

ABSTRAK

Pendahuluan : Andrografolide adalah senyawa yang dapat berperan meningkatkan fungsi sistem pertahanan tubuh sebagai antiinflamasi. Aktifitas TNF- α , IL 17A, menjadi lingkungan mikro yang ideal untuk pertumbuhan endometriosis sehingga memicu makrofag M2 berperan mendorong perkembangan endometriosis sehingga makrofag M1 tidak dapat menghambat pertumbuhan endometriosis dan terbentuknya angiogenesis endometriosis pada peritoneum yang menyebabkan ekspresi VEGF-A, P53 dan Ki67 meningkat.

Tujuan : Membuktikan andrografolide terhadap sistem imun pada cairan peritoneum dan luas pertumbuhan jaringan endometriosis pada mencit BALB/C setelah 7 hari pemberian terapi dibandingkan terapi standar dan tanpa terapi.

Metode Penelitian :

Penelitian ini merupakan studi eksperimental laboratorik dengan desain posttest-only control group menggunakan 42 ekor mencit betina galur BALB/c yang dibagi ke dalam enam kelompok (kontrol negatif, kontrol positif endometriosis, serta beberapa kelompok perlakuan andrografolide dengan variasi dosis). Model endometriosis dibuat melalui induksi jaringan endometrium secara intraperitoneal, kemudian hewan diberikan intervensi sesuai kelompoknya selama periode tertentu. Data yang dikumpulkan meliputi kadar sitokin inflamasi TNF- α dan IL-17A yang diukur dengan metode ELISA, ekspresi VEGF-A, P53, dan Ki67 yang dianalisis melalui pemeriksaan imunohistokimia dengan penilaian skor IRS, penentuan rasio makrofag M1/M2 sebagai indikator polarisasi imun, serta pengukuran luas lesi endometriosis secara histomorfometrik. Seluruh data kuantitatif dianalisis secara statistik untuk membandingkan perbedaan antar kelompok guna menilai efek imunomodulator andrografolide terhadap jalur inflamasi, angiogenesis, apoptosis, dan proliferasi pada model endometriosis. Mencit pada kelompok N (normal), kontrol normal (KN) endometriosis tanpa terapi, kontrol positif (KP) endometriosis+dienogest, kelompok (P1) endometriosis dan andrografolide 0,05 mg/Kg BB, kelompok (P2) endometriosis + andrographolde 0,1 mg/Kg BB, kelompok (P3) endometriosis + andrographolde 0,2 mg/Kg BB.

Hasil : Dari hasil pemeriksaan kelompok yang mendapatkan andrografolide mempunyai kadar TNF- α yang lebih rendah dan IL-17A lebih tinggi dibandingkan kelompok positif dan jumlah M1 lebih banyak dibandingkan M2 pada kelompok yang mendapatkan andrografolide dibandingkan KP dengan lesi endometriosis yang lebih sempit dibanding kelompok KN. Ekspresi Ki67 dan P53 dinilai menggunakan imunohistokimia dan skor Immuno Reactive Score (IRS). Hasil menunjukkan adanya kecenderungan penurunan ekspresi Ki67 dan P53 pada kelompok andrografolide, terutama dosis tertinggi,

Kesimpulan :

Penelitian ini membuktikan bahwa pemberian andrografolide pada mencit model endometriosis memberikan efek imunomodulator yang signifikan melalui penurunan kadar TNF- α dan ekspresi VEGF-A, peningkatan rasio makrofag M1/M2, serta penurunan ekspresi Ki67 yang berujung pada berkurangnya luas lesi endometriosis. Peningkatan IL-17A yang ditemukan dalam penelitian ini diinterpretasikan sebagai bagian dari modulasi respons imun adaptif yang mendukung pergeseran mikroenvironment lesi menuju kondisi yang kurang mendukung angiogenesis dan proliferasi. Penurunan ekspresi P53 mencerminkan berkurangnya stres seluler dan aktivitas proliferasi patologis pada jaringan endometriotik. Secara keseluruhan, andrografolide bekerja melalui jalur inflamasi–angiogenesis–proliferasi yang terintegrasi, sehingga berpotensi menjadi kandidat agen terapeutik berbasis imunomodulasi dalam pengendalian progresivitas endometriosis pada tahap pra-klinik.

Andrografolide secara efektif mencegah perkembangan endometriosis dengan merestrukturisasi lingkungan imun di peritoneum. Penekanan kadar TNF- α dan kadar IL-17A, membuat makrofag untuk mengubah ratio M1 terhadap M2. Perubahan imunologis ini menyebabkan lesi yang lebih kecil dan menurunkan ekspresi penanda angiogenesis VEGF-A dan penanda proliferasi P53 dan Ki-67. Temuan ini mendukung Andrografolide sebagai pengobatan imunomodulator yang menjanjikan untuk endometriosis.

Kata kunci : Andrografolide, Endometriosis, Cairan peritoneum, Makrofag.

ABSTRACT

Introduction: Andrografolide is a compound that can enhance the body's defense system by acting as an anti-inflammatory. The activity of TNF- α and IL 17A creates an ideal microenvironment for the growth of endometriosis, subsequently prompting M2 macrophages to facilitate the development of endometriosis. This process prevents M1 macrophages from inhibiting endometriosis growth and the formation of endometriotic angiogenesis in the peritoneum, resulting in increased expression of VEGF-A, P53, and Ki67.

Objective: To assess the effect of andrografolide on the immune system in peritoneal fluid and to evaluate the extent of endometriosis tissue growth in BALB/C mice after 7 days of therapy, comparing it to standard therapy and no therapy.

Methods: This research is a laboratory experimental study with a posttest-only control group design using 42 female BALB/c mice divided into six groups (negative control, positive control for endometriosis, and several andrographolide treatment groups with varying doses). The endometriosis model was created by intraperitoneal induction of endometrial tissue, then the animals were given interventions according to their groups for a certain period. Data collected included levels of inflammatory cytokines TNF- α and IL-17A measured by the ELISA method, VEGF-A, P53, and Ki67 expression analyzed through immunohistochemistry with IRS score assessment, determination of the M1/M2 macrophage ratio as an indicator of immune polarization, and histomorphometric measurement of the area of endometriosis lesions. All quantitative data were analyzed statistically to compare differences between groups to assess the immunomodulatory effects of andrographolide on the inflammation, angiogenesis, apoptosis, and proliferation pathways in the endometriosis model. The mice in group N served as the normal control (KN), while the other groups included those with endometriosis without therapy (KP), endometriosis treated with dienogest, group (P1) with endometriosis and andrografolide at 0.05 mg / Kg BB, group (P2) with endometriosis and andrografolide at 0.1 mg / Kg BB, and group (P3) with endometriosis and andrografolide at 0.2 mg / Kg BB.

Results: According to the examination results, the group that received andrografolide exhibited lower TNF- α levels and higher IL-17A levels than the positive group. Additionally, the amount of M1 was greater than that of M2 in the andrografolide group compared with KP, which had narrower endometriosis lesions than the KN group. Ki67 and P53 expression were assessed using immunohistochemistry and the Immuno-Reactive Score (IRS). Results showed a trend toward decreased Ki67 and P53 expression in the andrografolide group, particularly at the highest dose.

Conclusion:

This study demonstrates that andrographolide administration in a mouse model of endometriosis exerts significant immunomodulatory effects by reducing TNF- α levels and VEGF-A expression, increasing the M1/M2 macrophage ratio, and decreasing Ki67 expression, ultimately leading to a reduction in endometriotic lesion size. The observed elevation of IL-17A is interpreted as part of adaptive immune modulation contributing to a shift in the lesional microenvironment toward a less angiogenic and less proliferative state. The decrease in P53 expression reflects reduced cellular stress and pathological proliferative activity within endometriotic tissue. Overall, andrographolide acts through an integrated inflammation–angiogenesis–proliferation pathway, supporting its potential as a preclinical immunomodulatory therapeutic candidate for controlling endometriosis progression.

Andrographolide effectively prevents the development of endometriosis by modulating the immune environment in the peritoneum. Suppressing TNF- α and IL-17A levels shifts macrophages from an M1 to an M2 phenotype. This immunological shift results in smaller lesions and reduces the expression of the angiogenesis marker VEGF-A and the proliferation markers p53 and Ki-67. These findings support andrographolide as a promising immunomodulatory treatment for endometriosis.

Keywords: Andrographolide, Endometriosis, Peritoneal Fluid, Makrofag.