

TESIS

EFEKTIVITAS *BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELL* TERHADAP PROSES INFLAMASI MELALUI EKSPRESI IL-6 DAN IL-10 PADA MENCIT MODEL ENDOMETRIOSIS



dr. Rafiyandi, Sp.O.G

04023782328004

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 2
PEMINATAN FERTILITAS ENDOKRINOLOGI DAN REPRODUKSI
BAGIAN/DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RS Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2025**

TESIS

EFEKTIVITAS *BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELL* TERHADAP PROSES INFLAMASI MELALUI EKSPRESI IL-6 DAN IL-10 PADA MENCIT MODEL ENDOMETRIOSIS

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



dr. Rafiyandi, Sp.O.G

04023782328004

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 2
PEMINATAN FERTILITAS ENDOKRINOLOGI DAN REPRODUKSI
BAGIAN/DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RS Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2025**

HALAMAN PENGESAHAN

TESIS

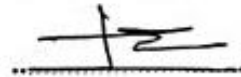
**EFEKTIVITAS *BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELL*
TERHADAP PROSES INFLAMASI MELALUI EKSPRESI IL-6
DAN IL-10 PADA MENCIT MODEL ENDOMETRIOSIS**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Subspesialis fertilitas Endokrinologi Reproduksi

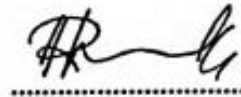
dr. Rafiyandi, Sp.O.G
04023782328004

Palembang, 30 April 2025

Pembimbing I
Dr. dr. Kms. Yusuf Effendi, Sp.O.G, Subsp. F.E.R
NIDK. 8828230017



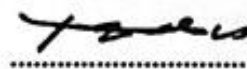
Pembimbing II
Prof. Dr. drh. Widjiati, M.Si
NIP. 196209151990022001



Pembimbing III
dr. Fatimah Usman, Sp.O.G, Subsp. F.E.R
NIP. 1972072100212006



Pembimbing IV
dr. Theodorus, M.Med.Sc
NIP. 196009151989031001



Mengetahui,
Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya



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

HALAMAN PERSETUJUAN

Tesis dengan judul “EFEKTIVITAS *BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELL* TERHADAP PROSES INFLAMASI MELALUI EKSPRESI IL-6 DAN IL-10 PADA MENCIT MODEL ENDOMETRIOSIS” telah dipertahankan dihadapan Tim Penguji Tesis Program Studi Pendidikan Dokter Subspesialis Obstetri dan Ginekologi Program Peminatan Fertilitas Endokrinologi dan Fertilitas Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 30 April 2025.

Tim Penguji Tesis:

Palembang, 15 Mei 2025

Ketua:

Dr. dr. Kms. Yusuf Effendi, Sp.O.G, Subsp. F.E.R
NIDK. 8828230017



Anggota

Prof. dr. Noor Pramono, MmedSc, Sp.O.G, Subsp.F.E.R
NIDN. 8897401019



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



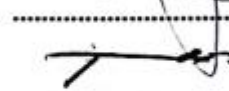
Dr. dr. Rizani Amran, Sp.O.G, Subsp. F.E.R
NIP. 194807091976021001



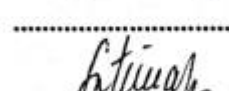
Dr. dr. Heriyadi Manan, Sp.O.G, Subsp. F.E.R, MARS
NIDK. 8817230017



dr. Theodorus, M.Med.Sc
NIP. 196009151989031001



dr. Fatimah Usman, Sp.O.G, Subsp. F.E.R
NIP. 1972072100212006

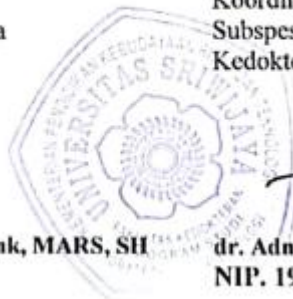


Mengetahui,
Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Koordinator Program Pendidikan Dokter
Subspesialis Obstetri dan Ginekologi Fakultas
Kedokteran Universitas Sriwijaya



dr. Irawan Sastradinata, Sp.O.G, Subsp. Onk, MARS, SH
NIP. 196810181996031002



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

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : dr. Rafiyandi, Sp.O.G

NIM : 04023782328004

Judul : Efektivitas *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* terhadap Proses Inflamasi melalui Ekspresi IL-6 dan IL-10 pada Mencit Model 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, 30 April 2024



dr. Rafiyandi, Sp.OG

ABSTRAK

EFEKTIVITAS *BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELL* TERHADAP PROSES INFLAMASI MELALUI EKSPRESI IL-6 DAN IL-10 PADA MENCIT MODEL ENDOMETRIOSIS

Latar Belakang: Endometriosis merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan keberadaan jaringan endometrium di luar rongga endometrium. Sistem imunologi diketahui berperan dalam patogenesis endometriosis termasuk sitokin pro-inflamasi IL-6, dan sitokin anti-inflamasi IL-10. Dengan metode terapi saat ini baik terapi operatif maupun hormonal termasuk Dienogest, angka kekambuhan endometriosis tetap tinggi sehingga diperlukan mencari modalitas terapi lain. *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* (BMMSC) merupakan *stem cell* multipoten yang bersifat imunomodulator sehingga diharapkan dapat bermanfaat sebagai terapi endometriosis.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan membuktikan efektivitas pemberian BMMSC terhadap penekanan proses inflamasi dengan menurunkan ekspresi IL-6 dan meningkatkan ekspresi IL-10 pada mencit model endometriosis.

Metode: Penelitian ini merupakan *Randomized Controlled Trial* dalam bentuk *in vivo* dengan rancangan *post test only control group design*. Sampel penelitian terdiri dari 32 ekor mencit yang memenuhi kriteria inklusi dan kemudian diinduksi endometriosis selama 14 hari. Sampel dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K), BMMSC *only* (P1), dienogest *only* (P2), dan kombinasi BMMSC + dienogest (P3), kelompok diberikan perlakuan selama 14 hari. Pada hari ke 29 dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk menilai ekspresi IL-6 dan IL-10 pada jaringan peritoneum mencit model.

Hasil: Hasil penelitian dengan uji *One-Way Anova* menunjukkan terdapat perbedaan signifikan ekspresi IL-6 antara kelompok ($p < 0,001$), dengan rata-rata ekspresi terendah pada kelompok kombinasi BMMSC + dienogest. Pada ekspresi IL-10 juga didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok ($p < 0,001$), dengan rata-rata ekspresi tertinggi pada kelompok BMMSC + dienogest. Pada pemeriksaan *posthoc* didapatkan bahwa kelompok kombinasi BMMSC + Dienogest paling signifikan menurunkan ekspresi IL-6 dibandingkan kelompok kontrol (MD 2.98; $p < 0,001$). Kombinasi BMMSC dan Dienogest paling signifikan meningkatkan ekspresi IL-10 dibanding kontrol (MD -4,10; $p < 0,001$).

Kesimpulan : BMMSC dan Dienogest berkontribusi terhadap penurunan ekspresi IL-6 dan peningkatan IL-10, dengan efek sinergis lebih besar pada kombinasi kedua terapi tersebut dibandingkan perlakuan tunggal.

Kata kunci : Endometriosis, *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell*, IL-6, IL-10.

ABSTRACT

THE EFFECTIVENESS OF BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELLS ON THE INFLAMMATORY PROCESS THROUGH THE EXPRESSION OF IL-6 AND IL-10 IN ENDOMETRIOSIS MODEL MICE

Background: Endometriosis is a chronic disease characterized by the presence of endometrial tissue outside the endometrial cavity. The immunologic system is known to play a role in the pathogenesis of endometriosis including pro-inflammatory cytokine IL-6, and anti-inflammatory cytokine IL-10. With current treatment methods both operative and hormonal therapy including Dienogest, the recurrence rate of endometriosis remains high, so it is necessary to look for other therapeutic modalities. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell (BMMSC) is a multipotent stem cell that is immunomodulatory so it is expected to be useful as a therapy for endometriosis.

Objective: This study aims to prove the effectiveness of BMMSC administration on suppressing the inflammatory process by reducing IL-6 expression and increasing IL-10 expression in endometriosis model mice.

Methods: This study is a Randomized Controlled Trial in vivo with post test only control group design. The research sample consisted of 32 mice that met the inclusion criteria and then induced endometriosis for 14 days. The samples were divided into 4 groups: negative control group (K), BMMSC only (P1), dienogest only (P2), and a combination of BMMSC + dienogest (P3), the groups were treated for 14 days. On day 29, immunohistochemical examination was carried out to assess the expression of IL-6 and IL-10 in the peritoneal tissue of model mice.

Results: The results of One-Way Anova test showed there was a significant difference in IL-6 expression between groups ($p < 0.001$), with the lowest expression rate in the BMMSC + dienogest combination group. In IL-10 expression, there was also a significant difference between groups ($p < 0.001$), with the highest expression rate in the BMMSC + dienogest group. In the posthoc test, it was found that the BMMSC + Dienogest combination group most significantly reduced IL-6 expression compared to the control group (MD 2.98; $p < 0.001$). The combination of BMMSC and Dienogest most significantly increased IL-10 expression compared to the control (MD -4.10; $p < 0.001$).

Conclusion: BMMSC and Dienogest contributed to a decrease in IL-6 and an increase in IL-10 expression, with a greater synergistic effect in the combination than the monotherapy.

Keywords: Endometriosis, Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell, IL-6, IL-10.

RINGKASAN

**EFEKTIVITAS *BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELL*
TERHADAP PROSES INFLAMASI MELALUI EKSPRESI IL-6
DAN IL-10 PADA MENCIT MODEL ENDOMETRIOSIS**

Karya tulis ilmiah berupa tesis, 30 April 2025

Endometriosis merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan keberadaan jaringan endometrium di luar rongga endometrium. Sistem imunologi diketahui berperan dalam patogenesis endometriosis termasuk sitokin pro-inflamasi IL-6 yang berperan dalam nyeri kronis, dan sitokin anti-inflamasi IL-10 yang merupakan anti-inflamasi kuat. Dengan metode terapi saat ini baik terapi operatif maupun hormonal termasuk Dienogest, angka kekambuhan endometriosis tetap tinggi sehingga diperlukan untuk mencari modalitas terapi lain. *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* (BMMSC) merupakan *stem cell* multipoten yang bersifat imunomodulator sehingga diharapkan dapat bermanfaat sebagai terapi endometriosis. Penelitian ini bertujuan membuktikan efektivitas pemberian BMMSC terhadap penekanan proses inflamasi dengan menurunkan ekspresi IL-6 dan meningkatkan ekspresi IL-10 pada mencit model endometriosis.

Penelitian ini merupakan *Randomized Controlled Trial* dalam bentuk *in vivo* dengan rancangan *post test only control group design* yang dilakukan mulai November 2024 – Maret 2025. Sampel terdiri dari 32 ekor mencit yang memenuhi kriteria inklusi dan kemudian diinduksi endometriosis selama 14 hari. Sampel dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K), BMMSC *only* (P1), dienogest *only* (P2), dan kombinasi BMMSC + dienogest (P3), kelompok diberikan perlakuan selama 14 hari. Pada hari ke-29 dilakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk menilai ekspresi IL-6 dan IL-10 pada jaringan peritoneum mencit model.

Hasil penelitian dengan uji *One-Way Anova* menunjukkan terdapat perbedaan signifikan ekspresi IL-6 antara kelompok ($p < 0,001$), dengan rata-rata ekspresi terendah pada kelompok kombinasi BMMSC + dienogest. Pada ekspresi IL-10 juga didapatkan perbedaan signifikan antara kelompok ($p < 0,001$), dengan rata-rata ekspresi tertinggi pada kelompok BMMSC + dienogest. Pada pemeriksaan *posthoc* didapatkan bahwa kelompok kombinasi BMMSC + Dienogest paling signifikan menurunkan ekspresi IL-6 dibandingkan kelompok kontrol (MD 2.98; $p < 0,001$). Kombinasi BMMSC dan Dienogest paling signifikan meningkatkan ekspresi IL-10 dibanding kontrol (MD -4,10; $p < 0,001$).

Kesimpulan dari penelitian ini adalah bahwa BMMSC dan Dienogest berkontribusi terhadap penurunan ekspresi IL-6 dan peningkatan IL-10, dengan efek sinergis lebih besar pada kombinasi kedua terapi tersebut dibandingkan perlakuan tunggal. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menilai keamanan dan efektivitasnya pada manusia sebagai terapi endometriosis.

Kata kunci : Endometriosis, *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell*, IL-6, IL-10.

SUMMARY

**THE EFFECTIVENESS OF BONE MARROW MESENCHYMAL STEM
CELLS ON THE INFLAMMATORY PROCESS THROUGH
THE EXPRESSION OF IL-6 AND IL-10 IN
ENDOMETRIOSIS MODEL MICE**

Scientific paper in the form of a thesis, April 2025

Endometriosis is a chronic disease characterized by the presence of endometrial tissue outside the endometrial cavity. The immunologic system is known to play a role in the pathogenesis of endometriosis including the pro-inflammatory cytokine IL-6 which plays a role in chronic pain, and the anti-inflammatory cytokine IL-10 which is a potent anti-inflammatory. With the current treatment methods of both operative and hormonal therapy including Dienogest which is widely used today, the recurrence rate of endometriosis remains high hence the need to look for other treatment modalities. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell (BMMSC) is a multipotent stem cell that has immunomodulatory properties so it is expected to be useful as a therapy for endometriosis. This study aims to prove the effectiveness of BMMSC administration on suppressing the inflammatory process by reducing IL-6 expression and increasing IL-10 expression in endometriosis model mice.

This study is a Randomized Controlled Trial in the form of in vivo with a post test only control group design conducted from November 2024 - March 2025. The sample consisted of 32 mice that met the inclusion criteria and then induced endometriosis for 14 days. The samples were divided into 4 groups, namely the negative control group (K), BMMSC only (P1), dienogest only (P2), and a combination of BMMSC + dienogest (P3), the groups were treated for 14 days. On the 29th day, immunohistochemical examination was carried out to assess the expression of IL-6 and IL-10 in the peritoneal tissue of model mice.

The results of One-Way Anova test showed there was a significant difference in IL-6 expression between groups ($p < 0.001$), with the lowest expression rate in the BMMSC + dienogest combination group. In IL-10 expression, there was also a significant difference between groups ($p < 0.001$), with the highest expression rate in the BMMSC + dienogest group. In the posthoc test, it was found that the BMMSC + Dienogest combination group most significantly reduced IL-6 expression compared to the control group (MD 2.98; $p < 0.001$). The combination of BMMSC and Dienogest most significantly increased IL-10 expression compared to the control (MD -4.10; $p < 0.001$). The conclusion of this study was that BMMSCs and Dienogest contributed to a decrease in IL-6 expression and an increase in IL-10, with a greater synergistic effect in the combination of the two therapies than the single treatment. Further research is needed to assess their safety and effectiveness as a therapy for endometriosis in humans.

Keywords: Endometriosis, Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell, IL-6, IL-10.

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS
AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

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

Nama : Rafiyandi
NIM : 04023782328004
Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis 2 Obstetri Ginekologi
Peminatan Fertilitas Endokrinologi Reproduksi
Fakultas : Kedokteran Universitas Sriwijaya
Jenis Karya : Tesis

demikian pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya Hak **Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

“Efektivitas *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* terhadap Proses Inflamasi melalui Ekspresi IL-6 dan IL-10 pada Mencit Model Endometriosis”

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Palembang, 30 April 2025

Yang menyatakan,



Rafiyandi

LEMBAR PERSEMBAHAN

“ Dan engkau akan melihat gunung-gunung, yang engkau kira tetap berdiri di tempatnya, padahal dia berjalan seperti awan berjalan” (QS. An-Naml: 88)

Teruntuk istri dan anak-anakku, terima kasih atas doa, dukungan, serta semangat yang kalian berikan kepada abi. Kalian selalu menjadi motivasi terbesar atas kerja keras yang abi lakukan.

Teruntuk orang tua dan saudara-saudaraku, terima kasih atas doa, cinta, kasih sayang, dan restu yang tiada henti kepada saya.

Kupersembahkan karya ini untuk kalian.
Terima Kasih

KATA PENGANTAR



Puji syukur penulis panjatkan ke-Hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, hidayah dan karunia-Nya, shalawat serta salam semoga tetap tercurahkan kepada Nabi akhir zaman Muhammad SAW, keluarga, sahabat dan kita semua, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul “Efektivitas *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* terhadap Proses Inflamasi melalui Ekspresi IL-6 dan IL-10 pada Mencit Model 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 mohon ampun. Dalam menyelesaikan tesis ini, penulis mendapatkan bimbingan serta bantuan. Teriring rasa hormat dan terimakasih yang sebesar- besarnya penulis sampaikan kepada:

1. Kepada istriku tercinta, dr. Nuttidia Sepdwikawati dan anak-anakku tersayang Natira Raisyah dan Rakha Yusuf Alrafisky, terimakasih atas bantuan, perhatian, kesabaran, keikhlasan, nasehat, dukungan, kasih dan sayang yang kalian berikan selama ini.
2. Kepada kedua orang tuaku Kol. Purn. Sofiyan, SH, AHT dan Ralang Hartati, SH, MHum., serta kedua mertuaku dr. Sigit Priohutomo, MPH dan Delwati Tasir, BSc yang selalu menguatkan, mendukung, mendoakan dan mencintai penulis dengan cinta kasih yang begitu besar. Dan kepada saudara-saudaraku terimakasih banyak atas bantuan, kesabaran, dukungan, semangat, dan doanya selama ini.
3. Yang terhormat Rektor Universitas Sriwijaya dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, yang telah memberikan kesempatan dan mengizinkan kepada penulis untuk belajar menggali ilmu pengetahuan

dan menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

4. Yang terhormat Direktur RSUP Dr. 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 Dr. dr. Patiyus Agustiansyah, Sp.OG, Subsp.Onk, MARS selaku Ketua KSM Obstetri dan Ginekologi, dr. Irawan Sastradinata, Sp.OG, Subsp.Onk, S.H, MARS selaku Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi, Dr. dr. Heriyadi Manan, Sp.OG, Subsp. FER, MARS selaku Koordinator Program Studi Dokter SubSpesialis Fertilitas Endokrin dan Reproduksi, Dr. dr. Rizani Amran, Sp.OG, subsp FER dan Dr. dr. Yusuf Effendi, Sp.OG, Subsp FER yang telah banyak memberikan kesempatan, waktu, dan pikiran dalam mendidik dan membimbing penulis.
6. Yang terhormat para pembimbing dan penguji tesis ini, yaitu: Dr. dr. Kms. Yusuf Effendi, Sp.O.G, Subsp. F.E.R, Prof. dr. Noor Pramono, MmedSc, Sp.O.G, Subsp.F.E.R, Prof. Dr. drh. Widjiati, M.Si, Dr. dr. Rizani Amran, Sp.O.G, Subsp. F.E.R, Dr. dr. Heriyadi Manan, Sp.O.G, Subsp. F.E.R, MARS, dr. Theodorus, M.Med, Sc, dr. Fatimah Usman, Sp.O.G, Subsp. F.E.R yang telah meluangkan waktu dan pikirannya untuk membimbing penulis dalam melakukan penelitian ini sampai selesai dalam bentuk sebuah Tesis.
7. Yang terhormat seluruh staf ITD (*Institute Tropical Disease*) dan Laboratorium Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga Surabaya yang telah membantu penulis dalam melakukan penelitian ini sampai selesai.
8. Yang terhormat seluruh staf pengajar Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang telah mendidik, membimbing, dan mengajarkan

keahliannya kepada penulis serta nasehat yang bermanfaat. Semoga menjadi amal bagi guru-guru sekalian.

9. Kepada teman-teman seperjuangan penulis ucapkan banyak terimakasih atas kerjasama dan waktunya selama ini.

Hanya syukur yang penulis dapat rasakan atas semua ilmu dan pengalaman yang telah dilewati dan akhirnya penulis berharap semoga tesis ini bermanfaat dan diridhoi oleh Allah SWT. Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua.

Palembang, 30 April 2025

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, overlapping loops and lines, positioned above the name Rafiyandi.

Rafiyandi

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	Error! Bookmark not defined.
HALAMAN PENGESAHAN	Error! Bookmark not defined.
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
LEMBAR PERSEMBAHAN	x
KATA PENGANTAR.....	xi
DAFTAR ISI	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR LAMPIRAN	xx
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Hipotesis	4
1.5. Manfaat Penelitian	4
1.6. Keaslian Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	Error! Bookmark not defined.
2.1. <i>Stem Cell</i>	Error! Bookmark not defined.
2.2. Endometriosis	Error! Bookmark not defined.
2.3. Peran Sitokin IL-6 dan IL-10 pada Patogenesis Endometriosis	Error! Bookmark not defined.
2.4. Dienogest sebagai Terapi Endometriosis ...	Error! Bookmark not defined.
2.5. Terapi <i>Stem Cell</i> pada Endometriosis	Error! Bookmark not defined.
2.6. Mencit sebagai Hewan Coba	Error! Bookmark not defined.
2.7. Kerangka Teori	Error! Bookmark not defined.
2.8. Kerangka Konsep	Error! Bookmark not defined.
BAB III METODE PENELITIAN.....	Error! Bookmark not defined.
3.1. Jenis Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.

3.3. Populasi, Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	Error! Bookmark not defined.
3.4. Variabel Penelitian	Error! Bookmark not defined.
3.5. Definisi Operasional.....	Error! Bookmark not defined.
3.6. Alat dan Bahan.....	Error! Bookmark not defined.
3.7. Prosedur Kerja	Error! Bookmark not defined.
3.8. Parameter Keberhasilan.....	Error! Bookmark not defined.
3.9. Pengolahan Data dan Analisis Data	Error! Bookmark not defined.
3.10 Rencana Penyajian Data	Error! Bookmark not defined.
3.11 Alur Penelitian	Error! Bookmark not defined.
BAB IV HASIL PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
4.1. Karakteristik BMMSC	Error! Bookmark not defined.
4.2. Karakteristik Sampel	Error! Bookmark not defined.
4.3. Uji Normalitas.....	Error! Bookmark not defined.
4.4. Uji Perbedaan Rerata.....	Error! Bookmark not defined.
4.5. Uji <i>Posthoc</i>	Error! Bookmark not defined.
4.6. Tabulasi Silang.....	Error! Bookmark not defined.
BAB V PEMBAHASAN	Error! Bookmark not defined.
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN	Error! Bookmark not defined.
DAFTAR PUSTAKA.....	7
LAMPIRAN	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1	Hierarki stem cell berdasarkan kemampuan berdiferensiasi.....	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2. 2	Patofisiologi Endometriosis	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2. 3	Skema Lokasi Stem/Progenitor cell	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2. 4	Skema Peran Stem Cell pada Patogenesis Endometriosis ...	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2. 5	Mekanisme kerja terapi hormonal pada endometriosis.	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2. 6	Mekanisme Kerja Progesteron pada Endometriosis.	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2. 7	Mekanisme Kerja <i>Stem Cell</i>	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2. 8	Mekanisme kerja MenSC	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2. 9	Kerangka Teori.....	Error! Bookmark not defined.
Gambar 2. 10	Kerangka Konsep	Error! Bookmark not defined.
Gambar 3. 1	Alur Penelitian.....	Error! Bookmark not defined.
Gambar 4. 1	Pemeriksaan fluoresensi pada BMMSCE	Error! Bookmark not defined.
Gambar 4. 2	Ekspresi protein IL-6 pada peritoneal endometriosis	Error! Bookmark not defined.
Gambar 4. 3	Ekspresi protein IL-10 pada peritoneal endometriosis	Error! Bookmark not defined.
Gambar 4. 4	Boxplot perbedaan rerata IL-6 di antara seluruh kelompok.	Error! Bookmark not defined.
Gambar 4. 5	Boxplot perbedaan rerata IL-10 di antara seluruh kelompok	Error! Bookmark not defined.

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1	Jenis Stem Cell untuk regenerasi endometrium	Error! Bookmark not defined.
Tabel 2. 2	Terapi Hormonal Endometriosis	Error! Bookmark not defined.
Tabel 3. 1	Definisi Operasional	Error! Bookmark not defined.
Tabel 3. 2	Perbedaan rerata tingkat ekspresi IL-6 dan IL-10 antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol negatif	Error! Bookmark not defined.
Tabel 3. 3	Uji <i>post Hoc</i> perbedaan rerata tingkat ekspresi IL-6 antar masing-masing kelompok	Error! Bookmark not defined.
Tabel 3. 4	Uji <i>post Hoc</i> perbedaan rerata tingkat ekspresi IL-10 antar masing-masing kelompok	Error! Bookmark not defined.
Tabel 4. 1	Immuno Reactive Score (IRS) Remmele	Error! Bookmark not defined.
Tabel 4. 2	Uji Normalitas	Error! Bookmark not defined.
Tabel 4. 3	Uji statistik perbedaan rerata dengan uji <i>one-way Anova</i>	Error! Bookmark not defined.
Tabel 4. 4	Perbedaan rerata tiap pasangan kelompok	Error! Bookmark not defined.
Tabel 4. 5	Uji <i>posthoc</i> parameter IL-6	Error! Bookmark not defined.
Tabel 4. 6	<i>Effect size</i> (Cohen's d) parameter IL-6	Error! Bookmark not defined.
Tabel 4. 7	Uji <i>posthoc</i> parameter IL-10	Error! Bookmark not defined.
Tabel 4. 8	<i>Effect size</i> (Cohen's d) parameter IL-10	Error! Bookmark not defined.
Tabel 4. 9	Tabulasi silang IL-6 kelompok kontrol dengan BMMSC + Dienogest	Error! Bookmark not defined.

- Tabel 4. 10 Tabulasi silang IL-10 kelompok kontrol dengan BMMSC +
Dienogest **Error! Bookmark not defined.**
- Tabel 4. 11 Tabulasi silang IL-6 kelompok kontrol dengan BMMSC **Error!**
Bookmark not defined.
- Tabel 4. 12 Tabulasi silang IL-10 kelompok kontrol dengan BMMSC **Error!**
Bookmark not defined.
- Tabel 4. 13 Tabulasi silang IL-6 kelompok kontrol dengan dienogest..... **Error!**
Bookmark not defined.
- Tabel 4. 14 Tabulasi silang IL-10 kelompok kontrol dengan dienogest.... **Error!**
Bookmark not defined.

DAFTAR SINGKATAN

ADSC	<i>Adipose-Derived Stem Cell</i>
ADSC-CM	<i>Adipose-Derived Stem Cell- derived Contained Medium</i>
ARR	<i>Absolute Risk Reduction</i>
ASC	<i>Adult Stem Cell</i>
BMMSC	<i>Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell</i>
CER	<i>Control Event Rate</i>
COC	<i>Combination Oral Contraception</i>
CSC	<i>Cancer Stem Cell</i>
CXCL12	<i>C-X-C motif chemokine ligand 12</i>
CXCR4	<i>C-X-C chemokine receptor type 4</i>
DIE	<i>Deep Infiltrating Endometriosis</i>
DNG	<i>Dienogest</i>
EDC	<i>Endocrine Disrupting Chemicals</i>
EDSC	<i>Endometrium-Derived Stem Cells</i>
EER	<i>Experimental Event Rate</i>
EGF	<i>Epithelial Growth Factor</i>
FGF	<i>Fibroblasts growth factor</i>
FSH	<i>Follicle Stimulating Hormone</i>
GnRH	<i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>
HGF	<i>Hepatocyte Growth Factor</i>
HSC	<i>Hematopoietic stem cell</i>
ICAM-1	<i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
IFN	<i>Interferon</i>
IL	<i>Interleukin</i>
IP	<i>Gamma-induced Protein</i>
iPSC	<i>Induced Pluripotent stem cells</i>
LNG-IUS	<i>Levonorgestrel-release Intra Uterine System</i>

LH	<i>Luteinizing Hormone</i>
MAPK	<i>mitogen-activated protein kinase</i>
MCP	<i>Monocyte Chemoattractant Protein</i>
MIP	<i>Macrophage Inflammatory Protein</i>
MSC	<i>Mesenchymal Stem Cell</i>
NF- κ B	<i>nuclear factor kappa-B</i>
NK	<i>Natural Killer</i>
NNT	<i>Number Needed to Treat</i>
PDGF	<i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
PSC	<i>Pluripotent Stem Cells</i>
RRR	<i>Relative Risk Reduction)</i>
RS	Rumah Sakit
RSUD	Rumah Sakit Umum Daerah
RSUP	Rumah Sakit Umum Provinsi
SDF	<i>Stromal Cell Derived Factor</i>
TGF- β	<i>Transforming Growth Factor beta</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
TNFR1	<i>Tumor Necrosis Factor Receptor 1</i>
Treg	<i>Regulatory T cells</i>
Th	<i>T Helper</i>
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Biodata Peneliti	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 2	Antibodi Pewarnaan Imunohistokimia IL-6	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 3	Antibodi Pewarnaan Imunohistokimia IL-10	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 4	Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 5	Output Analisis data SPSS	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 6	Sertifikat kelayakan etik	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 7	Sertifikat Pembimbing	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 8	Pengambilan Data	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 9	Dokumentasi Penelitian	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 10	Pernyataan Selesai Pengambilan Data	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 11	Pernyataan Selesai Penelitian	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 12	Lembar Konsultasi	Error! Bookmark not defined.
Lampiran 13	Persetujuan Pembimbing Tesis	Error! Bookmark not defined.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Endometriosis merupakan suatu kondisi dimana ditemukan jaringan mirip endometrium yang tumbuh di luar uterus. Hal ini menjadi masalah kesehatan yang mengganggu akibat nyeri panggul yang sering ditimbulkan dan berkaitan dengan infertilitas. Menurut data *World Health Organization* (WHO), pada populasi wanita usia reproduktif di seluruh dunia tahun 2021, sekitar 190 juta wanita mengalami endometriosis.^{1,2} Di Indonesia, insidensi endometriosis pada Rumah Sakit (RS) Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta sebesar 69,5%, RSUD Dr. Moewardi Surakarta 13,6%, dan RSUD Dr. Soetomo Surabaya 37,2%. Pada penelitian karakteristik pasien endometriosis di RSUP Dr. M Hoesin, didapatkan endometriosis terbanyak pada wanita yang berusia 25-35 tahun (61%), dengan lokasi endometriosis tersering di ovarium (58,1%), diikuti uterus (27,6%), dan tuba fallopi (14,3%).^{3,4}

Sistem imun dapat berperan dalam patogenesis endometriosis, termasuk hubungannya dengan sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi. Konsentrasi sitokin proinflamasi interleukin (IL)-6, *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), dan IL-1 β , meningkat di saluran folikel pasien dengan endometriosis dan berkontribusi terhadap timbulnya gejala nyeri.^{5,6} IL-6 telah terbukti berperan pada reaksi neuronal di sistem saraf pusat yang terlibat pada nyeri kronis. IL-6 yang diproduksi oleh makrofag M1 berperan dalam menekan aktivitas sel *Natural Killer* (NK) sehingga mendukung kelangsungan hidup jaringan endometrium ektopik. Sedangkan untuk sitokin antiinflamasi yang terlibat pada endometriosis meliputi IL-10, IL-4, IL-11, dan IL-13. Sitokin IL-10 adalah sitokin anti-inflamasi yang paling kuat dari semua sitokin anti-inflamasi, dan memiliki kemampuan untuk mencegah ekspresi sitokin IL-6 oleh makrofag yang diaktifkan.⁷

Tatalaksana endometriosis saat ini berfokus pada mengatasi gejala nyeri dan infertilitas dengan pendekatan terapi bedah dan medis. Progestin merupakan salah satu pilihan terapi medis endometriosis utama di seluruh dunia.⁸ Dienogest (DNG)

adalah progestin generasi ke-empat yang aktif secara oral dan menunjukkan ikatan selektif dengan reseptor progesteron. DNG memodulasi imun dengan menghambat produksi prostaglandin, menghambat produksi *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) dan IL-6. Keunggulan DNG dibanding terapi hormonal lainnya yaitu memiliki efektifitas sebanding dengan agonis GnRH dalam mengurangi nyeri, namun lebih sedikit efek samping yang berkaitan dengan hipoestrogenisme sehingga dapat digunakan sebagai terapi jangka panjang.^{9,10}

Angka kekambuhan pada endometriosis masih cukup tinggi yaitu sebesar 60%. Endometriosis rentan kambuh terutama karena disfungsi imunologi yang mendasari dan lingkungan inflamasi yang terus berlangsung. Terapi medis endometriosis juga bersifat anti-estrogen, sedangkan sebagian sel di peritoneum tidak merespon perubahan hormonal sehingga memungkinkan kekambuhan.¹¹

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mencari terapi inovatif untuk endometriosis. Salah satunya adalah dengan menggunakan *stem cell*, yaitu sel induk yang memiliki kemampuan berkembang biak, beriferensiasi, dan beregenerasi menjadi sel tertentu untuk memperbaiki sel dan jaringan yang rusak. *Mesenchymal stem cell* (MSC) menghambat transkripsi mRNA IL-6, menekan jalur *nuclear factor kappa-B* (NF- κ B) dan *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) sehingga mencegah produksi IL-6 dari makrofag dan memicu produksi IL-10.¹²

Dalam penelitian ini menggunakan *stem cell* dari sumsum tulang yang disebut sebagai *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* (BMMSC). BMMSC merupakan jenis *stem cell* yang multipoten, sangat proliferasif, kemampuan migrasi dan regenerasi yang baik, serta memiliki sifat imunomodulator yang kuat. BMMSC berinteraksi dengan makrofag, sel B, sel T, sehingga mengurangi peradangan.¹³ BMMSC sudah digunakan sebagai terapi berbagai penyakit seperti pada penyakit hati, saraf, muskuloskeletal, namun belum digunakan sebagai terapi endometriosis. BMMSC termasuk jenis *adult stem cell* yang memiliki risiko lebih kecil untuk berkembang menjadi tumor jika dibandingkan dengan *embryonic stem cell*. Pengobatan endometriosis menggunakan *stem cell* belum diaplikasikan pada manusia, sehingga peneliti menggunakan mencit sebagai hewan coba.^{6,12}

Berdasarkan pemaparan di atas, BMMSC dan Dienogest dapat memodulasi sistem imun terutama yang berkaitan dengan sitokin inflamasi, maka peneliti akan menganalisis efektivitas BMMSC (*Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell*) dengan atau tanpa dienogest terhadap proses inflamasi dengan menurunkan ekspresi sitokin IL-6 dan meningkatkan ekspresi sitokin IL-10 pada mencit model endometriosis. Dienogest akan digunakan sebagai kontrol positif atau terapi pembanding BMMSC.

1.2. Rumusan Masalah

1. Apakah BMMSC efektif menurunkan ekspresi IL-6 pada mencit model endometriosis?
2. Apakah kombinasi BMMSC dan Dienogest lebih efektif menurunkan ekspresi IL-6 dibandingkan perlakuan tunggal pada mencit model endometriosis?
3. Apakah BMMSC efektif meningkatkan ekspresi IL-10 pada mencit model endometriosis?
4. Apakah kombinasi BMMSC dan Dienogest lebih efektif meningkatkan ekspresi IL-10 dibandingkan perlakuan tunggal pada mencit model endometriosis?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan efektivitas BMMSC (*Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell*) dalam menekan proses inflamasi dengan menurunkan ekspresi IL-6 dan meningkatkan ekspresi IL-10 pada mencit model endometriosis.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan BMMSC efektif dalam menurunkan ekspresi IL-6 pada mencit model endometriosis.
2. Membuktikan kombinasi BMMSC dan Dienogest lebih efektif menurunkan ekspresi IL-6 dibandingkan perlakuan tunggal pada mencit model endometriosis.

3. Membuktikan BMMSC efektif meningkatkan ekspresi IL-10 pada mencit model endometriosis.
4. Membuktikan kombinasi BMMSC dan Dienogest lebih efektif meningkatkan ekspresi IL-10 dibandingkan perlakuan tunggal pada mencit model endometriosis.

1.4. Hipotesis

H0: Tidak ada perbedaan efektifitas BMMSC dengan atau tanpa dienogest terhadap penurunan ekspresi IL-6 dan peningkatan ekspresi IL-10 pada model mencit endometriosis.

Ha: Ada perbedaan efektifitas BMMSC dengan atau tanpa dienogest terhadap penurunan ekspresi IL-6 dan peningkatan ekspresi IL-10 pada model mencit endometriosis.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan berperan sebagai sumber ilmiah yang memberikan informasi tentang bagaimana pemberian BMMSC dengan atau tanpa Dienogest dalam menekan proses inflamasi endometriosis pada *animal model*.

1.5.2 Manfaat Akademis

Penelitian ini diharapkan menjadi salah satu pedoman pengembangan penelitian terkait manfaat BMMSC dengan atau tanpa Dienogest dalam perbaikan endometriosis pada *animal model*.

1.5.3 Manfaat Sosial

Diketahuinya pengaruh pemberian BMMSC dengan atau tanpa Dienogest pada endometriosis dapat menjadi salah satu pertimbangan untuk perkembangan penelitian yang menggunakan *stem cell* dan Dionegeest pada *animal model* endometriosis.

1.6. Keaslian Penelitian

Penelitian tentang efektivitas MSC pada mencit endometriosis yang dipublikasikan masih sedikit di Indonesia dan bahkan di dunia. Di bawah ini adalah beberapa penelitian tentang hubungan antara *Stem Cell* dan endometriosis:

1. Penelitian Huang *et al*, di tahun 2023 yang menyatakan MSC yang berasal dari jaringan lemak dengan pengkondisian medium ADSC-CM (*Adipose-Derived Stem Cell-derived Contained Medium*) menurunkan ukuran kista endometriosis, mengurangi adhesi peritoneal, serta menekan ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) yang bertanggung jawab dalam angiogenesis dan peradangan.¹⁴
2. Penelitian Meligy *et al*, pada tahun 2021, yang mengkaji potensi MSC yang berasal dari jaringan lemak ADSC (*Adipose-Derived Stem Cell*) dalam mengurangi proliferasi sel endometriosis melalui efek antiinflamasi. Dikatakan bahwa ADSC-CM berpotensi untuk menjadi pilihan pengobatan endometriosis dengan mengurangi inflamasi kronis dan pertumbuhan lesi endometriosis.¹⁵
3. Penelitian Mulyantoro *et al*, pada tahun 2021 yang melakukan penelitian tentang efek *Adipose-Derived Stem Cell* (ADSC) terhadap ekspresi berbagai sitokin dan faktor angiogenik pada tikus endometriosis yang diberikan metformin. Penelitian ini menyimpulkan MSC tanpa metformin tidak memberikan efek yang menguntungkan dalam perbaikan endometriosis, namun menunjukkan hasil yang baik jika dikombinasikan dengan metformin.¹⁶
4. Penelitian Habata *et al*, pada tahun 2023 yang meneliti efek penggunaan MSC yang diprogram untuk memodifikasi *bone marrow* (BM) dalam mengendalikan endometriosis pada tikus. Hasil menunjukkan bahwa BM yang diprogram dengan MSC dapat secara signifikan mengurangi volume lesi endometriosis dan menekan infiltrasi makrofag dan neutrofil ke dalam lesi. Selain itu, ekspresi penanda inflamasi seperti $\text{TNF-}\alpha$ menurun, yang menunjukkan bahwa program sumsum tulang oleh MSC mengurangi inflamasi dan memperbaiki jaringan.¹⁷

5. Penelitian Dwiningsih *et al*, pada tahun 2021 yang melakukan penelitian tentang efek BMMSC terhadap ekspresi TNF- α , granulosa apoptosis dan folikulogenesis pada model mencit endometriosis. Penelitian menyimpulkan bahwa transplantasi BMMSC pada model tikus endometriosis dapat mengurangi ekspresi TNFR1 (*Tumor Necrosis Factor Receptor 1*) dan apoptosis sel granulosa serta meningkatkan folikulogenesis.⁶

Namun dari penelitian-penelitian tersebut, serta dari pencarian *Google Scholar* belum pernah dilakukan penelitian tentang efektifitas BMMSC terhadap proses inflamasi melalui ekspresi IL-6 dan IL-10 pada mencit model endometriosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO (World Health Organization). Women of reproductive age (15-49 years) population (thousands) [Internet]. 2021. Available from: [https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/women-of-reproductive-age-\(15-49-years\)-population-\(thousands\)](https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/women-of-reproductive-age-(15-49-years)-population-(thousands))
2. Taylor H, Kotlyar A, Flores V. Endometriosis is a chronic systemic disease: clinical challenges and novel innovations. *Lancet*. 2021;397(10276):839–52.
3. Horne AW, Missmer SA. Pathophysiology, diagnosis, and management of endometriosis. *BMJ*. 2022 Nov 14;379: e070750.
4. Leriva RT, Zulqarnain I, Putra HK, Nurtjahyo A, 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.
5. Tsamantioti ES, Mahdy H. Endometriosis. [Updated 2023 Jan 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567777/>
6. Dwiningsih SR, Darmosoekarto S, Hendarto H, Dachlan EG, Rantam FA, Sunarjo S, Wiyasa IWA, Widjiati W. Effects of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation on tumor necrosis factor-alpha receptor 1 expression, granulosa cell apoptosis, and folliculogenesis repair in endometriosis mouse models. *Vet World*. 2021 Jul;14(7):1788-1796.
7. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23): 6008.
8. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open* 2022;2022:hoac009.
9. Murji A, Biberoglu K, Leng J, Mueller MD, Romer T, Vignali M, *et al*. Use of dienogest in endometriosis: a narrative literature review and expert commentary. *Curr Med Res Opin*. 2020;36:895-907.
10. Kim HJ, Kim SH, Oh YS, Lee SR, Chae HD. Dienogest May Reduce Estradiol- and Inflammatory Cytokine-Induced Cell Viability and Proliferation and Inhibit the Pathogenesis of Endometriosis: A Cell Culture- and Mouse Model-Based Study. *Biomedicines*. 2022 Nov 21;10(11):2992.
11. Lee YJ, Yi KW. Bone marrow-derived stem cells contribute to regeneration of the endometrium. *Clin Exp Reprod Med*. 2018 Dec;45(4):149-153.
12. 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, tnf- α , and endometrial implants in metformin-administered endometriosis mice (A mouse model in endometriosis study). *Turkish J Immunol*. 2021;9(1):36–49.

13. Khatun M, Sorjamaa A, Kangasniemi M, Sutinen M, Salo T, Liakka A. *et al.* Niche matters: The comparison between bone marrow stem cells and endometrial stem cells and stromal fibroblasts reveal distinct migration and cytokine profiles in response to inflammatory stimulus. *PLoS One*. 2017;12(4): p. e0175986.3.
14. 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.
15. Meligy FY, Elgamal DA, Abdelzاهر 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.
16. 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 Jul 28;2023:1598127.
17. El-Kadiry AE, Rafei M, Shammaa R. Cell Therapy: Types, Regulation, and Clinical Benefits. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Nov 22;8:756029.
18. Forostyak O, Dayanithi G, Forostyak S. CNS Regenerative Medicine and Stem Cells. *Opera Medica et Physiologica*. 2016 Jan;1:1-8.
19. Erceg Ivkošić I, Fureš R, Ćosić V, Mikelin N, Bulić L, Dobranić D, Brlek P, Primorac D. Unlocking the Potential of Mesenchymal Stem Cells in Gynecology: Where Are We Now? *J Pers Med*. 2023 Aug 13;13(8):1253.
20. Aly RM. Current state of stem cell-based therapies: an overview. *Stem Cell Investig*. 2020 May 15;7:8.
21. Song YT, Liu PC, Tan J, Zou CY, Li QJ, Li-Ling J, *et al.* Stem cell-based therapy for ameliorating intrauterine adhesion and endometrium injury. *Stem Cell Res Ther*. 2021 Oct 30;12(1):556.
22. Mushahary D, Spittler A, Kasper C, Weber V, Charwat V. Isolation, cultivation, and characterization of human mesenchymal stem cells. *Cytometry A*. 2018 Jan;93(1):19-31.
23. Santamaria X, Cabanillas S, Cervelló I, Arbona C, Raga F, Ferro J, Palmero J, Remohí J, Pellicer A, Simón C. Autologous cell therapy with CD133+ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study. *Hum Reprod*. 2016 May;31(5):1087-96.
24. Chauhan S, More A, Chauhan V, Kathane A. Endometriosis: A Review of Clinical Diagnosis, Treatment, and Pathogenesis. *Cureus*. 2022 Sep 6;14(9):e28864.

25. Allaire C, Bedaiwy MA, Yong PJ. Diagnosis and management of endometriosis. *CMAJ*. 2023 Mar 14;195(10):E363-E371.
26. Cousins FL, McKinnon BD, Mortlock S, Fitzgerald HC, Zhang C, Montgomery GW, *et al*. New concepts on the etiology of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023 Apr;49(4):1090-1105.
27. Kong Y, Shao Y, Ren C, Yang G. Endometrial stem/progenitor cells and their roles in immunity, clinical application, and endometriosis. *Stem Cell Res Ther*. 2021 Aug 23;12(1):474.
28. Binarwan Halim, Timothy Adiwinata. Tata Laksana Terkini Untuk Endometriosis. *Medicinus*. 2021;34(3):3–13.
29. Lamceva J, Uljanovs R, Strumfa I. The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 21;24(5):4254.
30. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Adv Sci (Weinh)*. 2021 Aug;8(15):e2004433.
31. Mohammed Rasheed HA, Hamid P. Inflammation to Infertility: Panoramic View on Endometriosis. *Cureus*. 2020 Nov 16;12(11):e11516.
32. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 28;20(23):6008.
33. 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 Aug 5;23:3801-3807.
34. Castle RD. IL-6 signaling pathway differentiation for endometriosis and inflammatory diseases. *Explor Immunol*. 2024;4:476–89.
35. Incognito GG, Di Guardo F, Gulino FA, Genovese F, Benvenuto D, Lello C, Palumbo M. Interleukin-6 as A Useful Predictor of Endometriosis-Associated Infertility: A Systematic Review. *Int J Fertil Steril*. 2023 Aug 7;17(4):226-230.
36. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med*. 2020 Jan 6;217(1):e20190418.
37. Reis FM, Coutinho LM, Vannuccini S, Batteux F, Chapron C, Petraglia F. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure. *Hum Reprod Update*. 2020 Jun 18;26(4):565-585.
38. Grandi G, Barra F, Ferrero S, *et al*. Hormonal contraception in women with endometriosis: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2019; 24:61-70.
39. La Torre F, Vannuccini S, Toscano F, Gallucci E, Orlandi G, Manzi V, *et al*. Long-term treatment for endometriosis with dienogest: efficacy, side effects and tolerability. *Gynecol Endocrinol*. 2024 Dec;40(1):2336121.

40. Schweppe KW, Rabe T, Langhardt M, Woziwodzki J, Petraglia F, Kiesel L. Endometriosis – Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Options for Clinical and Ambulatory Care. *J Reproduktionsmed Endokrinol.* 2013;10: 102-19.
41. Lee J, Park HJ, Yi KW. Dienogest in endometriosis treatment: A narrative literature review. *Clin Exp Reprod Med.* 2023 Dec;50(4):223-229.
42. Shigeta M, Tsuji I, Hashimoto S, Kankanam Gamage US, Yamanaka M, Fukuda A, *et al.* Exploring the Impact of Endometrioma Aspiration and Dienogest Combination Therapy on Cyst Size, Inflammatory Cytokines in Follicular Fluid and Fertility Outcomes. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 17;24(16):12891.
43. Cen J, Zhang Y, Bai Y, Ma S, Zhang C, Jin L, Duan S, Du Y, Guo Y. Research progress of stem cell therapy for endometrial injury. *Mater Today Bio.* 2022 Aug 8;16:100389.
44. Mutiarahmi CN, Hartady T, & Lesmana R. USE OF MICE AS EXPERIMENTAL ANIMALS IN LABORATORIES THAT REFER TO THE PRINCIPLES OF ANIMAL WELFARE: A LITERATURE REVIEW. *Indonesia Medicus Veterinus.* 2021;10:134-145.
45. Fedchenko N, Reifenrath J. Different approaches for interpretation and reporting of immunohistochemistry analysis results in the bone tissue - a review. *Diagn Pathol.* 2014 Nov 29;9:221.
46. Vallvé-Juanico J, Houshdaran S, Giudice LC. The endometrial immune environment of women with endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2019 Sep 11;25(5):565–92.
47. 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 Jun 25;11:13.
48. Ahn SH, Monsanto SP, Miller C, Singh SS, Thomas R, Tayade C. Pathophysiology and Immune Dysfunction in Endometriosis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:795976.
49. Artemova D, Vishnyakova P, Khashchenko E, Elchaninov A, Sukhikh G, Fatkhudinov T. Endometriosis and Cancer: Exploring the Role of Macrophages. *Int J Mol Sci.* 2021 May 14;22(10):5196.
50. Dadgar N, Sherry C, Zimmerman J, Park H, Lewis C, Donnenberg A, *et al.* Targeting interleukin-6 as a treatment approach for peritoneal carcinomatosis. *J Transl Med.* 2024 Apr 30;22(1):402.
51. Sun Y, Li J, Xie X, Gu F, Sui Z, Zhang K, Yu T. Macrophage-Osteoclast Associations: Origin, Polarization, and Subgroups. *Front Immunol.* 2021 Dec 1;12:778078.

52. Li T, Chan RWS, Li RHW, Ng EHY, Zhang S, Yeung WSB. Endometrial mesenchymal stromal/stem cells improve regeneration of injured endometrium in mice. *Biol Res*. 2024 Feb 13;57(1):6.
53. Zhou LN, Wang JC, Zilundu PLM, Wang YQ, Guo WP, Zhang SX, et al. A comparison of the use of adipose-derived and bone marrow-derived stem cells for peripheral nerve regeneration in vitro and in vivo. *Stem Cell Res Ther*. 2020 Apr 9;11(1):153.
54. Li CY, Wu XY, Tong JB, Yang XX, Zhao JL, Zheng QF, Zhao GB, Ma ZJ. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue under xeno-free conditions for cell therapy. *Stem Cell Res Ther*. 2015 Apr 13;6(1):55.
55. Liu Y, Yang R, Shi S. Systemic infusion of mesenchymal stem cells improves cell-based bone regeneration via upregulation of regulatory T cells. *Tissue Eng Part A*. 2015 Feb;21(3-4):498-509.
56. Song N, Scholtemeijer M, Shah K. Mesenchymal Stem Cell Immunomodulation: Mechanisms and Therapeutic Potential. *Trends Pharmacol Sci*. 2020 Sep;41(9):653-664.
57. Kanewska A, Lackner I, Friedrich A, Winkelmann M, Rojewski M, Weber B, Preßmar J, Perl M, Schrezenmeier H, Kalbitz M. Immunomodulatory and cardio-protective effects of differentially originated multipotent mesenchymal stroma cells during polymicrobial sepsis in mice. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2025 Apr 20;51(1):178.
58. Tseng FW, Tsai MJ, Yu LY, Fu YS, Huang WC, Cheng H. Comparative effects of bone marrow mesenchymal stem cells on lipopolysaccharide-induced microglial activation. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:234179.
59. Barra F, Scala C, Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S. Long-Term Administration of Dienogest for the Treatment of Pain and Intestinal Symptoms in Patients with Rectosigmoid Endometriosis. *J Clin Med*. 2020 Jan 6;9(1):154.
60. Barra F, Grandi G, Tantari M, Scala C, Facchinetti F, Ferrero S. A comprehensive review of hormonal and biological therapies for endometriosis: latest developments. *Expert Opin Biol Ther*. 2019 Apr 3;19(4):343–60.
61. Kanno K, Nakayama K, Razia S, Islam SH, Farzana ZU, Sonia SB, et al. Association between KRAS and PIK3CA Mutations and Progesterone Resistance in Endometriotic Epithelial Cell Line. *Curr Issues Mol Biol*. 2024 Apr 19;46(4):3579–94.
62. Zhang P, Wang G. Progesterone Resistance in Endometriosis: Current Evidence and Putative Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 10;24(8):6992.
63. Prathoomthong S, Tingthanatikul Y, Lertvikool S, Rodratn N, Waiyaput W, Dittharot K, Sroyraya M, Sophonsritsuk A. The Effects of Dienogest on

- Macrophage and Natural Killer Cells in Adenomyosis: A Randomized Controlled Study. *Int J Fertil Steril*. 2018 Jan;11(4):279-286.
64. Martinez-Espinosa I, Serrato JA, Ortiz-Quintero B. Role of IL-10-Producing Natural Killer Cells in the Regulatory Mechanisms of Inflammation during Systemic Infection. *Biomolecules*. 2021 Dec 21;12(1):4.
 65. Dennis KL, Blatner NR, Gounari F, Khazaie K. Current status of interleukin-10 and regulatory T-cells in cancer. *Curr Opin Oncol*. 2013 Nov;25(6):637-45.
 66. Sun B, Ma Y, Wang F, Hu L, Sun Y. miR-644-5p carried by bone mesenchymal stem cell-derived exosomes targets regulation of p53 to inhibit ovarian granulosa cell apoptosis. *Stem Cell Res Ther*. 2019 Dec 29;10(1):360.
 67. Gao G, Li L, Li C, Liu D, Wang Y, Li C. Mesenchymal stem cells: Guardians of women's health. *Regen Ther*. 2024 Jun;26:1087–98.
 68. Mitachi K, Ariake K, Shima H, Sato S, Miura T, Maeda S, et al. Novel candidate factors predicting the effect of S-1 adjuvant chemotherapy of pancreatic cancer. *Sci Rep*. 2021 Mar 22;11(1):6541.
 69. Andrade C. A Student's Guide to the Classification and Operationalization of Variables in the Conceptualization and Design of a Clinical Study: Part 1. *Indian J Psychol Med*. 2021 Mar;43(2):177–9.
 70. Serdar CC, Cihan M, Yücel D, Serdar MA. Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies. *Biochem Med (Zagreb)*. 2021 Feb 15;31(1):010502.
 71. Sayili U, Siddikoglu E, Turgut D, Arisli HE, Ceyhan B, Gunver MG, et al. Does categorizing scale scores with cutoff points affect hypothesis-testing results? *Discover mental health*. 2024 Apr 22;4(1):14.