

TESIS

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK *OPHIOCEPHALUS STRIATUS*
TERHADAP KADAR SERUM *INTERLEUKIN 6* DAN SKOR *VISUAL
ANALOG SCALE (VAS)* DISMENOREA PADA PASIEN
DENGAN ENDOMETRIOSIS**



dr. Ayu Lestari
04052722125002

**PROGRAM STUDI SPESIALIS OBSTETRI DAN GINEKOLOGI I
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RSUP Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2024**

TESIS

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK *OPHIOCEPHALUS STRIATUS* TERHADAP KADAR SERUM *INTERLEUKIN 6* DAN SKOR *VISUAL ANALOG SCALE (VAS)* DISMENOREA PADA PASIEN DENGAN ENDOMETRIOSIS

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh
gelar Spesialis Obstetri dan Ginekologi**



**dr. Ayu Lestari
04052722125002**

**PROGRAM STUDI SPESIALIS OBSTETRI DAN GINEKOLOGI I
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RSUP Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2024**

HALAMAN PENGESAHAN

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK *OPHIOCEPHALUS STRIATUS* DENGAN KADAR SERUM *INTERLEUKIN 6* DAN SKOR *VISUAL ANALOG SCALE (VAS)* DISMENORE PADA PASIEN DENGAN ENDOMETRIOSIS

TESIS

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Oleh:

dr. Ayu Lestari
NIM : 04052722125002

Palembang, 09 September 2024

Disetujui oleh:
Pembimbing I




Dr. dr. Kms. Yusuf Effendi, Sp.O.G, Subsp. F.E.R
NIP 19591227 198710 1001

Pembimbing II

Dr. dr. Rizani Amran, Sp.O.G, Subsp.F.E.R
NIP 19480709 197602 1001

Pembimbing III

dr. Svarif Husin, M.Sc.
NIP 19611209 199203 1003


(.....)

(.....)

(.....)



Mengetahui,
Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

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

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa tesis ini dengan judul "**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK *OPHIOCEPHALUS STRIATUS* DENGAN KADAR SERUM *INTERLEUKIN 6* DAN SKOR *VISUAL ANALOG SCALE (VAS) DISMENORE PADA PASIEN DENGAN ENDOMETRIOSIS*" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Spesialis Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 9 September 2024.**

Palembang, September 2024
Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Berupa Tesis
Ketua

1. dr. Adnan Abadi, Sp.O.G, Subsp.F.E.R
NIP 19630619 198903 1002

Sekretaris

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

Anggota

3. dr. Firmansyah Basir, Sp.O.G, Subsp. Obginsos, MARS
NIP 19720919 200501 1005
4. dr. Abarham Martadiansyah, Sp.O.G, Subsp. K.Fm
NIP 19820314 201504 1002
5. dr. Ratih Krisna, Sp.O.G, Subsp. Urogin Re
NIP 19730627 200212 2002

Mengetahui,

Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya



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

Koordinator Program Studi
Pendidikan Spesialis Obstetri dan Ginekologi
Universitas Sriwijaya



Dr. dr. Peby Maulina Lestari, Sp.O.G, Subsp. K.Fm
NIP 19790222 200912 2001



SURAT PERNYATAAN KEASLIAN KARYA ILMIAH

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : dr. Ayu Lestari
NIM. : 04052722125002
Judul Karya tulis : Hubungan pemberian Ekstrak Ophiocephalus Striatus dengan Kadar Serum Interleukin-6 Dan Skor Visual Analog Scale (VAS) Dismenore Pada Pasien Dengan Endometriosis

Bahwa dengan ini menyatakan :

1. Karya tulis saya, tesis ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar Akademik Spesialis Obstetri dan Ginekologi, 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, 13 Agustus 2024
Yang Membuat Pernyataan,



dr. Ayu Lestari
NIM. 04052722125002

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Kuasa atas karena berkat Rahmat dan kasih sayang-Nya semata sehingga Penulis dapat menyelesaikan Tesis “**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK *OPHIOCEPHALUS STRIATUS* TERHADAP KADAR SERUM *INTERLEUKIN-6* DAN SKOR *VISUAL ANALOG SCALE (VAS)* DISMENOREA PADA PASIEN DENGAN ENDOMETRIOSIS**” ini. Penulis menyadari bahwa Tesis ini masih memiliki kekurangan dan kelemahan. Oleh karena itu, Penulis memohon dengan segala kerendahan hati agar Pembaca dapat memberi masukan atas kelemahan yang ada pada tulisan ini.

Dalam melaksanakan Tesis ini, Penulis ingin mengucapkan pernyataan terima kasih atas bantuan dan bimbingan tak terhingga yang telah diberikan oleh berbagai pihak:

1. Rektor Universitas Sriwijaya dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah memberikan kesempatan bagi Penulis untuk mendalami ilmu di Universitas Sriwijaya, terkhusus pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi
2. Direktur RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dan Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis pada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah memfasilitasi Penulis selama menempuh pendidikan
3. Ketua KSM Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, Dr. dr. Patiyus Agustiansyah, Sp.O.G, Subsp. Onk., MARS, beserta Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, dr. Irawan Sastradinata, Sp.O.G, Subsp. Onk., MARS, S.H.
4. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Dr. dr. Peby Maulina Lestari, Sp.O.G, Subsp. K.Fm

5. Para Guru Besar dan seluruh staf pengajar di Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah membimbing Penulis selama menjalani pendidikan
6. Dr. dr. Kms. Yusuf Effendi, Sp.O.G, Subsp. F.E.R, Dr. dr. Rizani Amran, Sp.O.G, Subsp. F.E.R, dan dr. Syarif Husin, M.Sc. yang telah membimbing penyusunan Tesis oleh Penulis
7. dr. Adnan Abadi, Sp.O.G, Subsp. F.E.R, dr. Irawan Sastradinata, Sp.O.G, Subsp. Onk., MARS, S.H., dr. Firmansyah Basir, Sp.O.G, Subsp. Obginsos, MARS, dr. Abarham Martadiansyah, Sp.O.G, Subsp. K.Fm, dan dr. Ratih Krisna, Sp.O.G, Subsp. Urogin Re yang telah memberikan masukan dan koreksi demi kesempurnaan Tesis ini
8. Laboratorium Klinik Prodia Basuki Rahmat Palembang atas bantuan dan kerja samanya yang memungkinkan pelaksanaan pemeriksaan yang diperlukan
9. Terimakasih kepada Orang tua, suami, anak dan keluarga Penulis yang selalu mendukung Penulis disetiap keadaan
10. Teman-teman dan kerabat Penulis yang tidak dapat disebutkan satu per satu, atas bantuan dan dukungan dalam penyusunan karya tulis ini.

Semoga Tesis ini mendatangkan manfaat bagi seluruh pihak yang membacanya.

Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa memberikan limpahan Rahmat untuk kita semua.

Palembang, September 2024

dr. Ayu Lestari

HALAMAN PERNYATAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Ayu Lestari
NIM : 04052722125002
Program Studi : Obstetri dan Ginekologi
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis
Judul : PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK *OPHIOCEPHALUS STRIATUS* TERHADAP KADAR SERUM *INTERLEUKIN 6* DAN SKOR *VISUAL ANALOG SCALE (VAS)* DISMENOREA PADA PASIEN DENGAN ENDOMETRIOSIS

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty Rights*)** atas karya ilmiah dengan judul di atas beserta perangkat yang ada jika diperlukan. Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak untuk menyimpan, mengalihmediakan, mengelola dalam pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya dengan tetap mencantumkan nama saya sebagai **Penulis/Pencipta dan Pemilik Hak Cipta.**

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Palembang, September 2024

Yang menyatakan,

dr. Ayu Lestari

ABSTRAK

PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK *OPHIOCEPHALUS STRIATUS* TERHADAP KADAR SERUM *INTERLEUKIN-6* DAN SKOR *VISUAL ANALOG SCALE (VAS)* DISMENOREA PADA PASIEN DENGAN ENDOMETRIOSIS

Latar Belakang: Endometriosis adalah kondisi patologis yang ditandai dengan pertumbuhan jaringan endometrium di luar uterus yang berkaitan dengan inflamasi sistemik (ditandai dengan peningkatan kadar IL-6 serum dan nyeri). *Ophiocephalus striatus* (ikan gabus) merupakan ikan dengan kandungan protein yang tinggi, dan suplementasi protein diketahui dapat mengurangi inflamasi pada beberapa kondisi lain. Penelitian ini bertujuan untuk menjawab apakah pemberian ekstrak *O. striatus* dapat mengurangi inflamasi pada endometriosis yang ditandai dengan perubahan kadar IL-6 serum dan nilai VAS.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian *pilot study* yang melibatkan 30 subjek dengan endometriosis (15 subjek endometriosis yang mendapat terapi standar dan 15 subjek endometriosis yang mendapat terapi standar dengan adjuvan ekstrak *O. striatus*) untuk membandingkan kadar IL-6 dan nilai VAS setelah delapan minggu terapi. Kadar IL-6 serum diukur sebelum terapi sebagai *baseline* dan sesudah delapan minggu terapi melalui pemeriksaan kadar IL-6 di Laboratorium Klinik Prodia, sementara nilai VAS diukur sebelum terapi sebagai *baseline* dan sesudah delapan minggu terapi melalui anamnesis.

Hasil: VAS sebelum perlakuan pada kelompok perlakuan dan kontrol adalah $5,00 \pm 1,36$ dan $5,2 \pm 1,42$ ($p = 0,697$); kadar IL-6 serum sebelum perlakuan pada kelompok perlakuan dan kontrol adalah $96,7$ ($64,5-147$) pg/mL dan $88,9$ ($69,2-159$) pg/mL ($p = 0,917$). Tatalaksana standar mengurangi nilai VAS ($3,5 \pm 1,04$ berbanding $5,1 \pm 1,37$; $p < 0,001$) dan kadar IL-6 serum ($19,45$ [$3,1-40,0$] pg/mL berbanding $92,8$ [$64,5-156,0$] pg/mL; $p < 0,001$). Tidak ditemukan perbedaan nilai VAS antara kelompok perlakuan dan kontrol pasca tatalaksana selama delapan minggu ($3,2 \pm 0,77$ berbanding $3,8 \pm 1,21$; $p = 0,116$) maupun perubahan VAS antara kedua kelompok pasca tatalaksana selama delapan minggu ($-1,8 \pm 1,42$ berbanding $-1,4 \pm 1,18$; $p = 0,410$) tetapi ditemukan perbedaan kadar IL-6 serum antara kelompok perlakuan dan kontrol pasca tatalaksana selama delapan minggu ($3,9$ [$3,1-13,2$] pg/mL berbanding $28,7$ [$25,7-40,6$] pg/mL; $p < 0,001$) maupun penurunan kadar IL-6 antara kelompok perlakuan terhadap kontrol ($-92,8$ [$-51,3$ s.d. $-143,1$] pg/mL berbanding $-53,7$ [-41 s.d. $-116,7$] pg/mL; $p = 0,041$).

Simpulan: Ekstrak *O. striatus* tidak menurunkan nilai VAS secara bermakna dibandingkan terapi standar tetapi menurunkan kadar IL-6 serum secara bermakna dibandingkan terapi standar.

Kata Kunci: *Ophiocephalus striatus*, endometriosis, tatalaksana, *pilot study*

ABSTRACT

RELATIONSHIP BETWEEN OPHIOCEPHALUS STRIATUS EXTRACT SUPPLEMENTATION WITH THE SERUM INTERLEUKIN-6 CONCENTRATION AND VISUAL ANALOG SCALE ON THE ENDOMETRIOTIC DYSMENORRHEA PATIENTS

Background: Endometriosis is a pathological condition marked with extrauterine growth of the endometrial tissues resulting in a systemic inflammation marked by the increase of serum IL-6 and pain. *Ophiocephalus striatus* is a species of fish with high protein content, and protein supplementation is known to play a role to reduce inflammation in other conditions. This study aims to measure the changes in inflammatory marker (scored with the serum IL-6 concentration) and pain (scored with VAS) in endometriosis patients.

Methods: This study is conducted as a pilot study involving 30 subjects diagnosed with endometriosis (15 subjects receiving only standard treatments and 15 subjects receiving *O. striatus* extract in addition to the standard treatments). The baseline serum IL-6 concentration and VAS was measured prior to and after eight weeks of treatments. The serum IL-6 concentration measurements were conducted in collaboration with Prodia Clinical Laboratory, while VAS were measured through interview with the subjects.

Results: Pre-treatment VAS were 5.00 ± 1.36 in the intervention group and 5.2 ± 1.42 in the control group ($p = 0.697$); meanwhile, pre-treatment serum IL-6 concentration in the intervention group were $96.7 (64.5-147)$ pg/mL and serum IL-6 concentration in the control group were $88.9 (69.2-159)$ pg/mL ($p = 0.917$). standard treatments were able to reduce VAS (3.5 ± 1.04 vs. 5.1 ± 1.37 ; $p < 0.001$) and serum IL-6 concentration ($19.45 [3.1-40.0]$ pg/mL vs. $92.8 [64.5-156.0]$ pg/mL; $p < 0.001$). No significant VAS differences were observed between the intervention and control groups after eight weeks of treatments (3.2 ± 0.77 vs. 3.8 ± 1.21 ; $p = 0.116$); further, no significant differences in the VAS reductions were observed between the intervention and control groups (-1.8 ± 1.42 vs. -1.4 ± 1.18 ; $p = 0.410$). On the other hand, significant differences in the serum IL-6 concentration were observed after eight weeks of treatments ($3.9 [3.1-13.2]$ pg/mL vs. $28.7 [25.7-40.6]$ pg/mL; $p < 0.001$). In addition, the differences of the serum IL-6 concentration reduction themselves were significant ($-92.8 [-51.3$ to $-143.1]$ pg/mL vs. $-53.7 [-41$ to $-116.7]$ pg/mL; $p = 0.041$).

Conclusions: *O. striatus* extract supplementation did not result in better VAS in comparison with the standard treatments, but *O. striatus* extract supplementation resulted in significant serum IL-6 reduction in comparison with the standard treatments.

Keywords: *Ophiocephalus striatus*, endometriosis, treatments, pilot study

RINGKASAN

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK *OPHIOCEPHALUS STRIATUS*
TERHADAP KADAR SERUM *INTERLEUKIN 6* DAN SKOR
VISUAL ANALOG SCALE (VAS) DISMENOREA
PADA PASIEN DENGAN ENDOMETRIOSIS**

Karya tulis ilmiah berupa Tesis, September 2024

Ayu Lestari; dibimbing oleh Kms. Yusuf Effendi, Rizani Amran, Syarif Husin

Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

xviii + 119 halaman; 12 tabel; 7 gambar; 12 lampiran

Endometriosis adalah kondisi patologis yang ditandai dengan pertumbuhan jaringan endometrium di luar uterus dan meningkatkan inflamasi secara sistemik (ditandai dengan peningkatan kadar IL-6 serum dan nyeri). *Ophiocephalus striatus* (ikan gabus) adalah ikan dengan kandungan protein yang tinggi, dan suplementasi protein diketahui dapat mengurangi inflamasi pada beberapa kondisi lain. Penelitian ini bertujuan untuk menjawab apakah pemberian ekstrak *O. striatus* dapat mengurangi inflamasi pada endometriosis, yang ditandai dengan perubahan kadar IL-6 serum dan nilai VAS.

Penelitian ini adalah penelitian *pilot study* yang melibatkan 30 subjek dengan endometriosis (15 subjek endometriosis yang mendapat terapi standar dan 15 subjek endometriosis yang mendapat terapi standar dengan adjuvan ekstrak *O. striatus*) untuk membandingkan kadar IL-6 dan nilai VAS setelah delapan minggu terapi. Kadar IL-6 serum diukur sebelum terapi sebagai *baseline* dan sesudah delapan minggu terapi melalui pemeriksaan kadar IL-6 di Laboratorium Klinik Prodia, sementara nilai VAS diukur sebelum terapi sebagai *baseline* dan sesudah delapan minggu terapi melalui anamnesis.

Nilai VAS sebelum perlakuan adalah pada kelompok perlakuan dan kontrol adalah $5,00 \pm 1,36$ dan $5,2 \pm 1,42$ ($p = 0,697$), sementara kadar IL-6 serum sebelum perlakuan pada kelompok perlakuan dan kontrol adalah $96,7$ ($64,5-147$) pg/mL dan $88,9$ ($69,2-159$) pg/mL ($p = 0,917$). Tatalaksana standar mengurangi nilai VAS ($3,5 \pm 1,04$ berbanding $5,1 \pm 1,37$; $p < 0,001$) dan kadar IL-6 serum ($19,45$ [$3,1-40,0$] pg/mL berbanding $92,8$ [$64,5-156,0$] pg/mL; $p < 0,001$). Tidak ditemukan perbedaan nilai VAS antara kelompok perlakuan dan kontrol pasca tatalaksana selama delapan minggu ($3,2 \pm 0,77$ berbanding $3,8 \pm 1,21$; $p = 0,116$) maupun perubahan VAS antara kedua kelompok pasca tatalaksana selama delapan minggu ($-1,8 \pm 1,42$ berbanding $-1,4 \pm 1,18$; $p = 0,410$); meskipun demikian, perbedaan kadar IL-6 serum antara kelompok perlakuan dan kontrol pasca tatalaksana selama delapan minggu ($3,9$ [$3,1-13,2$] pg/mL berbanding $28,7$ [$25,7-40,6$] pg/mL; $p < 0,001$) maupun penurunan kadar IL-6 antara kelompok perlakuan terhadap kontrol ($-92,8$ [$-51,3$ s.d. $-143,1$] pg/mL berbanding $-53,7$ [-41 s.d. $-116,7$] pg/mL; $p = 0,041$).

Ekstrak *O. striatus* tidak menurunkan nilai VAS secara bermakna dibandingkan terapi standar tetapi menurunkan kadar IL-6 serum secara bermakna dibandingkan terapi standar.

Kata Kunci : *Ophiocephalus striatus*, endometriosis, tatalaksana, *pilot study*

Kepustakaan : 125 (1994-2024)

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN OPHIOCEPHALUS STRIATUS EXTRACT SUPPLEMENTATION WITH THE SERUM INTERLEUKIN-6 CONCENTRATION AND VISUAL ANALOG SCALE ON THE ENDOMETRIOTIC DYSMENORRHEA PATIENTS

Scientific paper in the form of Thesis, September 2024

Ayu Lestari; supervised by Kms. Yusuf Effendi, Rizani Amran, Syarif Husin

Obstetrics and Gynecologic Department, Faculty of Medicine, Sriwijaya University

xviii + 119 pages; 12 tables; 7 figures; 12 attachments

Endometriosis is a pathological condition marked with the growth of extrauterine endometrial tissues resulting in systemic inflammation (including several symptoms, e.g. increase of serum IL-6 and pain). Ophiocephalus striatus is a species of fish containing high amount of protein and known to reduce inflammations in several conditions. This study aims to measure the effect of O. striatus extract administration to reduce endometriosis-related inflammation, marked with the changes in serum IL-6 concentration and VAS score.

This study was conducted as a pilot study involving 30 subjects with endometriosis (15 subjects receiving standard treatments only and 15 subjects receiving O. striatus extract as an adjuvant). Serum IL-6 and VAS were compared after eight weeks of treatments. The serum IL-6 and VAS was measured prior to the treatment to act as a baseline and after eight weeks of treatments. The serum IL-6 was measured in Prodia Laboratory, while VAS was measured through interview.

Pre-treatment VAS were 5.00 ± 1.36 vs. 5.2 ± 1.42 in the intervention and control group respectively ($p = 0.697$); while pre-treatment serum IL-6 were 96.7 ($64.5-147$) pg/mL and 88.9 ($69.2-159$) pg/mL ($p = 0.917$). Standard treatments were able to reduce VAS (3.5 ± 1.04 vs. 5.1 ± 1.37 ; $p < 0.001$) and serum IL-6 concentration (19.45 [$3.1-40.0$] pg/mL vs. 92.8 [$64.5-156.0$] pg/mL; $p < 0.001$). No significant VAS differences were observed between the intervention and control groups after eight weeks of treatments (3.2 ± 0.77 vs. 3.8 ± 1.21 ; $p = 0.116$) and no significant differences in the VAS reductions were observed (-1.8 ± 1.42 vs. -1.4 ± 1.18 ; $p = 0.410$). Significant differences in the serum IL-6 concentration were observed after eight weeks of treatments (3.9 [$3.1-13.2$] pg/mL vs. 28.7 [$25.7-40.6$] pg/mL; $p < 0.001$). In addition, the differences of the serum IL-6 concentration reduction themselves were significant (-92.8 [-51.3 to -143.1] pg/mL vs. -53.7 [-41 to -116.7] pg/mL; $p = 0.041$).

O. striatus extract supplementation did not result in better VAS vs. standard treatments but O. striatus extract supplementation resulted in significant serum IL-6 reduction in comparison with the standard treatments.

Keywords : Ophiocephalus striatus, endometriosis, tatalaksana, pilot study

Citations : 125 (1994-2024)

DAFTAR ISI

| | |
|--|-------------|
| HALAMAN PENGESAHAN | i |
| HALAMAN PERSETUJUAN | ii |
| HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS | iii |
| KATA PENGANTAR | iv |
| HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS | vi |
| ABSTRAK | vii |
| ABSTRACT | viii |
| RINGKASAN | ix |
| SUMMARY | ix |
| DAFTAR ISI | xii |
| DAFTAR GAMBAR | xiii |
| DAFTAR TABEL | xiv |
| DAFTAR LAMPIRAN | xv |
| DAFTAR SINGKATAN | xvii |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang..... | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 3 |
| 1.3 Tujuan Penelitian..... | 3 |
| 1.3.1 Tujuan Umum | 3 |
| 1.3.2 Tujuan Khusus | 3 |
| 1.4 Manfaat Penelitian..... | 3 |
| 1.4.1 Manfaat Teoritis | 4 |
| 1.4.2 Manfaat Praktis | 4 |
| 1.4.3 Manfaat Sosial..... | 4 |
| 1.5 Hipotesis Penelitian | 4 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA | 5 |
| 2.1 Endometriosis | 5 |
| 2.1.1 Definisi | 5 |
| 2.1.2 Epidemiologi | 5 |
| 2.1.3 Etiologi dan Patofisiologi | 5 |
| 2.1.4 Nyeri Pada Endometriosis | 9 |
| 2.1.5 Peran Molekul Inflamasi Endometriosis | 16 |
| 2.1.6 Peran IL-6 dalam aktivasi dan progresivitas endometriosis..... | 24 |
| 2.1.7 Hubungan skor VAS dysmenorrhea terhadap sitokin inflamasi | 26 |
| 2.1.8 Klasifikasi Endometriosis..... | 26 |
| 2.1.9 Alur Penegakkan Diagnosis | 31 |
| 2.1.10 Tatalaksana | 36 |
| 2.2 Albumin..... | 38 |

| | | |
|--|--|-----------|
| 2.2.1 | Farmakodinamik..... | 38 |
| 2.2.2 | Farmakokinetik..... | 38 |
| 2.2.3 | Mekanisme Kerja..... | 39 |
| 2.2.4 | Distribusi | 39 |
| 2.2.5 | Toksistas..... | 40 |
| 2.3 | Ophiocephalus striatus..... | 40 |
| 2.3.1 | Kandungan Ophiocephalus striatus | 41 |
| 2.3.2 | Penelitian terkait pemanfaatan Ophiocephalus striatus | 41 |
| 2.2.3 | Pengaruh suplementasi Ophicephalus striatus terhadap nyeri..... | 46 |
| 2.2.4 | Pengaruh suplementasi Ophicephalus striatus terhadap kadar sitokin | 46 |
| 2.4 | Vip Albumin® | 48 |
| 2.4.1 | Pemanfaatan VipAlbumin® Pada Berbagai Penyakit | 49 |
| 2.5 | Kerangka Teori..... | 50 |
| 2.6 | Kerangka Konsep | 51 |
| BAB III METODE PENELITIAN | | 52 |
| 3.1 | Jenis Penelitian | 52 |
| 3.2 | Waktu dan Tempat Penelitian | 52 |
| 3.3 | Populasi dan Sampel Penelitian..... | 52 |
| 3.4 | Kriteria Inklusi dan Eksklusi | 53 |
| 3.5 | Variable Penelitian | 54 |
| 3.6 | Definisi Operasional..... | 55 |
| 3.7 | Cara Kerja..... | 57 |
| 3.8 | Parameter Keberhasilan..... | 58 |
| 3.9 | Alur Penelitian..... | 59 |
| BAB IV HASIL PENELITIAN..... | | 60 |
| BAB V PEMBAHASAN | | 63 |
| BAB VI SIMPULAN DAN SARAN | | 75 |
| 6.1 | Simpulan..... | 75 |
| 6.2 | Saran | 75 |
| DAFTAR PUSTAKA | | 77 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|---|----|
| Gambar 2.1. Ulasan mengenai berbagai mekanisme yang berperan dalam aktivasi dan progresivitas endometriosis..... | 8 |
| Gambar 2.2. Gambaran skematis dari peningkatan respon imun yang menyebabkan nyeri panggul kronis pada endometriosis..... | 14 |
| Gambar 2.3. Interpretasi derajat endometriosis menurut rASRM..... | 30 |
| Gambar 2.4. Algoritma yang disederhanakan untuk pengelolaan infertilitas terkait endometriosis | 31 |
| Gambar 2.5. Endometriosis pelvis..... | 33 |
| Gambar 2.6. Diagnosis endometriosis..... | 34 |
| Gambar 2.7. Algoritma manajemen nyeri terkait endometriosis..... | 37 |

DAFTAR TABEL

| | |
|--|----|
| Tabel 2.1. Mekanisme nyeri pada endometriosis | 10 |
| Tabel 2.2. Penelitian terkait NF-kB..... | 20 |
| Tabel 2.3. Berbagai sitokin dan perannya dalam aktivasi dan perkembangan endometriosis | 22 |
| Tabel 2.4. Klasifikasi endometriosis menurut <i>revised American Society for Reproductive Medicine (ASRM)</i> | 27 |
| Tabel 2.5. Penelitian <i>Ophiocephalus striatus</i> terhadap manusia..... | 43 |
| Tabel 2.6. Kandungan Gizi Ekstrak <i>Channa striata</i> | 47 |
| Tabel 3.1. Definisi Operasional..... | 55 |
| Tabel 4.1. Demografi Subjek Penelitian..... | 60 |
| Tabel 4.2. Nilai VAS Pra Perlakuan..... | 61 |
| Tabel 4.3. Nilai IL-6 Pra Perlakuan..... | 61 |
| Tabel 4.4. Perubahan Nilai VAS Pasca Perlakuan | 62 |
| Tabel 4.5. Perubahan Nilai IL-6 Pasca Perlakuan | 62 |
| Tabel 4.5 Simpulan Uji Hipotesis | 74 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|---|-----|
| Lampiran 1 <i>Informed Consent</i> | 88 |
| Lampiran 2 <i>Log Output</i> Analisis Data | 91 |
| Lampiran 3 Persetujuan Pembimbing Tesis..... | 100 |
| Lampiran 4 Keterangan Layak Etik Penelitian | 101 |
| Lampiran 5 Pernyataan Selesai Pengambilan Data..... | 102 |
| Lampiran 6 Lembar Konsultasi Penelitian Tesis | 103 |
| Lampiran 7 Data Penelitian..... | 104 |
| Lampiran 8 Tabel Randomisasi..... | 114 |
| Lampiran 9 Daftar Tilik Perlakuan | 115 |
| Lampiran 10 <i>Responsibility List</i> | 116 |
| Lampiran 11 Lembar <i>Visual Analog Scale</i> (VAS)..... | 117 |
| Lampiran 12 Biodata Peneliti..... | 119 |

DAFTAR SINGKATAN

| | |
|-------|--|
| AEA | : <i>antiendometrial antibody</i> |
| AFS | : <i>American Fertility Society</i> |
| AUC | : <i>area under curve</i> |
| BMI | : <i>body mass index</i> |
| CGRP | : <i>calcitonin gene-related peptide</i> |
| CI | : <i>confidence interval</i> |
| COC | : <i>combined oral contraceptives</i> |
| COX | : <i>cyclooxygenase</i> |
| CPP | : <i>chronic pelvic pain</i> |
| DAMPs | : <i>damage-associated molecular pattern</i> |
| DHA | : <i>docosahexaenoic acid</i> |
| dkk. | : dan kawan-kawan |
| DNA | : <i>deoxyribonucleic acid</i> |
| EM | : <i>endometriosis</i> |
| EMT | : <i>epithelial-mesenchymal transition</i> |
| EPA | : <i>eicosapentaenoic acid</i> |
| ERK | : <i>extracellular signal-regulated kinases</i> |
| FER | : <i>Fertilitas Endokrinologi dan Reproduksi</i> |
| FSH | : <i>follicle-stimulating hormone</i> |
| GnRH | : <i>gonadotropin-releasing hormone</i> |
| GPCR | : <i>G-protein coupled receptor</i> |
| IFN | : <i>interferon</i> |
| IGF | : <i>insulin-like growth factor</i> |
| IL | : <i>interleukin</i> |
| JNK | : <i>c-Jun N-terminal kinase</i> |

| | |
|-------|---|
| KBBI | : Kamus Besar Bahasa Indonesia |
| kg | : kilogram |
| kgBB | : kg berat badan |
| KIE | : konseling, informasi, edukasi |
| LH | : <i>luteinizing hormone</i> |
| m | : meter |
| maks | : maksimum |
| MAPK | : <i>mitogen-activated protein kinase</i> |
| MCP-1 | : <i>monocyte chemoattractant protein-1</i> |
| mg | : miligram |
| MIF | : <i>macrophage migration inhibitory factor</i> |
| min | : minimum |
| mL | : mililiter |
| MMPs | : <i>matrix metalloproteinases</i> |
| MRI | : <i>magnetic resonance imaging</i> |
| mRNA | : <i>messenger RNA</i> |
| NF-κB | : <i>nuclear factor kappa beta</i> |
| NGF | : <i>nerve growth factor</i> |
| NK | : <i>natural killer</i> |
| OAINS | : obat anti inflamasi non steroid |
| Obgin | : obstetri dan ginekologi |
| OS | : <i>Ophiocephalus striatus</i> |
| pg | : pikogram |
| PGE2 | : prostaglandin E2 |
| POGI | : Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia |
| POP | : <i>progestin-only pills</i> |

| | |
|--------|---|
| PPDS | : program pendidikan dokter spesialis |
| PSS | : <i>patient satisfaction score</i> |
| RANTES | : <i>Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted</i> |
| rASRM | : <i>revised American Society for Reproductive Medicine criteria</i> |
| RCT | : <i>randomized controlled trial</i> |
| RNA | : <i>ribonucleic acid</i> |
| ROS | : <i>reactive oxygen species</i> |
| RSMH | : RSUP dr. Mohammad Hoesin |
| RSUP | : rumah sakit umum pusat |
| s.d. | : sampai dengan |
| SD | : standar deviasi |
| sIL-6R | : <i>soluble IL-6 receptor</i> |
| SP | : <i>substance P</i> |
| SSP | : sistem saraf pusat |
| T4 | : tiroksin |
| TLRs | : <i>Toll-like receptors</i> |
| TNF | : <i>tumor necrosis factor</i> |
| Treg | : sel T regulator |
| VAOS | : <i>visual analog cosmetic scal</i> |
| VSS | : <i>Vancouver scar scale</i> |
| VAPS | : <i>visual analog pain score</i> |
| VAS | : <i>visual analog scale</i> |
| VEGF | : <i>vascular endothelial growth factor</i> |
| WES | : <i>wound evaluation scale</i> |
| WOMAC | : <i>Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index</i> |

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Endometriosis dianggap sebagai patologi ginekologi, ditandai dengan pertumbuhan jaringan endometrium (kelenjar dan stroma) di luar rahim, terutama di rongga peritoneum, ovarium, dan usus.^{1,2} Insiden penyakit bervariasi, diketahui mempengaruhi 6-10% perempuan usia produktif.^{3,4} Manifestasi klinisnya berupa nyeri panggul kronis, *dismenorrhea*, dan infertilitas, yang merupakan hasil interaksi antara berbagai faktor hormonal, imunologi, dan genetik, dan ditandai dengan peningkatan ekspresi faktor inflamasi dan angiogenesis.⁵⁻⁷

Sitokin IL-6 adalah sitokin multifungsi yang meningkat pada cairan peritoneal dan serum wanita dengan endometriosis. Sitokin IL-6 adalah sitokin yang disekresikan makrofag sebagai respons terhadap kerusakan jaringan sehingga memunculkan respons inflamasi secara sistemik dan dapat ditemukan di berbagai lokasi, termasuk pada cairan peritoneum. Pada endometriosis, inflamasi yang terjadi di peritoneum menyebabkan aktivasi makrofag, yang kemudian pada gilirannya melepaskan IL-6 sebagai penanda inflamasi akibat keberadaan lesi endometriosis. Lesi endometriosis sendiri juga dapat menyekresikan IL-6 sehingga turut menyumbang peningkatan inflamasi pada endometriosis.^{5,6}

Makrofag merupakan sel dominan yang menyekresi IL-6 di cairan peritoneal. Pada endometriosis, IL-6 muncul akibat adanya kerusakan jaringan yang ditandai dengan pelepasan DAMPs, seperti pada lesi endometriosis di peritoneum. Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa makrofag teraktivasi pada cairan peritoneal wanita dengan endometriosis secara signifikan, meningkat jumlahnya dan mengeluarkan lebih banyak sitokin, termasuk IL-6.^{5,8} Penelitian yang dilakukan Li dkk. (2017) menunjukkan bahwa gangguan IL-6 dan reseptornya berkorelasi dengan etiologi endometriosis. Peningkatan *soluble IL-6 receptor* (sIL-6R) pada

cairan peritoneal wanita mendorong perkembangan endometriosis dengan meningkatkan bioaktivitas IL-6.⁵ Kokot dkk. (2021) juga mengungkap bahwa IL-6 dapat menjadi salah satu penanda inflamasi pada serum yang membantu membedakan endometriosis pada tahap-tahap lanjut dan sebagai alat diagnostik. Dalam diskusinya, peneliti menyampaikan bahwa IL-6 memiliki potensi sebagai penanda yang baik dari progresivitas endometriosis dimana konsentrasi serum IL-6 secara signifikan lebih tinggi ditemukan pada endometriosis stadium IV dibandingkan dengan stadium III. Bersama dengan konsentrasi IL-6 yang secara signifikan lebih rendah pada subyek sehat dibandingkan dengan kedua kelompok endometriosis, ini mungkin menunjukkan bahwa konsentrasi IL-6 perlahan meningkat dari tahap awal penyakit dan mencapai tingkat maksimum ketika endometriosis dianggap parah.⁹

Berdasarkan penelitian sebelumnya, kadar serum albumin dianggap mencerminkan status gizi pasien, yang kemudian akan mempengaruhi beberapa faktor, seperti peradangan, sehingga kemungkinan berdampak pada kadar albumin.¹⁰ Sedangkan, *Ophiocephalus striatus* atau dikenal luas sebagai ikan gabus, merupakan salah satu hewan dengan kandungan protein yang tinggi. Konsumsi ekstrak *Ophiocephalus striatus* diketahui dapat meningkatkan konsentrasi albumin, serta sifat anti-inflamasi yang potensial juga dapat menurunkan regulasi, baik produksi sitokin proinflamasi. Apriani dkk (2019) menunjukkan bahwa ekstrak *Ophiocephalus striatus* mampu menurunkan secara signifikan kadar plasma TNF- α dan peningkatan kadar plasma albumin sebelum dan sesudah terapi.¹¹ Selain itu, penelitian yang dilakukan Hasbi dkk (2019) dan Oka dkk. (2019) melaporkan adanya penurunan secara signifikan kadar IL-6 setelah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*, masing-masing pada pasien dengan kaheksia kanker dan ibu nifas dengan ruptur perineum, serta peningkatan kadar plasma albumin.^{12,13}

Nyeri merupakan salah satu gejala utama pada endometriosis dan penyebab utamanya diperkirakan karena proses inflamasi terkait penyakit ini. Bourdel dkk

(2014) mengungkapkan bahwa *visual analog scale* (VAS) adalah skala nyeri yang paling sering digunakan dan paling sesuai untuk pengukuran nyeri endometriosis.¹⁴ Dalam berbagai penelitian, telah diketahui bahwa endometriosis dapat membawa gejala berupa nyeri panggul non-dismenorea kronis, dismenorea berat, disuria, dispareunia, maupun diskezia. Nyeri yang terjadi pada endometriosis diduga kuat terkait dengan inflamasi kronis pada peritoneum sebagaimana teramati pada endometriosis.¹⁵⁻¹⁷ Oleh karena itu, VAS *dismenorrhea* jadi salah satu aspek pengamatan pada penelitian ini. Berdasarkan tinjauan literatur yang telah dilakukan, hingga saat ini belum ada penelitian terkait pemberian suplementasi ekstrak *Ophiocephalus striatus* dan efeknya terhadap wanita dengan endometriosis.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap kadar serum *interleukin 6* dan skor *visual analog scale* (VAS) *dysmenorrhea* pada pasien dengan endometriosis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus* terhadap kadar serum *interleukin 6*, dan skor *visual analog scale* (VAS) *dysmenorrhea* pada pasien dengan endometriosis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui kadar serum *interleukin 6* pada pasien endometriosis sebelum pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*
2. Mengetahui nilai VAS *dysmenorrhea* pada pasien endometriosis sebelum pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*
3. Mengetahui kadar serum *interleukin 6* pada pasien endometriosis setelah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*

4. Mengetahui nilai VAS *dismenorrhea* pada pasien endometriosis setelah pemberian ekstrak *Ophiocephalus striatus*

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar bagi penelitian-penelitian selanjutnya

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Menambah pemahaman dan pengetahuan terhadap penggunaan ekstrak *Ophiocephalus striatus* sebagai terapi tambahan endometriosis.

1.4.3 Manfaat Sosial

1. Menambah pengetahuan terhadap penggunaan ekstrak *Ophiocephalus striatus* sebagai terapi tambahan endometriosis di masyarakat.

1.5 Hipotesis Penelitian

H0: Tidak terdapat perbedaan pada kelompok yang mendapat ekstrak *Ophiocephalus striatus* dibandingkan kontrol pada variabel kadar serum *interleukin 6*, skor *visual analog scale (VAS) dysmenorrhea* pada pasien dengan endometriosis

H1: Terdapat perbedaan pada kelompok yang mendapat ekstrak *Ophiocephalus striatus* dibandingkan kontrol pada variabel kadar serum *interleukin 6*, skor *visual analog scale (VAS) dismenorrhea* pada pasien dengan endometriosis

DAFTAR PUSTAKA

1. Smith RP. Section IX: Adnexal disease. In: Netter's Obstetrics & Gynecology. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 298–300.
2. García-Gómez E, Vázquez-Martínez ER, Reyes-Mayoral C, Cruz-Orozco OP, Camacho-Arroyo I, Cerbón M. regulation of inflammation pathways and inflammasome by sex steroid hormones in endometriosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;10:1–12.
3. Anastasiu CV, Moga MA, Neculau AE, Bălan A, Scârnciu I, Dragomir RM, et al. Biomarkers for the noninvasive diagnosis of endometriosis: State of the art and future perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1–24.
4. Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI). Konsensus tatalaksana nyeri endometriosis. *POGI*; 2017. p. 11–2.
5. Li S, Fu X, Wu T, Yang L, Hu C, Wu R. Role of interleukin-6 and its receptor in endometriosis. *Med Sci Monit*. 2017;23:3801–7.
6. Márki G, Bokor A, Rigó J, Rigó A. Physical pain and emotion regulation as the main predictive factors of health-related quality of life in women living with endometriosis. *Hum Reprod*. 2017;32(7):1432–8.
7. Zheng W, Cao L, Xu Z, Ma Y, Liang X. Anti-angiogenic alternative and complementary medicines for the treatment of endometriosis: A review of potential molecular mechanisms. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018:1–10.
8. Kang YJ, Jeung IC, Park A, Park YJ, Jung H, Kim TD, et al. An increased level of IL-6 suppresses NK cell activity in peritoneal fluid of patients with endometriosis via regulation of SHP-2 expression. *Hum Reprod*. 2014;29(10):2176–89.
9. Kokot I, Piwowar A, Marcin J. Diagnostic significance of selected serum inflammatory markers in women with advanced endometriosis. 2021.
10. Hasan A, Rahim A, Afzal M, Naveed AK, Ayub S, Jahan S. Serum albumin and C3 complement levels in endometriosis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29(8):702–5.
11. Apriani A, Dairion G, Senior T. Pengaruh pemberian ekstrak ophiocephalus striatus terhadap kadar Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) serum pada pasien kaheksia kanker. Medan: Univeristas Sumatera Utara; 2019.
12. Hasbi M, Dairion G, Henny S. Pengaruh pemberian ekstrak ophiocephalus striatus dengan kadar Interleukin-6 (Il-6) serum pada pasien kaheksia kanker. Medan: Universitas Sumatera Utara; 2019.
13. Oka IA. Pengaruh pemberian ekstrak ikan gabus terhadap kadar Interleukin – 6 pada ibu nifas dengan rupture perineum. *Voice Midwifery*. 2018;5(07):65–72.

14. Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: How to choose a scale? *Hum Reprod Update*. 2015;21(1):136–52.
15. Vermeulen N, Abrao MS, Einarsson JI, Horne AW, Johnson NP, Lee TTM, et al. Endometriosis classification, staging and reporting systems: a review on the road to a universally accepted endometriosis classification. *Hum Reprod Open*. 2021;2021(4):1–28.
16. Gruber TM, Mechsner S. Pathogenesis of endometriosis: The origin of pain and subfertility. 2021;1–14.
17. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol*. 1927;3(2):93–110.
18. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol*. 1984 Aug;64(2):151–4.
19. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98(3):19–25.
20. Sachedina A, Todd N. dysmenorrhea, endometriosis and chronic pelvic pain in adolescents. *Curr Opin Pediatr*. 2020;12:7–17.
21. Fauconnier A, Fritel X, Chapron C. Relations entre endométriose et algie pelvienne chronique : quel est le niveau de preuve ? Endometriosis and pelvic pain: Epidemiological evidence of the relationship and implications. *Gynecol Obstet Fertil*. 2009;37:57–69.
22. Triolo O, Simone A, Sturlese E. Chronic pelvic pain in endometriosis: An overview. *J Pain Res*. 2013;5(3):153–63.
23. Maddern J, Grundy L, Castro J, Brierley SM. Pain in endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2020 Oct;14:1–16.
24. Kapoor R, Stratopoulou CA, Dolmans MM. Pathogenesis of endometriosis: New insights into prospective therapies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):1–14.
25. Forster R, Sarginson A, Velichkova A, Hogg C, Dorning A, Horne AW, et al. Macrophage-derived insulin-like growth factor-1 is a key neurotrophic and nerve-sensitizing factor in pain associated with endometriosis. *J Pathol*. 2021;1–13.
26. Delbandi A, Mahmoudi M, Shervin A, Heidari S, Kolahdouz-Mohammadi R. Evaluation of apoptosis and angiogenesis in ectopic and eutopic stromal cells of patients with endometriosis compared to non-endometriotic controls. *J Biol Chem*. 2020;1–9.

27. Yu X, Wang Y, Tan X, Li M. Upregulation of fibroblast growth factor 2 contributes to endometriosis through SPRYs/DUSP6/ERK signaling pathway. *Acta Histochem.* 2021;123(5):151749.
28. Akoum A, Metz CN, Al-akoum M, Kats R. Macrophage migration inhibitory factor expression in the intrauterine endometrium of women with endometriosis varies with disease stage, infertility status, and pelvic pain. *J Reprod Immunol.* 2006;85(5):1–10.
29. Akoum A, Kong J, Metz C, Beaumont M. Spontaneous and stimulated secretion of monocyte chemotactic protein-1 and macrophage migration inhibitory factor by peritoneal macrophages in women with and without endometriosis. *J Reprod Immunol.* 2002;77(5):1–10.
30. Zhang X, Mu L, Lin C. Association between macrophage migration inhibitory factor in the endometrium and estrogen in endometriosis. *J Endocrinol.* 2015;787–91.
31. Jeung I, Cheon K, Kim M. Decreased cytotoxicity of peripheral and peritoneal natural killer cells in endometriosis. *J Reprod Immunol.* 2016;1–10.
32. Machairiotis N, Vasilakaki S, Thomakos N. Inflammatory mediators and pain in endometriosis: A systematic review. *Biomedicines.* 2021;9(1):1–18.
33. Malvezzi H, Hernandez C, Piccinato CA, Podgaec S. Interleukin in endometriosis-associated infertility-pelvic pain: Systematic review and meta-analysis. *Reproduction.* 2019;158(1):1–12.
34. González-Ramos R, Van Langendonck A, Defrre S, Lousse JC, Colette S, Devoto L, et al. Involvement of the nuclear factor- κ B pathway in the pathogenesis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2010;94(6):1985–94.
35. Peng B, Alotaibi FT, Sediqi S, Bedaiwy MA, Yong PJ. Role of interleukin-1 β in nerve growth factor expression, neurogenesis and deep dyspareunia in endometriosis. *Hum Reprod.* 2021;35(4):901–12.
36. Sikora J, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Association of the precursor of Interleukin-1 β and peritoneal inflammation—Role in pathogenesis of endometriosis. *J Clin Lab Anal.* 2016;30(6):831–7.
37. Zhuang M, Cao Y, Shi Y, Yu L, Niu Y, Zhang T, et al. *Caulis sargentodoxae* prescription plays a therapeutic role with decreased inflammatory cytokines in peritoneal fluid in the rat endometriosis model. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020:1–9.
38. Wang XQ, Hu M, Chen JM, Sun W, Zhu MB. Effects of gene polymorphism and serum levels of IL-2 and IL-6 on endometriosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(9):4635–41.
39. Qiu XM, Lai ZZ, Ha SY, Yang HL, Liu LB, Wang Y, et al. IL-2 and IL-27 synergistically promote growth and invasion of endometriotic stromal cells by

- maintaining the balance of IFN- γ and IL-10 in endometriosis. *Reprod.* 2020;159(3):251–60.
40. El-Zayadi AA, Mohamed SA, Arafa M, Mohammed SM, Zayed A, Abdelhafez MS, et al. Anti-IL-6 receptor monoclonal antibody as a new treatment of endometriosis. *Immunol Res.* 2020;68(6):389–97.
 41. Wang F, Wang H, Jin D, Zhang Y. Serum miR-17, IL-4, and IL-6 levels for diagnosis of endometriosis. *Medicine (United States).* 2018;97(24):4–8.
 42. Invitti AL, Schor E, Parreira RM, Kopelman A, Kamergorodsky G, Gonçalves GA, et al. Inflammatory cytokine profile of co-cultivated primary cells from the endometrium of women with and without endometriosis. *Mol Med Rep.* 2018;18(2):1287–96.
 43. Wu G, Bersinger NA, Mueller MD, von Wolff M. Intrafollicular inflammatory cytokines but not steroid hormone concentrations are increased in naturally matured follicles of women with proven endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(3):357–64.
 44. Miller JE, Monsanto SP, Ahn SH, Khalaj K, Fazleabas AT, Young SL, et al. Interleukin-33 modulates inflammation in endometriosis. *Sci Rep.* 2017;7(1):1–11.
 45. Ono Y, Yoshino O, Hiraoka T, Akiyama I, Sato E, Ito M, et al. IL-33 exacerbates endometriotic lesions via polarizing peritoneal macrophages to M2 subtype. *Reprod Sci.* 2020;27(3):869–76.
 46. Santulli P, Borghese B, Chouzenoux S, Vaiman D, Borderie D, Streuli I, et al. Serum and peritoneal interleukin-33 levels are elevated in deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 2012;27(7):2001–9.
 47. Wang X, Ma Z, Song N. Inflammatory cytokines and peritoneal fluid flora in endometriosis patients. 2018;2513–8.
 48. Iwabe T, Harada T, Tsudo T, Nagano Y, Yoshida S, Tanikawa M, et al. Tumor necrosis factor- α promotes proliferation of endometriotic stromal cells by inducing interleukin-8 gene and protein expression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):824–9.
 49. Grund EM, Kagan D, Cam AT, Zeitvogel A, Starzinski-Powitz A, Nataraja S, et al. Tumor necrosis factor- α regulates inflammatory and mesenchymal responses via mitogen-activated protein kinase kinase, p38, and nuclear factor κ B in human endometriotic epithelial cells. *Mol Pharmacol.* 2008;73(5):1394–404.
 50. Malutan AM, Drugan T, Costin N, Ciortea R, Bucuri C, Rada MP, et al. Pro-inflammatory cytokines for evaluation of inflammatory status in endometriosis. *Cent Eur J Immunol.* 2015;40(1):96–102.
 51. Jiang J, Jiang Z, Xue M. Serum and peritoneal fluid levels of interleukin-6 and interleukin-37 as biomarkers for endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(7):571–5.

52. Donnez J, Cacciottola L. Endometriosis: An inflammatory disease that requires new therapeutic options. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3).
53. Scholl B, Bersinger NA, Kuhn A, Mueller MD. Correlation between symptoms of pain and peritoneal fluid inflammatory cytokine concentrations in endometriosis. 2009 Nov;25:701–6.
54. Gardella B, Dominoni M, Gritti A, Arrigo A, Antonucci S, Carletti GV, et al. Endometriosis pain and epithelial neutrophil activating peptide-78 levels. *Sci Rep.* 2022;12(1):1–7.
55. American Society for Reproductive Medicine. revised american society for reproductive medicine classification of endometriosis: 1996. Elsevier Science Inc. 1997;67(5):298–9.
56. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018;4(1).
57. Teylinov, RA. Albumin Human. Elsevier Science Inc. 2023;1
58. Prescribers' Digital Reference. Albumin human. *Farmacology of Albumin.* Elsevier Science Inc. 2023;1
59. Omar J, Shafii N, Zainan AE, Sirajudeen KNS, Abdullah MR. Evaluation of wound healing biomarkers of interleukin 6 (Il-6), vascular endothelial growth factor (VEGF) and matrix metalloproteinases 9 (MMP-9) in post lower segment caesarean section (LSCS) patients consuming channa striatus extract. *Bangladesh J Med Sci.* 2020;19(3):520–6.
60. Mulyana R, Setiati S, Martini RD, Harimurti K, Dwimartutie N. The effect of *Ophiocephalus striatus* extract on the levels of IGF-1 and albumin in elderly patients with hypoalbuminemia. *Acta Med Indones.* 2017;49(4):4863–6.
61. Prastari C, Yasni S, Nurilmala M. Characterization of snakehead fish protein that's potential as antihyperglykemik. *J Pengolah Has Perikan Indones.* 2017;20(2):413.
62. Khoirunnisa AA, Mustafa A, Rahman N. Effect of giving snakehead fish extract (*Channa striata*) on albumin levels, neutrophil, and lymphocyte in hypoalbuminemia patients. *J Local Ther.* 2022:20.
63. Sahid NA, Hayati F, Rao CV, Ramely R, Sani I, Dzulkarnaen A, et al. Snakehead consumption enhances wound healing? From tradition to modern clinical practice: A prospective randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018.
64. Permatasari TAE, Ernirita, Kurniaty I, Widakdo G. Nutritional and microbiological characteristics of snakehead fish flour (*Channa striata*) and its modification as weight enhancing supplements for children with tuberculosis. *Food Sci Technol (United States).* 2021;9(3):45–57.

65. Azidah AK, Arifah AK, Roslida AH, Mat Jais AM, Omar J, Sadagatullah AN, et al. A randomized, double-blind study comparing multiple doses of *Channa striatus* supplementation for knee osteoarthritis. *Orient Pharm Exp Med*. 2017;17(4):345–54.
66. Ab Wahab SZ, Abdul Kadir A, Nik Hussain NH, Omar J, Yunus R, Baie S, et al. The effect of *Channa striatus* (Haruan) extract on pain and wound healing of post-lower segment caesarean section women. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2015;2015.
67. Bakar MRA, Kadir AA, Wahab SZA, Karim AHA, Hussain NHN, Noor NM, et al. Randomized controlled trial on the effect of *Channa striatus* extract on measurement of the uterus, pulsatility index, resistive index of uterine artery and superficial skin wound artery in post lower segment caesarean section women. *PLoS One*. 2015;10(7):1–11.
68. Dwijayanti DR, Sasmito Djati M, Ibrahim M, Rifa'i M. The potential of VipAlbumin® to chronic inflammation in type 2 diabetes mellitus Balb/C mice model. *Am J Immunol*. 2015;11(2):56–67.
69. Akmelia C, Agustiansyah P, Saleh AZ, Theodorus. Efficacy of *Channa striata* extract capsule (VipAlbumin®) for serum albumin level and wound healing postradical hysterectomy in cervical cancer patients. *Indones J Obstet Gynecol*. 2021;9(3):149–52.
70. Whitehead AL, Julious SA, Cooper CL, Campbell MJ. Estimating the sample size for a pilot randomised trial to minimise the overall trial sample size for the external pilot and main trial for a continuous outcome variable. *Stat Methods Med Res*. 2016;25(3):1057–73.
71. Sentilhes L, Daniel V, Deneux-Tharoux C. TRAAP2-TRANexamic Acid for Preventing postpartum hemorrhage after cesarean delivery: A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial- A study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Jan 31;20(1):1–11.
72. Pratiwi AT. The potency of snakehead fish (*Ophiocephalus striatus*) for increasing albumin levels of hypoalbuminemia patients. 2021.
73. Sarria-Santamera A, Orazumbekova B, Terzic M, Issanov A, Chaowen C, Asúnsolo-Del-barco A. Systematic review and meta-analysis of incidence and prevalence of endometriosis. *Healthcare (Switzerland)*. 2021;9(3).
74. Zhang S, Gong TT, Wang HY, Zhao YH, Wu QJ. Global, regional, and national endometriosis trends from 1990 to 2017. *Ann NY Acad Sci*. 2021 Jan 27;1484(1):90–101.
75. Williams C, Long AJ, Noga H, Allaire C, Bedaiwy MA, Lisonkova S, et al. East and South East Asian ethnicity and moderate-to-severe endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019 Mar 1;26(3):507–15.

76. Haas D, Chvatal R, Reichert B, Renner S, Shebl O, Binder H, et al. Endometriosis: A premenopausal disease Age pattern in 42,079 patients with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Sep;286(3):667–70.
77. 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*. 2019 Apr 1;220(4):354.e1-354.e12.
78. Surrey E, Soliman AM, Trenz H, Blauer-Peterson C, Sluis A. Impact of endometriosis diagnostic delays on healthcare resource utilization and costs. *Adv Ther*. 2020 Mar 20;37(3):1087–99.
79. Ghai V, Jan H, Shakir F, Haines P, Kent A. Diagnostic delay for superficial and deep endometriosis in the United Kingdom. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2020 Jan 2;40(1):83–9.
80. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):659–67.
81. Tomassetti C, D’Hooghe T. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;51:25–33.
82. Haydardedeoglu B, Zeyneloglu HB. The impact of endometriosis on fertility. *Womens Health*. 2015;11:619–23.
83. Liu Y, Zhang W. Association between body mass index and endometriosis risk: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Jul 18;8(29):46928–36.
84. Jenabi E, Khazaei S, Veisani Y. The association between body mass index and the risk of endometriosis: A meta-analysis. *J Endometriosis Pelvic Pain Disorders*. 2019;11:55–61.
85. Howard FM. Endometriosis and mechanisms of pelvic pain. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009;16:540–50.
86. Chiantera V, Abesadze E, Mechsner S. How to understand the complexity of endometriosis-related pain. *J Endometriosis Pelvic Pain Disorders*. 2017;9:30–8.
87. McKinnon BD, Bertschi D, Bersinger NA, Mueller MD. Inflammation and nerve fiber interaction in endometriotic pain. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26:1–10.
88. Maddern J, Grundy L, Castro J, Brierley SM. Pain in endometriosis. *Front Cell Neurosci*. 2020;14.
89. Martínez S, Garrido N, Coperias JL, Pardo F, Desco J, García-Velasco JA, et al. Serum interleukin-6 levels are elevated in women with minimal-mild endometriosis. *Hum Reprod*. 2007;22(3):836–42.

90. Malvezzi H, Hernandez C, Piccinato CA, Podgaec S. Interleukin in endometriosis-associated infertility-pelvic pain: systematic review and meta-analysis. *Reprod.* 2019 Jul;158(1):1–12.
91. Mu F, Harris HR, Rich-Edwards JW, Hankinson SE, Rimm EB, Spiegelman D, et al. A prospective study of inflammatory markers and risk of endometriosis. *Am J Epidemiol.* 2018 Mar 1;187(3):515–22.
92. Burns KA, Thomas SY, Hamilton KJ, Young SL, Cook DN, Korach KS. Early endometriosis in females is directed by immune-mediated estrogen receptor α and IL-6 cross-talk. *Endocrinology.* 2018 Jan 1;159(1):103–18.
93. Song Y, Su RW, Joshi NR, Kim TH, Lessey BA, Jeong JW, et al. Interleukin-6 (IL-6) activates the Notch1 signaling pathway through E-proteins in endometriotic lesions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 May 1;105(5).
94. Ferreira RA, Vieira CS, Rosa-e-Silva JC, Sá Rosa-e-Silva ACJ, Nogueira AA, Ferriani RA. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on cardiovascular risk markers in patients with endometriosis: a comparative study with the GnRH analogue. *Contraception.* 2010 Feb;81(2):117–22.
95. Iwabe T, Harada T, Sakamoto Y, Iba Y, Horie S, Mitsunari M, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment reduced serum interleukin-6 concentrations in patients with ovarian endometriomas. *Fertil Steril.* 2003 Aug;80(2):300–4.
96. Bayoglu Tekin Y, Guven S, Kirbas A, Kalkan Y, Tumkaya L, Guvendag Guven ES. Is resveratrol a potential substitute for leuprolide acetate in experimental endometriosis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Jan 1;184:1–6.
97. Wu HM, Chang HM, Leung PCK. Gonadotropin-releasing hormone analogs: mechanisms of action and clinical applications in female reproduction. *Front Neuroendocrinol.* 2021;60.
98. Brunton LLKBC. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 1st ed. New York: McGraw Hill LLC; 2023.
99. Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. GnRH agonists vs antagonists. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21:57–65.
100. Ortmann O, Weiss JM, Diedrich K. Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH agonists: mechanisms of action. *Reprod Biomed Online.* 2002;5 Suppl 1:1–7.
101. Hoffman BL, Schorge JO, Halvorson LM, Hamid CA, Corton MM, Schaffer JI. *Williams Gynecology.* 4th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2020.
102. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Nakashima M, Ishimaru T, et al. Cell proliferation effect of GnRH agonist on pathological lesions of women with endometriosis, adenomyosis and uterine myoma. *Hum Reprod.* 2010;25(11):2878–90.

103. Meresman GF, Bilotas M, Buquet RA, Barañao RI, Sueldo C, Tesone M. Gonadotropin-releasing hormone agonist induces apoptosis and reduces cell proliferation in eutopic endometrial cultures from women with endometriosis. *Fertil Steril*. 2003 Sep;80:702–7.
104. Schlaff WD, Carson SA, Luciano A, Ross D, Bergqvist A. Subcutaneous injection of depot medroxyprogesterone acetate compared with leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Fertil Steril*. 2006 Feb;85(2):314–25.
105. Crosignani PG, Luciano A, Ray A, Bergqvist A. Subcutaneous depot medroxyprogesterone acetate versus leuprolide acetate in the treatment of endometriosis-associated pain. *Hum Reprod*. 2006;21(1):248–56.
106. Guzick DS, Huang LS, Broadman BA, Nealon M, Hornstein MD. Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain. *Fertil Steril*. 2011 Apr;95(5):1568–73.
107. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Detailed analysis of a randomized, multicenter, comparative trial of dienogest versus leuprolide acetate in endometriosis. *Int J Gynecol Obstet*. 2012;117(3):228–33.
108. Abdou AM, Ammar IMM, Alnemr AAA, Abdelrhman AA. Dienogest versus leuprolide acetate for recurrent pelvic pain following laparoscopic treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol India*. 2018 Aug 1;68(4):306–13.
109. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: A 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod*. 2010;25(3):633–41.
110. Ács N, O'Brien C, Jiang P, Burke J, Jimenez R, Garner E, et al. Treatment of endometriosis-associated pain with elagolix, an oral GnRH antagonist: results from a phase 2, randomized controlled study. *J Endometr*. 2015 Apr 1;7(2):56–62.
111. Nelson JS, Grande TC, Wilson MVH. *Fishes of the World*. 5th ed. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc.; 2016.
112. Hastings PA, Walker Jr. HJ, Galland GR. *Fishes: A guide to their diversity*. Oakland: University of California Press; 2014.
113. Shafri MM, Manan AM. Therapeutic potential of the haruan (*Channa striatus*): from food to medicinal uses. *Malays J Nutr*. 2012;18.
114. Manan A, Jais M, McCulloch R, Croft K. Fatty acid and amino acid composition of haruan and its potential role in wound healing. *J Gen Pharmacol*. 1994;25.
115. Sahid NA, Hayati F, Rao CV, Ramely R, Sani I, Dzulkarnaen A, et al. Snakehead consumption enhances wound healing? From tradition to modern clinical practice: A prospective randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018;2018.

116. Lee VLL, Choo BKM, Norazit A, Noor SM, Shaikh MF. *Channa striatus* in inflammatory conditions: A systematic review. *Front Pharmacol*. 2022;13.
117. Sivaraman K, Shanthi C. Role of fish collagen hydrolysate in attenuating inflammation—An in vitro study. *J Food Biochem*. 2021 Sep;45(9).
118. Elmaidomy AH, Mohamed EM, Aly HF, Younis EA, Shams SGE, Altemani FH, et al. Anti-inflammatory and antioxidant properties of *Malapterurus electricus* skin fish methanolic extract in arthritic rats: therapeutic and protective effects. *Mar Drugs*. 2022 Oct 1;20(10).
119. Moon Y, Pestka JJ. Deoxynivalenol-induced mitogen-activated protein kinase phosphorylation and IL-6 expression in mice suppressed by fish oil. *J Nutr Biochem*. 2003;14(12):717–26.
120. Pilon G, Ruzzin J, Rioux LE, Lavigne C, White PJ, Frøyland L, et al. Differential effects of various fish proteins in altering body weight, adiposity, inflammatory status, and insulin sensitivity in high-fat-fed rats. *Metabolism*. 2011 Aug;60(8):1122–30.
121. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol*. 2021;33:127–48.
122. Oeckinghaus A, Hayden MS, Ghosh S. Crosstalk in NF- κ B signaling pathways. *Nat Immunol*. 2011;12:695–708.
123. Nyati KK, Masuda K, Mahabub-Uz Zaman M, Dubey PK, Millrine D, Chalise JP, et al. TLR4-induced NF- κ B and MAPK signaling regulate the IL-6 mRNA stabilizing protein Arid5a. *Nucleic Acids Res*. 2017 Mar 17;45(5):2687–703.
124. Schaper F, Rose-John S. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2015;26:475–87.
125. Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin-6: A masterplayer in the cytokine network. *Oncol (Switz)*. 2020;98:131–7.
126. Wei Y, Liang Y, Lin H, Dai Y, Yao S. Autonomic nervous system and inflammation interaction in endometriosis-associated pain. *J Neuroinflammation*. 2020;17.
127. Zhou YQ, Liu Z, Liu ZH, Chen SP, Li M, Shahveranov A, et al. Interleukin-6: An emerging regulator of pathological pain. *J Neuroinflammation*. 2016;13.
128. Matsuda M, Huh Y, Ji RR. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *J Anesth*. 2019;33:131–9.
129. Del Giudice M, Gangestad SW. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. *Brain Behav Immun*. 2018 May 1;70:61–75.
130. Pinho-Ribeiro FA, Verri WA, Chiu IM. Nociceptor sensory neuron–immune interactions in pain and inflammation. *Trends Immunol*. 2017;38:5–19.

131. Kobayashi H, Yamada Y, Morioka S, Niiro E, Shigemitsu A, Ito F. Mechanism of pain generation for endometriosis-associated pelvic pain. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;289:13–21.
132. Ishak A, Abdul Kadir A, Hoi Ling B, Omar J, Sadagatullah AN, Mohd Noor N. Comparative effectiveness of *Channa striatus* extract versus glucosamine sulphate for the treatment of primary knee osteoarthritis: A randomised controlled trial. *Malays J Pharm Sci.* 2022 Nov 16;20(2):65–77.
133. Sahid NA, Hayati F, Rao CV, Ramely R, Sani I, Dzulkarnaen A, et al. Snakehead consumption enhances wound healing? From tradition to modern clinical practice: A prospective randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018 Jan 14;2018.
134. Chapman CR, Vierck CJ. The transition of acute postoperative pain to chronic pain: An integrative overview of research on mechanisms. *J Pain.* 2017 Apr 1;18(4):359.e1–38.