

## Hubungan adenomiosis dan infertilitas: Literatur review

<sup>1</sup>\*Rusnaidi, <sup>2</sup>Dara Meutia Ayu

<sup>1</sup>) Division of Fertility and Endocrinology, Department Obstetric & Gynecology, University of Syiah Kuala,

<sup>2</sup>) Resident, Department Obstetric & Gynecology, University of Syiah Kuala, Banda Aceh, Indonesia

\*Email: [rusnaidi20@yahoo.com](mailto:rusnaidi20@yahoo.com)

**Abstract:** 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 dikelilingi oleh jaringan miometrium hipertrofik dan hiperplastik. Reseptor estrogen merupakan syarat untuk pertumbuhan endometrium dengan menggunakan mediator estrogen. 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. Hal ini didukung bahwa dengan pemberian pengobatan untuk menekan lingkungan estrogen menyebabkan involusi dari endometrium ektopik yang dikaitkan dengan gejala menoragia & dismenorea. Adenomiosis berhubungan dengan infertilitas melalui perubahan yang terjadi pada *junctional zone* (JZ), Perubahan fungsi dan penerimaan endometrium. Implantasi yang terganggu, Perubahan pembentukan desiduas, dan konsentrasi abnormal radikal bebas.

**Kata kunci:** Adenomiosis, pengobatan, Infertilitas

### Pendahuluan

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 dikelilingi oleh jaringan miometrium hipertrofik dan hiperplastik.<sup>2,3,4</sup> Belakangan diketahui ada adenomiosis yang bermanifestasi sebagai lesi fokal terisolasi dalam miometrium.<sup>1</sup> 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.<sup>4</sup> 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.<sup>4</sup>

Angka kejadian adenomiosis sampai saat ini tidak diketahui dengan pasti. Prevalensi 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.<sup>3</sup>

### 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.<sup>2,3,4</sup> 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 ireguler, dan adenomiosis harus dibedakan dengan invaginasi miometrium basalis minimal.

Ada dua cara membedakannya, 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.<sup>2</sup> Adenomiosis dikelompokkan kedalam 3 kategori berdasarkan kedalaman lokasi lesi yaitu lesi terbatas pada lapisan basal, lapisan dalam dan lapisan permukaan.<sup>5</sup>

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 < , < atau > . Dan ketiga, adenomioma, massa miometrial berbatas tidak jelas dengan intensitas sinyal rendah pada semua sekuens MRI.<sup>5</sup>

Secara tradisional, diagnosis histologis adenomiosis ditegakkan ketika ditemukannya kelenjar & stroma endometrium  $\geq 4$  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.<sup>5</sup>

### Patofisiologi

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 & dismenorea.<sup>8,9</sup>

Pada penyakit uterus yang *estrogen-dependent* seperti karsinoma endometrium, endometriosis, adenomiosis dan leiomioma, tidak hanya terdapat reseptor estrogen, namun juga aromatase, enzim yang mengkatalisasi konversi androgen menjadi estrogen. Prekursor utama androgen, Androstenedione, 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 17 -estradiol yang meningkatkan tingkat aktivitas estrogen. Bersama dengan estrogen dalam sirkulasi, akan menstimulasi pertumbuhan jaringan yang menggunakan mediator estrogen.<sup>3,4,5</sup>

### Hubungan adenomiosis dengan infertilitas

Bergeron *et al.* (2006) menyebutkan tiga teori patogenetik yang dirumuskan untuk menjelaskan pembentukan adenomiosis: dua yang pertama menjeaskan asal dari invaginasi bagian terdalam (basalis) dari endometrium antara kumpulan serat otot polos miometrium atau di sepanjang sistem limfatik intra miometrium. Teori ketiga didasarkan pada asal mula yang sama miometrium JZ dan endometrium dari duktus Mullerian, terdiri dari 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:<sup>5</sup>

1. Hiperplasia JZ sederhana (ketebalan zona 8 mm tetapi <12 mm pada pembobotan 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 struktural 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 oleh 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.<sup>1,5</sup>

Dalam studi prospektif, 152 wanita memiliki MRI sebelum fertilisasi in vitro (IVF). Peningkatan ketebalan JZ secara signifikan berkorelasi dengan kegagalan implantasi pada IVF. Angka kehamilan (PR) pada kelompok dengan ketebalan JZ rata-rata (AJZ)  $<7$  vs  $>7$  mm adalah 63 vs 26%. Pada kelompok dengan JZmax  $<10$  vs  $>10$  mm, PR adalah 63 vs 14%. Tingkat kegagalan implantasi adalah 96% pada pasien dengan rata-rata ketebalan JZ  $>7$  mm dan JZ maksimal  $>10$  mm, dibandingkan dengan 38% pada kelompok pasien lain. Studi ini menunjukkan peningkatan hasil implantasi yang tidak baik dalam kaitannya dengan luasnya JZ. Selain itu, perubahan JZ bahkan dengan ketebalan  $<12$  mm (hiperplasia JZ) dapat berdampak buruk pada implantasi, namun masih diperlukan lebih banyak penelitian.<sup>8</sup>

### Fungsi dan penerimaan endometrium 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. 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. Lebih lanjut menyelidiki empat alel polimorfik VEGF dan menemukan perbedaan signifikan antara pasien adenomiosis dan kelompok kontrol dalam frekuensi alel dan distribusi genotipe. Tampaknya adanya dua alel dari gen VEGF dapat secara signifikan menurunkan risiko adenomiosis, berpotensi mewakili faktor pelindung untuk perkembangannya.<sup>1,8</sup>

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. Ini adalah sitokin yang bertindak sebagai faktor autokrin dan parakrin endometrium dan mengatur banyak proses fisiologis di saat menstruasi, termasuk renovasi. 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. Imunoreaktivitas CXCR1 dan CXCR2 dibandingkan dengan normal sampel fase proliferasi. IL-10 adalah salah satu yang utama sitokin dan anti inflamasi berperan penting dalam beberapa penyakit radang kronis dan kanker. Baru-baru ini diteliti ditemukan pada endometrium eutopik dan ektopik wanita dengan adenomiosis, sel epitel telah menunjukkan intensitas pewarnaan yang lebih tinggi untuk IL-10 daripada kontrol normal. Penemuan ini menunjukkan bahwa respon inflamasi abnormal dapat ditemukan pada eutopik dan ektopik endometrium wanita dengan adenomiosis dan ini mungkin mengganggu kesuburan, dan telah disebutkan bahwa, selama masa implantasi, Jumlah penanda implantasi menurun di endometrium wanita dengan adenomiosis, menunjukkan bahwa penurunan signifikan pada ekspresi *leukemia inhibitory factor* (LIF), LIF reseptor a dan IL-11 mungkin salah satu penyebabnya. Mekanisme molekuler yang terkait dengan penurunan tingkat implantasi diamati pada wanita-wanita ini.<sup>1,8</sup>

### 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 adalah dua penanda paling terkenal yang disebutkan untuk implantasi dan dalam hal ini integrin mungkin adalah penanda yang paling banyak dipelajari dari penerimaan endometrium. Integrin a-4, b-3 muncul di permukaan sel epitel dari embrio dan pada permukaan ibu endometrium dan sekitar hari siklus 19-20 dan terus diekspresikan selama kehamilan. Integrin ini hadir dalam masa subur normal pasien tetapi hilang pada sebagian wanita dengan infertilitas dan endometriosis yang tidak dapat dijelaskan.<sup>8,9</sup>

Ekspresi endometrium yang menyimpang dari integrin sub tipe 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. Sangat sedikit yang diketahui tentang perubahan penanda implantasi pada wanita dengan adenomiosis dan pengetahuan hampir secara eksklusif didasarkan pada pengamatan pada wanita dengan endometriosis dan persamaan di endometria subjek dengan dua kondisi. Misalnya, telah ditemukan bahwa glikodelin dan osteopontin menurunkan regulasi pada wanita dengan, meskipun belum diketahui apakah situasi yang sama ada dalam kasus adenomiosis, mungkin dalam kondisi ini glikoprotein matriks ekstraseluler asam yang diatur oleh progesteron dan determinan dalam perlekatan embrio, karena glikodelin disekresikan oleh kelenjar endometrium selama fase sekretori dan menekan respon imun ibu yang mendukung implantasi blastokista. Penurunan regulasi dapat merusak implantasi.<sup>1,8</sup>

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 Hoxa10 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 dan baru-baru ini telah ditunjukkan hal itu pada wanita adenomiosis dengan ekspresi gen HOXA10 secara signifikan lebih rendah selama fase midsecretory dibandingkan dengan subur kontrol dan ekspresi HOXA10 yang berkurang oleh karena itu mekanisme potensial untuk menjelaskan penurunan implantasi diamati pada wanita dengan adenomiosis.<sup>10</sup>

Faktor lain yang berhubungan dengan penerimaan endometrium telah diusulkan sebagai 'penanda implantasi' adalah LIF yang telah disebutkan, yang selama fase sekretori tengah-akhir diekspresikan terutama dalam kelenjar dan epitel luminal yang menemukan bahwa konsentrasi LIF 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.<sup>6,7,8</sup>

### **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 eutopiknya<sup>5</sup>

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 proliferaatif, sedangkan pada pasien dengan adenomiosis konsentrasi sRCAS1 tetap hampir konstan.<sup>6,7</sup>

Telah dipelajari hubungan antara ekspresi reseptor estrogen dan penerimaan uterus yang mengalami kerusakan pada manusia. Di pasien subur pola ekspresi reseptor estrogen berubah sepanjang siklus menstruasi dan meningkat di kompartemen kelenjar, luminal dan stroma dalam fase proliferaatif dan sekresi awal sebagai respons untuk estrogen dan selanjutnya, terjadi penurunan fase sekretorik tengah dan akhir sebagai respons terhadap progesteron.<sup>6</sup>

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 disfungsi. 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.<sup>7</sup>

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<sup>4,6</sup>

Eksresi berlebih dari P450 aromatase pada wanita dengan adenomiosis meningkat produksi estrogen lokal di dalam endometrium. Ini kondisi, terkait dengan cacat pada reseptor progesteron dan hilangnya aksinya, dapat mengubah keseimbangan antara estrogen dan progesteron dan mengakibatkan persistensi reseptor estrogen a, 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.<sup>6</sup>

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.<sup>4</sup>

### **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), superoksida dismutase (SOD), glutathione peroksidase (GPx) dan sintase oksida nitrat (NOS). XO menghasilkan superoksida, sedangkan SOD menghilangkan superoksida mengubahnya menjadi hidrogen peroksida 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 proliferaatif dan meningkat selama fase awal dan pertengahan sekresi.<sup>6</sup>

Pada wanita dengan endometriosis dan adenomiosis, konsentrasi NOS, XO dan SOD tidak berfluktuasi selama siklus menstruasi dan diekspresikan secara berlebihan. Akhirnya, ekspresi katalase, enzim yang secara langsung mengkatalisis dekomposisi hidrogen peroksida menjadi air dan oksigen, juga berfluktuasi selama proses siklus menstruasi di epitel kelenjar. Bertentangan dengan hal ini, pada wanita dengan adenomiosis, skor katalase tidak secara konsisten lebih tinggi.<sup>6,7</sup>

Dengan demikian, bukti yang tersedia sangat menunjukkan bahwa pembentukan oksida nitrat, superoksida, 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.<sup>7</sup>

### **Penatalaksanaan**

Penatalaksanaan adenomiosis bergantung pada usia pasien dan fungsi reproduksi selanjutnya. Dismenoreia 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.<sup>8,11,12</sup>

#### **A. 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 diekspresikan secara berlebihan.<sup>4</sup>

b. Terapi 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.<sup>4,10,13</sup>

**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 10<sup>th</sup> 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 9<sup>th</sup> Ed. 2003. New York : The McGraw-Hill Companies, Inc.
8. Reuter, K. Adenomyosis Imaging, Online (cited on December 21<sup>st</sup> 2012). [www.medscape.com](http://www.medscape.com).
9. Edmonds DK. Dewhurst's Handbook of Obstetrics and Gynaecology 7<sup>th</sup> 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. Roservear SK. Handbook of Gynecology Management. 2002. London : Blackwell Science, Ltd.
14. Campo S, Vincenzo, Benagiano. Adenomyosis and Infertility. Institute
- 15.