

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Endometriosis adalah penyakit peradangan kronis yang didefinisikan sebagai adanya jaringan mirip endometrium (kelenjar dan/atau stroma) ekstrapelvik, seperti permukaan visceral, peritoneal dan jaringan ikat di daerah ekstrapelvik.¹⁻⁵ Pembentukan dan pertumbuhan jaringan endometriotik tersebut bergantung pada estrogen, sehingga kebanyakan ditemukan pada wanita usia reproduktif dan mempunyai efek yang signifikan pada kualitas kehidupan sehari-hari, dan dapat mengurangi produktivitas kerja seorang wanita, serta biaya perawatan yang mahal.^{1,4} Studi terbaru pada tahun 2022 menilai biaya langsung endometriosis berkisar US\$1.459 hingga US\$20.239 per pasien per tahun, dan biaya tidak langsung antara US\$4.572 dan US\$14.079.⁶

Endometriosis juga merupakan salah satu penyebab infertilitas. Sebuah penelitian menemukan bahwa 25-50% wanita infertil mengalami endometriosis, dan 30-50% wanita endometriosis mengalami infertilitas. Selain itu, angka kekambuhan endometriosis cukup tinggi, yaitu diperkirakan sekitar 21,5% setelah 2 tahun dan 40-50% setelah 5 tahun.⁷ Endometriosis juga bisa bertransformasi menjadi suatu keganasan, *clear cell carcinoma*, meskipun angka kejadiannya jarang (0,7-1%) namun mempunyai prognosis yang buruk, progresifitas dan rekurensi yang tinggi.⁸

Endometriosis mempengaruhi wanita usia reproduktif dengan prevalensi sekitar 6-10 % di seluruh dunia.⁹⁻¹¹ Diperkirakan prevalensi endometriosis lebih tinggi di negara Asia terutama Asia Tenggara dan Jepang yaitu mencapai 15%.¹² Di

Indonesia, Prevalensi endometriosis sangat beragam dan bergantung pada banyak faktor.^{12,13} Hasil penelitian di RSUP Dr. M. Djamil Padang periode Januari 2017 sampai Oktober 2018 didapatkan 160 kasus pasien endometriosis. Kasus endometriosis banyak ditemukan pada usia 36-45 tahun (42,2%), menikah (87,7%), nullipara (61,7%), dan berupa endometrioma ovarium (44,8%).¹⁴

Lesi endometriotik dapat disertai perdarahan siklik dan berulang, pembentukan fibrosis dan kista progresif, menghasilkan peradangan kronis dengan peningkatan angiogenesis, dan perubahan fungsi kekebalan yang ditandai dengan gejala nyeri panggul kronis, dismenore, infertilitas, dispareunia, disuria, dan psikologis.^{9,15,16} Belum ada teori yang pasti penyebab endometriosis. Selama ini teori yang dianut adalah Teori Sampson, bahwa endometriosis berasal dari menstruasi retrograde. Namun, banyak lagi teori lain karena sekitar 90% wanita mengalami menstruasi retrograde, dan hanya 10% yang mengalami penyakit ini.¹⁷ Data epidemiologi menunjukkan pengaruh predisposisi genetik tetapi banyak penelitian yang dilakukan gagal dalam mengidentifikasi gen atau urutan gen nya.¹⁸

Disregulasi imun secara independen ataupun berhubungan dengan epigenetik juga diduga berperan dalam perkembangan endometriosis.¹⁸ Disregulasi imun dapat menyebabkan invasi endometrium kedalam miometrium yang menyebabkan adenomiosis. Pemicu disregulasi imun diduga karena kondisi disbiosis, yakni suatu kondisi ketidakseimbangan mikrobiota dalam tubuh manusia. Studi terbaru menyajikan bukti yang kuat bahwa ada hubungan ketidakseimbangan komposisi mikrobiota usus dan saluran reproduksi dengan kejadian endometriosis. Hal ini diduga karena disbiosis memicu perubahan respon imun dan mengganggu fungsi imun normal yang menyebabkan reaksi peradangan berupa peningkatan

sitokin proinflamasi yang dapat berkontribusi terhadap patogenesis endometriosis.^{18,19} Seiring waktu, disregulasi imun kronis menyebabkan suatu lingkungan yang kondusif untuk terjadinya peningkatan adhesi dan angiogenesis yang menjadi lingkaran setan terjadinya endometriosis.¹⁹

Suatu studi dari Departemen Obstetri dan Ginekologi RS Ramatibodi Universitas Mahidol dari Agustus 2020 sampai Januari 2021 membandingkan komposisi mikrobiota vagina dan *operational taxonomic unit* (OTU) antara pasien adenomiosis dan non adenomiosis, didapatkan kesimpulan bahwa terdapat perbedaan profil mikrobiota vagina pasien adenomiosis dan non adenomiosis. Pada pasien adenomiosis terdapat dominasi *community state type* (CST) III dan IV, sementara pada non adenomiosis didominasi oleh CST IV. *Lactobacillus* ditemukan dalam kondisi yang melimpah pada kedua grup ini.²⁰ Namun pada penelitian ini tidak digambarkan mengenai pasien endometriosis secara umum tapi terbatas pada adenomiosis.

Semua mikroorganisme, yaitu bakteri, virus, jamur, archae, dan protista yang hidup dalam tubuh manusia merupakan mikrobiota. Keseimbangan mikrobiota sangat penting terhadap kesehatan. Keseimbangan mikrobiota vagina dipengaruhi oleh keseimbangan mikrobiota saluran cerna. Filum bakteri yang dominan di saluran pencernaan adalah *Firmicutes* dan *Bacteroidetes*. Genus *Lactobacillus* yang merupakan mikrobiota penghasil asam laktat yang hidup di epitel vagina termasuk kedalam filum *Firmicutes*.²¹

Spesies *Lactobacillus* menunjukkan peran mikroba secara kompetitif menyingkirkan patogen oportunistik yang menghuni relung fungsional di usus, menghalangi perlekatan patogen pada epitel serta membunuh patogen secara

langsung dengan memproduksi asam laktat, asam asetat, asam propionat, bakteriosin, dan spesies oksigen reaktif (ROS) (Dempsey dan Corr, 2022). Selain peran mikroba, spesies komensal *Lactobacillus* mengatur respon imun adaptif dan bawaan dengan menginduksi sel T, sel *Natural killer* (NK), diferensiasi makrofag, produksi sitokin dan merangsang *Toll Like Receptors* (TLRs). Mereka juga menunjukkan efek imunomodulator dengan meningkatkan ekspresi sel B penghasil imunoglobulin-A (IgA) di patch Peyer di lamina propria, di mana mereka memblokir adhesi patogen ke epitel usus (Cristofori *et al*, 2021). Semakin banyak bukti yang mendukung peran *Lactobacillus* dalam menekan respon inflamasi dengan menurunkan T-helper 17 (Th17) dan sitokin khususnya interleukin-17F (IL-17F) dan *tumor necrosis factor - alpha* (TNF- α).²¹

Endometriosis diduga erat berkaitan dengan disregulasi imun karena ada karakteristik penyakit autoimun pada endometriosis seperti penurunan apoptosis dan peningkatan sitokin. Sementara itu, interaksi antara sistem imun dan mikrobiota usus memainkan peranan penting dalam keseimbangan imunitas.²² Yu dkk. menyelidiki profil mikrobiota usus yang terkait dengan pasien dengan endometriosis stadium 3/4. Mereka menemukan bahwa keragaman mikrobiota usus pada pasien endometriosis menurun dan rasio *Firmicutes/Bacteroidetes* meningkat.(Shan *et al.*, 2021).²² Selain itu, mikrobiota usus mensekresi β -glukoronidase dan β -glukosidase, dan produk ini menyebabkan degradasi estrogen, meningkatkan reabsorpsi *free estrogen* dan meningkatkan jumlah estrogen dalam sirkulasi. Analisis genom mikroba menunjukkan bahwa bakteri-bakteri dalam mikrobiota usus memproduksi β -glukoronidase seperti *Bacteroid*, *Bifidobacterium*, *Escherichia coli* and *Lactobacillus*. Pada tinja pasien endometriosis ditemukan

E.Coli dalam jumlah yang banyak. Disimpulkan dalam satu penelitian bahwa mikrobiota usus memicu peningkatan jumlah estrogen dalam sirkulasi yang menciptakan lingkungan hiperestrogenik pada kejadian endometriosis (Qi et al., 2021).²²

Estrogen meregulasi lingkungan mikro saluran reproduksi bagian bawah dengan meningkatkan ketebakan epitel, peningkatan glikogen dan sekresi mukus, dan secara tidak langsung menurunkan pH vagina dengan meningkatnya kelimpahan *Lactobacillus* dan asam laktat.²² Sumber utama mikrobiota vagina berasal dari mikrobiota usus melalui sistem limfatik dan sirkulasi darah. Pada kondisi normal, vagina dihuni oleh dominansi spesies *Lactobacillus* yang menghasilkan asam laktat yang mempertahankan pH vagina normal (4,0-4,5) sehingga menjadi sistem pertahanan dari bakteri patogen.²³

Pengetahuan tentang gambaran mikrobiota yang terdapat pada vagina wanita yang sehat dan mikrobiota vagina pasien endometriosis masih sangat terbatas. Keterbatasan data ini memicu penulis untuk melakukan penelitian cross sectional - age matching untuk membandingkan mikrobiota vagina antar pasien dengan dan tanpa endometriosis. Karena kurangnya pemahaman tentang hubungan di antara mereka, mengidentifikasi mikrobioma terkait endometriosis dan tanpa endometriosis dapat membantu pemahaman patogenesis dan pada akhirnya dapat mengarah pada tatalaksana terbaru untuk endometriosis.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dari latar belakang tersebut, maka peneliti merumuskan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana profil mikrobiota vagina pada pasien endometriosis ?
2. Bagaimana profil mikrobiota vagina pada pasien tanpa endometriosis ?
3. Bagaimana perbandingan profil mikrobiota vagina pada pasien endometriosis dan tanpa endometriosis ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan profil mikrobiota vagina pada pasien endometriosis dan tanpa endometriosis.

1.3.3. Tujuan Khusus

1. Mengetahui profil mikrobiota vagina berdasarkan filum dan genus pada pasien endometriosis.
2. Mengetahui profil mikrobiota vagina berdasarkan filum dan genus pada wanita tanpa endometriosis
3. Mengetahui perbandingan profil mikrobiota vagina berdasarkan filum dan genus pada pasien endometriosis dan tanpa endometriosis

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

Sebagai sarana belajar dan memperoleh pengalaman tentang penelitian, meningkatkan pengetahuan tentang perbandingan mikrobiota vagina pada pasien endometriosis dan tanpa Endometriosis

1.4.2 Bagi Institusi Pendidikan

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi sumber referensi tentang profil mikrobiota vagina pada pasien endometriosis dan tanpa endometriosis dan perbandingan profil mikrobiota vagina pada pasien endometriosis dan tanpa endometriosis

1.4.3 Bagi Keilmuan

Hasil penelitian ini diharapkan menjadi sumber referensi keilmuan baru mengenai perbandingan profil mikrobiota vagina pada pasien endometriosis dan tanpa endometriosis khususnya untuk lembaga pendidikan di Universitas Andalas.

1.4.4 Bagi Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat sebagai tambahan data dan informasi untuk pengembangan penelitian lain di bidang yang sama.



