



# Peranan Sel Punca Endometrium dalam Patogenesis Endometriosis

Grace Valentine<sup>1</sup>, Kanadi Sumapraja<sup>2</sup>

1. Lulusan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,

2. Bagian Imunoenkrinologi Reproduksi, Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia

## LATAR BELAKANG

Endometriosis adalah kelainan di mana jaringan endometrium dapat ditemukan di luar kavum uteri. Endometriosis diperkirakan merupakan kelainan ginekologik yang terjadi pada sekitar 6-10% wanita. Kondisi endometriosis dapat memicu masalah klinis serius pada wanita karena dapat berhubungan dengan kejadian nyeri panggul kronik, dan infertilitas pada wanita usia reproduksi.<sup>1</sup>

Sejak beberapa dekade terakhir telah banyak penelitian dilakukan untuk meningkatkan pemahaman mengenai penyebab penyakit ini. Salah satu hipotesis yang sering digunakan untuk menjelaskan terjadinya endometriosis adalah teori patogenesis Sampson (1929), yang dihubungkan dengan kejadian menstruasi retrograd. Beberapa teori lain juga telah diperkenalkan termasuk teori metaplasia, teori penyebaran limfogen atau hematogen serta hasil temuan lain yang mencoba menghubungkan kejadian endometriosis dengan karakteristik jaringan endometrium yang abnormal, faktor genetik, perubahan lingkungan peritoneum, penurunan fungsi imunitas, serta peningkatan kemampuan angiogenesis.<sup>2</sup> Dasar-dasar teori yang diajukan tersebut sebenarnya ditujukan untuk mencari penjelasan, mengapa jaringan endometrium memiliki tingkat *survival* yang tinggi meski berada di lingkungan di luar kavum uteri. Diperkirakan tingkat *survival* yang tinggi ini

disebabkan oleh karakteristik jaringan endometrium tersebut atau oleh kondisi lingkungan sekitar yang sangat mendukung. Berbagai pemikiran tersebut pada akhirnya memunculkan dugaan adanya keterkaitan antara mekanisme regenerasi jaringan endometrium dengan tingkat kemampuan *survival* jaringan endometrium di luar kavum uteri.

Lapisan endometrium adalah salah satu jaringan yang memiliki tingkat regenerasi yang cukup baik. Hal ini dibuktikan dengan selalu terbentuknya lapisan endometrium baru pada siklus haid berikutnya, meski sebelumnya telah terjadi peluruhan lapisan endometrium apabila tidak terjadi kehamilan. Lapisan endometrium yang luruh pada saat haid berasal dari lapisan fungsional. Oleh karena itu lapisan basal kavum uteri diperkirakan memiliki fungsi yang cukup esensial untuk proses regenerasi lapisan endometrium. Hal ini terbukti pada kasus Asherman Syndrome, kerusakan lapisan endometrium basal akibat tindakan kuret berlebihan dapat mengakibatkan gangguan regenerasi jaringan endometrium. Akibatnya pasien dapat mengalami amenorea sekunder.

Akhir-akhir ini peran sel punca dalam proses regenerasi jaringan pada umumnya telah banyak dibahas. Konsep regenerasi sel endometrium yang dimediasi oleh sel punca endometrium telah dipostulasikan sejak 35 tahun

yang lalu. Penulisan makalah ini ditujukan untuk menelaah kemungkinan adanya peran sel punca/ progenitor endometrium dalam patogenesis endometriosis.

## Sel Punca

Sel punca adalah sel yang mampu memperbaharui dirinya sendiri (*self-renewal*) dan memiliki kemampuan diferensiasi menjadi banyak tipe sel lain di dalam tubuh. Sel punca berdasarkan asalnya dapat dibagi menjadi **sel punca embrionik**, yang berarti berasal dari jaringan embrionik dan **sel punca dewasa**, yang berarti berasal dari jaringan dewasa. Berdasarkan kemampuan diferensiasi, sel punca embrionik memiliki plastisitas lebih tinggi dibandingkan dengan sel punca dewasa; berarti kemampuan diferensiasi sel punca embrionik akan lebih lebar dibandingkan dengan sel punca dewasa.<sup>3,4</sup> Kehadiran sel punca perlu dibuktikan dengan teridentifikasinya fungsi sel punca, yaitu klonogenisitas, kemampuan proliferasi, memperbaharui dirinya sendiri (*self-renewal*) dan diferensiasi.<sup>5</sup> Klonogenisitas adalah kemampuan sel tunggal untuk menginisiasi suatu koloni sel saat sel tunggal tersebut ditanamkan pada media *cloning* densitas rendah atau melalui dilusi terbatas. Cara ini digunakan untuk melakukan karakterisasi sel punca dewasa dan sel progenitornya serta mencari petanda sel punca.<sup>6</sup> Diferensiasi adalah perubahan fenotip sel akibat aktivitas ekspresi gen. Sel punca



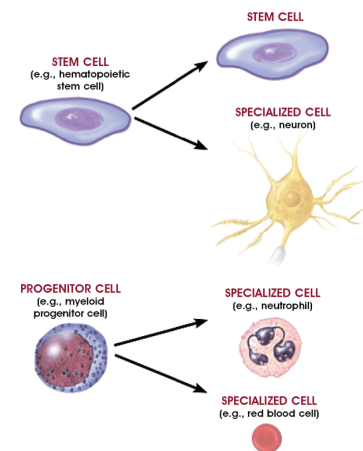
dewasa bersifat multipoten yang berarti sel punca dewasa hanya dapat berdiferensiasi menjadi komponen sel pada jaringan tempat sel punca dewasa ini berada.<sup>7</sup> Kemampuan pembaruan diri adalah kemampuan sel punca untuk memproduksi sel punca anak yang identik. Hal ini dapat dilakukan melalui pembelahan asimetris maupun pembelahan simetris. Pembelahan asimetris artinya menghasilkan satu sel anak yang identik dan satu sel anak yang telah terdiferensiasi.<sup>5</sup> Sementara itu pembelahan simetris akan menghasilkan 2 sel anak yang identik atau 2 sel progenitor *transit amplifying* (TA).

*Niche* sel punca adalah suatu lingkungan fisiologis yang spesifik bagi sel punca (sel *niche* bersama dengan matriks ekstraselular) dan memiliki fungsi regulasi terhadap sel punca.<sup>8</sup> Fungsi utama *niche* sel punca ini adalah untuk mendeteksi kebutuhan perbaikan dan penggantian jaringan, yang selanjutnya akan mengeluarkan sinyal-sinyal terhadap sel punca setempat untuk mengadakan proliferasi dan diferensiasi.<sup>9</sup>

**Regenerasi lapisan endometrium**

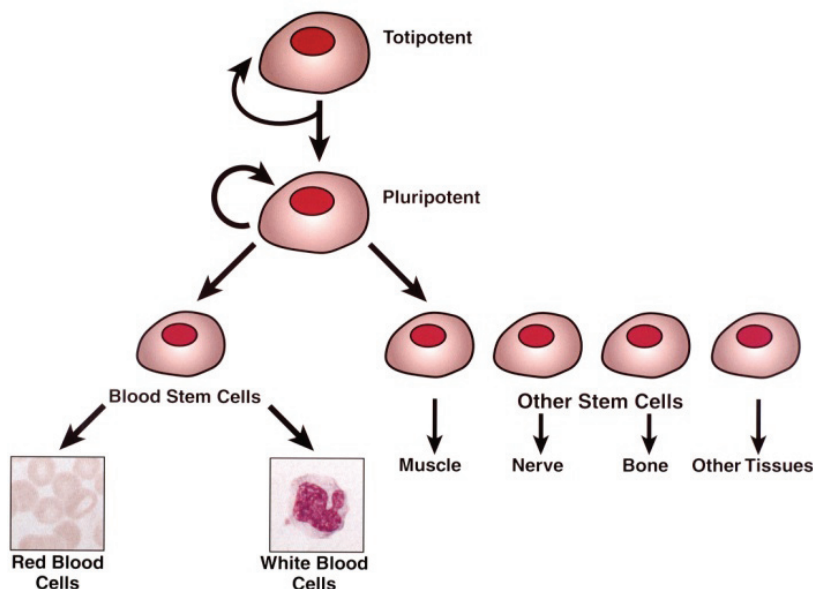
Lapisan endometrium merupakan salah satu jaringan di tubuh manusia

regenerasi lapisan fungsional dipicu oleh perubahan sekuensial hormon steroid selama siklus haid. Sebaliknya lapisan basalis hanya akan mengalami proliferasi minimal dan tidak sensitif terhadap perubahan hormonal selama siklus haid.



Gambar 1. Hirarki diferensiasi sel punca<sup>7</sup>

**Hierarchy of Stem Cells**



Sel progenitor atau *tissue-specific stem cells* hanya akan memiliki jalur diferensiasi tertentu saja dan hanya akan memiliki kemampuan pembaruan diri yang terbatas. Sedangkan sel TA yang dihasilkan selanjutnya dari sel progenitor anak akan memiliki properti yang terletak di antara sel punca dan sel yang telah berdiferensiasi; yaitu potensi proliferasi yang terbatas dan tidak mampu memperbarui diri. Selanjutnya sel TA akan melalui beberapa tingkat pembelahan sel progresif sebagai bagian dari amplifikasi selular dan kemudian mengalami diferensiasi terminal.<sup>8</sup>

yang sangat dinamis, karena mengalami regenerasi secara siklik pada tiap siklus haid. Pada dasarnya secara rutin lapisan endometrium akan mengalami proses regenerasi, diferensiasi dan peluruhan pada masa reproduksi.<sup>10</sup>

Lapisan endometrium manusia dapat dibagi menjadi 2 lapisan, yaitu lapisan basalis (*stratum basale*) dan lapisan fungsional (*stratum fungsionalis*) (2/3 atas). Lapisan basalis tidak ikut luruh pada saat haid dan bertanggung jawab dalam proses regenerasi lapisan fungsional pada siklus haid berikutnya. Proses proliferasi dan dife-

Adanya efek hormon steroid pada lapisan endometrium dibuktikan dengan adanya ekspresi reseptor hormon steroid pada lapisan endometrium. Hormon estrogen berfungsi mengendalikan *survival*, viabilitas, dan efek mitogenik melalui reseptor estrogen 1 (ESR1). Reseptor ESR1 merupakan reseptor estrogen yang cukup dominan ditemukan di lapisan endometrium. Sebaliknya reseptor estrogen 2 (ESR2) ternyata hanya sedikit diekspresikan di lapisan endometrium. Pengamatan selanjutnya menunjukkan bahwa ESR2 ternyata berfungsi memicu diferensiasi sel epitel melalui mekanisme regulasi negatif terhadap respon yang terjadi melalui ESR1.<sup>11</sup>

Pada fase proliferasi di mana hormon estrogen cukup dominan, terdapat aktivitas proliferasi endometrium yang cukup ekstensif sehingga terbentuklah lapisan fungsional. Namun saat mendekati ovulasi, tingkat proliferasi akan menurun secara gradual dan lapisan fungsional yang terbentuk akan mengalami diferensiasi di bawah pengaruh hormon progesteron yang merupakan hormon yang dominan pada fase sekresi. Pada fase sekresi, sel stroma akan mengalami reaksi



desidualisasi untuk mengantisipasi kemungkinan datangnya embrio. Apabila tidak terjadi kehamilan, seiring dengan menurunnya kadar progesteron, maka lapisan endometrium yang telah mengalami diferensiasi tersebut akan mengalami apoptosis.<sup>12</sup>

### Sel punca endometrium

Konsep kemampuan regenerasi lapisan endometrium oleh sel punca yang terdapat pada lapisan basalis endometrium telah dipostulasikan sejak 35 tahun yang lalu.<sup>13,14</sup> Meski demikian peran sel punca dalam proses regenerasi lapisan endometrium baru dapat dibuktikan beberapa tahun terakhir. Dalam suatu penelitian telah dibuktikan bahwa hasil kultur sel endometrium uterus ternyata mampu menghasilkan suatu koloni sel yang memiliki tingkat proliferasi tinggi. Hasil kultur tersebut diperkirakan merupakan suatu kelompok sel punca / sel progenitor. Hal ini membuktikan adanya *stem cell niche* pada lapisan endometrium.<sup>10</sup> Selanjutnya koloni sel hasil kultur tersebut ternyata terbukti pula memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel adiposit, sel otot polos, sel kondrosit dan sel osteoblas. Kelompok sel-sel tersebut ternyata memiliki jumlah yang relatif sama sepanjang siklus haid. Temuan ini menunjukkan bahwa jumlah sel punca di endometrium tidak bergantung pada kadar hormon dalam siklus haid. Aktivitas kelompok sel tersebut dapat terlihat baik pada fase proliferasi maupun fase sekresi. Hal ini menunjukkan peranan sel punca yang penting pada proses regenerasi endometrium. Potensi proliferasi sel punca pada lapisan endometrium akan tetap dipertahankan meski tidak ada lagi pengaruh hormon pada siklus haid yang fisiologis. Hal ini ditunjukkan dengan kembalinya proliferasi endometrium pada wanita pasca menopause yang menerima terapi sulih hormon.<sup>15</sup>

Asal sel punca yang terdapat pada lapisan endometrium masih menjadi bahan pertanyaan. Penelitian *Taylor HS* menyimpulkan adanya kemungkinan bahwa sel punca endometrium berasal

dari migrasi sel punca sumsum tulang melalui aliran darah perifer.<sup>16</sup> Namun penelitian yang lain juga menunjukkan mungkin sel punca tersebut memang berasal dari endometrium.<sup>10</sup>

Estrogen adalah hormon yang berperan cukup penting dalam proses proliferasi lapisan endometrium. Apakah hormon estrogen memiliki peran pada sel punca? Ekspresi reseptor estrogen (Esr1) pada sel punca/ sel progenitor endometrium telah diteliti *in vivo* pada model tikus *Label Retaining Cells* (LRC). Ternyata Esr 1 hanya diekspresikan oleh sebagian kecil sel-sel epitel dan stroma lapisan endometrium. Hal ini menunjukkan bahwa peran estrogen dalam stimulasi proliferasi LRC epitel kemungkinan besar dilakukan melalui mekanisme tidak langsung, yaitu melalui sinyal parakrin yang dilepaskan oleh sel *niche* stroma subepitel yang mengandung Esr1.<sup>17,18</sup> Pemikiran ini menunjukkan pentingnya peran sel *niche* stroma dalam mentransmisikan sinyal proliferasi kepada sel punca/ sel progenitor epitel. Faktor pertumbuhan yang diproduksi secara lokal diperkirakan berperan dalam regenerasi endometrium. Faktor pertumbuhan ini memediasi efek mitogenik estrogen dan efek diferensiasi progesteron melalui interaksi otokrin dan/ atau parakrin di antara sel epitel dan stroma.<sup>19</sup> Belum diketahui bagaimana ekspresi reseptor estrogen atau progesteron sel punca pada lapisan endometrium manusia.

### Peranan sel punca/ progenitor endometrium dalam patogenesis endometriosis

Kejadian endometriosis diperkirakan berhubungan dengan kemampuan proliferasi endometrium yang abnormal. Hal ini ditunjukkan dengan kemampuan proliferasi jaringan endometrium di luar kavum uteri yang berada di bawah pengaruh hormon siklus haid. Sel punca/ progenitor pada lapisan endometrium diperkirakan memiliki peran dalam patofisiologi penyakit ini. Pemikiran tersebut didukung dengan adanya teori yang menyatakan bahwa fragmen

endometrium yang lepas pada saat menstruasi dan mengalami menstruasi retrograd selanjutnya dapat mencapai rongga peritoneum.<sup>2</sup>

Pada 6-10% wanita dengan endometriosis, mungkin terjadi pelepasan sel punca/ sel progenitor dari lapisan basal endometrium bersamaan dengan fragmen endometrium yang berasal dari lapisan fungsional pada saat menstruasi. Selanjutnya sel-sel endometrium tersebut akan mencapai rongga peritoneum dan menempel pada lapisan peritoneum. Terdapatnya sel punca pada lesi endometriosis di bawah pengaruh hormon siklus haid diperkirakan akan mendukung kesintasan lesi endometriosis tersebut. Lesi endometriosis yang didukung kehadiran sel punca/ sel progenitor diperkirakan dapat bertahan lama sedangkan lesi yang hilang secara spontan mungkin berasal dari sel *Transit Amplifying* (TA) yang matur.<sup>20</sup>

Penelitian terbaru juga menemukan bukti monoklonalitas pada tiap lesi endometriosis. Hasil temuan ini mengindikasikan bahwa setiap fokus lesi endometriosis ternyata berasal dari satu sel progenitor.<sup>21</sup> Temuan ini berarti mendukung konsep endometriosis berasal dari sel punca.

### SIMPULAN

Penemuan sel punca/ progenitor endometrium melalui penelitian fungsional beberapa tahun terakhir telah membuka jalan baru untuk menemukan patogenesis endometriosis yang terkait dengan peran sel punca. Peran sel punca/ progenitor dalam patogenesis endometriosis diperkirakan dipicu oleh adanya suatu kejadian menstruasi retrograd yang juga membawa sel punca pada lapisan basal ke dalam rongga abdomen. Untuk memahami peran sel punca endometrium dalam patogenesis endometriosis secara jelas masih membutuhkan penelitian dan telaah kritis lebih lanjut.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364: 1789-99.
2. Sampson J. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into pelvic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14:422-425.
3. Bongso A, Richards M. History and perspective of stem cell research. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 827-842.
4. Shostak S. (Re)defining stem cells. *Bioessays* 2006; 28: 301-308.
5. Morrison SJ, Shah NM, Anderson DJ. Regulatory mechanisms in stem cell biology. *Cell* 1997; 88: 287-298.
6. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000; 100: 157-168.
7. Pellegrini G, Golisano O, Paterna P, Lambiase A, Bonini S, Rama P, De Luca M. Location and clonal analysis of stem cells and their differentiated progeny in the human ocular surface. *J Cell Biol* 1999; 145: 769-782.
8. Fuchs E, Segre JA. Stem cells: a new lease on life. *Cell* 2000; 100: 143-155.
9. Moore KA, Lemischka IR. Stem cells and their niches. *Science* 2006; 311: 1880-1885.
10. Chan RW, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biol Reprod* 2004; 70: 1738-1750.
11. Cooke PS, Buchanan DL, Lubahn DB, Cunha GR. Mechanism of estrogen action: lessons from the estrogen receptor-alpha knockout mouse. *Biol. Reprod.* 1998; 59: 470-475.
12. Brenner RM, Slayden OD, Rodgers WH., Critchley HO, Carroll R, Nie XJ, Mah K. Immunocytochemical assessment of mitotic activity with an antibody to phosphorylated histone H3 in the macaque and human endometrium. *Hum. Reprod.* 2003; 18: 1185-1193.
13. Prianishnikov VA. On the concept of stem cell and a model of functional-morphological structure of the endometrium. *Contraception* 1978; 18: 213-223
14. Padykula HA, Coles LG, McCracken JA, King NW Jr, Longcope C, Kaiserman-Abramof IR. A zonal pattern of cell proliferation and differentiation in the rhesus endometrium during the estrogen surge. *Biol Reprod* 1984; 31: 1103-1118.
15. Schwab KE, Chan RW, Gargett CE. Putative stem cell activity of human endometrial epithelial and stromal cells during the menstrual cycle. *Fertil Steril* 2005; 84: 1124-1130.
16. Taylor HS. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA* 2004; 292: 81-85.
17. Cervello I., Martinez-Conejero JA, Horcajadas JA, Pellicer A, Simon C. Identification, characterization and co-localization of label-retaining cell population in mouse endometrium with typical undifferentiated markers. *Hum. Reprod.* 2007; 22: 45-51.
18. Cooke PS, Buchanan DL, Lubahn DB, Cunha GR. Mechanism of estrogen action: lessons from the estrogen receptor-alpha knockout mouse. *Biol. Reprod.* 1998; 59: 470-475.
19. Gargett CE, Schwab KE, Chan RW. Hormone and growth factor signaling in endometrial renewal: Role of stem/ progenitor cells. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2008; 288: 22-29.
20. Gargett CE. Uterine stem cells: what is the evidence? *Hum. Reprod. Update* 2007; 13: 87-101.
21. Wu Y, Basir Z, Kajdacsy-Balla A, Strawn E, Macias V, Montgomery K, Guo SW. Resolution of clonal origins for endometriotic lesions using laser capture microdissection and the human androgen receptor (HUMARA) assay. *Fertil. Steril* 2003; 79 (suppl. 1): 710-717.