

Pengaruh Pemberian Metformin, Olahraga dan Kombinasinya Terhadap Ekspresi *Ki-67* dan Luas Implan Endometriosis Pada *BALB/C* Model Endometriosis

Hutri Agusti*, Inu Mulyantoro**

*PPDS-I Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr Kariadi, Semarang

**Staf Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang

ABSTRAK

Latar Belakang: Endometriosis adalah kelainan ginekologi berupa tumbuhnya jaringan abnormal menyerupai endometrium dan memicu reaksi peradangan. Endometriosis merupakan penyakit yang sangat tergantung kepada estrogen yang merupakan hormon pemicu proliferasi endometrium. Ini dapat dideteksi dengan meningkatnya antibodi monoklonal Ki-67 karena antigen Ki-67 adalah antigen nukleus yang hanya didapatkan pada saat terjadi proliferasi sel. Metformin diketahui memiliki efek antiinflamasi, menekan sekresi sitokin proinflamasi IL-6 dan IL-8 di ovarium yang memproduksi estrogen lokal, menurunkan aktivitas enzim aromatase dan proliferasi sel pada implan endometriotik. Olahraga dapat mengurangi bioavailabilitas estrogen peningkatan kadar sitokin sistemik dengan sifat anti-inflamasi. Pemberian metformin dan olahraga dalam pengobatan endometriosis diharapkan dapat menurunkan ekspresi Ki-67 dan mengurangi luas implan endometrium. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui efek olahraga, metformin dan kombinasi terhadap ekspresi Ki-67 dan implan endometrium mencit yang diinduksi endometriosis.

Metode: Penelitian ini bersifat eksperimental dengan menggunakan mencit endometriosis 28 BALB/c umur 3 bulan yang dibagi secara acak dan sama rata menjadi empat kelompok (K, P1, P2, dan P3). Pada hari ke-15 kelompok P1 diberikan olahraga renang selama 10menit/hari selama 14 hari, kelompok P2 diberikan metformin 4 mg/hari selama 14 hari, kelompok P3 diberikan kombinasi, dan kelompok K sebagai kelompok kontrol tanpa perlakuan. Imunohistokimia ekspresi Ki-67 dilakukan dari jaringan rongga perut dan panggul tikus dan diukur dengan Remmele Scale Index, sedangkan implan endometrium tikus yang diekstraksi dianalisis dengan komputerasi. Semua data dilakukan uji normalitas dengan uji Shapiro-Wilk. Uji beda rata-rata semua kelompok dianalisis menggunakan uji one way ANOVA dan uji Kruskal-wallis.

Hasil: Terdapat perbedaan bermakna secara statistik pada ekspresi Ki-67 ($p=0,002$) dan luas implan endometrium ($p=0,000$). Ekspresi Ki-67 pada kelompok P1 secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok lain dan luas implan endometriosis pada kelompok P2 secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok lain.

Simpulan: Olahraga dan Metformin mungkin merupakan pengobatan efektif yang potensial untuk endometriosis dengan mengurangi ekspresi Ki-67 dan implan endometrium.

Kata kunci: Olahraga, Metformin, Ki-67, Endometriosis

ABSTRACT

Background: Endometriosis is a gynaecological disorder characterized by the growth of abnormal tissue such as the endometrium and triggering an inflammatory reaction. Endometriosis is a disease that depends on estrogen, which is a hormone that triggers endometrial proliferation. This can be detected by increased Ki-67 monoclonal antibody because the Ki-67 antigen is a core antigen that only appears when cell proliferation occurs. Metformin is known to have anti-inflammatory effects, suppressing the secretion of pro-inflammatory cytokines IL-6 and IL-8 in the ovaries which produce local estrogen, reducing the activity of the aromatase enzyme and the proliferation cells in endometriotic implants. Exercise can reduce estrogen bioavailability and increase systemic cytokine levels with anti-inflammatory effects. The use of metformin and exercise in the treatment of endometriosis is expected to reduce Ki-67 expression and reduce the area of endometrial implants. The main purpose of this study was to determine the effect of exercise, metformin and the combination on Ki67 expression and endometriosis-induced endometrial implants in mice.

Methods: This experimental study used 3-months old 28 BALB/c mice of endometriosis that were randomly and equally divided into four groups (K, P1, P2, and P3). On the 15th day, the P1 group was given swimming protocol 10 minutes/day for 14 days, the P2 group was given metformin 4 mg/day for 14 days, the P3 group was given combination, and group K for control group not given any treatment. The immunohistochemistry of Ki-67 expression was performed from cavum abdomen and pelvis peritoneal tissues of the mice and measured by the Remmele Scale Index, whereas the extracted mice endometrial implants were analysed with computer tracing method. All data normality test was calculated with Shapiro-Wilk test. The mean difference test of all groups was analysed using the one-way ANOVA test and the Kruskal-wallis test.

Results: There were significant differences in the expressions of Ki-67 ($p=0.002$) and endometrial implants ($p=0.000$). Expression of Ki67 in the P1 group was significantly lower compared to others and endometrial implant area in the P2 group was significantly lower compared to others.

Conclusion: exercise and Metformin may be a potential effective treatment for endometriosis by decreasing Ki-67 expression and endometrial implants.

Keywords: Exercise, Metformin, Ki-67, Endometriosis