

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Endometriosis adalah kelainan ginekologi kompleks pada wanita usia subur yang disebabkan oleh kombinasi beberapa faktor genetik dan lingkungan (Berek dan PJA, 2012). Kelainan kompleks ini menggambarkan kondisi kronis pada wanita usia subur ditandai dengan pertumbuhan jaringan endometrium yang responsif terhadap hormon di luar rongga rahim (Galoiu, 2015). Endometriosis bukan suatu penyakit yang mengancam hidup seseorang, namun endometriosis diketahui dapat mempengaruhi kualitas hidup wanita (*Djuwantono, 2015*). Wanita dengan endometriosis akan mengalami keluhan nyeri dan infertilitas sebagai gejala utamanya (Hendarto, 2015) yang secara tidak langsung akan mengganggu fungsi psikologis dan sosial wanita sehingga menimbulkan gangguan fisik ataupun emosional (*Djuwantono, 2015*).

Wanita dengan endometriosis beresiko mengalami infertil, operasi caesar, persalinan prematur, preeklamsia dan perdarahan antepartum (Galoiu, 2015). Endometriosis juga menimbulkan beban berat di sisi sosio ekonomi masyarakat disebabkan oleh penatalaksanaan yang belum efektif dan efisien, dimana penatalaksanaan tersebut lebih pada pengobatan mengatasi gejala klinis tanpa terapi khusus pada penyebab endometriosis (Hendarto, 2015).

Endometriosis ditemukan pada wanita di semua kelompok etnis dan sosial terutama pada wanita usia reproduksi (Berek dan PJA, 2012). Ditemukan mulai usia 12 tahun dengan rata-rata umur sekitar 28 tahun (Galoiu, 2015). Perkiraan frekuensi endometriosis sangat bervariasi, antara 2% sampai 50% pada wanita usia reproduksi (Galoiu, 2015); diasumsikan sekitar 10% pada wanita usia reproduksi (Berek and PJA, 2012).

Tumpahan sel - sel endometrium ke dalam rongga peritoneum , menempel lalu melekat pada lapisan tunggal mesotelial adalah salah satu teori patogenesis yang banyak dan masih diyakini sampai sekarang (Galoiu, 2015). Tumpahan sel tersebut secara abnormal melakukan transformasi menjadi sel endometriosis (Hendarto, 2015). Aktivitas mitogenik sel endometrium sebagai regulator potensial dari proliferasi implant endometriosis dirangsang oleh faktor pertumbuhan manusia yang paling kuat yaitu Vascular Endothelial Growth Faktor (VEGF). Hormon steroid dan peningkatan aktivitas sitokin pada jaringan endometrium dapat meningkatkan aksi Matrix Metallo Proteinase 9 (MMP-9) pada endometriosis, memfasilitasi invasi peritoneum menggunakan analogi metastasis tumor (Galoiu, 2015).

VEGF salah satu regulator potensial dari proliferasi implant endometriosis yang paling kuat tingkat ekspresinya yang bergantung pada jumlah sitokin inflamatori dan hormon pertumbuhan, termasuk di antaranya *Epidermal Growth Factor* (EGF), *Interleukin-1 β* , *platelet derived growth factor* (PDGF), *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) dan *transforming growth factor- β* (TGF- 1β). VEGF diketahui memainkan peranan dalam

pembentukan jaringan vaskular siklus reproduktif wanita, yaitu regenerasi endometrium. VEGF beraksi sebagai mitogen yang terbatas pada sel endotel vascular dan terlibat dalam banyak tahap respon angiogenik, antara lain menstimulasi degradasi matriks ekstraseluler di sekitar sel endotel; meningkatkan proliferasi dan migrasi sel endotel; membantu pembentukan struktur pembuluh darah. VEGF juga dapat menarik sel prekursor hematopoietik dan endotel dari sumsum tulang masuk ke dalam sirkulasi peredaran darah. (Sardjono dan Sandra, *n.d.*, 2014).

Matrix metalloproteinase adalah enzim yang berperan penting dalam *breakdown* dan *remodeling matriks ekstrasel* (ECM) (Sherwood, 2011). MMP termasuk dalam keluarga besar *endopeptidase* yang bergantung pada kalsium dan mengandung seng yang memiliki kemampuan untuk membelah *matriks ekstraseluler* (Ke *et al.*, 2021). MMP dapat dipakai sebagai penanda diagnostik dan prognostik pada beberapa tumor payudara, paru, kelenjar liur dan usus besar (Susilo dan Heriyawati, 2014). MMP pada endometriosis berubah pada tingkat sel, dalam transisi epitel-mesenkim (EMT), migrasi sel, dan invasi, sedangkan pada tingkat jaringan/organisme akan berubah pada aspek angiogenesis, fibrosis, dan imunologis (Ke *et al.*, 2021). Menurut Beker, Aktivitas matriks metaloproteinase diregulasi oleh inhibitor-inhibitor jaringan spesifik yaitu ekspresi sejumlah matriks metaloproteinase (MMP-1, MMP-2, MMP -3, dan MMP-9). MMP-2 dan MMP-9 dapat berinteraksi dengan kolagen melalui tiga domain fibronectin tipe-II (Ke *et al.*, 2021).

Organ reproduksi pada wanita yang memiliki reseptor vitamin dan enzim dalam sintesa Vitamin D adalah endometrium. Vitamin D merupakan prohormon yang berperan penting dalam penyerapan kalsium di dalam usus yang juga memainkan peran penting dalam fungsi kekebalan dan reproduksi (Galoiu, 2015). Vitamin D berperan dalam memodulasi kondisi inflamasi dan proliferasi sel endometriotik (Giampaolino *et al.*, 2019). Adanya ekspresi reseptor vitamin D (VDR) dan enzim pengaktif vitamin D (enzim 1- α -hydroxylase (CYP27B1) berkaitan dengan fungsi imunomodulasi serupa dengan sitokin (Prietl *et al.*, 2013). Kelompok makanan dan nutrisi vitamin A, C, E berkorelasi dengan endometriosis, banyak diteliti dan menunjukkan hasil tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik karena efek anti oksidan yang besar, memainkan peran penting pada peroksidasi lipid dan disarankan menggunakan pilihan terapi lain (Soave *et al.*, 2018).

Terapi endometriosis yang ideal adalah menyelamatkan fungsi endometrium wanita dengan melakukan identifikasi target spesifik pada jalur yang mengatur pertumbuhan dan invasi lesi endometriosis. Lesi endometriosis melakukan metastasis melalui pembuluh darah hematogen atau limfatogen (Galoiu, 2015). Obat-obatan, hormonal, bedah dan kombinasi keduanya adalah terapi pada endometriosis yang ada pada saat ini (Luqyana dan Rodian, 2019). Pemberian vitamin D dalam patogenesis maupun sebagai terapeutik pada endometriosis masih sedikit (Cermisoni *et al.*, 2018). Vitamin D juga terlibat dalam fisiologi rahim. Sel-sel endometrium mampu mensintesis 1,25(OH)₂D, berkat ekspresi bentuk aktif

1- α hidroksilase dan sel stroma mengekspresikan VDR, menjadikan endometrium sebagai tempat sintesis ekstra ginjal 1,25(OH)₂D dan target 1,25(OH)₂D. Peran biologis vitamin D dalam patogenesis endometriosis tampaknya masuk akal tetapi kompleks. Wanita yang terkena endometriosis menunjukkan peningkatan ekspresi mRNA, hal ini berarti terjadi percepatan metabolisme vitamin D, mengurangi efek pengaturan anti-inflamasi dan kekebalannya, sehingga mengurangi toleransi kekebalan akhir (Soave *et al.*, 2018).

Angiogenesis penting dalam pembentukan lesi endometriosis dan pertumbuhannya di lokasi ektopik. (Sekiguchi *et al.*, 2019). Pembentukan dan perkembangan lesi ektopik memerlukan vaskulogenesis agar lesi dapat dipertahankan (Ke *et al.*, 2021). Angiogenesis berasal dari vaskularisasi terdekat atau inkorporasi sel prekursor endotel yang bersirkulasi di dekat lokasi vaskularisasi (Burney and Giudice, 2012; Capobianco, 2013). Angiogenesis utamanya dimediasi oleh *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan reseptornya (Sekiguchi *et al.*, 2019). Vitamin D di endometrium dapat menekan ekspresi *cyclooxygenase 2* (COX 2), sehingga menurunkan kadar IL-6, TNF dan PG (Giampaolino *et al.*, 2019; Soave *et al.*, 2018). Sudah diketahui bahwa vitamin D adalah pro hormone berperan dalam memodulasi kondisi inflamasi dan proliferasi sel endometriotik (Giampaolino *et al.*, 2019). Berdasarkan hasil systematic review yang dilakukan oleh Kalaitzopoulos, *et.al* tahun 2020 ; vit D telah terbukti memiliki tindakan imunomodulator yang relevan dengan endometriosis dibuktikan dengan pemberian turunan sintesis vitamin D yang

menghasilkan pengurangan perkembangan endometriosis dan peradangan peritoneum. Penelitian laboratorium pada pasien endometrioma yang dilakukan oleh Misysitha tahun 2016 menunjukkan Vitamin D menurunkan respon inflamasi yang diinduksi IL-1 β - atau TNF- α sehingga ekspresi MMP-2 dan MMP-9 menurun melalui inhibisi nuclear factor- κ B (Miyashita *et al.*, 2016). Vitamin D juga menurunkan ekspresi gen VEGF-A pada stroma lesi endometriosis, serta dapat menurunkan kadar VEGF pada beberapa penyakit seperti PCOS (Delbandi *et al.*, 2016; Irani *et al.*, 2016; S. Liu *et al.*, 2016).

Pemberian vitamin D dalam patogenesis maupun sebagai terapeutik pada endometriosis masih sedikit (Cermisoni *et al.*, 2018). Penelitian tentang nutrisi dan kelompok makanan yang berkorelasi dengan endometriosis baru terbatas menentukan potensi faktor risiko penyakit dalam patogenesis endometriosis, makanan sebagai sumber antioksidan tidak terbukti berpengaruh terhadap endometriosis. (Soave *et al.*, 2018), Suplementasi vitamin D dapat memperbaiki berbagai sitokin pro inflamasi pasien Covid-19 baru baru ini menjadi relevan. Untuk itu peneliti tertarik untuk meneliti pengaruh pemberian vitamin D terhadap ekspresi VEGF dan ekspresi MMP-9 pada jaringan peritoneum mencit model endometriosis.

Penelitian ini rencana menggunakan sediaan vitamin D yang sudah ada yaitu vitamin D3 (*Cholecalciferol*) karena bentuk utama vitamin D pada manusia adalah vitamin D3 atau kolekalsiferol yang disintesis secara endogen dari 7- *dehydrocholesterol* (7-DHC) ketika kulit terpapar UVB, dari diet atau suplemen. (Liu *et al.*, 2016). Dosis vitamin D yang digunakan

dalam penelitian ini menggunakan dosis bertingkat sebagai kebaruan dalam penelitian ini.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian vitamin D dengan berbagai dosis dapat menurunkan Ekspresi VEGF pada mencit model endometriosis?
2. Apakah pemberian vitamin D dengan berbagai dosis dapat menurunkan Ekspresi MMP-9 pada mencit model endometriosis?
3. Apakah terdapat hubungan pemberian Vitamin D berbagai dosis dengan penurunan Ekspresi VEGF dan Ekspresi MMP-9 pada mencit model endometriosis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Membuktikan pemberian vitamin D berbagai dosis terhadap penurunan ekspresi VEGF dan ekspresi MMP-9 pada jaringan endometriosis mencit model endometriosis.

1.3.2 Tujuan khusus:

1. Membuktikan pemberian vitamin D dengan berbagai dosis dapat menurunkan Ekspresi VEGF pada mencit model endometriosis.
2. Membuktikan pemberian vitamin D dengan berbagai dosis dapat menurunkan Ekspresi MMP-9 pada mencit model endometriosis.

3. Membuktikan hubungan Pemberian Vitamin D berbagai dosis pada mencit model endometriosis dengan penurunan Ekspresi VEGF dan Ekpresi MMP-9

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Sebagai informasi ilmiah tentang mekanisme kerja vitamin D terhadap penurunan VEGF dan MMP-9 pada mencit model endometriosis.
2. Menambah referensi ilmiah untuk penelitian selanjutnya yang menggunakan Vitamin D pada endometriosis.

1.4.2 Manfaat Praktis

Mengembangkan penelitian selanjutnya dalam upaya pilihan terapi suportif untuk endometriosis dengan menggunakan Vitamin D .