

## **Adenomiosis Berdampak Buruk Terhadap Keberhasilan *In Vitro Fertilization***

**William Alexander Setiawan**

Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUP Sanglah/  
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

Korespondensi: William.alexander Setiawan, Email: William.alexanders11@gmail.com

### **Abstrak**

Tujuan untuk meninjau secara sistematis dan menentukan pengaruh adenomiosis pada fertilitas dan keberhasilan *In Vitro Fertilization* (IVF). Metode dilakukan pencarian terstruktur di sumber data PubMed. Kata kunci yang dipakai dalam pencarian adalah “*Adenomyosis*”, “*In Vitro Fertilization*” dan “*Infertility*”. Referensi yang dicantumkan termasuk semua artikel dan ulasan terkait juga metaanalisis. Hasil didapatkan 10 penelitian yang mengevaluasi keberhasilan IVF pada wanita dengan dan tanpa adenomiosis. Angka implantasi, kehamilan per siklus, kehamilan per transfer embrio dan kelahiran hidup pada wanita dengan adenomiosis secara signifikan lebih rendah dibandingkan wanita tanpa adenomiosis. Angka keguguran pada wanita dengan adenomiosis lebih tinggi dibandingkan dengan wanita tanpa adenomiosis. Dilakukan juga evaluasi pada 4 penelitian yang membandingkan hasil fertilisasi pada kelompok wanita dengan adenomiosis yang tidak mendapat pengobatan dan yang mendapat pengobatan berupa pembedahan atau terapi medis *gonadotropin releasing hormon* (GnRH) agonis. Terapi bedah atau terapi medis dengan GnRH agonis terbukti meningkatkan angka kehamilan klinis pada wanita dengan adenomiosis. Kesimpulan adenomiosis memiliki efek yang merugikan pada luaran wanita yang menjalani program IVF. Penggunaan terapi GnRH agonis jangka panjang menunjukkan manfaat yang signifikan.

**Kata kunci:** Adenomiosis, GnRH agonis, *in vitro fertilization*

### ***Effect of Adenomyosis on In Vitro Fertilization Outcomes***

#### **Abstract**

*Objective to systematically review and determine the effect of adenomyosis on the fertility and success of In Vitro Fertilization (IVF). Method a structured search was carried out in the PubMed data source. The keywords used in the search are “Adenomyosis”, “In Vitro Fertilization” and “Infertility”. The references included include all related articles and reviews as well as meta-analyzes. Result there were 10 studies evaluating the success of IVF in women with and without adenomyosis. The implantation rate, pregnancy per cycle, pregnancy per embryo transfer and live birth in women with adenomyosis were significantly lower than women without adenomyosis. Miscarriage rates in women with adenomyosis are higher compared to women without adenomyosis. An evaluation of 4 studies comparing fertilization results in a group of women with adenomyosis who were not treated and a group of women with adenomyosis who received treatment in the form of surgery or gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonist medical therapy was also evaluated. Surgical therapy or medical therapy with GnRH agonists has been shown to increase clinical pregnancy rates in women with adenomyosis. Conclusion adenomyosis has a detrimental effect on outcomes of women undergoing IVF programs. The use of long-term GnRH agonist therapy shows significant benefits.*

**Key word:** Adenomyosis, GnRH agonist, *in vitro fertilization*

## Latar Belakang

Adenomiosis merupakan kelainan jinak dimana kelenjar endometrium basal dan stroma ditemukan di miometrium dengan hiperplasia reaktif dari sel otot polos miometrium. Gejala adenomiosis pada umumnya berupa dismenorea, perdarahan uterus abnormal dan pembesaran uterus disertai nyeri. Diagnosis ditegakkan dengan pemeriksaan histopatologis. Namun, dengan peningkatan teknologi *magnetic resonance imaging* (MRI) dan *transvaginal ultrasound* (TVS), diagnosis dapat dibuat dengan tingkat akurasi mencapai 90% tanpa perlu pembedahan eksisi.

Adenomiosis dikaitkan dengan beberapa kondisi yang dapat mengganggu proses konsepsi alami. Tingkat keguguran dini meningkat dua kali lipat pada penerima oosit dengan adenomiosis, mengakibatkan tingkat kelahiran hidup yang lebih rendah. Temuan ini menunjukkan bahwa tahap awal dari invasi embrio dan plasentasi dapat terganggu.<sup>18</sup> Dalam penelitian kasus-kontrol, wanita dengan adenomiosis mengalami peningkatan angka persalinan preterm dan ketuban pecah dini.<sup>2</sup> Namun, pengaruhnya terhadap fertilitas masih belum diketahui dengan jelas.

Penulis mengumpulkan beberapa penelitian yang mengevaluasi efek adenomiosis pada keberhasilan *in vitro fertilization* (IVF). Terdapat beberapa teori, seperti gangguan transportasi uterotubal, penurunan fungsi sperma karena tingginya kadar *nitric oxide* (NO) dalam rongga uterus, gangguan implantasi, perubahan kontraktilitas uterus, dan beberapa penyebab lainnya.<sup>3-5</sup> Sebuah meta-analisis menyimpulkan bahwa adenomiosis memiliki dampak negatif terhadap keberhasilan IVF. Hal tersebut menurunkan angka implantasi dan angka kehamilan klinis serta meningkatkan angka keguguran.<sup>6</sup>

Adenomiosis pada wanita dengan gangguan fertilitas dapat ditangani dengan

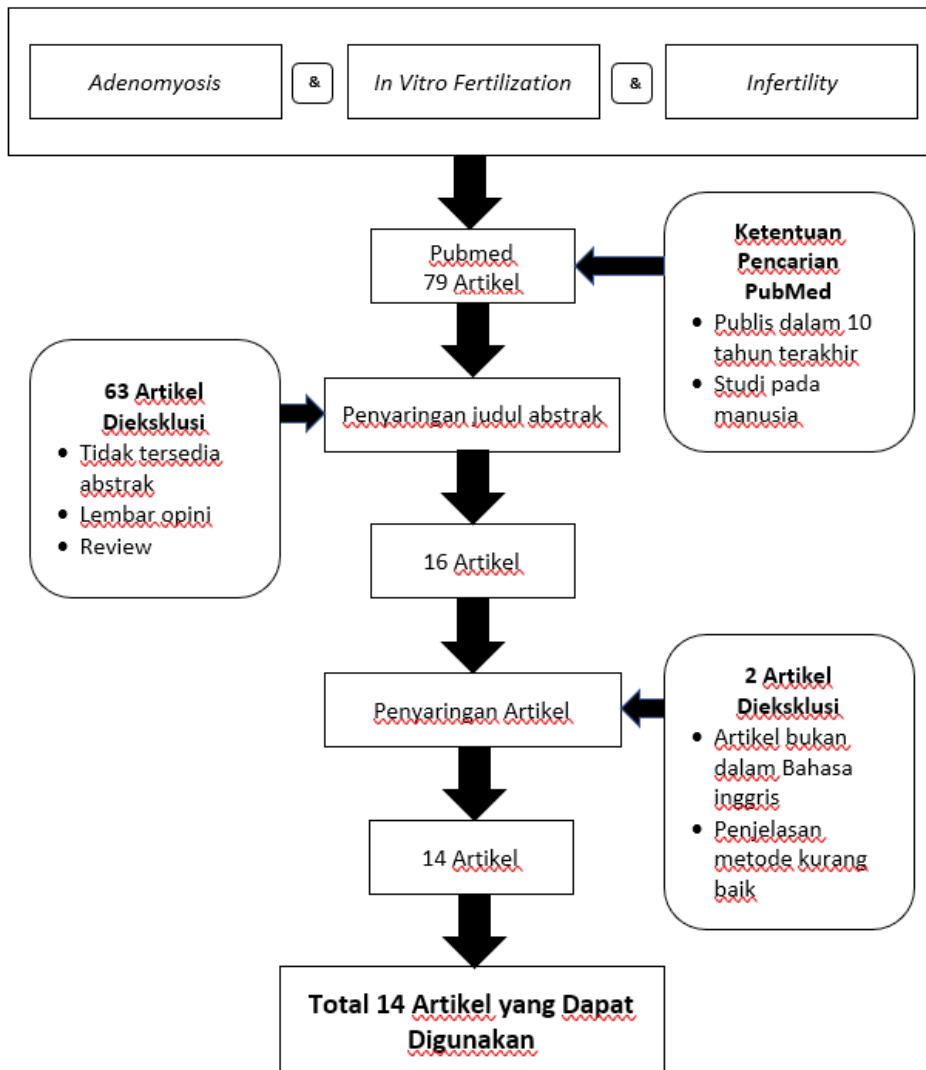
pembedahan atau terapi medis menggunakan GnRH agonis. Prosedur pembedahan berupa eksisi biasanya dilakukan untuk adenomiosis atau adenomioma. Penggunaan GnRH agonis memiliki efek antiproliferatif pada jaringan, mengurangi reaksi inflamasi dan menginduksi apoptosis.<sup>7</sup> Penggunaan GnRH agonis untuk adenomiosis dan pengaruhnya terhadap kesuburan sebagian besar berdasarkan pada laporan kasus. Terdapat dua penelitian menunjukkan bahwa penggunaan GnRH agonis jangka panjang pada wanita dengan adenomiosis sebelum dilakukan transfer embrio berdampak terhadap peningkatan angka kehamilan klinis.<sup>8,9</sup> Namun, hingga saat ini, tidak ada bukti yang cukup untuk mendukung preferensi satu pengobatan untuk adenomiosis. Tujuan tinjauan sistematis ini untuk menentukan pengaruh adenomiosis pada keberhasilan IVF.

## Metode

Dilakukan pencarian berbasis elektronik di Pubmed. Pencarian menggunakan kata kunci seperti: “*adenomyosis*”, “*in vitro fertilization*” dan “*infertility*”. Pencarian terbatas pada naskah lengkap yang diterbitkan dalam bahasa Inggris dari tahun 2009 sampai 2019.

Referensi yang dicantumkan termasuk semua artikel dan ulasan terkait juga metaanalisis. Kami memasukkan semua penelitian yang membandingkan luaran klinis prosedur IVF antara kelompok wanita dengan adenomiosis yang didiagnosa dengan MRI atau TVS dan kelompok wanita tanpa adenomiosis. Dilakukan juga evaluasi terhadap semua artikel yang membandingkan hasil fertilisasi pada kelompok wanita dengan adenomiosis yang tidak mendapat pengobatan dan yang mendapat pengobatan berupa pembedahan atau terapi medis. Artikel yang tidak ditulis dalam bahasa Inggris dieksklusikan.

Dilakukan penilaian pada seluruh artikel dan dilakukan pencatatan tahun publikasi,



**Gambar 1 Diagram Hasil Pencarian Sumber Data**

desain penelitian, populasi penelitian, jumlah sampel dan siklus, metode diagnostik, perawatan yang dilakukan, angka implantasi, angka kehamilan klinis, angka kelahiran hidup dan angka keguguran.

## Hasil

Dari total keseluruhan 79 artikel, didapatkan 10 penelitian yang mengevaluasi keberhasilan IVF pada wanita dengan dan tanpa adenomiosis dan 4 penelitian yang membandingkan hasil fertilisasi pada kelompok wanita dengan adenomiosis yang tidak mendapat pengobatan dan yang

mendapat pengobatan berupa pembedahan atau terapi medis GnRH agonis. Dari 10 penelitian yang mengevaluasi keberhasilan IVF, empat di antaranya merupakan penelitian kohort prospektif<sup>10-13</sup> sementara enam penelitian lainnya merupakan penelitian kohort retrospektif.<sup>1, 14-18</sup> Penelitian tersebut membandingkan keberhasilan prosedur IVF pada wanita infertil dengan dan tanpa adenomiosis. Hasil primer merupakan angka kehamilan klinis dan hasil sekunder yaitu angka implantasi, angka kelahiran hidup dan angka keguguran. Dua dari empat penelitian retrospektif membandingkan hasil fertilisasi wanita dengan adenomiosis

yang diobati dengan operasi pembedahan konservatif dan GnRH agonis atau dengan penggunaan GnRH agonis saja.<sup>19,20</sup> Penelitian lainnya membandingkan kelompok wanita dengan adenomiosis yang diobati dengan penggunaan GnRH agonis jangka panjang sebelum dilakukan prosedur IVF dan kelompok wanita dengan adenomiosis yang tidak mendapatkan GnRH agonis.<sup>8,9</sup>

Definisi kehamilan klinis berbeda-beda antara penelitian. Lima penelitian mendefinisikan kehamilan klinis dengan aktivitas jantung janin yang terlihat pada ultrasonografi.<sup>8,11,15,17,18</sup> Penelitian lainnya membuktikan kehamilan klinis dengan kantung kehamilan intrauterin pada usia kehamilan 5–6 minggu,<sup>9,10,13</sup> usia kehamilan 7–8 minggu<sup>14,16</sup> dan waktu yang tidak ditentukan.<sup>12</sup> Tiga studi tidak mendefinisikan kehamilan klinis.<sup>1,19–20</sup> Sebuah penelitian mengikuti subjek sampai aterm,<sup>1</sup> dan empat penelitian melaporkan kelahiran hidup.<sup>13–15,17</sup> Semua studi dalam metaanalisis mengevaluasi hasil klinis IVF di antara wanita infertil dengan dan tanpa adenomiosis.

Tiga penelitian mencantumkan populasi wanita dengan endometriosis kolorektal,<sup>10</sup> wanita yang menjalani siklus dengan donor oosit,<sup>1</sup> dan wanita dengan endometriosis yang terbukti melalui pembedahan.<sup>18</sup> Dua studi hanya memasukkan populasi wanita dengan endometriosis sebagai diagnosis penyebab infertilitas.<sup>10,18</sup>

Dua studi meneliti efek dari kombinasi operasi bedah konservatif dan GnRH agonis dibandingkan dengan GnRH agonis saja.<sup>19,20</sup> Tampak pembedahan berhubungan dengan peningkatan angka kehamilan. Namun, jumlah sampel dalam penelitian ini tergolong kecil. Terdapat dua studi yang membandingkan efek adenomiosis fokal dengan difus pada hasil IVF.<sup>9,13</sup>

Tingkat implantasi, kehamilan klinis per siklus, kehamilan klinis per transfer embrio, kehamilan yang berlangsung, dan kelahiran hidup di antara wanita dengan adenomiosis

secara signifikan lebih rendah dibandingkan mereka yang tidak memiliki adenomiosis. Tingkat keguguran pada wanita dengan adenomiosis lebih tinggi daripada wanita tanpa adenomiosis. Tingkat kelahiran hidup per siklus dilaporkan dalam empat studi.<sup>13–15,17</sup>

Efek pengobatan GnRH agonis sebelum IVF pada wanita dengan adenomiosis dievaluasi dalam dua studi. Satu studi membandingkan kombinasi GnRH agonis dan *add-back* dengan *add-back* saja sebelum dilakukan transfer *frozen-embryo*<sup>8</sup> dan studi lain membandingkan GnRH agonis dengan tanpa pengobatan sebelum transfer *fresh-embryo*.<sup>9</sup> Hasil penelitian menunjukkan bahwa terapi awal dengan GnRH agonis meningkatkan tingkat kehamilan.

**Tabel 1 Karakteristik Studi Pengaruh Adenomiosis pada Keberhasilan In Vitro Fertilization**

Peneliti	Desain Penelitian	Waktu Penelitian	Populasi Penelitian	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	Sampel Penelitian	Intervensi	Hasil
Maubon et al. (2010)	Kohort Prospektif	Desember 2000 s/d Februari 2004	Wanita infertil yang menjalani pemeriksaan MRI sebelum prosedur IVF	Inklusi: • Didiagnosis infertilitas oleh SpOG-KFER • Indikasi IVF oleh dokter yang sama • Tidak ada kontra-indikasi MRI	152 39 dengan adenomiosis 113 tanpa adenomiosis	• GnRH agonis protokol panjang • Protokol GnRH antagonis	Kehamilan klinis
Ballester et al. (2012)	Kohort Prospektif	Januari 2005 s/d Juni 2011	Wanita infertil dengan endometriosis kolorektal tanpa riwayat operasi yang menjalani prosedur IVF	Inklusi: • Wanita dengan durasi infertilitas minimal 1 tahun • Wanita dengan kolorektal endometriosis yang memerlukan IVF-ICSI untuk mengatasi masalah infertilitas	75 21 dengan adenomiosis 54 tanpa adenomiosis	• GnRH agonis protokol panjang • GnRH agonis protokol pendek • Protokol GnRH antagonis	Kehamilan klinis (diukur dengan adanya kantung gestasi pada TVS di usia kehamilan 5 minggu)
Salim et al. (2012)	Kohort Prospektif	Januari 2007 s/d Juni 2007	Wanita yang menjalani prosedur IVF untuk pertama kalinya	Inklusi: • Wanita yang menjalani siklus pertama IVF dengan cadangan ovarium yang adekuat (FSH <10IU/L, E2 <200 pmol/l, AFC >8)  Eksklusi: • Adanya fibroid uterus • Riwayat miomikromiomi	275 19 dengan adenomiosis 256 tanpa adenomiosis	• GnRH agonis protokol panjang	Tingkat implantasi (diukur dengan jumlah kantung gestasi per jumlah embrio yang ditransfer)

Benaglia et al. (2014)	Kohort Prospektif	November 2012 s/d April 2013	Wanita yang menjalani prosedur IVF-ICSI untuk pertama kalinya	Inklusi: <ul style="list-style-type: none"> <li>Indikasi untuk dilakukan IVF-ICSI</li> <li>Usia &lt;42 tahun</li> </ul> Eksklusi: <ul style="list-style-type: none"> <li>Pernah menjalani siklus IVF-ICSI</li> <li>Riwayat operasi adenomiosis</li> <li>Malformasi uterus</li> <li>Perdarahan uterus abnormal</li> <li>Kelainan endometrial pada TVS (polip/fibroid).</li> </ul>	98 49 dengan adenomiosis 49 tanpa adenomiosis	<ul style="list-style-type: none"> <li>GnRH agonis</li> <li>GnRH agonis protokol pendek</li> <li>Protokol GnRH antagonistis</li> </ul>	Tingkat implanasi jangka panjang dengan jumlah kantung gestasi per jumlah embrio yang ditransfer)
Wang et al. (2009)	Kohort Retro-spektif	1999 s/d 2003	Wanita dengan adenomiosis dan <i>unexplained infertility</i>	Inklusi: <ul style="list-style-type: none"> <li>Riwayat infertilitas ≥3 tahun</li> <li>Diklasifikasikan sebagai <i>unexplained infertility</i> (penyebab infertilitas tidak dapat diidentifikasi)</li> <li>Dismenoreea periodik yang parah</li> <li>Suspek adenomiosis dengan TVS</li> <li>Mendapat minimal 3 kali follow up</li> <li>Tidak mendapat ART selama follow up</li> </ul>	65 28 diterapi dengan pembedahan dan GnRH agonis 37 diterapi dengan GnRH agonis saja selama 6 bulan	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pembedahan dengan GnRH agonis</li> <li>GnRH agonis saja</li> </ul>	Kehamilan spontan dalam waktu 3 tahun

Mijatovic et al. (2010)	Kohort Retro-spektif	Januari 2002 s/d Maret 2007	Wanita infertil dengan endometriosis yang dibuktikan dengan operasi, yang menjalani prosedur IVF-ICSI pertama kali	Inklusi: • Diterapi dengan GnRH agonis jangka panjang ( $\geq 3$ bulan) untuk siklus pertama IVF-ICSI • Evaluasi TVS 3–6 bulan sebelum memulai siklus IVF-ICSI	74 20 dengan adenomiosis 54 tanpa adenomiosis	• Penggunaan GnRH agonis $\geq 3$ bulan (3–26 bulan, rata-rata 5 bulan)	Kehamilan klinis (diukur dengan gerak jantung janin pada usia kehamilan 12 minggu)
Youm et al. (2011)	Kohort Retro-spektif	Januari 2000 s/d Desember 2009	Wanita infertil yang menjalani prosedur IVF dengan berbagai variasi penyebab	Inklusi: • Wanita infertil yang terindikasi untuk dilakukan IVF Eksklusi: • Usia $>40$ tahun • Ditemukan massa bentuk sirkumskrip pada TVS • Penyebab infertilitas adalah faktor pria • Respon buruk terhadap hiperstimulasi ovarium terkontrol	350 48 dengan adenomiosis 302 tanpa adenomiosis	• GnRH agonis protokol pendek	Kehamilan klinis (diukur dengan adanya kantung gestasi intrauterine disertai denyut jantung janin pada 3–4 minggu setelah pengambilan oosit (transfer embrio dilakukan 3 hari setelah pengambilan oosit))

Costello et al. (2011)	Kohort Retro-spektif	Januari 2000 s/d Juni 2006	Wanita infertil yang menjalani prosedur IVF untuk pertama kalinya dengan berbagai variasi penyebab	Inklusi: <ul style="list-style-type: none"> <li>Usia ≤42 tahun saat menjalani prosedur IVF</li> <li>Infertil</li> <li>Kavum uteri normal yang dinilai dengan USG, HSG atau histeroskopi</li> <li>Protokol GnRH agonis jangka panjang</li> </ul> Eksklusi: <ul style="list-style-type: none"> <li>Menjalani prosedur dengan donor oosit</li> <li>diketahui respon den yang buruk sebelum memulai pengobatan</li> <li>Hidrosalping</li> <li>Endometriosis stadium 4</li> <li>Riwayat miomektomi</li> </ul>	201 37 dengan adenomiosis 164 tanpa adenomiosis	• GnRH agonis protokol panjang	Tingkat kelahiran hidup per pasien (siklus)
Martinez et al. (2011)	Kohort Retro-spektif	2005 s/d 2009	Wanita infertil yang menjalani prosedur IVF menggunakan oosit donor	Eksklusi: <ul style="list-style-type: none"> <li>Peritoneal endometriosis yang dinilai dengan laparoskopi 2–8 bulan sebelumnya</li> <li>Fibroid uterus</li> </ul>	443 152 dengan adenomiosis 144 dengan endometriosis 147 tanpa adenomiosis	• Penggunaan protokol donor oosit dengan <i>hormone replacement therapy</i> (HRT)	
Al Jama et al. (2011)	Kohort Retro-spektif	Januari 2000 s/d Desember 2007	Wanita infertil dengan adenomiosis	Inklusi: <ul style="list-style-type: none"> <li>Didiagnosis adenomiosis dengan biopsi jarum saat laparoskopi untuk mengevaluasi infertilitas</li> </ul>	40 18 diterapi dengan pembedahan dan GnRH agonis 22 diterapi dengan GnRH agonis saja	• Pembedahan + GnRH agonis goserelin 3,5 mg tiap bulan selama 6 bulan • GnRH agonis goserelin 3,5 mg tiap bulan selama 6 bulan	Kehamilan spontan dalam waktu 3 tahun

Thalluri et al. (2012)	Kohort Retro-spektif	April 2010 s/d Maret 2012	Wanita infertil yang menjalani prosedur IVF-ICSI dengan kualitas embrio yang baik	Inklusi: <ul style="list-style-type: none"><li>• Kualitas embrio baik pada hari ke 4/5 (derajat 1 atau 2). Dinilai berdasarkan klasifikasi Gardner dan Schoolcraft (1999)</li><li>• Menggunakan protokol stimulasi ovarium dengan GnRH antagonis</li><li>• Transfer embrio tunggal</li><li>• Usia <math>\leq 39</math> tahun</li></ul> Eksklusi: <ul style="list-style-type: none"><li>• Wanita yang menggunakan stimulasi ovarium protokol panjang</li><li>• Menggunakan oosit donor</li><li>• Wanita dengan siklus IVF kedua atau lebih</li><li>• Pemeriksaan USG menunjukkan adanya fibroid uterus, hidrosalping, polip endometrium</li></ul>	213 38 dengan adenomiosis 175 tanpa adenomiosis	• Protokol GnRH antagonis	Kehamilan klinis (diukur dengan adanya denyut jantung janin pada usia kehamilan 8 minggu yang diukur dengan USG)
---------------------------	----------------------	---------------------------	---	--	---	---------------------------	--

Niu et al. (2013)	Kohort Retro- spektif	Februari 2009 s/d Mei 2012	Wanita infertil dengan adenomiosis yang menjalani transfer embrio beku	Inklusi: <ul style="list-style-type: none"><li>Usia <math>\leq 38</math> tahun saat memulai transfer embrio beku</li><li>Menjalani transfer embrio beku tidak lebih dari 2 kali</li><li>Kavum uterus normal yang dinilai dengan USG, HSG dan histeroskopi</li></ul> Eksklusi: <ul style="list-style-type: none"><li>Hidrosalping</li><li>Endometriosis stadium 4</li><li>Riwayat miomektomi</li></ul>	339 194 diterapi dengan GnRH agonis dan HRT 145 diterapi dengan HRT saja	• GnRH agonis leuprolide asetat 3,75 mg, 28 hari kemudian 1,875 mg, dan 21 hari kemudian ditambah HRT valerate 2 mg selama 5 hari, 3 mg selama 5 hari berikutnya, dan 4 mg selama 3–5 hari	Kehamilan klinis setelah 1 siklus (diukur dengan adanya kantung gestasi dan janin yang hidup pada usia kehamilan 7 minggu menggunakan TVS)
Yan et al. (2014)	Kohort Retro- spektif	Januari 2009 s/d Desember 2011	Wanita infertil yang menjalani prosedur IVF-ICSI dengan adenomiosis yang didiagnosa menggunakan TVS	Inklusi: <ul style="list-style-type: none"><li>Usia <math>\leq 42</math> tahun saat memulai siklus</li><li><i>fresh stimulated</i></li><li>Didiagnosis adenomiosis dengan TVS, dengan atau tanpa gejala dan diagnosis bedah patologi</li></ul> Eksklusi: <ul style="list-style-type: none"><li>Menggunakan oosit donor</li><li>Riwayat miomektomi</li><li>Fibroid uterus</li><li>Adanya beberapa faktor perancu yang mencegah kecocokan</li></ul>	154 77 dengan adenomiosis 77 tanpa adenomiosis	• GnRH agonis protokol panjang • GnRH agonis protokol pendek • Protokol antagonis <i>ultrashort</i> • Stimulasi ringan	• Tingkat kelahiran • Tingkat fertilisasi • Tingkat implantasi • Tingkat kehamilan secara biokimia • Tingkat keguguran

Park et al. (2016)	Kohort Retro- spektif	Januari 2006 s/d Januari 2012	Wanita infertil dengan adenomiosis yang menjalani transfer embrio segar atau beku	Inklusi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Didiagnosis endometriosis berdasarkan (1) pembesaran korpus uteri, (2) Penebalan asimetris miometrium, (3) Heterogenitas miometrium, (4) <i>endometriomyometrial junction</i> tidak jelas</li> </ul>	241 87 diterapi GnRH agonis sebelum transfer embrio segar 116 tanpa GnRH agonis sebelum transfer embrio segar 38 diterapi GnRH agonis sebelum transfer embrio beku	• GnRH agonis goserelin 3,75 mg tiap bulan selama 2-3 bulan	Kehamilan klinis setelah 1–2 siklus IVF
-----------------------	-----------------------------	---	--	---	---	---	---

## Diskusi

Adenomiosis pada wanita infertil semakin sering ditemui dalam beberapa tahun terakhir, karena uji diagnostik yang meningkat dengan penggunaan USG resolusi tinggi serta meningkatnya usia wanita yang mencari penanganan fertilitas. Namun diagnosis adenomiosis sering diabaikan dan tidak dipertimbangkan ketika merencanakan IVF. Efek merugikan adenomiosis pada luaran IVF terkait dengan penurunan tingkat implantasi dan kehamilan, peningkatan risiko keguguran, dan penurunan tingkat kelahiran hidup.<sup>6</sup>

Ada berbagai hipotesis mengenai efek adenomiosis pada implantasi, termasuk gangguan permukaan endometrium-miometrium, perubahan aktivitas peristaltik uterus, perubahan pertumbuhan pembuluh darah endometrium-miometrium, peningkatan kadar prostaglandin pada epitel endometrium ektopik, ekspresi sitokrom P450 aromatase dalam endometrium eutopik yang lebih tinggi, penurunan kadar integrin b3, osteopontin, *leukemia inhibiting factor*, dan gangguan fungsi gen HOXA-10 selama periode implantasi.<sup>3-5</sup>

Adenomiosis difus lebih buruk dibandingkan adenomiosis fokal atau lokal. Selain itu, adenomiosis fokal dapat dengan mudah dieksisi, menyebabkan peningkatan angka kehamilan.<sup>19,20</sup> Selain pembedahan, perawatan pra-IVF dengan penggunaan GnRH agonis tentu lebih tidak invasif dan lebih praktis. Reseptor GnRH hadir dalam jaringan adenomiotik, dan GnRH agonis menginduksi apoptosis serta mengurangi reaksi inflamasi dan angiogenesis.<sup>7</sup> Hasil penelitian menunjukkan bahwa GnRH agonis jangka panjang sebelum prosedur IVF meningkatkan tingkat kehamilan.<sup>8,9</sup> Kerugian menggunakan GnRH agonis jangka panjang adalah stimulasi ovarium yang lebih lama dan dosis gonadotropin yang lebih tinggi.

Penelitian yang termasuk dalam tinjauan

sistematis ini bersifat heterogen, yang mungkin menyebabkan beberapa bias dalam hasil. Terdapat perbedaan dalam usia, durasi infertilitas, jenis protokol regulasi yang digunakan, jumlah dan kualitas embrio yang ditransfer, jumlah siklus IVF yang dilakukan, dan luaran klinis yang dinilai dalam studi. Selain itu, diagnosis infertilitas berbeda untuk tiap penelitian.

Dua studi hanya mengambil subjek dengan endometriosis<sup>10,18</sup>, penelitian lain memecah subjek dengan endometriosis dalam berbagai variasi. Keberadaan endometriosis mungkin menjadi faktor perancu. Tidak jelas apakah keberadaan endometriosis secara bersamaan tersebut diobati atau tidak baik secara medis atau pembedahan. Namun, bahkan dalam studi dimana proporsi subjek dengan endometriosis rendah, kehadiran adenomiosis menyebabkan penurunan tingkat kehamilan klinis dan peningkatan tingkat keguguran.<sup>11,16</sup>

Pada suatu penelitian yang menggunakan populasi dengan donor oosit, adenomiosis tidak memengaruhi tingkat implantasi dan kehamilan klinis. Namun, tingkat keguguran tetap tinggi dan tingkat kehamilan aterm berkurang.<sup>1</sup>

Endometriosis sering ditemukan pada wanita dengan adenomiosis, yang merupakan penyebab tambahan untuk infertilitas. Dalam studi oleh Niu et al.<sup>8</sup> endometriosis ditemukan bersamaan pada kelompok GnRH agonis sebesar 7,7% dan pada kelompok non GnRH agonis sebesar 6,9%; tingkat kehamilan lebih tinggi pada kelompok GnRH agonis. Park et al.<sup>9</sup> melaporkan tidak ditemukan endometriosis di antara subjek mereka kecuali adenomiosis, dan tingkat kehamilan lebih tinggi dalam kelompok GnRH agonis dibanding kelompok yang tidak dilakukan intervensi apapun.

Protokol IVF dalam tiap penelitian bervariasi termasuk penggunaan GnRH agonis *long-term* sebelum pengobatan IVF,<sup>18</sup> protokol panjang,<sup>11,17</sup> protokol pendek,<sup>15</sup>

dan protokol antagonis.<sup>16</sup> Pemberian GnRH agonis *long-term* dan protokol panjang memiliki efek terapeutik pada adenomiosis dan meningkatkan luaran klinis IVF.

Diagnosis pasti adenomiosis adalah dengan histopatologi spesimen uterus. Namun, teknik pencitraan saat ini, seperti MRI atau TVS, dapat mendeteksi adenomiosis sampai batas tertentu. Kemungkinan pasien tersebut memiliki derajat keparahan adenomiosis yang lebih tinggi dibandingkan mereka yang terdiagnosis adenomiosis dengan pemeriksaan mikroskopis saja. Dalam konteks infertilitas dan IVF, pengobatan diindikasikan untuk pasien dengan adenomiosis simptomatis maupun asimptomatis. Pasien tersebut dapat mengambil manfaat dari pemberian GnRH agonis *long-term* atau protokol panjang.

Berbagai kriteria USG dari adenomiosis telah digunakan, termasuk area miometrium yang heterogen, uterus asimetris globular, batas yang irreguler, striasi linier miometrium, *endometrial-myometrial junction* yang tidak jelas, penebalan dinding miometrium sisi anterior dan posterior disertai asimetrikal, dan peningkatan atau penurunan echogenisitas. Kehadiran adenomiosis ditandai oleh adanya area *circumscribed* nonhomogen pada miometrium dengan batas yang tidak jelas. Kriteria MRI dari adenomiosis meliputi massa miometrium dengan batas tidak jelas, pelebaran zona *junction* secara difusi ataupun lokal pada dengan ketebalan >12 mm, pembesaran uterus, spot miometrium *hypointense*.<sup>2</sup>

## Simpulan

Adenomiosis memiliki efek yang merugikan pada luaran klinis IVF. Hal ini menurunkan tingkat kehamilan dan tingkat kelahiran hidup serta meningkatkan tingkat keguguran. Manajemen pra-IVF dengan penggunaan GnRH agonis *down-regulation* tampak memberikan manfaat.

## Daftar Pustaka

1. Martinez-Conejero JA, Morgan M, Montesinos M, Fortuno S, Meseguer M, ~ Simon C, et al. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation. *Fertil Steril* 2011;96:943–50.
2. Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F, Bhattacharya S. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Hum Reprod Update*. 2012;18(4):374-92.
3. Xiao Y, Li T, Xia E, Yang X, Sun X, Zhou Y. Expression of integrin  $\beta$ 3 and osteopontin in the eutopic endometrium of adenomyosis during the implantation window. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;170(2):419-22.
4. Fischer CP, Kayisili U, Taylor HS. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertil Steril* 2011;95:1133–6.
5. Xiao Y, Sun X, Yang X, Zhang J, Xue Q, Cai B, et al. Leukemia inhibitory factor is dysregulated in the endometrium and uterine flushing fluid of patients with adenomyosis during implantation. *Fertil Steril* 2010;94:85–9.
6. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2014;29:964–77.
7. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Nakashima M, Ishimaru T, et al. Cell proliferation effect of GnRH agonist on pathological lesions of women with endometriosis, adenomyosis and uterine myoma. *Hum Reprod* 2010;25:2878–90.
8. Niu Z, Chen Q, Sun Y, Feng Y. Long-term pituitary downregulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis.

- Gynecol Endocrinol 2013;29:1026–30.
- 9. Park CW, Choi MH, Yang KM, Song IO. Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. Clin Exp Reprod Med 2016;43:169–73.
  - 10. Ballester M, d'Argent EM, Morcel K, Belaisch-Allart J, Nisolle M, Darai E. Cumulative pregnancy rate after ICSI-IVF in patients with colorectal endometriosis: results of a multicentre study. Hum Reprod 2012;27:1043–9.
  - 11. Salim R, Riris S, Saab W, Abramov B, Khadum I, Serhal P. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. Reprod Biomed Online 2012;25:273–7.
  - 12. Maubon A, Faury A, Kapella M, Pouquet M, Piver P. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. J Obstet Gynaecol Res 2010;36:611–8.
  - 13. Benaglia L, Cardelluccio L, Leonardi M, Faulisi S, Vercillini P, Paffoni A, et al. Asymptomatic adenomyosis and embryo implantation in IVF cycles. Reprod Biomed Online 2014;29:606–11.
  - 14. Yan L, Ding L, Tang R, Chen ZJ. Effect of adenomyosis on in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection outcomes in infertile women: a retrospective cohort study. Gynecol Obstet Invest 2014;77:14–8.
  - 15. Youm HS, Choi YS, Han HD. In vitro fertilization and embryo transfer outcomes in relation to myometrial thickness. J Assist Reprod Genet 2011;28:1135–40.
  - 16. Thalluri V, Tremellen KP. Ultrasound diagnosed adenomyosis has a negative impact on successful implantation following GnRH antagonist IVF treatment. Hum Reprod 2012;27:3487–92.
  - 17. Costello MF, Lindsay K, McNally G. The effect of adenomyosis on in vitro fertilisation and intra-cytoplasmic sperm injection treatment outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;158:229–34.
  - 18. Mijatovic V, Florijn E, Halim N, Schats R, Hompes P. Adenomyosis has no adverse effects on IVF/ICSI outcomes in women with endometriosis treated with long-term pituitary down-regulation before IVF/ICSI. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;151:62–5.
  - 19. Al Jama FE. Management of adenomyosis in subfertile women and pregnancy outcome. Oman Med J 2011;26:178–81.
  - 20. Wang PH, Fuh JL, Chao HT, Liu WM, Cheng MH, Chao KC. Is the surgical approach beneficial to subfertile women with symptomatic extensive adenomyosis? J Obstet Gynaecol Res 2009;35:495–502.