



# Makalah Lengkap

01-02 Juni  
2013

Peringatan

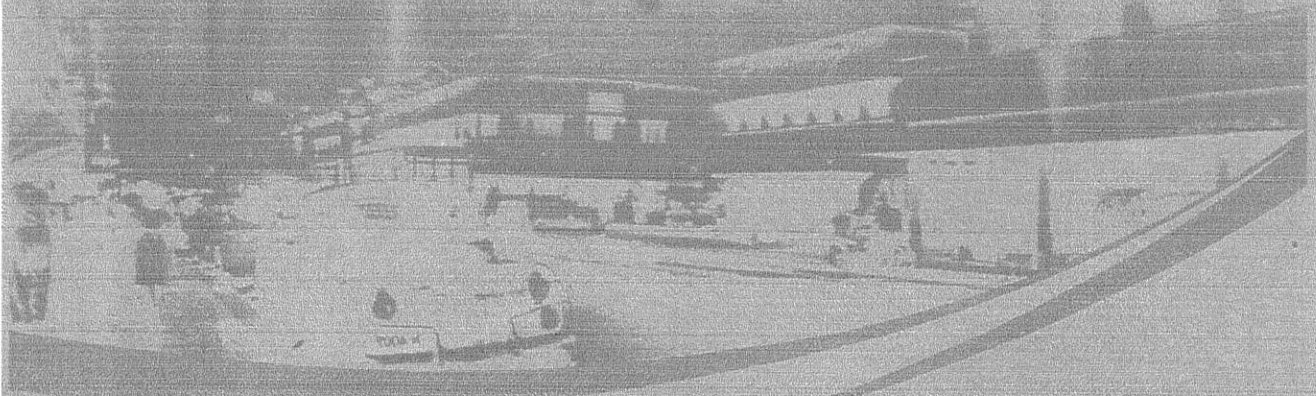
1 Abad

Pendidikan Dokter di Surabaya  
1913-2013

# Endometriosis

*New Approach In Old Disease*

*Hotel JW. Marriott Surabaya, 1 - 2 Juni 2013*



**DAFTAR ISI**

<b>Sambutan Ketua HIFERI - POGI Cab. Surabaya</b> _____	<b>iii</b>
<b>Kata Pengantar</b> _____	<b>iv</b>
<b>Jadwal Simposium</b> _____	<b>v-vi</b>
<b>Daftar Isi</b> _____	<b>vii-viii</b>
<input type="checkbox"/> Endometriosis - Infertilitas _____	2
<input type="checkbox"/> Patogenesis Endometriosis : Teori Konvensional, Imunologi, Genetik, Lingkungan Dan Stem Cell _____	6
<input type="checkbox"/> Mekanisme Nyeri Pada Endometriosis _____	13
<input type="checkbox"/> Pembedahan Endometrioma & Fungsi Ovarium _____	16
<input type="checkbox"/> Transvagina Sonografi pada Endometriosis dan Adenomyosis _____	21
<input type="checkbox"/> Using Mri In Adenomyosis And Deep Infiltrating Endometriosis, Why Not? _____	26
<input type="checkbox"/> Cancer Antigen-125 (ca-125) Dan Human Epidymis 4 Sebagai Petanda Diagnosis Endometriosis _____	35
<input type="checkbox"/> Is Laparoksopi Still Needed To Diagnose Endometriosis _____	40
<input type="checkbox"/> Keterlambatan Menegakkan Diagnosis Endometriosis Pada Wanita Usia Reproduksi _____	42
<input type="checkbox"/> Pertimbangan Terapi Non Bedah pada Penderita Endometriosis _____	48
<input type="checkbox"/> Kontroversi Terapi Medisinalis Pada Endometriosis _____	57
<input type="checkbox"/> Pengobatan Hormonal pada Nyeri yang disebabkan Oleh Endometrioma _____	63
<input type="checkbox"/> Medical Treatment In Women With Endometriosis Before IVF/ART _____	70
<input type="checkbox"/> Penatalaksanaan Endometrioma : Penggunaan Modalitas Terapi Berdasar Waktu dan Keluhan Penderita _____	71
<input type="checkbox"/> Prediksi dan Penatalaksanaan Kista Endometrioma Yang Kambuh _____	77
<input type="checkbox"/> Management For Deep Infiltrating Endometriosis _____	86
<input type="checkbox"/> Penanganan Endometriosis Pada Sistim Urogenital _____	88
<input type="checkbox"/> Bowel Endometriosis _____	95
<input type="checkbox"/> Endometriosis Remaja _____	97



## **PERTIMBANGAN TERAPI NON BEDAH PADA PENDERITA ENDOMETRIOSIS**

**Sri Ratna Dwiningsih**  
Dept/SMF Obgin RSUD Dr. Soetomo/FK UNAIR

---

### **I. PENDAHULUAN**

Endometriosis merupakan kondisi inflamasi yang ditandai adanya jaringan endometrium diluar kavum uteri. Pertumbuhan endometriosis sangat tergantung pada hormon estrogen, hal ini didukung dengan adanya penemuan yang menyebutkan adanya perbaikan endometriosis setelah dilakukan operasi pengangkatan ovarium dan menopause serta pertumbuhan jaringan endometrium pada binatang yang mendapat terapi estrogen.

Insiden endometriosis berkisar 5-10% pada wanita usia reproduksi, 25-50% wanita infertil mempunyai endometriosis dan sekitar 30-50% wanita dengan endometriosis mengalami infertilitas(1). Dalam 30 tahun terakhir insiden endometriosis tidak meningkat (berkisar 2.37-2.49/1000 per tahun) dengan prevalensi sekitar 6-8%(2).

Meskipun pada sebagian wanita endometriosis tanpa keluhan, tetapi keluhan paling banyak wanita endometriosis adalah nyeri pelvis, infertilitas dan tumor adneksa. Wanita dengan endometriosis biasanya mempunyai keluhan nyeri pelvis-abdomen yaitu dismenorea, dispauseuni, perdarahan haid yang banyak, nyeri saat ovulasi, nyeri diluar waktu haid, dyschezia (nyeri saat defekasi), dysuria (nyeri saat berkemih) serta fatigue yang bersifat kronis. Lesi endometriosis, terutama deep infiltrating lesion,seringkali menstimulasi persarafan disekitarnya, sehingga menyebabkan sensitisasi sistem saraf pusat dan menyebabkan sindroma nyeri yang kronis. Endometriosis juga menyebabkan infertilitas, terdapat hubungan yang kuat antara keparahan endometriosis dan pengaruhnya pada fertilitas, hal inibisa disebabkan karena pengaruh endometriosis pada fungsi tuba-ovarium, endometrioma, inflamasi pelvis subklinik, penurunan kualitas oosit dan reseptivitas endometrium. Endometriosis dan adenomiosis menurunkan angka keberhasilan teknik reproduksi bantu(3).

Endometriosis juga dianggap sebagai penyakit kronis, karena resiko kekambuhannya yang tinggi. Rata-rata kekambuhan endometriosis simptomatik berkisar 21,5%-50% dalam 5 tahun pertama setelah terapi(4). Hal ini menjadi tantangan terbesar dalam terapi endometriosis.

### **II. PATOGENESIS**

Sampai saat ini belum ada konsensus tentang penyebab endometriosis. Kegagalan sistem imun untuk menghancurkan jaringan endometrium ektopik dan diferensiasi abnormal jaringan endometriosis diduga mendasari mekanisme kelainan



sel stroma yang berkaitan dengan peningkatan produksi estrogen dan prostaglandin serta resistensi progesteron.

Teori retrograde menstruasi yang dikemukakan oleh Sampson banyak didukung oleh sejumlah penelitian hewan coba dan observasi saat laparoskopi yang mendapatkan distribusi implan endometriosis di sekitar ovarium dan kavum douglas, tetapi teori ini tidak dapat menjelaskan bahwa kejadian reflux darah haid umum terjadi pada sebagian besar wanita sedangkan kejadian endometriosis hanya sekitar 5% sampai 10% pada populasi wanita(5).

Pada teori coelomic-metaplasia, lesi endometriosis berkembang ketika sel mesothelial coelomic dari peritoneum mengalami metaplasia. Teori lain juga menyebutkan penyebaran dan implantasi ektopik endometrium melalui system vena atau limfatik atau keduanya(5).

Meskipun belum ada satupun teori yang dapat menjelaskan endometriosis tetapi memahami mekanisme molekular endometriosis dapat dipakai untuk pendekatan terapi penyakit ini. Pertumbuhan dan perkembangan sel endometriosis dan reaksi inflamasi yang ditimbulkan berperan dalam munculnya gejala infertilitas dan nyeri. Inflamasi yang merupakan gambaran utama lesi endometriosis ditandai dengan produksi berlebihan dari sitokin, prostaglandin serta substansi inflamasi lain yang berperan dalam menimbulkan nyeri dan subfertilitas. Estrogen selain memicu lesi endometriosis untuk tetap tumbuh dan berkembang juga mempengaruhi proses imun dan inflamasi(5). Etiologi endometriosis dilihat dari seluler dan molekular yang terlibat memberikan pendekatan terapi medisinal dan pembedahan yang bermakna dalam mengurangi gejala endometriosis, tetapi masih dibutuhkan penelitian dasar dan klinis untuk pemahaman lebih lanjut dan penanganan kelainan ini.

### III. TATA LAKSANA

Endometriosis mempunyai karakteristik biologi yang unik. Endometriosis merupakan penyakit kronis dan angka kekambuhannya tinggi karena terdapat mikroskopis implan yang tetap aktif meskipun telah dilakukan pembedahan. Beberapa penderita jarang mengalami keluhan tetapi pada penderita yang lain dapat mengalami episode nyeri berulang. Keluhan yang beragam ini seringkali tidak berkaitan dengan ukuran lesi maupun luasnya penyakit. Saat ini pendekatan terapi endometriosis berdasarkan keluhan, dengan tujuan utama untuk mengatasi nyeri dan infertilitas. Tujuan lain terapi endometriosis adalah untuk memperlambat progresivitas penyakit dan mencegah kekambuhan. Terapi medisinal, pembedahan atau keduanya dapat dipilih untuk menerapi endometriosis. Sedangkan teknik reproduksi bantu seringkali dipilih untuk tatalaksana wanita endometriosis dengan infertilitas.

Strategi pemilihan terapi wanita endometriosis dapat bervariasi antar penderita tergantung pada: usia, paritas, lama infertilitas, stadium penyakit, tujuan terapi serta status menopause(1,6).

Wanita endometriosis seringkali dihadapkan pada 2 masalah besar yaitu nyeri panggul dan infertilitas atau keduanya. Terapi medisinal pada endometriosis bisa untuk



nyeri, tetapi tidak bisa untuk masalah infertilitas, karena sebagian besar terapi medisinal menyebabkan penekanan fungsi ovarium.

### III.1 Terapi medisinal untuk nyeri endometriosis

Endometriosis merupakan suatu penyakit yang tergantung pada adanya estrogen, sehingga penekanan hormon ini merupakan pendekatan untuk mengurangi keluhan dan terapi endometriosis.

Tabel 1. Pilihan terapi medisinal untuk nyeri endometriosis(4)

Medisinal:
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pil KB kombinasi</li><li>• Obat Nonsteroidal anti-inflamasi</li><li>• Progestin (oral dan intra uterine)</li><li>• Gonadotropin-releasing hormone agonis (GnRH<sub>a</sub>)</li><li>• Androgen (danazole)</li><li>• Aromatase inhibitor</li><li>• Estrogen ± progesterone</li><li>• Anti-TNF (Tumor necrosis factor)</li><li>• Selective estrogen receptor modulators (SERMS)</li><li>• Terapi lain: terapi herbal dari Cina dan suplemen peroral</li><li>• Terapi medis bi sa diberikan tersendiri ataupun sebelum atau setelah tindakan pembedahan</li></ul>

Menurut rekomendasi dari European Society of Human Reproduction (ESHRE), 2013 dalam menghadapi nyeri endometriosis, seorang klinisi direkomendasikan untuk memberikan salah satu terapi hormonal berupa pil kontrasepsi kombinasi, progestagen, gestrinone, danazol atau GnRH agonis (rekomendasi A). Sebelum memberikan terapi seorang klinisi juga harus memperhatikan keinginan penderita serta efek sampingobat(7).

#### a. Pil kontrasepsi kombinasi

Pil kontrasepsi kombinasi sudah dipakai luas sebagai terapi lini pertama untuk nyeri endometriosis, karena efek metabolisme yang lebih kecil dibandingkan danazol atau GnRH analog (8). Pil kontrasepsi kombinasi menyebabkan inhibisi ovulasi, menurunkan kadar gonadotropin, menurunkan jumlah darah haid serta desidualisasi implan endometriosis. Pil kontrasepsi kombinasi juga dapat menurunkan proliferasi sel dan meningkatkan apoptosis endometrium ektopik pada wanita endometriosis(8).

Pil kontrasepsi kombinasi dapat mengurangi nyeri akibat endometriosis (dismenore, dispareuni maupun nyeri diluar haid) (rekomendasi B), tetapi belum ada data penelitian yang cukup untuk menetapkan apakah pil kontrasepsi ini diberikan secara rutin atau tidak(7).



**b. Progestagen dan anti progestagen**

Progestagen telah lebih dipakai untuk terapi endometriosis sejak lebih dari 40 tahun. Progestagen dapat menekan sumbu HPO (Hypothalamus-Pituitary-Ovarium) sehingga menyebabkan anovulasi dan menurunkan kadar serum estrogen, selain itu progestagen juga mempunyai efek langsung pada endometrium (menyebabkan desidualisasi dan atrofi endometrium eutopik maupun implan endometriosis). Progestagen juga dapat menghambat angiogenesis(8).

Gestrinone (ethylnorgestrinone, R2323) merupakan anti progestagen yang dipakai di Eropa, tetapi tidak di Amerika. Gestrinone menghambat steroidogenesis ovarium. Efek samping obat ini disebabkan karena efek anti estrogen dan efek androgenik (9).

ESHRE memberi rekomendasi A pada pemakaian progestagen (oral maupun depo medroxyprogesteron acetate, dienogest, cyproterone acetate atau danazol) atau anti progestagen (gestrinone) sebagai salah satu pilihan untuk menurunkan nyeri endometriosis(7).

**c. Danazol**

Danazol merupakan agen androgenik oral yang memicu amenorea dengan cara menekan sumbu HPO disertai peningkatan kadar androgen serum dan penurunan kadar estrogen serum. Danazol mempunyai efek androgenik dan anabolik sehingga memberikan efek samping yang tidak disukai antara lain: peningkatan berat badan, edema, myalgia, jerawat dan hirsutisme. Danazol juga tidak bisa diberikan pada penderita dengan gangguan hepar atau hiperlipidemia(8).

**d. GnRH analog**

Saat ini GnRH analog sudah banyak dipakai sebagai terapi endometriosis. Obat ini memicu keadaan yang menyerupai menopause dengan cara mensupresi reseptor GnRH di hipofise sehingga menurunkan sekresi gonadotropin oleh hipofise, menekan ovulasi dan menurunkan kadar estrogen serum. Akibat efek hipoestrogen yang ditimbulkan, GnRH analog memberi efek samping menyerupai menopause antara lain rasa kering di vagina, hot flashes, penurunan libido dan emosi menjadi labil. Pemakaian GnRH analog dalam jangka panjang dapat menyebabkan penurunan BMD (Bone mass density), untuk mencegah hal ini dapat diberikan terapi add back. Beberapa regimen yang dipakai untuk terapi add back antara lain: progestagen, progestagen dan bisphosphonate atau progestagen dan estrogen. FDA merekomendasikan terapi add back ini jika GnRH analog diberikan lebih dari 6 bulan(8).

ESHRE memberikan rekomendasi A untuk pemakaian GnRH agonis (nafarelin, leuprolide, buserelin, goserelin atau triptolin) sebagai salah satu pilihan terapi nyeri endometriosis meskipun masih sedikit data tentang dosis yang tepat dan lama terapi. Demikian juga untuk terapi add back (rekomendasi A) dapat diberikan bersamaan pemberian GnRH agonis tanpa mengurangi efektivitas terapi untuk menurunkan nyeri(7).



**e. Analgesik**

Pada endometriosis didapatkan bukti adanya peningkatan kadar prostaglandin di cairan peritoneum dan jaringan endometriosis, sehingga di praktek sehari-hari non-steroidal anti inflammation drugs (NSAIDs) banyak dipakai untuk mengatasi nyeri endometriosis. Meskipun telah banyak dipakai sebagai terapi pertama untuk nyeri endometriosis, belum ada data NSAID untuk endometriosis. Salah satu penelitian tentang pemakaian NSAID (COX2 inhibitor) pada endometriosis dihentikan di Eropa karena efek samping obat yang terlalu berat. Tetapi untuk dismenore primer NSAID memberikan efek yang baik(7).

**f. Aromatase inhibitor**

Pemakaian aromatase inhibitor sebagai terapi medisinal endometriosis masih dalam tahap penelitian. Saat ini diketahui bahwa lesi endometriosis mengekspresikan enzim aromatase P450 dan dapat memproduksi estrogen sendiri meskipun tanpa stimulasi gonadotropin. Aromatase inhibitor berperan dalam menghambat kerja enzim ini sehingga menurunkan produksi estrogen lokal endometriosis dan akhirnya dapat menghambat pertumbuhan implan endometrium. Terapi dengan aromatase inhibitor ternyata juga menurunkan produksi estrogen ovarium sehingga diperlukan terapi add back untuk mempertahankan massa tulang(8).

Pada wanita dengan rectovaginal endometriosis yang refrakter dengan terapi medisinal yang lain maupun pembedahan, maka dapat dipertimbangkan pemberian aromatase inhibitor yang dikombinasi dengan progestagen atau pil kontrasepsi kombinasi atau GnRH analog untuk mengurangi nyeri (rekomendasi B)(7).

**g. Anti TNF (Tumor Necrosis Factor)**

TNF merupakan sitokin pro inflamasi yang diduga terlibat dalam patofisiologi endometriosis. Kadar TNF di cairan peritoneum meningkat pada wanita endometriosis dan peningkatan ini berkorelasi dengan keparahan penyakitnya. TNF di cairan peritoneum wanita endometriosis diproduksi lokal oleh makrofag peritoneum yang teraktivasi. TNF selanjutnya memicu sekresi IL-8 oleh sel mesothelial. Kadar TNF dan IL-8 di cairan peritoneum berkorelasi dengan ukuran dan jumlah lesi endometriosis yang aktif di peritoneum. Kadar TNF di serum juga meningkat, monosit wanita endometriosis juga mensekresi TNF lebih banyak dibandingkan wanita normal. TNF menyebabkan reaksi inflamasi yang menjadi sebab timbulnya nyeri pada endometriosis. Pada hewan coba dan manusia telah dibuktikan bahwa pemberian monoclonal antibodi yang mempunyai efek anti inflamasi dapat memblokir TNF maupun reseptor TNF yang ada di serum. Masih diperlukan data tentang efektivitas anti TNF sebagai terapi endometriosis mengingat efek samping yang serius serta harganya yang mahal(10).

**h. Selective Estrogen Receptor Modulator(SERMs)**

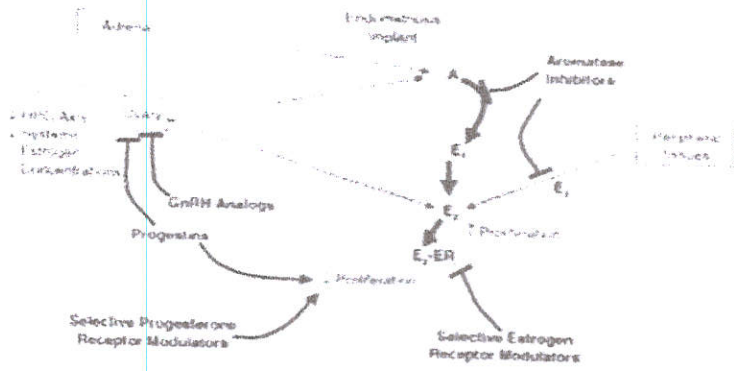
SERMs adalah Non-steroid anti estrogen yang dapat berikatan dengan reseptor

estrogen dan dapat memberikan efek agonis atau antagonis estrogen tergantung pada jaringan target. SERMs diketahui mempunyai efek antagonis estrogen pada jaringan endometrium tetapi bersifat agonis estrogen pada tulang dan lipoprotein di sirkulasi. Sebagai anti estrogen, SERMs menghambat ikatan estradiol pada reseptor estrogen dan reseptor estrogen serta menekan aktivasi transkripsi reseptor estrogen oleh estradiol. Pada hewan coba SERMs terbukti menurunkan volume implan endometriosis tanpa menurunkan kadar estradiol serum tetapi belum ada penelitian tentang efeknya pada manusia(8).

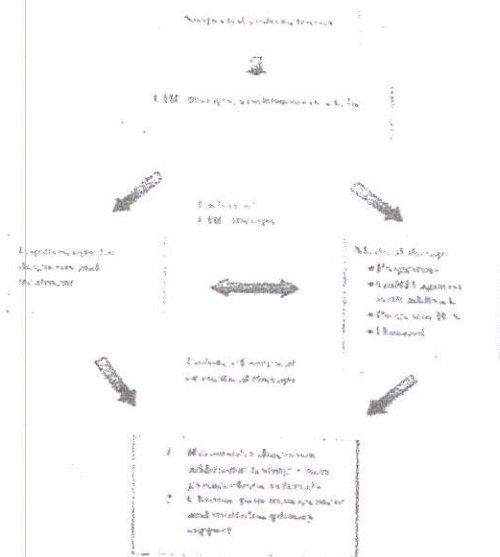
**i. Progesterone Receptor Modulators (SPRMs)**

SPRMs berikatan dengan reseptor progesteron dan bisa berperan sebagai agonis maupun antagonis progesteron, tergantung pada jaringan target, dosis serta ada tidaknya progesteron. Obat ini dapat menekan proliferasi endometrium tanpa mempengaruhi kadar estrogen, sehingga dapat menekan implan endometriosis tanpa menurunkan kadar estrogen. Sama seperti SERMs, penelitian klinis pemakaian SPRMs

masih sedikit, sehingga efeknya pada manusia belum diketahui(8).

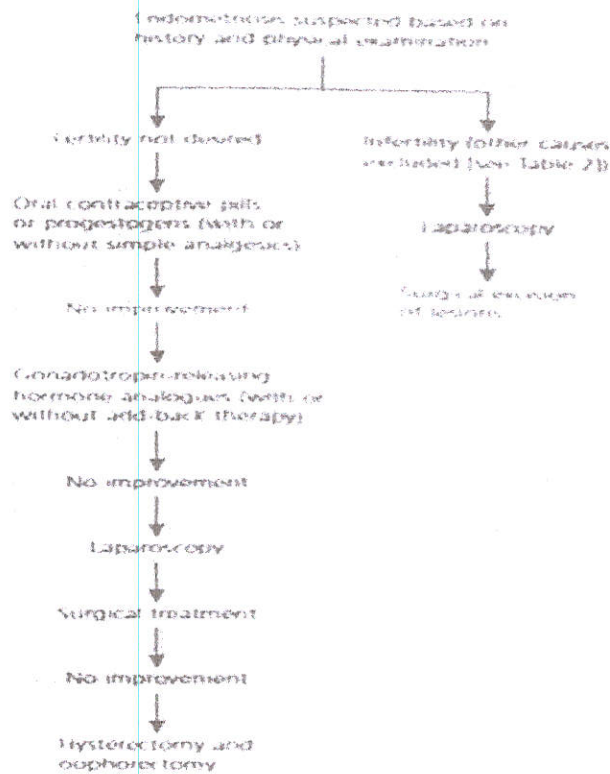


Gambar 1. Mekanisme aromatase inhibitor, SERMs dan SPRMs pada implan endometriosis(8).



Gambar 2. Tata laksana nyeri endometriosis(5).  
 CHC: Combined Hormonal Contraceptives  
 IUS: Intra Uterine System





Gambar 3. Langkah pertimbangan terapi endometriosis(11)

### III.2 Terapi medisinal untuk wanita endometriosis dengan infertilitas

Terapi pilihan untuk wanita endometriosis dengan infertilitas adalah pembedahan, karena sebagian besar terapi medisinal pada endometriosis menyebabkan penekanan pada fungsi ovarium, sehingga tidak tepat dipakai pada wanita endometriosis dengan keluhan infertilitas (rekomendasi A)(7). Terapi

medisinal pada wanita endometriosis dengan infertilitas dapat diberikan sebagai terapi tambahan untuk pembedahan yang dilakukan. Pada wanita endometriosis yang infertil tidak direkomendasikan memberikan terapi medisinal setelah tindakan pembedahan untuk meningkatkan kehamilan spontan (rekomendasi A)(7).

Table 2. Terapi wanita endometriosis dengan infertilitas(4).

1. Terapi medisinal sebelum tindakan fertilisasi invitro (IVF):
<ul style="list-style-type: none"> <li>• GnRH agonis</li> <li>• <i>Controlled ovarian hyperstimulation</i></li> </ul>
2. Terapi medisinal:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supresi ovulasi</li> <li>• Terapi medisinal lainnya: terapi herbal Cina, suplemen oral</li> </ul>
3. Terapi medis pre atau post pembedahan
<ul style="list-style-type: none"> <li>• GnRH analog</li> <li>• Pil KB kombinasi</li> <li>• Androgen</li> </ul>
4. Terapi pembedahan:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laparoskopi operatif</li> <li>• Pembedahan eksisi atau ablasi</li> </ul>



### III.3 Terapi tambahan untuk keluhan endometriosis

Akupunktur cukup aman dan efektif untuk mengatasi nyeri pada endometriosis, tetapi membutuhkan pengulangan terapi. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) juga efektif untuk mengatasi nyeri jangka pendek. Masih sedikit data tentang pengobatan herbal dari Cina, karena sebagian besar literatur dipublikasikan di jurnal Cina sehingga masih sulit untuk menentukan efektivitas obat herbal Cina. Untuk pemberian vitamin B1 dan B6 masih sedikit bukti efektivitas dan keamanannya mengingat dosis vitamin B6 yang diberikan cukup tinggi(3).

Pada guideline ESHRE, 2013 disebutkan bahwa pemberian nutrisi (vitamin, mineral), akupunktur, obat Cina dan herbal serta olah raga tidak disarankan, mengingat keuntungan dan efek samping yang belum jelas (GPP).

### IV. RINGKASAN

- " Endometriosis seharusnya dilihat sebagai penyakit kronis sehingga membutuhkan rencana terapi jangka panjang dengan tujuan pemakaian terapi medisinal dan mencegah tindakan pembedahan berulang.
- " Dasar penentuan pemilihan terapi endometriosis berdasarkan usia, paritas, lama infertilitas, stadium penyakit, tujuan terapi dan status menopause.
- " Terapi medisinal lebih tepat untuk mengatasi nyeri endometriosis karena sebagian besar terapi medisinal untuk endometriosis menurunkan fungsi ovarium.
- " Pemberian terapi medisinal tidak disarankan pada wanita endometriosis yang infertil.
- " Belum cukup data tentang efektivitas dan keamanan obat endometriosis yang baru (Anti TNF, SERMs, SPRMs).
- " Belum cukup data penelitian tentang nutrisi (vitamin, mineral), akupunktur, obat herbal serta olah raga untuk terapi endometriosis.

### V. DAFTAR PUSTAKA

1. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Endometriosis and infertility: a committee opinion. *Fertility and Sterility* 2012; 98: 591-598.
2. Bullett C, Coccia ME, Battistoni S, Borini A. Endometriosis and infertility. *J Assist Reprod Genet* 2010; 27:441-447.
3. Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Human Reproduction* 2013; 1-17.
4. Brown J, Farquhar, Dias S. Endometriosis: an overview of Cochrane reviews (protocols). *The Cochrane collaboration* 2012: 1-7.
5. Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS. Endometriosis: Diagnosis and Management. *Journal of Obstetric and Gynaecology Canada* 2010; 32: S1-S32.



6. Bedaiwy MA, Liu J. Pathophysiology, diagnosis and surgical management of endometriosis: A chronic disease. *srm-ejournal.com* 2010; 4-8.
7. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. Management of women with endometriosis. 2013.
8. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in management of endometriosis: an update for clinicians. *Human Reproduction Update* 2006; 12: 179-189.
9. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertility and Sterility* 2008; 90: S260-S269.
10. Koninckx PR, Craessaerts M, Timmerman D, Cornillie F, Kennedy S. Anti-TNF-treatment for deep endometriosis-associated pain: a randomized placebo-controlled trial. *Human Reproduction* 2008; 23: 2017-2023.
11. Mounsey A, Wilgus A, Slawson D. Diagnosis and Management of Endometriosis. *American Family Physicians* 2006; 74: 594-600.