

**KORELASI FAKTOR PRO INFLAMASI TNF- α DAN
INTERLEUKIN 6 SERUM DENGAN CADANGAN
OVARIVM PADA PENDERITA KISTA
ENDOMETRIOSIS**

TESIS



UNIVERSITAS ANDALAS

Oleh :

dr. Berriandi Arwan

No. CHS : 1650305208

Pembimbing :

dr. Dedy Hendry, Sp. OG-K

DR. dr. Hafni Bachtiar, MPH

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (PPDS)
BAGIAN/SMF OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS /
RSUP DR. M. DJAMIL PADANG
2019**

LEMBARAN PENGESAHAN

**KORELASI FAKTOR PRO INFLAMASI TNF- α DAN
INTERLEUKIN 6 SERUM DENGAN CADANGAN
OVARIIUM PADA PENDERITA KISTA
ENDOMETRIOSIS**

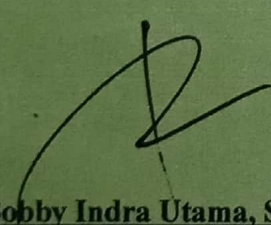
TESIS

dr. Berriandi Arwan

NIM : 1650305208

Disahkan pada tanggal 04 November 2019

**KPS PPDS Obstetri & Ginekologi
FK Unand/ RSUP Dr. M. Djamil Padang**


dr. Bobby Indra Utama, Sp.OG (K)
NIP. 19740814 200801 1 010

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Andalas**


Dr. dr. H. Wirsuma Arif Harahap, SpB(K)Onk
NIP. 19661021 199412 1 001

PERSETUJUAN KOMISI PENGUJI

Tesis ini telah diajukan dan dipertahankan oleh dr. Berriandi Arwan

di depan Tim Penguji pada tanggal 04 November 2019

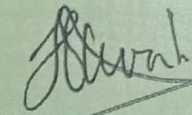
Telah diterima dan disetujui

Tim Penguji

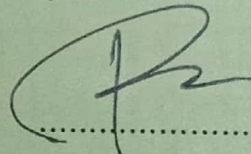
1. Dr. dr. Dovy Djanas , Sp.OG (K)


.....

2. dr. Haviz Yuad, Sp.OG (K)

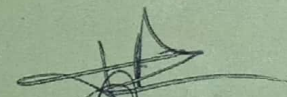

.....

3. dr. Bobby Indra Utama, Sp.OG (K)

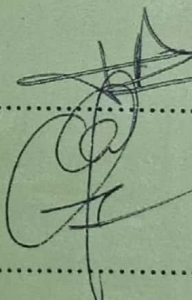

.....

Tim Pembimbing

1. dr. Dedy Hendry, Sp.OG (K)


.....

2. Dr. dr. Hafni Bachtiar, MPH


.....

KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirabbil ‘Alamin. Puji dan syukur penulis ucapkan kehadiran ALLAH Subhanahuwata’ala yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya selama penulis menjalani Pendidikan sampai menyelesaikan tesis ini.

Tesis dengan judul : **“KORELASI FAKTOR PRO INFLAMASI TNF- α DAN INTERLEUKIN 6 SERUM DENGAN CADANGAN OVARIUM PADA PENDERITA KISTA ENDOMETRIOSIS”** disusun sebagai salah satu syarat memperoleh gelar Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi (SpOG) pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna, baik dari segi isi maupun pembahasannya. Penulis berharap tulisan ini dapat menambah perbendaharaan ilmiah dalam ilmu Fertilitas dan Endokrinologi terutama tentang faktor pro inflamasi terhadap cadangan ovarium pada penderita kista endometriosis.

Berbagai pihak telah memberikan semangat, bimbingan dan bantuan baik moril, materil dan spiritual terhadap penulis untuk dapat menyelesaikan tesis ini.

Kepada dr. H. Syahredi SA, SpOG(K), Ketua Bagian / SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang, penulis menyampaikan terimakasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan dorongan, semangat dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab baik selama penulis mengikuti Pendidikan maupun dalam penyelesaian tesis ini.

Kepada dr. Bobby Indra Utama, SpOG(K), Ketua Program Studi PPDS Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang sekaligus penguji tesis dan konsultan uroginekologi, penulis menyampaikan terimakasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan dorongan, semangat dan nasehat serta menanamkan rasa

tanggung jawab baik selama penulis mengikuti Pendidikan maupun dalam penyelesaian tesis ini.

Kepada dr. Dedy Hendry, SpOG(K) sebagai pembimbing dalam penulisan tesis ini, penulis menyampaikan terimakasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan dorongan, semangat dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab mulai dari perencanaan, pelaksanaan dan penyelesaian akhir tesis ini. Beliau sangat banyak membantu dan membimbing baik sebagai konsultan fertilitas endokrinologi reproduksi maupun sebagai guru tempat mengadu. Beliau dengan penuh kesabaran dan keseriusan, membimbing penulis serta mencari solusi terhadap semua kendala yang terjadi selama penyelesaian tesis ini.

Kepada Dr. dr. H. Bachtiar, MPH, pembimbing statistik dan metode penelitian, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang telah meluangkan waktu untuk mengajari dan membimbing penulis dalam memahami metode penelitian dan analisis statistik. Dengan dorongan semangat dan nasehat serta rasa tanggung jawab beliau, penulis akhirnya dapat menyelesaikan tesis ini.

Kepada Dr. dr. Dovy Djanas, SpOG(K), sebagai penguji sekaligus konsultan fetomaternal dan critical intensive care, penulis menyampaikan terimakasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan masukan, dorongan, semangat dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab baik selama penulis mengikuti pendidikan maupun dalam penyelesaian tesis ini.

Kepada dr. Haviz Yuad, SpOG(K), sebagai sekretaris program studi dan penguji sekaligus konsultan fertilitas endokrinologi reproduksi, penulis menyampaikan terimakasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan masukan, dorongan, semangat dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab baik selama penulis mengikuti Pendidikan maupun dalam penyelesaian tesis ini.

Kepada Prof. Dr. dr. Hj. Yusrawati, SpOG(K), Guru besar di PPDS Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang sekaligus konsultan fetomaternal, penulis menyampaikan terimakasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan masukan, dorongan, semangat dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.

Kepada Dr. dr. H. Ariadi, SpOG, penulis menyampaikan terimakasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan masukan, dorongan, semangat dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.

Kepada dr. Hj. Desmiwati, SpOG(K), sebagai konsultan obgin sosial penulis menyampaikan terimakasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan masukan, dorongan, semangat dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.

Kepada dr. Hj. Ermawati, SpOG(K), sebagai konsultan uroginekologi penulis menyampaikan terimakasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan masukan, dorongan, semangat dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.

Kepada dr. Ferdinal Ferry, SpOG(K), sebagai konsultan obgin sosial penulis menyampaikan terimakasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan masukan, dorongan, semangat dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.

Kepada Dr. dr. H. Defrin, SpOG(K), sebagai konsultan fetomaternal penulis menyampaikan terimakasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan masukan, dorongan, semangat dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.

Kepada dr. Andi Friadi, SpOG(K), sebagai konsultan onkologi ginekologi, penulis menyampaikan terimakasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan masukan, dorongan, semangat dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.

Kepada Dr. dr. Roza Sri Yanti, SpOG(K), sebagai konsultan fetomaternal dan pembimbing tampil nasional, penulis menyampaikan terimakasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan masukan, dorongan, semangat dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.

Kepada dr. Syamel Muhammad, SpOG(K), sebagai konsultan onkologi ginekologi, penulis menyampaikan terimakasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan masukan, dorongan, semangat dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.

Kepada dr. Hudila Rifa Karmia, SpOG, penulis menyampaikan terimakasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan masukan, dorongan, semangat dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.

Kepada dr. Aladin, SpOG(K), sebagai konsultan obgin sosial, penulis menyampaikan terimakasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang memberikan masukan, dorongan, semangat dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab kepada penulis selama mengikuti program pendidikan.

Kepada dr. H. Muchlis Hasan, SpOG, dr. H. Helfial Helmi, SpOG, dr. H. Pelsi Sulaini, SpOG(K)(Alm), Prof. Dr. dr. K. Suheimi, SpOG(K), Dr. dr. Vaulinne Basyir, SpOG(K), dr. Yanasta Moendanoë, SpOG(K), dr. H. Masrizal N, SpOG, dr. Zeino Friedsto, SpOG, dr. Firman Abdullah, SpOG, dr. Yulia Margareta Sari, SpOG, dr. Benny Oktora, SpOG, dr. H. Zulhanif Nazar, SpOG, dr. Ori John, SpOG(K), dr. Mutiara Islam, SpOG(K), dr. Muslim Nur, SpOG(K), dr. Helwi

Novira, SpOG(K), dr. Yufi Permana, SpOG, dr. Dody Faisal, SpOG, dr. Adriswan, SpOG, dr. Syahrial Syukur, SpOG, dr. Mondale Saputra, SpOG(K), dr. Pom Harry Satria, SpOG(K), dr. Nike Prasamya Efrina, SpOG, dr. Alam Patria, SpOG, dr. Susanti Apriani, SpOG, dr. Suhadi, SpOG, dan dr. Efriza Naldi, SpOG sebagai konsulen dan konsultan pada Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang dan rumah sakit jejaring, penulis menyampaikan terima kasih yang tulus dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau yang telah memberikan bimbingan dan nasehat serta menanamkan rasa tanggung jawab dan disiplin selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada Dr. dr. H. Yusirwan Yusuf, SpB, SpBA, Mars selaku Direktur Utama RS Dr. M. Djamil Padang, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau menerima dan memberi kesempatan penulis memanfaatkan fasilitas RS Dr. M. Djamil Padang selama Pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang Dr. dr. Wirisma Arif, SpB(K)Onk, beserta seluruh staf, penulis menyampaikan terimakasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau menerima dan memberi kesempatan penulis menjalani Pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Kepada Kepala Perinatologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr.M. Djamil Padang dr. Eny Yantri, SpA(K), beserta staf, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau menerima, memberikan kesempatan dan membimbing penulis selama menjalani stase di bagian Perinatologi.

Kepada Kepala ICU Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang dr. Liliriawati Ananta Kahar, SpAN KIC dan dr. Emilzon Taslim, SpAN, KAO, KIC beserta staf, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kebaikan dan ketulusan hati beliau menerima, memberi kesempatan dan membimbing penulis selama menjalani stase di bagian ICU.

Kepada sejawat residen peserta PPDS Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kerjasama, bantuan dan pengertian yang telah diberikan selama penulis melakukan penelitian dan penyusunan tesis ini.

Kepada semua paramedik di bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas / RS Dr. M. Djamil Padang, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kerjasama dan bantuan selama penulis mengikuti Pendidikan.

Kepada semua staf instalasi Bedah Sentral dan IGD RS. Dr. M. Djamil Padang, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan atas kerjasama dan bantuan selama penulis mengikuti Pendidikan.

Penulis menyampaikan terima kasih kepada semua pasien Obstetri dan Ginekologi RS Dr. M. Djamil Padang dan rumah Sakit jejaring yang pernah dalam perawatan dan pengelolaan penulis selama mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis dan mohon maaf atas segala kekurangan serta kekhilafan yang pernah terjadi.

Kepada orang tua tersayang, Papa Drs. H. Aristo Munandar dan Mama Hj. Wartati, yang telah melahirkan, membesarkan dan mendidik penulis dengan penuh kasih sayang dan pengorbanan yang tulus dan ikhlas, penulis menyampaikan penghargaan dan terima kasih yang tak terhingga, semoga beliau selalu dilimpahkan rahmat dan karunia oleh ALLAH SWT.

Kepada mertua tersayang, Ayah Drs. H. Irdinansyah Tarmizi dan Ibu Hj. Darmiati Anwar yang telah mendukung dan mendidik penulis dengan penuh kasih sayang, terima kasih yang tidak terhingga dan serta doa tulus penulis haturkan, semoga beliau selalu dilimpahkan rahmat dan karunia oleh ALLAH SWT.

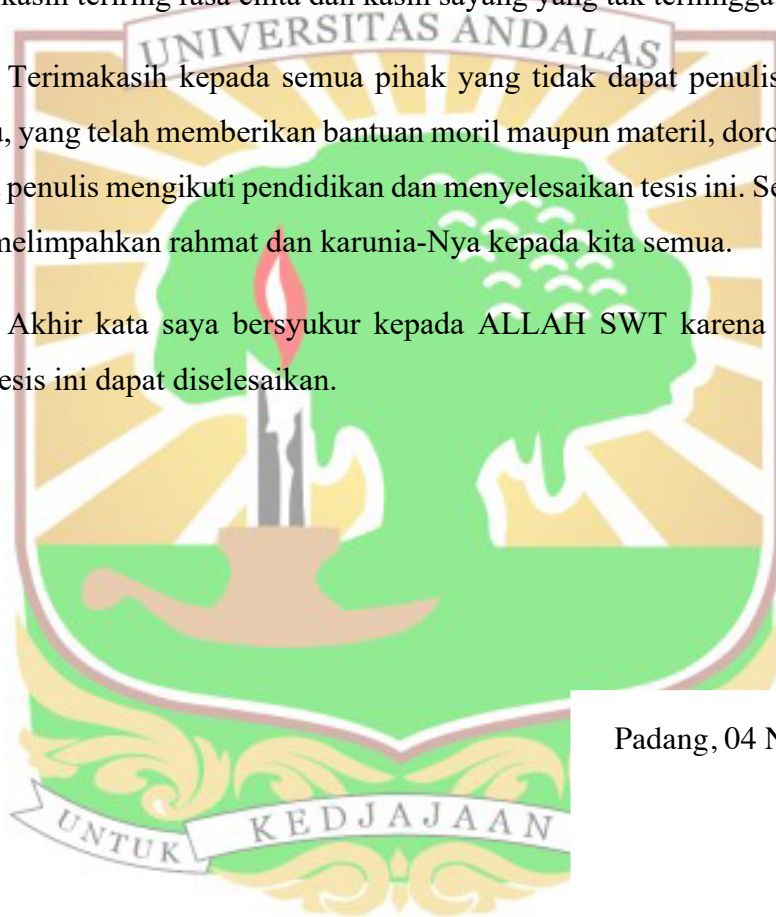
Kepada kakanda dan kakak ipar tersayang, Bobby Arwan ST, MM, dr. Indah Dwi Selvina, Bambang Arwan ST, Mutia Reni SE, Budi Arwan SSTP, M.Si, Putri Widi Fajria S.IP, penulis mengucapkan terima kasih atas dukungan dan pengorbanan selama penulis mengikuti pendidikan.

Kepada adinda dan adik ipar tersayang, drg. Intan Febrina Syahdati dan H. Ade Rezki Pratama, SE, MM, penulis mengucapkan terima kasih atas dukungan dan pengorbanan selama penulis mengikuti pendidikan.

Khususnya kepada istri tercinta dr. Suci Yaumi Syahdati serta anak – anak tersayang Kanaya Alula Bersya dan Gavino Aidan Bersya, yang dengan penuh kesabaran, pengertian serta pengorbanan yang tak ternilai yang merupakan pendorong moril bagi penulis untuk menyelesaikan pendidikan ini, penulis ucapkan terima kasih teriring rasa cinta dan kasih sayang yang tak terhingga.

Terimakasih kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan moril maupun materil, dorongan semangat selama penulis mengikuti pendidikan dan menyelesaikan tesis ini. Semoga ALLAH SWT melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua.

Akhir kata saya bersyukur kepada ALLAH SWT karena atas izin-NYA maka tesis ini dapat diselesaikan.



Padang, 04 November 2019

dr. Berriandi Arwan

ABSTRAK

Tujuan : Mengetahui korelasi faktor pro inflamasi (TNF- α dan IL-6) dengan cadangan ovarium pada penderita kista endometriosis.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian analitik kuantitatif dengan desain cross sectional study. Jumlah sampel sebanyak 25 orang. Teknik Pengambilan sampel consecutive sampling. Penelitian ini dimulai Juni 2019 sampai dengan jumlah sampel terpenuhi di Poliklinik Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang dan di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang. Untuk mengetahui korelasi TNF- α , IL-6, dan AMH pada penderita kista endometriosis. Pemeriksaan kadar TNF- α , IL-6, dan AMH dilakukan dengan cara kuantitatif, menggunakan metode ELISA.

Hasil : Rerata kadar AMH adalah $2 \pm 0,40$ pmol/L dan kadar TNF- α $11,16 \pm 4,79$ pg/ml. Korelasi kadar AMH dengan TNF- α menunjukkan nilai $r = -0,049$ yang memiliki kekuatan lemah dan berpola negatif artinya semakin tinggi kadar TNF- α maka semakin rendah kadar AMH. Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi antara kadar TNF- α dengan kadar AMH pada penderita kista endometriosis ($p > 0,05$). Korelasi kadar AMH dengan IL-6 menunjukkan nilai $r = 0,35$ yang memiliki kekuatan sedang dan berpola positif artinya semakin tinggi kadar IL-6 maka semakin tinggi kadar AMH. Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi antara kadar IL-6 dengan kadar AMH pada penderita kista endometriosis ($p > 0,05$).

Kesimpulan : Terdapat korelasi negatif kadar TNF- α dengan kadar AMH pada penderita kista endometriosis, yaitu semakin tinggi kadar TNF- α maka semakin rendah kadar AMH dan terdapat korelasi positif kadar IL-6 dengan kadar AMH pada penderita kista endometriosis. Dimana semakin tinggi kadar IL-6 maka semakin tinggi kadar AMH.

Kata Kunci : TNF- α , IL-6, AMH, Endometriosis

ABSTRACT

Objective : To know the correlation between pro-inflammatory factors (TNF- α and IL-6) with ovarian reserve in patients with endometriosis cysts.

Method : This research is a quantitative analytic study with cross sectional study design. The number of samples is 25 people. Sampling technique consecutive sampling. The study began in June 2019 until the number of samples was fulfilled at the Obstetrics and Gynecology Polyclinic of the Dr. General Central Hospital M. Djamil Padang and at the Biomedical Laboratory of the Faculty of Medicine, Andalas University, Padang. To determine the correlation of TNF- α , IL-6, and AMH in patients with endometriosis cysts. Examination of TNF- α , IL-6, and AMH levels was carried out in a quantitative manner, using the ELISA method.

Result : The mean AMH level was 2 ± 0.40 pmol / L and TNF- α level was 11.16 ± 4.79 pg / ml. Correlation of AMH level with TNF- α indicates the value of $r = -0.049$ which has weak strength and negative pattern means that the higher the TNF- α level, the lower the AMH level. The analysis showed that there was no correlation between TNF- α levels and AMH levels in patients with endometriosis cysts ($p > 0.05$). Correlation of AMH levels with IL-6 shows the value of $r = 0.35$ which has moderate strength and positive pattern means that the higher the IL-6 level, the higher the AMH level. The analysis showed that there was no correlation between IL-6 levels and AMH levels in patients with endometriosis cysts ($p > 0.05$).

Conclusion : There is a negative correlation of TNF- α levels with AMH levels in patients with endometriosis cysts, namely the higher TNF- α levels, the lower AMH levels and there is a positive correlation of IL-6 levels with AMH levels in patients with endometriosis cysts. Where the higher levels of IL-6, the higher levels of AMH.

Keyword : TNF- α , IL-6, AMH, endometriosis

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	i
DAFTAR SINGKATAN	iv
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR.....	vii
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	2
1.3. Tujuan Penelitian	2
1.4. Manfaat Penelitian	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1. Definisi	4
2.2. Epidemiologi dan Faktor Risiko	4
2.3. Etiologi dan Patofisiologi	5
2.4. Klasifikasi endometriosis.....	7
2.5. Manifestasi Klinis Endometriosis	11
2.6. Diagnosis Endometriosis	11
2.6.1 Laparaskopi	11
2.6.2 <i>Transvaginal sonography (TVS)</i>	11
2.6.3 <i>Magnetic resonance imaging</i>	11
2.6.4 Biomarkers pada diagnosis endometriosis.....	12
2.7. Tata Laksana Endometriosis	12
2.8. Faktor Pro-Inflamasi pada Endometriosis	14
2.8.1 Imunologi dan inflamasi	15
2.8.2 <i>Tumor Necrosis Factor (TNF)</i>	15
2.8.3 Pembentukan endometrium ektopik	16
2.9. Cadangan ovarium pada Kista Endometriosis	17
2.9.1 Folikulogenesis	20
2.9.2 Cadangan ovarium atau Ovarian Reserve.....	20

2.9.3 <i>Diminished ovarian reserved (DOR)</i>	20
2.10. Hubungan Faktor Pro-Inflamasi dengan Penurunan Cadangan ovarium pada Endometriosis.....	23
2.10.1 Mekanisme inflamasi menyebabkan penurunan cadangan ovarium ...	24
2.10.2 Inflamasi Kronik.....	24
2.10.3 Disfungsi endokrin.....	24
2.10.4 Disfungsi tuba-ovarium	25
2.10.5 Kegagalan ovarium dan gangguan perkembangan folikel.....	25
2.10.6 Perkembangan folikel abnormal.....	25
2.10.7 Disregulasi fungsi endometrium.....	25
2.11 Penelitian yang menghubungkan faktor pro-inflamasi dengan penurunan cadangan sel telur	26
BAB 3 KERANGKA KONSEP PENELITIAN	27
3.1 Kerangka Konsep.....	27
3.2 Hipotesis Penelitian	27
BAB 4 METODE PENELITIAN	28
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	28
4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian	28
4.3 Populasi, Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel.....	28
4.3.1 Populasi dan Sampel Penelitian.....	28
4.3.2 Teknik Pengambilan Sampel	28
4.3.3 Besar Sampel	28
4.4 Variabel Penelitian.....	29
4.5 Definisi Operasional	29
4.6 Instrumen dan Pengambilan Sampel.....	30
4.7 Proses Pengambilan Sampel	31
4.8 Pengolahan dan Analisis Data	31
4.8.1 Pengolahan Data	31
4.8.2 Analisis Data.....	31
4.9 Etika Penelitian	32
BAB 5 HASIL PENELITIAN	34

5.1 Uji normalitas	34
5.2 Karakteristik responden	35
5.3 Korelasi Kadar TNF- α dan Kadar AMH pada Penderita Kista Endometriosis	35
5.4 Korelasi Kadar IL-6 dan Kadar AMH pada Penderita Kista Endometriosis	35
BAB 6 PEMBAHASAN.....	37
6.1 Karakteristik Responden.....	37
6.2 Hubungan Kadar TNF- α dengan Kadar AMH pada Penderita Kista Endometriosis.....	38
6.3 Hubungan Kadar IL-6 dengan Kadar AMH pada Penderita Kista Endometriosis.....	38
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	40
7.1 Kesimpulan	40
7.2 Saran	40
DAFTAR PUSTAKA.....	41
LAMPIRAN	45

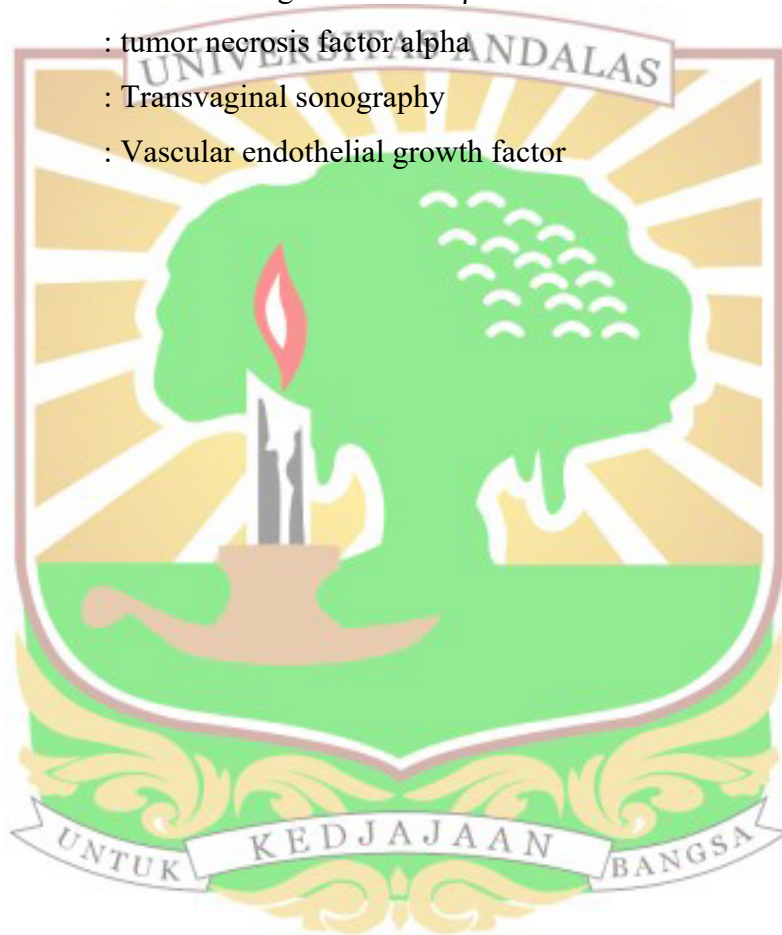


DAFTAR SINGKATAN

AFC	: Antral Follicular Count
ART	: Assisted reproductive technology
AMH	: Anti mularian hormon
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
BMP-15	: bone morphogfenetic protein 15
COH	: controlled ovarian hyperstimulation
COX-2	: cyclooxygenasi tipe 2
DMPA	: depot medroxyprogesterone acetate
DOR	: Diminished ovarian reserved
EFI	: Endometriosis Fertility Index
FasL	: Fas ligand
FSH	: Follicle-stimulating hormone
FSHR	: FSH receptor
GDF 9	: growth differentiation factor 9
IL6	: interleukin 6
IUD	: intrauterine device
IVF	: In Vitro Fertilization
LA	: liposomal alendronate
LH	: luteinizing hormone
LT	: limfotoksin
LUFs	: Lutinized un-rupturedfollicle syndrome
MMP	: Matriks metalloproteinase
MRI	: Magnetic resonance imaging
NK	: natural killer
ORTs	: ovarian reserve test
Pas	: Progesterone Antagonists
PDGF	: platelet-derived growth factor
PGE ₂	: Prostagladin E ₂
POR	: Poor ovarian response
PR	: Progesteron receptor



PRA	: Progesteron receptor A
PRB	: Progesteron receptor A
PRL	: prolaktin
sICAM	: soluble intercellular adhesion molecule
SPRMs	: Selective Progesterone-Receptor Modulators
TCDD	: tetracholorodibenzo-p digoksin
TNFSF	: TNF superfamily
TGF- β	: transformin grwoth factor- β
TNF α	: tumor necrosis factor alpha
TVS	: Transvaginal sonography
VEGF	: Vascular endothelial growth factor



DAFTAR TABEL

5.1 Tabel Uji Normalitas	34
5.2 Tabel Karakteristik Responden.....	34



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Aktivasi COX-2 pada sel stroma endometrium menghasilkan peningkatan regulasi PGE ₂ , stimulator poten untuk aromatase sel stroma endometrial	6
Gambar 2.2. Klasifikasi endometriosis menurut <i>American Society for Reproductive Medicine Revised</i>	8
Gambar 2.3. Kemungkinan lokasi dari endometriosis di rongga abdomen.....	9
Gambar 2.4. Gambar endometrioma, A) sebuah ovarium yang mengandung endometrioma, B) Pembukaan endometrioma, terlihat cairan seperti coklat	9
Gambar 2.5. Lesi endometriotik merah dan putih terlihat pada laparосkopi peritonium pelvis	11
Gambar 2.6. Sonogram transvaginal pada endometroma ovarium. Kista dengan keadaan hipoechoic	11
Gambar 2.7. Magnetic resonance image (MRI) dari endometrioma dari lateral ke arah rektum. A) Konsisten dengan darah subakut, pensinyalan dengan intensitas rendah pada T2, B) Pensinyalan intensitas tinggi pada T2	12
Gambar 2.8. Algoritma tatalaksana dan diagnostik untuk wanita yang diduga atau terbukti menderita endometriosis	13
Gambar 2.9. Perkembangan folikel, Ovulasi, pembentukan dan degenerasi korpus luteum	18
Gambar 2.10. Produksi estrogen dari folikel ovarium.....	19
Gambar 2.11. Prinsip dua sel gonadotropin pada pembentukan hormon steroid ..	19
Gambar 2.12. Ultrasound of Antral Follicular Count	22

Gambar 2.13. Hubungan interleukin 6 dengan Infertilitas	24
Gambar 3.1. Kerangka Konsep Penelitian	27
Gambar 5.1. Korelasi TNF- α dan AMH pada Penderita Kista Endometriosis	35
Gambar 5.2. Korelasi IL-6 dan AMH pada Penderita Kista Endometriosis.....	36



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Endometriosis merupakan salah satu kelainan ginekologi umum yang diderita wanita usia reproduktif dimana dapat ditemukan stroma dan kelenjar endometrium diluar lokasi normal.^{1,2} Endometriosis tergolong dalam kelainan ginekologi jinak terkait hormonal yang sangat berhubungan dengan nyeri, *subfertilitas*, dan penurunan kualitas hidup.³ Prevalensi endometriosis belum diketahui dengan pasti.⁴ Namun, beberapa studi menyatakan sekitar 6-10% wanita usia produktif mengalami endometriosis dengan usia rata-rata penderita sekitar 28 tahun.⁴⁻⁵

Inflamasi kronik merupakan salah satu patogenesis endometriosis. Konsep endometriosis sebagai penyakit mekanik (*menstruasi retrograde*) telah dimodifikasi selama 15 tahun terakhir oleh gagasan baru yang diperoleh dari penelitian yang menunjukkan peningkatan aktivitas inflamasi lokal dan sistemik pada wanita dengan endometriosis.¹

Endometriosis adalah proses inflamasi panggul lokal dengan perubahan fungsi dari sel-sel terkait imun, sehingga serum wanita dengan endometriosis mengalami peningkatan jumlah makrofag aktif yang mensekresikan produk seperti faktor pertumbuhan dan sitokin.⁶ Sitokin yang dihasilkan antara lain interleukin 6 (IL-6), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), dan *tumour necrosis factor α* (TNF-α). Interleukin 6 dianggap memainkan peran yang potensial dalam pertumbuhan dan / atau pemeliharaan jaringan endometrium ektopik. Interleukin 6 adalah pengatur peradangan dan kekebalan yang memodulasi sekresi sitokin lain, mempromosikan aktivasi sel-T dan diferensiasi sel-B, dan menghambat pertumbuhan berbagai sel.⁴ TNF meningkat pada cairan peritoneal dan serum pasien dengan endometriosis, dan dikatakan bahwa TNF merupakan faktor esensial dari patogenesis endometriosis.¹

Endometriosis berperan terhadap rendahnya angka kehamilan, baik secara siklus ovulasi normal, maupun secara inseminasi intrauterine, fertilisasi in vitro, dan transfer embrio. Angka siklus kesuburan (*Cycle Fecundity Rate/ CFR*) pada wanita endometriosis adalah 2-10 % dan prevalensi endometriosis lebih tinggi pada wanita infertil dibandingkan wanita fertil. Dimana dilaporkan bahwa wanita infertil 6-8 kali lebih banyak mengalami endometriosis dibandingkan wanita fertil.¹

Mekanisme gangguan fertilitas pada endometriosis belum diketahui pasti, akan tetapi beberapa ahli mengemukakan beberapa mekanisme diantaranya seperti adesi, inflamasi kronik intraperitoneal, gangguan folikulogenesis, folikel yang tidak ruptur, defek pada fase luteal, resistensi progesteron, efek yang merugikan pada spermatozoa, antibodi anti-endometrium, serta gangguan motilitas tuba.⁷

Sitokin dan faktor pertumbuhan dapat mengganggu folikulogenesis dan ovulasi. Dalam cairan folikel wanita dengan endometriosis, jumlah faktor pertumbuhan endotel pembuluh darah

Beberapa penelitian mendapatkan adanya penurunan cadangan ovarium (Anti Mullerian Hormon) pada penderita kista endometriosis.⁹ Proses penurunan cadangan ovarium berhubungan dengan keberadaan kista, faktor inflamasi, proses angiogenesis, apoptosis, mekanisme imunoseruler dan sebagainya.⁹

Hingga saat ini mekanisme pasti terjadinya penurunan cadangan ovarium pada penderita kista endometriosis masih diperdebatkan. Salah satu faktor penting yang terjadi pada kista endometriosis adalah adanya proses inflamasi kronis yang melibatkan mekanisme imunoseruler dan mekanisme apoptosis yang meningkat. Diduga proses inflamasi kronis yang terjadi pada kista endometriosis akan menyebabkan kerusakan pada folikel-folikel yang terdapat pada ovarium. Kerusakan pada folikel ovarium tersebut terutama pada antral folikel akan menyebabkan penurunan jumlah folikel atau cadangan ovarium.¹⁰ Wanita dengan endometriosis memiliki insiden apoptosis oosit yang lebih tinggi, perubahan siklus sel yang lebih banyak, dan insiden stres oksidatif yang lebih tinggi daripada wanita dengan infertilitas yang disebabkan oleh patologi lain seperti tuba, pria, dan faktor idiopatik. Pasien dengan endometriosis stadium lebih lanjut menunjukkan insiden apoptosis yang lebih tinggi pada sel granulosa.¹¹

Pada penelitian yang dilakukan Malutan et al (2015), bahwa IL-1 β , IL-6, dan kadar serum TNF- α secara signifikan lebih tinggi pada wanita dengan endometriosis dibandingkan dengan wanita yang sehat.⁵³ Berdasarkan hal ini peneliti tertarik untuk melihat korelasi antara faktor pro inflamasi TNF- α dan IL-6 dengan penurunan cadangan ovarium (AMH), sehingga kedepannya bisa dipertimbangkan penggunaan modalitas terapi anti inflamasi jangka panjang untuk menghambat laju penurunan cadangan ovarium pada penderita kista endometriosis.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut, maka meneliti merumuskan masalah sebagai berikut:

1. Apakah faktor pro inflamasi TNF- α berkorelasi dengan cadangan ovarium pada penderita kista endometriosis?
2. Apakah faktor pro inflamasi IL-6 berkorelasi dengan cadangan ovarium pada penderita kista endometriosis?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi faktor pro inflamasi (TNF- α dan IL 6) dengan cadangan ovarium pada penderita kista endometriosis.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui korelasi kadar TNF- α dengan kadar AMH pada penderita kista endometriosis.
2. Mengetahui korelasi kadar IL-6 dengan kadar AMH pada penderita kista endometriosis.

Jika penelitian ini terbukti akan memberikan wacana atau sumbangan ilmu pengetahuan tentang peran faktor pro inflamasi terhadap penurunan cadangan ovarium pada penderita kista endometriosis

1.4.2. Manfaat Terapan

Penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar sehingga kedepannya bisa dipertimbangkan penggunaan modalitas terapi anti inflamasi jangka panjang untuk menghambat laju penurunan cadangan ovarium pada penderita kista endometriosis.



BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi

Endometriosis merupakan salah satu kelainan ginekologi umum yang diderita oleh wanita usia reproduktif.¹ Ditemukan stroma dan kelenjar endometrium diluar lokasi normal disebut sebagai endometriosis. Peritonium pelvis merupakan lokasi tersering ditemukan endometriosis, namun juga bisa ditemukan di *ovarium*, *septum rektovagina*, *ureter* dan jarang ditemukan di kandung kemih, *perikardium* serta *pleura*.²

Endometriosis tergolong dalam kelainan ginekologi jinak terkait hormonal yang sangat berhubungan dengan nyeri, *subfertilitas*, dan penurunan kualitas hidup.³

2.2 Epidemiologi dan Faktor Resiko

Prevalensi sebenarnya endometriosis belum diketahui karena penundaan diagnosis sampai sekitar 10 tahun akibat tidak terdeteksi pada pelayanan primer.⁵ Namun beberapa studi menyatakan sekitar 6-10% wanita usia produktif mengalami endometriosis.⁶ Studi lain juga memperkirakan prevalensi endometriosis berdasarkan studi populasi sekitar 0,6 - 0,8 (1 dari 3 wanita).⁷ Usia rata-rata penderita endometriosis sekitar 28 tahun. Beberapa keadaan lain yang menyertai endometriosis antara lain *subfertilitas* sekitar 21-47% dan nyeri pelvik kronis sekitar 71-80%.⁸

Sekitar 17-44% wanita penderita *endometriosis* mengalami *endometrioma ovarium* yang sangat erat dengan bentuk yang paling buruk dari penyakit ini. *Endometrioma ovarium* juga dikenal sebagai *kista ovarium endometriotik* yang terjadi akibat invaginasi jaringan *endometriotik* melalui *serosa ovarium* selama perubahan korteks ovarium setelah ovulasi.¹¹⁻¹²

Beberapa faktor resiko untuk terjadi endometriosis antara lain riwayat keluarga endometriosis, mutasi genetik dan *polimorfisme*, defek anatomi dan toksin lingkungan.¹³ Studi menunjukkan wanita yang memiliki kerabat tingkat pertama menderita endometriosis cenderung untuk menderita endometriosis berat (61%) dibandingkan wanita tanpa memiliki kerabat pertama yang menderita endometriosis (24%). Studi lain *risk ratio* sebesar 5,2 % untuk saudara kandung perempuan dan 1,56% untuk sepupu perempuan.²

Paparan toksin lingkungan terbukti berperan dalam terbentuknya endometriosis. Toksin terbanyak penyebab endometriosis antara lain 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p digoksin (TCDD) dan komponen mirip *dioxin* lainnya. TCDD mengaktifasi reseptor *aryl hydrocarbon*, dimana reseptor ini berfungsi sebagai faktor *transkripsi* dasar dan mirip dengan reseptor hormon tiroid yang memicu beberapa *transkripsi* gen.¹⁴⁻¹⁶ TCDD dan komponen mirip *dioxin* lainnya menstimulasi endometriosis melalui peningkatan kadar *interleukin*, aktivasi enzim *sitokrom P450* seperti *aromatase* dan perubahan *remodelling* jaringan. Selain itu TCDD berikatan dengan

dalam perkembangan saluran reproduksi. Gen ke dua adalah *gen PTEN*, sebuah *gen supresor tumor* yang terlibat dalam *transformasi maligna* endometriosis ovarium.²

Pola makanan juga menjadi salah satu faktor resiko endometriosis. Aktivitas fisik, diet asam lemak *omega 3* mampu menurunkan kadar *tumor necrosis factor alpha (TNFα)*, *interleukin 6 (IL6)* dan marker inflamasi lainnya. Hubungan aktivitas fisik dan endometriosis belum jelas, namun studi menunjukkan bahwa asupan asam lemak rantai panjang omega tiga yang tinggi berhubungan dengan penurunan resiko endometriosis.¹⁸

Endometriosis dapat berkembang akibat obstruksi saluran keluar reproduktif melalui proses menstruasi yang berlawanan arah dari normal atau disebut juga *retrograde menstruation*. Studi lain meyakinkan bahwa endometriosis ditemukan pada wanita dengan uterus bikornus *non-communicating*, *hymen imperforata*, septum vagina transversal.²

2.3 Etiologi dan Patofisiologi

Beberapa penyebab yang diperkirakan berpengaruh terhadap timbulnya endometriosis antara lain;

a. *Retrograde menstruation*

Menstruasi adalah keadaan robeknya jaringan teratas pembuluh darah *endometrium* kemudian mengalir melewati serviks dan keluar dari vagina. Pada endometriosis terjadi aliran yang berlawanan dari normal menuju ke tuba falopi yang disebut dengan *refluks menstruation* dan terus menyebar ke ruang peritonium.¹⁸ Fragmen jaringan *endometrium* ini melekat dan menginvasi *mesetelium peritonium*, kemudian merekrut sumber pembuluh darah baru dan terus tumbuh membentuk implan.²

b. Penyebaran vaskular dan limfatik

Peneliti juga meyakini penyebaran jaringan *endometrium* melalui pembuluh darah dan limfa yang tidak biasa (*aberran*) berhubungan dengan pembentukan endometriosis. Penemuan endometriosis di lokasi yang tidak biasa seperti di perineum mendukung teori ini. Apalagi daerah peritonium memiliki banyak jaringan limfatik.²

c. *Coelemic Metaplasia*

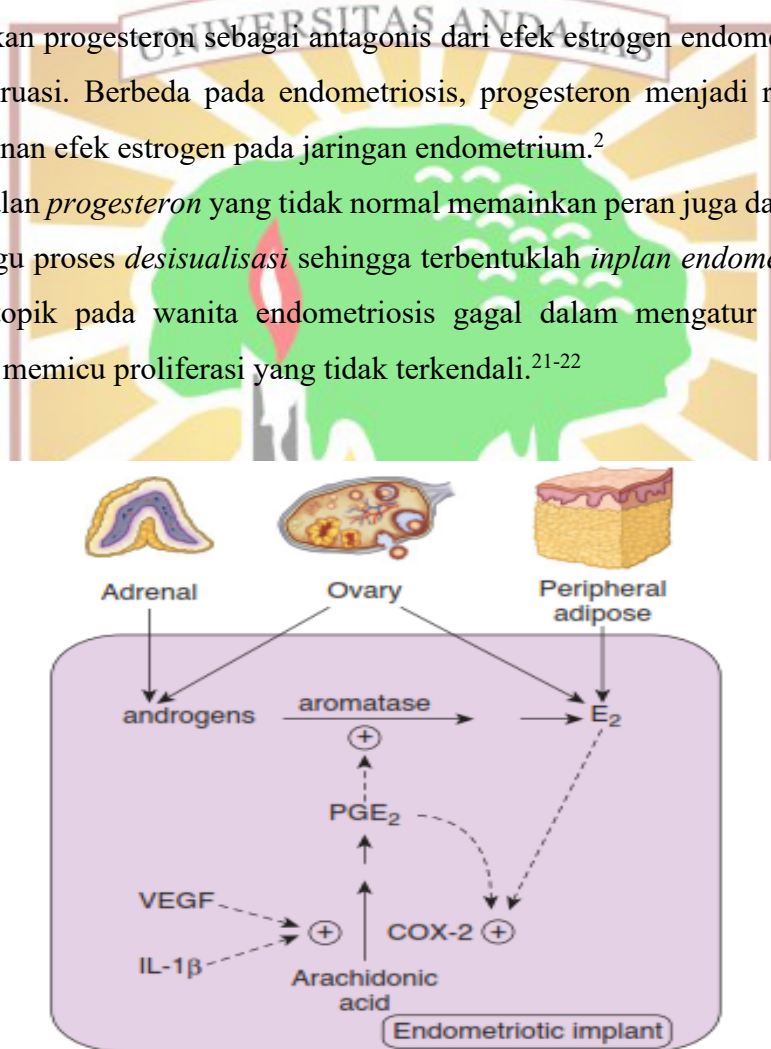
Teori ini menyatakan bahwa terjadi metaplasia jaringan *pluripotensial*, *parietal peritonium* menjadi jaringan yang secara histologi tidak bisa dibedakan dengan jaringan *endometrium* normal. Endometriosis ovarium juga disebabkan oleh *metaplasia epitelium coelemic*. Hal ini disebabkan karena ovarium, progenitor *endometrium*, duktus mullerian merupakan derivat epitelium *coelemic*.¹⁹

d. Ketergantungan Hormonal

Implan endometriotik akan mengekspresikan *17 β -Hydroxysteroid dehydrogenases* tipe 1, enzim yang berperan dalam perubahan *androstenedion* menjadi *estron* dan merubah *estron* menjadi *estradiol*. Namun implan juga memiliki kadar *17 β -Hydroxysteroid dehydrogenases* tipe 2, yang merupakan estrogen inaktif. Kombinasi enzim tersebut akan menjamin implan endometriotik terpapar oleh estrogen secara terus menerus hingga mampu memiliki fungsi yang sama dengan jaringan endometrium, hal ini disebut dengan *intracrinology*.⁶

Resistensi progesteron merupakan *hallmark* dari endometriosis. Resistensi progesteron terjadi akibat disregulasi berbagai gen di endometrium.²¹ Endometrium normal memiliki kadar *17 β -Hydroxysteroid dehydrogenases* tipe 2 yang tinggi dan tidak menghasilkan *aromatase*. Hal ini akan menjadikan progesteron sebagai antagonis dari efek estrogen endometrium normal saat fase luteal menstruasi. Berbeda pada endometriosis, progesteron menjadi resisten yang akan mencegah penurunan efek estrogen pada jaringan endometrium.²

Pensinyalan *progesteron* yang tidak normal memainkan peran juga dalam endometriosis dengan mengganggu proses *desisualisasi* sehingga terbentuklah *inplan endometrium ektopik*. Sel endometrium ektopik pada wanita endometriosis gagal dalam mengatur gen untuk proses *desidualisasi* dan memicu proliferasi yang tidak terkendali.²¹⁻²²



Gambar 2.1. Aktivasi COX-2 pada sel stroma endometrium menghasilkan peningkatan regulasi PGE₂, stimulator poten untuk aromatase sel stroma endometrial.

Aktifitas aromatisasi di rangsang oleh Prostaglandin E₂ (PGE₂) melalui reseptor sub tipe prostaglandin EP₂. Selain itu cyclooxygenasi tipe 2(COX-2) akan meningkatkan proses aromatisasi beriringan dengan peningkatan kadar Prostaglandin E₂ (PGE₂) untuk menghasilkan estradiol.²

e. Peran Sistem imun dalam endometriosis

Normalnya setiap refluks menstruasi ke ruang peritonium akan dihancurkan oleh sel

Makrofag merupakan bagian dari sistem *fagosit mononuklear*. *Makrofag* berasal dari *progenitor* sum-sum tulang dan memasuki pembuluh darah sebagai monosit. Di jaringan perifer, *makrofag* menjadi matang dan teraktifasi oleh stimulus eksternal seperti *lineage –determining factors*, sitokin sel *T-helper*, dan *produk mikroba* untuk memodulasi sistem imun.²⁴

Peningkatan *makrofag* secara signifikan ditemukan di *ektopik endometrium* pada wanita yang menderita endometriosis. Sebaliknya sebuah penelitian pada tikus, penurunan kadar makrofag dengan menggunakan *liposomal alendronate (LA)* akan menghambat iniasi dan pertumbuhan lesi endometriotik dengan mengurangi laju *implantasi*, kemungkinan *adhesi*. Studi lain menyatakan bahwa tanpa *makrofag* *implantasi endometrium* gagal mengelola dan *mengembangkan lesi endometriotik* yang selanjutnya akan berhenti tumbuh.²⁵

Sel Natular Killer (NK) merupakan salah satu sel imun yang memiliki aktifitas *sitotoksik* terhadap benda asing. Meskipun jumlah sel NK tidak berubah pada endometriosis namun aktifitas sitotoksiknya jauh berkurang. Imunitas selular berubah pada endometriosis. Meskipun total jumlah limfosit tidak berubah di pembuluh darah perifer, namun limfosit cairan peritoneal meningkat.²

Beberapa studi berpendapat terdapat hubungan antara endometriosis dengan penyakit autoimun. Hipotesa ini didasari sering ditemukan *myalgia* dan *atralgia* pada pasien endometriosis dan *systemic Lupus Erythromatosis*. Hal ini dibuktikan ditemukannya autoantibodi pada area ektopik endometrosis sebagai respon terhadap proses inflamasi.²³ Imunitas humoral juga berperan dalam pembentukan endometriosis. Kadar antibodi IgG endometrium lebih sering ditemukan pada wanita endometriosis. Diduga hal ini berperan dalam proses autoimun pada edometriosis.²

Pada endometrosis terjadi peningkatan kadar CRP dan CA-125 sehingga para peneliti sepakat terdapat hubungan antara inflamasi dengan endometriosis. Penelitian terhadap binatang dengan pemberian anti inflamasi berefek terhadap pertumbuhan implan endometriotik. Namun belum ada mekanisme yang dapat menjelaskan hal tersebut. Sehingga dengan pemberian antiinflamasi mampu mengurangi beberapa gejala dari endometriosis.⁶

Beberapa sitokin meningkat pada endometriosis seperti *GM-CSF, IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10* dan *TNF α* . Selain sitokin, beberapa faktor seperti *TGF- β , IGF-1, HGF* dan *VEGF* meningkat. Sejumlah faktor diatas memiliki aktifitas *mitogenik* pada sel endometrium. Berbeda dengan endometrium normal, sel endometriosis mengeluarkan sitokin secara berbeda atau *aberran*. Produksi sitokin meningkat pada cairan peritonium dan memiliki ekspresi yang kurang terhadap reseptor progesteron. Diperkirakan abilitas endometrium yang rendah untuk mendukung prolifersi *autologous* limfosit berkontribusi terhadap perubahan sekresi sitokin.²³

2.4 Klasifikasi endometriosis

Endometrosis memiliki berbagai bentuk yang bervariasi mulai dari implan pada peritoneum pelvik, adesi dan infiltrasi luas sampai lesi diluar pelvik. Klasifikasi endometriosis

endometriosis menjadi 4 stadium yaitu stadium 1 (minimum), stadium 2 (ringan), stadium 3 (sedang), stadium 4 (berat).²



AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS

Patient's Name _____ Date _____

Stage I (Minimal) - 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____
 Stage II (Mild) - 6-15 Recommended Treatment _____
 Stage III (Moderate) - 16-40
 Stage IV (Severe) - >40
 Total _____ Prognosis _____

ENDOMETRIOSIS		< 1cm	1-3cm	> 3cm
PERITONEUM	Superficial	1	2	4
	Deep	2	4	6
OVARY	R Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
	L Superficial	1	2	4
	Deep	4	16	20
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		Partial 4	Complete 40	
ADHESIONS		< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure
OVARY	R Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4	8	16
TUBE	R Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16
	L Filmy	1	2	4
	Dense	4*	8*	16

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.
 Denote appearance of superficial implant types as red (R), red, red-pink, flame-like, vesicular blobs, clear vesicles, white (W), opacifications, peritoneal defects, yellow-brown, or black (B) black, hemosiderin deposits, blue. Denote percent of total described as R____% W____% and B____%. Total should equal 100%.

Additional Endometriosis: _____ Associated Pathology: _____

To Be Used with Normal Tubes and Ovaries



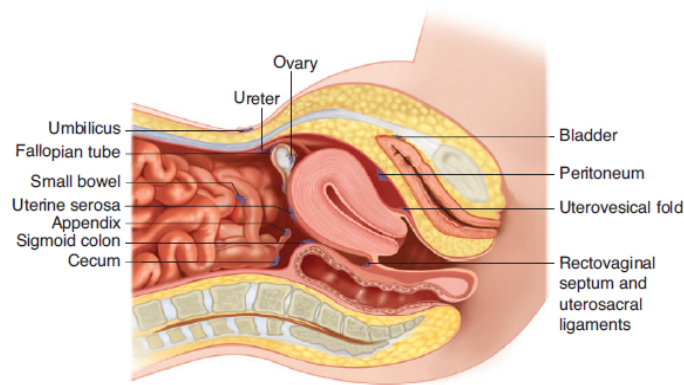
To Be Used with Abnormal Tubes and/or Ovaries



Gambar 2.2. Klasifikasi endometriosis menurut *American Societyfor Reproductive Medicine Revised*.²

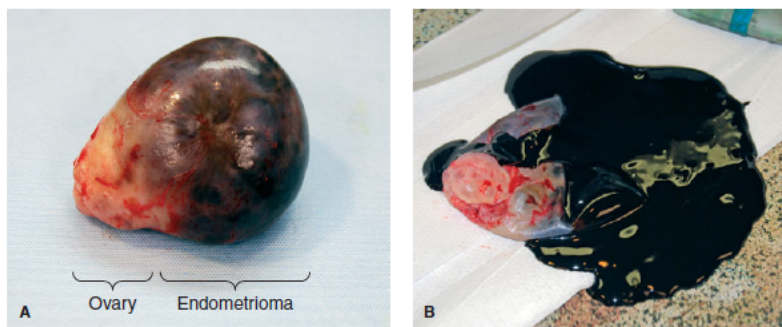
Klasifikasi endometriosis terbaru mengikuti *Endometriosis Fertility Index (EFI)*. Sistem klasifikasi ini berdasarkan poin ASRM dikombinasikan dengan informasi anamnesis dan informasi pos-operasi. Kelebihan dari skor ini mampu memprediksi peluang kehamilan setelah terapi *non In Vitro Fertilization (IVF)*. EFI memiliki skor 0-10. Setelah 3 tahun, pasien yang memiliki skor 0-3 hanya memiliki peluang 10% untuk hamil, dimana skor tertinggi 9-10 memiliki peluang 75% untuk memperoleh kehamilan.⁷

Lokasi anatomi tersering ditempati oleh endometriosis adalah di area pelvis, Namun pada beberapa kondisi dapat terjadi permukaan peritoneum diluar pelvis. Ovarium, peritoneum pelvis, anterior dan posterior *cul-de-sac* dan *ligamen uterosacral* merupakan lokasi tersering



Gambar 2.3. Kemungkinan lokasi dari endometriosis di rongga abdomen.²

Jika jaringan endometrium ektopik yang berada di ovarium membentuk kista, sehingga disebut dengan *endometrioma*. Endometrioma ovarium merupakan salah satu bentuk tersering dari endometriosis.²⁷ Endometrioma memiliki dinding yang halus, berbentuk kista berwarna coklat gelap yang diisi oleh cairan menyerupai coklat. Endometrioma bisa dalam bentuk unilocular, multinocular bahkan lebih besar. Endometrioma terbentuk dari invaginasi korteks ovarium, dimana permukaan ovarium dilapisi oleh adesi debris menstruasi. Ahli lain berpendapat bahwa endometrioma terbentuk dari invaginasi epitelial metaplasia coelomic.²



Gambar 2.4. Gambar endometrioma, A) sebuah ovarium yang mengandung endometrioma, B) Pembukaan endometrioma, terlihat cairan seperti coklat.²

Terdapat beberapa mekanisme terbentuknya endometrioma, Hughesdon mengemukakan invaginasi korteks ovarium disertai akumulasi debris darah menstruasi dari inplan endometrial membentuk pseudokista. Brosens et al. Dengan ovarioskopi menemukan inplan aktif di sisi ovarium pada kebanyakan kasus endometrioma.²⁴ *Metaplasia epitel coelomic* yang membungkus ovarium merupakan teori kedua mekanisme terbentuknya endometrioma. Nezhat et al menyatakan endometrioma ukuran besar dihasilkan dari keterlibatan kista ovarium fungsional dengan inplan endometrial. Meskipun endometrioma ovarium dideskripsikan sebagai kista, namun secara histopatologi sangat kompleks dan sangat berbeda dengan kista ovarium jinak lain. Beberapa peneliti mengklasifikasikan kista endometrioma menjadi 4 klasifikasi secara histologis yaitu; (1) kista invaginasi kortikal; (2) *surface inclusion cyst related endometriotic cysts*; (3) kista endometriotik terkait kista fisiologis; (4) tipe tidak terklasifikasi.²⁵

kesehatan akibat *infertilitas*.¹⁸ Penelitian di Barazil menyatakan bahwa *dismenorea* merupakan keluhan utama yang dilaporkan 62% wanita dengan endometriosis peritoneal, diikuti dengan nyeri pelvis kronik 57%, dispareunia dalam 55%, gejala intestinal siklik 48%, infertilitas 40% dan dismenorea berat 28%.²⁶

Nyeri pada endometriosis diperkirakan erat hubungannya dengan proses inflamasi kronik yang ditandai dengan peningkatan sitokin proinflamasi lokal dan faktor pertumbuhan seperti *nerve growth factor*, *prostaglandin E₂*. Paparan terus menerus dan jangka waktu lama substansi proinflamasi ini akan memicu *sensitisasi* perifer yang ditandai dengan *hiperalgesitas*, sensitasi sentral dan nyeri *miofasial*. Sensitisasi sentral terjadi akibat stimulasi *noxious* terus menerus, inflamasi kronik dan jejas saraf akan mengubah proses penyampaian nyeri. Oleh karena itu penting diberikan analgetik segera setelah gejala muncul untuk menghindari sensitisasi sentral.⁸

Gejala endometriosis bergantung pada lokasi penyakit. *Deep endometriosis* pada di pelvis posterior berhubungan dengan peningkatan keparahan dishezia, dibandingkan dengan wanita endometriosis pelvis tanpa *deep endometriosis posterior*. *Deep endometriosis* merupakan bentuk infiltrasi rektovagina dari endometriosis yang menyerang struktur penting (*Deep endometriosis*). *Deep endometriosis* dari septum rektovagina berhubungan dengan bentuk paling parah dari dyschezia dan dispareunia.²⁷

Penderita endometriosis akan mengalami nyeri siklik (*dismenorea*) saat menstruasi. Biasanya, *dismenorea* terkait endometriosis terjadi 24-48 jam sebelum menstruasi. Nyeri siklik ini kurang responsif dengan pemberian obat nonsteroid antiinflamasi dan kombinasi dengan konseptif oral. Nyeri siklik ini lebih berat dibandingkan dengan *dismenorea* primer.²

Dispareunia pada wanita endometriosis terjadi sering akibat penyakit septum rektovagina atau ligamen *uterosacral* dan jarang akibat keterlibatan ovarium. Selama kolitus, tegangan pada ligamen *uterosacral* memicu nyeri. Meskipun jarang disuria dapat terjadi pada pasien endometriosis. Endometriosis dapat dicurigai jika disuria disertai hasil kultur urin yang negatif.²

Pemeriksaan fisik wanita yang dicurigai menderita endometriosis adalah inspeksi, palpasi abdomen dan pemeriksaan fisik pelvis. Lokasi dan luas penyakit kadang-kadang bisa ditentukan dengan pemeriksaan fisik. Harus ada penekanan khusus mengenai visualisasi dari *deep endometriosis* didalam vagina dengan inspeksi dari fornix posterior dinding vagina. Pemeriksaan vagina juga bisa memfasilitasi pendeteksian infiltrasi atau nodul vagina, ligamen *uterosacral* atau kantong Douglas.²⁸

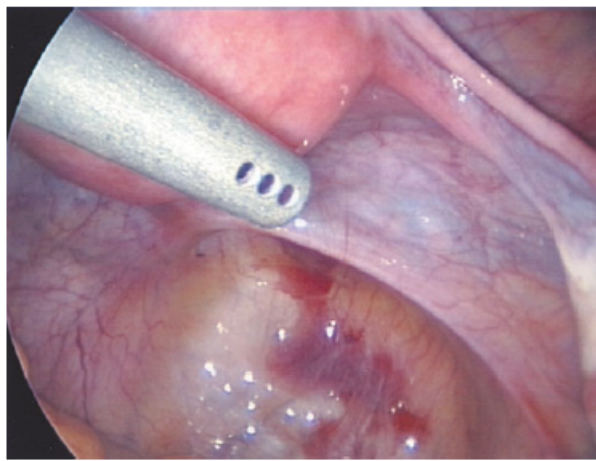
2.6 Diagnosis Endometriosis

Diagnosis endometriosis dicurigai pertama kali jika ditemukan anamnesis, tanda dan gejala yang didukung oleh pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang yang dibuktikan dengan pemeriksaan histologi yang diambil selama laparoskopi. Kombinasi laparoskopi dan histologi

2.6.1. Laparaskopi

Jika tanda deep endometriosis atau endometriosis ovarian tidak ditemukan pada pemeriksaan fisik atau pemeriksaan penunjang lainnya, maka laparaskopi tidak seharusnya dilakukan untuk menemukan penyakit peritonium, terutama pada dewasa atau dewasa muda.²⁹

Laparaskopi merupakan metode utama untuk menegakkan diagnosis endometriosis. Penemuan laparaskopi bervariasi dan bisa mencakup lesi endometriotik yang terpisah, endometrioma dan pembentukan adesi. Sensitivitas dan spesifisitas dari visualisasi laparaskopi untuk mendiagnosis endometrioma ovarium adalah 97% dan 95%. Oleh karena itu biopsi ovarium jarang diperlukan.²

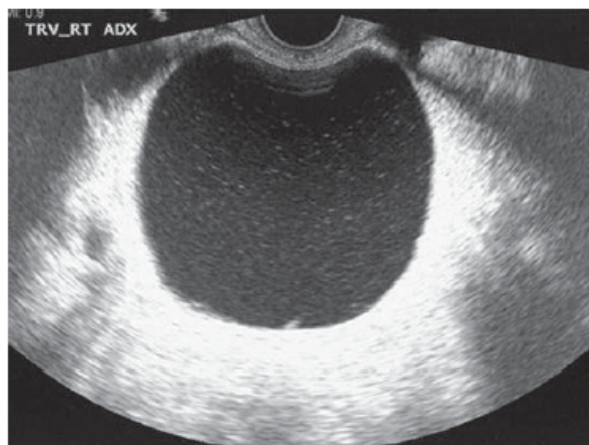


Gambar 2.5. Lesi endometriotik merah dan putih terlihat pada laparaskopi peritonium pelvis.²

2.6.2. Transvaginal sonography (TVS)

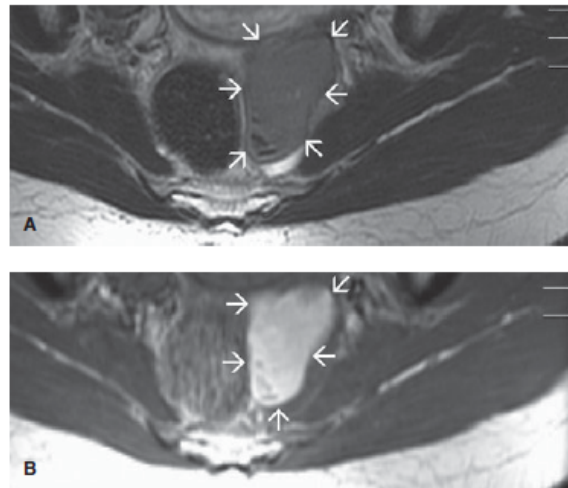
Transvaginal sonography (TVS) merupakan salah satu alat yang mampu mendiagnosis dan menyingkirkan diagnosis endometrioma ovarium. Salah satu keterbatasan dari TVS ini adalah tidak mampu mendiagnosa endometrioma kecil. TVS tidak terlalu bergantung pada operator dan bisa digunakan secara luas.

Endometrioma bisa didiagnosis dengan TVS dengan sensitivitas yang adekuat jika ukuran diameter minimal 20 mm atau lebih besar. Sensitivitas dan spesifisitas TVS untuk menegakkan diagnosis endometrioma bervariasi antara 64 hingga 90% dan 22 hingga 100%. Secara klasik endometrioma muncul sebagai struktur kistik dengan gambaran hipoechoic.³⁰



Gambar 2.6. Sonogram transvaginal pada endometroma ovarium. Kista dengan keadaan

yang terlihat seperti plak pada T2.² Namun menurutESHRE tidak terlalu berguna untuk menegakkan diagnosis dan menyingkirkan endometriosis peritoneal.²⁹



Gambar 2.7. Magnetic resonance image (MRI) dari endometrioma dari lateral ke arah rektum.

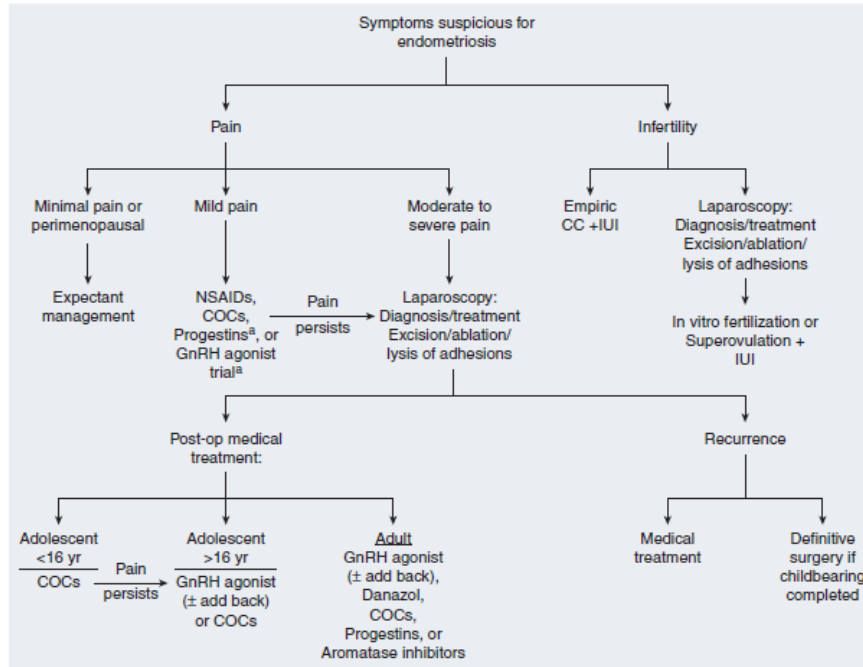
A) Konsisten dengan darah subakut, pensinyalan dengan intensitas rendah pada T2, B) Pensinyalan intensitas tinggi pada T2.

2.6.4. Biomarkers pada diagnosis endometriosis

Berbagai marker yang mungkin muncul dan digunakan untuk mendiagnosis endometriosis. CA125 telah diidentifikasi di beberapa jaringan dewasa seperti epi dan pertel tuba fallopi, endometrium, endoserviks, pleura dan peritonium. Peningkatan kadar CA125 telah memperlihatkan hubungan positif terhadap keparahan endometriosis. CA125 memiliki sensitifitas hanya 28% dan spesifitas 90%². CA125 ini lebih baik dalam mendiagnosis endometriosis derajat III dan IV.²⁹

2.7 Tata Laksana Endometriosis

Endometriosis biasanya berkaitan dengan dismenorea atau nyeri perut. Pemberian obat analgetik seperti parasetamol, NSAID mampu mengurangi nyeri endometriosis³. NSAID merupakan agen nonselektif yang menghambat cyclooxygenase isoenzymes satu dan 2 (COX-1 and COX-2), Prostaglandin yang berperan dalam nyeri dan proses inflamasi akan dihambat oleh NSAID.²



Gambar 2.8. Algoritma tatalaksana dan diagnostik untuk wanita yang diduga atau terbukti menderita endometriosis.

Kontrasepsi oral kombinasi telah menjadi andalan dalam terapi yang berhubungan dengan endometriosis. Obat ini bertindak sebagai penghambat pelepasan gonadotropin, penurunan aliran darah menstruasi dan implantasi desiduas. Sebagai tambahan KOK terbukti mengurangi densitas serabut saraf dan ekspresi faktor pertumbuhan saraf pada lesi endometriotik. Kontrasepsi oral kombinasi juga bermanfaat untuk kontrasepsi, supresi ovulasi dan keuntungan lainnya.²

Menurut ESHRE pil kontrasepsi oral kombinasi dapat digunakan sebagai terapi hormonal dari endometriosis. pil kontrasepsi oral kombinasi dosis rendah siklik terbukti mampu mengurangi nyeri pada penderita endometriosis. Sehingga ESHRE merekomendasikan penggunaan Kontrasepsi oral kombinasi untuk mengatasi dispareunia, dysmenorea dan nyeri non menstruasi pada endometriosis (Rekomendasi B).²⁹

Progestins merupakan agen progestasional yang telah lama digunakan sebagai terapi endometriosis. Progestin dikenal untuk mengantagoniskan efek estrogen terhadap endometrium sehingga menyebabkan desiduas awal dan atrofi endometrium. Sama halnya dengan COC progestin juga mengurangi densitas serabut saraf dan ekspresi faktor pertumbuhan saraf pada lesi endometriotik. Progestin bisa diberikan untuk terapi endometriosis dalam berbagai cara termasuk progestin oral, depot medroxyprogesterone acetate (DMPA) (Depo-Provera), dan *levonorgestrel-releasing intrauterine device (IUD)*, dan yang terbaru *selective progesterone-receptor modulators (SPRMs)*.²

Progesterone Antagonists (Pas) and *Selective Progesterone-Receptor Modulators (SPRMs)* merupakan terapi terbaru. PA berikatan dengan reseptor progesteron inaktif. Mifepristone merupakan salah satu *Progesterone Antagonists* yang sudah disetujui oleh FDA. Studi awal menunjukkan bahwa mifepristone mengurangi nyeri haid dan mengurangi frekuensi menstruasi.

acetate or danazol] or anti-progestagens (gestrinone) sebagai salah satu opsi untuk mengurangi nyeri terkait endometriosis (rekomen-dasi A).²⁹

Androgen merupakan salah satu terapi yang memberikan peran yang cukup besar untuk endometriosis. Obat androgen pertama yang disetujui sebagai terapi endometrisois adalah danazol. Danzol merupakan androgen sintetik yaitu isoxazole-derivative of 17- α -ethinyl testosterone.. Mekanisme kerja dari obat ini adalah dengan menekan siklus tengah dari lonjakan LH sehingga menciptakan keadaan anovulasi kronik.²

GnRH Agonists merupakan salah satu terapi untuk endometriosis. GnRH Agonists mampu menciptakan lingkungan hipoestrogenik. Selain itu juga mampu menurunkan kadar COX-2 pada pasien endometriosis. GnRH Agonists bersifat inaktif jika diminum oral, sehingga tersedia dalam bentuk intra muskular, subkutan, intranasal. Salah satu GnRH Agonists adalah Leuprolide acetate (Lupron Depot) dengan dosis 3.75-mg per bulan.²

ESHRE menyatakan bahwa GnRH agonis dengan atau tanpa terapi tambahan efektif untuk menghilangkan nyeri terkait endometriosis. ESHRE merekomendasikan penggunaan GnRH agonis (nafarelin, leuprolide, buserelin, goserelin or triptorelin) sebagai salah satu terapi untuk mengurangi nyeri endometriosis (rekomen-dasi A).²⁹

GnRH antagonists merupakan salah satu kategori dari analog GnRH yang mampu menekan produksi gonadotropin. GnRH antagonists digunakan untuk menekan ovulasi prematur siklus IVF.²

Jaringan endometrium memproduksi aromatase yang berfungsi untuk mengubah androgen menjadi estrogen. Aromatase inhibitor menghambat menyebabkan keadaan hipoestrogenik yang hampir sama dengan GnRH Agonis, sehingga digunakan sebagai salah satu terapi endometriosis.²

2.8 Faktor Pro-Inflamasi pada Endometriosis

Perubahan sistem kekebalan diduga terlibat dalam perkembangan endometriosis, terutama disfungsi dalam sel-sel terkait kekebalan dan makrofag dalam peritoneum mensekresikan sejumlah produk, terutama sitokin dan faktor pertumbuhan. Pada level ini, ada reaksi peradangan kekebalan yang mengaktifkan kekebalan tubuh sel, bersama dengan implan endometriotik, memproduksi peningkatan sitokin, faktor pertumbuhan, dan angiogenik produk. Namun, perubahan imun sistemik terjadi juga telah dijelaskan dalam endometriosis, dengan aktivasi monosit darah perifer, yang mengeluarkan peningkatan sitokin. Beberapa sitokin, termasuk interleukin 6 (IL-6), faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), dan tumor necrosis factor α (TNF- α), telah dipelajari dalam patogenesis endometriosis. Interleukin 6 dipertimbangkan untuk memainkan peran potensial dalam pertumbuhan dan / atau pemeliharaan jaringan endometrium ektopik. Interleukin 6 adalah regulator peradangan dan kekebalan yang memodulasi sekresi sitokin lainnya, mempromosikan aktivasi sel-T dan sel-B berdiferensiasi, dan menghambat pertumbuhan di berbagai lini sel. Peran IL-6 dalam patogenesis

remodelling lesi endometriosis. Bahkan, etanercept, terapi anti-TNF, ditemukan efektif mengurangi perkembangan endometriosis. Kombinasi sitokin dalam prediksi inflamasi status di endometriosis.³⁰

2.8.1. Imunologi dan inflamasi

Konsep endometriosis sebagai penyakit mekanis (menstruasi retrograd) telah dimodifikasi selama 15 tahun terakhir oleh wawasan baru yang diperoleh dari penelitian yang menunjukkan peningkatan aktivitas inflamasi lokal dan sistemik pada wanita dengan endometriosis.²⁵ Beberapa sitokin dan kemokin, seperti interleukin (IL) -1, IL-6, IL-8, IL-15, RANTES (diatur pada aktivasi, T normal diekspresikan dan disekresikan), TGF- β 1 dan *tumor necrosis factor* (TNF), banyak diekspresikan dalam cairan peritoneum/*peritoneal fluid* (PF). Konsentrasi serum tinggi autoantibodi dan antibodi IgG, IgA, dan IgM terhadap endometrium telah dilaporkan.²⁵ Ada juga bukti aktivitas sel pembunuh natural/*natural killer cell* (NK-cell) yang berbahaya dalam cairan peritoneum pada wanita dengan endometriosis, yang dapat menyebabkan penurunan surveilans jaringan ektopik.²⁵ Selanjutnya, faktor yang terlibat dalam interaksi antara refluks sel endometrium dan sistem kekebalan tubuh, seperti sICAM-1 (*soluble intercellular adhesion molecule*), meningkat dalam cairan peritoneum.³¹

Sitokin adalah protein dengan berat molekul rendah atau glikoprotein yang biasanya disintesis oleh makrofag peritoneum, monosit, implan endometrium ektopik atau sel mesotelial dari peritoneum. Aktivitas makrofag dan monosit pada cairan peritoneum tampaknya meningkat pada wanita dengan endometriosis.³² Terlepas dari sitokin, peningkatan sejumlah besar *growth factors* (GM-CSF, VEGF, PDGF) terdeteksi dalam serum dan cairan peritoneum. Ini menunjukkan bahwa tingkat sitokin dan kemokin tertentu (IL-6, IL-8, RANTES, TNF) di cairan peritoneum berkorelasi dengan tingkat keparahan endometriosis.³¹ Ada bukti kuat bahwa sitokin terlibat dalam banyak tahap awal perkembangan endometriosis dan juga selama perkembangan penyakit. RANTES adalah kemoatraktan poten untuk monosit dan makrofag, yang dianggap penting dalam reaksi inflamasi awal di pelvis.³¹ IL-1, TNF dan IFN- γ mampu meningkatkan ekspresi ICAM-1, yang dapat memfasilitasi adhesi sel endometrium ke peritoneum.³¹ IL-8 dan TGF- β 1 menunjukkan efek peningkatan pertumbuhan pada sel endometrium dan endometriosis.³¹ IL-15, sebuah sitokin baru dengan sifat imunoregulasi dan angiogenetik, penting dalam desidualisasi stroma dan menstimulasi proliferasi sel NK uterus. Ekspresi yang menyimpang dari IL-15 mungkin berkontribusi terhadap kegagalan implantasi yang terkait dengan endometriosis.³¹ Angiogenesis dianggap sebagai faktor patogenetik penting dan beberapa faktor angiogenetik, seperti IL-1, IL-6, IL-8 dan VEGF, telah diidentifikasi pada wanita dengan endometriosis.³¹

2.8.2. TNF

TNF (*tumor necrosis factor*, juga dikenal sebagai *tumor necrosis factor alpha*) adalah

melalui TNFRI terkait dengan proses apoptosis sementara efek proliferaatif dimediasi melalui TNFRII. Seperti yang disekresikan dari lesi endometriotik, sel T yang diaktifkan dan sel mesotelial, TNF merangsang produksi IL-6, IL-8 dan RANTES, yang pada gilirannya mempromosikan neoangiogenesis dan rekrutmen makrofag, sel T dan eosinofil. TNF dianggap sebagai sinyal lokal utama yang memulai dan memodulasi apoptosis selama menstruasi.³¹

TNF meningkat baik cairan peritoneum maupun serum pada wanita dengan endometriosis.³¹ Sedikit yang diketahui tentang aktivitas TNF di ovarium, meskipun beberapa laporan menunjukkan bahwa TNF meningkat dalam cairan folikel.³⁰ TNF telah terbukti meningkatkan adheren kultur sel-sel stroma terhadap sel mesotelial.³¹ Iwabe dkk. menunjukkan bahwa TNF menstimulasi proliferasi sel-sel stroma endometriotik melalui induksi gen IL-8 dan ekspresi protein. Disimpulkan, bahwa TNF dapat menjadi salah satu faktor penting dalam patogenesis endometriosis.³¹ Pentingnya TNF dalam patogenesis endometriosis selanjutnya didukung oleh efek proliferaatif TNF yang diamati pada sel-sel endometrium dari wanita dengan endometriosis tetapi tidak ada pada sel-sel dari kontrol yang sehat.³¹ Juga, TNF dalam konsentrasi tinggi tampaknya mempengaruhi motilitas sperma in vitro dan mungkin memiliki efek embriotoksik.³¹ Temuan ini menunjukkan bahwa TNF mungkin memiliki peran tambahan dalam perkembangan infertilitas terkait endometriosis.

2.8.3. Pembentukan endometrium ektopik

Setelah lolos dari pengeluaran normal dan imunosurveilans, refluks endometrium perlu menempel pada peritoneum untuk membentuk implan endometrium ektopik. Diduga bahwa endometrium eutopik dari wanita dengan endometriosis dapat menempel dan menyerang permukaan peritoneum. Matriks metalloproteinase (MMP) menurunkan komponen matriks ekstraseluler dan MMP 7 dan 11 biasanya diekspresikan di endometrium selama menstruasi.³¹ MMP ditekan oleh progesteron selama fase sekresi dan ditingkatkan oleh TNF dan IL-1.³¹ Pada wanita dengan endometriosis, resistensi progesteron relatif telah diamati pada endometrium eutopik dan ektopik.³¹ Ini bersama dengan overekspresi TNF dan IL-1 mengarah ke ekspresi MMP persisten yang memungkinkan jaringan endometrium retrograd untuk menyerang permukaan peritoneum. TNF juga dapat berkontribusi pada penurunan ekspresi inhibitor jaringan MMP (TIMPS) yang selanjutnya dapat meningkatkan proses ini. Seperti yang dijelaskan sebelumnya, perkembangan endometriosis didukung oleh beberapa sitokin dan *growth factor*. Juga, sensitivitas endokrin dari endometrium eutopik telah dikenal selama lebih dari 30 tahun. Ketergantungan estrogen pada penyakit juga merupakan dasar dari tatalaksana medis saat ini. Sudah terbukti bahwa produksi estrogen lokal merupakan elemen penting dalam patogenesis endometriosis. Aromatase adalah enzim kunci dalam biosintesis estradiol, mengkatalisis konversi androstenedione dan testosteron, berasal dari ovarium dan adrenal, masing-masing untuk estrone dan estradiol. Aromatase diekspresikan di dalam sel granulosa ovarium, sinsitiotropoblas

peritoneum, neoangiogenesis sangat penting untuk mendorong pertumbuhan implan endometriotik. Selama laparoskopi, lesi endometriotik aktif mudah dikenali oleh pembuluh darahnya yang kaya. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan faktor angiogenetik lainnya, seperti IL-1, IL-6, IL-8 dan *platelet-derived growth factor* (PDGF), berlimpah pada endometrium ektopik.³¹ *Vascular endothelial growth factor* (VEGF) adalah faktor angiogenik yang paling poten dan telah dibuktikan bahwa VEGF responsif estrogen dan progestin.³¹

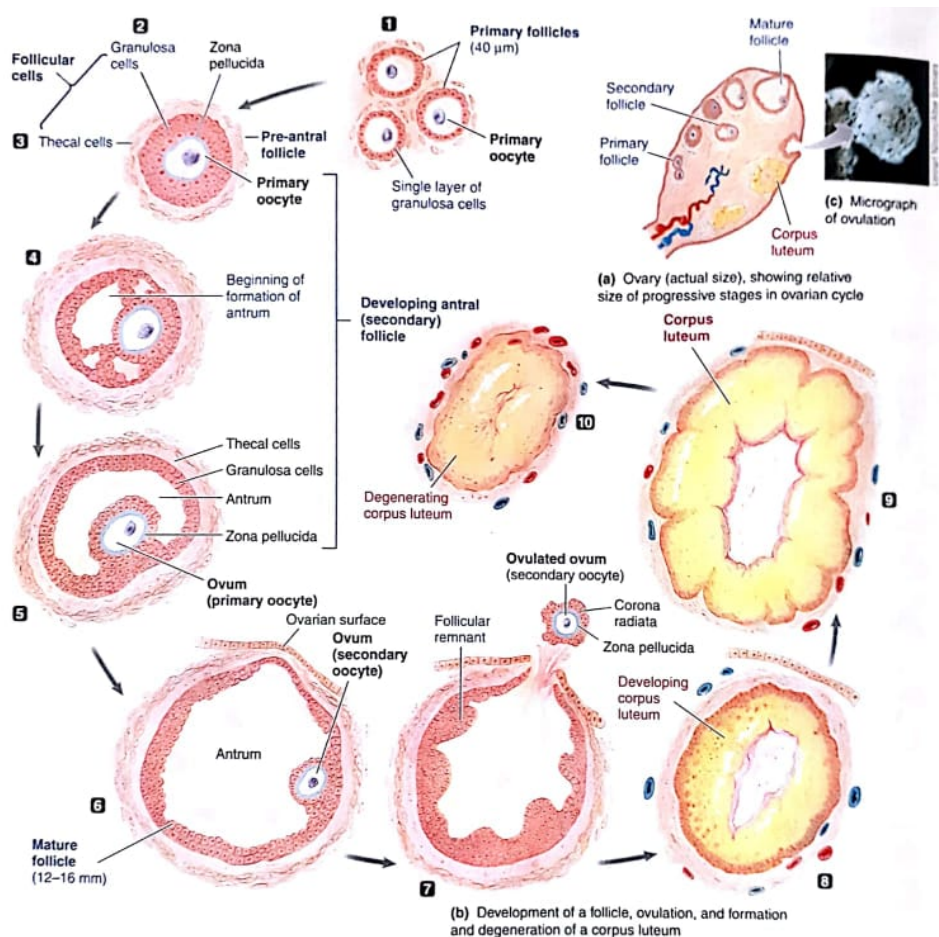
2.9 Cadangan Sel Telur pada Kista Endometriosis

2.9.1 Folikulogenesis

Perkembangan folikel berawal dari folikel primordial yang berlangsung selama kehidupan fetus. Folikel ini terdiri dari oosit yang tertahan di dalam pembelahan mitotik pertama yang dikelilingi oleh selapis sel granulosa. Disekeliling folikel terdapat jaringan yang disebut sebagai *stroma*³². Folikel ini dipisahkan dari stroma oleh sebuah lapisan membran dasar yang tipis. Folikel preovulasi tidak memiliki pembuluh darah. Mereka memperoleh nutrisi dan membuang produk metabolisme melalui *gap-junction* dalam proses difusi. Selain itu proses difusi juga berfungsi sebagai gerbang *precursor steroid* yang berasal dari sel teka menuju lapisan sel granulosa.²

Selanjutnya sel granulosa berubah bentuk dari *sel squamous* menjadi sel kuboidal yang disebut folikel primer. *Gap junction* berkembang antara sel granulosa dan tempat perkembangan oosit. *Gap junction* terdiri dari protein yang disebut dengan *connexin*. *Gap junction* selain sebagai jalan lintas nutrisi, ion dan faktor regulasi juga membiarkan sel untuk mendapatkan sinyal dari sel reseptor.³³

Pada fase ini oosit mulai mensekresikan lapisan aselular yang disebut dengan *zona pellusida*. Zona pelusida manusia terdiri dari tiga protein *ZP1*, *ZP2* dan *ZP3*.³⁴ Saat proses pebuahan *akrosom* kepala sperma mengenal reseptor *ZP3*. Interaksi ini menyebabkan isi *akrosomal* lepas, terjadi penetrasi *zona pelusida* dan fertilisasi sel telur. Selain itu interaksi ini menyebabkan perubahan reseptor *ZP2* yang memperkuat mantel dan mencegah pembuahan lebih dari satu sperma.³⁵



Gambar 2.9. Perkembangan folikel, Ovulasi, pembentukan dan degenerasi korpus luteum.³⁷

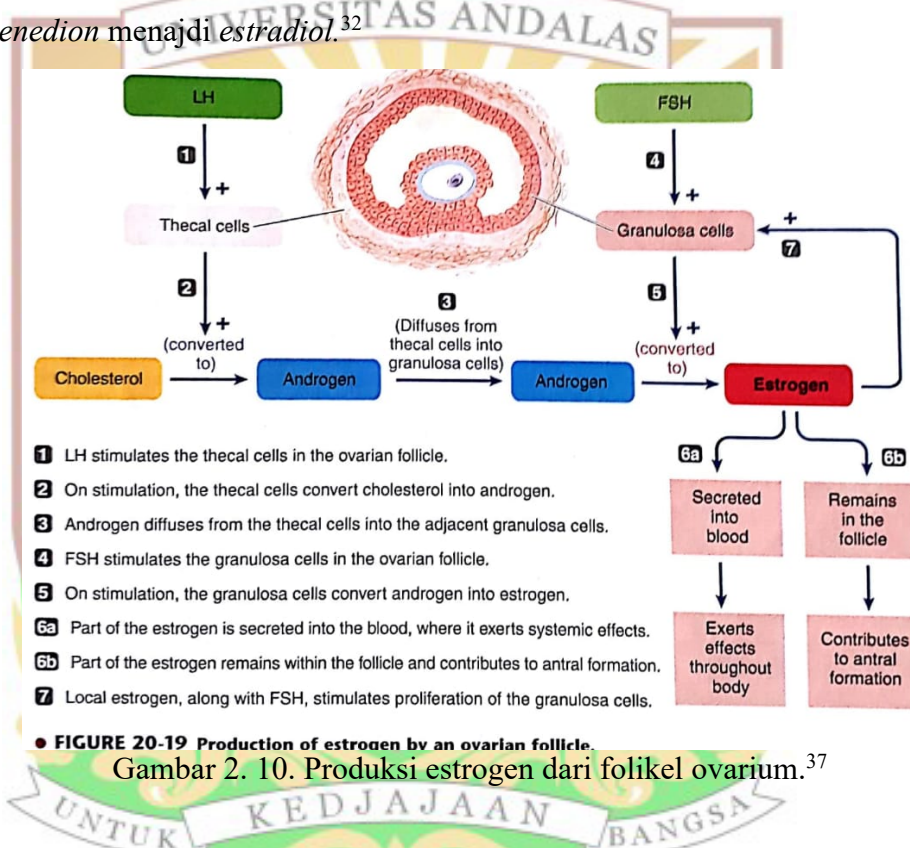
Perkembangan *folikel sekunder* atau *preantral* diawali dengan oosit yang terus bertambah besar dan sel-sel granulosa berproliferasi, jaringan stroma khususnya yang berkontak dengan sel granulosa berproliferasi dan berdiferensiasi membentuk suatu lapisan sel teka interna dan sel teka eksterna. Sel teka interna bertanggung jawab untuk menghasilkan *steroid C-19* yang akan berdifusi ke sekitar sel granulosa sebagai bahan pembentukan estrogen.³⁴

Folikel sekunder mampu mensekresikan estrogen. Selama perkembangan folikel ini terbentuk rongga berisis cairan yang disebut dengan *antrum* dan berada di tengah-tengah granulosa³⁵. Cairan folikel sebagian berasal dari *transudasi* plasma dan sebagian dari sekresi sel folikel. Saat ini folikel sekunder sudah menjadi *folikel tersier*. Saat ini sel folikel mulai mengeluarkan estrogen, sebagian hormon ini disekresikan ke dalam darah untuk disebarkan ke seluruh tubuh, namun sebagian lainnya terkumpul di cairan *antrum* yang kaya hormon.³⁶

Penumpukan cairan *antral* yang terus menerus berakibat terhadap peningkatan cepat ukuran folikel dan berkembang menjadi folikel matang (*preovulatori* atau *Graff*).³³ Pada folikel matang *antrum* menempati sebagian besar ruang. Oosit yang dikelilingi oleh *zona pelusida* dan satu lapisan sel granulosa, tergeser asimetris ke salah satu sisi folikel, dalam suatu gundukan kecil yang menonjol ke dalam antrum. Folikel matang yang sudah sangat besar menonjol dari permukaan ovarium, menciptakan suatu daerah tipis yang kemudian pecah untuk membebaskan oosit saat ovulasi. Pecahnya folikel ditandai oleh pelepasan enzim-enzim folikel untuk mencerna dinding jaringan ikat folikel. Oleh karena itu dinding jaringan ikat melemah dan semakin

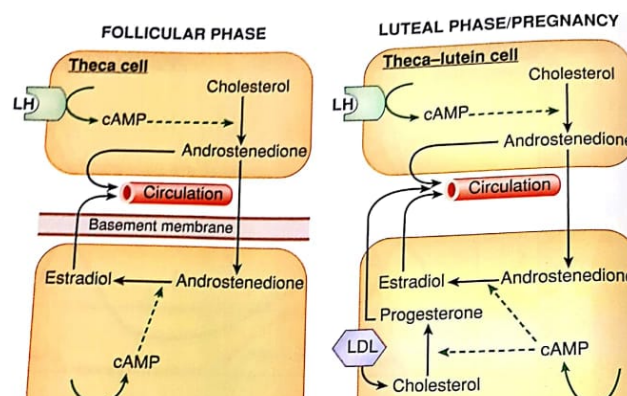
protein 15 (BMP-15) yang tergolong ke dalam *transforming growth factor- β family*. Faktor pertumbuhan tersebut mengatur proliferasi sel granulosa dan pertumbuhan folikel primer. Faktor ini di produksi oleh oosit. Sehingga proses ini disebut sebagai kontrol oosit.³⁸

Follicle-stimulating hormone (FSH) berperan dalam perkembangan Folikel antral untuk menjadi lebih besar sehingga mampu memproduksi estrogen. Selama fase folikuler, kadar estrogen berbanding lurus dengan pertumbuhan folikel dominan dan peningkatan jumlah sel granulosa. Sel granulosa memiliki reseptor khusus untuk berikatan dengan FSH. Peningkatan kadar FSH sirkulasi selama fase luteal siklus sebelumnya menstimulasi peningkatan reseptor FSH yang selanjutnya akan meningkatkan kemampuan *aromatase cytochrom p450* pada sel granulosa untuk mengubah *androstenedione* menjadi *estradiol*.³²



Gambar 2. 10. Produksi estrogen dari folikel ovarium.³⁷

Terdapat hubungan timbal balik antara sel teka dengan *luteinizing hormone (LH)*, dan sel granulosa dengan FSH sehingga muncul hipotesis dua gonadotropin – dua sel.³⁵ Gambar 5.2. FSH juga memicu proses *aromatase* dan pertumbuhan folikel *antrum*. Selain itu FSH juga menginisiasi ekspresi reseptor LH yang akan merangsang sel granulosa *preovulatori* mulai memproduksi progesteron.³⁷



2.9.2 Cadangan Sel Telur atau Ovarian Reserve

Cadangan sel telur atau *ovarian reserve* merupakan istilah untuk menilai potensial reproduksi wanita, terutama menilai seberapa banyak dan , seberapa bagus sel telur yang mampu dihasilkan. Namun secara umum cadangan sel telur merupakan penanda kuantitas oosit dan dipertimbangkan sebagai prediktor yang buruk kualitas oosit. Oleh karena itu penggunaan istilah ini secara modern berkaitan dengan kuantitas oosit yang masih bersisa dibandingkan kualitas oosit, dimana umur merupakan prediktor yang paling bagus.^{38-39.}

Dalam masa gestasi fetus ber-gen XX, mereka memiliki hampir tujuh juta oosit, kemudian akan menurun sekitar satu hingga dua juta saat lahir. Ketika mencapai masa pubertas tersisa 300.000 folikel dan terus menerus turun hingga 1000 folikel saat awal menopause.⁴⁰

Faktor lingkungan, faktor genetik dan umur merupakan hal yang mempengaruhi Cadangan sel telur. Penurunan cadangan sel telur wanita dari waktu ke waktu bersifat *irreversible* dan laju dimana wanita akan kehilangan folikel *primordial* sangat bervariasi tergantung onset sterilitas dan waktu transisi menopause.⁴⁰

Tujuan dari test cadangan ovarium atau disebut juga *ovarian reserve test (ORTs)* untuk mengukur kualitas, kuantitas dan kemampuan seseorang untuk mengalami kehamilan. Tes ini dapat dilakukan baik secara biokimia atau pengukuran ultrasonografi. *ORTs* sangat populer digunakan untuk *assisted reproductive technology (ART)* untuk menskrining *diminished ovarian reserved (DOR)* sehingga mampu menilai kemampuan kehamilan dengan menggunakan ART. Tes ini membantu mengeluarkan pasangan suami istri dari indikasi ART sehingga akan mengurangi biaya pelayanan kesehatan, pengobatan yang sia sia, resiko prosedur bedah dan dampak psikologi negatif.⁴¹

2.9.3 Diminished ovarian reserved (DOR)

DOR merupakan penurunan jumlah kualitas dan kuantitas oosit. Istilah ini digunakan pada wanita usia produktif dengan siklus ovulasi regular dimana stimulasi kesuburannya berkurang dibandingkan wanita dengan umur yang sama. Hal ini berbeda dengan menopause atau insufisiensi prematur ovarium.⁴²

Sekitar 10% wanita yang sedang mencari terapi kesuburan mengalami *DOR*. *DOR* dikaitkan dengan infertilitas dan respon yang rendah terhadap *controlled ovarian hyperstimulation (COH)*. *Kriteria bologna* yang dipublikasikan tahun 2011 menyatakan bahwa ovarian respon yang rendah disimpulkan jika sekurang kurangnya 2 dari kriteria berikut yaitu lebih tua dari 39 tahun, respon ovarian yang rendah sebelumnya terhadap protokol stimulasi konvensional (kurang dari tiga oosit yang diambil) dan hasil abnormal ORT.⁴³

Poor ovarian response (POR) merupakan respon subnormal, dimana hanya sedikit jumlah sel telur yang dapat diambil setelah stimulasi ovarium selama IVF. Menurut *kriteria Bologna*, POR didefinisikan sebagai paling sedikit dua dari tiga kriteria berikut yaitu;1) usia

penting respon rendah wanita muda yang sedang melakukan IVF. *Mutasi, polimorfisme* dan varian alternatif yang disambung ke FSHR memberikan efek pada fungsi reseptor. Hal tersebut diyakini memberikan perubahan struktural pada reseptor dan mengurangi kemampuan mengikat hormon atau mengurangi kemampuan pensinyalan hormon. Studi lain menyatakan terjadinya mutasi pada *gen FMRI* berhubungan dengan berkurangnya fungsi cadangan sel telur pada wanita muda.⁴⁴

Terdapat dua kelompok utama marker prognostik dalam *ORT* yaitu marker biokimia dan *marker morphometricovarium* yang dinilai saat fase awal folikuler (basal) dari siklus menstruasi kecuali untuk *AMH*. Beberapa marker biokimia yang digunakan adalah *FSH, estradiol-E2, inhibin B, AMH*, rasio *FSH-LH*. Beberapa marker *morphometric ovarian* adalah volume ovarium, jumlah folikel antral, diameter rata-rata ovarium. Beberapa studi menunjukkan bahwa marker yang paling bagus dan paling superior adalah *AMH*. Hal itu disebabkan karena kadar serum *AMH* mencerminkan kolam folikuler ovarium, penurunan serum *AMH* dalam kadar berapapun mengindikasikan penurunan jumlah folikel yang sedang tumbuh.⁴⁰

- *FSH Basal*

Tes *FSH Basal* merupakan pengukuran cadangan sel telur paling umum digunakan. Nilai yang tinggi berhubungan dengan stimulasi cadangan sel telur yang rendah dan kegagalan konsepsi. (DOR cause) Kadar *FSH* fase folikular awal (basal) atau disebut juga dengan kadar *FSH* siklus hari ke tiga merupakan marker cadangan sel telur tidak langsung. Kadar *FSH* basal ini merupakan efek *feedback negatif* dari *inhibin-B* dan *E2* pada hipofisis. Kadar *FSH* yang tinggi menunjukkan sedang terjadinya penurunan folikel. Namun tes *FSH* basal memiliki beberapa keterbatasan mayor termasuk *variabilitas intersiklus* dan *intrasiklus* yang signifikan sehingga membatasi *reliabilitas*. Selain itu tes *FSH* basal juga membutuhkan aksis *hypothalamus-pituitary ovarian* yang fungsional dan tidak sensitif untuk kegunaan klinik. Oleh karena itu, tes *FSH* basal harus dikombinasi dengan *estradiol* untuk meningkatkan *sensitifitas*³². *FSH* memiliki *spesifitas* tinggi (45-100%) untuk memprediksi respon stimulasi ovarium yang rendah (biasanya empat ambilan oosit) dengan batasan nilai >10 IU/L (10-20 IU/L), tapi *sensitifitasnya* rendah (11-86%).³⁹

- Anti mularian hormon

Anti mularian hormon (*AMH*) adalah golongan glikoprotein yang tergolong ke *transformin growth factor- β* (*TGF- β*). *AMH* secara khusus di produksi oleh sel granulosa folikel *preantral* dan folikel *antral*. Studi pada tikus menunjukkan bahwa defisiensi *AMH* beriringan dengan defisiensi gen *AMH* mencerminkan percepatan *atresia*. *AMH* di produksi dari ovarium mulai dari 36 minggu kehamilan, dan kadarnya terus naik pada wanita muda yang beranjak dewasa dan mencapai puncak pada umur 25 tahun, kemudian turun secara gradual sampai kadar yang tidak terdeteksi saat menopause. Rekomendasi kadar *AMH* normal adalah 1,0-3,0 ng/ml, kadar rendah-normal 0,7-0,9 ng/ml, , kadar rendah 0,3-0.6 ng/mL, kadar sangat rendah <0,3.⁴⁵

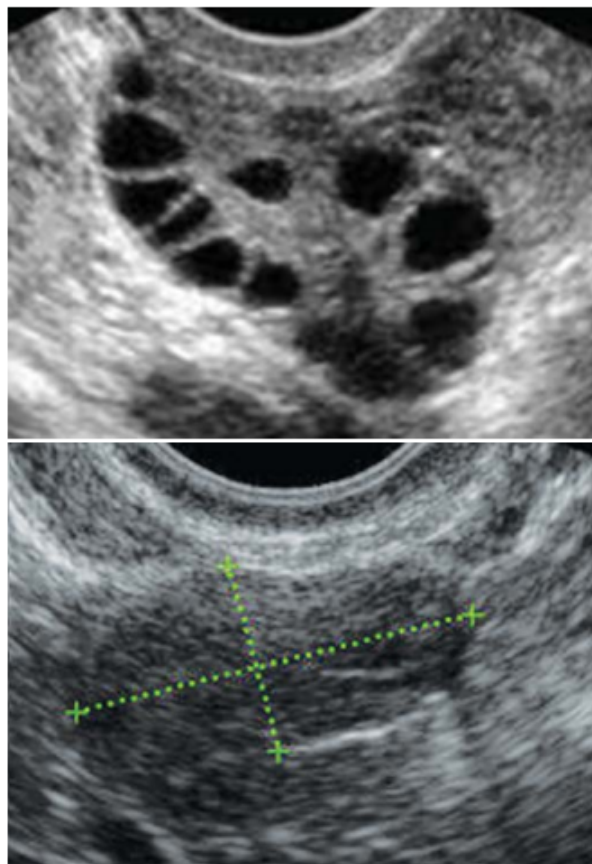
siklus. Studi lain menyatakan bahwa AMH relatif stabil saat siklus menstruasi pada wanita *normoovulatori*. *Sensitivitas* AMH untuk respon rendah adalah 44-97%, sedangkan *spesitivitas* untuk respon rendah adalah 41-100%.³⁹

Nilai prediksi AMH untuk respon yang rendah adalah antara 0,5 hingga 1,1 ng/ml (≤ 3 , 6 hingga 7,8 pmol/L). AMH tidak boleh digunakan untuk mengeluarkan pasangan suami istri dari IVF. AMH merupakan tes skrining yang menjanjikan dan lebih sering digunakan untuk wanita yang memiliki resiko tinggi DOR.⁴⁴

Keterbatasan utama dari tes AMH adalah *variabilitas assay* dan standar internasional *assay*. Sebelumnya sudah ada dua *assay* terbitan USA dan Eropa. Kedua *assay* tersebut dikembangkan secara berbeda, dengan antibodi yang berbeda dan hasil yang berbeda.³⁹

- *Antral Follicular Count*

Antral Follicular Count (AFC) merupakan jumlah folikel *antral* di kedua ovarium, yang diobservasi dengan *ultrasonography transvaginal* selama fase awal folikular. Hampir semua studi menyatakan pengukuran rata-rata folikel *antral* 2-10 mm dibidang dua dimensi. Beberapa studi lain menyatakan pengukuran rata-rata folikel antral 3-8 mm. AFC memiliki *reliabilitas intersiklus* dan *reliabilitas interobserver* yang baik di beberapa senter.⁴⁶



Gambar 2.12. Ultrasound of Antral Follicular Count

Bukti terbaru menyatakan bahwa AFC bisa dilakukan pada titik mana saja selama siklus tanpa mempengaruhi akurasi. Dengan berkembangnya *ultrasonografi* tiga dimensi saat ini maka *antral* folikel dengan ukuran 2 mm dapat sekarang dihitung (AFCus Amb). Namun ketepatan

2.10 Hubungan Faktor Pro-Inflamasi dengan Penurunan Cadangan Sel Telur pada Endometriosis

2.10.1 Mekanisme inflamasi menyebabkan penurunan cadangan sel telur

Sekitar 50% wanita infertil mengalami endometriosis. Wanita dengan endometriosis memiliki laju kesuburan bulanan yang rendah dibandingkan kontrol. Endometriosis memberikan efek negatif untuk terjadinya konsepsi baik secara spontan maupun secara IVF.²⁶

Terdapat hubungan antara berat penyakit dengan derajat penurunan fertilitas spontan pada endometriosis. Wanita yang memiliki endometriosis minimal atau ringan, sekitar 50% mampu menghasilkan konsepsi tanpa terapi. Hanya 25% kesempatan konsepsi pada wanita dengan endometriosis sedang dan pada endometriosis berat hanya sedikit kemungkinan mengalami pembuahan. Menurut beberapa ahli lesi peritoneal superfisial lebih mungkin berhubungan dengan infertilitas dibandingkan endometrioma dan endometriosis yang meninfiltrasi. Mekanisme terjadinya gangguan fertilitas pada endometriosis belum diketahui pasti, Namun beberapa ahli mengemukakan beberapa mekanisme diantaranya adalah adesi, inflamasi kronik intraperitoneal, gangguan folikulogenesis, folikel yang tidak ruptur, defek pada fase luteal, resistensi progesteron, efek yang merugikan pada spermatozoa, antibodi anti-endometrium, gangguan motilitas tuba.⁴⁸

Studi lain juga mengusulkan beberapa mekanisme timbulnya gangguan fertilitas pada endometriosis diantaranya adalah disfungsi tuba-ovarium (gangguan anatomik pada ovarium dan tuba, gangguan ovulasi, *hiperprolaktinemia*, *Luteinizes un-ruptured follicle*, perkembangan folikel yang abnormal, penurunan perkembangan folikel, penurunan produksi estrogen dan peningkatan *apoptosis* sel granulosa), gangguan imunitas (*antibodi anti-endometrium*), lingkungan peritonium yang abnormal (peningkatan cairan peritonium dan tingginya konsentrasi sitokin dan aktivasi makrofag), disregulasi fungsi endometrium.²⁶

Mekanisme infertil berkaitan dengan endometriosis di perberat oleh lingkungan biokimia, endokrin, sistem imun dan faktor genetik. Apakah disfungsi imunitas memulai awal terjadinya endometriosis atau hasil dari keadaan patologis yang belum diketahui.⁶

Malutan et al menyatakan bahwa IL-1 β , IL-6, dan kadar serum TNF- α secara signifikan lebih tinggi pada wanita dengan endometriosis dibandingkan dengan wanita yang sehat, dimana kadar TNF- α 300 pg/ml dapat dijadikan sebagai nilai screening awal endometriosis pada remaja.^(7a) dan Gulden Halis menambahkan dalam penelitiannya bahwa pada penderita endometriosis peningkatan TNF- α berkorelasi dengan buruknya kualitas oosit akibat kerusakan pada fase luteal akibat peningkatan TNF- α . sehingga pada penderita endometriosis akan terjadi anovulasi.⁶

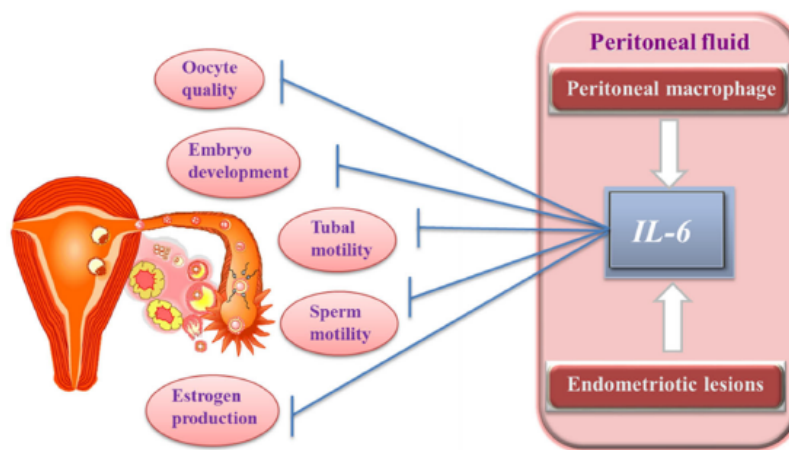
Respon inflamasi yang berhubungan dengan endometriosis, perbaikan jaringan dan neovaskularisasi bergantung pada makrofag cairan peritoneum dan produk yang disekresikan (sitokin)⁴⁴. Sitokin merupakan protein yang memiliki peran penting dalam regulasi proliferasi sel,

penyakit masih belum jelas. Perubahan imunologis yang berhubungan dengan endometriosis tidak bersifat lokal, namun juga sistemik.

2.10.2 Inflamasi kronik

Inflamasi kronik merupakan salah satu patogenesis endometriosis. Beberapa studi membuktikan bahwa pada wanita endometriosis terjadi peningkatan volume cairan peritonium, sekaligus peningkatan konsentrasi *prostaglandin*, *protease*, *sitokin* termasuk *IL-1*, *IL6*, *MCP-1*, dan *TNF- α* , *sitokin angigenik (IL-8)* dan *VEGF* yang dihasilkan oleh *makrofag*. Studi terbaru menemukan terjadi aktifitas *kemotaktik makrofag* lebih tinggi di dalam cairan peritonium.⁹

Peningkatan jumlah makrofag dapat merusak oosit dan zigot sehingga mengganggu proses fertilisasi. Selain itu, sel *endometriotik* dan makrofag keduanya bertanggung jawab terhadap tingginya kadar *reaktif oksigen* dan *nitrogen* yang berdampak buruk terhadap implantasi sperma. Percobaan pada tikus dengan menambahkan *IL6* mengakibatkan penurunan perkembangan embrio dan penurunan motilitas sperma. Keadan inflamasi di atas juga memberikan efek racun terhadap *gamet* dan embrio serta mengganggu *motilitas tuba*.²⁶



Gambar 2.13. Hubungan interleukin 6 dengan Infertilitas.²⁶

2.10.3 Disfungsi endokrin

Inisiasi dan perkembangan reproduksi wanita membutuhkan keseimbangan yang spesifik antara faktor inflamasi dan hormon sex. Gangguan pada jalur endokrin maupun faktor inflamasi akan merusak dan mengubah proses reproduksi wanita.

Pertumbuhan lesi endometriotik pada endometriosis sangat bergantung pada estrogen. Dahulu peneliti berpendapat bahwa estrogen yang digunakan untuk membentuk lesi endometriotik dikirimkan dari sistemik, namun penemuan terbaru menambahkan bahwa lesi endometriotik mampu menghasilkan estrogen sendiri. Hal ini diperkirakan terjadi akibat peningkatan *regulasi Aromatase P450* di lokasi endometrium eutopik pada wanita endometriosis. Sehingga dapat disimpulkan bahwa jaringan *eutopik* maupun *ektopik* endometrium bertanggung jawab terhadap peningkatan kadar estrogen. Kadar estrogen yang tinggi terus menerus akan menyebabkan perubahan

endometriosis. Pengurangan kadar *progesterone B receptors (PRB)* mencegah pensinyalan progesteron yang layak dan resistensi progesteron ini dikenal sebagai “*hallmark for implantation failure*” karna estrogen memfasilitasi *decidualisasi*.⁶

2.10.4 Disfungsi tuba-ovarium

Adesi endometriosis disekitar tuba fallopi, ovarium dan kavum *doughlas* bisa berbentuk seperti benda padat yang akan menghambat motilitas tuba atau mengganggu fungsi *fimbriae*. Apalagi adesi pada ovarium yang berbentuk endometrioma yang bisa menyebabkan kerugian pada pelepasan oosit. Adesi pada penghubung tuba dengan ovarium mampu menurunkan motilitas tuba. Kelainan anatomi ini bisa dinilai melalui laparaskopi.⁹

2.10.5 Kegagalan ovarium dan gangguan perkembangan folikel

Kadar prolaktin (PRL) meningkat secara signifikan pada pasien infertil yang menderita endometriosis. Peningkatan kadar PRL mencegah pengeluaran hormon luteinizing hormone (LH) dan mengganggu fungsi hipotalamus dengan menghambat reseptor estrogen sehingga tidak terjadi ovulasi. Penyebab lain kegagalan ovulasi adalah tidak pecahnya folikel yang dikenal sebagai *Luteinized un-ruptured follicle syndrome (LUFs)*. LUF ini terjadi saat oosit terjebak di perdarahan korpus luteum yang normal terjadi pada pasien endometriosis.⁹

2.10.6 Perkembangan folikel abnormal

Endometriosis ovarium akan menyebabkan penurunan folikel *preovulasi*, pertumbuhan folikuler, ukuran folikel dan konsentrasi estradiol folikel. Selain itu IL-6 akan menurunkan ekspresi *gen aromatase* akibatnya produksi estrogen pada sel granulosa berkurang. Selain itu endometriosis juga menyebabkan *apoptosis* sel granulosa sehingga kualitas sel telur menjadi rendah.²⁶

2.10.7 Disregulasi fungsi endometrium

Pada endometriosis, gangguan proses perlengkatan hasil pembuahan terganggu akibat proses inflamasi dan gangguan hormonal, bukan akibat kelainan pada endometrium. Proses perkembangan embrio pada implantasi merupakan proses yang kompleks yang melibatkan hormon, sitokin, adesi molekul dan faktor lainnya. Infertilitas pada wanita endometriosis terjadi akibat rusaknya “*window of implantation*” akibat tidak adekuatnya beberapa ekspresi molekul endometrium. *Avβ3 integrin* merupakan salah satu molekul yang yang dikeskresikan pada saat implantasi embrio. Pada endometriosis ekspresi *Avβ3 integrin* ini berkurang sehingga proses implantasi terganggu. Selain itu penurunan kadar biomarkers seperti glycodelin A, juga mengganggu proses implantasi.²⁶

Mekanisme pasti endometrioma menyebabkan infertilitas belum diketahui. Banyak peneliti berpendapat bahwa terjadi penurunan cadangan sel telur dan penurunan densitas folikel

Dengan menggunakan transvaginal color Doppler sonography, Qiu et al Mendemostrasikan bahwa pada wanita berumur <40 tahun, endometrioma ovarium menunjukan berbagai derajat fibrosis interstisial dan jejas mikrovaskular dibandingkan kontro. Hal ini mengindikasikan bahwa terjadi penurunan aliran darah pada endometrioma ovarium.²⁸

2.11 Penelitian yang menghubungkan faktor pro-inflamasi dengan penurunan cadangan ovarium

Menurut penelitian yang dilakukan oleh MABedaiwy et al, bahwa IL-6 dan TNF- adalah penanda yang baik dari endometriosis, di dalam penelitian ini juga disebutkan bahwa IL-6 dan TNF dapat digunakan untuk membedakan antara pasien dengan atau tidak menderita endometriosis dengan tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi.

Hwu et al melaporkan hubungan antara endometrioma dan serum kadar AMH. pada studi retrospektif dibandingkan 141 wanita dengan endometrioma didapatkan peningkatan AMH pada wanita dengan endometrioma, Selain itu, wanita dengan endometrioma bilateral memiliki kadar AMH lebih rendah dibandingkan dengan endometrioma unilateral.⁴⁸

Pada jurnal yang ditulis oleh Agneta et al, pasien endometriosis, baik eutopik maupun ektopik terlibat dalam peningkatan produksi estrogen. Selain itu, adanya peningkatan dan sitokin pro-inflamasi termasuk IL-1 β , TNF- α , IFN- γ dan IL-17, siklooksigenase-2 (COX-2) dan COX-2 akan mengkatalisis sintesis prostaglandin E2 (PGE2). Produksi prostaglandin dan sitokin telah banyak dikemukakan sebagai penyebab infertilitas pada wanita dengan endometriosis.⁴⁹

Mihalyi et al melaporkan bahwa terdapat enam biomarker yang dipilih (plasma konsentrasi IL-6, IL-8, TNF- α , sensitivitas tinggi C-reaktif protein, dan antigen kanker CA125 dan CA19-9) selama fase sekretorik atau selama menstruasi yang dapat mendiagnosa endometriosis minimal-ringan dan sedang-berat dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi.⁵⁰

Pada penelitian yang dilakukan Folconer et al, penelitian ini membandingkan kadar TNF- α dengan Konsentrasi AMH, pada penderita dengan endometriosis terdapat peningkatan TNF-a yang disertai dengan penurunan konsentrasi AMH yang merupakan suatu penanda bahwa terjadi penurunan jumlah sel telur pada penderita endometriosis.⁵¹

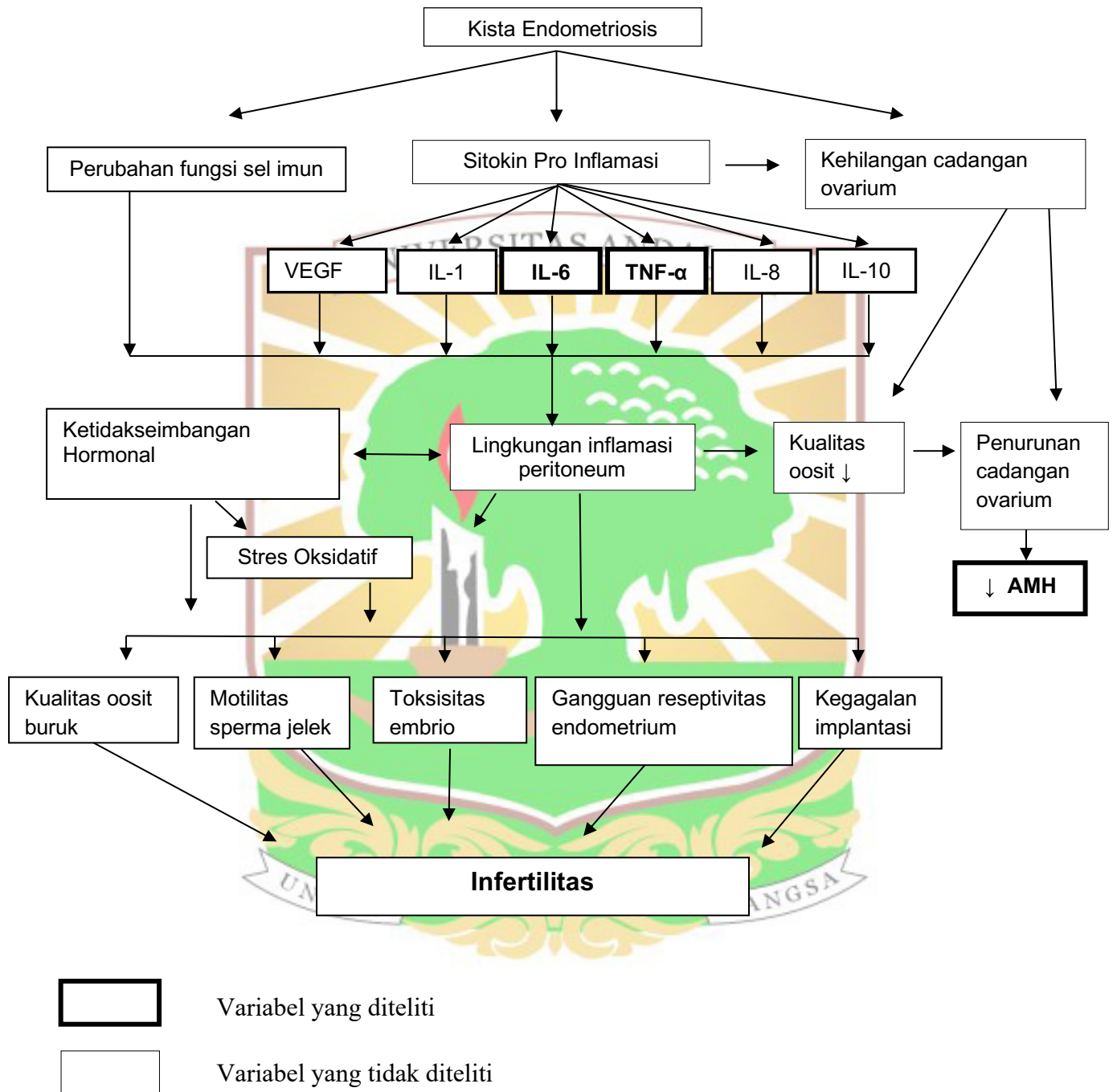
Gulden Halis pada penelitiannya menyatakan hubungan TNF- α dengan kualitas oosit, pada penderita endometriosis peningkatan TNF- α berkorelasi dengan buruknya kualitas oosit akibat kerusakan pada fase luteal akibat peningkatan TNF- α , sehingga pada penderita endometriosis akan terjadi anovulasi.⁵²

Pada penelitian yang dilakukan Malutan et al, bahwa IL-1 β , IL-6, dan kadar serum TNF- α secara signifikan lebih tinggi pada wanita dengan endometriosis dibandingkan dengan wanita yang sehat dimana kadar TNF-a 300 ng/ml dapat

BAB 3

KERANGKA KONSEP PENELITIAN DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1. Kerangka Konsep Penelitian

3.2. Hipotesis Penelitian

1. Terdapat korelasi faktor pro inflamasi TNF- α dengan cadangan ovarium pada penderita kista endometriosis
2. Terdapat korelasi faktor pro inflamasi IL-6 dengan cadangan ovarium pada penderita kista endometriosis

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik kuantitatif dengan desain *cross sectional study* dimana variabel dependen dan variabel independent diteliti secara bersamaan.

4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian

Penelitian dilakukan pada bulan Juni 2019 sampai dengan jumlah sampel terpenuhi di Poliklinik Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang serta di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

4.3 Populasi, Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel

4.3.1 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian ini adalah semua pasien yang menderita kista endometriosis yang melakukan pemeriksaan di bagian Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang.

Sampel pada penelitian ini adalah bagian dari populasi pasien yang menderita kista endometriosis yang dilakukan operasi di subbagian FER Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak terdapat kriteria eksklusi.

Kriteria inklusi :

1. Wanita usia reproduksi (18 – 35 tahun) yang didiagnosa kista endometriosis (grade III-IV) secara USG
2. Bersedia menjadi responden penelitian dengan menandatangani informed consent

Kriteria eksklusi :

1. Pasien dengan penyakit inflamasi akut seperti : bronkitis akut, batuk, influenza, luka pada kulit, apendisitis akut, dermatitis, tonsilitis, meningitis infeksi, sinusitis, trauma fisik.
2. Pasien dengan inflamasi kronik seperti : Asma, tukak lambung, tuberculosis, rheumatoid arthritis, periodontitis, crohn's disease, sinusitis, hepatitis aktif.
3. Telah dilakukan tindakan laparaskopi operatif pada ovarium
4. Telah mendapatkan terapi hormonal
5. Telah dilakukan laparatomi pengangkatan ovarium
6. Pasien dengan Polikistik Ovarium Sindrom
7. Pasien dengan kelainan kongenital pada ovarium
8. Pasien yang telah dilakukan kemoterapi dan radioterapi

4.3.2 Teknik Pengambilan Sampel

bersedia sebagai peserta penelitian akan menandatangani *informed consent* sebagai tanda setuju untuk dijadikan sampel penelitian dan adanya saksi dari keluarga sampel.

Pemeriksaan yang dilakukan yaitu: anamnesis, pemeriksaan klinis dan ginekologi, dan ultrasonografi yang diperiksa dengan baik. Dilakukan pengambilan darah vena cubiti untuk memeriksa kadar TNF- α dan IL-6.

4.3.3 Besar Sampel

Untuk menentukan jumlah sampel minimal yang diteliti dalam penelitian ini ditentukan berdasarkan rumus proporsi binomunal untuk populasi infinit sebagai berikut:


$$n = \frac{z_{\alpha/2}^2 p q}{d^2}$$

Keterangan:

n = besar sampel minimal

$z_{\alpha/2}$ = Nilai distribusi baku, untuk α : 0,05; nilai z_{α} adalah 1,96

p = proporsi endometriosis = 6%

q = 1-p = 94%

d = presisi / kesalahan absolut yang dapat ditolerir (untuk derajat kepercayaan 90%, presisi mutlak sebesar 10%)

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,06 \times 0,94}{0,1^2} = 21,66 \approx 22$$

Total sampel = 22 orang + *drop out* 10% = 22 + 3 = 25 orang

Berdasarkan rumus besar sampel di atas diperoleh jumlah sampel sebanyak 22 orang. Untuk mengantisipasi terjadinya *drop out* dilakukan penambahan 10% dari jumlah sampel tersebut sehingga jumlah sampel menjadi 25 orang.

4.4 Variabel Penelitian

1. Variabel tergantung (dependen) : kadar AMH
2. Variabel bebas (independen) : kadar TNF- α , kadar IL-6

4.5 Definisi Operasional

1. Cadangan Ovarium

Hasil ukur : dalam pmol/L

Skala ukur : Rasio

2. TNF- α

Kadar yang didapatkan dari hasil pengukuran TNF- α serum dengan metode ELISA

Cara ukur : ELISA

Alat ukur : ELISA Kit

Hasil ukur : dalam pg/ml

Skala ukur : Rasio

3. IL-6

Kadar serum dari salah satu sitokin yang diinduksi sebagai respon terhadap inflamasi atau infeksi pada endometriosis

Cara ukur : ELISA

Alat Ukur : ELISA Kit

Hasil ukur : dalam pg/ml

Skala ukur : Rasio

4.6 Instrumen dan Pengambilan Sampel

Instrumen dan Bahan:

1. Alat

- Gelas berbentuk silinder (Glassware)
- Pipet volume 50-200 ml dengan tips habis pakai
- Pipet multicabang dengan tips habis pakai
- Kertas penyerap
- Mixer vortex
- Microplate Pemutar dengan kecepatan 300 rpm
- Micro plate pencuci
- Micro plate pembaca dengan volume 450 ml penyaring
- Software* untuk menganalisis data.

2. Bahan :

- Pemeriksaan TNF- α : menggunakan Reagen dari Elabscience Human TNF- α ELISA Kit
- Pemeriksaan IL-6 : menggunakan Reagen dari *BT LAB Human* IL-6 Elisa Kit 96T
- Pemeriksaan AMH : menggunakan Reagen AMH BT Lab ELISA kit Protokol



4.7 Proses Pengambilan Sampel

- a. Pasien yang memenuhi syarat penerimaan sampel diberikan penjelasan secara terperinci mengenai maksud, tujuan, prosedur, dan manfaat penelitian. Setelah diberi penjelasan dan dimengerti, kemudian diminta kesediaannya menjadi subjek penelitian dengan menandatangani blanko pernyataan bersedia ikut penelitian dan informed consent tanpa ada unsur paksaan dari pihak manapun.
- b. Dilakukan pengambilan darah vena cubiti sebanyak 10ml setelah pasien didiagnosis kista endometriosis. Sampel darah diambil sebelum dilakukan tindakan operasi. Setelah sampel darah sampai di laboratorium langsung dilakukan sentrifuge dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit, hasil dari sentrifuge tersebut adalah serum sekitar 2-3 ml kemudian serum tersebut dipisahkan menjadi 2-3 kap dan disimpan dalam lemari pendingin dengan suhu -20°C dan selanjutnya dikirim laboratorium Biomedik FK UNAND Padang dengan menggunakan Ice pack (dry ice) dengan suhu -20°C kemudian dilakukan pemeriksaan TNF- α , IL-6, dan AMH di Laboratorium Biomedik FK UNAND Padang. Pemeriksaan kadar TNF- α , IL-6, dan AMH dilakukan dengan cara kuantitatif, menggunakan metode ELISA.

4.8 Pengolahan dan Analisis Data

4.8.1 Pengolahan Data

Teknik pengolahan data dalam penelitian ini menggunakan penghitungan komputasi program computer.

Pengolahan data dilakukan dengan langkah-langkah sebagai berikut .

- a. Pemeriksaan Data (Editing)
Data yang dibutuhkan diperiksa kelengkapannya, kejelasan tulisannya, kejelasan maknanya, dan keseragaman kesatuan data tersebut.
- b. Membuat Kode (Coding)
Data yang telah didapat dibuat dalam bentuk kode agar analisis dan penyimpanan data lebih mudah.
- c. Penyajian Data (Entering)
Data dimasukkan ke dalam program komputer secara *single entry*.
- d. Pembersihan Data (Cleaning)
Memastikan kembali data yang telah didapat tidak terdapat kesalahan dalam pengkodean ataupun pembacaan kode dengan memeriksa kembali.

4.8.2 Analisis Data

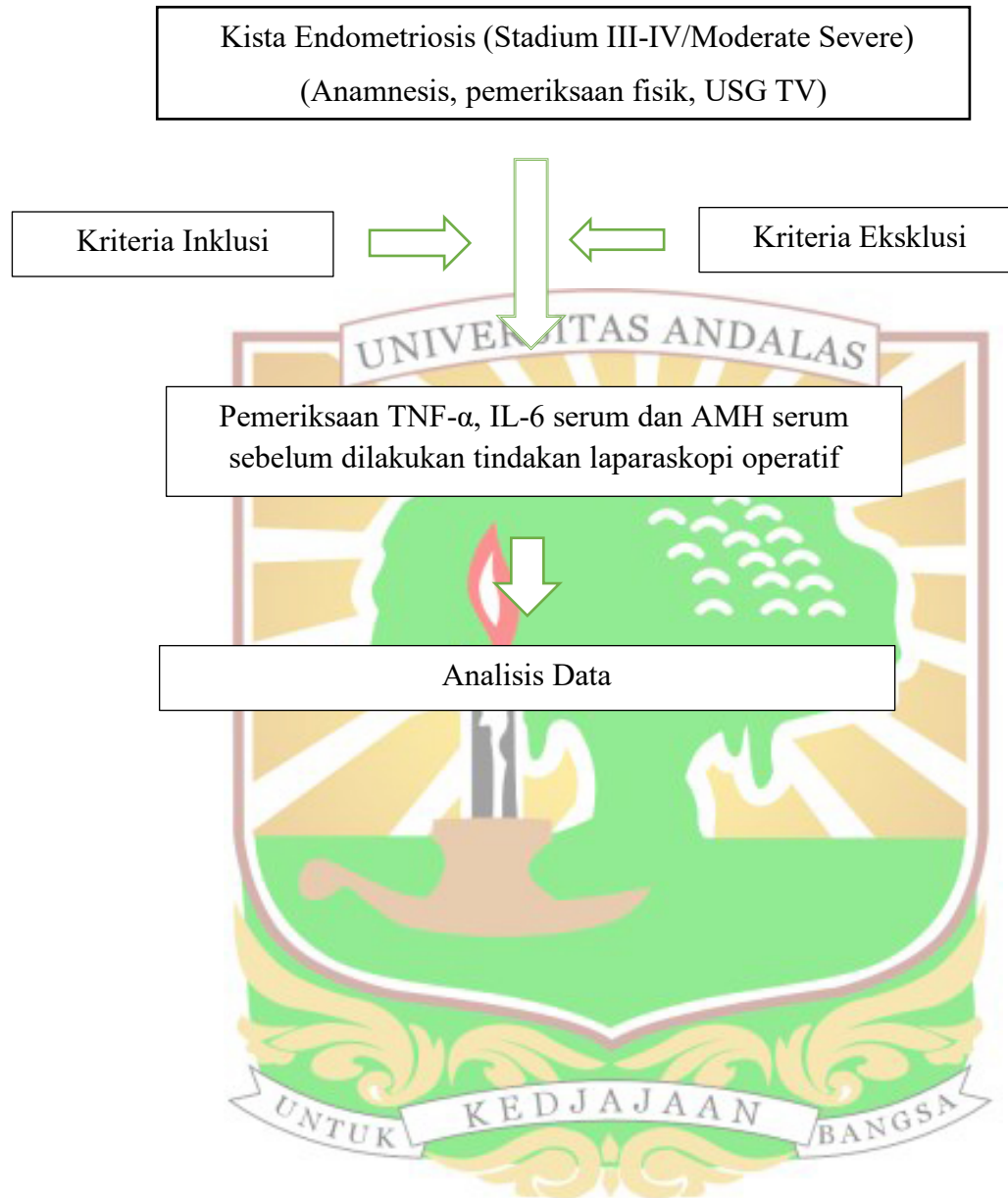
kemaknaan 0,05. Korelasi dinyatakan memiliki hubungan lemah apabila nilai $r = 0,00-0,25$; hubungan sedang apabila nilai $r = 0,26-0,50$; hubungan kuat apabila nilai $r = 0,51-0,75$; dan hubungan sangat kuat/sempurna apabila nilai $r = 0,76-1,00$. Apabila nilai $p \leq \alpha$ (0,05) berarti hasil perhitungan statistik dinyatakan bermakna (signifikan).

4.9 Etika Penelitian

Penelitian dilakukan setelah *ethical clearance* keluar atau setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.



Alur Penelitian



BAB 5

HASIL PENELITIAN

Telah dilakukan penelitian terhadap 25 responden dengan kista endometriosis untuk mengetahui korelasi faktor pro inflamasi (TNF- α dan IL-6) terhadap cadangan ovarium pada penderita kista endometriosis.

5.1 Uji Normalitas

Uji normalitas dilakukan dengan menggunakan uji shapiro wilk untuk mengetahui apakah data terdistribusi normal atau tidak. Hasil uji normalitas data dapat dilihat pada Tabel 5.1 berikut ini:

Tabel 5.1 Uji Normalitas Data

Variabel	n	Mean $\pm$ SD	<i>p value</i>
AMH	25	2 pmol/L $\pm$ 0,41	0,601
TNF- α	25	11,16 pg/ml $\pm$ 4,79	0,005
IL-6	25	17,15 pg/ml $\pm$ 3,48	0,759

Berdasarkan Tabel 5.1 diketahui bahwa kadar AMH dan IL-6 terdistribusi normal, sedangkan TNF- α tidak terdistribusi normal sehingga dilakukan transformasi data.

Setelah dilakukan transformasi terhadap kadar TNF- α diperoleh hasil sebagai berikut:

Tabel 5.2 Uji Normalitas Data

Variabel	n	Mean $\pm$ SD	<i>p value</i>
TNF- α	25	11,16 pg/ml $\pm$ 4,79	0,175

Berdasarkan Tabel 5.2 diketahui bahwa setelah dilakukan transformasi data diperoleh distribusi data TNF- α normal.

5.2 Karakteristik Responden

Karakteristik responden penelitian dapat dilihat pada Tabel 5.3 berikut:

Tabel 5.3 Karakteristik Responden

Karakteristik	f (%)	Mean $\pm$ SD
Usia		29,40 $\pm$ 3,62
BMI		23,16 $\pm$ 2,51
Riwayat perkawinan		
- Menikah	23 (92%)	
- Belum	2 (8%)	
Infertil		
- Ya	22 (88%)	
- Tidak	3 (12%)	
Ukuran kista > 3cm		
- Ya	25 (100%)	
- Tidak	0 (0%)	
Jenis kista		

22 responden (88%), semua responden (100%) memiliki ukuran kista lebih dari 3 cm, dan 20 responden (80%) memiliki jenis kista monolokulare.

5.3 Korelasi Kadar TNF- α dan Kadar AMH pada Penderita Kista Endometriosis

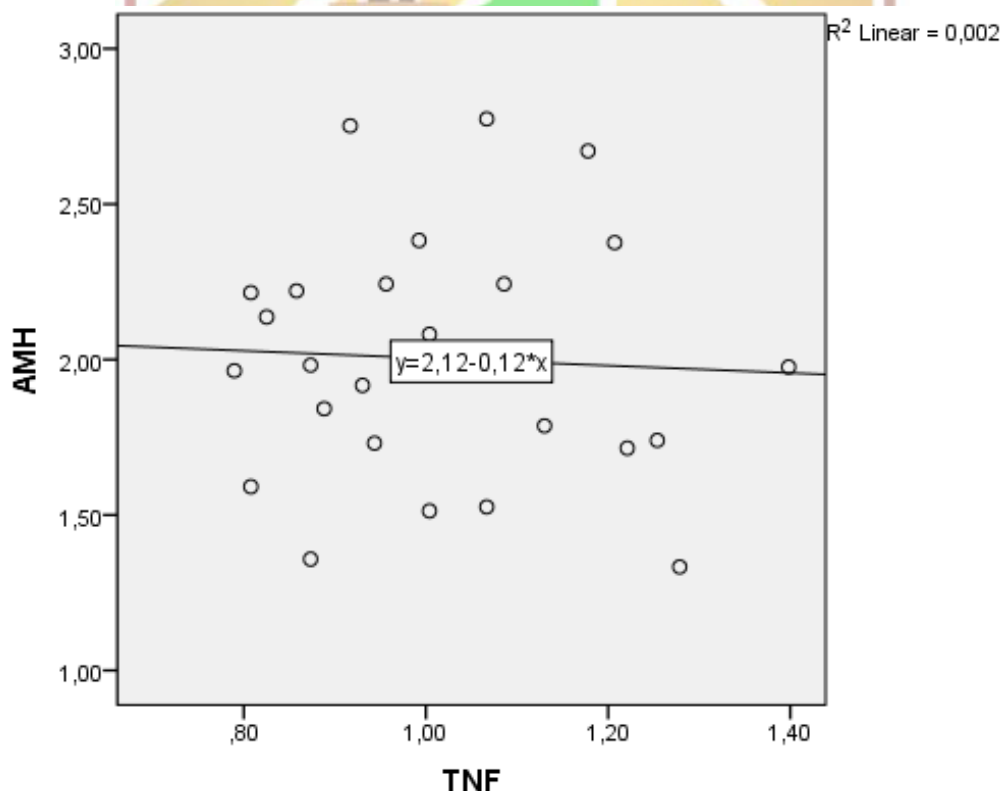
Korelasi kadar TNF- α dan kadar AMH pada penderita kista endometriosis dapat dilihat pada Tabel 5.4 berikut:

Tabel 5.4 Korelasi Kadar TNF- α dan Kadar AMH

Variabel	Mean $\pm$ SD	r	p-value
Kadar AMH	2 pmol/L $\pm$ 0,40	-0,049	0,82
Kadar TNF- α	11,16 pg/ml $\pm$ 4,79		

Berdasarkan Tabel 5.4 dapat disimpulkan bahwa rerata kadar AMH adalah $2 \pm 0,40$ pmol/L dan kadar TNF- α $11,16 \pm 4,79$ pg/ml. Korelasi kadar AMH dengan TNF- α menunjukkan nilai $r = -0,049$ yang memiliki kekuatan lemah dan berpola negatif artinya semakin tinggi kadar TNF- α maka semakin rendah kadar AMH. Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi antara kadar TNF- α dengan kadar AMH pada penderita kista endometriosis ($p > 0,05$).

Gambar prediksi korelasi TNF- α dengan AMH pada penderita kista endometriosis dapat dilihat pada Gambar 5.1 berikut:



Gambar 5.1 Korelasi TNF- α dan AMH pada Penderita Kista Endometriosis

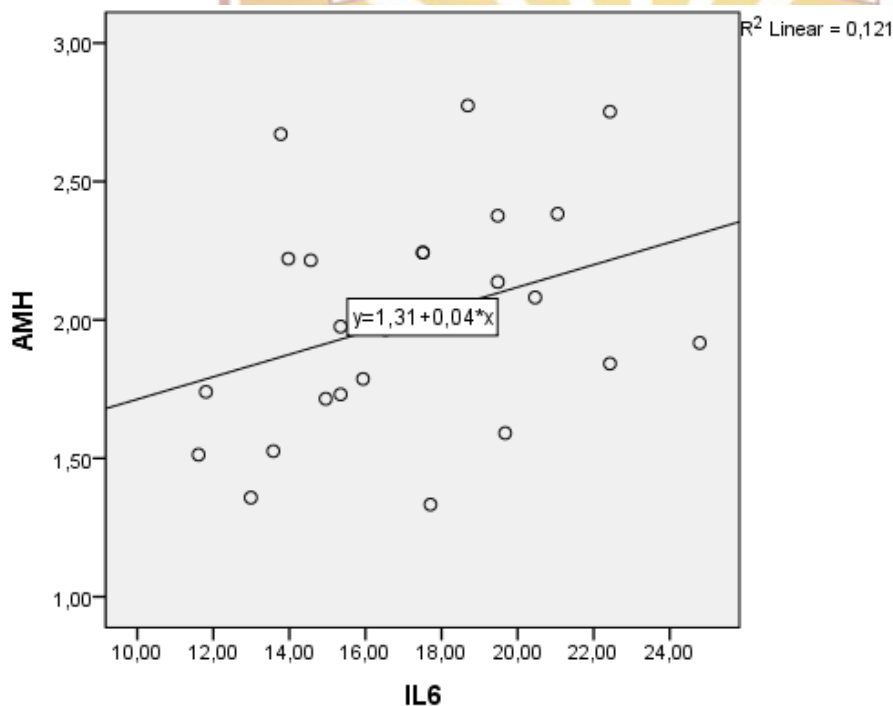
Berdasarkan Gambar 5.1 diketahui bahwa nilai R^2 diperoleh 0,002 yang artinya bahwa TNF- α dapat mempengaruhi cadangan ovarium 0,2%.

5.4 Korelasi Kadar IL-6 dan Kadar AMH pada Penderita Kista Endometriosis

Variabel	Mean $\pm$ SD	r	p-value
Kadar AMH	2 pmol/L $\pm$ 0,40	0,35	0,09
Kadar IL-6	17,15 pg/ml $\pm$ 3,48		

Berdasarkan Tabel 5.5 dapat disimpulkan bahwa rerata kadar AMH adalah $2 \pm 0,40$ pmol/L dan kadar IL-6 $17,15 \pm 3,48$ pg/ml. Korelasi kadar AMH dengan IL-6 menunjukkan nilai $r = 0,35$ yang memiliki kekuatan sedang dan berpola positif artinya semakin tinggi kadar IL-6 maka semakin tinggi kadar AMH. Hasil analisis menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi antara kadar IL-6 dengan kadar AMH pada penderita kista endometriosis ($p > 0,05$).

Gambar prediksi korelasi IL-6 dengan AMH pada penderita kista endometriosis dapat dilihat pada Gambar 5.2 berikut:



Gambar 5.2 Korelasi IL-6 dan AMH pada Penderita Kista Endometriosis

Berdasarkan Gambar 5.2 diketahui bahwa nilai R^2 diperoleh 0,121 yang artinya bahwa IL-6 dapat mempengaruhi cadangan ovarium 12,1%.

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Responden

Telah dilakukan penelitian untuk mengetahui hubungan kadar TNF- α dan IL-6 dengan kadar AMH pada penderita kista endometriosis. Responden penelitian terdiri dari 25 orang pasien yang mengalami kista endometriosis pada subbagian FER Rumah Sakit Umum Pusat Dr. M. Djamil Padang. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa lebih dari separuh responden (92%) sudah menikah, sebanyak 88% mengalami infertil, seluruh responden memiliki ukuran kista lebih dari 3 cm, dan sebagian besar (80%) jenis kista monolokulare.

Penelitian yang dilakukan oleh Hadisaputra (2013) diketahui bahwa terdapat perbedaan rerata umur antara pasien yang mengalami endometriosis dan tidak mengalami endometriosis. Sedangkan riwayat perkawinan tidak berhubungan dengan kasus endometriosis. Infertilitas juga diketahui berhubungan dengan endometriosis pada penelitian tersebut. Pada kasus infertilitas terjadi peningkatan makrofag peritoneum yang dapat memfagositosis spermatozoa, peningkatan konsentrasi sitokin peritoneum yang dapat mempengaruhi ovulasi, dan adanya autoantibodi antialanin-111 yang berperan dalam kegagalan implantasi.⁵⁴ Studi yang dilakukan oleh Younis *et al* (2013) mengungkapkan bahwa infertilitas berhubungan dengan peningkatan kadar TNF- α .⁵⁵

Endometriosis ditemukan pada wanita usia reproduktif yang ditandai dengan adanya jaringan endometrium (stroma dan kelenjar) di luar cavum uteri dimana sebagian besar pada peritonium pelvis, dan organ-organ (ovarium, rektum, dan kandung kemih). Endometriosis dapat terjadi pada 10-15% wanita pada usia reproduktif dan berhubungan dengan nyeri pelvis, dismenore, dispareunia, dan infertilitas. Kasus tersebut berkaitan dengan proses peradangan kronis yang mengganggu sistem kekebalan tubuh. Cairan peritoneal pada wanita yang mengalami endometriosis mengandung sejumlah makrofag yang meningkat akibat adanya peradangan yang terdiri dari *growth factor*, sitokin, dan berbagai *tumor marker*. *Tumor marker* seperti IL-6, IL-8, dan matriks metalloproteinase (MMP) berkaitan dengan proses implantasi jaringan endometrium. Terjadinya endometriosis berhubungan dengan IL-6 dan TNF- α . Beberapa hasil penelitian menunjukkan terjadinya peningkatan serum IL-6, MMP-2, TNF- α , dan VEGF pada wanita yang mengalami endometriosis.^{54,56}

Hasil penelitian Yoo *et al* (2011) mengemukakan bahwa wanita dengan endometriosis memiliki kadar serum AMH yang rendah dan kadar FSH basal yang tinggi dibandingkan wanita pada kelompok umur yang sama namun tidak mengalami endometriosis. Beberapa hasil penelitian menyatakan bahwa *marker* untuk menilai cadangan sel telur mungkin berbeda antara wanita yang mengalami endometriosis dan tidak mengalami endometriosis. Belakangan ini AMH digunakan sebagai *marker* untuk menilai cadangan sel telur. Kadar serum AMH terus menurun seiring dengan bertambahnya usia dan tidak dapat dideteksi setelah menopause.⁵⁷ Beberapa faktor

siklus menstruasi dengan puncak kadarnya pada fase pertengahan folikel.⁵⁹ Shebl *et al* (2011) melaporkan terdapat perbedaan kadar AMH yang signifikan antara pasien dengan endometriosis berat dan pasien sehat, sedangkan pasien dengan endometriosis ringan menunjukkan konsentrasi serum AMH yang hampir sama dengan kelompok sehat (kontrol).⁶⁰

6.2 Hubungan Kadar TNF- α dengan Kadar AMH pada Penderita Kista Endometriosis

Penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi antara kadar TNF- α dengan kadar AMH. Dari hasil analisis diketahui bahwa kadar TNF- α dan AMH berkorelasi negatif dimana peningkatan TNF- α diikuti dengan penurunan kadar AMH. Hal ini sejalan dengan penelitian Kalu *et al* (2007) yang menyatakan bahwa tidak terdapat perbedaan kadar TNF- α yang signifikan antara pasien dengan endometriosis dan tidak mengalami endometriosis.⁶¹ Begitu juga dengan penelitian yang dilakukan oleh Othman *et al* (2008) dimana tidak terdapat perbedaan kadar TNF- α yang signifikan antara kelompok dengan endometriosis dan kelompok kontrol. Dari hasil penelitian mereka diketahui bahwa tidak terdapat sitokin yang menunjukkan korelasi yang signifikan dengan fase endometriosis.⁶²

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Hadisaputra (2013) yang menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara konsentrasi serum TNF- α dengan kasus endometriosis. TNF- α disekresikan oleh sel imun aktif yang dapat menyebabkan peradangan, sitotoksik, dan bersifat angiogenik. Disamping itu juga berperan dalam terjadinya endometriosis dan infertilitas. TNF- α meningkatkan produksi prostaglandin oleh epitel endometrial dan memicu adhesi dari sel-sel stroma dengan sel-sel mesothelial yang mengakibatkan terbentuknya implan sel endometrial di peritonium.⁵⁴

Studi yang dilakukan oleh Malutan *et al* (2015) diketahui bahwa terdapat perbedaan rerata kadar serum IL-6 dan TNF- α antara penderita endometriosis dan kelompok kontrol (normal) yaitu 10,77 dan 131,3 pada pasien endometriosis sedangkan kelompok kontrol 3,04 dan 75,28. TNF- α adalah sitokin proinflamasi yang umumnya diproduksi oleh makrofag yang diaktifkan. TNF- α meningkatkan produksi sitokin proinflamasi lainnya seperti IL-1, IL-6, dan TNF- α itu sendiri. Sitokin tersebut berperan dalam fisiologi proliferasi endometrium dan pelepasan endometrium.⁵³

Penelitian RCT (*Randomized Controlled Trial*) yang dilakukan oleh Falconer (2008) terhadap *baboon* betina diketahui bahwa *baboon* yang mengalami endometriosis memiliki kadar serum AMH lebih rendah dan kadar TNF- α yang lebih tinggi pada cairan folikular dibandingkan *baboon* betina dengan infertilitas terkait faktor tuba. *Baboon* yang mengalami endometriosis menghasilkan folikel yang lebih kecil dan sedikit serta memiliki fertilisasi rate lebih rendah setelah IVF. Dari penelitian ini diketahui bahwa *baboon* yang mengalami endometriosis mengalami penurunan cadangan sel telur, akibat meningkatnya aktifitas inflamasi.⁵⁸

6.3 Hubungan Kadar IL-6 dengan Kadar AMH pada Penderita Kista Endometriosis

Pada kasus ini, hal tersebut tidak ditemukan, hal ini mungkin berkaitan dengan faktor bias yang terdapat pada penelitian ini. Kadar IL6 yang diperiksa adalah IL6 serum yang dipengaruhi oleh banyak faktor, tidak hanya endometriosis, penyakit inflamasi, penyakit kronis, penyakit akut dan lain nya yang dapat menyebabkan kerancuan pada hasil penelitian.

Sebaiknya kadar IL6 yang diperiksa langsung dari cairan peritoneum, dinding kista atau bilasan kista. Setelah itu menunjukkan adanya hubungan inflamasi lokal dengan kerusakan ovarium atau cadangan sel telur.

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Younis *et al* (2013) yang menyatakan bahwa sirkulasi IL-6 dan TNF- α dipengaruhi oleh hormon eksogen untuk stimulasi ovarium. Dari penelitian tersebut disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan antara sirkulasi sitokin dengan endometriosis ringan.⁵⁵

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Hadisaputra (2013) yang menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara konsentrasi serum IL-6 dengan kasus endometriosis. Bedaiwy *et al* menyatakan serum IL-6 dapat digunakan untuk membedakan wanita yang mengalami endometriosis dan tidak dengan tingkat sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Kadar IL-6 tidak dipengaruhi oleh siklus menstruasi.⁵⁴

Penelitian yang dilakukan oleh Harada *et al* (2001) juga menunjukkan hal yang berbeda dimana sitokin berperan dalam patogenesis endometriosis dan endometriosis yang berkaitan dengan infertilitas. Beberapa penelitian sebelumnya mengungkapkan bahwa cairan peritoneum wanita yang mengalami endometriosis mengandung sejumlah makrofag aktif yang meningkat dan mensekresikan berbagai sitokin.⁶³ Zietek *et al* (2015) mengungkapkan pada kasus endometriosis makrofag memproduksi kadar IL-6 yang lebih banyak.⁵⁶

IL-6 adalah sitokin derivat sel T yang disekresikan oleh makrofag, limfosit, fibroblas, dan sel endotelial. Sekresi IL-6 dapat ditingkatkan oleh makrofag peritoneal pada kasus endometriosis. Secara umum, IL-6 menghambat pertumbuhan sel-sel endometrium. Sitokin khususnya IL-6 telah diketahui memiliki peranan dalam patogenesis endometriosis serta menjadi prediktor kasus tersebut. Tingginya kadar serum CA-125 dan IL-6 diketahui menjadi *biological markers* dalam mendiagnosis kasus endometriosis. Beberapa penelitian juga menemukan bahwa kadar IL-6 meningkat secara signifikan pada fase awal endometriosis dibandingkan kelompok yang sehat.⁵³

BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

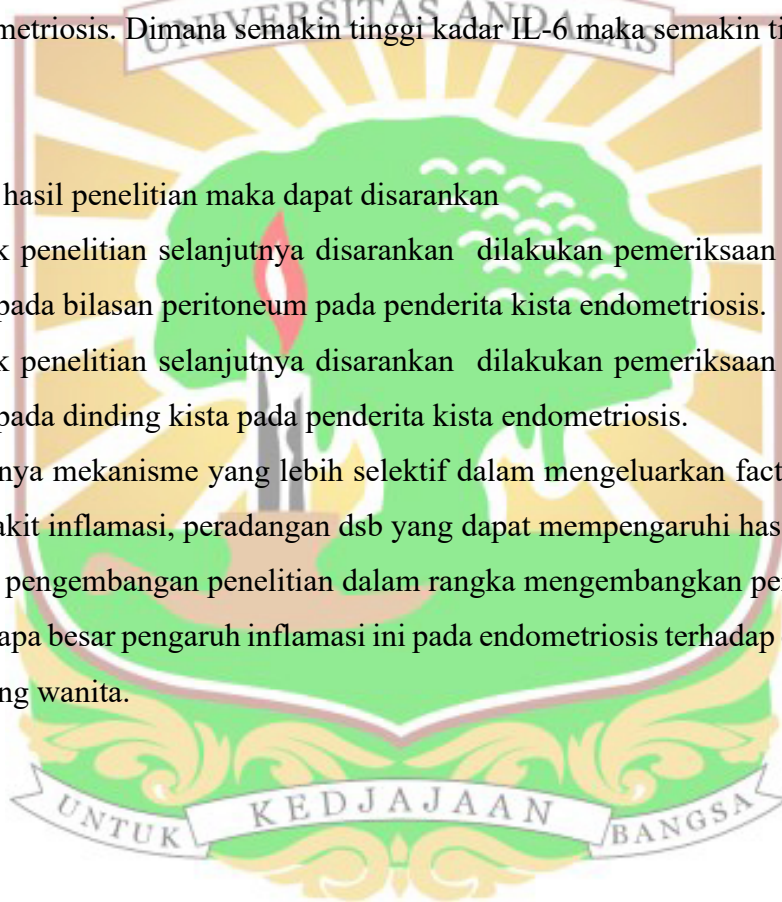
Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa:

1. Terdapat korelasi negatif kadar TNF- α dengan kadar AMH pada penderita kista endometriosis, yaitu semakin tinggi kadar TNF- α maka semakin rendah kadar AMH
2. Terdapat korelasi positif kadar IL-6 dengan kadar AMH pada penderita kista endometriosis. Dimana semakin tinggi kadar IL-6 maka semakin tinggi kadar AMH.

7.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disarankan

1. Untuk penelitian selanjutnya disarankan dilakukan pemeriksaan kadar TNF- α dan IL-6 pada bilasan peritoneum pada penderita kista endometriosis.
2. Untuk penelitian selanjutnya disarankan dilakukan pemeriksaan kadar TNF- α dan IL-6 pada dinding kista pada penderita kista endometriosis.
3. Perlunya mekanisme yang lebih selektif dalam mengeluarkan factor perancu seperti penyakit inflamasi, peradangan dsb yang dapat mempengaruhi hasil penelitian.
4. Perlu pengembangan penelitian dalam rangka mengembangkan pengetahuan tentang seberapa besar pengaruh inflamasi ini pada endometriosis terhadap cadangan ovarium seorang wanita.



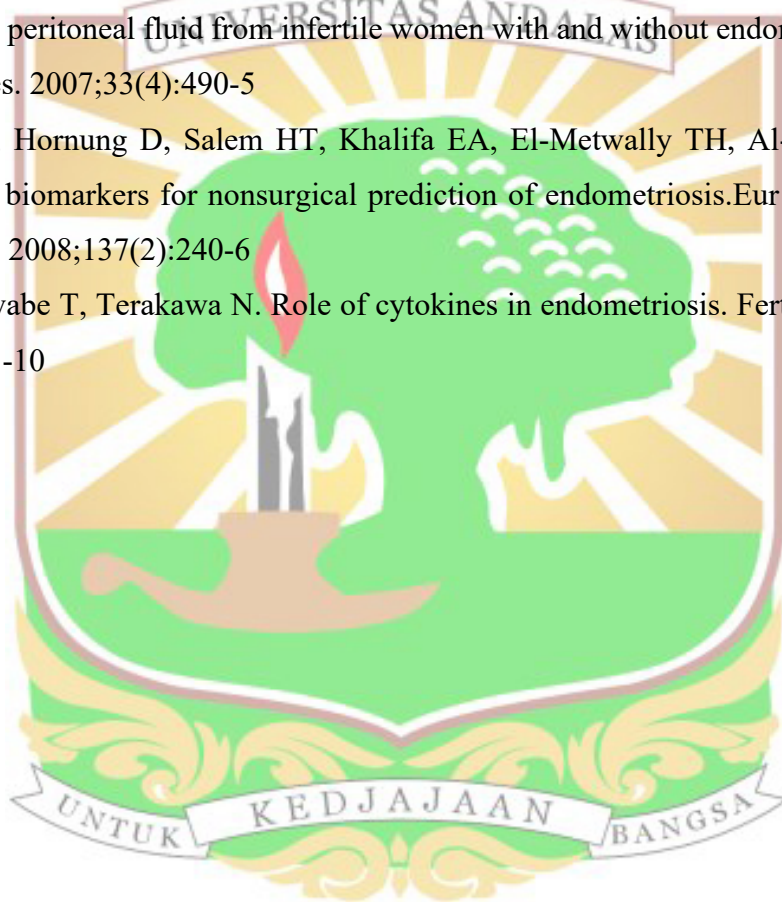
DAFTAR PUSTAKA

1. MA, Bedaiwy, e. a (2002). "Prediction of endometriosis with serum and peritoneal fluid markers: a prospective controlled trial." *Human Reproduction***17**: 426-431.
2. Matarese G, e. a. (2003). "Pathogenesis of Endometriosis: Natural Immunity Dysfunction or Autoimmune Disease?" *Trends in molecular medicine***9(5)**: 223-228.
3. al, G. e. (2005). "TNF-alpha serum levels in women with endometriosis: prospective clinical study." *Ceska Gynekol***70**: 286-290.
4. al., F. H. e. (2009). IVF outcome in women with endometriosis in relation to tumour necrosis factor and anti-mullerian hormone. *Vol. 18 No. 4*: 582-588.
5. Fritz M, S. L. (2011). *Clinical Gynecologi endocrinoloy and Infertility* 8 th edition. USA, Lippicort WiliamWillims.
6. Kralickova M, V. V. (2015). "Immunological aspects of endometriosis: a review." *Ann Transl Med***3(11)**: 153.
7. Tanbo T, F. P. (2017). Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand*. **96**: 659-667.
8. Xiong W, Z. L., Yu L, Xie W, Man Y, Xiong Y. (2015). Estradiol promotes cells invasion by activating b-catenin signaling pathway in endometriosis. *Reproduction*. **150**: 507-516.
9. Miller, J.E., Ahn, S.H., Monsanto, S.P., Khalaj, K., Koti, M. and Tayede, C. 2017. Implications of Immune dysfunction on endometriosis associated infertility. *Oncotarget* 8 (4) : 7138 – 7147
10. Tanbo T, F. P. (2017). "Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options." *Acta Obstet Gynecol Scand***96**: 659–667.
11. Soave D. Caserta D, W. J., Dessole S, Perino A, Marco. (2015). "Environment and Endometriosis: a toxic relationship." *European Review for Medical and Pharmacological Sciences***19**: 1964-1972.
12. Hoffman B, S. J., Schaffer J, Halvorson L, Bradshaw K, Cunningham F. (2012). *Williams Gynecology* 2th edition. .
13. Oral, E., Demir, B., Inceboz, U., 2015. Endometriosis and Ovarian reserve. *Woman Health* 11 (5), 671-675.
14. Cho Y, L. S., Park J, Han M., Park M, Han S (2018). "Dysfunctional Signaling Underlying Endometriosis: Current 1 State of Knowledge." *Society for Endocrinology*
15. ESHRE (2013). "Management of women with endometriosis." *Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology*.
16. Cho Y, L. S., Park J, Han M., Park M, Han S (2018). "Dysfunctional Signaling Underlying Endometriosis: Current 1 State of Knowledge." *Society for Endocrinology*
17. ESHRE (2013). "Management of women with endometriosis." *Guideline of the European*

20. Cunningham F, L. K., Bloom S, Spong C, Dashe J, Hoffman B (2014). Williams obstetric 24th edition. USA, McGraw-Hill.
21. Greene A, P. G., Segar J (2014). "Genetic associations with diminished ovarian reserve: a systematic review of the literature." J Assist Reprod Genet. **31**.
22. J, J. (2014). In Search of Molecular Mechanisms in Endometriosis. Endocrinology. **155(4)**: 1178-1180
23. Smith V, O. T., Vollen hoven B (2014). "A review of luteinizing hormone and its role in ovarian reserve testing." Smith V et al. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol **3(1)**: 11-18.
24. Keyhan S, H. C., Price T, Muasher S. (2015). "An Update on Surgical versus Expectant Management of Ovarian Endometriomas in Infertile Women." BioMed Research International **Article ID 204792**: 9
25. Andrei M. Malutan, e. a. (2015). "Pro-inflammatory cytokines for evaluation of inflammatory status in endometriosis. "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania." Centr Eur J Immunol **40(1)**: 96-102.
26. B., H. (2015). "The impact of endometriosis on fertility." Womens Health **11(5)**: 619-623.
27. B, H. (2015). "Hemostatic Sutures or Bipolar Electrocoagulation? A Randomized Controlled Prospective Study of Long-Term Ovarian Reserve. ." Reproductive Sciences: 1-7.
28. Sourial S, T. N., Hapangama D (2014). Theories on the Pathogenesis of Endometriosis.
29. Castro F, C. M., Leal C. (2016). "Role of Growth Differentiation Factor 9 and Bone Morphogenetic Protein 15 in Ovarian Function and Their Importance in Mammalian Female Fertility - A Review. Asian Australas." J. Anim **29(8)**: 1065-1074.
30. Geordaki K, K. N., Spandidos D, Zoumpourlis V (2016). "The molecular basis of fertilization (Review)." INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR MEDICINE **38**: 979-986.
31. Islam Y, A. M., Alebrashy A, Aziz O (2016). "The value of different ovarian reserve tests in the prediction of ovarian response in patients with unexplained infertility." Middle East Fertility Society Journal **21**: 69-74.
32. Becker C, M. M. (2017). "The Effect of Surgery for Endometriomas on Fertility." RCOG Scientific Impact Paper **55**.
33. J.E, H. (2016). Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology 13th edition. USA, Elsevier.
34. Khine Y, T., Harada T. (2016). "Clinical management of endometriosis-associated infertility." Reprod Med Biol **15**: 217-225
35. Jamil, Z., Fatima SS, Ahmed K, Malik R (2016). "Anti-Mullerian Hormone: Above and Beyond Conventional Ovarian Reserve Markers." Hindawi Publishing Corporation Disease Markers: 9.
36. Melmed S, P. K., Larsen PR, Kronenberg H (2016). Williams Textbook of Endocrinology 13th edition. USA, Elsevier.
37. L., S. (2016). Sherwood L. Human Physiology 8 th edition. USA, Cengage learning.

40. Brosens I, B. (2017). "Endometrioma in adolescents and future reproductiveHealth." J Endometr Pelvic Pain Disord**9**(1): 9-16.
41. Buggio L, B. G., Facchin F, Frattaruolo M, Aimi G. (2017). "Self-management and psychological-sexological interventions in patients with endometriosis: strategies, outcomes, and integration into clinical care." Journal of Women's Health**9**: 281-293.
42. Kuznetsov L, D. K., Davies M, Overton C. (2017). Diagnosis and management of endometriosis : summary of NICE guidance. . **358**: 3935.
43. Miller J, A. S., Monsanto S, Khalaj K, Koti M, Tayade C. (2017). Implications of immune dysfunction on endometriosis associated infertility. **8**(4): 7138-7147.
44. Parasar P, O. P., Terry K. (2017). "Endometriosis: Epidemiology Diagnosis and Clinical Management." Curr Obstet Gynecol Rep**6**(1): 34-41.
45. Patel B, R. M., Yu J, Shu Y, Taylor R (2017). "Progesterone resistance in endometriosis: origins,consequences and interventions." Acta Obstet Gynecol Scand**96**: 623-632.
46. Rafique S, D. A. (2017). Medical Managementof Endometriosis. Clinical Obstetric and Gynecology.
47. Rasool, S. S., D. (2017). "Fertility with early reduction of ovarian reserve: the last straw that breaks the Camel's back." Rasool and Shah Fertility Research and Practice**3**: 15.
48. Izumi G, K. K., Takamura M, Makabe T, Satake E, Takeuchi A. (2018). "Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis." J. Obstet. Gynaecol. Res**44**(2): 191-198.
49. Agneta Bergqvist, e. a (2000) P” Production of Interleukin 1B, 6 And 8 And Tumor Necrosis Faktor Alpha in Separated and Cultured Endometrial and Endometriotic Stromal and Epithelial Cells”, Gynecol Obstet Invest 1-6.
50. Tal R, S. D. (2017). "Ovarian reserve testing: a user's guide." American journals of Obstetric and gynecology agustus.
51. Falcone T, F. R. (2018). Clinical Management of Endometriosis. Obstet Gynecol. **131**: 557–571.
52. Gulden Halis And Aydin, 2004 “ Endometriosis and Inflammation in Infertility“, New York Academy of Sciences 1034:300-315.
53. Malutan, e. a “ Pro-Inflammatory cytokines for evaluation of inflammatory status in endometriosis “ Central European Jurnal of Immunology 40 (1).
54. Hadisaputra W. Clinical signs, symptoms and serum level of interleukin-6 and tumor necrosis factor in women with or without endometriosis. Asian Pacific Journal of Reproduction. 2013;2(2):142-5
55. Younis A, Hawkins K, Mahini H, Butler W, Garelnabi M. Serum tumor necrosis factor- α , interleukin-6, monocyte chemotatic protein-1 and paraoxonase-1 profiles in women with endometriosis, pcos, or unexplained infertility. J Assist Reprod Genet. 2014;31:1445-51
56. Zietek A, Futyma K, Nowakowski L, Gogacz M, Rechberger T. Progress on macrophage's proinflammatory products as mediators of acute endometriosis. Journal of Acute Disease

58. Falconer H. Endometriosis and ovarian reserve-inflammation and prognostic markers [Tesis]. Stockholm: Karolinska Institute: 2008
59. Hadlow N, Longhurst K, McClements A, Natalwala J, Brown SJ, Matson PL. Variation in antimullerian hormone concentration during the menstrual cycle may change the clinical classification of the ovarian response. *Fertil Steril*. 2013;99(6):1791-7
60. Shebl O, Ebner T, Sir A, Schreier-Lechner E, Mayer RB, Tews G, et al. Age-related distribution of basal serum AMH level in women of reproductive age and a presumably healthy cohort. *Fertil Steril*. 2011;95(2):832-4
61. Kalu E, Sumar N, Giannopoulos T, Patel P, Croucher C, Sherriff E, et al. Cytokine profiles in serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007;33(4):490-5
62. Othman ED, Hornung D, Salem HT, Khalifa EA, El-Metwally TH, Al-Hendy A. Serum cytokines as biomarkers for nonsurgical prediction of endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008;137(2):240-6
63. Harada T, Iwabe T, Terakawa N. Role of cytokines in endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2001;76(1):1-10



Lampiran 1

INFORMASI SEBELUM PERSETUJUAN

Judul : Hubungan TNF-Alfa dan IL- 6 Dengan Cadangan Ovarium Pada Penderita Kista Endometriosis

Nama peneliti : dr. Berriandi Arwan

No. CHS : 1650305208

Nomor Telepon : 081363828782

Saya adalah peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas yang melakukan penelitian. Penelitian ini bertujuan untuk hubungan faktor inflamasi TNF-Alfa dan IL- 6 dengan cadangan ovarium pada penderita kista endometriosis. Penelitian ini merupakan tugas akhir saya sebagai PPDS Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Endometriosis adalah proses inflamasi panggul lokal dengan perubahan fungsi dari sel-sel terkait imun, sehingga serum wanita dengan endometriosis mengalami peningkatan jumlah makrofag aktif yang mensekresikan produk seperti faktor pertumbuhan dan sitokin.²⁶ Sitokin yang dihasilkan antara lain interleukin 6 (IL-6), *vascular endothelial growth factor* (VEGF), dan *tumour necrosis factor α* (TNF- α). Interleukin 6 dianggap memainkan peran yang potensial dalam pertumbuhan dan / atau pemeliharaan jaringan endometrium ektopik. Interleukin 6 adalah pengatur peradangan dan kekebalan yang memodulasi sekresi sitokin lain, mempromosikan aktivasi sel-T dan diferensiasi sel-B, dan menghambat pertumbuhan berbagai sel.⁴ TNF meningkat pada cairan peritoneal dan serum pasien dengan endometriosis, dan dikatakan bahwa TNF merupakan factor esensial dari patogenensis endometriosis.¹

Saya mengharapkan partisipasi Ibu untuk dapat ikut serta dalam penelitian ini, dimana saya melakukan pemeriksaan laboratorium berupa pengambilan sampel darah ibu. Saya akan menjamin kerahasiaan identitas dan hasil pemeriksaan.

Partisipasi Ibu dalam penelitian ini bersifat sukarela, Ibu bebas menerima atau menolak tanpa ada sanksi apapun. Jika Ibu bersedia, silahkan menandatangani surat persetujuan sebagai bukti bahwa bersedia menjadi peserta dalam penelitian ini. Bila masih terdapat pertanyaan dapat menghubungi saya.

Padang, 2019

Peneliti

Peserta

dr. Berriandi Arwan

()

Lampiran 2

SURAT PERSETUJUAN IKUT SERTA DALAM PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama : _____

Umur : _____

Alamat : _____

Setelah mendapat keterangan secukupnya dan mengerti serta menyadari semua manfaat dan risiko penelitian “Hubungan TNF- α dan IL-6 Dengan Cadangan Ovarium Pada Penderita Kista Endometriosis”, bahwa saya dengan sukarela menyetujui diikutsertakan dalam penelitian tersebut dan bila suatu waktu saya merasa dirugikan dalam bentuk apapun, maka saya akan mengundurkan diri.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan penuh kesadaran serta tanpa tekanan dari pihak manapun.

Yang menyatakan,

Peserta Penelitian

Padang, _____ 2019

Mengetahui,

dr. Berriandi Arwan

Peneliti

Saksi,



()

Lampiran 3

FORMULIR PENELITIAN

Form 1

JUDUL PENELITIAN :

**HUBUNGAN TNF ALFA DAN INTERLEUKIN 6 DENGAN CADANGAN OVARIUM PADA
PENDERITA KISTA ENDOMETRIOSIS**

Tanggal Pemeriksaan :

Identitas penderita :

1. No.Register RS :

2. No.Register Penelitian :

3. Nama peserta :

Nama Suami/Ayah :

4. Umur :

5. Suku Bangsa :

6. Alamat :

7. Telepon : (R) (K) (HP)

8. Pemeriksaan Fisik

Nadi :

Tekanan Darah :

Pernafasan :

Suhu :

BMI : TB : BB:

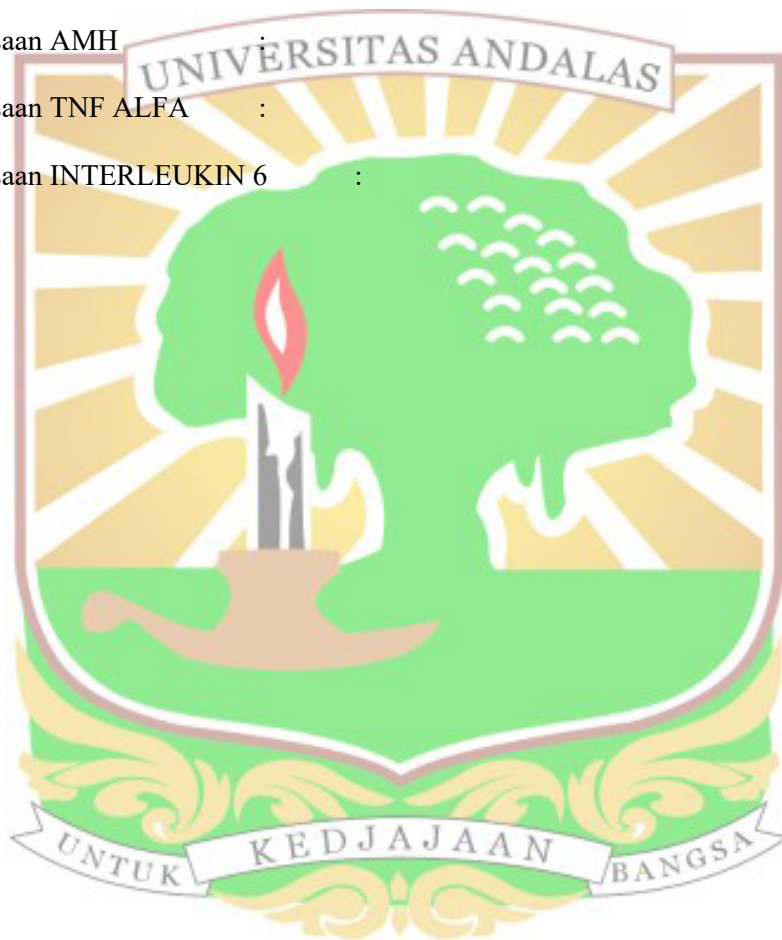
9. Pekerjaan :

Pekerjaan Suami/Ayah :

10. Menikah/tidak :

11. Infertilitas Primer/Sekunder :

16. Riwayat Operasi sebelumnya :
17. Stadium Endometriosis (ASRM) :
18. Monolokulare/Multilokulare :
19. Unilateral / Bilateral :
20. Ukuran Kista :
21. Ada adenomiosis / tidak :
22. Hasil Pemeriksaan USG :
23. Hasil Pemeriksaan AMH :
24. Hasil Pemeriksaan TNF ALFA :
25. Hasil Pemeriksaan INTERLEUKIN 6 :



Lampiran 4

Organisasi Penelitian

Pembimbing : Dr. Dedy Hendry, SpOG(K)

DR.Dr. Hafni Bachtiar, MPH

Peneliti : dr. Berriandi Arwan

Asisten Penelitian : dr. Dwindi Rizary

dr. Jofril Azmi

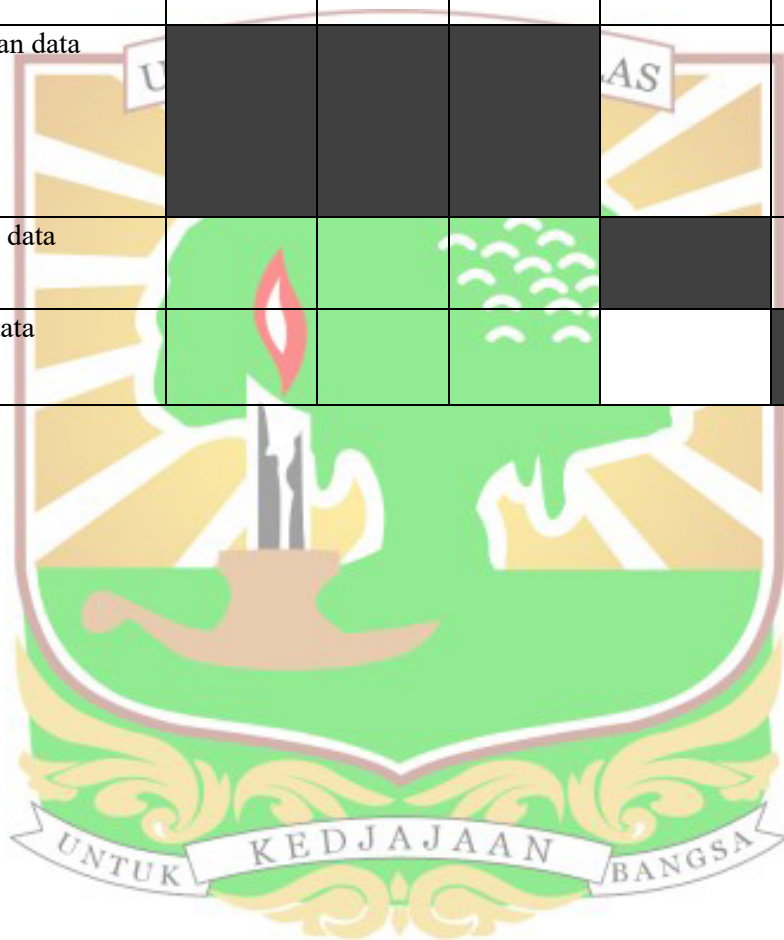
dr. Meiza Martadinata



Lampiran 5

Tabel Rencana Kerja

Tahapan	Juni 2019	Juli 2019	Agustus 2019	September 2019	Oktober 2019
Pengumpulan data					
Pengolahan data					
Penyajian data					

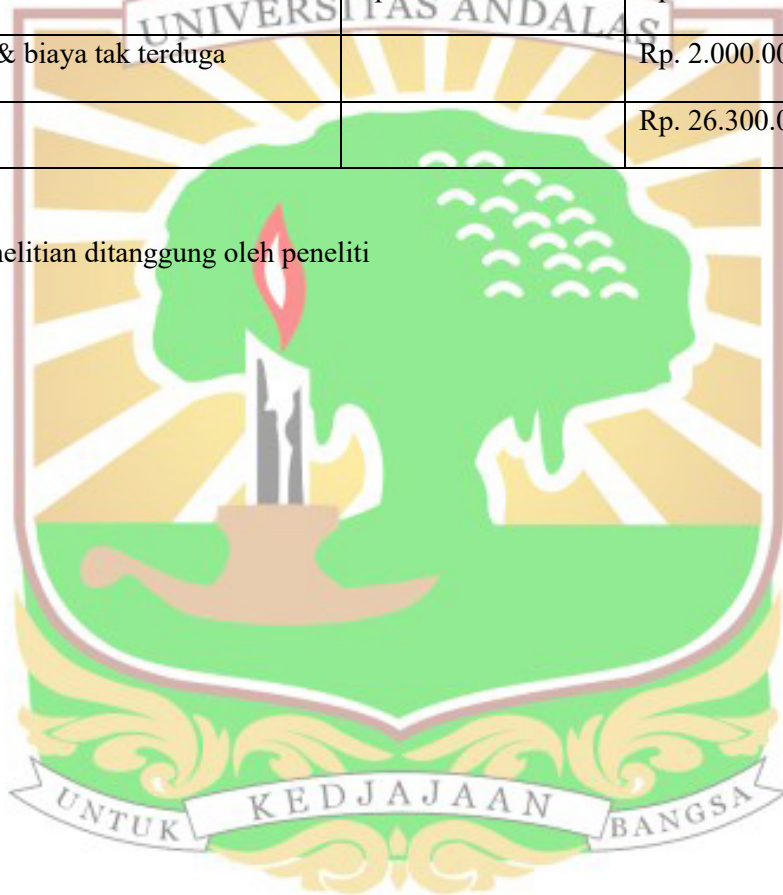


Lampiran 6

Anggaran dan Biaya Penelitian

Pemeriksaan	Harga satuan	Jumlah
Pemeriksaan Kadar IL-6	Rp. 88.000	Rp. 8.800.000,-
Pemeriksaan Kadar TNF- α	Rp. 75.000	Rp. 7.500.000,-
Pemeriksaan Kadar AMH	Rp. 80.000	Rp. 8.000.000,-
Alat tulis & biaya tak terduga		Rp. 2.000.000,-
Jumlah		Rp. 26.300.000,-,-

Seluruh biaya penelitian ditanggung oleh peneliti

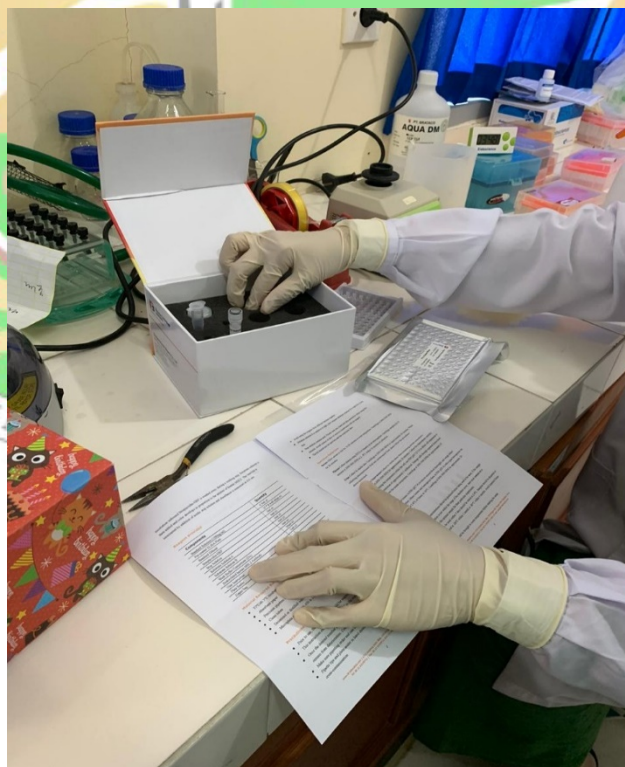


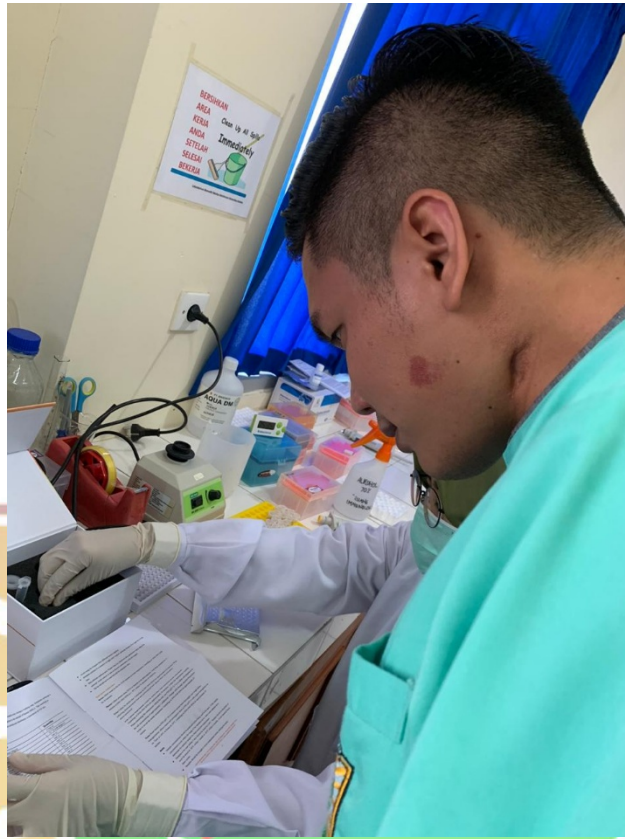
Lampiran 7

Master Tabel

No Resp	Umur	BMI	Status Perkawinan	Infertil	Ukuran kista > 3cm	Jenis kista	AMH pmol/L	TNF-alfa (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
1	27	22	Menikah	Ya	Ya	Monolokulare	2,774	11,66	18,691
2	27	23,5	Menikah	Ya	Ya	Monolokulare	1,964	6,161	16,528
3	32	22,3	Menikah	Ya	Ya	Monolokulare	1,591	6,423	19,675
4	34	28	Menikah	Ya	Ya	Multilokulare	2,215	6,423	14,561
5	23	21	Menikah	Ya	Ya	Monolokulare	2,376	16,112	19,478
6	34	22	Menikah	Tidak	Ya	Monolokulare	2,081	10,089	20,461
7	26	28	Menikah	Ya	Ya	Multilokulare	1,358	7,47	12,987
8	29	25,1	Menikah	Ya	Ya	Monolokulare	1,917	8,518	24,789
9	29	20,1	Menikah	Ya	Ya	Monolokulare	1,842	7,732	22,428
10	23	20,07	Belum	Ya	Ya	Monolokulare	2,221	7,209	13,971
11	29	22	Menikah	Tidak	Ya	Monolokulare	2,243	12,184	17,511
12	34	23,5	Menikah	Tidak	Ya	Monolokulare	1,731	8,78	15,347
13	28	24	Menikah	Ya	Ya	Monolokulare	2,752	8,256	22,428
14	34	22	Menikah	Ya	Ya	Multilokulare	2,383	9,827	21,051
15	30	23,6	Menikah	Ya	Ya	Multilokulare	1,74	17,945	11,807
16	31	22,1	Menikah	Ya	Ya	Monolokulare	2,243	9,042	17,511
17	32	24,2	Menikah	Ya	Ya	Monolokulare	1,982	7,47	17,118
18	22	21	Menikah	Ya	Ya	Monolokulare	2,671	15,064	13,774
19	27	26,1	Menikah	Ya	Ya	Monolokulare	1,513	10,089	11,61
20	29	29	Menikah	Ya	Ya	Monolokulare	2,137	6,685	19,478
21	28	20,7	Menikah	Ya	Ya	Monolokulare	1,715	16,636	14,954
22	32	23,4	Menikah	Ya	Ya	Monolokulare	1,787	13,493	15,937
23	33	22,4	Menikah	Ya	Ya	Monolokulare	1,976	25,015	15,347
24	34	23,4	Menikah	Ya	Ya	Monolokulare	1,526	11,66	13,577
25	28	19,5	Belum	Ya	Ya	Multilokulare	1,333	18,992	17,708

Lampiran 8





Lampiran9



LABORATORIUM BIOMEDIK
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
Jln. Perintis Kemerdekaan PO.BOX 49, Padang 25127, Sumatera Barat
Telp: 082384645776/ 0811662495; e-mail: labbiomedik@gmail.com
<http://labbiomedik.blogspot.com/>



LAPORAN HASIL AKHIR

No. Dokumen: LB/LHA/2019/033

Nama Peneliti : **dr. Beriandi Arwan**
No. Registrasi : 2019-090
Institusi : PPDS Obstetri & Ginekologi FK Unand
Judul Penelitian : **Hubungan TNF- α dan IL-6 dengan cadangan ovarium pada penderita kista endometriosis**
Jenis Sampel : Human Serum
Paramater yang diuji : Human TNF- α
Metode Uji : ELISA
Analisis Lab. Biomedik : Ira Wahyuni, S.Si
Deskripsi Hasil : Lampiran 2 halaman

Mengetahui,
Ketua Lab.Biomedik FK-UNAND

Padang, 02 Oktober 2019
Penanggung Jawab Divisi Immunologi


Dr. Efriada Sp. P., M.Kes
19504021999032002
Universitas Andalas

Prof. Dr. Eti Yerizel, MS
195901011987022001



KOMITE ETIKA PENELITIAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS ANDALAS
Jl. Perintis Kemerdekaan Padang 25127
Telepon: 0751 31746 Fax : 0751 32838 No. Reg : 036/KNEP/2008
e-mail: fk2unand@pdg.vision.net.id

No: 480/KEP/FK/2019

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
ETHICAL CLEARANCE

Tim Komite Etika Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, dalam upaya melindungi hak azazi dan kesejahteraan subjek penelitian kedokteran/kesehatan, telah mengkaji dengan teliti protokol penelitian dengan judul:
The Committee of the Research Ethics of the Faculty of Medicine, Andalas University, with regards of the protection of human rights and welfare in medical/health research, has carefully reviewed the research protocol entitled:

"Hubungan Faktor Pro Inflamasi (TNF-ALFA dan Interleukin 6) dengan Cadangan Ovarium pada Penderita Kista Endometriosis"

Nama Peneliti Utama : dr. Berriandi Arwan
Name of the Investigator

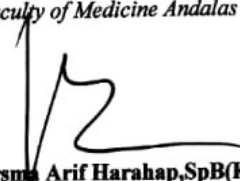
Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
Name of Institution

dan telah menyetujui protokol penelitian tersebut diatas.
and recommended the above research protocol.

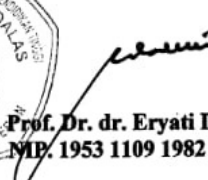
Padang, 01 Oktober 2019

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
Dean of Faculty of Medicine Andalas University

Ketua
Chairperson


Dr. dr. Wirsuma Arif Harahap, SpB(K)-Onk
NIP. 1966 1021 199412 1 001




Prof. Dr. dr. Eryati Darwin, PA(K)
NIP. 1953 1109 1982 112 001



LABORATORIUM BIOMEDIK
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
Jln. Perintis Kemerdekaan PO.BOX 49, Padang 25127, Sumatera Barat
Telp: 082384645776/ 0811662495; e-mail: labbiomedik@gmail.com
<http://labbiomedik.blogspot.com/>



LAPORAN HASIL AKHIR

No. Dokumen: LB/LHA/2019/033

Standards Report:

Std #	Conc (pg/ml)	Well	Replicates	Mean	SD	%CV
1	0	F1	0,076	0,076	(*)	(*)
2	7.81	G1	0,082	0,082	(*)	(*)
3	31.25	E1	0,082	0,082	(*)	(*)
4	62.5	D1	0,088	0,088	(*)	(*)
5	125	C1	0,096	0,096	(*)	(*)
6	250	B1	0,121	0,121	(*)	(*)

Data Analysis Report:

Sample ID	Well	Replicates	Mean	Conc (pg/ml)	SD (Conc)
BW 02	B2	0,076	0,076	6,423	(*)
BW 03	C2	0,075	0,075	6,161	(*)
BW 06	F2	0,096	0,096	11,660	(*)
BW 07	G2	0,076	0,076	6,423	(*)
BW 08	H2	0,109	0,109	15,064	(*)
BW 10	B3	0,113	0,113	16,112	(*)
BW 11	C3	0,084	0,084	8,518	(*)
BW 12	D3	0,090	0,090	10,089	(*)
BW 13	E3	0,080	0,080	7,470	(*)
BW 14	F3	0,079	0,079	7,209	(*)
BW 19	A4	0,081	0,081	7,732	(*)
BW 21	C4	0,083	0,083	8,256	(*)
BW 22	D4	0,089	0,089	9,827	(*)
BW 23	E4	0,098	0,098	12,184	(*)
BW 25	F4	0,085	0,085	8,780	(*)
BW 27	H4	0,120	0,120	17,945	(*)
BW 29	A5	0,080	0,080	7,470	(*)
BW 30	B5	0,077	0,077	6,685	(*)
BW 32	C5	0,086	0,086	9,042	(*)
BW 35	E5	0,090	0,090	10,089	(*)
BW 39	G5	0,115	0,115	16,636	(*)
BW 40	H5	0,103	0,103	13,493	(*)
BW 42	F6	0,124	0,124	18,992	(*)
BW 43	G6	0,147	0,147	25,015	(*)
BW 44	H6	0,096	0,096	11,660	(*)

Title

Protocol

Date/Time 09/24/2019 14:09:00

Technician

Plate ID

Unit

Reader Setup Endpoint Single 450.0nm Mix off Temp 25.5

Reader Model # xMark

Reader Serial # 10108

Reader Version # 2.02.05

Comments

Using Standard Data Set from: all.ok.mpl

Linear Fit: $Y = \text{slope} * X + \text{intercept}$ 20/50/80%: $X = 29,467 / 67,174 / 104,882$ $Y = 0,164 / 0,308 / 0,452$

intercept: 0,051 (+/-0,008), slope: 0,004 (+/-0,000)

chi2=0,002, RMS=0,018, $r^2=0,990$

Standards Report:

Std #	Conc	Well	Replicates	Mean	SD	%CV
1	0	F1	0,076	0,076	(*)	(*)
2	7.81	G1	0,082	0,082	(*)	(*)
3	31.25	E1	0,082	0,082	(*)	(*)
4	62.5	D1	0,088	0,088	(*)	(*)
5	125	C1	0,096	0,096	(*)	(*)
6	250	B1	0,121	0,121	(*)	(*)

Data Analysis Report:

Sample ID	Well	Replicates	Mean	Conc	SD (Conc)
BW 02	B2	0,076	0,076	6,423	(*)
BW 03	C2	0,075	0,075	6,161	(*)
BW 06	F2	0,096	0,096	11,660	(*)
BW 07	G2	0,076	0,076	6,423	(*)
BW 08	H2	0,109	0,109	15,064	(*)
BW 10	B3	0,113	0,113	16,112	(*)
BW 11	C3	0,084	0,084	8,518	(*)
BW 12	D3	0,090	0,090	10,089	(*)
BW 13	E3	0,080	0,080	7,470	(*)

BW 14	F3	0,079	0,079	7,209	(*)
BW 19	A4	0,081	0,081	7,732	(*)
BW 21	C4	0,083	0,083	8,256	(*)
BW 22	D4	0,089	0,089	9,827	(*)
BW 23	E4	0,098	0,098	12,184	(*)
BW 25	F4	0,085	0,085	8,780	(*)
BW 27	H4	0,120	0,120	17,945	(*)
BW 29	A5	0,080	0,080	7,470	(*)
BW 30	B5	0,077	0,077	6,685	(*)
BW 32	C5	0,086	0,086	9,042	(*)
BW 35	E5	0,090	0,090	10,089	(*)
BW 39	G5	0,115	0,115	16,636	(*)
BW 40	H5	0,103	0,103	13,493	(*)
BW 42	F6	0,124	0,124	18,992	(*)
BW 43	G6	0,147	0,147	25,015	(*)
BW 44	H6	0,096	0,096	11,660	(*)

BW 14	F3	0,079	0,079	7,209	(*)
BW 19	A4	0,081	0,081	7,732	(*)
BW 21	C4	0,083	0,083	8,256	(*)
BW 22	D4	0,089	0,089	9,827	(*)
BW 23	E4	0,098	0,098	12,184	(*)
BW 25	F4	0,085	0,085	8,780	(*)
BW 27	H4	0,120	0,120	17,945	(*)
BW 29	A5	0,080	0,080	7,470	(*)
BW 30	B5	0,077	0,077	6,685	(*)
BW 32	C5	0,086	0,086	9,042	(*)
BW 35	E5	0,090	0,090	10,089	(*)
BW 39	G5	0,115	0,115	16,636	(*)
BW 40	H5	0,103	0,103	13,493	(*)
BW 42	F6	0,124	0,124	18,992	(*)
BW 43	G6	0,147	0,147	25,015	(*)
BW 44	H6	0,096	0,096	11,660	(*)



LABORATORIUM BIOMEDIK
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
Jln. Perintis Kemerdekaan PO.BOX 49, Padang 25127, Sumatera Barat
Telp: 082384645776/ 0811662495; e-mail: labbiomedik@gmail.com
<http://labbiomedik.blogspot.com/>



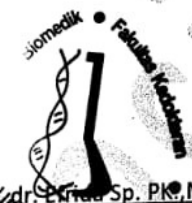
LAPORAN HASIL AKHIR

No. Dokumen: LB/LHA/2019/032

Nama Peneliti : **dr. Beriandi Arwan**
No. Registrasi : 2019-090
Institusi : PPDS Obstetri & Ginekologi FK Unand
Judul Penelitian : **Hubungan TNF- α dan IL-6 dengan cadangan ovarium pada penderita kista endometriosis**
Jenis Sampel : Human Serum
Paramater yang diuji : Human IL-6
Metode Uji : ELISA
Analisis Lab. Biomedik : Juane Plantika Menra, M.Si
Deskripsi Hasil : Lampiran 2 halaman

Mengetahui,
Ketua Lab. Biomedik FK-UNAND

Padang, 02 Oktober 2019
Penanggung Jawab Divisi Immunologi


Dr. dr. E. K. Sp. PK, M. Kes
1970010021009032002

Prof. Dr. Eti Yezizel, MS
195901011987022001

LAMPIRAN

title IL6
protocol Bioassay Technology Laboratory
date/Time 09/24/2019 13:24:12
technician Juane Plantika Menra, M.Si
plate ID 01
unit ng/L
reader Setup Endpoint Single 450.0nm Mix off Temp 24.8
reader Model # xMark
reader Serial # 10108
reader Version # 2.02.05
comments

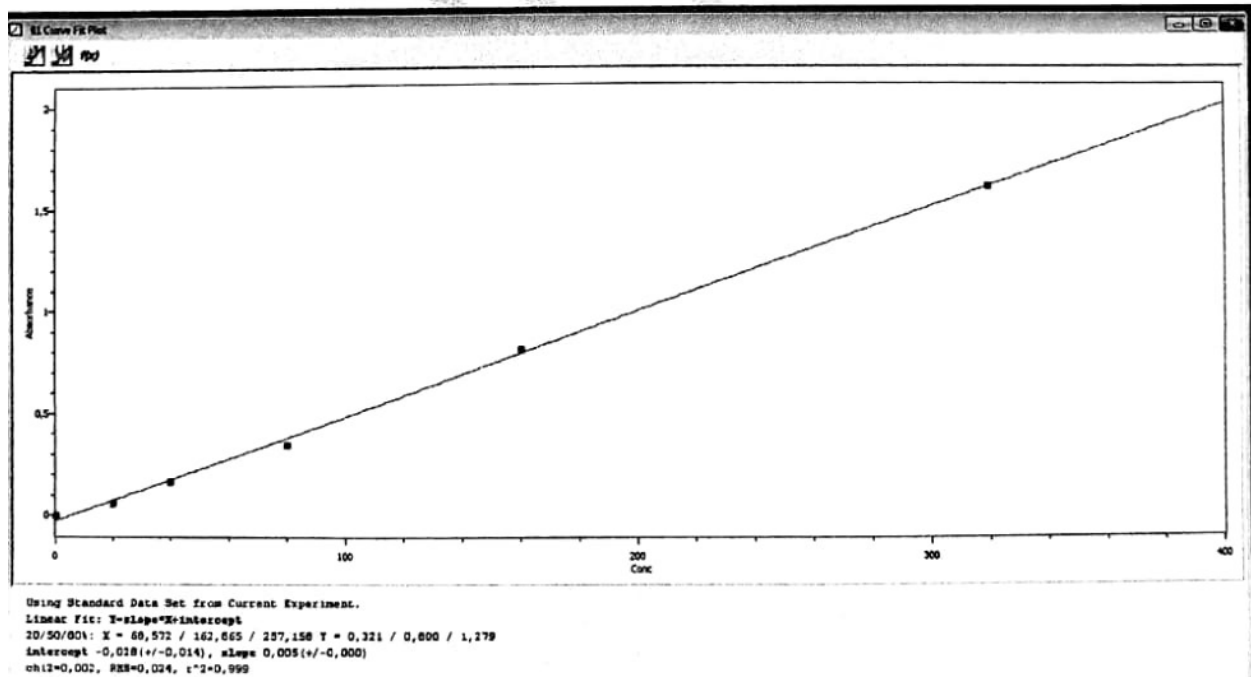
Using Standard Data Set from Current Experiment.

Linear Fit: $Y = \text{slope} * X + \text{intercept}$

20/50/80%: $X = 68,572 / 162,865 / 257,158$ $Y = 0,321 / 0,800 / 1,279$

intercept: $-0,028 (+/-0,014)$, slope: $0,005 (+/-0,000)$

$\text{chi}^2=0,002$, $\text{RMS}=0,024$, $r^2=0,999$





LABORATORIUM BIOMEDIK
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
Jln. Perintis Kemerdekaan PO.BOX 49, Padang 25127, Sumatera Barat
Telp: 082384645776/ 0811662495; e-mail: labbiomedik@gmail.com
<http://labbiomedik.blogspot.com/>



LAPORAN HASIL AKHIR

No. Dokumen: LB/LHA/2019/032

Standards Report:

Std #	Conc (ng/L)	Well	Replicates	Mean	SD	%CV
1	0	A8	0,001	0,001	(*)	(*)
2	20	A7	0,063	0,063	(*)	(*)
3	40	A6	0,171	0,171	(*)	(*)
4	80	A5	0,346	0,346	(*)	(*)
5	160	A4	0,804	0,804	(*)	(*)
6	320	A3	1,599	1,599	(*)	(*)

Data Analysis Report:

Sample ID	Well	Replicates	Mean	Conc (ng/L)	SD (Conc)
BW 02	A10	0,072	0,072	19,675	(*)
BW 03	A11	0,056	0,056	16,528	(*)
BW 06	B2	0,067	0,067	18,691	(*)
BW 07	B3	0,046	0,046	14,561	(*)
BW 08	B4	0,042	0,042	13,774	(*)
BW 10	B6	0,071	0,071	19,478	(*)
BW 11	B7	0,098	0,098	24,789	(*)
BW 12	B8	0,076	0,076	20,461	(*)
BW 13	B9	0,038	0,038	12,987	(*)
BW 14	B10	0,275	0,275	59,603	(*)
BW 19	C1	0,086	0,086	22,428	(*)
BW 21	C3	0,088	0,088	22,822	(*)
BW 22	C4	0,079	0,079	21,051	(*)
BW 23	C5	0,061	0,061	17,511	(*)
BW 25	C6	0,050	0,050	15,347	(*)
BW 27	C8	0,032	0,032	11,807	(*)
BW 29	C9	0,059	0,059	17,118	(*)
BW 30	C10	0,071	0,071	19,478	(*)
BW 32	C11	0,061	0,061	17,511	(*)
BW 35	D1	0,031	0,031	11,610	(*)
BW 39	D3	0,048	0,048	14,954	(*)
BW 40	D4	0,053	0,053	15,937	(*)
BW 42	D6	0,062	0,062	17,708	(*)
BW 43	D7	0,050	0,050	15,347	(*)
BW 44	D8	0,041	0,041	13,577	(*)

File IL6-Bioassay Technology Laboratory
 Protocol
 Date/Time 09/24/2019 13:24:12
 Technician Juane Plantika Menra, M.Si
 Plate ID 01
 Unit ng/L
 Reader Setup Endpoint Single 450.0nm Mix off Temp 24.8
 Reader Model # xMark
 Reader Serial # 10108
 Reader Version # 2.02.05
 Comments

Using Standard Data Set from Current Experiment.
 Linear Fit: $Y = \text{slope} \times X + \text{intercept}$
 20/50/80%: $X = 68,572 / 162,865 / 257,158$ $Y = 0,321 / 0,800 / 1,279$
 intercept: $-0,028 (+/-0,014)$, slope: $0,005 (+/-0,000)$
 $\chi^2 = 0,002$, $\text{RMS} = 0,024$, $r^2 = 0,999$

Standards Report:

Std #	Conc (ng/L)	Well	Replicates	Mean	SD	%CV
1	0	A8	0,001	0,001	(*)	(*)
2	20	A7	0,063	0,063	(*)	(*)
3	40	A6	0,171	0,171	(*)	(*)
4	80	A5	0,346	0,346	(*)	(*)
5	160	A4	0,804	0,804	(*)	(*)
6	320	A3	1,599	1,599	(*)	(*)

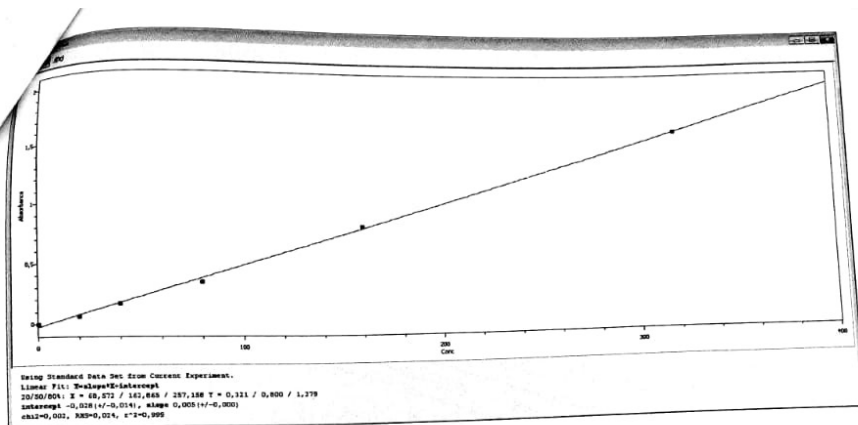
Data Analysis Report:

Sample ID	Well	Replicates	Mean	Conc (ng/L)	SD (Conc)
BW 02	A10	0,072	0,072	19,675	(*)
BW 03	A11	0,056	0,056	16,528	(*)
BW 06	B2	0,067	0,067	18,691	(*)
BW 07	B3	0,046	0,046	14,561	(*)
BW 08	B4	0,042	0,042	13,774	(*)
BW 10	B6	0,071	0,071	19,478	(*)
BW 11	B7	0,098	0,098	24,789	(*)
BW 12	B8	0,076	0,076	20,461	(*)
BW 13	B9	0,038	0,038	12,987	(*)



BW 14	B10	0,275	0,275	59,603	(*)
BW 19	C1	0,086	0,086	22,428	(*)
BW 21	C3	0,088	0,088	22,822	(*)
BW 22	C4	0,079	0,079	21,051	(*)
BW 23	C5	0,061	0,061	17,511	(*)
BW 25	C6	0,050	0,050	15,347	(*)
BW 27	C8	0,032	0,032	11,807	(*)
BW 29	C9	0,059	0,059	17,118	(*)
BW 30	C10	0,071	0,071	19,478	(*)
BW 32	C11	0,061	0,061	17,511	(*)
BW 35	D1	0,031	0,031	11,610	(*)
BW 39	D3	0,048	0,048	14,954	(*)
BW 40	D4	0,053	0,053	15,937	(*)
BW 42	D6	0,062	0,062	17,708	(*)
BW 43	D7	0,050	0,050	15,347	(*)
BW 44	D8	0,041	0,041	13,577	(*)





BW 16	B12	0,700	0,700	1,917	(*)
BW 19	C3	0,676	0,676	1,842	(*)
BW 20	C4	0,798	0,798	2,221	(*)
BW 21	C5	0,969	0,969	2,752	(*)
BW 22	C6	0,850	0,850	2,383	(*)
BW 23	C7	0,805	0,805	2,243	(*)
BW 25	C9	0,640	0,640	1,731	(*)
BW 28	C12	0,643	0,643	1,740	(*)
BW 32	D4	0,805	0,805	2,243	(*)
BW 34	D6	0,721	0,721	1,982	(*)
BW 37	D9	0,570	0,570	1,513	(*)
BW 38	D10	0,771	0,771	2,137	(*)
BW 39	D11	0,635	0,635	1,715	(*)
BW 40	D12	0,658	0,658	1,787	(*)
BW 47	E3	0,719	0,719	1,976	(*)
BW 51	E5	0,574	0,574	1,526	(*)
BW 53	E7	0,512	0,512	1,333	(*)

Title AMH-Bioassay Technology Laboratory
 Protocol
 Date/Time 09/19/2019 13:31:59
 Technician Juane Plantika Menra, M.Si
 Plate ID 01
 Unit ng/ml
 Reader Setup Endpoint Single 450.0nm Mix off Temp 25.3
 Reader Model # xMark
 Reader Serial # 10108
 Reader Version # 2.02.05
 Comments

Using Standard Data Set from Current Experiment.
 Linear Fit: $Y = \text{slope} \cdot X + \text{intercept}$
 20/50/80%: $X = 1,308 / 3,621 / 5,934$ $Y = 0,504 / 1,249 / 1,994$
 intercept: 0,082 (+/-0,088), slope: 0,322 (+/-0,025)
 $\chi^2 = 0,157$, $\text{RMS} = 0,177$, $r^2 = 0,971$

Standards Report:

Std #	Conc (ng/ml)	Well	Replicates	Mean	SD	%CV
1	0	A8	0,007	0,007	(*)	(*)
2	0.25	A7	0,059	0,059	(*)	(*)
3	0.5	A6	0,145	0,145	(*)	(*)
4	1	A5	0,409	0,409	(*)	(*)
5	2	A4	0,901	0,901	(*)	(*)
6	4	A3	1,639	1,639	(*)	(*)
7	8	A2	2,491	2,491	(*)	(*)

Data Analysis Report:

Sample ID	Well	Replicates	Mean	Conc (ng/ml)	SD (Conc)
BW 03	A11	0,715	0,715	1,964	(*)
BW 04	A12	0,595	0,595	1,591	(*)
BW 06	B2	0,976	0,976	2,774	(*)
BW 07	B3	0,796	0,796	2,215	(*)
BW 08	B4	0,943	0,943	2,671	(*)
BW 10	B6	0,848	0,848	2,376	(*)
BW 12	B8	0,753	0,753	2,081	(*)
BW 13	B9	0,520	0,520	1,358	(*)

BW 16	B12	0,700	0,700	1,917	(*)
BW 19	C3	0,676	0,676	1,842	(*)
BW 20	C4	0,798	0,798	2,221	(*)
BW 21	C5	0,969	0,969	2,752	(*)
BW 22	C6	0,850	0,850	2,383	(*)
BW 23	C7	0,805	0,805	2,243	(*)
BW 25	C9	0,640	0,640	1,731	(*)
BW 28	C12	0,643	0,643	1,740	(*)
BW 32	D4	0,805	0,805	2,243	(*)
BW 34	D6	0,721	0,721	1,982	(*)
BW 37	D9	0,570	0,570	1,513	(*)
BW 38	D10	0,771	0,771	2,137	(*)
BW 39	D11	0,635	0,635	1,715	(*)
BW 40	D12	0,658	0,658	1,787	(*)
BW 47	E3	0,719	0,719	1,976	(*)
BW 51	E5	0,574	0,574	1,526	(*)
BW 53	E7	0,512	0,512	1,333	(*)

Tesis

by Berriandi Arwan

Submission date: 08-Nov-2019 09:06AM (UTC+0800)

Submission ID: 1209402683

File name: TESIS_FINAL_Berriandi_Arwan.docx (9.53M)

Word count: 12844

Character count: 86045

Tesis

ORIGINALITY REPORT

15%

SIMILARITY INDEX

12%

INTERNET SOURCES

2%

PUBLICATIONS

11%

STUDENT PAPERS

MATCH ALL SOURCES (ONLY SELECTED SOURCE PRINTED)

8%

★ www.scribd.com

Internet Source

Exclude quotes On

Exclude bibliography On

Exclude matches Off