

PENGARUH DIOXIN TERHADAP ENDOMETRIOSIS

Oleh : Dr Hj. Putri Sri Lasmini, SpOG(K)

Abstrak Endometriosis adalah masalah ginekologi yang sering ditemui, namun penyebab pastinya belum diketahui. Penelitian pada binatang (*non human primates*) menunjukkan bahwa paparan oleh dioxin 2,3,7,8- *tetrachlorodibenzo-pdioxin* (TCDD) berhubungan dengan peningkatan prevalensi dan keparahan penyakit. Penelitian lain menunjukkan bahwa *dioxin-like compound* juga memiliki efek seperti dioxin. TCDD dan *dioxin-like PHAHs* diduga mempunyai efek dalam patofisiologi endometriosis melalui beberapa mekanisme : Aktifasi pro-carcinogen, gangguan sintesis dan metabolisme estradiol, gangguan produksi proinflammatory growth factor atau sitokin dan Mis-ekspresi enzim-enzim remodeling jaringan.

Kata Kunci: *endometriosis; polusi lingkungan; dioxin; TCDD; PCBs; dioxin-like compound*

Pendahuluan

Penderita endometriosis mengeluhkan keluhan yang bervariasi dengan keluhan nyeri perut bawah sebagai keluhan utama. Endometriosis bertanggung jawab terhadap lebih dari 100.000 kejadian histerektomi setiap tahun. Permasalahan sekarang adalah adanya fakta bahwa penyakit ini meningkat pada penderita usia muda. Diperkirakan bahwa insiden endometriosis meningkat tinggi sejak Perang Dunia II. Sebelum tahun 1921, hanya ada 20 laporan kejadian endometriosis ini pada literatur diseluruh dunia. Endometriosis terjadi apabila *endometrial-like tissue* mulai tumbuh pada tempat yang tidak seharusnya, bisa pada rongga abdomen atau rongga pelvik, namun kadang juga bisa tumbuh di paru, lengan atau tempat lain. Pertumbuhan jaringan ini juga dipengaruhi oleh sinyal hormonal pada siklus menstruasi, tumbuh dan meluruh setiap bulan. Berbeda dengan darah menstruasi dalam kavum uteri yang bisa dikeluarkan selama proses menstruasi, sisa jaringan endometrium pada endometriosis tidak mempunyai muara keluar. Sehingga menimbulkan *internal bleeding*, inflamasi dan masalah lainnya.

Ada 4 hal yang masih menjadi pertanyaan terhadap endometriosis :

1. Bagaimana bisa jaringan endometrium pada kavum uteri bisa tumbuh pada tempat lain? Satu hipotesa yang menerangkan hal ini adalah bahwa jaringan endometrium terbawa oleh aliran

balik darah haid ke dalam rongga abdomen atau melalui aliran darah atau aliran limfe dan tumbuh pada tempat yang lebih jauh.

2. Kenapa sistim imun tidak mampu mencegah jaringan endometriosis tersebut untuk tumbuh dan berkembang?. Penelitian terakhir menemukan bahwa penderita endometriosis ternyata juga mengalami gangguan sistim imun, sehingga dianggap disfungsi sistim imun merupakan penyebab awal terjadinya endometriosis.

3. Kenapa sebagian wanita bisa menderita endometriosis berat sementara wanita lain tidak sama sekali?. Kemungkinan faktor herediter sebagai faktor resiko endometriosis, melibatkan multipel gen, namun faktor lingkungan juga mungkin berpengaruh. Dari percobaan pada kera Rhesus dan tikus rodentdioxin meningkatkan resiko terjadinya endometriosis.

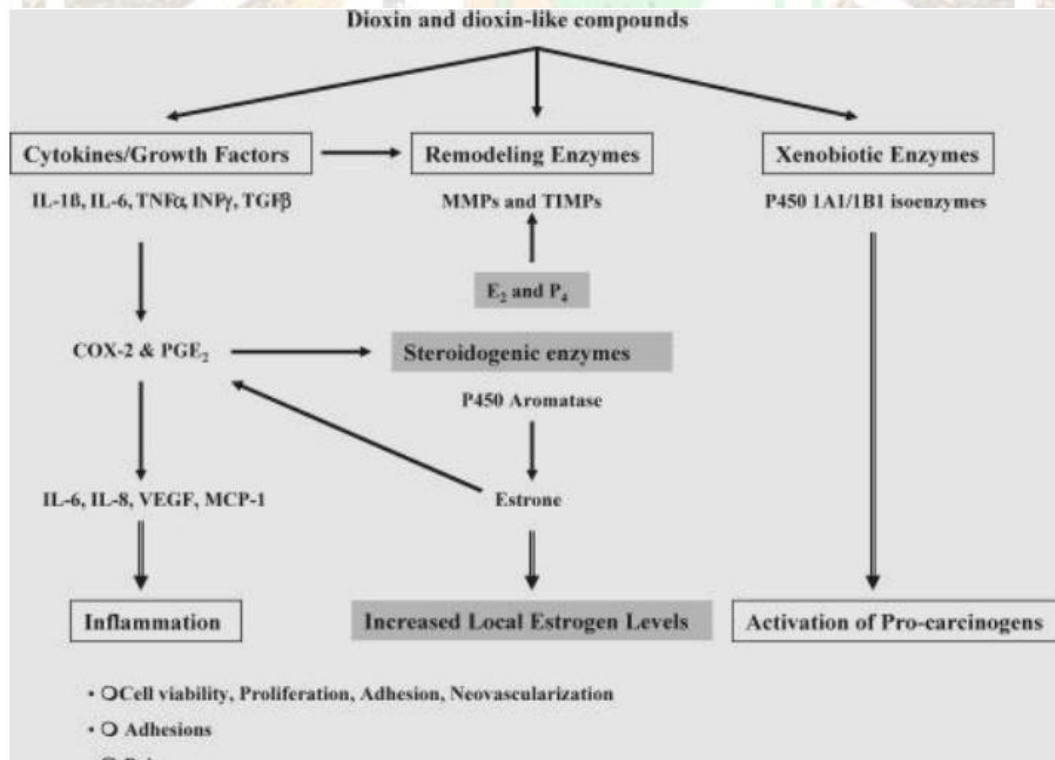
4. Kenapa terjadi perubahan pola kejadian endometriosis setelah jangka waktu yang lama?. Seperti dinyatakan sebelumnya bahwa insiden endometriosis lebih banyak saat ini dibanding dengan pertengahan abad ke-20 dan data juga menunjukkan bahwa onset kejadian endometriosis menjadi lebih dini dan lebih berat.

Dioxin and Dioxin-like Compounds

Beberapa penelitian terbaru menduga bahwa 2,3,7,8-*tetrachlorodibenzo-p-dioxin* (TCDD) dan *dioxin-like compounds* mempunyai peranan penting

dalam patogenesis endometriosis. TCDD adalah bentuk utama *polyhalogenated aromatic hydrocarbons* (PHAHs). Kelompok PHAH terdiri atas *polychlorinated dibenzo-p-dioxins* (PCDDs), *dibenzofurans* (PCDFs), dan *biphenyls* (PCBs). Mekanisme kerja TCDD dan *dioxin like compound* diperantarai oleh reseptor *aryl hydrocarbon* (AhR), suatu *helix-loop-helix transcription factor*. Setelah terjadi ikatan ligan dengan reseptor, maka kompleks ini akan ditranslokasikan ke nukleus melalui AhR nuclear translocator (ARNT), tempat terjadinya ikatan DNA, dan proses transkripsi dimulai. Gen yang berperan adalah Sitokrom P-450, serta gen-gen yang berperan dalam proses pertumbuhan, diferensiasi sel, dan inflamasi. Senyawa yang menyerupai dioxin dapat memperkuat efek kerja senyawa dioxin melalui ikatan khusus dengan AhR serta potensinya tergantung afinitas AhR, sehingga senyawa-senyawa ini tetap dimasukkan ke dalam kelompok “dioxin”. TCDD dan *dioxin like* PCDDs dan PCDFs adalah hasil sampingan dari

Industri dan proses pembakaran. Sementara PCBs telah digunakan secara luas pada produk komersil. Dioxin tahan terhadap proses degradasi, dan karena sifatnya yang lipofilik, maka dioxin akan terakumulasi pada penghuni tingkat tertinggi rantai makanan. Dalam populasi yang besar, tampaknya sumber kontaminasi TCDD dan PHAHs adalah dari memakan makanan yang tercemar dengan zat tersebut, namun paparan langsung mungkin terjadi selama perang atau akibat paparan ditempat industri. Di negara maju paparan oleh PHAHs menimbulkan kadar TCDD didalam darah mencapai 1 sampai 5 *part per triliun*. Meskipun efek toksik TCDD pada binatang sudah jelas namun pengaruhnya pada manusia masih belum diketahui. Sehingga diambil suatu kesimpulan bahwa peningkatan konsentrasi TCDD dan *dioxin-like compound* dalam darah dan jaringan mungkin ikut berperan dalam patogenesis penyakit yang mengganggu sistem endokrin dan sistem imun pada hewan coba dan manusia, dan salah satu penyakit tersebut adalah endometriosis



Mekanisme Dioxin dan Dioxin Like Compound Dalam Patogenesis Endometriosis

TCDD dan *dioxin-like* PHAHs dipercaya mempunyai efek dalam patofisiologi endometriosis melalui mekanisme:

1. Aktifasi pro-carcinogen
2. Gangguan sintesis dan metabolisme estradiol
3. Gangguan produksi proinflammatory growth factor atau sitokin
4. Mis-ekspresi enzim-enzim remodeling

Penelitian terakhir pada tikus dengan defisiensi AhR, didapatkan bahwa AhR dan gen pengatur AhR memiliki peranan penting pada pembentukan sistem imun, serta pada keberhasilan reproduksi dan pertahanan terhadap benda asing. Penelitian pada hewan coba lain menemukan gen pengatur AhR ini terdapat dalam endometrium. Pada kelinci, terjadi perubahan mRNA AhR selama proses proinflamasi, implantasi dan kehamilan. Protein AhR ini terdeteksi pada uterus manusia serta endometrium ektopik dan mRNA dari AhR serta ARNT diekspresikan dari jaringan ini baik pada penderita endometriosis atau tidak. Pemberian TCDD pada endometrium manusia meningkatkan ekspresi AhR mRNA dan mRNA dari gen P-450 A1. Pada endometriosis ovarium, ekspresi mRNA AhR meningkat sampai 8,7 kali lipat dibanding dengan endometrium normal. Dari penelitian-penelitian tersebut diduga bahwa endometrium hewan dan manusia adalah target organ dari mekanisme kerja dioxin. Salah satu mekanismenya adalah melalui perangsangan produksi estrogen yang abnormal di endometrium. Sel-sel endometrium menunjukkan peningkatan ekspresi P-450 aromatase, yang artinya bahwa lesi endometriosis tersebut mampu mensintesis estrogen sendiri secara *de novo*. Pada penderita endometriosis berat yang telah menopause dan gagal dengan terapi konvensional, lesi bisa mengalami

regresi setelah pengobatan dengan aromatase inhibitor. Sehingga diduga bahwa dioxin menyebabkan endometriosis melalui induksi ekspresi isoenzim P-450 dan peningkatan estrogen cathecol, akibatnya terjadi *chronic exposure*. Disamping itu efek inflamasi dari dioxin juga mempunyai peranan dalam patogenesis endometriosis. Pertumbuhan dan remodeling endometrium dipengaruhi oleh hormon sex melalui mediator yang dihasilkan oleh sel imun dan endokrin, seperti sitokin proinflamasi (IL-1, IL-6, TNF α , INF γ), transforming growth factor (TGF α , TGF β s) dan enzim remodeling (MMPs). Adanya disregulasi sistem imun dalam membersihkan dan mencegah pertumbuhan sel endometrium dari aliran balik menstruasi ke rongga abdomen, dipercaya mendasari terjadinya pertumbuhan endometrium ektopik. Mediator inflamasi ini diketahui meningkat pada penderita endometriosis. TCDD dan *dioxin-like PHAHs* menyebabkan endometriosis melalui *chronic stimulation* dari sitokin proinflamasi, dimana diketahui sitokin proinflamasi ini terlibat dalam proses endometrial remodeling, proliferasi dan kematian sel.

Diantara banyak sitokin proinflamasi, diduga kuat yang terlibat banyak dengan dioxin adalah TNF α . Pemberian TCDD dan TNF α pada tikus rodent meningkatkan respon inflamasi leukosit dan infiltrasi makrofag dan netrofil ke dalam rongga abdomen akibat adanya antigen. Reaksi inflamasi peritoneum yang berlebihan akibat TCDD bisa dihambat dengan menetralkan aktifitas TNF. Paparan akut TCDD pada tikus rodent meningkatkan produksi TNF α oleh sel leukosit peritoneum dan sel leukosit perifer. Pada penderita endometriosis leukosit peritoneal teraktifasi dan sekresi TNF α dan IL-6 meningkat. Sel endometrium ektopik penderita endometriosis menunjukkan

pola ekspresi IL-6 dan IFN γ yang berbeda dari normal.

Dalam cairan peritonem penderita endometriosis didapatkan peningkatan kadar mediator inflamasi, *chemotactic* dan *neo-vascularization factor* seperti TNF α , IL-6, IL-8, MCP-1 dan VEGF. Sel endometrium ektopik ini mempunyai kemampuan memproduksi protein TNF, hal ini diketahui dari jaringan endometriosis ini ternyata memproduksi banyak *TNF α converting enzyme*. TNF α ini mempermudah terjadinya adhesi sel endometrium ektopik ini pada sel mesothelium peritonium serta merangsang proses angiogenesis. Oleh karena itu diperkirakan kerja TCDD pada sel leukosit perifer, leukosit peritonium dan leukosit endometrial dengan memberikan perangsangan kronik, sehingga terjadi peningkatan produksi TNF α dan mediator lainnya dalam jangka yang lama. Akibatnya adalah terjadi adhesi, neovaskularisasi dan proliferasi sel endometriosis. Dioxin meningkatkan produksi TNF α melalui induksi *inflammatory cytokine network*. Jadi dapat disimpulkan hubungan paparan dioxin, endometriosis berat, dan penurunan kemampuan sistem imun dalam mengeliminasi sisa *retrograde menstruation* dan selanjutnya sel-sel tersebut berimplantasi dan tumbuh. Hipotesa lainnya tentang terjadinya endometriosis adalah melalui perubahan proses remodeling jaringan. Pada percobaan tikus didapatkan pemberian estrogen meningkatkan pertumbuhan sel endometriosis ini dan pemberian progesteron malah sebaliknya. Progesteron bekerja dengan menghambat ekspresi MMP. Pemberian TCDD bersamaan dengan estrogen meningkatkan jumlah dan besar lesi endometriosis. Namun penambahan progesteron pada keadaan ini tidak memberikan efek penghambatan tumbuhnya lesi serta ekspresi MMP. Fakta ini menunjukkan bahwa progesteron mempunyai peranan dalam pengaturan MMP ini pada sel endometrium, dan TCDD tampaknya mengganggu fungsi progesteron ini.

Proses awal terjadinya endometriosis belum diketahui, namun kenyataan bahwa pengaruh dioxin yang jelas terhadap sitokin proinflamasi mengundang dugaan bahwa dioxin ikut berperan pada terjadinya endometriosis. Percobaan pada hewan ataupun secara *in vitro* mengungkapkan terjadinya perubahan sitokin peritoneal. Teraktifasinya *inflammatory cytokine network* ini diluar uterus merangsang COX-2 dan peningkatan PGE2 pada sel endometrium ektopik ini. Hasil akhir dari semua proses diatas adalah *chronic localized estrogen production*, penekanan fungsi progesteron, *mix-expression* dari enzim remodeling, munculnya aktifitas *matrix metalloproteinases* (MMP), dan perpanjangan usia sel endometriosis. Proses inflamasi kronik menyebabkan pembentukan lesi melalui pengaktifan mediator adhesi, neo-vascularisation dan keterlibatan leukosit. Sel-sel endometriosis ini akan terus tumbuh dan menyebar akibat adanya hambatan proses apoptosis dan penekanan aktifitas sitolitik dari leukosit. Peningkatan sensitifitas reseptor nyeri karena peningkatan prostaglandin dan terjadinya fibrosis mendasari terjadinya nyeri pelvis, adhesi dan infertilitas pada endometriosis.

KESIMPULAN Endometriosis masih menjadi masalah ginekologi yang penyebab pastinya belum diketahui serta berhubungan dengan tingginya angka morbiditas. Fakta-fakta dari hasil penelitian pada hewan coba menunjukkan bahwa endometriosis mempunyai hubungan yang erat dengan paparan oleh TCDD dan *dioxin-like PCB*. Hasil penelitian terakhir memperkirakan bahwa TCDD menyebabkan endometriosis melalui modulasi sistem kekebalan dan fungsi endokrin, namun bagaimana mekanisme pastinya masih belum jelas. Data-data hasil penelitian yang menyokong hipotesis bahwa paparan oleh TCDD dan *dioxin-like PCB* mengarah pada terjadinya endometriosis melalui perangsangan terjadinya inflamasi

kronik yang mengakibatkan peningkatan produksi estrogen dan gangguan fungsi progesteron dalam mengatur proses remodeling jaringan, dimana pada keadaan normal progesteron akan menghambat terjadinya endometriosis.

Referensi

1. Kogevinas M. Human health effects of dioxins: cancer, reproductive and endocrine system effects Human Reproduction Update, Vol.7, No.3 pp. 331±339, 2001
2. Steenland K, Deddens J, dan Piacitelli L. Risk Assessment for 2,3,7,8 Tetrachlorodibenzo-p-Dioxin (TCDD) based on an Epidemiologic Study American Journal of Epidemiology Vol. 154, No. 5. 2001
3. Yu J, et al. Combination of estrogen and dioxin is involved in the pathogenesis of endometriosis by promoting chemokine secretion and invasion of endometrial stromal cells. Human Reproduction Vol.23, No.7 pp. 1614– 1626, 2008.
4. Pauwels A, et al. The risk of endometriosis and exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls: a case-control study of infertile women. Human Reproduction Vol.16, No.10 pp. 2050–2055, 2001
5. Mayani IA, et al. Dioxin concentrations in women with endometriosis. Human Reproduction vol.12 no.2 pp.373–375, 1997

