

**HUBUNGAN ENDOMETRIOSIS DENGAN *VASCULAR*
ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR APAKAH
KEADAAN INI DIPENGARUHI OLEH
STEROID OVARIUM DITINJAU
DARI KEDOKTERAN
DAN ISLAM**

3240



Oleh :

NOVITA QURROTUL FANNI

NIM : 110.2003.207

Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat
untuk mencapai gelar Dokter Muslim

Pada

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS YARSI
JAKARTA, OKTOBER 2010**

ABSTRAK

HUBUNGAN ENDOMETRIOSIS DENGAN *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* APAKAH KEADAAN INI DIPENGARUHI OLEH STEROID OVARIUM DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM

Endometriosis, merupakan penyakit ginekologis dan angka kejadiannya 5-10% pada wanita reproduktif. Banyak penelitian meneliti ekspresi endometrium manusia terhadap *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Beberapa penelitian menunjukkan konsentrasi VEGF pada cairan peritoneum pasien dengan endometriosis meningkat dan dihasilkan oleh makrofag.

Tujuan umum penulisan skripsi ini untuk mengetahui hubungan endometriosis dengan VEGF apakah keadaan ini dipengaruhi oleh steroid ovarium ditinjau dari kedokteran dan Islam. Tujuan khususnya adalah mengetahui tinjauan ilmu kedokteran mengenai mekanisme VEGF dihasilkan oleh makrofag peritoneum pada keadaan endometriosis dan pengaruh steroid terhadap endometriosis dan pandangan Islam tentangnya.

Endometriosis adalah suatu keadaan dimana jaringan endometrium yang masih berfungsi berada di luar endometrium. Untuk bertahan dan berkembang endometriosis membutuhkan angiogenesis. Salah satu faktor angiogenik yang poten adalah VEGF. Pada beberapa penelitian memperlihatkan konsentrasi VEGF meningkat disertai peningkatan makrofag teraktivasi. Steroid ovarium mempengaruhi angiogenesis pada sel endometrium pada siklus menstruasi dan juga mempengaruhi makrofag untuk memproduksi VEGF.

Berdasarkan hasil penelitian, menurut Islam endometriosis merupakan suatu keadaan yang tidak normal pada seorang perempuan. Proses terjadi dan bertahannya endometriosis melalui peran VEGF yang dipengaruhi steroid ovarium tidak terlepas dari kehendak Allah.

Menurut kedokteran dan Islam endometriosis merupakan suatu ketidak teraturan dan terjadi atas kehendak dan kekuasaan Allah dan bagi perempuan yang menderita penyakit tersebut diharapkan tetap berikhtiar dengan berobat. Pada perempuan yang merasakan nyeri sangat hebat setiap kali menstruasi, yang setelah laparaskopi didiagnosis endometriosis hendaknya memeriksakan dirinya ke dokter kandungan untuk mengurangi nyeri yang kronik dan mencegah terjadinya infertil yang diakibatkan endometriosis. Kepada dokter muslim agar terus memperdalam ilmu pengetahuan tentang hubungan endometriosis dengan vascular endothelial growth factor dan pengaruh steroid ovarium terhadap hubungan tersebut untuk dapat mendiagnosis dengan tepat dan dapat merujuk kepada yang lebih ahli, sehingga dapat menekan jumlah penderita endometriosis dan angka kesakitan menurun.

PERNYATAAN PERSETUJUAN

Skripsi ini telah kami setujui untuk dipertahankan di hadapan Komisi Penguji Skripsi, Fakultas Kedokteran UNIVERSITAS YARSI.

Jakarta, Oktober 2010

Komisi Penguji Skripsi,



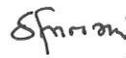
(Dr. Hj. Sri Hastuti, M.Kes)

Penguji Bidang Medik,



(Dr. Hj. Salmy Nazir, Sp.PA)

Penguji Agama,



(Dra. Hj. Siti Nur Riani, M.Ag)

KATA PENGANTAR



Puji dan syukur senantiasa kita panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat-Nya, serta shalawat dan salam kepada Nabi Muhammad SAW, dan para sahabat serta pengikutnya sampai akhir zaman, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan judul **“HUBUNGAN ENDOMETRIOSIS DENGAN *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* APAKAH KEADAAN INI DIPENGARUHI OLEH STEROID OVARIUM DITINJAU DARI KEDOKTERAN DAN ISLAM”** sebagai salah satu persyaratan untuk mencapai gelar profesi Dokter Muslim pada Fakultas Kedokteran Universitas YARSI.

Berbagai kendala yang telah penulis hadapi sehingga dapat terselesaikannya skripsi ini tidak terlepas dari bantuan dan dukungan dari banyak pihak. Atas bantuan yang telah diberikan, baik moril maupun materiil maka selanjutnya ucapan terima kasih yang tak terhingga penulis sampaikan kepada :

1. Prof. Dr. Hj. Qomariyah, MS, PKK, AIFM selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas YARSI Jakarta.
2. Dr. Wan Nedra, SpA sebagai wakil dekan I Fakultas Kedokteran Universitas YARSI Jakarta.
3. Dr. Hj. Sri Hastuti, M Kes selaku Komisi Penguji Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas YARSI Jakarta.
4. Dr. Hj. Salmi Nazir, Sp.PA selaku dosen Pembimbing Medik yang telah banyak memberikan bimbingan, serta masukan kepada penulis di dalam menyelesaikan skripsi ini.
5. Dra. Hj. Siti Nur Riani, M.Ag selaku dosen Pembimbing Agama Islam yang telah banyak memberikan bimbingan, nasehat serta masukan kepada penulis.
6. Kedua Orang Tuaku tercinta, ayahanda Fuad Fachruddin dan ibunda Neneng Nurjanah, atas kasih sayang, doa, serta segala dukungan baik berupa moril maupun materiil yang diberikan kepada penulis.
7. Adik-adikku tersayang Zulfikar Mutahhari, Ahmad Jazuli Kaddumi, Harikah Falasifa dan Sahal Eufra Xophy atas kasih sayang dan dukungannya.

8. Sahabatku tersayang dr.Nita Rachmanita dan dr.Sotya P yang memberikan bantuan dan semangat yang tiada henti-hentinya bagi penulis.
9. Dosen-dosen pengajar Fakultas Kedokteran Universitas YARSI Jakarta atas ilmu dan pengetahuan serta bimbingan yang telah diberikan kepada penulis.
10. Staf dan Karyawan Perpustakaan Universitas YARSI Jakarta atas bantuan yang telah diberikan kepada penulis.
11. Keluarga besar RSUD Arjawinangun dan RSUD Karawang : konsulen, perawat, seluruh pihak, semoga semua yang telah diberikan bermanfaat bagi masa depan penulis.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa dalam penyusunan skripsi ini tidak luput dari kesalahan dan kekurangan baik dari segi materi maupun bahasa yang disajikan. Untuk itu penulis mohon maaf atas segala kekurangan & kekhilafan yang tidak disengaja. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat khususnya bagi penulis dan pembaca pada umumnya di dalam memberikan sumbang pikir dan dalam perkembangan ilmu pengetahuan kedokteran. Kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis harapkan guna memperoleh hasil yang lebih baik di dalam penyempurnaan skripsi ini dari penulisan sampai dengan isi dan pembahasannya.

Akhir kata dengan mengucapkan Alhamdulillah, semoga Allah SWT selalu meridhoi kita semua.

Jakarta, Oktober 2010

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	
ABSTRAK	i
PERNYATAAN PERSETUJUAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR	vii
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. LATAR BELAKANG	1
1.2. PERMASALAHAN	3
1.3. TUJUAN	4
1.4. MANFAAT	4
BAB II HUBUNGAN ENDOMETRIOSIS DENGAN <i>VASCULAR</i> <i>ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR</i> APAKAH KEADAAN INI DIPENGARUHI OLEH STEROID OVARIUM DITINJAU DARI KEDOKTERAN	
2.1. Endometriosis dan <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>	6
2.1.1. Endometriosis.....	6
2.1.1.1 Cairan peritoneum.....	9
2.1.2. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (VEGF).....	10
2.1.2.1 Mekanisme kerja <i>Vascular Endothelial Growth</i> <i>Factor</i>	12
2.1.2.2 Pengaturan Ekspresi VEGF pada Endometrium ..	13
2.1.2.3 Peran VEGF dan reseptornya pada angiogenesis fisiologis.....	15
2.1.2.4 Hubungan Endometriosis dengan VEGF	16

2.2	Steroid Ovarium	17
2.2.1	Pembentukan hormon di ovarium.....	17
2.2.2.	Kimia dan Fungsi hormon steroid ovarium.....	18
2.2.3.	Pengaruh Steroid Ovarium Terhadap VEGF pada Endometriosis.....	19
BAB III	HUBUNGAN ENDOMETRIOSIS DENGAN <i>VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR</i> APAKAH KEADAAN INI DIPENGARUHI OLEH STEROID OVARIUM DITINJAU DARI ISLAM	
3.1.	Endometriosis menurut Pandangan Islam.....	21
3.2.	Hubungan Endometrosis dengan <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> Menurut Pandangan Islam	25
3.3.	Pengaruh Steroid Ovarium Terhadap VEGF pada Endometriosis Menurut Pandangan Islam.....	27
BAB IV	KAITAN PANDANGAN KEDOKTERAN DAN ISLAM MENGENAI HUBUNGAN ENDOMETRIOSIS DENGAN <i>VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR</i> APAKAH KEADAAN INI DIPENGARUHI OLEH STEROID OVARIUM	30
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1.	KESIMPULAN	32
5.2.	SARAN	33

DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Ligan dan reseptor VEGF	4
---	---

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Endometriosis telah dikenal ribuan tahun lalu berdasarkan catatan bangsa Mesir pada *papyrus* 1600 SM. Sedangkan publikasi lengkap pertama kali dibuat oleh Sampson pada tahun 1921 (Farid, 2006).

Umumnya penyakit endometriosis muncul pada usia reproduktif. Angka kejadian endometriosis mencapai 5-10% pada wanita umumnya dan lebih dari 50% terjadi pada wanita perimenopause (Ryan, 2009).

Endometriosis merupakan suatu keadaan dimana endometrium fungsional berada di luar uterus, merupakan penyakit yang biasanya menyebabkan nyeri perut, dismenore, dispareunia dan infertilitas pada 10% populasi perempuan (McLaren dkk, 1996).

Etiologi dan patogenesis endometriosis, bagaimanapun belum jelas. Menurut teori transplantasi, eksplan endometrium menempel pada lapisan peritoneum setelah terjadi aliran balik menstruasi (menstruasi *retrograde*) dan selanjutnya berkembang menjadi lesi endometriosis. Aliran balik debris menstruasi pada wanita dengan endometriosis mungkin lebih menyerupai implant, menyerang, dan tumbuh pada peritoneum atau ovarium melalui ekstraseluler proteolisis dan angiogenesis (Sung dkk, 2008).

Angiogenesis merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru (Yang dkk, 2000). Angiogenesis merupakan sejumlah tahapan proses kompleks yang berbeda tetapi fungsi koordinasi tersebut harus dijalankan sebelum proses ini dapat

diselesaikan. Proses tersebut termasuk proliferasi, migrasi dan memperpanjang sel endotel, melekatkan sel tersebut dengan matrik ekstraseluler, remodelling matrik ekstraseluler dan terakhir pembentukan lumen baru. Proses ini wajib pada beberapa proses fisiologis khususnya, embriogenesis. Pada perempuan, angiogenesis yang non patologis dapat dilihat selama pembentukan corpus luteum dan siklus menstruasi. Ini merupakan keadaan yang tidak pada umumnya, normalnya pembuluh darah merupakan bagian tetap yang dihasilkan dari keseimbangan antara inhibitor dan aktivator. Gangguan pada keseimbangan ini menghasilkan angiogenesis yang berlebihan seperti pada kondisi rheumatoid arthritis, retinopati diabetik, psoriasis dan kanker (McLaren, 2000).

Banyak penelitian yang meneliti ekspresi endometrium terhadap faktor angiogenik dan reseptornya pada endometrium manusia. Mediator kunci pada angiogenesis adalah *vascular endothelial growth factor* (VEGF), yang disekresi homodimerik glikoprotein dan menstimulasi proliferasi sel endotel dan migrasi dan meningkatkan permeabilitas pembuluh darah (Sung dkk, 2008).

Beberapa penelitian mengenai ekspresi VEGF pada pasien endometriosis menunjukkan bahwa konsentrasi VEGF pada peritoneum tinggi pada perempuan dengan derajat endometriosis sedang sampai berat dari pada perempuan tanpa penyakit tersebut (Sung dkk, 2008).

Cairan peritoneum mengandung sebagian besar jenis hormon steroid, sitokin, *growth factor* dan faktor angiogenik dalam konsentrasi dan dengan rangkaian waktu selama siklus, yang sama sekali berbeda dari plasma. Selanjutnya, tipe sel berbeda dapat diidentifikasi pada cairan peritoneum seperti makrofag, eritrosit dan sel endometrium (Laschke dan Menger, 2007).

Pada penelitian yang menggunakan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) menunjukkan bahwa perbandingan cairan peritoneum pada perempuan yang sehat dengan perempuan yang endometriosis mengandung VEGF dalam jumlah yang sangat besar, menunjukkan salah satu dari sebagian besar faktor angiogenik yang poten. VEGF dihasilkan oleh makrofag cairan peritoneum sebagai jawaban atas stimulus yang diberikan oleh steroid ovarium (Laschke dan Menger, 2007).

Endometriosis, merupakan suatu keadaan dimana jaringan endometrium yang masih berfungsi tumbuh di luar rahim, yang seharusnya tumbuh di dalam rahim (Robbins dan Kumar, 1995). Endometriosis memerlukan suplai darah dari pembuluh darah untuk bertahan hidup, untuk itu diperlukan pembentukan pembuluh darah baru, dan untuk proses tersebut memerlukan faktor angiogenik yaitu VEGF (Yang dkk, 2000).

Endometriosis menyebabkan keluhan-keluhan tertentu yang mengakibatkan aktivitas ibadah penderita endometriosis terganggu. Adanya penelitian-penelitian mengenai endometriosis, merupakan sumber ilmu pengetahuan yang berguna untuk tatalaksana yang lebih baik lagi sehingga penderita endometriosis dapat diberikan pertolongan dengan tepat dan angka kesakitan penderitapun dapat diminimalisir.

Islam merupakan suatu agama yang mendukung ilmu pengetahuan. Allah SWT memerintahkan umatNya agar mencari ilmu dan mempergunakannya untuk kebaikan umat manusia.

1.2. Perumusan Masalah

1. Bagaimana VEGF dihasilkan oleh makrofag cairan peritoneum pada keadaan endometriosis ?

2. Bagaimana pengaruh steroid ovarium terhadap endometriosis?
3. Bagaimana pandangan Islam terhadap hubungan endometriosis dengan *vascular endothelial growth factor* apakah keadaan ini dipengaruhi oleh steroid ovarium ?

1.3. Tujuan Penulisan

1. Tujuan Umum:

Untuk mengkaji hubungan endometriosis dengan *vascular endothelial growth factor* apakah keadaan ini dipengaruhi oleh steroid ovarium ditinjau dari Kedokteran dan Islam.

2. Tujuan khusus:

- a. Mengetahui bagaimana VEGF dihasilkan oleh makrofag cairan peritoneum pada keadaan endometriosis
- b. Mengetahui pengaruh steroid ovarium terhadap endometriosis
- c. Mengetahui pandangan Islam tentang hubungan endometriosis dengan *vascular endothelial growth factor* apakah keadaan ini dipengaruhi oleh steroid ovarium

1.4. Manfaat Penulisan

1. Bagi Penulis

Menambah pengetahuan dan pemahaman mengenai hubungan endometriosis dengan *vascular endothelial growth factor* apakah keadaan ini dipengaruhi oleh steroid ovarium ditinjau dari Kedokteran dan Islam.

2. Bagi Universitas YARSI

Dapat menjadi bahan acuan referensi dan sumber pengetahuan dalam kepustakaan Universitas YARSI.

3. Bagi Masyarakat

Memberikan pengetahuan kepada masyarakat mengenai hubungan endometriosis dengan *vascular endothelial growth factor* apakah keadaan ini dipengaruhi oleh steroid ovarium ditinjau dari Kedokteran dan Islam

BAB II

HUBUNGAN ENDOMETRIOSIS DENGAN *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* APAKAH KEADAAN INI DIPENGARUHI OLEH STEROID OVARIUM DITINJAU DARI KEDOKTERAN

2.1 Endometriosis dan *Vascular Endothelial Growth Factor*

2.1.1 Endometriosis

Endometriosis adalah suatu keadaan dimana jaringan endometrium yang masih berfungsi berada di luar endometrium. Jaringan ini terdiri atas kelenjar-kelenjar dan stroma, terdapat di miometrium ataupun di luar uterus (Prabowo, 2005; McLaren dkk, 1996; Annemiek dkk, 2004; Laschke dan Menger, 2007; Robbins dan Kumar, 1995).

Kandung rahim dilapisi oleh sel endometrium yang sangat dipengaruhi oleh hormon wanita. Normalnya, sel endometrium rahim akan menebal selama siklus kewanitaan berlangsung agar nantinya siap untuk menerima pembuahan antara sel telur dan sperma. Bila sel telur tidak mengalami pembuahan, maka sel endometrium yang menebal akan luruh dan keluar sebagai darah menstruasi (Ryan, 2009).

Endometriosis terjadi jika sel dari mukus lapisan membran tersebut menempel, tumbuh dan berfungsi di luar uterus (endometrium), biasanya pada daerah pelvis. Implant endometrium mengandung dua macam tipe sel ; - sel kelenjar, sel tersebut memproduksi hormon dan cairan lainnya dan normalnya terdapat pada lapisan uterus. - sel stroma, merupakan sel rangka yang merupakan jaringan penyokong (Alinsod, 2003).

Sel endometrium mengandung reseptor yang berikatan dengan estrogen dan progesteron, yang meningkatkan pertumbuhan dan penebalan uterus. Pada

endometriosis sel tersebut akan menyesuaikan masuk pada struktur dan organ di luar uterus, dimana aktifitas hormonal tetap berlanjut, menyebabkan perdarahan dan menimbulkan parut (Alinsod, 2003; Baziad, 2008).

Implan endometrium berubah dalam ukuran, bentuk dan warna. Lebih dari setahun, Implan endometrium mungkin mengecil atau menghilang atau implan mungkin akan tumbuh (Alinsod, 2003).

Implant pada stadium awal biasanya sangat kecil dan terlihat seperti jerawat yang tidak berisi. Jika berlanjut tumbuh implant endometrium mungkin akan berbentuk daerah luka yang berbentuk bulat (lesi), nodul kecil, atau kista yang disebut endometrioma, yang dapat mulai dari ukuran lebih kecil dari kacang polong sampai ukuran lebih besar dari anggur. Implan juga berubah dalam warna, implan mungkin akan berwarna merah atau coklat yang sangat gelap yang disebut kista coklat yang biasanya berisi endometrioma yang tebal, matang dan darah berwarna coklat tua biasanya terlihat pada ovarium (Alinsod, 2003; Robbins dan Kumar,1995).

Implant dapat terbentuk di banyak tempat, lebih banyak pada peritoneum, yang merupakan lapisan dengan permukaan halus berlawanan dengan dinding bagian dalam abdomen dan melipat ke organ dalam pada daerah pelvis atau selanjutnya ke ovarium. Biasanya jarang terjadi pada daerah-daerah lainnya seperti culdesac, daerah antara uterus dan rectum, jaringan penyambung yang menyokong uterus (yang disebut ligamentum sacrouterina), vagina, tuba falopii, pada traktus urinarius (pada 20% kasus biasanya tanpa gejala), pada traktus gastrointestinal (antara 12% dan 37% dari pasien). Sangat jarang, implant endometrium dilaporkan pada daerah yang jauh dari pelvis, termasuk paru-paru dan daerah rata lengan dan tungkai (Alinsod, 2003; Robbins dan Kumar,1995; Prabowo, 2005).

Sayangnya, berbagai penelitian canggih pun saat ini belum bisa mengungkap dengan pasti penyebab endometriosis (Farid, 2006; Januar, 2003).

Sampai saat ini belum ada satu pun teori yang dapat menjelaskan terjadinya endometriosis yang dapat diterima oleh semua pihak. Beberapa teori yang menerangkan hal ini yaitu: teori transplantasi dan regurgitasi, teori metaplasia, teori induksi, teori hormonal, teori lingkungan (racun), teori genetik, teori imunologi (Januar, 2003).

Konsensus sekarang ini menyatakan bahwa endometriosis adalah proses inflamasi lokal pelvis dengan merubah fungsi imun yang terkait sel dalam lingkungan peritoneum. Pendukung konsep ini adalah penelitian baru mengusulkan bahwa cairan peritoneum pada perempuan dengan endometriosis mengandung pertambahan sejumlah makrofag teraktivasi yang mensekresi berbagai macam produk lokal seperti *growth factor*, sitokin dan mungkin radikal oksigen (Bedaiwy dan Falcone, 2003).

Penelitian melaporkan peningkatan level dari beberapa sitokin di dalam cairan peritoneum pada perempuan dengan endometriosis, dengan demikian sitokin terlibat pada perkembangan dan pertambahan dari endometriosis dan infertilitas berhubungan dengan endometriosis (Bedaiwy dan Falcone, 2003).

Sebagaimana data menunjukkan kombinasi dari faktor-faktor, termasuk lingkungan hormonal dan banyaknya dan kapasitas sekresi dari sel yang tinggal di rongga peritoneum, mungkin harus menopang pertumbuhan endometrium ektopik dan hingga menyebabkan klinis endometriosis (Bedaiwy dan Falcone, 2003).

2.1.1.1 Cairan Peritoneum

Cairan peritoneum sering terlihat di dalam rongga vesicouterina atau culdesac selama pembedahan ginekologis dan membasahi rongga pelvis, uterus, tuba fallopii dan ovarium. Cairan peritoneum dipercaya sebagai faktor utama pengatur lingkungan mikroperitoneum yang mempengaruhi pertumbuhan dan perkembangan endometriosis dan endometriosis yang berhubungan dengan infertilitas. Cairan peritoneum terbentuk sebagian oleh kontribusi dari aktivitas folikuler, pembuluh darah korpus luteum, produksi hormonal (Bedaiwy dan Falcone, 2003).

Volume cairan peritoneum dinamis dan puncaknya tergantung fase waktu ovulasi. Unsur-unsur cairan peritoneum tidak berubah di dalam siklus menstruasi normal dan berbeda pada keadaan patologis. Hal tersebut menegaskan bahwa perempuan dengan endometriosis mempunyai volume cairan peritoneum besar dibandingkan kontrol yang subur, pasien dengan penyakit tuba atau dengan infertilitas yang tidak dapat dijelaskan sebabnya (Bedaiwy dan Falcone, 2003).

Cairan peritoneum kaya dengan komponen variable seluler termasuk makrofag, sel mesotel, limfosit, eosinofil dan sel mast. Konsentrasi normal leukosit cairan peritoneal adalah 0,5 sampai $20 \times 10^6/\text{ml}$, yang kira-kira 85% makrofag. Hal tersebut menunjukkan satu hipotesis bahwa aktivasi makrofag peritoneum langkah yang sangat penting dalam tahap awal dan perkembangan penyakit. Aktivasi makrofag pada rongga peritoneum dari perempuan dengan endometriosis adalah penghasil dari sitokin. Dengan demikian, cairan peritoneum terdiri atas berbagai macam campuran sitokin (Bedaiwy dan Falcone, 2003).

Cairan peritoneum mengandung banyak *growth factor* dan faktor angiogenik, beberapa dari *growth factor* dan faktor angiogenik tersebut meningkat pada endometriosis. Peningkatan aktivitas angiogenik terlihat *in vivo* pada pasien

endometriotik. Faktor tersebut penting pada proliferasi dan vaskularisasi jaringan endometrium sama halnya dengan pengerahan dan pengaktifan makrofag (McLaren, 2000).

Pada cairan peritoneal penderita endometriosis didapatkan banyak mengandung makrofag. Makrofag ini kemudian memproduksi hormon pertumbuhan (*growth hormon*). *Growth hormon* tersebut berhubungan dengan proses susukan pada endometriosis dan memelihara pertumbuhan endometriosis tersebut. Adapun *growth hormon* tersebut antara lain ; *Platelet derived growth factor*, *Transforming growth factor*, *Transforming growth factor α* (TGF - α), *Epidermal growth factor* (EGF), *Sel U 937* dan *Vascular endothelial growth factor* (Janur, 2003; Alinsod, 2003).

Peritoneum dan makrofag penghuni terdapat pada lesi endometriotik yang tampaknya menjadi sumber utama sekresi VEGF (Yang dkk, 2000).

2.1.2 VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF)

Vascular endothelial growth factor adalah polipeptida yang disekresi oleh sejumlah besar sel yang bersifat mitogenik dan menginduksi angiogenesis dan vaskulogenesis *in vivo*. VEGF juga merupakan stimulator poten dan faktor kemotaktik untuk sel endotel dan monosit (Bausero dkk, 2000).

VEGFs adalah mitogen sel endotel dimerik disandikan oleh lima gen pada mamalia (VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, dan *placental growth factor*) (Sung dkk, 2008).

Keluarga VEGF ini mempunyai ikatan protein selektif dengan afinitas yang berbeda setidaknya lima reseptor berbeda. Tiga dari lima reseptor tersebut adalah superfamily dari reseptor tirosin kinase dan mereka disebut VEGF reseptor-1 (VEGFR-1), disebut juga Flt-1 (fms-like tyrosine kinase 1), VEGFR-2, disebut

juga KDR (kinase insert-domain containing receptor) pada manusia, dan Flk-1 (fetal liver kinase 1) pada hewan pengerat, berturut-turut, dan juga VEGFR-3, disebut juga Flt-4 (Marti, 2000).

Peran dari masing-masing anggota keluarga VEGF berbeda dalam angiogenesis dan proses lainnya. Peran dasar dari VEGF-A untuk vaskulogenesis embrio yang terbukti melalui penelitian gen secara acak. Efek dari VEGF-A diperantarai oleh pengikatan pada VEGFR-1 dan - 2, yang diekspresikan oleh reseptor tirosin kinase pada endotel pembuluh darah. Walaupun berhubungan erat dengan VEGF-A, fungsi fisiologis VEGF-B kurang jelas. VEGF-B menginduksi respon mitogenik sel endotel *in vitro*. Dan ekspresi VEGF-B pada jantung embrio dan jantung dewasa dan otot rangka memberi kesan berperan dalam vaskularisasi otot. Dua anggota dalam keluarga VEGF, VEGF-C dan VEGF-D, diperlihatkan pada aksi sebagai lymphangiogenic growth factor . pada manusia, VEGF -C dan VEGF-D adalah ligan bagi VEGFR-2 dan berhubungan dengan reseptor tirosin kinase, VEGFR-3 (Sung dkk, 2008).

VEGF diekspresikan pada sel epitel dan mesenkim pada berbagai macam jaringan. VEGF mempunyai serangkaian sinyal yang khas dan terlihat disekresi dengan bebas dari berbagai macam sel yang memungkinkan VEGF menggunakan aksi autokrin dan parakrin sekaligus pada angiogenesis dan fungsi sel endotel.

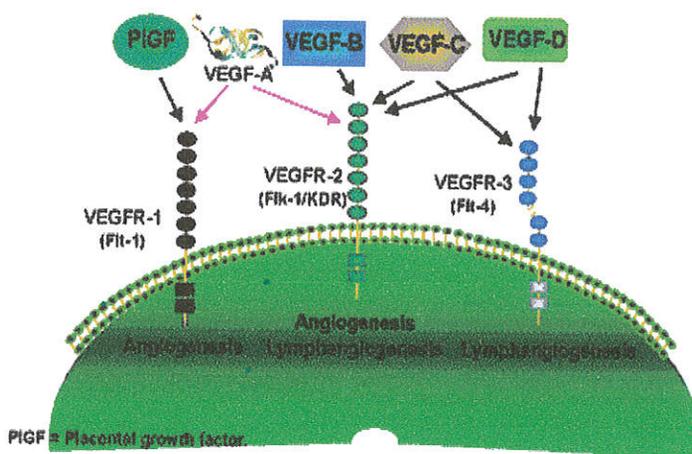
Ekspresi VEGF juga telah dilaporkan terdapat pada sel kanker endometrium manusia, leiomyoma, endometriosis dan berbagai keganasan ginekologi (Hyder dan Stancel, 1999).

Protein VEGF disekresi apikal oleh polarisasi sel epitel endometrium manusia *in vitro*. Hipoksia, IL-1 β , PDGF, EGF dan PGE₂ juga meningkatkan pengaturan ekspresi VEGF (Taylor dkk, 2002).

Ekspresi VEGF diamati pada serum, cairan peritoneum dan kultur sel endometrium pada perempuan dengan endometriosis. Sebagian besar penelitian meneliti dan mengamati VEGF mRNA dan protein yang meningkat berarti pada perempuan dengan endometriosis, yang mendukung peran kunci VEGF dalam patologi angiogenesis pada endometriosis (Zhao dkk, 2008).

Konsentrasi VEGF pada cairan peritoneum diperlihatkan meningkat bermakna pada perempuan dengan endometriosis dibandingkan dengan pasien kontrol dan mempunyai korelasi positif antara endometriosis berat dan konsentrasi VEGF dalam cairan peritoneum yang telah diamati (Fasciani dkk, 2000).

VEGF Ligands and Receptors



Gambar 1. Ligan dan reseptor VEGF

Sumber : <http://www.cme.medscape.com/viewarticle/461038>

2.1.2.1 Mekanisme kerja *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF)

Aksi angiogenik dari VEGF diduga terutama di perantarai oleh dua reseptor sel permukaan, yang dinamakan VEGF-R1 (dalam literatur disebut sebagai flt) dan VEGF-R2 (flk atau KDR), yang terutama diekspresikan oleh tirosin.

Pada penyajiannya, aksi miogenik dari VEGF diperkirakan terutama diperantai oleh VEGF-R2. Penempatan reseptor VEGF berperan penting pada autofosforilasi sama halnya dengan fosforilasi pada efektor lainnya termasuk fosfolipasi C γ , GTPase mengaktifkan protein Ras-GAP dan protein adaptor Nck dan Shc. Setelah reseptor teraktivasi pada sel endotel, terjadi sejumlah respon seluler yang memainkan peranan dalam angiogenesis dan pembentukan jaringan, misalnya induksi urokinase dan reseptor urokinase, plasminogen aktivator jaringan, penghambat plasminogen aktivator, aktivitas metalloproteinase, ekspresi *vascular cell adhesion molecule 1* (VCAM-1), *intercellular adhesion molecule 1* (ICAM-1), dan transport heksos (Hyder dan Stancel,1999).

2.1.2.2 Pengaturan Ekspresi VEGF Pada Endometrium

Pengaturan ekspresi VEGF pada endometrium dapat secara hormonal dan non hormonal.

1. Pengaturan Ekspresi VEGF Non Hormonal

Kejadian yang sangat dramatik pada siklus menstruasi primata dan manusia timbul saat mensturasi ketika level steroid ovarium menurun. Hal tersebut tidak mungkin oleh karena steroid ovarium mempunyai peranan yang sangat penting dalam memperantai perbaikan endometrium. Ekspresi VEGF sebagai faktor angiogenik lain, yang paling banyak diperantarai oleh berbagai macam agen yang tidak tergantung steroid.

Ciri kekritisian dari menstruasi adalah vasokonstriksi dari arteriol-arteriol spiral yang mendahului permulaan dari perdarahan. Pada waktu endometrium terlepas, endometrium yang terlepas kehilangan persediaan darahnya. Di antara keadaan tersebut, tekanan oksigen pada jaringan menurun dengan cepat.

Penelitian sekarang ini memperlihatkan peningkatan VEGF disekresi oleh sel stroma dan kelenjar manusia ketika terpapar tekanan oksigen yang menurun. Pada kasus belakangan ini, hal ini digambarkan oleh peningkatan level mRNA yang menyandakan protein.

Beberapa sitokin dan growth factor diekspresikan pada endometrium manusia, berlanjut dengan reseptor yang sama, mengatur ekspresi VEGF pada jaringan lain dan sel yang terbatas. Bagaimanapun, saat ini, sedikit penelitian dengan konteks pelepasan VEGF endometrium. Diduga faktor-faktor termasuk EGF, TGF- α , PDGF dan FGF-2, KGF, HGF, TGF- β , *insulin like growth factor-1* (IGF-1), *interleukin* (IL)-1 β , IL6, IL8 dan PGE₂. penelitian dibutuhkan untuk menyelidiki peran dari agen-agen tersebut didalam pengaturan ekspresi VEGF pada endometrium (Smith, 1998).

2. Pengaturan Ekspresi VEGF Hormonal

Di dalam percobaan untuk menjelaskan lebih lanjut efek time-dependent dari steroid pada sekresi VEGF dari tipe-tipe sel yang berbeda dari endometrium sel stroma manusia diisolasi dan decidualized *in vitro* menggunakan PGE₂ dan medroksiprogesteron (MPA). Pada lima percobaan, sekresi VEGF pada supernatant ditekan terus-menerus selama proses desidualisasi. Penemuan ini mencerminkan penurunan sekresi VEGF dari 46% menjadi 18% yang diinduksi oleh progesteron pada kultur jangka pendek dari sel stroma. Bagaimanapun, mereka tidak konsisten dengan imunoreaktivitas dari langkah pertama *in vitro* VEGF ketika endometrium primata dan manusia yang secara kronis terekspos progestogen eksogen (Smith, 1998).

2.1.2.3 Peran VEGF dan reseptornya pada angiogenesis fisiologis

1. Perkembangan embrio

Selama perkembangan embrio, ekspresi VEGF pertama kali terdeteksi dalam beberapa hari setelah implantasi pada sel-sel raksasa dari trofoblas, memberi kesan peran dari faktor ini menginduksi pertumbuhan pembuluh darah pada desidua, plasenta, dan membran pembuluh darah. Pada tahap perkembangan selanjutnya pada tikus atau embrio tikus, mRNA VEGF diekspresikan pada beberapa organ, termasuk jantung, tulang belakang, ginjal dan sepanjang permukaan korda spinalis dan otak. Pada perkembangan otak tikus, peningkatan level ekspresi mRNA berhubungan dengan pleksus koroideus dan epitel ventrikel. Pada fetus(16-22 minggu) manusia, ekspresi mRNA VEGF dapat terdeteksi sebenarnya pada semua jaringan dan yang terbesar pada paru-paru, ginjal dan lien (Ferara dan Smith, 1997).

2. Morfogenesis lempeng pertumbuhan dan pembedakan tulang endokondral

Pembentukan tulang endokondral adalah mekanisme dasar untuk pertumbuhan perpanjangan tulang selama perkembangan tulang belakang. Kartilago, jaringan tidak berpembuluh darah, yang digantikan oleh tulang pada proses yang dinamakan osifikasi endokondral.

Baru-baru ini, peran VEGF pada pembentukan tulang endokondral telah teruji. Penelitian tersebut memperlihatkan bahwa mRNA VEGF diekspresikan oleh kondrosit hipertropi pada lempeng pertumbuhan epifisis.

VEGF adalah koordinator kunci dari kematian kondrosit, fungsi kondroklas, remodeling ECM, angiogenesis, dan pembentukan tulang pada lempeng pertumbuhan (Ferara,1999).

3. Angiogenesis traktus reproduksi perempuan

Perkembangan dan fungsi endokrin dari korpus luteum ovarium bergantung pada pertumbuhan pembuluh darah kapiler baru. Penelitian singkat memperlihatkan pelepasan faktor angiogenik dari korpus luteum yang berkembang. Sampai saat ini, identifikasi dari regulator angiogenesis korpus luteum masih menjadi objek penelitian yang didalami sampai akhir beberapa dekade. Penelitian sebelumnya memperlihatkan mRNA VEGF sementara dan terbatas berhubungan dengan proliferasi pembuluh darah pada tikus, tikus putih, dan ovarium primata, memperlihatkan bahwa VEGF mungkin mediator pertumbuhan siklikal dari pembuluh darah pada traktus reproduksi perempuan (Ferara,1999).

2.1.2.4 Hubungan Endometriosis dengan VEGF

Endometriosis didefinisikan sebagai pertumbuhan ektopik jaringan endometrium, seringkali berhubungan dengan proses imunoinflamasi diamati pada endometrium normal dan ektopik pada rongga peritoneum, dimana penyakit seringkali berkembang. Peningkatan jumlah makrofag ditemukan di dalam endometrium uterus sampai lesi endometriotik dan di dalam rongga peritoneum pada pasien penderita endometriosis, selanjutnya makrofag peritoneum yang teraktivasi menjadi sumber VEGF, faktor tersebut juga diekspresikan oleh makrofag jaringan terlihat di lesi endometriotik (Yang dkk, 2000).

Pada endometrium normal ekspresi VEGF diperlihatkan pada epitel glandular dan stroma, tergantung pada fase dari siklus. Bagaimanapun pada jaringan ektopik ekspresi VEGF terbatas. Imunopositif staining kuat untuk VEGF hanya terlihat pada makrofag jaringan individu yang tersebar diseluruh stroma. Hal tersebut memberi kesan bahwa endometrium ektopik bukan sumber utama VEGF pada rongga peritoneum perempuan dengan endometriosis (McLaren dkk, 1996).

Konsentrasi VEGF pada cairan peritoneum dari pasien dengan endometriosis, terkait secara signifikan dengan stadium penyakit. Lesi endometriotik memproduksi VEGF, terutama pada lapisan sel epitel. Selain itu, makrofag peritoneum aktif dan netrofil juga mempunyai kapasitas untuk membentuk dan mensekresi VEGF. Diperlihatkan pada epitel glandular ektopik dari pasien endometriosis VEGF secara signifikan meningkat selama awal fase sekretorik dibandingkan dengan endometrium dari pasien tanpa endometriosis (Taylor dkk, 2002).

2.2 Steroid Ovarium

Dalam endrokinologi reproduksi wanita, ovarium memiliki dua fungsi utama, yaitu :

- Fungsi proliferasif (generatif), yaitu sebagai sumber ovum selama masa reproduksi. Di ovarium terjadi pertumbuhan folikel primer, folikel de Graaf, peristiwa ovulasi dan pembentukan korpus luteum.
- Fungsi sekretorik (vegetatif), yaitu tempat pembentukan dan pengeluaran hormon steroid (estrogen, progesteron, dan androgen)

2.2.1 Pembentukan hormon di ovarium

Ovarium membentuk hormon steroid estrogen, progesteron, dan sedikit androgen, pembentukan hormon steroid ovarium terjadi melalui beberapa tahap pembentukannya, asetat.

Secara enzimatik sebenarnya tidak ada perbedaan antara ovarium dengan organ lain dalam hal pembentukan hormon steroid. Perbedaannya hanyalah bahwa ovarium berada di bawah kendali sistem hipotalamus-hipofisis. Pembentukan androgen baru dianggap penting, bilamana sel-sel penghasil androgen menjadi

patologis atau terjadinya gangguan enzimatis pada sistem androgen seperti pada penyakit ovarium polikistik.

2.2.2 Kimia dan fungsi hormon steroid ovarium

Estrogen

Estrogen adalah hormon steroid dengan 10 atom C dan dibentuk terutama dari 17-ketosteroid androstendion. Estrogen alamiah yang terpenting adalah estradiol (E_2), estron (E_1), dan estriol (E_3). Secara biologis, estradiol adalah yang paling aktif. Perbandingan khasiat biologis dari ketiga hormon tersebut $E_2 : E_1 : E_3 = 10 : 5 : 1$. Selain di ovarium, estrogen juga disintesis di adrenal, plasenta, testis, jaringan lemak dan susunan saraf pusat.

Khasiat biologis utama dari estrogen adalah sebagai perangsang sintesis DNA melalui RNA, pembentukan mRNA, sehingga terjadi peningkatan sintesis protein.

Khasiat pada endometrium, estradiol memicu proliferasi endometrium dan memperkuat kontraksi otot uterus.

Progesteron

Progesteron merupakan steroid dengan 21 atom C dan terutama dibentuk di dalam folikel dan plasenta. Selain itu dapat berasal dari metabolisme pregnandiol, dan disebut sebagai progesteron residu, serta dibentuk pula di dalam adrenal. Dengan demikian tampak bahwa progesteron tidak hanya merupakan suatu hormon dasar, melainkan juga sebagai hasil-antara pada organ-organ yang membentuk steroid.

Penghancuran progesteron terjadi setelah pengubahan menjadi pregnandiol sebagai glukoronida atau sulfat.

Progesteron mempersiapkan tubuh untuk menerima kehamilan, sehingga merupakan syarat mutlak untuk konsepsi dan implantasi. Semua khasiat progesteron

terjadi karena ada pengaruh estradiol sebelumnya, karena estradiol mensintesis reseptor untuk progesteron.

Terhadap endometrium, progesteron menyebabkan perubahan sekretorik. Perubahan ini mencapai puncaknya pada hari ke 22 siklus haid normal. Bilamana progesteron terlalu lama mempengaruhi endometrium, maka akan terjadi degenerasi endometrium, sehingga tidak cocok lagi untuk menerima nidasi (Jacob, 2005)

2.2.3 Pengaruh Steroid Ovarium Terhadap VEGF pada Endometriosis

Hormonal mengendalikan angiogenesis merupakan dasar untuk pertumbuhan endometrium dan diferensiasi penting untuk implantasi, dan juga untuk perubahan uterus yang berhubungan dengan kehamilan. Angiogenesis fisiologis juga wajib untuk membantu regenerasi endometrium setelah pelepasan permukaan endometrium ketika tidak ada implantasi dan untuk membantu proliferasi endometrium manusia selama siklus menstruasi dibawah kendali estradiol (E₂ dan progesteron. Contoh dari angiogenesis endometrium dalam fase proliferaatif yang menggambarkan pertumbuhan pembuluh darah di bawah pengaruh estrogen, sedangkan pada fase sekretori yang menyebabkan pertumbuhan arteri kumpanan diperantarai oleh progesteron. Penelitian sebelumnya memperlihatkan E₂ meningkatkan sekresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dalam sel uterus, faktor ini timbul sebagai salah satu pengatur pusat dari pembuluh darah uterus (Herve dkk, 2006).

Steroid ovarium muncul untuk meningkatkan transkripsi mRNA VEGF dan keseimbangan. Diduga dasar responsif estrogen telah teridentifikasi pada gen promotor VEGF(Taylor dkk, 2002).

Efek angiogenik tidak langsung dari estrogen dan progesteron terlihat pada uterus tikus dan endometrium manusia. Estrogen dan progestin meningkatkan pengaturan (*upregulate*) produksi mRNA VEGF dan protein pada jaringan uterus dan sel. Penelitian ini didukung oleh peran wajib steroid ovarium pada implan endometriosis dan pengamatan dosis penurunan pengaturan (*downregulating*) analog GnRH menurunkan ukuran dan pembuluh darah pada lesi endometriosis (Taylor dkk, 2002).

Steroid ovarium secara langsung mengatur sekresi angiogenik growth factor yang kuat dari makrofag cairan peritoneum manusia. Steroid tersebut menstimulasi sekresi VEGF yang besar, yang lebih sering terdapat pada pasien endometriosis. Penemuan ini akan memberikan penjelasan lain untuk regresi ektopik endometrium setelah diterapi untuk mengurangi atau aksi antagonis dari estradiol-17 β , yang menyebabkan berkurangnya pada level makrofag *derived* VEGF penting untuk mengurangi angiogenesis atau pemeliharaan pembuluh darah yang ada (McLaren dkk,1996) .

Regulasi steroid pada ekspresi KDR, dipengaruhi oleh siklus yang bergantung pada ekspresi KDR. Mengindikasikan lebih lanjut regulasi steroid pada fungsi makrofag. VEGF hanya menstimulasi migrasi makrofag cairan peritoneum dari perempuan dengan endometriosis pada fase luteal ketika mereka mengekspresikan KDR (McLaren dkk,1996).

Pada penelitian ini mengusulkan bahwa VEGF mempunyai peranan penting dalam etiologi endometriosis dan VEGF berasal bukan dari endometrium ektopik tetapi dari makrofag cairan peritoneum aktif. Ekspresi VEGF pada sel tersebut diatur oleh steroid ovarium yang ditambah dengan pengaturan respon autokrin (McLaren dkk, 1996).

BAB III

HUBUNGAN ENDOMETRIOSIS DENGAN *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* APAKAH KEADAAN INI DIPENGARUHI OLEH STEROID OVARIUM DITINJAU DARI ISLAM

3.1 Endometriosis Menurut Pandangan Islam

Kandung rahim dilapisi oleh sel endometrium yang sangat dipengaruhi oleh hormon wanita. Normalnya, sel endometrium rahim akan menebal selama siklus kewanitaan berlangsung agar nantinya siap untuk menerima hasil pembuahan antara sel telur dan sperma. Bila sel telur tidak mengalami pembuahan, maka sel endometrium yang menebal akan luruh dan keluar sebagai darah menstruasi (Ryan, 2009). Sama seperti hal lain di alam semesta ini, bahwa sel-sel di dalam tubuh kita telah direncanakan dan diciptakan oleh sesuatu yang memiliki kecerdasan maha hebat. Pemilik kecerdasan seperti itu adalah Allah (Yahya, 2004). Sebagaimana firman Allah :

إِنَّ رَبَّكُمُ اللَّهُ الَّذِي خَلَقَ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضَ فِي سِتَّةِ أَيَّامٍ ثُمَّ اسْتَوَىٰ عَلَىٰ الْعَرْشِ يُغْشَىٰ اللَّيْلَ النَّهَارَ يَطْلُبُهُ حَثِيثًا وَالشَّمْسَ وَالْقَمَرَ وَالنُّجُومَ مُسَخَّرَاتٍ بِأَمْرِهِ ۗ أَلَا لَهُ الْخَلْقُ وَالْأَمْرُ ۗ تَبَارَكَ اللَّهُ رَبُّ الْعَالَمِينَ ﴿٥٤﴾

Artinya: "Sesungguhnya Tuhan kamu ialah Allah yang telah menciptakan langit dan bumi dalam enam masa, lalu Dia bersemayam di atas 'Arsy. Dia menutupkan malam kepada siang yang mengikutinya dengan cepat, dan (diciptakan-Nya pula) matahari, bulan dan bintang-bintang (masing-masing) tunduk kepada perintah-Nya. Ingatlah, menciptakan dan memerintah hanyalah hak Allah. Maha suci Allah, Tuhan semesta alam." (QS. Al A'raaf (7) : 54)

Pada endometriosis, sel endometrium yang harusnya berada dalam rahim akan berpindah dan tumbuh di luar kandung rahim. Sel ini bisa saja tumbuh dan berpindah ke ovarium, saluran telur (*tuba fallopi*), belakang rahim, ligamentum

uterus bahkan dapat sampai ke usus dan kandung kencing (Ryan, 2009). Sel ini akan tumbuh dan berkembang jika mendapat suplai darah dan oksigen yang mencukupi dari pembuluh darah. Jika tidak mendapatkan suplai darah dan oksigen yang mencukupi sel endometrium tersebut akan menjadi nekrosis (mati) (Robbins dan Kumar,1995). Sesungguhnya endometriosis terjadi merupakan kekuasaan Allah terhadap hambanya. Mati dan hidupnya suatu sel ada yang bermanfaat dan ada yang tidak bermanfaat yang antara lain dapat memunculkan penyakit, seperti pada kasus endometriosis. Bagi umat Islam khususnya perempuan yang mengalami endometriosis, hal ini merupakan ujian dari Allah terhadap hamba-Nya sebagaimana firman Allah:

تَبْرَكَ الَّذِي بِيَدِهِ الْمُلْكُ وَهُوَ عَلَىٰ كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ ﴿١﴾ الَّذِي خَلَقَ الْمَوْتَ وَالْحَيَاةَ
لِيَبْلُوَكُمْ أَيُّكُمْ أَحْسَنُ عَمَلًا ۗ وَهُوَ الْعَزِيزُ الرَّحِيمُ ﴿٢﴾

Artinya : "Maha suci Allah yang di tangan-Nyalah segala kerajaan, dan Dia Maha Kuasa atas segala sesuatu, yang menjadikan mati dan hidup, supaya Dia menguji kamu, siapa di antara kamu yang lebih baik amalnya. dan Dia Maha Perkasa lagi Maha Pengampun, "(QS. Al Mulk (67): 1-2)

Di tempat yang tidak seharusnya ini, lesi-lesi endometriosis tersebut tetap saja dipengaruhi oleh hormon estrogen dan progesteron, sehingga pada sebagian wanita akan dirasakan sebagai nyeri yang hebat, karena darah haid tidak dapat keluar melalui jalan yang semestinya yaitu kanalis servikalis dan vagina (Baziad, 2008). Perempuan yang menderita endometriosis bisa merasakan gangguan-gangguan antara lain : nyeri pelvik kronik, dismenorea, dispareunia dan subfertil (Annemiek dkk, 2004). Dengan memperhatikan keluhan-keluhan yang dialami oleh penderita endometriosis, maka endometriosis tergolong dalam penyakit fisik atau jasmani.

Sesungguhnya ujian dan cobaan paling ringan pada diri seorang muslim adalah ujian jasmani yang lazim disebut sakit. Ujian jasmani ini dimaksudkan Allah untuk

menguji kesabaran dan kerelaan hamba dalam menerima takdirnya (Farida, 2010).

Mengenai bersabar dalam ujian, antara lain terdapat pada ayat al-Qur'an berikut ini:

وَلَنَبْلُوَنَّكُمْ بِشَيْءٍ مِّنَ الْخَوْفِ وَالْجُوعِ وَنَقْصٍ مِّنَ الْأَمْوَالِ وَالْأَنْفُسِ وَالثَّمَرَاتِ
وَبَشِّرِ الصَّابِرِينَ ﴿١٥٥﴾ الَّذِينَ إِذَا أَصَابَتْهُمُ مُصِيبَةٌ قَالُوا إِنَّا لِلَّهِ وَإِنَّا إِلَيْهِ رَاجِعُونَ ﴿١٥٦﴾
أُولَئِكَ عَلَيْهِمْ صَلَوَاتٌ مِّن رَّبِّهِمْ وَرَحْمَةٌ وَأُولَئِكَ هُمُ الْمُهْتَدُونَ ﴿١٥٧﴾

Artinya : *Dan sungguh akan Kami berikan cobaan kepadamu, dengan sedikit ketakutan, kelaparan, kekurangan harta, jiwa dan buah-buahan. Dan berikanlah berita gembira kepada orang-orang yang sabar. Yaitu orang-orang yang apabila ditimpa musibah, mereka mengucapkan: "Inna lillaahi wa innaa ilaihi raaji'uun". Mereka itulah yang mendapat keberkatan yang sempurna dan rahmat dari Tuhan mereka dan mereka itulah orang-orang yang mendapat petunjuk. (Q.S. Al Baqarah (2): 155-157)*

Endometriosis adalah salah satu penyakit ginekologi tersering, mempengaruhi 10% perempuan usia reproduksi (Gagne dkk, 2003). Penyakit merupakan cobaan yang diberikan Allah SWT kepada hamba-Nya untuk menguji keimanannya. Ketika seseorang sakit disana terkandung pahala, ampunan dan akan mengingatkan orang sakit kepada Allah SWT. Aisyah pernah meriwayatkan, bahwa Rasulullah SAW bersabda : (Razmy, 2009)

مَأْمِنٌ مُّصِيبَةٌ تُصِيبُ الْمُسْلِمَ إِلَّا كَفَرَ اللَّهُ بِهَا عَنْهُ حَتَّى الشَّوْكَةِ يُسَاكِمَهَا

Artinya : *"Tidak ada musibah yang menimpa diri seorang muslim, kecuali Allah mengampuni dosa-dosanya, sampai-sampai sakitnya karena tertusuk duri sekalipun"* (H.R. Bukhari) .

Ujian yang diberikan Allah berupa penyakit dapat membuat manusia lebih dekat kepada-Nya dan juga dapat dijadikan motivasi membentuk diri menjadi lebih beriman dan bertaqwa. Allah SWT berfirman:

إِنَّ أَكْرَمَكُمْ عِنْدَ اللَّهِ أَنْفَقَكُمْ

Artinya: “Sesungguhnya orang yang paling mulia di antara kamu di sisi Allah ialah orang yang paling bertakwa di antara kamu” (Q.S. Al-Hujurat (49): 13).

Jika seseorang sakit, maka penyakitnya juga merupakan sarana untuk menghapuskan dosa. Sebagaimana hadits berikut :

عَنْ أَبِي سَعِيدٍ الْخُدْرِيِّ، وَأَبِي هُرَيْرَةَ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُمَا، عَنِ النَّبِيِّ ﷺ قَالَ: (مَا يُصِيبُ الْمُسْلِمَ، مِنْ نَصَبٍ وَلَا وَصَبٍ، وَلَا مَهْمٍ وَلَا حَزَنٍ وَلَا أَدَى وَلَا غَمٍّ، حَتَّى الشُّوْكَةِ يُشَاكُّهَا، إِلَّا كَفَّرَ اللَّهُ بِهَا مِنْ خَطَايَاهُ).

Artinya : “Diriwayatkan dari Abu Sa’id Al Khudriy dan Abu Hurairah r.a. bahwa Nabi Saw pernah bersabda : “Tidak ada kepayahan, sakit, kesedihan, kesengsaraan dan musibah yang menimpa seorang muslim, bahkan sekalipun tertusuk duri, melainkan Allah menjadikan semua itu sebagai penghapus dosanya (jika dia bersabar).” (Hadits riwayat Al-Bukhari)

Dalam sebuah hadits yang diriwayatkan oleh Imam Bukhari :

عَنْ عَبْدِ اللَّهِ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُ قَالَ: أَتَيْتُ النَّبِيَّ ﷺ فِي مَرَضِهِ، وَهُوَ يُوعَكُ وَغَمًّا شَدِيدًا، وَقُلْتُ: إِنَّكَ لَتُوعَكُ وَغَمًّا شَدِيدًا، قُلْتُ: إِنَّ ذَاكَ بِأَنَّ لَكَ أَجْرَيْنِ؟ قَالَ: (أَجَلٌ، مَا مِنْ مُسْلِمٍ يُصِيبُهُ أَدَى إِلَّا حَاتَّ اللَّهُ عَنْهُ خَطَايَاهُ، كَمَا تَحَاتُّ وَرَقُ الشَّجَرِ)

Artinya : “Diriwayatkan dari Abdullah r.a., dia berkata: Saya menjenguk Rasulullah Saw. ketika beliau sakit parah. Saya berkata, “Anda mendapat pahala ganda karena sakit parah ini?” Rasulullah Saw. bersabda, “Benar. Tidak ada seorang muslim yang tertimpa penderitaan melainkan Allah akan menggugurkan dosa-dosanya seperti gugurnya dedaunan dari pohon.”” (HR Bukhari)

Setiap muslim, apabila sakit dianjurkan untuk berobat dan meyakini bahwa Allah-lah yang menurunkan penyakit dan Dia pula yang menurunkan obatnya, sesuai dengan hadits berikut :

﴿إِنَّ اللَّهَ أَنْزَلَ الدَّاءَ وَالذِّوَاءَ وَجَعَلَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءً فَتَدَاوُوا وَلَا تَدَاوُوا بِحَرَامٍ﴾
(رواه أبو داود)

Artinya : “Bahwa Allah-lah yang menurunkan penyakit dan obatnya dan Dia Menjadikan setiap penyakit ada obatnya ,berobatlah dan jangan berobat dengan hal yang haram” (HR. Abu Dawud)

Hadits tersebut di atas menjelaskan bahwa setiap penyakit ada obatnya dan berobat sangat dianjurkan dalam Islam dengan cara dan bahan yang halal (Zuhroni dkk, 2003).

Ajaran Islam selain menganjurkan berobat juga didukung dengan berdo’a kepada Allah SWT. Adapun do’a yang dianjurkan antara lain, adalah:

اللَّهُمَّ رَبَّ النَّاسِ أَذْهِبِ الْبَأْسَ أَشْفِ أَنْتَ الشَّافِي لَا شِفَاءَ إِلَّا شِفَاؤُكَ شِفَاءً لَا يُفَكِّرُ سَقَمًا

Artinya : Ya Allah, Tuhan yang menguasai penyakit manusia, hapuskanlah seluruh penyakit. Sembuhkanlah, karena hanya Engkau-lah Dzat Yang Maha Menyembuhkan. Tidak ada kesembuhan melainkan kesembuhan dari-Mu, kesembuhan yang secara total, tidak lagi dihindangi penyakit (HR. Al-Bukhari dan Muslim).

3.2 Hubungan Endometriosis dengan *Vascular Endothelial Growth Factor*

Menurut Pandangan Islam

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) merupakan suatu faktor angiogenik yang berfungsi dalam proses pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis).

VEGF dihasilkan oleh semua tipe sel baik sel mesenkim maupun sel endotel, beraksi secara parakrin maupun autokrin (Hyder dan Stancel, 1999). VEGF berperan dalam proses pembentukan pembuluh darah baru yang fisiologis misalnya pada perkembangan embrio, morfogenesis lempeng pertumbuhan dan pembentukan tulang dan pada siklus haid, selain itu juga berperan dalam proses pembentukan pembuluh darah baru yang bersifat patologis misalnya pada tumor, psoriasis, termasuk endometriosis (McLaren, 2000).

Endometriosis, merupakan pertumbuhan jaringan endometrium fungsional di luar endometrium (McLaren dkk, 1996). Endometriosis terjadi jika endometrium ektopik tersebut menempel, tumbuh dan berfungsi di luar uterus (Alinsod, 2003). Endometrium ektopik memerlukan suplai darah untuk bertahan, suplai darah tersebut didapatkan dari pembuluh darah, untuk itu endometrium ektopik membentuk pembuluh darah baru. Proses pembentukan pembuluh darah baru memerlukan faktor angiogenik, faktor angiogenik tersebut adalah *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) (Yang dkk, 2000). Dari perjalanan ini tampak bahwa baik pada keadaan normal atau pun pada keadaan endometriosis suplai darah untuk kelangsungan hidup tetap ada. Dari sini terlihat betapa Allah menciptakan dan mengatur semuanya dengan sempurna, dan menunjukkan betapa Allah Maha Besar, kemahabesarannya itu antara lain terdapat pada diri manusia, sebagaimana firman Allah :

وَفِي أَنْفُسِكُمْ أَفَلَا تُبْصِرُونَ

Artinya : "dan (juga) pada dirimu sendiri. Maka Apakah kamu tidak memperhatikan?" (Q.S. Adz Dzariyat(51) : 21)

Beberapa penelitian memperlihatkan Ekspresi VEGF pada cairan peritoneum pasien dengan endometriosis meningkat (Sung dkk, 2008). Pada penelitian lain menunjukkan bahwa pada pasien dengan endometriosis ditemukan peningkatan jumlah makrofag pada cairan peritoneumnya (Yang dkk, 2000). Peningkatan jumlah

makrofag merupakan sumber VEGF, selain sel endometrium ektopik itu sendiri (Taylor dkk, 2002).

Dari sisi Islam adanya peningkatan konsentration VEGF terjadi, tetap karena kehendak Allah SWT . Sebagaimana tersirat pada firman Allah SWT :

بَدِيعُ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ أَنَّى يَكُونُ لَهُ وَلَدٌ وَلَمْ تَكُن لَّهُ صَاحِبَةٌ وَخَلَقَ كُلَّ شَيْءٍ وَهُوَ بِكُلِّ شَيْءٍ عَلِيمٌ ﴿١٠١﴾

Artinya : "Dia Pencipta langit dan bumi. bagaimana Dia mempunyai anak Padahal Dia tidak mempunyai isteri. Dia menciptakan segala sesuatu; dan Dia mengetahui segala sesuatu." (Q. S. Al An'am (6) : 101)

3.3 Pengaruh Steroid Ovarium Terhadap VEGF pada Endometriosis

Menurut Pandangan Islam

Ovarium membentuk hormon steroid estrogen, progesteron, dan sedikit androgen. Estrogen berfungsi sebagai perangsang sintesis DNA melalui RNA, pembentukan mRNA, sehingga terjadi peningkatan sintesis protein. Pada endometrium estradiol berkhasiat memicu proliferasi endometrium dan memperkuat kontraksi otot uterus. Progesteron mempersiapkan tubuh untuk menerima kehamilan, sehingga merupakan syarat mutlak untuk konsepsi dan implantasi. Semua khasiat progesteron terjadi karena ada pengaruh estradiol sebelumnya, karena estradiol mensintesis reseptor untuk progesteron (Jacob, 2005).

Hormonal mengendalikan angiogenesis merupakan dasar untuk pertumbuhan endometrium dan diferensiasi penting untuk implantasi, dan juga untuk perubahan uterus yang berhubungan dengan kehamilan. Angiogenesis fisiologis juga wajib untuk membantu regenerasi endometrium setelah pelepasan permukaan endometrium ketika tidak ada implantasi dan untuk membantu proliferasi endometrium manusia selama siklus menstruasi di bawah kendali estradiol (E₂) dan progesteron. Contoh

dari angiogenesis : endometrium dalam fase proliferaatif yang menggambarkan pertumbuhan pembuluh darah di bawah pengaruh estrogen, sedangkan pada fase sekretori yang menyebabkan pertumbuhan arteri kumpanan diperantarai oleh progesteron. Penelitian sebelumnya memperlihatkan E₂ meningkatkan sekresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dalam sel uterus, faktor ini timbul sebagai salah satu pengatur pusat dari pembuluh darah uterus (Herve dkk, 2006).

Steroid ovarium muncul untuk meningkatkan transkripsi mRNA VEGF dan keseimbangan. Diduga dasar responsif estrogen telah teridentifikasi pada gen promotor VEGF (Taylor dkk, 2002).

Steroid ovarium secara langsung mengatur sekresi angiogenik growth factor yang kuat dari makrofag cairan peritoneum manusia. Steroid tersebut menstimulasi sekresi VEGF yang besar, yang lebih sering terdapat pada pasien endometriosis (McLaren dkk, 1996).

Berdasarkan uraian tersebut, maka dapat disimpulkan bahwa steroid ovarium (estrogen dan progesteron) berfungsi untuk mengendalikan angiogenesis, baik pada endometrium normal maupun pada endometriosis dengan cara meningkatkan sekresi VEGF, selain itu steroid ovarium juga merangsang makrofag peritoneum untuk mensekresi VEGF pada endometriosis.

Adanya penelitian-penelitian tentang endometriosis di atas, hendaknya memotivasi peneliti untuk menggali, memikirkan, mencari tahu tentang berbagai hal pada endometriosis yang belum terdapat pada penelitian-penelitian sebelumnya untuk lebih mengetahui tentang endometriosis dan mendapatkan tatalaksana yang lebih baik sehingga dapat menekan jumlah penderita endometriosis dan angka kesakitan menurun, sesuai dengan firman Allah :

وَفِي الْأَرْضِ آيَاتٌ لِّلْمُوقِنِينَ ﴿٢٠٥﴾ وَفِي أَنفُسِكُمْ أَفَلَا تُبْصِرُونَ ﴿٢٠٦﴾

Artinya : " dan di bumi itu terdapat tanda-tanda (kekuasaan Allah) bagi orang-orang yang yakin. dan (juga) pada dirimu sendiri. Maka Apakah kamu tidak memperhatikan?" (Q.S Adz Dzariyat (51) : 21-22)

Berdasarkan ayat di atas, umat Islam dianjurkan untuk lebih banyak mempelajari ayat-ayat Allah, baik ayat *kauniyah* (yang memperlihatkan tanda-tanda kebesaran Allah yang terdapat di alam semesta) maupun ayat *Quraniyah* (ayat-ayat al-Quran) karena Al-Quran berfungsi sebagai petunjuk ilmu, sebagaimana firman Allah :

أَفَلَا يَتَذَكَّرُونَ الْقُرْآنَ أَمْ عَلَىٰ قُلُوبٍ أَقْفَالُهَآ

Artinya : "Maka Apakah mereka tidak memperhatikan Al Quran ataukah hati mereka terkunci?"(Q.S. Muhammad (47) : 24)

Ajaran Islam sangat "memuji" orang yang menuntut ilmu, sebagaimana firman Allah :

يَتَأْتِيهَا الَّذِينَ ءَامَنُوا إِذَا قِيلَ لَكُمْ تَفَسَّحُوا فِي الْمَجَالِسِ فَافْسَحُوا يَفْسَحِ
اللَّهُ لَكُمْ وَإِذَا قِيلَ أَنْشُرُوا فَأَنْشُرُوا يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ ءَامَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا
الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ ۗ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ

Artinya : "Hai orang-orang beriman apabila dikatakan kepadamu: "Berlapang-lapanglah dalam majlis", Maka lapangkanlah niscaya Allah akan memberi kelapangan untukmu. dan apabila dikatakan: "Berdirilah kamu", maka berdirilah, niscaya Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat. dan Allah Maha mengetahui apa yang kamu kerjakan." (Q.S Al Mujadilah (58) : 11)

BAB IV

KAITAN PANDANGAN KEDOKTERAN DAN ISLAM MENGENAI HUBUNGAN ENDOMETRIOSIS DENGAN *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* APAKAH KEADAAN INI DIPENGARUHI OLEH STEROID OVARIUM

Berdasarkan uraian di atas, penulis mendapatkan kaitan antara pandangan Kedokteran dan Islam, yaitu sebagai berikut :

1. Sel endometrium sangat dipengaruhi oleh hormon wanita. Normalnya, sel endometrium rahim akan menebal selama siklus kewanitaan berlangsung agar nantinya siap untuk menerima hasil pembuahan antara sel telur dan sperma. Bila sel telur tidak mengalami pembuahan, maka sel endometrium yang menebal akan luruh dan keluar sebagai darah menstruasi, hal ini menunjukkan bahwa sel-sel di dalam tubuh kita telah direncanakan dan diciptakan oleh Allah.
2. Endometriosis adalah sel endometrium fungsional yang tumbuh di luar rahim atau tumbuh di tempat yang tidak seharusnya. Namun ini tetap atas kehendak dan kekuasaan Allah SWT.
3. Islam sangat memotivasi umat manusia untuk mengembangkan kreasi berpikirnya untuk menemukan sesuatu yang menjadi objek penelitian, yang kelak akan menjadi teori, sebagai landasan untuk mengembangkan ilmu-ilmu yang sangat bermanfaat bagi kemajuan peradaban manusia. Penemuan adanya hubungan endometriosis dengan VEGF dan pengaruh steroid ovarium terhadap hubungan tersebut tidak lepas dari ilmu pengetahuan dalam meneliti lebih dalam keberadaannya.

4. Adapun penemuan adanya hubungan endometriosis dengan VEGF yang dipengaruhi oleh steroid ovarium merupakan petunjuk Allah SWT bagi manusia untuk terus berpikir dan mencari ilmu. Hasil dari penelitian-penelitian ini dapat diterapkan dalam bidang medis untuk pengobatan pada perempuan yang menderita penyakit ini. Perempuan yang mengalaminya diwajibkan untuk berikhtiar dalam bentuk berobat dan hendaklah bersabar.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. KESIMPULAN

1. Endometriosis adalah proses inflamasi stroma dan kelenjar endometrium lokal pada pelvis yang mengakibatkan makrofag teraktivasi. Makrofag tersebut mensekresi berbagai macam produk lokal salah satunya *vascular endothelial growth factor*. Faktor tersebut mempengaruhi angiogenesis pada endometriosis.
2. Steroid ovarium mempengaruhi angiogenesis pada endometriosis.
3. Berdasarkan penelitian yang dilakukan, menurut Islam terjadinya endometriosis dimana sel-sel endometrium yang tumbuh di luar kandung rahim merupakan suatu kondisi yang tidak normal pada seorang perempuan, ini terjadi tetap karena kehendak Allah. Adanya penelitian-penelitian mengenai endometriosis, dan salah satu hasil penelitiannya yaitu diketahui adanya hubungan endometriosis dengan VEGF yang dipengaruhi oleh steroid ovarium merupakan salah satu bentuk kemajuan dalam bidang medis. Adanya hasil penelitian tersebut tidak terlepas dari peran peneliti untuk memperdalam ilmu pengetahuan. Islam sangat menitikberatkan ilmu pengetahuan sebagai salah satu yang penting dalam kehidupan.

5.2. SARAN

1. Untuk perempuan yang merasakan nyeri yang sangat hebat setiap kali menstruasi, yang setelah laparaskopi didiagnosis endometriosis hendaknya memeriksakan dirinya ke dokter kandungan untuk mengurangi nyeri yang kronik dan mencegah terjadinya infertil yang diakibatkan endometriosis.
2. Kepada dokter muslim agar terus memperdalam ilmu pengetahuan tentang hubungan endometriosis dengan *vascular endothelial growth factor* dan pengaruh steroid ovarium terhadap hubungan tersebut untuk dapat mendiagnosis dengan tepat dan dapat merujuk kepada yang lebih ahli, sehingga dapat menekan jumlah penderita endometriosis dan angka kesakitan menurun.

DAFTAR PUSTAKA

- Al Qur'an dan Terjemahnya. 2004. Departemen Agama RI. Jakarta. Syamil Cipta Media, Bandung.
- Alinsod RM. 2003. Endometriosis. [http:// www.urogyn.org](http://www.urogyn.org).
- Annemiek WN, Griffioen AW, Dunselman GAJ, et al. 2004. Antiangiogenesis Therapy for Endometriosis. Journal of Clinical Endocrinology 89, 1089-1095.
- Baziad A. 2008. Endokrinologi Ginekologi. Edisi ketiga. Media Aesculapius FKUI, Jakarta.
- Bausero P, Mahdi B, Mazucatelli JP, et al. 2000. Vascular endothelial growth factor is modulated muscle cells by estradiol, tamoxifen, and hypoxia. American Journal Physiology-Heart and Circulatory Physiology 279, 2033-2042.
- Bedaiwy MA and Falcone T. 2003. Peritoneal fluid environment in endometriosis. Minerva Ginecologica 55, 1-13.
- Donnez J, Smoes P, Gillerot S, et al. 1998. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. Human Reproduction 13, 1686-1690.
- Farid. 2006. Endometriosis di Sekitar Kita. Vol.6 No.1. <http://www.majalah-farmacia.com>.
- Farida. 2010. Peranan Growth Hormone dan Insuline-Like Growth Factor-I Pada Payudara Ditinjau Dari Sisi Kedokteran dan Islam. Hal 20.
- Fasciani A, Ambrogio GD, Bocci G, et al. 2000. High concentrations of the vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in ovarian endometriomata. Molecular Human Reproduction 6, 50-54.
- Ferara N and Smyth TD. 1997. The Biology of Vascular endothelial Growth Factor. Endocrine Review 18, 4-24.
- Ferara N. 1999. Role of Vasular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. Kidney International 56, 794-814.
- Gagné D, Pagé M, Robitaille G, et al. 2003. Levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in serum level of patients with endometriosis. Human Reproduction 18, 1674-1680.
- Hyder SM and Stancel GM. 1999. Regulation of Angiogenic Growth Factors in the Female Reproductive Tract by estrogen and progestin. Molecular Endocrine 13, 806-810.

- Hervé MAJ, Meduri G, Petit FG, et al. 2006. Regulation of the vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor Flk-1 by estradiol through VEGF in uterus. Journal of Endocrinology 188, 91-99.
- Jacob TZ. 2005. Endokrinologi Reproduksi pada Wanita, Ilmu Kandungan, ed 2. hal 74-77. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta.
- Januar S. 2003. Perubahan Imunologis Pada endometriosis Peritoneal. <http://www.digilib.unsri.ac.id>
- Laschke MW and Menger MD. 2007. *In vitro* and *in vivo* approaches to study angiogenesis in the pathophysiology and therapy of endometriosis. Human Reproduction Update 13, 331-342.
- Marti HH. 2000. Vascular Endothelial Growth Factor. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
- McLaren J, Prentice A, Charnock-Jones DS, et al. 1996. Vascular Endothelial Growth Factor Is Produced by peritoneal fluid Macrophages in Endometriosis and Is Regulated by Ovarian Steroids. Journal Clinical investigation 98, 482-489.
- McLaren J. 2000. Vascular endothelial growth factor and endometriotic angiogenesis. Human Reproduction Update 6, 45-55.
- Prabowo RP. 2005. Adenomiosis uteri dan endometriosis, dalam Ilmu Kandungan, ed 2. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta, hal 314 dan 316.
- Razmy H. 2009. Konsepsi Kesehatan Dalam Islam. <http://www.keswais.com>
- Robbins SL and Kumar V. 1995. Sistem Genitalia Wanita dan Payudara, dalam Buku Ajar Patologi II. Edisi 4. EGC, Jakarta, hal 383.
- Ryan SM. 2009. Endometriosis, Jangan sepelekan Nyeri Haid. <http://www.medicastore.com>
- Smith SK. 1998. Angiogenesis, vascular endothelial growth factor and the endometrium. Human Reproduction Update 4, 509-519.
- Sung EH, Lee JY, Moon HS, Chung HW. 2008. Expression of vascular endothelial growth factor mRNA and Protein and vascular endothelial growth factor receptors in eutopic endometrium of patient with advanced endometriosis. Journal of Women's Medicine 1, 18-26.
- Yahya H. 2004. Keajaiban di dalam Tubuh Kita. <http://www.harunyahya.com/indo>.
- Yang Y, Degranpe P, Kharfi A, et al. 2000. Identification of macrophage Migration Inhibitory Factor as a Potent Endothelial Cell Growth-Promoting Agent Released by Ectopic Human endometrial cell. The Journal of Clinical Andocrinology & Metabolism 85, 4721-4727.

Zuhroni, Riani N, Nazaruddin. 2003. Islam untuk Disiplin Ilmu Kesehatan & Kedokteran, Jilid 2. Departemen Agama Republik Indonesia, Jakarta

Zuhroni, 2008, Pandangan Islam Terhadap Masalah Kedokteran dan Kesehatan, Jakarta, Hal 2-3.

Zhao ZZ, Nyholt DR, Thomas S, et al. 2008. Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene and the risk of familial endometriosis. Molecular Human Reproduction 14, 531-538.