

Use of the GnRH Antagonist Elagolix for Endometriosis in Relation to Hypoestrogenic Effect in Women

Keisha Hillary Pangalila, Silvana Putri Br Tarigan, Viona Heryani Arla, Wahyu Irawati*
Program Studi Pendidikan Biologi, Universitas Pelita Harapan, Tangerang, Indonesia

Article History

Received : February 28th, 2022

Revised : March 25th, 2022

Accepted : May 23th, 2022

*Corresponding Author:

Wahyu Irawati

Universitas Pelita Harapan,
Tangerang, Indonesia;

Email: w.irawati3@gmail.com

Abstract: The female reproductive system is a system related to reproduction, which includes hormones and reproductive organs. Endometriosis is a disease that attacks the female reproductive organs. Endometriosis is the growth of endometrial cells that are not in place so that it interferes with the female reproductive system. Endometriosis causes pelvic pain and infertility in women. Endometriosis can be treated in several ways. One is to use drugs such as the GnRH antagonist Elagolix. This study aims to find out more about endometriosis and the Elagolix treatment in dealing with it. The method used in this study is a literature review method by discussing four focus studies to achieve the objectives of the study. Endometriosis is caused by several causes such as genetics, immunology, retrograde menstruation, coelomic metaplasia and vascular and lymphatic spread. The result of Endometriosis is the occurrence of dysmenorrhea, dyspareunia to infertility for the sufferers. The treatment that can be applied to endometriosis is surgical and medical surgery. One treatment with medical therapy is using Elagolix to inhibit the growth of endometriosis tissue by suppressing the hormone estrogen. Through this research, researchers are grateful that humans are given reason and thoughts by God so that humans can further research endometriosis and continue to try and try various alternative treatments to cure sufferers. The knowledge gained by humans is also very helpful for each other, namely the women sufferers so that they can live a better life to get rid of endometriosis. The conclusion obtained is that Elagolix is one of the latest alternative treatments that can treat endometriosis.

Keywords: Elagolix; Endometriosis; Endometrium; GnRH; Reproduction.

Pendahuluan

Sistem reproduksi pada wanita merupakan sistem yang berperan dalam perkembangbiakan, yang di dalamnya meliputi hormon hingga organ-organ yang menunjang sistem ini. Organ atau alat reproduksi pada wanita terbagi menjadi dua bagian, yaitu bagian luar dan bagian dalam. Organ reproduksi bagian luar terdiri atas Mons Pubis, Labia Minora, Labia Mayora, Klitoris, Vestibulum, Himen (Selaput Darah), Perineum, dan Vulva. Organ reproduksi bagian dalam terdiri atas Ovarium, Tuba Falopi, dan Uterus atau Rahim (Kusmiyati, Khairuddin, Sedijani, & Merta, 2020). Uterus sendiri terdiri atas 3 lapisan, yaitu perimetrium, miometrium, dan endometrium (Harlita, Probosari, & Ariyanto, 2015). Endometrium merupakan jaringan

kompleks yang berada di dalam rahim yang berfungsi sebagai tempat menempelnya ovum untuk dibuahi, yang secara morfologis terbagi menjadi dua bagian lapisan, yaitu basal dan fungsional (Ruiz-Alonso, Blesa, & Simón, 2012).

Endometriosis merupakan salah satu penyakit yang mengganggu sistem reproduksi wanita. Endometriosis ditandai dengan adanya pertumbuhan sel-sel endometrium di luar uterus (rahim). Adanya pertumbuhan sel-sel endometrium yang tidak pada tempatnya ini menyebabkan gangguan terhadap wanita yang berada dalam usia aktif reproduksi atau dapat dikatakan belum mengalami menopause. Hal tersebut dikarenakan dapat membuat wanita berada pada kondisi infertilitas, yaitu kondisi yang membuatnya tidak dapat mengandung

walaupun sudah melakukan hubungan intim dengan teratur dan disertai dengan tidak memakai segala jenis alat kontrasepsi. Di Indonesia terdapat 15-25% wanita yang mengalami infertilitas yang disebabkan oleh endometriosis (Gultom & Simanjuntak, 2020). Infertilitas pada wanita terjadi karena rusaknya sel telur maupun sel sperma yang terganggu ketika melewati tuba falopi atau uterus karena adanya peradangan pada sel-sel endometrium (Ratnaningrum, Handaria, & Octavianny, 2016). Gejala yang dirasakan penderita endometriosis pada umumnya berupa dismenore, dispareunia, diseszia dan hematuria. Gejala yang paling sering terjadi adalah dismenore atau nyeri haid. Pada umumnya wanita yang mengalami menstruasi mengalami dismenore sehingga kondisi tersebut seringkali diabaikan dan terjadi keterlambatan pada penderita dalam mengetahui kondisinya (Ariviani, Annas, & Sari, 2021).

Seiring dengan berjalannya waktu, peradaban manusia semakin berkembang. Para peneliti akhirnya dapat menemukan beberapa cara untuk menangani penyakit endometriosis, walaupun penyebab dari endometriosis sendiri masih belum dapat dipastikan. Terdapat beberapa cara untuk menangani endometriosis, seperti dengan operasi bedah dan medikamentosa. Medikamentosa merupakan terapi berupa obat-obatan. Medikamentosa atau obat-obatan juga sering disebut sebagai terapi farmakologis (Sutanto, 2021). Salah satu obat yang dapat digunakan dalam terapi medikamentosa terhadap penderita Endometriosis adalah Elagolix. Elagolix merupakan obat kontrasepsi oral untuk menekan produksi estrogen pada ovarium. Penekanan produksi estrogen dapat disebut juga sebagai terapi hipoestrogenik (Carr, et al., 2013).

Tujuan kajian literatur peneliti, antara lain: 1) Mengetahui lebih dalam mengenai endometriosis sebagai salah satu penyakit pada sistem reproduksi wanita dan 2) Mengetahui pengobatan Elagolix sebagai salah satu alternatif untuk mengobati Endometriosis.

Metode

Metode penelitian merupakan tahapan atau langkah-langkah yang dilakukan secara sistematis untuk mendapatkan informasi atau pengetahuan (Suryana, 2010). Metode penelitian yang digunakan adalah kajian literatur. Kajian

literatur merupakan metode yang dapat digunakan dalam sebuah penelitian berupa penelusuran kepustakaan. Sumber pustaka yang menjadi fokus dari metode ini adalah buku, jurnal dan beberapa karya tulis lainnya dengan ketentuan publikasi secara resmi (Marzali, 2016). Dalam penelitian ini, metode kajian literatur yang digunakan didukung dengan pembahasan dari empat fokus kajian, yaitu: 1) Sistem reproduksi pada wanita, 2) Endometriosis, 3) Cara Kerja GnRH pada reproduksi wanita, dan 4) Elagolix sebagai pengobatan Endometriosis.

Hasil dan Pembahasan

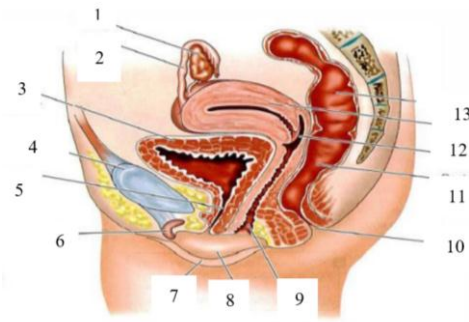
Sistem Reproduksi pada Wanita

Sistem reproduksi merupakan sistem yang mempunyai peran untuk memproduksi gamet fungsional dalam tubuh (Havis, 2013). Pada wanita, sistem reproduksi terdiri dari organ bagian dalam dan organ bagian luar (Kusmiyati, Khairuddin, Sedijani, & Merta, 2020).

Organ-organ reproduksi wanita bagian luar, antara lain: a) Mons pubis, yang adalah bagian yang menyembul meliputi simfisis dan mulai ditumbuhi rambut (pubis hair) saat pubertas; b) Labia Mayora, kesinambungan dari mons pubis, yang mana kedua bibir ini bertemu dan membentuk perineum. Umumnya Labia Mayora bagian luar tertutup oleh rambut, sedangkan pada bagian dalam tidak ada rambut dan mengandung kelenjar sebacea (lipid); c) Labia Minora, adalah lipatan bagian dalam dari Labia Mayora yang tidak memiliki rambut. Bagian atas Labia Minora ini akan bersatu membentuk preputium dan frenulum clitoridis; d) Klitoris adalah jaringan saraf yang bersifat erektil. Organ ini terdapat di atas vestibula; e) Vestibulum (serambi), adalah rongga yang terletak di antara bibir kecil (labia minora). Pada bagian ini terdapat 6 buah lubang, yaitu orifisium uretra eksterna, introitus vagina, 2 buah muara kelenjar Bartholini, dan 2 buah muara kelenjar paraurethral. Kelenjar Bartholini memiliki fungsi untuk mensekresikan cairan mukoid ketika terjadi rangsangan seksual. Kelenjar bartholini juga berperan untuk menghalangi masuknya bakteri *Neisseria gonorrhoeae* maupun bakteri-bakteri patogen lainnya; f) Hymen (selaput darah) adalah bagian yang bentuknya seperti cincin dengan membran elastis, tebalnya sekitar 1 mm dengan jaringan inti ikat dan epitel

skuamosa berlapis di permukaanya. Kemudian pada bagian anterior dan posterior, merupakan bagian menonjol yang memiliki lubang di tengah yang berfungsi sebagai saluran keluarnya aliran darah pada saat menstruasi (PS, Herryadi, Rusman, & Linasari, 2017); g) Perineum (kerampang), adalah bagian yang letaknya di antara vulva dan anus dan mempunyai panjang sekitar 4 cm. Organ ini dibatasi oleh otot-otot muskulus levator ani dan muskulus coccygeus, yang berfungsi dalam menjaga kerja dari sphincter ani; h) Vulva, adalah lipatan terluar dari organ kelamin wanita dan juga dibatasi oleh sepasang bibir (Arifianti & Samaria, 2021); i) Kelenjar mammae atau payudara, merupakan derivatif dari sel epitel, yang berperan dalam menghasilkan susu untuk memberi makan anaknya.

Organ kelamin dalam wanita terdiri atas: a) Ovarium (indung telur), berjumlah sepasang dan berfungsi untuk memproduksi ovum dan hormon reproduksi, yaitu hormon estrogen dan progesteron; b) Tuba Fallopi, berjumlah sepasang yang terletak di bagian kanan dan kiri. Bagian ini berperan untuk menangkap ovum yang dilepaskan saat proses ovulasi, sebagai saluran dari spermatozoa, ovum dan hasil konsepsi, serta tempat tumbuh kembang hasil konsepsi sampai mencapai bentuk blastula yang siap melakukan implantasi; c) Rahim (uterus), adalah bagian yang tebal, berotot, berbentuk seperti buah pir dan terletak di bagian dalam pelvis. Rahim memiliki lubang yang terdiri dari lubang bagian luar yang disebut *Orificium Uteri Externa* (OUE) dan lubang bagian dalam yang disebut *Orificium Uteri Interna* (OUI) (Ekowati, 2018). Uterus tersusun atas tiga lapisan, yakni perimetrium, miometrium, dan endometrium. Perimetrium adalah membran yang membatasi bagian luar rahim. Miometrium adalah bagian yang terdiri dari beberapa lapisan otot polos dan merupakan mayoritas pembentuk dinding rahim. Selama proses melahirkan, kontraksi otot miometrium ini akan mendorong janin keluar dari rahim. Sedangkan endometrium adalah mukosa yang mengandung banyak pembuluh darah yang membatasi bagian dalam rahim. Sistem organ reproduksi pada wanita dapat dilihat pada Gambar 1.

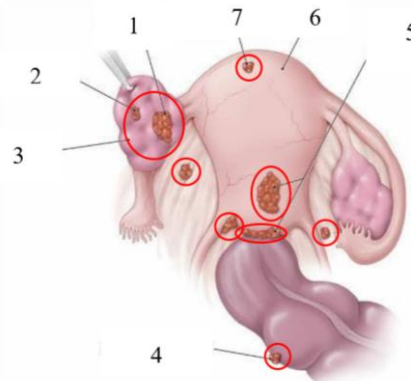


Gambar 1. Organ Reproduksi pada Wanita (Kusmiyati, Khairuddin, Sedijani, & Merta, 2020)

Keterangan gambar: 1. Ovarium, 2. Oviduk, 3. Kandung kemih, 4. Tulang kemaluan, 5. Uretra, 6. Citoris, 7. Labia mayor, 8. Labia minor, 9. Vagina, 10. Anus, 11. Rektum, 12. Serviks, 13. Uterus

Endometriosis

Endometriosis merupakan salah satu penyakit yang terjadi pada organ reproduksi wanita atau dapat dikatakan sebagai satu kondisi tumbuhnya jaringan di luar rahim (Mukti, 2014). Wanita yang diserang oleh penyakit ini akan mengalami pertumbuhan jaringan pada salah satu bagian organ reproduksinya, tepatnya adalah organ endometrium (dinding rahim), baik pada bagian kelenjar ataupun stroma yang terdapat di luar kavum uteri maupun di dalam miometrium. Lokasi yang paling sering ditemukan terjadi endometriosis adalah pada bagian peritoneum pelvis, ovarium dan juga ligamentum uterosakral (Wu, Tendean, & Mewengkang, 2017). Gambar 2 menunjukkan alat reproduksi wanita yang mengalami Endometriosis.



Gambar 2. Letak terjadinya Endometriosis (Luqyana & Moekroni, 2019). Lingkaran menunjukkan lingkaran terjadinya endometriosis

Keterangan gambar: 1. Endometrioma, 2. Implan Ovarian, 3. Varium Kiri, 4. Implan Serosa Sigmoid, 5. Implan Cul-de-sac, 6. Uterus, 7. Implan permukaan

Endometriosis dapat terlihat dalam bentuk pertumbuhan jaringan sel-sel endometrium yang tidak pada tempatnya. Pada gambar di bawah ini, endometriosis nampak berbentuk seperti benjolan-benjolan berwarna merah.

Pada umumnya, bagian organ reproduksi pada wanita akan mengalami penebalan pada sel-sel endometrium dalam kavum uteri. Penebalan endometrium ini terjadi ketika seorang wanita mempersiapkan tubuhnya untuk mengandung jika terjadi pembuahan sel telur oleh sel sperma. Jika wanita tidak mengalami pembuahan, maka sel-sel endometrium yang telah menebal akan meluruh menjadi darah. Peristiwa ini dikenal dengan istilah menstruasi. Pada wanita yang mengalami endometriosis akan mengalami pertumbuhan sel endometrium yang seharusnya berada di dalam kavum uteri, namun menjadi bertumbuh di luar kavum uteri dan dapat berpindah tempat pada organ reproduksi lainnya bahkan sampai ke usus maupun vesika urinaria (Suparman, 2012).

Teori penyebab Endometriosis adalah terkait genetik, imunologi, menstruasi retrograde, metaplasia coelomic, teori limfatik dan pembuluh darah (Pramesti, Dewi, Sumadi, & Sriwidayani, 2020). Menstruasi retrograde dapat disebut sebagai aliran balik darah haid. Menstruasi retrograde cenderung menyebabkan terjadi Endometriosis pada ovarium dan peritoneum pelvis. Hal tersebut dikarenakan ovarium adalah lokasi yang mudah untuk dijangkau dan dijadikan tujuan dari aliran menstruasi retrograde. Selain itu, ovarium juga merupakan lokasi penghasil hormon estrogen dan progesteron yang dapat mengatur pertumbuhan sel-sel Endometriosis. Kenaikan hormon estrogen dan penurunan hormon progesteron menciptakan lingkungan yang tepat bagi pertumbuhan sel-sel endometriosis. Metaplasia coelomic adalah kondisi terjadinya perubahan sel multipotensial yang berkembang menjadi jaringan endometrium yang bersifat fungsional seperti pada remaja. Penyebab metaplasia coelomic biasa terjadi di rongga peritoneum. Penyebab lainnya yakni terkait

pembuluh darah dan limfatik dikarenakan adanya penyebaran sel-sel endometriosis melalui kedua jenis organ tubuh tersebut (Luqyana & Moekroni, 2019).

Endometriosis termasuk ke dalam jenis penyakit ginekologis yang paling umum terjadi dan dalam kategori jinak. Endometriosis sering kali menyerang wanita yang masih dalam usia aktif reproduksi atau pun masih dalam masa yang subur (Tifani, Hendry, & Ilhamdi, 2020). Gejala yang terjadi pada wanita yang mengalami endometriosis pada umumnya adalah nyeri pada panggul, dismenore serta dispareunia. Dismenore adalah kondisi nyeri pada saat menstruasi sedangkan dispareunia adalah kondisi nyeri pada saat sedang bersenggama. Selain nyeri pada panggul, terdapat gejala lainnya yaitu gastrointestinal. Gastrointestinal merupakan gejala yang berupa pendarahan rektum maupun diseszia yaitu nyeri ketika buang air besar serta hematuria terkait dengan vesika urinaria.

Wanita yang mengalami endometriosis juga memiliki peluang terjadinya infertilitas maupun subfertilitas. Infertilitas merupakan kemungkinan bagi seorang wanita untuk tidak mengandung secara alami sedangkan subfertilitas merupakan kemungkinan seorang wanita untuk dapat mengandung secara alami namun memerlukan waktu yang lebih lama (Luqyana & Moekroni, 2019). Terdapat beberapa cara untuk menangani endometriosis. Contohnya adalah melalui operasi bedah, medikamentosa serta kombinasi keduanya. Hal yang perlu diperhatikan dalam menangani endometriosis adalah usia pasien, skala penyakit, tingkat keluhan serta kebutuhan fertilitas (Hidayati, Alibasya, & Bahar, 2015).

GnRH pada Reproduksi Wanita

Salah satu hormon yang berperan pada reproduksi wanita adalah *Gonadotropin Releasing Hormone* (GnRH). GnRH merupakan hormon dengan struktur decapeptida yang disekresikan oleh kelenjar hipofisis untuk berikatan dengan sel gonadotropin (Suparman & Suparman, 2016). Hormon ini memiliki peran yang penting bagi manusia, secara khusus pada wanita. Pada masa pubertas, wanita mengalami berbagai perubahan (terutama saat masa pubertas) akibat GnRH yang mengalami peningkatan sekresi. Hal ini terjadi karena aktivasi aksis hipotalamus-hipofisis-gonad.

Susunan saraf pusat pada hipotalamus menghilang yang membuat hipotalamus mengeluarkan GnRH. Pada tahap ini, kadar steroid menjadi rendah yang membuat gonadotropin dan GnRH akan dilepaskan dalam jumlah yang berlebih sebagai ganti dari steroid yang berkurang. GnRH akan berikatan dengan reseptor yang terdapat pada hipofisis dan membuat sel gonadotrop akan melepaskan hormon FSH dan LH. Hormon ini seiring berjalannya waktu akan meningkat dan membuat terjadinya perubahan pada wanita dalam masa pubertasnya (Nani, 2018).

FSH atau *follicle stimulating hormone* merupakan hormon yang dihasilkan oleh kelenjar pituitari. Hormon ini berperan dalam folikulogenesis, yang mana dalam prosesnya FSH dimediasi oleh reseptor estrogen beta sebagai reseptor dominan ovarium (Syarif, Soejono, Meiyanto, & Wahyuningsih, 2016).

Hormon LH (*Luteinizing Hormone*) berperan juga merupakan hormon yang berperan dalam pematangan folikel pada saat ovulasi (Zahri, Sudrajat, & Junior, 2017). Hormon ini juga berperan dalam Fertilisasi in Vitro (FIV), yang merupakan teknik pembuahan dengan kondisi ovum berada di luar tubuh wanita, atau biasa dikenal juga dengan istilah bayi tabung. Dalam Fertilisasi in Vitro (FIV), hormon ini memiliki peran yang penting dalam pengembangan folikuler untuk dapat menghasilkan suatu oosit yang sehat (Ariyantini, Lutfi, & Hadiati, 2018).

Elagolix sebagai Pengobatan Endometriosis

Endometriosis merupakan kondisi penyakit yang menyerang dinding rahim (endometrium) wanita dan para ahli telah menemukan beberapa bentuk pengobatan, seperti dengan melakukan pembedahan atau menggunakan obat-obatan. Beberapa bentuk pengobatan yang digunakan, antara lain berupa progestin dan kontrasepsi oral. Progestin sendiri dapat dikatakan sebagai pilihan pertama dalam penanganan endometriosis. Pengobatan ini menggunakan *Medroxyprogesterone Acetate* (MPA) yang membantu dalam mengurangi rasa nyeri. Tetapi di sisi lain, progestin ternyata dapat memberikan efek samping kepada penggunanya. Efek samping yang diberikan berupa rasa mual (nausea) dan adanya peningkatan berat badan pada penderitanya (Gezer & Oral, 2015).

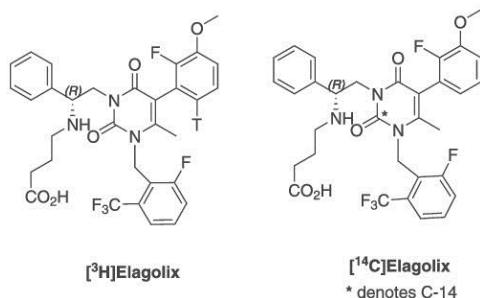
Bentuk pengobatan lain adalah dengan kontrasepsi oral. Pengobatan dengan kontrasepsi oral juga kurang lebih sama dengan progestin, yang mana dapat membuat jaringan endometrium menebal. Pengobatan kontrasepsi oral memang merupakan bentuk pengobatan yang paling murah, namun masih terdapat efek samping yang timbul dari penggunaannya, yaitu bisa terjadi kambuh dengan tingkatan sekitar 17-18% di tahun pertama penggunaan (Hendarto, 2016).

Salah satu bentuk kontrasepsi oral yang ditemukan oleh peneliti adalah Elagolix. Elagolix merupakan salah satu bentuk antagonis GnRH, yang mana obat ini tertuju langsung pada reseptor GnRH di hipofisis untuk menekan produksi gonadotropin hingga dapat mencapai kondisi hipoestrogen (Archer, Soliman, Agarwal, & Taylor, 2020). Dari berbagai bentuk pengobatan yang ditemukan, Elagolix menunjukkan efek kerja yang cepat dan membuat tidak adanya gangguan enzim pada organ hati saat hendak dicerna oleh tubuh. Dari penelitian yang dilakukan oleh Gultom & Simanjuntak (2020), terdapat 2 fase pengujian. Fase 1 adalah untuk melihat efek samping secara kandungan obat dan fase 2 adalah untuk melihat efek samping yang dialami oleh penderita. Setelah dilakukan pengujian, terlihat bahwa dari fase 1, efek hipoestrogenik dapat membaik dalam jangka waktu yang cukup cepat. Pada fase 2, masih didapati beberapa efek samping pada penderita. Namun efek samping yang ditimbulkan tidak begitu parah, seperti sakit kepala dan mual.

Hipoestrogenik merupakan kondisi penurunan kemampuan organ reproduksi wanita dalam melakukan perannya sebagai sistem reproduksi wanita. Hipoestrogenik pada umumnya terjadi pada wanita yang mengalami kondisi menopause yaitu berhentinya amenorea atau biasa disebut menstruasi pada wanita (Ariyanti & Apriliana, 2016). Wanita yang mengalami Endometriosis pada umumnya akan mengalami hipoestrogenik yang diakibatkan oleh pemberian obat. Beberapa efek samping yang ditimbulkan dari kondisi hipoestrogen ini antara lain, vagina menjadi kering, penurunan libido, nyeri kepala, hingga terjadi perubahan *mood* pada wanita (Hendarto, 2016). Penggunaan Elagolix dapat memberikan efek membaiknya hipoestrogenik pada wanita penderita

Endometriosis. Hal tersebut dikarenakan Elagolix dapat menghambat hormon estrogen untuk mencegah terjadinya hiperplasia Endometriosis.

Elagolix dapat mengobati dengan efektif pada dua dosis dan dapat melakukan inhibisi langsung pada GnRH pada 1-2 minggu pertama penggunaan dengan rute intramuskuler. Hal ini membuat efek samping yang ditimbulkan tidak begitu membahayakan penggunaannya dan membuat obat ini dapat dijadikan alternatif dalam mengobati Endometriosis (Gultom & Simanjuntak, 2020). Dengan adanya inhibisi, maka kadar hormon akan meningkat dan endometrium dapat bertumbuh kembali (Pramesti, Dewi, Sumadi, & Sriwidyani, 2020). Berikut adalah struktur kimia dari obat Elagolix sebagai antagonis GnRH pada endometriosis.



Gambar 3. Struktur Kimia Obat Elagolix (Soli, Surber, & Reed, 2021)

Kesimpulan

Berdasarkan pemaparan di atas, dapat ditarik kesimpulan bahwa endometriosis merupakan suatu kondisi yang menyerang dinding rahim atau endometrium wanita, yang mana kondisi ini dapat menyebabkan infertilitas pada penderitanya. Penyebab yang sering terjadi pada wanita yang mengalami endometriosis adalah dikarenakan menstruasi retrograde, metaplasia coelomic serta penyebaran melalui sistem vaskular. Berbagai cara telah dilakukan peneliti untuk mengobati penyakit ini. Namun pengobatan tersebut masih menimbulkan efek samping yang cukup parah bagi penggunaannya. Dan akhirnya ditemukanlah suatu bentuk pengobatan antagonis GnRH yang dinamakan Elagolix. Elagolix bekerja dengan cara menghambat hormon estrogen pada seorang wanita yang mengalami endometriosis. Hormon

estrogen yang tinggi dapat menyebabkan semakin bertumbuhnya endometriosis pada para penderita Endometriosis. Meskipun masih terdapat beberapa efek samping, tetapi dengan adanya inhibisi langsung pada GnRH, endometrium dapat kembali pulih dalam kurun waktu kurang lebih 1-2 minggu.

Ucapan terima kasih

Ucapan terima kasih diberikan kepada semua penulis artikel yang tulisan dan atau gambarnya disitasi sebagai sumber referensi dalam menyusun kajian literatur ini.

Referensi

- Archer, D. F., Soliman, A. M., Agarwal, S. K., & Taylor, H. S. (2020). Elagolix in the treatment of endometriosis: impact beyond pain symptoms. *Therapeutic Advances in Reproductive Health*, 2.
- Arifianti, I. R., & Samaria, D. (2021). Gambaran Pengetahuan, Sikap, dan Motivasi Terkait Vulva Hygiene Pada Remaja Wanita di RW 02 Bojong Menteng, Bekasi. *Jurnal Keperawatan Widya Gantari Indonesia Vol.5 No.1*, 30-36.
- Ariviani, F., Annas, J. Y., & Sari, G. M. (2021). Karakteristik Dismenore pada Pasien Endometriosis di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. *Jurnal Ilmiah Ilmu Kesehatan*.
- Ariyanti, H., & Apriliana, E. (2016). Pengaruh Fitoestrogen Terhadap Gejala Menopause. *Medical Journal of Lampung University*.
- Ariyantini, D., Lutfi, M., & Hadiati, D. R. (2018). Kadar Hormon LH Basal sebagai Prediktor Keberhasilan Stimulasi Ovarium pada Program Bayi Tabung. *Jurnal Kesehatan Reproduksi*.
- Carr, B., Giudice, L., Dmowski, W. P., O'Brien, C., Jiang, P., Burke, J., . . . Chwalisz, K. (2013). Elagolix, an Oral GnRH Antagonist for Endometriosis Associated Pain: a Randomized Controlled Study. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorder*.
- Ekowati, S. W. (2018). Upaya Meningkatkan Prestasi Belajar IPA Materi Memahami Sistem Reproduksi Manusia Melalui Pendekatan Kontekstual Pada Siswa Kelas IX C SMP Negeri 6 Sukoharjo Semester I

- Tahun Pelajaran 2017/2018 . *Edunomika – Vol. 02, No. 01*, 103-117 .
- Gezer, A., & Oral, E. (2015). Progestin therapy in endometriosis. *Women's Health*.
- Gultom, A., & Simanjuntak, E. G. (2020). Elagolix pada Endometriosis. *Jurnal Ilmiah WIDYA Kesehatan dan Lingkungan*.
- Harlita, Probosari, R. M., & Ariyanto, J. (2015). Perubahan Histologis Uterus Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Galur Wistar: Aktivitas Antifertilitas Ekstrak Kulit Biji Mete (*Anacardium occidentale L.*). *Bioedukasi*.
- Havis, M. (2013). Dua Sistem Tubuh: Reproduksi dan Endokrin . *Sainstek Vol. V No.2* , 153-168 .
- Hendarto, H. (2016). *Endometriosis: Dari aspek teori sampai penanganan klinis*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Hidayati, F., Alibasya, R. A., & Bahar, E. (2015). Perbedaan Derajat Nyeri Haid Pasien Endometriosis Sebelum dan Sesudah Tindakan Laparoskopi di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. *MKS*, 46.
- Kusmiyati, Khairuddin, Sedijani, P., & Merta, I. W. (2020). Pengenalan Struktur Fungsi Organ Reproduksi sebagai Upaya Pencegahan Kekerasan Seksual pada Anak. *Jurnal Pendidikan dan Pengabdian Masyarakat*, 184.
- Luqyana, S. D., & Moekroni, R. (2019). Diagnosis dan Tatalaksana Terbaru Endometriosis. *JIMKI*, 69.
- Marzali, A. (2016). Menulis Kajian Literatur. *Jurnal Etnosia*, 27.
- Mukti, P. (2014). Faktor Risiko Kejadian Endometriosis. *Unnes Journal of Public Health*.
- Nani, D. (2018). *Fisiologi Manusia: Siklus Reproduksi Wanita*. Jakarta: Penebar Plus.
- Pramesti, P. A., Dewi, I. A., Sumadi, I. J., & Sriwidyani, N. (2020). Karakteristik Klinikopatologi Penderita Endometriosis di RSUP Sanglah Denpasar Tahun 2017-2018. *Jurnal Medika Udayana*, 104.
- PS, P., Herryadi, N., Rusman, A. A., & Linasari, D. (2017). Aspek Medikolegal Pemeriksaan Selaput Dara Pada Korban Dugaan "Perkosaan" di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung . *Proceeding Annual Scientific Meeting I S B N 978-602-50127-0-9*, 217-224 .
- Ratnaningrum, K., Handaria, D., & Octavianny, A. (2016). Kista Endometriosis Meningkatkan Risiko terhadap Terjadinya Infertilitas pada Wanita Usia Reproduksi. *Jurnal Kedokteran Muhammadiyah*.
- Ruiz-Alonso, M., Blesa, D., & Simón, C. (2012). The genomics of the human endometrium. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1931.
- Soli, E. D., Surber, B. W., & Reed, A. D. (2021). Synthesis of [H-3]- and [C-14]-labeled elagolix. *Wiley Analytical Science*.
- Suparman, E. (2012). Penatalaksanaan Endometriosis. *Jurnal Biomedik*, 70.
- Suparman, E., & Suparman, E. (2016). Peran GnRH Agonis. *Jurnal Biomedik*, 1.
- Suryana. (2010). *Metodologi Penelitian: Model Praktis Penelitian Kuantitatif dan Kualitatif*. Bandung: UPI.
- Sutanto, R. L. (2021). Hiperplasia Prostat Jinak: Manajemen Tatalaksana dan Pencegahan. *JIMKI*.
- Syarif, R. A., Soejono, S. K., Meiyanto, E., & Wahyuningsih, M. S. (2016). Efek Kurkumin terhadap Sekresi Estrogen dan Ekspresi Reseptor B Kultur Sel Granulosa Babi Folikel Sedang. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*.
- Tifani, N. U., Hendry, D., & Ilhamdi, Y. R. (2020). Karakteristik Endometriosis di RSUP Dr. M. Djamil Padang Periode 2017-2019. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia*, 290.
- Wu, I. B., Tendean, H. M., & Mewengkang, M. E. (2017). Gambaran Karakteristik Penderita Endometriosis di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. *Jurnal e-Clinic (eCl)*, 280.
- Zahri, A., Sudrajat, A. O., & Junior, M. Z. (2017). Profil hormon FSH, LH dan estradiol serta kadar glukosa darah sidat, *Anguilla bicolor bicolor* (Mc Clelland, 1844) yang dirangsang hormon HCG, MT, E2 dan anti dopamin. *Jurnal Iktiologi Indonesia*.