

# Kandungan TNF- $\alpha$ dalam Zalir Peritoneal dan dalam Serum Penderita Endometriosis

## Concentration of TNF- $\alpha$ in the peritoneal fluid and serum of endometriotic patients

TEDJA DANUDJA OEPOMO\*

Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret (UNS) Surakarta 57126.  
Bagian/KSMF Obstetri dan Ginekologi, Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) dr. Muwardi Surakarta 57126.

Diterima: 22 Maret 2006. Disetujui: 26 April 2006.

### ABSTRACT

The aim of this research was to expose the relation between tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) in the peritoneal fluid and in the serum of endometriosis patients. It was conducted at Dr. Muwardi Hospital Surakarta. Twenty patients undergoing laparoscopic operation because of endometriosis indication (Endometriosis Group), 20 women (aged 23 to 40) who undergo interval sterilization by means of laparoscopic technique. During laparoscopic operation, peritoneal fluid is taken to examine TNF- $\alpha$  by ELISA technique. At the same time, the serum is also taken to examine TNF- $\alpha$  by the same technique. The research result indicated that by independent sample t-test, the TNF- $\alpha$  concentration in the Endometriosis Group is quite different from the control group ( $P=0.00$ ). The simple linear regression test shows a strong positive one-way correlative relation between TNF- $\alpha$  concentration in the peritoneal fluid and TNF- $\alpha$  concentration in the serum in the Endometriosis Group. The research result indicated that the TNF- $\alpha$  concentration in the serum can be used as a reflection of endometriosis. A statistical test is done to find the limit value based on sensitivity and specification.

© 2006 Jurusan Biologi FMIPA UNS Surakarta

**Key words:** endometriosis, TNF- $\alpha$ , peritoneal fluid, serum.

### PENDAHULUAN

Endometriosis merupakan kelainan ginekologis yang menimbulkan keluhan: nyeri haid, nyeri saat senggama, pembesaran ovarium dan infertilitas. Penanganan endometriosis baik secara medika mentosa maupun operatif tidak memberikan hasil yang memuaskan disebabkan patogenesis penyakit tersebut belum terungkap secara tuntas. Keberhasilan penanganan endometriosis hanya dapat dievaluasi saat ini dengan mempergunakan laparoskopi. Laparoskopi merupakan tindakan yang invasif dan memerlukan ketrampilan operator, biaya tinggi dan kemungkinan dapat terjadi komplikasi dari yang ringan sampai berat. Alasan yang dikemukakan tadi menyebabkan banyak penderita endometriosis yang tidak mau dilakukan pemeriksaan laparoskopi untuk mengetahui apakah endometriosis sudah berhasil diobati atau tidak. Masalah ini dicari jalan keluar dengan mempergunakan pemeriksaan penunjang yang tidak invasif.

Endometriosis menyebabkan nyeri panggul yang kronis berkisar 70% (Howard dan Braun, 1998; Samsulhadi, 2005), resiko untuk terjadi tumor ovarium 15-20% (Samsulhadi, 2005), angka kejadian infertilitas berkisar 30-40% (Norwood, 1960), resiko berubah menjadi ganas 0,7-1% (Samsulhadi, 2005). Endometriosis sekalipun sudah mendapat pengobatan yang optimum angka kekambuhan sesudah pengobatan berkisar 30% (Samsulhadi, 2005).

Konsensus terbaru dikemukakan bahwa endometriosis merupakan suatu proses inflamasi kronis pada pelvis yang disertai peningkatan fungsi sel imunologi dalam zalir peritoneal yang tidak lazim, hal tersebut berhubungan erat dengan pertumbuhan dan perkembangan endometriosis (Harada dkk., 1997, 1999; Iwabe dkk., 1998; Mahnke dkk., 2000; Craig dan Witz, 2000; Juan dan Velasco, 1999; Danudjo, 2003; Bedaiwy dan Falcone, 2003; Attar, 1999). Gangguan respon imunologi pada penderita endometriosis dapat merupakan akibat dari penyakit itu atau dapat pula sebagai sebab (Attar, 1999; Danudjo, 2003). Pada zalir peritoneal endometriosis terdapat peningkatan jumlah makrofag yang teraktivasi (Harada dkk., 2001; Bedaiwy dan Falcone, 2003). Peningkatan aktivitas makrofag tersebut ditandai dengan peningkatan sekresi makrofag yaitu sitokin dan *growth factor* (Harada dkk., 2001; Bedaiwy dan Falcone, 2003). Sekresi *growth factor* oleh makrofag akan menurunkan aktivitas sel *natural killer*, meningkatkan angiogenesis dan fibrosis, serta menginduksi sel endometrial untuk berproliferasi (Attar, 1999). *Interleukin-1*, *interleukin-6*, *interleukin-8* dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ) meningkat secara nyata dalam zalir peritoneal penderita endometriosis (Iwabe dkk., 2000; Lebovic dan Michael, 2001; Danudjo, 2003; Bedaiwy dan Falcone, 2003). Peningkatan sitokin tersebut sangat erat hubungannya dengan implantasi sel endometrial, pertumbuhan dan perkembangan menjadi endometriosis.

TNF- $\alpha$  merupakan pemicu pertama proliferasi sel endometriotik melalui induksi *interleukin-8*. TNF- $\alpha$  dikenal sebagai *proinflammatory cytokines* dan berpotensi angiogenik sehingga endometriosis berkembang (Attar, 1999). Pada penelitian Iwabe dkk. (2000) disimpulkan bahwa TNF- $\alpha$  merupakan salah satu faktor penting pada

▼ **Alamat korespondensi:**  
Jl. Ir. Sutami 36A Surakarta 57126  
Tel. & Fax.: +62-271-664178  
e-mail: drgadiprayitno@yahoo.com

patogenesis endometriosis. Sitokin cara kerjanya sama dengan hormonal, atas dasar cara kerja tersebut maka pada penelitian ini dicari kaitan antara kadar sitokin dalam hal ini TNF- $\alpha$  dalam zalir peritoneal dengan dalam serum.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara TNF- $\alpha$  dalam zalir peritoneal dengan dalam serum penderita endometriosis. Dalam jangka panjang penelitian ini bertujuan untuk menemukan biomarker endometriosis berbasis TNF- $\alpha$ .

## BAHAN DAN METODE

### Populasi sampel

Populasi sampel adalah 20 orang penderita (kelompok endometriosis) dan 20 perempuan normal (yang menjalankan sterilisasi interval) (kelompok kontrol), dengan usia berkisar antara 23-40 tahun. Penderita berasal dari Rumah Sakit Dr. Muwardi Surakarta. Pada saat laparoskopi dilakukan aspirasi zalir peritoneal sebanyak 10 mL, dan pada saat bersamaan dilakukan pengambilan serum darah sebanyak 10 mL. Zalir peritoneal dan serum darah yang sudah diaspirasi selanjutnya di periksa TNF- $\alpha$  dengan teknik ELISA.

### Analisis data

Untuk membedakan kadar TNF- $\alpha$  dalam zalir peritoneal dan serum antara penderita endometriosis dengan perempuan normal dilakukan *independent sample t-test*. Untuk membuktikan kaitan antara TNF- $\alpha$  dalam zalir peritoneal digunakan serum *linear simple regresi*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengalaman klinis baik di Indonesia maupun di luar negeri menunjukkan bahwa penanganan kasus endometriosis memerlukan biaya yang cukup tinggi. Tingginya biaya tersebut sangat dirasakan terutama oleh para penderita di negara-negara berkembang, seperti Indonesia. Keberhasilan penanganan endometriosis merupakan persyaratan utama untuk mengatasi akibat yang lebih berat yaitu masalah infertilitas. Tindakan laparoskopi kedua saat ini merupakan satu-satunya cara untuk mengetahui keberhasilan pengobatan endometriosis, karena laparoskopi kedua tersebut merupakan tindakan yang invasif, memerlukan biaya tinggi, memerlukan ketrampilan operator, dan dapat menimbulkan komplikasi mulai dari ringan sampai berat. Laparoskopi kedua tersebut sekalipun sangat diperlukan, tetapi banyak ditolak oleh para penderita. Banyak penelitian ditujukan untuk mencari penyelesaian yang tepat guna mengevaluasi keberhasilan pengobatan endometriosis dengan tindakan yang tidak invasif.

Penelitian ini menggunakan teori regurgitasi menstruasi yang dikemukakan oleh Sampson (1927). Regurgitasi menstruasi senantiasa dialami oleh setiap perempuan pada masa menstruasi, tetapi hanya 10% yang mengalami kelainan yang disebut endometriosis (Halme dan Becker, 1984; Lebovic dan Michael, 2001). Pada kondisi ini, sel endometriotik yang terbawa oleh darah menstruasi masuk ke dalam kavum peritonii dan merubah lingkungan mikro zalir peritoneal yang mengakibatkan sel endometriotik tersebut bertumbuh dan berkembang menjadi endometriosis (Dunselman dan Hendricx, 1988; Ryan dkk., 1995). Pada penelitian ini, perubahan lingkungan mikro zalir

peritoneal diukur melalui kadar TNF- $\alpha$  baik di dalam zalir peritoneal maupun di dalam serum yang mempunyai peranan pada pertumbuhan dan perkembangan endometriosis (Iwabe dkk., 1998; Lebovic dan Michael, 2001).

### Kadar TNF- $\alpha$

Analisis *Independent samples t-test* dilakukan untuk membedakan kadar TNF- $\alpha$  zalir peritoneal dan serum antara penderita endometriosis dengan perempuan normal.

Tabel 1. Kadar TNF- $\alpha$  dalam zalir peritoneal.

Kelompok	N	Mean Kadar TNF- $\alpha$ (pg/ml)	SD	t	P
Endometriosis	20	144.64	47.12	13.73	0.00
Kontrol	20	2.75	2.29		

Pada Tabel 1 diperlihatkan perbedaan kandungan TNF- $\alpha$  zalir peritoneal yang nyata dengan  $p=0,00$  antara penderita endometriosis (144,63 pg/ml) (kelompok endometriosis) dan perempuan normal (kelompok kontrol) (2,75 pg/ml). Hasil ini membuktikan bahwa kadar TNF- $\alpha$  dalam zalir peritoneal yang tinggi sebagai bukti peranan TNF- $\alpha$  pada proses endometriosis.

Tabel 2. Kadar dalam TNF- $\alpha$  serum.

Kelompok	N	Mean Kadar TNF- $\alpha$ (pg/ml)	SD	T	P
Endometriosis	20	6.95	0.75	41.80	0.00
Kontrol	20	2.22	1.52		

Pada Tabel 2 diperlihatkan perbedaan kandungan TNF- $\alpha$  serum yang nyata antara kelompok endometriosis (6,95 pg/ml) dengan kelompok kontrol (2,22 pg/ml) dengan  $p=0,00$ . Untuk menentukan ada tidaknya hubungan antara TNF- $\alpha$  dalam zalir peritoneal dengan TNF- $\alpha$  serum dilakukan uji regresi linear sederhana.

Penelitian ini menggunakan analisis statistik *independent sample t-test*. Uji statistik ini membedakan kadar TNF- $\alpha$  di zalir peritoneal dan di serum antara penderita endometriosis dengan perempuan normal (yang menjalankan sterilisasi interval). Hasil statistik tersebut menunjukkan perbedaan yang nyata dengan  $t_{hitung} = 13,73$ ;  $p=0,00$  ( $p<0.001$ ) dalam zalir peritoneal dan  $t_{hitung} = 41,80$ ;  $p=0,00$  ( $p<0.001$ ) dalam serum. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa tingginya kadar TNF- $\alpha$  dalam zalir peritoneal berkaitan dengan proses endometriosis dalam pelvis. Penelitian-penelitian terdahulu menunjukkan hal yang sama. Menurut Bedaiwy dan Falcone (2003), TNF- $\alpha$  dalam zalir peritoneal penderita endometriosis 54,83 pg/ml dan di dalam serum 8,33 pg/ml; sedangkan pada pasien non-endometriosis TNF- $\alpha$  zalir peritoneal 0,00 pg/ml dan kadar TNF- $\alpha$  serum 1,37 pg/ml. Kyama (2003) mendapatkan hasil bahwa TNF- $\alpha$  zalir peritoneal pasien endometriosis 168 pg/ml, dan pasien non-endometriosis 3.3 pg/ml. Mowafi (1998) mendapatkan hasil TNF- $\alpha$  zalir peritoneal pasien endometriosis  $295.33 \pm 63.46$  pg/ml dan pasien non-endometriosis  $106.97 \pm 20.72$  pg/ml.

Sitokin merupakan protein atau glikoprotein spesifik yang dikeluarkan ke lingkungan ekstraseluler. Dalam lingkungan ekstraseluler, sitokin dapat mempengaruhi di dalam selnya sendiri (aktivitas autokrin) atau pada sel yang berdekatan (aktivitas parakrin). Sebagian sitokin dapat

beredar atau melintasi ruangan di dalam tubuh dan berpengaruh pada aktivitas endokrin. Kerja sitokin serupa dengan hormon yang melalui reseptor pada permukaan sel sasaran. Atas dasar kerja sitokin tersebut maka pada penelitian ini dilakukan pula pemeriksaan sitokin di dalam serum penderita endometriosis dan non-endometriosis. Perubahan lokal dalam zilir peritoneal penderita endometriosis dievaluasi melalui kadar sitokin dalam serum penderita. Pada penelitian ini, kadar TNF- $\alpha$  pada serum juga menunjukkan peningkatan sehubungan dengan peningkatan kadar TNF- $\alpha$  dalam zilir peritoneal, sehingga diyakini terdapat hubungan antara kadar TNF- $\alpha$  dalam zilir peritoneal dengan TNF- $\alpha$  dalam serum. Sifat hubungan dan kekuatan hubungan antara kadar TNF- $\alpha$  dalam zilir peritoneal dengan dalam serum ditentukan dengan hasil analisis regresi linear sederhana.

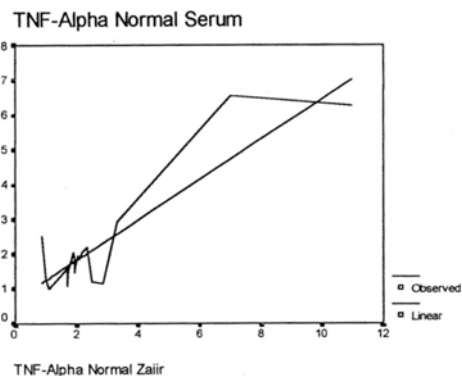
#### Hubungan kadar TNF- $\alpha$ zilir peritoneal dengan serum

Uji regresi linear sederhana (*Linear Simple Regression*) dilakukan untuk mengetahui hubungan antara kadar TNF- $\alpha$  zilir peritoneal dengan kadar TNF- $\alpha$  serum pada penderita endometriosis dan juga hubungan kadar TNF- $\alpha$  zilir peritoneal dengan TNF- $\alpha$  serum pada perempuan normal. Ukuran statistik yang dapat menggambarkan hubungan antara suatu variabel dengan variabel lain adalah koefisien korelasi (simbol  $r$  atau  $R$ ). Koefisien determinasi adalah suatu nilai statistik yang digunakan untuk mengetahui apakah ada hubungan antara dua variabel. Koefisien korelasi ( $R$ ) digunakan untuk mengetahui keeratan hubungan (korelasi linear) antara dua variabel. Besarnya nilai  $R$  adalah nol sampai dengan  $\pm 1$ . Semakin tinggi nilai koefisien korelasi (semakin mendekati 1), maka tingkat keeratan hubungan antara dua variabel semakin tinggi. Koefisien korelasi dapat untuk mengetahui arah hubungan antara dua variabel. Tanda plus (+) pada nilai  $R$  menunjukkan hubungan yang searah. Artinya bila nilai variabel yang satu naik maka nilai variabel yang lain juga naik. Tanda minus (-) menunjukkan hubungan yang berlawanan arah, artinya bila nilai variabel yang satu naik maka nilai variabel yang lain akan turun.

**Tabel 3.** Hubungan antara kadar TNF- $\alpha$  di zilir peritoneal dan serum pada kelompok endometriosis.

Koefisien korelasi ( $R$ )	Koefisien determinan ( $R^2$ )	Konstanta	Koefisien regresi
0,89	0,79	0,68	0,58

Keterangan: *independent variabel (predictors):* TNF- $\alpha$  zilir, *dependent variabel:* TNF- $\alpha$  serum.



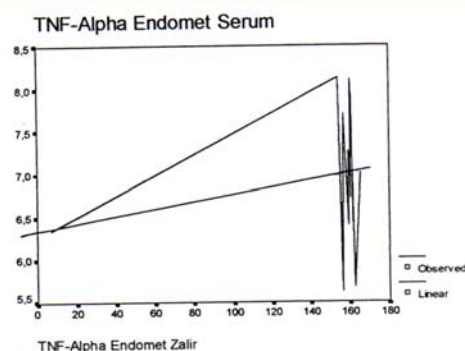
**Gambar 1.** Hubungan antara kadar TNF- $\alpha$  di zilir peritoneal dan di serum pada kelompok endometriosis.

Hasil uji regresi linear sederhana pada Tabel 3 dan Gambar 3 diperlihatkan bahwa terdapat hubungan korelasi searah positif kuat antara kadar TNF- $\alpha$  zilir peritoneal dengan kadar TNF- $\alpha$  serum pada kelompok endometriosis, apabila TNF- $\alpha$  zilir peritoneal meningkat maka kadar TNF- $\alpha$  serum juga meningkat demikian pula sebaliknya; dengan persamaan regresi  $Y=0.68 - 0.58 X$ .

**Tabel 4.** Hubungan antara kadar TNF- $\alpha$  di zilir peritoneal dengan di serum pada kelompok kontrol.

Koefisien korelasi ( $R$ )	Koefisien determinan ( $R^2$ )	Konstanta	Koefisien regresi
0,26	0,07	19,63	-0,08

Keterangan: *independent variabel (predictors):* TNF- $\alpha$  zilir, *dependent variabel:* TNF- $\alpha$  serum.



**Gambar 2.** Hubungan antara kadar TNF- $\alpha$  di zilir peritoneal dengan di serum pada kelompok kontrol.

Hasil uji regresi linear sederhana pada Tabel 4 dan Gambar 4 didapatkan hubungan korelasi positif lemah antara kadar TNF- $\alpha$  zilir peritoneal dengan kadar TNF- $\alpha$  serum pada kelompok kontrol. Bila kadar TNF- $\alpha$  zilir peritoneal meningkat, maka kadar TNF- $\alpha$  serum juga meningkat, tetapi peningkatan pada serum tidak setinggi dalam zilir peritoneal. Dari hasil uji regresi linear diperoleh persamaan regresi  $Y=19,63 - 0,08 X$ .

Dari uji regresi linear sederhana didapat hubungan korelasi searah positif antara kadar TNF- $\alpha$  dalam zilir peritoneal dengan kadar dalam serum pada kelompok endometriosis. Hal ini berarti apabila kadar TNF- $\alpha$  zilir peritoneal meningkat, maka akan diikuti peningkatan kadar TNF- $\alpha$  serum demikian pula sebaliknya. Pada penelitian ini juga didapat korelasi searah positif lemah pada kelompok kontrol. Perubahan kadar TNF- $\alpha$  di dalam serum sebagai akibat dari perubahan TNF- $\alpha$  dalam zilir peritoneal, sehingga kadar TNF- $\alpha$  dalam serum dapat digunakan sebagai pencerminan dari perubahan kadar TNF- $\alpha$  di zilir peritoneal dan sekaligus dapat dipergunakan untuk memantau penyakit endometriosis.

Penelitian ini dapat membuktikan bahwa kadar TNF- $\alpha$  di dalam serum berkaitan dengan kadar TNF- $\alpha$  dalam zilir peritoneal, dimana kadar TNF- $\alpha$  dalam zilir peritoneal merupakan pencerminan dari penyakit endometriosis. Di masa mendatang kadar TNF- $\alpha$  dalam serum dapat dipergunakan untuk mengevaluasi keberhasilan penanganan endometriosis mengganti kedudukan tindakan laparoskopi kedua. Penggunaan kadar TNF- $\alpha$  dalam serum sebagai evaluasi keberhasilan penanganan endometriosis perlu dilanjutkan uji statistik dengan menentukan nilai ambang batas berdasarkan sensitifitas dan spesifisitas.

## KESIMPULAN

Terdapat perbedaan yang nyata kadar TNF- $\alpha$  dalam zilir peritoneal antara penderita endometriosis dengan perempuan normal. Kadar TNF- $\alpha$  dalam zilir peritoneal berperan pada proses endometriosis peritoneal. Terdapat hubungan korelasi positif kuat antara kadar TNF- $\alpha$  zilir peritoneal dengan kadar TNF- $\alpha$  serum pada penderita endometriosis. Perubahan kadar TNF- $\alpha$  serum akibat dari perubahan kadar TNF- $\alpha$  zilir peritoneal. Kadar TNF- $\alpha$  di serum merupakan pencerminan dari kadar TNF- $\alpha$  dalam zilir peritoneal, dimana kadar TNF- $\alpha$  peritoneal menggambarkan proses endometriosis pelvis. Di masa mendatang kadar TNF- $\alpha$  dalam serum dapat dipergunakan untuk memantau keberhasilan penanganan penyakit endometriosis dengan menentukan nilai ambang batas berdasarkan sensitifitas dan spesifisitas.

Penggunaan TNF- $\alpha$  serum sebagai indikator keberhasilan penanganan endometriosis, perlu kiranya dilakukan penelitian serupa dengan melibatkan kasus yang lebih banyak. Perlu dilakukan uji statistik untuk menentukan nilai ambang batas TNF- $\alpha$  serum berdasarkan sensitifitas dan spesifisitas

## DAFTAR PUSTAKA

- Attar, E. 1999. Current concepts and research in the pathogenesis of endometriosis. *Endometriosis Zone*. www.OBGYN.net.com
- Bedaiwy, M.A. and T. Falcone. 2003. Peritoneal fluid environment in endometriosis, clinicopathological implication. *Minerva Ginecology* 55:1-13.
- Craig, A. and M.D. Witz. 2000. Interleukin-6: another piece of the endometriosis cytokine puzzle. *Fertility and Sterility* 73 (2): 212-214.
- Danudjo, T. 2003. *Analisis Komparansi dan Peran Interleukin-6 serta Interleukin-8 dalam Zilir Peritoneal Penderita Infertilitas disertai Endometriosis dalam Proses Apoptosis Sel Granulosa Ovarii yang Patologis*. [Disertasi]. Surabaya: Universitas Airlangga.
- Dunselman, G.A. and M.G. Hendrix. 1988. Evers JL. Functional aspects of peritoneal macrophages in endometriosis of women. *Journal of Reproduction Fertility* 82:707-10.
- Halme, J. and S. Becker. 1984. Accentuated cyclic activation of peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *American Journal of Obstetry and Gynecology* 148: 85-90.
- Harada, T., H. Yoshioka, and S. Yoshida. 1997. Increased interleukin-6 level peritoneal fluid or infertility patients with active endometriosis. *American Journal of Obstetry and Gynecology* 176 (3): 593-597.
- Harada, T., A. Enatsu, and M. Mitsunari. 1999. Role sitokin in progression of endometriosis. *Gynecology and Obstetry Investigation* 44 (suppl. 1): 34-40.
- Harada, T., T. Iwabe, and N. Terakawa. 2001. Role of cytokines in endometriosis. *Fertility and Sterility* 76: 1-10.
- Howard, M.D. and P. Braun. 1998. Spontaneous apoptosis of endometrial tissue is impaired in women with endometriosis. *Fertility and Sterility* 69:1042-1047.
- Iwabe, T., T. Harada, T. Tsudo, and M. Tanikawa. 1998. Pathogenetic significance of increased levels of interleukin-8 in peritoneal fluid of patients with endometriosis. *Fertility and Sterility* 69: 924-930.
- Iwabe, T., T. Harada, T. Tsudo, and Y. Nagano. 2000. Tumor necrosis factor- $\alpha$  promotes proliferation of endometriotic stromal cells by inducing interleukin-8 gene and protein expression. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 85: 824-829.
- Juan, A. and G. Velasco. 1999. Chemokines and human reproduction. *Fertility and Sterility* 71 (6): 983-993.
- Kyama, M.C. 2003. *Potential Involvement of the Immune System in the Development of Endometriosis*. Leuven, Belgium: Leuven University of Fertility Center.
- Lebovic, MA. and D. Michael. 2001. Immunobiology of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 75:1-10.
- Mahnke, M.D., L. Jennifer, and Y. Dawood. 2000. Vascula endothelial growth factor and interleukin-6 in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertility and Sterility* 73 (1): 166-170.
- Mowafi, D.M. 1998. *Peritoneal Fluid Embryotoxicity an Cytokine (TNF- $\alpha$ ) Level in Endometriosis Associated with infertility*. Benha, Egypt: Departements of Obstetrics, Ginecology & Immunology, Benha Faculty of Medicine.
- Norwood, G.E. 1960. Sterility and fertility in women with pelvic endometriosis. *Clinical Obstetry and Gynecology* 3: 456-471.
- Ryan, I.P., J.F. Tseng, and E.D. Schriock. 1995. Interleukin-8 concentration are elevated in peritoneal fluid of women with endometriosis. *Fertility and Sterility* 63: 29-32.
- Sampson, J.A. 1927. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *American Journal of Obstetry and Gynecology* 14: 422-469.
- Samsulhadi. 2005. *Peran GnRH $\alpha$  pada Pengobatan Endometriosis*. Surabaya: SMF Obstetri & Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.