kemampuan adhesi, pada stadium 3 serta 4, sitotoksitas makrofag peritoneum. E2 kemudian lebih jauh atkan RANTES, IL-8, dan VEGF, di mana P menghambat sekresi



IL-1beta dari makrofag peritoneum dan meningkatkan jumlah sel NK. .
(Tariverdian N, 2007)

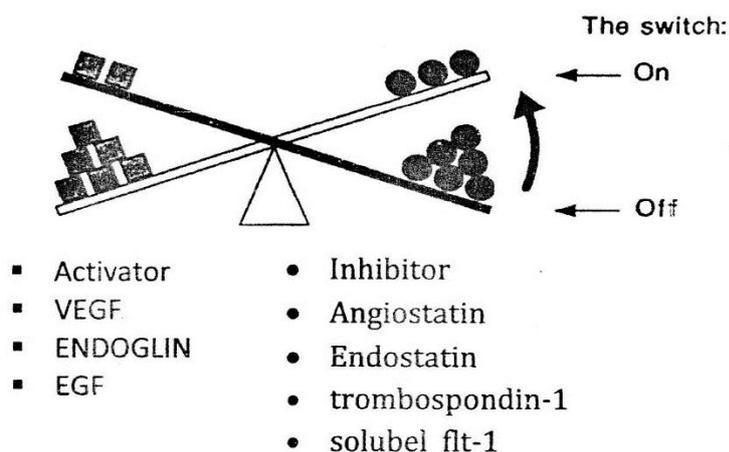
Sel Natural Killer (NK) memiliki peran yang cukup penting pada imunitas bawaan maupun adaptif karena kemampuannya untuk melisis sel tumor atau sel yang terinfeksi, dan kemampuannya untuk mensekresi sitokin yang berperan dalam memicu respon selektif adaptif. Data-data yang telah dipublikasikan menunjukkan bahwa sel NK yang berasal dari darah perifer, dan memiliki marker seperti CD16 dan CD57, terlibat dalam sitotoksitas terhadap sel endometrial *in vitro*. Aktivitas sitotoksik dari sel NK peritoneal terhadap sel target-sensitif-sel-NK K562 pada pasien endometriosis terlihat mengalami penurunan. Beberapa literatur membahas jumlah persentase sel NK pada cairan peritoneal diantara banyak pasien dengan kondisi yang berbeda-beda. Meski demikian, perubahan dalam sitotoksitas sepertinya lebih dipengaruhi oleh defek fungsional dari aktivitas sel NK pada endometriosis, daripada perbedaan jumlah sel. Salah satu penjelasan terhadap menurunnya aktivitas sel NK adalah akibat dari meningkatnya faktor pertumbuhan (TGF Beta) dan PGE2 pada cairan peritoneal wanita yang terkena endometriosis, yang berasal dari makrofag dan menghambat aktivitas sel NK. Penjelasan lainnya terhadap menurunnya fungsi sel NK pada endometriosis yaitu adalah terlibatnya suatu kelompok reseptor yang disebut *killer cell inhibitory receptors (KIR)*.

ok reseptor ini mengenali antigen MHC-I, yang kemudian
mbat sitotoksitas terhadap sel target MHC-I. Menariknya,



sel mesenkim pada pericyt dan sel otot polos. Saat ini teori tentang kejadian angiogenesis yang paling banyak diterima adalah bahwa angiogenesis terjadi melalui suatu seri kejadian dari tahapan-tahapan diatas (Folkman J, 1987))

Setiap tahapan dari satu seri dipengaruhi beberapa faktor aktivator dan inhibitor untuk menentukan apakah terjadi pembentukan pembuluh darah baru atau terjadi regresi pembuluh darah. Dengan kata lain pada keadaan normal terjadi keseimbangan antara faktor proangiogenik dan antiangiogenik (Turner H.E, 2003) (Gambar 1)



Gambar 12. Angiogenic “Switch”

Dikutip dari kepustakaan Turner H.E

Angiogenesis adalah proses mendasar dimana pembuluh darah baru terbentuk dan dianggap sebagai proses utama dalam patogenesis endometriosis. Banyak faktor yang terlibat dalam mekanisme kompleks ini

seperti FGF-a, FGF-b, PD-ECGF dan VEGF, merangsang pertumbuhan



sel endotel vaskular di vitro dan in vivo angiogenesis (Gordon, J., Shifren, J., Foulk, R. et al. 1995)

Angiogenesis selain berperan terhadap timbulnya endometriosis, juga berperan pada implantasi jaringan endometritik, *remodelling* jaringan, dan pada proses metastase (McLaren J, 2000, Donnez J, 1998). Tahap-tahap angiogenesis bisa dilihat pada tabel 3. (Felmeden DC, 2003)

Endometriosis tergantung pada pembuluh darah ke lesi endometriosis dari yang sudah ada untuk menjamin oksigen dan pasokan nutrisi penting. Telah terbukti bahwa lesi endometriosis menginduksi angiogenesis. Dalam percobaan pada tikus, analisis dari microvessel dinilai density menunjukkan bahwa angiogenesis lebih tinggi pada lesi endometriosis ektopik dibandingkan dengan endometrium eutopik (Machado DE et al , 2010) .

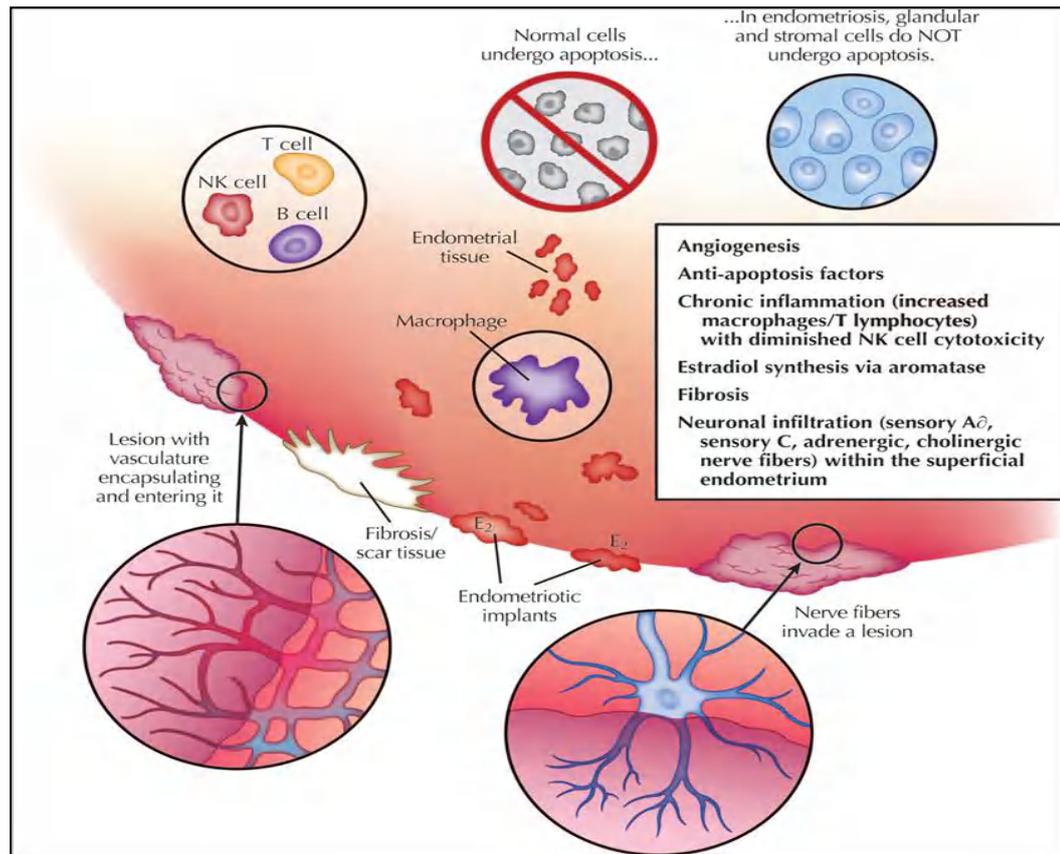


Tabel 3. Fase-fase Angiogenesis

FASE	PROSES YANG TERJADI
Aktifasi sel endotel dan perisit.	Perubahan morfologi sel endotel dengan menyiapkan diri untuk terjadinya proliferasi dan sekresi, vasodilatasi lokal, peningkatan permeabilitas, akumulasi fibrin ekstra vascular.
Degradasi basal membrane dan migrasi sel endotel.	Stimulasi angiogenik menyebabkan proses proteolitik basal membrane vascular. Factor kemostatik yang diproduksi oleh fibroblast, monosit, dan platelet merangsang sel endotel bermigrasi dan menyebar.
Proliferasi dan diferensiasi sel endotel.	Mitogen yang diproduksi secara lokal merangsang sintesis dan mitosis dari DNA sel endotel. Menurunnya proliferasi sel endotel dan terkaitnya kembali sel-sel menyebabkan peningkatan pembentukan lumen.
Pembentukan ulang basal membran.	Maturasi pembuluh darah terjadi karena pembentukan ulang basal membran oleh endotel dan perisit.
Maturasi dan stabilisasi vascular.	Remodeling kapiler terjadi dengan stabilisasi dan regresi.

dari kepustakaan(Felmeden DC, 2003)





Gambar 13. Fase-fase Angiogenesis

(Dikutip dari kepustakaan Falcone, 2011)

H. Endoglin

1. Definisi

Endoglin (CD 105) adalah glikoprotein transmembran yang merupakan protein assesoris dari sistem reseptor TGF- β . (Letamendia dkk., 1998). Ekspresi endoglin akan meningkat pada penyembuhan luka sel endotel, perkembangan embrio, jaringan inflamasi dan tumor solid.

Endoglin merupakan petanda aktif endotel dan ekspresinya di vaskuler bila

proliferasi. (Dallas dkk., 2008) Selain pada sel endotel, endoglin juga



terdapat pada beberapa tipe sel yang lain pada jaringan tubuh normal seperti tampak pada tabel 3.(Fonsatti dan Maio, 2004;Dallas dkk., 2008).

Endoglin memiliki afinitas yang tinggi terhadap TGF- β dan mempunyai peranan yang penting dalam angiogenesis. (Duff dkk., 2003;Cheifetz dkk., 1992). Endoglin memiliki peranan yang penting pula untuk homeostasis vaskuler, hal ini terjadi bila ada mutasi endoglin maka akan menyebabkan terganggunya signal angiogenesis sehingga terjadi HHT. (Barbara dkk., 1999;Letamendia dkk., 1998).

Tabel 4. Ekspresi endoglin pada jaringan tubuh normal (Dallas, 2008)

Lokasi	Tipe sel
Sistem kardiovaskular	Sel endotel
Sistem hematologi	Sel oto polos pembuluh darah
	Fibroblast stroma sumsum tulang
	Sel B progenitor
	Prekursor erithyroid
Sistem retikuloendotelial	Sel CD34+ dalam sikulasi
	Makrofag interstitial pada lien
	Monosit yang teraktivasi
	Makrofag yang terdeferensiasi
	Sel dendritic folikuler pada organ limfoid
Sistem urogenital	Sel interstitial ekstraglomerulus ginjal
	Sel mesangial glomerulus ginjal
	Sel tubulus seminiferous
Sistem kulit	Melanosit
Embrio	Sinsitiorofoblas dari plasenta
	Sel mesenkim jantung embrio

2. Struktur Endoglin

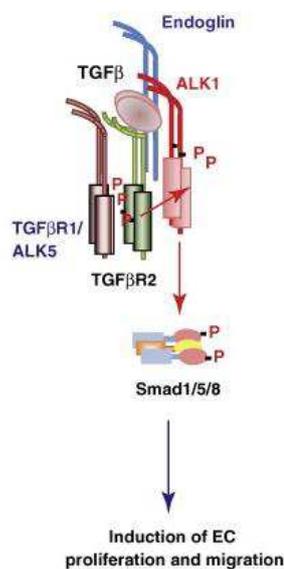
Endoglin tersusun oleh dua sub unit rantai disulphide 95 kDa

dan setiap satu unit endoglin membentuk 180-kDa homodimerik

struktur. (Barbara dkk., 1999) Satu unit endoglin mengandung 651



residu asam amino di ekstraselular dan 47 residu asam amino di cytoplasm yang kaya akan serin/threonin. (Bellon dkk., 1993; Gougos dan Letarte, 1990) Struktur endoglin terdiri family *Zona Pellucida* yang terdapat pada ekstrasel yang mengandung sekitar 260 asam amino dengan 8 asam amino sistein yang berada dekat dari region transmembran. (Jovine dkk., 2005; Garcia-Pozo dkk., 2008) Struktur endoglin tampak pada gambar 14.



Gambar 14. Struktur skematik dari TGF-β tipe III reseptor Endoglin.

(Garcia-Pozo, 2008)

Gen endoglin memiliki panjang 40 kb dan berlokasi pada koromosom manusia 9q34. (Fonsatti dkk., 2003b) Transkripsi pada gen endoglin menghasilkan produk mRNA dengan panjang 3,4 kb dan 14 akson. Dimana akson 1-12 mengkode domain ekstrasel, akson 13 mengkode domain transmembran dan akson 14 mengkode domain sitoplasma. Endoglin terdapat dalam dua bentuk isoform. Eng panjang (L-CD105) dan Eng



pendek (S-CD105) yang berada pada sitoplasma. (Duff dkk., 2003)

3. Fungsi Biologi

Beberapa studi menunjukkan bahwa endoglin berperan penting untuk menghasilkan sinyal TGF- β pada sel endotel, oleh karena endoglin bekerja sebagai modulator respon seluler pada TGF- β 1 dan aktivitas endoglin merupakan suatu rangkaian angiogenesis melalui kerja antagonis terhadap efek inhibitor TGF- β 1 pada vaskuler manusia. (Lastres dkk., 1992; Li dkk., 2000).

4. Endoglin dan Sistem Signal TGF- β

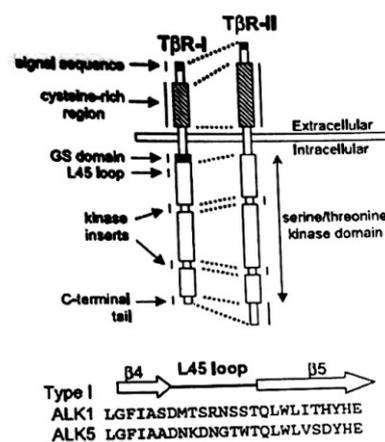
Seperti telah dituliskan sebelumnya bahwa endoglin (CD105) merupakan protein asesori dari family reseptor TGF- β ligan TGF- β dan reseptornya akan membentuk suatu system signal yang kompleks. Ligan TGF- β antara lain TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3, activins dan *Bone Morphogenic Protein* (TBR-1), lima tipe II (TBR-II) dan dua tipe III (TBR-III). TBR –III inilah yang disebut endoglin CD105. (Bertolino dkk., 2005; Koleva dkk., 2006; Lebrin dkk., 2005) TBR-I dan TBR – II adalah reseptor serin/treonin kinase dimana aktivitas mereka diperlukan untuk semua respon TGF- β . (Letamendia dkk., 1988) sedangkan TBR-III (Endoglin CD105) berperan dalam binding dan signal TGF- β . (Barbara NP, dkk., 1999) Pada umumnya signal sel TGF- β dimediasi oleh kompleks reseptor

TBR-II dan ALK-5, activins melalui activin reseptor tipe II (ActRIIA) dan



II B dan ALK-4, sedangkan BMP melalui BMP reseptor tipe II (BMPRII), (ActRII dan ALK1,2,3 dan 6). Akan tetapi khusus pada sel endotel, signal TGF- β selain oleh TBR-II dan ALK-5 juga dimediasi oleh TBR-II dan ALK-1. (Goumans dkk., 202).

TGF- β adalah sitokin multifungsi yang berperan dalam proliferasi, differensiasi, migrasi dan adhesive. TGF- β disekresikan dalam bentuk laten dan diaktifkan oleh protease atau thrombospondin. Untuk mengubahnya ke dalam bentuk aktif, diperlukan pengikatan pada reseptor spesifik TGF- β tipe I atau tipe II artinya TGF- β akan berikatan dengan reseptor spesifik tipe I dan II yaitu serin/treonin kinase (ALK). Sebagian besar struktur kedua tipe reseptor tersebut adalah sama. Masing-masing memiliki bagian ekstrasel yang kaya dengan *Small cysteine*, region transmembran tunggal dan bagian intrasel yang mengandung serin/treonin kinase. (Lebrin dkk., 2005) (**Gambar 15**).

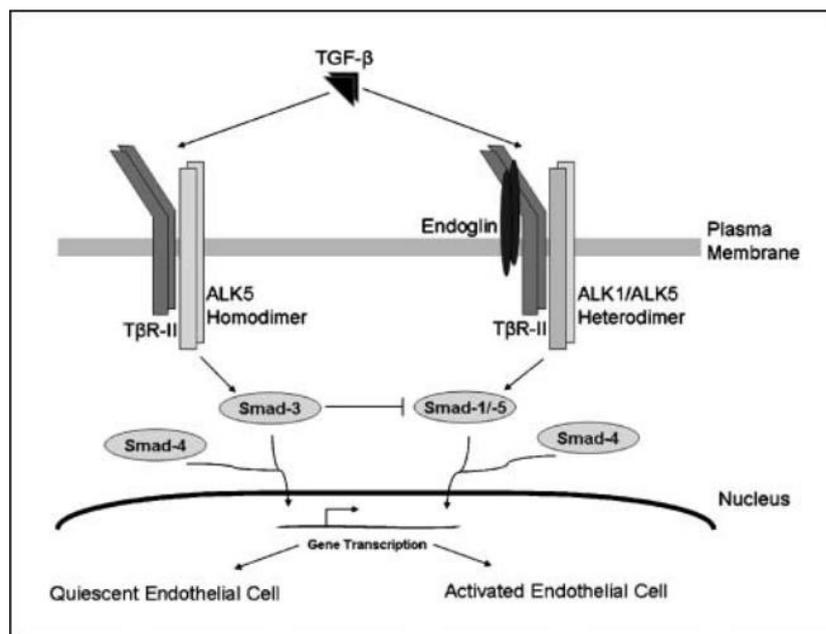


Gambar 15. TGF- β tipe I (TpR-I) dan TGF- β tipe II (TpR-II) adalah protein transmembran tunggal serin /treonin kinase dengan sisipan dua kinase.



(Dikutip dari kepustakaan Lebrin, 2005)

Setelah ligan TGF- β terikat dengan reseptor, maka akan terbentuk signal TGF- β . Kompleksitas signal ini terdiri dari kompleks heteromerik yaitu TBR II dan dua TBR I ; *activin receptor-like kinase* (ALK-1) dan ALK-5.(ten Dijke dan Hill, 2004) Ligan TGF-p memiliki afinitas yang tinggi pada reseptor tipe II dan untuk pengikatan ini diperlukan reseptor tipe I yang spesifik.(Yamashita dkk., 1994) Proses terikatnya ligan TGF-p pada reseptor sehingga menghasilkan signal pada se. endotel diilustrasikan pada gambar.16



Gambar 16. Peran endoglin dalam signal sel di endotel.

(Dikutip dari kepustakaan Dallas, 2008)

TGF- β ligan akan berikatan dengan T β R-II homodimer, yang n merekrut jenis reseptor ALK1 atau ALK5 untuk membentuk s reseptor heterotetrameric (Bertofino dkk., 2005) Endoglin-sel,

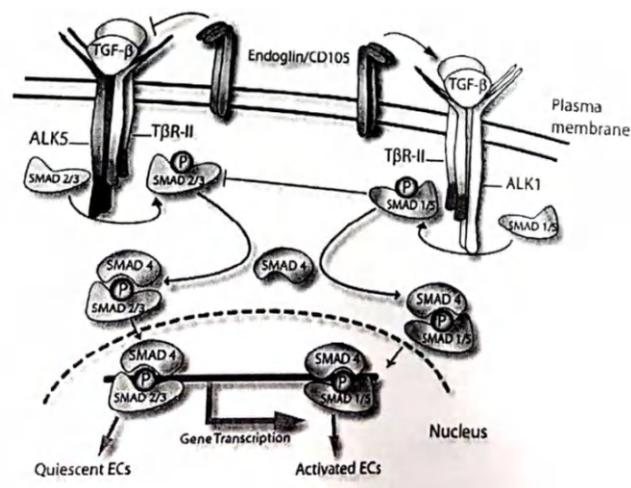


termasuk sebagai dimer dalam kompleks reseptor ini. Sinyal Endoglin dimulai oleh pengikatan TGF- β dan menghasilkan serangkaian langkah-langkah yang mengarah keaktivitas transkripsional. Sewaktu kompleks heteromerik dibentuk oleh dua reseptor tipe I dan dua reseptor tipe II maka selanjutnya domain GS dari reseptor tipe I akan diposporilasi oleh reseptor tipe II. Setelah terjadi posporilasi residu serin dan treonin di daerah GS (Gliserin/serin) di domain sitoplasma dari reseptor tipe I maka terjadi perubahan bentuk dari reseptor tipe I. (Lebrin dkk., 2005) selanjutnya signal akan berjalan dari membran dan disebarkan ke nukleus melalui efektor intrasel. Efektor intrasel ini dinamakan Smads yang bertindak sebagai transkripsional coactivators atau corepressors. (Koleva dkk., 2006)

Molekul Smad masuk ke nukleus. Protein Smad adalah Efektor nucleus dari reseptor TGF- β . Ada beberapa tipe yaitu *Receptor Associated Smad (R)*, *Common mediator (Co)* dan *Inhibitory Smads(I)*. R-Smads antara lain Smad 1, Smad2, Smad3, Smad5, Smad8. Signal Intrasel dibagi menjadi dua jalur Smad signal yaitu: ALK5 menginduksi posporilasi Smad2 dan Smad3. sedangkan ALK 1,2,3,6 mediasi posporilasi Smad1, 5 dan 8. ALK-1 melalui Smad 1, Smad5, dan Smad8 sebagai faktor transkripsi yang akan menginduksi proliferasi, pembentukan saluran dan migrasi sel endotel yang akhirnya memicu angiogenesis sedangkan ALK-5 melalui Smad2 dan Smad3 akan memblokir angiogenesis melalui penghambatan proliferasi, pembentukan saluran dan migrasi sel endotel. Smad 1, Smad5, dan Smad8 diposporilasi oleh reseptor tipe I pada C terminal residu serin mereka.



Lengan L3 R-Smads berinteraksi dengan lengan L45 reseptor tipe I, yang merupakan bagian yang menentukan signal yang spesifik dari reseptor tipe I. (Goumans dkk., 2003; Fonsatti dkk., 2010) Selanjutnya R-Smad akan berinteraksi dengan Co-Smad (Smad4) membentuk ikatan kompleks. Ikatan ini akan ditranslokasi pada nukleus dan selanjutnya berperan dalam pengaturan transkripsi dan ekspresi gen target. Sedangkan I-Smads yaitu Smad6 dan Smad7 akan mencegah aktivasi R-Smads dengan berbagai mekanisme. (Nakao dkk., 1997a; Nakao dkk., 1997b; Shi dan Massague, 2003; Fonsatti dkk., 2010)



Gambar 17. Peran endoglin pada ALK1 dan ALK5.

(Dikutip dari kepustakaan Fonsatti, 2010)

5. Endoglin dan Signal Sel Endotel

Signal TGF-β pada sel endotel dapat menghasilkan berbagai proses termasuk proliferasi, migrasi dan adhesi. (Rius dkk., 1998) Endoglin

merupakan pertanda aktif endotel dan ekspresinya di vaskuler bila terjadi angiogenesis. (Barbara dkk., 1999; Li dkk., 2000) Stimulasi signal yang



disebabkan keterlibatan endoglin CD105 pada sel endotel ini dimediasi oleh ALK-1 melalui jalur kompleks ini sedangkan yang akan menghambat aktivasi ini adalah kompleks jalur TGF- β /ALK5-Smad-3 protein. (Bertolino dkk., 2005;Lebrin dkk., 2005).

TGF- β dapat menyebabkan stimulasi dan inhibisi proliferasi sel endotel. Pada kadar yang rendah dapat menyebabkan stimulasi proliferasi dan migrasi sel endotel, sedangkan pada kadar yang besar akan menyebabkan inhibisi proliferasi sel. Efek yang lain pada sel endotel yaitu menyebabkan aktivitas protease dan menyebabkan remodeling matriks. Akhir-akhir ini telah dilaporkan bahwa peran aktivasi TGF- β pada endotel terjadi melalui keseimbangan antara signal ALK-1 dan ALK-5. Diketahui bahwa jalur kompleks TGF- β /ALK-5 akan menyebabkan inhibisi migrasi dan proliferasi sel endotel. Sebaliknya jalur kompleks TGF- β /ALK-1 akan menyebabkan stimulasi migrasi dan proliferasi sel endotel. ALK-1 menyebabkan stimulasi ekspresi Id1 yaitu suatu protein yang menginduksi proliferasi dan migrasi sel endotel.(Bertolino dkk., 2005;Blanco dkk., 2008;Lebrin dkk., 2005) Sedangkan ALK-5 akan menginduksi ekspresi fibronektin suatu protein matriks ekstraseluler dan Plasminogen activator inhibitor tipe 1(PAI-1). PAI-1 ini adalah regulator negative Pada migrasi sel endotel. in vitro dan angiogenesis in vivo.(Bertolino dkk., 2005;Lebrin dkk., 2005) ALK-5 merupakan mediator predomnan dari signal TGF- β pada sel

yang tenang akan tetapi selama angiogenesis ALK-1 merupakan yang dominan.(Bertolino dkk., 2005;Lebrin dkk., 2005)



6. Endoglin dan Angiogenesis

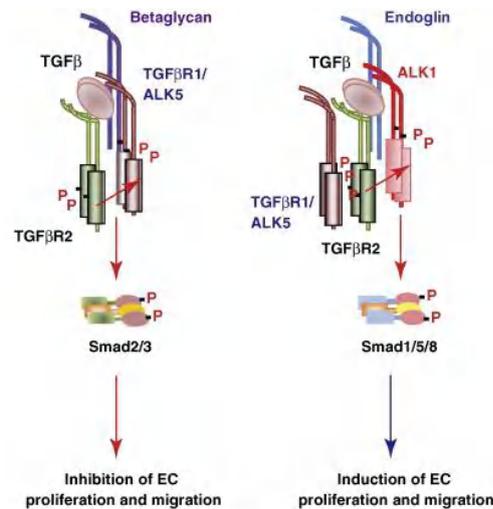
Sel endotel pada endothelium yang diam stabil dan memiliki tingkat *turnover* yang sangat rendah, dengan waktu dua kali lipat lebih dari 1000 hari. Sedangkan pada endotel yang mengalami angiogenik sebaliknya, memiliki onset cepat dan bisa disebut endotel aktif. (Duff dkk., 2003) Salah satu penanda kuat pada endothelium aktif ini adalah endoglin. Di beberapa keganasan, endoglin ditemukan pada peritumoral dan pembuluh intratumoral. Selain itu, banyak peneliti telah menunjukkan bahwa ekspresi endoglin berfungsi sebagai penanda prognostik yang lebih baik dibanding beberapa penanda vaskular yang lain, seperti CD31 dan von Willebrand faktor. (Fonsatti dan Maio, 2004) Dalam semua keganasan yang diteliti, ekspresi endoglin sebagaimana ditentukan oleh pewarnaan imunohistokimia secara konsisten dikaitkan dengan tingkat ketahanan hidup pasien lebih rendah. Hal ini tidak mengherankan karena peningkatan tumor pembuluh darah adalah penanda prognosis buruk. Selain itu, dalam usus, payudara, prostat, dan keganasan kepala dan leher, ekspresi endoglin dikaitkan dengan kehadiran penyakit metastasis jauh. (Ding dkk., 2006)

7. Endoglin Sebagai Reseptor Asesori TGF- β

Pembentukan signal pada kompleks ligand-reseptor tipe I dan II di regulasi oleh reseptor asesori tipe III Reseptor-reseptor TGF- β etaglycan dan endoglin adalah struktur protein yang memiliki peran



indirek terhadap signal transduksi dari TGF- β . Kedua protein ini adalah reseptor transmembran dengan domain short intraseluler yang memiliki sedikit enzim tapi mengandung banyak residu serin dan treonin (**Gambar 18**).



Gambar 18. Endoglin dan Betaglycan.

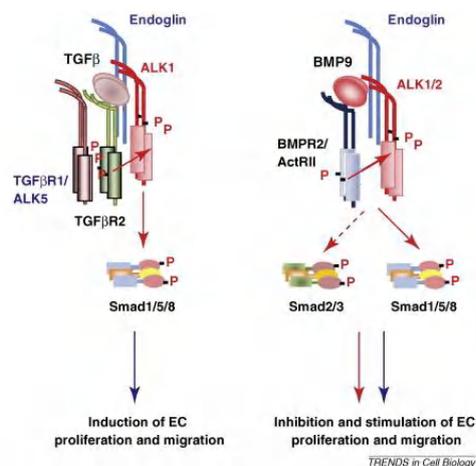
(Dikutip dari kepustakaan Lebrin, 2005)

Endoglin adalah komponen reseptor kompleks dari TGF- β . (Cheifetz dkk., 1992) (Berbeda dengan betaglycan, endoglin hanya akan mengikat ligand TGF- β 1 dan TGF- β 3 bila endoglin berinteraksi dengan TBR-II. Sebagaimana diketahui bahwa TBR II memiliki afinitas yang tinggi terhadap TGF- β 1 dan TGF- β 3, sehingga Endoglin memiliki pengaruh yang besar terhadap TGF- β 1 dan TGF- β 3 dibanding dengan TGF- β 2..(Barbara dkk., 1999) (Batamendia dkk., 1998) Sitoplasma endoglin laya akan serin dan yang diphosporilasi oleh ALK 5 atau TBR II. Ekspresi Indoglin akan



menghambat fungsi inhibisi pertumbuhan yang dipengaruhi oleh TGF- β pada monosit dan mioblast. (Obreo dkk., 2004).

Pece - Barbara melaporkan bahwa endoglin sel berkembang biak cepat dan menunjukkan dari jalur ALK1/Smad1 tetapi tidak berubah pada jalur ALK5/Smad2. Tingkat ekspresi endoglin menentukan kapasitas pertumbuhan sel endotel. Artinya bila endoglin tidak ada, maka sel endotel tidak dapat bertumbuh dan terjadi penghambatan signal ALK-1 dan stimulasi ALK-5. Endoglin berfungsi sebagai modulator keseimbangan antara jalur signal ALK-1 dan ALK-5. Endoglin yang menstimulasi signal ALK-1 dan secara inderik menghambat signal ALK-5, selanjutnya memegang peranan penting dalam fase angiogenesis. Meski mekanisme ini belum jelas, akan tetapi kemungkinan endoglin terlibat dalam pembentukan kompleks heteromerik antara ALK-1 dan ALK-5 atau pengalihan Smad1/5 pada ALK-1 dan atau pengalihan dari ALK-1 pada komponen sibseluler. (Goumans dkk., 2003; Pece dkk., 1997) Tampak pada gambar 7.



Gambar 19. Model hipotesis fungsi endoglin.

(Garcia-Pozo, 2008)

8. Struktur Gen Endoglin

Endoglin dikenal juga sebagai CD 105 merupakan protein membran yang homodimeric berukuran 180 Kd. Gene yang mengkode endoglin terletak pada kromosom 9q33-34, yang terdiri dari 15 exon, 13 diantaranya berada pada domain ekstra seluler, 1 transmembran, dan 1 intraseluler

Semua mutasi dan polimorfisme endoglin yang dilaporkan berlokasi pada domain ekstra seluler. Sadick dkk melaporkan 5 polimorfisme gen endoglin yang relatif sering pada 41 pasien HHT, yaitu ENG 2007 C>A, ENG 1844 C>T, ENG 1029 C>T, ENG 1347 A>G, dan ENG 1771 G>A. sementara Lee dkk melaporkan 2 polimorfisme gen endoglin pada HHT yaitu ENG 277 dan ENG 992. (Lee dkk., 2009; Sadick dkk., 2009).

9. Pemanfaatan Endoglin Sebagai Biomarker

Ekspresi endoglin amat kuat pada jaringan endotel yang mengalami angiogenesis dan inflamasi. Sebaliknya pada jaringan endotel normal endoglin berekspresi amat lemah bahkan tidak ada. Beberapa penelitian membuktikan bahwa endoglin memiliki sensitifitas dan spesifisitas yang lebih baik dibandingkan biomarker endotel yang lain. Atas dasar ini kadar endoglin dipakai untuk marker pada kasus yang terkait dengan angiogenesis seperti keganasan dan preeklampsia. (El-Gohary dkk., 2007).

marker prostat adalah sering ditemukan pada pria di Amirka Serikat



seiring dengan meningkatnya usia umum namun hanya sebagian kecil yang menyebabkan kematian. Kematian yang terjadi akibat metastasis sel kanker prostat sehingga perlu adanya biomarker yang sensitif dan spesifik atas kejadian ini. El-Gohary dkk dengan pemeriksaan imunohistokimia membuktikan bahwa endoglin mempunyai sensitifitas dan spesifitas yang tinggi untuk menduga adanya metastasis. (El-Gohary dkk., 2007) Fujita dkk menemukan bahwa endoglin serum pada kasus kanker prostat mempunyai sensitifitas 67% dan spesifitas 80%. Sedangkan kadar endoglin pada urin mempunyai sensitifitas 73% dan spesifitas 63%. (Fujita dkk., 2009).

Gangguan proses angiogenesis adalah salah satu tanda dari preeklampsia. Kadar endoglin serum dapat dijadikan predictor untuk kemungkinan terjadinya preeklampsia. Kadar endoglin serum pada kasus preeklampsia tetap lebih tinggi dibandingkan kasus bukan preeklampsia pada setiap usia kehamilan. Pada kehamilan prematur dengan preeklampsia kadar endoglin serum 46,6 ng/ml dibandingkan pada kasus bukan preeklampsia 9,8 ng/ml. pada kehamilan aterm bukan preeklampsia 13,3 ng/ml. (Levine dkk., 2006).

Kasus keganasan lain yang memandaatkan kadar endoglin serum sebagai predictor adanya metastasis adalah kasus kanker payudara, kanker rectum, dan tumor solid. (Takahashi dkk., 2001b) pada bidang kardiovaskular kadar serum endoglin dipakai biomarker untuk terapi kasus aterosclerosis. (Nachtigal dkk., 2012; Rathouska dkk., 2011) Setelah kadar endoglin dijadikan sarana prediksi dan evaluasi terapi, penelitian

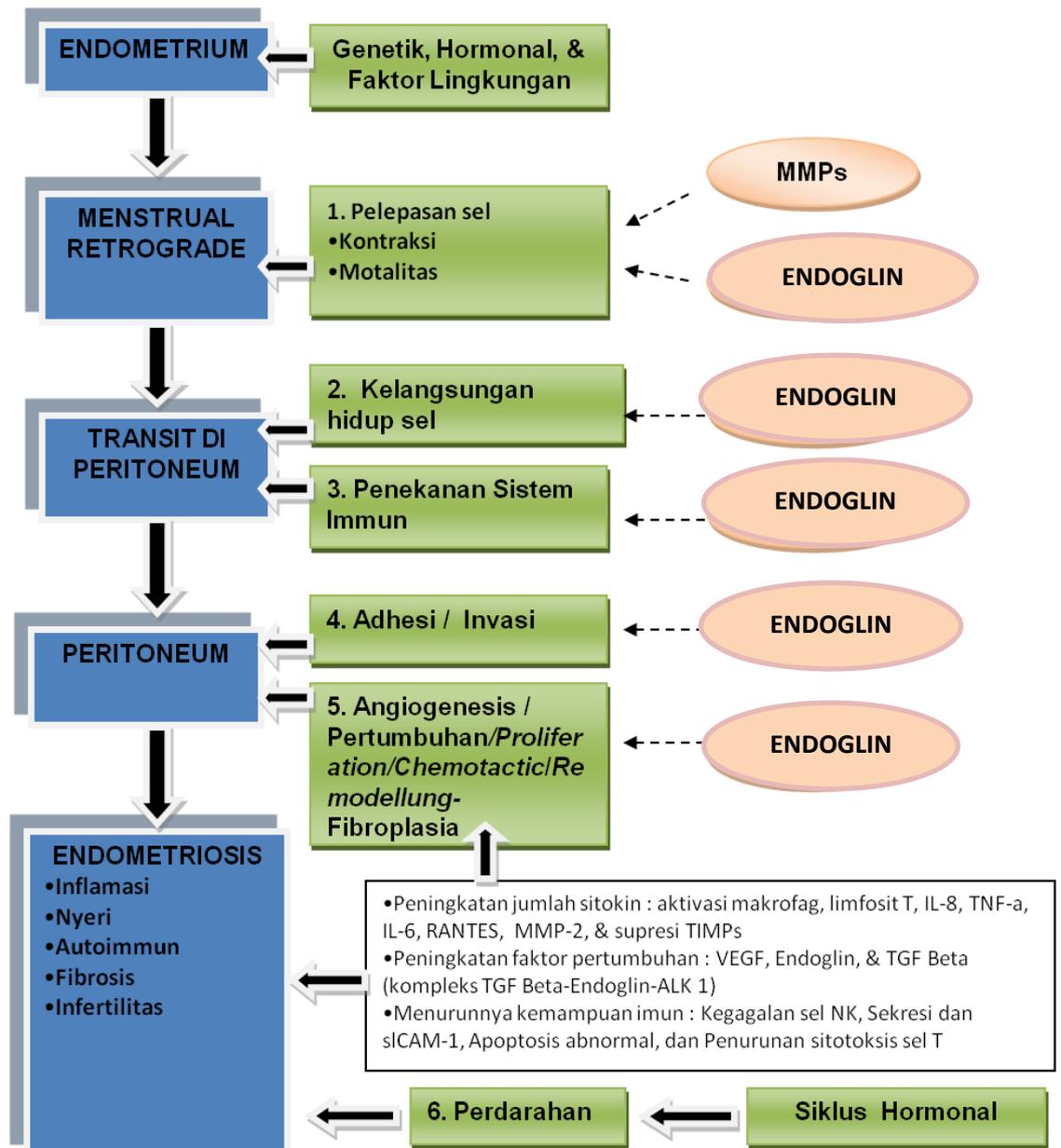


mulai berkembang dengan menjadikan endoglin sebagai target terapi pada kasus keganasan. (Nassiri dkk., 2011;Seon dkk.,2011;Dallas dkk., 2008;Takahashi dkk., 2001).

Walaupun pada preeclampsia kadar endoglin serum sudah dimanfaatkan sebagai sarana prediksi. Namun pada kasus endometriosis walaupun secara inunohistokimia ditemukan ekspresi endoglin namun kadar serum endoglin belum dimanfaatkan secara optimal.

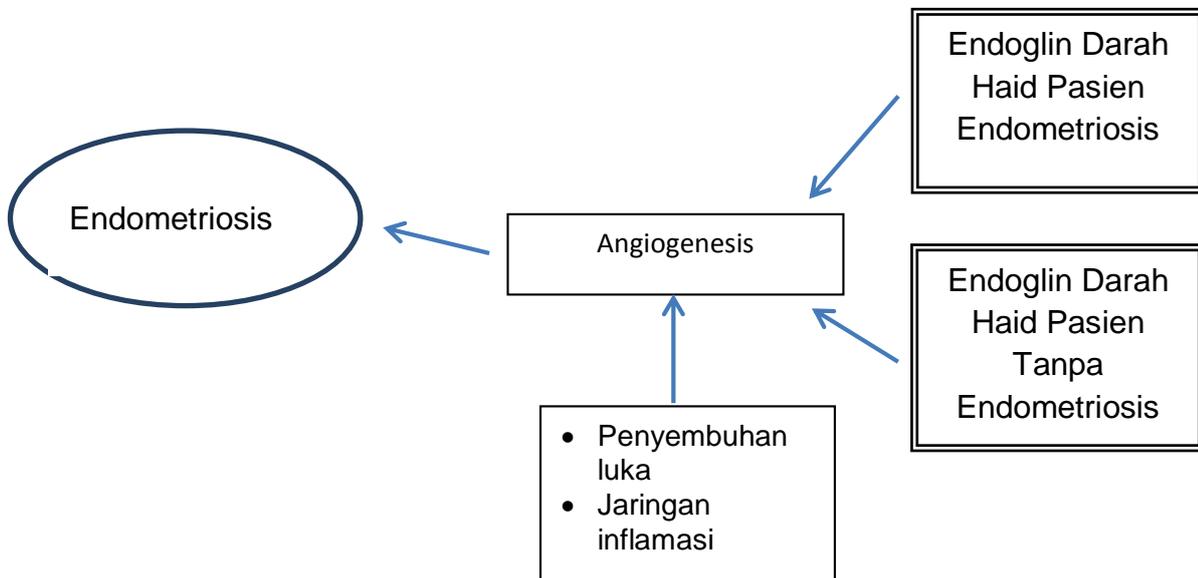


H. Kerangka Teori

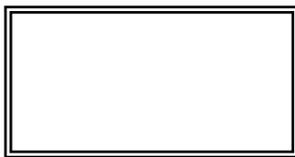


Gambar 20 . Kerangka teori

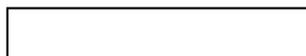
I. Kerangka Konsep



Keterangan :



: Variabel bebas



: variabel antara



: variabel tergantung



: variabel kendali

Gambar 21. Kerangka Konsep



J. Hipotesis Penelitian

Sesuai dengan tujuan penelitian, maka hipotesis penelitian yang akan diuji adalah :

Kadar Endoglin pada darah haid pasien endometriosis lebih tinggi dibandingkan dengan tanpa endometriosis.

K. Definisi Operasional

1. Endometriosis adalah suatu penyakit yang ditandai dengan dijumpainya jaringan menyerupai endometrium di luar kavum uteri yang dibuktikan melalui visualisasi langsung dengan laparoskopi.
2. Diagnosis endometriosis ditegakkan berdasarkan anamnesis, gambaran klinik, USG, kemudian dikonfirmasi dengan visualisasi langsung saat pemeriksaan laparoskopi.
3. Pemeriksaan laparoskopi adalah pemeriksaan rongga abdomen dengan bantuan teleskop untuk konfirmasi diagnostik maupun zat terapoetik operatif.
4. Klasifikasi endometriosis berdasarkan ASRM yang ditentukan saat laparoskopi, dimana disebut stadium I (minimal) jika total nilai ASRM = 1-5, Stadium II (ringan) jika total ASRM = 6-15, Stadium III (sedang) jika total nilai ASRM = 15-40, Stadium IV (berat) jika total ASRM >40.

Endometriosis ringan adalah stadium I/II dan endometriosis berat adalah stadium III/IV.



6. Umur ditetapkan berdasarkan tanggal, bulan, dan tahun kelahiran pasien endometriosis dan wanita tanpa endometriosis.
7. Haid adalah perdarahan secara periodik dan siklik uterus, disertai pelepasan (deskuamasi) endometrium. Haid merupakan pengeluaran darah secara periodik, cairan jaringan dan debris sel-sel endometrium dari uterus dalam jumlah bervariasi.
8. Kadar endoglin (darah haid) adalah konsentrasi endoglin pada darah haid sampel penelitian diperiksa dengan metode ELISA memakai satuan ng/ml.

