

Korelasi Kadar Serum Matriks Metaloproteinase 9 (MMP-9) dan Cancer Antigen 125 (CA-125) Terhadap Derajat Keparahan Endometriosis Sesuai Grading Revised American Society of Reproductive Medicine

By 04052782125011 Hana Andrina

TESIS

**KORELASI KADAR SERUM MATRIKS METALOPROTEINASE 9
(MMP-9) DAN *CANCER ANTIGEN 125 (CA-125)* TERHADAP
DERAJAT KEPARAHAN ENDOMETRIOSIS SESUAI
*GRADING REVISED AMERICAN SOCIETY OF
REPRODUCTIVE MEDICINE***



dr. Hana Andrina
04052782125011

**PROGRAM STUDI SPESIALIS OBSTETRI DAN GINEKOLOGI 1
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2025**

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Endometriosis merupakan penyakit ginekologi kronik dengan karakteristik jaringan kelenjar dan stroma endometrium yang berimplantasi di luar uterus dan memengaruhi 10-15% wanita usia reproduktif. Manifestasi klinisnya berupa nyeri pelvis kronik, dismenorea, dispaurenia hingga infertilitas dengan rerata waktu endometriosis terdiagnosis antara 25-35 tahun.^{1,2} Hal ini berdampak pada kondisi fisik, status psikologis dan status sosial penderitanya.

Secara global, insidensi endometriosis pada tahun 1990 sebesar 3.430.094 dan meningkat hingga 10,37% pada tahun 2019 dengan jumlah penderita endometriosis sebesar 3.785.955. Penelitian Wu dan Tendean di RSUP Prof. Dr. R.D Kandou Manado tahun 2016-2017 menemukan 65 kasus endometriosis, sedangkan penelitian Hanina, dkk di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2016 menemukan 45 kasus endometriosis. Prevalensi endometriosis asimtomatik yang menjalani sterilisasi elektif yaitu 1-7%, pada wanita usia reproduktif dengan keluhan nyeri pelvis hampir 60%, dan pada wanita dengan infertilitas dan atau nyeri pelvis sebesar 50-60%.^{3,4,5}

Endometriosis memiliki mekanisme patogenesis kompleks yang multifaktorial yaitu menstruasi *retrograde*, metaplasia selomik, ketidakseimbangan imunitas, genetik dan lingkungan yang dapat dipengaruhi oleh ekspresi abnormal dari sitokin inflamasi, proliferasi, invasi jaringan ektopik secara progresif, aktivitas anti-apoptosis, degradasi matriks ekstraseluler, peningkatan molekul adhesi dan peningkatan aktivitas aromatase. Salah satu biomarker non-invasif inflamasi yang dipakai untuk endometriosis adalah CA-125. CA-125 adalah glikoprotein dengan berat molekul tinggi yang awalnya dipelajari sebagai penanda tumor ovarium. Peningkatan kadar serum CA-125 pada endometriosis berkorelasi dengan tingkat keparahan penyakit. Terdapat hipotesa bahwa kadar serum CA-125 mungkin berkorelasi dengan aktivitas proliferasi sel epitel endometriotik.^{6,7} Hirsch⁸ dkk menemukan kadar CA-125 pada *cut-off* 30 U/L (sensitivitas 52,4% dan spesifisitas

92,7%) dan meningkat sensitivitasnya pada stadium III/IV, namun penggunaannya pada endometriosis terbatas oleh karena hasil positif palsu yang tinggi. Kadar CA125 serum juga dipengaruhi oleh perubahan fisiologis menstruasi dan tumor ginekologis, kadar 35 U/ml tidak boleh dianggap sebagai nilai batas absolut untuk mendiagnosis endometriosis. Beda halnya dengan Sasamoto⁹ dkk tidak menemukan korelasi antara kadar CA-125 (*Cut-off* 12,1 U/mL) dengan derajat endometriosis dan dismenorea.

Jenis biomarker inflamasi lainnya adalah matriks metaloproteinase (MMP), diduga terlibat dalam implantasi ektopik dan invasi jaringan endometrium karena dapat memfasilitasi degradasi matriks ekstraseluler dan membantu penetrasi membran basal. Salah satu jenis MMP adalah MMP-9, yaitu sejenis enzim gelatin untuk mendegradasi kolagen dan elastin tipe III, tipe IV dan tipe V. MMP-9 juga memfasilitasi neoangiogenesis yang mempercepat ekspansi selektif sel endotel vaskular dan meningkatkan vaskularisasi sehingga meningkatkan pertumbuhan invasif endometrium ektopik.^{6,7}

Penelitian yang dilakukan Liu⁷ dkk di Cina tahun 2015 menunjukkan peningkatan kadar MMP-9 baik di serum (6.42 ± 0.53 mM) dan cairan ascites (38.57 ± 4.93 mM) pada pasien endometriosis dibandingkan kelompok kontrol, serta ditemukan stadium lebih lanjut pada penderita yang memiliki kadar MMP-9 lebih tinggi. Sama halnya dengan Amalia¹⁰ dkk di Makassar tahun 2017 menemukan stadium endometriosis lebih lanjut seiring dengan peningkatan ekspresi MMP-9 pada pasien endometriosis. Durmus¹¹ dkk menemukan MMP-9 pada *cut-off* 14,13 pg/mL memiliki hubungan signifikan terhadap derajat endometriosis dengan sensitivitas 80% dan spesifisitas 73,3% serta tingkat akurasi 76,27% untuk endometriosis derajat berat (AUC= 0,878, $p < 0,001$).

Baku emas diagnostik sekaligus terapeutic endometriosis yang digunakan saat ini adalah laparoskopi dan histopatologi, namun mengingat operasi merupakan tindakan invasif, beberapa pusat kesehatan masih memiliki keterbatasan dari segi teknologi serta bergantung dengan status ekonomi pasien.² Hingga saat ini, biomarker diagnostik noninvasif yang akurat belum ditemukan sehingga prevalensi pasti endometriosis belum jelas, apalagi pada pasien yang asimtomatik atau pada

nyeri pelvis yang tidak khas. Hal ini menyebabkan keterlambatan diagnosis dan berdampak pada berkurangnya kualitas hidup penderita endometriosis. Sebagai biomarker endometriosis yang paling representatif saat ini, CA-125 masih sering digunakan namun sensitivitas dan spesifisitasnya sendiri masih rendah dan sering meningkat pada kondisi peradangan kronis. MMP-9 sebagai biomarker menjanjikan lainnya dikaitkan dengan korelasi yang kuat terhadap derajat keparahan endometriosis karena memediasi dan meningkatkan respon inflamasi pada fase akut dan dapat menjadi alternatif pemeriksaan non-invasif untuk mendiagnosis endometriosis. Terdapat hipotesa bahwa peningkatan kadar CA-125 dan MMP-9 berkorelasi terhadap derajat endometriosis yang lebih parah. Oleh karena itu, peneliti bermaksud mencari korelasi antara MMP-9 dan CA-125 guna mengetahui biomarker non-invasif yang lebih bermakna dan dapat memprediksi kejadian endometriosis yang lebih berat.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah korelasi kadar serum matriks metaloproteinase 9 dan CA-125 terhadap *grading score* r-ASRM pada pasien endometriosis di RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk menganalisis korelasi kadar serum matriks metaloproteinase 9 dan CA-125 terhadap *grading* r-ASRM pada pasien endometriosis di RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik demografi dan klinik pasien endometriosis di RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang
2. Mengetahui derajat keparahan endometriosis sesuai *grading score* r-ASRM di RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang
3. Mengetahui nilai rerata kadar serum MMP-9 dan CA-125 pada pasien endometriosis di RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang

4. Mengetahui nilai *cut-off*, sensitivitas dan spesifisitas kadar MMP-9 dan CA-125 terhadap derajat endometriosis di RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang
5. Menganalisis korelasi kadar serum MMP-9 dan CA-125 derajat keparahan endometriosis sesuai *grading* skor r-ASRM pada pasien endometriosis di RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Hasil penelitian ini dapat menambah pengetahuan, wawasan, serta pemahaman mengenai biomarker diagnostik endometriosis serta menjadi referensi dan pengembangan penelitian sejenis mengenai endometriosis.

1.4.2 Manfaat Bagi Klinis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan keahlian dan keterampilan klinisi dalam mendiagnosis kejadian endometriosis.

1.4.3 Manfaat Bagi Masyarakat

Penelitian ini bermanfaat untuk meningkatkan kualitas pelayanan ginekologi yang mana dengan mendeteksi endometriosis terutama derajat berat dengan akurat diharapkan dapat melakukan tatalaksana lebih dini sehingga menurunkan angka morbiditas dan meningkatkan kualitas hidup penderita endometriosis.

1.5 Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini dibagi menjadi dua, yaitu:

H0 : Tidak terdapat korelasi positif antara kadar serum MMP-9 dan CA-125 terhadap *grading* skor r-ASRM pada pasien endometriosis di RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang

H1 : Terdapat korelasi positif antara kadar serum MMP-9 dan CA-125 terhadap *grading* skor r-ASRM pada pasien endometriosis di RSUP dr. Moh. Hoesin Palembang

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

4.1. Endometriosis

4.1.1. Definisi Endometriosis

Endometriosis adalah penyakit ginekologi kronis yang ditandai dengan jaringan seperti endometrium di luar rahim dan berhubungan dengan nyeri panggul dan infertilitas. Lokalisasi lesi endometriosis dapat bervariasi, dengan fokus penyakit yang paling sering terlibat adalah ovarium diikuti oleh ligamentum latum posterior, *cul-de-sac* anterior, *cul-de-sac* posterior, dan ligamen uterosakral. Tiga jenis utama endometriosis adalah peritoneal, infiltrasi dalam, dan ovarium.¹²

4.1.2. Epidemiologi Endometriosis

Angka kejadian endometriosis kadang menjadi sulit karena banyak wanita seringkali tidak menunjukkan gejala klinis sehingga tidak terdiagnosis. Diperkirakan bahwa endometriosis memengaruhi sekitar 10-15% wanita usia reproduksi, sedangkan prevalensi ini meningkat hingga 70% pada wanita dengan nyeri panggul kronis.¹³ Di Amerika Serikat, menurut *National Hospital Discharge Surve* tahun 2017, 11,2% dari semua wanita berusia antara 18 dan 45 tahun yang dirawat di rumah sakit karena penyebab genitourinari didiagnosis menderita endometriosis, dan sekitar 10,3% wanita yang menjalani operasi ginekologi mengalami endometriosis. Endometriosis adalah penyakit dengan beban ekonomi tinggi di Eropa dan Amerika Serikat dengan rata-rata biaya tahunan untuk setiap pasien di Eropa, termasuk perawatan kesehatan dan hilangnya produktivitas sekitar €10.000, sedangkan di Amerika Serikat biaya perawatan 63% lebih tinggi daripada rata-rata wanita.¹³

Diagnosis endometriosis pada sebagian besar wanita sering tertunda, dan dengan demikian wanita pasti menderita rasa sakit dan efek jangka panjang termasuk infertilitas. Pada wanita dengan infertilitas, endometriosis ditemukan hingga 50%, sedangkan pada remaja, insiden endometriosis dilaporkan sebesar 47% pada pasien yang menjalani laparoskopi untuk nyeri panggul.¹³ Beberapa

faktor predisposisi yang dikaitkan peningkatan risiko ³ endometriosis yaitu usia *menarche* dini (usia di bawah 11 tahun), durasi periode menstruasi yang lebih pendek (kurang dari 27 hari), perdarahan menstruasi yang berat (menoragia), dan nuliparitas, yang menunjukkan hipotesis bahwa endometriosis terkait erat dengan status hormonal seorang wanita (kadar estrogen tinggi dan progesteron rendah).¹²

Di Indonesia sendiri, insidensi pasti dari endometriosis belum diketahui secara pasti, namun berdasarkan studi yang telah dilakukan, endometriosis diperkirakan terjadi pada 25-50% wanita secara umum dan pada 30-50% wanita yang mengalami infertilitas. Jumlah kasus endometriosis di Divisi Imunoendokrinologi Reproduksi, Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUPN dr. Cipto Mangunkusomo/Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia selama periode 2000-2005 adalah 111 kasus dengan rerata usia $33,39 \pm 6,40$ tahun.^{14,15}

4.1.3. Etiopatogenesis

Endometriosis, seperti endometrium normal, adalah *estrogen dependent*: mengalami kemunduran setelah menopause dan selama kehamilan. Endometriosis dapat terjadi di seluruh panggul, khususnya di ligamen uterosakral, dan pada atau di belakang ovarium (**Gambar 1**). Terkadang berada di umbilikus atau bekas luka di perut, vagina, kandung kemih, rektum dan bahkan paru-paru. Akumulasi darah yang berubah berwarna gelap coklat dapat membentuk 'kista coklat' atau endometrioma di ovarium. Endometriosis menyebabkan peradangan, dengan fibrosis progresif dan adhesi. Dalam bentuk yang paling berat ialah *frozen pelvic*, organ panggul tidak dapat bergerak karena adanya adhesi.¹⁴

Etiologi endometriosis disebut kompleks dan multifaktorial, di mana beberapa teori yang tidak sepenuhnya dikonfirmasi menggambarkan patogenesisnya.¹⁷

a. Teori Menstruasi *Retrograde*

² Teori menstruasi *retrograde* adalah teori tertua yang menjelaskan etiologi endometriosis. Teori ini mengusulkan bahwa endometriosis terjadi karena aliran *retrograde* dari sel/debris endometrium yang terkelupas melalui tuba falopii ke dalam rongga panggul selama menstruasi. Namun, menstruasi *retrograde* terjadi pada 76%-90% wanita dengan tuba falopii paten dan tidak semua wanita ini

menderita endometriosis.¹⁸

b. Teori Metaplasia

Teori lain telah mengusulkan bahwa endometriosis berasal dari sel ekstrauterin yang berdiferensiasi tidak normal atau bertransformasi menjadi sel endometrium. Teori metaplasia *coelomic* menyatakan bahwa endometriosis berasal dari metaplasia sel-sel yang berada dalam lapisan mesothelial dari viseral dan peritoneum abdomen. Hormonal atau faktor imunologis dianggap merangsang transformasi jaringan normal/sel peritoneum menjadi jaringan mirip endometrium.¹⁸ Teori metaplasia *coelomic* didasarkan pada asumsi bahwa peritoneum parietal adalah jaringan pluripoten yang dapat mengalami transformasi metaplastik menjadi jaringan yang secara histologis tidak dapat dibedakan dari endometrium normal. Namun, tidak adanya endometriosis pada jaringan lain yang berasal dari epitel *coelomic* menyebabkan teori ini tidak banyak mendapat dukungan dari para ahli.¹⁷

c. Teori Hormon

Hormon steroid memainkan peran sentral dalam etiologi endometriosis karena merupakan penyakit wanita dalam usia reproduksi dan biasanya tidak terlihat pada wanita pascamenopause yang tidak menjalani pengobatan hormonal. Mirip dengan endometrium eutopik, pertumbuhan lesi ektopik diatur oleh steroid hormon ovarium. Estrogen menyokong endometrium berproliferasi dan lesi ektopik mungkin meningkat responsif terhadap estrogen, sehingga meningkatkan perkembangan endometriosis. Selain itu, bioavailabilitas estradiol dalam jaringan endometriotik lebih tinggi karena aromatisasi lokal androgen yang bersirkulasi menjadi estradiol oleh sel stroma endometriotik dan juga berkurangnya konversi estradiol menjadi estrone yang kurang poten karena jaringan endometriotik ektopik mengekspresikan penurunan enzim 17β -hidroksisteroid.¹⁸

d. Stres Oksidatif dan inflamasi

Peningkatan oksidasi lipoprotein dikaitkan dengan patogenesis endometriosis, yang mana *reactive oxygen species* (ROS) menyebabkan peroksidasi lipid yang menyebabkan kerusakan DNA pada sel endometrium. Adanya air dan elektrolit akibat peningkatan volume cairan peritoneal pada pasien dengan endometriosis

menjadi sumber ROS.¹⁸ Dalam penelitian oleh Malutan dkk, menemukan bahwa pada wanita dengan endometriosis terdapat kadar serum IL-1 β , IL-6, dan TNF- α yang secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Saat ini, terdapat sejumlah besar penelitian yang mendukung implikasi patofisiologi sitokin proinflamasi dan antiinflamasi seperti IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, interferon γ (IFN- γ), dan TNF- α pada endometriosis. Sitokin, dan khususnya IL-6, telah diteliti mengenai patogenesis endometriosis, dan juga sebagai prediktor penyakit. Diketahui juga MMP khususnya MMP-9 memecah interleukin-8 menjadi bentuk poten yang lebih kuat, mengaktifkan IL-1b, dan mengubah TGF- β .¹⁹ Peningkatan serum CA-125 dan IL-6 dianggap sebagai penanda biologis untuk diagnosis diferensial pada endometriosis.²⁰

e. Disfungsi Imun

Faktor genetik dan imunologis sangat berperan terhadap timbulnya endometriosis. Pada jaringan endometrium wanita yang mengidap endometriosis, dapat ditemukan penurunan imunitas selular. Cairan peritoneum wanita dengan endometriosis menunjukkan peningkatan aktivitas makrofag, penurunan aktivitas *natural killer cell*, dan penurunan aktivitas sel-sel limfosit. Makrofag dapat mengaktifkan jaringan endometriosis dan penurunan sistem imunologis tubuh dapat menyebabkan jaringan endometriosis untuk terus berproliferasi tanpa hambatan. Regurgitasi dari sel endometrium ke dalam peritoneum memicu respon inflamasi, merekrut makrofag aktif dan leukosit lokal. Respon inflamasi ini dapat menyebabkan defek "Immune surveillance" yang mencegah eliminasi dari debris menstruasi dan mempromosikan implantasi dan pertumbuhan sel endometrium di situs ektopik.^{16,21,22}

f. Sel punca

Sel punca berasal dari sumsum tulang (BMDSCs) dapat berdiferensiasi menjadi jaringan endometrium di berbagai lokasi. Hal ini dapat menjelaskan bagaimana endometrium ektopik dapat terjadi di lokasi di luar panggul, seperti paru-paru dan sistem saraf pusat. Terdapat juga populasi sel punca endometrium yaitu CD140b⁺, CD146⁺ atau sel punca mesenkimal SUSD2⁺ (eMSCs), serta sel punca yang berasal dari darah menstruasi yaitu sel punca menstrual (MenSCs). Sel punca dalam

MenSCs dan BMDSC mungkin terlibat dalam perkembangan endometriosis. Sel punca/progenitor endometrium dapat menjadi sumber seluler lesi endometriotik primer. Sel punca/progenitor endometrium abnormal di menstruasi *retrograde* memasuki rongga panggul dan menginvasi mesothelium. Di satu sisi, sel endometriosis mengeluarkan sitokin (seperti CXCL12) untuk menarik BMDSC dalam sirkulasi darah dan menanamkannya pada lesi ektopik serta sel endometriotik memasuki sirkulasi darah untuk menyebabkan infiltrasi jauh.²³

4.1.4. Gejala Klinis Endometriosis

Endometriosis sering asimtomatik, tetapi endometriosis merupakan penyebab umum dari nyeri panggul kronis. Keluhan yang muncul antara lain dismenorea, dispareunia, subfertilitas, nyeri saat buang air besar (*dyschezia*) selama menstruasi. Nyeri yang dirasakan bersifat siklik.^{12,24}

Nyeri adalah salah satu gejala paling umum yang terkait dengan endometriosis. Mekanisme yang terlibat sulit ditentukan, karena sejumlah alasan. Nyeri itu sendiri subyektif dan sulit diukur, terutama bila sudah kronis. Pada endometriosis, nyeri panggul paling sering kronis dan berhubungan dengan dismenore pada 50–90% kasus; dispareunia dan nyeri perut bagian bawah (dengan atau tanpa nyeri punggung/selangkangan) juga sering terjadi. Nyeri biasanya memburuk dari waktu ke waktu dan dapat berubah polanya. Rasa sakit yang terkait dengan endometriosis telah dikaitkan dengan tiga mekanisme penyebab utama: 1) Efek langsung dan tidak langsung dari perdarahan fokal dari implan endometriotik, 2) Sitokin inflamasi di rongga peritoneum dan, 3) Iritasi atau infiltrasi langsung saraf di panggul.²³

Lingkungan mikro pada peritoneum dengan endometriosis sangat kaya akan prostaglandin. Mediator ini diduga memainkan peran sentral dalam patofisiologi endometriosis dan gejala nyeri serta. Makrofag peritoneal dari endometriosis mengekspresikan tingkat COX-2 dan melepaskan jumlah prostaglandin yang jauh lebih tinggi daripada makrofag dari perempuan sehat. Pada lesi, peningkatan kadar TNF- α yang diproduksi sebagai respons terhadap sel endometrium meningkatkan kadar PGF2 α dan PGE2. Aktivasi IL-1 β dari COX-2 meningkatkan produksi PGE2 yang mengaktifasi regulator akut steroidogenik (*steroidogenic acute regulator*,

StAR) dan aromatase. Dengan meningkatkan sintesis PGE₂, estrogen melengkapi umpan balik positif yang mendorong peningkatan bioavailabilitas lokal dari estradiol. Jalur ini terkait interaksi antara ketergantungan estrogen dan inflamasi pada endometriosis.¹⁴

4.1.5. ³Diagnosis Endometriosis

Diagnosis ³biasanya terlambat, rata-rata 4 sampai 11 tahun sejak timbulnya gejala. Keterlambatan ini disebabkan oleh tidak adanya tes patognomonik atau biomarker untuk mendeteksi endometriosis tetapi juga karena keragaman gejala yang dapat dianggap sebagai respons fisiologis selama menstruasi (seperti nyeri dan ketidaknyamanan), juga karena berbagai gejala yang dilaporkan tumpang tindih dengan penyebab gastrointestinal atau ginekologi lainnya. Untuk mencapai diagnosis endometriosis yang tepat, harus mulai dengan mengambil anamnesis terperinci dan melakukan pemeriksaan fisik ginekologi. Riwayat keluarga, nyeri panggul, kista ovarium jinak, operasi panggul, dan masalah infertilitas dapat lebih meningkatkan diagnosis endometriosis.²²

Pada anamnesis, dapat dilihat riwayat gejala klinis seperti yang telah dijelaskan di atas. ¹Pada pemeriksaan bimanual, dapat ditemukan nyeri tekan pada nodul atau kista di forniks posterior vagina dan ligamen sakrouterina serta nyeri saat uterus digerakkan. Posisi uterus mungkin terfiksir dan mengalami retroversi karena adhesi pada *cul-de-sac*. Temuan klinis yang paling sering ditemukan adalah adanya fokus massa yang lunak, penebalan, indurasi, dan nodularitas di ligamen uterosakral. ¹Pemeriksaan spekulum juga dapat dilakukan untuk menilai ada tidaknya lesi kebiruan atau kemerahan pada serviks atau forniks posterior. Biopsi dapat dilakukan untuk membuktikan lesi tersebut suatu endometriosis atau bukan.^{21,24}

Terdapat beberapa pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis, seperti:

a. Pemeriksaan Laboratorium

Pada endometriosis, pemeriksaan laboratorium dilakukan untuk menyingkirkan penyebab lain nyeri pelvis. Pemeriksaan darah rutin, urin rutin, kultur urin, dan

vaginal swab mungkin diperlukan untuk menyingkirkan infeksi atau penyakit menular seksual penyakit infeksi panggul^{22,26}. Selain itu, pemeriksaan penunjang lain yang dapat dipertimbangkan adalah pemeriksaan *biomarker*, seperti CA-125 atau CA-19-9 yang terbukti meningkat pada endometriosis pada stadium lanjut, IL-6, IL-8, dan *high-sensitivity c-reactive protein* (hsCRP) pada endometriosis stadium awal. Selain itu dapat ditemukan peningkatan MMP-2, MMP-9, VGEF, dan *tumor necrosis factor* (TNF)- α .^{22,26} Dalam penelitian oleh Liu, dkk yang mengamati kadar MMP-9 pada sampel serum dan asites dari pasien endometriosis sebelum operasi, menggunakan pendekatan enzimografi gelatin dan ELISA, hasil menunjukkan kadar serum MMP-9 yang meningkat secara signifikan pada pasien endometriosis ektopik dan eutopik.⁷

b. **Pemeriksaan Radiologi**

Ultrasonografi (USG) transabdominal dan transvaginal telah digunakan dalam menunjang diagnosis endometriosis. Walaupun USG transvaginal digunakan untuk mengevaluasi gejala terkait endometriosis dan terbukti akurat dalam mendeteksi endometriosis, gambaran endometriosis superfisial dan adhesi endometriotik yang didapatkan tidak adekuat. Endometrioma pada USG memberikan gambaran ground glass, homogen, hipoeoik, internal echo yang difus dengan penebalan dinding. USG sendiri memiliki tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Teknik radiologi lain, seperti CT-scan dan MRI dapat digunakan untuk konfirmasi tambahan, tetapi tidak dapat digunakan sebagai alat bantu diagnosis utama karena biaya yang lebih mahal dari USG dan informasi yang diberikan masih dapat kurang bermanfaat secara klinis, namun MRI bermanfaat dalam mendeteksi lesi endometriotik di ekstrapéritoneal, kandung kemih, *cul-de-sac*, dan rektum.^{22,26}

c. **Pemeriksaan Laparoskopi**

Diagnosis hanya dibuat dengan pasti setelah visualisasi menggunakan laparoskopi. Gambaran dari endometriosis pada pemeriksaan laparoskopi ini sangat bervariasi. Gambaran klasik endometriosis yaitu kista berwarna '*blue-black powder-burn*'. Selain itu, dapat juga ditemukan lesi non-klasik berupa gambaran lesi berwarna merah, putih, tidak berpigmen dan vesikuler. Lesi merah merupakan tipe endometriosis yang aktif. Lokasi endometriosis yang sering ditemukan adalah

ovarium, dan biasanya melibatkan ovarium secara bilateral. Pada ovarium dapat ditemukan kista-kista biru kecil sampai kista besar berisi darah yang mengendap lama dan menyerupai cairan coklat.^{22,26}

d. Pemeriksaan Histopatologis

Pada pemeriksaan histopatologis dapat ditemukan ciri-ciri khas endometriosis, yaitu kelenjar-kelenjar dan stroma endometrium, dan tanda-tanda perdarahan kronik dan perdarahan baru berupa eritrosit dengan pigmen hemosiderin dan sel-sel radang di antara jaringan ikat sebagai reaksi jaringan normal di sekelilingnya.^{22,26}

2.1.6. Klasifikasi Endometriosis

American Fertility Society (AFS) mengusulkan pendekatan unik, skor AFS, pada tahun 1979. Sistem ini dinilai dan dijumlahkan sesuai dengan ukuran lesi endometriotik di ovarium, peritoneum, dan tuba falopi, dan tingkat keparahan perlengketan pada masing-masing tempat tersebut. Dibagi menjadi empat tahap: I (1 hingga 5 poin, ringan), II (6 hingga 15 poin, sedang), III (16 hingga 30 poin, berat), dan IV (31 hingga 54 poin, ekstensif). Namun, beberapa kritikus mengindikasikan adanya masalah dengan sistem klasifikasi ini. Kurangnya hubungan antara stadium penyakit dan gejala klinis nyeri dan infertilitas. Oleh karena itu, sistem ini direvisi pada tahun 1985 sebagaimana dirincikan di **Tabel 1**.³¹

Klasifikasi tahap minimal, ringan, sedang, dan berat, dan setiap skor direklasifikasi menjadi 1 sampai 5, 6 sampai 15, 16 sampai 40, dan lebih dari 40. Endometriosis tuba dihilangkan dari klasifikasi yang direvisi, dan lesi endometriosis diklasifikasikan sebagai lesi superfisial dan dalam. Ukuran endometriosis ovarium dalam >3 cm mendapat skor 20 poin, dan adhesi ovarium yang padat serta penyumbatan tuba yang padat disesuaikan ke atas hingga 16 poin. Selain itu, satu temuan obliterasi *cul-de-sac* posterior komplis mencetak 40 poin dan diklasifikasikan sebagai penyakit parah. Pada tahun 1996, sistem penilaian ini berganti nama menjadi klasifikasi *American Society for Reproductive Medicine* (r-ASRM) yang telah direvisi.^{28,29}

Klasifikasi endometriosis dapat dilihat pada Gambar 7.²⁸⁻³⁰

- a. Stadium I (endometriosis minimal), adalah kelainan superfisial terisolasi pada permukaan peritoneum tanpa adhesi yang bermakna.
- b. Stadium II (endometriosis ringan), terjadi ketika kelainan bersifat superfisial pada permukaan peritoneum dan ovarium, dengan agregat kurang dari 5 cm tanpa adhesi yang signifikan.
- c. Stadium III (endometriosis sedang), adalah kelainan multifokal, terdapat endometriosis > 3 cm, baik superfisial atau invasif, biasanya telah terjadi adhesi, dan melibatkan tuba falopii, ovarium, dan *cul-de-sac*.
- d. Stadium IV (endometriosis berat), adalah kelainan multifokal, baik superfisial atau invasif, termasuk endometriosis bilateral sampai dengan obliterasi kavum Douglas komplut, biasanya telah terjadi adhesi, padat, dan melibatkan tuba falopii, ovarium, dan *cul-de-sac*

Lembar penilaian endometriosis menurut ASRM terdiri dari tiga komponen tempat kemungkinan tumbuhnya jaringan endometriosis, yaitu: (1) Tuba, (2) Ovarium, dan (3) Peritoneum.

Tabel 1. Klasifikasi r-ASRM pada Endometriosis

THE AMERICAN FERTILITY SOCIETY REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS				
Nama:		Tanggal		
Stadium I (Minimal) = 1-5	Laparoskopi:	Laparotomi:	Fotografi:	
Stadium II (Ringan) = 6-15	Rekomendasi terapi:			
Stadium III (Sedang) = 16-40				
Stadium IV (Berat) = > 40				
Total:		Prognosis:		
Peritoneum				
Endometriosis	< 1cm	1-3 cm	>3 cm	
Superfisial	1	2	4	
Dalam	2	4	6	
Ovarium				
Endometriosis	< 1cm	1-3 cm	>3 cm	
Kanan Superfisial	1	2	4	
Kanan Dalam	4	16	20	
Kiri Superfisial	1	2	4	
Kiri Dalam	4	16	20	
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		Parsial	Komplit	
		4	40	
Ovarium				
Perlekatan (Adesi)	< 1/3 bagian tertutup	1/3 – 2/3 bagian tertutup	> 2/3 bagian tertutup	
Kanan tipis (<i>filmy</i>)	1	2	4	
Kanan tebal (<i>dense</i>)	4	8	16	
Kiri tipis (<i>filmy</i>)	1	2	4	
Kiri tebal (<i>dense</i>)	4	8	16	
Tuba Falopii				
Kanan tipis (<i>filmy</i>)	1	2	4	
Kanan tebal (<i>dense</i>)	4*	8*	16	
Kiri tipis (<i>filmy</i>)	1	2	4	
Kiri tebal (<i>dense</i>)	4*	8*	16	
*jika bagian fimbriae (pada tuba falopi) tertutup oleh adesi secara komplit maka poin berubah menjadi 16				
Endometriosis tambahan:		Patologi:		
Gambar di bawah digunakan pada ovarium dan tuba yang normal		Gambar di bawah digunakan pada tuba dan atau ovarium yang abnormal		

Dikutip dari: Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, dkk, 2017.³¹

Berdasarkan gambaran makroskopis, ASRM membagi lesi endometriosis peritoneal menjadi tiga tipe: merah, hitam, dan putih. Tiga jenis lesi ini mempresentasikan tahapan yang berbeda dari evolusi spontan implantasi lesi endometriotik, di mana tahap pertama (lesi merah) lebih aktif dibandingkan dengan lesi hitam dan putih. Gambar jenis-jenis lesi dapat dilihat pada Gambar 8-9.^{21,30,31}

2.1.7. Tatalaksana

Pengobatan endometriosis secara luas dikategorikan menjadi dua kategori utama, farmakologis dan bedah. Baik obat hormonal dan non-hormonal digunakan untuk meredakan gejala dan meningkatkan tingkat kesuburan. Terapi medis empiris dapat dilakukan untuk wanita dengan gejala endometriosis (yaitu nyeri pelvis) walaupun tanpa konfirmasi histologis penyakit tersebut. Perlu ditekankan bahwa karena endometriosis adalah penyakit kronis, pengobatan terutama digunakan untuk meringankan gejala dan bukan untuk penyembuhan.³²

a. Terapi farmakologis

Terapi lini pertama yang diusulkan untuk manajemen endometriosis terdiri dari obat antiinflamasi nonsteroid, progestin, atau kontrasepsi hormonal kombinasi. Kontrasepsi hormonal kombinasi dapat diberikan baik secara siklik atau terus menerus, dan efeknya menghambat perkembangan folikel, menurunkan kadar LH dan FSH, dan menyebabkan desidualisasi dan atrofi endometrium. Kontrasepsi oral umumnya ditoleransi dengan baik dan merupakan obat-obatan terjangkau, tetapi dalam kasus *withdrawal* memiliki kemungkinan tinggi kekambuhan nyeri terkait endometriosis.³ Progestin adalah pilihan lain untuk perawatan medis endometriosis. Progestin menghambat ovulasi dan menciptakan lingkungan hipoestrogenik dengan mengikat langsung ke reseptor progesteron di endometrium menyebabkan desidualisasi dan atrofi implan endometriotik serta mengurangi peradangan peritoneum. Pertambahan berat badan dan jerawat merupakan efek samping potensial yang terkait dengan pemberian progestin. Terakhir, obat antiinflamasi nonsteroid telah dinilai sangat efektif menangani nyeri terkait endometriosis dan didukung sebagai terapi medis lini pertama karena aksesibilitasnya yang mudah sebagai obat bebas dan efek samping yang rendah.^{32,33}

Sebagai lini kedua pengobatan empiris digunakan dengan percobaan tiga bulan analog *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) untuk menekan gejala terkait endometriosis. Administrasi berkelanjutan dari terapi GnRH dengan mengikat reseptor hipofisis dan menurunkan regulasi sumbu hipofisis-ovarium. Hal ini menyebabkan desensitisasi hipofisis, penurunan kadar LH dan FSH, anovulasi, hipoestrogenisme, dan atrofi endometrium. Satu-satunya kekhawatiran terkait terapi ini yaitu efek samping hipogonadisme, termasuk pengeroposan tulang, *hot flushes*, vagina kering, dan sakit kepala. Danazol, androgen yang digunakan untuk meredakan gejala terkait endometriosis, menyebabkan atrofi implan endometriotik dengan menghambat lonjakan LH dan menurunkan kadar estrogen. Di sisi lain, kadar testosteron meningkat, dan efek samping seperti hirsutisme, pendalaman suara atau jerawat dapat muncul.^{32,33}

b. Bedah

Terapi bedah juga dapat dipilih sebagai pilihan manajemen potensial, dengan keuntungan utama dari tindakan bedah dibandingkan dengan farmakoterapi adalah kemampuan untuk meningkatkan kemampuan kesuburan, tetapi juga dapat mengurangi nyeri secara bersamaan. Pembedahan harus dipertimbangkan dalam kasus endometriosis superfisial yang tidak responsif atau dengan kontraindikasi perawatan medis. Ketika operasi laparoskopi dilakukan, maka rekomendasinya adalah untuk mengeluarkan semua lesi dan adhesi endometriotik. Dengan ablasi jaringan endometriotik, lingkungan inflamasi lokal berkurang di rongga pelvis sehingga meningkatkan kemungkinan fertilisasi. Di sisi lain, tindakan operatif endometrioma ovarium masih menjadi tantangan dan menimbulkan dilema bagi para klinisi, karena pengangkatan kapsul kista dapat mengakibatkan penurunan cadangan ovarium dan hilangnya folikel. Namun, kistektomi lebih disukai dibandingkan dengan drainase atau ablasi kista karena efektivitasnya yang lebih besar dalam meredakan nyeri dan tingkat kekambuhan yang lebih rendah.^{32,34}

2.2. CA-125

2.2.1. Definisi dan Struktur CA-125

CA-125 adalah glikoprotein transmembran yang terbesar dari kelas *Membran-*

Associated Mucins (MAMs). CA-125 juga dikenal sebagai musin 16 atau MUC16. Dalam genom, MUC16 terlokalisasi dalam kromosom 19p13.2 dan dikodekan oleh sekuens yang ada dalam kira-kira 179 kb DNA genomik, terdiri dari 152 asam amino dan berat molekul 2.353.428 Da. CA-125 terdiri dari tiga domain yang berbeda: *N-terminal domain*, *central tandem repeat region*, dan *carboxy terminal domain*. *N-terminal* dan *central tandem* sepenuhnya ekstraseluler dan terdiri dari O-glikosilasi khusus, domain *N-terminal* terdiri dari 12.070 asam amino yang kaya akan residu serin/ treonin dan mengandung O-glikosilasi utama. Dalam *tandem repeat region*, CA-125 juga terdapat daerah cincin sistein kecil yang dianggap sebagai epitop untuk badan anti-CA125 (OC125 dan M11). Domain terminal karboksi memiliki 284 asam amino dan terdiri dari bagian ekstraseluler, transmembran, dan ekor sitoplasma. Bagian ekstra seluler dari domain terminal karboksi mengandung banyak modul SEA, banyak situs N-glikosilasi dan beberapa situs O-glikosilasi. Ekor sitoplasma MUC16 memiliki panjang 31 asam amino dan mengandung beberapa situs fosforilasi potensial, khususnya situs fosforilasi tirosin putatif (RRKKEGY), yang pertama kali dikenali dalam protein keluarga Src. Baru-baru ini, telah ditunjukkan bahwa ekor sitoplasma MUC16, yang mengandung sekuens asam amino polibasa, dapat berinteraksi dengan sitoskeleton melalui protein pengikat aktin ERM (ezrin/radixin/moesin).^{35,39}

2.2.2. CA-125 sebagai biomarker

CA-125 ditemukan oleh Bast, dkk. pada tahun 1983 dengan pengembangan antibodi monoklonal murine (OC 125) yang diproduksi dengan mengimunisasi tikus garis sel OVCA 433, berasal dari pasien karsinoma serosa ovarium. CA-125 diekspresikan pada epitelium permukaan okuli, tractus respiratorius atas, kavitas dengan mesotelium, organ interna dan tractus reproduktif (endometrium, tuba falopii dan ovarium). *Immunoassay* pertama dikembangkan dan dikomersialkan menggunakan antibodi OC 125 untuk menangkap dan mendeteksi CA-125. Pengujian generasi kedua (CA125 II) biasanya menggunakan antibodi monoklonal, M11, sebagai antibodi penangkap dan OC 125 sebagai antibodi konjugat.³⁵ Aplikasi CA-125 sebagai biomarker pada endometriosis sudah luas digunakan, mulai dari

mendiagnosis, menunjukkan keparahan penyakit, respon terapi hingga memonitor transformasi kearah keganasan (**Gambar 11**).⁵⁴

Saat ini, tiga antibodi dapat berguna untuk mengidentifikasi antigen CA-125, dan ketiga kelompok tersebut mengenali epitop yang tidak tumpang tindih. Kelompok pertama melibatkan antibodi mirip OC 125, kelompok kedua melibatkan antibodi mirip M11, dan kelompok ketiga melibatkan antibodi mirip OV197. CA-125 dengan nilai >35 U/mL terdeteksi pada 82% pasien kanker ovarium epitel, 28,5% kanker non-ginekologi (pancreas, paru, payudara, kolorektal), dan 6% pada pasien ginekologi jinak. Bahkan, CA-125 juga meningkat pada keadaan fisiologis seperti menstruasi, kehamilan trimester pertama dan periode *postpartum*. Sensitivitas dan spesifitas CA-125 dengan *Cut-off* >35 U/mL preoperatif untuk identifikasi massa adneksa dengan kecurigaan kanker ovarium yaitu 78,7% dan 77,9%, sehingga dapat disimpulkan sensitivitas dan spesifisitasnya rendah. untuk mendiagnosis kanker ovarium.³⁷

Pada endometriosis, sensitivitas dan spesifisitas dari tiap penelitian beragam. Penelitian Hirsch⁸, dkk dengan *Cut-off* serum CA-125 30 U/mL memiliki sensitivitas 52% dan spesifisitas 93%, dan penelitian Karimi-Zarchi⁴³, dkk dengan *Cut-off* serum CA-125 37 U/mL pada wanita premenopuase memiliki sensitivitas 57% dan spesifitas 50%.

2.2.3 Hubungan CA-125 dengan Endometriosis

Antigen kanker 125 (CA-125) adalah salah satu biomarker glikoprotein yang digunakan pada wanita dengan massa pelvis seperti endometriosis dan kanker ovarium, terutama untuk memantau terapi kanker ovarium dan kekambuhan awal. Tingkat CA-125 ditemukan secara signifikan lebih tinggi pada wanita dengan endometriosis sedang atau berat. Dilaporkan bahwa kadar serum CA-125 preoperatif dapat digunakan sebagai prediktor penting untuk pasien dengan kondisi patologi pada endometrium.⁴³

Penelitian yang dilakukan oleh Amara, dkk, menemukan bahwa kadar serum CA-125 lebih tinggi pada pasien endometriosis. Tampaknya peningkatan CA-125 pada wanita dengan endometriosis disebabkan mungkin karena reaksi inflamasi,

yang mengubah permeabilitas endotel dan menyebabkan biomarker tersebut mencapai sirkulasi. Wanita dengan endometriosis dengan CA-125 pra operasi lebih dari 65 IU/mL berisiko tinggi untuk adhesi panggul yang intens.⁴⁴

Menstruasi dan adhesi tampaknya menjadi faktor utama yang mempengaruhi tingkat serum CA-125 sebelum pengobatan pada pasien dengan endometriosis. Konsentrasi serum CA-125 berkorelasi langsung dengan skor adhesi pada rongga peritoneum. Selain itu, dilaporkan bahwa CA-125 meningkatkan invasi sel endometriosis jinak dan mempengaruhi adhesi sel in vitro.⁴³

Pada endometriosis, CA-125 merupakan biomarker yang paling banyak dipelajari, namun kegunaannya sendiri disesuaikan dengan penilaian klinis pasien oleh dokter. Penelitian Karimi-Zarchi, dkk menunjukkan adanya hubungan signifikan antara peningkatan kadar serum CA-125 dengan derajat keparahan endometriosis, perlengketan dan ukuran lesi. Penelitian oleh Nagamani, dkk menunjukkan kadar rata-rata CA-125 lebih tinggi pada penderita endometriosis dibandingkan wanita normal ($28,6 \pm 5,1$ U/mL VS $11,1 \pm 1,1$ U/mL).⁴³ Sedangkan penelitian oleh Laila⁴⁷, dkk tahun 2020 menemukan bahwa rata-rata kadar CA-125 ditemukan $21,8 \pm 15,1$ U/mL pada Stadium I, Stadium II $26,0 \pm 17,3$ U/mL, Stadium III $83,2 \pm 48,9$ U/mL dan Stadium IV $117,0 \pm 41,6$ U/mL. Pada penelitian ini, diamati bahwa kadar serum CA-125 meningkat sesuai dengan derajat endometriosis. Rata-rata kadar CA-125 meningkat secara signifikan ($p < 0,05$) bila dibandingkan antar berbagai stadium.

Penelitian yang dilakukan oleh Barbitueri dibahas oleh Uharcek⁴⁵, dkk pada jurnal telah menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar serum CA-125 pra-operasi pada pasien endometriosis derajat sedang hingga berat dibandingkan dengan kontrol. Selanjutnya, studi imunohistokimia menunjukkan bahwa CA-125 ada dalam lesi endometriotik. Ada dua teori tentang bagaimana endometriosis menyebabkan peningkatan kadar serum CA-125. Pertama adalah konsentrasi antigen yang lebih tinggi pada tingkat permukaan sel pada lesi endometriotik dibandingkan dengan endometrium normal. Kedua, disebabkan oleh peradangan yang biasanya menyertai lesi endometriotik.

Sebuah studi selanjutnya menunjukkan bahwa endometriosis bukanlah sumber

peningkatan kadar CA-125, melainkan iritasi peritoneal yang sering menyertai bentuk penyakit yang lebih luas. Patogenesis endometriosis sendiri masih belum jelas, karenanya tidak mengejutkan bahwa meta-analisis baru-baru ini menunjukkan bahwa CA-125 tidak berguna untuk tujuan diagnostik.³⁸

2.3. Matriks Metaloproteinase (MMP)

2.3.1. Definisi dan Struktur MMP

MMP adalah keluarga enzim proteolitik yang memiliki substrat berbeda, tetapi memiliki kesamaan karakteristik struktural. Situs aktifnya bergantung pada seng dan sangat terkonservasi dengan tiga residu histidin terikat pada seng katalitik (**Gambar 11**). MMP fungsional dalam tubuh pada pH netral.³⁹

MMP pertama kali dijelaskan pada tahun 1949, sebagai enzim depolimerisasi yang memfasilitasi *growth tumor*, dengan membuat stroma jaringan ikat, termasuk arteri-arteri kecil. Pada tahun 1962, kolagenase MMP diisolasi dan dicirikan sebagai enzim yang bertanggung jawab untuk resorpsi ekor kecebong. Selama 20 tahun ke depan, beberapa enzim dimurnikan, tetapi pada tahun 1985 ilmu tersebut berkembang lebih signifikan dan membuktikan MMP terdapat juga dalam virus, archaeobacteria, bakteri, tanaman, nematoda, dan hewan.³⁹

2.3.2. Jenis MMP

Pada vertebrata, ada 28 jenis MMP yang berbeda, setidaknya 23 diekspresikan dalam jaringan manusia. MMP dapat dibagi lagi menurut analisis bioinformatik, dalam 5 jenis:³⁹

1. MMP dengan regulasi non-furin (MMP-1, -3, -7, -8, -10, -12, -13, -20, dan -27);
2. MMP yang memuat tiga sisipan seperti fibronectin dalam domain katalitik (MMP-2 dan -9);
3. MMPs yang berikatan dengan membran sel oleh *C-terminal glycosylphosphatidylinositol* (GPI) (MMP-11, -17 dan -25);
4. MMP dengan domain transmembran (MMP-14, -15, -16 dan -24)
5. Semua MMP lainnya (MMP-19, -21, -23, -26 dan -28).

MMP juga dapat dibagi lagi menurut spesifisitas substrat, kesamaan berurutan dan organisasi domain menjadi: Kolagenase (Gelatinase (MMP-2 dan MMP-9), Stromelisin, Metrilisin (MMP-7 dan MMP-26), MMP tipe membran, dan MMP lainnya.^{40,53} Kolagenase membelah beberapa protein matriks ekstraseluler dan protein larut lainnya, tetapi peran paling penting dari MMP jenis ini adalah pembelahan kolagen fibrilar tipe I, II, III, IV dan XI menjadi dua fragmen karakteristik, $\frac{1}{4}$ C-terminal dan $\frac{3}{4}$ N-terminal. Proses ini terjadi dalam dua langkah: pertama MMP memecah kolagen tiga heliks dan kemudian menghidrolisis peptida obligasi. Domain hemopexin sangat penting untuk membelah kolagen fibrillar asli sementara katalitik domain dapat membelah substrat non-kolagen.³⁹

Gelatinase terlibat pada pertumbuhan embrio, angiogenesis, penyakit vascular, inflamasi, infeksi, penyakit degeneratif serta perkembangan tumor. Stromelisin memiliki urutan domain yang kurang lebih sama dengan kolagenase, sedangkan metrilisin kurang memiliki domain hemopexin yang mana memiliki urutan asam amino spesifik yaitu treonin. MMP-9 sendiri termasuk dalam jenis Gelatinase tipe V yang terdiri dari kolagen tipe IV, V, XI, sitokin, elastin, agrekan, dekorin, laminin, kasein, kemokin, IL-8 dan IL-1 β .³⁹

2.3.3. Regulasi Ekspresi dan Aktivitas MMP

Ekspresi MMP dikontrol oleh transkripsi, sekresi, aktivasi dan inhibisi dari enzim yang aktif. Ekspresi MMP sendiri dipicu oleh sinyal eksogen seperti sitokin, faktor pertumbuhan, hormon dan interaksi sel-matriks atau sel-sel. Aktivasi MMP juga bisa terjadi oleh agen fisiokimia seperti panas, pH rendah, agen thiol (*4-aminophenylmercurin acetate*, *mercury chloride*) yang dapat merusak ikatan sistein-seng.³⁹ Matriks metaloproteinase bertanggung jawab untuk memecah kolagen dan protein matriks ekstraseluler lainnya. Dalam kondisi fisiologis, MMP dilepaskan ke ruang ekstraseluler, sehingga menurunkan matriks ekstraseluler dan mendukung *remodelling* dan perbaikan jaringan.¹⁹

Aktivitas MMP diregulasi oleh ekspresi gen serta aktivasi enzimatik dan inhibisi spesifik. Matriks metaloproteinase mulanya tidak diekspresikan sebagai protein aktif katalitik, tetapi dalam bentuk laten (pro-MMP). Aktivitas katalitik

dari MMP membutuhkan ion seng (Zn^{++}) di situs aktif. Aktivasi MMP melibatkan disrupsi ikatan antara prodomain PRCGVDP dan ion Zn^{++} di situs aktif. Pro-MMP diaktifkan oleh proteinase serin dan MMP lainnya. Aktivasi MMP dapat dikontrol dengan penghambatan aktivitas proteinase oleh inhibitor proteinase plasma, seperti $\alpha 1$ -proteinase dan $\alpha 2$ -makroglobulin, atau oleh protein pengikat MMP, seperti trombospondin-1 dan trombospondin-2. Regulator utama MMP adalah *Tissue Inhibitors of Metalloproteinase* (TIMP), yang merupakan inhibitor spesifik dari MMP.⁵⁴

MMP-9 memainkan peran penting dalam proses fisiologis seperti reproduksi, pertumbuhan, dan perkembangan sel. MMP-9 mampu memproses sitokin dan kemokin yang mirip dengan MMP-2. Telah diketahui MMP-9 memecah interleukin-8 menjadi bentuk poten yang lebih kuat, mengaktifkan IL-1b, dan mengubah TGF- β . MMP-2 diketahui terutama dihambat oleh TIMP-2, sedangkan MMP-9 terutama dihambat oleh TIMP-1.^{52,54}

Secara universal, MMP-2 diekspresikan dalam kondisi fisiologis, sedangkan MMP-9 terdapat secara konstitutif dalam neutrofil, di mana ia disimpan dalam granula untuk dilepaskan dengan cepat setelah adanya stimulasi. Pada banyak tipe sel lainnya, ekspresi diinduksi oleh inflamasi, peningkatan sel maligna, dan berkorelasi dengan potensi metastasisnya. MMP-9 turunan neutrofil dapat dibedakan dari sumber lain, karena membentuk kompleks kovalen *neutrophil gelatinase B-associated lipocalin* (NGAL). Berikut merupakan skema inflamasi dari produk sel yang cedera dicontohkan pada sel kardiomyosit pada kasus infark miokard (**Gambar 14**).⁵²

MMP-9 dapat diperiksa melalui pemeriksaan imunohistokimia dan ELISA. Pemeriksaan imunohistokimia dilakukan dengan menggunakan antibodi poliklonal terhadap MMP-9, suatu protein yang mempunyai kemampuan untuk mendegradasi matriks ekstraseluler. Derajat ekspresi MMP-9 dinilai berdasarkan persentase sel tumor yang menunjukkan imunoreaktivitas secara semikuantitatif. ELISA digunakan untuk menghitung kadar MMP-9. Setelah menambahkan reagen, pencucian, pengembangan *chromogenic* dan pendinginan, nilai absorbansi pada 450 nm diukur. Konsentrasi MMP-9 dalam media kultur eksplan diukur

menggunakan prosedur ELISA yang dikembangkan di laboratorium. Untuk pengujian yang mengukur MMP-9, reaksi enzimatik diakhiri dengan menambahkan 50 μ l 1 mol/l; kepadatan optik ditentukan pada 450 nm. Konsentrasi MMP-9 dihitung dengan menginterpolasi kurva standar yang sesuai. Pengujian dilakukan dua kali dalam rangkap dua. Data dinormalisasi dan dinyatakan sebagai ng/ μ g dari total protein jaringan.⁴²

2.3.4 Hubungan MMP-9 dengan Endometriosis

MMP pada tingkat seluler dimulai dari migrasi dan invasi. Untuk bermigrasi, invasi dan tumbuh di tempat baru, sel membentuk interaksi sel-sel atau interaksi sel-matriks ekstraseluler. Dalam studi tentang sel stroma *endometrium line* St-T1b dan sel stroma endometriotik primer, para peneliti menemukan bahwa MMP berpartisipasi dalam migrasi terarah dengan *remodelling* kolagen I yang signifikan dan perilaku ini dihambat oleh *broad-spectrum MMP inhibitor N-isobutyl-N-(4-methoxyphenylsulfonyl) glycidylhydroxamic acid* (NNGH). Ini menegaskan bahwa MMP terlibat dalam *remodelling* matriks ekstraseluler yang diperlukan untuk pembentukan lesi endometriosis ektopik. Langkah awal pembentukan lesi membutuhkan aktivitas MMP untuk mendegradasi matriks ekstraseluler dan merusak protein membran basal untuk mendukung invasi sel endometriosis selanjutnya ke dalam peritoneum. Sebagai molekul target hilir dalam jaringan kompleks yang mengatur invasi endometriosis, MMP diubah oleh beragam sitokin. Contohnya, sitokin IL-2 dan IL-27 meningkatkan ekspresi MMP, meningkatkan invasi dengan mempertahankan homeostasis IL-10 dan IFN-gama. Selain sitokin dan kontaminan lingkungan, estrogen, stres oksidatif dan autofagi juga berdampak terhadap tingkat invasi. Semakin banyak peneliti telah mengeksplorasi sel penghambat invasi atau metastasis endometriosis dengan menurunkan ekspresi MMP. Penemuan-penemuan ini telah menunjukkan bahwa MMP terlibat dalam terjadinya perkembangan endometriosis dengan meningkatkan invasi sel endometrium ektopik.²

MMP dipengaruhi oleh perubahan kadar konsentrasi steroid dan terlibat dalam perubahan siklus struktur dan ketebalan endometrium. Endometrium, baik

itu endometrium eutopik atau endometrium ectopik, secara berkala luruh sebagai respons terhadap fluktuasi hormon, tetapi pada endometriosis, terjadi perubahan di tingkat seluler (transisi epitelial-mesenkimal (EMT), migrasi sel, dan invasi sel) serta perubahan di tingkat jaringan/organisme (angiogenesis, fibrosis, dan imunologi) (**Gambar 16**).

Pada endometriosis, MMP memainkan peran kunci dalam berbagai proses patofisiologi. Endometrium luruh selama menstruasi karena fluktuasi hormon dan MMP kemudian mempercepat pertumbuhan endometrium baru untuk menutupi luka. Sel endometriosis bebas melewati tuba falopi menempel pada permukaan peritoneum, ovarium, dan organ lainnya lalu menurunkan matriks ekstraseluler dan berinvasi ke situs baru, menyebabkan proses fibrosis dan angiogenesis. Imunitas, seperti makrofag membunuh sel bebas endometriosis tersebut saat bersentuhan dengannya. MMP ini penting untuk proses yang disebutkan di atas.^{2,40}

Dalam penelitian oleh Liu⁷, dkk yang mengamati kadar MMP-9 pada sampel serum dan asites dari pasien endometriosis sebelum operasi, hasil menunjukkan kadar MMP-9 yang meningkat secara signifikan pada pasien endometriosis ectopik dan eutopik. Perbandingan lebih lanjut menunjukkan kadar MMP-9 yang lebih tinggi pada pasien dengan endometrium ectopik, dan pada stadium lanjut penyakit. Stadium proliferasi juga memiliki MMP-9 yang lebih tinggi pada kasus endometrium ectopik. Lokasi endometrium, stadium klinis, dan siklus proliferasi semuanya ditemukan sebagai faktor risiko independen dari ekspresi MMP-9 pada endometriosis. MMP-9 terutama disintesis dan disekresikan dari makrofag dan leukosit neutrofil. Di dalam cairan peritoneum, terdapat sejumlah besar zat yang berasal dari makrofag, terutama pada pasien endometriosis yang makrofagnya teraktivasi di rongga peritoneum. Oleh karena itu peningkatan kadar MMP-9 dalam cairan peritoneal pasien endometriosis terutama disebabkan oleh persentase yang tinggi dari makrofag lokal. Endometrium yang berimplantasi ectopik, setelah adhesi ke peritoneum, dapat mengekspresikan MMP dalam jumlah besar di bawah pengaturan sitokin autokrin dan parakrin, sehingga meningkatkan degradasi matriks transeluler, yang berkontribusi pada pertumbuhan lebih lanjut dari endometrium.

Kadar MMP-9 meningkat pada sampel serum wanita dengan endometriosis. MMP-9 mendegradasi kolagen dan elastin, menginduksi neovaskularisasi, mempercepat ekspansi sel endotel dan meningkatkan aliran darah. Selain itu, MMP-9 telah terbukti lebih tinggi pada bilasan peritoneum pada wanita dengan endometriosis pada ektopik dibandingkan dengan endometrium eutopik. Pada endometriosis, mekanisme utama dari MMP-9 adalah untuk mempromosikan proses invasi jaringan jaringan endometriotik²⁰

Sistem saraf otonom terdiri dari sistem saraf simpatik dan parasimpatis, yang memiliki peran berbeda secara umum. Sistem saraf simpatik terlibat dalam fase awal peradangan, dan menimbulkan lingkungan pro-inflamasi yang dapat mensensitisasi ujung saraf melalui adrenoseptor. Pada tahap peradangan selanjutnya, terjadi perubahan keseimbangan proinflamasi dan serat saraf anti inflamasi. Sistem saraf simpatik telah terbukti terlibat dalam perkembangan dan keparahan penyakit radang kronis. Perubahan jumlah neuron simpatik telah diselidiki menggunakan model artritis tikus. Terdapat kesamaan antara nyeri dan relevansi nyeri pada artiritis dan endometriosis, yang mana persarafan simpatik dapat berubah dan bertambah sebagai respon terhadap cedera/peradangan.⁶

Peran MMP-9 dalam endometriosis dapat ditarik bahwa semakin banyak inflamasi terjadi, maka akan semakin banyak mensensitisasi serabut saraf simpatik dan parasimpatis melalui adrenoreseptor MMP-9 sebagai sitokin pro-inflamasi, sehingga dengan adanya endometriosis sebagai penyakit inflamasi kronis, kadar MMP-9 juga akan semakin banyak.

2.4 Korelasi Kadar MMP-9 dan CA-125 terhadap Derajat Endometriosis

Biomolekul noninvasif untuk diagnosis endometriosis dapat diekstraksi dan diukur dari serum, plasma, atau urin dan akan bermanfaat bagi pasien dengan nyeri panggul kronis, infertilitas, dan dismenore. Darah dan urin menjadi sumber biomarker yang sangat baik karena reproduktivitasnya, kemudahan akses, dan pengukurannya. Biomarker endometriosis potensial yang menjanjikan adalah: glikoprotein, faktor pertumbuhan, miRNA, lncRNA, serta protein yang terkait dengan proses inflamasi, angiogenesis atau imunologi.^{39,48}

Meskipun kurang spesifisitas dan sensitivitas untuk endometriosis, glikoprotein yang paling representatif digunakan sebagai biomarker adalah CA-125. Dilaporkan adanya korelasi antara kadar CA-125 dan aktivitas proliferasi sel epitel pada lesi endometriosis, karena penyakit ini merupakan proses inflamasi yang berhubungan dengan perubahan fungsi sel imun.⁴³ Terbukti pada penelitian Amara, dkk yang melaporkan bahwa wanita dengan derajat endometriosis yang lebih lanjut menunjukkan kadar CA-125 yang lebih tinggi baik dalam serum maupun cairan peritoneum.⁴⁴

Pengukuran simultan CA-125 dengan molekul lain dan kombinasinya menunjukkan sensitivitas yang berbeda dan spesifik untuk endometriosis. Misalnya, Mihalyi⁴⁹, dkk. mengkombinasikan CA-125 dengan IL-6, IL-8 dan TNF- γ selama fase sekresi siklus menstruasi dan mengamati bahwa kombinasi ini memberikan sensitivitas 89,7% dan spesifisitas 71,1% untuk mendiagnosis endometriosis pada derajat I-II. Vodolazkaia⁵⁰, dkk. menggabungkan empat biomarker, yaitu: VEGF, CA-125, Annexin V, dan glikodelin menghasilkan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 74-94% dan 55-75%. Penelitian oleh Chen⁵⁴, dkk menunjukkan AUC biomarker CA-199, CA-125, *human epididymis protein 4* dan kombinasi ketiganya untuk pendekatan diagnosis dini noninvasif endometriosis adalah 0,747, 0,867, 0,631 dan 0,900 ($p < 0,005$) dengan sensitivitas gabungan keempat biomarker tersebut mencapai 85,40%. Hal ini menunjukkan kombinasi biomarker dalam mendiagnosis endometriosis dapat menghasilkan sensitivitas dan spesifitas yang lebih tinggi.

Terdapat juga biomarker lain yang dapat digunakan untuk mendiagnosis endometriosis dari segi inflamasi yaitu matriks metaloproteinase. Matriks metaloproteinase (MMP) telah terbukti terlibat dalam patofisiologi endometriosis. Matriks metaloproteinase (MMPs) adalah keluarga endopeptidase yang memainkan peran khusus dalam degradasi dan pergantian matriks ekstraseluler (ECM). Enzim yang bergantung pada seng ini terbagi menjadi kolagenase, gelatinase, dan stromelisin, mampu mendegradasi semua komponen ECM. Remodeling endometrium dan ekspresi MMP diketahui terjadi selama fase proliferasi dan fase menstruasi dari siklus menstruasi, dan progesteron merupakan penekan MMP yang

kuat. Produksi MMP dan inhibitorynya terjadi di stroma dan epitel endometrium, serta di leukosit mononuklear polimorfik. *Tissue inhibitors of metalloproteinases* (TIMPs), yang mempengaruhi remodeling matriks normal dan patologis juga mengatur aktivitas.⁵¹

MMP memungkinkan jaringan endometriotik dicerna ke dalam ECM peritoneal dan jaringan ikat di bawahnya. Ekspresi MMP-9 endometrium sendiri meningkat pada pasien dengan endometriosis.⁵¹ Terdapat penelitian yang menunjukkan panel MMP yang terdiri dari MMP-2, MMP-9, dan MMP-9/neutrofil gelatinase terkait lipocalin ditemukan meningkat pada 33 subjek dengan endometriosis bila dibandingkan dengan kontrol.¹¹

Penelitian Liu⁷, dkk menemukan derajat keparahan endometriosis lebih lanjut pada penderita yang memiliki kadar MMP-9 lebih tinggi tinggi (stadium I-II kadar $3,15 \pm 0,02$ mM = 4,55%, stadium III kadar $4,23 \pm 0,31$ mM = 8,69%, dan stadium IV kadar $5,98 \pm 0,78$ mM = 23,64%). Penelitian Amalia¹⁰, dkk di Makassar tahun 2017 menemukan stadium endometriosis lebih lanjut seiring dengan peningkatan ekspresi MMP-9 pada pasien endometriosis. Pasien dengan stadium I-II memiliki ekspresi MMP-9 positif 2 sebesar 45,5% sedangkan derajat III-IV memiliki ekspresi MMP-9 positif 3 sebesar 59,0%. Hal ini menunjukkan adanya korelasi positif antara derajat keparahan endometriosis dengan MMP-9.

Penelitian yang dilakukan oleh Darmus¹¹, dkk. menyebutkan bahwa baik kadar MMP-9 dan CA-125 meningkat pada sampel serum wanita dengan endometriosis, yang mana kadar serum MMP-9 lebih tinggi pada derajat berat III-IV yaitu 23 pg/mL dibandingkan derajat ringan I-II yaitu 12 pg/mL. Hasil penelitian ini juga menemukan *Cut-off* point terbaik MMP-9 untuk endometriosis derajat berat yaitu 14,13 pg/mL dengan AUC 0,878, sensitivitas 80% dan spesifisitas 73,3%. Sedangkan kadar serum CA-125 ditemukan lebih tinggi pada derajat berat III-IV yaitu 90 U/mL dibandingkan derajat ringan I-II yaitu 12 U/mL. Hal ini menunjukkan adanya korelasi antara kadar serum MMP-9 dan CA-125 dengan derajat keparahan endometriosis sehingga kedua biomarker non-invasif ini dapat meningkatkan kemungkinan diagnosis endometriosis.

2.5. Kerangka Teori

Gambar 17. Kerangka Teori Penelitian. Beberapa teori yang dikemukakan untuk terjadinya endometriosis terdiri dari teori *stem cell*, teori metaplasia *coelomic*, teori inflamasi, teori hiperestrogen, teori disfungsi imun dan teori menstruasi *retrograde*. Pada penelitian ini terutama membahas teori inflamasi dan menstruasi *retrograde* yang meningkatkan produksi sitokin inflamasi seperti IL-2, IL-10, IL-27, IL-34, IL-37 dan IFN- γ serta pertumbuhan proliferasi lesi endometriotik, menyebabkan peningkatan ekspresi MMP-9 dan serum CA-125. Peningkatan MMP-9 dan CA-125 dikaitkan dengan derajat keparahan endometriosis karena inflamasi akut atau kronis yang terjadi.

Dikutip dari Ke J², Kralickova M⁶, Liu H⁷, Lamceva J²⁰, Kadir A⁴⁶.

2.6. Kerangka Konsep

Kerangka konsep penelitian yang menghubungkan variabel bebas dengan variabel terikat (Gambar 18). Sampel penelitian yang diperiksa adalah pasien endometriosis yang menjalani kistektomi dan terbukti secara histopatologi. Variabel bebas dalam penelitian ini terdiri dari dua parameter, yaitu pemeriksaan kadar serum MMP-9 dan serum CA-125. Kedua parameter serum ini akan dihubungkan dengan derajat keparahan sesuai skor r-ASRM pada pasien endometriosis. Variabel sosiodemografik juga ikut diteliti seperti usia ibu, paritas, IMT dan VAS dismenorea yang akan dijabarkan secara deskriptif.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan sejak bulan Juli sampai Desember 2024. Didapatkan total penderita endometriosis yang dioperasi pada bulan Juli hingga Desember 2024 sebanyak 52 pasien, kemudian dilakukan pengambilan sampel sesuai kriteria inklusi dan eksklusi yaitu bersedia menandatangani informed consent, hasil patologi definitif endometriosis, tidak menggunakan terapi hormonal 3 bulan, tidak hamil, tidak menderita penyakit inflamasi akut dan kronik, tidak menderita penyakit keganasan, autoimun, ginjal dan liver sehingga didapatkan total sampel 37 pasien endometriosis.

4.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik subjek penelitian dalam studi ini mencakup usia, paritas, indeks massa tubuh (IMT), kadar serum MMP-9, kadar serum CA-125, VAS dismenorea, dan derajat endometriosis. Rerata usia subjek adalah $36,11 \pm 8,3$ tahun. Sebagian besar subjek merupakan nulipara (51,4%), diikuti oleh multipara (32,4%) dan primipara (16,2%). Rerata IMT subjek adalah $23,71 \pm 3,3$, dengan mayoritas subjek berada dalam kategori normoweight (64,9%), sedangkan 29,7% mengalami overweight, dan 2,7% masing-masing berada dalam kategori underweight dan obesitas.

Kadar serum MMP-9 subjek menunjukkan rerata sebesar $2401,27 \pm 944,36$ ng/mL, sedangkan kadar serum CA-125 memiliki rerata $225,30 \pm 513,85$ U/mL. Berdasarkan skor VAS dismenorea, rerata nyeri yang dialami subjek adalah $5,78 \pm 1,84$, dengan mayoritas subjek mengalami nyeri sedang (56,8%) dan nyeri berat (35,1%), sementara 8,1% mengalami nyeri ringan. Tidak ada subjek yang melaporkan tidak mengalami nyeri. Derajat keparahan endometriosis dinilai menggunakan skor r-ASRM dengan rerata $67,78 \pm 42,55$. Mayoritas subjek memiliki derajat endometriosis berat (64,9%), diikuti oleh derajat sedang (32,4%), sementara hanya 2,7% yang memiliki derajat ringan, dan tidak ditemukan kasus dengan derajat minimal.

Tabel 3. Karakteristik demografi dan klinik subjek penelitian

Karakteristik	Jumlah (N)	Persentase (%)	Rerata ± SD
Usia ibu (tahun)			36,11 ± 8,3
Paritas			
Nulipara	19	51,4	
Primipara	6	16,2	
Multipara	12	32,4	
Indeks massa tubuh			23,71 ± 3,3
<i>Underweight</i>	1	2,7	
<i>Normoweight</i>	24	64,9	
<i>Overweight</i>	11	29,7	
<i>Obese</i>	1	2,7	
Kadar serum MMP-9 (ng/mL)			2401,27 ± 944,36
Kadar serum CA-125 (U/mL)			225,30 ± 513,85
VAS dismenorea			5,78 ± 1,84
Tidak nyeri	0	0	
Nyeri ringan	3	8,1	
Nyeri sedang	21	56,8	
Nyeri berat	13	35,1	
Derajat endometriosis			67,78 ± 42,55
Minimal (I)	0	0	
Ringan (II)	1	2,7	
Sedang (III)	12	32,4	
Berat (IV)	24	64,9	

4.2 Rerata Kadar Serum MMP-9 dengan Derajat Endometriosis

Berdasarkan Tabel 4, rerata kadar serum MMP-9 pada subjek dengan derajat endometriosis ringan (II) adalah 2194,1 ng/mL, pada derajat sedang (III) sebesar 2048,95 ± 720,82 ng/mL, dan pada derajat berat (IV) sebesar 2586,06 ± 1022,32 ng/mL.

Tabel 4. Rerata kadar serum MMP-9 dengan derajat endometriosis

MMP-9 (ng/mL)	Derajat r-ASRM Endometriosis							
	I	N (%)	II	N (%)	III	N (%)	IV	N (%)
Rerata					2048,95		2586,06	
± SD	0	0 (0)	2194,1	1 (2,7)	± 720,82	12 (32,4)	± 1022,32	24 (64,9)

4.3 Rerata Kadar Serum CA-125 dengan Derajat Endometriosis

Berdasarkan Tabel 5, rerata kadar serum CA-125 pada subjek dengan derajat endometriosis ringan (II) adalah 64,2 U/mL, pada derajat sedang (III) sebesar $224,56 \pm 592,67$ U/mL, dan pada derajat berat (IV) sebesar $232,37 \pm 494,07$ U/mL.

Tabel 5. Rerata kadar serum CA-125 dengan derajat endometriosis

CA-125 (u/mL)	Derajat r-ASRM Endometriosis							
	I	N (%)	II	N (%)	III	N (%)	IV	N (%)
Rerata					224,56		232,37	
± SD	0	0 (0)	64,2	1 (2,7)	± 592,67	12 (32,4)	± 494,07	24 (64,9)

4.4 Cut-off MMP-9 dan CA-125 terhadap Derajat Endometriosis Berat

Penggunaan titik potong dilakukan menggunakan kurva ROC untuk menentukan panduan nilai rujukan untuk endometriosis derajat berat. *Cut-off* kadar serum MMP-9 untuk membedakan endometriosis derajat berat adalah 2074,65 ng/mL, sedangkan *cut-off* kadar serum CA-125 adalah 57,7 U/mL. Kurva ROC MMP-9 (**Gambar 20**) menunjukkan area under the curve (AUC) sebesar 0,679, sedangkan kurva ROC CA-125 (**Gambar 21**) memiliki AUC sebesar 0,663. Nilai AUC > 0,5 pada kedua biomarker menunjukkan bahwa keduanya memiliki akurasi yang cukup baik dalam membedakan endometriosis derajat berat. Dari segi performa diagnostik, kadar serum MMP-9 memiliki sensitivitas sebesar 70,8% dan spesifisitas 61,5%, yang lebih baik dibandingkan kadar CA-125 yang memiliki sensitivitas 66,7% dan spesifisitas 53,8%.

Tabel 6. *Cut-off* MMP-9 dan CA-125 terhadap endometriosis derajat berat.

Variabel	<i>Cut-off</i>	AUC	Sn	Sp
MMP-9 (ng/mL)	2074,65	0,679	70,8%	61,5%
CA-125 (U/mL)	57,7	0,663	66,7%	53,8%

4.5 Korelasi Kadar MMP-9 terhadap Derajat Endometriosis

Tabel 7. Korelasi kadar serum MMP-9 terhadap derajat endometriosis

Variabel		r	p-value
MMP-9	Derajat r-ASRM Endometriosis	0,414	0,085

*Spearman's Rho Test. *p<0,05*

Berdasarkan Tabel 7 dan Gambar 22, hasil uji *Spearman's rho* menunjukkan bahwa kadar serum MMP-9 memiliki korelasi sedang terhadap derajat endometriosis dengan nilai koefisien korelasi (r) sebesar 0,414 dan $p = 0,085$. Meskipun terdapat kecenderungan hubungan positif antara kadar MMP-9 dan derajat endometriosis, hasil ini tidak mencapai signifikansi statistik ($p > 0,05$) dan belum dapat disimpulkan adanya hubungan yang bermakna.

4.6 Korelasi Kadar CA-125 terhadap Derajat Endometriosis

Tabel 8. Korelasi kadar serum CA-125 terhadap derajat endometriosis

Variabel		r	p-value
CA-125	Derajat r-ASRM Endometriosis	0,263	0,115

*Spearman's Rho Test. *p<0,05*

Kadar serum CA-125 memiliki koefisien korelasi yang lebih rendah ($r = 0,263$) dengan $p = 0,115$, yang juga menunjukkan tidak adanya korelasi yang signifikan antara kadar CA-125 dan derajat endometriosis. Meskipun kadar serum MMP-9 menunjukkan korelasi yang lebih kuat dibandingkan CA-125 terhadap derajat endometriosis, kedua biomarker ini belum menunjukkan hubungan yang signifikan secara statistik dalam penelitian ini. Hal ini mengindikasikan bahwa baik kadar serum MMP-9 dan CA-125 tidak mempengaruhi derajat keparahan endometriosis serta faktor lain mungkin turut berperan dalam menentukan derajat keparahan endometriosis.

BAB V

PEMBAHASAN

5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini melibatkan 37 subjek dengan rentang usia 21–47 tahun dan rerata usia $36,11 \pm 8,3$ tahun. Endometriosis umumnya terjadi pada wanita usia reproduksi (15–49 tahun) dengan puncak kejadian pada usia 20–35 tahun.⁵⁵ Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa endometriosis juga dapat ditemukan pada kelompok usia yang lebih tua. Faktor usia dapat berpengaruh terhadap perjalanan penyakit, di mana endometriosis yang terjadi pada usia lebih lanjut cenderung memiliki karakteristik yang lebih kompleks akibat proses inflamasi yang berkepanjangan serta keterlambatan menegakkan diagnosis. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Requadt⁵⁶, dkk tahun 2024 bahwa pasien mengalami keterlambatan diagnosis rata-rata 9,6 tahun. Peserta yang berusia di atas 35 tahun pada saat penelitian melaporkan waktu yang jauh lebih lama untuk terdiagnosis endometriosis karena menunda ke fasilitas medis (rata-rata 10,7 tahun) dibandingkan dengan peserta yang berusia 18–24 tahun (rata-rata 6,8 tahun).

Sebagian besar subjek merupakan nulipara (51,4%), yang sejalan dengan penelitian sebelumnya oleh Mansur tahun 2018 di RSUP Dr. Kariadi yang menyatakan bahwa endometriosis lebih sering ditemukan pada wanita dengan riwayat infertilitas atau yang belum pernah melahirkan. Penelitian di RSUP Dr. Kariadi juga menunjukkan bahwa dismenore merupakan keluhan utama pada lebih dari 50% pasien dengan endometriosis, yang mendukung temuan dalam penelitian ini bahwa nyeri merupakan gejala dominan.⁵⁵

Rerata indeks massa tubuh (IMT) dalam penelitian ini adalah $23,71 \pm 3,3$ kg/m², dengan mayoritas subjek berada dalam kategori normoweight (64,9%). Beberapa studi menunjukkan adanya hubungan antara IMT dan risiko endometriosis, di mana obesitas dikaitkan dengan perubahan hormonal yang dapat mempengaruhi perkembangan penyakit ini. Penelitian oleh Hong⁵⁷, dkk yang menyelidiki hubungan antara obesitas dan tingkat keparahan penyakit pada endometriosis menunjukkan hasil yang saling bertentangan. Wanita dengan

stadium lanjut endometriosis memiliki IMT yang lebih rendah dibandingkan penderita endometriosis stadium ringan bahkan setelah disesuaikan dengan usia, riwayat menstruasi, paritas, dan status perkawinan. Menariknya, hubungan ditemukan signifikan pada wanita usia reproduksi lanjut (usia 27-36 tahun dan 37-45 tahun) tetapi tidak pada kelompok yang lebih muda (18-27 tahun). Meskipun penjelasan dari temuan ini terbatas, hubungan terkait usia antara obesitas dan tingkat keparahan endometriosis menunjukkan bahwa pertumbuhan lesi endometrium dipengaruhi oleh perubahan progresif dalam jumlah atau distribusi lemak tubuh yang terjadi seiring bertambahnya usia. Hasil penelitian Hong⁵⁷, dkk ini sejalan dengan hasil penelitian penulis yang menunjukkan endometriosis juga banyak terjadi pada individu dengan berat badan normal, sehingga faktor lain seperti predisposisi genetik dan lingkungan mungkin berperan dalam patogenesisnya.

MMP pada tingkat seluler dimulai dari migrasi dan invasi. Untuk bermigrasi, invasi dan tumbuh di tempat baru, sel membentuk interaksi sel-sel atau interaksi sel-matriks ekstraseluler. Berdasarkan penelitian Di Jepang, Lizasa⁶², dkk melakukan uji plasma MMP-9 menggunakan ELISA pada 138 kontrol sehat yang menghasilkan rerata kadar serum MMP-9 36,3 dengan SD 13,2 ng/mL (rentang referensi 9,9-62,7 ng/mL). Kadar MMP-9 meningkat pada sampel serum wanita dengan endometriosis. MMP-9 mendegradasi kolagen dan elastin, menginduksi neovaskularisasi, mempercepat ekspansi sel endotel dan meningkatkan aliran darah. Selain itu, MMP-9 telah terbukti lebih tinggi pada bilasan peritoneum pada wanita dengan endometriosis pada ektopik dibandingkan dengan endometrium eutopik. Pada endometriosis, mekanisme utama dari MMP-9 adalah untuk mempromosikan proses invasi jaringan jaringan endometriotic.²⁰ Pada hasil penelitian ini, terdapat peningkatan kadar serum MMP-9 pada pasien endometriosis dengan rata-rata $2401,27 \pm 944,36$ ng/mL. Hal ini sejalan dengan Penelitian oleh Li⁶⁴ tahun 2019 bahwa terdapat peningkatan rerata kadar serum MMP-9 pada endometriosis yaitu $970,13 \pm 368,19$ ng/mL dan penelitian oleh Zhang⁶⁵, dkk pada tahun 2015 yaitu $350,4 \pm 104,18$ ng/mL.

CA-125 merupakan penanda tumor antigenik yang umumnya diekspresikan

oleh neoplasma epitel ovarium dan jaringan lain seperti sel-sel yang melapisi endometrium, tuba fallopi, pleura, peritoneum, dan perikardium. Pada populasi sehat, kadar serum CA-125 didapatkan < 35 U/mL. Batasan ini ditentukan dari distribusi nilai pada individu yang sehat sehingga mencakup 99% dari normal. CA-125 merupakan salah satu biomarker yang sering digunakan dalam diagnosis endometriosis, terutama pada kasus yang lebih lanjut.⁶⁰ Pada hasil penelitian ini, terdapat peningkatan kadar CA-125 pada pasien endometriosis dengan kadar serum rata-rata $225,30 \pm 513,85$ U/mL. Studi sebelumnya oleh Amara menemukan rerata kadar serum CA-125 pada penderita endometriosis adalah $49,93 \pm 4,30$ U/mL. Hal ini menunjukkan bahwa pasien dengan stadium lanjut memiliki kadar biomarker inflamasi yang lebih tinggi, seperti CA-125 yang berperan dalam proses inflamasi dan angiogenesis pada endometriosis.^{14,44}

Tingkat nyeri yang dialami subjek diukur menggunakan *Visual Analog Scale* (VAS), dengan rerata skor $5,78 \pm 1,84$. Sebagian besar subjek mengalami nyeri sedang (56,8%) hingga nyeri berat (35,1%), yang konsisten dengan penelitian Situmorang⁵⁸, dkk yang menyebutkan bahwa nyeri terutama dismenorea dengan rata-rata VAS 6 merupakan gejala utama endometriosis. Penelitian tersebut menunjukkan adanya korelasi positif bermakna antara skor ASRM, obliterasi kavum Douglas dan adhesi adneksa dengan VAS dismenorea ($r=0,303$; $0,278$; $0,266$, $p<0,05$). Nyeri yang dialami pasien sering kali berhubungan dengan adhesi peritoneal dan inflamasi kronis, terutama pada pasien dengan endometriosis berat (ASRM stadium III-IV).

Mayoritas subjek memiliki derajat endometriosis berat (64,9%), yang menunjukkan bahwa sebagian besar pasien didiagnosis dalam kondisi lanjut. Hal ini konsisten dengan temuan Parasar pada tahun 2017 bahwa endometriosis stadium III-IV lebih sering dikaitkan dengan gejala yang lebih berat dan keterlibatan organ yang lebih luas. Penelitian oleh Situmorang⁵⁸, dkk juga menunjukkan 79,4% pasien endometriosis tergolong ke stadium IV dari total 131 pasien. Begitu juga dengan penelitian oleh Blank⁶¹, dkk tahun 2021 melaporkan mayoritas pasien endometriosis memiliki skor rASRM derajat sedang-berat sebanyak 65,3%.

5.2 Rerata Kadar Serum MMP-9 dengan Derajat Endometriosis

MMP-9 merupakan enzim proteolitik diketahui berperan dalam proses degradasi matriks ekstraseluler dan remodeling jaringan, yang mendukung invasi dan proliferasi jaringan endometriosis. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kadar MMP-9 meningkat seiring dengan tingkat keparahan endometriosis. Ekspresi MMP-9 yang lebih tinggi pada endometriosis stadium lanjut dapat dikaitkan dengan proses inflamasi dan angiogenesis yang lebih aktif, yang memungkinkan lesi endometriosis tumbuh dan menyebar lebih luas.^{57,58} Pada penelitian ini ditemukan tren peningkatan kadar serum MMP-9 terhadap derajat endometriosis yaitu derajat ringan sebesar 2194,1 ng/mL, derajat sedang sebesar 2048,95 ± 720,82 ng/mL, dan derajat berat sebesar 2586,06 ± 1022,32 ng/mL.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian pada penelitian meta-analisis oleh Huang⁵⁹, dkk yang menunjukkan bahwa rerata konsentrasi serum MMP-9 lebih tinggi pada pasien endometriosis derajat III-IV (SMD= 1.95, 95% CI = 1.41-2.50) dibandingkan derajat I-II (SMD = 0.72, 95% CI = 0.30-1.15). Selain itu, hasil penelitian Li⁶⁴, dkk yang membandingkan pasien endometriosis dengan mioma uteri menunjukkan bahwa kadar MMP-9 serum pada pasien endometriosis secara signifikan lebih tinggi daripada pada kelompok kontrol yaitu 600.90 ± 352.10 ng/mL pada derajat I-II dan 1038.50 ± 333.90 ng/mL pada derajat III-IV. Demikian juga penelitian oleh Wang⁶⁵, dkk yang menggunakan pengujian serologis untuk membandingkan sampel serum dari 40 pasien endometriosis dengan sampel dari pasien infertil yang didiagnosis dengan hidrosalping pada saat yang sama. Hasilnya secara konsisten menunjukkan bahwa kadar MMP-9 serum lebih tinggi pada pasien endometriosis daripada pada pasien infertil dengan hidrosalping yaitu 202.64 ± 93.31 ng/mL pada derajat I-II dan 383.01 ± 223.18 ng/mL pada derajat III-IV. endometriosis.

MMP memainkan peran penting dalam berbagai proses biologis termasuk perkembangan embrionik, morfogenesis, resorpsi jaringan, dan remodeling jaringan reproduksi. Selain itu, MMP berkontribusi secara signifikan terhadap proses patologis termasuk peradangan, artritis, penyakit kardiovaskular, penyakit paru-paru, dan kanker. Analisis subkelompok oleh Huang⁵⁹, dkk menunjukkan

konsentrasi MMP-9 yang lebih tinggi pada pasien dengan endometriosis (EMT) dibandingkan dengan pasien dengan fibroid uterus, pasien dengan penyakit lain, dan individu yang sehat. Penemuan ini menunjukkan bahwa MMP-9 dapat berfungsi sebagai biomarker potensial untuk membedakan endometriosis dari kondisi lain.

5.3 Rerata Kadar Serum CA-125 dengan Derajat Endometriosis

CA-125 merupakan salah satu biomarker yang sering digunakan dalam diagnosis endometriosis, terutama pada kasus yang lebih lanjut. Pada penelitian ini didapatkan tren peningkatan rerata kadar serum CA-125 seiring dengan keparahan dari derajat endometriosis. Studi sebelumnya melaporkan bahwa kadar CA-125 cenderung lebih tinggi pada pasien dengan endometriosis stadium III dan IV dibandingkan dengan stadium I dan II. Penelitian oleh Karimi-Zarchi dkk. menemukan bahwa kadar CA125 serum rata-rata untuk endometriosis stadium I, II, III, dan IV American Society of Reproductive Medicine (ASRM) adalah $18,8 \pm 0,9$ IU/mL, $40,3 \pm 2,8$ IU/mL, $77,1 \pm 3,5$ IU/mL, dan $182,4 \pm 14,0$ IU/mL. Kadar CA125 meningkat secara signifikan seiring stadium lanjut.⁴³

Begitupun juga dengan penelitian oleh Baek⁶³, dkk yang mengukur kadar serum CA125 pada wanita dengan endometriosis ringan (n=9) dan endometriosis lanjut (n=7), serta kontrol sehat (n=16). Hasil penelitian menunjukkan bahwa CA125 bervariasi dengan tingkat keparahan endometriosis dengan kadar CA125 adalah 20,30 (13,97–27,10) IU/mL, 39,40 (23,50–161,00) IU/mL dan 102,00 (41,90–182,45) IU/mL pada kelompok kontrol sehat, endometriosis ringan-sedang dan kelompok endometriosis sedang-berat.

Wanita dengan tingkat endometriosis yang lebih lanjut menunjukkan kadar CA125 yang lebih tinggi baik dalam serum maupun cairan peritoneum. Tampaknya peningkatan CA-125 pada wanita dengan endometriosis disebabkan oleh konsentrasi yang lebih tinggi pada endometrium ektopik daripada pada endometrium eutopik. Selain itu, hal ini mungkin disebabkan oleh reaksi inflamasi, yang mengubah permeabilitas endotel yang menyebabkan biomarker mencapai sirkulasi. Selain itu, kadar serum CA-125 secara signifikan lebih tinggi pada wanita

dengan perlengketan yang lebih besar pada peritoneum, tuba fallopi, ovarium, omentum, kolon, dan cul-de-sac, atau pada ruptur endometrioma.⁴³

5.4 *Cut-off* MMP-9 dan CA-125 terhadap Derajat Endometriosis Berat

Analysis Receiver Operating Characteristic (ROC) dalam penelitian ini menunjukkan bahwa kadar MMP-9 dengan *cut-off* 2074,65 ng/mL memiliki AUC sebesar 0,679, dengan sensitivitas 70,8% dan spesifisitas 61,5%. Sementara itu, kadar CA-125 dengan *cut-off* 57,7 U/mL memiliki AUC sebesar 0,663, dengan sensitivitas 66,7% dan spesifisitas 53,8%. Nilai AUC yang lebih besar dari 0,5 menunjukkan bahwa kedua biomarker memiliki potensi sebagai alat bantu diagnostik, meskipun performa diagnostik MMP-9 lebih unggul dibandingkan CA-125 dalam membedakan endometriosis berat. Hasil ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa kadar MMP-9 meningkat pada pasien dengan endometriosis stadium lanjut karena perannya dalam degradasi matriks ekstraseluler dan invasi jaringan ektopik. *Cut-off* untuk serum MMP 9 ditemukan sebesar 13,50 pg/mL (AUC=0,852, CI: 0,735-0,968, $p<0,001$), dengan sensitivitas 76,7% dan spesifisitas 83,3%. MMP-9 juga diketahui berkontribusi terhadap inflamasi dan angiogenesis melalui aktivasi VEGF, yang dapat memperburuk kondisi endometriosis.^{7,46-48}

Di sisi lain, kadar CA-125 juga cenderung lebih tinggi pada pasien dengan kista endometriosis (endometrioma) dibandingkan dengan jenis endometriosis lainnya. Namun, karena kadar CA125 serum dipengaruhi oleh perubahan fisiologis menstruasi dan tumor ginekologis, kadar 35 U/ml tidak boleh dianggap sebagai nilai batas absolut untuk mendiagnosis endometriosis.⁵⁴ Pada penelitian oleh Hirsch⁸, dkk ditemukan CA-125 memiliki spesifisitas 93% (95% CI 89–95%) dan sensitivitas 52% (95% CI 38–66%). CA 125 secara signifikan lebih sensitif untuk mendiagnosis endometriosis sedang-berat dibandingkan dengan derajat minimal–ringan (63%, 95% CI 47–77% versus 24%, 95% CI 19–32%, $p=0,001$). Namun, korelasi antara kadar CA-125 dan tingkat keparahan endometriosis tidak selalu konsisten, terutama pada kasus dengan keterlibatan peritoneal luas.^{50,52} Meskipun CA-125 memiliki sensitivitas yang lebih tinggi pada endometriosis stadium III-IV,

penggunaannya sebagai biomarker tunggal memiliki keterbatasan karena dapat meningkat dalam kondisi ginekologi jinak lainnya seperti fibroid uterus atau penyakit inflamasi pelvis.^{51,53}

Selain keterbatasan dalam sensitivitas dan spesifisitas, terdapat beberapa faktor lain yang dapat mempengaruhi kadar MMP-9 dan CA-125, seperti waktu pengambilan sampel darah, siklus menstruasi, serta variabilitas individu dalam respons inflamasi.^{50,51} Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar serta evaluasi kombinasi biomarker lain guna meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas dalam membedakan tingkat keparahan endometriosis.

Beberapa hasil penelitian CA-125 dengan molekul lain dan kombinasinya menunjukkan sensitivitas yang berbeda dan spesifik untuk endometriosis. Misalnya, Mihalyi⁴⁹, dkk. mengkombinasikan CA-125 dengan IL-6, IL-8 dan TNF- γ selama fase sekresi siklus menstruasi dan mengamati bahwa kombinasi ini memberikan sensitivitas 89,7% dan spesifisitas 71,1% untuk mendiagnosis endometriosis pada derajat I-II. Vodolazkaia⁵⁰, dkk. menggabungkan empat biomarker, yaitu: VEGF, CA-125, Annexin V, dan glikodelin menghasilkan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 74-94% dan 55-75%. Penelitian oleh Chen⁵⁴, dkk menunjukkan AUC biomarker CA-199, CA-125, *human epididymis protein 4* dan kombinasi ketiganya untuk pendekatan diagnosis dini noninvasif endometriosis adalah 0,747, 0,867, 0,631 dan 0,900 ($p < 0,005$) dengan sensitivitas gabungan keempat biomarker tersebut mencapai 85,40%. Hal ini menunjukkan kombinasi biomarker dalam mendiagnosis endometriosis dapat menghasilkan sensitivitas dan spesifitas yang lebih tinggi.

Pada hasil penelitian ini menunjukkan bahwa MMP-9 memiliki performa diagnostik yang lebih baik dibandingkan CA-125 dalam membedakan endometriosis berat, meskipun keduanya masih memiliki keterbatasan. Oleh karena itu, pendekatan multimodal dengan kombinasi biomarker dan pencitraan radiologi diperlukan untuk meningkatkan akurasi diagnosis endometriosis berat.

5.5 Korelasi Kadar MMP-9 dengan Derajat Endometriosis

Biormaker lain yang dapat digunakan untuk mendiagnosis endometriosis dari segi inflamasi yaitu matriks metaloproteinase. Matriks metaloproteinase (MMP) telah terbukti terlibat dalam patofisiologi endometriosis. Matriks metaloproteinase (MMPs) adalah keluarga endopeptidase yang memainkan peran khusus dalam degradasi dan pergantian matriks ekstraseluler (ECM). Enzim yang bergantung pada seng ini terbagi menjadi kolagenase, gelatinase, dan stromelisin, mampu mendegradasi semua komponen ECM. MMP memungkinkan jaringan endometriotik dicerna ke dalam ECM peritoneal dan jaringan ikat di bawahnya. Matriks metaloproteinase-9 (MMP-9) merupakan enzim yang terlibat dalam respons inflamasi dan migrasi sel, yang berpotensi memberikan pengaruh signifikan terhadap patogenesis endometriosis. Peningkatan kadar MMP-9 dalam serum berkorelasi dengan patogenesis dan gambaran klinis endometriosis, menunjukkan potensi kegunaannya sebagai penanda diagnostik serologis. Ekspresi MMP-9 endometrium sendiri meningkat pada pasien dengan endometriosis.^{51,59}

Analisis korelasi *Spearman's rho* dalam penelitian ini menunjukkan bahwa kadar MMP-9 memiliki korelasi sedang terhadap derajat endometriosis dengan nilai $r=0,414$ dan $p=0,085$. Meskipun tidak mencapai signifikansi statistik, tren peningkatan kadar MMP-9 seiring dengan meningkatnya keparahan endometriosis sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa MMP-9 berperan dalam degradasi matriks ekstraseluler dan invasi jaringan endometriotik.⁴⁶⁻⁴⁸ Ekspresi MMP-9 yang lebih tinggi pada endometriosis stadium lanjut dapat dikaitkan dengan proses inflamasi dan angiogenesis yang lebih aktif, yang memungkinkan lesi endometriosis tumbuh dan menyebar lebih luas.^{7,49}

Hal ini sejalan dengan Durmus¹¹, dkk yang meneliti kadar MMP-9 pada 60 wanita dengan endometriosis dibandingkan dengan 31 kelompok kontrol. Ditemukan bahwa kadar MMP-9 secara signifikan lebih tinggi pada kelompok studi dibandingkan dengan kelompok kontrol (15 pg/mL vs 12 pg/mL, $p=0,02$) serta kadar MMP-9 yang lebih tinggi pada derajat berat dibandingkan dengan derajat ringan ($p<0,01$). Begitu juga penelitian oleh Liu⁷, dkk bahwa kadar serum MMP-9 memiliki korelasi positif dengan derajat keparahan endometriosis ($p<0,005$).

Adanya korelasi antara peradangan fokal panggul dan endometriosis akibat fungsi sel imun yang berubah di rongga peritoneum. MMP-9 terutama disintesis dan disekresikan dari makrofag dan leukosit neutrofil. Di dalam cairan peritoneum, terdapat sejumlah besar zat yang berasal dari makrofag, terutama pada pasien endometriosis yang makrofagnya diaktifkan di rongga peritoneum. Oleh karena itu, peningkatan kadar MMP-9 dalam cairan peritoneum pasien endometriosis terutama disebabkan oleh tingginya persentase makrofag lokal. Endometrium ektopik yang terimplantasi menempel pada peritoneum, dapat mengekspresikan sejumlah besar MMP di bawah kendali sitokin autokrin dan parakrin, sehingga meningkatkan degradasi matriks ekstraseluler, yang berkontribusi pada pertumbuhan endometriosis lebih lanjut.

5.6 Korelasi Kadar CA-125 dengan Derajat Endometriosis

Kadar CA-125 menunjukkan korelasi yang lebih lemah terhadap derajat endometriosis dengan $r = 0,263$ dan $p = 0,115$. Hal ini bertolak belakang dengan temuan Amsir⁶⁶ yang meneliti kadar serum CA-125 pre dan pascaoperasi pasien endometriosis, ditemukan endometriosis stadium I-II berkorelasi kuat ($r=0,524$) dengan kadar Ca-125 pra operasi, sementara terdapat korelasi sedang pada stadium III-IV ($r=0,431$). Terdapat korelasi signifikan antara kadar Ca-125 dengan semua stadium endometriosis ($p<0,05$). Begitu juga hasil penelitian oleh Cheng⁶⁷, dkk yang menemukan kadar serum CA-125 meningkat secara signifikan seiring dengan tingkat keparahan endometriosis, dengan rata-rata kadar 18,8 IU/mL pada stadium I dan meningkat hingga 182,4 IU/mL pada stadium IV ($p < 0,001$). Kadar CA-125 yang lebih tinggi juga terkait dengan adhesi yang lebih luas pada peritoneum, omentum, ovarium, tuba falopi, kolon, dan cul-de-sac, serta dengan kejadian endometrioma yang ruptur

Hasil penelitian ini mendukung temuan sebelumnya yang menyatakan bahwa meskipun CA-125 sering digunakan sebagai biomarker endometriosis, sensitivitasnya lebih tinggi pada stadium lanjut dan kurang mampu membedakan endometriosis ringan hingga sedang.⁵⁰⁻⁵² Studi sebelumnya juga menunjukkan bahwa peningkatan kadar CA-125 lebih sering ditemukan pada pasien dengan

endometriosis ovarium dibandingkan dengan bentuk peritoneal atau superfisial, yang dapat menjelaskan lemahnya korelasi antara CA-125 dan derajat keparahan endometriosis dalam penelitian ini.⁵³ Selain itu, peningkatan kadar CA-125 dapat terjadi pada berbagai kondisi ginekologi lainnya, seperti fibroid uterus dan penyakit radang panggul, yang turut mengurangi spesifisitasnya sebagai penanda eksklusif endometriosis.⁵¹

Waktu pengambilan sampel darah juga mempengaruhi hasil kadar CA-125 karena fluktuasi fisiologis selama siklus menstruasi.⁵¹ Hal lainnya dapat disebabkan oleh beberapa faktor, seperti heterogenitas respon inflamasi pada individu, variasi dalam metode pengukuran biomarker, serta keterbatasan ukuran sampel yang dapat mempengaruhi statistik.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa:

1. Karakteristik subjek penelitian menunjukkan bahwa mayoritas subjek adalah nulipara (51,4%) dengan rerata usia $36,11 \pm 8,3$ tahun. Sebagian besar memiliki IMT dengan kategori normoweight (64,9%), sementara mayoritas subjek mengalami endometriosis derajat berat (64,9%).
2. Kadar serum MMP-9 penderita endometriosis menunjukkan rerata sebesar $2401,27 \pm 944,36$ ng/mL, sedangkan kadar serum CA-125 memiliki rerata $225,30 \pm 513,85$ U/mL.
3. Rerata kadar serum MMP-9 pada subjek dengan derajat endometriosis ringan (II) adalah 2194,1 ng/mL, pada derajat sedang (III) sebesar $2048,95 \pm 720,82$ ng/mL, dan pada derajat berat (IV) sebesar $2586,06 \pm 1022,32$ ng/mL. Rerata kadar serum CA-125 pada subjek dengan derajat endometriosis ringan (II) adalah 64,2 U/mL, pada derajat sedang (III) sebesar $224,56 \pm 592,67$ U/mL, dan pada derajat berat (IV) sebesar $232,37 \pm 494,07$ U/mL.
4. Kadar MMP-9 dengan *Cut-off* 2074,65 ng/mL memiliki AUC sebesar 0,679, dengan sensitivitas 70,8% dan spesifisitas 61,5%. Sementara itu, kadar CA-125 dengan *Cut-off* 57,7 U/mL memiliki AUC sebesar 0,663, dengan sensitivitas 66,7% dan spesifisitas 53,8%.
5. Kadar serum MMP-9 memiliki korelasi sedang terhadap derajat endometriosis ($r = 0,414$; $p = 0,085$), sementara kadar serum CA-125 menunjukkan korelasi yang lebih lemah ($r = 0,263$; $p = 0,115$). Namun, kedua korelasi ini tidak signifikan secara statistik, mengindikasikan bahwa MMP-9 dan CA-125 belum dapat dijadikan indikator tunggal untuk menilai derajat endometriosis.
6. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa biomarker MMP-9 memiliki potensi dalam mendeteksi endometriosis berat, namun tidak cukup kuat untuk digunakan sebagai alat diagnostik tunggal. Oleh karena itu, diperlukan

kombinasi dengan parameter klinis atau biomarker lainnya untuk meningkatkan akurasi dalam menentukan derajat keparahan endometriosis.

6.2 Saran

1. Penelitian selanjutnya perlu dilakukan peningkatan jumlah dan homogenitas sampel agar hasil penelitian lebih representatif dan memiliki kekuatan statistik yang lebih tinggi, serta menerbitkan hasil penelitian di majalah internasional dan nasional sehingga dapat menjadi referensi dan pengembangan penelitian sejenis mengenai endometriosis pada para peneliti muda dan siswa di bidang ginekologi.
2. Mengintegrasikan analisis klinis dan pencitraan (misalnya MRI atau ultrasonografi) guna meningkatkan keahlian dan keterampilan klinisi dalam menegakkan diagnosis endometriosis sehingga pasien dapat ditatalaksana lebih dini.
3. Melibatkan lebih banyak biomarker seperti VEGF, IL-6, TNF- α dan TNF- β serta melihat ekspresi imunohistokimia di jaringan pada penelitian selanjutnya sebagai potensi untuk memperdalam patofisiologi dan biomarker endometriosis yang akurat, serta meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas dalam diagnosis dan prediksi derajat keparahan endometriosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Taylor S.H, Pal L SE. Speroff's Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility. Ninth Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer;2020.
2. Ke J, Ye J, Li M ZZ. The role of matrix metalloproteinase in endometriosis: A potential target. *Biomolecules*. 2021;11(11):1-16.
3. Feng J, Zhang S, Chen J, Zhu J YJ. Global burden of endometriosis in 204 countries and territories from 1990 to 2019. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2022;49(10):1-16.
4. Wu IB, Tendean HM MM. Gambaran karakteristik penderita endometriosis di RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado. *J e-Clinic*. 2017;5(2):281.
5. Hanina SY, Fauzi A, Krisna R. Hubungan obesitas dengan kejadian endometriosis di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 1 Januari 2015-31 Desember 2016. *Maj Kedokt Sriwij*. 2018;50(4):107-111
6. Kralickova M, Vetricka V, Fiala L, Lagana AS GS. The search for biomarkers in endometriosis in endometriosis: A long and windy road. *Repro Sci*. 2021;29(6):1667-73.
7. Liu H, Wang J, Wang H. Correlation between matrix metalloproteinase-9 and endometriosis. 2015;8(10):13399-404.
8. Hirsh M, Duffy JMN, Davis CJ, Plana MN KK. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: A systematic review and meta-analysis. *BJOG*;2016;123(11):1761-8.
9. Sasamoto N, DePari M, Vitomis AF, Laufer MR, Missmer SA, Shafir AL D. Evaluation of CA125 in relation to pain symptoms among adolescents and young adult women with and without surgically-confirmed endometriosis. *Plos One*. 2020;15(8):1-13
10. Amalia, Abdullah N, Malinta U. The role of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in endometriosis. *Indones J Obs Gynecol*. 2017;5(4):204-6.
11. Durmus AB, Cengiz SD, Yilmaz H, Candar T, Gursoy AY, Caglar GS. The levels of matrix metalloproteinase-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in different stages of endometriosis. *J Obs Gynecol*. 2019;39(7):1-4.
12. Hewitt GD, Gerancher KR. Dysmenorrhea and endometriosis in the adolescent. ACOG Committee opinion No 760. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;132:249-58
13. Kong Y, Shao Y, Ren C, Yang G. Endometrial stem/progenitor cells and their roles in immunity, clinical application, and endometriosis. *Stem Cell Res Ther*. 2021;474(12):1-16
14. Parasar P, Ozcan P. Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, diagnosis and clinical management. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2017;6(1):34-41.
15. Iskandar. Endometriosis. *J Ked Kes Malikus*. 2021;7:1-12
16. Impey L. Obstetrics & Gynaecology. 5th Ed. Oxford: Wiley Blackwell;2017.
17. Sourial S, Tempest N, Hepangama DK. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int J Rep Med*. 2014;2014:1-9
18. Overton C, Davis C, McMillan L, Shaw RW. An Atlas of Endometriosis. 3rd Ed. United Kingdom: CRC Press;2007.
19. Pernol M, Benson RC. Handbook of Obstetrics Gynecology. 10th Ed.

- Philadelphia: McGraw-Hill;2016.
20. Lamceva J, Uljanovs R, Strumfa I. The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):1-13
 21. Nikolov A, Popovski N. Role of gelatinases MMP-2 and MMP-9 in healthy and complicated pregnancy and their future potential as preeclampsia biomarkers. *Diagnostics.* 2021;11(3):1-16
 22. Malutan AM, Drugan T, Costin N, Ciortea R, Bucuri C, Rada MP, et al. Pro-inflammatory cytokines for evaluation of inflammatory status in endometriosis. *Cent Eur J Immunol.* 2015;40(1):96-102
 23. Schaffer J, Halvorson L, Hoffman B, Bradshaw K, Cunningham G. *Williams Gynecology.* 3rd Ed. Philadelphia: The McGraw-Hill Companies;2018.
 24. DeCherney A, Muse K. *Current Diagnosis & Treatment Obstetrics & Gynecology.* 12th ed. Philadelphia: McGraw-Hill;2019.
 25. Berek JS. *Berek & Novak's Gynecology.* 16th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2019.
 26. Riemma G, Laganà AS, Schiattarella A, Garzon S, Autiero R, et al. Ion channels in the pathogenesis of endometriosis: A cutting-edge point of view. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):1114.
 27. Kapoor R, Stratopoulou CA, Dolmans M-M. Pathogenesis of endometriosis: new insights into prospective therapies. *Intl J Mol Sci.* 2021; 22(21):1-12.
 28. Martin DC, Hubert GD, Zwaag RV, el-Zeky FA. Laparoscopic appearance of endometriosis [Internet]. Research Gate. 2020 [cited May 22th, 2023]. Available from: www.danmartinmd.com/files/lae1988.pdf.
 29. Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indonesia. *Panduan Nasional Pelayanan Kedokteran Nyeri Endometriosis*; 2013.
 30. American Society for Reproductive Medicine. *Endometriosis: A Guide for Patients Revised*; 2012.
 31. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MS, et al. World endometriosis society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Reprod.* 2017;32(2):315-24.
 32. Ghai V, Jan H, Shakir F, Haines P, Kent A. Diagnostic delay for superficial and deep endometriosis in the United Kingdom. *J Obs Gynaecol.* 2020;40(1):83–9.
 33. Tsamantioti ES, Mahdy H. Endometriosis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023 [cited May 22th, 2023]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567777/>.
 34. Sieberg C, Lunde C, Borsook D. Endometriosis and pain in the adolescent: striking early to limit suffering: A narrative review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;108(12):866-76.
 35. Prabowo RP. Endometriosis. In: Wikojosastro H, Saifuddin AB, Rachimhadhi T, Winkjosastro G. *Ilmu Kandungan.* 4th Ed. Jakarta : PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2010. pp 316-27.
 36. Bottoni P, Scatena R. The role of CA 125 as tumor marker : Biochemical and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2015;867:229-44.
 37. Ghosh PK, Singh U, Yadav R. Predictive perspectives of disease — Transformed protein biomarkers. *MGM J Med Sci.* 2015;2(3):142-8.

38. Gandhi T, Zubair M, Bhatt H. Cancer Antigen 125. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023 [cited May 22th, 2023]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562245/#_NBK562245_pubdet_
39. Kimber-Trojnar Z, Pilszyk A, Niebrzydowska M, Pilszyk Z, Ruszala M, Leszczynska-Gorzelak B. The Potential of non-invasive biomarkers for early diagnosis of asymptomatic patients with endometriosis. *J Clin Med*. 2021;10(13):1-16
40. Laronha H, Caldeira J. Structure and function of human matrix metalloproteinases. *Cells*. 2020;9(5):1-18
41. Abdollahi S, Izadi P, Ardebili SN, Chegeni S, Yekaninejad MS. Evaluation of plasma MMP-9 and VEFG-A mRNAs as non-invasive diagnostic biomarkers in women with endometriosis. *Gene Cell Tissue*. 2022;9(2):1-6
42. Collette T, Maheux R, Mailloux J, Akoum A. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in the eutopic endometrial tissue of women with endometriosis. 2016;21(12):3059-3067. doi:10.1093/humrep/del297
43. Karimi-zarchi M, Dehshiri-zadeh N, Sekhavat L, Nousohi F. Correlation of CA-125 serum level and clinico-pathological characteristic of patients with endometriosis. *Int J Reprod Biomed*. 2016;14(11):713-8.
44. Amaral VF, Ferriani RA, Sá MF, Nogueira AA, Rosa e Silva JC, Rosa e Silva AC, et al. Positive correlation between serum and peritoneal fluid CA-125 levels in women with pelvic endometriosis. *Sao Paulo Med J*. 2006;124:223–7.
45. Uharcek P, Mlyncek M, Ravinger J. Elevation of serum CA 125 and D-dimer levels associated with rupture of ovarian endometrioma. *Int J Biol Marker*. 2007;22(3):203-5
46. Kadir A, Haslinda N. The Effect of Surgical Intervention of Endometriosis to CA-125 and Pain. *Malays J Med Sci*. 2020;27(6):7-14.
47. Laila R, Nasrin B, Shamim S, Hoque M. Correlation of CA-125 with different stages of endometriosis. *BSMMU J*. 2018;11:41-4
48. Anastasiu CV, Moga MA, Neculau AE, Balan A, Scarneci I, Dragomir RM, et al. Biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis : State of the art and future perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1-24.
49. Mihalyi A, Gevaert O, Kyama CM, Simsa P, Pochet N, Smet FD, et al. Non-invasive diagnosis of endometriosis based on a combined analysis of six plasma biomarkers. *Hum Reprod*. 2010;25(3):654-64.
50. Vodolazkaia A, Popovic D, Mihalyi A. Evaluation of a panel of 28 biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Hum Reprod*. 2012;27(9):2698-711.
51. Barbe AM, Berbets AM, Davydenko IS, Koval HD, Yuzko VO, Yuzko OM. Expression and significance of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 in endometriosis. *J Med Life*. 2020;13(3):314-20.
52. Yabluchanskiy A, Ma Y, Iyer RP, Hall ME, Lindsey ML. Matrix metalloproteinase-9: Many shades of function in cardiovascular diseases. *Physiology*. 2013;28(6):391-403.
53. Baker AH, Edwards DR, Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: Biological

- actions and therapeutic opportunities. *J Cell Sci.* 2002;115(1):3719-27.
54. Chen Y, Pan M, Zuo Y, Yang B, Wang S. Research progress of CA125 in endometriosis: Teaching an old dog new tricks. *Gynecol Obstet Clin Med.* 2022;191-8
 55. Mansur SA, Trisetiyono Y, Muniroh M, Setiyorini N. Characteristics of endometriosis patients in RSUP Dr. Kariadi Semarang in 2018. *Diponegoro Med J.* 2022;11(2):100-103.
 56. Requadt E, Nahlik AJ, Jacobsen A, Ross WT. Patient experiences of endometriosis diagnosis: A mixed methods approach. *BJOG.* 2024;131(7):941-951.
 57. Hong J, Yi KW. What is the link between endometriosis and adiposity? *Obstet Gynecol Sci.* 2022;65(3):227-233.
 58. Situmorang H, Lestari R, Gunardi ER. The association between endometriosis appearance during laparoscopic surgery and pain characteristic in pelvic endometriosis. *Indones J Obstet Gynecol.* 2019;7(2):116-121.
 59. Huang Q, Song Y, Lei X, Huang H, Nong W. MMP-9 as a clinical marker for endometriosis: A meta-analysis and bioinformatics analysis. *Front Endocrinol.* 2024;15(1):1-12.
 60. Bottoni P, Scatena R. The Role of CA 125 as tumor marker: Biochemical and clinical aspects. *Med and Biol.* 2015; 867(14): 229-43.
 61. Blank C, Deboever C, Decroos E. Impaired implantation in endometriosis compared with couples with male subfertility after transfer of equal quality embryos: A matched cohort study. *Reprod BioMed.* 2021;42(1):165-174.
 62. Lizasa T, Fujisawa T, Suzuki M, Motohashi SI, Yasufuku K, Yasukawa T, dkk. Elevated levels of circulating plasma matrix metalloproteinase 9 in non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res.* 1999 Jan;5(1):149-53.
 63. Baek JC, Jo JY, Lee SM. Differences in 25-hydroxy vitamin D and vitamin D binding protein concentrations according to the severity of endometriosis. *Clin Exp Reprod Med.* 2019;46(3):125–131
 64. Li C, Wang T, Liu H, Wang B, Shen A. The role and clinical value of VEGF, MMP-9 and galectin-3 in the pathogenesis of ovarian endometriosis. *Med Innovation China.* 2019;35:113–7
 65. Zhang Y, Wang J, Wang W, Sun L, Zhang R. MMP-9/EMMPRIN and VEGF in plasma of women with endometriosis. *J Jining Med Univ.* 2010; 33:92–36.
 66. Amsir A, Tahir AM, Abdullah N. The level of CA-125 in pre- and post-operative of endometriosis. *Indones J Obstet Gynecol.* 2016;4(3):1-5
 67. Cheng YM, Wang ST, Chou CY. Serum CA-125 in preoperative patients at high risk for endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2002;99(3):375–80.

Korelasi Kadar Serum Matriks Metaloproteinase 9 (MMP-9) dan Cancer Antigen 125 (CA-125) Terhadap Derajat Keparahan Endometriosis Sesuai Grading Revised American Society of Reproductive Medicine

ORIGINALITY REPORT

6%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	baixardoc.com Internet	237 words — 2%
2	www.scribd.com Internet	211 words — 2%
3	fikes.almaata.ac.id Internet	203 words — 2%
4	Metri Lidya, Elvia Metti, Murniati Muchtar, Yolanda Syahdia, Rani Intan Permata. "ANALISIS POLIMORFISME GEN (eNOS) DAN ESTRADIOL PADA PENDERITA ENDOMETRIOSIS", Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, 2023 Crossref	83 words — 1%

EXCLUDE QUOTES ON
EXCLUDE BIBLIOGRAPHY ON

EXCLUDE SOURCES < 1%
EXCLUDE MATCHES < 10 WORDS

SURAT KETERANGAN PENGECEKAN *SIMILARITY*

Saya yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Hana Andrina
Nim : 04052782125011
Prodi : Obstetri dan Ginekologi (Sp1)

Menyatakan bahwa benar hasil pengecekan similarity ~~Skripsi/Tesis/Disertasi/Lap.~~ ~~Penelitian~~ yang berjudul Korelasi Kadar Serum Matriks Metaloproteinase 9 (MMP-9) Dan *Cancer Antigen 125 (CA-125)* Terhadap Derajat Keparahan Endometriosis Sesuai *Grading Revised American Society Ofreproductive Medicine* adalah 6%.

Dicek oleh operator: 1. Dosen Pembimbing

2. *UPT Perpustakaan

Demikianlah surat keterangan ini saya buat dengan sebenarnya dan dapat saya pertanggung jawabkan.

Palembang, 12 Agustus 2025

Menyetujui
Dosen pembimbing,



Fatimah Usman, Sp.O.G, Subsp. F.E.R.
NIP : 19720727 200212 2006



Nama : Hana Andrina
NIM : 04052782125011

Lingkari salah satu jawaban, tempat anda melakukan pengecekan *Similarity