

HUBUNGAN ENDOMETRIOSIS DENGAN KEJADIAN INFERTILITAS DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG

Dewi Rahayu¹, Mala Kurniati^{2*}, Devita Febriani Putri³, Ade Utia Detty⁴

¹⁻⁴Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

^{*}Email Korespondensi : mala_kurniati@malahayati.ac.id

Abstract: The Relationship between Endometriosis and Infertility at Dr. H. Abdul Moeloek Lampung Province. It is estimated that around 10-15% of women of reproductive age worldwide suffer from endometriosis. Infertility caused by endometriosis accounts for 20-50% of the total incidence worldwide. Objective: To determine the relationship between endometriosis and the incidence of infertility at Dr. H. Abdul Moeloek Lampung Province. Method: The type of research is observational analytic with a cross-sectional design and a sample of 53 patients diagnosed with endometriosis and suspected endometriosis. The test used in this bivariate analysis is the Chi-Square test. Results: Of the 53 samples studied, 29 samples (54.7%) were clinically diagnosed with endometriosis and 22 samples (41.5%) were suffering from infertility. There were 12 samples of fertile non-endometriosis (22.6%), there were 12 samples of infertile non-endometriosis (22.6%). There were 19 samples of fertile endometriosis (35.8%), there were 10 samples of infertile endometriosis (18.9%) Based on the Chi-Square test, the P-Value (0.389). Conclusion: There is no relationship between endometriosis and the incidence of infertility at Dr. H. Abdul Moeloek Lampung Province. Endometriosis is a risk factor for infertility in 1,450 cases.

Keywords: Endometriosis, Infertility, Woman, Fertility

Abstrak: Hubungan Endometriosis Dengan Kejadian Infertilitas Di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Diperkirakan sekitar 10-15% wanita usia reproduksi dari seluruh dunia menderita endometriosis. Infertilitas yang disebabkan oleh endometriosis memiliki persentase 20-50% dari total kejadian di seluruh dunia. Untuk mengetahui hubungan antara endometriosis dengan kejadian infertilitas di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Jenis penelitian adalah analitik observasional dengan desain Cross-Sectional dan sampel sebanyak 53 pasien terdiagnosis endometriosis dan dicurigai endometriosis. Uji yang digunakan pada analisis bivariat ini adalah uji Chi-Square. Dari 53 sampel yang diteliti didapatkan 29 sampel (54,7%) terdiagnosis klinis endometriosis dan 22 sampel (41,5%) menderita infertilitas. Sampel non-endometriosis yang subur terdapat 12 sampel (22,6%), sampel non-endometriosis yang infertil terdapat 12 sampel (22,6%). Sampel endometriosis yang subur terdapat 19 sampel (35,8%), sampel endometriosis yang infertil terdapat 10 sampel (18,9%). Berdasarkan uji Chi-Square didapatkan P-Value (0,389). Kesimpulan: Tidak terdapat hubungan antara endometriosis dengan kejadian infertilitas di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Endometriosis menjadi faktor risiko terjadinya infertilitas sebesar 1,450 kejadian.

Kata kunci: Endometriosis, Infertilitas, Wanita, Kesuburan

PENDAHULUAN

Endometriosis adalah suatu kelainan ginekologi dengan tanda adanya epitel mirip endometrium dan stroma di luar endometrium dan miometrium, serta sering dengan proses inflamasi

(Tomassetti et al., 2021). Manifestasi klinis endometriosis meliputi dismenore, dispareunia, nyeri kronis, dan infertilitas (Burjiah, 2022). Disfungsi imunologis diyakini menjadi penyebab utama pada endometriosis yang menyebabkan imunosurveilans yang rusak terhadap

jaringan autologous yang menyimpang di rongga peritoneal, yang memfasilitasi pertumbuhan lesi endometriotik (Muharam et al., 2022).

Diperkirakan sekitar 10-15% wanita usia reproduksi dari seluruh dunia menderita endometriosis, dengan 70% diantaranya mengalami nyeri panggul kronis dan penurunan kualitas hidup karena keterlambatan diagnosis (Parasar et al., 2017). Infertilitas yang disebabkan oleh endometriosis memiliki persentase 20-50% dari total kejadian di seluruh dunia, dengan 51% disebabkan oleh faktor genetik dan nongenetik yang diduga memiliki heritabilitas (Sapkota et al., 2015). Terdapat 20-25% kasus pada endometriosis mengalami tidak tepat diagnosis dan pengobatannya tertunda disebabkan frekuensi bentuk asimtomatik. Prevalensi endometriosis yang tidak diobati (30-50%) pada wanita infertilitas (Kacem-Berjeb et al., 2023).

Endometriosis mempengaruhi wanita usia reproduksi pada populasi Eropa berkisar 2-10% dengan 50% diantaranya mengalami infertilitas (M. R. Kim et al., 2022). Sedangkan pada populasi Asia diperkirakan lebih tinggi dibanding dengan benua manapun dengan persentase 5-10% besar persentasenya (Bustami et al., 2020). Persentase yang sama juga terjadi pada wanita Indonesia yang menderita endometriosis yaitu 5-10% dari total populasi wanita di Indonesia (Muharam et al., 2023). Dari keseluruhan penderita endometriosis di Indonesia 13,6-69,5% adalah kelompok infertilitas berdasarkan data klinis dari berbagai rumah sakit di Indonesia (Eldafira et al., 2021).

Sedangkan pada daerah Lampung didapatkan ada kasus terbanyak sejumlah 32 kasus (68,1%) dengan wanita usia 25-50 tahun dalam periode Januari 2011-Desember 2013. Dan yang terendah 15 kasus (31,9%) pada usia 15-25 tahun dengan keluhan dismenore sebanyak 28 kasus (59,5%), kemudian yang terendah keluhan dyspareunia 4 kasus (8,5%) jumlah persentasenya. Frekuensi lokasi terbanyak adalah lokasi internal 27 kasus (57,4%) persentasenya. Sisanya 20 kasus (42,6%) pada lokasi external. Frekuensi

Stadium terbanyak adalah stadium I dengan 16 kasus (53,4%) dari total kasus, dan yang terendah stadium III dan IV dengan 4 kasus (13,3%) dari total kasus. Frekuensi pengobatan terbanyak adalah pengobatan dengan obat-obatan 25 kasus atau 53,3% persentasenya, dan yang terendah pengobatan dengan obat dan operasi 6 kasus (12,7%) dari total kasus (Anggraini, 2019).

Menurut American Society of Reproductive Medicine infertilitas merupakan keadaan kegagalan untuk mencapai kehamilan yang sukses setelah 12 bulan atau lebih melakukan hubungan seksual tanpa kondom atau alat kontrasepsi secara teratur (Szamatowicz & Szamatowicz, 2020). Pada tahun 2010, diperkirakan 48,5 juta (45,0 juta, 52,6 juta) pasangan di seluruh dunia tidak subur (Mascarenhas et al., 2012). Infertilitas merupakan permasalahan kesehatan reproduksi global dengan tingkat prevalensi meningkat sebesar 0,37% per tahun untuk wanita, serta beban penyakit global infertilitas telah meningkat dari tahun 1990 sampai 2017 (Liang et al., 2021).

Prevalensi infertilitas bervariasi berdasarkan wilayah pada tahun 2010, dari 1,5% di wilayah Amerika Latin/Karibia, hingga 2,6% di wilayah Afrika Utara/Timur Tengah. Peningkatan prevalensi yang rendah di Eropa Tengah/Timur dan Asia Tengah 0,4% sedangkan pada Asia Timur/Pasifik 0,1%. Prevalensi infertilitas primer terendah terjadi di Negara-Negara berpenghasilan menengah 0,8-1,0% kasus, dan tinggi pada wilayah Afrika Utara/Timur Tengah 3% kasus, Untuk infertilitas sekunder memiliki prevalensi berkisar dari 7,2% kasus di wilayah berpenghasilan tinggi, sedangkan pada wilayah Afrika Utara/Timur Tengah 7,2% kasus, dan 18,0% kasus di kawasan Eropa Tengah/Timur dan Asia Tengah (Mascarenhas et al., 2012). Di Asia Selatan prevalensi infertilitas primer menurun 0,6% dari persentase sebelumnya. Tingkat infertilitas dari 22% di Asia Selatan hingga 29% di beberapa Negara Sub-Sahara (Mumtaz et al., 2013).

Diperkirakan tingkat infertilitas yang terjadi di Indonesia antara 10% dan 15% dari populasi usia reproduksi (Bennett et al., 2012). Pada tahun 2012 angka kejadian infertilitas di Indonesia mengalami peningkatan setiap tahunnya, dan pada tahun 2013 prevalensi pasangan infertil di Indonesia mencapai 15-25% dari seluruh pasangan yang ada (Indarwati et al., 2017). Berdasarkan Survei Demografi dan Kesehatan Indonesia (2018) menyatakan, tahun 2017 angka kejadian infertilitas di Indonesia mencapai 12-22% dari total populasi usia reproduksi dengan 155 kasus terjadi pada wanita usia subur. Angka fertilitas di Jawa Timur pada tahun 2020 berada pada angka 1,91% yang merupakan angka yang masih jauh dibawah standar capaian ideal pada setiap negara yaitu pada angka 2,1% (Jamhariyah et al., 2022).

Dari data yang dikemukakan oleh Dinas Kesehatan Provinsi Lampung menunjukkan jumlah Wanita Usia Subur (WUS) sebanyak 2.020.994 orang, yang sedang menggunakan KB aktif sebanyak 845.651 orang (66,04%) sedangkan angka kejadian infertilitas mencapai 30.559 kasus (2,6%) pada tahun 2015 (F Angelina & Wulandari, 2017). Di Bandar Lampung sendiri memiliki WUS yang tidak hamil sebanyak 220,246 orang dengan rentang usia 15-39 pada tahun 2022 (Bandar Lampung, 2022).

Adapun penelitian lain yang dilakukan oleh (Wahyuni, 2008) dengan judul "Endometriosis dan Infertilitas dengan desain penelitian Meta-Analisis menyatakan bahwasanya mekanisme infertilitas yang disebabkan oleh endometriosis masih belum jelas (Wahyuni, 2008). Pada penelitian (Prescott et al., 2016). Menunjukkan bahwasanya besar wanita di bawah usia 35 tahun menunjukkan bahwa wanita dengan endometriosis dua kali lebih mungkin mengalami infertilitas dibandingkan wanita tanpa endometriosis (Prescott et al., 2016). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Octavianny, 2017) menyatakan bahwasanya ada hubungan endometriosis dengan kejadian

infertilitas (Octavianny, 2017). Penelitian yang dilakukan oleh (Bonavina & Taylor, 2022) menyatakan hasil mekanisme yang terlibat dalam infertilitas terkait endometriosis masih belum sepenuhnya dipahami dan kondisi ini bersifat multifaktorial (Bonavina & Taylor, 2022).

Berdasarkan uraian diatas dan penelitian sebelumnya, maka dari itu peneliti ingin mengangkat dan mengetahui lebih mendalam tentang "Hubungan Endometriosis dengan Kejadian Infertilitas di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung".

METODE

Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan metode rancangan *Cross-Sectional*. Penelitian ini berguna untuk mengetahui hubungan antara endometriosis dengan kejadian infertilitas di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Penelitian ini dilaksanakan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada bulan Agustus-Oktober 2023.

Populasi dari penelitian ini adalah seluruh pasien dengan diagnosis atau dicurigai menderita endometriosis serta pasien dengan diagnosis atau dicurigai infertilitas yang di rawat inap atau rawat jalan yang tercatat di data rekam medik di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dari periode 01 Januari 2017 sampai 31 Desember 2022. Sebanyak 110 pasien dalam kurun waktu 5 tahun. Teknik pengambilan sampel menggunakan *Proposing Sampling*, dan didapatkan minimal sampel yang dibutuhkan nilai (n) adalah 52, 380 dan dibulatkan menjadi 52 sampel dengan rumus slovin, sampel yang diambil untuk diteliti sebanyak 53 sampel pada penelitian ini.

Kelompok endometriosis dikelompokkan menjadi dua, yaitu: Skor 0 = Non-endometriosis; Skor 1 = endometriosis. Kelompok infertilitas juga dibagi menjadi dua, yaitu: Skor 0 = subur; Skor 1 = infertil. Analisis data menggunakan uji *Chi-Square* untuk melihat hubungan antara endometriosis dengan kejadian infertilitas di RSUD Dr. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Uji statistik dilakukan pada derajat

kepercayaan 95% dengan $\alpha=0,05$. Hasil uji bermakna bila nilai $p<0,05$.

Penelitian ini telah mendapatkan izin dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Malahayati berdasarkan surat keterangan persetujuan etik nomor 3969/EC/KEP-

UNMAL/VIII/2023. Penelitian ini juga mendapat izin dari Komite Etik Penelitian RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung berdasarkan nomor surat persetujuan etik 010/KEPK-RSUDAM/XI/2023.

HASIL

Pada tabel 1 didapatkan data analisis univariat berdasarkan kelompok endometriosis dan kejadian infertilitas

yang menjadi sampel pada penelitian di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

Tabel 1. Hasil Analisis Univariat

Variabel	Kategori	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Endometriosis	Non-endometriosis	29	54,7
	Endometriosis	24	46,3
	Total	53	100
Infertilitas	Subur	22	41,5
	Infertilitas	31	58,5
	Total	53	100

Berdasarkan data tabel 1 di atas dapat dilihat distribusi dari frekuensi endometriosis dari kriteria sampel yang terdaftar di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dari periode 01 Januari 2017 sampai 31 Desember 2022 yaitu sebanyak 53 kasus. Dari keseluruhan kasus didapatkan pasien yang terdiagnosis endometriosis memperoleh hasil sebanyak 29 sampel (54,7%) kasus.

Sedangkan untuk pasien yang terdiagnosis non-endometriosis terdapat 24 sampel (46,3%) kasus. Pada kelompok kejadian infertilitas didapatkan 31 pasien wanita (58,5%) kasus yang terdaftar mengalami subur dengan diagnosis klinis dan kriteria penilain berupa riwayat alat kontrasepsi dan riwayat kehamilan. Sementara untuk pasien wanita yang mengalami infertil terdapat 22 pasien (41,5%) kasus.

Tabel 2. Hasil Uji Chi-Square

Endometriosis	Infertilitas				Total		P-Value
	Subur		Infertil		n	%	
	n	%	n	%			
Non-Endometriosis	12	22,6	12	22,6	24	45,3	0,389
Endometriosis	19	35,8	10	18,9	29	54,7	
Total	31	58,5	22	41,5	53	100,0	

Berdasarkan tabel 2 dapat dilihat riwayat pasien endometriosis dan yang dicurigai endometriosis dari 53 pasien di Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dari periode 01 Januari 2017 sampai dengan 31 Desember 2022. Didapatkan hasil sampel yang mengalami endometriosis dengan infertilitas sebanyak 10 sampel (18,9%) kasus, dan kelompok

endometriosis dengan subur sebanyak 19 pasien (35,8%) kasus. Sedangkan kelompok non-endometriosis yang infertil terdapat 12 sampel (22,6%) kasus, dan kelompok non-endometriosis yang subur sebanyak 12 sampel (22,6%). Hasil uji statistik *Chi-Square* didapatkan nilai P-Value sebanyak 0,389 yang memiliki nilai signifikansi di atas Alpa 0,05 nilainya, hal ini menunjukkan bahwa

tidak terdapat hubungan yang signifikan antara endometriosis dengan kejadian infertilitas.

PEMBAHASAN

Penelitian ini membagi endometriosis menjadi dua kelompok yaitu kelompok endometriosis yaitu pasien wanita yang terdiagnosis klinis endometriosis dan kelompok non endometriosis yaitu pasien wanita yang terdiagnosis klinis non endometriosis. Pada hasil penelitian ini didapatkan sampel yang mengalami endometriosis dengan infertilitas sebanyak 10 sampel (18,9%) kasus, dan kelompok endometriosis dengan subur sebanyak 19 pasien (35,8%) kasus. Sedangkan kelompok non-endometriosis yang infertil terdapat 12 sampel (22,6%) kasus, dan kelompok non-endometriosis yang subur sebanyak 12 sampel (22,6%). Hasil ini memperlihatkan bahwa angka endometriosis di RSUD Dr. H. Abdoel Moeloek Periode 01 Januari 2017 sampai 31 Desember 2022.

Pembagian kelompok ini juga dilakukan oleh penelitian yang dilakukan oleh (Safdarian et al., 2018) yang membagi kelompok sampel menjadi dua, yaitu kelompok endometriosis dan non-endometriosis yang terdiri dari 32 pasien. Sebuah studi kohort yang dilakukan oleh (Metzemaekers et al., 2021) dengan total sampel 503, yang terdiri dari 191 pada kelompok endometriosis dan 312 pada kelompok non-endometriosis, pada penelitian oleh (Metzemaekers et al., 2021) juga memasukan usia sebagai karakteristik sampel, hanya saja dalam pengkelompokannya ada perbedaan yaitu hanya membagi dua kelompok saja <35 tahun dan >35 tahun, sedangkan pada penelitian ini membagi usia kelompok berdasarkan WUS.

Penelitian yang dilakukan oleh (Marino et al., 2009) membandingkan wanita dengan berbagai pekerjaan, untuk menilai peningkatan risiko endometriosis pada wanita. Hasil menunjukkan bahwa ada peningkatan risiko endometriosis dikaitkan dengan pekerjaan sebagai pramugari dan petugas Kesehatan menunjukkan mungkin ada risiko endometriosis yang

terkait pada wanita dengan pekerjaan tersebut. Sedangkan pendapatan dan Pendidikan tidak menunjukkan adanya risiko endometriosis (Marino et al., 2009).

Hasil penelitian ini memiliki kesamaan dengan penelitian yang dilakukan oleh (Wahyuni, 2008) dengan desain penelitian Meta-Analysys yang mana pada penelitian ini menyatakan hasilnya mekanisme infertilitas yang disebabkan oleh endometriosis masih belum jelas (Wahyuni, 2008). Namun hasil yang berbeda didapatkan pada penelitian yang dilakukan oleh (Octavianny, 2017) yang menyatakan dari 100 sampel, terdapat hubungan yang signifikan antara kista endometriosis dengan kejadian infertilitas ($p=0,00$) dan pasien dengan kista endometriosis memiliki risiko 8,08 kali lebih besar terhadap kejadian infertilitas.

Hasil penelitian ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh (Hodgson et al., 2020) yang menunjukkan peningkatan peluang kehamilan pada 2.245 wanita dengan infertilitas terkait endometriosis, Wanita dengan endometriosis memiliki risiko infertilitas 1,63 kali lebih tinggi. Sebuah studi retrospektif terhadap 1.282 pasien bedah di Institut Infertilitas yang dilakukan oleh (Ashrafi et al., 2016). Iran antara tahun 2011 dan 2013 dievaluasi dengan laparaskopi. Dari jumlah tersebut, terdapat 341 perempuan infertil dengan endometriosis (kasus) dan 332 perempuan infertil dengan panggul normal pada kelompok pembandingan, dari studi ini memiliki kesamaan pada standar diagnosis untuk karakter sampel hanya saja pada penelitian yang dilakukan oleh peneliti bukan hanya laparaskopi tapi juga USG, MRI, dan Lab.

Pada penelitian yang dilakukan oleh (El-Hadad et al., 2023) dengan tujuan mencari hubungan pengalaman menstusasi dini dan endometriosis, yang

tentunya usia menache dijadikan sebagai salah satu karakteristik sampel, dalam pengkelompokannya terdapat tiga kelompok (saat menache, 2-3 tahun setelah menache, >3 tahun setelah menarche). Disini ada perbedaan dengan penelitian ini yang mana hanya menggunakan usia saat menache.

Pada hasil penelitian yang dilakukan oleh (Bonavina & Taylor, 2022) menyatakan hasilnya mekanisme yang terlibat dalam infertilitas terkait endometriosis masih belum sepenuhnya dipahami dan kondisi ini bersifat multifaktorial yang mana disini dapat ditarik kesimpulan bahwasanya terdapat kesamaan hasil (Bonavina & Taylor, 2022). Pada hasil indentifikasi yang dilakukan oleh (Prescott et al., 2016) didapatkan wanita dengan endometriosis memiliki peningkatan risiko insiden infertilitas sebesar 2 kali lipat dibandingkan dengan wanita tanpa endometriosis. Pada penelitian ini tidak hanya menilai hubungan endometriosis dengan infertilitas saja, akan tetapi juga meneliti risiko infertilitas baik yang primer maupun sekunder. Hasil menunjukkan wanita dengan infertilitas primer, 50% menjadi subur setelah diagnosis endometriosis, dan diantara semua wanita dengan endometriosis 83% menjadi subur pada usia 40 tahun, sedangkan analisis data yang berfokus untuk melihat hubungan endometriosis dengan infertilitas hanya dilakukan pada wanita usia <35 tahun (Prescott et al., 2016).

Penelitian ini membagi subjek penelitian pada kelompok infertil dan subur. Hasil penelitian ini mendapatkan subjek dengan kategorik infertile sebagai subjek terbanyak sebanyak 31 pasien (58,5%) kejadian dan subjek yang subur didapatkan sebanyak 22 pasien (41,5%) kejadian. Infertilitas mengacu pada keinginan pria dan wanita untuk memiliki anak, hidup bersama selama lebih dari 12 bulan dengan kehidupan seks normal, dan tidak memiliki alat kontrasepsi tanpa kehamilan. Infertilitas pada wanita biasanya disebabkan oleh infeksi saluran reproduksi. Secara keseluruhan, 50% infertilitas disebabkan oleh laki-laki. Secara individual, 20 hingga 30%

infertilitas terjadi semata-mata karena faktor pria (Vander Borgh & Wyns, 2018).

Penyelidikan klinis yang dilakukan oleh (Wang et al., 2022b) menunjukkan bahwa prevalensi infertilitas meningkat dari tahun ke tahun dan pasien cenderung lebih muda, yang dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti usia subur, pekerjaan, penyalahgunaan obat-obatan, pencemaran lingkungan, infeksi seksual, dan kebiasaan hidup (Wang et al., 2022b). Disini memiliki kesamaan dalam penentuan karakteristik sampel penelitian.

Sebagian besar penelitian saat ini terbatas pada institusi individual atau ukuran sampel yang lebih kecil seperti investigasi kota, distrik, dan kabupaten tertentu. Data Laporan Survei Infertilitas Tiongkok tahun 2015 menunjukkan bahwa angka kejadian infertilitas di Tiongkok telah mencapai 15% kasus (Wang et al., 2022a).

Pada penelitian yang dilakukan oleh (Zhang et al., 2023) membagi kelompok infertilitas pada wanita menjadi dua kelompok, yaitu: kelompok infertilitas dan subur. Dari 516 sampel yang di teliti terdapat prevalensi infertilitas sebesar 10,66%. Walaupun memiliki perbedaan besar sampel akan tetapi penelitian yang dilakukan oleh (Zhang et al., 2023) ini memiliki kesamaan dalam pembagian kelompok pada infertilitas. Penelitian yang dilakukan oleh (Zhou et al., 2018) memaparkan tingkat Pendidikan yang rendah, pekerjaan, siklus menstruasi tidak teratur, volume darah menstruasi ringan, riwayat servitis, endometriosis, keguguran, dan riwayat operasi merupakan factor risiko dari infertilitas (Zhou et al., 2018).

Sebuah studi yang dilakukan oleh (Bulleteri et al., 2010) menyatakan wanita dengan endometriosis mungkin memiliki kelainan endokrin dan ovulasi, termasuk sindrom folikel luteinized unruptured, gangguan folikulogenesis, cacat feses luteal, dan lonjakan hormone luteining (LH) premature atau multiple yang dapat menyebabkan infertilitas pada wanita, akan tetapi hubungan endometriosis dengan infertilitas masih kecil setelah

dilakukan uji coba terkontrol pada sampel. Hubungan endometriosis dengan infertilitas masih diperdebatkan, akan tetapi dari teori patofisiologinya endometriosis bisa mempengaruhi sekitar 5% populasi umum (Witz & Burns, 2002). Nilai signifikan yang menyatakan tidak adanya berhubungan antara endometriosis dengan infertilitas telah dinyatakan pada penelitian ini, hal ini dikarenakan lebih banyak wanita subur pada penderita endometriosis dibandingkan wanita infertil pada penderita endometriosis.

Hasil uji statistik pada penelitian ini didapatkan nilai P sebesar 0,389 ($P > 0,05$), maka H_0 diterima dan H_a ditolak yang artinya tidak terdapat hubungan antara endometriosis dengan kejadian infertilitas di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Endometriosis merupakan kelainan yang menyerang wanita usia reproduksi sehingga menimbulkan masalah nyeri dan infertilitas. Meskipun hubungan antara infertilitas dan endometriosis masih kontroversial, hal ini diakui secara klinis dan didukung oleh banyak penelitian (Filip et al., 2020).

Meskipun endometriosis sering dikaitkan dengan infertilitas, mekanisme yang mendasari kondisi ini masih belum diketahui sepenuhnya. Beberapa penelitian telah dilakukan untuk menjelaskan pertanyaan ini, dan penulis telah menyarankan mekanisme berbeda yang berpotensi terlibat dalam gangguan infertilitas, termasuk kondisi anatomi dan lingkungan mikro yang mungkin berdampak negatif terhadap perolehan kompetensi oosit, pembuahan sel telur, transportasi zigot di dalam tuba, dan implantasi embrio (Broi et al., 2019).

Pada kasus penyakit lanjut (rAFS "American Society for Reproductive Medicine" III dan IV), perubahan anatomi saluran reproduksi seperti perlengketan peritubal dan periovarium serta distorsi panggul diindikasikan sebagai faktor pembatas, yang dapat mengganggu penangkapan oosit oleh fimbriae, perjalanannya melalui tuba, serta serta interaksi gamet dan jalur embrio menuju rongga rahim. Cadangan ovarium juga diperkirakan lebih kecil

pada wanita dengan endometriosis lanjut, terutama pada kasus endometrioma. Dalam hal ini, beberapa penulis berpendapat bahwa endometrioma ovarium sendiri dapat mempengaruhi cadangan ovarium. Jaringan ovarium diyakini dapat menjadi sasaran zat beracun yang terkandung dalam endometrioma, yang dapat berdifusi ke jaringan di sekitarnya dan berujung pada berkurangnya cadangan ovarium. Di sisi lain, beberapa peneliti percaya bahwa perawatan bedah endometrioma menyebabkan kerusakan pada jaringan ovarium, sehingga menyebabkan rendahnya jumlah folikel (Cranney et al., 2017).

Infertilitas yang terjadi pada wanita dengan endometriosis dini (rAFS I dan II), dimana tidak terdapat distorsi anatomi panggul, menimbulkan pertanyaan tentang keterlibatan mekanisme lain dalam penurunan kesuburan pada pasien dengan penyakit tersebut. Dalam hal ini, diyakini bahwa lingkungan mikro peritoneum, folikuler, dan endometrium mengalami perubahan pada wanita-wanita ini, yang mengakibatkan kerusakan pada folikulogenesis, ovulasi, kualitas oosit, penerimaan endometrium, dan bahkan fungsi sperma (Broi et al., 2019). Pada sebuah penelitian yang dilakukan oleh (Tanbo & Fedorcsak, 2017a) didapatkan hasil endometriosis dapat mengganggu kesuburan melalui berbagai jalur, termasuk peradangan peritoneum dan gangguan endokrin, yang mengganggu fungsi ovarium dan pada akhirnya menurunkan kompetensi oosit. Walau pada penelitian (Tanbo & Fedorcsak, 2017b) menyatakan bahwasanya endometriosis tidak memiliki hubungan yang bermakna terhadap infertilitas (Tanbo & Fedorcsak, 2017b).

Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh (Moen & Schei, 1997) dengan studi Cross-Sectional untuk memperkirakan prevalensi dan kejadian endometriosis pada wanita Norwegia berusia 40 hingga 42 tahun, dari 5139 perempuan sebagai populasi dan 4034 perempuan menjadi sampel, didapatkan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan yang ditemukan antara

endometriosis dengan infertilitas (Moen & Schei, 1997). Hasil penelitian tersebut sejalan dengan hasil penelitian ini walau ada perbedaan besar populasi dan sampel, karena dipengaruhi besar wilayah penelitian. Pada penelitian lain yang dilakukan oleh (Prescott et al., 2016) dengan studi kohort prospektif terhadap 58,427 perawat wanita pramenopause yang menikah dan berusia <40 tahun dari tahun 1989 hingga 2005, didapatkan hasil yang menyatakan tidak ada hubungan antara endometriosis dengan kejadian infertilitas. Hal ini sejalan dengan hasil dari penelitian ini walau berbeda sampel dan desain penelitian.

Temuan (Vercellini, Consonni, et al., 2014) dengan desain penelitian tinjauan sistematik dan meta-analisis yang bertujuan melihat hasil IVF (In Vitro Fertilization) pada wanita dengan gejala endometriosis memiliki penurunan kemungkinan kehamilan klinis sebesar 28% dan dua kali lipat mengalami keguguran, temuan ini menunjukkan bahwa endometriosis berhubungan dengan infertilitas (Vercellini, Consonni, et al., 2014). Penelitian yang dilakukan oleh (Fuldeore & Soliman, 2016) pada wanita di Amerika Serikat yang bertujuan untuk memperkirakan prevalensi diagnosis endometriosis di Amerika Serikat, dengan pengambilan data dengan cara survei Cross-Sectional online terhadap perempuan berusia 18-49 tahun, dan didapatkan bahwasanya endometriosis menjadi faktor risiko infertilitas sebesar 5,4 kali lebih besar. Hasil pada penelitian tersebut memiliki nilai faktor risiko yang lebih besar dari hasil penelitian ini, akan tetapi sama-sama menyatakan bahwasanya endometriosis menjadi salah satu faktor risiko infertilitas. Perbedaan hasil pada penelitian ini dengan penelitian (Fuldeore & Soliman, 2016) dikarenakan prevalensi endometriosis dikalangan wanita Amerika cukup besar sedangkan di Indonesia khususnya di Provinsi Lampung masih relatif kecil jika dibandingkan dengan Amerika.

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh (Ferrell et al., 2020) menyatakan endometriosis adalah

penyakit yang menyerang sebagian besar wanita usia reproduksi. Hal ini dapat menyebabkan nyeri panggul kronis dan dikaitkan dengan subfertilitas. Namun, peluang keberhasilan kehamilan tidak meningkat seiring dengan setiap operasi endometriosis, dan bahkan mungkin hanya menunda perawatan kesuburan dengan menggunakan teknologi reproduksi berbantuan (Ferrell et al., 2020). Penelitian lain menyatakan Sekitar 30% hingga 50% wanita yang didiagnosis endometriosis juga mengalami masalah infertilitas. Dua puluh lima persen hingga 50% wanita yang didiagnosis dengan infertilitas juga menderita endometriosis, namun endometriosis mungkin tidak cukup parah untuk menjadi etiologi utama infertilitas (Evans & Decherney, 2017).

Pada penelitian dengan metode eksperimen dan tikus betina C57BL/6 berusia dua bulan yang dilakukan oleh (Bilotas et al., 2015), didapatkan hasil tingkat kehamilan menurun pada tikus dengan endometriosis, namun tidak ada perbedaan yang signifikan dalam tingkat resorpsi. Angka kehamilan berkurang pada model tikus endometriosis ini. Kadar IL-2 yang meningkat pada cairan peritoneum tikus dengan endometriosis menunjukkan peran sitokin ini pada infertilitas yang berhubungan dengan penyakit ini. Ukuran lesi endometriotik meningkat pada tikus hamil, namun kehamilan memiliki efek menguntungkan pada lesi dengan mengurangi proliferasi sel dan meningkatkan apoptosis, desidualisasi, dan nekrosis (Bilotas et al., 2015).

Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh (Holoch & Lessey, 2010) membahas bukti terkini dan mekanisme yang diusulkan mengenai bagaimana endometriosis berdampak buruk pada kesuburan yaitu menunjukkan betapa parahnya penyakit ini dapat menyebabkan kemandulan. Anatomi panggul menjadi terdistorsi dan kesuburan berkurang akibat gangguan mekanis seperti perlengketan panggul. Gangguan ini mengganggu pelepasan atau pengambilan oosit, mengubah motilitas sperma, menyebabkan gangguan kontraksi miometrium, serta

mengganggu pemuatan dan transportasi embrio (Holoch & Lessey, 2010).

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Zhou et al (2018), dengan studi Cross-Sectional berbasis populasi. Para peneliti tersebut melakukan pendekatan terhadap 25,270 pasangan di delapan provinsi/kota di Tiongkok, dan 18,571 diantaranya diwawancarai. Dalam penelitian tersebut didapatkan hasil endometriosis menjadi salah satu faktor risiko pada wanita infertil usia reproduksi, dengan nilai angka kejadian sebanyak 3,1% dari total kejadian (Zhou et al., 2018).

Endometriosis adalah kelainan reproduksi wanita yang ditandai dengan pertumbuhan sel dan jaringan rahim di tempat yang jauh. Sekitar 2-10% wanita mengalami kondisi ini pada usia reproduksi, 35-50% di antaranya mengalami masalah kesuburan atau nyeri. Sampai saat ini, belum ada metode pasti untuk diagnosis dini dan pengobatannya, selain prosedur bedah dan pemindaian. Sulit untuk mengidentifikasi penyakit ini sejak awal, kecuali jika terdapat gejala seperti infertilitas dan/atau nyeri. Menentukan mekanisme yang terlibat dalam patogenesisnya sangat penting, tidak hanya untuk membuka jalan bagi identifikasi dini, namun juga untuk pengelolaan penyakit dan pengembangan strategi pengobatan yang tidak terlalu invasif namun berhasil. Endometriosis ditandai dengan proliferasi sel, penyebaran, penghindaran pengawasan imun, dan metastasis invasif (Kapoor et al., 2021).

KESIMPULAN

Kejadian infertilitas di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung terdapat 22 pasien (41,5 %) kasus baik yang infertil primer maupun sekunder dilihat dari riwayat kontrasepsi dan riwayat hamil serta riwayat melahirkan dengan selamat. Tidak terdapat hubungan antara endometriosis dengan kejadian infertilitas (*P-Value* 0,389) di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

DAFTAR PUSTAKA

- Anggraini, M. (2019). Karakteristik Penderita Endometriosis diruang rawat inap RSUD RSUD Dr . H . Abdul Moeloek Bandar Lampung Priode Januari 2011-Desember 2013. *Jurnal Medika Malahayati*, 3(1), 50-54. <http://ejournalmalahayati.ac.id/index.php/medika/article/viewFile/2002/1261>
- Ashrafi, M., Sadatmahalleh, S. J., Akhoond, M. R., & Talebi, M. (2016). Evaluation of Risk Factors Associated with Endometriosis in Infertile Women. *International Journal of Fertility & Sterility*, 10(1), 11-21. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2016.4763>
- Bandar Lampung, D. K. (2022). Profil Kesehatan Kota Bandar Lampung 2022.
- Bennett, L. R., Wiweko, B., Hinting, A., Adnyana, I. P., & Pangestu, M. (2012). Indonesian infertility patients' health seeking behaviour and patterns of access to biomedical infertility care: An interviewer administered survey conducted in three clinics. *Reproductive Health*, 9(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1742-4755-9-24>
- Bilotas, M. A., Olivares, C. N., Ricci, A. G., Baston, J. I., Bengochea, T. S., Meresman, G. F., & Barañao, R. I. (2015). Interplay between Endometriosis and Pregnancy in a Mouse Model. *PloS One*, 10(4), e0124900. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124900>
- Bonavina, G., & Taylor, H. S. (2022). Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Frontiers in Endocrinology*, 13(October), 1-27. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1020827>
- Broi, M. G. Da, Ferriani, R. A., & Navarro, P. A. (2019). Ethio-pathogenic mechanisms of endometriosis-related infertility. *JBRA Assisted Reproduction*, 23(3), 273-280.

- <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20190029>
- Bulletti, C., Coccia, M. E., Battistoni, S., & Borini, A. (2010). Endometriosis and infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 27(8), 441–447.
<https://doi.org/10.1007/s10815-010-9436-1>
- Burjiah, A. R. (2022). Vitamin D inhibited endometriosis development in mice model through interleukin-17 modulation. 12, 956–964.
<https://doi.org/10.5455/OVJ.2022.v12.i6.23>
- Bustami, A., Lestari, W. P., Hayuningrum, C. F., Wuyung, P. E., Wibowo, H., & Natadisastra, R. M. (2020). The anti-inflammatory effect of octyl gallate through inhibition of nuclear factor- κ B (NF- κ B) pathway in rat endometriosis model. *Journal of Reproduction and Infertility*, 21(3), 169–175.
- Cranney, R., Condous, G., & Reid, S. (2017). An update on the diagnosis, surgical management, and fertility outcomes for women with endometrioma. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 96(6), 633–643.
<https://doi.org/10.1111/aogs.13114>
- El-Hadad, S., Lässer, D., Sachs, M.-K., Schwartz, A. S. K., Haeblerlin, F., von Orelli, S., Eberhard, M., & Leeners, B. (2023). Dysmenorrhea in adolescents requires careful investigation of endometriosis-an analysis of early menstrual experiences in a large case-control study. *Frontiers in Reproductive Health*, 5, 1121515.
<https://doi.org/10.3389/frph.2023.1121515>
- Eldafira, E., Prasasty, V. D., Abinawanto, A., Syahfirdi, L., & Pujiyanto, D. A. (2021). Polymorphisms of estrogen receptor- α and estrogen receptor- β genes and its expression in endometriosis. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 18(1), 91–95.
<https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2019.94914>
- Evans, M. B., & Decherney, A. H. (2017). Fertility and Endometriosis. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 60(3), 497–502.
<https://doi.org/10.1097/GRF.000000000000295>
- F Angelina, C., & Wulandari, R. (2017). Faktor Yang Berpengaruh Terhadap Kejadian Infertilitas Sekunder Pada Wanita Usia Subur (WUS) Di Kecamatan Rawa Pitu Kabupaten Tulang Bawang. 6, 30–35.
- Ferrell, K., Rohlf, A., Hansen, K., & Von Wald, T. (2020). Endometriosis and Infertility. *South Dakota Medicine: The Journal of the South Dakota State Medical Association*, 73(8), 350–355.
- Filip, L., Duică, F., Prădatu, A., Crețoiu, D., Suci, N., Crețoiu, S. M., Predescu, D.-V., Varlas, V. N., & Voinea, S.-C. (2020). Endometriosis Associated Infertility: A Critical Review and Analysis on Etiopathogenesis and Therapeutic Approaches. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 56(9).
<https://doi.org/10.3390/medicina56090460>
- Fuldeore, M. J., & Soliman, A. M. (2016). Prevalence and Symptomatic Burden of Diagnosed Endometriosis in the United States: National Estimates from a Cross-Sectional Survey of 59,411 Women. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 82(5), 453–461.
<https://doi.org/10.1159/000452660>
- Hodgson, R. M., Lee, H. L., Wang, R., Mol, B. W., & Johnson, N. (2020). Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 113(2), 374–382.e2.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.031>
- Holoch, K. J., & Lessey, B. A. (2010). Endometriosis and infertility. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 53(2), 429–438.
<https://doi.org/10.1097/GRF.0b013e3181db7d71>

- Indarwati, I., Budihastuti, U. R., & Dewi, Y. L. R. (2017). Analysis of Factors Influencing Female Infertility. *Journal of Maternal and Child Health*, 02(02), 150–161. <https://doi.org/10.26911/thejmch.2017.02.02.06>
- JAMHARIYAH, J., DIAN, D., & SASMITO, L. (2022). Obesitas Dengan Kejadian Infertilitas Pada Wanita Usia Subur. *HEALTHY: Jurnal Inovasi Riset Ilmu Kesehatan*, 1(2), 121–131. <https://doi.org/10.51878/healthy.v1i2.1246>
- Kacem-Berjeb, K., Braham, M., Massoud, C. Ben, Hannachi, H., Hamdoun, M., Chtourou, S., Debbabi, L., Bouyahia, M., Fadhlou, A., Zhioua, F., Feki, A., Chakroun, N., & Bahri, O. (2023). Does Endometriosis Impact the Composition of Follicular Fluid in IL6 and AMH? A Case-Control Study. *Journal of Clinical Medicine*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/jcm12051829>
- Kapoor, R., Stratopoulou, C. A., & Dolmans, M.-M. (2021). Pathogenesis of Endometriosis: New Insights into Prospective Therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21). <https://doi.org/10.3390/ijms222111700>
- Kim, M. R., Chapron, C., Römer, T., Aguilar, A., Chalermchockcharoenkit, A., Chatterjee, S., Dao, L. T. A., Fong, Y. F., Hendarto, H., Hidayat, S. T., Khong, S. Y., Ma, L., Kumar, P., Primariawan, R. Y., Siow, A., Sophonsritsuk, A., Devi Thirunavukarasu, R., Thuong, B. C., & Yen, C. F. (2022). Clinical Diagnosis and Early Medical Management for Endometriosis: Consensus from Asian Expert Group. *Healthcare (Switzerland)*, 10(12), 1–14. <https://doi.org/10.3390/healthcare10122515>
- Liang, S., Chen, Y., Wang, Q., Chen, H., Cui, C., Xu, X., Zhang, Q., & Zhang, C. (2021). Prevalence and associated factors of infertility among 20–49 year old women in Henan Province, China. *Reproductive Health*, 18(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01298-2>
- Marino, J. L., Holt, V. L., Chen, C., & Davis, S. (2009). Lifetime occupational history and risk of endometriosis. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 35(3), 233–240. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1317>
- Mascarenhas, M. N., Flaxman, S. R., Boerma, T., Vanderpoel, S., & Stevens, G. A. (2012). National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLoS Medicine*, 9(12), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001356>
- Metzemaekers, J., Lust, E., Rhemrev, J., Van Geloven, N., Twijnstra, A., Van Der Westerlaken, L., & Jansen, F. W. (2021). Prognosis in fertilisation rate and outcome in IVF cycles in patients with and without endometriosis: a population-based comparative cohort study with controls. *Facts, Views & Vision in ObGyn*, 13(1), 27–34. <https://doi.org/10.52054/FVVO.13.1.007>
- Moen, M. H., & Schei, B. (1997). Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 76(6), 559–562. <https://doi.org/10.3109/00016349709024584>
- Muharam, R., Bustami, A., Mansur, I. G., Jacob, T. Z., Giustiniani, J., Schiavon, V., & Bensussan, A. (2022). Cytotoxic activity of peripheral blood mononuclear cells in patients with endometriosis: A cross-sectional study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*, 20(8), 691–700. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v20i8.11758>

- Muharam, R., Febri, R. R., Mutia, K., Iffanolida, P. A., Maidarti, M., Wiweko, B., & Hestiantoro, A. (2023). Down-Regulation of miR-93 Negatively Correlates with Overexpression of VEGFA and MMP3 in Endometriosis: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Fertility and Sterility*, 17(1), 28–33. <https://doi.org/10.22074/IJFS.2022.543884.1233>
- Octavianny, A. (2017b). Infertilitas di RSUD Tugurejo Semarang Dan RSUD Kota Semarang. 1–69. <http://repository.unimus.ac.id/210/>
- Parasar, P., Ozcan, P., & Terry, K. (2017). Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis, and Clinical Treatment. *Current Obstetri Gynecology Reproduction*, 6(1), 34–41. <https://doi.org/10.1007/s13669-017-0187-1>. Endometriosis
- Prescott, J., Farland, L. V, Tobias, D. K., Gaskins, A. J., Spiegelman, D., Chavarro, J. E., Rich-Edwards, J. W., Barbieri, R. L., & Missmer, S. A. (2016). A prospective cohort study of endometriosis and subsequent risk of infertility. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 31(7), 1475–1482. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew085>
- Safdarian, L., Ghalandarpour Attar, S. N., Aleyasin, A., Aghahosseini, M., Sarfjoo, F. S., & Hosseinimousa, S. (2018). Investigation of anti-mullerian hormone (AMH) level and ovarian response in infertile women with endometriosis in IVF cycles. *International Journal of Reproductive Biomedicine*, 16(11), 719–722.
- Sapkota, Y., Fassbender, A., Bowdler, L., Fung, J. N., Peterse, D., Dorien, O., Montgomery, G. W., Nyholt, D. R., & D’Hooghe, T. M. (2015). Independent replication and meta-analysis for endometriosis risk loci. *Twin Research and Human Genetics*, 18(5), 518–525. <https://doi.org/10.1017/thg.2015.61>
- Szamatowicz, M., & Szamatowicz, J. (2020). Proven and unproven methods for diagnosis and treatment of infertility. *Advances in Medical Sciences*, 65(1), 93–96. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2019.12.008>
- Szkodziak, F., Krzyżanowski, J., & Szkodziak, P. (2020). Psychological aspects of infertility. A systematic review. *The Journal of International Medical Research*, 48(6), 300060520932403. <https://doi.org/10.1177/0300060520932403>
- Tanbo, T., & Fedorcsak, P. (2017a). Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 96(6), 659–667. <https://doi.org/10.1111/aogs.13082>
- Tomassetti, C., Johnson, N. P., & Petrozza, J. (2021). Tomassetti, C., Johnson, N. P., & Petrozza, J. (2021). No Title. *An International Terminology for Endometriosis*, 2021, 4, 1–10. No Title. *An International Terminology for Endometriosis*, 2021, 4, 1–10.
- Vander Borght, M., & Wyns, C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clinical Biochemistry*, 62, 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
- Vercellini, P., Consonni, D., Dridi, D., Bracco, B., Frattaruolo, M. P., & Somigliana, E. (2014). Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 29(5), 964–977. <https://doi.org/10.1093/humrep/d eu041>
- Wahyuni, A. (2008). Endometriosis Dan Infertilitas Endometriosis and Infertility. *V*, 8(1), 66–68. <https://journal.umy.ac.id/index.php/mm/article/view/1647>

- Wang, L., Zhu, Y., Wang, T., Xu, X., Tang, Q., Li, J., Wang, Y., Hu, W., & Wu, W. (2022a). Feasibility analysis of incorporating infertility into medical insurance in China. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 967739. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.967739>
- Witz, C. A., & Burns, W. N. (2002). Endometriosis and infertility: is there a cause and effect relationship? *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 53 Suppl 1, 2-11. <https://doi.org/10.1159/000049418>
- Zhang, W., Cui, Y., & Liu, J. (2023). The association between aldehydes exposure and female infertility: A cross-sectional study from NHANES. *Medicine*, 102(25), e33849. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000033849>
- Zhou, Z., Zheng, D., Wu, H., Li, R., Xu, S., Kang, Y., Cao, Y., Chen, X., Zhu, Y., Xu, S., Chen, Z.-J., Mol, B. W., & Qiao, J. (2018). Epidemiology of infertility in China: a population-based study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 125(4), 432-441. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14966>