

## **Endometriosis dan Infertilitas**

### *Endometriosis and Infertility*

**Alfaina Wahyuni**

*Bagian Ilmu Obstetri dan Ginekologi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta*

#### **Abstract**

*Endometriosis is a gynecological disease that often occurs in at least 10% of women of reproductive age. There are 25-50% infertile women with endometriosis and 30-50% of them are infertile. Mechanism of how endometriosis affects fertility can not be fully explained so that the management of patients with infertility problems is still controversial. The purpose of writing this article is to discuss the relationship management of endometriosis with infertility by using of literature study.*

*It can be concluded that the mechanism of infertility because of endometriosis remains unclear, there are several factors that allegedly plays a role in the mechanism of distortion of anatomy, impaired peritoneal function, immunological disorders, endocrine disorders and ovarium as well as disruption of implantation. Endometriosis infertility management is very complex and must consider the aspect of age, duration of infertility, family history of endometriosis, pelvic pain and endometriosis staging. Medical therapy was effective to reduce the complaints of endometriosis but did not increase fecundity and fertility, whereas the laparoscopic surgical therapy significantly increased pregnancy rate and live birth rate. The combination of medical and surgical therapy is theoretically beneficial but not enough evidence to show effectiveness in improving fertility.*

*Key words : endometriosis, infertility, laparoscopy*

#### **Abstrak**

Endometriosis adalah suatu penyakit ginekologis yang sering terjadi pada sedikitnya 10% wanita usia reproduksi. Sebanyak 25-50% wanita infertil menderita endometriosis dan 30-50% wanita endometriosis adalah infertil. Mekanisme bagaimana endometriosis mempengaruhi fertilitas belum dapat dijelaskan secara lengkap sehingga manajemen pasien dengan problem infertilitas masih kontroversial. Tujuan penulisan artikel ini adalah untuk membahas endometriosis kaitannya dengan infertilitas berikut penatalaksanaannya dengan cara studi kepustakaan.

Dapat disimpulkan bahwa mekanisme terjadinya infertilitas karena endometriosis masih belum jelas, beberapa faktor diduga berperan dalam mekanisme tersebut yaitu distorsi anatomi, gangguan fungsi peritoneal, gangguan imunologis, abnormalitas endokrin dan ovarium serta gangguan implantasi. Penatalaksanaan infertilitas endometriosis sangat kompleks dan harus mempertimbangkan aspek usia, lama infertilitas, riwayat keluarga endometriosis, nyeri pelvis dan stadium endometriosis. Terapi medikal cukup efektif untuk mengurangi keluhan endometriosis tetapi tidak meningkatkan fekunditas dan fertilitas, sedangkan terapi bedah laparoskopi secara signifikan meningkatkan angka kehamilan dan angka kelahiran hidup. Kombinasi terapi medikal dan bedah secara teoritis menguntungkan tetapi belum cukup bukti yang menunjukkan efektifitasnya dalam meningkatkan fertilitas.

Kata kunci : endometriosis, infertilitas, laparoskopi

## Pendahuluan

Endometriosis adalah suatu penyakit ginekologis yang sering terjadi pada sedikitnya 10% wanita usia reproduksi. Pada wanita dengan keluhan nyeri panggul, infertilitas atau massa adneksa 35-50% diantaranya adalah penderita endometriosis. Endometriosis dan *unexplain infertility* terjadi pada  $\pm$  25% pasangan infertil yang tidak ditemukan masalah dalam menstruasi, faktor tuba maupun faktor sperma. Dalam penelitian lain dikatakan bahwa 25-50% wanita infertil menderita endometriosis dan 30-50% wanita endometriosis adalah infertil.<sup>1</sup> Data di poliklinik infertilitas RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 1999 menunjukkan bahwa dari 1018 kasus infertilitas yang dikerjakan laparoskopi mendapatkan angka kejadian endometriosis sebesar 50,49%.<sup>2</sup> Mekanisme bagaimana endometriosis mempengaruhi fertilitas belum dapat dijelaskan secara lengkap sehingga manajemen pasien dengan problem infertilitas masih kontroversial. Dalam tulisan ini dibahas endometriosis kaitannya dengan infertilitas berikut penatalaksanaannya.

## Diskusi

Endometriosis adalah pertumbuhan jaringan endometrium baik kelenjar maupun stromanya di luar kavum uteri atau miometrium dan merupakan kelainan ginekologi yang berhubungan dengan infertilitas. Manifestasi lesi endometriosis sangat bervariasi mulai dari lesi minimal sampai timbulnya kista endometriotik pada ovarium yang merusak anatomi tuba dan ovarium dan menimbulkan perlengketan hebat dengan jaringan sekitarnya. Secara umum pertumbuhan dan pemeliharaan implant endometriotik tergantung pada steroid ovarial sehingga endometriosis lebih banyak terjadi pada wanita usia reproduktif dan jarang pada pre/post menarche maupun postmenopause.<sup>1</sup>

Diagnosis endometriosis ditegakkan berdasarkan anamnesis adanya keluhan

nyeri panggul kronis, dismenore, dispareuni, infertilitas dan riwayat keluarga endometriosis. Dari pemeriksaan fisik bisa ditemukan adanya uterus retrofleksi, massa adneksa, nodul di cul-de-sac, dan penebalan ligamentum uterosacral. Pemeriksaan USG bisa membantu adanya keterlibatan ovarium. Pemeriksaan laparoskopi merupakan pemeriksaan baku serta dikonfirmasi dengan pemeriksaan histopatologi. Diagnosis laparoskopi mempunyai sensitivitas 97%, spesifisitas 95% dan akurasi 96%. 36% hasil diagnostik laparoskopi digugurkan dengan pemeriksaan histopatologi.<sup>1,3,4</sup> Implant endometriotik yang klasik adalah berwarna gelap, biru kehitaman, mempunyai gambaran khas yang disebut *powder-burn like* lesi. Lesi bahkan bisa hampir tak terlihat. Lesi yang tidak khas bervariasi dalam warna dari merah ke coklat, hitam, putih atau kuning, lesi dapat pula terlihat jernih atau seperti vesikel berwarna kemerahan. Penampakan lesi ini tergantung pada lokasi, suplai pembuluh darah lokal, jumlah perdarahan dan atau fibrosis yang terjadi.<sup>1,3</sup>

Endometriosis bisa dilihat sebagai proses inflamasi pelvis dengan perubahan fungsi sel yang berkaitan dengan kekebalan dan jumlah makrofag aktif yang meningkat dalam cairan peritoneum yang mensekresi berbagai produk lokal seperti faktor pertumbuhan dan sitokin. Kondisi ini diikuti dengan peningkatan faktor serupa seperti CRP, SAA, TNF- $\alpha$ , MCP1, IL-6 dan CCRI dalam darah tepi. Ini menunjukkan bahwa endometriosis merupakan penyakit lokal dengan manifestasi sistemik.<sup>5</sup> Berdasarkan konsep ini sekarang banyak dilakukan penelitian untuk mencari serum biomarker endometriosis sebagai alat diagnostik. Essam et al(2007) telah membuktikan bahwa kadar IL-6, monocyte chemoattractant protein-1 dan interveron gamma penderita endometriosis lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan wanita yang tidak endometriosis. Diduga IL-6 bisa digunakan sebagai biomarker endometriosis.<sup>6</sup>

Berdasarkan sistem klasifikasi dari *American Society for Reproductive Medicine (revised American Fertility Society Classification of Endometriosis)*,

endometriosis terbagi menjadi 4 stadium. Stadium I dan II ditunjukkan dengan lesi yang tersebar, superfisial berimplantasi pada uterus, tuba atau ovarium dan tidak ada jaringan parut atau perlengketan. Stadium sedang (III) dicirikan oleh adanya implan multipel atau endometrioma d" 2cm yang melibatkan satu atau kedua ovarium, terdapat perlengketan minimal di sekitar tuba atau ovarium. Stadium berat (IV) ditandai dengan adanya endometrioma besar pada ovarium, terdapat perlengketan pada tuba atau ovarium yang berat, obstruksi tuba, obliterasi cavum douglass, serta keterlibatan jaringan uterosakral, traktus urinarius maupun usus.<sup>1,3</sup>

Endometriosis dan Infertilitas. Fekunditas wanita dengan endometriosis menurun dibandingkan dengan wanita yang tidak endometriosis. Fekunditas adalah probabilitas seorang wanita untuk melahirkan bayi hidup setiap bulannya. Pada pasangan normal, fekunditas berkisar antara 0,15-0,20 per bulan dan angka ini menurun sesuai dengan bertambahnya usia. Pada wanita dengan endometriosis yang tidak diterapi angka fekunditas bulanan adalah 0,02 – 0,10.<sup>7</sup>

Penelitian pada wanita yang ditemukan lesi endometriotik pada laparoskopi diagnostik yang secara acak diterapi secara bedah atau dilakukan manajemen ekspektatif menunjukkan rerata kehamilan kumulatif yang meningkat secara signifikan pada pasien yang menjalani terapi. Hal ini menunjukkan bahwa lesi yang ringan sekalipun dapat mempengaruhi proses reproduksi<sup>7</sup>.

Penelitian eksperimental pada primata, kelinci dan tikus yang dibuat endometriosis, juga menguatkan argumen bahwa endometriosis menyebabkan infertilitas, tidak tergantung dari lokalisasi dan ekstensifitas dari lesi endometriosis.

Menurut Barnhart (2002) dalam sebuah metanalisis pada IVF mendapatkan bahwa angka kehamilan wanita endometriosis hampir setengah dari angka kehamilan IVF dengan indikasi lain. Selain itu pada wanita endometriosis juga menunjukkan hasil yang rendah pada angka fertilisasi, implantasi maupun jumlah oocyt

yang didapat. Angka kehamilan IVF akan meningkat apabila digunakan oocyt donor dari wanita yang bukan endometriosis, sebaliknya jika oocyt wanita endometriosis ditanamkan pada wanita yang tidak endometriosis, tetap saja mempunyai angka kehamilan yang rendah. Hal ini menunjukkan kualitas oocyt yang kurang baik pada wanita endometriosis. Diduga buruknya kualitas oocyt ini terjadi sejak masih dalam folikel sebelum terlepas ke cavum abdomen dan tercampur dengan cairan peritoneal. Kualitas oocyt ini tampaknya tidak bisa diperbaiki dengan pemicu ovulasi gonatropin sekalipun mengingat kenyataannya bahwa angka kehamilan IVF wanita endometriosis tetap rendah.<sup>2</sup>

Hipotesis yang menerangkan bahwa endometriosis menyebabkan infertilitas atau penurunan fekunditas masih kontroversi dan banyak diperdebatkan meskipun sudah banyak penelitian yang berusaha menjawab pertanyaan tersebut. *The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2006)*<sup>7</sup> dan beberapa literatur menjelaskan bahwa beberapa mekanisme yang diduga berkaitan dengan infertilitas pada wanita endometriosis adalah sebagai berikut:

**Distorsi struktur anatomi organ pelvis.** Terjadinya adesi pelvis berperan penting dalam infertilitas melalui mekanisme gangguan pelepasan ovum, blokade transpor sperma ke cavum peritonei dan menghambat *tubal pickup oocyt*, motilitas tuba dan patensi tuba.<sup>1</sup>

Peningkatan inflamasi peritoneum diikuti peningkatan sitokin pada cairan peritoneum terjadi pada endometriosis. Sitokin mempunyai peran yang besar dalam memicu pembentukan serta progresivitas penyakit. Sitokin dapat menstimulasi perlekatan sel endometrial ke mesotelial peritoneum secara invitro sebaik stimulasi oleh protein matrik ekstraseluler spesifik<sup>8</sup>. Hiperaktivitas makrofag dalam cairan peritoneum diduga ikut berperan dalam patogenesis endometriosis dan infertilitas dengan mensekresi *growth factor* dan sitokin. Peningkatan jumlah makrofag pada endometriosis tingkat lanjut juga diikuti

dengan peningkatan jumlah limfosit T pada cairan endometrium. Sitokin merupakan mediator imunitas spesifik maupun non spesifik. Sitokin diproduksi oleh makrofag, limfosit, eosinofil, sel mast dan sel endotel berperan sebagai mediator komunikasi interseluler yang sangat poten dengan berbagai efek seperti memacu proliferasi, sitostatik, *chemoattractant* atau efek diferensiasi.<sup>8</sup>

*Tumor necrosis factor* (TNF- $\alpha$ ) merupakan sitokin produk utama makrofag teraktifasi yang akan mengaktifkan lekosit inflamasi sehingga memicu produksi sitokin yang lain seperti interleukin-1 (IL-1), IL-6 dan TNF- $\alpha$  sendiri. TNF- $\alpha$  berperan penting dalam patogenesis endometriosis<sup>8</sup>. Fungsi TNF adalah untuk menginisiasi kaskade sitokin dan faktor lain yang berhubungan dengan respon inflamasi. Pada endometrium manusia, TNF- $\alpha$  berperan pada fisiologi proliferasi endometrium. *In vitro*, sekresi TNF- $\alpha$  dimodulasi oleh IL-1, progesteron dan PP14. TNF- $\alpha$  juga terlihat meningkatkan produksi prostaglandin pada jaringan endometrium yang dikultur dan memacu perlekatan antara sel stroma dan mesotelial pada kultur. Penemuan ini menegaskan kehadiran TNF- $\alpha$  pada cairan peritoneum dapat memicu perlengketan jaringan endometrium ektopik dengan peritoneum.<sup>8</sup>

#### **Perubahan fungsi peritoneal.**

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa wanita dengan endometriosis mengalami peningkatan cairan peritoneum, peningkatan aktivitas makrofag, peningkatan konsentrasi prostaglandin, IL-1, TNF dan protease. Perubahan pada cairan peritoneum ini diduga menghambat interaksi cumulus dan fimbria serta memberikan efek negatif pada oocyt, sperma, embryo maupun fungsi tuba uterina. Dari penelitian yang dilakukan Tzeng *et al* (1994) diperoleh bukti bahwa ada korelasi antara efek embriotoksik antara cairan peritoneal dan serum penderita endometriosis. Ini menunjukkan bahwa faktor-faktor yang bersifat embriotoksik masuk dan beredar dalam sirkulasi sistemik dan mempengaruhi embriogenesis awal pada organ reproduksi.<sup>9</sup>

#### **Perubahan fungsi imunobiology.**

IgA, IgG dan limfosit pada endometrium wanita endometriosis meningkat. Hal ini diduga menurunkan reseptivitas endometrial dan mengganggu proses implantasi embryo. Autoantibodi terhadap antigen endometrium meningkat pada wanita endometriosis. Seperti pada penyakit autoimun lainnya, endometriosis berhubungan dengan aktivasi sel B poliklonal, abnormalitas imunologis pada fungsi sel T dan B, peningkatan apoptosis, kerusakan jaringan, keterlibatan multiorgan, kejadian familial, kemungkinan keterlibatan faktor genetik dan lingkungan serta hubungannya dengan penyakit autoimun lainnya. Endometriosis berhubungan dengan abortus berulang dan infertilitas yang kemungkinan karena adanya autoantibodi abnormal.<sup>8</sup>

Interleukin-1 (IL-1) berperan pada regulasi inflamasi dan respon imun, yaitu menyebabkan aktivasi limfosit T dan diferensiasi limfosit B. Konsentrasi IL-1 meningkat pada cairan peritoneum wanita dengan endometriosis. Peranan IL-1 dalam memacu angiogenesis pada lesi endometriotik diduga karena induksi pada faktor angiogenik (*vascular endothelial growth factor and interleukin-6*) pada jaringan endometriosis tetapi tidak pada endometrium normal. Sitokin IL-1 meningkatkan sICAM-1 pada sel endometriotik dimana sICAM-1 dapat mempengaruhi sistem imun yang menyebabkan jaringan endometriotik tidak rusak di kavum peritoneum. Interleukin-6 (IL-6) merupakan regulator inflamasi dan imunitas yang berperan sebagai jembatan antara sistem endokrin dan sistem imun. IL-6 memacu sekresi sitokin yang lain, mengaktifasi limfosit T, diferensiasi limfosit B, dan menghambat pertumbuhan beberapa jenis sel. IL-6 berperan menghambat proliferasi sel stroma endometrium, sehingga diduga estrogen menghambat sintesis IL-6 selama fase proliferasi pada uterus yang normal. IL-6 ditemukan rendah selama fase proliferasi dimana estrogen dalam kadar yang tinggi sebaliknya IL-6 ditemukan tinggi pada fase sekretori dimana kadar estrogen rendah

saat itu. Pada percobaan *in vitro* diduga terdapat disregulasi respon dari IL-6 pada makrofag peritoneal, sel stroma endometrium dan makrofag dalam darah pada pasien endometriosis<sup>5,8</sup>.

**Abnormalitas endokrin dan ovarium.** Diduga terdapat perubahan hormonal dan fungsi ovarium pada wanita endometriosis yang meliputi *the luteinized unruptured follicle syndrome, luteal phase dysfunction* dan *abnormal follicular growth*. Namun dugaan ini tidak didukung dengan bukti yang valid. Banyak kemungkinan yang dapat dimunculkan, mulai dari pengaruh folikulogenesis, disfungsi ovulasi, hiperprolaktinemia, defek fase luteal, *accelerated ovum transport, spermphagocytosis, impaired fertilization* sampai embriotoksisitas pada saat awal perkembangan embrio<sup>7</sup>. Sebuah penelitian menunjukkan adanya kelainan proses steroidogenesis didalam folikel wanita endometriosis. Didalam cairan folikel preovulasi wanita endometriosis ringan terdapat kadar endothelin-1 yang tinggi dan kadar receptor LH yang rendah di sel granulosa selama fase folikuler. Dampaknya adalah adanya gangguan proses steroidogenesis folikuler.<sup>2</sup>

**Gangguan proses implantasi.** Beberapa penelitian sudah dilakukan untuk mempelajari kaitan endometriosis dengan implantasi. Berkurangnya ekspresi  $\alpha\text{v}\beta$  integrin suatu molekul adesi selama implantasi terjadi pada beberapa wanita endometriosis. Pada penelitian lainnya, pada wanita infertil dengan endometriosis terdapat penurunan kadar enzim yang terlibat dalam endometrial ligand. Pada penelitian lain dikatakan bahwa reseptivitas endometrial pada pasien endometriosis tidak ada gangguan, diduga menurunnya angka implantasi berhubungan dengan kualitas oocyt dan embrio serta menurunkan kualitas zona pellucida sehingga sehingga menghambat proses *hatching*.<sup>7</sup>

**Penatalaksanaan Infertilitas Endometriosis.** Penatalaksanaan infertilitas endometriosis sangat kompleks, mempunyai banyak masalah dan masih banyak silang pendapat. Masalahnya sudah

muncul mulai dari diagnosis, pengobatan bahkan sampai dengan evaluasi selanjutnya. Pengobatan infertilitas endometriosis dapat berupa pembedahan, medikamentosa, atau kombinasi keduanya.

**Terapi medikamentosa.** Terapi medikamentosa untuk mengatasi nyeri pada endometriosis cukup efektif, namun belum ada bukti ilmiah bahwa terapi ini bisa meningkatkan fekunditas. Beberapa pilihan obat yang bisa digunakan adalah danazol, GnRH agonis, GnRH antagonis, progestin dan kombinasi estrogen-progesteron. Beberapa penelitian RCT membuktikan bahwa danazol, GnRH analog maupun progestin tidak efektif sebagai terapi infertilitas endometriosis ringan sampai sedang. Pada 2 penelitian RCT yang mengikutsertakan 105 wanita infertil yang menderita endometriosis ringan sampai sedang, menunjukkan bahwa dengan terapi danazol, angka kehamilan tidak meningkat dibandingkan dengan manajemen ekspektatif. Selanjutnya dalam penelitian RCT yang diikuti 71 wanita infertil dengan endometriosis ringan sampai sedang, angka kehamilan selama pengamatan 1 dan 2 tahun tidak menunjukkan perbedaan antara terapi GnRH agonis selama 6 bulan dibandingkan dengan terapi ekspektatif. Penelitian RCT serupa dengan menggunakan terapi progestin menunjukkan hasil yang sama. Pada penelitian RCT yang hanya diikuti 31 wanita infertil endometriosis, angka kehamilan dengan terapi progestin dibandingkan dengan ekspektatif manajemen adalah 41% dan 43%. Dalam sebuah metanalisis dari 7 penelitian yang membandingkan terapi medikal dan tanpa terapi atau plasebo menunjukkan bahwa odds ratio kehamilan adalah 0,85 (95%CI 0,95-1,22). Jadi terapi hormonal tidak memperbaiki fekunditas wanita infertil yang menderita endometriosis grade I-II<sup>7</sup>.

Alastair et al (2001) telah melakukan metaanalisis pada beberapa penelitian tentang efek terapi medikamentosa terhadap angka kehamilan. Tabel berikut menunjukkan bahwa terapi dengan progestogen, GnRH agonis dan oral kontrasepsi dibandingkan dengan danazol

tidak meningkatkan angka kehamilan (OR 1,2 95%CI 0,9-1,7), demikian halnya antara terapi danazol, GnRH agonis, Progestagen

dibandingkan dengan placebo atau tanpa terapi juga tidak menunjukkan peningkatan angka kehamilan (OR 0,8 95%CI 0,5-1,4).<sup>10</sup>

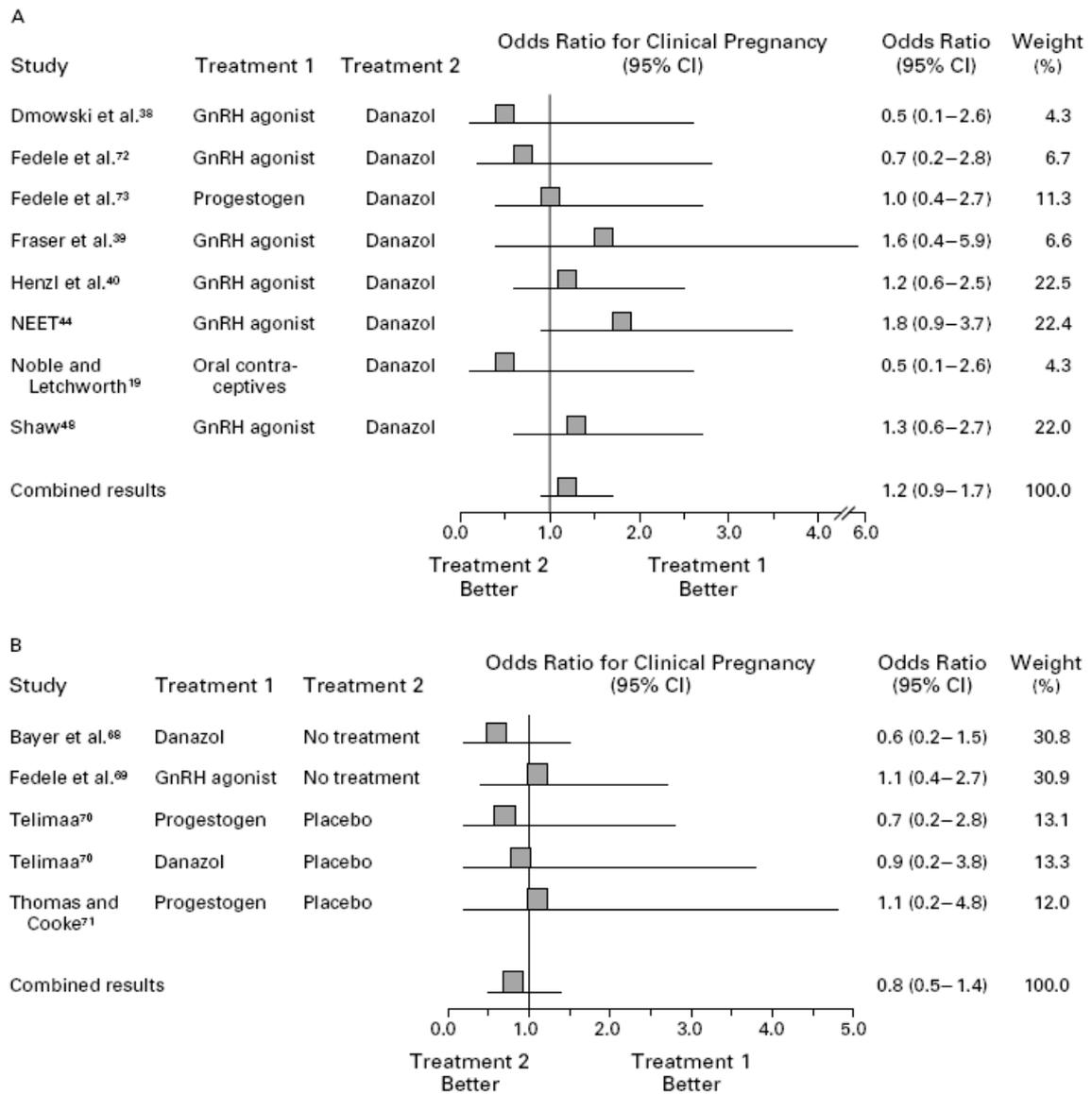


Figure 2. Results of a Meta-Analysis of Trials of Drug Therapy for Infertility Associated with Endometriosis.

**Terapi operatif.** Prinsip pembedahan yang dilakukan pada endometriosis adalah ablasi sebanyak mungkin sarang-sarang endometriosis dan meninggalkan jaringan yang sehat. Disamping itu juga melakukan perbaikan dengan melepaskan perlengketan yang terjadi dan pencucian rongga peritoneum<sup>7,10</sup>.

Pada endometriosis stadium I dan II, ablasi laparoskopik sarang endometrium sedikit meningkatkan angka kelahiran hidup secara bermakna. 2 penelitian RCT melaporkan efektivitas laparoskopi sebagai manajemen infertilitas endometriosis. Penelitian di Italia, 20% subyek penelitian berhasil hamil dalam 1 tahun post

laparoskopi dan 22% diantaranya melahirkan bayi hidup. Studi di Canada, 29% hamil dalam waktu 36 bulan post laparoskopi dan 17% diantaranya berhasil hamil sampai umur kehamilan 20 minggu. Dari penelitian tersebut kemungkinan angka kehamilan hidup 2,7x lebih tinggi dengan terapi ablas atau reseksi dibandingkan dengan yang tanpa terapi, dengan NNT 12 artinya untuk menimbulkan 1 kehamilan pada penderita endometriosis grade I atau II harus dilakukan ablas laparoskopik pada 12 orang pasien. Tidak ada bukti bahwa outcome penelitian dipengaruhi oleh metode ablas baik dengan electro-surgery maupun dengan laser<sup>11</sup>.

Penelitian lain melaporkan bahwa, dari 216 pasien infertil dengan endometriosis berat yang dilakukan laparoskopi atau laparotomi kemungkinan terjadi kehamilan 45%, selanjutnya meningkat 63% setelah 2 tahun. Scenken (1998) dalam studi pustakanya mengatakan bahwa wanita endometriosis grade III/IV tanpa memperhatikan faktor infertilitas yang lain, terapi bedah dengan laparoskopi dan laparotomy meningkatkan fertilitas<sup>7</sup>. Metaanalisis yang dilakukan Jascobson *et al* (2002) menunjukkan bahwa dari 2 RCT membuktikan terjadi peningkatan fertilitas yang berhubungan dengan endometriosis ringan sampai sedang dengan terapi bedah laparoskopi. Laparoskopi meningkatkan angka kehamilan dan angka kelahiran hidup (OR 1,64, 95%CI 1,05-2,57)<sup>11</sup>.

**Kombinasi terapi medik dan terapi bedah.** Terapi medik bisa dilakukan preoperatif maupun postoperatif. Meskipun secara teoritis menguntungkan, tetapi tidak ada bukti ilmiah yang mengatakan bahwa kombinasi terapi medik dan terapi bedah meningkatkan fertilitas wanita endometriosis bahkan terapi kombinasi ini akan menghabiskan waktu lama sehingga akan terjadi keterlambatan dalam pengelolaan infertilitas lebih lanjut. Terapi medik preoperatif diduga dapat menurunkan vaskularisasi pelvik dan mengurangi ukuran implant endometriotik sehingga akan mengurangi jumlah darah yang hilang. Terapi medik postoperatif

secara teoritis akan mengeradikasi residu implant endometriotik yang tidak bisa dihilangkan pada saat tindakan operatif<sup>7</sup>. Menurut metaanalisis yang dilakukan Adamson dan Pasta (1994) salah satu hasilnya adalah terapi medikamentosa pra pembedahan dengan danazol atau GnRH agonis memberikan hasil dalam meningkatkan kehamilan dan kemungkinan memberikan hasil operasi yang baik dengan mengurangi ukuran lesi dan mengurangi potensial perlekatan serta mengurangi perdarahan selama operasi dengan berkurangnya aliran darah dan inflamasi<sup>12</sup>.

**Superovulasi dan Inseminasi Intrauterin.** Superovulasi dengan gonadotropin dan Inseminasi intrauterin banyak dikerjakan pada wanita infertil. Sebuah penelitian RCT skala besar yang dilakukan oleh *NIH Reproductive Medicine Network* mengikutsertakan 932 pasangan infertil dengan endometriosis grade I/II atau *unexplained infertility*. Pasangan ini dibagi menjadi beberapa kelompok dan mendapat intracervical insemination (ICI), IUI, gonadotropin-ICI dan gonadotropin-IUI kemudian dilihat fekunditas bulanan. Pada kelompok gonadotropin-IUI menunjukkan angka fekunditas bulanan yang tinggi secara signifikan yaitu 0,09 dibandingkan dengan IUI (0,05), gonadotropin-ICI (0,04) dan kelompok ICI (0,02)<sup>7</sup>.

Tabel berikut melaporkan keberhasilan terapi dengan superovulasi dilanjutkan dengan IUI dalam manajemen infertilitas endometriosis. Deaton *et al* (1990) melaporkan bahwa angka fekunditas meningkat pada wanita infertilitas endometriosis post koreksi bedah maupun unexplained infertility yang mendapat clomifen citrat dilanjutkan dengan IUI dibandingkan dengan kontrol (0,095 vs 0,033). Sedangkan Chafkin *et al* (1991) membandingkan antara wanita infertil endometriosis yang diterapi bedah laparoskopik dan selanjutnya mendapat gonadotropin saja dengan yang mendapat gonadotropin dan IUI. Angka fekunditas meningkat pada kelompok gonadotropin-IUI (0,129 vs 0,066). Penelitian lain oleh Fedele

et al (1992) membandingkan efek pemberian gonadotropin 3 siklus dilanjutkan IUI dengan terapi expectative. Fekunditas pada kelompok gonadotropin-IUI lebih tinggi secara signifikan dibandingkan dengan terapi ekspektatif (0,15 vs 0,045;  $p < 0,05$ ). Kemmann et al (1993) melaporkan efek dari

manajemen ekspektatif, clomifen sitrat, gonadotropin dan IVF-ET terhadap fekunditas wanita endometriosis grade I/II. Fekunditas pada terapi gonadotropin lebih tinggi daripada tanpa terapi apapun (0,073 vs 0,028).

**TABLE 1**

**Cycle fecundity in women with stage I or II endometriosis, according to treatment.**

Group	Unexplained infertility	Endometriosis-associated infertility			
	Guzick et al. (27)	Deaton et al. (28)	Chaffkin et al. (29)	Fedele et al. (30)	Kemmann et al. (31)
No treatment or intracervical insemination	0.02	0.033	—	0.045	0.028
IUI	0.05 <sup>a</sup>	—	—	—	—
Clomiphene	—	—	—	—	0.066
Clomiphene/IUI	—	0.095 <sup>a</sup>	—	—	—
Gonadotropins	0.04 <sup>a</sup>	—	0.066	—	0.073 <sup>a</sup>
Gonadotropin/IUI	0.09 <sup>a</sup>	—	0.129 <sup>a</sup>	0.15 <sup>a</sup>	—
IVF	—	—	—	—	0.222 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>  $P < .05$  for treatment vs. no treatment.

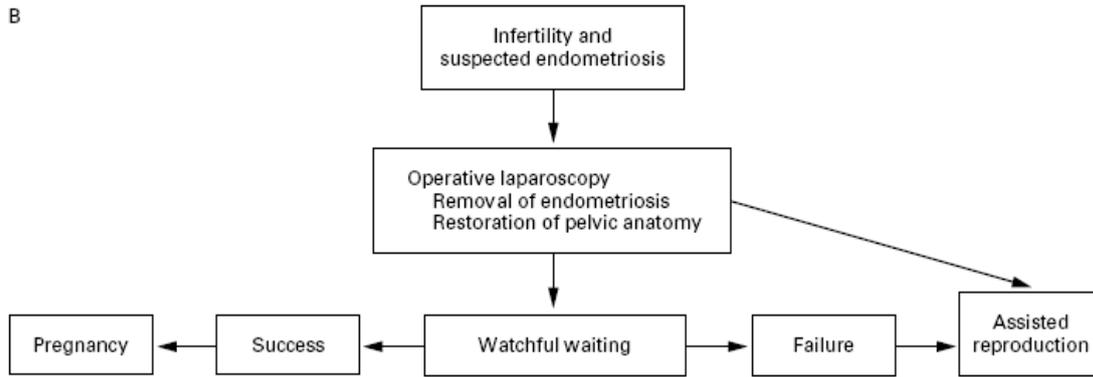
ASRM Practice Committee. Endometriosis and infertility. Fertil Steril 2006.

**Assisted Reproductive Technology.** Angka keberhasilan IVF dalam manajemen infertilitas di Amerika 29,4%. Tidak terdapat penelitian RCT skala besar yang membandingkan efektivitas IVF dalam mengatasi problem infertilitas endometriosis. Dalam satu RCT yang diikuti 21 wanita infertilitas endometriosis dibagi secara random menjadi kelompok tanpa terapi dan kelompok IVF, menunjukkan bahwa kehamilan pada kelompok tanpa terapi 0% sedangkan pada IVF 33%, namun secara statistik tidak bermakna<sup>7</sup>.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa terapi jangka panjang dengan GnRH-analog sebelum IVF meningkatkan fekunditas. Terapi GnRH-analog selama 6 bulan akan meningkatkan jumlah oocyt, embryo transfer dan kehamilan. Disamping itu, terapi jangka panjang GnRH

menurunkan abortus prelinik pada wanita endometriosis berat yang mengikuti IVF-ET. Surrey et al (2002) meneliti tentang keuntungan prolonged down-regulation dengan GnRH-a sebelum IVF pada wanita endometriosis. Angka pregnancy meningkat pada terapi dengan prolonged down-regulation GnRH-a sebelum IVF-ET<sup>7</sup>.

**Pendekatan klinis wanita endometriosis infertil.** Keputusan klinis dalam manajemen infertilitas endometriosis masih banyak menemui kesulitan dan merupakan masalah yang rumit. Faktor usia, lama infertilitas, riwayat keluarga endometriosis, nyeri pelvis dan stadium endometriosis harus dipertimbangkan dalam merencanakan manajemen infertilitas<sup>7</sup>. Secara umum, manajemen infertilitas endometriosis seperti dalam skema berikut<sup>10</sup>.



Pada wanita infertil endometriosis grade I/II harus dipertimbangkan apakah perlu dilakukan laparoscopi sebelum dilakukan terapi dengan clomifen citrat, gonadotropin atau IVF-ET. Yang jelas faktor usia, lama infertilitas, riwayat keluarga endometriosis dan adanya nyeri pelvis harus dipertimbangkan. Jika dikerjakan laparoscopi, harus dilakukan ablasasi atau eksisi implant endometriotik secara aman. Jika keluhan nyeri menonjol, terapi laparoscopi dan bedah lebih sesuai. Manajemen ekspektatif setelah laparoscopi pada wanita muda merupakan pilihan, alternatif lain dengan superovulasi dilanjutkan dengan IIU. Jika usia lebih dari 35 tahun manajemen agresif lebih dianjurkan dengan pertimbangan bahwa fekunditas menurun secara bermakna dan angka abortus meningkat. Pilihan yang dianjurkan adalah superovulasi dilanjutkan dengan IIU atau IVF-ET.

Pada wanita infertil endometriosis grade III/IV, tanpa disertai faktor infertilitas lainnya dianjurkan untuk menjalani terapi bedah konservatif berupa laparoscopi maupun laparotomi. dari beberapa penelitian diduga terapi bedah meningkatkan fertilitas. Manajemen ekspektatif bukan terapi yang dianjurkan untuk endometriosis grade III/IV. Pada wanita infertil endometriosis grade III/IV yang sudah menjalani satu atau lebih terapi bedah, IVF-ET merupakan terapi terbaik dibandingkan terapi bedah lainnya. Tidak ada bukti ilmiah yang membandingkan efek terapi bedah dan terapi bedah yang dilanjutkan IVF-ET

terhadap luaran kehamilan. Kemman et al melaporkan bahwa, angka kehamilan setelah 2 siklus IVF pada wanita infertil endometriosis stadium III/IV adalah 70%, sedangkan angka kehamilan kumulatif dalam waktu 9 bulan pada wanita infertil endometriosis grade III/IV yang menjalani terapi bedah berulang adalah 24%. Jika terapi bedah gagal memperbaiki fertilitas pada endometriosis sedang sampai berat, dianjurkan untuk IVF-ET. Demikian pula jika usia lebih dari 35 tahun <sup>7</sup>.

### Kesimpulan

Mekanisme terjadinya infertilitas karena endometriosis masih belum jelas, beberapa faktor diduga berperan dalam mekanisme tersebut yaitu distorsi anatomi, gangguan fungsi peritoneal, gangguan imunologis, abnormalitas endokrin dan ovarium serta gangguan implantasi. Penatalaksanaan infertilitas endometriosis sangat kompleks dan harus mempertimbangkan aspek usia, lama infertilitas, riwayat keluarga endometriosis, nyeri pelvis dan stadium endometriosis. Terapi medikal cukup efektif untuk mengurangi keluhan endometriosis tetapi tidak meningkatkan fekunditas, sedangkan terapi bedah laparoscopi secara signifikan meningkatkan angka kehamilan dan angka kelahiran hidup. Kombinasi terapi medikal dan bedah secara teoritis menguntungkan tetapi belum cukup bukti yang menunjukkan efektifitasnya dalam meningkatkan fertilitas.

## Daftar Pustaka

1. Arya P, Shaw R., Endometriosis: current thinking. *Current Obs.Gyn 2005;15:191-198*
  2. Samsulhadi, Endometriosis dan Infertilitas, Kursus Penangan Infertilitas dasar dan Tehnologi Reproduksi Bantuan, Prakongres Obstetri Ginekologi XII, 2003
  3. Prentice A, Endometriosis, *Current Obs.Gyn 2002:12:155-160*
  4. West CP, Endometriosis and gonadotropin releasing hormone analogues in Luesley DM & Baker PN eds: *Obstetrics and Gynaecology an evidence-based text for MRCOG*, Arnold, London 2004.
  5. Hadisaputra W. Endometriosis: tinjauan perangai imunopatobiologi sebagai modalitas baru untuk menegakkan diagnosis endometriosis tanpa visualisasi laparoscopi (Kajian Pustaka). *Maj Obstet Ginekol Indones 2007;31(3):180-4*
  6. Tzeng CR.,Chien LW., Chang SR., Chen AC. Effect of peritoneal fluid and serum from patients with endometriosis on mouses embryo invitro development. *Zhongsua Yi Xue Zaa Zhi, 1994:54(3):145-8*
  7. Lebovic D, Mueller M, Robert T. Immunobiology of endometriosis. *Fertil Steril, 2001;75: 1-10*
  8. Adamson DG, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis associated infertility: meta analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol 1994;171:1488-505*
  9. Lessey BA. Medical management of endometriosis and infertility. *Fertil Steril 2000;73:1488-505*
-