

VITAMIN ANTIOKSIDAN SEBAGAI TERAPI POTENSIAL UNTUK MENGURANGI NYERI PADA ENDOMETRIOSIS

Rista Dwi Hermilasari¹, Harry Allan Papendang^{2*}

¹Program Studi Gizi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Jember

²Departemen Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Papua

^{*}Email Korespondensi: iamharryallan@gmail.com

Abstract: Antioxidant Vitamins as Alternative Therapy For Reducing Pain in Endometriosis. Endometriosis is a chronic gynaecology disease that is common for women in reproductive age. Neuroinflammation on endometriosis relate to chronic pelvic pain. One of the most common causes of female infertility is endometriosis. Lower level of antioxidant is usually found in endometriosis patient. Vitamins are compounds that contain high levels of antioxidants and have the potential to inhibit ROS production and oxidative stress. This study is aimed to examined the efficacy of antioxidant vitamins in relieving pain in endometriosis. This is a narrative literature review which taken from PubMed, Google Scholar, and ProQuest database with keywords vitamin, antioxidant, vitamin B, vitamin C, vitamin D, vitamin E, endometriosis, endometrioma, pelvic pain. Articles that chosen are met with inclusion and exclusion criteria. In this review is found that supplementation of vitamin B2, B6, B12, vitamin C, vitamin D dan vitamin E that has given to women with endometriosis can reduce the endometriotic pain significantly. Therefore, consuming micronutrient such as antioxidant vitamins are highly recommended as alternative therapy for the treatment of endometriosis because of the effect of antiinflammation, antiangiogenic, anti proliferative and immunomodulator.

Keywords : Endometriosis, Pelvis Pain, Therapy, Vitamin

Abstrak: Vitamin Antioksidan Sebagai Terapi Potensial Untuk Mengurangi Nyeri Pada Endometriosis. Endometriosis termasuk penyakit ginekologi yang bersifat kronis yang rentan dialami oleh wanita usia reproduktif. Neuroinflamasi pada endometriosis berkaitan dengan adanya nyeri pelvis kronis. Salah satu permasalahan infertilitas pada wanita biasanya disebabkan oleh endometriosis. Penurunan kadar antioksidan ditemukan secara umum pada penderita endometriosis. Vitamin merupakan senyawa yang mengandung tinggi antioksidan dan memiliki potensi suportif dalam inhibisi produksi ROS dan stress oksidatif. Tujuan dari penelitian adalah mengkaji efektivitas vitamin antioksidan dalam meredakan nyeri pada endometriosis. Penelitian ini adalah Narrative Literature Review yang diambil dari database PubMed, Google Scholar dan ProQuest dengan kata kunci vitamin, antioxidant, vitamin B, vitamin C, vitamin D, vitamin E, endometriosis, endometrioma, pelvic pain. Artikel dipilih memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditentukan. Pada review ini didapatkan bahwa suplementasi vitamin B2, B6, B12, vitamin C, vitamin D dan vitamin E yang diberikan pada wanita yang menderita endometriosis dapat mengurangi gejala nyeri endometriosis secara signifikan. Oleh karena itu, konsumsi mikronutrien seperti vitamin antioksidan sangat direkomendasikan sebagai terapi alternatif dalam mengobati endometriosis karena memiliki efek antiinflamasi, antiangiogenik, anti proliferasi, dan imunomodulator.

Kata Kunci : Endometriosis, Nyeri Pelvis, Terapi, Vitamin

PENDAHULUAN

Endometriosis mempengaruhi 6-10% wanita usia reproduktif dan termasuk penyakit kronis yang ditandai dengan kondisi neuroinflamasi yang berhubungan dengan nyeri pelvis kronis (Saunders & Horne, 2021). Endometriosis paling sering ditemukan di rongga pelvis seperti tuba fallopi, ovarium, peritoneum,

dan kandung kemih (Lamceva et al., 2023). Berdasarkan data *World Health Organization*, prevalensi endometriosis di dunia mencapai 190 juta jiwa dari wanita usia reproduksi (WHO, 2023). Prevalensi endometriosis lebih tinggi pada wanita ras asia (6.8-15.7%) dibanding ras yang lain (Velarde et al., 2023). Kasus endometriosis di Indonesia angka prevalensinya masih belum jelas, beberapa rumah sakit di Indonesia seperti di RSUD Dr. Sutomo (2010) kasus endometriosis lebih tinggi (23.8%) dibandingkan Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (10%) dan RSUD Dr. Muwardi (13.6%) (Effendi et al., 2022; Wardhana & Irwanto, 2023).

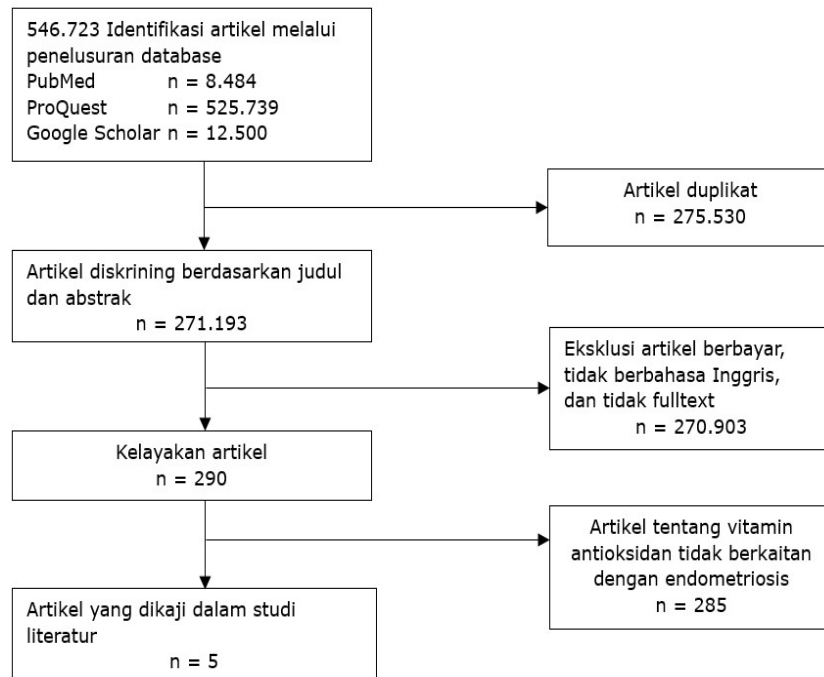
Nyeri pada penyakit endometriosis cenderung kambuh berulang dan bersifat kronis. Lesi endometrium berupa kompresi dan infiltrasi saraf menyebabkan nyeri. Perubahan proses nyeri pada sistem saraf perifer maupun pusat yang meliputi nyeri miogenik, nosiseptif, dan proses inflamasi neurogenik dianggap sebagai penyebab patologis kompleksitas nyeri pelvis terkait endometriosis (Mechsner, 2022). Pada penderita endometriosis terjadi peningkatan beberapa mediator inflamasi seperti *cyclooxygenase-2* (COX 2), prostaglandin E2 (PGE2), *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), dan interleukin-8 (IL-8) yang dipicu oleh pengaktifan *nuclear factor-kB* (NF- κ B). Mediator inflamasi ini akan mempengaruhi lesi lingkungan mikro lokal dan merangsang serabut saraf sehingga menimbulkan nyeri (Chen & Li, 2025). Studi melaporkan bahwa kualitas oosit, embrio, dan endometrium yang buruk berhubungan dengan gangguan endokrin, imunologi, genetik, dan biokimia berdampak pada infertilitas akibat endometriosis (Lee et al., 2020). Perlu diketahui bahwa wanita yang terdiagnosis endometriosis cenderung 20 kali lebih rentan mengalami infertilitas (Pessoa et al., 2020).

Pada kondisi endometriosis terjadi akumulasi *reactive oxygen species* (ROS) yang berlebihan menyebabkan penurunan kapasitas antioksidan (Clower et al., 2022). Antioksidan merupakan suatu senyawa yang berperan dalam

menghambat kerusakan seluler melalui inhibisi oksidasi. Vitamin memiliki kemampuan dalam mengurangi stress oksidatif karena kaya akan kandungan antioksidan (Bayu & Wibisono, 2024; Didier et al., 2023). Penelitian menunjukkan vitamin D dapat mengurangi nyeri pelvis secara signifikan (Kalaitzopoulos et al., 2022). Namun, penelitian lain tidak menemukan pengaruh yang signifikan vitamin D terhadap nyeri pelvis (Mehdizadehkashi et al., 2021). Studi mengungkapkan bahwa peran antioksidan vitamin seperti vitamin A dan vitamin C berfungsi sebagai proteksi terhadap stres oksidatif dan inflamasi. Sebaliknya, hasil penelitian lain didapatkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara asupan vitamin dan nyeri endometriosis (Xu et al., 2024). Hasil beberapa penelitian mengenai hubungan antara vitamin antioksidan dengan nyeri akibat endometriosis masih diperdebatkan. Oleh karena itu, review ini bertujuan untuk mengkaji efektivitas vitamin antioksidan dalam meredakan nyeri pada endometriosis.

METODE

Jenis penelitian ini adalah penelitian *Narrative Literature Review*. Pencarian sumber artikel dalam penelitian ini diambil dari database PubMed, Google Scholar dan ProQuest yang menggunakan kata kunci vitamin, antioxidant, vitamin B, vitamin C, vitamin D, vitamin E, endometriosis, endometrioma, pelvic pain. Artikel diseleksi menggunakan metode *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA). Kriteria inklusi yang digunakan dalam review ini adalah artikel tanpa berbayar yang dipublikasikan dalam 5 tahun terakhir (tahun 2019-2024), berbahasa Inggris, dan penelitian yang dilakukan pada manusia dan hewan coba. Sedangkan kriteria eksklusi adalah artikel yang tidak sesuai dengan judul dan abstrak, serta artikel yang tidak dapat diakses secara lengkap. Langkah berikutnya adalah menelaah artikel sesuai dengan topik dan tujuan penelitian yang telah ditentukan.



Gambar 1. Diagram PRISMA

HASIL

Berdasarkan penelusuran artikel dari database, maka didapatkan 8.484 artikel PubMed, 525.739 artikel didapatkan dari database *ProQuest*, dan 3 artikel dari database *Google Scholar*

didapatkan 12.500 artikel. Setelah disaring berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 5 artikel yang dikaji (Tabel 1).

Tabel 1. Hasil Kajian Literatur

Judul, Penulis	Desain Penelitian	Sampel	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
The relationship between dietary micronutrients and endometriosis: A case-control study (Roshanzadeh et al., 2023)	<i>Case-Control</i>	78 wanita dengan endometriosis pada kelompok kasus dan 78 wanita tanpa endometriosis pada kelompok kontrol	Penilaian asupan harian mikronutrien dengan <i>Food Frequency Questionnaire</i> (FFQ) berdasarkan standar penyajian antara kelompok kasus dan kelompok kontrol	Asupan mikronutrien seperti vitamin C (OR:0.70;p=0.02), Vitamin B2 (OR:0.73;p=0.01), dan vitamin B12 (OR:0.71; p=0.02) yang rendah secara signifikan berhubungan dengan peningkatan risiko endometriosis
The effectiveness of antioxidant therapy (vitamin C) in an experimentally induced mouse model of ovarian endometriosis (Hoorsan et al., 2022)	Studi eksperimental	7 mencit betina dengan model endometriosis ovarium pada kelompok perlakuan 7 mencit betina dengan	Pemberian vitamin C 50 mg/kgBB setiap 2 hari selama 4 minggu Diberikan placebo	Pada kelompok yang diberi vitamin C volume implant, skor pertumbuhan dan skor keparahan adesi rendah (p<0.0001). Folikel atretic (p<0.05), epitelisasi jaringan implant (p<0.01),

		model endometriosis ovarium pada kelompok kontrol		skor fibrosis trichrome ($p<0.05$) dan jumlah folikel yang rendah pada kelompok perlakuan ($p<0.001$) sedangkan untuk bobot implant kelompok perlakuan memiliki nilai yang lebih baik dari pada kelompok kontrol ($p<0.01$)
The role of antioxidant supplementation in reducing the endometriosis related chronic pelvic pain in women (Sehsah et al., 2022)	<i>Randomized Clinical Trial</i>	50 penderita endometriosis pada kelompok perlakuan	Pemberian vitamin E (1200 mg/hari) dan vitamin C (1000 mg/hari) selama 6-8 minggu	Pada kelompok perlakuan penderita endometriosis menunjukkan gejala dismenorea yang berkurang (40%), penurunan dispareunia (32%), dan berkurangnya diskesia (32%)
		50 penderita endometriosis (kelompok kontrol)	Pemberian placebo selama 6-8 minggu	
The effect of combined vitamin C and vitamin E supplementation on oxidative stress markers in women with endometriosis: a randomized, triple-blind placebo controlled clinical trial (Amini et al., 2021)	<i>Randomized Clinical Trial</i>	30 wanita dengan keluhan nyeri pelvis pada kelompok perlakuan	Pemberian vitamin C 1000 mg/hari, 2 tablet 500 mg, dan vitamin E 800 IU/hari, 2 tablet 400 IU per hari	Pada kelompok perlakuan terdapat penurunan kadar MDA (nilai $p=0.002$), ROS (nilai $p<0.001$), tingkat keparahan nyeri pelvis ($p<0.001$), dismenore ($p<0.001$), dan dispareunia ($p<0.001$) dibanding kelompok placebo
		30 wanita dengan keluhan nyeri pelvis pada kelompok placebo	Diberikan pil placebo setiap hari	
Supplementation with vitamin D or ω -3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a double-blind, randomized, placebo- controlled trial (Nodler et al., 2020)	<i>Randomized Clinical Trial</i>	69 penderita endometriosis	Perlakuan terbagi 3 kelompok yaitu kelompok yang diberikan vitamin D3 2000 IU per hari, kelompok yang diberikan minyak ikan 1000 mg per hari, kelompok placebo selama 6 bulan	Pada kelompok yang diberi vitamin D3 terdapat perbaikan yang signifikan pada nyeri VAS (<i>Visual Analog Scale</i>), perubahan derajat nyeri dari bulan pertama sampai bulan ke-6 sebesar 7.0 ke 5.5 ($p=0.02$)

PEMBAHASAN

Kelenjar endometrium dan stroma yang berada di luar rongga uterus disebut sebagai endometriosis, yang tergolong dalam penyakit inflamasi kronis (Forno et al., 2021). Dalam proses patogenesis endometriosis, peran respon inflamasi dapat memicu produksi kemokin dan sitokin dalam rongga peritoneal yang dimediasi oleh interleukin, *vascular endothelial growth factor* (VEGF), prostaglandin, *nerve growth factor* (NGF), dan *tumor necrosis factor* (TNF- α) (Marcinkowska & Magdalena, 2023). Endometriosis terkait kondisi inflamasi menyebabkan berbagai gejala nyeri mulai dari yang paling jarang yaitu disuria, konstipasi dan nyeri saat berkemih sedangkan gejala yang sering terjadi adalah dismenorhea, dyschezia, dan dispareunia (Donnez et al., 2020). Nyeri pelvis merupakan gejala paling umum dari endometriosis sehingga pemilihan terapinya masih dalam batas suboptimal (Giudice et al., 2022). Hal ini dapat memberikan dampak yang merugikan terhadap kualitas hidup maupun produktivitas kerja bagi wanita (Harada et al., 2022). Penanganan endometriosis belum terstandarisasi secara global, pada umumnya pemberian analgesik dan kontrasepsi oral lebih diutamakan dalam pemilihan terapi, disamping tindakan pembedahan, meskipun dengan risiko terjadinya nyeri berulang yang meningkat. Meskipun demikian, penanganan keparahan gejala dari endometriosis melalui sejumlah pendekatan terapi masih belum adekuat (Salinas-Asensio et al., 2022).

Nutrisi berperan penting dalam mempengaruhi proses inflamasi kronik dan peningkatan stress oksidatif dalam lesi ektopik pada perkembangan penyakit endometriosis. Gangguan fungsi ovarium dan reseptivitas endometrium pada wanita yang mengalami endometriosis yang mengarah ke infertilitas direkomendasikan untuk mendapat asupan produk kaya antioksidan dan antiinflamasi (Abramiuk et al., 2024). Vitamin merupakan produk yang memiliki kandungan antioksidan tinggi

yang dapat menghambat perkembangan penyakit endometriosis (Habib et al., 2022). Vitamin dengan kandungan antioksidan tinggi di antaranya vitamin B, C, D dan vitamin E (Alam et al., 2023; Giano et al., 2023; Roshanzadeh et al., 2023).

Riboflavin (B2), Piridoksin (B6), Cobalamin (B12) termasuk ke dalam kelompok vitamin B. Studi case-control oleh Roshanzadeh et al melaporkan bahwa terdapat penurunan risiko endometriosis pada kelompok wanita endometriosis yang disertai nyeri pelvis yang mendapatkan asupan tinggi dari vitamin B2 ($p=0.01$), vitamin B6 ($p=0.04$) dan vitamin B12 (0.04). Vitamin B terutama vitamin B6 berperan dalam mengubah asam linoleat ke gamma linoleat dan juga meningkatkan metabolisme estrogen untuk produksi prostaglandin antiinflamasi. Hal ini berdampak pada inhibisi dari proliferasi jaringan endometrial (Roshanzadeh et al., 2023). Efek dari peningkatan asupan vitamin B2 bagi tubuh dapat menurunkan aktivitas makrofag proinflamasi. Vitamin B2 memiliki efek positif sama seperti jenis vitamin B lainnya terhadap proses inflamasi endometriosis (Viana et al., 2021). Vitamin B12 dikenal sebagai antioksidan dan digunakan untuk penanganan penyakit endometriosis (Roshanzadeh et al., 2023). Stress oksidatif dapat dihambat oleh vitamin B12 melalui perubahan aktivitas NF- κ B yang selanjutnya akan mengatur ekspresi dari *growth factor* dan sitokin, hal ini akan menghambat proses inflamasi yang diinduksi stress oksidatif (Sinbad et al., 2019).

Vitamin C atau Asam askorbat tergolong salah satu jenis vitamin yang larut dalam air, vitamin ini banyak terkandung dalam buah-buahan seperti kiwi, stroberi, tomat, dan jeruk (Bahat et al., 2021). Vitamin C juga kaya antioksidan yang memiliki beberapa fungsi, di antaranya sebagai kofaktor enzim-enzim esensial, terlibat dalam hidrosilasi kolagen, dan pembentukan vasopressin serta katekolamin (Abramiuk et al., 2024). Stress oksidatif dapat ditekan melalui asupan vitamin C

yang adekuat untuk mencegah terjadinya endometriosis (Hoorsan et al., 2022). Penelitian yang dilakukan oleh Amini et al. menunjukkan bahwa pemberian kombinasi suplementasi vitamin C (1000 mg/hari) dan vitamin E (800 IU/ hari) selama 8 minggu memberikan efek penurunan secara signifikan terhadap kadar *malondialdehyde* (MDA), *reactive oxygen species* (ROS), tingkat keparahan nyeri, dyspareunia dan dismenorhea (Amini et al., 2021). Hal ini sejalan dengan penelitian RCT lainnya yang membuktikan bahwa pemberian suplementasi kombinasi vitamin C dengan dosis 1000 mg/hari dan vitamin E dosis 1200 mg/hari selama 6-8 minggu memberikan efek positif dalam meredakan nyeri pelvis, dyspareunia, dan dischezia pada wanita endometriosis (Sehsah et al., 2022). Kandungan vitamin C dalam tubuh akan berdampak pada penghambatan sitokin proinflamasi seperti interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), *monocyte-chemotactic protein-1* (MCP-1), dan *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α). Vitamin C juga mempengaruhi proses inflamasi melalui inhibisi aktivitas enzim *cyclooxygenase* (COX) sehingga konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin menurun yang berdampak pada pengurangan nyeri (Bayu & Wibisono, 2024). Selain memiliki kandungan antiinflamasi dalam vitamin C, terdapat juga efek antiangiogenik dan stimulasi imun yang merupakan faktor penting dalam mencegah endometriosis (Hoorsan et al., 2022).

Vitamin E atau dikenal dengan istilah α -tocopherol merupakan vitamin larut lemak yang memegang peranan penting dalam menghambat inflamasi, agregasi trombosit, dan peroksidasi lipid (Clower et al., 2022). Peroksidasi lipid dan lipoprotein berkaitan terhadap nyeri yang timbul pada endometriosis (Al-naggar et al., 2022).

Vitamin D merupakan hormon secosteroid yang larut lemak dan berperan penting dalam homeostasis kalsium, kesehatan tulang, dan mediator anti proliferasi (Li et al., 2020; Piecuch et al., 2022). Sumber vitamin D bisa

didapatkan dari minyak ikan dan minyak hati ikan cod, selain dari suplementasi vitamin D (Piecuch et al., 2022). Vitamin D juga memiliki kandungan penting lainnya seperti antiinflamasi dan antiinvasif yang berkaitan dalam patogenesis endometriosis yang multifaktorial (Ursache et al., 2024). Isolasi endometrioma ovarium dengan bentuk aktif vitamin D berupa $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pada kultur *endometriotic stromal cells* (EESCs) manusia menunjukkan penurunan respon inflamasi yang diinduksi IL-1 β dan TNF- α secara signifikan seperti aktivitas prostaglandins, *cyclooxygenase-2* (COX-2) serta ekspresi IL-8 dan IL-6 (Abramiuk et al., 2024). Selain itu, vitamin D juga sebagai imonuregulasi sel-sel imun seperti monosit, limfosit T, dan limfosit B dalam mengekspresikan reseptor vitamin D serta mengatur aktivitas *1 α -hidroksilase* dalam biosintesis vitamin D3 yang berpengaruh terhadap endometriosis. Asupan vitamin D yang adekuat dapat menurunkan risiko endometriosis karena efek antiangiogenesis dari vitamin D mampu menekan ekspresi gen *vascular endothelial growth factor-A* (VEGF-A) sehingga menurunkan perkembangan penyakit (Qiu et al., 2020). Studi *Randomized Control Trial* (RCT) yang dilakukan pada wanita penderita endometriosis usia 12-25 tahun melaporkan bahwa pada kelompok yang mendapatkan suplementasi vitamin D3 selama 6 bulan mengalami perbaikan dalam hal nyeri pelvis dibandingkan kelompok plasebo (Nodler et al., 2020). Penelitian yang berfokus pada terapi vitamin D untuk endometriosis terbilang masih sedikit (Ursache et al., 2024).

KESIMPULAN

Endometriosis ditandai dengan nyeri pelvis, dyspareunia, ataupun dyschezia berhubungan dengan kondisi inflamasi kronis yang berdampak merugikan bagi wanita. Penelitian ini mengungkapkan bahwa jenis vitamin antioksidan seperti vitamin B (B2, B6, B12), C, D, dan E merupakan mikronutrien yang memiliki efek antiinflamasi, antiangiogenik, serta anti

proliferasi, imunomodulator yang berpotensi meredakan gejala nyeri terkait endometriosis. Pemberian vitamin berupa suplementasi dapat direkomendasikan bagi penderita endometriosis karena kandungan antioksidan yang terdapat pada vitamin dapat menurunkan stress oksidatif dan supresi sekresi prostaglandin. Vitamin merupakan salah satu pilihan terapi alternatif yang memberikan efek positif terhadap penyakit endometriosis.

DAFTAR PUSTAKA

- Abramiuk, M., Mertowska, P., Frankowska, K., & Swiechowska-starek, P. (2024). How can selected dietary ingredients influence the development and progression of endometriosis? *Nutrients*, 16(1), 154.
- Al-naggar, M. A., Saeed, I., Abdelfattah, A. T., & Al-naggar, M. A. (2022). Role of antioxidants (vitamin E and vitamin C) supplementation for management of chronic pelvic pain related to endometriosis. *Zagazig University Medical Journal*, 28(6), 1269–1273.
- Alam, F., Shahid, M., Riffat, S., Zulkipli, I., Syed, F., Ashraf, M., & Rehman, R. (2023). SIRT1 and antioxidants in infertile females: exploration of the role of vitamin D. *PLoS ONE*, 18(7), e0287727. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0287727>
- Amini, L., Chekini, R., Nateghi, M. R., Haghani, H., Jamialahmadi, T., Sathyapalan, T., & Sahebkar, A. (2021). The effect of combined vitamin C and vitamin E supplementation on oxidative stress markers in women with endometriosis: a randomized, triple-blind placebo-controlled clinical trial. *Pain Research and Management*, 2021, 5529741.
- Bahat, P., Ayhan, I., Ozdemir, E., Inceboz, Ü., & Oral, E. (2021). Dietary supplements for treatment of endometriosis: a review. *Acta Biomed*, 93(1), e2022159. <https://doi.org/10.23750/abm.v93i1.11237>
- Bayu, P., & Wibisono, J. (2024). Vitamin C and E antioxidant supplementation may significantly reduce pain symptoms in endometriosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*, 19(5), e0301867. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301867>
- Chen, Y., & Li, T. (2025). Unveiling the mechanisms of pain in endometriosis: comprehensive analysis of inflammatory sensitization and therapeutic potential. *Int J Mol Sci*, 26(4), 1770.
- Clower, L., Fleshman, T., & Geldenhuys, W. J. (2022). Targeting Oxidative Stress Involved in Endometriosis and Its Pain. *Biomolecules*, 12, 1055.
- Didier, A. J., Stiene, J., Fang, L., Creeden, J. F., Watkins, D., & Dworkin, L. D. (2023). Antioxidant and anti-tumor effects of dietary vitamins A, C, and E. *Antioxidants (Basel)*, 12(3), 632.
- Donnez, J., Taylor, H., Taylor, R., Akin, M., Tatarchuk, T., Wilk, K., Gotteland, J., Lecomte, V., & Beste, E. (2020). Treatment of endometriosis-associated pain with linzagolix, an oral gonadotropin-releasing hormone – antagonist: a randomized clinical trial. *Fertil Steril*, 114(1), 44–55. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.02.114>
- Effendi, Y., Ocviyanti, D., Amin, R., Hafy, Z., & Partan, R. U. (2022). Gynaecologic history during adolescence to predict endometriosis earlier. *Bioscientia Medicina*, 6(3), 1515–1522.
- Forno, S. D. E. L., Arena, A., Pellizzone, V., Lenzi, J., Raimondo, D., Cocchi, L., Paradisi, R., Youssef, A., Casadio, P., & Seracchioli, R. (2021). Assessment of levator hiatal area using 3D / 4D transperineal ultrasound in women with deep infiltrating endometriosis and superficial dyspareunia treated with pelvic floor muscle

- physiotherapy : randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 57, 726–732. <https://doi.org/10.1002/uog.23590>
- Giano, M., Franco, C., Castrezzati, S., & Rezzani, R. (2023). Involvement of Oxidative Stress and Nutrition in the Anatomy of Orofacial Pain. *International Journal of Molecular Sciences*, 24, 13128.
- Giudice, L. C., As-sanie, S., Ferreira, J. C. A., Becker, C. M., Abrao, M. S., Lessey, B. A., Brown, E., & Dynowski, K. (2022). Articles Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3 , randomised , double-blind , studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet*, 399, 2267–2279. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00622-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00622-5)
- Habib, N., Buzzaccarini, G., Centini, G., Moawad, G. N., Ceccaldi, P., Gitas, G., Alkatout, I., Gullo, G., Terzic, S., & Sleiman, Z. (2022). Impact of lifestyle and diet on endometriosis: a fresh look to a busy corner. *Menopause Rev*, 21(2), 124–132.
- Harada, T., Osuga, T., Suzuki, Y., Fujisawa, M., Fukui, M., & Kitawaki, J. (2022). Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain compared with leuprorelin in Japanese women: a phase 3, randomized, double-blind, noninferiority study. *Fertil Steril*, 117(3), 583–592. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.11.013>
- Hoorsan, H., Simbar, M., Tehrani, F. R., Fathi, F., Mosaffa, N., Riazi, H., Akradi, L., & Nasser, S. (2022). The effectiveness of antioxidant therapy (vitamin C) in an experimentally induced mouse model of ovarian endometriosis. *Women's Health*, 18, 1–12. <https://doi.org/10.1177/17455057221096218>
- Kalaitzopoulos, D. R., Samartzis, N., Daniilidis, A., Leeners, B., Makieva, S., Nirgianakis, K., Dedes, I., Metzler, J. M., Imesch, P., & Lempesis, I. G. (2022). Effects of vitamin D supplementation in endometriosis: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol*, 20, 176. <https://doi.org/10.1186/s12958-022-01051-9>
- Lamceva, J., Uljanovs, R., & Strumfa, I. (2023). The main theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int. J. Mol. Sci*, 24, 4254.
- Lee, D., Kim, S. K., Lee, J. R., & Jee, B. C. (2020). Management of endometriosis-related infertility : Considerations and treatment options. *Clin. Exp. Reprod. Med.*, 47(1), 1–11.
- Li, S., Chen, B., Sheng, B., & Wang, J. (2020). The associations between serum vitamin D, calcium and uterine fibroids in Chinese women: a case-controlled study. *Journal of International Medical Research*, 48(5), 1–11. <https://doi.org/10.1177/0300060520923492>
- Marcinkowska, A., & Magdalena, G. (2023). The Role of Dietary Fats in the Development and Treatment of Endometriosis. *Life*, 13, 654.
- Mechsner, S. (2022). Endometriosis, an ongoing pain-step-by-step treatment. *Journal of Clinical Medicine*, 11(2), 467.
- Mehdizadehkashi, A., Rokhgireh, S., Tahermanesh, K., Eslahi, N., Minaeian, S., & Samimi, M. (2021). The effect of vitamin D supplementation on clinical symptoms and metabolic profiles in patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol*, 37(7), 640–645. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.1878138>
- Nodler, J. L., Divasta, A. D., Vitonis, A. F., Karevicius, S., Malsch, M., & Sarda, V. (2020). Supplementation with vitamin D or ω -3 fatty acids in adolescent girls and young women with endometriosis (SAGE): a

- double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 112(1), 229–236.
- Pessoa, M., Rodrigues, D. F., Vilarino, F. L., Souza, A. De, Munhoz, B., Paiva, S., Vinicius, L., Sousa, D. A., Zaia, V., & Barbosa, C. P. (2020). Clinical aspects and the quality of life among women with endometriosis and infertility: a cross-sectional study. *BMC Women's Health*, 20(1), 124.
- Piecuch, M., Garbicz, J., Waliczek, M., & Malinowska-borowska, J. (2022). I am the 1 in 10 - What should I Eat? a research review of nutrition in endometriosis. *Nutrients*, 14(24), 5283.
- Qiu, Y., Yuan, S., & Wang, H. (2020). Vitamin D status in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*, 302(1), 141–152. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05576-5>
- Roshanzadeh, G., Sadatmahalleh, S., Moini, A., Mottaghi, A., & Rostami, F. (2023). The relationship between dietary micronutrients and endometriosis: a case-control study. *Int J Reprod Biomed*, 21(4), 333–342.
- Salinas-Asensio, M., Ocón-Hernández, O Mundo-López, A., Fernández-Lao, C., Peinado, F., Padilla-Vinuesa, C., Álvarez-Salvago, F., Postigo-Martín, P., Lozano-Lozano, M., Lara-Ramos, A., Arroyo-Morales, A., & Cantarero-Villanueva, I Artacho-Cordón, F. (2022). "Physio-EndEA" study: a randomized, parallel-group controlled trial to evaluate the effect of a supervised and adapted therapeutic exercise program to improve quality of life in symptomatic women diagnosed with endometriosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19, 1738.
- Saunders, P. T. K., & Horne, A. W. (2021). Endometriosis: etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell*, 184(11), 2807–2824.
- <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.041>
- Sehsah, F., El-fattah, A., & Saeed, A. (2022). The role of antioxidant supplementation in reducing the endometriosis related chronic pelvic pain in women. *Al-Azhar Med J*, 51(1), 121–134. <https://doi.org/10.21608/amj.2022.212587>
- Sinbad, O., Folorunsho, A., Olabisi, O., Ayoola, O., & Temitope, E. (2019). Vitamins as antioxidants. *J Food Sci Nutr Res*, 2(3), 214–235. <https://doi.org/10.26502/jfsnr.2642-11000021>
- Ursache, A., Lozneanu, L., Bujor, I. E., Mandici, C. E., Boiculese, L. V., Irma, A., Bausic, G., Grigore, M., Socolov, D., & Matasariu, D. R. (2024). Vitamin D — The Iceberg in Endometriosis — Review and. *Journal of Personalized Medicine*, 14, 119.
- Velarde, M., Bucu, M., & Habana, M. (2023). Endometriosis as a highly relevant yet neglected gynecologic condition in Asian women. *Endocr Connect*, 12(11), e230169.
- Viana, C., Felipe, V. L., Shivappa, N., Hebert, J. R., Perini, J. A., Brito, P. D. De, Cardoso, J. V., Ferrari, R., Leão, G., & Filho, D. A. (2021). Dietary inflammatory index score and risk of developing endometriosis: a case-control study. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*, 13(1), 32–39. <https://doi.org/10.1177/2284026520967599>
- Wardhana, A. P., & Irwanto, Y. (2023). Effect of genistein on proliferating cell nuclear antigen (PCNA) expression and vascular density in the peritoneum of endometriosis mice model. *Asian J Heal Res*, 2(3), 5–11.
- WHO. (2023). *Endometriosis*. Accessed on 10 February 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis>
- Xu, T., Zhuang, Y., & Cao, H. (2024). The association between vitamin

intake and endometriosis: a cross -
sectional study of the NHANES
1999-2006. *Reprod Health*, 21(1),
158.
<https://doi.org/10.1186/s12978->

024-01895-x