

Peran GnRH agonis

Erna Suparman
Eddy Suparman

Bagian / SMF Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado
RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado
Email: ernasuparman@yahoo.com

Abstract: Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) agonists have a higher biological potential than endogenous GnRH. Administration of a GnRH agonist triggers FSH and LH secretion from the pituitary (flare-up effect), however, after several days pituitary sensitivity continues to decrease which causes decreases of LH, FSH, estrogen, and progesterone (down-regulation). Preoperative administration of GnRH agonists is recommended in uterine fibroid with severe anemia to reduce blood loss before, during, and after surgery. Due to shrinking of fibroid, laparoscopy or laparotomy with Pfannenstiel incision can be performed. Moreover, myomectomy will not require extensive incision, damaged myometrium and adhesion are minimum, therefore, those conditions will increase the success of fertility; facilitate the removal of submucosal fibroid with hysteroscopy; and enable the vaginal hysterectomy more easily. In patients with polycystic ovarian syndrome, GnRH agonists will suppress the high levels of LH and testosterone. GnRH agonists halt the growth and reduce the size of an endometriosis, therefore, they can be used in patients with precocious puberty and premenstrual syndrome. The combination of exogenous gonadotropin plus a GnRH agonist used in vitro fertilization is associated with increased pregnancy rate as compared with the use of gonadotropins without a GnRH agonist. The administration of GnRH agonists trigger hypoestrogen that causes osteoporosis and other complaints such as hot flushes, vaginal dryness, headache, and sleep disturbance. GnRH agonists can be combined with low-dose estrogen and progestin (add-back therapy) to reduce these side effects. Addback provision of therapy is started 12 weeks after administration of GnRH agonists.

Keywords: GnRH agonist, exogenous gonadotropin

Abstrak: GnRH (*Gonadotropin Releasing Hormone*) agonis memiliki potensi biologis yang lebih tinggi daripada GnRH endogen. Permulaan pemberian GnRH agonis memicu pengeluaran FSH dan LH dari hipofisis (*flare-up effect*). Setelah beberapa hari sensitivitas hipofisis terhadap rangsangan GnRH agonis terus berkurang yang menyebabkan penurunan LH, FSH, estrogen, dan progesteron (*down regulation*). Pemberian GnRH agonis preoperatif dianjurkan pada mioma uteri dengan anemia berat untuk mengurangi kehilangan darah sebelum, selama dan setelah operasi. Dengan mengecilnya mioma maka dapat dilakukan tindakan laparoskopi atau laparotomi dengan insisi Pfannenstiel, juga saat miomektomi tidak diperlukan insisi luas, kerusakan miometrium dan perlekatan menjadi minimal sehingga akan meningkatkan keberhasilan fertilitas; mempermudah pengangkatan mioma submukosum dengan histeroskopi; dan mempermudah melakukan vaginal histerektomi. GnRH agonis pada pasien sindroma ovarium polikistik akan menekan tingginya kadar LH dan produksi testosteron. GnRH agonis menghentikan pertumbuhan dan mengurangi ukuran endometriosis, selain itu GnRH agonis dapat digunakan pada pasien dengan pubertas prekok dan sindroma premenstrual. Pada fertilisasi in vitro penggunaan kombinasi gonadotropin eksogen ditambah GnRH agonis berhubungan dengan peningkatan keberhasilan kehamilan dibandingkan dengan

penggunaan gonadotropin tanpa GnRH agonis. Pemberian GnRH agonis memicu keadaan hipoestrogen yang menyebabkan osteoporosis dan keluhan lain seperti *hot flushes*, vagina yang kering, sakit kepala, dan gangguan tidur. GnRH agonis dapat dikombinasi dengan estrogen dosis rendah dan progestin (*add-back therapy*) untuk mengurangi efek samping tersebut. Pemberian *addback therapy* ini dimulai 12 minggu setelah pemberian GnRH agonis.

Kata kunci: GnRH agonis, gonadotropin eksogen

GnRH (*Gonadotropin releasing hormone*) merupakan struktur dekapeptida yang disintesis di daerah nukleus arkuatus hipotalamus. Pada hipotalamus dapat ditemukan dua pusat yang berbeda fungsinya. Pusat-pusat ini merupakan pusat tonik di daerah ventromedial nukleus arkuatus dan pusat siklik di daerah preoptikus dekat nukleus suprakiasmatika. Pusat siklik berfungsi mengatur pengeluaran LH pada pertengahan siklus haid, sedangkan pusat tonik mengatur kebutuhan basal harian hormon gonadotropin. Melalui inti-inti tersebut, GnRH disekresikan ke hipofisis melalui jalur sirkulasi portal hipofisis-hipotalamus dan berikatan dengan reseptor permukaan sel gonadotropin di hipofisis anterior.^{1,2}

Kemampuan kelenjar hipofisis anterior untuk bereaksi terhadap pemberian hormon GnRH tidak selalu sama. Cara perangsangan pulsatil dengan interval antara 60-90 menit akan menghasilkan peningkatan sekresi gonadotropin, sedangkan cara perangsangan yang bersifat terus-menerus (*non-pulsatil*) akan menyebabkan terhentinya produksi gonadotropin, setelah terlebih dahulu mengalami periode perangsangan awal (*initial stimulation/flare-up effect*).^{2,3}

GnRH agonis memiliki potensi biologik yang lebih tinggi daripada GnRH endogen. Setelah berikatan dengan reseptor GnRH pada hipofisis, maka LH dan FSH dilepaskan. Namun, kontak yang lama dengan GnRH agonis pada hipofisis menghasilkan desensitisasi sel gonadotropin dalam beberapa jam dan penurunan cepat dalam sintesis gonadotropin, khususnya LH. Sel gonadotropin akan tetap tidak responsif selama hipofisis terus terkena GnRH agonis dosis tinggi tersebut.⁴

Setelah pemberian GnRH agonis dosis tunggal, langsung terjadi kenaikan tajam

konsentrasi LH dan FSH. Konsentrasi maksimum dicapai setelah 4 jam, diikuti dengan penurunan bertahap mencapai konsentrasi hingga di bawah nilai normal setelah 2 minggu. Konsentrasi LH tetap ditekan di bawah batas deteksi selama jangka waktu 7 minggu. Fungsi ovarium menunjukkan respon awal terhadap lonjakan gonadotropin, di mana konsentrasi estradiol meningkat menjadi seperti kadar pada masa folikular tengah atau akhir. Setelah 1-2 minggu konsentrasi estradiol telah jatuh ke seperti pada keadaan pasca-menopause dan tetap demikian sampai minggu keenam setelah pemberian dosis tunggal GnRH. Pemberian GnRH berulang akan terus menghasilkan keadaan hipoestrogenism. Jadi di sini terlihat bahwa permulaan pemberian agonis GnRH tidak terjadi penekanan fungsi hipofisis, justru memicu pengeluaran FSH dan LH dari hipofisis (*flare-up effect*). Setelah beberapa hari sensitivitas hipofisis terhadap rangsangan GnRH agonis terus berkurang yang menyebabkan penurunan LH, FSH, serta estrogen dan progesteron (*down regulation, desensititation*).^{1,4,5}

Penggunaan GnRH agonis pada mioma uteri

Pada mioma uteri ditemukan kadar reseptor estrogen yang lebih tinggi dibandingkan miometrium normal. Telah ditemukan banyak mediator di dalam mioma uteri, seperti *estrogen growth factor*, *insulin growth factor-1* (IGF-1), dan *connexin 43 gap junction protein*. Pada mioma uteri, *estrogen growth factor receptor* banyak ditemukan dan memicu pertumbuhan mioma uteri. Pemberian terapi GnRH agonis menurunkan konsentrasi *estrogen growth factor*. Pada

mioma uteri juga terdapat peningkatan ekspresi dari *insulin growth factor II* (IGF-II) dan penurunan ekspresi dari *insulin growth factor binding protein-3* (IGFBP-3). Selain itu, pada mioma uteri terjadi pertumbuhan vaskularisasi abnormal yang ditandai dengan dilatasi pleksus venosus akibat peningkatan ekspresi dari *basic fibroblast growth factor* dan *vascular endothelial growth factor*.¹

Selain terdapat peningkatan hormon dan reseptor estrogen, pada mioma uteri juga ditemukan peningkatan reseptor progesteron. Pada sel miometrium normal dan mioma uteri, puncak aktivitas mitosis terjadi selama fase luteal dan aktivitas mitosis meningkat dengan pemberian progesteron dosis tinggi. Proto-onkogen bcl-2 memroduksi protein yang berfungsi mencegah proses apoptosis dan memicu replikasi sel. Produksi proto-onkogen bcl-2 dipicu oleh hormon progesteron. Pemberian preparat antiprogestin, mifepristone (RU 486) akan menimbulkan atrofi mioma uterus.¹

Mekanisme GnRH agonis dalam menginduksi pengurangan ukuran mioma uteri

Desensitisasi hipofisis dan supresi ovarium menyebabkan penurunan 50% volume mioma dan mengontrol perdarahan uterus dengan menciptakan amenorea. Setelah pengobatan GnRH agonis selama 6 bulan pengurangan rata-rata dalam ukuran mioma menjadi 50%. Sekitar 85% dari pengurangan volume akhir akan terjadi dalam 2-3 bulan pertama pengobatan. Dengan penekanan siklus menstruasi, pendarahan dan anemia akan terkendali setelah bulan pertama pengobatan. Ketika GnRH agonis dihentikan, menstruasi kembali setelah selang waktu 8-12 minggu. Dengan kembalinya menstruasi, peningkatan pesat ukuran mioma mendekati keadaan sebelum terapi.⁴

Setiap mioma memberikan hasil yang berbeda-beda terhadap pemberian GnRH agonis. Makin tinggi kadar reseptor

estrogen, makin tinggi pula respons terhadap GnRH agonis. Mioma submukosum merupakan mioma uteri yang paling respons terhadap pemberian GnRH agonis. Mioma uteri yang kromosomnya menunjukkan penyimpangan dari yang normal merupakan mioma yang paling tidak respons terhadap pemberian GnRH agonis. Mioma subserosum merupakan mioma yang paling banyak mengalami penyimpangan kromosom sehingga mioma jenis ini paling tidak memberikan respons terhadap pemberian GnRH agonis. Mioma submukosum dan mioma intramural tidak banyak mengalami aberasi kromosom.^{6,7}

Terapi GnRH agonis preoperatif

Terapi preoperatif dengan GnRH agonis dianjurkan pada pasien dengan anemia berat dengan tujuan mengurangi banyaknya kehilangan darah sebelum, selama, dan setelah operasi pada mioma besar. Dengan mengecilnya mioma maka dapat dilakukan tindakan laparoskopi atau bila tidak mungkin dilakukan laparoskopi maka laparatomi dapat dilakukan dengan sayatan Pfannenstiel. Pada miomektomi, tidak diperlukan insisi yang luas pada uterus, kerusakan miometrium dan perlekatan menjadi minimal sehingga akan meningkatkan keberhasilan fertilitas; mempermudah pengangkatan mioma submukosum dengan histeroskopi; mempermudah melakukan vaginal histerektomi; mengurangi durasi operasi, durasi rawat inap, dan komplikasi post-operasi.^{4,6,8}

Kehilangan darah selama operasi uterus sebenarnya dapat dikurangi sebesar 50%, terutama jika ukuran uterus preoperatif lebih dari 600 ml. Jika ukuran rata-rata sebelum terapi GnRH agonis relatif kecil (450 ml) maka tidak ditemukan adanya perbedaan dalam kehilangan darah. Hanya mioma uteri berukuran besar yang mendapat manfaat dari terapi.⁴

Penggunaan GnRH agonis pada sindrom ovarium polikistik

Gambaran klinis yang dijumpai pada

sindrom ini umumnya berupa amenorea, oligomenorea, infertilitas, hirsutisme, adipositas dan pembesaran kedua ovarium. Mayoritas wanita dengan sindrom ovarium polikistik (SOPK) memiliki masalah obesitas dan mengalami resistensi insulin yang menyebabkan keadaan hiperandrogen pada ovarium yang akan menghambat perkembangan folikel dan memicu terjadinya siklus anovulatorik.⁹

Pada kebanyakan wanita dengan SOPK, dijumpai pengeluaran LH berlebihan. LH menyebabkan terjadinya peningkatan sintesis androgen di ovarium. Dijumpai peningkatan rasio LH terhadap FSH. Pada SOPK produksi estrogen yang tinggi meningkatkan risiko terkena kanker endometrium dan payudara. Pengeluaran insulin memicu sekresi testosteron dari ovarium dan menghambat sekresi *sex hormone binding globulin* (SHBG) dari hati. Pemberian obat pemicu ovulasi, seperti klomifen sitrat, selama kadar LH masih tinggi, akan sangat sulit terjadi proses ovulasi, apalagi kehamilan. Terapi SOPK dengan GnRH agonis dapat menekan tingginya kadar LH dalam waktu relatif cepat. Selain itu, pemberian GnRH agonis menekan fungsi ovarium dengan kuat sehingga produksi testosteron di ovarium tertekan. Keuntungan lain penggunaan GnRH agonis ialah bahwa hormon ini tidak begitu kuat menekan pengeluaran FSH dan prolaktin. FSH ini sangat dibutuhkan untuk pematangan folikel di ovarium, sedangkan prolaktin dibutuhkan untuk membantu sintesis progesteron di korpus luteum.⁹

Penggunaan GnRH agonis pada endometriosis

Endometriosis adalah jaringan endometrium yang terdapat di luar kavum uteri seperti di organ genitalia interna, vesika urinaria, usus, peritoneum, paru, umbilikus bahkan dapat dijumpai di mata dan otak. Di tempat tersebut, lesi endometriosis tetap dipengaruhi oleh hormon estrogen dan progesteron, sehingga pada waktu haid

akan dirasakan nyeri yang hebat, karena darah haid tadi tidak dapat keluar melalui jalan yang semestinya seperti kanalis servikalis dan vagina. GnRH agonis sangat kuat menekan produksi estrogen, sehingga kadarnya dalam darah menyerupai kadar estrogen pada wanita menopause. Kombinasi pengobatan laparoskopi operatif dengan GnRH agonis merupakan pengobatan yang paling banyak dipilih dan paling rendah angka residifnya.⁶

Penggunaan GnRH agonis pada pubertas prekok

Wanita dikatakan pubertas prekoks bila munculnya telarse, puber, atau menars sebelum usia 8 tahun. Pada pemeriksaan hormon, ditemukan kadar gonadotropin maupun estrogen yang meningkat. Bila ditemukan tanda-tanda hirsutisme atau virilisasi, perlu dipikirkan adanya adenoma suprarenal dan perlu dilakukan tindakan pembedahan.^{6,10}

Tujuan pengobatan pada pubertas prekok ialah untuk menunda pubertas, mencegah menars, dan mengurangi potensi kehilangan tinggi badan hingga 12 cm pada anak perempuan. Pengobatan yang dilakukan bila ditemukan kadar gonadotropin maupun estrogen yang tinggi ialah pemberian GnRH agonis jangka panjang yang bertujuan untuk menekan pengeluaran gonadotropin. GnRH agonis diberikan dengan dosis 120 µm/kg BB subkutan atau intra muskuler setiap 21 hari, dengan lama pemberian 1-3 tahun. Tidak ditemukan penurunan massa tulang akibat pemberian GnRH agonis tersebut. Pada penanganan ini diperlukan kerja sama dengan dokter anak.^{6,10}

Penggunaan GnRH agonis pada sindroma premenstrual

Sindroma premenstrual merupakan penyakit yang penyebabnya belum diketahui secara pasti. Diduga estrogen, prolaktin, dan aldosteron menjadi penyebab sindroma premenstrual karena hormon ini menyebabkan terjadinya retensi cairan,

sehingga terjadi penumpukan cairan pada sel-sel tubuh terutama kaki, otak, dan payudara. Wanita mengeluh payudara sakit, kaki terasa berat, dan sakit kepala yang berlebihan. Dalam keadaan normal, saat menjelang haid dijumpai peningkatan progesteron dan penurunan estrogen, sehingga wanita terlihat lebih tenang, santai, namun malas mengerjakan sesuatu pekerjaan yang berat. Saat haid muncul dan 10 hari setelah haid, dimana kadar estrogen mulai meningkat, wanita terlihat lebih aktif, ingin selalu bekerja. Pada kadar estrogen tertentu didalam darah terjadi stimulasi sel otak, sedangkan progesteron menekan aktivitas sel-sel otak. Pada wanita dengan sindroma premenstrual dijumpai peningkatan kadar estrogen berlebihan menjelang haid. Pemeriksaan estrogen darah dilakukan pada hari ke 21 siklus haid. Kadar estrogen yang melebihi nilai normal (normal 48-309 pg/ml) diduga sebagai penyebab sindroma ini.^{6,11}

Mengobati sindroma premenstrual ialah dengan pemberian pil kontrasepsi yang hanya mengandung komponen progesteron saja. Akhir-akhir ini telah dicoba pengobatan dengan menggunakan GnRH analog dan ternyata memberikan hasil yang jauh lebih baik bila dibandingkan dengan hanya pemberian progesteron saja, namun GnRH analog lebih mahal dan dapat menimbulkan efek samping seperti yang dialami wanita menopause.⁶

Penggunaan GnRH agonis pada fertilisasi *in vitro* (FIV)

Pada fertilisasi *in vitro* dan transfer embrio penggunaan kombinasi Gonadotropin eksogen ditambah *Gonadotropin Releasing Hormon* (GnRH) agonis, mampu menekan FSH dan LH endogen yang disekresi oleh hipofisis. Hal ini berhubungan dengan peningkatan keberhasilan kehamilan dibandingkan dengan penggunaan gonadotropin tanpa GnRH agonis. GnRH agonis menekan secara kuat sekresi gonadotropin endogen selama fase folikuler awal, memungkinkan folikel antral tumbuh

sesuai dengan respon gonadotropin eksogen untuk mencapai folikel yang matang. GnRH agonis juga meningkatkan jumlah folikel matang dan oosit yang diambil untuk transfer embrio.¹²

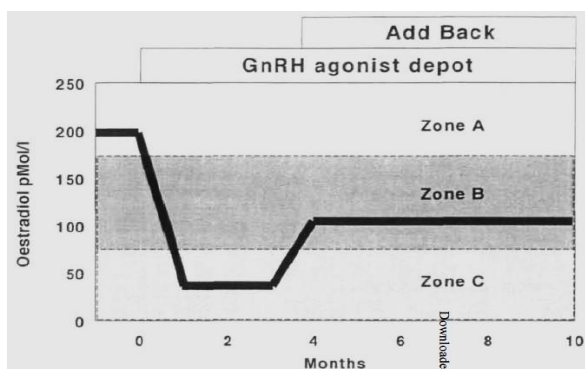
Penyuntikan agonis GnRH (buserelin 0,5 mg) dimulai 10-14 hari sebelum dimulainya pemberian gonadotropin. Biasanya pemberian agonis GnRH dimulai pada fase luteal madya. Penyuntikan gonadotropin dimulai setelah *down regulation* tercapai dan dosis agonis GnRH diturunkan menjadi 0,2 mg. Stimulasi dengan gonadotropin dilanjutkan sampai diameter folikel mencapai 17-18 mm pada minimal 3 folikel. Pengambilan oosit dilakukan kurang lebih 36 jam setelah maturasi oosit dengan menggunakan hCG.¹³

Efek samping penggunaan GnRH agonis jangka panjang

Terdapat kerugian dalam pemberian GnRH agonis sebagai terapi tunggal dalam pengobatan mioma uteri. Keadaan hipoestrogen ini dapat menimbulkan osteoporosis, *hot flushes*, vagina yang kering, sakit kepala, dan gangguan tidur. Profil lipid darah sedikit berubah dengan meningkatnya VLDL dan trigliserida serum. Osteoporosis pada vertebra lumbalis selama terapi GnRH agonis telah didokumentasikan dengan penggunaan *Dual Energy X-ray Absorption* (DEXA) dan bervariasi antara 2,9-7,4% setelah 6 bulan pengobatan. Keadaan hipo-estrogenik diyakini bertanggung jawab atas osteoporosis. Estrogen memiliki efek langsung pada jaringan tulang, oleh antagonis resorpsi tulang yang dimediasi oleh osteoklas dan merangsang perkembangan sel osteoblastik dari prekursor. Selain itu, estrogen secara langsung dapat meningkatkan transportasi kalsium oleh usus dan ginjal.^{4,14}

Akibat penurunan densitas kandungan mineral tulang dan gejala lain yang timbul karena keadaan hipoestrogen, maka dibutuhkan terapi tambahan terapi *add-back* berupa pemberian hormon estrogen

dan progesteron. Terapi *add-back* ini diberikan pada pasien yang menggunakan terapi GnRH agonis untuk jangka waktu yang lama atau pada pasien yang diterapi dengan GnRH agonis yang mengalami gejala hipoestrogen yang nyata. Pemberian terapi *addback* ini sebaiknya dimulai 12 minggu setelah pemberian GnRH agonis, yaitu dengan pemberian 0,75 mg estropiptate ditambah 0,7 mg norethindrone yang diberikan pada hari ke-1 sampai hari ke-14 setiap bulannya.⁴



Gambar 1. *Estradiol threshold hypothesis.* Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonis akan mengurangi konsentrasi estradiol ke kisaran pasca-menopause (zona C). Oleh estrogen dan progesteron *add back*, konsentrasi estradiol terkoreksi ke daerah *threshold* (zona B), di mana pertumbuhan kembali dari mioma uteri tidak terjadi dan efek samping dan resorpsi tulang yang terjadi menjadi terbatas dan dapat dicegah.⁴

Simpulan

Terapi GnRH agonis memberikan keuntungan baik sebagai terapi medikamentosa maupun terapi pre-operatif. Bila tindakan operatif tidak dapat dilakukan, GnRH dapat menyebabkan berkurangnya ukuran mioma sehingga gejala perdarahan berkurang. Untuk kasus pre-operatif GnRH dapat mengurangi volume mioma, perdarahan durante operasi, dan memudahkan operator pada saat durante operasi. Selain itu GnRH juga dapat digunakan pada kasus perdarahan uterus abnormal, endometriosis, dan SOPK. Penggunaan GnRH agonis

meningkatkan keberhasilan kehamilan pada fertilisasi in vitro. Pemakaian GnRH agonis dalam waktu yang lama membutuhkan regimen terapi *add back*.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Hoffman B, Bradshaw K, Cunningham G.** Reproductive endocrinology. In: Williams Gynecology. New York: Mcgraw Hill, 2008.
2. **Speroff L, Fritz MA.** The hypothalamus and GnRH secretion. In: Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility (7th ed). New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
3. Gonadotropin-releasing hormone [online]. [Cited August 2015]. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Gonadotropin-releasing_hormone.
4. **Broekmans F.** GnRH agonists and uterine leiomyomas [serial online]. [cited 2015 Aug]. Available from: <http://humrep.oxfordjournals.org>.
5. **Marshall S, Swan A, Gupta D.** Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Therapy [online]. [cited 2015 Aug]. Available from: <http://www.healthlinkbc.ca/kb/content/drugdetail/aa76766.html>.
6. **Baziad A.** Pengobatan Medikamentosa Mioma Uterus dengan Analog GnRH. In: Endokrinologi Ginekologi (3rd ed). Jakarta: Media Aesculapius FKUI, 2008.
7. **Rock JA, Howard J.** Leiomyomata uteri and myomectomy. In: Te Linde's Operative Gynecology (10th ed). New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
8. **Golan M.** GnRH analogues in the treatment of uterine fibroids [online]. [cited August 2015]. Available from: <http://humrep.oxfordjournals.org>.
9. **Baziad A.** Penggunaan Analog GnRH pada Sindrom Ovarium Polikistik [online]. [cited 2015 Aug]. Available from: http://www.kalbemed.com/Portals/6/06_196Sindrom%20Ovarium%20Polikistik%20dan%20Penggunaan%20Analog%20GnRH.pdf.
10. **Mul D, Hughes A.** The use of GnRH

- agonists in precocious puberty [online]. [cited 2015 Sep]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064674>.
11. **Naheed B, Uthman OA, O'Mahony F, Kuiper J, O'Brien P.** Gonadotropin releasing hormone analogues for premenstrual syndrome [online]. [cited 2015 Oct]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011330/epdf>.
 12. **Depalo R, Jayakrishan K, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Giorgino F.** GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2012;10:26.
 13. **Hestiantoro A, Wiweko B, Pratama G, Dwiyanarsi Y.** Konsensus Penanganan Infertilitas. Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indonesia (HIFERI) dan Perhimpunan Fertilitas In Vitro Indonesia (PERFITRI), 2013.
 14. **Hillard PA.** Benign diseases of the female reproductive tract. In: Berek JS, editor. *Novak's Gynecology* (14th ed). New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.