

Pengaruh Adenomiosis Terhadap Kejadian Infertilitas

Rusnaidi¹, Dara Meutia Ayu²

¹Konsultan Fertilitas dan Endokrinologi Reproduksi, Bagian Obstetri & Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala/RS Zainoel Abidin, Banda Aceh, Indonesia

²Residen Program Studi Obstetri & Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh, Indonesia

ABSTRAK

Kata Kunci:

Adenomiosis,

Pengobatan,

Infertilitas

Adenomiosis merupakan kelainan ginekologi jinak dengan invasi jaringan endometrium ke dalam lapisan miometrium yang menyebabkan pembesaran uterus difus, dengan gambaran mikroskopis kelenjar dan stroma endometrium ektopik non neoplastik yang dikelilingi oleh jaringan miometrium hipertrofik dan hiperplastik. Reseptor estrogen merupakan syarat untuk pertumbuhan endometrium. Hiperestrogenemia berperan penting dalam proses invaginasi sejak ditemukan banyaknya hiperplasia endometrium pada wanita dengan adenomiosis. Konsentrasi estrogen yang tinggi ini diperlukan dalam perkembangan adenomiosis sebagaimana halnya yang terjadi pada endometriosis. Pemberian pengobatan untuk menekan lingkungan estrogen menyebabkan involusi dari endometrium ektopik yang dikaitkan dengan gejala menoragia dan dismenoreia. Adenomiosis berhubungan dengan infertilitas melalui perubahan yang terjadi pada junctional zone (JZ), Perubahan fungsi dan penerimaan endometrium. Implantasi yang terganggu, Perubahan pembentukan desidualisasi, dan Konsentrasi abnormal radikal bebas. Tatalaksana adenomiosis pada prinsipnya sesuai dengan protokol penanganan endometriosis, yaitu terapi hormonal dan tindakan operatif.

Korespondensi: rusnайдi20@yahoo.com (Rusnaidi)

ABSTRACT

Keywords:

adenomyosis,
medication,
infertility

Adenomyosis is a benign gynecologic disorder with invasion of endometrial tissue into the myometrial layer causing diffuse uterine enlargement, with microscopic features of non-neoplastic ectopic endometrial glands and stroma surrounded by hypertrophic and hyperplastic myometrial tissue. Estrogen receptors are a prerequisite for endometrial growth. Hyperestrogenemia plays an important role in the process of invagination since the prevalence of endometrial hyperplasia in women with adenomyosis has been found. This high concentration of estrogen is required in the development of adenomyosis as is the case in endometriosis. Administration of medication to suppress the estrogen environment causes involution of the ectopic endometrium which is associated with symptoms of menorrhagia and dysmenorrhea. Adenomyosis is associated with infertility through changes that occur in the junctional zone (JZ), changes in endometrial function and acceptance. Impaired implantation, Changes in decidualization formation, and Abnormal concentrations of free radicals. The management of adenomyosis is in principle in accordance with the endometriosis treatment protocol, namely hormonal therapy and surgery.

PENDAHULUAN

Adnomiosis merupakan kelainan ginekologi jinak dengan invasi jaringan endometrium ke dalam lapisan miometrium yang menyebabkan pembesaran uterus difus dengan gambaran mikroskopis kelenjar dan stroma endometrium ektopik non neoplastik dikelilingi oleh jaringan miometrium hipertrofik dan hiperplastik.^{2,3,4} Belakangan diketahui ada adenomiosis yang bermanifestasi sebagai lesi fokal terisolasi dalam miometrium.¹

Pada awal tahun 1988, Honoré *et al.* telah mempublikasikan kasus adenomiosis pada tiga wanita muda infertil yang menjalani pembedahan dengan diagnosis awal suatu leiomioma uteri.⁴ Adenomiosis telah lama dicurigai ikut berperan sebagai salah satu penyebab subfertilitas, bahkan infertilitas pada populasi wanita. Hanya saja diagnosis adenomiosis sampai saat itu masih berdasarkan spesimen histerektomi sehingga sangat sulit mengevaluasi pengaruhnya lebih lanjut.⁴

Angka kejadian adenomiosis sampai saat ini

tidak diketahui dengan pasti. Prevelensi kejadian adenomiosis ini sekitar 1 sampai 70 %. Ini merupakan angka kejadian yang tidak pasti karena kurangnya standar kriteria untuk penegakkan diagnostik baik secara modalitas dan pemeriksaan patologis. Dalam beberapa literatur angka kejadian adenomiosis juga sulit ditentukan karena berbagai faktor potensial yang bias oleh dokter patologi dalam penegakkan diagnostik secara histopatologi.³

DEFINISI DAN KLASIFIKASI

Bird *et al.* pada tahun 1972 telah mengemukakan definisi adenomiosis sebagai invasi jinak jaringan endometrium ke dalam lapisan miometrium yang menyebabkan pembesaran uterus difus dengan gambaran mikroskopis kelenjar dan stroma endometrium ektopik non neoplastik dikelilingi oleh jaringan miometrium hipertrofik dan hiperplastik.^{2,3,4} Definisi tersebut masih berlaku hingga sekarang dengan modifikasi. Adenomiosis adalah terdapatnya kelenjar dan stroma endometrium pada sembarang lokasi di kedalaman miometrium. Isu kedalaman

menjadi penting sebab batas *junctional zone* (JZ) seringkali irregular, dan adenomiosis harus dibedakan dengan invaginasi miometrium basalis minimal.

Ada dua cara membedakannya, yaitu: pertama apakah ada hipertrofi miometrial di sekitar fokus adenomiotik bila JZ tidak tampak. Kedua, jarak JZ dengan fokus adenomiotik tidak lebih dari 25% total ketebalan miometrium.² Adenomiosis dikelompokkan kedalam 3 kategori berdasarkan kedalaman lokasi lesi yaitu lesi terbatas pada lapisan basal, lapisan dalam dan lapisan permukaan.⁵

Gordts *et al.* (2008) mengusulkan sistem klasifikasi adenomiosis sederhana berdasarkan analisis MRI pada JZ uterus. Pertama, hiperplasia JZ sederhana, ketebalan JZ ≥ 8 mm tetapi <12 mm pada wanita berusia ≤ 35 tahun. Kedua, adenomiosis parsial atau difus, ketebalan JZ ≥ 12 mm, fokus miometrial berintensitas sinyal tinggi, dan melibatkan komponen di luar miometrium $<\frac{1}{3}$, $<\frac{2}{3}$ atau $>\frac{2}{3}$. Dan ketiga, adenomioma, massa miometrial berbatas tidak jelas dengan intensitas sinyal rendah pada semua sekuens MRI.⁵

Secara tradisional, diagnosis histologis adenomiosis ditegakkan ketika ditemukannya kelenjar & stroma endometrium ≥ 4 mm di bawah *endomyometrial junction*. Sedangkan menurut Zaloudek & Norris, disebut adenomiosis jika jarak antara batas bawah endometrium dengan daerah miometrium yang terkena $\pm 2,5$ mm. Adenomiosis sub-basalis diartikan sebagai invasi minimal kelenjar endometrium < 2 mm di bawah stratum basalis endometrium.⁵

PATOFSIOLOGI

Reseptor estrogen merupakan syarat untuk pertumbuhan endometrium yang menggunakan mediator estrogen. Meskipun masih belum jelas evidennya, hiperestrogenemia memiliki peranan dalam proses invaginasi semenjak ditemukan banyaknya hiperplasia endometrium pada wanita dengan adenomiosis. Konsentrasi estrogen yang tinggi diperlukan dalam perkembangan adenomiosis sebagaimana halnya endometriosis. Hal ini didukung

bahwa pemberian pengobatan untuk menekan lingkungan estrogen menyebabkan involusi dari endometrium ektopik yang dikaitkan dengan gejala menoragia & dismenoreia.^{8,9}

Pada penyakit uterus yang *estrogen-dependent* seperti karsinoma endometrium, endometriosis, adenomiosis dan leiomioma, tidak hanya terdapat reseptor estrogen, namun juga aromatase, enzim yang mengkatalisis konversi androgen menjadi estrogen. Prekursor utama androgen, Andronostenedione, dikonversi oleh aromatase menjadi estrone. Sumber estrogen yang lain yaitu estrogen-3-sulfat yang dikonversi oleh enzim estrogen sulfatase menjadi estrone, yang hanya terdapat dalam jaringan adenomiosis. Nantinya estrone akan dikonversi lagi menjadi 17β -estradiol yang meningkatkan tingkat aktivitas estrogen. Bersama dengan estrogen dalam sirkulasi, akan menstimulasi pertumbuhan jaringan yang menggunakan mediator estrogen..^{3,4,5}

HUBUNGAN ADENOMIOSIS DENGAN INFERTILITAS

Bergeron *et al.* (2006) menyebutkan tiga teori patogenetik yang dirumuskan untuk menjelaskan pembentukan adenomiosis: dua yang pertama menjelaskan asal dari invaginasi bagian terdalam (basalis) dari endometrium antara kumpulan serat otot polos miometrium atau di sepanjang sistem limfatis intra miometrium. Teori ketiga didasarkan pada asal mula yang sama miometrium JZ dan endometrium dari duktus Mullerian, terdiri dari sel-sel berpotensi majemuk, dan mendalilkan bahwa adenomiosis dapat berasal dan akhirnya berkembang melalui metaplasia dari jaringan ektopik endometrium intra miometrium diproduksi de novo. Baru-baru ini klasifikasi untuk adenomiosis telah diusulkan oleh Gordts *et al.* (2008) berdasarkan analisis MRI pada JZ uterus, adalah sebagai berikut:⁵

1. Hiperplasia JZ sederhana (ketebalan zona 8 mm tetapi <12 mm pada pembobatan T2 gambar, pada wanita berusia 35 tahun atau kurang)
2. Adenomiosis parsial atau difus (ketebalan 12

- mm; intensitas sinyal tinggi fokus miometrium; keterlibatan miometrium luar: <1/3, <2/3, >2/3)
3. Adenomioma (massa miometrium dengan margin tidak jelas terutama intensitas sinyal yang rendah pada semua urutan MRI). Bukti terkumpul bahwa ada hubungan erat antara terjadinya adenomiosis dan structural dan defek fungsional pada endometrium eutopik dan JZ uterus miometrium; pada gilirannya, kelainan ini dapat menyebabkan kegagalan implantasi dan infertilitas. Berikut ini adalah analisis faktor-faktor yang mungkin berkontribusi untuk subinfertilitas atau infertilitas pada wanita dengan adenomiosis.

Tingkat perubahan JZ terkait dengan hasil Pencitraan memungkinkan diagnosis perubahan JZ. Dalam sebuah studi, disebutkan adanya kelainan miometrium yang meningkat tanpa tanda adenomiosis dikaitkan dengan angka kelahiran yang lebih rendah. Peningkatan ketebalan miometrium kemungkinan besar dikaitkan dengan JZ yang menebal, yang pada gilirannya mempengaruhi kesuburan. Tingkat kehamilan pada wanita dengan adenomiosis lebih rendah daripada wanita tanpa adenomiosis.^{1,8}

FUNGSI DAN PENERIMAAN ENDOMETRIUM YANG BERUBAH

Dalam endometrium eutopik dan ektopik, pasien dengan adenomiosis ditemukan secara signifikan adanya aktivitas yang lebih besar daripada di endometrium normal. Secara khusus, microvessel density (MVD) lebih tinggi pada endometrium ektopik daripada di endometrium eutopik, dengan atau tanpa adenomiosis.^{1,8}

Pada adenomiosis, korelasi positif diamati antara ekspresi VEGF dan MMP-2, serta MMP-9. Korelasi positif juga ditemukan antara ekspresi MVD dan MMP-2 atau MMP-9. Temuan ini menunjukkan adanya peningkatan MMP-2 dan ekspresi MMP-9 mungkin merupakan faktor penting dalam perkembangan penyakit, berkontribusi pada invasi jaringan endometrium ke dalam miometrium dan

angiogenesis pada implan adenomiotik. Hasil serupa untuk MMP-2 adalah dengan membandingkan ekspresi yang sama dari VEGF dan *hipoksia-inducible factor-1a* (HIF-1a) oleh endometrium heterotopik versus normotopik pada wanita dengan adenomiosis dan menemukan bahwa keduanya meningkat, terutama di sel epitel.^{1,8}

Akhirnya sejak 15 tahun yang lalu, disebutkan bahwa jaringan endometriotik dapat secara aktif berkontribusi pada perubahan biologis, diamati pada cairan peritoneal pasien endometriosis melalui perubahan sekresi IL-6, telah dipelajari endometrium eutopik pada wanita dengan adenomiosis, menemukan ketidaksesuaian sekresi IL-6. Selain itu, IL-8 mungkin terlibat. Dua reseptor spesifik untuk IL-8 telah diidentifikasi di permukaan neutrofil manusia - CXCR1 (IL-8RA) dan CXCR2 (IL-8RB) – keadaan eutopik endometrium wanita dengan adenomiosis, sampel fase proliferasi memiliki reseptor IL-8 epitel yang lebih tinggi.^{1,8}

IMPLANTASI YANG TERGANGGU

Kurangnya ekspresi protein tertentu, seperti molekul adhesi sel dapat menyebabkan kegagalan implantasi. Banyak molekul adhesi sel (termasuk integrin, selektin dan cadherin) diekspresikan oleh endometrium dan tampaknya diperlukan untuk interaksi yang berhasil antara embrio dan ini disebut ‘penanda implantasi’ dan pada evaluasi telah diusulkan sebagai pembeda antara endometrium reseptif dan non reseptif secara klinis praktek. Ekspresi integrin a-4, b-3 dan pembentukan pinopoda merupakan dua penanda paling terkenal yang disebutkan untuk implantasi dan dalam hal ini integrin mungkin adalah penanda yang paling banyak dipelajari dari penerimaan endometrium.^{8,9}

Ekspresi endometrium yang menyimpang dari integrin subtipen a-5, b-3 terjadi dengan frekuensi tinggi pada pasien dengan kegagalan IVF sebelumnya meskipun kualitas embrio baik. Di endometrium, osteopontin berikatan dengan integrin a-5, b-3 (vitronectin) dan a-4, b-1, menimbulkan spekulasi bahwa itu dapat memediasi interaksi trofoblas-

endometrium selama implantasi.^{1,8}

Faktor penting yang tampaknya terlibat dalam merusak implantasi pada wanita dengan adenomiosis melibatkan Gen HOXA10, ekspresi yang diperlukan untuk implantasi. Beberapa penelitian telah menunjukkan tikus yang kekurangan Hoxa10 berovulasi secara normal, tetapi implantasi tidak terjadi. Namun, saat embrio dipindahkan ke tikus tipe liar, implantasi dipulihkan. Sebaliknya, embrio tipe liar tidak ditanamkan di Hoxa 10 tikus.

Pada manusia telah ditunjukkan bahwa siklus ekspresi endometrium Hoxa10/ HOXA10 (dengan puncak ekspresi yang terjadi selama jendela implantasi) diamati sebagai respons terhadap stimulasi estrogen dan progesteron. Aktivitas gen ini berkurang pada wanita dengan endometriosis, serta lainnya kondisi yang terkait dengan implantasi abnormal.¹⁰

Faktor lain yang berhubungan dengan penerimaan endometrium telah diusulkan sebagai ‘penanda implantasi’ adalah LIF, yang selama fase sekretori tengah-akhir diekspresikan terutama dalam kelenjar dan epitel luminal, dimana konsentrasinya dalam cairan pembilas rahim selama jendela implantasi lebih rendah pada wanita dengan infertilitas dibandingkan dengan kontrol yang sehat. Sebuah studi terbaru menunjukkan bahwa ekspresi LIF menurun di endometrium wanita dengan adenomiosis selama fase midsecretory. Selain itu, wanita dengan adenomiosis dan riwayat infertilitas menunjukkan konsentrasi LIF yang lebih rendah secara signifikan pada cairan pembilas uterus, dibandingkan dengan kontrol kesuburan.^{6,7,8}

PERUBAHAN PEMBENTUKAN DESIDUALISASI

Keberhasilan pembentukan dan pemeliharaan kehamilan membutuhkan desidualisasi, suatu perubahan model yang ekstensif endometrium ibu, diikuti oleh invasi trofoblas terkoordinasi. Saat ini dikemukakan pada wanita dengan endometriosis kaskade pensinyalan yang mengarah ke desidualisasi mungkin terganggu, berpotensi menurunkan pematangan biokimia yang diperlukan untuk

implantasi yang berhasil. Tambahan, wanita dengan endometriosis menunjukkan resistensi progesterone dan menunjukkan desidualisasi endometrium eutopiknya⁵

Desidualisasi dikaitkan dengan peningkatan ekspresi endometrium dari protein yang terlibat dalam penekanan aktivitas sel kekebalan. Salah satunya, RCAS1, bertanggung jawab untuk penghambatan pertumbuhan dan aktivasi sel NK dan Limfosit T dan juga untuk apoptosisnya. Dan telah diperlihatkan bahwa pada wanita normal paling tinggi konsentrasi serum RCAS1 ditemukan selama fase sekretori dan terendah selama fase proliferatif, sedangkan pada pasien dengan adenomiosis konsentrasi sRCAS1 tetap hampir konstan.^{6,7}

Pada pasien dengan endometriosis, reseptor estrogen secara konstan lebih tinggi dan tidak menurun pada fase midluteal, dengan demikian, ekspresi lanjutannya dalam endometrium mid-luteal mungkin merupakan biomarker terbaik dari endometrium disfungsional. Seperti yang telah disebutkan, dalam adenomiosis IL-6 diekspresikan secara berlebihan dan ini dapat menyebabkan peningkatan ekspresi reseptor estrogen karena IL-6 dapat mengaktifkan reseptor estrogen dalam sel kanker payudara.⁷

Penyebab lain dari kegagalan implantasi dapat diwakili oleh perubahan metabolisme steroid intra endometrium karena ekspresi berlebih dari sitokrom P450, dan memang tingkat kehamilan klinis yang secara signifikan lebih rendah (dengan jumlah yang sama dari oosit yang diambil dan embrio yang diganti sehubungan dengan kontrol) di IVF/ transfer embrio telah dilaporkan pada wanita dengan aromatase endometrium yang berlebihan^{4,6}

Ekspresi berlebih dari P450 aromatase pada wanita dengan adenomiosis meningkat produksi estrogen lokal di dalam endometrium. Kondisi ini terkait dengan cacat pada reseptor progesteron dan hilangnya aksinya, dapat mengubah keseimbangan antara estrogen dan progesteron dan mengakibatkan persistensi reseptor estrogen α, mengingat penurunan regulasi reseptor ini adalah salah satu fungsi utama dari progesteron. Ekspresi reseptor

estrogen yang berlebihan pada fase pertengahan sekresi mengurangi sekresi integrin b-3 yang diatur secara negatif oleh estrogen sehingga mengubah penerimaan uterus.⁶

Telah dilakukan penelitian dengan hasil ekspresi reseptor-b estrogen dan kurangnya PR ekspresi mungkin terkait dengan perkembangan dan / atau progresi adenomiosis dan mungkin menjelaskan respons yang buruk gejala menstruasi terkait adenomiosis kepada agen progestasional.⁴

KONSENTRASI ABNORMAL RADIKAL BEBAS

Penyebab lain yang mungkin untuk infertilitas pada adenomiosis pasien adalah adanya konsentrasi abnormal radikal bebas intrauterin, karena lingkungan tinggi oksigen di dalam rahim merupakan prasyarat untuk implantasi. Sebuah lingkungan radikal bebas yang berlebihan merusak telur yang dibuahi dan menghambat perkembangan embrio dan kehamilan. Beberapa enzim yang memproduksi atau menghilangkan radikal bebas adalah xantin oksidase (XO), superoksid dismutase (SOD), glutathione peroksidase (GPx) dan sintase oksida nitrat (NOS). XO menghasilkan superoksid, sedangkan SOD menghilangkan superoksid mengubahnya menjadi hidrogen peroksid yang kemudian diubah menjadi air dan oksigen oleh glutathione, sekaligus menghasilkan radikal hidroksil, yang merupakan radikal bebas kuat dan bisa dieliminasi oleh GPx. Enzim berhubungan dengan gratis radikal hadir di epitel kelenjar endometrium pada manusia dan konsentrasinya bervariasi secara dinamis tergantung pada fase menstruasi. Secara normal wanita, konsentrasi SOD dan NOS di endometrium rendah selama fase proliferatif dan meningkat selama fase awal dan pertengahan sekresi.⁶

Pada wanita dengan endometriosis dan adenomiosis, konsentrasi NOS, XO dan SOD tidak berfluktiasi selama siklus menstruasi dan diekspresikan secara berlebihan. Akhirnya, ekspresi katalase, enzim yang secara langsung mengkatalisis dekomposisi hidrogen peroksid menjadi air dan oksigen, juga berfluktiasi selama proses siklus

menstruasi di epitel kelenjar. Bertentangan dengan hal ini, pada wanita dengan adenomiosis, skor katalase tidak secara konsisten lebih tinggi.^{6,7}

Dengan demikian, bukti yang tersedia sangat menunjukkan bahwa pembentukan oksida nitrat, superokida, dan radikal bebas lainnya adalah meningkat pada wanita dengan adenomiosis. Karena konsentrasi radikal bebas yang rendah diyakini dapat menciptakan lingkungan yang ideal untuk perkembangan embrio selama periode di yang membelah telur yang), perubahan dalam ekspresi enzim ini dapat merusak embrio awal pengembangan. Faktanya, dengan adanya konsentrasi radikal bebas yang tidak normal, embrio dapat diserang makrofag yang diaktifkan atau sel T atau terkena kelebihan oksida nitrat, yang menyebabkan keguguran dini.⁷

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan adenomiosis bergantung pada usia pasien dan fungsi reproduksi selanjutnya. Dismenorea sekunder yang diakibatkan oleh adenomiosis dapat diatasi dengan tindakan histerektomi, akan tetapi perlu dilakukan intervensi noninvasif terlebih dahulu. Obat-obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), obat kontrasepsi oral dan progestin telah menunjukkan manfaat yang signifikan. Penanganan adenomiosis pada prinsipnya sesuai dengan protokol penanganan endometriosis.^{8,11,12}

Terapi Hormonal

Pemberian terapi hormonal pada adeomiosis tidak memberikan hasil yang memuaskan. Tidak ada bukti klinis yang menunjukkan adanya manfaat terapi hormonal dapat mengatasi infertilitas akibat adenomiosis. Pemberian obat hormonal hanya mengurangi gejala dan efeknya akan hilang setelah pemberian obat dihentikan. Obat hormonal yang paling klasik adalah *gonadotrophin releasing hormone agonist* (GnRHa), yang dapat dikombinasikan dengan terapi operatif. Mekanisme kerja GnRHa adalah dengan menekan ekspresi sitokrom P450, suatu enzim yang mengkatalisis konversi androgen menjadi estrogen. Pada pasien dengan adenomiosis

dan endometriosis enzim ini diekpresikan secara belebihan.⁴

Tindakan Operatif

Sampai saat ini histerektomi merupakan terapi definitif untuk adenomiosis. Indikasi operasi antara lain ukuran adenomioma lebih dari 8 cm, gejala yang progresif seperti perdarahan yang semakin banyak dan infertilitas lebih dari 1 tahun walaupun telah mendapat terapi hormonal konvensional. Suatu teknik operasi baru telah dipublikasikan oleh Osada pada tahun 2011. Dengan teknik adenomiomektomi yang baru ini, jaringan adenomiotik dieksisi secara radikal dan dinding uterus direkonstruksi dengan teknik *triple flap*. Teknik ini diklaim dapat mencegah ruptur uterus apabila pasien hamil. Dalam penelitian tersebut, dari 26 pasien yang mengharapkan kehamilan, 16 di antaranya berhasil dan 14 dapat mempertahankan kehamilannya hingga aterm dengan bayi sehat tanpa penyulit selama kehamilan. Akan tetapi teknik ini belum diterima secara luas karena masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.^{4,10,13}

DAFTAR PUSTAKA

1. Schorge JO et al, *Williams Gynecology*, 1st ed. New York, Mc Graw Hill, 2008
2. Pernol ML. Benson and Pernol's Handbook of Obstetrics and Gynecology 10th Ed. 2001. New York : The McGraw-Hill Companies, Inc.
3. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. Human Reproduction Update 1998; 4: 312-322.
4. Benagiano G and Brosens I. History of adenomyosis (Abstract). Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2006 Aug;20(4):449-63. Epub 2006 Mar 2.
5. Campo S, Campo V, Benagiano G. Review Article Adenomyosis and Infertility. *Obstetrics and Gynecology International Volume* 2012, Article ID 786132.
6. Shrestha A,Shrestha R, Sedhai LB, Pandit U. Adenomyosis at Hysterectomy: Prevalence, Patient Characteristics, Clinical Profile and Histopathological Findings. *Kathmandu Univ Med J* 2012;37(1):53-6.
7. DeCherney AH and Nathan L. *Current Obstetric & Gynaecologic Diagnosis & Treatment* 9th Ed. 2003. New York : The McGraw-Hill Companies, Inc.
8. Reuter, K. Adenomyosis Imaging, Online (cited on December 21st 2012). www.medscape.com.
9. Edmonds DK. *Dewhurst's Handbook of Obstetrics and Gynaecology* 7th Ed. 2007. London : Blackwell Science, Ltd.
10. Chopra S, Lev-Toaff AS, Ors F, Bergin D. Adenomyosis: Common and Uncommon Manifestations on Sonography and Magnetic Resonance Imaging, *J Ultrasound Med* 2006; 25:617–627.
11. Parazzini F et al. Risk factors for adenomyosis. *Human Reproduction* vol.12 no.6 pp.1275–1279, 1997.
12. Berek, JS. *Berek & Novak's Gynecology* 14th Ed. 2007. Pennsylvania : Lippincott Williams & Wilkins.
13. Roserpear SK. *Handbook of Gynecology Management*. 2002. London : Blackwell Science, Ltd.