

Peranan Gen HOXA10 terhadap Infertilitas Terkait Endometriosis

Salinah Salinah^{1*}, Ria Kodariah¹, Puspita Eka Wuyung²

¹Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

²Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Palembang

*salinahsyarif@gmail.com

Received 20 Juni 2019, accepted 12 Januari 2020

Abstrak

Endometriosis merupakan penyakit yang bersifat progresif, kronik, rekuren dan hingga saat ini etiologi pastinya belum diketahui. Gejala yang ditimbulkan endometriosis bervariasi mulai dari asimtomatik, nyeri pelvis hingga infertilitas. Beberapa studi terakhir di bidang biologi molekular menunjukkan adanya kemungkinan endometriosis sebagai penyakit epigenetik dan salah satu gen yang diketahui mengalami perubahan epigenetik adalah gen HOXA10. Gen HOXA10 berperan mengatur reseptivitas endometrium selama proses implantasi. Keberhasilan proses implantasi merupakan salah satu faktor yang berperan pada fertilitas wanita dan Gen HOXA10 memiliki peranan penting dalam proses implantasi tersebut. Metilasi gen HOXA10 mengalami peningkatan yang signifikan pada endometrium eutopik wanita yang mengalami endometriosis. Pada endometrium wanita yang mengalami endometriosis terdapat penurunan ekspresi HOXA10 yang signifikan dan hal tersebut mengindikasikan adanya gangguan pada reseptivitas uterus yang dapat berperan dalam menurunnya tingkat kesuburan.

Kata kunci: HOXA10, Gen, Infertilitas, Endometriosis

Abstract

Endometriosis is a progressive, chronic, recurrent disease and the exact cause of endometriosis is not currently fully understood. Symptoms caused by endometriosis vary from asymptomatic, pelvic pain to infertility. Several recent studies in molecular biology have shown the possibility of endometriosis as an epigenetic disease and one of the genes known to have epigenetic changes is HOXA10 gene. The HOXA10 gene is a conserve gene that have roles in regulating endometrial receptivity during the implantation process. The success of implantation process is one of the factors that determine female fertility and the HOXA10 gene has an important role in the implantation process. The HOXA10 methylation has a significant increase in eutopic endometrium of women who had endometriosis. In the endometrium of women who had endometriosis there is a significant decrease of HOXA10's expression and this indicates abnormality in uterine receptivity which can caused infertility.

Keywords: HOXA10, Gene, Infertility, Endometriosis

1. Pendahuluan

Endometriosis merupakan gangguan ginekologi yang ditandai adanya jaringan endometrium di luar lokasi normalnya yaitu uterus. Endometriosis merupakan penyakit yang bersifat progresif, kronik, rekuren dan hingga saat ini etiologi pastinya belum diketahui. Prevalensi endometriosis berkisar 10% pada wanita usia reproduksi dan dapat pula terjadi pada wanita usia tua atau wanita pasca menopause yang menjalani terapi sulih hormon.¹⁻³ Frekuensi terjadinya endometriosis sangat bervariasi dan sulit ditentukan secara pasti karena gejala yang ditimbulkan endometriosis bervariasi mulai dari asimtomatik, nyeri pelvis hingga infertilitas. Pada wanita dengan nyeri pelvis atau infertilitas, prevalensi endometriosis berkisar 20-90%. Lebih dari 100.000 histerektomi yang dilakukan di USA berkaitan dengan endometriosis.^{1, 4, 5}

Berbagai teori mengenai etiopatologi endometriosis telah dikemukakan, mulai dari endometriosis merupakan penyakit hormonal, penyakit autoimun, penyakit genetik, dan penyakit yang disebabkan pengaruh toksin dari lingkungan. Namun hingga saat ini studi yang dilakukan untuk mengetahui secara pasti etiopatogenesis endometriosis masih belum cukup. Beberapa studi terakhir di bidang biologi molekular menunjukkan adanya kemungkinan endometriosis sebagai penyakit epigenetik dan salah satu gen yang diketahui mengalami perubahan epigenetik adalah gen HOXA10.⁶

Gen HOXA10 awalnya ditemukan pada *Drosophila melanogaster* dan diketahui berperan memproduksi faktor transkripsi yang mengatur berbagai gen pertumbuhan.⁷ Gen HOXA10 merupakan gen *conserve* yang memiliki peran dalam menentukan identitas anatomi dan fungsional pada segmen tubuh selama ontogeni serta berperan selama proses embriogenesis epitel, stroma dan otot uterus. Gen ini diekspresikan pada endometrium dewasa sesuai siklus yang bergantung pada

hormon steroid dan berperan mengatur reseptivitas endometrium selama proses implantasi.³ Beberapa studi telah dilakukan untuk melihat peranan dan perubahan epigenetik yang terjadi pada gen HOXA10 pada endometriosis yang berkaitan dengan terjadinya infertilitas.

Hingga saat ini belum ada pengobatan kuratif untuk endometriosis. Penanganan gejala dapat dilakukan dengan pemberian obat-obatan ataupun pembedahan sehingga diperlukan berbagai penelitian lebih lanjut dan pemahaman mengenai patogenesis dari endometriosis sehingga dapat membantu dalam penanganan endometriosis secara tepat.⁸

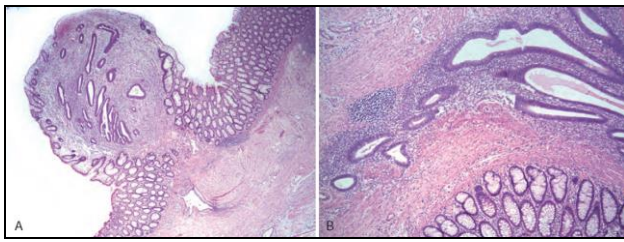
2. Pembahasan

Definisi dan Insiden Endometriosis

Endometriosis merupakan penyakit ginekologi jinak yang sering ditemukan dan secara histologis didefinisikan sebagai adanya kelenjar dan stroma endometrium di luar lokasi normal yaitu uterus. Endometriosis paling sering ditemukan pada peritoneum pelvis, ovarium, septum rektovaginal, ureter, serta dapat pula terdapat pada kandung kemih, perikardium, pleura, dan otak.^{2, 4, 8}



Gambar 1. Lesi endometriosis pada kavum douglasi.⁹



Gambar 2. Gambaran histologi endometriosis pada mukosa kolon.¹⁰

Insiden endometriosis sulit untuk dipastikan karena terkadang tidak memberikan gejala dan pemeriksaan dengan pencitraan memiliki sensitivitas rendah untuk menegaskan diagnosis. Metode primer untuk diagnosis adalah dengan laparoskopi dengan atau tanpa biopsi untuk diagnosis secara histologi. Insiden tahunan endometriosis yang didiagnosis dengan pembedahan adalah 1.6 kasus per 1000 wanita usia 15-49 tahun. Pada wanita asimtomatis prevalensinya berkisar 2-22%, pada wanita infertil prevalensi sekitar 20-50% sedangkan yang dengan nyeri pelvis berkisar 40-50%.²

Etiologi dan Patofisiologi Endometriosis

Endometriosis pertama kali didefinisikan pada tahun 1690 oleh Daniel Shroen dan hingga saat ini masih belum dapat dipastikan penyebab definitifnya. Etiologi endometriosis kompleks dan multifaktorial, literatur terbaru menunjukkan bahwa sel punca, gangguan respon imun, predisposisi genetik dan kelainan pada daerah peritoneum mungkin berperan dalam pembentukan dan penyebaran lesi endometriosis.^{4,8} Terdapat beberapa teori yang memaparkan patogenesis terjadinya endometriosis:

Menstruasi retrograde. Teori endometriosis yang paling awal dikemukakan dan banyak diterima adalah menstruasi secara retrograde melalui tuba fallopi dan terjadi penyebaran jaringan endometrium pada kavum peritoneum. Refluks dari fragmen endometrium akan tertahan dan menginvasi mesotelium peritoneal dan membentuk vaskularisasi yang akan memberikan suplai darah untuk memicu perkembangan dari

implan.^{2, 4} Menstruasi retrograde terjadi pada 70-90% wanita dan lebih sering terjadi pada wanita yang mengalami endometriosis. Adanya sel-sel endometrium pada cairan peritoneum yang mengindikasikan adanya menstruasi secara retrograde terdapat pada sekitar 59-79% wanita selama periode menstruasi atau pada fase folikuler awal, dan sel-sel ini dapat dikultur secara in vitro.¹

Penyebaran melalui limfe dan pembuluh darah. Beberapa studi juga mendukung konsep endometriosis yang berasal dari penyebaran pembuluh darah dan limfe. Penemuan endometriosis pada lokasi yang tidak lazim misalnya perineum atau selangkangan juga mendukung teori ini.²

Metaplasia coelomic. Teori metaplasia coelomic menduga bahwa peritoneum parietal merupakan jaringan pluripotent yang dapat mengalami transformasi metaplastik menjadi jaringan yang tidak dapat dibedakan dengan endometrium. Karena ovarium dan müllerian duct yang merupakan progenitor endometrium berasal dari epitel coelomic maka metaplasia dapat menjelaskan terbentuknya endometriosis ovarium.²

Teori induksi. Teori ini menduga bahwa beberapa hormon dan faktor biologis dapat menginduksi sel yang belum berdiferensiasi menjadi jaringan endometrium. Substansi tersebut dapat eksogen atau secara langsung dilepaskan dari endometrium.² Endometriosis merupakan penyakit yang ditemukan pada wanita usia reproduksi dan jarang ditemukan pada wanita menopause yang tidak menjalani terapi sulih hormon sehingga hormon-hormon steroid juga memiliki peranan penting dalam etiologinya. Perkembangan lesi ektopik dan endometrium eutopik diregulasi oleh hormon steroid. Estrogen berperan dalam mendukung proliferasi endometrium dan lesi ektopik meningkat responnya terhadap estrogen. Toksin-toksin dari lingkungan misalnya dioxin juga berperan dalam etiologi endometriosis karena dapat menyerupai estrogen melalui interaksi dengan reseptor estrogen.⁸

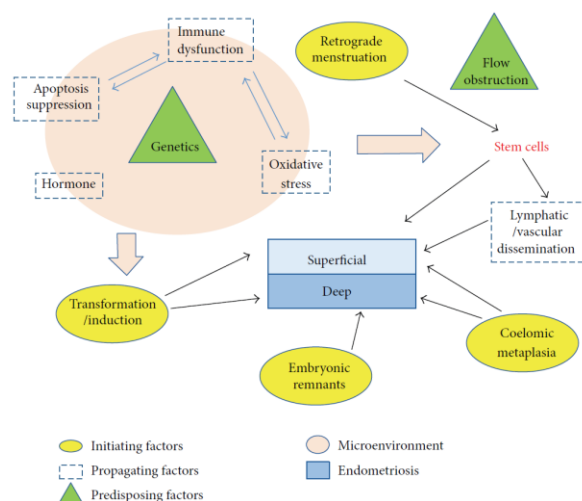
Disfungsi sistem imun. Wanita dengan endometriosis memiliki cairan peritoneal yang mengandung banyak sitokin dan *vascular endothelial growth factors* serta konsentrasi makrofag teraktivasi yang lebih tinggi, penurunan imunitas seluler, dan fungsi sel NK menurun. Sel-sel endometrium yang mengalami regurgitasi ke peritoneum memicu terjadinya respon inflamasi. Sel-sel imun dan endometrium mensekresi sitokin dan faktor-faktor pertumbuhan dan selanjutnya respon inflamasi ini yang menyebabkan terjadi kerusakan pertahanan imun sehingga mencegah eliminasi debris menstruasi dan memicu implantasi serta perkembangan sel-sel endometrium pada daerah ektopik.⁸

Supresi apoptosis. Perubahan sel endometrium menjadi fenotip antiapoptosis dan propoliferatif berperan penting pada kemampuan sel endometrium untuk bertahan pada kavum peritoneum sebagai awal terbentuknya lesi endometriosis. Beberapa studi menunjukkan peran enzim telomerase pada perubahan fenotip dari sel endometrium. Studi lain menunjukkan adanya peningkatan gen-gen antiapoptotik dan penurunan jumlah gen yang berperan dalam jalur apoptosis pada sel endometrium ektopik. Terhambatnya apoptosis pada sel endometrium juga dapat disebabkan oleh aktivasi transkripsi gen-gen yang normalnya memicu inflamasi, angiogenesis, dan proliferasi sel.⁸

Sel punca. Adanya dugaan peranan sel punca pada endometriosis didasarkan pada regenerasi tiap bulan dari endometrium setelah peluruhan menstruasi dan reepitelisasi endometrium setelah proses melahirkan atau kuretase. Lapisan sel basalis endometrium tidak meluruh pada saat menstruasi maka sel punca diperkirakan berada di sel basal.⁸ Sel punca endometrium yang telah terindetifikasi berasal dari sumsum tulang dan dapat berdiferensiasi menjadi sel neurogenik dan sel β pankreas. Pada studi dengan menggunakan tikus, sel punca ini diperkirakan berkontribusi pada perkembangan endometriosis namun perannya

pada patogenesis masih memerlukan penelitian lebih lanjut.¹

Genetik. Keterlibatan genetik pada perkembangan endometriosis didasarkan pada laporan peningkatan insiden endometriosis sebanyak 6-9 kali lipat pada keluarga terutama pada ibu dan anak juga pada kembar monozigot dibandingkan pada populasi umum. Polimorfisme genetik merupakan faktor yang diduga berkontribusi pada perkembangan endometriosis.⁸



Gambar 3. Berbagai faktor yang berperan dalam patogenesis endometriosis⁸

Endometriosis dan Infertilitas.

Hubungan antara endometriosis dan infertilitas telah banyak dikemukakan namun mekanisme sebab akibatnya masih belum jelas walaupun terdapat hubungan yang jelas secara klinis.^{12, 13} Prevalensi endometriosis meningkat secara signifikan, berkisar 25-50% pada wanita yang mengalami infertilitas dan 30-50% wanita dengan endometriosis mengalami infertilitas. Studi dengan IVF (*In vitro fertilization*) menduga bahwa wanita dengan endometriosis memiliki cadangan ovarium sedikit, kualitas oosit dan embrio rendah dan terdapat gangguan implantasi.¹³

Endometriosis dapat menyebabkan terjadinya infertilitas melalui beberapa mekanisme antara lain efeknya terhadap gamet dan embrio, tuba fallopi dan transport embrio, serta terhadap endometrium.¹³ Pada endometriosis terjadi peningkatan sel-sel inflamasi pada cairan peritoneum dan hal tersebut menyebabkan gangguan pada oosit dan ovulasi, penurunan kualitas dan fungsi sperma, serta memberikan efek toksik pada embrio. Kondisi lingkungan inflamasi dan adanya sitokin menyebabkan gangguan fungsi mobilitas tuba dan menyebabkan terganggunya transport gamet.^{12, 13} Berbagai studi menunjukkan adanya bukti yang mendukung bahwa endometriosis juga mempengaruhi endometrium eutopik dan selanjutnya menyebabkan kegagalan implantasi. Namun mekanisme selular dan *signalling* dari lesi endometriosis ke uterus masih belum diketahui. Pada endometriosis terjadi gangguan pada gen-gen yang berperan dalam reseptivitas endometrium, salah satunya adalah gen HOXA10.¹³

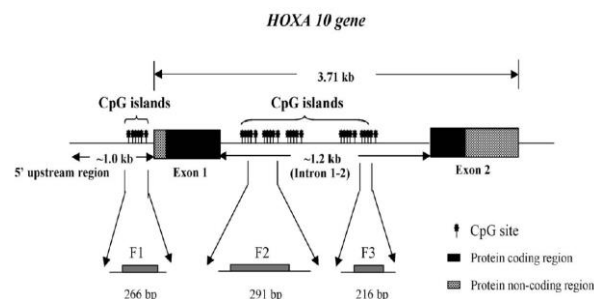
Gen HOX.

Homeobox gen atau dikenal dengan gen HOX merupakan grup yang terdiri dari gen-gen *conserve* yang memiliki peran penting pada pola perkembangan axial anterior-posterior. Pada tahun 1978, hubungan antara lokasi gen homeobox dan perkembangan tubuh tertentu pertama kali diketahui pada *Drosophila* dan enam tahun kemudian dilakukan kloning dan sekuensing gen HOX pada lalat buah *Drosophila melanogaster*. Sejak saat itu banyak ditemukan gen HOX pada spesies lain termasuk manusia.^{14, 15} Gen-gen HOX mengkode protein yang berperan sebagai faktor transkripsi. Gen-gen tersebut terdiri dari 183 pasang basa dan mengkode 61 regio asam amino yang disebut sebagai homeodomain (HD). Analisis struktural menunjukkan bahwa HD dapat melakukan pelipatan sendiri dan membentuk motif struktural yang disebut sebagai "*helix-turn-helix motif*". Melalui motif tersebut, HD mengenali sekuens khusus DNA, yaitu TAAT atau TTAT, dan selanjutnya

mengatur ekspresi gen target yang banyak berperan dalam perkembangan axial.^{14, 15} Gen HOX terdiri dari 39 gen yang terbagi menjadi 4 klaster yaitu HOXA, HOXB, HOXC, dan HOXD. Setiap klaster tersebut terdiri dari 9-13 gen. gen HOXA terdapat pada kromosom 7, HOXB pada kromosom 17, HOXC pada kromosom 12, dan HOXD pada kromosom 2.³

Gen HOXA10.

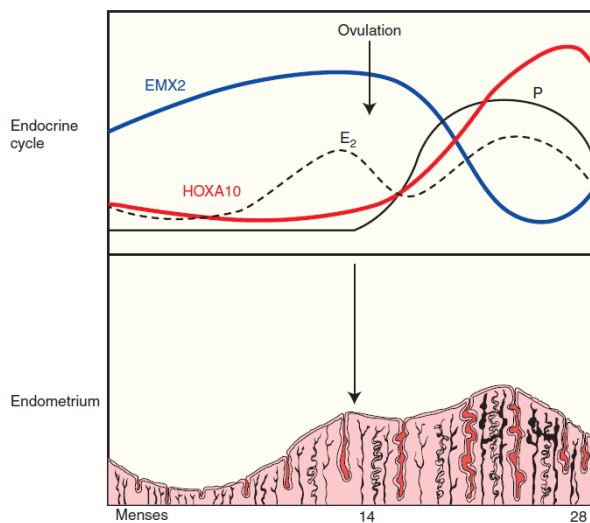
Gen HOXA10 merupakan bagian dari Gen HOX yang secara langsung terlibat dalam embriogenesis uterus dan pada proses implantasi dengan meregulasi gen-gen *downstream*. Sistem reproduksi wanita berasal dari duktus paramesonephric (*Müllerian*) yang selanjutnya berkembang menjadi tuba fallopi (oviduct), uterus, serviks, dan bagian atas vagina. HOXA10 terutama diekspresikan pada perkembangan uterus. Defisiensi HOXA10 menyebabkan transformasi homeotik pada bagian anterior uterus menjadi sebuah struktur seperti oviduct.^{3, 14}



Gambar 4. Struktur gen HOXA10 pada manusia¹⁶

Gen HOXA10 memiliki beberapa CpG *islands* yang berada di antara region 5' upstream exon 1 dan region intron. Setelah perlakuan dengan fragmen bisulfit di CpG *islands* dapat dibagi menjadi 3 sekuens yaitu F1, F2, dan F3.¹⁷

Secara spesifik HOXA10 diekspresikan pada endometrium wanita dan ekspresinya bergantung pola siklus menstruasi. HOXA10 diekspresikan pada fase proliferasi endometrium dan meningkat selama fase sekresi.^{14, 15}



Gambar 5. Pola ekspresi HOXA10 di endometrium berdasarkan siklus menstruasi¹⁴

Sesuai dengan perannya dalam diferensiasi jaringan, pada manusia dewasa HOXA10 diekspresikan pada jaringan yang memiliki plastisitas tinggi misalnya sumsum tulang dan endometrium. HOXA10 berperan pada embriogenesis uterus dan regulasi siklus menstruasi dengan meregulasi berbagai gen *downstream* misalnya molekul adhesi, faktor-faktor transduksi signal dan mediator-mediator metabolik. Pada endometrium gen HOXA10 diekspresikan mengikuti siklus yang dipengaruhi oleh estrogen dan progesteron dengan peningkatan ekspresi tertinggi pada periode implantasi.^{18, 19}

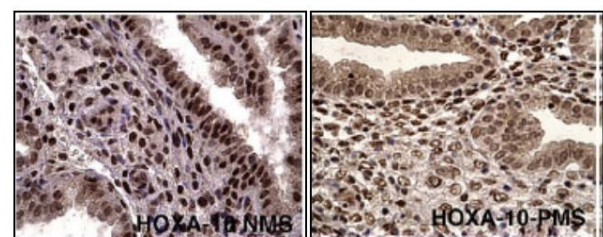
Umumnya ekspresi protein HOXA10 terbatas hanya pada nukleus sel glandular dan stromal. Gen-gen yang diregulasi oleh HOXA10 antara lain gen homeotik EMX2, β 2-integrin, *insulin growth factor binding protein-1* (IGFBP-1), *cyclin-dependent kinase inhibitor*, gen-gen *Wnt family*, FK506 binding protein 4, reseptor prostaglandin Ep-3 dan Ep-4.^{3, 20} EMX2 (*empty spiracles homeobox2*) berperan dalam diferensiasi traktus reproduksi wanita, IGFBP1 (*insulin-like growth factor binding protein-1*) memiliki peran pada proses desidualisasi, p/CAF (*P300/CREB binding protein-associated factor*) memiliki peran

sebagai kofaktor transkripsi dari p53 yang berperan dalam proliferasi, sedangkan subunit β 3 Integrin diketahui memiliki fungsi dalam interaksi antar sel.¹⁵

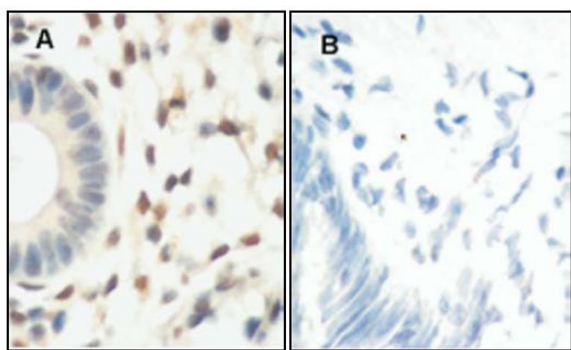
Gen HOXA10 pada Pembentukan Endometriosis.

Lesi endometriosis yang berdekatan dan berhubungan dengan struktur Müllerian menimbulkan adanya dugaan hubungan antara duktus Müllerian, endometriosis, dan HOXA10. Sisa-sisa embrionik berasal dari coelomic dan epitel coelomic memiliki potensi untuk berdiferensiasi menjadi jaringan endometrium. Pada wanita dewasa, HOXA10 diekspresikan pada sel-sel stroma endometrium dan memiliki kadar lebih tinggi dibandingkan pada sel glandular baik pada endometrium eutopik dan ektopik pada pasien fertil maupun infertil. Hal tersebut memberikan dugaan peranan gen HOXA yang menentukan pembentukan jaringan yang berdiferensiasi dari sel-sel mesenkim pada masa embriogenik serta dari sel-sel yang belum berdiferensiasi pada manusia dewasa.³

Dijumpainya ekspresi HOXA10 pada lesi endometriosis di luar lokasi normalnya memberikan dugaan bahwa HOXA10 penting dalam pembentukan jaringan endometrium secara *de novo* baik pada lokasi eutopik dan ektopik.²¹



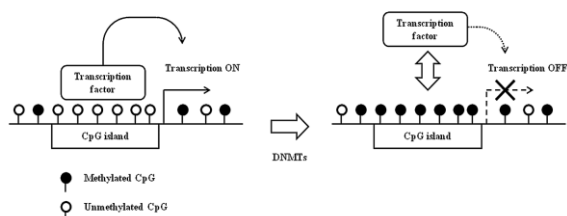
Gambar 6. Ekspresi protein HOXA pada Endometrium normal (kiri) dan Endometrium wanita dengan Endometriosis (kanan)²²



Gambar 7. Ekspresi protein HOXA pada Endometriosis: Endometrium ektopik (A) dan endometrium eutopik (B)²¹

Perubahan epigenetik gen HOXA10 pada endometriosis.

Epigenetik merupakan perubahan ekspresi gen yang dapat diturunkan namun tidak merubah sekuens DNA. Salah satu contoh perubahan epigenetik adalah metilasi DNA pada *CpG sites* (posisi karbon 5 dari cincin pirimidin sitosin pada dinukleotida sitosin-guanin). Metilasi DNA mengubah sitosin menjadi 5-metilsitosin yang akan berpasangan dengan guanisin. Dinukleotida *CpG* membentuk 1-2% genom mamalia dan membentuk kluster sebagai *CpG islands* pada region promoter gen. *CpG islands* berlokasi pada sekitar 60% gen. Ketika terjadi metilasi pada promoter *CpG islands* maka gen akan mengalami *silencing* dan aktivitas transkripsinya ditekan karena protein regulator transkripsi yang berikatan dengan DNA yang termetilasi berbeda dengan DNA yang tidak mengalami metilasi.¹⁷



Gambar 8. Regulasi epigenetik pada transkripsi gen melalui metilasi DNA¹⁷

Beberapa studi menunjukkan bahwa terdapat peranan epigenetik dalam endometriosis dan salah satunya adalah terjadinya hipermetilasi pada gen HOXA10. Hipermetilasi promoter HOXA10 yang terjadi bersamaan dengan penurunan ekspresi HOXA10 ditunjukkan melalui studi pada baboon dan tikus yang diinduksi endometriosis.^{20, 23} Berkurangnya ekspresi gen HOXA10 pada endometrium eutopik telah ditemukan pada wanita infertil yang berhubungan dengan endometriosis. Hipermetilasi promoter gen HOXA10 dari endometrium eutopik dipertimbangkan sebagai mekanisme utama dalam regulasi gen yang mengalami epigenetik pada wanita yang menderita endometriosis.

Terdapat tiga fragmen yang diidentifikasi sebagai daerah terjadinya metilasi pada HOXA10 yaitu regio F1 pada region promoter 5', F2 dan F3 yang berlokasi di dalam intron di antara exon 1 dan 2.⁶ Pada penelitian dengan menggunakan baboon yang diinduksi endometriosis menunjukkan metilasi pada regio F1 memberikan perbedaan yang signifikan dibandingkan pada baboon yang tidak mengalami endometriosis. Metilasi pada regio F2 dan F3 tidak memiliki nilai yang signifikan.²⁰ Pada wanita dengan peritoneal endometriosis pada fase luteal terdapat hipermetilasi pada regio promoter 5' gen HOXA10 yang diikuti dengan penurunan ekspresinya.¹⁹ Selain itu juga terdapat studi yang mengkonfirmasi terjadinya hipermetilasi pada endometrium eutopik pada wanita dengan endometriosis.^{19, 24} Metilasi gen HOXA10 mengalami peningkatan yang signifikan pada endometrium eutopik wanita yang mengalami endometriosis dibandingkan dengan wanita yang tidak mengalami endometriosis. DNA gen HOXA10 pada endometrium eutopik juga menunjukkan metilasi yang signifikan jika dibandingkan dengan endometrium ektopik pada wanita yang mengalami endometriosis.⁶ Penurunan ekspresi gen HOXA10 akibat hipermetilasi pada endometriosis ini mengakibatkan

gangguan pada gen-gen *downstream* yang diregulasi oleh HOXA10 termasuk gen-gen yang berperan dalam reseptivitas uterus dan implantasi misalnya EMX2, β 2-integrin, dan *insulin growth factor binding protein-1* (IGFBP-1). Pada endometrium wanita yang mengalami endometriosis terdapat penurunan ekspresi HOXA10 yang signifikan dan hal tersebut mengindikasikan adanya gangguan pada reseptivitas uterus yang dapat berperan dalam menurunnya tingkat kesuburan pada wanita dengan endometriosis.^{19, 23}

3. Kesimpulan

Berbagai teori etiopatogenesis endometriosis yang telah diketahui hingga saat ini masih belum dapat menentukan secara pasti etiologi dari endometrisis. Perkembangan biologi molekular menunjukkan peranan epigenetik pada terjadinya endometriosis. Salah satu masalah yang sering dihadapi wanita yang mengalami endometriosis adalah infertilitas. Keberhasilan proses implantasi merupakan salah satu faktor yang berperan pada fertilitas wanita dan Gen HOXA10 memiliki peranan penting dalam proses implantasi tersebut. Gen HOXA10 diketahui mengalami penurunan ekspresi pada endometrium wanita yang mengalami endometriosis dan hal ini mempengaruhi tingkat reseptivitas uterus. Salah satu perubahan yang terjadi pada gen HOXA10 adalah terjadinya metilasi pada promotor gen HOXA10. Terjadi peningkatan metilasi DNA gen HOXA10 pada endometrium wanita yang mengalami endometrosis. Peranan perubahan epigenetik pada etiopatogenesis dari endometriosis masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Penelitian yang ada saat ini mendukung hipotesis bahwa faktor transkripsi homeodomain gen HOXA10 memiliki peranan penting pada suksesnya implantasi pada endometrium.

Daftar Pustaka

1. D'Hooge TM. Endometriosis. In: Berek JS, editor. Berek and Novak's Gynecology. 15 ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins; 2012. p. 505-56.
2. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Bradshaw KD, Cunningham FG. Williams Gynecology. 2 ed. New York: McGraw Hill Companies; 2012.
3. Zanatta A, Rocha AM, Carvalho F, Pereira RMA, Taylor HS, Motta ELA, et al. The role of the Hoxa10/HOXA10 gene in the etiology of endometriosis and its related infertility: a review. J Assist Reprod Genet. 2010;27:701-10.
4. Signorile PG, A B. Endometriosis: New concepts in the pathogenesis. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2010;42:778-80.
5. L. C. Giudice. Endometriosis. The New England Journal of Medicine. 2010;362(25):2389-98.
6. Andersson KL, Bussani C, Fambrini N, Polverino V, Taddei GL, Danielsson KG, et al. DNA methylation of HOXA10 in eutopic and ectopic endometrium. Human Reproduction. 2014;29(9):1906–11.
7. Gui Y, Zhang J, Yuan L, Lessey BA. Regulation of HOXA10 and its expression in normal and abnormal endometrium. Molecular Human Reproduction. 1999;5(9):866-73.
8. Sourial S, Tempest N, Hapangama D. Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. International Journal of Reproductive Medicine. 2014.
9. Klatt EC. Robbins and Cotran Atlas of Pathology. 2 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004.
10. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
11. Rose GL. What is endometriosis?: The Medicine Publishing Company; 2005.

12. de Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet*. 2010;376:730-8.
13. Macer ML, HS T. Endometriosis and Infertility A Review of the Pathogenesis and Treatment of Endometriosis-associated Infertility. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2012;39:535-49.
14. Du Ha, Taylor HS. The Role of Hox Genes in Female Reproductive Tract Development, Adult Function, and Fertility. *Perspective in Medicine*. 2016.
15. Deepak M, Godbole G. HOXA10 signals on the highway through pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*. 2009;83:72-8.
16. Wu Y, Halverson G, Basir Z, Strawn E, Yan P, SW G. Aberrant methylation at HOXA10 may be responsible for its aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;193:371–80.
17. Nasu K, Kawano K, Tsukamoto Y, Takano M, Takai N, Li H et al. Aberrant DNA methylation status of endometriosis: Epigenetics as the pathogenesis, biomarker and therapeutic target. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(7):683-95.
18. Taylor HS, Arici A, Olive D, Igarashi P. HOXA10 is expressed in response to sex steroids at the time of implantation in the human endometrium. *J Clin Invest*. 1998;101:1379-84.
19. Szczepan´ska M, Wirstlein P, Luczak M, Jagodzin´ski PP, Skrzypczak J. Reduced expression of HOXA10 in the midluteal endometrium from infertile women with minimal endometriosis. *Biomed Pharmacother*. 2010;64:697-705.
20. Kim JJ, Taylor HS, Lu Z, Ladhani O, Hastings JM, Jackson KS, et al. Altered expression of HOXA10 in endometriosis: potential role in decidualization. *Molecular Human Reproduction*. 2007(13):323-32.
21. Browne H, Taylor H. HOXA10 expression in ectopic endometrial tissue. *Fertil Steril*. 2006;85:1386-90.
22. Wei Q, St. Clair JB, Fu T, Stratton P, Nieman LK. Reduced expression of biomarkers associated with the implantation window in women with endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2009;91(5):1686-91.
23. Lee B, Du H, Taylor HS. Experimental Murine Endometriosis Induces DNA Methylation and Altered Gene Expression in Eutopic Endometrium. *BIOLOGY OF REPRODUCTION* 80, 79–85 (2009). 2009;80:79-85.
24. Lu H, Yang X, Zhang Y, Lu R, X W. Epigenetic disorder may cause downregulation of HOXA10 in the eutopic endometrium of fertile women with endometriosis. *Reprod Sci*. 2013;20:78-84.

