



PENGARUH IMUNOTERAPI SEBAGAI UPAYA TERAPEUTIK WANITA DENGAN ENDOMETRIOSIS: KAJIAN NARATIF

Ainun Ganisia¹⁾, Cityta Putri Kwart²⁾, Rakhmalia Imeldawati³⁾, Nurul Fathiyyah⁴⁾

¹⁾ ainunganisia@unitomo.ac.id, Universitas Dr. Soetomo

²⁾ cityta@unitomo.ac.id, Universitas Dr. Soetomo

³⁾ rakhmalia@unitomo.ac.id, Universitas Dr. Soetomo

⁴⁾ nurulfathiyyah@unitomo.ac.id, Universitas Dr. Soetomo

Abstract

Introduction: Endometriosis is one of the most common gynaecological and systemic diseases, with a remarkable immune background. Patients suffer from pelvic pain and decreased fertility. Due to the different immune components, immunotherapy approaches may be necessary. In endometriosis, the immune system cell fraction shift is well known. In addition, hypoxia and inflammation cause a compromised immune response. Removal of endometriosis has a therapeutic effect, normalizes immune disorders, and remains the most effective causative treatment for pain and infertility. Treatment of endometriosis with immunotherapy is promising due to the significant contribution of immunological factors and the limitations of current treatment methods. This study aims to ascertain the impact of immunotherapy as a therapy for endometriosis in women. This research method uses a narrative review by collecting research results related to immunotherapy and endometriosis. Data sources were obtained from various international journals indexed by Scopus from 2018 to 2023. Results: Immunotherapy has an effect on the recovery of patients with endometriosis. Conclusion: Immunotherapy can improve the peritoneal immune microenvironment and inhibit the development of endometriosis lesions, working synergistically with hormonal therapy to fundamentally relieve disturbing symptoms in patients with endometriosis.

Keywords: Immunotherapy, Therapeutic, Endometriosis

Abstrak

Pendahuluan: endometriosis merupakan salah satu penyakit ginekologi dan sistemik yang paling umum, dengan latar belakang imun yang luar biasa. Pasien menderita nyeri panggul dan penurunan kesuburan. Dikarenakan komponen imun yang berbeda, pendekatan imunoterapi mungkin menjadi penting di masa mendatang. Pada endometriosis, pergeseran fraksi sel sistem imun sudah diketahui dengan baik. Selain itu, hipoksia bersamaan dengan peradangan menyebabkan respons imun terganggu. Pengangkatan endometriosis memiliki efek terapeutik, menormalkan gangguan imun, dan tetap menjadi pengobatan kausatif yang paling efektif dalam hal nyeri dan infertilitas. Pengobatan endometriosis melalui imunoterapi cukup menjanjikan karena kontribusi signifikan faktor imunologi dan keterbatasan metode pengobatan saat ini. Tujuan dalam penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh imunoterapi sebagai upaya terapi wanita dengan endometriosis. Metode penelitian ini menggunakan naratif *review* dengan mengumpulkan hasil-hasil penelitian tentang terkait imunoterapi dan endometriosis. Sumber data didapat melalui berbagai jurnal internasional terindex scopus dari tahun 2018 hingga tahun 2023. Hasil: Imunoterapi berpengaruh dalam kesembuhan pasien dengan endometriosis. Kesimpulan: Imunoterapi dapat meningkatkan lingkungan mikro imun peritoneum dan menghambat perkembangan lesi endometriosis, bekerja secara sinergis dengan terapi hormonal untuk secara mendasar meredakan gejala-gejala yang mengganggu pada pasien dengan endometriosis.

Kata Kunci: Imunoterapi, Terapeutik, Endometriosis

PENDAHULUAN

Endometriosis merupakan suatu penyakit ginekologi yang paling umum terjadi dengan keluhan nyeri dan penurunan kesuburan. Kondisi ini merupakan beban psikologis dan ekonomi bagi wanita dan keluarga mereka (Vatsa & Sethi, 2021). Penggunaan imunoterapi mungkin bisa menjadi alternatif terapi baru untuk endometriosis pada masa mendatang selain terapi hormon dan pembedahan. Pada endometriosis, pergeseran fraksi sel sistem kekebalan tubuh sudah diketahui (Maksym et al., 2021). Gejala klinis endometriosis sangat beragam. Gejala klinis yang paling umum mempengaruhi kualitas hidup pasien antara lain dismenore, nyeri panggul kronis, dan



infertilitas (W. Li et al., 2023). Pengobatan endometriosis saat ini bertujuan untuk meringankan rasa sakit akibat endometriosis dan/atau mengobati infertilitas yang terkait dengan penyakit ini dan mencakup penanganan bedah dan medis (Hogg et al., 2020).

Saat ini, teori yang paling diterima secara luas mengenai etiologi endometriosis adalah “arus balik menstruasi”, yang diusulkan oleh Sampson: selama menstruasi, sel-sel endometrium aktif dan fragmen jaringan memasuki rongga panggul melalui kontraksi tuba falopi bersama dengan darah menstruasi dan menempel pada permukaan struktur panggul (Krina T. Zondervan, D.Phil., Christian M. Becker & and Stacey A. Missmer, 2020). Endometriosis adalah penyakit inflamasi kronis yang bergantung pada estrogen, yang dalam patogenesisnya interaksi endokrinologi memegang peranan penting. Ekspresi estrogen yang berlebihan dan resistensi progesteron mengakibatkan disfungsi mikrolingkungan imun peritoneum. Peningkatan ekspresi ER-A dan ERB menginduksi perekrutan makrofag dan polarisasi M2, serta menurunkan kapasitas fagositosis dan ekspresi sitokin pro-inflamasi, sehingga menghambat respons inflamasi. Estrogen menghambat aktivitas sitotoksik sel NK karena rendahnya autofagi sel ESC, sehingga mendorong pelepasan sel ESC dari sistem imun dan perkembangan lesi endometrium. Hormon juga berperan penting dalam memengaruhi aktivitas neutrofil, sel T, dan B. Hormon juga memengaruhi ekspresi sitokin proinflamasi (Chen et al., 2023). Menurut pedoman, pada pasien dengan gejala endometriosis, yang saat ini tidak sedang berusaha untuk hamil, pengobatan lini pertama adalah terapi hormon. Jika nyerinya signifikan, farmakoterapi terbukti tidak efektif; jika kesuburan merupakan salah satu tujuan pengobatan, pembedahan laparoskopi dapat dilakukan (Daniilidis & Pados, 2018). Masalah utama adalah apakah efek serupa dapat dicapai untuk kesembuhan dengan imunoterapi non-invasif di mana pembedahan tidak disarankan atau tidak dapat dilakukan karena berbagai alasan.

METODE

Penelitian ini menggunakan *narrative review* yang berupa naratif dengan mengambil berbagai hasil penelitian yang berkaitan dengan pengaruh imunoterapi sebagai terapi untuk wanita dengan endometriosis. Sumber atau referensi diperoleh dari berbagai jurnal ilmiah yang terindeks scopus berbahasa Inggris yang diterbitkan dari tahun 2018 hingga tahun 2023 terkait imunoterapi dan endometriosis melalui berbagai database akademik, termasuk Scopus, PubMed, Web of Sciences, dan Google Scholar. Kriteria inklusi pada artikel ini yaitu mencakup penelitian primer, meta-analisis, dan laporan kasus. Untuk kriteria eksklusinya yaitu publikasi yang tidak relevan, ketidaklengkapan data, penyebab infertilitas non-imunologis, dan penggunaan obat-obatan yang menginterferensi. Penggunaan kata kunci dalam pencarian pustaka antara lain, “immunotherapy”, “mechanism of immunotherapy in endometriosis”, “imunoterapi”, dan “mekanisme imunoterapi dalam endometriosis”. Berbagai artikel yang terkumpul diklasifikasikan dan dikaji, serta disusun hingga tersusun menjadi review naratif.

Analisa Data

Analisis kritis terhadap kualitas studi yang direview yaitu terdapat nama editor dan reviewer. Hal ini menunjukkan adanya proses *peer-review* yang merupakan salah satu indikator kualitas dalam publikasi ilmiah. Penilaian risiko bias dari studi-studi yang dianalisis yaitu bias seleksi. Dalam meminimalisir bias, dilakukan pemilihan artikel dengan kriteria inklusi dan eksklusi dan proses seleksi studi dilakukan oleh dua peneliti secara terpisah dan kemudian dibandingkan untuk mengatasi perbedaan dan bias individu. melakukan pencarian komprehensif dengan menggunakan berbagai database, kata kunci, dan menghindari jurnal non scopus untuk menghindari bias publikasi.



HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil

Bukti yang berkembang menunjukkan bahwa endometriosis berhubungan dengan penyimpangan sistem imun lokal dan sistemik. Penyakit ini bermanifestasi melalui respons imun seluler dan humoral yang terganggu, termasuk infiltrasi peritoneum dengan sel imun, aktivasi makrofag, respons limfosit abnormal, dan sitotoksitas sel pembunuh alami (NK) yang terganggu, serta produksi sitokin proinflamasi dan regulatori yang berlebihan (Symons et al., 2018). Penelitian sebelumnya mencoba mengidentifikasi sitokin yang memengaruhi regulasi aktivitas sel NK sebagai target baru untuk imunoterapi (Zhou et al., 2023). Pada pengobatan imunomodulator, diketahui ada banyak imunoterapi yang menargetkan makrofag untuk mengatur lingkungan mikro imun peritoneum pada endometriosis. Dikarenakan bahwa penipisan makrofag melalui injeksi intraperitoneal alendronat liposomal menghambat pertumbuhan lesi endometriosis, penipisan makrofag pada manusia mungkin merupakan pengobatan potensial bagi pasien endometriosis (D'Hooghe et al., 2020). Ada kemungkinan juga bahwa endometriosis dikaitkan dengan peningkatan ekspresi reseptor penghambat NKG2A yang terikat oleh molekul HLA-E. Molekul HLA-E diekspresikan oleh banyak sel tumor, namun, ekspresi molekul HLA-E pada sel endometriosis belum dikonfirmasi. Meskipun demikian, penggunaan antibodi anti-NKG2A dalam pengobatan beberapa jenis tumor telah dilaporkan memberikan efek terapeutik yang menjanjikan (Sivori et al., 2019). Dengan demikian, penggunaan antibodi anti-NKG2A mungkin juga efektif dalam imunoterapi endometriosis. Menariknya, sel LAK (sel NK yang diaktifkan) ditemukan memberikan peningkatan sitotoksitas terhadap berbagai target termasuk sel endometrium pada wanita dengan endometriosis. Telah dilaporkan pula bahwa IL-2 mengakibatkan aktivasi reaktivitas imun host dan selanjutnya mengakibatkan pengurangan implan endometrium pada model endometriosis eksperimental pada tikus. Dengan demikian, terapi sitokin stimulasi tampaknya menjadi pilihan lain untuk pengobatan endometriosis (Ścieżyńska et al., 2019). Penjelasan ini sejalan dengan penemuan lain terkait target terapi mekanisme sel NK untuk endometriosis. Hal ini memberikan dasar eksperimental yang kuat untuk pengobatan endometriosis. Fokus imunoterapi saat ini yang menargetkan sel NK adalah untuk memulihkan sitotoksitasnya dengan memblokir reseptor penghambat, terapi sitokin anti-inhibitory atau stimulatory, dan terapi checkpoint imun (Zhang et al., 2025).

Penanganan endometriosis melalui inhibitor atau stabilisator sel imun. Penghambat situs CD47 memblokir sinyal ini dan memungkinkan makrofag melakukan fagositosis normal. Secara klinis ditemukan bahwa kadar CD47 dalam endometrium ektopik pasien dengan endometriosis meningkat secara signifikan (J. Li et al., 2022; W. Li et al., 2023). Penanganan endometriosis lainnya melalui inhibitor sistem komplemen. Sistem komplemen merupakan komponen efektif dari sistem imun bawaan, yang memainkan peran yang sangat penting dalam pertahanan tubuh, termasuk identifikasi dan eliminasi patogen. Telah ditemukan bahwa inhibitor C3 mungkin merupakan kandidat baru yang menjanjikan yang digunakan untuk pengobatan endometriosis secara teoritis dalam dua jalur: Satu, memblokir kaskade sinyal inflamasi awal dan, dua, menghilangkan penghambatan C3 pada sitotoksitas NK (Agostinis et al., 2021). Selain itu, kadar C1q yang tinggi dalam cairan peritoneum pasien endometriosis dilaporkan mendorong makrofag untuk berdiferensiasi menjadi fenotipe MII, sehingga mendorong angiogenesis pada cedera endometriosis. Oleh karena itu, pemblokiran spesifik C1q tampaknya berperan dalam meningkatkan aktivitas makrofag.



Pembahasan

Secara klinis ditemukan bahwa kadar CD47 dalam endometrium ektopik pasien dengan endometriosis meningkat secara signifikan (J. Li *et al.*, 2022; W. Li *et al.*, 2023). Inhibitor C3 yang digunakan untuk pengobatan endometriosis dengan memblokir kaskade sinyal inflamasi awal dan menghilangkan penghambatan C3 pada sitotoksitas NK (Agostinis *et al.*, 2021; García-Izquierdo *et al.*, 2024). Keterbatasan pada penemuan tersebut yaitu fokus terbatas pada inhibitor CD47 dan sistem komplemen yaitu membahas inhibitor CD47 dan inhibitor sistem komplemen (khususnya C3 dan C1q) sebagai agen potensial untuk mengobati endometriosis. Hal ini mungkin mengabaikan pendekatan imunomodulator lain yang relevan. Keterbatasan lainnya yaitu kurangnya mekanisme yang jelas, meskipun disebutkan bahwa penghambatan CD47 memungkinkan makrofag melakukan fagositosis normal, dan inhibitor C3 dapat memblokir kaskade sinyal inflamasi awal serta menghilangkan penghambatan C3 pada sitotoksitas NK, *literature review* ini tidak menjelaskan secara rinci mekanisme molekuler di balik kerja inhibitor-inhibitor ini pada sel imun atau pada patogenesis endometriosis. Telah ditemukan bahwa inhibitor C3 mungkin merupakan kandidat baru yang menjanjikan yang digunakan untuk pengobatan endometriosis secara teoritis dalam dua jalur: Satu, memblokir kaskade sinyal inflamasi awal dan, dua, menghilangkan penghambatan C3 pada sitotoksitas NK (Agostinis *et al.*, 2021). Pada penjelasan mengenai "kandidat baru yang menjanjikan yang digunakan untuk pengobatan endometriosis secara teoritis", menunjukkan bahwa banyak dari penelitian ini mungkin masih dalam tahap awal (misalnya, *in vitro* atau studi hewan) dan belum ada bukti klinis yang kuat pada manusia. Keterbatasan lainnya yaitu perbandingan dengan terapi endometriosis yang ada kurang, tidak membandingkan efektivitas atau profil keamanan dari inhibitor yang dibahas dengan terapi endometriosis yang sudah ada, sehingga sulit untuk menilai potensi klinisnya.

Penanganan endometriosis dengan terapi sitokin stimulasi melalui inhibitor atau stabilisator sel imun (J. Li *et al.*, 2022; W. Li *et al.*, 2023) dan sistem komplemen (Agostinis *et al.*, 2021) ditemukan adanya kesenjangan yaitu meskipun ada temuan klinis tentang peningkatan CD47 pada endometrium ektopik pasien endometriosis dan potensi inhibitor C3, serta C1q. Kesenjangan lainnya yaitu kurangnya uji coba klinis yang menyeluruh pada manusia untuk mengevaluasi keamanan, dosis optimal, dan efikasi dari inhibitor CD47, C3, dan C1q dalam pengobatan endometriosis. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menjelaskan secara rinci bagaimana peningkatan CD47 dan C1q berkontribusi pada patogenesis endometriosis, serta mekanisme pasti bagaimana inhibitor-inhibitor ini dapat memodulasi respons imun dan mengurangi lesi endometriosis. Misalnya, bagaimana sebenarnya C1q mendorong makrofag berdiferensiasi menjadi fenotipe MII dan mendorong angiogenesis perlu diselidiki lebih dalam. Selain CD47, C3, dan C1q, mungkin ada target imunomodulator lain dalam sistem kekebalan yang terlibat dalam patogenesis endometriosis yang belum teridentifikasi atau dieksplorasi secara memadai. Untuk inhibitor yang menjanjikan, pengembangan metode pengiriman yang ditargetkan (misalnya, nanoteknologi) ke lokasi lesi endometriosis dapat meningkatkan efikasi dan mengurangi efek samping sistemik. Pada hasil diketahui adanya kombinasi terapi antara imunomodulator (seperti inhibitor CD47 atau sistem komplemen) dengan terapi hormonal atau bedah yang ada untuk endometriosis dapat memberikan hasil yang lebih baik.

PENUTUP

Imunoterapi sebagai alat dalam pengobatan endometriosis, masih menjadi isu kontroversial oleh karena keterbatasan penelitian pada hewan dan sedikitnya penelitian pada manusia yang telah dilakukan, pengetahuan saat ini masih belum lengkap dan terkadang ambigu. Akan tetapi,



imunoterapi diyakini dapat berguna dalam pengobatan kondisi ini di masa mendatang. Saat ini, belum ada metode imunoterapi selektif yang dapat digunakan dalam praktik klinis rutin. Mempertimbangkan semua harapan dan keterbatasan yang terkait dengan pendekatan terapeutik tersebut, prospek penelitian di bidang ini tampak sangat menjanjikan. Diperlukan penelitian lebih lanjut sangat dibutuhkan untuk memahami secara komprehensif mekanisme patofisiologi imun endometriosis dan mengeksplorasi biomarker diagnostik yang tersedia serta strategi terapi imunologi optimal yang menargetkan endometriosis untuk meredakan nyeri, meningkatkan kesuburan, dan meningkatkan kualitas hidup pasien. Fokus utama untuk penelitian selanjutnya yaitu mengidentifikasi subkelompok pasien dengan karakteristik genetik dan imunologi yang bervariasi, menyelidiki peran sel NK dalam uterus dan penggunaan terapi sel adoptif dalam penanganan endometriosis, serta melakukan uji klinis skala besar untuk keberhasilan dan keamanan dari penggunaan inhibitor sel imun atau sistem komplemen untuk pengobatan endometriosis sangat penting.

Kekuatan dan Kelemahan

Artikel ini menyoroti imunoterapi sebagai upaya terapeutik yang menjanjikan untuk endometriosis. Artikel ini berhasil menjelaskan secara ringkas bagaimana endometriosis memiliki latar belakang imun yang signifikan, termasuk pergeseran fraksi sel system imun, hipoksia, peradangan, dan disfungsi peritoneum. Namun, sebagai tinjauan naratif akan lebih rentan terhadap bias pemilihan literatur oleh penulis. Hal ini disebabkan bahwa sedikit literatur yang membahas imunoterapi untuk uji klinis skala besar yang berhasil dan memiliki keamanan.

DAFTAR PUSTAKA

- Agostinis, C., Balducci, A., Mangogna, A., Zito, G., Romano, F., Ricci, G., Kishore, U., & Bulla, R. (2021). Immunological Basis of the Endometriosis: The Complement System as a Potential Therapeutic Target. *Frontiers in Immunology*, 11(January), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.599117>
- Chen, S., Liu, Y., Zhong, Z., Wei, C., Liu, Y., & Zhu, X. (2023). Peritoneal immune microenvironment of endometriosis: Role and therapeutic perspectives. *Frontiers in Immunology*, 14(February), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1134663>
- D’Hooghe, T. M., Vanhie, A., Flores, V. A., & Taylor, H. S. (2020). Macrophage depletion: a potential immunomodulator treatment of endometriosis-associated pain? *Annals of Translational Medicine*, 8(22), 1534–1534. <https://doi.org/10.21037/atm-2020-98>
- Daniilidis, A., & Pados, G. (2018). Comments on the ESHRE recommendations for the treatment of minimal endometriosis in infertile women. *Reproductive BioMedicine Online*, 36(1), 84–87. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.10.103>
- García-Izquierdo, L., Marín-Sánchez, P., García-Peñarrubia, P., & Martínez-Esparza, M. (2024). New Potential Pharmacological Options for Endometriosis Associated Pain. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(13). <https://doi.org/10.3390/ijms25137068>
- Hogg, C., Horne, A. W., & Greaves, E. (2020). Endometriosis-Associated Macrophages: Origin, Phenotype, and Function. *Frontiers in Endocrinology*, 11(January), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00007>
- Krina T. Zondervan, D.Phil., Christian M. Becker, M. D., & Stacey A. Missmer, S. D. (2020). Endometriosis, Review Article. *The New England Journal of Medicine*, 382(1244), 56. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1810764>
- Li, J., Yan, S., Li, Q., Huang, Y., Ji, M., Jiao, X., Yuan, M., & Wang, G. (2022). Macrophage-Associated immune checkpoint CD47 blocking ameliorates endometriosis. *Molecular*



- Human Reproduction*, 28(5), 1–12. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaac010>
- Li, W., Lin, A., Qi, L., Lv, X., Yan, S., Xue, J., & Mu, N. (2023). Immunotherapy: A promising novel endometriosis therapy. *Frontiers in Immunology*, 14(April), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1128301>
- Maksym, R. B., Hoffmann-Młodzianowska, M., Skibińska, M., Rabijewski, M., Mackiewicz, A., & Kieda, C. (2021). Immunology and immunotherapy of endometriosis. *Journal of Clinical Medicine*, 10(24), 1–12. <https://doi.org/10.3390/jcm10245879>
- Ścieżyńska, A., Komorowski, M., Soszyńska, M., & Malejczyk, J. (2019). NK cells as potential targets for immunotherapy in endometriosis. *Journal of Clinical Medicine*, 8(9), 1–17. <https://doi.org/10.3390/jcm8091468>
- Sivori, S., Vacca, P., Del Zotto, G., Munari, E., Mingari, M. C., & Moretta, L. (2019). Human NK cells: surface receptors, inhibitory checkpoints, and translational applications. *Cellular and Molecular Immunology*, 16(5), 430–441. <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0206-4>
- Symons, L. K., Miller, J. E., Kay, V. R., Marks, R. M., Liblik, K., Koti, M., & Tayade, C. (2018). The Immunopathophysiology of Endometriosis. *Trends in Molecular Medicine*, 24(9), 748–762. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.07.004>
- Vatsa, R., & Sethi, A. (2021). Impact of endometriosis on female fertility and the management options for endometriosis-related infertility in reproductive age women: a scoping review with recent evidences. *Middle East Fertility Society Journal*, 26(1). <https://doi.org/10.1186/s43043-021-00082-3>
- Zhang, W., Li, K., Jian, A., Zhang, G., & Zhang, X. (2025). Prospects for potential therapy targeting immune-associated factors in endometriosis (Review). *Molecular Medicine Reports*, 31(3). <https://doi.org/10.3892/mmr.2024.13422>
- Zhou, C., Feng, M., Chen, Y., Lv, S., Zhang, Y., Chen, J., Zhang, R., & Huang, X. (2023). Unraveling immunotherapeutic targets for endometriosis: a transcriptomic and single-cell analysis. *Frontiers in Immunology*, 14(November), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1288263>