

Research Article

## **Adiponectin Serum Level Difference in Women With Endometriotic and Non-Endometriotic Cysts**

**Ruswana Anwar, Fahdiansyah**

*Department of Obstetry and Gynaecology, Faculty of Medicine,  
Padjadjaran University - Hasan Sadikin General Hospital,  
Jl. Pasteur No. 38 Bandung 40161 Indonesia  
Email : ruswana\_anwar@yahoo.com*

### **Abstract**

*Endometriosis is an estrogen-dependent disease. Low levels of adiponectin can cause increasing free estrogen level and inability to inhibit angiogenesis or the inflammatory process resulting in worsening endometriosis. Aim of this study is to determine the differences in serum adiponectin levels in patient with nonendometriotic cyst with endometriosis cyst and its relationship with endometriosis stages. This was an analytical comparative study with cross-sectional method in group of women with endometriotic cyst (n=25) and women with non-endometriotic cysts (n=25), performed either laparoscopic or laparotomy surgery. The serum levels of adiponectin in both groups then compared with statistical analysis. The results showed there were no significant differences ( $p>0,05$ ) on the characteristics of the study subjects in terms of age ( $p=0.994$ ) and BMI ( $p=0.27$ ). Significant differences of adiponectin levels were found between endometriotic patient group (mean=3.91) and nonendometriotic patients group (mean=8.59). There were no significant differences of adiponectin level in stages III endometriosis (mean = 4.24) and stage IV endometriosis (mean = 3.54). It is concluded that serum adiponectin levels in patients with endometriosis is lower than patient with non-endometriotic cyst. There was no relationship between adiponectin levels with endometriosis stage.*

**Keywords:** *adiponectin, endometriotic cyst, non-endometriotic cyst, endometriosis stage*

*Research Article*

## **Perbedaan Kadar Adiponektin Serum pada Kista Endometriosis dengan Kista Nonendometriosis**

***Ruswana Anwar dan Fahdiansyah***

Departemen Obstetri Ginekologi, Fakultas Kedokteran,  
Universitas Padjadjaran-Rumah Sakit Hasan Sadikin,  
Jl. Pasteur No. 38 Bandung 40161 Indonesia  
Email : ruswana\_anwar@yahoo.com

### **Abstrak**

Endometriosis diduga merupakan penyakit yang dipengaruhi kadar estrogen. Kadar adiponektin yang rendah mengakibatkan kadar estrogen bebas meningkat dan ketidakmampuan menghambat proses angiogenesis dan inflamasi yang mengakibatkan perkembangan endometriosis semakin berat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar adiponektin serum pada penderita kista endometriosis dengan kista non endometriosis serta hubungannya dengan stadium endometriosis. Rancangan penelitian ini adalah analitik komparatif dengan metode potong silang pada wanita dengan kista endometriosis (n=25) dan kista nonendometriosis (n=25), yang dilakukan operasi laparoskopi ataupun laparotomi. Setelah itu dilakukan pengambilan darah serum untuk pemeriksaan kadar adiponektin serum menggunakan metoda ELISA. Kadar adiponektin kedua kelompok kemudian diukur dan dibandingkan. Hasil penelitian berdasarkan uji analisis T tidak berpasangan menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p>0,05$ ) pada karakteristik subjek penelitian dari segi usia ( $p=0,994$ ) dan IMT ( $p=0,267$ ). Perbedaan kadar adiponektin bermakna ( $p<0,001$ ) didapatkan antara kelompok endometriosis (rerata=3,91) dan kelompok non endometriosis (rerata=8,59). Tidak ditemukan perbedaan kadar adiponektin bermakna ( $p=0,384$ ) antara kelompok endometriosis stadium III (rerata= 4,24) dan endometriosis stadium IV (rerata=3,54). Disimpulkan bahwa kadar adiponektin serum pada penderita endometriosis lebih rendah dibandingkan dengan kista nonendometriosis. Tidak terdapat hubungan antara kadar adiponektin dengan stadium endometriosis.

**Kata kunci:** adiponektin, kista endometriosis, kista non endometriosis, stadium endometriosis

Research Article

## Pendahuluan

Endometriosis diakibatkan oleh adanya pertumbuhan jaringan menyerupai jaringan endometrium yang dapat hidup, menempel, dan terus berkembang di luar rongga uterus. Endometriosis sebagian besar tumbuh di rongga abdomen bawah pada permukaan peritoneum, ovarium, ligamentum penggantung uterus, dan permukaan usus atau kandung kemih. Endometriosis terjadi pada 5-10% wanita usia reproduksi.<sup>1</sup> Angka prevalensi endometriosis pada wanita infertil sebesar 20-50%. Penanganan endometriosis membutuhkan biaya yang besar. Pada tahun 2002 di Amerika untuk penegakan diagnosis dan pengobatan saja dibutuhkan biaya sekitar \$22 Triliun.<sup>2</sup>

Banyak teori yang dikemukakan dalam patogenesis endometriosis. Teori yang paling umum dipaparkan adalah teori alir balik darah haid yang merupakan penyebab tersering endometriosis, karena pada pasien endometriosis terjadi pelemahan otot tuba di bagian tubouterina yang memungkinkan penyebaran sel endometrium ke dalam kavum peritoneum.<sup>1,3</sup> Endometriosis diduga merupakan penyakit *estrogen-dependent*, artinya estrogen berperan penting dalam pertumbuhan endometriosis. Peningkatan estrogen berakibat pada pertumbuhan endometriosis.<sup>4</sup> Peningkatan estrogen tersebut diakibatkan oleh menurunnya sintesis protein pengikat hormon estrogen, yaitu SHBG, oleh hati. Kelainan di hati tersebut dapat disebabkan oleh peningkatan resistensi insulin akibat ambilan glukosa dalam darah yang rendah. Semua proses tersebut diawali oleh kadar adiponektin yang rendah.

Kista nonendometriosis bukan berasal dari jaringan endometrium. Kista ini terbentuk karena adanya gangguan pembentukan beberapa hormon pada hipotalamus, hipofisis, atau ovarium. Peningkatan sekresi estrogen adalah akibat dari kista jenis ini. Kista nonendometriosis tidak berasal dari jaringan endometrium. Pertumbuhannya tidak dipengaruhi oleh peningkatan estrogen sehingga diduga perkembangannya tidak dipengaruhi oleh adiponektin. Kadar adiponektin diduga dapat menjelaskan perkembangan dan etiopatogenesis endometriosis.

Adiponektin merupakan protein spesifik jaringan adiposa (adipositokin) yang diekspresikan oleh adiposit dan bersirkulasi dengan kadar tinggi dalam aliran darah, yaitu efek antiinflamasi, antiangiogenik dan antiarterosklerotik.<sup>5,6</sup> Adiponektin telah terbukti diekspresikan oleh jaringan endometrium, namun dalam kadar yang jauh lebih rendah dibandingkan adiponektin dalam sirkulasi, dan kadar adiponektin tidak berbeda bermakna selama siklus haid. Reseptor adiponektin yaitu AdipoR1 dan AdipoR2 juga ditemukan pada jaringan endometrium dan ekspresinya bervariasi selama siklus haid dengan kadar tertinggi ditemukan pada pertengahan fase sekresi. Kadar adiponektin yang rendah mengakibatkan ambilan glukosa rendah. Hal ini mengakibatkan peningkatan resistensi insulin. Resistensi insulin yang meningkat

### Research Article

menurunkan produksi protein pengikat hormon SHBG di hati, yang pada akhirnya tidak dapat mengikat estrogen sehingga kadar estrogen bebas meningkat. Peningkatan estrogen berakibat pada peningkatan aktivitas endometriosis.

Adiponektin juga dilaporkan menghambat angiogenesis baik *in vitro* maupun *in vivo*. Kejadian ini menjelaskan bahwa kadar adiponektin yang rendah tidak menghambat terjadinya angiogenesis sehingga endometriosis dapat berkembang. Kadar adiponektin yang rendah dalam sirkulasi berhubungan dengan peningkatan kadar insulin plasma. Kadar insulin dalam sirkulasi memiliki korelasi negatif dengan kadar *insulin-like growth factor-binding protein I* (IGFBP-1) yang berikatan dengan *insulin-like growth factor I* (IGF-1) dan meregulasi efek biologisnya. Oleh karena itu, kadar adiponektin yang rendah dapat meningkatkan efek IGF-1 yaitu menstimulasi pertumbuhan endometriosis. Inflamasi peritoneal terlibat dalam patogenesis endometriosis. Berbagai sitokin meningkat pada serum dan cairan peritoneum wanita dengan endometriosis.<sup>7-9</sup> Adiponektin diketahui menekan aktifitas makrofag. Selain itu, kadar adiponektin dalam sirkulasi berhubungan dengan status proinflamasi yang berhubungan dengan endometriosis. Adiponektin juga menginduksi fosforilasi AMPK dan menekan sekresi IL-6, IL-8, dan MCP-1 yang diinduksi oleh IL-1 $\beta$  pada kultur sel, sehingga diperkirakan bahwa adiponektin kemungkinan berperan pada fisiologi dan patologi endometrium. Penurunan ekspresi reseptor adiponektin pada endometriosis mungkin berperan dalam patofisiologi endometriosis. Kadar adiponektin yang rendah tidak mampu menghambat proses angiogenesis dan inflamasi mengakibatkan perkembangan endometriosis semakin berat. Berdasarkan fakta tersebut, pada penelitian ini akan dianalisis mengenai hubungan kadar adiponektin dengan patogenesis kista endometriosis dan perkembangan derajat penyakit ini.<sup>10-12</sup>

### Metode

Subjek penelitian ini adalah pasien perempuan yang datang ke Poli Infertilitas, Poli Ginekologi, dan Poli Endokrinologi Reproduksi FKUP-RSHS yang menderita kista endometriosis (n=25) dan nonendometriosis sebagai kontrol (n=25). Pengambilan sampel dilakukan pada saat tindakan laparoscopi atau laparotomi. Penentuan jaringan didasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi. Pengambilan sampel darah dilakukan mulai September-Desember 2012 di poliklinik Ginekologi dan Poliklinik Fertilitas-Endokrinologi-Reproduksi RS Hasan Sadikin Bandung. Pemeriksaan adiponektin dilakukan di Laboratorium Prodia Jakarta.

Pemeriksaan kadar adiponektin total pada penelitian ini dilakukan terhadap sampel plasma dengan menggunakan kit dengan metode ELISA.

Research Article

Analisis statistik yang digunakan dalam penelitian ini diawali dengan uji normalitas data menggunakan Saphiro Wilks. Selanjutnya digunakan uji beda antara dua kelompok dengan uji T tidak berpasangan dengan nilai kemaknaan  $p < 0,05$ . Analisis data dilakukan dengan derajat kepercayaan 95% dan nilai  $p < 0,05$ .

**Hasil dan Diskusi**

Karakteristik subjek penelitian antara pasien kista endometriosis dan pasien kista nonendometriosis berdasarkan usia pasien dengan indeks massa tubuh (IMT) pasien dapat dilihat pada Tabel 1.

**Tabel 1 Perbandingan Karakteristik pada Kedua Kelompok Penelitian**

Karakteristik	Kelompok Penelitian		Nilai p
	Kista endometriosis (n=25)	Kista nonendometriosis (n=25)	
1. Usia			0,994
<20	1	2	
20-35	19	21	
>35	5	2	
2. IMT			0,267
Rerata(SD)	23,48(1,90)	24,20(2,57)	

**Tabel 2 Perbandingan Kadar Adiponektin antara Pasien Kista Endometriosis dan Nonendometriosis**

Variabel	Kelompok Penelitian		Nilai p
	Kista endometriosis (n=25)	Kista non endometriosis (n=25)	
Kadar Adiponektin			<0,001
Rerata(SD)	3,91(1,98)	8,59(1,98)	

**Tabel 3 Perbandingan Kadar Adiponektin antara Pasien Kista Endometriosis Stadium III dan IV**

Variabel	Kelompok Penelitian		Nilai p
	Endometriosis Stadium III	Endometriosis Stadium IV	
Kadar Adiponektin			0,384
Rerata(SD)	4,24(1,81)	3,54(2,15)	

Research Article

Tabel 1 menunjukkan bahwa pasien pada kedua kelompok dibandingkan berdasarkan usia dan IMT. Perbandingan karakteristik antara dua kelompok penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara variabel usia dan IMT. Hasil tersebut menunjukkan bahwa kedua kelompok subjek memiliki karakteristik yang homogen dan layak dibandingkan untuk analisis lebih lanjut.

Tabel 2 menunjukkan bahwa rerata kadar adiponektin pada kelompok pasien kista endometriosis lebih rendah dibandingkan pasien kista nonendometriosis. Kista nonendometriosis pada penelitian ini terdiri atas kista musinosum (n=8), matur teratoma (n=7), kista lutein *haemorrhagicum* (n=6) dan kista folikel (n=4).

Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar adiponektin yang bermakna antara kelompok pasien kista endometriosis dengan pasien kista non endometriosis, dimana kadar adiponektin lebih rendah pada pasien kista endometriosis dibandingkan dengan pasien kista non endometriosis. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Takemura dkk<sup>7</sup> terhadap 78 wanita di mana 48 diantaranya adalah penderita kista endometriosis. Penelitian Takemura menyatakan bahwa kadar adiponektin pada serum wanita dengan kista endometriosis lebih rendah dibandingkan wanita tanpa endometriosis.<sup>5,6</sup>

Tabel 3 menunjukkan bahwa rerata kadar adiponektin pada subjek penelitian pasien endometriosis yang menderita stadium III lebih tinggi dibandingkan dengan pasien stadium IV. Namun, hasil analisis statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar adiponektin yang bermakna antara kelompok pasien endometriosis stadium III dan stadium IV. Penelitian Takemura mengenai kadar adiponektin menunjukkan hasil yang berbeda dibandingkan dengan penelitian ini. Pada penelitian Takemura didapatkan korelasi negatif antara kadar adiponektin serum dengan skor endometriosis ( $R=-0,307$ ,  $p=0,006$ ) dan skor adhesi ( $R=-0,254$ ,  $p=0,026$ ).<sup>7</sup> Skor endometriosis dan skor adhesi merupakan klasifikasi yang dibuat berdasarkan *American Society for Reproductive Medicine revised classification* dalam menentukan berat ringannya endometriosis. Klasifikasi tersebut didasarkan pada ditemukannya jaringan endometrium baik di rongga peritoneum maupun di ovarium sedangkan skor adhesi ditetapkan berdasarkan konsistensi pelekatan jaringan endometrium baik di ovarium maupun di tuba. Pada penelitian ini dilakukan perbandingan hanya pada stadium 3 dan 4 karena sulitnya penemuan sampel untuk stadium 1 dan 2 akibat tidak adanya gejala klinis yang dirasakan penderita. Dari penelitian tersebut didapatkan temuan bahwa kadar adiponektin pada cairan peritoneum lebih rendah bermakna pada wanita dengan endometriosis. Hal ini mungkin disebabkan karena *turnover* adiponektin yang lambat, paruh waktu adiponektin yang lama, serta kadar adiponektin dalam sirkulasi yang relatif tinggi.<sup>5,6,13</sup>

### Research Article

Untuk meningkatkan sensitivitas pemeriksaan kadar adiponektin pada endometriosis sebaiknya dilakukan pemeriksaan kadar *high molecular weight* (HMW) karena hanya struktur molekul HMW yang diketahui memiliki bioaktivitas sedangkan fungsi *medium molecular weight* (MMW), dan *low molecular weight* (LMW) belum diketahui. Hal ini juga dibuktikan dalam penelitian Liu dkk terhadap subjek dengan sindrom metabolik, didapatkan kadar HMW berkorelasi positif dengan sindrom metabolik, didapatkan kadar HMW berkorelasi positif dengan sindrom metabolik, sedangkan kadar MMW (heksamer) dan LMW (trimer) adiponektin tidak dan hanya berkorelasi dengan berat badan ideal.

### Simpulan

Kadar adiponektin serum pada penderita kista endometriosis lebih rendah dibandingkan dengan kista nonendometriosis. Tidak terdapat perbedaan kadar adiponektin yang bermakna antara kista endometriosis stadium III dan IV, sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara kadar adiponektin dengan stadium endometriosis.

### Daftar Pustaka

1. Schenken RS, Barbieri RL and Falk SJ. Pathogenesis, Clinical Features, and Diagnosis of Endometriosis. UpToDate, 2014.
2. Simoons S, Hummelshoj L, and D'Hooghe T. Endometriosis: Cost Estimates and Methodological perspective. Hum Reprod Update. 2007. 13: 395–404.
3. Sasson IE and HS Taylor. Stem Cells and The Pathogenesis of Endometriosis. Ann N Y Acad Sci. 2008. 1127: 106-15.
4. Hudelist G. Expression of Aromatase and Estrogen Sulfotransferase in Eutopic and Ectopic Endometrium: Evidence for Unbalanced Estradiol Production in Endometriosis. Reproductive Sciences. 2007;14(8): 798-805.
5. Takemura Y. Serum Adiponectin Concentrations are Decreased in Women with Endometriosis. Hum Reprod. 2005. 20(12): 3510-13.
6. Takemura Y. Expression of Adiponectin Receptors and It Possible Implication in The Human Endometrium. Endocr Rev. 2006. 147(7): 3203-10.
7. Kyama CM. Increased Peritoneal and Endometrial Gene Expression of Biologically Relevant Cytokines and Growth Factors During The Menstrual Phase in Women With Endometriosis. Fertil Steril. 2006. 85(6):1667-75.
8. Khan K.N. Regulation Of Hepatocyte Growth Factor By Basal and Stimulated Macrophages in Women With Endometriosis. Hum Reprod. 2005. 20(1): 49-60.
9. D'Hooghe TM, XiaoL and Hill JA. Cytokine Profiles in Autologous Peritoneal Fluid and Peripheral Blood of Women With Deep and Superficial Endometriosis. Arch Gynecol Obstet. 2001. 265: 40-4.
10. Cust A. Plasma Adiponectin Levels and Endometrial Cancer Risk in Pre- And Postmenopausal Women. J Clin Endocrinol Metab. 2007. 92(1): 255-63.
11. Mazella JM, Tang L and Tseng T. Disparate Effects Of Relaxin and TGFbeta1: Relaxin Increases, but TGFbeta1 inhibits, The Relaxin Receptor and The Production of IGFBP-1 in Human Endometrial Stromal/Decidual Cells. Hum Reprod. 2004. 19: 1513–8.
12. Zhou J. Malignant Breast Epithelial Cells Stimulate Aromatase Expression Via Promoter II in Human Adipose Fibroblasts: An Epithelial-Stromal Interaction in Breast Tumors Mediated By C/EBPbeta. Cancer Res. 2001. 61:2328-34.
13. Bohlouli S. Adiponectin Effect on The Viability of Human Endometrial Stromal Cells and mRNA Expression of Adiponectin Receptors. International Journal of Fertility & Sterility. 2013.7(1): 43-8.