

---

## Hubungan Jumlah Neutrofil pada Jaringan Histopatologi dengan Derajat Dismenore pada Kista Endometriosis

<sup>1</sup>Yola Hardyanti Sapna Dewi\*, <sup>2</sup>Rini Aryani, dan <sup>3</sup>Helfi Amalia

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung

<sup>2</sup>Ilmu Kebidanan & Penyakit Kandungan, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung

<sup>3</sup>Ilmu Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung

\*Corresponding Author:

[yolahardyanti@std.unissula.ac.id](mailto:yolahardyanti@std.unissula.ac.id)

### Abstrak

*Endometriosis merupakan suatu keadaan dimana jaringan abnormal menyerupai jaringan endometrium yang tumbuh di luar cavum uteri dan diklasifikasikan menjadi 3 tipe yaitu kista endometriosis, endometriosis infiltrasi dalam, dan lesi superfisial. Dismenore merupakan gejala paling sering yang dirasakan pasien kista endometriosis. Salah satu faktor yang berperan terhadap terjadinya dismenore adalah neutrofil. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan jumlah neutrofil pada jaringan histopatologi kista endometriosis dengan derajat dismenore pada kista endometriosis. Penelitian analitik observasional dengan rancangan penelitian cross sectional membutuhkan 29 pasien kista endometriosis yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Tahap selanjutnya yaitu dilakukan wawancara kepada pasien untuk mengetahui derajat dismenore yang dialami oleh pasien tersebut. Jumlah neutrofil didapatkan dari pengamatan preparat jaringan histopatologi kista endometriosis dengan pewarnaan Hematoxylin Eosin. Preparat diamati menggunakan mikroskop Olympus CX21 dan kamera Optilab dengan perbesaran 400x dalam 5 lapang pandang. Pengamatan dilakukan oleh seorang ahli patologi anatomi. Hasil uji statistik univariat didapatkan distribusi pasien kista endometriosis yang berusia reproduktif sebanyak 27 orang (93,1%) sedangkan pasien yang berusia premenopause 2 orang (6,9%). Derajat dismenore yang paling banyak dialami oleh sampel penelitian adalah dismenore derajat sedang sebanyak 14 orang (48,3%), derajat berat dikeluhkan oleh 12 orang (41,4%), dan derajat ringan 3 orang (10,3%). Rata-rata jumlah neutrofil sampel penelitian  $12,55 \pm 29,094$  dengan nilai tertinggi yaitu 160 dan terendah 0. Uji normalitas shapiro-wilk jumlah neutrofil dan derajat dismenore didapatkan nilai  $p < 0,05$  sehingga disimpulkan bahwa distribusi data tidak normal. Hasil uji korelasi spearman didapatkan nilai  $p$  sebesar 0,358 ( $p > 0,05$ ) dan nilai korelasi ( $r$ ) yang diperoleh sebesar -0,177 menunjukkan tidak ada hubungan antara jumlah neutrofil pada jaringan histopatologi dengan derajat dismenore pada kista endometriosis. Kesimpulan dari penelitian ini adalah tidak terdapat hubungan yang signifikan antara jumlah neutrofil pada jaringan histopatologi dengan derajat dismenore pada kista endometriosis.*

**Kata Kunci:** Kista Endometriosis, Jumlah Neutrofil, Derajat Dismenore

**Abstract**

*Endometriosis is a condition in which abnormal tissue addresses the endometrial tissue that grows outside the uterine cavity and is classified into 3 types, namely endometriotic cysts, deep infiltration endometriosis, and superficial lesion. Dysmenorrhea is the most symptomatic symptom felt by patients with endometriotic cysts. One of the factors that play a role in creating dysmenorrhea is neutrophils. This study aims to determine the relationship between number of neutrophils in histopathological tissue of endometriotic cysts and degree of dysmenorrhea in endometriotic cysts. This observational analytic study with a cross sectional study design required 29 patients with endometriotic cysts who had met the inclusion and exclusion criteria. The next stage is to conduct interviews with patients to determine the degree of dysmenorrhea experienced by these patients. The number of neutrophils was obtained from observing histopathological tissue preparations of endometriotic cysts with Hematoxylin Eosin staining. The preparations were observed using an Olympus CX21 microscope and an Optilab camera with 400x magnification in 5 fields of view. Observations were made by an anatomical pathologist. The results of univariate statistical test distribution distribution of endometriotic cyst patients with reproductive age were 27 people (93.1%), while patients with premenopause were 2 (6.9%). The degree of dysmenorrhea most experienced by the study sample was moderate dysmenorrhea as many as 14 people (48.3%), severe degree of complaint by 12 people (41.4%), and mild degrees of 3 people (10.3%). The average number of neutrophils in the study sample was  $12.55 \pm 29.094$  with the highest value being 160 and the lowest 0. The Shapiro-Wilk normality test for the number of neutrophils and the degree of dysmenorrhea got a p value  $<0,05$ , so it was realized that the data distribution was not normal. The spearman test results obtained a p value of 0.358 ( $p > 0,05$ ) and the obtained value ( $r$ ) of -0.177 showed no the relationship between number of neutrophils in histopathological tissue and degree of dysmenorrhea in endometriotic cysts. The conclusion of this study is that there is no significant the relationship between number of neutrophils in histopathological tissue and degree of dysmenorrhea in endometriotic cysts.*

**Keywords:** *Endometriotic Cysts, Number of Neutrophils, Degree of Dysmenorrhea*

## 1. PENDAHULUAN

Endometriosis merupakan suatu keadaan dimana jaringan abnormal menyerupai jaringan endometrium yang tumbuh di luar cavum uteri, dapat terjadi di dalam maupun luar pelvis dan bersifat jinak. Kondisi ini terutama ditemukan pada wanita usia reproduksi yaitu usia 15-49 tahun, dari semua etnis dan kelompok sosial (Gylfason et al., 2010). Endometriosis diklasifikasikan menjadi 3 tipe yaitu kista endometriosis, endometriosis infiltrasi dalam, dan endometriosis peritoneal superfisial (Chapron et al., 2012). Sedangkan menurut *American Society for Reproductive Medicine (ASRM)* endometriosis diklasifikasikan menjadi 4 stadium yaitu minimal, ringan, sedang, dan berat (Hendarto, 2015). Pasien dengan kista endometriosis biasanya mengeluhkan nyeri yang hebat meliputi dismenore, dispareunia, nyeri panggul kronis, dan dischezia (Mohamed et al., 2011). Pasien juga dapat mengeluhkan infertilitas (Liu & Zhang, 2017). Tidak sedikit dari penderita kista endometriosis yang tidak mengeluhkan gejala apapun atau asimtomatik. Terdapat beberapa teori yang menjelaskan tentang patogenesis kista endometriosis, tetapi belum ada yang mengetahui dengan pasti terjadinya kista endometriosis. Berdasarkan teori-teori tersebut yang paling mendekati dengan terjadinya dismenore pada kista endometriosis adalah teori imunologik dan genetik dan teori *retrograde* menstruasi (Hendarto, 2015).

Pasien dengan kista endometriosis mengalami perubahan sistem imun, genetik, dan faktor biokimia yang dapat menyebabkan perkembangan dari endometriosis. Produksi estrogen yang berlebihan pada pasien kista endometriosis diinduksi oleh IL-8 dan dimediasi IL-1 yang selanjutnya menyebabkan perekrutan neutrofil ke tempat implantasi lesi. Perekrutan neutrofil tersebut menyebabkan adanya reaksi inflamasi (Ahn et al., 2015). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Marisa Anggraini (2016) di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung gejala klinis yang paling banyak dikeluhkan pasien adalah dismenore yaitu sebesar 59,5% (Anggraini, 2016). Dismenore atau nyeri perut saat menstruasi merupakan salah satu gejala dari endometriosis dan prevalensi dismenore di Jawa Tengah yaitu 56% (Haryanti & Kurniawati, 2017).

Terdapat 3 mekanisme terjadinya nyeri yaitu nosiseptive, peradangan, dan nyeri neuropati. Di antara ketiga mekanisme tersebut, peradangan merupakan mekanisme utama penyebab nyeri visceral pada endometriosis. Sistem imun dipercaya memainkan peran penting dalam patofisiologi nyeri. Neutrofil adalah leukosit yang paling banyak bersirkulasi pada darah manusia dan berperan dalam respon imun innate atau alami terhadap patogen asing. Neutrofil akan memproduksi sitokin proinflamasi seperti VEGF, interleukin-8 (IL-8), ROS (*Reactive Oxygen Species*), dan CXCL10 yang menyebabkan perkembangan kista endometriosis (Izumi et al., 2018). ROS dapat mengakibatkan perubahan fungsi pada sel dan DNA serta aktivasi cascade proteolitik sehingga menyebabkan peradangan dan kerusakan endometrium. Penumpukan ROS yang berlebihan mengakibatkan dismenore (Kaplan et al., 2013). Penelitian lain mengatakan bahwa wanita dengan kista endometriosis mengalami peningkatan serabut saraf fungsional yang akan mensensitisasi saraf dan sehingga timbul nyeri (Vallvé-juanico et al., 2019). Penelitian tentang hubungan jumlah neutrofil dengan kista endometriosis masih jarang dilakukan terutama difokuskan pada keluhan endometriosis yaitu dismenore. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan jumlah neutrofil pada jaringan histopatologi dengan derajat dismenore pada kista endometriosis di RSI Sultan Agung

Semarang. Diharapkan untuk masa mendatang dapat menjadi sumber pengetahuan untuk penelitian selanjutnya dan dapat memberikan wawasan kepada masyarakat mengenai penyakit ini sehingga dapat melakukan tindakan pencegahan.

## 2. METODE

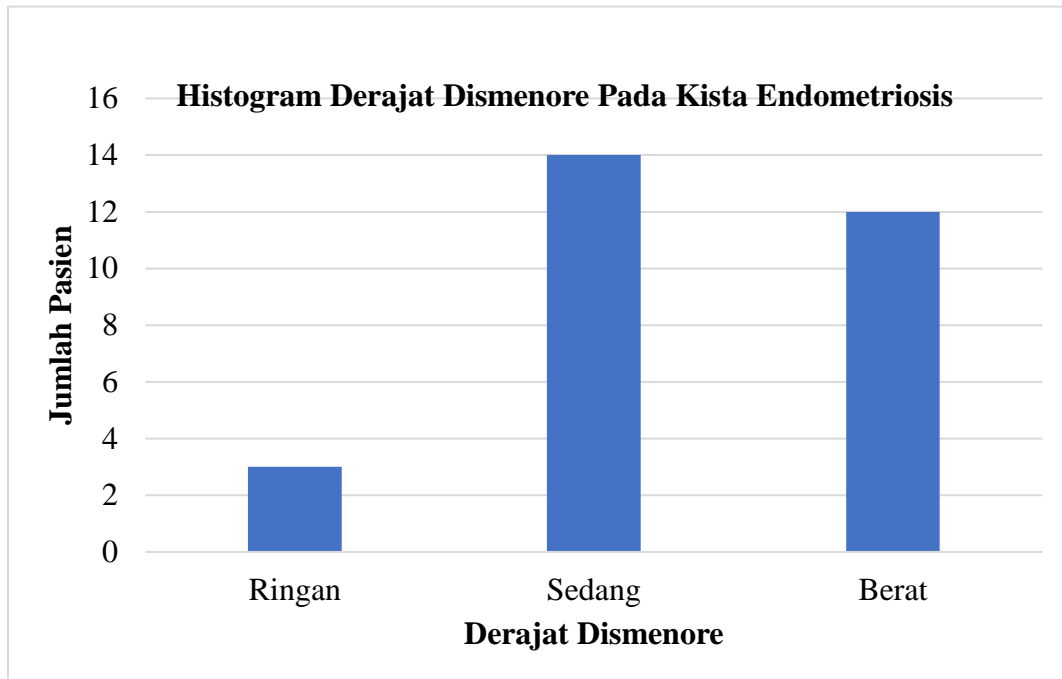
Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan rancangan penelitian *cross sectional*. Sampel diambil menggunakan teknik consecutive sampling di bagian Rekam Medik Laboratorium Patologi Anatomi RSI Sultan Agung Semarang pada bulan November dan diperoleh sampel sebanyak 29 pasien kista endometriosis yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada 29 sampel tersebut kemudian dilakukan wawancara kepada pasien untuk mengetahui derajat dismenore yang dialami oleh pasien tersebut. Alur selanjutnya adalah pengamatan preparat jaringan histopatologi kista endometriosis untuk mengetahui jumlah neutrofil dengan pewarnaan Hematoxylin Eosin. Preparat diamati menggunakan mikroskop *Olympus CX21* dan kamera *Optilab* dengan perbesaran 400x dalam 5 lapang pandang. Pengamatan dilakukan oleh seorang ahli patologi anatomi. Data yang diperoleh selanjutnya akan dilakukan uji statistik *spearman* untuk mengetahui hubungan antar variabel.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

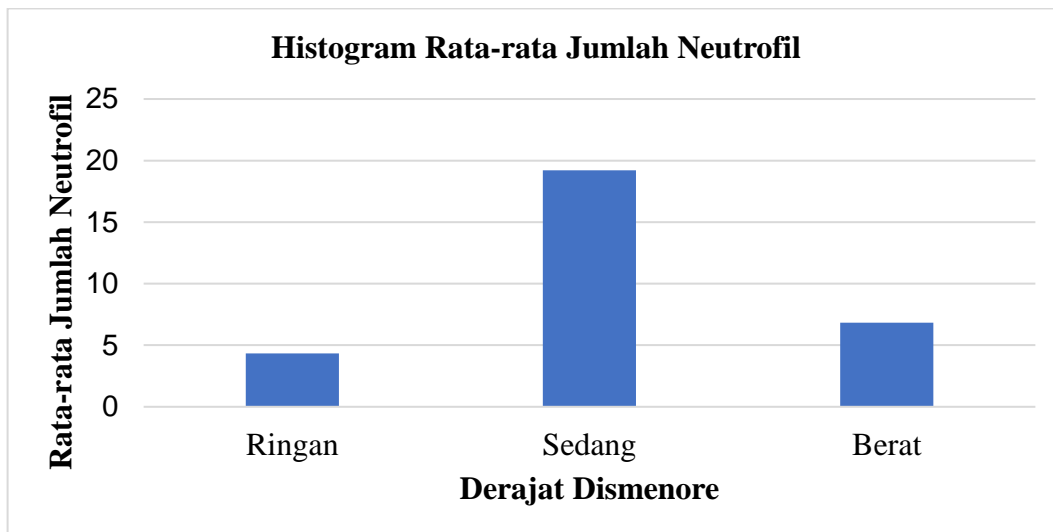
Penelitian pada 29 sampel didapatkan hasil pada tabel 1 yang merupakan karakteristik sampel pada penelitian ini, gambar 1 menunjukkan histogram gambaran derajat dismenore pada kista endometriosis, gambar 2 berisi gambaran rata-rata jumlah neutrofil pada masing-masing derajat dismenore, tabel 2 merupakan uji normalitas *shapiro-wilk* untuk mengetahui distribusi data, sedangkan tabel 3 merupakan hubungan jumlah neutrofil dengan derajat dismenore pada jaringan histopatologi kista endometriosis. Hasil uji statistik *spearman* hubungan jumlah neutrofil dengan derajat dismenore pada jaringan histopatologi kista endometriosis didapatkan nilai  $p=0,358$  ( $p>0,05$ ) sehingga dapat disimpulkan tidak terdapat hubungan signifikan antara jumlah neutrofil dengan derajat dismenore pada penelitian ini.

Tabel 1. Gambaran Karakteristik Sampel

Variabel	n	%	Mean ± SD	Median (min – max)
<b>Usia</b>			35,66 ± 9,461	36 (21-52)
Reproduktif	27	93,1		
Premenopause	2	6,9		
<b>Skor dismenore</b>			12,14 ± 2,800	12 (5-16)
<b>Derajat dismenore</b>				
Ringan	3	10,3		
Sedang	14	48,3		
Berat	12	41,4		
<b>Jumlah neutrofil</b>			12,55 ± 29,094	7 (0 – 160)



Gambar 1. Gambaran derajat dismenore pada kista endometriosis



Gambar 2. Gambaran rata-rata jumlah neutrofil

Tabel 2. Uji statistik *shapiro-wilk* untuk mengetahui normalitas data

Variabel	P	Keterangan
Jumlah neutrofil	0,000	Tidak signifikan
Derajat dismenore	0,024	Tidak signifikan

Tabel 3. Uji statistik *spearman* hubungan jumlah neutrofil dengan derajat dismenore

Variabel	p	r	Keterangan
Jumlah neutrofil	0,358	-0,177	Tidak signifikan
Derajat dismenore			

Karakteristik usia pasien kista endometriosis usia reproduktif lebih banyak dibandingkan dengan usia menopause, dimana sebanyak 27 orang (93,1%) berusia reproduktif dan 2 orang (6,9%) usia premenopause. sebelumnya menyebutkan bahwa kista endometriosis jarang terjadi pada usia menopause dan lebih sering pada usia reproduktif (Anggraini, 2016). Hal tersebut dikarenakan pada wanita usia menopause dan post menopause tidak terdapat hormon estrogen lagi (Hendarto, 2015).

Pada 29 sampel penelitian, derajat dismenore yang paling banyak dikeluhkan oleh pasien kista endometriosis adalah dismenore derajat sedang sebanyak 14 orang (48,3%). Sampel penelitian yang mengeluhkan dismenore derajat berat sebesar 12 orang (41,4%) dan dismenore yang paling sedikit dikeluhkan yaitu dismenore ringan sebanyak 3 orang (10,3%). Berdasarkan hasil pengamatan preparat jaringan histopatologi kista endometriosis rata-rata jumlah neutrofil pada 29 pasien kista endometriosis sebesar  $12,55 \pm 29,094$ . Derajat dismenore sedang memiliki rata-rata jumlah neutrofil yang paling tinggi yaitu sebesar 19,21428571. Derajat dismenore ringan memiliki rata-rata jumlah neutrofil yang terendah yaitu 4,33. Sedangkan rata-rata jumlah neutrofil pada dismenore berat sebesar 6,83.

Pada penelitian ini secara statistik tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara jumlah neutrofil dengan derajat dismenore. Hal tersebut diketahui dari hasil uji *spearman* yang menunjukkan hasil  $p > 0,05$  yang berarti tidak ada hubungan antar variabel. Meskipun dari hasil statistik tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara jumlah neutrofil dengan derajat dismenore, namun pada pasien kista endometriosis yang mengalami dismenore sebagian besar ditemukan neutrofil. Penelitian ini serupa dengan penelitian Kim *et al* yang mengatakan endometriosis merupakan penyakit inflamasi kronik yang dikaitkan dengan peningkatan jumlah neutrofil dalam patogenesisnya (Kim et al., 2014). Hal serupa disebutkan pada penelitian sebelumnya bahwa kista endometriosis berhubungan positif dengan jumlah neutrofil pada pemeriksaan imunohistokimia dengan nilai  $p(0,05)$  (Xu et al., 2020).

Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian Riley *et al* pada tahun 2007 silam yang menyebutkan bahwa derajat peradangan tidak dapat dikaitkan dengan derajat rasa sakit dalam hal ini adalah dismenore (Riley et al., 2007). Penelitian lain yang serupa mengemukakan bahwa didapatkan hasil yang berlawanan antara hubungan kista endometriosis atau endometrioma dengan dismenore (Radhika et al., 2016). Penelitian sebelumnya yang serupa menyebutkan tidak terdapat hubungan antara dismenore dengan tingkat keparahan endometriosis (Kor et al., 2020).

Penelitian sebelumnya mengatakan semakin meningkatnya aktivitas neutrofil pada dismenore maka akan menginduksi faktor inflamasi (Kaplan et al., 2013). Hasil penelitian tersebut berlawanan dengan penelitian ini dimana tidak terdapat hubungan jumlah neutrofil dengan derajat dismenore. Berdasarkan penelitian sebelumnya mengatakan model tikus yang diinfiltrasi lesi ektopik endometriosis, terjadi sekresi neutrofil dan makrofag pada 5 hari pertama setelah implantasi dan ditemukan berlangsungnya proses angiogenesis (Berkes et al., 2014). Jumlah neutrofil akan

meningkat pada fase proliferasi dan fase sekretori akhir (Vallvé-juanico et al., 2019). Penelitian Barcikowska *et al* mengatakan bahwa peningkatan neutrofil terjadi pada pertengahan hingga akhir fase sekretori pada fase menstruasi (Barcikowska et al., 2020). Keberadaan leukosit pada fase menstruasi tersebut dimungkinkan dapat mempengaruhi hasil penelitian ini.

Penelitian terdahulu mengatakan peningkatan migrasi neutrofil disebabkan oleh adanya ekspresi PGF2 $\alpha$  yang merupakan vasokonstriktor pada endometrium dan stimulan kuat pada miometrium. PGF2 $\alpha$  akan merangsang kontraksi miometrium, sensitasi ujung saraf, dan iskemia miometrium sehingga terjadi nyeri (J. Evans & Salamonsen, 2012). Penelitian sebelumnya mengatakan bahwa makrofag berperan dalam pertumbuhan, perkembangan, dan perbaikan serabut saraf sehingga wanita dengan kista endometriosis terjadi peningkatan serabut saraf yang menyebabkan mudah nyeri. Sekresi dari TNF-  $\alpha$  dan IL-1 dapat menstimulasi faktor pertumbuhan saraf dan pengembangan serabut saraf. Selain itu, terdapat beberapa faktor yang berperan dalam patomekanisme dismenore antara lain yaitu perubahan hormon, pola makan, stres, usia *menarche*, dan lamanya periode menstruasi (Vallvé-juanico et al., 2019). Disebutkan pada penelitian terdahulu bahwa faktor sosial, faktor kehidupan, dan faktor psikologi juga berperan pada dismenore (Barcikowska et al., 2020).

Hasil penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan jumlah neutrofil dengan derajat dismenore. Hal tersebut disebabkan karena adanya keterbatasan pada penelitian ini. Keterbatasan penelitian ini antara disebabkan karena penelitian ini merupakan penelitian retrospektif dengan wawancara menggunakan instrumen kuesioner. Data hasil wawancara mengenai derajat dismenore tersebut berdasarkan kemampuan pasien dalam mengingat sehingga dapat menyebabkan terjadinya bias *recall* pada penelitian. Selain itu sampel yang digunakan termasuk jumlah yang kecil sehingga perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel lebih besar. Keterbatasan lain yaitu pada penelitian ini tidak memiliki kelompok kontrol sehingga tidak dapat dibandingkan dengan kelompok pasien kista endometriosis yang tidak mengalami gejala apapun atau asimtomatik. Berdasarkan patomekanisme nyeri, yang berperan terhadap proses terjadinya nyeri tidak hanya inflamasi kronik saja. Namun terdapat faktor lain yaitu antara lain perubahan hormon, pola makan, stres, usia *menarche*, lamanya periode menstruasi, faktor sosial, faktor kehidupan, dan faktor psikologis. Faktor-faktor tersebut dapat menjadi faktor perancu yang dapat memengaruhi hasil penelitian ini.

#### 4. KESIMPULAN

Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan signifikan antara jumlah neutrofil pada jaringan histopatologi dengan derajat dismenore pada kista endometriosis. Dalam penelitian ini didapatkan rata-rata jumlah neutrofil pada pasien kista endometriosis sebesar  $12,55 \pm 29,094$ . Derajat dismenore yang dikeluhkan pasien kista endometriosis di RSI Sultan Agung Semarang pada tahun 2020 adalah derajat ringan (10,3%), derajat sedang (48,3%), dan derajat berat (41,4%). Perlu dilakukan penelitian untuk mencari variabel lain yang berperan terhadap derajat dismenore pada pasien kista endometriosis. Selain itu perlu dilakukan penelitian dengan menggunakan desain penelitian lain misalnya desain penelitian prospektif guna mengurangi terjadinya bias penelitian dan dapat menambah jumlah sampel yang lebih besar dengan kelompok pembanding yang tidak merasakan gejala apapun atau asimtomatik. Serta perlu dilakukan penelitian yang dapat mengukur derajat nyeri menggunakan alat pengukur nyeri yang lebih kuantitatif.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Ucapan terimakasih kepada Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, Sp.KF., S.H. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang; dr. Rini Aryani, Sp.OG (K) selaku dosen pembimbing I dan dr. Helfi Amalia, Ph.D selaku dosen pembimbing II yang telah meluangkan waktu, pikiran, ilmu, tenaga, serta kesabarannya dalam memberi bimbingan, nasihat, dan saran sehingga karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan; dr. Susilorini, Sp.PA, M.Si. Med. sebagai dosen penguji I dan dr. Atik Rahmawati Sp.M. sebagai dosen penguji II yang telah memberi masukan, ilmu, arahan, saran serta kesabarannya sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini; dr. Devia Eka Listiana, M.Si.Med., Sp.PA yang telah memberikan konsep penelitian, saran, dan masukan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini; bagian Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung; bagian Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Islam Sultan Agung; kedua orangtua, Ayah Tono Hartono dan Mama Suyati yang tiada hentinya memberikan doa, dukungan, fasilitas, motivasi selama penyusunan karya tulis ilmiah ini; kakak Eirna Syam Fitri dan adik Nailun Fatimatun Niha yang telah memberikan doa, dukungan, dan motivasi selama penyusunan karya tulis ilmiah ini; rekan kelompok penelitian Dini, Amadea, dan Wisda yang telah membantu dan bekerjasama dalam proses penelitian; teman terdekat Muhammad Zakaria Yahya yang telah kebersamai, mendukung, mendoakan, dan memotivasi selama penyusunan karya tulis ilmiah ini; sahabat semasa perkuliahan Addini Salsabila, Adinda Aurellya, Azza Nurlaila Suhartono, Niken Prasasti, dan Ulifna Alfiya Sifyana yang senantiasa memberikan semangat dan dukungan untuk penulis dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini; teman sejawat FK UNISSULA angkatan 2017 Costae Vera atas kebersamaannya selama masa perkuliahan; asisten Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung; dan semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah membantu dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abadi, K. C. (2014). *Gambaran Endometriosis di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP DR. M. Djamil Padang Periode 2010-2013*.
- Ahn, S. H., Monsanto, S. P., Miller, C., Singh, S. S., Thomas, R., & Tayade, C. (2015). Pathophysiology and immune dysfunction in endometriosis. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/795976>
- Ameade, E. P. K., Amalba, A., & Mohammed, B. S. (2018). Prevalence of dysmenorrhea among University students in Northern Ghana; its impact and management strategies. *BMC Women's Health*, 18(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12905-018-0532-1>
- Anggraini, M. (2016). KARAKTERISTIK PENDERITA ENDOMETRIOSIS DI RUANG RAWAT INAP RSUD Dr . H . ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG PERIODE JANUARI 2011 - DESEMBER 2013. *Jurnal Medika Malahayati*, 3(1), 50–54.
- Barcikowska, Z., Rajkowska-Labon, E., Grzybowska, M. E., Hansdorfer-Korzon, R., & Zorena, K. (2020). Inflammatory markers in dysmenorrhea and therapeutic options. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(4), 1–14.



<https://doi.org/10.3390/ijerph17041191>

- Berkes, E., Oehmke, F., Tinneberg, H., Preissner, K. T., & Saffarzadeh, M. (2014). Association of Neutrophil Extracellular Traps With Endometriosis-related Chronic Inflammation. *European Journal of Obstetrics and Gynecology*, *183*, 193–200. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.10.040>
- Bodur, S., Pektas, M., Bakir, V., Kinci, M., Alanbay, I., & Dundar, O. (2017). Considerations on pathophysiology of primary dysmenorrhea under the light of alterations in complete blood count parameters. *Medicine Science | International Medical Journal*, February 2018, 1. <https://doi.org/10.5455/medscience.2017.06.8648>
- Chapron, C., Santulli, P., De Ziegler, D., Noel, J. C., Anaf, V., Streuli, I., Foulot, H., Souza, C., & Borghese, B. (2012). Ovarian endometrioma: Severe pelvic pain is associated with deeply infiltrating endometriosis. *Human Reproduction*, *27*(3), 702–711. <https://doi.org/10.1093/humrep/der462>
- Evans, J., & Salamonsen, L. A. (2012). Inflammation, leukocytes and menstruation. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, *13*(4), 277–288. <https://doi.org/10.1007/s11154-012-9223-7>
- Evans, S. F., Brooks, T. A., Esterman, A. J., Hull, M. L., & Rolan, P. E. (2018). *The comorbidities of dysmenorrhea: a clinical survey comparing symptom profile in women with and without endometriosis*. 3181–3194.
- Galczyński, K., Józwick, M., Lewkowicz, D., Semczuk-Sikora, A., & Semczuk, A. (2019). Ovarian endometrioma - A possible finding in adolescent girls and young women: A mini-review. *Journal of Ovarian Research*, *12*(1), 4–11. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0582-5>
- Gylfason, J. T., Kristjansson, K. A., Sverrisdottir, G., Jonsdottir, K., Rafnsson, V., & Geirsson, R. T. (2010). Pelvic endometriosis diagnosed in an entire nation over 20 years. *American Journal of Epidemiology*, *172*(3), 237–243. <https://doi.org/10.1093/aje/kwq143>
- Hanina, S. M., Fauzi, A., & Krisna, R. (2018). Hubungan Obesitas Dengan Kejadian Endometriosis di RSUP Dr . Mohammad Hoesin Palembang Periode 1 Januari 2015-31 Desember 2016. *Majalah Kedokteran Sriwijaya*, *50*(4), 107–113. <https://doi.org/https://doi.org/10.36706/mks.v50i4.8570>
- Haryanti, R. S., & Kurniawati, D. (2017). *the Relationship Between Frequency of Aerobic With Dysmenorrhea on Adolescent Girls*. *14*, 44–48.
- Hasnaeni. (2017). *PROFIL SITOKIN INTERLEUKIN-8 (IL-8) SERUM PADA IBU INFERTIL DENGAN ATAU TANPA ENDOMETRIOSIS*. 8.
- Hendarto, H. (2015). Endometriosis dari Aspek Teori Sampai Penanganan Klinis. In *Airlangga University Press*. Airlangga University Press.

- Izumi, G., Koga, K., Takamura, M., Makabe, T., Satake, E., Takeuchi, A., Taguchi, A., Urata, Y., Fujii, T., & Osuga, Y. (2018). Involvement of immune cells in the pathogenesis of endometriosis. *Journal Obstetrics Gynaecology Research*, 1–8. <https://doi.org/10.1111/jog.13559>
- Kaplan, Ö., Nazıro, M., Güney, M., & Aykur, M. (2013). Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Modulates Oxidative Stress and Calcium Ion Levels in The Neutrophils of Patients with Primary Dysmenorrhea. *Journal of Reproductive Immunology*, 100, 87–92. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2013.10.004>
- Kim, S. K., Park, J. Y., Jee, B. C., Suh, C. S., & Kim, S. H. (2014). Association of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and CA 125 with the endometriosis score. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, 41(4), 151–157. <https://doi.org/10.5653/cerm.2014.41.4.151>
- Kor, E., Mostafavi, S. R. S., Mazhin, Z. A., Dadkhah, A., Kor, A., Arvanagh, S. H., Noroozi, S. G., & Sadri, G. (2020). Relationship between the severity of endometriosis symptoms (dyspareunia, dysmenorrhea and chronic pelvic pain) and the spread of the disease on ultrasound. *BMC Research Notes*, 13(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05388-5>
- Liu, Y., & Zhang, W. (2017). Association between body mass index and endometriosis risk: A meta-analysis. *Oncotarget*, 8(29), 46928–46936. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14916>
- Lubis, N. K. (2017). *Karakteristik Pasien Endometriosis di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan Tahun 2016*. 1–26. <http://repositori.usu.ac.id/handle/123456789/4812>
- Mohamed, H., Mohamed, M., Fahmy, I., & Abd-elateef, H. A. (2011). Epidemiologic determinants of endometriosis among Egyptian women: a hospital-based case – control study. *Journal of the Egyptian Public Health Association*, 86, 21–26. <https://doi.org/10.1097/01.EPX.0000395322.91912.56>
- Mukti, P. (2014). Faktor Risiko Kejadian Endometriosis. *Unnes Journal of Public Health*, 3(3), 1–10. <https://doi.org/10.15294/ujph.v3i3.3542>
- Ottolina, J., Bartiromo, L., Dolci, C., Salmeri, N., Schimberni, M., Villanacci, R., Viganò, P., & Candiani, M. (2020). Assessment of coagulation parameters in women affected by endometriosis: Validation study and systematic review of the literature. *Diagnostics*, 10(8). <https://doi.org/10.3390/diagnostics10080567>
- Radhika, A. G., Chawla, S., Nanda, P., Yadav, G., & Radhakrishnan, G. (2016). A Multivariate Analysis of Correlation between Severity and Duration of Symptoms, Patient Profile and Stage of Endometriosis. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 06(10), 615–622. <https://doi.org/10.4236/ojog.2016.610077>
- Riley, C. F., Moen, M. H., & Videm, V. (2007). Inflammatory markers in endometriosis: Reduced peritoneal neutrophil response in minimal endometriosis. *Acta Obstetrica*

---

*et Gynecologica Scandinavica*, 86(7), 877–881.  
<https://doi.org/10.1080/00016340701417398>

- Vallvé-juanico, J., Houshdaran, S., & Giudice, L. C. (2019). The endometrial immune environment of women with endometriosis. *Human Reproduction Update*, 1–28. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz018>
- Vercellini, P., Viganò, P., Somigliana, E., & Fedele, L. (2013). Endometriosis : Pathogenesis and Treatment. *Nature Publishing Group*, 10(5), 261–275. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.255>
- Xu, H., Zhao, J., Lu, J., & Sun, X. (2020). Ovarian endometrioma infiltrating neutrophils orchestrate immunosuppressive microenvironment. *Journal of Ovarian Research*, 13(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00642-7>