

Peranan sel progenitor endotel sirkuler pada endometriosis

Triyana Sari

Bagian Biologi Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia
Email: triyanas@fk.untar.ac.id

ABSTRAK

Endometriosis merupakan suatu kelainan dimana terdapat jaringan endometrium diluar uterus dan diasosiasikan dengan perubahan imunitas baik seluler maupun humoral. Keadaan ini diduga memberikan kontribusi terhadap berkembangnya penyakit. Adanya pertumbuhan dan perkembangan jaringan endometrium ektopik, menunjukkan kemampuan sel tersebut untuk menempel dan tertanam ke dalam kavum peritoneum yang dalam hal ini membutuhkan adanya pembentukan pembuluh darah mikro melalui proses angiogenesis dan vaskulogenesis. Vaskulogenesis yang terjadi *post-natal* dikarakterisasikan dengan adanya mobilisasi sel dari produksi sumsum tulang atau sel progenitor endotel sirkular (EPCs) yang ada di jaringan ke dalam pembuluh darah sebagai respons dari sitokin atau iskemia pada jaringan. EPCs yang beredar adalah suatu harapan yang menarik untuk mengembangkan penetapan diagnostik berdasarkan EPC dan pendekatan terapeutik untuk endometriosis.

Kata kunci: endometriosis, angiogenesis, vaskulogenesis, EPCs

PENDAHULUAN

Endometriosis adalah salah satu kelainan ginekologi yang paling umum terjadi. Endometriosis didefinisikan sebagai suatu kelainan pada jaringan histologis yang mirip dengan endometrium diluar lokasi normalnya, yaitu uterus.¹ Keadaan ini terjadi akibat sel endometrium diluar uterus memiliki aktivitas yang sama seperti sel endometrium normal.² Endometriosis biasanya terjadi pada usia produktif antara 25-35 tahun dan jarang terjadi pada *premenarche*.³ Kelainan ini sering terjadi dan dikaitkan dengan kasus infertilitas serta nyeri panggul pada wanita.⁴ Pengobatan yang ada saat ini adalah terapi hormon dengan menghambat fungsi ovarium dan memberikan

efek sementara, sedangkan terapi operatif morbiditasnya meningkat sejalan dengan luasnya lesi.¹ Saat ini endometriosis diasosiasikan dengan adanya perubahan imunitas baik seluler maupun humoral.² Keadaan tersebut berkaitan dengan perlunya neovaskularisasi pada endometriosis untuk menunjang pertumbuhan dan perkembangannya.¹ Oleh karena itu penghambatan angiogenesis dapat menjadi pilihan untuk pengobatan endometriosis.

PERUBAHAN SISTEM IMUN PADA ENDOMETRIOSIS

Monosit sirkuler dan makrofag peritoneal yang teraktivasi, pada perempuan dengan endometriosis, mempromosikan sel endo-

metriosis dengan mensekresi *growth factor* dan sitokin yang merangsang proliferasi endometrium ektopik dan menghambat fungsi *scavenger* sebagai eliminator sel tersebut. Respon imun seluler yang terganggu dapat mengganggu efektivitas bersihan sel endometrium yang refluks ke dalam kavum peritoneum. Sitokin dan *growth factor* muncul untuk merangsang penempelan dan pertumbuhan endometrium ektopik dengan memfasilitasi perlekatan pada permukaan peritoneum dan merangsang proliferasi dan angiogenesis.²

Abnormalitas imunologik yang luas telah dijelaskan pada wanita dengan endometriosis. Cairan peritoneal pada wanita yang terkena endometriosis mengandung sel imun yang jumlahnya meningkat. Namun aktivitas sel tersebut akan mempromosikan penyakit daripada membuang sel debris dari cavum peritoneum.² Defek pada mekanisme imun selular (dimediasi oleh makrofag dan sel *natural killer*) mengganggu pengenalan normal dan pembersihan dari refluks debris endometrial melalui respon imun/inflamasi, memberikan kesempatan sel endometrial dan fragmen jaringan untuk menempel pada sel mesotelial peritoneal dan menginvasi ke dalam matriks ekstraseluler dimana sel tersebut

dapat tinggal dan berproliferasi. Sel imun pada cairan peritoneal wanita penderita endometriosis juga mensekresi bermacam-macam faktor humoral yang luas (sitokin dan *growth factors*) yang merangsang penempelan dan proliferasi dari endometrium ektopik dan angiogenesis lokal.² Gangguan fungsi imun mungkin menjadi predisposisi bagi perkembangan endometriosis atau penyakit lain yang lebih berat. Walaupun belum diketahui secara jelas apakah kelainan imunologik yang terlihat pada wanita dengan endometriosis merupakan penyebab atau merupakan akibat dari penyakit itu sendiri, dapat hampir dipastikan hal tersebut memegang peranan penting dalam pathogenesis penyakit tersebut.^{2,5}

Pada endometriosis terdapat bermacam-macam sitokin yang berperan. interleukin-1 (IL-1) berperan pada proses inflamasi dan respon imun, disekresi oleh monosit dan makrofag teraktivasi, limfosit T dan B, dan sel NK. IL-1 terdeteksi pada cairan peritoneal wanita dengan endometriosis dan terjadi peningkatan ekspresi dari reseptor IL-1. IL-1 merangsang perkembangan endometriosis dengan merangsang pelepasan *angiogenic factors* (*vascular endothelial growth factor* (VEGF), IL-6, IL-8) dan membantu sel endometrium yang masuk

ke dalam kavum peritoneal menghindar dari *immunosurveillance* dengan merangsang pelepasan *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) dari sel endometrium yang berkompetisi menempati situs pengenalan sel imun NK dan sel lainnya.² IL-8 merupakan sitokin angiogenik poten yang diproduksi oleh sel mesotelial, makrofag dan sel lain. Kadar IL-8 pada cairan peritoneal juga meningkat pada wanita dengan endometriosis. IL-8 merangsang perlekatan sel stroma endometrium ke protein matriks ekstraseluler, aktivitas metalloproteinase matriks dan proliferasi sel stroma endometrium dengan kadar tertentu. Hal ini membantu proses perlekatan dan pertumbuhan endometrium ektopik.^{2,6} *Monocyte chemoattractant protein-1* dan RANTES (*regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*) merupakan sitokin *chemo-attractant* yang merekrut makrofag ke dalam kavum peritoneum. Keduanya disekresi oleh bermacam-macam lekosit dan sel mesotelial dan endometrium, dan produksinya meningkat pada endometriosis ektopik. Ekspresi *monocyte chemoattractant protein-1* pada sel epitel endometriosis ektopik dan eutopik ditingkatkan oleh IL-1 yang distimulasi oleh estrogen. Sedangkan produksi RANTES pada sel

endometriosis ditingkatkan oleh sitokin lain yang terdapat pada cairan peritoneal.² *Tumor necrosis factor* (TNF- α) merupakan sitokin inflamasi yang diproduksi oleh limfosit teraktivasi, makrofag dan sel NK. Ekspresi TNF- α pada sel endometrium eutopik ditingkatkan oleh IL-1. Berdasarkan pengamatan, TNF- α meningkatkan perlekatan sel stromal yang dikultur ke sel mesotelial, hal ini mungkin memfasilitasi perlekatan endometrium ektopik ke peritoneum pada wanita dengan endometriosis.²

Walaupun mekanisme yang berperan pada munculnya lesi endometriosis masih menjadi perdebatan, namun tidak diragukan lagi *survival* jangka panjang dan proliferasi dari lesi endometriosis ini tergantung pada pembentukan pembuluh darah baru yang menjamin tersedianya suplai oksigen dan nutrisi. Lesi endometriosis memiliki karakterisasi khas dengan adanya pembuluh darah yang banyak. Untuk melekat dan tumbuh, endometrium ektopik memerlukan adanya suplai darah. Beberapa *growth factor*, termasuk *acidic* dan *basic fibroblast growth factor* dan *vascular endothelial cell growth factor* (VEGF), memiliki kemampuan untuk merangsang pertumbuhan sel endotel vaskuler secara

in vitro dan *in vivo* dan mereka diekspresikan oleh lesi endometriotik.⁵

Vascular endothelial growth factors (VEGF) merupakan mediator penting dari angiogenesis local yang diproduksi oleh monosit dan makrofag. Faktor pertumbuhan ini merangsang proliferasi sel endotel vaskuler dan berperan sebagai *chemo-attractant* untuk monosit. VEGF terutama diproduksi oleh kelenjar endometrium dirangsang oleh berbagai macam factor termasuk estrogen dan IL-1. Pertumbuhan vaskularisasi baru di sekitar jaringan ini dapat muncul melalui proses angiogenesis. Selain angiogenesis, terdapat kemungkinan pembuluh darah baru terbentuk dari sel progenitor endotel sirkular (EPCs) yang direkrut dan diinkorporasikan di daerah neovaskularisasi.⁵

PERUBAHAN EPIGENETIK DAN MOLEKULER PADA ENDOMETRIOSIS

Endometrium ektopik pada endometriosis menunjukkan ekspresi abnormal dari beberapa produk gen yang mendukung pathogenesis dari penyakit tersebut. Dibandingkan dengan endometrium normal, penempelan endometrium ektopik menghasilkan estrogen, prostaglandin dan sitokin yang berlebihan. Sel endometrium yang

bertahan saat refluks selain menunjukkan gangguan sistem imun, dapat juga menunjukkan adanya abnormalitas molekuler pada endometrium ektopik pada wanita dengan endometriosis.²

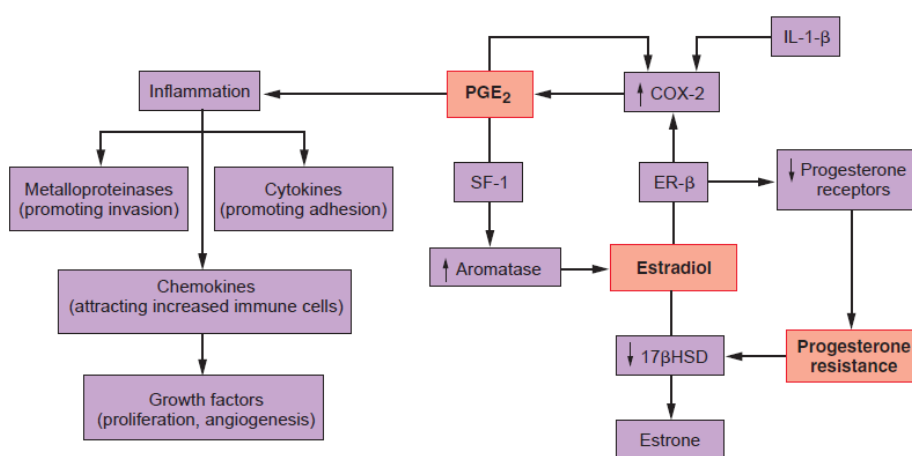
Pada wanita normal, tingkat produksi estrogen dan prostaglandin E₂ (PGE₂) rendah karena adanya aktivitas yang rendah dari enzim aromatase (untuk mediasi sintesis estrogen) dan *cyclooxygenase-2* (COX-2, mediasi sintesis prostaglandin). Selama fase sekretorik, progesterone menstimulasi aktivitas *17β-hidroxyteroid dehydrogenase* (17βHSD), yang mengubah estradiol menjadi estron. Pada wanita dengan endometriosis, aktivitas COX-2 dan aromatase meningkat pada endometrium ektopik yang mengakibatkan peningkatan estradiol di jaringan akibat peningkatan aromatase dan penurunan aktivitas 17βHSD dan kadar PGE₂ meningkat akibat aktivitas COX-2 yang meningkat.²

Endometrium ektopik dan eutopik pada wanita dengan endometriosis dapat dibedakan paling tidak dengan 3 cara: (1) Produksi estrogen lokal yang tinggi; (2) Produksi prostaglandin yang tinggi; (3) Resisten terhadap progesterone. Beberapa bukti mengindikasikan bahwa baik produksi maupun metabolisme estrogen

justru mencetuskan penyakit endometriosis.²

Estrogen pada wanita dengan endometriosis didapat dari 3 sumber utama. Seperti pada normal wanita pada umumnya, estrogen diproduksi oleh ovarium ke dalam sirkulasi dan dilepaskan langsung ke dalam kavum

peritoneal saat ovulasi, dan produksi pada jaringan adipose dan kulit melalui konversi dari sirkulasi androgen. Wanita dengan endometriosis mendapatkan sejumlah estrogen yang juga disintesis local, pada jaringan endometrium, yang menghasilkan satu set enzim steroidogenik, termasuk aromatase.²



Gambar 1. Mekanisme perubahan epigenetik dan molekuler pada endometriosis²

Overproduksi dari estrogen ini berkaitan dengan tingginya PGE₂, yang menstimulasi ekspresi seluruh gen yang mengkode enzim steroidogenik yang diperlukan untuk mensintesis estradiol dari kolesterol pada sel stroma endometrium. Aktivasi pada reseptor PGE₂ meningkatkan kadar *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP) yang merangsang ekspresi gen tersebut. PGE₂ dan cAMP meningkatkan ekspresi gen yang terdapat hanya pada sel endometrium ectopik dan tidak pada sel endometrium normal. Hal ini dapat terjadi

akibat adanya *steroidogenic factor-1* (SF-1) yang tidak terdapat pada sel endometrium normal. Pada sel endometrium ectopik yang terekspos PGE₂, SF-1 terikat dan tersusun dalam kompleks transkripsi yang nanti akan berinteraksi pada promotor dari gen dan menginduksi ekspresi gen tersebut.²

Selain itu, PGE₂ yang tinggi pada endometriosis merangsang respons inflamasi klasik, yang ditandai dengan meningkatnya produksi sitokin, *metalloproteinase* dan *chemokines*.

Peningkatan sitokin inflamasi mendorong perlekatan sel endometrium yang refluks ke dinding peritoneum dan *proteolytic membrane proteinases* mendorong implantasinya. Sedangkan peningkatan *chemokines* membuat jumlah sel imun menjadi meningkat.² Progesteron pada sel endometriosis tidak merangsang produksi asam retinoat yang menginduksi 17 β HSD sehingga konversi estradiol menjadi estron menjadi berkurang dan mengakibatkan kadar estradiol semakin meningkat. Selain itu pada sel endometriosis kadar progesteron reseptor (PR-A) juga sangat rendah, hal ini dikarenakan peningkatan ekspresi gen ER β yang menempati promotor ER α dan menekan aktivitasnya, sehingga banyak ER β yang melekat pada promotor PR sehingga menurunkan ekspresi PR². Mekanisme perubahan epigenetik dan molekuler dari sel endometriosis ini terangkum pada Gambar 1.

MEKANISME PEMBENTUKAN PEMBULUH DARAH

Perkembangan pembuluh darah timbul melalui 2 proses, yaitu angiogenesis dan vaskulogenesis. Angiogenesis merupakan pembentukan pembuluh darah mikro dari pembuluh darah yang sudah ada dan muncul melalui proses pertumbuhan dan intususepsi. Sedangkan vaskulogenesis

merupakan pembentukan pembuluh darah baru dengan proses migrasi dan diferensiasi dari sel progenitor angioblastik selama masa embrional dan perkembangan fetus. Vaskulogenesis yang terjadi *post-natal* dikarakterisasikan dengan adanya mobilisasi sel dari produksi sumsum tulang atau EPCs yang ada di jaringan ke dalam pembuluh darah sebagai respons dari sitokin tertentu atau iskemia jaringan. EPCs sirkuler ini kemudian direkrut oleh daerah neovaskularisasi, kemudian diinkorporasikan ke lapisan endotel vaskuler dan berdiferensiasi *in situ* menjadi sel endotel.⁵

EPCs dapat dibedakan menjadi 2 populasi sel yang muncul saat di kultur, yaitu *early* dan *late* EPCs. *Early* EPCs terutama mensekresi *angiogenic growth factors* yang mendukung rekrutmen dari kumpulan sel endotel yang matur dan merangsang pembelahan dan *survival*, sedangkan *late* EPCs menunjukkan aktivitas proliferasi yang tinggi dan langsung menginkorporasi endotel dari pembuluh darah yang baru terbentuk. *Late* EPCs berperan sebagai progenitor endotel, sedangkan *early* EPCs lebih sebagai populasi sel pro-angiogenik, yang secara tidak langsung mensupport perkembangan pembuluh darah baru

dengan stimulus lokal dari sel endotel jaringan.⁵

Pertumbuhan angiogenesis melalui beberapa proses bertahap. Setelah aktivasi *proangiogenic growth factor*, sel perivaskuler lepas dari dinding vaskuler dan sel endotel melepaskan protease yang mendegradasi membrane basal. Hal ini memungkinkan mereka bermigrasi ke sekeliling interstitium, yang mengakibatkan terbentuknya tunas kapiler dan tunas. Tunas ini kemudian memanjang melalui proliferasi sel endotel, bercabang dan saling berhubungan satu sama lain. Ini mengarah pada perkembangan perfusi darah pembuluh darah mikro, yang dindingnya distabilisasi lagi dengan perekrutan sel perivaskuler dan produksi komponen matriks ekstraseluler. Paling mungkin, vaskulogenesis post-natal dan pertumbuhan angiogenesis terjadi secara parallel pada lesi endometriosis.⁴ *Post-natal* vaskulogenesis ditandai oleh adanya perekrutan EPCs yang beredar dari sumsum tulang. Pada daerah yang mengalami hipoksia, sel tersebut akan menempel, berproliferasi dan akhirnya bergabung bersama endotel, dimana sel tersebut akan berdiferensiasi menjadi sel endotel yang matur. Hal tersebut dapat terjadi karena pada keadaan kerusakan jaringan dan atau hipoksia jaringan, jumlah sel EPCs meningkat cepat.

Mobilisasi EPC dimulai akibat peningkatan faktor endogen dalam darah yang mengarah pada aktivasi dari *hemopoetic stem cells*. Salah satu faktor yang berperan adalah VEGF dan *fibroblast growth factor-2* yang meningkat pada endometriosis. Selain itu tingginya estriol (E₂) menginduksi proliferasi, migrasi dan mobilisasi dari EPCs.⁵

Hipoksia pada sel endometriosis dikarenakan pada saat sel tersebut refluks melalui tuba fallopii ke dalam kavum peritoneum memiliki sedikit suplai darah pada awalnya, hal inilah yang kemudian merangsang regulasi perekrutan EPCs. Selain itu adanya lesi endometriosis diasosiasikan dengan perubahan mikrohemodinamik diantara perkembangan mikrovaskular tersebut, termasuk penurunan kecepatan aliran darah dari setiap pembuluh darah mikro. Hal inilah yang mendorong perekrutan EPCs ke lapisan endotel. Penghambatan perekrutan EPCs menurunkan vaskularisasi lesi endometriosis secara bermakna.⁵

KESIMPULAN

Mekanisme *postnatal* vaskulogenesis berperan pada patogenesis dari endometriosis. EPCs yang berasal dari sumsum tulang tidak hanya dapat

dideteksi pada perkembangan lesi endometriosis tapi penting pula untuk pembentukan lesi mikrovaskuler. EPCs yang beredar adalah suatu harapan yang menarik untuk mengembangkan penetapan diagnostik berdasarkan EPC dan pendekatan terapeutik untuk endometriosis. EPCs dapat digunakan sebagai *biomarker* untuk memprediksi resiko dan perkembangan progresivitas penyakit. Namun diperlukan analisis secara cermat untuk menentukan mekanisme yang berperan dalam mengatur mobilisasi dan perekrutan EPCs ke dalam lesi endometriosis dan mempelajari korelasi antara vaskulogenesis dan aktivitas serta progresivitas dari penyakit.

DAFTAR PUSTAKA

1. Djokovic D, Calhaz-Jorge C. Angiogenesis as a Theurapeutic Target in Endometriosis. *Acta Med Port.* 2014;27(4):489-97
2. Fritz MA, Speroff L. Endometriosis. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 8th ed. USA. 2011;1221-48
3. Varma R, Rollason T, Gupta JK,dkk. Endometriosis and the neoplastic process. *Society for Reproduction and Fertility.*2004
4. Schorge JO, et al. ed. Endometriosis. *Williams Gynecology.* USA. 2008;225-43
5. Laschke MW, Giebels C, Menger MD. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle. *Human Reproduction Update,* 17(5), 2011;628-36
6. Kats R, Metz CN, Akoum A. Macrophage Migration Inhibitory Factor Is Markedly Expressed in Active and Early-Stage Endometriotic Lesions. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* USA. 2002. 87(2):883–89