

PERAN FLAVONOID TERHADAP TNF ALPHA PADA ENDOMETRIOSIS

Putri Kusuma Wardani ¹, Dwirini Retno Gunarti ², Yohannessa Wulandari ³

^{1,2}Department of Nutrition, University of Indonesia-Dr Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia

³Department of Biochemistry, University of Indonesia-Dr Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta, Indonesia

Corresponding Author: putrikumawar@gmail.com ¹, rinairret@gmail.com ², ynessawulandari@gmail.com ³

Abstrak

Endometriosis adalah kondisi yang ditandai oleh pertumbuhan jaringan endometrium di luar rahim, yang dapat menyebabkan gejala nyeri panggul dan gangguan reproduksi. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa tingkat sitokin pro-inflamasi, seperti TNF alpha, meningkat pada endometriosis. Flavonoid, senyawa yang ditemukan dalam berbagai tanaman, telah menunjukkan potensi antiinflamasi dan dapat mempengaruhi ekspresi TNF alpha. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk memahami peran flavonoid dalam mengatur TNF alpha pada endometriosis. Tujuan penelitian ini adalah untuk menginvestigasi peran flavonoid terhadap ekspresi TNF alpha pada endometriosis. Penelitian ini menggunakan metode penelitian kualitatif untuk mendapatkan pemahaman mendalam tentang peran flavonoid dalam hubungannya dengan TNF alpha pada endometriosis. Data dikumpulkan melalui studi kepustakaan yang diperoleh melalui Google Scholar dan PubMed. Hasil penelitian menunjukkan bahwa peran flavonoid memiliki peran dalam mengatur produksi dan aktivitas TNF alpha dalam tubuh. Flavonoid dapat menghambat produksi TNF alpha di tingkat sel dengan mengganggu jalur sinyal yang terlibat dalam regulasi produksi sitokin ini. Sehingga dapat disimpulkan bahwa flavonoid memiliki peran penting dalam endometriosis melalui mekanisme anti-inflamasi dan antiangiogenesis sebagai penghambatan ekspresi dan aktivitas TNF alpha, pengendalian pertumbuhan jaringan endometrium, dan regulasi sistem imun.

Kata kunci: Flavonoid, Tnf Alpha, Endometriosis

Abstract

Endometriosis is a condition characterized by the growth of endometrial tissue outside the uterus, which can cause symptoms of pelvic pain and reproductive disorders. Previous studies have shown that the levels of pro-inflammatory cytokines, such as TNF alpha, are increased in endometriosis. Flavonoids, compounds found in various plants, have shown anti-inflammatory potential and may affect TNF alpha expression. Therefore, this study aimed to understand the role of flavonoids in regulating TNF alpha in endometriosis. The purpose of this study is to investigate the role of flavonoids on TNF alpha expression in endometriosis. This study used qualitative research methods to gain an in-depth understanding of the role of flavonoids in relation to TNF alpha in endometriosis. Data was collected through a literature study obtained through Google Scholar and PubMed. The results showed that flavonoids have a role in regulating the production and activity of TNF alpha in the body. Flavonoids can inhibit TNF alpha production at the cellular level by interfering with signaling pathways involved in the regulation of this cytokine production. So it can be concluded that flavonoids have an important role in endometriosis through anti-

History:

Received : 19 June 2023

Revised : 22 June 2023

Accepted : 26 June 2023

Published: 28 June 2023

Publisher: LPPM Universitas Darma Agung

Licensed: This work is licensed under

Attribution-NonCommercial-No

Derivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0)



inflammatory and antiangiogenesis mechanisms as inhibition of TNF alpha expression and activity, control of endometrial tissue growth, and regulation of the immune system.

Keywords: *Flavonoids, Tnf Alpha, Endometriosis*

Pendahuluan

Endometriosis adalah suatu kondisi penyakit yang ditandai oleh adanya jaringan yang menyerupai lapisan dalam rahim (endometrium) tumbuh di luar rongga rahim. Kondisi ini dapat menyebabkan peradangan kronis dan merangsang pembentukan jaringan parut (perekatan atau fibrosis) di dalam panggul dan bagian tubuh lainnya (WHO, 2021), (Octavianny, 2016). Berdasarkan tipe lesi, endometriosis dibedakan menjadi *superficial* endometriosis, endometriosis ovarium kistik (endometrioma), dan *deep* endometriosis. Endometriosis superfisial terutama terjadi pada peritoneum panggul, sedangkan endometriosis ovarium kistik (endometrioma) terjadi di ovarium. Endometriosis yang lebih dalam (*deep* endometriosis) dapat ditemukan di septum rektovagina, kandung kemih, dan usus. Dalam beberapa kasus yang jarang terjadi, endometriosis juga dapat ditemukan di luar panggul (Syahvira, 2022).

Sitokin pro-inflamasi adalah jenis sitokin yang berperan dalam merangsang dan mempertahankan respon inflamasi dalam tubuh (Primadina et al., 2019). Sitokin-sitokin ini diproduksi oleh berbagai jenis sel, terutama oleh sel-sel imun seperti makrofag, sel dendritik, dan limfosit (Rosyanti & Hadi, 2020). Fungsi utama sitokin pro-inflamasi adalah untuk merespons dan melawan infeksi, cedera, atau kerusakan jaringan (Artasya & Parapasan, 2020). Sitokin pro-inflamasi membantu memperkuat respons imun dengan mengaktifkan sel-sel imun, meningkatkan permeabilitas pembuluh darah, dan mengarahkan pergerakan sel-sel imun ke lokasi peradangan (Wardani et al., 2023). contoh sitokin pro-inflamasi lainnya adalah TNF alpha (Dwiyanti & Salim, 2020).

TNF alpha adalah singkatan dari Tumor Necrosis Factor alpha, yang merupakan salah satu jenis sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan oleh berbagai jenis sel, terutama sel-sel imun seperti makrofag, sel dendritik, dan limfosit (Yasmin, 2018). TNF alpha memiliki peran penting dalam merespons infeksi, inflamasi, dan cedera jaringan. TNF alpha dapat merangsang produksi sitokin dan mediator inflamasi lainnya, serta meningkatkan permeabilitas pembuluh darah dan migrasi sel-sel imun ke situs peradangan (Hart, 2021). Fungsi ini membantu dalam memerangi infeksi, memulai respons imun, dan memperbaiki jaringan yang rusak. Namun, ketika tingkat TNF alpha meningkat secara berlebihan atau tidak terkendali, seperti pada kondisi endometriosis, dapat menyebabkan peradangan kronis dan merusak jaringan sehat. TNF alpha telah dikaitkan dengan perkembangan dan pemeliharaan endometriosis, serta gejala yang terkait dengan kondisi ini, seperti nyeri panggul dan peradangan pada jaringan endometrium yang abnormal.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh (Berriandi, 2019), (Hadisaputra, 2007) dan (Sakbania et al., 2021) telah menunjukkan bahwa tingkat sitokin pro-inflamasi,

seperti TNF alpha, meningkat pada endometriosis. Flavonoid adalah kelompok senyawa kimia yang ditemukan secara alami dalam berbagai tumbuhan (Widiasari, 2018). Flavonoid termasuk dalam kelas fitokimia yang disebut polifenol dan sering ditemukan dalam buah-buahan, sayuran, biji-bijian, teh, dan rempah-rempah (Maulida, 2021). Flavonoid, senyawa yang ditemukan dalam berbagai tanaman, telah menunjukkan potensi antiinflamasi dan dapat mempengaruhi ekspresi TNF alpha (Handayani, 2020). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk memahami peran flavonoid dalam mengatur TNF alpha pada endometriosis.

Gejala

Gejala yang sering muncul pada pasien dengan endometriosis adalah nyeri dan/atau infertilitas. Nyeri yang umum dialami termasuk dismenorea (nyeri saat menstruasi), dispareunia (nyeri saat berhubungan seksual), dan diskezia (nyeri saat buang air besar). Dalam penelitian terungkap bahwa sebanyak 83% perempuan dengan endometriosis melaporkan mengalami salah satu atau lebih dari gejala tersebut, sementara 29% perempuan tanpa endometriosis juga mengalami gejala yang serupa. Dismenorea merupakan nyeri yang paling sering dikeluhkan (Saputra et al., 2020)

Nyeri haid yang terkait dengan endometriosis seringkali dimulai sebelum timbulnya menstruasi, dan tetap berlangsung selama periode menstruasi atau bahkan lebih lama. Dispareunia yang terkait dengan endometriosis biasanya terjadi sebelum menstruasi, dan kemudian menjadi semakin nyeri pada awal menstruasi

Berdasarkan laporan pasien, keluhan intestinal siklik yang paling umum terjadi pada pasien endometriosis adalah perut terasa kembung (96%), diare (27%), dan konstipasi (16%). Gejala-gejala yang dapat mengarah ke endometriosis meliputi dismenorea, nyeri panggul kronik, dispareunia dalam, keluhan intestinal siklik, dan infertilitas. Sebuah studi retrospektif telah dilakukan untuk membandingkan pasien endometriosis dengan kelompok kontrol, dan ditemukan bahwa gejala-gejala seperti infertilitas memiliki odd ratio sebesar 8,2, dismenorea sebesar 8,1, dan dispareunia sebesar 6,8) Secara keseluruhan, belum ada bukti yang lengkap untuk gejala-gejala yang dapat secara pasti menunjukkan adanya endometriosis, tetapi beberapa gejala berikut dapat dianggap sebagai faktor risiko terjadinya endometriosis, seperti nyeri abdominopelvik, dismenorea, infertilitas, dispareunia, perdarahan setelah berhubungan seksual, riwayat kista endometriosis sebelumnya, dan penyakit inflamasi panggul. Semakin banyak gejala yang dialami, maka kemungkinan adanya endometriosis juga semakin tinggi (Nengsih et al., 2021).

Faktor Risiko

Faktor risiko endometriosis meliputi perdarahan abnormal atau berat, gejala gastrointestinal, diskezia, dismenorea, dispareunia, disuria, dan nyeri panggul. Bertambahnya usia, penggunaan alkohol berlebihan, menarche dini, riwayat keluarga

dengan endometriosis, infertilitas, hubungan seksual selama menstruasi, berat badan rendah, aliran menstruasi yang berkepanjangan, dan interval siklus yang pendek juga diduga sebagai faktor risiko. Endometriosis juga berkaitan dengan olahraga dan kebiasaan merokok (Meliyana, 2022).

Patofisiologi

Berdasarkan beberapa penelitian, perkembangan endometriosis melibatkan interaksi endokrin, imunologi, proinflamasi, dan proses proangiogenik, asal usul jaringan endometriotik yang dipostulasikan adalah menstruasi retrograde, metaplasia selom, dan metastasis limfatik dan vaskular (Zondervan et al., 2020).

Pengetahuan tentang patofisiologi endometriosis telah diketahui sejak lama, sejak tahun 1690 oleh seorang ilmuwan Jerman bernama Daniel Shroen. Penelitian yang telah dilakukan di berbagai negara telah membuktikan adanya peningkatan marker inflamasi dalam serum dan cairan peritoneum pada wanita yang menderita endometriosis. Penggunaan terapi antiinflamasi nonsteroid telah terbukti dapat mengurangi keluhan nyeri pada penderita endometriosis. Temuan ini memberikan dukungan terhadap peran inflamasi kronis dalam patogenesis endometriosis (Puspita, 2022)

Penatalaksanaan

Endometriosis merupakan kondisi kronis yang dapat menyebabkan rasa nyeri dan/ atau infertilitas dengan beban morbiditas yang berbeda-beda pada setiap orang. Tingkat keparahan kondisi, sifat dan beratnya keluhan, keinginan untuk hamil, dan usia pasien, semuanya berperan dalam pemilihan metode terapi (Akbar et al., 2020). Endometriosis ditemukan pada sekitar 60-80% dari penderita yang mengalami nyeri panggul, dan jika tidak ditangani dengan baik, kondisi ini dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup. Terapi medis menjadi salah satu pendekatan yang umum digunakan untuk mengatasi nyeri endometriosis, melibatkan penggunaan berbagai obat hormon dan analgesik untuk mengurangi gejala. Selain terapi medis, tindakan bedah juga sering digunakan dengan berbagai teknik yang telah banyak diaplikasikan (Hendarto, 2015). Salah satu terapi hormon yang paling banyak digunakan adalah progestin. Progestin dinyatakan sebagai terapi lini pertama endometriosis (rekomendasi A) dan memiliki sifat antimitotik terhadap sel endometrium, sedangkan turunan 19-nortestosteron seperti levonorgestrel, dienogest, memiliki fungsi menghambat enzim aromatase dan ekspresi COX-2 serta produksi PGE2 pada kultur sel endometriosis (Hiferi, 2017).

Metode Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode penelitian kualitatif untuk mendapatkan pemahaman mendalam tentang peran flavonoid dalam hubungannya dengan TNF alpha pada endometriosis. Penelitian kualitatif adalah metode penelitian yang

bertujuan untuk memahami dan menggambarkan fenomena yang diteliti secara mendalam, dengan fokus pada konteks dan makna yang diberikan oleh individu atau kelompok yang terlibat dalam fenomena tersebut (Rukin, 2019). Teknik pengumpulan data dalam penelitian ini dilakukan melalui studi kepustakaan menggunakan sumber-sumber yang relevan yang diperoleh melalui Google Scholar. Studi kepustakaan memungkinkan peneliti untuk mengumpulkan informasi yang sudah ada sebelumnya mengenai peran flavonoid dalam mengatur aktivitas TNF alpha pada endometriosis. Dengan menggunakan sumber-sumber yang relevan, peneliti dapat memperoleh pemahaman yang komprehensif tentang topik yang sedang diteliti.

Proses analisis data dalam penelitian kualitatif ini melibatkan langkah-langkah seperti pengumpulan data, reduksi data, penyajian data, dan penarikan kesimpulan. Data yang diperoleh dari studi kepustakaan dianalisis secara kualitatif dengan mengidentifikasi pola-pola, tema-tema, dan hubungan antara peran flavonoid dan TNF alpha pada endometriosis. Hasil analisis ini akan digunakan untuk mendapatkan pemahaman yang lebih dalam tentang kontribusi flavonoid terhadap regulasi TNF alpha dalam konteks endometriosis.

Hasil Dan Pembahasan

Endometriosis adalah salah satu kondisi ginekologi yang paling umum di kalangan wanita. Diperkirakan bahwa sekitar 5-10% populasi wanita secara umum terpengaruh oleh endometriosis. Prevalensi endometriosis lebih tinggi, yaitu sekitar 20-30%, pada wanita yang mengalami infertilitas. Hal ini menunjukkan adanya hubungan kausal antara endometriosis dan infertilitas (Giudice et al., 2010). Penelitian juga menunjukkan bahwa 25% hingga 50% wanita dengan infertilitas mengalami endometriosis, sedangkan 30% hingga 50% wanita dengan endometriosis mengalami infertilitas (Wardani, 2017). Temuan ini menunjukkan bahwa endometriosis dapat menjadi salah satu faktor yang berkontribusi terhadap masalah infertilitas pada wanita. Endometriosis dapat memiliki dampak yang signifikan pada kesehatan reproduksi wanita. Beberapa dampak termasuk infertilitas atau kesulitan untuk hamil, kehamilan ektopik (terjadi di luar rahim), peningkatan risiko keguguran, dan nyeri panggul kronis yang dapat mempengaruhi kualitas hidup dan kesejahteraan emosional ((Rahayu, 2018). Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh (Berriandi, 2019), (Hadisaputra, 2007) dan (Sakbania et all, 2021) telah menunjukkan bahwa tingkat sitokin pro-inflamasi, seperti TNF alpha, meningkat pada endometriosis. Flavonoid sebagai senyawa kimia memiliki peran dalam mengatur produksi dan aktivitas TNF alpha dalam tubuh. Flavonoid dapat menghambat produksi TNF alpha di tingkat sel dengan mengganggu jalur sinyal yang terlibat dalam regulasi produksi sitokin ini (Margono et all, 2016). Mekanisme kerjanya melibatkan penghambatan aktivasi faktor nuklir NF-kB, yang merupakan regulator kunci dalam produksi TNF alpha (Sujono et all, 2021). Flavonoid dapat mencegah aktivasi NF-kB, sehingga mengurangi produksi TNF alpha

yang berlebihan dan meredakan respons peradangan (Andriyono, 2018). Mekanisme ini melibatkan modulasi reseptor TNF alpha atau molekul lain yang terlibat dalam jalur sinyalnya. Flavonoid dapat menghambat ikatan TNF alpha ke reseptornya atau mengganggu proses transduksi sinyal, sehingga mengurangi aktivitas dan efek pro-inflamasi TNF alpha (Sihaloho, 2022). TNF alpha memiliki kontribusi signifikan dalam berbagai aspek endometriosis. Peran sitokin pro-inflamasi TNF alpha dalam patogenesis endometriosis meliputi kontribusinya terhadap peradangan, proliferasi sel, dan invasi jaringan endometrium di luar rahim. Berikut adalah penjelasan lebih rinci mengenai masing-masing aspek tersebut:

1. Peradangan

TNF alpha merupakan salah satu sitokin utama yang terlibat dalam proses peradangan pada endometriosis (Hendarto, 2015). TNF alpha dapat merangsang pelepasan sitokin lainnya dan molekul adhesi pada sel-sel inflamasi, memperkuat respons imun pro-inflamasi, serta meningkatkan permeabilitas pembuluh darah. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan migrasi sel-sel inflamasi ke jaringan endometrium di luar rahim, menyebabkan peradangan kronis (Karnina, 2021).

2. Proliferasi sel

TNF alpha dapat merangsang proliferasi sel dalam jaringan endometriosis. Sitokin ini dapat mengaktifkan jalur sinyal yang mengarah pada proliferasi sel, seperti jalur NF-kB dan MAPK (Puspitasari, 2017). Proliferasi sel yang berlebihan dalam jaringan endometriosis dapat menyebabkan pertumbuhan dan pembentukan lesi endometriosis yang lebih besar (Kumalasari, 2018).

3. Invasi jaringan endometrium di luar rahim

TNF alpha juga berperan dalam meningkatkan invasi jaringan endometrium di luar rahim (Soetomo & Veternier, 2017). Sitokin ini dapat merangsang produksi enzim proteolitik, seperti enzim metalloproteinase (MMP), yang memfasilitasi invasi sel endometrium ke jaringan sekitarnya. Sel-sel endometrium yang terinvasi dapat melekat, tumbuh, dan membentuk lesi endometriosis di luar rahim (Primadina et al, 2019).

Flavonoid memiliki potensi sebagai agen anti-inflamasi. Flavonoid dapat menghambat produksi sitokin pro-inflamasi, termasuk TNF alpha. Mereka dapat mengurangi aktivasi jalur sinyal yang mengarah pada produksi TNF alpha, seperti jalur NF-kB. Dengan menghambat produksi TNF alpha, flavonoid membantu mengurangi peradangan yang terjadi dalam tubuh. Beberapa flavonoid memiliki kemampuan untuk menghambat aktivitas enzim pro-inflamasi, seperti enzim siklooksigenase (COX) dan lipoxigenase (LOX) (Anggiyani, 2021). Dengan menghambat aktivitas enzim tersebut, flavonoid membantu mengurangi respons inflamasi dalam tubuh.

Flavonoid juga memiliki aktivitas antioksidan yang kuat (Zuhra et al, 2008). Mereka dapat melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan oksidatif yang dapat menyebabkan

peradangan. Dalam kondisi inflamasi, tingkat stres oksidatif sering meningkat (Bogorani & Sudiarta, 2015). Dengan sifat antioksidan mereka, flavonoid dapat membantu mengurangi kerusakan sel dan meredakan peradangan. Flavonoid dapat menghambat produksi dan aktivitas TNF alpha melalui beberapa mekanisme berikut:

1. Penghambatan sintesis TNF alpha

Flavonoid dapat menghambat sintesis TNF alpha dengan menghambat aktivitas enzim yang terlibat dalam proses produksinya. Flavonoid dapat menghambat aktivitas enzim seperti fosfolipase A2, yang diperlukan untuk membebaskan asam arakidonat, prekursor TNF alpha, dari membran sel. Selain itu, flavonoid juga dapat menghambat aktivitas enzim yang terlibat dalam konversi asam arakidonat menjadi leukotrien dan prostaglandin, yang merupakan mediator inflamasi yang dapat merangsang produksi TNF alpha (Nanda et al, 2007).

2. Modulasi ekspresi gen TNF alpha

Flavonoid dapat mempengaruhi ekspresi gen TNF alpha dengan mengatur aktivitas faktor transkripsi yang terlibat dalam regulasi gen. Mereka dapat menghambat aktivitas faktor transkripsi seperti NF-kB dan AP-1, yang berperan dalam aktivasi gen TNF alpha. Dengan menghambat aktivitas faktor transkripsi ini, flavonoid dapat mengurangi produksi TNF alpha (Susantiningsih & Mustofa, 2018).

3. Penghambatan jalur sinyal inflamasi

Flavonoid dapat menghambat jalur sinyal inflamasi yang menginduksi produksi TNF alpha. Mereka dapat menghambat aktivasi reseptor permukaan sel yang terlibat dalam aktivasi jalur sinyal inflamasi, seperti reseptor TLR (Toll-like receptor) dan reseptor IL-1 (Interleukin-1). Dengan menghambat aktivasi jalur sinyal ini, flavonoid dapat mengurangi produksi TNF alpha (Youn et al, 2006).

4. Penghambatan aktivitas TNF alpha

Selain menghambat produksi TNF alpha, flavonoid juga dapat menghambat aktivitas TNF alpha yang sudah diproduksi. Mereka dapat menghambat ikatan TNF alpha dengan reseptor permukaan sel, sehingga mengurangi respons inflamasi yang diinduksi oleh TNF alpha (Bai et al, 2018).

Secara keseluruhan, flavonoid memiliki berbagai mekanisme yang bekerja secara sinergis untuk menghambat produksi dan aktivitas TNF alpha. Dengan menghambat TNF alpha, flavonoid dapat mempengaruhi respons inflamasi yang terkait dengan penyakit dan kondisi yang melibatkan produksi berlebihan TNF alpha, seperti penyakit inflamasi kronis, gangguan autoimun, dan kanker.

Simpulan

Peran flavonoid terhadap TNF alpha pada endometriosis adalah sebagai penghambatan ekspresi dan aktivitas TNF alpha, flavonoid dapat menghambat produksi dan aktivitas TNF alpha, yang merupakan sitokin pro-inflamasi yang

berperan dalam peradangan pada endometriosis. Dengan menghambat TNF alpha, flavonoid membantu mengurangi peradangan dan gejala yang terkait dengan endometriosis. Kemudian flavonoid berperan sebagai pengendalian pertumbuhan jaringan endometrium, flavonoid memiliki efek penghambatan terhadap proliferasi sel endometriosis. Hal ini membantu mengontrol pertumbuhan jaringan endometrium yang berlebihan di luar rahim dan mencegah perkembangan endometriosis yang lebih lanjut. Flavonoid dapat meningkatkan regulasi sistem imun dengan mengurangi aktivitas sel-sel imun yang terlibat dalam peradangan endometriosis. Hal ini membantu mengurangi respon imun yang berlebihan dan memperbaiki keseimbangan imun dalam tubuh. Dalam konteks endometriosis, flavonoid menunjukkan potensi sebagai agen terapeutik yang dapat mengurangi peradangan, menghambat pertumbuhan jaringan endometrium, dan mempengaruhi sistem imun.

Daftar Pustaka

- Akbar, M. I. A., Tjokropawiro, B. A., & Hendarto, H. (2020). *Ginekologi Praktis Komprehensif* (Vol. 2). Airlangga University Press.
- Artasya, R., & Parapasan, S. A. (2020). Ginger as Anti-Inflammatory. *Jurnal Penelitian Perawat Profesional*, 2(3), 309–316.
- Bai, D., Zhao, Y., Zhu, Q., Zhou, Y., Zhao, Y., Zhang, T., ... & Lu, N. (2018). LZ205, a newly synthesized flavonoid compound, exerts anti-inflammatory effect by inhibiting M1 macrophage polarization through regulating PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Experimental cell research*, 364(1), 84-94.
- Baziad A. (2008). *Endometriosis. Endokrinologi Ginekologi. Jakarta: Penerbit Media Aesculapius Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.*
- Berriandi, A. (2019). Korelasi Faktor Pro Inflamasi Tnf-A Dan Interleukin 6 Serum Dengan Cadangan Ovarium Pada Penderita Kista Endometriosis (Doctoral dissertation, Universitas Andalas).
- Bogoriani, Ni Wayan. & Sudiarta, I wayan. (2015). Laporan Akhir Penelitian Hibah Bersaing.
- Dwiyanti, K., & Salim, H. M. (2020). Efek Saffron (*Crocus Sativus*) Terhadap TNF-A Pada Model Arthritis Reumatoid. *Jurnal Kesehatan Islam*, 9(1), 36–42.
- Meliyana, E. (2022). *Bidang A: Pendidikan.*
- Nengsih, F., Annas, J. Y., & I'tishom, R. (2021). Increasing Duration Of Fertility In Women With Endometriosis. *Indonesian Midwifery and Health Sciences Journal*, 5(4), 359–366.
- Octavianny, A. (2016). *Hubungan kista endometriosis dengan kejadian infertilitas di RSUD Tugurejo Semarang dan RSUD Kota Semarang.* UNIMUS.
- Primadina, N., Basori, A., & Perdanakusuma, D. S. (2019). Proses penyembuhan luka ditinjau dari aspek mekanisme seluler dan molekuler. *Qanun Medika: Jurnal Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Surabaya*, 3(1), 31–43.

- Puspita, A. I. M. (2022). *PENGARUH KURKUMIN SEBAGAI AGEN ANTI-INFLAMASI PADA WANITA ENDOMETRIOSIS (Studi Literature)*. Universitas Islam Sultan Agung.
- Rahayu, A. (2018). *Buku ajar: kesehatan reproduksi remaja dan lansia*. CV. Mine, Yogyakarta.
- Rosyanti, L., & Hadi, I. (2020). *Respon imunitas dan badai sitokin severe acute respiratory syndrome corona virus 2: Literatur review*.
- Rukin, S. P. (2019). *Metodologi penelitian kualitatif*. Yayasan Ahmar Cendekia Indonesia.
- Saputra, Y. A., Kurnia, A. D., & Aini, N. (2020). Pengaruh Pendidikan Kesehatan terhadap Upaya Remaja untuk Menurunkan Nyeri Saat Menstruasi (Dismenore Primer). *Jurnal Kesehatan Reproduksi*, 7(3), 177–182.
- Syahrira, A. M. (2022). *Hubungan Obesitas Menurut Pola Distribusi Lemak Tubuh dengan Kejadian Endometriosis*.
- Wardani, H. K., Indang, N., Asrinawaty, A. N., Sahli, I. T., Atmaja, R. F. D., Nurtrimasia, W. O., Hutabarat, M. S. H., & Solfaine, R. (2023). *Imunologi Dasar*. Global Eksekutif Teknologi.