

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Endometriosis merupakan kondisi yang meliputi inflamasi kronis disertai dengan ditemukannya jaringan endometrium di luar kavum uteri. Gejala yang biasanya ditimbulkan oleh kondisi ini adalah dismenore, dispareunia, nyeri kronik pada pelvis, serta infertilitas. Sebagian besar penderita endometriosis adalah perempuan yang berada dalam usia reproduktif. (Collins et al., 2023) Hal ini tentunya menjadi masalah besar dan berdampak buruk bagi kualitas hidup wanita. Imbas dari endometriosis tidak hanya dalam bidang kesehatan fisik wanita namun juga dalam bidang ekonomi serta kesehatan mental sebagaimana diketahui bahwa sebanyak 86.5% wanita dengan endometriosis mengalami depresi sedangkan 87.5% mengalami gangguan cemas. Untuk itu, perlu ditemukan uji diagnostik serta tatalaksana yang efektif untuk endometriosis. (Shan et al., 2023)

Tercatat dalam data global bahwa sebanyak 10-15% wanita usia reproduktif mengalami endometriosis. Meskipun belum ada data seputar epidemiologi endometriosis di Indonesia, namun telah diketahui bahwa 15-25% infertilitas pada wanita Indonesia disebabkan oleh endometriosis. (Banerjee et al., 2023) Data ini tentu dapat

merefleksikan besaran masalah yang ditimbulkan oleh endometriosis pada kesehatan wanita. Untuk itu, uji diagnostik dini yang spesifik dan non invasif menjadi hal yang penting demi meminimalisir dampak lanjutan dari endometriosis. Sejauh ini, diagnosis endometriosis dilakukan dengan biopsi jaringan dengan bantuan laparoskopi. Meskipun dapat secara baik menegakkan diagnosis endometriosis, namun metode ini merupakan metode yang cukup invasif.(Nazri et al., 2023) Dari segi terapi, tatalaksana yang sejauh ini diberikan kepada penderita endometriosis juga berupa manajemen gejala dan pembedahan. Pemeriksaan lain seperti penanda biologi/*biomarker* spesifik untuk endometriosis hingga saat ini belum tersedia.(Bahramy et al., 2021)

Patogenesis endometriosis merupakan suatu alur yang kompleks. Dalam perjalanannya, endometriosis melibatkan berbagai faktor untuk pada akhirnya dapat menimbulkan keadaan patologis. Terdapat banyak teori yang menjelaskan patogenesis endometriosis, namun belum sepenuhnya dapat dipahami secara penuh. Teori yang selama ini paling banyak dianut adalah teori yang dicetuskan oleh Sampson yakni teori implantasi.(De Santis & Götte, 2021) Menurut Sampson, endometriosis diawali dengan adanya sel endometrium yang mengalami refluks ke dalam rongga peritoneum ketika seorang wanita mengalami menstruasi. Sel endometrium yang terbawa ini pada akhirnya berimplantasi dan tumbuh pada organ di

luar rahim. Sayangnya, teori ini belum bisa menjelaskan kejadian endometriosis pada wanita yang tuba falopi tidak paten secara anatomis. Sehingga, muncullah beberapa teori lainnya seperti teori disfungsi imunitas, metaplasia, hingga teori sel punca.(Ochoa Bernal et al., 2024)

Pada teori imunitas, dikatakan bahwa sel-sel imun beserta sitokin memperantarai implantasi dan migrasi dari sel endometrium. Ketika terjadi refluks darah haid, respon inflamasi lokal akan terjadi. Fenomena ini akan menginisiasi kaskade aktivitas sel imun seperti makrofag serta sitokin. Ditemukan bahwa terdapat makrofag yang lebih tinggi pada cairan peritoneum wanita dengan endometriosis dibandingkan dengan wanita sehat. Makrofag yang tinggi akan aktif dan menghasilkan berbagai sitokin di antaranya IL-6 dan IL-8.(Begum et al., 2023) Beberapa studi telah menemukan dugaan kuat bahwa IL-6 dan IL-8 dapat memfasilitasi migrasi dan implantasi sel-sel endometrium pada lokasi di luar rahim. Selain itu, studi terbaru juga menemukan bahwa aktivitas kedua sitokin proinflamatori ini dapat dipicu oleh sel-sel endometrium ektopik. Dari penemuan ini, terdapat dugaan kuat bahwa sebuah umpan balik positif antara sel endometrium ektopik dan IL-6 serta IL-8 berperan penting dalam patogenesis endometriosis. Selain IL-6 dan IL-8, faktor lain yang menarik untuk dipelajari adalah Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).(Ochoa Bernal & Fazleabas, 2024) VEGF pada dasarnya berperan dalam

angiogenesis. Pada endometriosis, diduga bahwa pembentukan pembuluh darah yang dipicu oleh VEGF berperan vital dalam mempertahankan viabilitas sel endometrium yang berimplantasi pada jaringan non rahim. Namun, proses angiogenesis ini ternyata tidak hanya dipengaruhi oleh VEGF. Studi sebelumnya telah menjabarkan bahwa lingkungan hipoksia memicu terjadinya angiogenesis. Pada kondisi ini, sebuah faktor transkripsi yakni STAT3 menjadi aktif dan menginduksi Hypoxia Inducible Factor A (HIFA) yang kemudian mengaktifkan VEGF.(Zubrzycka et al., 2023b)

Studi-studi terbaru menunjukkan bahwa adanya perubahan pada ekspresi gen dapat mempengaruhi patogenesis terjadinya endometriosis. Salah satu faktor yang dapat menginduksi perubahan pada ekspresi gen ini adalah microRNA (miRNA). MicroRNA (miRNA) adalah sebuah sekuens RNA yang dapat mengatur ekspresi gen, proliferasi sel, serta apoptosis. Karena sifatnya ini, miRNA diduga kuat berpartisipasi dalam patogenesis endometriosis. Terdapat berbagai tipe dan subtype miRNA yang telah diidentifikasi. Tipe yang pertama kali ditemukan pada manusia dan telah diinvestigasi cukup mendalam adalah miRNA let-7. MicroRNA-let7 ini sendiri terdiri atas berbagai subtype dari miRNA-let7a hingga miRNA let-7i. Beberapa yang menarik untuk ditelaah adalah miRNA let-7a-1 dan miRNA let-7f-1.(Lv et al., 2024)

Analisis fungsional miRNA memiliki pengaruh yang signifikan pada ekspresi gen target yang terlibat dalam kondisi fisiologis dan patologis yang terlibat. Ekspresi miRNA menyimpang dikaitkan dengan beberapa penyakit manusia seperti kanker, gangguan kardiovaskular, penyakit radang, dan patologi jinak atau ganas dari saluran reproduksi wanita manusia. (Y. Wu et al., 2022)

Telah dilaporkan bahwa angiogenesis mungkin memainkan peran penting dalam patogenesis endometriosis. Mirip dengan metastasis tumor, implan endometriotik memerlukan neovaskularisasi untuk berkembang, menyerang matriks ekstraseluler dan membangun lesi endometriotik. (Zhang et al., 2020) Faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) merupakan salah satu faktor angiogenik yang paling kuat. Beberapa penelitian telah melaporkan peningkatan kadar VEGF-A memainkan peran penting dalam perkembangan penyakit. Meskipun pengaturan miRNA pada angiogenesis telah dipelajari dalam sel epitelial dan penyakit kardiovaskular, namun, tidak ada penelitian tentang hubungan antara faktor angiogenik dan miRNA dalam endometriosis. (Hacimoto et al., 2024)

MiRNA bisa menjadi regulator utama angiogenesis. Beberapa miRNA memiliki sifat anti-angiogenik (miRNA 15b, -16, -221 dan -222) sementara

yang lain bersifat proangiogenik (gugus mirna -17-92). Beberapa miRNA (miRNA-125a, -15b) tampaknya memiliki VEGF-A sebagai gen target dan (miRNA-21) dapat mengatur pertumbuhan sel dan invasi .(Bendifallah, Suisse, et al., 2022)

Penelitian yang telah ada menunjukkan bahwa miRNA let-7a memiliki ikatan yang kuat dengan IL-6, sitokin pro inflamasi yang memiliki hubungan erat dengan patogenesis endometriosis. Masih dalam satu tipe dengan miRNA-let7a, miRNA let-7f juga ditemukan memiliki pengaruh terhadap faktor-faktor yang telah diketahui berhubungan dengan patogenesis endometriosis.(Azam et al., 2022) Salah satunya adalah aromatase, yakni enzim yang berfungsi untuk mengubah androgen menjadi estrogen. Teori sebelumnya mengatakan bahwa aktivitas estrogen adalah salah satu faktor yang mempengaruhi terjadinya endometriosis. MicroRNA-let7f pada studi terkini ternyata ditemukan dapat menghambat aktivitas aromatase P450 sehingga menurunkan level estrogen yang beredar sehingga miRNA let-7f disebut dengan inhibitor aromatase endogen. Selain itu, diketahui juga bahwa miRNA let-7f memiliki peran dalam migrasi sel-sel endometriosis ektopik.(Rzewuska et al., 2023)

Salah satu subtipe dari miRNA-let7a adalah miRNA -let7a-1 dan subtipe dari miRNA-let7f adalah

miRNA let-7f-1. Saat ini belum banyak studi yang secara spesifik menginvestigasi hubungan antara miRNA let-7a-1 maupun miRNA let-7f-1 dengan endometriosis. Untuk itu, pada studi kali ini, dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai kedua subtype miRNA tersebut dalam patogenesis endometriosis. Ditemukannya biomarker spesifik untuk endometriosis diharapkan dapat membuka kesempatan akan adanya uji diagnostik baru yang non invasif serta kandidat target terapi baru untuk endometriosis.(Brady et al., 2024)

1.2 Rumusan Masalah

Saat ini, endometriosis masih merupakan masalah besar yang dapat menurunkan kualitas hidup seorang wanita. Diagnosis dini menjadi sangat penting dalam hal ini agar dapat mencegah progresifitas penyakit sebelum komplikasi terjadi. Sayangnya, saat ini belum ditemukan adanya marker yang spesifik untuk dapat membantu penegakan dini diagnosis endometriosis. MicroRNA (miRNA) merupakan sekuens RNA yang dapat meregulasi ekspresi gen, proliferasi, serta apoptosis. Studi sebelumnya menemukan bahwa miRNA memiliki peran dalam pathogenesis endometriosis. Pada penelitian ini, akan ditelaah peran miRNA let-7f-1 dan miRNA let-7a-1. Sebelumnya, telah ditemukan fungsi miRNA-let-7f-1 dalam meregulasi apoptosis serta proliferasi sel pada kanker prostat dan HCC(Hepatoceluler carcinoma).

Sedangkan, miRNA let-7a-1 telah ditemukan memiliki peran dalam regulasi apoptosis pada sel glioma dan HCC. Sebelumnya, peneliti telah mengidentifikasi beberapa faktor transkripsi maupun molekul inflamatori yang ekspresinya mengalami perbedaan pada jaringan endometrium sehat dan jaringan endometriosis. Beberapa di antaranya adalah sitokin inflamatori seperti IL6 dan IL8, serta faktor angiogenesis yakni VEGF.

Penelitian ini bertujuan untuk melihat hubungan antara miRNA let-7a-1 dan miRNA let-7f1 terhadap ekspresi IL6, IL8, VEGF A pada jaringan endometrium sehat, dan jaringan endometriosis. Diharapkan bahwa penelitian ini dapat membantu ditemukannya biomarker dan target terapi terbaru pada endometriosis.

1.3 Pertanyaan penelitian

1. Apakah terdapat perbedaan ekspresi miRNA let-7a-1 pada jaringan endometrium sehat dan jaringan endometrium pasien endometriosis derajat ringan, sedang & berat?
2. Apakah terdapat perbedaan ekspresi miRNA let-7f-1 pada jaringan endometrium sehat dan jaringan endometrium pasien endometriosis derajat ringan, sedang & berat?
3. Apakah terdapat perbedaan ekspresi gen sinyal inflamatorik yakni IL6 dan IL8 pada jaringan

endometrium sehat dan jaringan endometrium pasien endometriosis derajat ringan, sedang & berat?

4. Apakah terdapat perbedaan ekspresi gen faktor pertumbuhan VEGF-A pada jaringan endometrium sehat dan jaringan endometrium pasien endometriosis derajat ringan, sedang & berat ?
5. Bagaimana hubungan antara ekspresi miRNA let-7a-1 dan miRNA let-7f1 terhadap ekspresi IL6, IL8 dan VEGF-A pada jaringan endometrium sehat dan jaringan endometrium pasien endometriosis derajat ringan, sedang & berat?

1.4 Hipotesis

1. Terdapat Hubungan antara ekspresi miRNA let-7a-1 dan ekspresi gen IL6, IL8 dan VEGF-A pada jaringan endometrium sehat dan jaringan endometrium pasien endometriosis pada pasien endometriosis derajat ringan, sedang dan berat.
2. Terdapat Hubungan antara ekspresi miRNA let-7f-1 pada aktivitas IL6, IL8 dan VEGF-A, pada jaringan endometrium sehat dan jaringan endometrium pasien endometriosis pada pasien endometriosis derajat ringan, sedang dan berat.

1.5 Tujuan penelitian

- a. Tujuan umum

Mengetahui adanya Hubungan antara ekspresi miRNA let-7a-1 dan miRNA let 7 f-1 terhadap sitokin proinflamasi, faktor angiogenesis, dan faktor migrasi sel pada jaringan

endometrium sehat maupun jaringan endometriosis pada pasien endometriosis derajat ringan, sedang dan berat

b. Tujuan khusus

- Mengevaluasi ekspresi miRNA let-7a-1 pada jaringan endometrium sehat dan jaringan endometrium pasien endometriosis derajat ringan, sedang dan berat
- Mengevaluasi ekspresi miRNA let-7f-1 pada jaringan endometrium sehat dan jaringan endometriosis pasien endometriosis derajat ringan, sedang dan berat
- Mengevaluasi ekspresi gen IL-6 dan IL-8 pada jaringan endometrium sehat dan jaringan endometrium pasien endometriosis derajat ringan, sedang dan berat
- Mengevaluasi ekspresi gen VEGF-A pada jaringan endometrium sehat dan jaringan endometrium pasien endometriosis derajat ringan, sedang dan berat
- Mengevaluasi hubungan ekspresi miRNA let-7a-1 dan miRNA let 7f-1 terhadap ekspresi gen IL-6, IL-8 dan VEGF-A pada jaringan endometrium sehat dan jaringan endometrium pasien endometriosis derajat ringan, sedang dan berat

1.6 Manfaat Penelitian

1.6.1. Manfaat akademis

1. Penelitian ini dapat menjadi wujud pengembangan ilmu kedokteran terutama dalam bidang reproduksi endokrinologi dan infertilitas
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi studi dasar untuk studi selanjutnya yang fokus terhadap perkembangan ilmu endometriosis terutama dalam hal target terapi
3. Temuan penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan yang baru terhadap patogenesis endometriosis
4. Dalam bidang penelitian, penelitian ini dapat menjelaskan hubungan antara ekspresi miRNA let-7a-1 dan miRNA let-7f-1 terhadap ekspresi IL6, IL8 dan VEGF-A, pada jaringan endometrium sehat maupun jaringan endometriosis.
5. miRNA Let-7 diharapkan akan menjadi biomarker, indikator prognosis dan target terapi endometriosis

1.6.2. Manfaat bagi masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat membantu penegakkan endometriosis secara dini dengan metode yang non invasif dan menemukan target terapi terbaru dalam penanganan endometriosis

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Endometriosis

Endometriosis adalah sebuah keadaan patologis di mana terdapat jaringan serupa endometrium di luar uterus disertai dengan inflamasi kronis lokal. Jaringan ektopik ini biasanya dapat ditemukan pada rongga peritoneum maupun rongga pelvis. Jaringan ektopik ini memiliki kelenjar dan stroma yang dapat merespon terhadap stimulus hormon terutama estrogen baik endogen maupun eksogen. Kasus endometriosis banyak terjadi terutama pada wanita usia reproduktif dan terbukti memberikan pengaruh yang besar terhadap kehidupan seorang wanita. (Monnaka et al., 2021) Beberapa masalah yang timbul akibat endometriosis antara lain nyeri menstruasi (dismenore), nyeri saat berhubungan seksual (dispareunia), nyeri defekasi (dyschezia), nyeri saat berkemih (dysuria), hingga infertilitas yang dapat mempengaruhi kualitas hidup seorang wanita. Selain hal tersebut, ditemukan juga bahwa 1% kasus endometriosis dapat berkembang menjadi keganasan. (Gaia-Oltean et al., 2021) Kondisi ini juga dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien dalam hal ekonomi, emosional, hingga kondisi mental sebagaimana dipaparkan bahwa pasien dengan endometriosis mengalami gangguan mental seperti depresi yakni sebesar 86.5% dan gangguan cemas

yakni sebesar 87.5%. Meskipun riwayat penyakit pasien, data epidemiologi, serta pemeriksaan fisik dapat membantu mengarahkan seorang dokter dalam mendiagnosis endometriosis pada tahap awal, namun penegakan diagnosis masih seringkali terhambat akibat ketidakterseediaannya metode diagnostik non invasive yang cukup akurat.(Xue et al., 2022)

Hingga saat ini, tatalaksana endometriosis meliputi tatalaksana simptomatik dan tata laksana bedah. Tatalaksana simptomatik yang diberikan biasanya berupa anti nyeri, anti inflamasi, dan modulasi kadar estrogen. Sedangkan tatalaksana bedah dilakukan dengan mengeliminasi lesi ektopik yang telah teridentifikasi melalui pencitraan.(Szubert et al., 2023) Karena terbatasnya pilihan tatalaksana serta metode diagnosis untuk endometriosis, maka dibutuhkan studi lebih lanjut terkait patofisiologi dan patogenesis endometriosis, sehingga diharapkan dapat membantu peneliti mengidentifikasi target spesifik yang dapat membantu proses diagnostik dan tatalaksana endometriosis secara lebih efektif.(Szubert et al., 2022)

2.2 Epidemiologi dan Faktor Risiko Endometriosis

Secara global, sebanyak 10-15% wanita usia reproduktif dikatakan terdiagnosa endometriosis di mana 70% diantaranya mengalami nyeri panggul kronis. Di

Indonesia sendiri, belum ada studi yang menampilkan prevalensi kejadian endometriosis. Data yang sejauh ini tersedia di Indonesia adalah bahwa 15-25% infertilitas pada wanita disebabkan oleh endometriosis.(Bendifallah, Dabi, et al., 2022)

Terdapat beberapa faktor yang terbukti konsisten meningkatkan kejadian endometriosis. Faktor-faktor tersebut antara lain adalah usia *menarche* yang terlalu dini, konsumsi alkohol, konsumsi *caffeine*, serta siklus menstruasi yang terbilang pendek. Selain itu, terdapat juga faktor yang menurunkan risiko terjadinya endometriosis seperti penggunaan oral kontrasepsi dan paritas.(Nelson & O'Connell, 2020)

2.3 Teori patogenesis Endometriosis

Hingga saat ini, patogenesis terjadinya endometriosis masih belum dapat ditegakkan meskipun berbagai penelitian telah dilakukan. Berdasarkan studi yang telah dilakukan, diajukan beberapa teori mengenai patogenesis endometriosis antara lain: teori implantasi, teori metaplasia, teori disfungsi imun, dan teori sel endometrium sebagai sel punca.(Hon et al., 2023)

2.3.1 Teori implantasi

Dari sekian teori yang disebutkan, teori yang paling banyak diterima adalah teori implantasi yang

pertama kali diajukan oleh Sampson. Pada teori ini, dinyatakan bahwa endometriosis diawali dengan adanya lesi awal yang kecil yang kemudian bertumbuh dan berprogres. Dikatakan bahwa asal muasal jaringan endometriotik tersebut adalah sel endometrium yang mengalami *reflux retrograde* ke dalam rongga peritoneum ketika seorang wanita mengalami menstruasi. Sel endometrium yang mengalami *reflux* ini memiliki kemampuan untuk berproliferasi dan menginvasi jaringan di sekitarnya. (Chico-Sordo & García-Velasco, 2024)

Teori ini didukung oleh beberapa hal. Salah satunya adalah dengan kondisi rongga peritoneal yang cenderung dinamis sehingga mampu menjelaskan distribusi anatomis dari lesi endometriosis pada rongga peritoneum. Selain itu, diperkirakan bahwa kondisi cairan rongga peritoneal juga berpengaruh terhadap berkembangnya endometriosis. Dugaan ini muncul ketika sebuah studi menemukan bahwa *reflux retrograde* terjadi pada 76-90% wanita, namun tidak semuanya mengalami endometriosis. (Nothnick, 2022) Beberapa faktor pada cairan rongga peritoneum yang diperkirakan dapat mempengaruhi kejadian endometriosis adalah tumor necrosis factor- α (TNF- α), sitokin, serta hormon estrogen. Sebuah studi oleh Han dkk juga menunjukkan bahwa jalur termediasi estrogen dan aktivasi (TNF- α) berperan penting dalam proliferasi lesi ektopik di model hewan. (Kai et al., 2023)

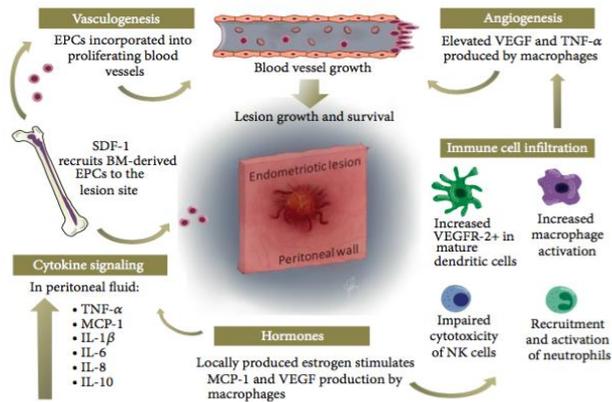
Kemungkinan lain untuk membuat sebuah lingkungan dapat mendukung implantasi endometriosis adalah adanya trauma pada permukaan uterus atau permukaan rongga peritoneal. Konsep ini dinamakan dengan *tissue injury and repair mechanism* (TIAR). Dikatakan bahwa mikrotrauma mengakibatkan *extracellular matrix component* (ECM) terpapar pada permukaan peritoneum sehingga menginduksi adhesi dan proliferasi sel endometrial pada daerah tersebut. (Jaafar et al., 2022)

2.3.2 Teori metaplasia

Teori ini merupakan alternatif dari teori implantasi, yakni teori metaplasia epitelial tipe mullerian. Teori ini dikatakan dapat menjelaskan kejadian endometriosis pada wanita dengan *Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser* (MHKR) *syndrome*, yakni keadaan di mana uterus seorang wanita tidak berkembang sehingga wanita tersebut tidak bisa mengalami menstruasi. Meski demikian, diketahui bahwa pada hasil biopsi wanita dengan MHKR yang mengalami endometriosis, jaringan ektopik selalu ditemukan bersamaan dengan adanya sisa jaringan endometrium meskipun jaringan tersebut tidak berfungsi secara sempurna. Untuk itu, teori ini tetap tidak berkontradiksi dengan teori implantasi oleh Sampson. (Ronsini et al., 2023)

2.3.4 Teori disfungsi imun

Pada sebuah penelitian oleh Sikora dkk, dikatakan bahwa kondisi autoimun seringkali ditemukan pada wanita yang terdiagnosis endometriosis. Pada penelitian tersebut, dikatakan bahwa wanita dengan endometriosis memiliki makrofag dengan aktivitas lebih tinggi. Reflux retrograde sel endometrium ke dalam rongga peritoneum menginduksi inflamasi setempat yang kemudian memicu implantasi dan proliferasi sel endometriosis pada lokasi tersebut. (Liu, Fan, et al., 2022) Terjadinya proliferasi sel tersebut dimediasi oleh sitokin dan angiogenesis yang juga merupakan bagian dari respon inflamasi setempat. Sel-sel imun dan proses inflamasi yang turut serta dalam pathogenesis endometrium dijelaskan pada Gambar 2.1



Gambar 2.1 Teori disfungsi imun(Ahn,S et al., 2015)

Gambar 2.1 Gambaran umum sel imun dan mediator yang terlibat dalam peningkatan neovaskularisasi dan

pertumbuhan lesi endometriotik pada membran peritoneum. Pada wanita dengan endometriosis, faktor angiogenik dan sitokin inflamasi tingkat tinggi ditemukan dalam cairan peritoneal (PF). Perkembangan pembuluh darah pada lesi bergantung pada dua proses: vaskulogenesis dan angiogenesis. Vaskulogenesis dimediasi oleh rekrutmen dan penggabungan sel progenitor endotel (EPC) yang berasal dari sumsum tulang (BM-) untuk memperbanyak pembuluh darah pada lesi endometriotik. Perekrutan EPC turunan BM difasilitasi oleh faktor turunan sel stroma- (SDF-) 1. Faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) dan faktor angiogenik lainnya termasuk interleukin- (IL-) 6, IL-8, dan tumor necrosis factor- (TNF-) α memediasi proses angiogenesis dengan mengaktifkan saklar angiogenik sel endotel.

2.3.4 Teori Endometriosis sebagai sel punca.

Endometrium merupakan jaringan dengan kapasitas regeneratif yang tinggi. Atas dasar tersebut, banyak peneliti yang menduga bahwa endometriosis memiliki karakteristik sel punca. Salah satu observasi telah membuktikan bahwa sel epitel dan stroma endometrium yang diisolasi mengandung populasi sel dengan aktivitas klonogenik yang tervisualisasi sebagai *colony-forming units (CFU)*. CFU pada sel stromal endometrium ini memiliki karakteristik multipotent yang serupa dengan *mesenchymal stem cells (MSC)*.(Rani et al., 2022)

Perpindahan retrograde dari sel-sel mirip MSC ini dapat menginduksi terbentuknya lesi awal endometriosis dan ketika mengalami implantasi maka sel-sel ini akan melakukan proliferasi setempat. Terlebih lagi, darah menstruasi mengandung sel dengan kemampuan plastis yang disebut dengan *Endometrial Regenerative Cells* (ERC). ERC ini memiliki karakteristik multipotensi serupa dengan MSC meskipun protein permukaan yang diekspresikannya berbeda dengan MSC.(Lessey et al., 2024)

2.4 Interleukin 6 dan Interleukin 8 pada Endometriosis

Pada **Gambar 2.1** Ditunjukkan bahwa sitokin dan faktor angiogenesis memiliki peran dalam patogenesis endometriosis. Di antara sitokin yang disebutkan di atas, dua di antaranya adalah IL6 dan IL-8. IL-6 merupakan salah satu sitokin yang secara dominan dihasilkan oleh makrofag. Beberapa studi telah menunjukkan bahwa IL-6 di dalam cairan peritoneal wanita dengan endometriosis mengalami peningkatan dibandingkan dengan wanita sehat. Untuk itu, dipikirkan bahwa IL-6 berkontribusi terhadap perkembangan endometriosis. Dalam studinya, Li S dkk menyampaikan bahwa IL-6 memperantarai perkembangan endometriosis melalui jaringan sitokin dan melalui interaksinya dengan sel imun seluler.(Hosseini et al., 2023) Pasien dengan endometriosis diketahui dapat menghasilkan molekul haptoglobin; yakni sebuah molekul

yang dapat membantu jaringan endometrium ectopik untuk menghindari dari sistem imun dengan cara berikatan dengan makrofag. Meningkatnya IL-6 oleh makrofag dapat membantu peningkatan jumlah haptoglobin sehingga semakin melindungi sel endometrium ectopik dari fagositosis. (Chico-Sordo et al., 2024) IL-6 sendiri memiliki berbagai aktivitas yang diperantarai oleh reseptor-reseptornya seperti: *Membrane binding receptor* (mIL-6R) dan *soluble receptor* (sIL-6R). Secara umum, reseptor IL-6 biasa disebut dengan IL-6R. Pada studi Li S ditemukan pula bahwa sIL-6R pada cairan peritoneum mengalami peningkatan pada kelompok wanita dengan endometriosis. Selain itu, mIL-6R inaktif yang menempel pada permukaan makrofag mengalami penurunan akibat berikatan dengan IL-6 yang dilepaskan ke lingkungan cairan peritoneum.

Mirip seperti IL-6, IL-8 juga merupakan sitokin pro inflamasi. Sebelumnya, dipikirkan bahwa IL-8 pada cairan peritoneum dapat adhesi dan proliferasi jaringan endometrium ectopik. Namun pada studinya menemukan bahwa nyatanya, adhesi jaringan endometrium ectopik pada komponen matriks ekstraseluler menginduksi ekspresi IL-8. Dengan demikian, disimpulkan bahwa IL-8 dan adhesi jaringan endometrium ectopik saling memberikan umpan balik positif satu sama lain, sehingga menciptakan suatu event yang mendukung progresi endometriosis. Selain itu, IL-8 juga ditemukan dapat

membantu invasi lokal dari sel endometrium ektopik pada permukaan peritoneum melalui peningkatan metalloproteinase dan protease pada sel endometrium ektopik ini.(Perricos et al., 2022)

2.5 VEGF pada endometriosis

Sebagaimana disampaikan pada teori implantasi, angiogenesis merupakan salah satu event yang berperan dalam perkembangan endometriosis. Pada teori tersebut, dikatakan bahwa ketika jaringan atau sel endometrium menempel pada lapisan peritoneum, ketersediaan suplai darah menjadi krusial untuk memicu perkembangan lanjut menjadi endometriosis. Salah satu faktor yang memiliki peran besar dalam proses angiogenesis patologis maupun non patologis adalah Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).(Choi & Hong, 2022) Percobaan untuk membandingkan level VEGF pada sampel endometriosis dan non endometriosis. Pada kelompok endometriosis ditemukan bahwa kadar VEGF bervariasi mengikuti berubahnya fase menstruasi. Tingginya VEGF pada fase pelekatan membantu meningkatkan pembentukan jaringan vaskuler sub peritoneum sehingga memfasilitasi perkembangan endometriosis. Tingginya VEGF juga membantu meningkatkan permeabilitas kapiler sehingga produk fibrin terlepas ke dalam ruang ekstraseluler dan meningkatkan rekrutmen makrofag dan mediator inflamasi lainnya. Selain itu, penelitian yang lebih baru menemukan

bahwa pemberian antagonis VEGF dapat menghambat perkembangan endometriosis.(Brinca et al., 2024)

Terdapat hubungan antara VEGF , IL6 dengan STAT3 , STAT3 merupakan merupakan faktor transkripsi yang berlokasi di dalam sitoplasma. Setelah aktif, STAT3 akan bertranslokasi ke dalam nukleus dan mengikat regio promotor dari gen target. Diketahui bahwa fosforilasi STAT3 dapat menginduksi pertumbuhan sel, angiogenesis, dan dapat pula meregulasi sistem imun . Selain itu, studi-studi sebelumnya juga telah menemukan bahwa STAT3 dapat meningkatkan ekspresi Hypoxia-inducible factors 1- α (HIF1 α). Banyak studi yang telah menemukan bahwa HIF1 α berkontribusi terhadap perkembangan sel kanker melalui mekanisme hipoksia.(Duval et al., 2024) HIF1 α juga ditemukan dapat mengganggu berbagai ekspresi protein yang diketahui memiliki peran dalam patogenesis endometriosis, contohnya; reseptor estrogen 2 (ESR2), VEGF, dan leptin di mana leptin sendiri diketahui dapat menginduksi proliferasi sel endometriosis. Kim BG dkk menemukan bahwa STAT3 lebih tinggi secara signifikan pada wanita dengan endometriosis dibandingkan dengan wanita sehat. Tingginya STAT3 dapat meningkatkan ekspresi HIF1 α sehingga menginduksi angiogenesis melalui ekspresi VEGF serta meningkatkan ekspresi ESR2 dan leptin yang secara kumulatif membantu terbentuknya lingkungan yang menunjang perkembangan endometriosis. Selain itu,

terdapat pula hubungan antara jalur JAK-STAT3 dengan beberapa interleukin terutama IL-6. Studi sebelumnya telah mengidentifikasi peran IL-6 dalam menginduksi aktivasi jalur onkogenik ini. (Mitranovici et al., 2024)

Keluarga faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) adalah mediator penting angiogenesis. Keluarga VEGF terdiri dari tujuh subtipe utama, termasuk VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, dan faktor tumbuh plasenta 1 dan 2 (PlGF-1 dan PlGF-2, masing-masing) . Subtipe VEGF merangsang respons seluler dengan mengikat reseptor tirosin kinase (VEGFR-1, -2, -3) pada permukaan sel. VEGF diproduksi oleh beberapa jenis sel, seperti fibroblas, sel inflamasi dan banyak sel tumor, sering sebagai respons terhadap peningkatan hipoksia tumor melalui jalur faktor-1 α (HIF-1 α) hipoksia. (Maiese et al., 2022)

Jalur *hypoxia inducible factor* (HIF) juga terlibat dalam angiogenesis. HIF-1 adalah protein dimeric (HIF-1 α , HIF-1 β) kompleks yang memainkan peran penting dalam respon terhadap konsentrasi oksigen rendah atau hipoksia. HIF-1 adalah pengatur fisiologis penting homeostasis, vaskularisasi, dan metabolisme anerobik, tetapi pada kanker, memungkinkan kelangsungan hidup dan proliferasi sel kanker karena sifat angiogeniknya. HIF-1 bertanggung jawab atas migrasi sel endotel dewasa

menuju lingkungan hipoksia melalui regulasi transkripsi VEGF.(Mitranovici et al., 2024)

Jalur penting ketiga untuk angiogenesis dan tumorigenesis melibatkan faktor pertumbuhan hepatosit (HGF) / jalur pensinyalan tirosin-protein kinase MET (c-MET). HGF adalah sitokin pleiotropik yang telah dilaporkan untuk mencegah dan mengurangi perkembangan penyakit dengan mempengaruhi beberapa proses patofisiologis dan mempromosikan proliferasi sel, kelangsungan hidup, motilitas, diferensiasi, dan morfogenesis. c-MET adalah reseptor tirosin kinase yang mengikat dengan ligan (HGF) dan mengaktifkan berbagai jalur pensinyalan seluler yang berbeda, termasuk yang terlibat dalam proliferasi, motilitas, migrasi dan invasi.(Zheng et al., 2023) Ketika tirosin dalam situs docking multifungsi menjadi fosforilasi, mereka merekrut: (1) efektor pensinyalan seperti protein adaptor faktor pertumbuhan reseptor-terikat protein 2 (GRB2), homologi src 2 domain-mengandung (SHC), v-crk sarkoma virus CT10 oncogene homolog (CRK) dan CRK-seperti (CRKL); (2) molekul efektor seperti phosphoinositide 3-kinase PI3K, fosfolipase C γ (PLC γ), proto-onkogen tirosin-protein kinase SRC, dan homologi src 2 yang mengandung domain 5' inositol phosphatase (SHIP-2); dan (3) transduser sinyal dan aktivator transkripsi-3 (STAT-3). (Becker et al., 2022)

The phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) signaling pathway regulates growth, survival, proliferation, and angiogenesis. This pathway has two major positive and negative regulators, PI3K and phosphatase and tensin homolog (PTEN), yang merupakan dua protein yang paling sering bermutasi pada kanker manusia yang terlibat dalam tumorigenesis. PTEN terutama mengatur pensinyalan PI3K dengan defosforilasi antara pensinyalan lipid, phosphatidylinositol (3,4,5) -trisfosfat (PIP₃), tetapi mungkin memiliki aktivitas independen fosfat tambahan dan fungsi lain dalam nukleus. (Becker et al., 2022) PTEN adalah gen penekan tumor yang secara negatif mengatur target mamalia dari aktivitas rapamycin (mTOR) complex 1 (mTORC1), yang mengaktifkan translasi protein. Pemulihan ekspresi PTEN dapat memblokir angiogenesis dengan menonaktifkan jalur PI3K / protein kinase B (AKT). Selain itu, beberapa miRNA telah diidentifikasi untuk menargetkan faktor transkripsi Kotak Forkhead O (FOXO) dan subunit kompleks tuberous sclerosis 1 (TSC1). FOXO adalah substrat utama AKT. Fosforilasi yang dimediasi AKT dari faktor transkripsi FOXO dapat meningkatkan proliferasi dan kelangsungan hidup. TSC1 dan TSC2 membentuk kompleks yang menghambat aktivitas protein G kecil Rheb. (Garvey, 2024) Phos-phorylation TSC2 yang dimediasi AKT mengurangi penghambatan aktivitas Rheb, yang mengarah ke aktivasi mTORC. Faktor nuklir kappa B (NF-κB) berfungsi sebagai faktor transkripsi dimerik yang

mengatur ekspresi gen yang mempengaruhi berbagai proses biologis termasuk kekebalan bawaan dan adaptif, peradangan, respons stres, perkembangan sel-B, dan organogenesis limfoid.(Smolarz et al., 2021)

Transduser sinyal dan aktivator transkripsi-3 (STAT-3) adalah anggota keluarga tujuh protein (STATs 1, 2, 3, 4, 5a, 5b, dan 6) yang menyampaikan sinyal dari sitokin aktif dan reseptor faktor pertumbuhan dalam membran plasma ke nukleus, di mana mereka mengatur transkripsi gen. STAT-3 gen yang diaktifkan memblokir apoptosis, mendukung proliferasi sel dan kelangsungan hidup, mempromosikan angiogenesis dan metastasis, dan menghambat respon imun antitumor. Di antara tujuh protein STAT ini, STAT-3 memainkan peran penting dalam angiogenesis.(Steinbuch et al., 2024)

Beberapa miRNA telah terbukti terlibat dalam angiogenesis neoplastik. Secara khusus, ekspresi VEGF dalam berbagai jenis kanker telah diakui diatur oleh miRNA yang berbeda, seperti miR-20 [45], miR-29b [46], miR-93 [47], miR-126 [48], miR-190 [49], miR-195 [50], miR-200 [51], miR-203 [52], miR-497 [53], miR-503 [54], dan miR-638 [55]. Beberapa di antaranya, seperti miR-29, menghambat angiogenesis dengan menurunkan regulasi VEGF ketika diekspresikan secara berlebihan.(Bonavina & Taylor, 2022) Lainnya, seperti

miRNA-195, mempromosikan angiogenesis dan metastasis melalui VEGF dan faktor pro-metastasis. Selain secara langsung menargetkan VEGF, segelintir miRNA mengatur angiogenesis tumor yang bergantung pada VEGF dengan menargetkan penginduksi VEGF, seperti jalur HIF-1 (miR-22 [56], miR-107 [57], miR-519c [58], miR-145 [59]). Namun, hubungan langsung antara peran miRNA dalam angiogenesis dan metastasis kanker masih harus diteliti. (Chaichian et al., 2022)

2.6 Diagnosis dan Derajat Endometriosis

Diagnosis awal kasus endometriosis biasanya dilakukan berdasarkan riwayat keluhan pasien. Pemeriksaan fisik juga dapat membantu, namun tidak sedikit wanita yang menunjukkan pemeriksaan fisik yang normal. Selain itu, pemeriksaan fisik pada wanita dengan endometriosis dapat saja tumpang tindih dengan penyakit ginekologi lainnya. Nyeri saat palpasi fornix posterior biasanya adalah temuan pemeriksaan fisik yang paling sering. (Cressoni et al., 2023) Nyeri pada pelvis juga merupakan salah satu gejala yang cukup sering pada endometriosis. Namun, nyeri pelvis juga merupakan gejala dari beberapa penyakit lainnya sehingga penting untuk melakukan pemeriksaan lanjutan demi mengeksklusi kemungkinan etiologi lainnya. Pemeriksaan seperti pap smear, urinalisis, tes kehamilan, serta swab vaginal

maupun endocervix seringkali digunakan untuk mengeksklusi kemungkinan penyakit lain.(Li et al., 2022) USG pelvis biasanya dilakukan apabila perkiraan cenderung mengarah ke endometrioma, fibroid, dan cyst ovarium. Bila kecurigaan mengarah ke masa pelvis, maka USG transvaginal dan transabdominal biasanya akan dipilih. Namun, baku emas pemeriksaan untuk menegakkan diagnosis endometriosis hingga saat ini adalah inspeksi menggunakan laparoskopi yang dilanjutkan dengan pengambilan sampel melalui biopsi untuk dilakukan pemeriksaan histologi.(Chen et al., 2023) Meskipun demikian, laparoskopi bukanlah pemeriksaan yang terbilang mudah untuk menjadi alat diagnostik lini pertama karena prosedurnya yang cukup invasif. Untuk itu, para peneliti masih mencari metode diagnosis awal yang non invasif. Uji diagnostik yang non invasif dan tatalaksana dini sangatlah dibutuhkan untuk mencegah keterlambatan penanganan. Sebab, kondisi yang saat ini terjadi adalah masih banyak kasus endometriosis yang tidak dapat terdeteksi dan ditangani secara dini sehingga memberikan dampak negatif pada kualitas hidup wanita.Untuk itu, berbagai studi dilakukan untuk menemukan biomarker potensial yang dapat digunakan sebagai uji diagnostik dini dan non invasif sekaligus tatalaksana dini. Harapannya, penegakkan diagnosis dapat dilakukan lebih dini sehingga progresifitas

penyakitnya dapat dihambat dan tatalaksana yang tepat dapat diberikan secara lebih cepat dan tepat.

Berbagai macam usaha telah dilakukan dalam rangka mengklasifikasi stadium yang berbeda pada endometriosis, dengan harapan dapat membandingkan hasil pengobatan secara akurat. Saat ini terdapat beberapa klasifikasi endometriosis yang telah dibuat oleh para ahli. Namun belum ada satu klasifikasi pun yang dapat diterima dengan baik karena masing-masing mempunyai kelebihan dan kekurangan. Kemajuan sangat berarti didapatkan dengan penggunaan laparoskopi untuk membuat klasifikasi. Laparoskopi merupakan baku emas untuk diagnostik dan penentuan stadium endometriosis. Konfirmasi histologi dan patologi anatomi merupakan cara yang esensial untuk diagnostik endometriosis. American Society for Reproductive Medicine (ASRM) telah mengembangkan klasifikasi untuk menentukan stadium endometriosis saat laparoskopi. Berat ringan stadium endometriosis ditentukan dengan keberadaan dan lokasi lesi serta keterlibatan organ yang ditentukan dengan visualisasi saat laparoskopi. Terdapat empat stadium, yaitu minimal, ringan, sedang dan berat. (Hendarto, H. 2015).

American Fertility Society (AFS), saat ini dikenal sebagai ASRM membuat klasifikasi sejak tahun 1979 dan telah banyak digunakan, namun dalam perjalanan kemudian disempurnakan lagi pada tahun 1996 menjadi

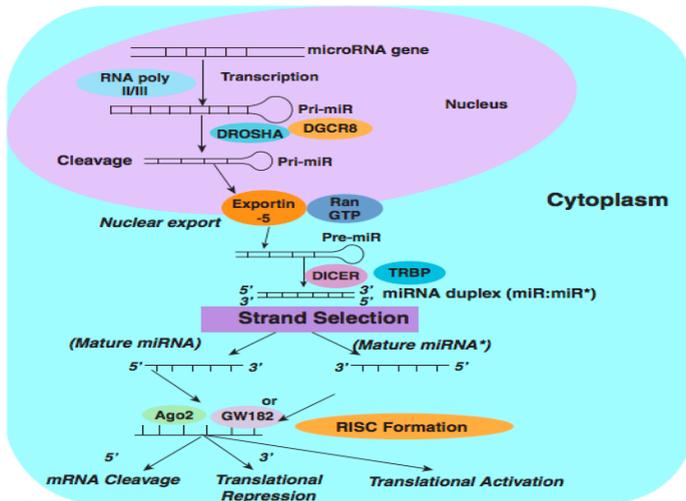
revised AFS berdasarkan hasil patologi yang didapat dan kelainan endometriosis sebagai prediksi kemungkinan terjadi kehamilan sesudah pengobatan . Klasifikasi ini lebih ditekankan pada hubungan berat ringan endometriosis dengan infertilitas. Digunakan sistem skor dengan memperhatikan kelainan berupa progresivitas implan endometriosis dan perlekatan pada peritoneum, ovarium, tuba dan kavum douglasi. .(Hendarto, H. 2015).

Ditunjukkan di dalam studi oleh Moustafa dkk bahwa microRNAs (miRNA) memiliki potensi untuk menjadi biomarker endometriosis. Beberapa studi telah melakukan observasi terhadap berbagai tipe miRNA dan perannya dalam perkembangan endometriosis dan sejumlah kelainan ginekologi lain. Ditemukannya biomarker spesifik terhadap endometriosis tentu akan menjadi terobosan baru di dunia kesehatan.(Moustafa S,2020) Metode diagnosis non invasif seperti biomarker miRNA tentu akan meminimalisir tindakan invasif dengan risiko yang lebih besar seperti laparoskopi dan biopsi jaringan. Ditemukannya biomarker juga dapat membantu dalam hal terapi endometriosis.(J. Wu et al., 2021)

2.7 MicroRNA (miRNA)

RNA (asam ribonukleat) adalah molekul penting dalam sistem biologis, yang menjalankan berbagai fungsi

di dalam sel. Jenis-jenis RNA secara umum dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa kategori berdasarkan struktur dan fungsinya. Jenis-jenis utama meliputi messenger RNA (mRNA), transfer RNA (tRNA), ribosomal RNA (rRNA), dan non-coding RNA (ncRNA), yang mencakup berbagai bentuk RNA lainnya seperti small interfering RNA (siRNA), microRNA (miRNA), long non-coding RNA (lncRNA), dan circular RNA (circRNA). (robb.,et al 2010) MicroRNA (miRNA) adalah sekuens kecil yang tidak memiliki fungsi koding. Namun, sekuens ini dapat berikatan dengan mRNA targetnya yang spesifik. Sekuens yang terdiri atas 19 hingga 22 nukleotida ini dapat meregulasi proses selular melalui ikatannya dengan regio 3'-UTR pada sekuens mRNA tertentu dan menghambat ekspresi gen. Seperti RNA lainnya, biogenesis miRNA dimulai di dalam nukleus dan dimulai dari terbentuknya pri-miRNAs oleh bantuan RNA polymerase II (RNA se II). Selanjutnya, pri-miRNA diubah menjadi pre-miRNA (yang memiliki 70-100 nukleotida) dengan bantuan RNase III. Setelah ditranspor ke sitoplasma, pre-miRNA dipotong oleh *Dicer* sehingga membentuk miRNA fungsional yang kemudian diintegrasikan ke dalam RNA-induced silencing complex (RISC) pada sebuah sekuens mRNA. (Letafati A et al., 2022)



Gambar 2.2 Kaskade pembentukan miRNA.

Biogenesis mikroRNA. miRNA dihasilkan dari gen miRNA, yang ditranskripsi melalui RNA polimerase II/III untuk membentuk miRNA primer yang disebut pri-miRNA. Setelah itu, pri-miRNA dibelah oleh Drosha dan DGCR8, dan membentuk mikroRNA prekursor (pre-miRNA), yang diekspor ke sitoplasma melalui Ran-GTP dan eksporin-5 untuk menjalani pematangan. dupleks miRNA yang terdiri dari miRNA matang dihasilkan dari pembelahan pra-miRNA, yang diproses oleh Dicer dan elemen respons transaktivasi protein pengikat RNA (TRBP). Untai tunggal miRNA matang yang mengandung protein Ago-2 dan GW182 berikatan dengan kompleks yaitu RISC. Kompleks ini memodulasi ekspresi gen target miRNA dengan pembelahan target miRNA dan penghambatan translasi (Letafati A et al., 2022)

Diperkirakan terdapat lebih dari seribu miRNA yang dikode di dalam genome manusia. MicroRNA ini diketahui memiliki peran penting dalam pertumbuhan dan

diferensiasi sel, kematian sel, serta metabolisme sel. Beberapa tahun terakhir, ditemukan bahwa ternyata miRNA juga memiliki peran dalam berbagai jenis kondisi patologis seperti kanker, penyakit autoimun, penyakit kardiovaskular, dan lain sebagainya.(Zainarda & Idrus, 202)

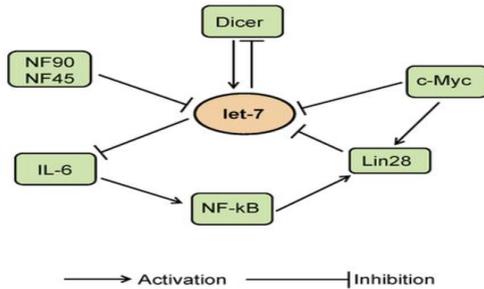
Peran miRNA pada kondisi autoimun diperkuat dengan studi yang menyatakan bahwa miRNA berkontribusi dalam aktivasi sistem imun innate termasuk makrofag, sel dendritik, sel granulosit, dan natural killer (NK) cells. Beberapa studi juga telah menemukan bahwa miRNA ikut serta dalam perkembangan dan diferensiasi sel B dan T. Atas dasar studi-studi tersebut dan diperkuat oleh studi genetik, diduga bahwa disregulasi miRNA dapat berujung pada penyakit berkaitan dengan imun seperti autoimun maupun kanker.(Anastasiu et al., 2020)

Sejauh ini, telah diketahui bahwa miRNA bersifat *tissue-specific*. Tumor dengan jenis yang berbeda memiliki ekspresi miRNA yang berbeda pula. Adanya miRNA yang tidak terikat pada sel maupun jaringan tertentu. Molekul miRNA ditemukan terdapat pada plasma, urin, saliva, cairan seminal, ascites, hingga liquor serebrospinal. Sebuah studi juga mengatakan bahwa munculnya miRNA pada cairan tubuh tersebut dipicu oleh berbagai faktor misalnya apoptosis nekrosis, inflamasi lokal, dan aktif sekresi oleh exosom atau mikrovesikel.(Zervou et al., 2024)

2.7.1 MicroRNA let-7

Seperti yang telah disebutkan pada paragraf di atas, terdapat lebih sejumlah jenis miRNA di dalam tubuh manusia. Salah satu yang menarik untuk ditelaah lagi adalah kelompok miRNA let-7. MicroRNA let-7 merupakan miRNA pertama yang ditemukan pada manusia dan memiliki fungsi utama untuk membantu diferensiasi sel. Namun, bukti menunjukkan bahwa disregulasi dari kelompok miRNA let-7 ternyata justru dapat menghambat patogenesis keganasan. MicroRNA let-7 terdiri atas berbagai subtype yakni miRNA let-7a hingga miRNA let-7g.(Zubrzycka et al., 2023a) Studi-studi sebelumnya telah mencoba melihat hubungan antara miRNA let-7 dengan endometriosis. Pada sebuah studi ditemukan bahwa miRNA let-7a, miRNA let-7b-5p, dan miRNA let-7e-5p mengalami penurunan pada serum pasien dengan endometriosis. Studi terbaru oleh Heravi FM dkk menunjukkan bahwa pemberian salah satu subtype miRNA let-7, yakni miRNA let-7b-5p, secara intraperitoneal pada tikus mengakibatkan penurunan pertumbuhan lesi dan penurunan jumlah gen yang aktif dalam patofisiologi endometriosis.(Leonova et al., 2021) Dari studi tersebut, disimpulkan bahwa miRNA let7b-5p memiliki aktivitas untuk mensupresi sel tumor, di mana penemuan ini sesuai dengan penemuan pada studi-studi lain yang sudah dilakukan sebelumnya. Dikatakan pada studi oleh Seifer BJ bahwa miRNA dari kelompok let-7 memiliki sifat dan peran yang serupa satu sama lain. Untuk itu, perlu dilakukan studi lebih

lanjut untuk melihat peran sub tipe miRNA let-7 lainnya dalam patogenesis endometriosis.(Kaspute et al., 2024)



Gambar 2.3 Jalur aktivasi miRNA let-7 yang dipengaruhi oleh beberapa faktor.(Kaspute et al., 2024)

Gambar 2.3 Aktivasi let-7a meliputi berbagai faktor. Diketahui bahwa regulasi miRNA -let7 terjadi dalam sebuah loop/siklus yang terdiri atas NFkB-Lin28-miRNAlet7-interleukin 6 (IL6). Lin28 dan sub tipe nya diketahui dapat berikatan pada bagian hairpin dari pre-miRNA -let7 dan menghambat penempelan Dicer, sehingga menghambat pula proses serta biogenesis dari pre-miRNA -let-7. NFkB ditemukan dapat menginduksi transkripsi dari Lin28 sehingga menurunkan miRNA-let7. Kemudian, miRNA let-7 dapat menghambat ekspresi IL-6 yang mana ekspresi IL-6 ini pada dasarnya mampu mengaktivasi NFkB. (Kaspute et al.,2024)

Target lain dari miRNA-let7 adalah c-Myc yang merupakan sebuah proto-onkogen. Ekspresi dari c-Myc ini diatur oleh IMP1 yang aktivitasnya dapat dihambat oleh miRNA-let7. Selain itu, c-Myc juga ditemukan dapat menghambat ekspresi miRNA-let 7 melalui Lin28. Lingkaran regulasi miRNA-let 7 ini menunjukkan bahwa

miRNA-let7 memiliki banyak peran dalam pensinyalan sel, termasuk dalam pertumbuhan sel maupun patogenesis berbagai kondisi patologis. Untuk itu, studi lebih lanjut seputar miRNA let-7 dan subtipe nya perlu dilakukan untuk dapat menelaah secara spesifik peran dari masing-masing subtipe miRNA let-7.(Kazmi HR et al .,2018))

2.7.2 MicroRNA let-7a

Di antara berbagai subtipe miRNA let-7, miRNA let-7a-1 dan miRNA let-7f-1 tampaknya masih memberikan ruang bagi peneliti untuk bereksplorasi. Dari studi sebelumnya, ditemukan bahwa seperti miRNA let-7b-5p, miRNA let-7a ternyata juga memiliki tempat ikatan dengan KRAS, yakni suatu proto-oncogene yang kuat. Ditemukan bahwa KRAS mengalami peningkatan regulasi pada kondisi endometriosis.(Febriza et al., 2019) Penemuan ini didukung oleh munculnya endometriosis pada tikus yang mengalami mutasi pada KRAS. Regulasi ekspresi KRAS oleh miRNA let-7a diperantarai oleh ikatan miRNA let-7a pada situs komplementernya pada 3'-UTR dari gen KRAS. Ketika ikatan ini terjadi, ekspresi total dari protein KRAS menurun secara signifikan. Penurunan KRAS yang signifikan ini sama maknanya dengan penurunan aktivitas proto onkogen, untuk itu rentetan kaskade ini berakhir pada penurunan aktivitas yang mendukung perkembangan sel tumor.(Lee et al., 2021)

miRNA meregulasi ekspresi KRAS oleh miRNA let-7a diperantarai oleh ikatan miRNA let-7a pada situs komplementernya pada 3'-UTR dari gen KRAS. Ketika ikatan ini terjadi, ekspresi total dari protein KRAS menurun secara signifikan. Pada studi tersebut, didemonstrasikan bahwa pengaruh miRNA let-7a terhadap reseptor estrogen dapat mempengaruhi patogenesis kanker payudara terutama yang berjenis ER α positif. ER α sendiri merupakan faktor transkripsi yang menginduksi ekspresi berbagai gen seperti siklin D1, pS2, dan c-Myc yang seluruhnya merupakan proto-onkogen. (Liu, Wang, et al., 2022) Dalam studi tersebut dideskripsikan bahwa peningkatan miRNA let-7a, miRNA let-7b, dan miRNA let-7i diikuti oleh penurunan ER α . Meskipun studi tersebut berfokus pada kanker payudara, namun perlu diketahui bahwa endometriosis juga merupakan penyakit yang berkaitan dengan estrogen, sehingga reseptor estrogen tentu memiliki peran tersendiri dalam patogenesis keadaan ini. (Dungate et al., 2024)

Studi lain menemukan bahwa miRNA let-7a ternyata memiliki sisi ikatan spesifik pada mRNA dari IL-6 yang merupakan salah satu molekul dengan peran yang cukup krusial dalam perkembangan endometriosis. Pada sebuah studi yang meneliti hubungan antara miRNA let-7a dan IL-6 pada systemic lupus erythematosus (SLE),

ditemukan bahwa terdapat peningkatan miRNA let-7a pada sel mesangial meningkatkan ekspresi Tristetraprolin (TTP) yakni sebuah RNA binding protein yang memiliki situs ikatan pada IL-6 pada regio 3'UTR nya. Melalui TTP ini, miRNA-let-7a dapat berikatan dengan IL-6 dan mensupresi aktivitasnya.(Van Der Hofstadt et al., 2024)

Jalur lain yang juga diregulasi oleh mirNA let-7a adalah JAK-STAT3 dimana miRNA let-7a dapat mensupresi aktivitas jalur onkogenik ini melalui supresi IL-6. Pada bagian sebelumnya telah dijelaskan bahwa JAK-STAT3 merupakan salah satu jalur yang berpartisipasi dalam patogenesis beberapa keganasan dan studi terbaru pun menemukan adanya kemungkinan keikutsertaan STAT3 dalam patogenesis endometriosis.(Vazgiourakis et al., 2023) Untuk itu, dihambatnya JAK-STAT3 oleh miRNA let-7a diduga kuat dapat menghentikan perkembangan endometriosis. Dari penemuan-penemuan di atas, subtipe miRNA let-7a seperti let-7a-1 diduga juga turut serta dalam patogenesis endometriosis.(Hudson et al., 2020)

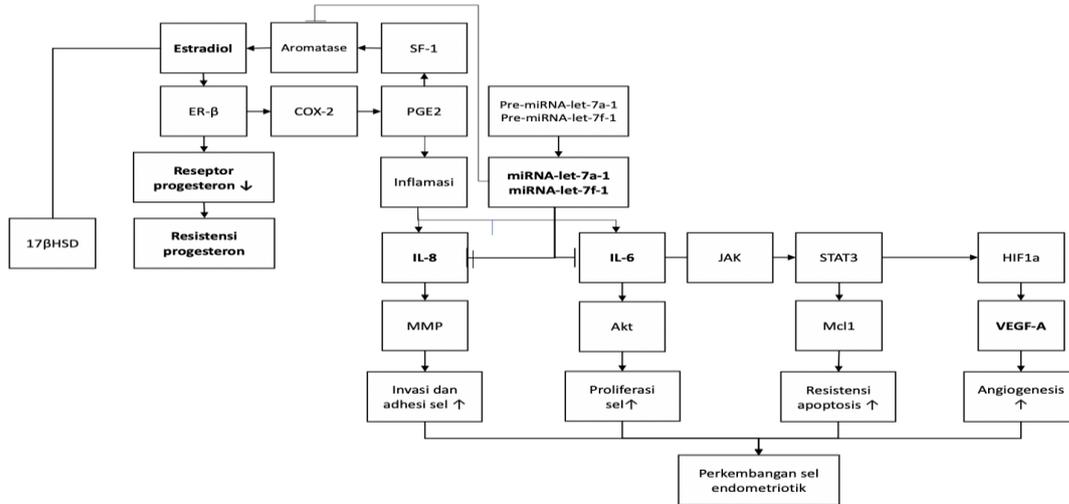
2.7.3 MicroRNA let-7f

Selain miRNA let-7a, miRNA let-7f juga diduga memiliki peran dalam perkembangan endometriosis. Salah satu kesamaan antara miRNA let-7f dan miRNA let-7a adalah adanya pengaruh dua tipe miRNA tersebut

terhadap IL-6 dan juga jalur JAK-STAT3. Namun, selain memiliki peran terhadap dua hal tersebut, miRNA let-7f juga ternyata memiliki peran dalam regulasi kadar estrogen. Sebelumnya, telah dijelaskan bahwa estrogen diduga kuat menjadi salah satu faktor yang memperantarai patogenesis endometriosis. Salah satu enzim yang bekerja dalam regulasi hormon estrogen adalah Aromatase P450. Menariknya, studi terbaru menemukan bahwa aromatase P450 juga memiliki korelasi langsung dengan miRNA let-7f. let-7f menurunkan ekspresi dari aromatase, sehingga dapat dikatakan bahwa miRNA let-7f memiliki fungsi sebagai inhibitor aromatase endogenus. (Dave et al., 2024) Penurunan aromatase pada akhirnya akan berimbas pada menurunnya level estrogen yang terbentuk. Selain itu, Pada penelitian yang sama ditemukan juga bahwa pemberian inhibitor aromatase secara exogenous meningkatkan level miRNA let-7f. Secara lebih mendetail, ditemukan bahwa pemberian penghambat aromatase dapat bekerja melalui mekanisme yang mengikutsertakan miRNA let-7f. Diketahui bahwa pemberian aromatase inhibitor dalam dosis yang rendah ($1.0 \mu\text{mol/L}$) dapat secara optimal meningkatkan miRNA let-7f pada sel stroma endometrium sehingga mensupresi ekspresi gen aromatase. (Sivajohan et al., 2022)

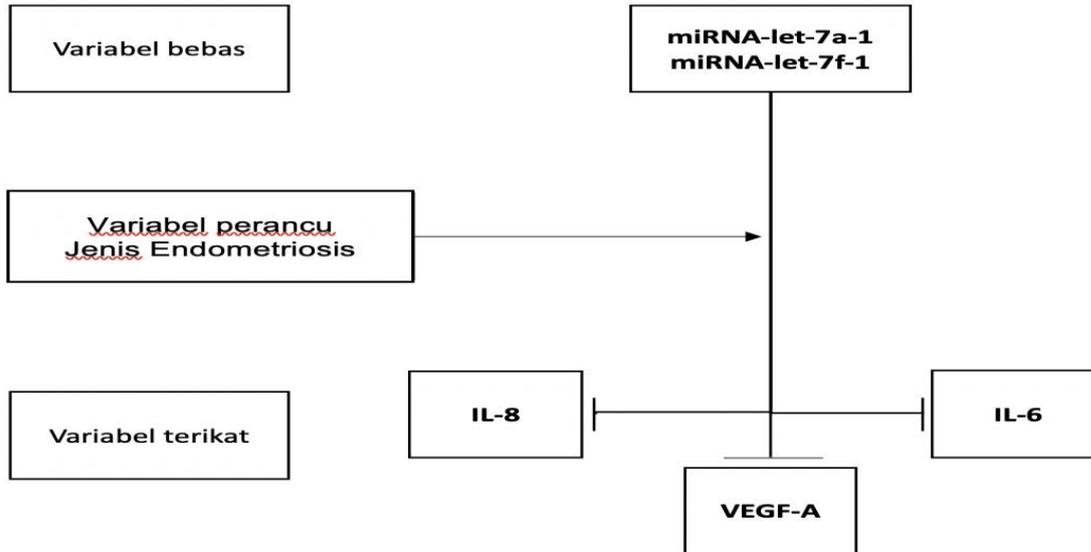
Di samping fungsinya sebagai inhibitor aromatase endogen, ditemukan juga bahwa miRNA let-7f memiliki fungsi untuk menghambat migrasi sel stroma endometrium. Penemuan ini serupa dengan studi yang sebelumnya di mana miRNA let-7f terbukti dapat secara signifikan menurunkan migrasi dari sel-sel kanker payudara dan sel kanker lambung. Penemuan ini memperkuat dugaan bahwa miRNA let-7f juga memiliki peran penting dalam perkembangan endometriosis. Untuk itu, investigasi lebih lanjut mengenai miRNA let-7f dapat membuka peluang akan hadirnya metode diagnostik serta terapi terbaru untuk endometriosis .

2.8 KERANGKA TEORI



Gambar 2.4 Kerangka Teori kaskade Endometriosis yang diperantarai oleh miRNA-let-7a dan miRNA-let-

2.9 KERANGKA KONSEP



Gambar 2.5 Kerangka Konsep

