

Pengaruh Pemberian Leuprolide Acetat Terhadap Kadar IL-17A pada Mencit Model Endometriosis

The Effect of Leuprolide Acetat On IL-17A Levels in Endometriosis Model Mice

Ana Paramita Prastiwi ^{1*}

Merry Delyka ²

Chrisdianti Yulita ³

Dessy Hertati ⁴

Prodi Kebidanan, STIKES Eka
Harap, Palangka Raya,
Kalimantan Tengah, Indonesia

*email: mitap128@gmail.com

Abstrak

Endometriosis adalah kelainan umum yang dikaitkan dengan nyeri, gejala gastrointestinal dan saluran kemih, infertilitas, dan kelelahan. Endometriosis didefinisikan oleh adanya lesi mirip endometrium yang sebagian besar ditemukan di panggul. Mekanisme yang berkontribusi terhadap etiologi penyakit ini meliputi perubahan jalur hormonal, inflamasi, dan nyeri IL-17A. Leuprolide Acetat adalah analog sintetik dari hormon pelepas gonadotropin (GnRH) yang terjadi secara alami, yang bertindak sebagai penghambat kuat sekresi gonadotropin hipofisis bila diberikan terus menerus pada dosis terapeutik. Penelitian ini bertujuan untuk melihat pengaruh pemberian Leuprolide Acetat terhadap Kadar IL-17A pada mencit model endometriosis. Sebanyak 15 ekor mencit di bagi menjadi 3 kelompok yaitu mencit sehat, mencit Endometriosis, mencit Endometriosis diberikan Leuprolide Acetat. Kadar IL-17A diukur dengan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) pada masing-masing kelompok pengamatan. Dari hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian Leuprolide Acetat terhadap kadar IL-17A pada mencit model endometriosis.

Kata Kunci:

Endometriosis
IL-17^a
Leuprolide Acetat

Keywords:

Endometriosis
IL-17^a
Leuprolide Acetat

Abstract

Endometriosis is a common disorder associated with pain, gastrointestinal and urinary tract symptoms, infertility, and fatigue. Endometriosis is defined by the presence of endometrial-like lesions found mostly in the pelvis. Mechanisms contributing to the etiology of this disease include alterations in IL-17A hormonal pathways, inflammation, and pain. Leuprolide Acetate is a synthetic analogue of the naturally occurring gonadotropin-releasing hormone (GnRH), which acts as a potent inhibitor of pituitary gonadotropin secretion when administered continuously at therapeutic doses. This study aims to see the effect of giving Leuprolide Acetate on IL-17A levels in endometriosis model mice. A total of 15 mice were divided into 3 groups, namely healthy mice, Endometriosis mice, Endometriosis mice given Leuprolide Acetat. IL-17A levels were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in each observation group. The results of this study indicate that there is an effect of giving Leuprolide Acetate on IL-17A levels in endometriosis model mice.



© 2024 The Authors. Published by Institute for Research and Community Services Universitas Muhammadiyah Palangkaraya. This is Open Access article under the CC-BY-SA License (<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>). DOI: <https://doi.org/10.33084/jsm.v10i3.8972>.

PENDAHULUAN

Sekitar 10% wanita usia reproduksi mengalami endometriosis, kondisi kronis dan menyakitkan yang ditandai dengan jaringan endometrium yang tumbuh di luar rongga rahim (Harada et al., 2022). Endometriosis adalah kelainan umum yang dikaitkan dengan nyeri, gejala gastrointestinal dan saluran kemih, infertilitas, dan kelelahan. Endometriosis didefinisikan oleh adanya lesi mirip endometrium yang sebagian besar ditemukan di panggul. Mekanisme yang berkontribusi terhadap

etiologi penyakit ini meliputi perubahan jalur hormonal, inflamasi, dan nyeri (Griffiths et al., 2024).

Perkembangan endometriosis melibatkan interaksi proses endokrin, imunologi, proinflamasi, dan proses proangiogenik. Asal usul jaringan endometriosis dipostulatkan kasus adalah menstruasi retrograde, meta coelomic plasia, metastasis limfatik dan vaskular. Kemungkinan asal lesi endometriosis meliputi tranplantasi jaringan endometrium melalui menstruasi retrograde dan metaplasia selomin pada lapisan

peritonium (Krina T. Zondervan, D.Phil., Christian M. Becker & and Stacey A. Missmer, 2020). Refluks fragmen/sel jaringan endometrium dan cairan kaya protein melalui tuba fallopi ke dalam pelvis selama menstruasi dianggap sebagai penjelasan yang paling mungkin mengapa lesi endometriosis terbentuk di dalam rongga perut, meskipun mekanisme ini tidak cukup karena hampir semua wanita mengalami menstruasi retrograde (Horne & Missmer, 2022).

Sitokin yang berperan sebagai penghubung kekebalan tubuh dibagi menjadi 2 yaitu sitokin pro inflamasi dan sitokin anti inflamasi. Respons imunologi dan inflamasi yang abnormal, khususnya, peningkatan kadar sitokin pro-inflamasi, seperti faktor nekrosis tumor- α (TNF- α), interleukin (IL)-1 β , IL-6 dan IL-17A, terdapat dalam serum, cairan peritoneum dan lesi ektopik pasien dengan endometriosis (Zhou et al., 2019) Sitokin proinflamasi, seperti IL-17A dari sel Th17 memainkan peranan penting dalam patogenesis endometriosis (Shi et al., 2022). IL-17A mendorong proliferasi dan invasi dan membatasi adhesi, sehingga mempercepat pertumbuhan, implantasi, dan penyebaran lesi ektopik in vitro dan in vivo (Ahn et al., 2015). Interleukin-17 (IL-17) dikenal sebagai sitokin proinflamasi yang diturunkan oleh sel Th17. Sitokin IL-17 mengandung 6 sitokin yang mengandung : IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E dan IL-17F. Dilihat dari fungsi biologisnya, IL-17A merupakan sitokin paling kuat dibandingkan isoform IL-17 lainnya karena mampu memberikan sinyal dan dapat membentuk homodimer dan heterodimer. IL-17A berperan penting dalam mempromosikan perkembangan penyakit, salah satunya gangguan inflamasi kronis (Shi et al., 2022).

Penelitian terbaru telah difokuskan pada peran molekul tertentu yang disebut interleukin-17A (IL-17A) dalam proses ini yang menunjukkan bahwa lesi endometriotik dapat menghasilkan jumlah IL-17A yang bervariasi, dengan kadar yang meningkat seiring dengan tingkat keparahan penyakit. IL-17A tampaknya merangsang

produksi molekul lain dari sel endometrium yang meningkatkan peradangan, pertumbuhan sel, dan perekrutan sel imun. Hal ini menunjukkan bahwa IL-17A mungkin memainkan peran penting dalam perkembangan dan progresi endometriosis. Karena IL-17A terlibat dalam beberapa aspek endometriosis, dan merupakan target potensial untuk strategi pengobatan baru (Hoseininasab et al., 2024).

Nyeri akut akibat endometriosis sering kali awalnya dapat diatasi dengan obat antiinflamasi nonsteroid yang dijual bebas. Namun, obat-obatan ini memiliki efektivitas yang terbatas, serta beberapa efek samping yang membatasi penggunaannya. Perawatan hormonal berfokus pada penekanan produksi estrogen endogen dan mencakup progestin, kontrasepsi oral kombinasi, agonis dan antagonis hormon pelepas gonadotropin, analog testosteron, dan inhibitor aromatase (Barnard et al., 2023).

Leuprolide Acetat adalah analog sintetik dari hormon pelepas gonadotropin (GnRH) yang terjadi secara alami, yang bertindak sebagai penghambat kuat sekresi gonadotropin hipofisis bila diberikan terus menerus pada dosis terapeutik (Prentice et al., 2011).

Sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengkaji apakah Leuprolide Acetat dapat mempengaruhi kadar IL-17A pada mencit model endometriosis.

METODOLOGI

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan timbangan, sentrifuge, tabung steril, spuit, ELISA kit Elikine Mouse IL-17A dengan no catalog KTE7012 yang terdiri dari micro ELISA plate 48 wells.

Bahan yang digunakan cyclosporin A, etinil estradiol, jaringan endometrium, water fluid injection, Phosphate Bufferin Saline” (PBS), Leuprolide Acetat, Eter.

Metode Pelaksanaan

Hewan

Penelitian ini menggunakan 15 mencit betina sehat, berumur 12 minggu, dengan berat 20-30 gram. Sebanyak 15 mencit ini dibagi menjadi 3 kelompok yaitu mencit sehat (n=5), mencit Endometriosis (n=5), mencit Endometriosis diberikan Leuprolide Acetat (n=5). Pemberian Leuprolide Acetat diberikan dalam jangka waktu 15 hari dengan dosis 0.00975 mg/5hari pada hewan percobaan. Leuprolide Acetat diberikan pada mencit secara subkutan atau intramuskuler setiap 5 hari sekali selama 15 hari.

Mencit Model Endometriosis

Mencit model endometriosis berdasarkan jurnal sebelumnya (Sutrisno et al., 2022). Penelitian ini menggunakan hewan coba sebagai sampel, yaitu mencit endometriosis. Mencit diberikan jaringan endometrium dari penderita adenomiosis, kemudian jaringan tersebut disuntikkan secara intraperitoneal ke masing-masing mencit. Setelah mencit disuntik dengan siklosporin A, etinil estradiol, dan jaringan endometrium pada hari ke-14, diharapkan mencit tersebut dapat menjadi model mencit endometriosis. Sebagai pembuktian, pada hari ke-15 dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk menilai apakah terdapat ekspresi ER-a dan ER-b pada lesi endometriosis di jaringan peritoneum mencit.

Analisis IL-17A

Isolasi cairan peritoneum dilakukan sesuai dengan prosedur pada penelitian sebelumnya (Sutrisno et al., 2017). Sebelum dilakukan analisis biomarker, sampel cairan peritoneum disimpan pada suhu -80°C. Pengukuran kadar IL-17A menggunakan metode Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). IL-17A (Nomor Cat.KTE7012) dengan komponen kandungan yaitu strip mikroplat 48 well, antibodi, pengencer sampel, buffer uji, streptavidin HRP, substrat HRP, larutan penghenti, buffer pencuci, penutup plat.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel I. Pengaruh Leuprolide Acetat terhadap Kadar IL-17A

Kelompok Observasi	Rata-rata ±SD (ng/mL)	nilai p
Mencit Sehat	24,34±14,05	0.000
Mencit Endometriosis	245,33±15,1	
Mencit Endometriosis + Leuprolide Acetat	106,31±18,62	

Berdasarkan tabel I menunjukkan bahwa hasil rerata menunjukkan bahwa pada kelompok mencit sakit memiliki kadar sebesar 245,33 + 15,1 lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok mencit sehat yaitu 24,34±14,05. Wanita dengan endometriosis sering menunjukkan peningkatan kadar molekul pro-inflamasi yang disebut sitokin, termasuk interleukin-17 (IL-17), dalam darah mereka, cairan rongga perut (cairan peritoneum), dan jaringan endometrium yang salah tempat (lesi ektopik). Keadaan pro-inflamasi ini menciptakan lingkungan yang menguntungkan bagi jaringan endometrium yang tergeser, yang memungkinkannya menghindari pertahanan imun tubuh dan bahkan meningkatkan pertumbuhannya (Hoseininasab et al., 2024).

Berdasarkan tabel tersebut juga dapat dilihat bahwa pemberian Leuprolide dosis 0.00975 mg/5hari efektif menurunkan kadar IL-17A. Dari tabel tersebut menunjukkan bahwa rerata kadar IL-17A mencit endometriosis 245,33 lebih besar dari pada kadar IL-17A mencit endometriosis yang diberikan Leuprolide Acetat 106,31. Leuprolide Acetat digunakan untuk pengobatan penyakit yang bergantung pada hormon, termasuk kanker prostat stadium lanjut, endometriosis, kanker payudara, dan pubertas dini. Leuprolide acetat dalam hal ini sebagai analog GnRH memberikan efek hipoestrogenik. Pajanan GnRH secara terus menerus

dalam peran agonisnya menyebabkan down regulation hipofisis sehingga merendahkan kadar FSH dan LH, folikulogenesis tidak terjadi dan menurunkan kadar estrogen sehingga pada akhirnya menekan sitokin proinflamasi. Agonis GnRH efektif untuk pengobatan endometriosis karena mereka menginduksi keadaan hipogonadisme, yang menghilangkan dukungan estrogen dari penyakit yang ada, dan amenore, yang mencegah bibit peritoneum baru (Magon, 2011).

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa pemberian Leuprolide Acetat dapat menurunkan kadar IL-17A pada mencit model endometriosis.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terimakasih kepada semua pihak yang baik secara langsung maupun tidak langsung telah terlibat dalam penelitian ini.

REFERENSI

- Ahn, S. H., Edwards, A. K., Singh, S. S., Young, S. L., Lessey, B. A., & Tayade, C. 2015. IL-17A Contributes to the Pathogenesis of Endometriosis by Triggering Proinflammatory Cytokines and Angiogenic Growth Factors. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 195(6), 2591–2600. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1501138>
- Barnard, N. D., Holtz, D. N., Schmidt, N., Kolipaka, S., Hata, E., Sutton, M., Znayenko-Miller, T., Hazen, N. D., Cobb, C., & Kahleova, H. 2023. Nutrition in the prevention and treatment of endometriosis: A review. *Frontiers in Nutrition*, 10. <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2023.1089891>
- Griffiths, M. J., Horne, A. W., Gibson, D. A., Roberts, N., & Saunders, P. T. K. 2024. Endometriosis: recent advances that could accelerate diagnosis and improve care. *Trends in Molecular Medicine*, 30(9), 875–889. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2024.06.008>

- Harada, T., Osuga, Y., Suzuki, Y., Fujisawa, M., Fukui, M., & Kitawaki, J. 2022. Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain compared with leuprorelin in Japanese women: a phase 3, randomized, double-blind, noninferiority study. *Fertility and Sterility*, 117(3), 583–592. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.11.013>
- Horne, A. W., & Missmer, S. A. 2022. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 379, e070750. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070750>
- Hoseininasab, F., Mehrjardi, Y. V., Javaheri, A., Tajamolian, M., & Samadi, M. 2024. Study on gene expression of IL-17A in eutopic and ectopic tissue sample of endometriosis patients and comparison with control group. *Biomedical Research and Therapy*, 11(6), 6482–6487.
- Krina T. Zondervan, D.Phil., Christian M. Becker, M. D., & Stacey A. Missmer, S. D. 2020. Endometriosis, Review Article. *N Engl J Med*, 382(1244), 56. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1810764>
- Magon, N. 2011. Gonadotropin releasing hormone agonists: Expanding vistas. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 15(4), 261–267. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.85575>
- Prentice, A., Aj, D., Farquhar, C., & Sk, S. 2011. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis: Commentary. *Obstetrics and Gynecology*, 117(3), 727–728. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820cb0fd>
- Shi, J. L., Zheng, Z. M., Chen, M., Shen, H. H., Li, M. Q., & Shao, J. 2022. IL-17: an important pathogenic factor in endometriosis. *International Journal of Medical Sciences*, 19(4), 769–778. <https://doi.org/10.7150/ijms.71972>
- Sutrisno, S., Miryani, I., Dwijayasa, P. M., Suprobo, N. R., & Wiyasa, I. W. A. 2022. Genistein administration increases the level of superoxide dismutase and glutathione peroxidase in the endometriosis mice model: An experimental study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 20(10), 873–882. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v20i10.12271>
- Zhou, W., Yang, H., Shao, J., Mei, J., Chang, K., Zhu, R., & Li, M. 2019. sitokin anti inflamasi pada endometriosis. 0123456789