

TESIS

**PENGARUH BONE MARROW MESENCHYMAL STEM
CELL DAN DIENOGEST TERHADAP EKSPRESI
MALONDIALDEHYDE DAN JUMLAH ANTRAL FOLLICLE
COUNT (AFC) PADA MODEL MENCIT ENDOMETRIOSIS**



Oleh

dr. Rama Gindo Imansuri, SpOG

NIM : 04023782328003

**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

PENGARUH BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELL DAN DIENOGEST TERHADAP EKSPRESI *MALONDIALDEHYDE* DAN JUMLAH JUMLAH FOLIKEL PADA MODEL MENCIT ENDOMETRIOSIS

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar

Subspesialis Fertilitas Endokrinologi Reproduksi



Oleh

dr. Rama Gindo Imansuri, SpOG

NIM : 04023782328003

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SUBSPESIALIS OBSTETRI
DAN GINEKOLOGI PEMINATAN
FERTILITAS ENDOKRINOLOGI DAN REPRODUKSI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2025

HALAMAN PENGESAHAN

PENGARUH BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELL DAN DIENOGEST TERHADAP EKSPRESI *MALONDIALDEHYDE* DAN JUMLAH FOLIKEL PADA MODEL MENCIT ENDOMETRIOSIS

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

dr. Rama Gindo Imansuri, SpOG

NIM : 04023782328003

Palembang, 14 Mei 2025

Pembimbing I

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

NIP. 1972072100212006



Pembimbing II

Prof. Dr. drh. Widjiati, M.Si

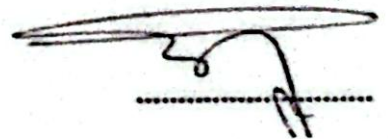
NIP. 196209151990022001



Pembimbing IV

Dr. dr. Heriyadi Manan, Sp.O.G, Subsp. FER, MARS

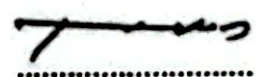
NIDK. 8817230017



Pembimbing V

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 **"PENGARUH BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELL DAN DIENOGEST TERHADAP EKSPRESI MALONDIALDEHYDE DAN JUMLAH FOLIKEL PADA MODEL MENCIT 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 14 Mei 2025.

Tim Penguji Tesis:

Palembang, 14 Mei 2025

Ketua:

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

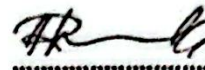


Anggota

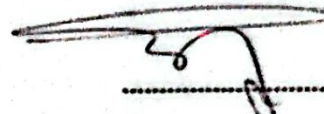
Prof. Dr. dr. Wiryawan Permadi, SpOG Subsp F.E.R.
NIP. 1959112519851110016



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



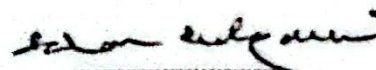
Dr. dr. Heriyadi Manan, Sp.O.G, Subsp. F.E.R, MARS
NIDK. 8817230017



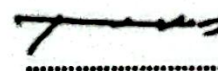
Dr. dr. Kms. Yusuf Effendi, Sp.O.G, Subsp. F.E.R
NIP. 194807091976021001



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



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. 196810181996031002

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



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

HALAMAN PENYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : dr. Rama Gindo Imansuri, Sp.O.G

NIM : 04023782328003

Judul : Pengaruh *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* Dan *Dienogest* Terhadap Jumlah Ekspresi *Malondialdehyde* Dan Jumlah Folikel Pada Model Mencit Endometriosis

Menyatakan bahwa tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/*plagiat*. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/*plagiat* dalam tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.



Palembang, 14 Mei 2025

dr. Rama Gindo Imansuri, SpOG

A handwritten signature in black ink is written over a 10,000 Rupiah Indonesian postage stamp. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'SPULIN RIBU RUPIAH', '10000', 'TEL', 'METERAI', 'TEMPEL', and the serial number 'F6E67AMX309518801'.

ABSTRAK

**PENGARUH BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELL DAN
DIENOGEST TERHADAP EKSPRESI *MALONDIALDEHYDE* DAN
JUMLAH FOLIKEL PADA MODEL MENCIT ENDOMETRIOSIS**

Abstrak

Latar Belakang: Endometriosis merupakan penyakit radang panggul kronis yang bergantung pada estrogen, ditandai dengan pertumbuhan jaringan endometrium di luar rahim. Salah satu mekanisme patologis yang mendasarinya adalah stres oksidatif, yang ditandai dengan peningkatan kadar *Malondialdehyde* dan penurunan jumlah folikel, sehingga dapat mengganggu proses folikulogenesis dan kesuburan.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh pemberian *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells* (BM-MSC) dan Dienogest terhadap jumlah ekspresi *Malondialdehyde* dan jumlah folikel pada model mencit endometriosis.

Metode: Penelitian eksperimental *in vivo* dengan desain *post-test only control group design* menggunakan 32 ekor mencit usia 3 bulan yang diinduksi endometriosis. Mencit dibagi dalam empat kelompok: kontrol negatif, BM-MSC, Dienogest, dan kombinasi BM-MSC + Dienogest. Perlakuan diberikan selama 14 hari. Kadar *Malondialdehyde* diukur menggunakan metode imunohistokimia, sedangkan jumlah folikel dievaluasi melalui pemeriksaan histopatologi. Analisis data dilakukan dengan uji normalitas, ANOVA satu arah, dan uji *post hoc* Bonferroni.

Hasil: Terapi BM-MSC, baik tunggal maupun kombinasi dengan Dienogest, secara signifikan menurunkan ekspresi *Malondialdehyde*. Penurunan tertinggi ditemukan pada kelompok BM-MSC. Selain itu, terapi kombinasi menunjukkan peningkatan signifikan pada jumlah folikel *primer*, folikel *de graaf*, yang mencerminkan peningkatan jumlah folikel dan stimulasi ovulasi.

Kesimpulan: BM-MSC dan Dienogest efektif dalam menurunkan stres oksidatif serta meningkatkan jumlah folikel, sehingga berpotensi sebagai terapi alternatif endometriosis.

Kata Kunci: Endometriosis, *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells*, *Malondialdehyde*, Jumlah folikel yang berkembang, Dienogest, terapi alternatif.

ABSTRACT

The Effect of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells and Dienogest on *MALONDIALDEHYDE* Expression and The Number of Follicle in Endometriosis Mice Model

Abstract

Background: Endometriosis is a chronic estrogen-dependent pelvic inflammatory disease characterized by the implantation and growth of endometrial tissue outside the uterine cavity. One of the underlying pathological mechanisms is oxidative stress, which is marked by increased levels of *Malondialdehyde* and decreased The Number of Follicle, potentially impairing folliculogenesis and fertility.

Objective: This study aimed to evaluate the effect of *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells* (BM-MSC) and Dienogest on *Malondialdehyde* expression and the number of follicle in a mice model of endometriosis.

Methods: This *in vivo* experimental study used a post-test only control group design involving 32 three-month-old mice induced to develop endometriosis. The mice were divided into four groups: negative control, BM-MSC, Dienogest, and a combination of BM-MSC + Dienogest. Treatments were administered for 14 days. *Malondialdehyde* expression was assessed using immunohistochemistry, while follicular development was evaluated through histopathological examination. Data analysis included normality tests, one-way ANOVA, and Bonferroni *post hoc* tests.

Results: Administration of BM-MSC, either alone or in combination with Dienogest, significantly reduced *Malondialdehyde* expression in the endometriosis model. The greatest reduction was observed in the BM-MSC group, indicating the stem cells' potential in mitigating oxidative stress. Moreover, the combination therapy significantly increased the expression of primary follicles, *de graaf* follicles, indicating enhanced folliculogenesis and ovulation.

Conclusion: BM-MSC and Dienogest effectively reduce oxidative stress and enhance the number of developing follicle, suggesting their potential as an alternative therapeutic approach for endometriosis.

Keywords: Endometriosis, Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, *Malondialdehyde*, the number of developing follicle, Dienogest, alternative therapy

RINGKASAN

PENGARUH BONE MARROW MESENCHYMAL STEM CELL DAN DIENOGEST TERHADAP EKSPRESI *MALONDIALDEHYDE* DAN JUMLAH FOLIKEL PADA MODEL MENCIT ENDOMETRIOSIS

Karya tulis ilmiah berupa tesis, 14 Mei 2025

Penelitian ini mengevaluasi efektivitas terapi Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell (BM-MSC) dan Dienogest, baik tunggal maupun kombinasi, terhadap ekspresi *Malondialdehyde* sebagai indikator stres oksidatif, serta jumlah folikel ovarium pada model mencit endometriosis selama 14 hari.

Hasil menunjukkan bahwa kelompok BM-MSC memiliki jumlah ekspresi *Malondialdehyde* terendah (median 1,05), diikuti oleh kombinasi BM-MSC + Dienogest (median 1,7), sedangkan Dienogest saja (median 2,5) dan kontrol negatif (2,8) menunjukkan ekspresi lebih tinggi. Uji *Jonckheere-Terpstra* menunjukkan hasil signifikan ($p = 0,006$), yang menandakan bahwa terapi BM-MSC, baik sendiri maupun kombinasi, secara signifikan menurunkan *Malondialdehyde*. Ini mencerminkan kemampuan antioksidan dan antiinflamasi BM-MSC yang lebih efektif dibanding terapi hormonal tunggal.

Pada aspek folikel, kelompok kontrol hanya menunjukkan perubahan signifikan pada folikel *sekunder* ($p = 0,027$), sedangkan kelompok BM-MSC menunjukkan peningkatan bermakna pada folikel *primer*, dan *de graaf*, yang mengindikasikan perbaikan folikulogenesis hingga tahap ovulasi. Meskipun tidak signifikan, terdapat tren peningkatan pada folikel *sekunder* dan *tersier*.

Kelompok Dienogest menunjukkan perubahan signifikan pada folikel *de graaf* ($p = 0,003$), yang mencerminkan potensi Dienogest dalam modulasi ovulasi. Grafik menunjukkan stimulasi folikel matang menjelang hari ke-14, menandakan efek kerja yang tertunda namun efektif.

Terapi kombinasi BM-MSC + Dienogest menunjukkan efek sinergis dalam meningkatkan jumlah folikel *primer*, dan *de graaf*. Namun, uji *post hoc* menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan antar kelompok dalam folikel *sekunder*, *tersier*, dan *de graaf*, menandakan respon terbatas pada fase transisi.

Kesimpulannya, BM-MSC, terutama dalam kombinasi dengan Dienogest, memiliki efek terapeutik yang signifikan dalam menurunkan stres oksidatif dan meningkatkan perkembangan folikel, terutama pada tahap awal dan akhir siklus, serta mendorong terjadinya ovulasi.

Kata Kunci: Endometriosis, Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, *Malondialdehyde*, Jumlah folikel yang berkembang, Dienogest, terapi alternatif.

SUMMARY

The Effect of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells and Dienogest on *Malondialdehyde* Expression and The Number of Developing Follicle in Endometriosis Mice Model

Scientific paper in the form of a thesis, May 2025

This study evaluated the effectiveness of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell (BM-MSC) therapy and Dienogest, both as monotherapy and in combination, on *Malondialdehyde* expression—a marker of oxidative stress—and the follicular development profile in a mouse model of endometriosis over 14 days.

Results showed that the BM-MSC group had the lowest *Malondialdehyde* expression (median 1.05), followed by the BM-MSC + Dienogest group (median 1.7). Higher values were observed in the Dienogest-only group (median 2.5) and the negative control (median 2.8). The *Jonckheere-Terpstra* test revealed a significant difference ($p = 0.006$), indicating that BM-MSC, both alone and in combination, significantly reduced *Malondialdehyde* levels. This demonstrates the superior antioxidant and anti-inflammatory properties of BM-MSC compared to hormonal therapy alone.

In terms of follicular expression, the control group only showed a significant change in secondary follicles ($p = 0.027$), suggesting that follicular development remained mostly stable without intervention. The BM-MSC group showed significant increases in the expression of primary follicles, and Graafian follicles, indicating enhanced folliculogenesis up to ovulation. Although not statistically significant, a positive trend was observed in secondary and tertiary follicles.

In the Dienogest group, there was a statistically significant change in Graafian follicles ($p = 0.003$), suggesting that Dienogest may modulate or delay ovulation. Graphical analysis demonstrated a biphasic response—initial suppression followed by stimulation of mature follicles near day 14.

The combination therapy (BM-MSC + Dienogest) had a synergistic effect, significantly increasing the number of primary follicles, and Graafian follicles. However, *post hoc* analysis showed no significant differences between groups in secondary, tertiary, or Graafian follicles, suggesting that these transitional phases may require longer treatment duration or have less responsiveness to the interventions.

In conclusion, BM-MSC therapy—especially in combination with Dienogest has significant therapeutic potential for reducing oxidative stress and enhancing follicular development, particularly at the early and late phases of the follicular cycle, thus promoting successful ovulation in endometriosis models.

Keywords: Endometriosis, Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells, *Malondialdehyde*, The Number of Developing Follicle, Dienogest, alternative therapies.

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

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

Nama : Rama Gindo Imansuri
NIM : 04023782328003
Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis 2 Obstetri
Ginekologi
Peminatan Fertilitas Endokrinologi Reproduksi
Fakultas : Kedokteran Universitas Sriwijaya
Jenis Karya : Tesis

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

“Pengaruh *Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell* Dan *Dienogest* Terhadap Ekspresi *Malondialdehyde* Dan Jumlah folikel Pada Model Mencit 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, 14 Mei 2025



dr. Rama Gindo Imansuri, SpOG

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Pengesahan	xi
Daftar Isi	xii
Daftar Tabel	xiii
Daftar Gambar	xiv
Daftar Istilah	xv
BAB I Pendahuluan	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.3.1. Tujuan Umum	5
1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4. Hipotesis	6
1.5. Manfaat Penelitian	6
1.5.1. Manfaat Teoritis	6
1.5.2. Manfaat Praktis	6
BAB II Tinjauan Pustaka	7
2.1. Endometriosis	7
2.1.1. Epidemiologi	8
2.1.2. Patofisiologi	9
2.2. Stem Cell	22
2.2.1. Sejarah Singkat Stem Cell	22
2.2.2. Jenis Stem Cell	25
2.3. Pengaruh Endometriosis dengan kadar <i>Malondialdehyde</i>	30
2.4. Pengaruh Endometriosis terhadap jumlah folikel	33
2.5. Penggunaan stem cell pada terapi endometriosis	33
2.6. Penggunaan Dienogest pada terapi endometriosis	34
2.7. Kerangka Teori	37
2.8. Kerangka Konsep	38
BAB III Metodologi Penelitian	40
3.1. Jenis Penelitian	40
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	40
3.2.1. Waktu penelitian	40
3.2.2. Tempat penelitian	40
3.3. Populasi Sampel dan Teknik Sampling	40
3.3.1. Populasi	40
3.3.2. Sampel	40
3.3.2.1. Besar Sampel	41
3.4. Alat dan Bahan	42
3.5. Prosedur kerja	43
3.5.1. Persiapan BM-MSC	43
3.5.2. Persiapan Hewan Coba	44

3.5.3.	Produksi Hewan Coba Endometriosis	45
3.5.4.	Injeksi BM-MSC dan atau pemberian dienogest	45
3.5.5.	Imunohistikimia	45
3.5.6.	Patologi anatomi	45
3.6.	Variabel Penelitian	45
3.7.	Definisi Operasional	46
3.8.	Alur Penelitian	49
3.9.	Paramter keberhasilan	49
3.10.	Pengolahan data dan analisis data	49
BAB IV	Hasil Penelitian	51
4.1.	Pengaruh pemberian <i>bone marrow mesenchymal stem cell</i> (BM-MSC) dan dienogest terhadap Ekspresi <i>Malondialdehyde</i>	51
4.2.	Pengaruh pemberian <i>bone marrow mesenchymal stem cell</i> (BM-MSC) dan dienogest terhadap Jumlah folikel	53
4.2.1.	Kelompok Kontrol	53
4.2.2.	Kelompok BM-MSC	55
4.2.3.	Kelompok Dienogest	56
4.2.4.	Kelompok BM-MSC dan Dienogest	57
4.2.5.	Uji Post hoc Perbedaan ekspresi malondialdehyde dan Jumlah folikel	59
BAB V	Pembahasan	64
5.1.	Pengaruh pemberian bone marrow mesenchymal stem cell (BM-MSC) dan dienogest terhadap Jumlah Ekspresi <i>MALONDIALDEHYDE</i>	64
5.2.	Pengaruh pemberian bone marrow mesenchymal stem cell (BM-MSC) dan dienogest terhadap Jumlah Folikel	68
BAB VI	Simpulan dan Saran	71
6.1.	Simpulan	71
6.2.	Saran	71

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
2.1.	Intergrasi dan keterkaitan antara teori dengan Endometriosis	12
3.1.	Definisi Operasional	42
	Analisis distribusi data penelitian	51
4.1.	Ekspresi Malondialdehyde Berdasarkan Kelompok Percobaan Mencit Endometriosis	52
4.2.	Jumlah Folikel Pada Percobaan Kelompok Kontrol	53
4.3.	Jumlah Folikel Berdasarkan Kelompok Percobaan BM-MSK	54
4.4.	Jumlah Folikel Berdasarkan Kelompok Percobaan Dienogest	55
4.5.	Jumlah Folikel <i>Sekunder</i> Berdasarkan Percobaan Mencit Endometriosis	56
4.6.	Uji <i>Post hoc</i> Perbedaan Jumlah Ekspresi <i>MALONDIALDEHYDE</i> antara kelompok	57
4.7.	Uji <i>Post hoc</i> Perbedaan Jumlah Folikel <i>Primer</i> antara kelompok	58
4.8.	Uji <i>Post hoc</i> Perbedaan Jumlah Folikel <i>Sekunder</i> antara kelompok	59
4.9.	Uji <i>Post hoc</i> Perbedaan Jumlah Folikel <i>Tersier</i> antara kelompok	60
4.10	Uji <i>Post hoc</i> Perbedaan Jumlah Folikel <i>de graaf</i> antara kelompok	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
2.1.	<i>Hasil Pemeriksaan Histopatologi Endometriosis</i>	15
2.2.	Mekanisme Molekuler Endometriosis	17
2.3.	<i>Gangguan keseimbangan progesteron/estradiol pada endometriosis</i>	18
2.4.	<i>Timeline Perkembangan Stem Cells</i>	25
2.5.	Dua Sumber Utama MSC	30
2.6.	Kerangka Teori	37
2.7.	Kerangka Konsep	38
3.1.	Alur penelitian	42
4.1.	Jumlah Ekspresi <i>Malondialdehyde</i> selama 14 Hari Percobaan	52
4.2.	Gambaran Immunohistokimia <i>Jumlah Ekspresi Malondialdehyde</i>	53
4.3.	Jumlah folikel Pada 14 Hari Percobaan di Kelompok Kontrol	54
4.4.		49
4.5.	Jumlah Folikel Pada Kelompok Dienogest Pada 14 hari Percobaan	50
4.6.	Jumlah Folikel Pada Kelompok Dienogest Pada 14 hari Percobaan	51
4.7.	Gambar Jumlah Folikel Berdasarkan Kelompok Percobaan	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
2.1.	Mekanisme Molekuler Endometriosis	10
2.2.	<i>Gangguan keseimbangan progesteron/estradiol pada endometriosis</i>	15
2.3.	<i>Timeline Perkembangan Stem Cells</i>	18
2.4.	Dua Sumber Utama MSC	23
2.5.	Kerangka Teori	30
2.6.	Kerangka Konsep	31
3.1.	Alur penelitian	42
4.1.	Ekspresi <i>Malondialdehyde</i> selama 14 hari Percobaan	46
4.2.	Gambaran Immunohistokimia Jumlah Ekspresi <i>Malondialdehyde</i>	46
4.3.	Jumlah Folikel Pada Kelompok Kontrol Pada 14 hari Percobaan	48
4.4.	Jumlah Folikel Pada Kelompok BM-MSC Pada 14 hari Percobaan	49
4.5.	Jumlah Folikel Pada Kelompok Dienogest Pada 14 hari Percobaan	50
4.6.	Jumlah Folikel <i>sekunder</i> Pada Kelompok Dienogest Pada 14 hari Percobaan	51
4.7.	Gambar Jumlah Folikel Berdasarkan Kelompok Percobaan	55

DAFTAR ISTILAH

Istilah

17βHSD2	: Enzim 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2
AS	: Amerika serikat
BM-MSC	: Bone Marrow Mesenchymal Stem cell
CAT	: Catalase
CD	: Cluster of differentiation: CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, CD14, CD34, CD45, CD19, CD11b, CD31, CD86
COX-2	: siklooksigenase 2
CYP19A1	: Pengkode aromaterase
DNG	: Dioneget
E	: reseptor estradiol : E1, E2, ESR α (atau ESR1) dan ESR β (atau ESR2),
ER	: Estrogen reseptor
GnRH	: gonadotropin-releasing hormone
GSH	: Glutathione Synthesis
HB	: Hemoglobin
HLA-DR	: Human Leukocyte Antigen- DR Isotype
IGF-1	: Insulin like growth factor-1
IL	: Interleukin: IL1, IL6
<i>MALONDIALDEHYDE</i>	: <i>Malondialdehyde</i>
MSC	: Mesenchymal Stem Cell
NFK-β	: Nuclir Factor Kappa Beta
PGE2	: prostaglandin E2
PR	: Progesterone reseptor
ROS	: Reactive Oxygen Speciesn
Sca1	: Spinocerebellar ataxia type 1
SF1	: faktor steroidogenik-1
SOD	: Superoxide Dismutase
STAR	: memfasilitasi masuknya kolesterol ke dalam mitokondria
RERG	: related, Estrogen-regulated and Growth-inhibitory Gene
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
WBC	: White Blood Count

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1.Latar Belakang

Endometriosis adalah penyakit radang panggul yang bergantung pada estrogen yang ditandai dengan implantasi dan pertumbuhan jaringan endometrium (kelenjar dan stroma) di luar rongga rahim. Penyakit ini menyerang sekitar 10–15% wanita usia reproduksi. Gejala penyakit yang paling umum adalah nyeri panggul dan infertilitas. Faktanya, prevalensi endometriosis pada wanita dengan nyeri panggul berkisar antara 30% hingga 45% dari populasi infertil. Namun, endometriosis juga bisa asimtomatik atau disertai gejala seperti dismenore dan dyspareunia¹.

Endometriosis memiliki dampak negatif yang signifikan pada aspek kehidupan sosial, keluarga, dan seksual, pendidikan, dan professional². Rasa sakit dan disfungsi tubuh yang terkait memperburuk kualitas hidup dan mengurangi produktivitas professional serta berdampak pada seksualitas dan kesuburan, penyakit ini dapat berdampak negatif pada hubungan pasangan³. Sejumlah faktor yang terlibat yang memediasi patologi ginekologi endometriosis salah satunya terdapat hubungan endometriosis dengan stress oksidatif, penelitian yang dilakukan Lee et al tahun 2023 menemukan pada profil hematologi sampel berusia 21-27 tahun yang mengalami endometriosis dan mendapatkan jumlah parameter hematologis termasuk sel darah merah, WBC, HB, trombosit dan bilirubin keseluruhan tidak normal serta terdapat peningkatan kadar *Malondialdehyde* dan penurunan Jumlah Ekspresi *Superoxide Dismutase* (SOD), *Glutathione Synthesis* (GSH) dan *Catalase* (CAT)⁴.

Pada endometriosis, masuknya jaringan endometrium ke dalam rongga peritoneum menyebabkan stres oksidatif melalui reaksi fenton dan peradangan. Reaksi fenton dapat menghasilkan spesies oksigen reaktif melalui bentuk katalitik iron. Proses ini memicu respon inflamasi dan cedera oksidatif akibatnya, aktivitas makrofag dan Jumlah Ekspresi NFK- β . Stress oksidatif dapat dikaitkan dengan banyak komplikasi endometriosis⁵. Salah satu penyebab terjadinya endometriosis adalah terganggunya proses folikulogenesis⁶. Folikulogenesis adalah proses perkembangan folikel di ovarium, proses ini melibatkan beberapa tahap yaitu folikel primordial yang terjadi pada tahap awal yang terdiri dari oosit yang dikelilingi satu lapisan sel granulosa lalu berkembang menjadi folikel *primer* dengan lapisan sel granulosa yang mulai menebal hingga folikel memiliki banyak lapisan sel granulosa dan mulai membentuk lapisan theca disebut juga dengan folikel *sekunder*, lalu folikel antral, folikel ini berisi cairan (antrum) yang mulai terbentuk hingga menjadi folikel matang yang siap untuk di ovulasi (folikel graaf)⁷.

Folikel memiliki ukuran mulai dari 2 hingga 10 mm dilihat dari *ultrasound* dan dapat digunakan untuk mengevaluasi cadangan ovarium yang dapat digunakan untuk menetapkan protokol pengobatan yang paling tepat untuk setiap pasien serta membantu memperkirakan jumlah oosit yang akan diambil di akhir siklus⁸. Penelitian Rodrigues et al tahun 2022 menunjukan tidak terdapat perbedaan yang signifikan dalam pemeriksaan jumlah folikel menggunakan *magnetic resonance imaging* (MRI), *ultrasound*, dan 3D semi-otomatis dalam menilai Cadangan ovarium pada pasien dengan endometriosis⁸.

Penelitian metaanalisis yang dilakukan oleh Tian et al tahun 2021 menemukan terdapat korelasi yang signifikan antara jumlah folikel berkembang yang menurun dengan endometriosis. Endometriosis dapat mempengaruhi jumlah folikel dan menyebabkan penurunan jumlah folikel yang berkembang dengan mekanisme peradangan kronis karena endometriosis meningkatkan

kadar sitokin inflamasi di sekitar ovarium yang dapat mengganggu perkembangan folikel, peradangan

ini memicu meningkatnya stress oksidatif dimana produksi radikal bebas yang tinggi dapat merusak sel granulosa yang penting untuk perkembangan folikel yang pada akhirnya mengganggu keseimbangan hormon FSH dan LH yang diperlukan untuk stimulasi folikel dan akhirnya terjadilah apoptosis sel granulosa, sel granulosa yang rusak atau mati dapat mengurangi kemampuan folikel untuk berkembang dengan baik⁹.

Saat ini pilihan pengobatan medis untuk endometriosis termasuk progestin, pil kontrasepsi oral, gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist, perangkat intrauterine Pelepas hormon, dan implant subdermal. Diantaranya, progestin telah muncul sebagai salah satu pilihan penting. Dienogest (DNG) adalah progestin generasi keempat yang aktif secara oral dan menunjukkan pengikatan yang sangat selektif pada reseptor progesterone. Pedoman saat ini bersama pendapat ahli, mendukung progestin sebagai pilihan medis lini pertama untuk pengobatan endometriosis. Manfaat unggulan DNG sebanding dengan agonis GnRH dalam mengurangi rasa sakit terkait endometriosis dan lebih sedikit efek samping akibat hipoestrogenisme sehingga dapat digunakan jangka panjang¹⁰.

Pada sekitar sepertiga wanita dengan endometriosis pengobatannya tidak cukup hanya dengan pereda nyeri saja dan terapi hormon sehingga disarankan untuk operasi dalam pengobatannya¹¹. Pengobatan endometriosis yang masih menjadi standar emas saat ini adalah operasi laparaskopi¹². Namun, masih terdapat kemungkinan terdapat komplikasi pasca operasi¹³. Selain operasi, telah dikembangkan metode baru yang efektif dan minim invasif untuk endometriosis, salah satu metode yang menjanjikan dalam pengobatan endometriosis adalah terapi sel. Terapi seluler adalah cabang luas dari metode terapeutik dengan berbagai agen. Terapi sel seperti *mesenchymal stem cells* dinilai potensial untuk endometriosis berdasarkan prinsip penargetan aspek

pathogenesis penyakit seperti penekanan aktivitas reseptor estrogen, angiogenesis, fibrosis dan penurunan kandungan sel punca dalam fokus

endometriosis. Selain itu, sel-sel kekebalan seperti sel NK dan makrofag mungkin merupakan agen yang menjanjikan untuk terapi sel endometriosis¹⁴.

Mesenchymal stem cells (MSCs) atau sel punca mesenkimal adalah sel punca multipotent dengan rentang proliferasi yang tinggi, sumber yang melimpah dan potensi diferensiasi multiarah sehingga berpotensi tinggi untuk pengobatan jaringan yang terluka dalam pengobatan regenerative melalui homing sel, sekresi faktor aktif, dan partisipasi dalam regulasi kekebalan tubuh¹⁴. Penelitian dari Thailand yang dilakukan oleh Rungsiwut et al tahun 2020 membandingkan mengenai mesenkimal yang berasal dari sumsum tulang, tali pusat, adiposa ketuban dan menstruasi hasilnya menunjukkan ke empat asal sel ini sama-sama dapat meningkatkan proliferasi sel endometrium, perbaikan cedera serta mengurangi pembentukan bekas luka. Terdapat mekanisme yang menguntungkan dari keempat sel ini yaitu melalui imunomodulator, diferensiasi sel, merangsang proliferasi sel endometrium dan penurunan regulasi fibrosis¹⁵. Terapi MSCs menjadi salah satu terapi yang menjanjikan untuk pengobatan endometriosis di masa depan¹⁶.

Studi *systematical review* dari Cina yang dilakukan oleh Huang et al tahun 2022 menyebutkan MSC adalah sejenis sel induk pluripotent yang berasal dari mesoderm awal, yang dapat diisolasi dari sumsum tulang, adiposa, pulpa gigi, plasenta, tali pusat, membran ketuban, cairan ketuban dan jaringan lainnya, di antara sumber sel ini, *bone marrow mesenchymal stem cell* (BM-MSC) adalah yang paling penting. BM-MSC manusia mengekspresikan CD29, CD44, CD73, CD90, CD105 dan Sca1, sementara kurangnya ekspresi CD14, CD34, CD45, CD19, CD11b, CD31, CD86, Ia dan HLA-DR. Mekanisme kerja BM-MSC melalui homing, paracrine, regulasi anti-inflamasi dan kekebalan tubuh, anti-apoptosis, transfer mitokondria dan regulasi autophagy yang pada akhirnya dapat mengaktifkan kembali folikelogenesis, memperbaiki tingkat hormonal, pengaturan

lingkungan mikro disekitar oosit melalui TNF- α , IGF1, dapat menurunkan Jumlah Ekspresi stress oksidatif seperti *Malondialdehyde* dan jumlah folikel serta menjadi terapi yang menjanjikan dalam mengatasi kegagalan ovarium premature¹⁷.

Saat ini penelitian mengenai biomarker maupun prognosis pengobatan endometriosis sudah banyak dilakukan namun masih sedikit yang menilai mengenai Jumlah Ekspresi *Malondialdehyde* dan jumlah folikel yang juga memegang peran saat terjadi endometriosis. Peneliti menilai penting untuk dilakukan penelitian dalam menilai penggunaan *bone marrow mesenchymal stem cell* dan dienogest dalam mempengaruhi Ekspresi *Malondialdehyde* dan Jumlah folikel yang berkembang pada model mencit endometriosis.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah *bone marrow mesenchymal stem cell* (BM-MSK) dan dienogest dapat mempengaruhi penurunan Ekspresi *Malondialdehyde* dan peningkatan jumlah folikel yang berkembang pada model mencit endometriosis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis pengaruh *bone marrow mesenchymal stem cell* (BM-MSK) dan dienogest terhadap Jumlah Ekspresi *Malondialdehyde* dan jumlah folikel yang berkembang pada model mencit endometriosis

1.3.2 Tujuan khusus

1. Menganalisis pengaruh pemberian *bone marrow mesenchymal stem cell* (BM-MSK) dan dienogest terhadap Jumlah Ekspresi *Malondialdehyde*.
2. Menganalisis pengaruh pemberian *bone marrow mesenchymal stem cell* (BM-MSK) dan dienogest terhadap jumlah folikel yang berkembang.

1.4 Hipotesis

- H_0 : Terdapat penurunan Jumlah Ekspresi *Malondialdehyde* dan peningkatan jumlah folikel yang berkembang pada model mencit endometriosis
- H_1 : Tidak terdapat penurunan Jumlah Ekspresi *Malondialdehyde* dan peningkatan jumlah folikel yang berkembang pada model mencit endometriosis

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

1. Menambah wawasan mengenai pengaruh pemberian *bone marrow mesenchymal stem cell* (BM-MSC) *secretome* pada endometriosis yang dapat dikembangkan ke penelitian berikutnya
2. Menambah wawasan mengenai karakteristik Jumlah Ekspresi stress oksidatif *Malondialdehyde* pada model mencit endometriosis
3. Menambah wawasan mengenai karakteristik jumlah folikel yang berkembang pada model mencit endometriosis

1.5.2 Manfaat Praktis

1. Hasil penelitian ini dapat dikembangkan menjadi target terapi terkait Jumlah Ekspresi *Malondialdehyde* pada model mencit endometriosis yang diberikan BM-MSC
2. Hasil penelitian ini dapat dikembangkan menjadi target terapi jumlah folikel pada model mencit endometriosis yang diberikan BM-MSC

DAFTAR PUSTAKA

1. Activity CE. Endometriosis. 2024;
2. Szyplowska M, Tarkowski R, Kułak K. The impact of endometriosis on depressive and anxiety symptoms and quality of life: a systematic review. *Front Public Heal*. 2023;11(September):1–10.
3. Van Stein K, Schubert K, Ditzen B, Weise C. Understanding Psychological Symptoms of Endometriosis from a Research Domain Criteria Perspective. *J Clin Med*. 2023;12(12).
4. Lee J, Park HJ, Yi KW. Dienogest in endometriosis treatment: A narrative literature review. *Clin Exp Reprod Med*. 2023;50(4):223–9.
5. Noor, Sumera, et al. The Relationship of Oxidative Stress and Inflammatory Response in Females Associated with Endometriosis. *Pak-Euro Journal of Medical and Life Sciences*, 2022, 5.2: 345-350.
6. Ansariniya H, Yavari A, Javaheri A, Zare F. Oxidative stress-related effects on various aspects of endometriosis. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2022 Sep;88(3):e13593.
7. Shomali, Navid, et al. Exosomes: Emerging biomarkers and targets in folliculogenesis and endometriosis. *Journal of Reproductive Immunology*, 2020, 142: 103181.
8. Fiorentino, Giulia, et al. Biomechanical forces and signals operating in the ovary during folliculogenesis and their dysregulation: implications for fertility. *Human Reproduction Update*, 2023, 29.1: 1-23.
9. Leonardi M, Gibbons T, Armour M, et al. When to do surgery and when not to do surgery for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2020;27:390–407
10. Artemova, Daria, et al. The prospects of cell therapy for endometriosis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2023, 40.5: 955-967.
11. Marschall, Henrik, et al. Is laparoscopic excision for superficial peritoneal endometriosis helpful or harmful? Protocol for a double-blinded, randomised, placebo-

- controlled, three-armed surgical trial. *BMJ open*, 2022, 12.11: e062808.
12. Ghajari, Ghazal; Heydari, Arefe; Ghorbani, Masoud. Mesenchymal stem cell-based therapy and female infertility: limitations and advances. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 2023, 18.3: 322-338.
 13. Rungsiwiwut, Ruttachuk; Virutamasen, Pramuan; Pruksanannonda, Kamthorn. Mesenchymal stem cells for restoring endometrial function: An infertility perspective. *Reproductive Medicine and Biology*, 2021, 20.1: 13-19.
 14. Wang, Ni, et al. Research Advances in new therapies for thin endometrium. *MEDS Clinical Medicine*, 2022, 3.6: 107-112.
 15. Huang, Yanjing, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells in premature ovarian failure: Mechanisms and prospects. *Frontiers in immunology*, 2022, 13: 997808.
 16. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE PAGES The members of the Endometriosis Guideline Core Group ,. *Hum Reprod*. 2022;1–26.
 17. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *Int J Mol Sci*. 2021;22(19)
 18. Chauhan S, More A, Chauhan V, Kathane A. Endometriosis: A Review of Clinical Diagnosis, Treatment, and Pathogenesis. *Cureus*. 2022;14(9).
 19. Scutiero G, Iannone P, Bernardi G, Bonaccorsi G, Spadaro S, Volta CA, et al. Oxidative Stress and Endometriosis: A Systematic Review of the Literature. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017.
 20. Parasar P, Ozcan P, Terry K. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis, and Clinical Treatment. *Curr Obstet Gynecol Reprod*. 2017;6(1):34–41.
 21. Armour M, Lawson K, Wood A, Smith CA, Abbott J. The cost of illness and economic burden of endometriosis and chronic pelvic pain in Australia: A national online survey. *PLoS One*. 2019;14(10):1–12.
 22. Della Corte L, Di Filippo C, Gabrielli O, Reppuccia S, La Rosa VL, Ragusa R, et al. The burden of endometriosis on women's lifespan: A narrative overview on quality of life and psychosocial wellbeing. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13):1–17.

23. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2009 Jan;360(3):268–79.
24. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis Richard. *Am Soc Reprod Med*. 2012;98(3):19–25.
25. Monnin N, Fattet AJ, Koscinski I. Endometriosis: Update of Pathophysiology, (Epi) Genetic and Environmental Involvement. *Biomedicines*. 2023 Mar;11(3).
26. Sugimoto K, Nagata C, Hayashi H, Yanagida S, Okamoto A. Use of dienogest over 53 weeks for the treatment of endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(12):1921–6.
27. Canis M, Abbott J, Abrao M, Al-Jefout M, Bedaiwy M, Benagiano G, Burns KA, Carmona F, Chapron C, Critchley HO, de Ziegler D. A call for new theories on the pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2024 May 1;31(5):371-7.
28. Lestari NN, Amarwati S, Sadhana U, Puspasari D. EKSPRESI INTERLEUKIN-1 (IL-1) B PADA ENDOMETRIOSIS, KARSINOMA ENDOMETRIOID DAN KARSINOMA SEROSUM OVARIUM. *Biomedika*.;8(1).
29. Amreen S, Kumar P, Gupta P, Rao P. Evaluation of oxidative stress and severity of endometriosis. *J Hum Reprod Sci*. 2019;12(1):40–6.
30. Poliwoda S, Noor N, Downs E, Schaaf A, Cantwell A, Ganti L, et al. Stem cells: a comprehensive review of origins and emerging clinical roles in medical practice. *Orthop Rev (Pavia)*. 2022;14(3).
31. Yin JQ, Zhu J, Ankrum JA. cells for therapy. *Nat Biomed Eng* [Internet]. :29–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41551-018-0325-8>
32. Seok J, Park H, Begum F, Ali L. Stem Cell Therapy : From Idea to Clinical Practice. 2022;
33. Szyplowska M, Tarkowski R, Kułak K. The impact of endometriosis on depressive and anxiety symptoms and quality of life: a systematic review. *Front Public Heal*. 2023;11(September):1–10.
34. Li L, Ngo HTT, Hwang E, Wei X, Liu Y, Liu J, et al. Conditioned medium from human adipose-derived mesenchymal stem cell culture prevents uvb-induced skin aging in human keratinocytes and dermal fibroblasts. *Int J Mol Sci*. 2020;21(1).

35. Hoang DM, Pham PT, Bach TQ, Ngo ATL, Nguyen QT, Phan TTK, et al. Stem cell-based therapy for human diseases. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1).
36. Deinsberger J, Reisinger D, Weber B. Global trends in clinical trials involving pluripotent stem cells : a systematic multi-database analysis. *npj Regen Med* [Internet]. 2006;1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41536-020-00100-4>
37. Wang Z, Yang T, Liu S, Chen Y. Effects of bone marrow mesenchymal stem cells on ovarian and testicular function in aging Sprague-Dawley rats induced by D-galactose. *Cell Cycle* [Internet]. 2020;19(18):2340–50
38. Stilley JAW, Birt JA, Sharpe-Timms KL. Cellular and molecular basis for endometriosis-associated infertility. *Cell Tissue Res.* 2012 Sep;349(3):849–62.
39. Lee HJ, Selesniemi K, Niikura Y, Niikura T, Klein R, Dombkowski DM, et al. Bone marrow transplantation generates immature oocytes and rescues long-term fertility in a preclinical mouse model of chemotherapy-induced premature ovarian failure. *J Clin Oncol.* 2007;25(22):3198–204.
40. Kalhori Z, Azadbakht M, Soleimani Mehranjani, Shariatzadeh Ma. Improvement of the folliculogenesis by transplantation of bone marrow mesenchymal stromal cells in mice with induced polycystic ovary syndrome. *Cytotherapy* [Internet]. 2018;20(12):1445–58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2018.09.005>
41. Kim TH, Choi JH, Jun Y, Lim SM, Park S, Paek JY, et al. 3D-cultured human placenta-derived mesenchymal stem cell spheroids enhance ovary function by inducing folliculogenesis. *Sci Rep.* 2018;8(1):1–11.
42. Dwiningih SR, Darmosoekarto S, Hendarto H, Dachlan EG, Rantam FA, Sunarjo S, et al. 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;14(7):1788–96.
43. Parasti RV, Widjiati W, Dwiningih SR. Effect of bone marrow mesenchymal stem cells transplantation on BMP-15 expression and Graafian follicle count in mice model of endometriosis. *Maj Obstet Ginekol.* 2019;26(3):107.
44. Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *Int J Womens Health.* 2011;3(1):175–84.

45. Saglik Gokmen B, Topbas Selcuki NF, Aydın A, Yalcin Bahat P, Akça A. Effects of Dienogest Therapy on Endometriosis-Related Dysmenorrhea, Dyspareunia, and Endometrioma Size. *Cureus*. 2023;15(2022):1–7.
46. Machairiotis, Nikolaos; Vasikakaki, Sofia; Thomakos, Nikolaos. Inflammatory mediators and pain in endometriosis: a systematic review. *Biomedicines*, 2021, 9.1: 54.
47. Patel, Bansari G., et al. Pathogenesis of endometriosis: Interaction between Endocrine and inflammatory pathways. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 2018, 50: 50-60.
48. Hestianah EP, Widjiati W, Ntoruru JM, Widyanugraha MY, Luqman EM. Administration of Nanocurcumin in Mice Models of Endometriosis as an Effort to Improve Folliculogenesis. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 2024 Jun 25;17(2):939-47.
49. Arafah, Maria; Rashid, Sameera; Akhtar, Mohammed. Endometriosis: a comprehensive review. *Advances in anatomic pathology*, 2021, 28.1: 30-43.
50. Habata, Shutaro, et al. Donor mesenchymal stem cells program bone marrow, altering macrophages, and suppressing endometriosis in mice. *Stem Cells International*, 2023, 2023.1: 1598127.
51. Aydemir, Özkut, Mahmud, Fırat, Gümürüdü, Sal, Erdoğan, Göker, Tuğlu,. Effects of stem cells applications on oxidative stress and apoptosis during implantation. *Asian Pacific Journal of Reproduction* 7(5):p 229-235, September 2018.
52. Elsharkawy, Suzan. evaluation-of-oxidative-stress-markers-in-serum-and-follicular-fluid. Remedy publication LLC. 2020; 5601.
53. Rafiyandi. Tesis: “Efektivitas Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Terhadap Proses Inflamasi Melalui ekspresi IL-6 dan IL-10 Pada Mencit Model Endometriosis.
54. Cacciottola, Luciana; Donnez, Jacques; Dolmans, Marie-Madeleine. Can endometriosis-related oxidative stress pave the way for new treatment targets?. *International journal of molecular sciences*, 2021, 22.13: 7138.
55. Hung, Sze Wan, et al. Pharmaceuticals targeting signaling pathways of endometriosis as potential new medical treatment: A review. *Medicinal research reviews*, 2021, 41.4: 2489-2564.
56. Samrichard Rambulangi, Samsulhadi, Widjiati, M.Y. Ardianta Widyanugraha. The Effect of Endometriosis On Malondialdehyde (MDA) and 8-hydroxy-1-micedeoxyguanosine (8-OHdG) In Oocyte of Endometriosis Model Mice After Ovulation. *SEEJPH [Internet]*. 2025 Jan.
57. Corachan, Ana, et al. Novel therapeutic targets to improve IVF outcomes in endometriosis patients: a review and future prospects. *Human reproduction update*, 2021, 27.5: 923-972.

58. Maiorana, A., Maranto, M., Restivo, V. *et al.* Evaluation of long-term efficacy and safety of dienogest in patients with chronic cyclic pelvic pain associated with endometriosis. *Arch Gynecol Obstet* 2024 **309**; 589–597.
59. Taniguchi F, Fukui M, Osuga Y, Harada T, Kitawaki J. Non-inferiority study to compare the efficacy of relugolix with dienogest for endometriosis-associated pain and usefulness of administering relugolix prior to dienogest (READY study): study protocol for a multicenter randomized controlled study. *Trials*. 2025 Feb 6;26(1):41.
60. Luque-Campos N, Bustamante-Barrientos FA, Pradenas C, García C, Araya MJ, Bohaud C, Contreras-López R, Elizondo-Vega R, Djouad F, Luz-Crawford P, Vega-Letter AM. The Macrophage Response Is Driven by Mesenchymal Stem Cell-Mediated Metabolic Reprogramming. *Front Immunol*. 2021 Jun 4;12:624746.
61. Fu, X., Li, F., Wang, M., & Guo, J. Stem cells for reproductive disorders: advances and future prospects. *Stem Cell Research & Therapy*, 11(1), 59.2020.
62. Iyer, S. et al. *Mesenchymal stem cell therapy for ovarian function restoration: current status and future directions*. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9.2021.
63. Wang, H., Li, Y., Zhang, C., et al. *The therapeutic potential of bone marrow mesenchymal stem cells in treating endometriosis-induced ovarian dysfunction in mice*. *Stem Cell Research & Therapy*, 2019, 10(1): 15.
64. Tuncer, Z. S., et al. *Bone marrow-derived mesenchymal stem cells restore ovarian function and improve folliculogenesis in endometriosis-induced infertility*. *Journal of Ovarian Research*, 2020,13(1): 65.
65. Zhang, Y., Li, H., Chen, W., et al. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation improves ovarian function and folliculogenesis in a rat model of endometriosis. *Reproductive Biology and Endocrinology*.2022
66. Choi, Y., Park, J., Lee, H., et al. The impact of mesenchymal stem cell therapy on ovarian reserve in endometriosis. *Reproductive Sciences*, 2021:28(9), 2484-2493