

**EKSPRESI MATRIKS
METALLOPROTEINASE -2 PADA
MIOMA UTERI INTRAMURAL
DENGAN MENORRHAGIA**

RIZANI AMRAN

**EKSPRESI MATRIKS
METALLOPROTEINASE -2 PADA
MIOMA UTERI INTRAMURAL
DENGAN MENORRHAGIA**

Ketentuan Pidana

**Kutipan pasal 72 Undang-Undang Republik Indonesia Nomor 19
Tahun 2002 Tentang HAK CIPTA :**

1. Barang siapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan sebagaimana dimaksud dalam pasal 2 ayat (1) atau pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp 1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
2. Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau hak terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

**BAGIAN / DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RSUP Dr. MOH. HOESIN PALEMBANG
2012**



Hak Cipta 2012 pada Penulis
Rizani Amran
**EKSPRESI MATRIKS METALLOPROTEINASE -2 PADA
MIOMA UTERI INTRAMURAL DENGAN MENORRHAGIA**

Hak Terbit Pada Unsri Press
Jalan Srijaya Negara Bukit Besar Palembang 30139
Telpon 0711- 360969-373422, Fax. 0711- 360969

Email : unsri.press@yahoo.com
Website : www.unsripress.unsri.ac.id

Palembang : Unsri Press 2013
Setting & Lay Out Isi : A. Febri E.P, A.Md
Cetakan Pertama : Mei 2013
viii +44 halaman : 24 x 16 cm

Hak cipta dilindungi undang-undang. Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari Penerbit
Hak Terbit Pada Unsri Press

ISBN : 979-587-497-7

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
LATAR BELAKANG.....	1
HISTOLOGI UTERUS	3
MENSTRUASI NORMAL	5
REGULASI MENSTRUASI	6
MATRIKS METALLOPROTEINASE PADA ENDOMETRIUM	10
ASPEK BIOLOGI MOLEKULER PERDARAHAN PADA	22
PENATALAKSANAAN	22
BIOPSI ENDOMETRIUM	24
TEHNIK PEMBACAAN EKSPRESI MMP-2	25
HASIL PENELITIAN	27
KARAKTERISTIK UMUM SUBJEK.....	27
RIWAYAT HAID KEDUA KELOMPOK.....	30
LOKASI MIOMA UTERI INTRAMURAL	31
UKURAN MASSA UTERI (MINGGU).....	31
PERBEDAAN EKSPRESI MMP-2 SECARA IMUNOHISTOKIMIA PADA JARINGAN ENDOMETRIUM MIOMA UTERI INTRAMURAL YANG MENGALAMI MENORAGIA DENGAN TANPA MENORAGIA.....	32
KORELASI ANTARA EKSPRESI MMP-2 DENGAN BANYAKNYA HAID	33
PEMBAHASAN.....	34
IKHTISAR.....	36
SIMPULAN	38
SARAN	38
RUJUKAN	39

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Perubahan pada Endometrium yang Mengakibatkan Gangguan Pola Perdarahan Menstruasi	7
Tabel 2.	Matriks Metalloproteinase dan Inhibitor Jaringannya pada Endometrium Perimenstruasi	12
Tabel 3.	Pola ekspresi MMP pada Endometrium Manusia Selama Siklus Menstruasi	13
Tabel 4.	Sebaran Umur Subjek	28
Tabel 5.	Sebaran Paritas Subjek	28
Tabel 6.	Sebaran Indeks Massa Tubuh Subjek	29
Tabel 7.	Sebaran Pendidikan Subyek	29
Tabel 8.	Sebaran Pekerjaan Subyek	30
Tabel 9.	Riwayat Haid Kelompok Penelitian.....	31
Tabel 10.	Sebaran Efek Samping Obat.	31
Tabel 11.	Usia uterus kelompok penelitian.....	32
Tabel 12.	Ekspresi MMP-2 secara imunohistokimia pada jaringan endometrium mioma uteri intramural yang mengalami menoragia dengan tanpa menoragia.....	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Histologi endometrium dengan lapisan basalis dan fungsionalis	4
Gambar 2.	Jalur metabolisme asam arakhidonat pada uterus	8
Gambar 3.	Proses inflamasi	9
Gambar 4.	Regulasi dari aktifitas matriks metalloproteinase pada saat menstruasi	15
Gambar 5.	Peran sel inflamasi dan angiogenesis pada pertumbuhan tumor	16
Gambar 6.	Regulasi ekspresi <i>growth factor</i> dan <i>apoptosis-related factor</i> pada sel mioma uteri oleh hormon seks steroid	19
Gambar 7.	Jalur metabolisme asam arakhidonat pada uterus	34

LATAR BELAKANG

Mioma uteri, dikenal juga dengan sebutan fibromioma, leiomioma ataupun fibroid merupakan neoplasma jinak yang berasal dari otot uterus dan disertai jaringan ikatnya (Flake GP, Andersen J, Dixon D, 2002, Thomas EJ, 1992). Angka kejadian terutama pada wanita berumur 35-45 tahun (20-30%) (Zbucka M, Miltyk W, Bielawski T, Surazynski, 2007). Mioma uteri belum pernah dilaporkan terjadi sebelum menarche. Setelah menopause angka kejadian sekitar 10%. Di Indonesia, ditemukan 2,39 – 11,7% pada semua penderita ginekologi yang dirawat (Baziad A, 2007).

Kejadian mioma uteri di Indonesia cenderung meningkat, tahun 2006 adalah 4,8% pada tahun 2008 adalah 9,8% (Andriono, 2005). Angka kejadian di RSUD dr. Muhammad Hoesin Palembang adalah 11,4% dari penderita yang berkunjung ke poliklinik ginekologi (Ichsan, 2004). Pada tahun 2008, jumlah pasien dengan mioma uteri yang dioperasi di RSUD dr. Mohammad Hoesin Palembang sebanyak 121 pasien, 65 (53,72%) kasus adalah mioma intramural. Penyebab timbulnya mioma uteri masih belum jelas, diduga stimulasi estrogen sangat berperan untuk terjadinya mioma uteri. Pukka menemukan bahwa reseptor estrogen pada mioma uteri lebih banyak didapatkan dibandingkan dengan miometrium normal. Meyer dan De Snoo mengemukakan patogenesis mioma uteri dengan teori *cell nest* atau genitoblast. Lokasi mioma yang tersering adalah sebagai berikut: intramural (70%), subserosa (20%) dan submukosa (10%). Gejala yang ditimbulkan oleh mioma uteri tergantung dari lokasi tumor, besarnya massa tumor, perubahan dan komplikasi dari mioma uteri (Flake GP, Andersen J, Dixon D, 2002, Zbucka M, Miltyk W, Bielawski T, Surazynski A, Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM, 2000, Buttram VC, Reiter ARAC, 1981)

Mioma uteri submukosa adalah mioma yang mempunyai massa tumor di miometrium yang sudah mendesak, mendorong dan mengisi rongga uterus disertai meluasnya permukaan endometrium. Mioma uteri intramural adalah mioma yang massa tumornya masih terbatas, mendesak di miometrium saja tetapi belum mendorong rongga uterus dan belum

memperluas lapisan endometrium. Menurut teori klasik, perdarahan terjadi karena desakan, dorongan ke rongga uterus dan perluasan permukaan endometrium seperti yang terjadi pada mioma uteri submukosa (Thomas EJ, 1992, Baziad A, 2003, Buttram VC, Reiter ARAC, 1981).

Menoragia yang disebabkan mioma uteri menimbulkan masalah medis dan sosial pada wanita. Mioma uteri terdapat pada wanita di usia reproduktif, pengobatan yang dapat dilakukan adalah histerektomi, dimana mioma uteri merupakan indikasi yang paling sering untuk dilakukan histerektomi di USA (1/3 dari seluruh angka histerektomi) (Zbucka M, Milyk W, Bielawski T, Surazynski A, 2007, Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM, 2000, Speroff L, Fritz MA, 2005).

Permasalahannya adalah mekanisme terjadinya menoragia pada mioma uteri intramural sampai saat ini belum jelas. Bila hal ini tidak terungkap maka penanggulangan menoragia pada penderita tersebut sulit diatasi sehingga penderita akan mengalami anemia, mengganggu kenyamanan, gangguan aktifitas dan kualitas hidup bahkan sebagian menyebabkan infertilitas. Umumnya pada kasus mioma uteri yang mengalami perdarahan adalah mioma submukosa. Namun pada kenyataannya, dari fenomena di lapangan 40% kasus mioma intramural dapat mengalami menoragia. Berdasarkan fenomena tersebut peneliti tertarik untuk mempelajari kejadian tersebut lebih lanjut. Matriks metalloproteinase adalah suatu keluarga besar dari enzim-enzim yang mendegradasi matriks ekstraseluler dan terlibat dalam vaskularisasi berbagai jenis tumor. Dalam setiap langkah pertumbuhan tumor primer, metastasis dan angiogenesis, aktivitas MMP memegang peranan penting. Dari beberapa kajian pustaka disebutkan adanya peran progesteron *withdrawal* enzim MMP yang substratnya mengandung kolagen dan matrik protein lainnya serta *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang ikut terlibat pada proses menoragia (Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM, 2000, Buttram VC, Reiter ARAC, 1981, Speroff L, Fritz

MA, 2005, Visse R, Nagase H, 2003, Tokyol C, Aktepe F, Yılmaz M, Dilek FH, 2011)

Matriks metalloproteinases-2 (MMP-2) adalah enzim proteolitik yang efektif mendegradasi kolagen tipe IV serta kolagen jenis I, V, VII, X dan XI, gelatin, elastin, fibronectin, laminin, entaktin dan proteoglikan. MMP tidak hanya mendegradasi matriks ekstraseluler, tetapi juga meningkatkan angiogenesis. Peningkatan enzim MMP diantaranya MMP-2 ini yang menghancurkan matriks ekstraseluler pada membran basalis sehingga terjadi fragilitas pembuluh darah dan peluruhan endometrium (Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM, 2000, Speroff L, Fritz MA, 2005)

HISTOLOGI UTERUS

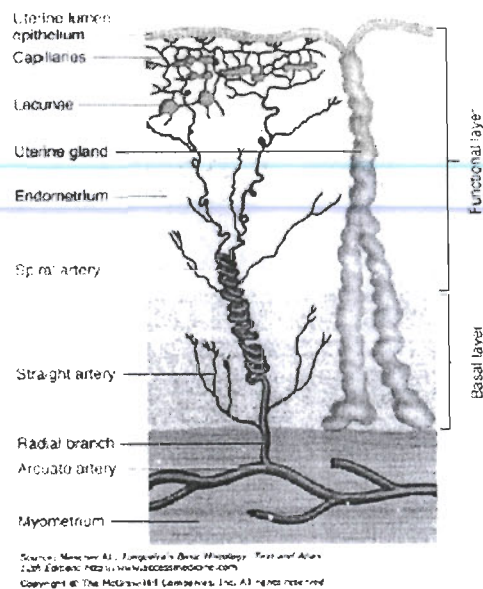
Endometrium merupakan lapisan mukosa uterus, terdiri dari epitel selapis silindris dan lamina propria. Epitelnya terdiri dari 2 macam sel seperti di tuba uterine, yaitu sel yang mempunyai cilia dan sel sekretori. Sedangkan dilamina propria banyak ditemukan glandula uterin yang berbentuk tubular simpleks, juga dapat ditemukan jaringan pengikat kolagen irregular dengan bermacam-macam sel berbentuk stelat, sel leukosit, makrofag dan serabut retikuler. Serat jaringan ikatnya terutama berasal dari kolagen tipe III. Morfologi dan fisiologi endometrium dipengaruhi oleh berbagai macam hormon. Tidak ada bagian tubuh manusia yang mengalami angiogenesis yang fisiologik seperti yang terjadi pada endometrium (Speroff L, Fritz MA, 2005).

Miometrium merupakan lapisan otot polos yang tebal, terdiri dari 3 lapisan otot yang tidak terbatas tegas. Lapisan yang paling luar dan paling dalam berjalan longitudinal/*oblique*, sedangkan lapisan yang ditengah berjalan sirkular. Pada lapisan yang ditengah terdapat pembuluh-pembuluh darah besar sehingga disebut stratum vaskular. Lapisan ini diperdarahi oleh a. arkuata makin ke arah servik, sel-sel otot makin berkurang digantikan oleh jaringan pengikat fibrosa. Ukuran dan jumlah sel-sel otot di miometrium dipengaruhi oleh kadar hormon estrogen.

Setelah menstruasi hormon estrogen berkurang, maka sel-sel otot juga akan mengecil, bahkan bila tidak ada estrogen maka sel-sel otot myometrium akan mengalami atrofi(Thomas EJ,1992).

1. Endometrium

Endometrium adalah lapisan bagian dalam dari uterus yang merupakan mukosa uterus. Lapisan ini kaya dengan vaskularisasi. Endometrium dibagi 2 lapisan yaitu lapisan fungsional dan lapisan basalis. Lapisan fungsional dipengaruhi oleh steroid. Lapisan ini pada saat menstruasi akan mengalami pelepasan atau peluruhan endometrium sehingga terjadi menstruasi. Lapisan basalis ini bersifat stabil dan akan mengalami regenerasi. Endometrium ini merupakan lapisan epitel yang dibawahnya banyak terdapat vaskularisasi dan kelenjar serta stroma yang mencakup 40% dari epitel endometrium (Speroff L, Fritz MA, 2005).



Gambar 1. Histologi endometrium dengan lapisan basalis dan fungsionalis. Dikutip dari Hoffman B (Hoffman B, MD BLH,2011)

2. Vaskularisasi endometrium.

Vaskularisasi endometrium adalah arteri spiralis. Arteri ini memperdarahi lapisan fungsional endometrium. Lapisan basalis diperdarahi oleh arteri basalis. Kedua arteri ini berasal dari arteri radialis yang terletak pada perbatasan miometrium dan endometrium. Arteri radialis berasal dari arteri arkuata. Arteri arkuata memperdarahi sampai 1/3 tengah miometrium. Arteri arkuata berasal dari percabangan arteri uterina (Cunningham FG, Gant NF,2001, Lois A S,1998, Ferenczy A,2007).

Arteri spiralis mengalami banyak perubahan selama siklus menstruasi. Setelah menstruasi, zona fungsionalis mengalami peluruhan dan arteri spiralis memendek. Selama fase proliferasi arteri spiralis pada zona fungsionalis secara progresif memanjang, menebal dan berlekuk-iekuk. Pembuluh darah pra-kapiler menghubungkan arteri spiralis dengan pleksus kapiler subepitelial. Selama fase sekresi, arteri spiralis menjadi makin berlekuk-lekuk(Cunningham FG, Gant NF,2001)

MENSTRUASI NORMAL

Menstruasi adalah perdarahan vagina secara berkala akibat terlepasnya lapisan endometrium uterus. Fungsi menstruasi normal merupakan hasil interaksi antara hipotalamus, hipofisis, dan ovarium dengan perubahan-perubahan terkait pada jaringan sasaran pada saluran reproduksi normal, ovarium memainkan peranan penting dalam proses ini, karena tampaknya bertanggung jawab dalam pengaturan perubahan-perubahan siklik maupun lama siklus menstruasi. Panjang siklus haid yang normal atau siklus dianggap sebagai siklus yang klasik ialah 28 hari, tetapi variasinya cukup luas. Lebih dari 90% wanita mempunyai siklus menstruasi antara 24 sampai 35 hari(Endometrial bleeding, 2007, Gannon BJ, Carati CJ, Verco CJ,1997).

Lama haid biasanya antara 3 – 6 hari, ada yang 1 – 2 hari dan diikuti darah sedikit sedikit kemudian, dan ada yang sampai 7 – 8 hari. Pada setiap wanita biasanya lama haid itu tetap. Kurang lebih 50% darah

menstruasi dikeluarkan dalam 24 jam pertama. Cairan menstruasi terdiri dari autolisis fungsional, eksudat inflamasi, sel darah merah, dan enzim proteolitik (Endometrial bleeding,2007, Gannon BJ, Carati CJ, Verco CJ,1997, Augustin HG,2001)

Siklus menstruasi normal pada manusia dapat dibagi menjadi dua segmen : siklus ovarium dan siklus uterus. Siklus ovarium lebih lanjut dibagi menjadi fase folikuler dan fase luteal, mengingat siklus uterus juga dibagi sesuai fase proliferasi dan sekresi. Siklus ovarium digolongkan seperti :

1. Fase folikuler, umpan balik hormonal menyebabkan matang folikel pada tengah siklus dan mempersiapkan untuk ovulasi. Kurang lebih panjang fase folikuler antara 10 sampai 14 hari.
2. Fase luteal, waktu dari ovulasi sampai awal menstruasi, dengan waktu kurang lebih 14 hari.

Sistem endokrin yang mengawasi siklus haid merupakan proses yang majemuk. Endometrium dipengaruhi secara siklik oleh estrogen dan progesteron, dan hormon steroid ini oleh hormon gonadotropin dari adenohipofisis. Suatu sistem yang terdiri atas *releasing hormone* dari hipotalamus, zat ini dialirkan ke adenohipofisis melalui pembuluh portal hipotalamus hipofisis. Sistem kedua merupakan mekanisme umpan balik steroid (Cunningham FG, Gant NF, Lois A S,1998, Endometrial bleeding,2007, Gannon BJ, Carati CJ, Verco CJ,1997).

REGULASI MENSTRUASI

Regulasi menstruasi diatur oleh steroid yaitu hormon estrogen dan progesteron. Dipengaruhi juga oleh hipotalamus dan hipofise. Pada saat setelah peluruhan endometrium, mulai terjadi regenerasi pada permukaan lapisan fungsionalis dibawah pengaruh estrogen yaitu terjadi proliferasi berupa pertumbuhan epitel, kelenjar, stroma dan pembuluh darah. Estrogen dihasilkan oleh rangsangan FSH berasal dari stimulasi GnRH hipotalamus(Speroff L, Fritz MA,2005, Cunningham FG, Gant NF, 2001, Lois AS,1998, Endometrial bleeding,2007).

1. Mekanisme Perdarahan Pada Menstruasi

Perdarahan yang terjadi pada menstruasi diawali oleh adanya vasodilatasi selanjutnya terjadi vasokonstriksi serta melambatnya aliran darah di endometriun sehingga terjadi iskemia. Iskemia ini menyebabkan nekrosis jaringan sehingga terjadi pelepasan endometrium(Endometrial bleeding,2003, Baird DT, Cameron ST, Critchlet HOD,1996)

Tabel 1. Perubahan pada endometrium yang mengakibatkan gangguan pola perdarahan menstruasi.

-
1. Efek estrogen lokal.
 2. Perkembangan pembuluh darah superfisial yang abnormal (penipisan dinding pembuluh darah dan dilatasi).
 3. Fragilitas pembuluh darah meningkat.
 4. Pelepasan molekul destruktif
 5. Gangguan vasokonstriksi dan hemostatis
 6. Gangguan perbaikan epitel dan endotel
-

Dikutip dari Fraser IS, 2003(Endometrial bleeding,2007)

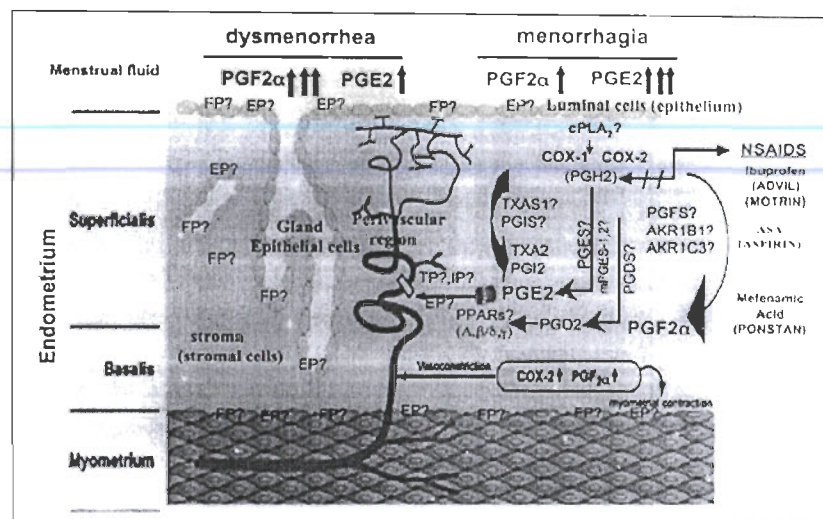
2. Teori Vasokonstriksi

Pengamatan Markee (1940) menunjukkan terdapatnya agen pressor yang bertanggung jawab untuk terjadinya stasis vaskular dan untuk proteksi terhadap kehilangan banyak darah pada saat menstruasi. Diduga bahwa agen pressor ini memulai suatu kaskade yang berakhir dengan menstruasi. Beberapa penelitian mendukung peran prostaglandin dan endotelin sebagai agen pressor pada menstruasi (Augustin HG,2001).

Prostaglandin (PG) adalah asam lemak yang disintesis dan dilepaskan secara lokal dari asam arakhidonat yang berasal dari fosfolipid yang terdapat pada membran sel. PG tidak disimpan dalam jaringan tetapi dilepaskan dan bekerja secara lokal. PG mempunyai waktu paruh yang sangat singkat sekali dan dengan cepat dimetabolisme oleh *15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase* (PGDH). Asam arakhidonat

dikonversi menjadi PG melalui aktifitas *cyclo-oxygenase* (terutama COX-2). PG mempunyai kemampuan kuat menstimulasi otot polos dan pembuluh darah. *Thromboxane A2* adalah suatu vasokonstriktor poten dan stimulator agregasi platelet, dimana PGI₂ adalah vasodilator kuat dan inhibitor agregasi. PGF_{2α} adalah vasokonstriktor dan mempunyai efek menstimulasi otot polos. PGE adalah vasodilator walaupun kekuatannya lebih lemah dibanding PGI₂(Baird DT, Cameron ST, Critchlet HOD,1996, Finn CA,1986)

Banyak bukti yang mendukung peran PG dalam menstruasi, diantaranya PG terdapat dalam konsentrasi tinggi pada endometrium dan darah menstruasi, sintesis dan metabolisme prostaglandin pada endometrium dipengaruhi estrogen dan progesteron. PGF_{2α} menyebabkan menstruasi dan meningkatkan kontraktilitas uterus, PGF_{2α} menyebabkan vasokonstriksi dimana PGI₂ menyebabkan vasodilatasi (Baird DT, Cameron ST, Critchlet HOD,1996,Finn CA,1986)

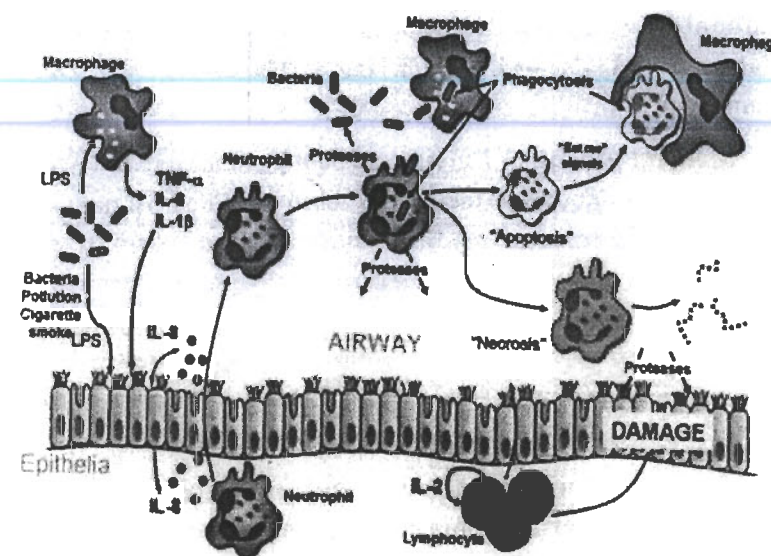


Gambar 2. Jalur metabolisme asam arakhidonat pada uterus. Dikutip dari Salamonsen LA (Lois AS, 1998).

Endotelin (ET) terdiri dari 3 peptida yaitu ET-1,-2 dan -3 yang berikatan pada dua sub tipe reseptor (ET_A dan ET_B). ET adalah vasokonstriktor kuat, dibuat dan dilepaskan pada endometrium dan bekerja pada sel epitel dan endotel endometrium. Pada saat menstruasi terdapat peningkatan produksi ET, terutama ET-1 yang terdapat pada sel desidua yang berdekatan dengan arteri spiralis. Selain efek vasokonstriksi, ET-1 juga mempunyai efek proliferaatif pada endometrium setelah menstruasi. Namun hingga saat ini hubungan yang jelas antara ET, PG dan menstruasi masih belum diketahui dengan pasti (Visse R, Nagase H, 2003).

3. Teori Inflamasi

Seiring dengan terjadi vasodilatasi dan dilanjutkan vasokonstriksi, inflamasi mulai terjadi dengan ditandai adanya pelepasan sitokin pro inflamasi. Sitokin tersebut adalah TNF α , IL-1, IL-6, IL-8. Terjadi migrasi sel leukosit seperti eosinofil, netrofil dan makrofag (Baird DT, Cameron ST, Critchlet HOD,1996, Finn CA,1986, Salamonsen LA, Butt AR, Hammond FR, Garcia S, Zhang J,1997)



Gambar 3. Proses inflamasi. Dikutip dari Icagen (Icagen)

Apoptosis meningkat pada endometrium fase sekresi di kelenjar kelenjar sebagai persiapan untuk peluruhan lapisan fungsional. Setelah peluruhan terjadi regenerasi mulai dari lapisan basal dengan terjadi proses parakrin, melibatkan aktifitas *growth factor*.

Pada inflamasi terjadi peningkatan aliran darah, vasodilatasi, disposisi fibrin protein di ekstraseluler matriks dan terjadi migrasi sel sel leukosit (Baird DT, Cameron ST, Critchley HOD, 1996, Finn CA, 1986, Fraser IS, Hickey M, Song J.A, 1986).

MATRIKS METALLOPROTEINASE PADA ENDOMETRIUM

Metalloproteinase matriks merupakan kumpulan besar dari enzim proteolitik yang mendegradasi komponen-komponen matriks ekstraseluler dan membran basal. Dalam keadaan normal, MMP hanya terbentuk pada tempat dan waktu remodeling jaringan terjadi, seperti pada saat perkembangan embrio, involusi uterus, proses penyembuhan luka dan invasi trofoblast ke dalam stroma endometrium saat pembentukan plasenta (Salamonsen LA, Wooley DE, 1996, Salamonsen LA, Zhang J, 2002, Madej P, Madej. JA, 2008, Zhang J, Salamonsen LA, 2002)

Menurut penelitian Deryugina (2006) peran dari MMP dalam perkembangan tumor dan metastasis lebih kompleks dimana MMP juga bertindak sebagai mediator utama dalam aktivasi faktor pertumbuhan, bioavailabilitas reseptor dan signaling, adhesi dan motilitas sel, apoptosis dan mekanisme survival, angiogenesis, dan respon imun serta surveilans (Salamonsen LA, Wooley DE, 1996, Salamonsen LA, Zhang J, 2002, Madej P, Madej. JA, 2008, Zhang J, Salamonsen LA, 2002).

Metalloproteinase tersebut meliputi kolagenase yang mendegradasi kolagen membran basal dan intersisial, gelatinase yang mencerna kolagen lebih lanjut, dan stromelisin yang menyerang fibronektin, laminin, serta glikoprotein. Tiap famili tersebut adalah spesifik substrat dan disekresi sebagai suatu zimogen inaktif yang

membutuhkan aktivasi oleh plasmin, protease leukosit, atau metalloproteinase lain. Ekspresi, sekresi, dan aktivasi dari metalloproteinase matriks endometrium bersifat tergantung siklus dan meningkat secara nyata pada fase sekretorik akhir tepat sebelum menstruasi. Secara keseluruhan, progesteron menghambat ekspresi metalloproteinase endometrium, suatu kerja yang diperantarai oleh *transforming growth factor* (TGF)². Progesteron *withdrawal* mempunyai efek berlawanan ± meningkatkan sekresi dan aktivasi metalloproteinase, diikuti dengan disolusi dari matriks ekstraseluler. Modulator-modulator lokal (secara dominan sitokin) berasal dari sel-sel epitel, stroma, dan endotel endometrium serta inhibitor-inhibitor jaringan alamiah dari matriks metalloproteinase yang mengikat bentuk aktif enzim-enzim tersebut juga memainkan peran penting dalam regulasinya. (Salamonsen LA, Wooley DE, 1996, Salamonsen LA, Zhang J, 2002, Madej P, Madej. JA, 2008, Zhang J, Salamonsen LA, 2002).

Saat menstruasi ekspresi MMP tampak pada endometrium. Mulai terjadi peningkatan pada beberapa hari menjelang menstruasi. Peningkatan terutama terjadi pada lesi jaringan yang mengalami destruksi. Diperkuat pada penelitian Zang et al, terjadi peningkatan bentuk aktif MMP pada daerah lesi dibandingkan pada fase lain. Salah satu kelompok MMP yang dominan adalah MMP 2, banyak dihasilkan oleh stroma (Salamonsen LA, Wooley DE, 1996, Salamonsen LA, Zhang J, 2002)

Tabel 2. Matriks metalloproteinase dan inhibitor jaringannya pada endometrium perimenstruasi

MMP/TMP	Nama alternative	Tempat produksi	Substrat yang didegradasi
MMP-1	Interstitial collagenase	Stroma/desidua	Kol I-III,VII,VIII,IGFBP-3
MMP-2	Gelatinase A,	Stroma/desidua	Kol IV,V,VII,elastin, FN
MMP-3	collagenase tipe IV Stromelysin-1	Stroma/desidua	Proteoglikan, FN, LN, elastin, p roMMP-1,-7, coll
MMP-7		Epitel	IV,V,VII,X,IGFBP-3
MMP-8	Matrilysin	Neutrofil	FN, LN
MMP-9	Neutrophil collagenase	Neutrofil, eosinofil	Coll I-III
	Gelatinase B, collagenase tipe IV	makrofag	Coll IV, V, elastin
TIMP-1		Stroma/desidua, epitel, otot polos pembuluh darah	
TIMP-2		elStroma/desidua,	
TIMP-3		epitel, otot polos pembuluh darah	

Kol: kolagen, FN: fibronectin, IGFBP: insulin-like growth factor binding protein, LN: laminin, MMP: matrix metalloproteinase, TIMP: tissue inhibitor of matrix metalloproteinase. Dikutip dari Salamonsen LA(Salamonsen LA, Wooley DE,1996)

Zhang dkk melaporkan bukti *in vivo* MMP bentuk aktif pada endometrium manusia pada saat menstruasi. Menstruasi diinisiasi pada fokus-fokus kecil di endometrium, dan MMP bentuk aktif ditemukan pada fokus-fokus tersebut. Pada saat menstruasi, MMP bentuk aktif lebih meningkat dibandingkan fase lainnya pada siklus menstruasi(Zhang J, Salamonsen LA, 2002, Curry TE, Osteen KG, 2003).

Tabel 3. Pola ekspresi MMP pada endometrium manusia selama siklus menstruasi

Proliferasi		Sekresi		Sekresi lanjut		Menstruasi	
MMP-1	+	MMP-1	-	MMP-1	-	MMP-1	+
MMP-2	-	MMP-2	-	MMP-2	-	MMP-2	+
MMP-3	+	MMP-3	-	MMP-3	-	MMP-3	++
MMP-7	++	MMP-7	-	MMP-7	+	MMP-7	+++
MMP-9	-	MMP-9	-	MMP-9	-	MMP-9	+
MMP-10	-	MMP-10	-	MMP-10	+	MMP-10	++
MMP-11	++	MMP-11	-	MMP-11	+	MMP-11	+++
TIMP-1	+	TIMP-1	+	TIMP-1	++	TIMP-1	+++
TIMP-2	+	TIMP-2	+	TIMP-2	+	TIMP-2	++
TIMP-3	+/-	TIMP-3	+	TIMP-3	++	TIMP-3	+

-: tidak ada, +: sedikit, ++: sedang, +++: banyak
Dikutip dari:Curry TE (Curry TE, Osteen KG,2003).

TIMP-1,-2,-3 dapat ditemukan selama siklus menstruasi pada sel stroma dan epitel. TIMP-1 dan -2 juga ditemukan pada otot polos pembuluh darah, tepatnya pada arteri spiralis. TIMP juga berperan menjaga integritas pembuluh darah(Salamonsen LA, Wooley DE,1996, Madej P, Madej. JA,2008, Jeziorska M, Nagase H, Salamonsen LA,1996).

1. Peran Progesteron Mengatur MMP

Perannya tampak jelas pada saat menjelang menstruasi. Menjelang menstruasi, kadar progesteron dan estrogen turun. Progesteron *withdrawal* akan menurunkan TIMP yang berperan menghambat

produksi dan pelepasan MMP. Peran TIMP menonjol pada saat kadar progesteron cukup. Penurunan TIMP akan menyebabkan ekspresi MMP meningkat (Chegini N, Rhoton-Vlasak A, Williams RS, 2003, Vincent AJ, Zhang J, Ostor A, Rogers PAW, Affandi B, Kovacs G, Salamonsen LA, 2000, Skinner LJ, Riley SC, Gebbie AE, Glasier AF, Chritchley HOD, 1999, Zhang J, Nie G, Wang J, Wooley DE, Salamonsen LA, 1998, Goodsell DS)

2. Regulasi matriks metalloproteinase pada endometrium

Dengan mikroskop elektron dan pemeriksaan enzim, pada badan golgi di epitel, stroma dan sel endotel endometrium fase sekresi terdapat asam fosfatase yang kaya akan lisosom primer. Pada awal fase sekresi, asam fosfatase dan enzim litik poten lainnya terdapat di dalam lisosom. Progesteron menghambat terlepasnya enzim tersebut dengan menstabilisasi membran lisosom. Pada akhir fase sekresi, kadar estradiol dan progesteron menurun, integritas membran lisosom tidak dapat dipertahankan dan enzim-enzim litik terlepas ke sitoplasma dan ruang interseluler (Zhang J, Nie G, Wang J, Wooley DE, Salamonsen LA, 1998).

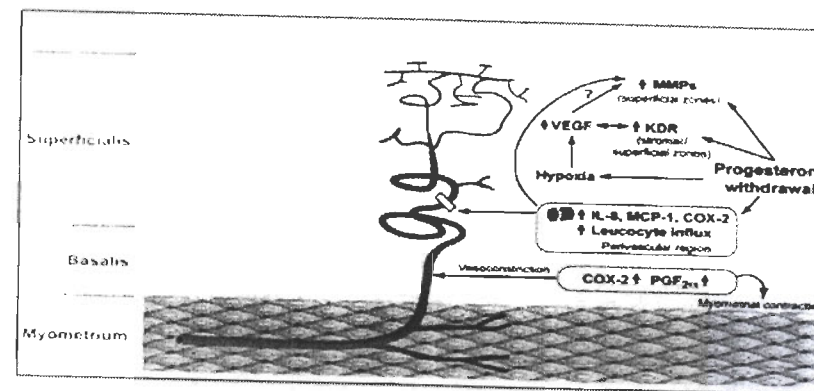
Selama pertumbuhan endometrium, ekspresi MMP dan TIMP hanya ditemukan dalam jumlah sedikit pada endometrium, dibandingkan pada saat menstruasi dimana terjadi peningkatan ekspresi MMP dan TIMP. Para peneliti sebelumnya menyatakan bahwa konstriksi pada arteri spiralis menyebabkan terjadinya hipoksia pada endometrium sehingga terjadi peningkatan ekspresi MMP dan terjadi peluruhan jaringan, namun Zhang dan Salamonsen mendemonstrasikan bahwa ekspresi MMP pada sel stroma yang diisolasi juga menurun pada keadaan hipoksia (Salamonsen LA, Wooley DE, 1996, Salamonsen LA, Zhang J, 2002, Zhang J, Nie G, Wang J, Wooley DE, Salamonsen LA, 1998).

Banyak mediator lokal yang dapat memodulasi produksi MMP pada jaringan. Mediator lokal tersebut adalah produk dari sel endometrium dan secara maksimal diproduksi pada fase sekresi akhir siklus

menstruasi. Mediator tersebut diantaranya adalah *tumor necrosis factor α* (TNF- α), interleukin 1 (IL-1), *endothelin-1* (ET-1), relaksin, *leukemia inhibitory factor*, prostaglandin, *transforming growth factor β* (TGF- β) (Zhang J, Nie G, Wang J, Wooley DE, Salamonsen LA, 1998, Goodsell DS, Malik S, 2006).

Finn dkk melaporkan bahwa menstruasi adalah suatu proses inflamasi. Tepat sebelum terjadinya menstruasi banyak ditemukan peningkatan sel-sel limfomyeloid (eosinofil, neutrofil, makrofag) pada endometrium manusia. Matrix metalloproteinase distimulasi oleh proses inflamasi. Pada endometrium proses inflamasi tersebut ditimbulkan sebagai respons terhadap menurunnya kadar progesteron sesaat sebelum terjadi menstruasi.

Banyak penelitian menunjukkan interaksi seluler antara sel limfomyeloid dengan stroma endometrium dan sel epitel merupakan faktor penting dalam peningkatan ekspresi MMP dan degradasi matriks pada proses menstruasi. Sel tersebut, memproduksi molekul-molekul regulator yaitu sitokin dan protease yang dapat meregulasi MMP. Sebagai contoh, degranulasi sel mast memproduksi sejumlah mediator yang dapat meningkatkan produksi MMP 1 dan 3 dan juga dapat mengaktifasi MMP bentuk laten melalui triptase sel mast (Salamonsen LA, Wooley DE, 1996, Curry TE, Osteen KG, 2003, Clevelandclinic.org)



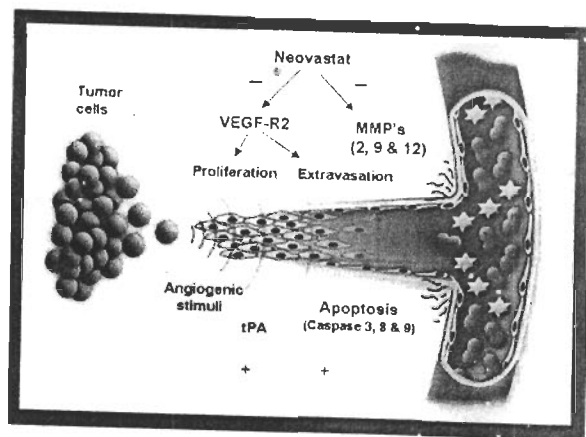
Gambar 4. Regulasi dari aktivitas matriks metalloproteinase pada saat menstruasi. Dikutip dari Critchley (Heatley MK, 2007).

Penurunan kadar progesteron dapat menyebabkan masuknya atau teraktifasinya sel migratori ke endometrium, melalui produksi kemokin di sel stroma atau epitel endometrium; meningkatkan produksi sitokin dari sel-sel tersebut; atau secara langsung meningkatkan produksi MMP dari sel stroma atau desidua. Protease yang dilepaskan dari sel migratori juga dapat mengaktifkan MMP dan membuat kaskade aktivasi MMP. Resultan dari degradasi matriks ekstraseluler dan membran basal menyebabkan fragilitas dari pembuluh darah dan meluruhnya jaringan endometrium (Madej P, Madej. JA, 2008).

3. Angiogenesis

Proses angiogenesis terjadi pelepasan protease aktif yang menghancurkan membran basalis, mengelilingi pembuluh darah, migrasi ekstraseluler ke ruang interstitial, proliferasi endotel, pembentukan lumen, regenerasi membran basalis yang baru dengan merekrut perisit, fusi pembentukan pembuluh darah baru dan inisiasi aliran darah (Salamonsen LA, Wooley DE, 1996, Goodsell DS).

Angiogenesis abnormal ditemui terjadi pada organ reproduksi pada penyakit endometriosis, menoragia, pre eklampsia dan kistoma ovarii (Salamonsen LA, Wooley DE, 1996).



Gambar 5. Peran sel inflamasi dan angiogenesis pada pertumbuhan tumor. Dikutip dari Clevelandclinic.org (Clevelandclinic.org)

4. Ekspresi MMP pada Mioma Uteri

MMP merupakan enzim yang menghancurkan matriks ekstraseluler dan membantu lepasnya endometrium normal dan pertumbuhan endometrium baru yang dirangsang oleh estrogen. Tampilan MMP meningkat pada awal siklus haid dan biasanya ditekan oleh progesteron selama fase sekresi. Tampilan abnormal dari MMP dikaitkan dengan penyakit-penyakit invasif dan destruktif. MMP yang disekresi oleh endometrium luar biasa resisten terhadap penekanan progesteron. Tampilan MMP yang menetap didalam sel-sel endometrium yang terkelupas dapat mengakibatkan suatu potensi invasif terhadap endometrium yang berbalik arah sehingga menyebabkan invasi dari permukaan peritoneum dan selanjutnya terjadi proliferasi sel. Kombinasi regulasi dari aktivasi MMP dan TIMP memainkan peranan pada pertumbuhan mioma uteri (Salamonsen LA, Wooley DE, 1996, Salamonsen LA, Zhang J, 2002, Madej P, Madej. JA, 2008, Heatley MK, 2007).

Pada tumor kaya akan partikular-partikular dari matriks ekstraseluler (ECM) termasuklah mioma uteri pada wanita. Hal ini terlihat pada peningkatan ECM pada kolagen fibronektin, proteoglikan dan glikoaminoglikan. Dimana hal ini akan meningkatkan massa suatu tumor. Pada saat yang sama hal ini diperjelas oleh miosit pada sel otot polos dapat mensintesa kolagen dan proteoglikan pada retikulum sarkoplasmik. ECM juga menyebabkan proliferasi dan differensiasi miosit otot polos dan kumulasi dari *growth factor* dan sitokin. Fujita, menjelaskan mioma uteri terdiri atas 50% ECM daripada miometrium yang normal. Over ekspresi dari ECM hanya akan terlihat fase folikular dari siklus menstruasi. Hal ini terlihat dari peningkatan dari jumlah glikoaminoglikan dan proteoglikan pada mioma (Heatley MK, 2007).

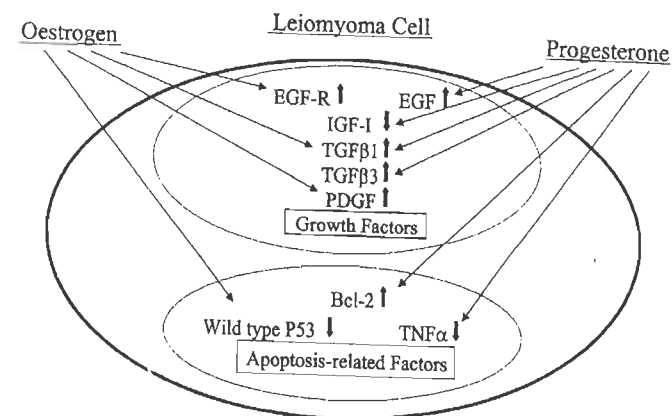
Kumulasi ECM tidak hanya hasil produksi yang berlebihan tetapi tergantung juga dari degradasi MMP. Aktivitas enzim-enzim dapat dihambat oleh inhibitor endogen TIMP yang berinteraksi dengan sitokin sebagai contoh TGF-1 Beta meningkatkan level TIMP-1 dan

menurunkan level MMP1 dan MMP3, yang berakibat degradasi dari ECM(Heatley MK,2007).

Pada mioma yang diterapi dengan GnRh ditemukan penurunan level TIMP I dan peningkatan kadar mRNA pada MMP yang signifikan dibandingkan dengan pada tumor yang tidak diobati. Pada penelitian Palmer dkk mengamati ekspresi dari MMP-11 dengan degradasi fibronektin pada mioma dibandingkan dengan miometrium yang normal, hal ini juga sama terjadi pada ekspresi MMP2- dan MMP-9 (Heatley MK,2007).

Penelitian Dou dkk. juga menerangkan rendahnya ekspresi dari MMP-1,-2,-3 dan -9 pada normal miometrium bila dibandingkan dengan mioma. Ekspresi yang terlihat jelas pada fase luteal dimana pada saat itu didominasi oleh progesteron(Heatley MK,2007). Otubu dkk menemukan bahwa konsentrasi estradiol secara signifikan lebih tinggi pada mioma dibandingkan miometrium normal. Rein dkk. menunjukkan peningkatan yang bermakna konsentrasi reseptor estrogen pada mioma dibanding miometrium autologus. Meskipun beberapa peneliti di atas mendukung teori hiperestrogenik berhubungan dengan mioma, namun belum dapat dibuktikan bahwa estrogen dapat secara langsung merangsang pertumbuhan mioma. Efek mitogenik estrogen tampaknya dimediasi oleh faktor-faktor lain seperti reseptor *estrogen-regulated progesterone*, *epidermal growth factor* (EGF) dan *insulin like growth factor-1* (IGF-1)(Salamonsen LA, Wooley DE,1996, Jeziorska M, Nagase H, Salamonsen LA,1996 ,Weston G, Rogers PAW,2000, Murase E, Siegelman ES, Eric K. Outwater EK, Perez-Jaffe LA, Tureck RW,1996).

EGF dan IGF-1 dapat menstimulasi proliferasi sel dan menghambat apoptosis sel mioma (Salamonsen LA, Wooley DE,1996, Jeziorska M, Nagase H, Salamonsen LA,1996, Weston G, Rogers PAW,2000, Murase E, Siegelman ES, Eric K. Outwater EK, Perez-Jaffe LA, Tureck RW,1999,Rein MS,2000)



Gambar 6. Regulasi ekspresi *growth factor* dan *apoptosis-related factor* pada sel mioma uteri oleh hormon seks steroid. ↑ = efek stimulasi, ↓ = efek inhibisi. Dikutip dari Maruo T (Maruo T)

Selain *estrogen*, progesteron juga dianggap memiliki peran dalam patogenesis mioma uteri. Sama halnya dengan estrogen, kadar progesteron secara siklik meningkat pada usia reproduktif, secara signifikan meningkat saat hamil, namun rendah setelah menopause dan terapi agonis GnRH. Hasil penelitian invitro kultur sel mioma uteri dan sel miometrium normal menunjukkan bahwa progesteron (P4) dapat menstimulasi aktifitas proliferasi sel mioma, tapi tidak sel miometrium normal. P4 meningkatkan ekspresi EGF pada sel mioma sedangkan 17β-estradiol (E2) menguatkan ekspresi EGF-R sel mioma. Sebaliknya, ekspresi IGF-1 justru dihambat oleh progesteron. Hal ini menunjukkan ternyata progesteron memiliki aksi yang saling bertolak belakang yaitu stimulasi dan inhibisi(Curry TE, Osteen KG,2003, Rein MS,2000·Maruo T).

IGF-1 merupakan produk gen yang diregulasi estrogen, memediasi efek biologi *Growth hormone* (GH) pada berbagai jaringan. Faktor ini melakukan aksi mitogenik dengan meningkatkan sintesis DNA, mempercepat siklus sel dari fase G1 hingga S dan menghambat apoptosis. Penelitian pada wanita pada fase proliferasi dari siklus

menstruasi, dimana estrogen memberikan pengaruh hormonal yang dominan, menunjukkan rerata ekspresi IGF-1 secara statistik tidak berbeda bermakna antara mioma versus miometrium; namun pada beberapa kasus terjadi peningkatan ekspresi IGF-1.

Famili protein EGF adalah regulator otokrin untuk fibroblast dan sel otot polos. Famili ini, termasuk EGF, Heparin-binding EGF, TNF- α dan lainnya. Pada kultur sel mioma, EGF menyebabkan peningkatan persentase PCNA, suatu protein terasosiasi polimerase protein yang dihasilkan pada replikasi DNA. Namun sifat ini tidak dimiliki estrogen (Curry TE, Osteen KG, 2003, Jeziorska M, Nagase H, Salamonsen LA, 1996).

Selain IGF-1 dan EGF, TGF- β juga diduga berperan dalam pertumbuhan mioma. Isoform TGF- β sepertinya memegang peranan signifikan dalam menurunkan proliferasi selular dan akumulasi ECM selektif yang menggambarkan mioma. Penelitian TGF- β 1 menunjukkan ekspresi keseluruhan yang meningkat pada mioma dibandingkan miometrium normal. Hasil penelitian ini kontroversial karena penelitian lain menunjukkan tidak adanya perbedaan ekspresi TGF- β 1 pada keduanya. Selanjutnya, meskipun kadarnya tidak berbeda pada siklus menstruasi, kadar TGF- β 1 aktif pada mioma dan miometrium normal selama fase folikuler dan luteal secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pada wanita yang di terapi dengan agonis GnRH. Sel mioma juga memiliki ekspresi TGF- β 3 mRNA yang lebih tinggi dibanding miometrium. Suatu penelitian mendapatkan kadar tertinggi dari ekspresi TGF- β 3 pada mioma pada fase midsekresi dibandingkan fase proliferasi (Madej P, Madej JA, 2008, Curry TE, Osteen KG, 2003).

5. Gejala Klinis

Ada 4 gejala utama mioma uteri yang menjadi indikasi untuk melakukan intervensi yaitu perdarahan, penekanan pada organ sekitar, nyeri dan infertilitas.

a. Perdarahan

Gejala klinis mioma uteri yang paling sering ditemukan adalah perdarahan uterus abnormal. Perdarahan ini dapat berupa menoragia atau menometroragia yang pada akhirnya dapat mengakibatkan anemia. Pada mioma submukosa sering terjadi ulserasi pada permukaan endometrium yang terlibat. Perdarahan juga dapat terjadi pada mioma intramural akibat kontraksi uterus yang abnormal yang juga mengakibatkan sedikitnya perdarahan pada saat menstruasi.

b. Penekanan

Massa tumor yang membesar akan menekan struktur sekitarnya. Mioma uteri pada bagian anterior uterus dapat menekan vesika urinaria, menimbulkan gejala berupa frekuensi atau inkontinensia uri. Sedangkan konstipasi terjadi akibat penekanan kolon rektosigmoid oleh mioma uteri pada korpus posterior. Mioma intraligamenter dapat menekan ureter, mengakibatkan hidroureter atau hidronefrosis.

c. Nyeri

Nyeri terjadi pada hampir 30% wanita dengan mioma. Nyeri biasanya diakibatkan oleh degenerasi akut. Degenerasi merah, yang paling sering dijumpai pada waktu hamil timbul infark hemoragik. Keadaan ini akan menimbulkan gejala nyeri abdomen, demam dan leukositosis. Nyeri juga bisa dijumpai akibat torsio atau prolapsus pada mioma submukosa bertangkai.

d. Infertilitas

Mioma uteri jarang menjadi penyebab primer dari infertilitas. Infertilitas dapat disebabkan oleh gangguan pada patensi tuba fallopii atau distorsi pada kavum endometrium. Mioma intramural pada daerah kornu dapat menyebabkan penyumbatan pada pars interstisial tuba; mioma intraligamenter juga dapat menyebabkan obstruksi tuba. Pada pasien dengan mioma submukosa, angka keguguran cukup tinggi akibat gangguan pada proses implantasi (Flake GP, Andersen J, Dixon D, 2002, Thomas EJ, 1992, Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM, 2000).

ASPEK BIOLOGI MOLEKULER PERDARAHAN PADA MIOMA UTERI

Pada penelitian terdahulu menyebutkan perdarahan terjadi karena perubahan struktur pembuluh darah secara mendasar, luasnya permukaan endometrium, dan ektasis pembuluh darah mioma uteri. Ternyata dengan perkembangan penelitian akhir-akhir ini terdapat disregulasi faktor-faktor pertumbuhan dan reseptor pada miometrium mioma uteri. Bahkan ada penelitian menyatakan tidak ada hubungan antara banyak perdarahan dengan peningkatan luas endometrium.

Ada penelitian lain mengatakan perdarahan terjadi karena kurangnya faktor penghambat angiogenik dan faktor vasokonstriksi serta reseptor pada mioma uteri.

Perdarahan terjadi karena peluruhan endometrium. Endometrium diatur oleh faktor endokrin dan parakrin yang berasal dari miometrium. Miometrium wadahnya faktor endokrin dan parakrin (Zhang J, Nie G, Wang J, Wooley DE, Salamonsen LA, 1998)

PENATALAKSANAAN

Sekitar 80% mioma uteri bersifat asimtomatik dan tidak membutuhkan pengobatan. Pasien yang menunjukkan gejala klinis, membutuhkan pengobatan baik medikamentosa ataupun operatif. Pada masa lalu, para ahli ginekologi berpendapat bahwa intervensi bedah dibutuhkan bila ukuran uterus mencapai lebih dari 12 minggu kehamilan tanpa memandang ada tidaknya keluhan.

1. Bedah Klasik

a. Histerektomi.

Histerektomi merupakan terapi primer untuk mioma simptomatik. Histerektomi direkomendasikan bagi wanita dengan mioma yang tidak menginginkan anak lagi. Pembedahan dapat dilakukan pervaginam atau abdominam. Pada beberapa kasus, pembedahan dapat dilakukan dengan laparaskopi.

b. Miomektomi.

Miomektomi adalah suatu tindakan enukleasi mioma dengan tetap mempertahankan uterus. Tindakan miomektomi perabdominam biasanya akan mengakibatkan perdarahan yang lebih banyak dibanding histerektomi. Namun seiring dengan perkembangan teknik pembedahan, morbiditas tindakan miomektomi sekarang sebanding dengan histerektomi. Risiko terjadinya kekambuhan setelah miomektomi sekitar 27% setelah 10 tahun (Baziad A, 2003, Lepine L, Hillis S, Marchbanks P, et al, 1997)

c. Bedah Modern

Kemajuan dalam bedah endoskopi, pada beberapa kasus memungkinkan miomektomi dilakukan dengan prosedur invasif seminimal mungkin. Tindakannya sendiri dapat berupa miomektomi histereskopik, miomektomi laparaskopik dan koagulasi laparaskopik. Prosedur tersebut menawarkan beberapa keuntungan termasuk lama rawat lebih pendek, penyembuhan lebih cepat dan biaya yang lebih sedikit.

d. Medikamentosa

1. *Gonadotropin-releasing Hormone Analogs*

Akhir-akhir ini, pengobatan dengan analog Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) telah banyak dijadikan pilihan dalam pengobatan konservatif untuk jenis-jenis tumor *estrogen-dependent* seperti mioma uteri dan endometriosis. Melalui penghambatan terhadap sekresi gonadotropin pada pituitary, analog GnRH akan menginduksi keadaan hipoestrogenik reversibel, mengakibatkan amenorea dan mengecilnya massa tumor yang mencapai maksimal setelah 12 minggu terapi. Namun bila pengobatan dihentikan dapat terjadi pembesaran kembali massa tumor (Flake GP, Andersen J, Dixon D, 2002, Speroff L, Fritz MA, 2005).

Penggunaan analog GnRH bersifat terbatas karena adanya risiko osteoporosis dan keluhan lainnya berhubungan dengan keadaan hipoestrogenik yang lama. Penggunaan jangka pendek sebelum operasi diindikasikan pada: histerektomi, miomektomi pada wanita dengan ukuran uterus yang besar (>600 cm³), atau prosedur invasif minimal termasuk miomektomi histereskopik. Mengecilnya massa tumor dan berkurangnya vaskularisasi sekunder akibat hipoestrogenik akan menurunkan risiko perdarahan intraoperatif. Pada pasien dengan anemia akibat hipermenorea, pengobatan dengan analog GnRH dapat mengembalikan kadar hemoglobin menjadi normal sebelum pembedahan sehingga mengurangi kebutuhan akan transfusi. Analog GnRH jangka pendek juga diindikasikan bagi wanita perimenopause dimana regresi permanen diharapkan terjadi setelah menopause.

2. Uterine Artery Embolization.

Uterine artery embolization adalah suatu metode baru yang menjanjikan dalam pengobatan mioma uteri simptomatik. Dengan teknik ini, kedua arteri uterina dikateterisasi melalui arteri femoralis dan dilakukan embolisasi menggunakan polivinil alkohol. Akan terjadi pengerutan uterus dan massa tumor disertai hilangnya gejala amenorea dan penekanan (Flake GP, Andersen J, Dixon D, 2002, Buttram VC, Reiter ARAC, 1981, Lepine L, Hillis S, Marchbanks P, et al, 1997).

BIOPSI ENDOMETRIUM

Untuk mengetahui adanya kelainan endometrium pada kasus perdarahan uterus abnormal diperlukan suatu adanya suatu pemeriksaan untuk menilai keadaan endometrium tersebut. Pengambilan sampel jaringan endometrium untuk deteksi kelainannya yang paling baik adalah dengan mengambil sel-sel secara langsung dari kavum uteri. Pemeriksaan

endometrium memegang peranan penting sebagai sarana penunjang diagnosis.

Teknik yang baik sangat diperlukan untuk menghasilkan evaluasi histopatologi yang adekuat. Untuk mendapatkan hasil pemeriksaan yang baik, maka jumlah sampel jaringan harus cukup dan tersimpan dengan baik serta proses pembuatan sediaan harus memenuhi beberapa syarat minimal yaitu:

1. Lembaran epitel permukaan.
2. Segmen kelenjar.
3. Stroma jaringan.

Terdapat beberapa metode pengambilan sampel endometrium dan cara yang selama ini rutin dilakukan atau cara yang menjadi baku emas adalah dilatasi dan kuretase (D&K). Tindakan D&K memerlukan dilatasi serviks agar sendok kuret dapat dimasukkan ke dalam rongga endometrium. Tindakan ini merupakan cara pengambilan contoh endometrium yang paling lengkap, tetapi membutuhkan anestesi untuk dilatasi serviks. Selain itu tindakan D&K digunakan dalam situasi yang membutuhkan pengambilan bahan endometrium yang lebih luas untuk menyingkirkan kelainan patologik penting atau untuk melepaskan endometrium sebanyak-banyaknya pada pasien dengan perdarahan endometrium. Sendok kuret diarahkan pada permukaan endometrium anterior dan posterior, kemudian jaringan endometrium dikeluarkan (Hadisaputra W, Affandi B, Witjaksono J, Rogers PAW, 1996).

TEHNIK PEMBACAAN EKSPRESI MMP-2

Penilaian terhadap pewarnaan imunohistokimia MMP-2 adalah sebagai berikut:

1. Kontrol positif : Jaringan yang telah diketahui positif terhadap MMP-2 pada penelitian terdahulu.
2. Kontrol negatif : Omit primary antibody

3. Positif : Warna coklat yang tertampil pada sitoplasma sel spitel maupun stroma.

Hasil pulasan imunohistokimia MMP-2 adalah tampilan pulasan warna coklat pada sitoplasma sel epitel dan stroma yang dinyatakan dengan:

- Negatif, bila tidak berhasil menampilkan warna coklat, dimana pada saat proses yang sama kontrol (+) menampilkan warna coklat dengan pewarnaan kromogen DAB.
- Positif, bila terlihat tampilan pulasan warna coklat pada sitoplasma sel epitel ataupun stroma dengan menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 400X pada 10 lokasi lapangan pandang dan pada saat yang sama kontrol (+) juga menampilkan warna yang sama.

Yang dinilai pada jaringan yaitu :

- Skor tampilan warna coklat :

+1 = Sedikit

+2 = sedang

+3 = Banyak

- Skor jumlah sel yang terwarnai

0 = Tidak ada sel yang terwarnai

+1 = < 25% sel yang terwarnai

+2 = 25%-75% sel yang terwarnai

+3 = > 75% sel yang terwarnai

- Skor intensitas warna = skor jumlah sel yang terwarnai x skor tampilan warna. Interpretasi skor intensitas warna :

Sedikit : 1-3

Sedang : 4-6

Banyak : 7-9

Adapun cara menginterpretasikan tampilan imunohistokimia tersebut diatas adalah modifikasi dari Q score(Lee H, Douglas GA, Morgan JM,)

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian observasional dengan rancangan studi kasus kontrol analisis prevalens.perbedaan ekspresi MMP-2 secara imunohistokimia pada jaringan endometrium mioma uteri intramural yang mengalami menoragia dengan ekspresi MMP-2 pada jaringan mioma uteri intramural yang tidak mengalami menoragia di poliklinik RSMH Palembang mulai tanggal 1 Agustus 2009 sampai dengan 1 Desember 2010. Subjek penelitian adalah perempuan yang didiagnosa mioma uteri intramural dengan menoragia dan tanpa menoragia yang ditatalaksanai histerektomi. Sampel diambil dari diseksi endometrium, dengan jumlah masing-masing kelompok sebanyak 22 orang.

KARAKTERISTIK UMUM SUBJEK

1. Umur

Rerata umur kelompok menoragia sebesar $44,27 \pm 3,86$ tahun dan pada kelompok tanpa menoragia sebesar $43,91 \pm 4,56$ tahun. Selanjutnya subjek dikelompokkan atas 2 kelompok berdasarkan nilai reratanya (44 tahun). Proporsi terbesar subjek berdasarkan umur terdapat pada kisaran umur e" 44 yaitu 15 subjek (68,2%) kelompok menoragia, begitu juga pada kelompok tanpa menoragia sebanyak 15 subjek (68,2%). Secara statistik dari segi umur subjek tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p = 0,999$). Sebaran berdasarkan umur subjek secara lengkap dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Sebaran umur subjek

Umur (tahun)	Menoragia		Tanpa menoragia	
	n	%	N	%
< 44	7	31,8	7	31,8
≥ 44	15	68,2	15	68,2
Jumlah	22	100,0	22	100,0

2. Paritas

Berdasarkan sebaran paritas pada kelompok menoragia dan tanpa menoragia, paritas terbanyak adalah 1 yaitu 8 subjek (36,4%) pada kelompok menoragia, begitu juga pada kelompok tanpa menoragia sebanyak 8 subjek (36,4%). Secara statistik dari segi paritas subjek, tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,791$) antara kedua kelompok. Sebaran berdasarkan paritas subjek secara lengkap dapat dilihat pada tabel 5.

Tabel 5. Sebaran paritas subjek

Paritas	Menoragia		Tanpa menoragia	
	N	%	N	%
0	4	18,2	3	13,6
1	8	36,4	8	36,4
2	5	22,7	5	22,7
3	4	18,2	4	18,2
4	0	0,0	1	4,5
5	0	0,0	1	4,5
6	1	4,5	0	0,0
Jumlah	22	100,0	22	100,0

uji X^2 ; $p = 0,791$

3. Indeks Massa Tubuh (IMT)

Sebaran tempat tinggal subjek dapat dilihat pada Tabel 3. Pada tabel ini sebagian besar subjek baik kelompok menoragia dan kelompok tanpa menoragia memiliki IMT 18,5-25 (normal) yaitu masing-masing 14 subjek (63,6%). Secara statistik dari segi IMT subjek, tidak didapatkan

perbedaan yang bermakna ($p=0,999$) antara kedua kelompok. Sebaran berdasarkan IMT subjek secara lengkap dapat dilihat pada tabel 6.

Tabel 6. Sebaran Indeks Massa Tubuh subjek

Indeks Massa Tubuh	Menoragia		Tanpa menoragia	
	N	%	n	%
18,5-25 (normal)	14	63,6	14	63,6
> 25 (obesitas)	8	36,4	8	36,4
Jumlah	22	100,0	22	100,0

uji X^2 ; $p = 0,999$

4. Pendidikan

Pendidikan subjek dapat dilihat pada tabel 7. Pada kelompok menoragia maupun tanpa menoragia lebih banyak berpendidikan tamatan SMA yang masing-masing mencakup 12 subjek (54,5%) kelompok menoragia dan 16 subjek (72,8%) kelompok tanpa menoragia. Berdasarkan hasil uji statistik tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,424$) pendidikan antara kedua kelompok.

Tabel 7. Sebaran pendidikan subyek

Pendidikan	Mioma uteri intramural		Tanpa mioma uteri intramural	
	n	%	n	%
SD	6	27,3	3	13,6
SMP	4	18,2	3	13,6
SMA	12	54,5	16	72,8
Jumlah	22	100,0	22	100,0

uji X^2 : $p = 0,424$

5. Pekerjaan

Pada kelompok menoragia maupun kelompok tanpa menoragia umumnya bekerja sebagai ibu rumah tangga yang masing-masing mencakup 20 subjek (91,0%) kelompok menoragia dan 19 subjek (86,4%) kelompok tanpa menoragia. Pada kelompok menoragia dan kelompok tanpa menoragia terdapat 1 subjek (4,5%) bekerja sebagai buruh. Secara statistik dari segi pekerjaan subjek, tidak didapatkan perbedaan yang

bermakna ($p=0,836$) antara kedua kelompok. Sebaran pekerjaan subjek secara lengkap dapat dilihat pada tabel 8.

Tabel 8. Sebaran Pekerjaan Subjek

Pekerjaan	Menoragia		Tanpa menoragia	
	n	%	n	%
Ibu rumah tangga	20	91,0	19	86,4
Buruh	1	4,5	1	4,5
Pedagang	1	4,5	2	9,1
Jumlah	22	100,0	31	100,0

uji X^2 $p = 0,836$

RIWAYAT HAID KEDUA KELOMPOK

Dari hasil penelitian ini didapatkan rerata lamanya haid pada kelompok menoragia sedikit lebih panjang dibandingkan kelompok tanpa menoragia yaitu $5,09 \pm 1,10$ hari berbanding $4,36 \pm 1,21$ hari. Lamanya haid pada kelompok menoragia berbeda bermakna dengan kelompok tanpa menoragia ($p=0,044$). Banyaknya haid dihitung dari jumlah pembalut yang dipakai, pada kelompok menoragia didapatkan $20,36 \pm 4,43$ pembalut sedangkan pada kelompok tanpa menoragia sebanyak $8,72 \pm 2,43$ pembalut. Secara statistik terdapat perbedaan bermakna banyaknya haid pada kedua kelompok ($p = 0,001$). Sementara itu untuk siklus haid kedua kelompok tidak berbeda bermakna ($p=0,103$). Riwayat haid kedua kelompok secara lengkap dapat dilihat pada tabel 9.

Tabel 9. Riwayat Haid Kelompok Penelitian.

Variabel	Menoragia (rerata \pm SB)	Tanpa menoragia (rerata \pm SB)	p^*
Lamanya haid (hari)	$5,09 \pm 1,10$	$4,36 \pm 1,21$	0,044
Siklus haid (hari)	$28,22 \pm 3,13$	$26,81 \pm 2,44$	0,103
Banyaknya haid (jumlah pembalut)	$20,36 \pm 4,43$	$8,72 \pm 2,43$	0,001

*Uji Mann whiney; SB = simpangan baku

LOKASI MIOMA UTERI INTRAMURAL

Mioma uteri intramural pada kelompok menoragia banyak ditemukan di lokasi corpus uteri yaitu 14 subjek (63,6%) begitu juga pada kelompok tanpa menoragia sebanyak 16 subjek (72,7%). Sebaran lokasi mioma uteri intramural secara lengkap diperlihatkan pada tabel 10.

Tabel 10. Sebaran Efek Samping Obat

Lokasi	Menoragia		Tanpa menoragia	
	N	%	N	%
Corpus uteri	14	63,6	16	72,7
Fundus Uteri	8	36,4	6	27,3
Jumlah	22	100,0	22	100,0

UKURAN MASSA UTERI (MINGGU)

Rerata massa uterus kelompok menoragia sebesar $18,36 \pm 6,75$ minggu sedangkan pada kelompok tanpa menoragia sebesar $16,45 \pm 4,85$ minggu, berdasarkan analisis statistik uji Mann Whitney, tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,288$). Rerata massa uterus kedua kelompok secara lengkap dapat dilihat pada tabel 11.

Tabel 11. Usia uterus kelompok penelitian.

Variabel	Menoragia (rerata \pm SB)	Tanpa menoragia (rerata \pm SB)	p^*
Massa uterus (minggu)	$18,36 \pm 6,75$	$16,45 \pm 4,85$	0,288

*Uji Mann whiney; SB = simpangan baku

PERBEDAAN EKSPRESI MMP-2 SECARA IMUNOHISTOKIMIA PADA JARINGAN ENDOMETRIUM MIOMA UTERI INTRAMURAL YANG MENGALAMI MENORAGIA DENGAN TANPA MENORAGIA

Penilaian ekspresi MMP2 secara imunohistokimia menggunakan skore intensitas pewarnaan yaitu skor jumlah sel yang terwarnai x skor tampilan warna. Interpretasi skor intensitas warna diberikan nilai 1-3 jika lemah, 4-6 jika sedang dan 7-9 jika kuat.

Berdasarkan imunohistokimia didapatkan 4 subjek (18,2%) kelompok menoragia dengan ekspresi MMP-2 yang kuat dan 11 subjek (50,%) dengan ekspresi MMP-2 sedang. Sementara itu pada kelompok tanpa menoragia, ekspresi MMP-2 kesemuanya pada kondisi lemah. Berdasarkan uji Chi Square, didapatkan perbedaan yang bermakna ekspresi MMP-2 secara imunohistokimia pada jaringan endometrium mioma uteri intramural yang mengalami menoragia dengan tanpa menoragia ($p=0,001$). Sebaran ekspresi MMP-2 secara imunohistokimia pada jaringan endometrium mioma uteri intramural yang mengalami menoragia dengan tanpa menoragia, secara lengkap diperlihatkan pada tabel 9.

Berdasarkan analisis uji Fishers, didapatkan nilai OR perbandingan antara ekspresi MMP-2 banyak + sedang dengan ekspresi MMP-2 sedikit sebesar 8,333. Pada perbandingan ekspresi MMP-2 banyak dengan ekspresi MMP-2 sedikit didapatkan nilai OR sebesar 4,143, demikian juga dengan perbandingan ekspresi MMP-2 sedang dengan ekspresi MMP-2 sedikit didapatkan nilai OR sebesar 4,143. Artinya perempuan dengan ekspresi MMP-2 banyak dan sedang memiliki risiko berkisar 4-8 kali untuk menjadi menoragia dibandingkan dengan perempuan ekspresi MMP-2 sedikit.

Tabel 12. Ekspresi MMP-2 secara imunohistokimia pada jaringan endometrium mio na uteri intramural yang mengalami menoragia dengan tanpa menoragia

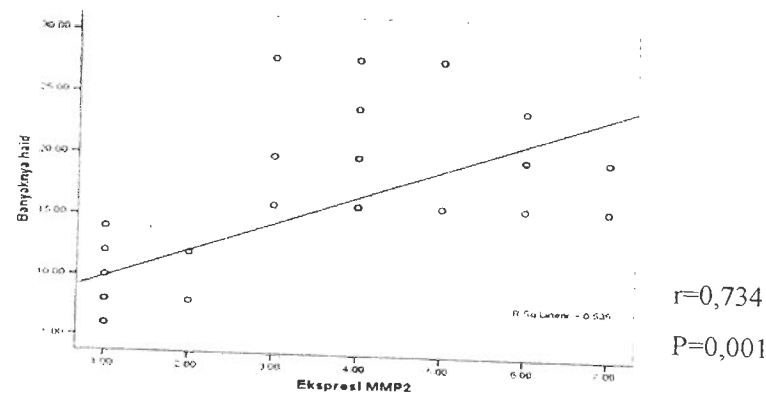
Imunohistokimia	Ekspresi MMP-2				OR	p*
	Menoragia		Tanpa menoragia			
	n	%	n	%		
Sedikit (1-3)	7	31,8	22	100,0	8,333	0,008 ¹
Sedang (4-6)	11	50,0	0	0,0	4,143	0,001 ²
Banyak (7-9)	4	18,2	0	0,0	4,143	0,001 ³
Jumlah	22	100,0	22	100,0		

* Uji Fishers

1. Banyak + sedang : sedikit
2. Sedang : sedikit
3. Banyak : sedikit

KORELASI ANTARA EKSPRESI MMP-2 DENGAN BANYAKNYA HAID

Gambar 7 menunjukkan korelasi antara ekspresi MMP-2 dengan banyaknya haid. Didapatkan hubungan yang bermakna ekspresi MMP-2 dengan banyaknya haid dengan nilai sebesar 0,734 pada nilai kemaknaan $p = 0,001$. Artinya semakin kuat ekspresi MMP-2, maka semakin banyak haid yang akan dialami.



Gambar 7. Korelasi antara ekspresi MMP-2 dengan lamanya haid

PEMBAHASAN

Penelitian ini meliputi potongan jaringan endometrium mioma uteri intramural yang mengalami menoragia maupun tanpa menoragia dengan metode pewarnaan imunohistokimia MMP-2 dan diikuti 44 subjek yang dihisterektomi, 22 subjek dengan mioma uteri intramural yang mengalami menoragia dengan rerata umur $44,27 \pm 3,86$ tahun dan 22 subjek dengan mioma uteri intramural tanpa menoragia dengan rerata umurnya $43,91 \pm 4,56$ tahun. Sebagian besar paritas pada kelompok menoragia dan tanpa menoragia adalah paritas 1 yaitu masing-masing kelompok 36,4%. Pada umumnya subjek penelitian bekerja sebagai ibu rumah tangga dimana pada kelompok menoragia sebesar 91,0% dan tanpa menoragia sebesar 86,4%. Pendidikan subjek penelitian terbanyak terdapat pada tingkat pendidikan Sekolah Menengah Atas (54,5%). Indeks massa tubuh (IMT) subjek penelitian banyak terdapat pada kisaran IMT 18,5-25 (normal) baik kelompok mioma uteri intramural yang mengalami menoragia dan kelompok mioma uteri intramural tanpa menoragia terdapat masing-masing 63,6%.

Karakteristik umum subjek penelitian ini tidak jauh berbeda dengan karakteristik subjek pada penelitian yang dilakukan Tokyol dkk., dilaporkan dari 50 wanita yang terdiagnosa mioma uteri dihisterektomi rerata usia wanita premenopause antara 37-55 tahun (rata-rata: $47 \pm 0,6$ tahun). Semua wanita tidak memakai obat-obatan hormonal / kontrasepsi hormonal paling tidak 3 bulan terakhir sebelum histerektomi (Tokyol C, Aktepe F, Yılmaz M, Dilek FH, 2011).

Rerata ukuran mioma kelompok menoragia sebesar $18,45 \pm 7,73$ minggu sedangkan pada kelompok tanpa menoragia sebesar $17,00 \pm 6,25$ minggu, berdasarkan analisis statistik uji Mann Whitney, tidak didapatkan perbedaan yang bermakna ($p=0,497$). Hasil penelitian kami ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Bogusiewicz dkk, bahwa dilaporkan tidak adanya hubungan yang bermakna antara ekspresi MMP-2, MMP-9 berdasarkan ukuran atau lokasi mioma uteri. Begitu juga halnya dengan inhibitor TIMP-1 dan TIMP-2 dimana tidak terdapat perbedaan signifikan antara kelompok tumor berdasarkan fase menstruasi, ukuran dan lokasi mioma uteri. ($r=-0,78, p<0,05$).

Hasil dari pewarnaan dengan MMP-2 dijumpai perbedaan yang bermakna antara ekspresi MMP-2 secara imunohistokimia pada jaringan endometrium mioma uteri intramural yang mengalami dengan tanpa menoragia ($p=0,001$). Pada kelompok menoragia, ditemukan ekspresi MMP-2 yang banyak secara imunohistokimia yaitu 18,2% dan 50,% dengan ekspresi MMP-2 sedang. Sementara itu pada kelompok tanpa menoragia tidak ditemukan. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Bogusiewicz dkk yang mengevaluasi aktifitas MMP-2 menggunakan *zymography* dari jaringan dengan menggunakan *enzyme-linked immunosorbent assay* pada miometrium dan mioma uteri. Dilaporkan ekspresi MMP-2 secara signifikan lebih besar pada mioma uteri dari pada miometrium. Sedangkan inhibitor metaloproteinase (TIMP-2) sama pada kedua sampel. Pada kesimpulannya bahwa MMP-2 mungkin berperan dalam patogenesis mioma uteri (Bogusiewicz M, Stryjecka ZM, Postawski K, Jakimiuk AJ, 2007).

Perkembangan penelitian terakhir bahwa pertumbuhan mioma uteri memiliki hubungan dengan aktivitas MMP-2, sebagai enzim proteolitik dengan efektif mendegrasi berbagai tipe kolagen. Ekspresi MMP-2 ini telah diketahui bermakna pada penelitian berhubungan dengan proses pertumbuhan tumor, menoragia dan metastasis, serta mempengaruhi prognosinya (Tokyol C, Aktepe F, Yılmaz M, Dilek FH, 2011).

Menurut penelitian Adler BB dkk., dimana dijumpai ekspresi MMP-2 yang banyak pada pasien dengan *leiomyosarcoma* (LMS) dibandingkan dengan *uncertain malignant potential* (STUMP) dan Leiomioma hal ini menunjukkan bahwa protein ini mungkin merupakan penanda untuk invasi tumor atau metastasis pada pasien dengan LMS (Adler BB, Kimberger O, Czerwenka K, Leodolter S, 2004). Ekspresi MMP-2 tampaknya bermanfaat sebagai parameter imunohistokimia untuk membedakan kasus mioma uteri di mana hasil histologis yang ambigu ataupun *borderline*. Penelitian lebih lanjut sangat diperlukan untuk menetapkan MMP-2 sebagai tumor marker rutin untuk invasi tumor dan perkembangannya. Terakhir pada penelitian Yusuf E., tentang

ekspresi MMP-9 terhadap mioma uteri intramural dengan perdarahan didapatkan variabel MMP-9 signifikan mempengaruhi perdarahan dengan nilai signifikansi sebesar 0,003 dengan estimasi OR sebesar 0,47 (terletak nilai 1,016-1,079) yang artinya jika MMP-9 bertambah 1 (satu) satuan maka resiko terjadinya perdarahan 1,047 kali. Variabel IL-8, TGF- β , HIF1- α tidak berpengaruh terhadap perdarahan (Efendi Y, 2011).

IKHTISAR

1. Penelitian ini merupakan penelitian analitik prevalens kasus kontrol, pada wanita yang didiagnosa tumor uteri yang mengalami menoragia dan tanpa menoragia selanjutnya diterapi dengan histerektomi. Jumlah sampel yang memenuhi kriteria penerimaan dan ikut dalam penelitian ini sebanyak 44 subjek terdiri dari 22 subjek dengan mioma uteri intramural yang mengalami menoragia dan 22 subjek dengan mioma uteri intramural tanpa menoragia.
2. Rerata umur kelompok menoragia sebesar 44,27 \pm 3,86 tahun dan pada kelompok tanpa menoragia sebesar 43,91 \pm 4,56 tahun.
3. Sebaran paritas pada kelompok menoragia dan tanpa menoragia, paritas terbanyak adalah 1 yaitu 8 subjek (36,4%) pada kelompok menoragia, begitu juga pada kelompok tanpa menoragia sebanyak 18 subjek (36,4%).
4. Sebaran pendidikan terbanyak terdapat pada tingkat pendidikan Sekolah Menengah Atas yaitu 12 subjek (54,5%) kelompok menoragia dan 16 subjek (72,8%) kelompok tanpa menoragia.
5. Sebagian besar subjek baik kelompok menoragia dan kelompok tanpa menoragia memiliki IMT 18,5-25 (normal) yaitu masing-masing 14 subjek (63,6%).

6. Pada kelompok menoragia (91,0%) maupun kelompok tanpa menoragia (86,4%) umumnya bekerja sebagai ibu rumah tangga kelompok menoragia
7. Rerata lamanya haid pada kelompok menoragia sedikit lebih panjang dibandingkan kelompok tanpa menoragia yaitu 5,09 \pm 1,10 hari berbanding 4,36 \pm 1,21 hari.
8. Rerata usia uterus kelompok menoragia sebesar 18,36 \pm 6,75 minggu sedangkan pada kelompok tanpa menoragia sebesar 16,45 \pm 4,85 minggu.
9. Berdasarkan imunohistokimia didapatkan 4 subjek (18,2%) kelompok menoragia dengan ekspresi MMP-2 yang banyak dan 11 subjek (50,%) dengan ekspresi MMP-2 sedang. Sementara itu pada kelompok tanpa menoragia, ekspresi MMP-2 kesemuanya sedikit

SIMPULAN

1. Terdapat perbedaan bermakna ekspresi MMP-2 secara imunohistokimia pada jaringan endometrium miomauteri intramural yang mengalami menoragia dengan ekspresi MMP-2 pada jaringan mioma uteri intramural yang tidak mengalami menoragia ($p=0,001$).
2. Imunohistokimia MMP-2 terlibat erat pada mekanisme terjadinya menoragia pada mioma uteri intramural yang ditandai banyaknya ekspresi MMP-2 yang kuat.
3. Ekspresi MMP-2 yang banyak menunjukkan korelasi dengan banyaknya darah yang keluar pada menoragia.

SARAN

1. Diperlukan pemeriksaan lebih lanjut dengan menggunakan antibodi MMPs yang lain dibandingkan dengan hasil ekspresi

MMP-2 agar dapat menjadi landasan untuk mengatasi gangguan perdarahan pada PUA.

2. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan menggunakan sampel yang lebih besar agar didapatkan validitas yang tinggi.

RUJUKAN

- Adler BB, Kimberger O, Czerwenka K, Leodolter S. Expression of matrix metalloproteinases in patients with uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical analysis of MMP-1 and MMP-2 protein expression in leiomyoma, uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential, and leiomyosarcoma. *J Soc Gynecol Investig.* 2004 Apr;11(3):182-6.
- Augustin HG. *Vascular morphogenesis in the female reproductive system*: Birkhäuser; 2001.
- Baird DT, Cameron ST, Critchley HOD. Prostaglandin and menstruation. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, vol 70, 1996, p 15-7.
- Baziad A. *Pengobatan medikamentosa mioma uteri dengan analog GnRH*. Endokrinologi ginekologi edisi kedua. Jakarta Media Aesculapius FKUI; 2003. p. 151 – 6.
- Bogusiewicz M, Stryjecka ZM, Postawski K, Jakimiuk AJ. Activity of matrix metalloproteinase-2 and -9 and contents of their tissue inhibitors in uterine leiomyoma and corresponding myometrium. *Gynecol Endocrinol.* 2007 Sep;23(9):541-6.
- Brown DL, Desai K, Vakili BA, Nouneh C, Lee HM, Golub LM. Clinical and biochemical results of the metalloproteinase inhibition with subantimicrobial doses of doxycycline to prevent acute coronary syndromes pilot trial. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology*, 2004.

Buttram VC, Reiter ARAC. Uterine leiomyomata: Etiologi, symptomatology, and management *Fertil Steril* 1981;36 :433-445

Chegini N, Rhoton-Vlasak A, Williams RS. Expression of matrix metalloproteinase-26 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-3 and -4 in endometrium throughout the normal menstrual cycle and alteration in users of levonorgestrel implants who experience irregular uterine bleeding. *Fertility and Sterility*, vol 80 , no 3, 2003, p 564-70.

Clevelandclinic.org. South West Oncology Group (SWOG). 2006. Available from: <https://www.clevelandclinic.org/myeloma/Neovastat.htm>.

Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM. Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population based study. *Obstet Gynecol.* 2000;95:764-769

Curry TE, Osteen KG. The matrix metalloproteinase system: changes, regulation, and impact throughout the ovarian and uterine reproductive cycle. *Endocrine Reviews*, vol 24, no 4, 2003, p 428-65.

Cunningham FG, Gant NF. *Anatomy of the reproductive tract Williams Obstetrics Textbook and Study Guide 21st ed*. New York: McGraw-Hill Companies; 2001. p. 31-61.

Efendi Y. Ekspresi matriks metalloproteinase-9, Interleukin-8, Transforming Growth Factor- β , Hipoxia Inducible Factor-1 α dan Progesteron Reseptor-B pada Mioma uteri intramural. *Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNAIR-UNSRI, Surabaya*. 2011.

Endometrial bleeding. *Human Reproduction Update.* 2007;13(5):421-31.

Ferenczy A. Pathophysiology of endometrial bleeding. *Maturitas.* 2003;45(1):1-14.

Finn CA. Implantation, menstruation and inflammation. *Biology Reviews*, vol 61, 1986, p 313-28.

- Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and Pathogenesis of Uterine Leiomyomas: A Review. *Environmental Health Perspectives*. 2002;111(8):1037-54.
- Fraser IS, Hickey M, Song J. A comparison of mechanisms underlying disturbances of bleeding caused by spontaneous dysfunctional bleeding or hormonal contraception. *Human Reproduction (Suppl 2)*, vol 11, 1996, p 165-78.
- Gannon BJ, Carati CJ, Verco CJ. Endometrial perfusion across the normal human menstrual cycle asses by laser Doppler fluxmetri. *Human Reproduction*, vol12, 1997, p 132-9.
- Goodsell DS. The Molecular Perspective: Matrix metalloproteinase 2. *The Oncologist [Internet]*. 1999; 4:[509-11 pp.]. Available from: www.TheOncologist.alphamedpress.org.
- Hadisaputra W, Affandi B, Witjaksono J, Rogers PAW. Endometrial biopsy collection from women receiving Norplant. *Human Reproduction (Suppl 2)*, vol 11, 1996, p 31-4
- Heatley MK. Dissection and reporting of the organs of the female genital tract. *Journal of Clinical Pathology*. 2007;61(3):241-57.
- Hoffman B, MD BLH. *Williams Obstetrics 23rd Edition Study Guide*: McGraw-Hill Companies, Inc.; 2011.
- Icagen. Inflammation. Available at www.icagen.com/randd/inflammation.html
- Jeziorska M, Nagase H, Salamonsen LA. Immunolocalization of the matrix metalloproteinases, gelatinase-B, stromelysin-1 in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Journal of Reproduction and Fertility*, vol 107, 1996, p 43-51.
- Lee H, Douglas GA, Morgan JM. The effect of fixation and processing on the sensitivity of oestrogen receptor assay by immunohistochemistry in breast carcinoma. *J Clin Pathol*, 55:236-238.

- Lepine L, Hillis S, Marchbanks P, et al. Hysterectomy surveilances United States 1980-1993. *MMWR Mortal Morbid Wkly Rep. CDC Surveill Summ*. 1997; 46: 1-15
- Lois A S. Current Concepts of the Mechanisms of Menstruation: A Normal Process of Tissue Destruction. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 1998;9(8):305-9.
- Madej P, Madej JA. pathomorphosis of Uterine Myomas in Women. *The Open Pathology Journal*. 2008;2:19-23.
- Malik S. Reduced levels of VEGF-A and MMP-2 and MMP-9 activity and increased TNF- in menstrual endometrium and effluent in women with menorrhagia. *Human Reproduction*. 2006;21(8):2158-66.
- Maruo T. Progesterone and progesterone receptor modulator in uterine leiomyoma growth. Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe University Graduate School of Medicine. Available at <http://www.obgyn.net/pelvic-pain>
- Murase E, Siegelman ES, Eric K, Outwater EK, Perez-Jaffe LA, Tureck RW. Uterine leiomyomas: histopathologic features, MR imaging findings, differential diagnosis, and treatment. *Radiographics*, vol 19, 1999, p 1179-97.
- Rein MS. Advances in uterine leiomyoma research: the progesterone hypothesis. *Environmental Health Perspectives Supplements*, vol 108, no S5, 2000, p 791-3.
- Salamonsen LA, Butt AR, Hammond FR, Garcia S, Zhang J. Production of endometrial matrix metalloproteinases but not their tissue inhibitor is modulated by progesterone withdrawal in an in vitro model for menstruation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol 82, 1997, p 1409-15.
- Salamonsen LA, Wooley DE. Matrix Metalloproteases in normal menstruation. *Human Reproduction (Suppl 2)*, vol 11, 1996, p 124-32.