

TESIS

**EFEKTIVITAS *BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELL* TERHADAP EKSPRESI BAX, BCL-2,
DAN RASIO BAX/BCL-2 PADA MODEL
MENCIT ENDOMETRIOSIS**



**Oleh :
dr. Nanin Siti Rohmah, SpOG
04023782328005**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 2
PEMINATAN FERTILITAS ENDOKRINOLOGI REPRODUKSI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2025**

TESIS

EFEKTIVITAS *BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELL* TERHADAP EKSPRESI BAX, BCL-2, DAN RASIO BAX/BCL-2 PADA MODEL MENCIT ENDOMETRIOSIS

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar SubSpesialis
Fertilitas Endokrinologi Reproduksi**



dr. Nanin Siti Rohmah, SpOG

04023782328005

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 2
PEMINATAN FERTILITAS ENDOKRINOLOGI REPRODUKSI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2025**

HALAMAN PENGESAHAN

EFEKTIVITAS *BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELL* TERHADAP EKSPRESI BAX, BCL-2, DAN RASIO BAX/BCL-2 PADA MODEL MENCIT ENDOMETRIOSIS

TESIS

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
SubSpesialis Fertilitas Endokrinologi Reproduksi

Oleh :

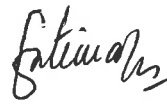
dr. Nanin Siti Rohmah, Sp.OG
04023782328005

Palembang, 28 April 2025

Disetujui oleh :

Pembimbing I

dr. Fatimah Usman, Sp.O.G, Subsp. F.E.R
NIP. 197207272002122006


(.....)

Pembimbing II

dr. Adnan Abadi, Sp.O.G. Subsp. F.E.R
NIP. 196306191989031002


(.....)

Pembimbing III

Prof. Dr. drh. Widjiati, M.Si
NIP. 196209151990022001


(.....)

Pembimbing IV

dr. Theodorus, M.Med.Sc
NIP. 196009151989031005


(.....)

Mengetahui,

Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya


dr. Irawan Sastradinata, Sp.O.G, Subsp.Onk, S.H, MARS

NIP. 19681018 199603 1002

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Tesis ini dengan judul “Efektivitas *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* terhadap Ekspresi Bax, Bcl-2, dan Rasio Bax/Bcl-2 pada Model Mencit Endometriosis” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Spesialis Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal .. April 2025.

Palembang, 28 April 2025
Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah berupa Tesis
Disetujui oleh :
Ketua Penguji
dr. Fatimah Usman, Sp.O.G, Subsp. F.E.R
NIP. 197207272002122006


(.....)

Penguji Eksternal
Prof.Dr.dr.R.Muharam, Sp.O.G, Subsp.F.E.R, MPH (.....)
NIP. 196306191989031002



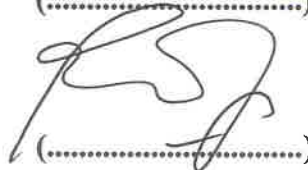
Prof. Dr. drh. Widjiati, M.Si
NIP. 196209151990022001


(.....)

Penguji
dr. Iskandar Zulqarnain, Sp.O.G, Subsp.F.E.R
NIP. . 195608171984031002


(.....)

Penguji
Dr. dr. Rizani Amran, Sp.O.G, Subsp.F.E.R
NIP. 19560817198431002


(.....)

Penguji
dr. Theodorus, M.Med.Sc
NIP. 196009151989031005


(.....)

Penguji
dr. Adnan Abadi, Sp.O.G. Subsp. F.E.R
NIP. 196306191989031002


(.....)

Mengetahui,
Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya


dr. Irawan Sastradinata, Sp.O.G, Subsp.Onk, S.H, MARS
NIP. 19681018 199603 1002



Koordinator Program Studi Sp2 Obgin
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya


dr. Adnan Abadi, Sp.O.G, Subsp.F.E.R
NIP. 196306191989031002

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Nanin Siti Rohmah, Sp.O.G
NIM : 04023782328005
Judul : Efektivitas Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell terhadap
Ekspresi Bax, Bcl-2, dan Rasio Bax/Bcl-2 pada Model Mencit
Endometriosis

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku. Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

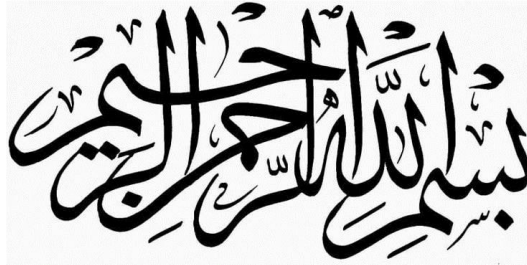


Palembang, 28 April 2025



dr. Nanin, Siti Rohmah, Sp.OG

HALAMAN PERSEMBAHAN



Segala puji hanya bagi Allah SWT, Tuhan semesta alam. Dengan rahmat, taufik, dan hidayah-Nya, karya ilmiah ini dapat terselesaikan sebagai bagian dari ikhtiar dalam menuntut ilmu dan semoga kedepannya dapat saya amalkan demi kebaikan Masyarakat luas.

"...Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antara kamu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat..."

يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ
(QS. Al-Mujadilah: 11)

Tesis ini saya persembahkan kepada:

- **Allah SWT**, Zat Yang Maha Mengetahui, yang senantiasa membukakan pintu ilmu bagi hamba-Nya yang bersungguh-sungguh.
- **Kedua orang tua saya tercinta**, alm. Bapak H. Zainal Asikin Surya kusumah dan emak yang dengan doa, kasih sayang, dan pengorbanannya menjadi jalan hadirnya keberkahan ilmu dalam hidup saya.
- **Suami, anak – anak, kakak dan keluarga tercinta** dan tersayang yang tak henti memberi dukungan moril dan spiritual selama proses pendidikan ini.
- **Para guru, dosen, pembimbing dan penguji** yang dengan penuh kesabaran membimbing langkah saya dalam memahami ilmu dan menyelesaikan tugas ini.
- **Sahabat dan rekan seperjuangan**, yang menjadi bagian penting dalam perjalanan panjang ini.

"Dan katakanlah: 'Ya Tuhanku, tambahkanlah kepadaku ilmu pengetahuan.'"

وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا
(QS. Taha: 114)

Semoga tesis ini menjadi **amal jariyah** dan memberi manfaat bagi dunia keilmuan serta masyarakat yang membutuhkan.

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Allah SWT yang atas berkat rahmat dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tesis yang berjudul “Efektivitas *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* terhadap Ekspresi Bax, Bcl-2, dan Rasio Bax/Bcl-2 pada Model Mencit Endometriosis” sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Subspesialis Fertilitas Endokrinologi Reproduksi.

Penulis menyadari kesempurnaan hanyalah milik Allah SWT. Jika ada kesalahan dan kekurangan dalam tesis ini kiranya dapat dimaklumi dan kepada Allah SWT penulis memohon ampun. Dalam menyelesaikan tesis ini, penulis mendapatkan bimbingan serta bantuan. Teriring rasa hormat dan terimakasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada :

1. Kepada suamiku tercinta, dr. Gin Gin Ginanjar, Sp.A, M.Kes dan anak – anak ku tercinta dan tersayang, dr. M.Raihan Ginanjar dan Arini Sahira Ginanjar, terima kasih tak terhingga atas bantuan, perhatian, kesabaran, keikhlasan, nasehat, *support*/dukungan penuh kasih dan sayang beserta doa tulus yang diberikan selama ini.
2. Kepada orang tuaku, bapak tercinta Alm. H. Zainal Asikin, dan emak Hj. Siti Zubaidah serta kakakku tercinta Nenden Siti Maryam, S.H, beserta keluarga /saudara-saudaraku, terima kasih atas dukungan yang diberikan kepadaku selama saya sekolah. Selalu mendukung, menguatkan, mendoakan, menjaga anak-anak, mencintai penulis dengan tulus ikhlas, perhatian dan *support* yang begitu besar selama penulis sekolah sampai dengan selesai pendidikan.
3. Yang terhormat Bapak Rektor Universitas Sriwijaya dan Bapak Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, yang telah memberikan kesempatan dan mengizinkan kepada penulis untuk belajar menggali ilmu pengetahuan dan menyelesaikan Program Pendidikan Dokter SubSpesialis (PPDS) Fertilitas Endokrinologi Reproduksi di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.
4. Yang terhormat Direktur RS Kemenkes Mohammad Hoesin Palembang

beserta jajarannya dan Koordinator PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, yang telah memberikan kesempatan dan memfasilitasi baik sarana dan prasarana di Rumah Sakit selama penulis menempuh pendidikan.

5. Yang terhormat Bapak Dr. dr. Patiyus Agustiansyah, Sp.O.G, Subsp.Onk, MARS selaku Ketua KSM Obstetri dan Ginekologi, Bapak dr. Irawan Sastradinata, Sp.O.G, Subsp.Onk, MARS, S.H. selaku Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi dan Dr. dr. Peby Maulina Lestari, Sp.O.G, Subsp.K.Fm selaku Koordinator Program Studi Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi (PPDS-I) Dr. dr. Heryadi Manan, Sp.O.G, Subsp.F.E.R, MARS selaku koordinator Program Studi Dokter SubSpesialis Fertilitas Endokrinologi Reproduksi dr. Adnan Abadi, Sp.O.G, Subsp.F.E.R, selaku koordinator pendidikan SP2/ Program Studi SubSpesialis Obstetri Ginekologi. dan Dr. dr. Rizani Amran. Sp,OG. SubSp.F.E.R. yang telah banyak memberikan kesempatan, waktu, dan pikiran dalam mendidik dan membimbing penulis.
6. Yang terhormat para pembimbing dan penguji Tesis ini, yaitu: dr. Fatimah Usman, Sp.O.G, Subsp.FER (Pembimbing I), dr. Adnan Abadi. Sp.O.G, Subsp.FER (Pembimbing II), Prof. Dr. drh. Widjiati, M.Si (Pembimbing III), Prof. Dr. dr. R. Muharam, Sp.O.G, SubSp.FER, MPH (Pembimbing IV), dr. Theodorus, M.Med.Sc (Pembimbing V), Dr. dr. Rizani Amran, Sp.O.G, SubSp.FER (Penguji VI), dan Dr. Iskandar Zulqarnain, Sp.O.G, SubSp.FER (Penguji VII) yang telah meluangkan waktu dan pikirannya untuk membimbing penulis dalam melakukan penelitian ini sampai selesai dalam bentuk sebuah Tesis.
7. Yang terhormat seluruh staf pengajar Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/ RS Kemenkes Mohammad Hoesin Palembang yang telah mendidik, membimbing, dan mengajarkan keahliannya kepada penulis serta nasehat yang bermanfaat. Semoga menjadi amal bagi guru-guru sekalian.
8. Yang terhormat seluruh staf Laboratorium ITD (*Institute Tropical*

Disease) dan Laboratorium Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya yang telah membantu penulis dalam melakukan penelitian ini sampai selesai.

9. Kepada seluruh kerabat dan teman-teman lain yang tidak dapat penulis tuliskan satu persatu, yang telah banyak memberikan bantuan, dukungan, dan doa, penulis ucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya atas kerjasamanya dan waktunya selama ini.
10. Terimakasih kepada seluruh staf medis dan nonmedis RS Kemenkes Mohammad Hoesin Palembang yang telah membantu penulis selama sekolah.
11. Terimakasih kepada seluruh pasien di Rawat Jalan dan Rawat Inap Fertilitas dan Endokrinologi yang telah memberikan pembelajaran berarti buat penulis sehingga penulis dapat mendalami keilmuan di bidang Fertilitas dan Endokrinologi dengan baik.

Dua tahun bukanlah waktu yang sebentar dan bukan pula waktu yang terlalu lama. Hanya syukur dan Alhamdulillah yang penulis dapat rasakan atas semua ilmu dan pengalaman yang telah dilewati. Dan akhirnya penulis berharap semoga Tesis ini bermanfaat bagi peneliti dan masyarakat. Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Aamiin YRA.

Palembang, 28 April 2025

dr. Nanin Siti Rohmah, SpOG.

ABSTRAK

EFEKTIVITAS *BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELL* DAN/ATAU DIENOGEST TERHADAP EKSPRESI BAX, BCL-2, DAN RASIO BAX/BCL-2 PADA MODEL MENCIT ENDOMETRIOSIS

Abstrak

Latar Belakang: Variasi pada apoptosis dalam siklus menstruasi utamanya dimodulasi oleh steroid ovarium melalui regulasi oleh ekspresi Bcl-2 dan Bax. *Stem cell* dapat mengembalikan peran sel endometrium terkait gangguan apoptosis yang bermasalah pada kasus endometriosis. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian BMMSC dan/atau dienogest terhadap ekspresi Bax, Bcl-2, dan rasio Bax/Bcl-2 pada model mencit endometriosis.

Metode: Studi *true experimental* dengan desain *post test only control group* telah dilakukan Kandang Hewan Coba, Laboratorium *Stem cell* di Institut *Tropic Disease* dan Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, Surabaya sejak Januari hingga Maret 2025. Didapatkan 40 ekor mencit model endometriosis yang dibagi menjadi empat kelompok masing-masing 10 ekor mencit perkelompok.

Hasil : Pada penelitian ini didapatkan ekspresi Bax pada kelompok BMMSC secara bermakna lebih rendah dibandingkan kontrol ($p = 0,002$), Dienogest ($p = 0,034$) dan kombinasi BMMSC + Dienogest ($p = 0,006$). Selain itu, didapatkan rasio Bax/Bcl-2 pada kelompok BMMSC yang secara bermakna lebih rendah dibandingkan kontrol ($p = 0,000$), Dienogest ($p = 0,007$) dan kombinasi BMMSC + Dienogest ($p = 0,001$). Sedangkan, ekspresi Bcl-2 secara bermakna lebih tinggi dibandingkan kontrol ($p = 0,000$), Dienogest ($p = 0,004$) dan kombinasi BMMSC + Dienogest ($p = 0,000$).

Simpulan: Pemberian BMMSC menurunkan Bax dan rasio Bax/Bcl-2 serta meningkatkan Bcl-2 pada mencit model endometriosis lebih baik dibandingkan dienogest dan kombinasi dienogest + BMMSC

Kata Kunci : Bax, Bcl-2, BMMSC, Dienogest, Endometriosis

ABSTRACT

EFFECTIVENESS OF BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELLS AND/OR DIENOGEST ON BAX, BCL-2 EXPRESSION, AND BAX/BCL-2 RATIO IN ENDOMETRIOSIS MICE MODEL

Abstract

Background: Variations in apoptosis in the menstrual cycle are mainly modulated by ovarian steroids through regulation of Bcl-2 and Bax expression. Stem cells can restore the role of endometrial cells related to impaired apoptosis that is problematic in endometriosis cases. This study aims to prove the effect of BMMSC and/or dienogest administration on Bax, Bcl-2 expression, and the Bax/Bcl-2 ratio in an endometriosis mice model.

Method: A true experimental study with a post-test only control group design was undertaken at the Experimental Animal Cage, Stem Cell Laboratory at the Institute of Tropical Disease and the Pathology Laboratory of the Faculty of Veterinary Medicine, Airlangga University, Surabaya from January to March 2025. Forty endometriosis mouse model were obtained, divided into four groups of 10 mouse each.

Results: In this study, Bax expression in the BMMSC group was significantly lower than the negative control ($p = 0.002$), Dienogest ($p = 0.034$) and the combination of BMMSC + Dienogest ($p = 0.006$). In addition, the Bax/Bcl-2 ratio in the BMMSC group was significantly lower than the control ($p = 0.000$), Dienogest ($p = 0.007$) and the combination of BMMSC + Dienogest ($p = 0.001$). Meanwhile, Bcl-2 expression was significantly higher than the control ($p = 0.000$), Dienogest ($p = 0.004$) and the combination of BMMSC + Dienogest ($p = 0.000$).

Conclusion: BMMSCs intervention reduce Bax and the Bax/Bcl-2 ratio and increase Bcl-2 in endometriosis model mice better than dienogest and the combination of dienogest + BMMSCs.

Keywords: Bax, Bcl-2, BMMSC, Dienogest, Endometriosis

RINGKASAN

Efektivitas *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* terhadap Ekspresi Bax, Bcl-2, dan Rasio Bax/Bcl-2 pada Model Mencit Endometriosis

Karya tulis ilmiah berupa Tesis, April 2025

Nanin Siti Rohmah; dibimbing oleh Fatimah Usman, R.Muharam, Widjiati, Adnan Abadi, Theodorus

Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

xix + 65 halaman; 17 gambar; 7 tabel; 8 lampiran

Variasi pada apoptosis dalam siklus menstruasi utamanya dimodulasi oleh steroid ovarium melalui regulasi oleh ekspresi Bcl-2 dan Bax. *Stem cell* dapat mengembalikan peran sel endometrium terkait gangguan apoptosis yang bermasalah pada kasus endometriosis. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pengaruh pemberian BMMSC dan/atau dienogest terhadap ekspresi Bax, Bcl-2, dan rasio Bax/Bcl-2 pada model mencit endometriosis.

Studi *true experimental* dengan desain *post test only control group* telah dilakukan Kandang Hewan Coba, Laboratorium *Stem cell* di Institut *Tropic Disease* dan Laboratorium Patologi Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, Surabaya sejak Januari hingga Maret 2025. Didapatkan 40 ekor mencit model endometriosis yang dibagi menjadi empat kelompok masing-masing 10 ekor mencit perkelompok.

Pada penelitian ini didapatkan ekspresi Bax pada kelompok BMMSC secara bermakna lebih rendah dibandingkan kontrol ($p = 0,002$), Dienogest ($p = 0,034$) dan kombinasi BMMSC + Dienogest ($p = 0,006$). Selain itu, didapatkan rasio Bax/Bcl-2 pada kelompok BMMSC yang secara bermakna lebih rendah dibandingkan kontrol ($p = 0,000$), Dienogest ($p = 0,007$) dan kombinasi BMMSC + Dienogest ($p = 0,001$). Sedangkan, ekspresi Bcl-2 secara bermakna lebih tinggi dibandingkan kontrol negative ($p = 0,000$), Dienogest ($p = 0,004$) dan kombinasi BMMSC + Dienogest ($p = 0,000$).

Kesimpulan dari penelitian ini adalah bahwa pemberian BMMSC menurunkan Bax dan rasio Bax/Bcl-2 serta meningkatkan Bcl-2 pada mencit model endometriosis lebih baik dibandingkan dienogest dan kombinasi dienogest + BMMSC

Kata Kunci : Bax, Bcl-2, BMMSC, Dienogest, Endometriosis

Kepustakaan : 46 (2004-2024)

SUMMARY

Effectiveness Of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells And/Or Dienogest on Bax, Bcl-2 Expression, And Bax/Bcl-2 Ratio in Endometriosis Mice Model

Scientific paper in the form of a thesis, April 2025

Nanin Siti Rohmah; supervised by Fatimah Usman, R.Muharam, Widjiati, Adnan Abadi, Theodorus

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xix + 65 pages; 17 figures; 7 tables; 8 appendices

Variations in apoptosis in the menstrual cycle are mainly modulated by ovarian steroids through regulation of Bcl-2 and Bax expression. Stem cells can restore the role of endometrial cells related to impaired apoptosis that is problematic in endometriosis cases. This study aims to prove the effect of BMMSC and/or dienogest administration on Bax, Bcl-2 expression, and the Bax/Bcl-2 ratio in an endometriosis mice model.

A true experimental study with a post-test only control group design was undertaken at the Experimental Animal Cage, Stem Cell Laboratory at the Institute of Tropical Disease and the Pathology Laboratory of the Faculty of Veterinary Medicine, Airlangga University, Surabaya from January to March 2025. Forty endometriosis mouse model were obtained, divided into four groups of 10 mouse each.

In this study, Bax expression in the BMMSC group was significantly lower than the negative control ($p = 0.002$), Dienogest ($p = 0.034$) and the combination of BMMSC + Dienogest ($p = 0.006$). In addition, the Bax/Bcl-2 ratio in the BMMSC group was significantly lower than the negative control ($p = 0.000$), Dienogest ($p = 0.007$) and the combination of BMMSC + Dienogest ($p = 0.001$). Meanwhile, Bcl-2 expression was significantly higher than the negative control ($p = 0.000$), Dienogest ($p = 0.004$) and the combination of BMMSC + Dienogest ($p = 0.000$).

BMMSCs intervention reduce Bax and the Bax/Bcl-2 ratio and increase Bcl-2 in endometriosis model mice better than dienogest and the combination of dienogest + BMMSCs.

Keywords: Bax, Bcl-2, BMMSC, Dienogest, Endometriosis

Bibliography : 46 (2004-2024)

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Nanin Siti Rohmah, Sp.O.G
NIM. : 04023782328005
Judul Karya tulis : Efektivitas *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* dan/atau
Dienogest Terhadap Ekspresi BAX, BCL-2 dan Rasio
BAX/BCL-2 Pada Model Mencit Endometriosis

Bahwa dengan ini menyatakan :

1. Karya tulis saya, tesis ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar Akademik Subspesialis Obstetri dan Ginekologi Peminatan Fertilitas Endokrinologi Reproduksi, baik di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya maupun di Perguruan Tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini, tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Demikianlah Surat pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi Akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di Perguruan Tinggi ini.

Palembang, 21 - April - 2025
Yang Membuat Pernyataan,



dr. Nanin Siti Rohmah, Sp.O.G
NIM. 04023782328005

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL.....	1
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS.....	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN	v
KATA PENGANTAR.....	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
RINGKASAN	xi
SUMMARY.....	xii
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS	
AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS.....	xiii
DAFTAR ISI.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.4. Hipotesis.....	5
1.5. Manfaat Penelitian	6
1.6. Keaslian Penelitian.....	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	9
2.1. Endometriosis.....	9
2.2. <i>Stem Cell</i>	23
2.3. Peran <i>Stem Cell</i> dalam Endometriosis	27

2.4. Kerangka Teori.....	31
2.5. Kerangka Konsep	33
BAB III METODE PENELITIAN	34
3.1. Jenis Penelitian.....	34
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	34
3.3. Populasi, Sampel dan Teknik Sampling.....	34
3.4. Variabel Penelitian	36
3.5. Definisi Operasional.....	37
3.6. Prosedur Kerja.....	39
3.7. Alat dan Bahan	42
3.8. Alur Penelitian	43
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	45
4.1. Uji Normalitas Data Ekspresi Bax, Bcl-2, dan Rasio Bax/Bcl-2	46
4.2. Perbedaan Ekspresi Bax	47
4.3. Perbedaan Ekspresi Bcl-2.....	50
4.4. Analisis Rasio Bax/Bcl-2	53
BAB V PEMBAHASAN	54
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	60
6.1. Simpulan.....	60
6.2. Saran.....	60
DAFTAR PUSTAKA	62
LAMPIRAN.....	66

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1. <i>Microenvironment</i> angiogenik endometriosis berdasarkan teori <i>Retrograde Menstruation</i>	12
Gambar 2.2. Sel-sel yang imunokompeten dalam patogenesis endometriosis dan sitokin yang dihasilkannya menurut teori disregulasi imunitas	14
Gambar 2.3. Mekanisme penghindaran imun yang terlibat dalam etiopatogenesis endometriosis	15
Gambar 2.4. Ilustrasi skematik mekanisme regulasi hormon pada endometriosis	17
Gambar 2.5. Algoritma klinis untuk mendiagnosis endometriosis.....	21
Gambar 2.6. Skema tingkatan stem cell berdasarkan kemampuan differensiasinya	25
Gambar 2.7. Efek terapeutik MSC pada penyakit-penyakit ginekologi	27
Gambar 2.8. Kerangka Teori	31
Gambar 2.9. Kerangka Konsep.....	33
Gambar 3.1. Alur Penelitian	43
Gambar 4.1 Hasil pemeriksaan imunofloresens pada BMMSC	46
Gambar 4.2 Hasil <i>flow cytometry</i> untuk karakterisasi BMMSC	46
Gambar 4.3 Rerata Bax.....	48
Gambar 4.4 Ekspresi protein Bax pada peritoneal endometriosis, mencit (<i>Mus musculus</i>)	49
Gambar 4.5 Rerata Bcl-2	51
Gambar 4.6 Ekspresi protein Bcl-2 pada peritoneal endometriosis, mencit (<i>Mus musculus</i>)	52
Gambar 4.7 Rerata Rasio Bax/Bcl-2	53

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1. Definisi Operasional.	37
Tabel 4.1 Distribusi Data Variabel Penelitian.....	47
Tabel 4.2 Rerata dan simpangan baku ekspresi Bax antara kelompok kontrol, BMMSC, dienogest, dan kombinasi	47
Tabel 4.3 Uji kesesuaian Bax.....	48
Tabel 4.4 Rerata dan simpangan baku ekspresi Bcl-2 antara kelompok kontrol, BMMSC, dienogest, dan kombinasi	50
Tabel 4.5 Uji kesesuaian Bcl-2	50
Tabel 4.6 Median, Minimum dan Maksimum Rasio Bax/Bcl-2 antara kelompok kontrol, BMMSC, dienogest, dan kombinasi	53

DAFTAR SINGKATAN

ADSC	<i>Adipose-Derived Stem Cell</i>
ADSC-CM	<i>Adipose-Derived Stem Cell- derived Contained Medium</i>
Bcl-2	<i>B-cell lymphoma 2</i>
BMMSC	<i>Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell</i>
CXCL12	<i>C-X-C motif chemokine ligand 12</i>
CXCR4	<i>C-X-C chemokine receptor type 4</i>
EDC	<i>Endocrine Disrupting Chemicals</i>
EDSC	<i>Endometrium-Derived Stem Cells</i>
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
FSH	<i>Follicle Stimulating Hormone</i>
GnRH	<i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>
ICAM-1	<i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
ISCT	<i>International Society for Cell Therapy</i>
LH	<i>Lutenizing Hormone</i>
OAINS	<i>Obat Anti Inflamasi Non Steroid</i>
PDGF	<i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
RSUD	<i>Rumah Sakit Umum Daerah</i>
RSUP	<i>Rumah Sakit Umum Provinsi</i>
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor beta</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Antibodi Pewarnaan Imunohistokimia Bax.....	66
Lampiran 2. Antibodi Pewarnaan Imunohistokimia Bcl-2	66
Lampiran 3. Izin Penelitian	67
Lampiran 4. <i>Ethical Clearence</i> Penelitian	68
Lampiran 5. <i>Invoice</i> penelitian.....	69
Lampiran 6. Rincian biaya penelitian di laboratorium.....	70
Lampiran 7. Dokumentasi penelitian	71
Lampiran 8. Hasil <i>output</i> analisis SPSS.....	73

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Endometriosis merupakan penyakit ginekologi kronik yang ditandai dengan keberadaan dan berkembangnya elemen histologis yang menyerupai kelenjar dan stroma endometrium pada organ diluar kavum uteri.¹ Endometriosis merupakan penyakit ginekologi yang umum terjadi di seluruh dunia, yaitu sebesar 3.785.955 per tahun atau 10,37% dan terus mengalami peningkatan insidensi sejak tahun 1990.^{2,3}

Nyeri dan infertilitas merupakan dua hal yang paling menjadi perhatian pada endometriosis, karena dua gejala tersebut merupakan gejala endometriosis yang paling utama. Gejala tipikal endometriosis adalah dispareunia (nyeri saat bersenggama), dismenorrhea (nyeri panggul saat menstruasi), disuria (nyeri saat miksi), diskezia (nyeri saat defekasi), serta infertilitas. Namun, pasien dengan endometriosis juga dapat mengalami penurunan kualitas hidup, peningkatan risiko depresi, terganggunya hubungan dengan pasangan, keterbatasan dalam aktivitas sehari-hari, dan peningkatan risiko penyakit kronik.^{1,4}

Kematian sel endometrium pada manusia diatur melalui proses apoptosis yang seharusnya mengeliminasi sel *senescence* yang tidak bermultiplikasi lagi pada lapisan fungsional saat menstruasi. Walaupun apoptosis diregulasi oleh beberapa gen dengan ekspresi yang bervariasi, variasi pada apoptosis dalam siklus menstruasi utamanya dimodulasi oleh steroid ovarium melalui regulasi oleh ekspresi Bcl-2 dan Bax.^{5,6} Protein Bax merupakan protein yang mengatur aktivitas pro-apoptotik, yang sebagian besar berada di sitosol, saat terpapar stres akan berubah menjadi protein oligomerik yang mempermeabilisasi mitokondria dan menyebabkan apoptosis, sedangkan protein Bcl-2 merupakan protein yang berperan dalam mengatur aktivitas anti-apoptotik.^{7,8}

Pada endometriosis, ditemukan terjadi penurunan apoptosis dibandingkan pada perempuan tanpa endometriosis. Selain itu, juga ditemukan penurunan Bax dan

peningkatan Bcl-2 serta penurunan rasio Bax/Bcl-2 pada pasien endometriosis dibandingkan dengan pasien normal.^{5,6} Hal ini menjadi landasan peneliti dalam menganalisis Bax dan Bcl-2 sebagai biomarker endometriosis pada penelitian ini.

Hingga saat ini, masih belum ditemukan terapi definitif endometriosis. Pengobatan endometriosis umumnya hanya bersifat membantu mengurangi gejala, berupa obat-obatan seperti Obat Anti Inflamasi Non Steroid, progestin, kontrasepsi hormonal kombinasi, atau agonis *Gonadotropin Releasing Hormone*. Klinisi juga mungkin akan menyarankan pembedahan sebagai alternatif atau pilihan terakhir apabila pasien tidak berespon dengan terapi obat-obatan. Terapi pembedahan yang dapat dilakukan pada kasus endometriosis biasanya berupa ekstraksi secara laparoskopi, namun nyeri tetap dapat kembali setelah pembedahan.^{1,9}

Biasanya obat awal yang diberikan pada endometriosis adalah Obat Anti Inflamasi Non Steroid.¹⁰ Namun, perlu diketahui bahwa penggunaan jangka panjang Obat Anti Inflamasi Non Steroid tidak direkomendasikan karena efek samping yang ditimbulkannya.⁹ Terapi hormonal seperti progestin dan agonis *Gonadotropin Releasing Hormone* dapat digunakan sebagai pengobatan alternatif dari endometriosis yang persisten. Namun, terdapat pedoman yang merekomendasikan penggunaan agonis *Gonadotropin Releasing Hormone* dengan terapi “*add-back*” sebaiknya tidak melebihi 6 bulan-1 tahun dan tidak melebihi 3-6 bulan pada pasien berisiko infertil sehingga kurang tepat jika digunakan dalam jangka panjang.⁹ Berdasarkan landasan tersebut, peneliti menganalisis progestin berupa dienogest sebagai salah satu obat yang diuji dalam penelitian ini.

Dienogest yang mengandung progestin merupakan salah satu pilihan hormonal dalam penatalaksanaan endometriosis. Progestin didemonstrasikan memiliki efek terapeutik dengan berikatan langsung dengan reseptor progesteron di endometrium, sehingga dapat menyebabkan desidualisasi dan atrofi implan endometriotik karena penghambatan ovulasi dan kondisi hipoestrogenik yang dihasilkannya. Progestin juga dapat mengurangi nyeri dengan mengurangi inflamasi peritoneum.¹ Pada penelitian sebelumnya, telah ditemukan bahwa progesteron memainkan peran yang penting dalam mekanisme pencegahan corpus luteum terhadap apoptosis melalui inhibisi ekspresi Bcl-2 pada hari 6-15 siklus estrus dan peningkatan rasio ekspresi

Bax/Bcl-2 yang diakibatkannya.¹¹ Selain modalitas terapi yang sudah ada, telah dilakukan berbagai penelitian yang bertujuan mencari terapi endometriosis. Salah satunya adalah dengan menggunakan *stem cell*.

Stem cell adalah sel yang memiliki kemampuan regenerasi, berdiferensiasi menjadi beberapa tipe sel, dan berproliferasi untuk memproduksi dan meregenerasi tipe jaringan dan organ yang berbeda.¹² Terapi *stem cell* merupakan pendekatan terapi baru yang memanfaatkan sifat unik dari *stem cell*. Salah satu terapi *stem cell* yang telah berhasil disetujui di Eropa adalah terapi berbasis *Mesenchymal Stem Cell*.¹³ *Mesenchymal Stem Cell* merupakan salah satu contoh *stem cell* multipoten yang dapat berdiferensiasi menjadi berbagai tipe sel termasuk osteoblas, kondrosit, miosit, dan adiposit.¹² Beberapa sumber *Mesenchymal Stem Cell* yang telah ditemukan adalah sumsum tulang, jaringan adiposa, sekret haid, endometrium, tali pusat, cairan amnion, dan plasenta.^{12,13}

Mesenchymal Stem Cell memiliki kemampuan proliferasi, regeneratif, serta efek imunomodulasi dan pensinyalan parakrin, serta dapat mencegah respon imun sitotoksik dan memiliki efek antimikrobial. Penelitian aplikasi klinis terapi berbasis *Mesenchymal Stem Cell* telah dilakukan pada berbagai bidang penyakit, seperti pada penyakit hati, saraf, muskuloskeletal, dan ginekologi.¹²⁻¹⁴ Beberapa penelitian terkait *Mesenchymal Stem Cell* sebagai terapi endometriosis pun telah dilakukan, namun masih sangat sedikit. Selain itu, hasil dari masing-masing penelitiannya pun masih bervariasi, dan menggunakan parameter yang berbeda-beda. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa *Mesenchymal Stem Cell* dapat mengembalikan peran sel endometrium terkait gangguan apoptosis, imunologi, dan memori sumsum tulang yang bermasalah pada kasus endometriosis, sehingga diduga dapat menjadi kandidat dalam pengobatan endometriosis.^{12,15,16} Selain itu, terdapat satu penelitian yang menemukan bahwa *Mesenchymal Stem Cell* dapat memberikan efek yang minimal pada peningkatan ekspresi Bax dan efek yang sedang terhadap penurunan ekspresi Bcl-2, walaupun dapat memberikan efek yang paling maksimal apabila digunakan bersama metformin.¹⁷

Berdasarkan pemaparan di atas, maka peneliti akan menganalisis efektivitas pemberian *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* serta efektivitas pemberian

dienogest terhadap ekspresi Bax, Bcl-2, dan rasio Bax/Bcl-2 pada model mencit endometriosis.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah pemberian *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* serta pemberian dienogest dapat meningkatkan ekspresi Bax, dan rasio Bax/Bcl-2 serta menurunkan ekspresi Bcl-2 pada model mencit endometriosis?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efektivitas pemberian *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* serta pemberian dienogest terhadap ekspresi Bax, Bcl-2, dan rasio Bax/Bcl-2 pada model mencit endometriosis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan pemberian *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* dapat meningkatkan ekspresi Bax pada mencit model endometriosis.
2. Membuktikan pemberian *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* dapat menurunkan ekspresi Bcl-2 pada mencit model endometriosis.
3. Membuktikan pemberian *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* dapat meningkatkan rasio Bax/Bcl-2 pada mencit model endometriosis.
4. Membuktikan pemberian dienogest dapat meningkatkan ekspresi Bax pada mencit model endometriosis.
5. Membuktikan pemberian dienogest dapat menurunkan ekspresi Bcl-2 pada mencit model endometriosis.
6. Membuktikan pemberian pemberian dienogest dapat meningkatkan rasio Bax/Bcl-2 pada mencit model endometriosis.
7. Membuktikan pemberian *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* serta pemberian dienogest dapat meningkatkan ekspresi Bax pada mencit model endometriosis.

8. Membuktikan pemberian *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* serta pemberian dienogest dapat menurunkan ekspresi Bcl-2 pada mencit model endometriosis.
9. Membuktikan pemberian *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* serta pemberian dienogest dapat meningkatkan rasio Bax/Bcl-2 pada mencit model endometriosis.

1.4. Hipotesis

H₀ :

1. *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* tidak dapat meningkatkan ekspresi Bax pada mencit model endometriosis
2. *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* tidak dapat menurunkan ekspresi Bcl-2 pada mencit model endometriosis
3. *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* tidak dapat meningkatkan rasio Bax/Bcl-2 pada mencit model endometriosis
4. Dienogest tidak dapat meningkatkan ekspresi Bax pada mencit model endometriosis
5. Dienogest tidak dapat menurunkan ekspresi Bcl-2 pada mencit model endometriosis
6. Dienogest tidak dapat meningkatkan rasio Bax/Bcl-2 pada mencit model endometriosis
7. *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* serta dienogest tidak dapat meningkatkan ekspresi Bax pada mencit model endometriosis
8. *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* serta dienogest tidak dapat menurunkan ekspresi Bcl-2 pada mencit model endometriosis
9. *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* serta dienogest tidak dapat meningkatkan rasio Bax/Bcl-2 pada mencit model endometriosis

H₁ :

1. *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* dapat meningkatkan ekspresi Bax pada mencit model endometriosis
2. *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* dapat menurunkan ekspresi Bcl-2 pada mencit model endometriosis
3. *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* dapat meningkatkan rasio Bax/Bcl-2 pada mencit model endometriosis
4. Dienogest dapat meningkatkan ekspresi Bax pada mencit model endometriosis
5. Dienogest dapat menurunkan ekspresi Bcl-2 pada mencit model endometriosis
6. Dienogest dapat meningkatkan rasio Bax/Bcl-2 pada mencit model endometriosis
7. *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* serta dienogest dapat meningkatkan ekspresi Bax pada mencit model endometriosis
8. *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* serta dienogest dapat menurunkan ekspresi Bcl-2 pada mencit model endometriosis
9. *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* serta dienogest dapat meningkatkan rasio Bax/Bcl-2 pada mencit model endometriosis

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Hasil penelitian dapat dijadikan informasi ilmiah terkait pengaruh pemberian BMMSC serta pemberian dienogest pada mencit endometriosis terhadap ekspresi Bax, Bcl-2, dan rasio Bax/Bcl-2.

1.5.2 Manfaat Akademis

Hasil yang didapatkan dapat dijadikan salah satu pedoman pengembangan penelitian terkait manfaat *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* serta dienogest dalam perbaikan endometriosis pada model hewan.

1.5.2 Manfaat Sosial

Diketahuinya pengaruh pemberian *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* serta pemberian dienogest pada endometriosis dapat menjadi salah satu dasar acuan penelitian klinis kedepannya.

1.6. Keaslian Penelitian

Penelitian tentang pengaruh pemberian *Mesenchymal Stem Cell* pada mencit endometriosis yang dipublikasikan masih sedikit di Indonesia, bahkan di dunia. Hanya ditemukan 4 publikasi :

1. Penelitian Huang *et al*, pada tahun 2023 yang melakukan penelitian tentang pendekatan terapeutik endometriosis menggunakan *Adipose-Derived Stem Cell-derived Contained Medium* yang diinjeksikan secara intraperitoneal pada tikus endometriosis selama 28 hari. Penelitian ini menyimpulkan *Adipose-Derived Stem Cell-derived Contained Medium* efektif mengurangi perkembangan endometriosis dan meningkatkan luaran kehamilan.¹⁸
2. Penelitian Meligy *et al*, pada tahun 2021, yang melakukan penelitian tentang efek anti inflamasi *Adipose-Derived Stem Cell* dalam mengurangi proliferasi seluler endometriosis pada tikus. Penelitian ini menyimpulkan terapi *stem cell* dapat dianggap sebagai pengobatan baru endometriosis karena sifat anti inflamasi dan antiproliferatifnya.¹⁶
3. Penelitian Habata *et al*, pada tahun 2023 yang melakukan penelitian tentang pengaruh *Mesenchymal Stem Cell* dari sumsum tulang terhadap makrofag dan supresi endometriosis pada tikus. Penelitian ini menyimpulkan bahwa *Mesenchymal Stem Cell* dapat memengaruhi pemrograman sumsum tulang dan menginduksi memori sumsum tulang yang dapat mencegah perkembangan lesi endometriotik.¹⁵
4. Penelitian Mulyantoro *et al*, pada tahun 2021 yang melakukan penelitian tentang efek *Adipose-Derived Stem Cell* terhadap ekspresi berbagai sitokin dan faktor angiogenik pada tikus endometriosis yang diberikan metformin.

Penelitian ini menyimpulkan *Mesenchymal Stem Cell* tanpa metformin tidak memberikan efek yang menguntungkan dalam perbaikan endometriosis, namun menunjukkan hasil yang baik jika dikombinasikan dengan metformin.¹⁷

DAFTAR PUSTAKA

1. Tsamantioti ES, Mahdy H. Endometriosis [Internet]. StatPearls. 2024. 1–13 p. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3945444>
2. Feng J, Zhang S, Chen J, Zhu J, Yang J. Global Burden of Endometriosis in 204 Countries and Territories from 1990 to 2019. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2022;49(10):1–8.
3. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci*. 2021;22(19).
4. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, Laufer MR, Leyland N, Missmer SA, et al. Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019;220(4):354.e1-354.e12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.12.039>
5. Laganà AS, Garzon S, Götte M, Viganò P, Franchi M, Ghezzi F, et al. The pathogenesis of endometriosis: Molecular and cell biology insights. *Int J Mol Sci*. 2019;20(22):1–42.
6. Arghya Wicaksana, Pande Made Dwijayasa, Rahajeng Rahajeng, Cholid Rohman Riskianto. Comparative Study of BAX/BcL2 Expression Ratio in Menstrual Blood between Endometriosis Women and Women without Endometriosis. *Asian J Heal Res*. 2023;2(1):34–7.
7. Bloch NB, Wales TE, Prew MS, Levy HR, Engen JR, Walensky LD. The conformational stability of pro-apoptotic BAX is dictated by discrete residues of the protein core. *Nat Commun* [Internet]. 2021;12(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-021-25200-7>
8. Qian S, Wei Z, Yang W, Huang J, Yang Y, Wang J. The role of BCL-2 family proteins in regulating apoptosis and cancer therapy. *Front Oncol*. 2022;12(October):1–16.
9. Kalaitzopoulos DR, Samartzis N, Kolovos GN, Mareti E, Samartzis EP, Eberhard M, et al. Treatment of endometriosis: a review with comparison of 8 guidelines. *BMC Womens Health* [Internet]. 2021;21(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01545-5>
10. Ashish A, Kusum K, Rai S, Singh R. Endometriosis a brief review: evaluation of crucial risk factors and current treatment regimes. *Int J Adv Med*. 2020;7(12):1896.
11. Liszewska E, Rekawiecki R, Kotwica J. Effect of progesterone on the expression of bax and bcl-2 and on caspase activity in bovine luteal cells. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2005;78(1–4):67–81.
12. Erceg Ivkošić I, Fureš R, Ćosić V, Mikelin N, Bulić L, Dobranić D, et al. Unlocking the Potential of Mesenchymal Stem Cells in Gynecology: Where Are We Now? *J Pers Med*. 2023;13(8).

13. Hoang DM, Pham PT, Bach TQ, Ngo ATL, Nguyen QT, Phan TTK, et al. Stem cell-based therapy for human diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1).
14. Zhang X, Kuang Q, Xu J, Lin Q, Chi H, Yu D. MSC-Based Cell Therapy in Neurological Diseases: A Concise Review of the Literature in Pre-Clinical and Clinical Research. *Biomolecules.* 2024;14(5):1–18.
15. Habata S, Mamillapalli R, Ucar A, Taylor HS. Donor Mesenchymal Stem Cells Program Bone Marrow, Altering Macrophages, and Suppressing Endometriosis in Mice. *Stem Cells Int.* 2023;2023.
16. Meligy FY, Elgamal DA, Abdelzaher LA, Khashbah MY, El-Mokhtar MA, Sayed AA, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells reduce endometriosis cellular proliferation through their anti-inflammatory effects. *Clin Exp Reprod Med.* 2021;48(4):322–36.
17. Mulyantoro I, Noerpramana NP, Febrianto YH, Widjiati W, Purwati P, Suhartono S, et al. Effect of adipose-derived mesenchymal stem cell on the expressions of bax/bcl-2, ki67, vegf, tn α , and endometrial implants in metformin-administered endometriosis mice (A mouse model in endometriosis study). *Turkish J Immunol.* 2021;9(1):36–49.
18. Huang SJ, Huang CY, Huang YH, Cheng JH, Yu YC, Lai JC, et al. A novel therapeutic approach for endometriosis using adipose-derived stem cell-derived conditioned medium- A new hope for endometriotic patients in improving fertility. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14(May):1–12.
19. Chauhan S, More A, Chauhan V, Kathane A. Endometriosis: A Review of Clinical Diagnosis, Treatment, and Pathogenesis. *Cureus.* 2022;14(9).
20. Leriva RT, Iskandar Zulqarnain, Hadrians Kesuma Putra, Awan Nurtjahyo, Syifa Alkaf. Characteristics of Endometriosis Patients in Dr. Mohammad Hoesin General Hospital on 2018 to 2020. *Biosci Med J Biomed Transl Res.* 2022;6(4):1592–7.
21. Zhang Y, Ma NY. Environmental Risk Factors for Endometriosis: An Umbrella Review of a Meta-Analysis of 354 Observational Studies With Over 5 Million Populations. *Front Med.* 2021;8(October).
22. Lamceva J, Uljanovs R, Strumfa I. The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5).
23. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *Bmj.* 2022;
24. Heidari S, Kolahdouz-Mohammadi R, Khodaverdi S, Tajik N, Delbandi AA. Expression levels of MCP-1, HGF, and IGF-1 in endometriotic patients compared with non-endometriotic controls. *BMC Womens Health [Internet].* 2021;21(1):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01560-6>
25. Bo C, Wang Y. Angiogenesis signaling in endometriosis: Molecules, diagnosis and treatment (Review). *Mol Med Rep.* 2024;29(3):1–14.

26. Miftahuzzakiyah, Asmarinah A. Mechanism of Immune System Dysfunction, Apoptosis and Oxidative Stress on Endometriosis. *J Biomed Transl Res*. 2023;9(2):88–95.
27. Abramiuk M, Grywalska E, Małkowska P, Sierawska O, Hryniewicz R, Niedźwiedzka-Rystwej P. The role of the Immune System in the Development of Endometriosis. *Cells*. 2022;11(13):1–23.
28. Zhang H, Sheng S, Pan Z, Zhao L, Yang C, Li C, et al. Immune and endocrine regulation in endometriosis: what we know. *J Endometr Uterine Disord* [Internet]. 2023;4(October):100049. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jeud.2023.100049>
29. Allaire C, Bedaiwy MA, Yong PJ. Diagnosis and management of endometriosis. *C Can Med Assoc J*. 2023;195(10):E363–71.
30. Filindris T, Papakonstantinou E, Keramida M, Panteris E, Kalogeropoulos S, Georgopoulos N, et al. The effect of GnRH-a on the angiogenesis of endometriosis. *Hormones*. 2024;
31. Pittenger MF, Discher DE, Péault BM, Phinney DG, Hare JM, Caplan AI. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *npj Regen Med* [Internet]. 2019;4(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41536-019-0083-6>
32. Wilczyński JR, Szubert M, Paradowska E, Wilczyński M. Endometriosis Stem Cells as a Possible Main Target for Carcinogenesis of Endometriosis-Associated Ovarian Cancer (EAOC). *Cancers (Basel)*. 2023;15(1).
33. Abuwala N, Tal R. Endometrial stem cells: Origin, biological function, and therapeutic applications for reproductive disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2021;33(3):232–40.
34. Liu X, Li J, Wang W, Ren X, Hu JF. Therapeutic restoration of female reproductive and endocrine dysfunction using stem cells. *Life Sci*. 2023;322(February):1–13.
35. Fonseca LN, Bolívar-Moná S, Agudelo T, Beltrán LD, Camargo D, Correa N, et al. Cell surface markers for mesenchymal stem cells related to the skeletal system: A scoping review. *Heliyon*. 2023;9(2).
36. Kharrazi AE, Forghani F, Jahantigh D, Zidanloo SG, Rezaei M, Taheri M. Positive correlation between Bax and Bcl-2 gene polymorphisms with the risk of endometriosis: A case-control study. *Int J Reprod Biomed*. 2024;22(6):451–62.
37. Harada T, Kaponis A, Iwabe T, Taniguchi F, Makrydimas G, Sofikitis N, et al. Apoptosis in human endometrium and endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2004;10(1):29–38.
38. Venkatachalam P, Nadumane VK. Modulation of Bax and Bcl-2 genes by secondary metabolites produced by *Penicillium rubens* JGIPR9 causes the apoptosis of cancer cell lines. *Mycology* [Internet]. 2021;12(2):69–81. Available from: <https://doi.org/10.1080/21501203.2019.1707315>

39. Delbandi AA, Mahmoudi M, Shervin A, Heidari S, Kolahdouz-Mohammadi R, Zarnani AH. Evaluation of apoptosis and angiogenesis in ectopic and eutopic stromal cells of patients with endometriosis compared to non-endometriotic controls. *BMC Womens Health*. 2020;20(1):1–9.
40. Lee J, Park HJ, Yi KW. Dienogest in endometriosis treatment: A narrative literature review. *Clin Exp Reprod Med*. 2023;50(4):223–9.
41. Liu JY, Sheu BC, Chang CYY, Yen CF, Wu MH, Chen YJ, et al. Long-term dienogest treatment in endometriosis: Consensus from Taiwanese experts. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2024;63:823–5.
42. Sutrisno S, Sulistyorini C, Manungkalit EM, Winarsih L, Noorhamdani N, Winarsih S. The effect of genistein on TGF- β signal, dysregulation of apoptosis, cyclooxygenase-2 pathway, and NF-kB pathway in mice peritoneum of endometriosis model. *Middle East Fertil Soc J* [Internet]. 2017;22(4):295–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2017.05.002>
43. Sulistyorini C. Pengaruh Pemberian Genistein, Leuprolide Asetat, Dienogest Terhadap Penurunan Ekspresi Bcl-2 Dan Peningkatan Ekspresi Bax Pada Lesi Peritoneum Mencit Model Endometriosis [Internet]. Brawijaya University; 2016. Available from: <https://repository.ub.ac.id/id/eprint/158542>
44. Skliutė G, Baušytė R, Borutinskaitė V, Valiulienė G, Kaupinis A, Valius M, et al. Menstrual blood-derived endometrial stem cells' impact for the treatment perspective of female infertility. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13).
45. Uzelli Şimşek H, Şimşek T, Duruksu G, Furat Rençber S, Yazır Y. Different Effect of Dienogest on Endometrium Mesenchymal Stem Cells Derived from Healthy and Endometriosis Tissues. *Balkan Med J*. 2024;41(6):484–90.
46. Chen Q, Yang T, Wu P, Liu Q, Wu F, Shi H, et al. From Environmental Exposure Risk to Epigenetic Factors: What Role Do They Play in the Etiology of Endometriosis? In: *A Comprehensive Overview of Endometriosis* [Working Title] [Internet]. IntechOpen; 2024. p. 13. Available from: <http://www.intechopen.com/books/trends-in-helicobacter-pylori-infection/floating-drug-delivery-systems-for-eradication-of-helicobacter-pylori-in-treatment-of-peptic-ulcer-d>