

Tampilan integrin $\alpha v \beta 3$ endometrium pada wanita infertil dengan penyakit radang panggul subklinik

E. SURJANA*
N. AFRIANA*
A. HESTIANTORO*
J. INDARTI**
F. KUSUMA**
G. PRATAMA***

Divisi Imunoendokrinologi Reproduksi, Divisi Sitopatologi**
Departemen Obstetri dan Ginekologi
Makmal Terpadu Imunoendokrinologi***
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/
RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta*

Tujuan: Diketuainya tampilan integrin $\alpha v \beta 3$ pada wanita infertil dengan penyakit radang panggul (PRP).

Rancangan/rumusan data: Penelitian bersifat klinis retrospektif.

Bahan dan cara kerja: Penelitian dilakukan pada 52 orang pasien infertilitas dengan penyakit radang panggul subklinik yang datang ke klinik Yasmin RSCM. Dilakukan biopsi endometrium pada hari ke 20-24 siklus haid. Hasil biopsi dianalisa dengan pemeriksaan imunohistokimia di Makmal terpadu RSCM-FKUI. Hasil pewarnaan dievaluasi untuk mendapatkan HSCORE.

Hasil: Didapatkan 26 sampel (50%) dengan intensitas lemah, 16 sampel (30,7%) dengan intensitas sedang, 5 sampel (9,6%) dengan intensitas kuat dan 3 sampel (5,7%) dengan intensitas sangat kuat.

Kesimpulan: Intensitas tampilan integrin endometrium yang rendah pada 50% pasien infertilitas dengan penyakit radang panggul subklinik, menunjukkan kemungkinan adanya kaitan sebab-akibat antara penyakit radang panggul dan kejadian infertilitas.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2006; 30-2:116-9]

Kata kunci: integrin $\alpha v \beta 3$, reseptivitas endometrium, hidrosalping, imunohistokimia.

Objective: To determine the expression of integrin $\alpha v \beta 3$ in endometrium of infertile women with subclinical pelvic inflammatory disease (PID).

Design/data identification: Retrospective study.

Materials and method: 52 infertile women with subclinical PID from Yasmin clinic RSCM were included in this study. The endometrial tissue sampling were collected at D20-24 of menstrual cycle, processed and stained immunocytochemically at integrated immuno-reproductive laboratory, faculty of medicine university of Indonesia. The staining results were assessed and judged based on HSCORE system.

Results: 26 endometrial tissue samples (50%) revealed a low staining of intensity, 16 samples (30.7%) revealed a medium staining of intensity, 5 samples (9.7%) showed a strong staining of intensity and 3 samples (5.7%) expressed very strong staining intensity.

Conclusion: A low intensity of integrin staining in the endometrium of 50% infertile women with subclinical PID may explain the association between infertility and subclinical PID condition.

[Indones J Obstet Gynecol 2006; 30-2:116-9]

Keywords: endometrial receptivity, hydrosalpinx, immunocytochemistry, integrin $\alpha v \beta 3$ endometrium.

LATAR BELAKANG

Integrin adalah kelompok molekul adhesi yang berfungsi dalam pengikatan sel-sel dan sel-matriks ekstraseluler. Merupakan glikoprotein heterodimer yang mengandung subunit α dan β . Saat ini telah ditemukan 22 molekul integrin yang berbeda, dan tersebar di seluruh tubuh. Integrin $\alpha v \beta 3$ ditemukan pada banyak tipe sel, termasuk sel endotel.^{1,2} Integrin $\alpha v \beta 3$, secara spesifik dijumpai di endometrium hanya pada hari saat jendela implantasi.³

Endometrium merupakan struktur yang aktif dan

dipengaruhi hormon, yang berperan penting dalam proses implantasi dan kehamilan.^{2,4} Selama siklus haid, endometrium mengalami berbagai perubahan yang diperlukan untuk implantasi embrio. Penelitian-penelitian menunjukkan implantasi blastokista terjadi pada hari ke-20 siklus haid pada siklus ideal 28 hari. Endometrium reseptif terhadap implantasi hanya dalam waktu yang sempit pada fase luteal, yang sering disebut sebagai jendela implantasi.² Pada manusia, jendela implantasi hanya terjadi pada waktu yang terbatas, yaitu pada hari ke 6 sampai ke 10 setelah ovulasi.⁵

Dalam dekade terakhir, dilakukan penelitian untuk mencari penanda spesifik untuk menilai reseptivitas endometrium. Banyak protein endometrium yang diusulkan menjadi penanda ini. Beberapa peneliti memfokuskan integrin sebagai penanda potensial, dan menemukan bahwa molekul integrin di epitel dan desidua mengalami perubahan pada saat implantasi.² Ditemukannya penanda reseptivitas endometrium memperjelas fungsi endometrium.⁴ Interaksi trofoblas dengan protein ekstraseluler sangat tergantung pada integrin. Sejak laporan pertama tentang integrin pada endometrium manusia, diketahui bahwa endometrium sangat unik dalam mengekspresikan integrin.²

Reseptivitas endometrium, ditandai dengan adanya integrin spesifik endometrium pada waktu tertentu, yaitu pada jendela implantasi (hari ke 20 - 24 siklus haid).⁴

Defek pada reseptivitas uterus menjadi salah satu penyebab infertilitas pada wanita, terutama berkaitan dengan defisiensi fase luteal, endometriosis, hidrosalping dan infertilitas dengan penyebab yang tidak diketahui.²

Pada satu penelitian mengenai ekspresi integrin pada wanita yang menjalani program fertilisasi in vitro (IVF), didapatkan bahwa ekspresi integrin $\alpha\beta 3$ yang rendah dapat menurunkan keberhasilan implantasi, walaupun ada beberapa kasus yang tetap mengalami kehamilan meskipun pewarnaannya negatif. Metode regulasi integrin $\alpha\beta 3$ di endometrium masih belum jelas. Diperkirakan progesteron yang menekan reseptor estrogen dan progesteron.⁶

Dilaporkan adanya penurunan angka kehamilan pada pasien IVF dengan hidrosalping unilateral atau bilateral. Diduga hidrosalping menyebabkan gangguan reseptivitas endometrium.⁴ Salpingektomi atau oklusi tuba proksimal sebelum proses IVF, mengembalikan angka kehamilan sesuai usia pasien dan faktor tuba selain hidrosalping.⁷

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui tampilan integrin $\alpha\beta 3$ endometrium wanita infertil dengan penyakit radang panggul subklinik pada saat jendela implantasi. Sehingga diharapkan pada pasien infertilitas dengan penyakit radang panggul, pengobatan yang adekuat akan meningkatkan reseptivitas endometrium.

BAHAN DAN CARA KERJA

Rancangan penelitian

Penelitian ini bersifat klinis retrospektif. Menilai tampilan integrin $\alpha\beta 3$ endometrium pada saat jen-

dela implantasi, pada wanita infertil dengan penyakit radang panggul subklinik.

Pasien

Populasi penelitian adalah wanita infertil dengan penyakit radang panggul subklinik yang datang ke klinik Yasmin RSCM. Diagnosis radang panggul ditegakkan secara klinis, laboratoris dan radiologis (dengan histerosalpingografi).

Evaluasi jaringan

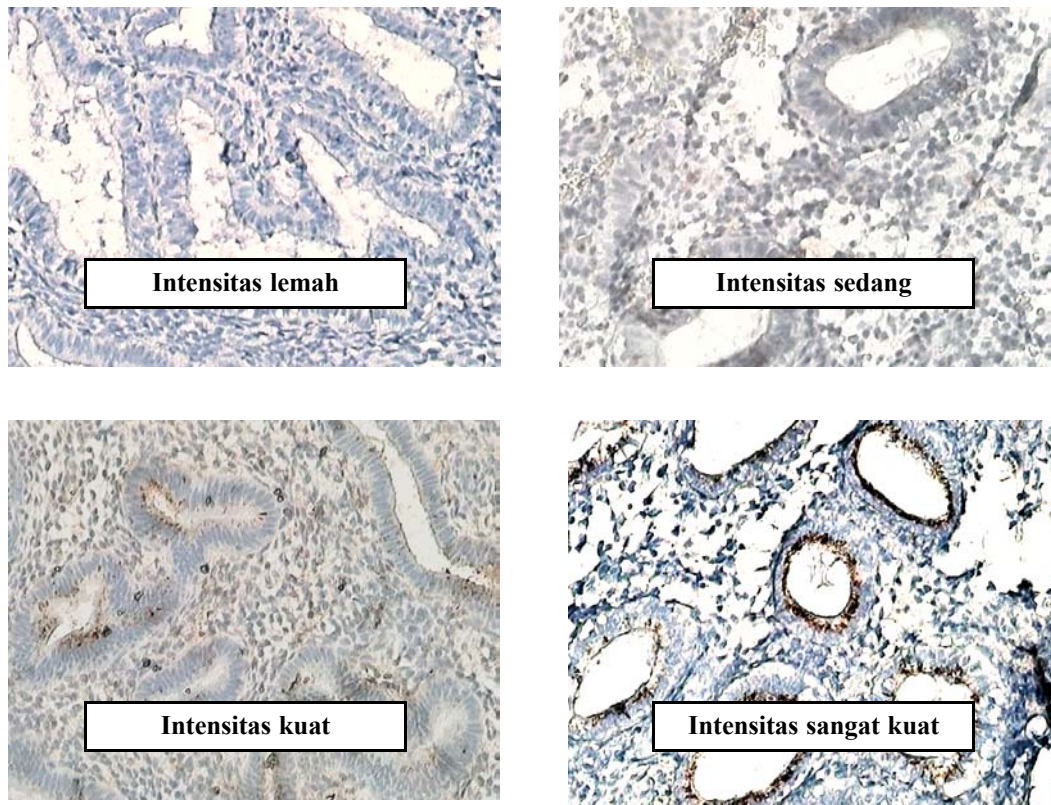
Dilakukan biopsi endometrium pada hari ke 20 - 24 siklus haid, diharapkan saat itu bertepatan dengan jendela implantasi. Hasil biopsi dianalisis dengan pemeriksaan imunositokimia di laboratorium Makmal RSCM-FKUI. Hasil pewarnaan dievaluasi untuk mendapatkan *histological score* (HSCORE), sebagai berikut: $HSCORE = \sum pi(i+1)$, i adalah intensitas pewarnaan, dengan nilai 0,1,2,3,4. Pi adalah persentase sel epitel yang diwarnai, dengan nilai 0% - 100%. Sedangkan 1 adalah koreksi untuk densitas optik. HSCORE digunakan secara klinis karena variasi inter dan intraobserver rendah.^{4,8} Berdasarkan analisis *receiver operator characteristic* (ROC) sebelumnya, diambil HSCORE ≥ 7 sebagai batas tes positif.⁴

HASIL

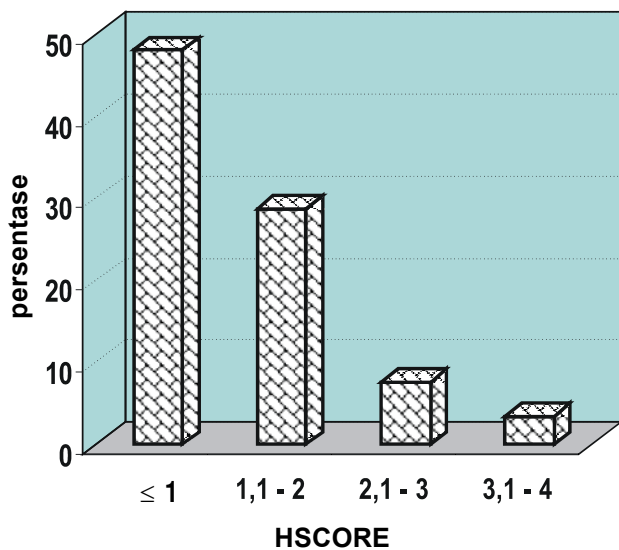
Didapatkan 52 biopsi endometrium fase sekresi dari wanita infertil dengan penyakit radang panggul subklinik. Usia antara 24 - 41 tahun, dengan infertilitas primer dan sekunder antara 1 - 12 tahun.

Penilaian sediaan adalah dengan melihat persentase pewarnaan; 100% (nilai 4), $\geq 75\%$ (nilai 3), $\geq 50\%$ (nilai 2), $\geq 25\%$ (nilai 1), $< 25\%$ (nilai 0). Intensitas pewarnaan dinilai: 4 (kuat sekali), 3 (kuat), 2 (sedang), 1 (lemah), 0 (negatif). Berdasarkan HSCORE, tampilan integrin dapat dikelompokkan sebagai berikut: ≤ 1 (intensitas lemah), 1,1 - 2 (intensitas sedang), 2,1 - 3 (intensitas kuat), 3,1 - 4 (intensitas kuat sekali).^{3,8} Gambar-gambar berikut ini adalah contoh hasil pewarnaan.

Pada penelitian ini didapatkan 26 sampel (50%) dengan intensitas lemah, 16 sampel (30,7%) dengan intensitas sedang, 5 sampel (9,6%) dengan intensitas kuat dan 3 sampel (5,7%) dengan intensitas sangat kuat.



Gambar 1. Contoh intensitas pewarnaan biopsi endometrium



Gambar 2. Persentase tampilan integrin berdasarkan HSCORE

DISKUSI

Integrin $\alpha\beta3$ spesifik terdapat di endometrium pada saat jendela implantasi, sehingga tampilan integrin ini dapat menjadi parameter reseptivitas en-

dometrium. Penilaian histologi endometrium saat ini menjadi standar emas untuk mengevaluasi reseptivitas endometrium.

Kerusakan endometrium dapat terjadi bersamaan dengan fase akut kerusakan tuba fallopii, sehingga kapasitas implantasi endometrium menurun secara permanen. Hidrosalping mempengaruhi reseptivitas endometrium dengan mempengaruhi integrin endometrium. Meyers dkk menemukan bahwa integrin saat jendela implantasi menurun pada penderita hidrosalping dibandingkan kontrol. 70% penderita menunjukkan peningkatan ekspresi integrin setelah hidrosalping dikoreksi. Bildrici dkk melaporkan bahwa pengangkatan hidrosalping meningkatkan ekspresi integrin $\alpha\beta3$. Dari penelitian-penelitian di atas, disimpulkan bahwa cairan hidrosalping mengandung substansi yang belum diketahui yang mempengaruhi ekspresi integrin.⁹

Meyer dkk dalam penelitiannya menemukan bahwa tampilan integrin $\alpha\beta3$ endometrium wanita dengan hidrosalping, hanya 38,8% yang normal sedangkan pada kontrol wanita fertil, tampilan normal terdapat pada 68,1%.⁴

Lessey pada penelitiannya juga membuktikan bahwa integrin $\alpha\beta3$ merupakan pertanda terbukanya jendela implantasi, sehingga bila kadarnya rendah maka reseptivitas endometrium juga rendah.³

Pada penelitian ini didapatkan intensitas tampilan integrin $\alpha\beta 3$ yang rendah bahkan negatif pada 50% sampel. Hal ini mungkin disebabkan penyakit radang panggul yang pada akhirnya menjadi penyebab infertilitas. Sedangkan pada 9,6 sampel dengan intensitas kuat dan 5,7% sampel dengan intensitas sangat kuat, kemungkinan infertilitas disebabkan hal lain.

Pemeriksaan klinis dan hitung lekosit darah tepi saja tidak cukup untuk mendeteksi infeksi subklinik di daerah pelvik, sehingga seharusnya dikombinasikan dengan pemeriksaan penanda infeksi lainnya seperti kadar interleukin (IL)-6 serviks atau ditemukannya penanda inflamasi pada percontohan endometrium.

KESIMPULAN

Intensitas tampilan integrin endometrium yang rendah pada 50% pasien infertilitas dengan penyakit radang panggul subklinik, menunjukkan kemungkinan adanya kaitan sebab-akibat antara penyakit radang panggul dan kejadian infertilitas.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih untuk bantuan teknis pemeriksaan imunositokimia jaringan integrin endometrium yang dilakukan oleh Drs. Nurhuda, MS. di Makmal Terpadu Imunoendokrinologi FKUI.

RUJUKAN

1. Hii L, Rogers P. Endometrial vascular and glandular expression of integrin $\alpha\beta 3$ in women with and without endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13(4): 1030-5
2. Nardo G, Bartoloni G. Expression of $\alpha\beta 3$ and $\alpha 4\beta 1$ integrins throughout the putative window of implantation in a cohort of healthy fertile women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 753-8
3. Tri Pratiwi Suci. Tesis: Pola tampilan integrin $\alpha\beta 3$ endometrium wanita infertil pada saat jendela implantasi, FKUI, Jakarta 2003
4. Meyer W, Castelbaum A. Hydrosalpinges adversely affect markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1997; 12(7): 1393-8
5. Sciarra JJ. *Reproductive Endocrinology, Infertility, and Genetics*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher, 1997
6. Thomas K, Thomson A. Endometrial Integrin expression in women undergoing in vitro fertilization and the association with subsequent treatment outcome. *Fertil Steril Sept* 2003; 80(3): 502-7
7. Sagoskin A, Lessey B. Salpingectomy or proximal tubal occlusion of unilateral hydrosalpinx increases the potential for spontaneous pregnancy. *Hum Reprod* 2003; 18(12): 2634-7
8. Lessey B, Castelbaum A. Use of integrins to date the endometrium. *Fertil Steril April* 2000; 73(4): 779-86
9. Ajonuma L, Yu Ng E. New Insights into the mechanism underlying hydrosalpinx fluid formation and its adverse effect on IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2002; 8(3): 255-64