

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Endometriosis merupakan kelainan ginekologis yang cukup sering dijumpai, jinak, estrogen-dependen, dan kronik (Giudice dan Kao, 2004; Zondervan *et al.*, 2020). Adanya jaringan mirip endometrium yang berada di luar kavum uteri dan menginduksi reaksi inflamasi kronis merupakan ciri kelainan ini (Giudice dan Kao, 2004; Hendarto, 2015). Nyeri, termasuk dismenorea, dispareuni, dischezia, dan nyeri pelvik kronik serta infertilitas merupakan manifestasi klinis endometriosis. Kondisi nyeri ini tidak hanya berefek secara fisik tetapi juga psikologis, antara lain menyebabkan kondisi depresi, ansietas dan hubungan sosial. Endometriosis juga menyebabkan kehilangan produktivitas kerja akibat *fatigue*, beban psikis dan penggunaan sumber daya kesehatan dalam jumlah besar (Della Corte *et al.*, 2020; Mińko *et al.*, 2021).

Prevalensi pasti endometriosis sulit diketahui. Prevalensi endometriosis diestimasikan sebesar 10% pada populasi wanita usia reproduksi secara global (Zondervan *et al.*, 2020). Kejadian pada populasi perempuan dengan infertilitas berdasar data Klinik Fertilitas RS Dr. Soetomo Surabaya mencapai hingga 50% (Hendarto, 2015). Ketidakpastian jumlah kejadian disebabkan berbagai hal antara lain kondisi asimtomatis, modalitas pencitraan memiliki sensitivitas rendah, dan diagnosis definitif memerlukan visualisasi melalui pembedahan (Hendarto, 2015; Zondervan *et al.*, 2020). Kondisi ini juga menyebabkan keterlambatan penegakan diagnosis. Penanganan endometriosis yang suboptimal akibat keterlambatan

diagnosis dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup pasien dalam aspek fisik, seksual, psikologis dan sosial (Nnoaham *et al.*, 2011; Namazi *et al.*, 2021).

Patogenesis dan patofisiologi pasti dari endometriosis masih sulit dijelaskan, meski berbagai mekanisme telah dikemukakan. Teori menstruasi retrograde, metaplasia selomik dan sirkulasi sel punca melalui aliran vaskular dan limfatik berupaya menjelaskan asal sel endometrium di lokasi ektopik. Mekanisme hormonal, inflamasi ataupun *milieu* imunologik, serta kerentanan genetik memungkinkan sel endometrium terimplantasi, dan tumbuh di lokasi ektopik (Parasar *et al.*, 2017). Sistem imun diketahui terlibat pada patogenesis endometriosis melalui kurangnya surveillance imun di peritoneum (Giudice dan Kao, 2004). Salah satu sitokin yang berperan dalam perkembangan lesi endometriosis adalah interleukin-17 (IL-17). Jumlah sel Th17 dan Kadar IL-17 diketahui berkorelasi dengan derajat keparahan endometriosis (Izumi *et al.*, 2018). Berbagai peran IL-17 yang telah diketahui pada patogenesis endometriosis antara lain kemotaktik makrofag, induksi polarisasi makrofag menjadi fenotip M2 patogenik, dan stimulasi faktor-faktor inflamasi seperti IL-8, COX-2, VEGF (Hirata *et al.*, 2008; Kuwabara *et al.*, 2017; Miller *et al.*, 2020).

Endometriosis merupakan penyakit yang progresif dengan angka rekurensi tinggi (Brosens, *et al.*, 2013). Tata laksana endometriosis terbagi atas terapi medis, bedah dan non-medis (Becker *et al.*, 2022). Berbagai keterbatasan dikaitkan dengan modalitas terapi tersebut sehingga dikembangkan pemikiran untuk pengembangan alternatif terapi maupun terapi suportif (Bedaiwy *et al.*, 2017). Adanya gangguan sistem imun dan abnormalitas inflamasi pada endometriosis menyebabkan logisnya penggunaan suatu imunomodulator sebagai terapi suportif endometriosis.

Vitamin D diketahui berperan dalam imunomodulasi karena adanya ekspresi reseptor vitamin D (VDR) dan enzim pengaktif vitamin D pada sel-sel imun. Defisiensi vitamin D juga dikaitkan dengan berbagai risiko gangguan sistem imun, seperti yang terjadi pada endometriosis. (Prietl *et al.*, 2013; Liu *et al.*, 2018). Endometriosis dihubungkan dengan kondisi defisiensi vitamin D serta berkorelasi terbalik dengan derajat penyakit dan luas area endometriosis (Miyashita *et al.*, 2016; Ciavattini *et al.*, 2017). Endometrium eutopik dan ektopik serta sel-sel imun teraktivasi pada lesi endometriosis seperti sel Th17 memiliki reseptor vitamin dan enzim untuk metabolisme vitamin D (Cermisoni *et al.*, 2018; Soave *et al.*, 2018; Giampaolino *et al.*, 2019). Vitamin D juga diketahui berperan dalam memodulasi kondisi inflamasi, proliferasi sel, angiogenesis dan luas lesi endometriosis (Yildirim *et al.*, 2014; Delbandi *et al.*, 2016; Miyashita *et al.*, 2016; Cermisoni *et al.*, 2018). Modulasi perkembangan endometriosis oleh vitamin D diperkirakan dapat melalui jalur regulasi lain (Abbas *et al.*, 2013; Delbandi *et al.*, 2016; Cermisoni *et al.*, 2018).

Jalur modulasi lain yang diusulkan oleh peneliti adalah modulasi ekspresi IL-17 oleh Vitamin D. Suplementasi vitamin D diketahui meregulasi IL-17 dan memperbaiki profil berbagai penyakit autoimun pada kadar serum vitamin D lebih dari 20 ng/ml (Bruce *et al.*, 2011; Joshi *et al.*, 2011; Bhargava *et al.*, 2015; Aly *et al.*, 2017; Xia *et al.*, 2019; Ghorbani *et al.*, 2021; Mahmoud *et al.*, 2021). Pengaruh vitamin D terhadap ekspresi IL-17 pada kondisi endometriosis masih belum diketahui sejauh ini, meski logis bila dihipotesiskan suplementasi vitamin D dapat menurunkan pertumbuhan lesi endometriosis melalui modulasi IL-17.

Sejauh ini penelitian pengaruh vitamin D pada endometriosis banyak dilakukan secara *in vitro* dan hewan coba, tetapi translasi ke penelitian

eksperimental klinis pada manusia masih memiliki kelemahan. Salah satu kelemahan tersebut adalah penggunaan dosis suprafisiologis secara *in vitro* dan pada hewan coba berakibat letal serta ketidaksesuaian rute pemberian vitamin D pada penelitian tersebut apabila ditranslasikan ke manusia. Peneliti memikirkan solusi kelemahan tersebut yaitu penggunaan dosis yang fisiologis mungkin dengan rute oral pada penelitian ini.

Endometriosis diketahui erat hubungannya dengan kondisi defisiensi vitamin D (Miyashita *et al.*, 2016; Anastasi *et al.*, 2017; Ciavattini *et al.*, 2017; Delbandi *et al.*, 2021). Dosis suplementasi yang efektif untuk modulasi IL-17 pada endometriosis dalam penelitian ini sesuai dengan suplementasi untuk koreksi defisiensi vitamin D. *Endocrine Society* merekomendasikan penanganan defisiensi vitamin D dengan pemberian 6000 IU harian hingga 12 minggu (Holick *et al.*, 2011). Dosis optimal untuk modulasi sistem imun sayangnya belum diketahui dengan jelas. Kedua faktor tersebut menjadi dasar penggunaan dosis bertingkat vitamin D terhadap ekspresi IL-17 dan luas lesi endometriosis serta hubungan antara variabel tersebut. Hal tersebut menjadikan penelitian ini penting dalam pemahaman mekanisme modulasi vitamin D pada endometriosis dan dasar translasional vitamin D sebagai terapi suportif endometriosis pada manusia.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah suplementasi vitamin D dengan dosis 8 IU, 16 IU dan 24 IU menyebabkan ekspresi IL-17 lebih rendah pada lesi peritoneum mencit model endometriosis?

2. Apakah suplementasi vitamin D dosis 8 IU, 16 IU dan 24 IU menyebabkan area lesi endometriosis lebih kecil pada mencit model endometriosis?
3. Apakah terdapat hubungan antara ekspresi IL-17 pada lesi endometriosis dengan luas lesi endometriosis?
4. Apakah ada hubungan antara tingkatan dosis vitamin D dalam ekspresi IL-17 dan luas area lesi endometriosis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis pengaruh vitamin D dosis bertingkat 8 IU, 16 IU dan 24 IU terhadap ekspresi IL-17 lesi endometriosis dan luas lesi endometriosis pada peritoneum mencit model endometriosis.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan suplementasi vitamin D dosis 8 IU, 16 IU dan 24 IU dapat menyebabkan ekspresi IL-17 lebih rendah pada lesi endometriosis peritoneum pada mencit model endometriosis.
2. Membuktikan suplementasi vitamin D dosis 8 IU, 16 IU dan 24 IU dapat menyebabkan luas area endometriosis lebih kecil pada mencit model endometriosis.
3. Menganalisis hubungan antara ekspresi IL-17 dan luas lesi endometriosis.
4. Menganalisis hubungan tingkatan dosis vitamin D dengan ekspresi IL-17 dan luas area lesi endometriosis.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoretis

1. Sebagai informasi ilmiah mekanisme vitamin D terhadap *milieu* imunologi cairan peritoneum pada mencit model endometriosis terutama pada ekspresi IL-17 lesi dan area lesi endometriosis pada mencit model endometriosis.
2. Sebagai informasi ilmiah hubungan antara ekspresi IL-17 lesi dan area lesi endometriosis di bawah pengaruh berbagai dosis vitamin D mencit model endometriosis.
3. Sebagai referensi ilmiah untuk penentuan dosis suplementasi vitamin D untuk penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat praktis

Menjadi referensi atau dasar penelitian translasional pada manusia berupa penelitian klinis suplementasi vitamin D pada endometriosis.