

KONSENSUS TATA LAKSANA

NYERI ENDOMETRIOSIS

Revisi Pertama



Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indonesia (HIFERI)

Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI)

2017

KONTRIBUTOR

Dr.dr. Agus Supriyadi, SpOG(K), M.Kes,
MPH

HIFERI Cabang Jakarta

dr. Dwi Haryadi, SpOG(K)
HIFERI Cabang Yogyakarta

dr. Hardyan Sauqi, SpOG(K)
HIFERI Cabang Banjarmasin

Dr. dr. Hendy Hendaro, SpOG(K)
HIFERI Cabang Surabaya

dr. Herbert Situmorang, SpOG(K)
HIFERI Cabang Jakarta

Dr.dr. Hermanus Suhartono, SpOG(K)
HIFERI Cabang Papua

Dr.dr. I. Wayan Arsana Wiyasa, SpOG(K)
HIFERI Cabang Malang

dr. Ichwanul Adenin, M.Ked(OG),
SpOG(K)
HIFERI Cabang Medan

dr. Imelda E. Baktiana Hutagaol, MSi.Med,
SpOG(K)
HIFERI Cabang Pekanbaru

dr. Kanadi Sumapraja, SpOG(K), MSc
HIFERI Pusat

dr. Linda M. Mamengko, SpOG(K)
HIFERI Cabang Manado

dr. Ni Made Desy Suratih, SpOG
HIFERI Cabang Jakarta

dr. Niken Pudji P, SpOG
HIFERI Cabang Jakarta

Prof.Dr.dr. Nusratuddin Abdullah,
SpOG(K), MARS

HIFERI Cabang Makassar

Dr.dr. Pinda Hutajulu, SpOG(K)
HIFERI Cabang Pontianak

Dr.dr. R. Muharam, SpOG(K)
HIFERI Cabang Jakarta

Dr.dr. Rajuddin, SpOG(K)
HIFERI Cabang Aceh

dr. Relly Y. Primariawan, SpOG(K)
HIFERI Cabang Surabaya

Dr.dr. Rizani Amran, SpOG(K)
HIFERI Cabang Palembang

Dr.dr. Ruswana Anwar, SpOG(K), M.Kes
HIFERI Cabang Bandung

Prof.dr. Suhartono DS, SpOG(K)
HIFERI Cabang Surabaya

dr. Suty Nasution, SpOG(K)
HIFERI Cabang Medan

Dr.dr. Syarief Thaufik Hidayat, MS. Med,
SpOG(K)
HIFERI Cabang Semarang

Prof.Dr.dr. KRMT. Tedjo Danujo Oepomo,
SpOG(K)
HIFERI Cabang Surakarta

Dr.dr. Tono Djuwantono, SpOG(K), M.Kes
HIFERI Cabang Bandung

dr. Vita Silvana, SpOG
HIFERI Cabang Jakarta

Dr.dr. Wiryawan Permadi, SpOG(K)
HIFERI Cabang Bandung

EDITOR UTAMA

dr. Andon Hestiantoro, SpOG(K), MPH

Ketua HIFERI Pusat

EDITOR PEMBANTU

Dr. dr. Budi Wiweko, SpOG(K)

HIFERI Cabang Jakarta

dr. Achmad Kemal Harzif, SpOG(K)

HIFERI Cabang Jakarta

dr. Amalia Shadrina

dr. Melisa Silvia

KATA PENGANTAR

Puji syukur kami sampaikan ke hadirat Allah SWT karena atas berkat dan rahmat-Nya lah buku konsensus ini dapat diselesaikan. Buku konsensus ini membahas mengenai “Tata Laksana Nyeri Endometriosis.”

Buku konsensus ini dibuat sebagai salah satu kegiatan dari Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indonesia (HIFERI) yang bertujuan untuk membantu sejawat anggota POGI memahami tata laksana terkini terkait nyeri endometriosis. Tentunya besar harapan buku ini agar dapat dijadikan pedoman bagi rekan sejawat dalam menangani kasus endometriosis

Tanpa adanya bantuan dari sejumlah pihak, buku ini tidak dapat terwujud dan masih memiliki sejumlah kekurangan. Oleh karena itu, saran dan kritik akan kami hargai demi perbaikan buku ini ke depannya.

Akhir kata, kami berharap buku konsensus ini dapat bermanfaat bagi semua pembaca.

Hormat kami

Ketua PB HIFERI



dr. Andon Hestiantoro, SpOG (K), MPH

DAFTAR ISI

KONTRIBUTOR	i
KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR SINGKATAN	viii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan	1
1.2.1 Tujuan Umum	1
1.2.2 Tujuan Khusus.....	2
1.3 Sasaran.....	2
1.4 Dokumen Terkait Lainnya	2
BAB II METODOLOGI	3
BAB III DIAGNOSIS ENDOMETRIOSIS	4
3.1 Gejala	4
3.2. Pemeriksaan Fisik	5
3.3. Pemeriksaan Penunjang.....	6
3.3.1 Penanda Biokimiawi	6
3.3.2 Pencitraan	9
3.4. Diagnosis Endometriosis pada Remaja	10
3.5. Deteksi Dini Endometriosis	11
3.6. Klasifikasi Endometriosis.....	11
BAB IV NYERI PADA ENDOMETRIOSIS	13
4.1 Terminologi Nyeri	13
4.2 Patogenesis Nyeri Endometriosis	13
4.3. Jenis Nyeri pada Endometriosis	14
4.4. Jenis Nyeri dan Lokasi Lesi Endometriosis	14
4.5 Pendekatan Multidisiplin pada Endometriosis	15
BAB V TATA LAKSANA NYERI ENDOMETRIOSIS	16
5.1. Tata Laksana Konservatif Nyeri Endometriosis.....	16
5.1.1. Pil Kontrasepsi Kombinasi	16
5.1.1.1 Cara Kerja	16
5.1.1.2 Pemilihan Pil Kontrasepsi.....	16
5.1.1.3 Efektivitas.....	17
5.1.1.4 Pemilihan Jenis Pil KB Monofasik.....	17
5.1.2. Progestin	17
5.1.2.1 Cara Kerja	17
5.1.2.2 Pemilihan Jenis Progestin.....	17
5.1.2.3 Efektivitas.....	18
5.1.3. Agonis GnRH	20
5.1.3.1 Cara Kerja	20
5.1.3.2 Efektivitas.....	20
5.1.4. Danazol	21
5.1.4.1 Cara Kerja	21
5.1.4.2 Efektivitas.....	21

5.1.5.	Aromatase Inhibitor	21
5.1.5.1	Cara Kerja	21
5.1.5.2	Efektivitas.....	22
5.1.6.	Anti Prostaglandin	22
5.1.6.1	Cara Kerja	22
5.1.6.2	Efektivitas.....	22
5.1.7.	Tata Laksana non Hormonal	23
5.1.7.1	PPAR γ	23
5.1.7.1.1	Cara Kerja	23
5.1.7.1.2	Efektivitas.....	23
5.1.7.2	Thiazolidinediones (TZD).....	23
5.1.7.2.1	Cara kerja	23
5.1.7.2.2	Efektivitas.....	24
5.1.7.3	<i>Phaleria macrocarpa</i>	24
5.1.7.3.1	Cara kerja	24
5.1.7.3.2	Efektivitas.....	24
5.2	Tatalaksana Bedah Nyeri Endometriosis.....	25
5.2.1	<i>LUNA (Laparoscopic Uterine Nerve Ablation)</i>	27
5.2.1.1	Prosedur LUNA pada Laparoscopi	27
5.2.1.2	Mekanisme LUNA dalam Menekan Nyeri karena Endometriosis	28
5.2.1.3	Efektivitas LUNA dalam Menekan Nyeri karena Endometriosis	28
5.2.2	Laparoscopi <i>Pre - Sacral Neurectomy</i>	29
5.2.2.1	Prosedur <i>Pre-Sacral Neurectomy</i> pada Laparoscopi	29
5.2.2.2	Mekanisme <i>Pre-Sacral Neurectomy</i> dalam Menekan Nyeri karena	29
5.2.2.3	Efektivitas <i>Pre-Sacral Neurectomy</i> dalam Menekan Nyeri karena	29
5.2.3	Laparoscopi Eksisi Lesi Endometriosis Susukan Dalam	30
5.2.3.1	Prosedur Eksisi Lesi Endometriosis Susukan Dalam	31
5.2.3.2	Mekanisme Eksisi Lesi Endometriosis Susukan Dalam dalam Menekan Nyeri karena Endometriosis	34
5.2.3.3	Efektivitas Eksisi Lesi Endometriosis Susukan Dalam dalam Menekan Nyeri karena Endometriosis	34
5.3	Manfaat Tatalaksana Pasca Bedah Nyeri Endometriosis	35
5.3.1	Efektivitas Terapi Hormonal Jangka Pendek Pasca Operasi.....	36
5.3.2	Efektivitas Terapi Hormonal Jangka Panjang Pasca Operasi	36
	Daftar Rekomendasi	39
	ALGORITMA PENANGANAN NYERI ENDOMETRIOSIS	42
	DAFTAR PUSTAKA	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1 dan 3.2 Klasifikasi Endometriosis Menurut ASRM	12
Gambar 4.1. Hubungan Ukuran Lesi Susukan Dalam dengan Derajat Dismenorea .	14
ALGORITMA PENANGANAN NYERI ENDOMETRIOSIS	42

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Gejala Klinis Pasien Endometriosis ³	4
Tabel 3.2 Sensitivitas dan Spesifisitas Ultrasonografi dalam Diagnosis Endometriosis	9
Tabel 5.1 Aktifitas Farmakologis Progestin ⁵²	18
Daftar Rekomendasi.....	39

DAFTAR SINGKATAN

17 β – HSD2	: 17 beta – hydroxysteroid dehydrogenases
AFS	: American Fertility Society
AMH	: Anti Mullerian Hormone
APGO	: The Association of Professors of Gynecology and Obstetrics (APGO)
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
CA – 125	: Cancer Antigen 125
CO ₂	: carbon dioxide
COX – 2	: cyclooxygenase – 2
cPLA ₂	: cytoplasmic phospholipase A ₂
DIE	: Deep Infiltrating Endometriosis
Dkk	: dan kawan-kawan
DMPA	: depot medroxyprogesterone acetate
DNMT – 1	: deoxyribonucleic acid methyltransferase – 1
E	: estrogen
EAPP	: endometriosis associated pelvic pain
EP	: E – type prostanoid receptor
ER α	: estrogen receptor alpha
ESHRE	: European Society for Human Reproduction and Embryology
FSH	: Follicle Stimulating Hormone
GnRH	: Gonadotrophin Releasing Hormone
HDL	: High Density Lipoprotein
HIFERI	: Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indonesia
HPO	: hipotalamus – pituitari – ovarium
IASP	: International Association for Study of Pain
IL – 1	: Interleukin – 1
IL – 6	: Interleukin – 6
IL – 8	: Interleukin – 8
IMT	: Indeks Masa Tubuh
IVF	: In Vitro Fertilization
KIE	: Komunikasi – informasi – edukasi
LH	: Luteinizing Hormone
LNG – IUS	: Levonorgestrel – Releasing intrauterine system
LUNA	: Laparoscopic Uterine Nerve Ablation
MMP – 9	: matriks metalloproteinase – 9
MPA	: medroxyprogesterone acetate
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
mRNA	: messenger ribonucleic acid
OAINS	: obat anti inflamasi non steroid
P	: progesteron
PGE	: Prostaglandin E
PGE ₂	: Prostaglandin E ₂
PGF _{2a}	: Prostaglandin F _{2a}
PKK	: pil kontrasepsi kombinasi
PPAR γ	: peroxisome – proliferator – activated receptor gamma
PR – B	: Progesterone receptor – B
PSN	: pre – sacral neurectomy
RCT	: Randomized Controlled Trial
RSCM	: Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo

RXR	: <i>retinoid X receptor</i>
SF – 1	: <i>steroidogenic factor - 1</i>
SHBG	: <i>sex hormone binding globulin</i>
SOGC	: <i>Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)</i>
TGF – β 1	: <i>Transforming growth factor beta 1</i>
TIMP – 1	: <i>Tissue Inhibitors of Metalloproteinases – 1</i>
TNF α	: <i>Tumor Necrosis Factor - alpha</i>
TZD	: <i>Thiazolidinediones</i>
USG	: <i>Ultrasonografi</i>
VAS	: <i>Visual Analog Scale</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Endometriosis adalah penyakit inflamasi berupa tumbuhnya jaringan abnormal menyerupai endometrium dan memicu reaksi peradangan. Endometriosis diketahui dapat ditemukan pada 6 – 10% perempuan usia reproduktif. Nyeri dan/atau infertilitas merupakan gejala tersering yang dikeluhkan pasien, namun tidak jarang pula endometriosis muncul tanpa adanya gejala apapun.

Endometriosis mempunyai efek yang signifikan pada kualitas kehidupan sehari – hari, bahkan dapat mengurangi produktivitas kerja seorang wanita. Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada 16 rumah sakit di 10 negara, dari 3 grup pasien dengan endometriosis dan 2 grup kontrol pasien dengan gejala serupa namun tanpa endometriosis, diperoleh hasil kesehatan fisik pasien dengan endometriosis lebih buruk dibandingkan dengan pasien pada grup kontrol. Penelitian lainnya menunjukkan perempuan dengan endometriosis dapat kehilangan produktivitas jam kerja sekitar 10.8 jam per minggu.

Kemampuan diagnosis serta tata laksana endometriosis, khususnya terkait nyeri dan infertilitas, merupakan kebutuhan yang perlu diperhatikan dalam bidang endokrinologi reproduksi. Melalui buku ini diharapkan mampu menambah wawasan dan keahlian untuk mendiagnosis dan menatalaksana endometriosis pada pasien yang mempunyai gejala dan tanda klinis sehingga dapat digunakan di Indonesia sebagai kebijakan atau pedoman yang kemudian dapat menurunkan angka kejadian endometriosis melalui terapi yang tepat.

1.2 Tujuan

1.2.1 Tujuan Umum

Tujuan pedoman ini adalah untuk memberikan panduan bagi para klinisi untuk menangani endometriosis.

1.2.2 Tujuan Khusus

- a. Membuat rekomendasi berdasarkan bukti ilmiah (*scientific evidence*) untuk membantu para praktisi medis untuk memberikan informasi yang paling *up-to-date* dalam melakukan diagnosis, evaluasi dan tata laksana nyeri endometriosis.
- b. Memberi rekomendasi bagi rumah sakit/penentu kebijakan untuk penyusunan protokol setempat berdasarkan pada konsensus ini.
- c. Menjadi panduan dalam penanganan nyeri pada endometriosis di rumah sakit maupun pusat layanan primer.

1.3 Sasaran

Semua tenaga kesehatan yang terlibat dalam penanganan kasus nyeri pada endometriosis termasuk dokter spesialis, dokter umum, bidan dan perawat. Panduan ini juga diharapkan dapat diterapkan di rumah sakit maupun di pusat layanan primer, pembuat kebijakan di lingkungan rumah sakit, institusi pendidikan, serta kelompok profesi terkait.

1.4 Dokumen Terkait Lainnya

Pedoman ini dimaksudkan untuk melengkapi panduan yang telah ada dan yang telah diusulkan lainnya, relevansi termasuk:

- *Guideline of The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) 2013: Management of Women with Endometriosis*
- *Guideline of The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) 2014: Management of Women with Endometriosis*
- *Guideline of The American Society for Reproductive Medicine (ASRM) 2012: Endometriosis*
- *The Association of Professors of Gynecology and Obstetrics (APGO) Educational Series on Women's Health Issues 2012: Diagnosis & Management of Endometriosis: Pathophysiology to Practice*
- *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) Clinical Practice Guideline 2010: Endometriosis: Diagnosis and Management.*
- *Obstetrical and Gynaecological Society of Malaysia: Clinical Guidelines for the Management of Endometriosis 2016*

BAB II

METODOLOGI

Penelusuran bukti sekunder berupa uji klinis, meta-analisis, *Randomised Controlled Trial* (RCT), telaah sistematik, ataupun guidelines berbasis bukti sistematik dilakukan dengan memakai kata kunci “*Pain and Endometriosis*” pada judul artikel pada situs *Cochrane Systematic Database Review*. Penelusuran bukti primer dilakukan dengan mesin pencari *Pubmed*. Pencarian dengan menggunakan kata kunci seperti yang disebutkan di atas dengan batasan publikasi kurun waktu 10 tahun dan publikasi bahasa inggris.

A. Penilaian – Telaah Kritis Pustaka

Setiap bukti yang diperoleh telah dilakukan telaah kritis oleh pakar dalam bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi.

B. Peringkat Bukti (*Hierarchy of Evidence*)

Level of Evidence ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Center for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence* yang dimodifikasi untuk keperluan praktis, sehingga peringkat bukti adalah sebagai berikut:

IA : meta-analisis, uji klinis

IB : uji klinis yang besar dengan validitas yang baik

IC : *all or none*

II : uji klinis tidak terandomisasi

III : studi observasional (kohort, kasus kontrol)

IV : konsensus dan pendapat ahli

C. Derajat Rekomendasi

Berdasarkan peringkat bukti, rekomendasi/simpulan dibuat sebagai berikut:

- 1) Rekomendasi A bila berdasar pada bukti level IA atau IB.
- 2) Rekomendasi B bila berdasar pada bukti level IC atau II.
- 3) Rekomendasi C bila berdasar pada bukti level III atau IV

BAB III

DIAGNOSIS ENDOMETRIOSIS

Penegakkan diagnosis endometriosis tidak bisa dikatakan mudah, sejumlah penelitian mendapatkan angka diagnosis endometriosis yang terlambat hingga 7–10 tahun sampai diagnosis endometriosis berhasil ditegakkan. Penelitian lainnya melaporkan bahwa di Spanyol dan Inggris penegakkan diagnosis dapat terlambat hingga 8 tahun, berbeda dengan di Norwegia selama 6 tahun, di Italia 7–10 tahun, dan 4–5 tahun di Irlandia dan Belgia. Sejumlah faktor menjadi penyebab keterlambatan penegakkan diagnosis endometriosis, seperti onset awal dari gejala, nyeri yang dianggap normal oleh dokter, dan penggunaan kontrasepsi secara intermiten sehingga terjadi supresi hormon. Selain itu, adanya misdiagnosis di awal menjadi peran penting pada terlambat ditegakkannya diagnosis endometriosis.^{1,2}

3.1 Gejala

Gejala tersering yang dikeluhkan oleh pasien endometriosis adalah nyeri dan/atau infertilitas. Nyeri yang dimaksud meliputi dismenorea, dispareunia, dan diskezia. Diketahui 83% perempuan dengan endometriosis mengeluhkan salah satu atau lebih dari gejala–gejala tersebut, sedangkan sebanyak 29% perempuan tanpa endometriosis yang mengeluhkan gejala tersebut.²

Tabel 3.1 Gejala Klinis Pasien Endometriosis³

Gejala	Persentase (%)
Nyeri Haid	62
Nyeri pelvis kronis	57
Dispareunia dalam	55
Keluhan intestinal siklik	48
Infertilitas	40

Nyeri haid (dismenorea) merupakan nyeri yang paling sering dikeluhkan. Adapun nyeri haid terkait endometriosis sering dimulai sebelum menstruasi muncul, dan terus bertahan selama menstruasi berlangsung atau bahkan lebih lama. Keluhan nyeri tersebut berada dari dalam pelvis, menyebar, terkadang terasa menjalar hingga ke punggung, paha, dan dapat menimbulkan gejala lain seperti diare.^{4,5} Nyeri pelvis

kronis adalah nyeri hebat pada area pelvis selama lebih dari 6 bulan yang dapat berakibat pasien tidak mampu melakukan kegiatannya sehari-hari hingga memerlukan pengobatan. Dispareunia dalam yang berkaitan dengan endometriosis umumnya terjadi sebelum menstruasi, yang kemudian terasa semakin nyeri di awal menstruasi.⁴⁻⁶

Keluhan intestinal siklik yang paling sering dilaporkan pasien seperti perut terasa kembung (96%), diare (27%), maupun konstipasi (16%). Sedangkan infertilitas terkait endometriosis dapat disebabkan oleh⁷:

- gangguan pada adneksa sehingga menghalangi dan menghambat secara anatomis penangkapan ovum saat ovulasi
- dampak terhadap perkembangan oosit
- berkurangnya reseptivitas endometrium

Gejala-gejala yang mengarahkan ke endometriosis adalah dismenorea, nyeri panggul kronik, dispareunia dalam, keluhan intestinal siklik, serta infertilitas. Suatu studi retrospektif telah dilakukan pada pasien endometriosis yang dibandingkan dengan kontrol dan didapat gejala-gejala seperti infertilitas dengan *odd ratio* 8,2, dismenorea dengan *odd ratio* 8,1, serta *odd ratio* 6,8 untuk keluhan dispareunia. Secara umum disimpulkan masih belum didapat bukti lengkap untuk gejala-gejala yang mengarahkan diagnosis endometriosis, namun gejala-gejala berikut merupakan faktor risiko terjadinya endometriosis, yaitu nyeri abdominopelvik, dismenorea, infertilitas, dispareunia, perdarahan *post-coitus*, adanya riwayat kista endometriosis sebelumnya, serta penyakit inflamasi pelvik. Semakin banyak gejala yang dikeluhkan, maka kemungkinan endometriosis pun makin tinggi.²

3.2. Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik pada endometriosis dimulai dengan pemeriksaan inspeksi pada vagina dengan menggunakan spekulum. Pada pemeriksaan dengan spekulum ini dapat ditemukan lesi proliferaatif merah pada forniks posterior yang dapat berdarah jika terkena sentuhan. Selanjutnya pemeriksaan diteruskan dengan pemeriksaan bimanual dan palpasi rektovagina.⁸

Melalui pemeriksaan bimanual dapat dinilai ukuran, posisi, dan mobilitas dari uterus. Palpasi rektovagina diperlukan untuk mempalpasi ligamentum sakrouterina dan septum rektovagina untuk menemukan nodul endometriosis. Nyeri tekan lokal dan nodularitas ligamentum uterosakral dapat menjadi satu-satunya temuan pada pemeriksaan fisik yang mendukung diagnosis endometriosis. Pemeriksaan yang dilakukan saat haid dapat meningkatkan peluang deteksi nodul endometriosis dan menilai nyeri. Diagnosis *Deep Infiltrating Endometriosis (DIE)* perlu dipertimbangkan apabila pada pemeriksaan klinis didapat indurasi atau nodul pada dinding rektovagina atau pada forniks posterior vagina.⁸

Berdasarkan penelitian oleh Nassif diperoleh nilai angka sensitivitas pemeriksaan dalam pada pasien endometriosis di retro-sigmoid sebesar 72% dan retro-serviks 68%, dengan spesifisitas 54% dan 46% secara berurutan.

3.3. Pemeriksaan Penunjang

3.3.1 Penanda Biokimiawi

Endometriosis adalah kelainan yang disebabkan oleh inflamasi, dengan sitokin, interleukin, dan TNF- α berperan dalam patogenesisnya, yang dilihat dari peningkatan jumlah sitokin dalam cairan peritoneal pada pasien dengan endometriosis. Oleh karena itu, pemeriksaan IL-6 digunakan untuk membedakan wanita dengan atau tanpa endometriosis, serta untuk mengidentifikasi derajat endometriosis. Sementara TNF- α berperan terhadap perkembangan endometriosis dan infertilitas pada pasien endometriosis.^{3,9}

Hal ini sesuai dengan penelitian pada pasien endometriosis yang dikelompokkan dalam 2 derajat nyeri, yaitu, ringan-sedang dan berat, dan diperoleh hasil bahwa serum IL-6 dan TNF- α meningkat secara signifikan pada pasien endometriosis dibandingkan dengan kelompok kontrol ($p < 0,001$).^{3,9}

CA-125 digunakan sebagai penanda endometriosis pada derajat lanjut, serta meningkatnya serum CA-125 dinyatakan sebagai penanda kekambuhan pasca pembedahan, juga untuk membedakan endometriosis dengan kista jinak lainnya. Namun perlu diperhatikan bahwa kadar CA-125 yang normal tidak memastikan tidak adanya endometriosis maupun tidak sepenuhnya menjadi adanya endometriosis.^{3,9}

Penelitian lain yang dilakukan pada 149 subyek dengan memanfaatkan darah menstruasi sebagai metode diagnosis non invasif berupa mengidentifikasi caspase-3, caspase-9, dan matriks metalloproteinase-9 (MMP-9), dengan hasilnya menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara respon minimal pada tatalaksana nyeri serta gangguan menstruasi dengan penanda biomolekular MMP-9. Sehingga disimpulkan bahwa analisis imunositokimia dari dinding sel endometrial pada darah menstruasi dapat diterapkan sehari-hari sebagai metode diagnosis non invasif endometriosis.¹⁰

(Level of Evidence III)

Husnitawati (2011) juga melakukan penelitian mengenai caspase-3, caspase-9, MMP-9, serta aromatase P450, dari darah haid pada pasien endometriosis dibandingkan dengan kontrol (tanpa endometriosis). Secara umum tidak ada perbedaan tampilan protein caspase-3, caspase-9, dan MMP-9 antara pasien endometriosis dibandingkan kontrol. MMP-9 menunjukkan adanya penurunan apoptosis dan peningkatan daya degradasi matriks ekstraseluler yang akan dihambat oleh protein metalloproteinase inhibitor jaringan-1 (TIMP-1). Terdapat perbedaan MMP-9 dan TIMP-1 antara pasien endometriosis dan normal pada penelitian ini. Selain itu penelitian ini juga mendapatkan perbedaan bermakna tampilan aromatase P450 pada darah haid pasien endometriosis dengan kontrol dengan sensitivitas 94,6% dan spesifisitas 90,6%. Maka pemeriksaan tampilan MMP-9, TIMP-1 sel endometrium, serta aromatase P450 dengan imunositokimia yang nirinvasif dapat digunakan untuk penunjang diagnosis endometriosis.¹¹ *(Level of Evidence III)*

Studi lainnya mengenai adanya serabut saraf tidak bermyelin tipe-C pada jaringan darah menstruasi dapat digunakan sebagai metode diagnosis non invasif untuk endometriosis. Dari total 30 subyek, 24 subyek dengan endometriosis didapat hasil adanya korelasi positif kuat antara densitas serabut saraf pada jaringan darah menstruasi dengan tingkat keparahan endometriosis berdasarkan skor AFS.¹² *(Level of Evidence III)*

Anwar melakukan identifikasi hubungan antara ekspresi mRNA aromatase, 17 β - HSD2, serta kadar TGF - β 1, yang didapat bahwa kadar ekspresi aromatase dan TGF - β 1 pada kelompok endometriosis lebih tinggi dan bermakna. Hal ini dapat

disebabkan oleh regulasi ekspresi mRNA aromatase seperti SF – 1 yang ditemukan pada endometriosis. Sedangkan ekspresi 17 β – HSD2 pada endometrium ektopik dan eutopik lebih rendah dan bermakna, hal ini menunjukkan bahwa terdapat perubahan pada enzim ini yang berpengaruh pada metabolisme estrogen.¹³ (*Level of Evidence III*)

Penelitian oleh Saputra (2016) membandingkan tingkat metilasi DNA promotor PR–B dan tampilan mRNA DNMT–1 pada pasien endometriosis dan tanpa endometriosis. Progesteron dan progestin merupakan salah satu tatalaksana dari endometriosis, pada pasien yang tidak tanggap terhadap pemberian progestin maka dipikirkan terjadi resistensi. Resistensi progesteron disebabkan oleh rendahnya tampilan PR–B yang diduga akibat mekanisme epigenetik berupa metilasi DNA promotor PR–B. Hasil penelitiannya menunjukkan perbedaan bermakna tingkat metilasi DNA promotor PR–B, yaitu lebih tinggi pada kelompok endometriosis sehingga dapat mengganggu jalur progesteron di sel atau jaringan endometriosis. Tingginya tingkat metilasi promotor PR–B dapat dihubungkan dengan tampilan mRNA DNMT–1, namun pada penelitian ini tidak berbeda bermakna.¹⁴ (*Level of Evidence III*)

Penelitian lain oleh Rowawi terkait tampilan PR – B pada endometrium pasien endometriosis diketahui lebih rendah, serta tampilan DNMT – 1 dan tingkat metilasi promotor PR - B yang lebih tinggi, sehingga kejadian endometriosis dapat dihubungkan dengan kadar estradiol, tampilan DNMT – 1, dan tingkat metilasi promotor PR – B. Selain itu penelitian ini juga menilai kadar estradiol lokal zahir peritoneum pada pasien endometriosis yang didapat lebih tinggi dan memiliki kemaknaan dengan kejadian endometriosis. Dari penelitian ini diketahui bahwa terdapat korelasi positif sangat kuat, di mana semakin tinggi kadar estradiol pasien endometriosis, maka makin tinggi tampilan mRNA DNMT – 1 dan tingkat metilasi promotor PR – B, selain itu diketahui pula pengaju PR – B endometrium merupakan faktor dominan terhadap kejadian endometriosis.¹⁵ (*Level of Evidence III*)

Review Cochrane yang dilakukan pada 8 studi mengenai penanda biologi pada urine (*enolase 1; vitamin D binding protein, urinary peptide profiling, serta cytokeratin 19*) sebagai metode diagnosis endometriosis diperoleh hasil tidak terdapat hubungan bermakna pada setiap penanda. Sehingga disimpulkan penanda biologi dari urine

masih belum dapat diterapkan sebagai diagnosis endometriosis, dan masih perlu dilakukan evaluasi selanjutnya.¹⁶ (*Level of Evidence IA*)

3.3.2. Pencitraan

Ultrasonografi (USG) Transvaginal merupakan lini pertama pencitraan yang direkomendasikan oleh *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ESHRE) dalam penegakan diagnosis endometriosis. Pada endometriosis dalam angka sensitivitas dan spesifisitas bervariasi tergantung pada lokasi lesi endometriosis. Penelitian mengenai akurasi ultrasonografi dalam diagnosis endometriosis telah dilakukan oleh Moore dkk (tabel 3.2).¹⁷

Tabel 3.2 Sensitivitas dan Spesifisitas Ultrasonografi dalam Diagnosis Endometriosis¹⁷

Penelitian	Jumlah Kista	Prevalensi Endometrioma	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)
Jain dkk	37	38	64	100
Melis dkk	93	31	83	89
Kurjak dan Kupesic	656	31	84	97
Guerriero dkk	219	13	84	95
Alcazar	82	33	89	91
Guerriero dkk	170	34	81	96

Metode pencitraan lainnya adalah *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* untuk deteksi dan diferensiasi endometrioma ovarium dari massa ovarium, namun tidak dapat diterapkan pada lesi kecil peritoneum. *MRI* bersifat superior terhadap ultrasonografi transvaginal, tetapi hanya dapat mengidentifikasi 30–40% lesi yang teramati saat operasi. Sementara untuk mendeteksi penyakit terdokumentasi oleh histopatologi, sensitivitasnya dan spesifisitasnya masing-masing mendekati 70% dan 75%.⁴ *ESHRE* pun belum merekomendasikan penggunaan *MRI* sebagai alat diagnosis endometriosis.² *Deep Infiltrating Endometriosis (DIE)* umum ditemukan di septum retrovaginal, rektum, *colon* rektosigmoid, vesica urinaria, dan struktur fibromuskular pelvik seperti ligamen uterus dan vagina, yang dapat diprediksi melalui pemeriksaan ginekologi pelvik bimanual, namun tingkat akurasi masih cukup rendah. *MRI* pelvik dapat dilakukan untuk pemeriksaan pada area yang sulit terjangkau dengan

laparoskopi, serta identifikasi dan evaluasi besarnya lesi pada regio sub-peritoneal dan regio dengan perlekatan padat. *Systematic review* menunjukkan bahwa *MRI* pelvik merupakan pemeriksaan yang efektif dalam mendiagnosis *DIE* yang terletak di cavum douglas dengan tingkat sensitivitas dan spesifisitas sebesar 89% dan 94%, di ligament uterosakral sebesar 85% dan 80%, di vagina dan fornix posterior vagina sebesar 82% dan 82%, serta di septum rektovaginal dengan nilai 82% dan 77%. (*Level of Evidence IA*).¹⁸

Laparoskopi dinyatakan sebagai baku emas diagnosis endometriosis dengan pemeriksaan langsung ke rongga abdomen. Diagnosis pada laparoskopi tidak selalu sesuai dengan pemeriksaan histopatologi. Hal ini sesuai dengan laporan pada 36% pasien terdiagnosis endometriosis melalui laparoskopi, hanya 18% yang terbukti menurut pemeriksaan histopatologi.¹⁹⁻²²

3.4. Diagnosis Endometriosis pada Remaja

Sebagian besar pasien yang telah didiagnosis endometriosis ternyata telah mengeluhkan gejalanya pertama kali saat remaja. Diagnosis dini endometriosis sejak awal muncul gejala pada remaja bersifat sangat penting, namun hingga kini belum ada panduan untuk mendiagnosis endometriosis secara spesifik pada remaja. Endometriosis pada remaja diketahui memiliki banyak keluhan, seperti kram uterus (100%), nyeri siklik (67%), nyeri di luar siklus (39%), serta konstipasi atau diare (67%).² Dengan nyeri seperti nyeri haid sebagai keluhan utama yang paling sering dikeluhkan, banyak pasien yang mengabaikan gejalanya sejak awal pertama kali muncul, maupun kemudian berobat ke klinisi dan diobati dengan analgetik. Menurut Nnoaham dkk (2011) terhitung sejak awal gejala muncul pertama kali sampai pasien memutuskan konsultasi ke klinisi dibutuhkan waktu rata-rata 1 tahun, kemudian akhirnya didiagnosis dengan endometriosis membutuhkan waktu 6 tahun, sehingga rata-rata terjadi keterlambatan selama 7 tahun dalam diagnosis endometriosis pada remaja.^{23,24}

Endometriosis dipengaruhi oleh sejumlah faktor risiko, antara lain menarcho pada usia kurang dari 12 tahun serta adanya riwayat endometriosis pada keluarga dapat meningkatkan risiko endometriosis.^{25,26} Faktor risiko lainnya yaitu berdasarkan teori genetik-epigenetik, anomali pada Mullerian, tingkat stress yang tinggi, serta BMI di

bawah 18,5 kg/m².²⁶⁻²⁸ Selain itu penelitian menunjukkan adanya gangguan perkembangan selama periode janin dan bayi dapat meningkatkan risiko endometriosis pada usia dewasa.^{29,30}

Diagnosis endometriosis pada remaja ditegakkan berdasarkan kombinasi riwayat keluarga, gejala klinis, serta gambaran USG, dengan melihat faktor-faktor risiko.³¹ Adapun gejala klinis dari endometriosis terutama adalah dismenorea dan nyeri panggul kronik yang sangat mengganggu hingga pasien tidak dapat melakukan aktivitas sehari-hari.³²

Menurut Ballweg (2003), semakin dini gejala nyeri panggul muncul maka kemungkinan skala nyeri tersebut semakin meningkat saat dewasa.³³ Selain itu adanya gejala-gejala tambahan lain yaitu nyeri di luar siklus menstruasi, tidak ada perbaikan dengan OAINS serta pil kontrasepsi, diskezia, konstipasi, kram perut, disuria, dan dispareunia.³² Pemeriksaan penunjang yang disarankan adalah USG yang dilakukan secara transabdominal maupun transrektal.³¹

3.5. Deteksi Dini Endometriosis

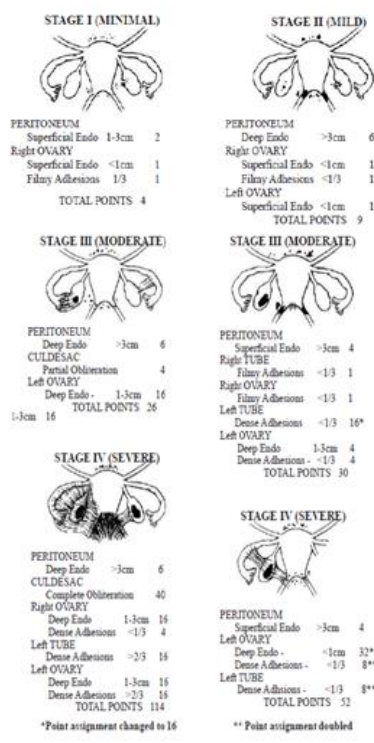
Endometriosis bukanlah penyakit yang mudah untuk didiagnosis. Dengan gejala yang sering dikeluhkan pasien berupa nyeri dan dianggap sebagai nyeri biasa. Diagnosis dari endometriosis dapat dilakukan di pelayanan kesehatan primer. Para ahli merekomendasikan deteksi dini endometriosis, yaitu dengan uji diagnostik empirik. Pasien yang datang dengan keluhan nyeri haid akan mendapatkan OAINS juga KIE sebagai uji diagnostik empirik selama 3 bulan. Apabila keluhan tidak membaik, maka pasien perlu dirujuk ke lini sekunder untuk pemeriksaan dan penanganan selanjutnya. *(Level of Evidence IV)*

3.6. Klasifikasi Endometriosis

American Society of Reproductive Medicine (ASRM) membagi endometriosis menjadi 4 derajat keparahan berdasarkan lokasi, luas, kedalaman implantasi dari sel endometriosis, adanya perlengketan, dan ukuran endometrioma ovarium, yaitu menjadi minimal, ringan, sedang, dan berat.²

Merujuk pada data RSCM tahun 2010–2011, sebanyak 43.4% pasien endometriosis merasakan nyeri berat yang berakibat tidak dapat beraktivitas sehari-hari, 36.7%

merasa nyeri derajat sedang dengan keterbatasan aktivitas sehari-hari, dan 20% pasien dengan nyeri derajat ringan.



STAGE I (MINIMAL)

PERITONEUM
Superficial Endo 1-3cm 2

Right OVARY
Superficial Endo <1cm 1
Filmy Adhesions 1/3 1

TOTAL POINTS 4

STAGE II (MILD)

PERITONEUM
Deep Endo >3cm 6

Right OVARY
Superficial Endo <1cm 1
Filmy Adhesions <1/3 1

Left OVARY
Superficial Endo <1cm 1

TOTAL POINTS 9

STAGE III (MODERATE)

PERITONEUM
Deep Endo >3cm 6

CULDESAC
Partial Obliteration 4

Left OVARY
Deep Endo 1-3cm 16

1-3cm 16

TOTAL POINTS 26

STAGE IV (SEVERE)

PERITONEUM
Deep Endo >3cm 6

CULDESAC
Complete Obliteration 40


Right OVARY
Deep Endo 1-3cm 16
Dense Adhesions <1/3 4

Left TUBE
Dense Adhesions >2/3 16

Left OVARY
Deep Endo 1-3cm 16
Dense Adhesions >2/3 16

TOTAL POINTS 114

*Point assignment changed to 16



**THE AMERICAN FERTILITY SOCIETY
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS**

Patient's Name _____ Date _____

Stage I (Minimal) : 1-5 Laparoscopy _____ Laparotomy _____ Photography _____

Stage II (Mild) : 6-15 Recommended Treatment _____

Stage III (Moderate) : 16-40

Stage IV (Severe) : >40

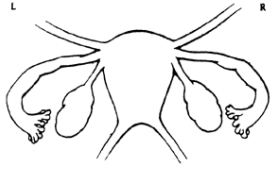
Total _____ Prognosis _____

ENDOMETRIOSIS	< 1cm			1-3cm			> 3cm		
	PERITONEUM	Superficial	1	2	4	6	6	12	18
	Deep	2	4	6	12	12	24	36	
OVARY	R	Superficial	1	2	4	4	8	16	
		Deep	4	8	16	16	32	48	
	L	Superficial	1	2	4	4	8	16	
		Deep	4	8	16	16	32	48	
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION	Partial		Complete						
	4		40						
ADHESIONS	< 1/3 Enclosure			1/3-2/3 Enclosure			> 2/3 Enclosure		
	R	Filmy	1	2	4	4	8	16	
		Dense	4	8	16	16	32	48	
	L	Filmy	1	2	4	4	8	16	
		Dense	4	8	16	16	32	48	
	TUBE	R	Filmy	1	2	4	4	8	16
	Dense	4*	8*	16	16	32	48		
	L	Filmy	1	2	4	4	8	16	
	Dense	4*	8*	16	16	32	48		

*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.


Additional Endometriosis: _____ Associated Pathology: _____

To Be Used with Normal Tubes and Ovaries



A

To Be Used with Abnormal Tubes and/or Ovaries



B

Gambar 3.1 dan 3.2 Klasifikasi Endometriosis Menurut ASRM²

BAB IV

NYERI PADA ENDOMETRIOSIS

4.1 Terminologi Nyeri

Nyeri didefinisikan menurut *International Association for Study of Pain (IASP)* sebagai pengalaman sensorik dan emosional tidak menyenangkan, yang terjadi akibat kerusakan jaringan aktual maupun potensial. Nyeri dengan durasi 6 bulan atau lebih dan berkaitan dengan kerusakan jaringan disebut nyeri kronik.³⁴

4.2 Patogenesis Nyeri Endometriosis

Nyeri dapat disebabkan oleh sejumlah mekanisme biologis seperti nosiseptif, inflamasi, neuropati, psikogenik, maupun campuran. Inflamasi merupakan salah satu mekanisme nyeri viseral. Endometriosis dikatakan sebagai respons inflamasi pelvis sehingga sejumlah teori menyatakan nyeri endometriosis merupakan proses inflamasi. Pada perempuan dengan endometriosis, konsentrasi TNF- α , IL-1, IL-6, dan IL-8 di cairan peritoneum ditemukan lebih tinggi. TNF berperan dalam stimulasi ekspresi *prostaglandin synthase-2* yang akan meningkatkan produksi PGE dan PGF2 α . IL-1 menginduksi sintesis prostaglandin dan menstimulasi proliferasi fibroblast yang berkontribusi terhadap perlekatan serta fibrosis pada endometriosis.³⁴

Penelitian oleh Tokushige dkk (2006) menunjukkan adanya enam kali peningkatan densitas serabut saraf pada lesi peritoneal endometriosis dengan hampir semua serabut saraf merupakan serabut saraf tidak berkapsul.³⁵ Anaf dkk (2006) melalui penelitiannya melaporkan adanya invasi perineural dan endoneural atas dasar serat otot mielin yang muncul dan seringkali tidak berkapsul pada fibrosis nodular.³⁶

Mekanisme sentral juga menjadi perhatian terkait nyeri endometriosis. Pasien dengan nyeri kronis menunjukkan adanya hipereksitabilitas dari sistem nosiseptif dan amplifikasi persepsi nyeri.^{37,38} Berdasarkan penelitian Bajaj dkk bahwa pasien endometriosis menunjukkan nilai VAS yang lebih tinggi dibandingkan dengan wanita normal pada stimulus nyeri yang sama. Hal ini menunjukkan kemungkinan terjadinya sensitisasi pada pasien endometriosis.¹⁸

4.3. Jenis Nyeri pada Endometriosis

Pada endometriosis nyeri dapat berupa nyeri saat haid (dismenorea), nyeri saat berhubungan seksual (dispareunia), nyeri saat berkemih (disuria), nyeri saat buang air besar (diskezia), nyeri perut bagian bawah, serta nyeri panggul. Umumnya pasien endometriosis mengeluhkan nyeri berdenyut dan menjalar hingga ke tungkai, serta nyeri pada rektum dan adanya sensasi perut yang ditarik ke bawah.²

4.4. Jenis Nyeri dan Lokasi Lesi Endometriosis

Endometriosis di dalam pelvis dapat timbul bermacam-macam, seperti di dalam vesikel jernih, lesi merah menyala, maupun lesi dengan pigmen gelap serta hemosiderin dan skar putih. Belum ditemukan hubungan pasti antara gejala dan perkembangan penyakit, lokasi dan tipe dari endometriosis yang mempengaruhi nyeri pelvis.³⁹ Endometriosis sering dibagi menjadi endometriosis peritoneum (superfisial), kista endometriosis (endometrioma), serta *deep* endometriosis (lesi susukan dalam). Lokasi lesi berpengaruh pada gejala klinis yang dikeluhkan pasien, seperti lesi susukan dalam pada panggul posterior berhubungan dengan diskezia yang lebih berat, serta lesi di septum rektovagina berkaitan dengan diskezia dan dispareunia.² Menurut Chapron dkk, jenis lesi dapat menentukan nyeri, seperti dismenorea yang lebih konsisten pada jenis lesi susukan dalam, sementara endometrioma jarang menimbulkan nyeri. Adamson menyimpulkan bahwa menentukan derajat endometriosis dari beratnya nyeri cukup sulit, dan belum ditemukan korelasi antara derajat endometriosis menurut beberapa klasifikasi dengan tingkat nyeri.³⁶



Gambar 4.1. Hubungan Ukuran Lesi Susukan Dalam dengan Derajat Dismenorea³⁹

4.5 Pendekatan Multidisiplin pada Endometriosis

Nyeri pada endometriosis sebagai keluhan paling sering dari pasien sangat berpengaruh pada kualitas hidup. Selain penanganan berupa medikamentosa dan juga bedah, para ahli juga merekomendasikan adanya klinik nyeri dengan pendekatan multidisiplin. Pendekatan multidisiplin disini termasuk bekerja bersama dengan aspek psikologi dan psikiatri yang juga mengajarkan bagaimana mengontrol rasa nyeri dan efeknya terhadap kualitas hidup. Hal ini seperti yang telah diterapkan di sejumlah tempat, salah satu nya adalah Canada dengan prinsip evaluasi *reach, efficacy, adoption, implementation, dan maintenance*.⁴⁰

BAB V

TATA LAKSANA NYERI ENDOMETRIOSIS

Penatalaksanaan endometriosis hingga kini prinsipnya terdiri dari 2 pilihan yaitu konservatif dan bedah. Setiap tata laksana memiliki indikasi yang berbeda, seperti usia pasien, ada atau tidaknya massa, serta pertimbangan keinginan untuk memiliki anak. Endometriosis perlu diperhatikan sebagai penyakit kronik yang membutuhkan manajemen dalam jangka waktu lama dengan tujuan mengoptimalkan penggunaan medikamentosa dan mencegah pembedahan berulang.⁴¹

5.1. Tata Laksana Konservatif Nyeri Endometriosis

Endometriosis dikatakan sebagai penyakit yang bergantung pada estrogen sehingga pengobatan yang diberikan salah satu pilihannya adalah menggunakan obat yang menekan hormon. Pemberian pengobatan yang diberikan kepada pasien pun perlu mempertimbangkan sejumlah aspek seperti efektivitas, biaya, dan preferensi pasien. Tata laksana bedah tidak mempengaruhi patogenesis mekanisme terjadinya endometriosis, sehingga gejala dan rekurensi pun cukup sering. Maka setelah dilakukannya pembedahan, rekurensi dapat dibatasi dengan progestin atau kontrasepsi oral dalam jangka panjang.⁴² (*Level of Evidence III*)

5.1.1. Pil Kontrasepsi Kombinasi

5.1.1.1 Cara Kerja

Pil kontrasepsi kombinasi bekerja dengan menekan LH dan FSH serta mencegah ovulasi dengan menginduksi munculnya *pseudo-pregnancy*. Selain itu penggunaan pil kontrasepsi kombinasi juga akan mengurangi aliran menstruasi, desidualisasi implan endometriosis, dan meningkatkan apoptosis pada endometrium eutopik pada wanita dengan endometriosis.^{43,44}

5.1.1.2 Pemilihan Pil Kontrasepsi

Pil kontrasepsi kombinasi merupakan pilihan efektif untuk mengurangi gejala yang ditimbulkan oleh endometriosis, serta aman dan dapat digunakan jangka panjang pada wanita yang tidak ingin memiliki anak dan membutuhkan kontrasepsi.⁴³

5.1.1.3 Efektivitas

Review Cochrane (2009) menilai pemberian pil kontrasepsi kombinasi dalam *follow up* 6 bulan, bahwa tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok PKK dengan kelompok GnRH analog mengenai efektivitas dalam mengobati dismenorea (OR 0.48, IK 95% 0.08–2.90), begitu juga untuk nyeri yang tidak terkait menstruasi (OR 0.93, IK 95% 0.25–3.53) dan dispareunia (OR 4.87, IK 95% 0.96–24.65). Pil kontrasepsi kombinasi oral dapat diberikan karena mengurangi dispareunia, dismenorea, dan nyeri yang tidak terkait menstruasi.⁴⁵ (*Level of Evidence IA*)

5.1.1.4 Pemilihan Jenis Pil KB Monofasik

Pil kontrasepsi kombinasi yang paling banyak digunakan adalah jenis monofasik. Dalam 1 kemasannya terdapat 21 pil mengandung hormon aktif estrogen/progestin (E/P) dalam dosis yang sama, dan 7 pil tanpa kandungan hormon aktif.⁴⁶

Rekomendasi

Pil kontrasepsi kombinasi oral dapat diberikan karena mengurangi dispareunia, dismenorea, dan nyeri yang tidak terkait menstruasi (**Rekomendasi A**)

Rekurensi endometriosis setelah pembedahan dapat dibatasi dengan progestin atau kontrasepsi oral jangka panjang (**Rekomendasi C**)

5.1.2. Progestin

5.1.2.1 Cara Kerja

Progestin diketahui memiliki efek antimitotik terhadap sel endometrium, sedangkan turunan 19–nortestosteron seperti dienogest dapat menghambat enzim aromatase dan ekspresi COX–2 serta produksi PGE2 pada kultur sel endometriosis.⁴⁷

5.1.2.2 Pemilihan Jenis Progestin

Progestin, seperti DMPA, MPA, dienogest, dan cyproterone asetat, merupakan salah satu pilihan yang direkomendasikan sebagai tata laksana untuk mengurangi nyeri endometriosis⁴⁸ (*Level of Evidence IA*)

Preparat progestin dapat dibagi menjadi turunan progesteron alami (didrogesteron, medroksiprogesteron asetat) dan turunan C-19-nortestosteron (noretisteron, linestrenol, desogestrel). Progestin intramuskular dan subkutan yang diberikan setiap

3 bulan diketahui efektif menekan gejala endometriosis, hal serupa juga ditunjukkan oleh penelitian mengenai didrogesteron 5–10 mg per hari hingga 4 bulan.⁴⁹ Penelitian mengenai desogestrel dengan dosis 75 mg/hari efektif dalam menurunkan skala nyeri panggul (VAS) dibandingkan dengan kontrasepsi oral.⁵⁰ Dienogest adalah progestin selektif yang mengkombinasikan 19–norprogestin dan turunan progesteron sehingga memberikan efek lokal hanya pada jaringan endometrium. Berbeda dengan agen 19–norprogestin lainnya, dienogest memiliki efek androgenik yang rendah serta efek antiandrogenik yang menguntungkan sehingga efek perubahan kadar lemak dan karbohidrat minimal.⁵¹ Pemilihan jenis progestin yang digunakan harus mempertimbangkan efek androgenik, efek anti-mineralokortikoid, serta efek glukokortikoid dan tabel 5.1 merupakan acuan yang digunakan dalam pemilihan. Berdasarkan efek – efek yang dikandungnya saat ini pilihan utama jenis progestin adalah dienogest.

Tabel 5.1. Aktifitas Farmakologis Progestin⁵²

		Progestogenic	Anti-androgenic	Androgenic	Anti-mineralocorticoid	Estrogenic	Glucocorticoid
Nortestosterone derivatives	Levonorgestrel	++	-	+	-	-	-
	Gestodene	++	-	+	+	+	+
	Norgestimate	++	-	+	-	-	-
	Desogestrel	++	-	+	-	-	-
	Dienogest	++	++	-	-	+	-
Progesterone and derivatives	Cyproterone acetate	++	++	-	-	-	+
	Drospirenone	++	++	-	++	-	-
	Progesterone	++	+	-	++	-	+

5.1.2.3 Efektivitas

Pada sejumlah penelitian uji klinis, progestin dinyatakan sebagai terapi lini pertama.⁵³

Menurut *systematic review Cochrane* meliputi 2 RCT membandingkan progestin

dengan placebo, dan 8 penelitian membandingkan dengan pengobatan lainnya dalam efektivitas progestin atau anti progestin dalam pengobatan nyeri akibat endometriosis.⁵⁴ (*Level of Evidence IA*)

Dienogest telah diketahui bermakna mengurangi nyeri pelvis dan nyeri haid terkait endometriosis dengan dosis harian 2 mg.⁵⁵ Takagi dkk (2012) dalam penelitiannya pada 21 pasien dengan endometriosis dan adenomiosis yang mendapatkan dienogest 2 mg/hari selama lebih dari 12 bulan dan hingga 36 bulan, didapat adanya pengurangan skala nyeri serta ukuran endometrioma ovarium.⁵⁶ Penelitian lainnya menunjukkan pemberian dienogest 2 mg jangka panjang yaitu hingga >36 bulan dengan pemantauan rutin setiap 12 bulan efektif dalam pencegahan rekurensi nyeri haid terkait endometriosis (*endometriosis associated pelvic pain/EAPP*) minimal selama 3 tahun. Hal ini ditunjukkan juga dari penelitian *multicenter* (2015) dalam pemberian dienogest 2 mg setiap hari selama 52 minggu kepada remaja dengan endometriosis, dan diperoleh hasil adanya penurunan bermakna skala (VAS) nyeri pelvis, nyeri haid, dan dispareunia, serta tanda endometriosis lainnya.⁵⁷ Selain itu, Ota dkk (2015) menyatakan bahwa pemberian dienogest jangka panjang dapat mengurangi kejadian rekurensi setelah operasi, dibandingkan placebo.⁵⁸ (*Level of Evidence IA*)

Pemberian dienogest jangka panjang perlu memperhatikan kemungkinan efek samping untuk dijelaskan kepada pasien. Sebagian besar efek samping yang muncul adalah perdarahan iregular hingga 1 tahun pengobatan terutama dalam 3 bulan pertama yang kemudian kan membaik seiring pengobatan tetap dilanjutkan, seperti siklus tidak teratur, amenorea, *spotting*, atau bahkan memanjang. Efek samping lainnya yang juga dikeluhkan namun tidak banyak yaitu sakit kepala, nyeri pada payudara, mood depresi, dan timbul jerawat.⁵⁶ (*Level of Evidence IA*)

Rekomendasi

Progestin merupakan salah satu pilihan dalam terapi nyeri endometriosis dan dinyatakan sebagai terapi lini pertama (**Rekomendasi A**)

Pemberian dienogest jangka panjang dapat mengurangi kejadian rekurensi setelah operasi dibandingkan placebo (**Rekomendasi A**)

Efek samping pada pemberian progestin antara lain menstruasi iregular, sakit kepala, nyeri payudara, mood depresi, serta jerawat (**Rekomendasi A**)

5.1.3. Agonis GnRH

5.1.3.1 Cara Kerja

GnRH bekerja dengan memberikan pajanan ke hipofisis terus menerus hingga terjadi *down – regulation* reseptor GnRH yang berakibat berkurangnya sensitivitas kelenjar hipofisis, maka akan mengakibatkan hipogonadotropin hipogonadisme yang berpengaruh pada lesi endometriosis, terjadinya amenorea hingga mencegah terbentuknya lesi baru.⁴⁷ GnRH juga meningkatkan apoptosis susukan endometriosis, serta menurunkan VEGF yang merupakan faktor angiogenik dalam mempertahankan pertumbuhan endometriosis. GnRH juga diketahui bekerja langsung pada jaringan endometriosis yang dibuktikan dengan adanya reseptor GnRH pada endometrium ektopik. Nilai kadar mRNA reseptor estrogen (ER α) juga menurun pada endometriosis setelah terapi jangka panjang.⁵⁹

5.1.3.2 Efektivitas

Berdasarkan *review Cochrane* 2010 dikatakan analog GnRH lebih efektif dalam mengobati nyeri terkait endometriosis dibandingkan placebo, namun tidak lebih baik bila dibandingkan dengan LNG–IUS atau danazol oral, serta tidak ada perbedaan efektivitas apabila analog GnRH diberikan secara intramuskular, subkutan, maupun intranasal.⁵⁴ (*Level of Evidence IA*)

Pemberian analog GnRH dapat menimbulkan efek hipoestrogenik sehingga diperlukan pemberian estrogen sebagai terapi *add-back* untuk melindungi tulang, fungsi kognitif, dan mengatasi gejala defisiensi estrogen lainnya. Sejumlah penelitian menyatakan bahwa terapi *add-back* tidak mengurangi efektivitas GnRH analog serta berpengaruh pada densitas tulang lebih tinggi^{2,8} (*Level of Evidence IA*)

Rekomendasi

Agonis GnRH seperti nafarelin, leuprolid, buserelin, goserelin, atau triptorelin, dapat digunakan sebagai salah satu pilihan dalam mengurangi nyeri terkait endometriosis, dan disebut sebagai terapi lini kedua (**Rekomendasi A**)

Pemberian terapi hormon *add-back* tidak mengurangi efek pengobatan nyeri, sehingga dapat diberikan saat memulai terapi GnRH analog untuk mencegah hilangnya massa tulang dan timbulnya gejala hipoestrogenik (**Rekomendasi A**)

5.1.4. Danazol

5.1.4.1 Cara Kerja

Danazol merupakan androgen sintetik dan derivat 17α -ethynyl testosterone, dan bekerja dengan induksi amenorea, melalui supresi aksis hipotalamus–pituitary–ovarium (HPO), inhibisi steroidogenesis ovarium, serta mencegah proliferasi endometrium dengan mengikat reseptor androgen dan progesteron pada endometrium dan implan endometriosis. Selain itu juga dengan menurunkan produksi *High Density Lipoprotein (HDL)*, serta *Steroid Hormone Binding Globulin (SHBG)* di hepar, dan menggeser testosteron dari SHBG yang berakibat peningkatan konsentrasi testosteron bebas. Kadar estrogen yang rendah dan androgen yang tinggi menyebabkan atrofi dari endometrium dan implan endometriosis.^{33,44,60}

5.1.4.2 Efektivitas

Danazol memberikan efek yang setara dengan agonis GnRH dalam mengurangi nyeri pasca pembedahan endometriosis stadium III dan IV.⁴⁷ Pada 2009 *review Cochrane* mendapatkan perbaikan nyeri setelah pengobatan 6 bulan danazol 3 x 200 mg dibandingkan dengan MPA oral 100 mg/hari dan placebo, hal ini serupa dengan penelitian prospektif oleh Bhattacharya yaitu danazol vaginal yang kemudian dilakukan follow up 6 bulan setelah pengobatan, didapat penurunan bermakna dismenorea, dispareunia, dan nyeri pelvis, namun tidak ada perubahan pada fungsi hati pasca pengobatan dan profil lipid.^{61,62} (*Level of Evidence IA*)

Rekomendasi

Danazol dan gestrinon disarankan untuk sebaiknya tidak digunakan, kecuali pada pasien dalam pengobatan dan timbul efek samping terhadapnya, maupun terapi lain terbukti tidak efektif (**Rekomendasi A**)

5.1.5. Aromatase Inhibitor

5.1.5.1 Cara Kerja

Estradiol dikatakan memiliki potensi mitogenik estradiol yang memicu pertumbuhan dan proses inflamasi pada lesi endometriosis. Estrogen lokal dari lesi endometriosis berkaitan erat dengan ekspresi enzim aromatase sitokrom P450. Kadar mRNA aromatase yang meningkat ditemukan pada lesi endometriosis dan endometrioma

ovarium, karena peran enzim aromatase dan estrogen lokal pada endometriosis, maka aromatase inhibitor dipikirkan menjadi pilihan terapi yang potensial pada pasien dengan endometriosis.⁶³ Efek samping yang timbul pun relatif ringan, seperti nyeri kepala ringan, nyeri sendi, mual, serta diare, dibandingkan dengan analog GnRH. Penggunaan aromatase inhibitor jangka panjang dapat meningkatkan risiko osteopenia, osteoporosis, dan fraktur.

5.1.5.2 Efektivitas

Menurut Patwardhan dkk (2008) terdapat efek signifikan pemberian aromatase inhibitor terhadap nyeri terkait endometriosis, serupa dengan Ferero (2010) bahwa letrozol oral dikombinasi dengan noretisteron asetat atau dosegtrel, anastrozol vaginal suposituria 250 ug/hari atau oral 1 mg/hari dikombinasi dengan pil kontrasepsi kombinasi didapat penurunan bermakna nyeri terkait endometriosis pada wanita pra-menopause.² (*Level of Evidence II*)

Rekomendasi

Pemberian aromatase inhibitor dapat dikombinasikan dengan progestin, pil kontrasepsi kombinasi, atau GnRH analog, serta mempertimbangkan efek samping terhadap penggunaan jangka panjang (**Rekomendasi B**)

5.1.6. Anti Prostaglandin

5.1.6.1 Cara Kerja

Dengan ditemukannya peningkatan kadar prostaglandin di cairan peritoneum dan lesi endometriosis pada wanita dengan endometriosis, maka obat anti inflamasi non steroid banyak digunakan dalam penatalaksanaan nyeri terkait endometriosis.⁶⁴

5.1.6.2 Efektivitas

Menurut penelitian Cobelis dkk berupa uji klinis penggunaan penghambat COX-2 (rofecoxib) dibandingkan dengan plasebo selama 6 bulan, diperoleh penurunan bermakna dismenorea, dispareunia, dan nyeri pelvis kronik.⁶⁴ Berbeda dengan *systematic review* oleh Allen dkk yang mengatakan bahwa belum cukup bukti yang menunjukkan OAINS efektif dalam pengobatan nyeri terkait endometriosis.² OAINS

mulai diberikan 24 jam sebelum perkiraan menstruasi, namun jika siklus tidak teratur maka dapat diberikan 7 hari sebelum perkiraan. (*Level of Evidence IA*)

Rekomendasi

Penggunaan obat antiinflamasi non steroid atau analgetik lain dapat dipertimbangkan untuk mengurangi nyeri endometriosis (**Rekomendasi A**)

5.1.7. Tata Laksana non Hormonal

5.1.7.1 PPAR γ

5.1.7.1.1 Cara Kerja

Peroxisome proliferator – activated receptor gamma (PPAR γ) merupakan reseptor nuklear tipe II. Dalam aktivasinya *PPAR γ* akan berikatan dengan reseptornya yaitu *retinoid X receptor (RXR)* yang akan menimbulkan respons hormonal. *PPAR γ* diekspresikan di otot skeletal, hati, jantung, makrofag aktif, dan sel epitel stromal endometrium. *PPAR γ* berperan penting dalam inflamasi terkait metabolisme glukosa dan lipid. Aktivasi *PPAR γ* dapat menghambat pertumbuhan endometriosis.⁶⁵

5.1.7.1.2 Efektivitas

Studi menunjukkan aktivasi *PPAR γ* oleh *ciglitazone* dapat meregulasi ekspresi mRNA *PPAR γ* melalui mekanisme *feedback* positif di sel epitel namun tidak di sel stroma, yang ditunjukkan oleh berkurangnya pertumbuhan sel 12Z hingga 35% di sel epitel dan sel 22B hingga 70% di sel stroma. Selain itu didapat bahwa aktivasi *PPAR γ* menghambat aromatase p450 dan produksi estrone yang berujung dengan produksi estradiol oleh sel epitel dan stroma endometriosis.⁶⁵ (*Level of Evidence III*)

5.1.7.2 Thiazolidinediones (TZD)

5.1.7.2.1 Cara kerja

TZD merupakan aktivator dari *PPAR γ* yang bekerja dengan sejumlah mekanisme biologis, contohnya adalah regulasi diferensiasi adiposit dan redistribusi lemak dengan mengurangi sekresi leptin dan meningkatkan sekresi adiponektin. Pada endometriosis TSZ menghambat proliferasi sel endotel dan mengurangi vaskularisasi patologik dari lesi yang berkaitan dengan represi dari ekspresi VEGF melalui kompleks *PPAR γ* yang teraktivasi.^{65,66}

5.1.7.2 Efektivitas

Terdapat sejumlah derivat TZD yaitu *rosiglitazone*, *pioglitazone*, *trogliatzone*, *netoglitazone*, *rivolitazone*, dan *ciglitazone*. *Rosiglitazone* dapat menghambat pertumbuhan endometriosis, proliferasi sel, dan vaskularisasi. Suatu studi melaporkan penggunaan *rosiglitazone* selama enam bulan dapat mengurangi sensasi nyeri pada endometriosis. Selain itu *ciglitazone* yang mengaktifasi PPAR γ dapat menurunkan biosintesis estrogen dan menghambat EP 2 dan EP 4.^{65,66} (**Level of Evidence III**)

5.1.7.3 *Phaleria macrocarpa*

5.1.7.3.1 Cara kerja

Phaleria macrocarpa, adalah tanaman yang dikenal dengan nama ‘mahkota dewa’, diketahui dapat menekan over ekspresi gen ER – β , COX – 2, dan fosfolipase A2 (cPLA2). Selain itu penggunaan ekstrak bioaktif *Phaleria macrocarpa* ini juga dapat meningkatkan regulasi ekspresi gen PR.^{67,68}

5.1.7.3.2 Efektivitas

Suatu studi menunjukkan pemberian ekstrak bioaktif ini sebanyak 3 kali sehari dalam dosis 100 mg efektif untuk mengurangi nyeri pada endometriosis. Hal ini ditunjukkan dalam penurunan angka nilai VAS untuk dismenorrhea, nyeri menjelang menstruasi, diskezia saat menstruasi, dan disuria. Selain itu nyeri tersebut juga semakin berkurang seiring dengan siklus menstruasi.^{67,68} (**Level of Evidence III**)

Rekomendasi

Aktivasi PPAR γ menghambat aromatase p450 dan produksi estrone yang berujung dengan produksi estradiol oleh sel epitel dan stroma endometriosis (**Rekomendasi C**)

Penggunaan *rosiglitazone* selama enam bulan dapat mengurangi sensasi nyeri pada endometriosis, selain itu *ciglitazone* yang mengaktifasi PPAR γ dapat menurunkan biosintesis estrogen dan menghambat EP 2 dan EP 4 (**Rekomendasi C**)

Ekstrak bioaktif *Phaleria macrocarpa* sebanyak 3 kali sehari dengan dosis 100 mg efektif untuk mengurangi nyeri pada endometriosis (**Rekomendasi C**)

5.2 Tatalaksana Bedah Nyeri Endometriosis

Menurut *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)* 2010, indikasi tatalaksana bedah pada endometriosis ditujukan pada kelompok berikut :⁶⁹

1. Pasien dengan nyeri panggul
 - a. tidak memberi respon, mengalami penurunan, atau memiliki kontraindikasi untuk terapi medis
 - b. memiliki gangguan adneksa akut (*adnexal torsion* atau pecahnya kista ovarium)
 - c. memiliki penyakit invasif berat yang melibatkan usus, kandung kemih, ureter, atau saraf panggul

 2. Pasien dengan atau diduga memiliki endometrioma ovarium
 - a. Pasien dengan ketidakpastian diagnosis dimana mempengaruhi tata laksana (seperti dengan nyeri panggul kronis)
 - b. Pasien dengan infertilitas dan faktor yang terkait (contoh: nyeri atau massa pelvis)
- (Level of Evidence IV)*

Manajemen bedah dapat konservatif ataupun definitif. Manajemen bedah konservatif pada endometriosis bertujuan untuk memulihkan anatomi dan menghilangkan nyeri. Pendekatan ini paling sering diterapkan pada wanita usia reproduksi yang ingin hamil di masa depan atau untuk menghindari induksi menopause pada usia dini. Pada pendekatan ini dilakukan ablasi langsung, lisis atau eksisi lesi, pemutusan jalur persarafan, pengangkatan endometrioma ovarium, dan eksisi lesi yang mengenai organ yang berdekatan (usus, kandung kemih, appendix, atau ureter).⁶⁹ Pada bedah definitif melibatkan ooforektomi bilateral untuk menginduksi menopause dan termasuk pengangkatan uterus dan tuba falopii dan, idealnya, dilakukan eksisi pada semua nodul dan lesi endometriosis yang terlihat. Pendekatan ini harus dipertimbangkan pada wanita yang memiliki nyeri dan gejala yang signifikan meskipun telah menjalani pengobatan konservatif, pasien tidak menginginkan kehamilan di kemudian hari, memiliki penyakit yang berat atau sedang menjalani histerektomi karena kondisi panggul lainnya.^{2,69}

Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) 2010 mengatakan bahwa laparoskopi lebih dipilih untuk manajemen bedah endometriosis, terlepas dari tingkat keparahannya, karena visualisasi yang lebih baik dengan lapangan pandang

yang dapat diperbesar dan pemulihan pasien yang lebih cepat bila dibandingkan dengan laparotomi.⁶⁹ (*Level of Evidence IV*)

Cochrane review 2009 memilih 5 studi *RCT* yang membandingkan tata laksana bedah endometriosis dengan laparoskopi atau dengan modalitas tata laksana lain. Hasil menunjukkan manfaat yang signifikan dari laparoskopi 6 dan 12 bulan setelah operasi dan tidak ada perbedaan yang signifikan pada 3 bulan (OR 4.97, IK 95% 1.85-13.39). Keuntungan dari laparoskopi antara lain berkurangnya derajat nyeri, lama perawatan di rumah sakit lebih singkat, waktu pemulihan lebih cepat dan hasil secara kosmetik lebih baik, karena itu biasanya lebih dipilih daripada laparotomi.⁷⁰ (*Level of Evidence IA*)

Beberapa studi menunjukkan bahwa operasi pada endometriosis memiliki risiko terhadap cadangan ovarium. Studi Exacoustos dkk (2004) mengatakan bahwa eksisi endometrioma telah terbukti mengurangi volume ovarium.⁷¹ Roman dkk (2010) dalam studi retrospektifnya yang melibatkan 35 pasien dengan endometrioma, ditemukan terangkatnya jaringan ovarium yang sehat sebesar 97% pada jaringan yang diambil saat operasi, meskipun telah dilakukan teknik bedah yang akurat pada kistektomi endometrioma.⁷² Studi Donnez dkk mengatakan eksisi endometrioma berisiko menyebabkan terangkatnya korteks ovarium dengan dinding kista.⁷³ Selain itu, sebuah studi oleh Streuli dkk (2012) yang mengevaluasi 411 wanita dengan endometriosis mengatakan bahwa tidak ditemukan perbedaan nilai AMH yang signifikan pada wanita dengan endometriosis dibandingkan dengan kontrol. Namun, perbedaan yang signifikan ditemukan pada nilai AMH wanita dengan endometriosis yang telah menjalani operasi endometriosis sebelumnya (OR 3.0, IK 95% 1.4–6.41, P=0.01).⁷⁴ Studi prospektif oleh Celik dkk (2012) mengatakan bahwa laparoskopi kistektomi endometrioma ovarium menyebabkan penurunan yang signifikan dan progresif pada kadar serum AMH. Pada studinya didapatkan kadar serum AMH menurun secara signifikan pada bulan keenam (61%) pasca operasi, penurunan kadar AMH yang lebih jelas pada pasien dengan kista \geq 5cm dibandingkan kista $<$ 5cm (65.7% vs 41.3%), dan penurunan AMH lebih besar pada endometrioma bilateral dibandingkan dengan endometrioma unilateral (67% vs 57%).⁷⁵ (*Level of Evidence III*)

Hal ini juga sejalan dengan studi meta-analisis oleh Raffi dkk (2012) yang mengatakan bahwa adanya penurunan yang signifikan sebesar 38% dari kadar AMH setelah dilakukan operasi endometriosis (*mean difference* (-1.13 ng/ml), IK 95% (-1.88) – (-0.37)).⁷⁶ (**Level of Evidence IA**)

Indikasi untuk dilakukannya operasi berulang pada endometriosis harus dipertimbangkan dengan hati-hati, mengingat operasi berulang berhubungan dengan risiko peningkatan hilangnya jaringan ovarium, penurunan jumlah folikel antral, dan penurunan volume ovarium yang lebih tinggi dibandingkan dengan operasi yang pertama kali dilakukan.⁷⁷ (**Level of Evidence III**)

Rekomendasi

Terapi pembedahan merupakan suatu pilihan jika terapi medikamentosa tidak ada perbaikan (**Rekomendasi A**)

Ketika endometriosis teridentifikasi saat dilakukannya laparoskopi, dianjurkan dilakukan tata laksana bedah untuk mengobati endometriosis karena efektif untuk mengurangi rasa sakit terkait endometriosis (*'see and treat'*) (**Rekomendasi A**)

Laparoskopi lebih dipilih untuk manajemen bedah endometriosis karena terbukti mengurangi derajat nyeri, lama perawatan di rumah sakit lebih singkat, waktu pemulihan lebih cepat dan hasil secara kosmetik lebih baik (**Rekomendasi A**)

Indikasi operasi berulang pada endometriosis harus dipertimbangkan dengan hati-hati mengingat risiko operasi endometriosis, yaitu hilangnya jaringan ovarium, penurunan jumlah folikel antral, dan penurunan volume ovarium yang lebih tinggi dibandingkan dengan operasi yang pertama kali dilakukan (**Rekomendasi C**)

Melihat risiko yang ditimbulkan akibat operasi endometriosis, penundaan operasi mungkin perlu dipertimbangkan demi kebaikan pasien (**Rekomendasi C**)

5.2.1 LUNA (*Laparoscopic Uterine Nerve Ablation*)

5.2.1.1 Prosedur LUNA pada Laparoskopi

Prosedur ini adalah melakukan ablasi atau eksisi sekitar 1,5 – 2 cm bagian ligamentum sakrouterina di insersi serviks. Prosedur ini dimulai dengan memposisikan uterus anteversi menggunakan manipulator uterus, mengidentifikasi

ligamentum uterosakral yang kemudian salah satu atau keduanya dipotong dekat dengan insersinya di serviks. Sebagian kecil ligamen diambil untuk pemeriksaan histologi dan konfirmasi adanya serabut saraf didalamnya.⁷⁸

5.2.1.2 Mekanisme LUNA dalam Menekan Nyeri karena Endometriosis

Dengan pembedahan ini diharapkan terputusnya saraf sensoris sehingga nyeri akan berkurang.⁷⁹

5.2.1.3 Efektivitas LUNA dalam Menekan Nyeri karena Endometriosis

Pada sebuah studi RCT oleh Johnson dkk (2004) yang membandingkan efektivitas LUNA untuk mengobati nyeri panggul kronis pada wanita dengan endometriosis dengan wanita tanpa endometriosis didapatkan tidak ada perubahan nyeri yang signifikan pada wanita dengan endometriosis yang menjalani LUNA. Akan tetapi ditemukan adanya penurunan dismenorea yang signifikan setelah follow up 12 bulan pada wanita dengan nyeri panggul kronis tanpa endometriosis yang menjalani LUNA (median VAS 4.8 (*baseline*) vs 0.8 ($p=0.039$), walaupun tidak ditemukan perbedaan yang signifikan pada nyeri panggul non-menstruasi, dispareunia dalam atau diskezia pada kelompok wanita ini.⁸⁰ (***Level of Evidence IB***)

Vercellini dkk (2003) pada studi RCT nya yang mengevaluasi efektivitas LUNA dan pembedahan laparoskopi konservatif setelah 1 tahun dilakukan pada wanita dengan endometriosis mengatakan bahwa kedua prosedur pembedahan tersebut tidak mengurangi frekuensi dan tingkat kekambuhan dismenorea pada pasien endometriosis dalam jangka waktu menengah ataupun panjang. Pada studi ini dilaporkan tidak ditemukan adanya komplikasi pada kedua kelompok, melainkan hanya dismenorea yang rekuren (LUNA 27% dan laparoskopi konservatif 29%) dimana waktu timbulnya kekambuhan tersebut tidak jauh berbeda antara kedua kelompok.⁸¹ (***Level of Evidence IB***)

Cochrane review 2010 menilai efektifitas pembedahan jalur saraf pelvik dalam penatalaksanaan dismenore primer dan sekunder. Terdapat 4 uji klinis acak pada pasien endometriosis yang membandingkan LUNA dengan pembedahan laparoskopi konservatif. Setelah follow up 6 bulan tidak ada perbedaan bermakna antar kedua kelompok dalam keluhan nyeri (OR 1.03, IK 95% 0.52-2.02). Dalam penilaian jangka

panjang juga tidak menunjukkan perbedaan (OR 0.77, IK 95% 0.43-1.39).⁷⁹ (*Level of Evidence IA*)

Rekomendasi

Klinisi sebaiknya tidak melakukan LUNA sebagai prosedur tambahan pembedahan konservatif dalam menangani nyeri terkait endometriosis (**Rekomendasi A**)

5.2.2 Laparoscopi *Pre – Sacral Neurectomy*

5.2.2.1 Prosedur *Pre-Sacral Neurectomy* pada Laparoscopi

Saraf presakral merupakan bagian retroperitoneal superior dari pleksus hipogastrika, berada di bawah bifurkasio aorta kurang lebih 3 – 4 cm mengarah ke sakrum. Prosedur bedah *PSN* adalah melakukan eksisi jaringan saraf antara peritoneum dan periosteum sebanyak paling tidak 2 cm.⁸²

5.2.2.2 Mekanisme *Pre-Sacral Neurectomy* dalam Menekan Nyeri karena Endometriosis

PSN akan memutus saraf sensorik, dan melibatkan pemutusan jalur persarafan yang lebih banyak dibandingkan LUNA.⁷⁹

5.2.2.3 Efektivitas *Pre-Sacral Neurectomy* dalam Menekan Nyeri karena Endometriosis

Zullo dkk melakukan 2 studi RCT untuk melihat efektivitas *Pre-Sacral Neurectomy* (*PSN*) pada wanita dengan dismenore berat karena endometriosis. Studi pertama (2003) melibatkan 141 pasien yang secara acak dipilih untuk menjalani *PSN* (71 pasien) atau tidak (70 pasien). Setelah follow up 1 tahun, didapatkan frekuensi dan tingkat keparahan dismenore, dispareunia, dan nyeri panggul kronis secara signifikan mengalami penurunan pada kedua kelompok, akan tetapi secara keseluruhan pasien yang menjalani *PSN* memiliki perbaikan gejala yang lebih baik dibanding kelompok non - *PSN* (85.7% vs 57.1%).⁸³ Studi kedua (2004), dilakukan evaluasi kembali setelah 2 tahun pasca operasi, didapatkan tingkat penyembuhan secara signifikan lebih tinggi ($P < 0.05$) pada kelompok dengan *PSN* (83.3%) dibandingkan dengan kelompok tanpa *PSN* (53.3%), hal ini terlihat pada frekuensi dan tingkat keparahan dismenore, dispareunia, dan nyeri panggul kronis secara signifikan lebih rendah (p

<0.05) pada kelompok dengan PSN dibandingkan dengan kelompok tanpa PSN. Meskipun PSN tampaknya lebih efektif daripada pembedahan konservatif menghilangkan nyeri pada endometriosis, akan tetapi hal tersebut mengakibatkan jumlah yang lebih tinggi pada komplikasi jangka panjang, seperti konstipasi (14%) dan urgensi saat berkemih (5%); tidak ada komplikasi jangka panjang yang didapatkan pada pasien tanpa PSN pada saat operasi.⁸⁴ (**Level of Evidence IB**)

Cochrane review 2010 oleh Proctor menilai *Pre-Sacral Neurectomy (PSN)* dalam terapi pembedahan endometriosis dibandingkan dengan pembedahan konservatif. Dalam follow up 6 bulan didapatkan perubahan nyeri yang signifikan pada kelompok PSN (OR 4.52, IK 95% 1.84-11.09). Pada follow up 12 bulan juga didapatkan perbedaan bermakna. Selain itu, pembedahan dengan PSN memiliki risiko efek samping yang lebih tinggi dibandingkan dengan pembedahan konservatif. Pada kelompok pembedahan konservatif tidak dilaporkan adanya efek samping, namun pada kelompok PSN dilaporkan 13 wanita dengan keluhan konstipasi, 3 wanita dengan urgensi dan dua wanita tidak merasakan nyeri pada persalinan (OR 14.6, IK 95% 5.0-42.2).⁷⁹ (**Level of Evidence IA**)

Rekomendasi

Pre-Sacral Neurectomy merupakan prosedur tambahan yang efektif untuk mengurangi nyeri terkait endometriosis, namun membutuhkan keterampilan yang khusus dan mempunyai risiko yang besar (*center of excellence*) (**Rekomendasi A**)

5.2.3 Laparoskopi Eksisi Lesi Endometriosis Susukan Dalam

Endometriosis susukan dalam (*Deep Infiltrating Endometriosis / DIE*) didefinisikan sebagai massa padat yang terletak lebih dari 5 mm di dalam peritoneum. Endometriosis susukan dalam dapat mengenai ligamentum sakrouterina, dinding pelvis, septum rektovagina, vagina, usus, kandung kemih atau ureter.^{2,85}

Pada wanita endometriosis susukan dalam, terapi pembedahan merupakan suatu pilihan jika terapi medikamentosa tidak ada perbaikan. Dibandingkan dengan endometriosis peritoneum & endometrioma, DIE lebih sering terjadi dismenore, dyspareunia, nyeri pelvik non siklik dan infertilitas termasuk keluhan saluran

pencernaan seperti diskesia dan hematoskesia (perdarahan per rektal). Tingkat derajat nyeri tidak selalu berbanding lurus dengan ukuran lesi DIE. Keluhan nyeri tidak selalu merupakan indikasi melakukan intervensi pembedahan. Beberapa pasien dengan rekto-sigmoid endometriosis yang luas/ekstensif hampir tidak ada keluhan yang berarti, sedangkan disisi lain meskipun lesinya kecil dapat menimbulkan keluhan nyeri hebat. Hal ini akan menjadi sulit untuk mengambil tindakan terutama tindakan pembedahan radikal.⁸⁶

Indikasi dilakukannya pembedahan endometriosis susukan dalam bila: ⁸⁶

1. Pasien dengan tingkat nyeri yang signifikan (termasuk dispareunia & diskezia) nilai VAS > 7 yang menyebabkan gangguan kualitas hidupnya
2. Pasien dengan munculnya gejala gangguan obstruksi usus besar
3. Pasien yang sebelumnya terjadi kegagalan IVF pada siklus sebelumnya. (*Level of Evidence IA*)

Pasien simptomatik yang mendekati menopause sebaiknya dilakukan lebih konservatif (non pembedahan) dibandingkan yang berusia muda dengan penyakit yang berat dan dengan keluhan nyeri yang berat. Pasien asimtomatik dimana ditemukan lesi endometriosis susukan dalam pada pemeriksaan fisik dan atau radiologi maka tidak dianjurkan untuk dilakukan pembedahan. ⁸⁶ (*Level of Evidence IA*)

5.2.3.1 Prosedur Eksisi Lesi Endometriosis Susukan Dalam

Letak dari lesi endometriosis susukan dalam akan mempengaruhi langkah pembedahan yang dilakukan. Ligamentum sakroterina merupakan lokasi paling sering, didapatkan pada 83% kasus. Bila ditemukan lesi tindakan eksisi sudah mencukupi. Namun apabila lesi didapatkan pada kedua sisi ligamentum sakroterina, eksisi nodul bilateral mempunyai risiko cedera saraf hipogastrika dengan komplikasi kesulitan berkemih. Pada kasus endometriosis pada septum rektovagina, pembedahan dimulai melalui fossa pararektal yang avaskuler. Dilakukan diseksi dari daerah ini mengarah ke kaudal dengan tujuan mencari jaringan yang masih sehat, setelah itu baru dilakukan diseksi mengarah ke dinding anterior rektum. Setelah rektum dilepaskan, nodul endometriosis dapat dieksisi dari dinding posterior vagina. Apabila

endometriosis melibatkan traktus gastrointestinal, terapi pembedahan harus dilaksanakan oleh tim multidisiplin. Pendekatan pembedahan dapat bersifat radikal (reseksi komplis lesi untuk mencegah kekambuhan) atau pendekatan konservatif.⁸⁷

Ada tiga macam pilihan pembedahan endometriosis susukan dalam rektum - sigmoid yaitu:^{86,88}

- Teknik *Shaving*
- Reseksi Nodul atau *Discoid Resection Endometriosis (Nodular Resection)*
- *Reseksi Segmental dengan End to End Anastomosis (Level of Evidence 1A)*

Pemilihan teknik pembedahan endometriosis pada rektum-sigmoid ditentukan oleh:^{85,86}

1. Jumlah lesi susukan dalam endometriosis pada usus

Lesi multifokal: adanya beberapa lesi susukan dalam usus di area ≤ 2 cm dari lesi susukan endometriosis utama. Lesi multisentrik: adanya lesi-lesi satelit yang berada > 2 cm dari lesi utama.

2. Ukuran lesi susukan dalam endometriosis pd usus

Lesi susukan dalam yang berukuran >3 cm membutuhkan reseksi segmental untuk mencegah distorsi axis lumen & striktur usus. Alternatif lainnya dengan menggunakan teknik kombinasi pendekatan laparoskopi dan transanal, termasuk *shaving* lesi nodul rektum yang diikuti dengan *full-thickness discoid excision* pada wanita nulipara berusia sekitar 30an tahun. Teknik konservatif ini dapat dilakukan pada lesi >3 cm, yang menyebabkan stenosis rektum untuk mencegah komplikasi jika dilakukan reseksi kolorektal yang rendah (*low colorectal resection*).

Teknik *shaving* dilakukan dengan pertama-tama melepaskan nodul dari dinding rektum atau dengan teknik terbalik (*reverse*) yang dimulai dengan reseksi nodul dari dinding posterior forniks vagina. *Mucosal skinning* dilakukan melepaskan nodul susukan dalam dari dinding usus yang lebih dalam dengan mempertanankan mukosa rektum intak. Defek dinding rektum dilakukan penjahitan pada akhir prosedur.

Teknik *full thickness* atau *discoid excision* dilakukan dengan menggunakan elektrokauter atau laser CO2 untuk eksisi nodul secara komplis setelah sebelumnya dilakukan mobilisasi usus/rektum yang adekuat per laparoskopi. Ususnya kemudian

dilakukan perbaikan dengan melakukan penjahitan secara *transverse axial plane* untuk mencegah terjadinya striktur lumen usus, atau alternatifnya dengan menggunakan alat *endoliner stapling*. Pada dinding anterior rektum, dengan nodul endometriosis <3cm dan mendesak < 1/3 lumen usus dapat dilakukan alternative dengan pendekatan teknik *closed circular stapler* yang dilakukan dari anus. Dengan teknik ini mengurangi terjadinya infeksi pasca operasi.

3. Luasnya lesi nodul yang mengelilingi usus

Luasnya yang mengelilingi usus yang terkena mempunyai hubungan yang positif dengan kedalaman lesi nodul endometriosis yang menginvasi ke dalam dinding usus. Pada studi ini didapatkan bahwa endometriosis susukan dalam yang mengenai dinding rektum dan atau sigmoid lebih dalam daripada lapisan submukosa terjadi pada lesi yang mengelilingi usus lebih dari 40%. Atas dasar ini mengangkat suatu lesi *disc* yang mengelilingi lumen rektum >40% akan meningkatkan risiko terjadinya stenosis usus.

4. Kedalaman lesi endometriosis

Lesi endometriosis yang hanya berada pada lapisan serosa usus tanpa infiltrasi ke lapisan muskularis bukan sebagai dasar untuk melakukan prosedur pembedahan usus yang khusus. Mauleman dkk (2011) melaporkan 95% pasien yang dilakukan reseksi usus & anastomosis terdapat lesi pada lapisan serosa usus; terdapat 95% pasien lesinya menginfiltrasi lapisan muskularis dan 38% lesi menginfiltrasi submukosa serta 6% lesi menginfiltrasi hingga mukosa usus.

5. Jarak terhadap lubang anus (*anal verge*)

Jarak batas paling inferior lesi nodul endometriosis pada rektum dengan *anal verge* sebaiknya dievaluasi sebelum operasi (pre – op) dilakukan. Pembedahan pada lesi rektum letak rendah (jarak dengan *anal verge* < 5 – 8 cm) berhubungan dengan tingginya risiko kebocoran rektum pasca operasi dan disfungsi buli-buli neurogenik yang *transient*. Namun dengan teknik yang inovatif berupa kombinasi pendekatan laparoskopi dan transanal dapat dilakukan pengangkatan seluruh lapisan (*full thickness*) lesi endometriosis yang menginfiltrasi pada rektum letak rendah dan medium. Dengan teknik ini menghindari keluhan pasca operasi terutama stenosis rektum dan denervasi organ vital. Sangat penting sekali mengetahui informasi tentang

hal ini sebelum operasi.

6. Penyebaran kelenjar limfe

Keterlibatan kelenjar limfe ditemukan antara 26 – 42% kasus yang telah dilakukan reseksi usus segmental pada kasus endometriosis susukan dalam. Keterlibatan kelenjar limfe berhubungan dengan ukuran lesi endometriosis pada usus/rektum. Prosentase terlibatnya dinding usus oleh lesi endometriosis susukan dalam dan adanya invasi limfovaskular dapat berkontribusi kekambuhan pasca operasi. (*Level of Evidence IA*)

5.2.3.2 Mekanisme Eksisi Lesi Endometriosis Susukan Dalam dalam Menekan Nyeri karena Endometriosis

Lesi endometriosis susukan dalam dan serat saraf yang menginervasi pembuluh darah disekitar lesi berpengaruh pada rasa nyeri. Serat saraf menjadi lebih sensitif dan tersensitisasi dan selanjutnya memodulasi otak. Tindakan pembedahan eksisi lesi endometriosis susukan dalam akan menghilangkan lesi endometriosis dan pada gilirannya akan menurunkan intensitas nyeri.

5.2.3.3 Efektivitas Eksisi Lesi Endometriosis Susukan Dalam dalam Menekan Nyeri karena Endometriosis

Pada tinjauan sistematis yang dilakukan oleh De Cicco dkk (2011) pada 34 artikel mengenai reseksi usus segmental pada kasus endometriosis susukan dalam. Hasil *follow up* setelah satu tahun didapatkan nyeri berkurang antara 71.4–93.6% wanita. Rekurensi gejala dalam periode follow up 2-5 tahun bervariasi antara 4-54%.⁸⁵ (*Level of Evidence IA*)

Mauleman dkk (2011) melakukan sebuah tinjauan sistematis pada 49 artikel mengenai pembedahan endometriosis susukan dalam. Pada sebagian besar studi didapatkan perbaikan nyeri dan kualitas hidup, angka komplikasi sekitar 0-3% dan angka rekurensi 5-25%. Namun sebagian besar data didapatkan secara retrospektif dengan desain penelitian yang bervariasi.⁸⁹ (*Level of Evidence IA*)

Pada studi retrospektif oleh Kondo dkk (2011) yang mengevaluasi komplikasi pasca operasi endometriosis susukan dalam pada 568 wanita. Dikatakan bahwa pembedahan untuk endometriosis susukan dalam cukup efektif namun berkaitan dengan angka komplikasi yang signifikan, terutama ketika operasi rektum harus dilakukan. Angka komplikasi intraoperatif adalah 2.1% dan angka total komplikasi pasca operasi 13.9% (minor 9.5% dan mayor 4.6%).⁹⁰ (*Level of Evidence III*)

Rekomendasi
Klinisi dapat mempertimbangkan pembedahan untuk mengangkat endometriosis susukan dalam karena mengurangi nyeri dan memperbaiki kualitas hidup (Rekomendasi A)
Pada wanita endometriosis susukan dalam, terapi pembedahan merupakan suatu pilihan jika terapi medikamentosa tidak ada perbaikan (Rekomendasi A)
Eksisi yang komplis terhadap lesi susukan dalam endometriosis pada usus akan sangat efektif menghindari kekambuhan penyakitnya tetapi tergantung juga pada parameter-parameter berupa jumlah, ukuran dan kedalaman lesi nodul endometriosis pada dinding usus, adanya fibrosis, keterlibatan lesi di sekeliling rektum, keterlibatan kelenjar limfe dan jarak terhadap <i>anal verge</i> (Rekomendasi A)
Pembedahan pada DIE direkomendasikan untuk dilakukan di <i>center of excellence</i> termasuk dengan pendekatan multidisiplin (Rekomendasi A)
Direkomendasikan untuk merujuk wanita dengan kemungkinan endometriosis susukan dalam ke pusat yang dapat memberikan seluruh pengobatan dalam konteks multidisiplin, baik melalui operasi laparoskopi atau laparotomi (Rekomendasi C)

5.3 Manfaat Tatalaksana Pasca Bedah Nyeri Endometriosis

Terapi hormonal pasca operasi pada endometriosis dapat diberikan pada dua kondisi : terapi hormonal ajuvan pasca operasi dalam waktu 6 bulan setelah operasi yang diberikan dengan tujuan mengoptimalkan hasil operasi untuk nyeri; dan pencegahan sekunder, yang didefinisikan sebagai pencegahan kambuhnya gejala nyeri atau penyakit dalam jangka panjang (lebih dari 6 bulan setelah operasi).²

5.3.1 Efektivitas Terapi Hormonal Jangka Pendek Pasca Operasi

Tinjauan *Cochrane* 2004 memilih 12 studi dalam menilai efektivitas pengobatan nyeri pasca operasi pada pasien yang menjalani operasi endometriosis. Didapatkan 3 studi dengan kekambuhan nyeri yang muncul pada tahun pertama dan kedua pasca operasi. Hal ini menunjukkan tidak ada manfaat dalam hal jangka waktu (tahun pertama RR 0.76, IK 95% 0.52-1.1), tahun kedua RR 0.70, IK 95% 0.47-1.03). Kekambuhan penyakit juga dapat dinilai dengan laparoskopi (satu studi) atau pemeriksaan klinis / *scan* (dua studi) akan tetapi juga tidak menunjukkan adanya manfaat pada pengobatan hormonal pasca operasi. Sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada manfaat yang terbukti dari terapi hormonal pasca operasi (dalam waktu 6 bulan setelah operasi) jika pengobatan ini diberikan dengan tujuan tunggal untuk mengoptimalkan hasil operasi. Namun, terapi hormonal pasca operasi dapat diberikan untuk indikasi lain, seperti kontrasepsi atau pencegahan sekunder.⁹¹ (*Level of Evidence IA*)

Rekomendasi

Klinisi tidak harus memberikan terapi hormonal ajuvan pada wanita dengan endometriosis untuk nyeri terkait endometriosis pasca operasi, karena tidak mengoptimalkan hasil operasi untuk mengurangi nyeri (**Rekomendasi A**)

5.3.2 Efektivitas Terapi Hormonal Jangka Panjang Pasca Operasi

Terapi hormonal jangka panjang / terapi pencegahan sekunder didefinisikan sebagai pencegahan terulangnya gejala terkait endometriosis (dismenore, dispareunia, non-menstruasi nyeri panggul) atau kambuhnya penyakit endometriosis itu sendiri (kekambuhan lesi endometriosis yang terlihat pada *ultrasound* untuk endometrioma ovarium atau pada laparoskopi untuk semua lesi endometriosis) dalam jangka panjang (lebih dari 6 bulan setelah operasi).²

Tinjauan *Cochrane* 2006 melakukan studi pada wanita dengan dismenorea sedang hingga berat yang menjalani operasi laparoskopi untuk endometriosis, dilaporkan kekambuhan dismenore lebih rendah pada kelompok yang menggunakan *Levonorgestrel – Releasing Intrauterine System (LNG – IUS)* pasca operasi dibandingkan kelompok kontrol (RR 0.22, IK 95% 0.08-0.60). Selain itu, dilaporkan

juga adanya perubahan pada menstruasi yang signifikan lebih tinggi pada kelompok LNG-IUS (RR 37.80, IK 95% 5.40-264.60).⁹² (*Level of Evidence IA*)

Tinjauan *Cochrane* 2004 dan 2009 dilaporkan bahwa pada wanita yang dioperasi dengan endometriosis, kekambuhan nyeri pasca operasi tidak berbeda pada wanita yang mendapat agonis GnRH, danazol atau *Medroxy-Progesterone Acetate (MPA)* atau Pentoxifylline (MD (-1.60), IK 95% (-3.32) – (0.12)), jika dibandingkan dengan plasebo atau tanpa pengobatan.^{91,93} (*Level of Evidence IA*)

Pada tinjauan *Cochrane* oleh Hart dkk (2008) mengatakan bahwa pada wanita yang dioperasi dengan endometrioma sebesar ≥ 3 cm atau lebih, bila dibandingkan dengan drainase dan elektrokoagulasi, serta kistektomi ovarium menunjukkan adanya penurunan kekambuhan dismenore, dispareunia dan nyeri panggul non-menstruasi.⁹⁴ (*Level of Evidence IA*)

Studi meta-analisis oleh Seracchioli dkk (2009) mengatakan bahwa pada wanita yang menjalani terapi pembedahan endometriosis, seperti kistektomi ovarium jika ditemukan endometrioma, kontrasepsi oral pasca operasi selama 6-24 bulan dapat efektif untuk mencegah dismenore terkait endometriosis, tetapi tidak untuk nyeri panggul non-menstruasi atau dispareunia. Namun, efek ini tidak cukup substantif jika kontrasepsi oral pasca operasi hanya digunakan selama 6 bulan saja baik secara siklik atau terus-menerus.¹⁹ (*Level of Evidence IA*)

Rekomendasi

Pada wanita yang menjalani operasi pada endometrioma (≥ 3 cm), klinisi disarankan melakukan kistektomi ovarium, bukan drainase dan elektrokoagulasi, untuk pencegahan sekunder endometriosis terkait dismenore, dispareunia dan nyeri panggul non-menstrual (**Rekomendasi A**)

Pada wanita yang menjalani operasi endometriosis, klinisi disarankan untuk memberikan LNG-IUS atau kontrasepsi hormonal kombinasi pasca operasi untuk setidaknya 18-24 bulan sebagai salah satu pilihan untuk pencegahan sekunder endometriosis terkait dismenore, tetapi tidak untuk nyeri panggul non-menstrual atau dispareunia (**Rekomendasi A**)

Daftar Rekomendasi

Rekomendasi

Pil kontrasepsi kombinasi oral dapat diberikan karena mengurangi dispareunia, dismenorea, dan nyeri yang tidak terkait menstruasi (**Rekomendasi A**)

Agonis GnRH seperti nafarelin, leuprolid, buserelin, goserelin, atau triptorelin, dapat digunakan sebagai salah satu pilihan dalam mengurangi nyeri terkait endometriosis, dan disebut sebagai terapi lini kedua (**Rekomendasi A**)

Pemberian terapi hormon *add-back* tidak mengurangi efek pengobatan nyeri, sehingga dapat diberikan saat memulai terapi GnRH analog untuk mencegah hilangnya massa tulang dan timbulnya gejala hipoestrogenik (**Rekomendasi A**)

Danazol dan gestrinon disarankan untuk sebaiknya tidak digunakan, kecuali pada pasien dalam pengobatan dan timbul efek samping terhadapnya, maupun terapi lain terbukti tidak efektif (**Rekomendasi A**)

Penggunaan obat antiinflamasi non steroid atau analgetik lain dapat dipertimbangkan untuk mengurangi nyeri endometriosis (**Rekomendasi A**)

Progestin merupakan salah satu pilihan dalam terapi nyeri endometriosis dan dinyatakan sebagai terapi lini pertama (**Rekomendasi A**)

Pemberian dienogest jangka panjang dapat mengurangi kejadian rekurensi setelah operasi dibandingkan placebo (**Rekomendasi A**)

Efek samping pada pemberian progestin antara lain menstruasi iregular, sakit kepala, nyeri payudara, mood depresi, serta jerawat (**Rekomendasi A**)

Terapi pembedahan merupakan suatu pilihan jika terapi medikamentosa tidak ada perbaikan (**Rekomendasi A**)

Ketika endometriosis teridentifikasi saat dilakukannya laparoskopi, dianjurkan dilakukan tata laksana bedah untuk mengobati endometriosis karena efektif untuk mengurangi rasa sakit terkait endometriosis (*'see and treat'*) (**Rekomendasi A**)

Laparoskopi lebih dipilih untuk manajemen bedah endometriosis karena terbukti mengurangi derajat nyeri, lama perawatan di rumah sakit lebih singkat, waktu pemulihan lebih cepat dan hasil secara kosmetik lebih baik (**Rekomendasi A**)

Klinisi sebaiknya tidak melakukan LUNA sebagai prosedur tambahan pembedahan konservatif dalam menangani nyeri terkait endometriosis (**Rekomendasi A**)

Pre-Sacral Neurectomy merupakan prosedur tambahan yang efektif untuk mengurangi nyeri terkait endometriosis, namun membutuhkan keterampilan yang khusus dan mempunyai risiko yang besar (*center of excellence*) **(Rekomendasi A)**

Klinisi dapat mempertimbangkan pembedahan untuk mengangkat endometriosis susukan dalam karena mengurangi nyeri dan memperbaiki kualitas hidup **(Rekomendasi A)**

Pada wanita endometriosis susukan dalam, terapi pembedahan merupakan suatu pilihan jika terapi medikamentosa tidak ada perbaikan **(Rekomendasi A)**

Eksisi yang komplit terhadap lesi susukan dalam endometriosis pada usus akan sangat efektif menghindari kekambuhan penyakitnya tetapi tergantung juga pada parameter-parameter berupa jumlah, ukuran dan kedalaman lesi nodul endometriosis pada dinding usus, adanya fibrosis, keterlibatan lesi di sekeliling rektum, keterlibatan kelenjar limfe dan jarak terhadap *anal verge* **(Rekomendasi A)**

Pembedahan pada DIE direkomendasikan untuk dilakukan di *center of excellence* termasuk dengan pendekatan multidisiplin **(Rekomendasi A)**

Klinisi tidak harus memberikan terapi hormonal ajuvan pada wanita dengan endometriosis untuk nyeri terkait endometriosis pasca operasi, karena tidak mengoptimalkan hasil operasi untuk mengurangi nyeri **(Rekomendasi A)**

Pada wanita yang menjalani operasi pada endometrioma (≥ 3 cm), klinisi disarankan melakukan kistektomi ovarium, bukan drainase dan elektrokoagulasi, untuk pencegahan sekunder endometriosis terkait dismenore, dispareunia dan nyeri panggul non-menstrual **(Rekomendasi A)**

Pada wanita yang menjalani operasi endometriosis, klinisi disarankan untuk memberikan LNG-IUS atau kontrasepsi hormonal kombinasi pasca operasi untuk setidaknya 18-24 bulan sebagai salah satu pilihan untuk pencegahan sekunder endometriosis terkait dismenore, tetapi tidak untuk nyeri panggul non-menstrual atau dispareunia **(Rekomendasi A)**

Pemberian aromatase inhibitor dapat dikombinasikan dengan progestin, pil kontrasepsi kombinasi, atau GnRH analog, serta mempertimbangkan efek samping terhadap penggunaan jangka panjang **(Rekomendasi B)**

Rekurensi endometriosis setelah pembedahan dapat dibatasi dengan progestin atau kontrasepsi oral jangka panjang **(Rekomendasi C)**

Aktivasi PPAR γ menghambat aromatase p450 dan produksi estrone yang berujung dengan produksi estradiol oleh sel epitel dan stroma endometriosis (**Rekomendasi C**)

Penggunaan *rosiglitazone* selama enam bulan dapat mengurangi sensasi nyeri pada endometriosis, selain itu *ciglitazone* yang mengaktivasi PPAR γ dapat menurunkan biosintesis estrogen dan menghambat EP 2 dan EP 4 (**Rekomendasi C**)

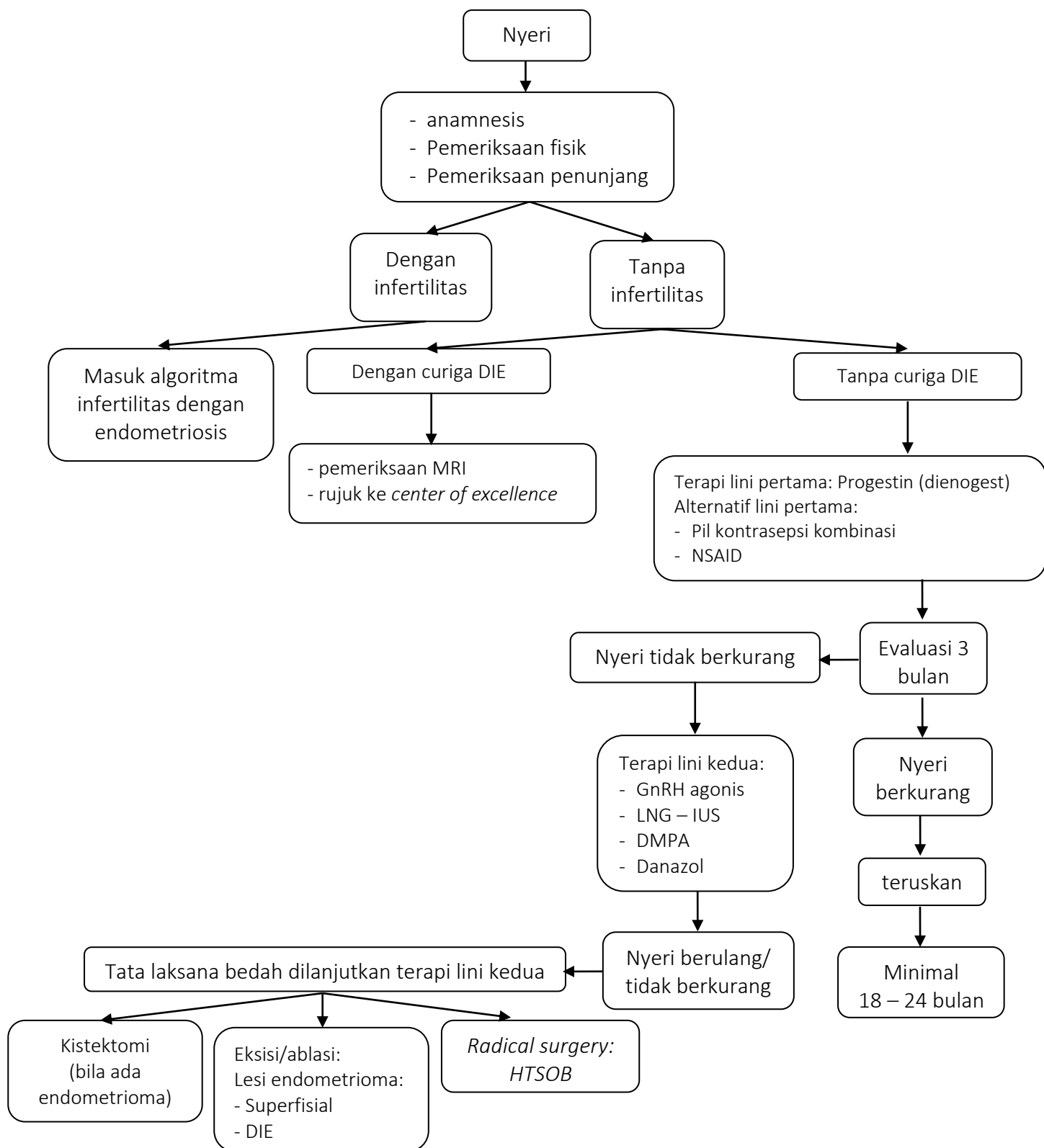
Ekstrak bioaktif *Phaleria macrocarpa* sebanyak 3 kali sehari dengan dosis 100 mg efektif untuk mengurangi nyeri pada endometriosis (**Rekomendasi C**)

Indikasi operasi berulang pada endometriosis harus dipertimbangkan dengan hati-hati mengingat risiko operasi endometriosis, yaitu hilangnya jaringan ovarium, penurunan jumlah folikel antral, dan penurunan volume ovarium yang lebih tinggi dibandingkan dengan operasi yang pertama kali dilakukan (**Rekomendasi C**)

Melihat risiko yang ditimbulkan akibat operasi endometriosis, penundaan operasi mungkin perlu dipertimbangkan demi kebaikan pasien (**Rekomendasi C**)

Direkomendasikan untuk merujuk wanita dengan kemungkinan endometriosis susukan dalam ke pusat yang dapat memberikan seluruh pengobatan dalam konteks multidisiplin, baik melalui operasi laparoscopi atau laparotomi (**Rekomendasi C**)

ALGORITMA PENANGANAN NYERI ENDOMETRIOSIS



Klinik nyeri dengan pendekatan multidisiplin direkomendasikan jika tidak respons dengan terapi medikamentosa dan pembedahan

DAFTAR PUSTAKA

1. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod* 2012;27(12):3412-6.
2. Dunselman G, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Rep* 2014;29(3):400-12.
3. Bellelis P, Dias J, Podgaec S, Gonzales M, Baracat E, Abrao M. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis-a case series. *Revista da Associacao Medica Brasileira* 2010;56(4):467-71.
4. Fritz M, Speroff L. Endometriosis. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8th ed ed. North Caroline: Lippincott Williams & Wilkins; 2011:1103-25.
5. Overton C, Davis C, McMillan L, Shaw R. *An Atlas of Endometriosis*. London: Informa Healthcare; 2007.
6. Baziad A. Endometriosis. *Endokrinologi Ginekologi*. Jakarta: Penerbit Media Aesculapius Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2008:1 - 31.
7. Luscombe G, Markham R, Judio M, Grigoriu A, Fraser I. Abdominal bloating: an underrecognized endometriosis symptom. *J Obstet Gynaecol Can* 2009;31:1159–71.
8. RCOG. The investigation and management of endometriosis. *Green-top Guideline* 2008;24:1-14.
9. Ashraf A, Ibrahim A. Role of some biomarkers in chronic pelvic pain for early detection of endometriosis in infertile women. *Fertil Steril* 2012.
10. Madjid T, Hernowo B, Maskoen A, Achmad T, Jacoeb T, Biben A. The Relationship of Caspase - 3, Caspase - 9, Matrixmetalloproteinase - 9 Protein Expression and C - 1562T MMP - 9 Gene polymorphism in menstrual blood as the etiopathogenesis marker to clinical endometriosis manifestation in the establishment of its diagnosis. *American Journal of Research Communication* 2015;3(8):100-24.
11. Husnitawati T, Ardiansyah D, Jumadi, Hernowo B. Pengalaman penegakan diagnosis nir - invasif endometriosis dalam praktek sehari - hari. *Workshop Kupas Tuntas Kelainan Haid* 2011.
12. Hestiantoro A, Cakra A, Aulia A. The present of unmyelinated sensory C nerve fibers in menstrual blood tissues is useful for noninvasive diagnosis of endometriosis. *Hum Rep* 2013;28(1):i206-26.
13. Anwar R, Wirakusumah F, Nataprawira D, Maskoen A, Permadi W, Djuwantono T. Association between mRNA Expression of Aromatase, 17 β -HSD2, Level of TGF- β 1 and Stage of Endometriosis. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology* 2016;6:411-8.
14. Saputra M. Tingkat metilasi Promoter Reseptor Progesteron - B dan tampilan mRNA DNA Metiltransferase - 1 darah haid penderita endometriosis. in preparation for publication 2016.
15. Rowawi R. Hubungan kadar estradiol zalir peritoneum, tampilan mRNA reseptor progesteron - B, dan mRNA DNA Metil Transferase - 1 serta tingkat metilasi pengaju reseptor progesteron - B endometrium dengan kejadian endometriosis. in preparation for publication 2014.

16. Liu E, Nisenblat V, Farquhar C, et al. Urinary biomarkers for the non - invasive diagnosis of endometriosis. *cochrane database of systematic reviews* 2015;12.
17. Moore J, Copley S, Morris J, Lindsell D, Golding S, Kennedy S. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. *ultrasound obstet gynecol* 2002;20(6):630-4.
18. Medeiros L, Rosa M, Silva B, et al. Accuracy of magnetic resonance in deeply infiltrating endometriosis: a systematic review and meta - analysis. *arch gynecol obstet* 2014.
19. Saghar S, Sene A, Mehjerdi E, Akhoond M. The Correlation between Serum and Peritoneal Fluid CA 125 Level in Women with Pelvic Endometriosis. *International Journal of Fertility and Sterility* 2009;3:29-34.
20. RCOG. The Investigation and Management of Endometriosis. Green-top Guideline 24 2010:1-14.
21. Falcone T, Lue J. Management of Endometriosis. *The American College Of Obstetricians and Gynecologists* 2010;Practice Bulletin 116 [1]:223- 36.
22. Jacob T, Hadisaputra W. Penanganan Endometriosis. *Panduan Klinis dan Algoritme*. Jakarta: Sagung Seto; 2009.
23. Nnoaham K, Hummelshoi L, Webster P, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011;96(2):366-73.
24. Arruda M, Petta C, Abrao M, Benetti-Pinto C. Time elapsed from onset of symptoms to diagnosis of endometriosis in a cohort study of Brazilian women. *Hum Rep* 2003;18(4):756-9.
25. Steenberg C, Tanbo T, Qvigstad E. Endometriosis in adolescence: predictive markers and management. *Acta obstet gynecol scand* 2013;92:491-5.
26. Chapron C, Souza C, Borghese B, et al. Oral contraceptives and endometriosis: the past use of oral contraceptives for treating severe primary dysmenorrhea is associated with endometriosis, especially deep infiltrating endometriosis. *Hum Rep* 2011;26(8):2028-35.
27. Lazzeri L, Orlandini C, Vannuccini S, et al. Endometriosis and perceived stress: impact of surgical and medical treatment. *Gynecol Obstet Invest* 2015;79(4):229-33.
28. Lafay-Pillet M, Schneider A, Borghese B, et al. Deep infiltrating endometriosis is associated with markedly lower body mass index: a 476 case-control study. *Hum Rep* 2012;27(1):265-72.
29. Upson K, Sathyanarayana S, Scholes D, Holt V. Early - life factors and endometriosis risk. *Fertil Steril* 2015;104(4):964-71.
30. Vannuccini S, Lazzeri L, Orlandini C, Tosti C, Clifton V, Petraglia F. Potential influence of in utero and early neonatal exposures on the later development of endometriosis. *Fertil Steril* 2016;105(4):997-1002.
31. Kvaskoff M, Mu F, Terry K, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *hum rep update* 2015;21(4):500-16.
32. Parker M, Sneddon A, Arbon P. The menstrual disorder of teenagers (MDOT) study: determining typical menstrual patterns and menstrual disturbance in a large population-based study of Australian teenagers. *BJOG* 2010;117(2):185-92.

33. Ballweg M. Big picture of endometriosis helps provide guidance on approach to teens: comparative historical data show endo starting younger, is more severe. *J pediatr adolesc gynecol* 2003;16:S21-6.
34. Howard F. Endometriosis and Mechanisms of Pelvic Pain. *The Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2009;16:540 - 50.
35. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser I. Nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Hum Reprod* 2006;21(11):3001-7.
36. Anaf V, Chapron C, El-Nakadi I, De-Moor V, Simonart T, Noel J. Pain, mast cells, and nerves in peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2006;86(5):1336-43.
37. Bajaj P, Madsen H, Arendt-Nielsen L. Endometriosis is associated with central sensitization: a psychophysical controlled study. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2003;4(7):372-80.
38. As-Sanie S, Harris R, Napadow V, et al. Changes in regional gray matter volume in women with chronic pelvic pain: a voxel-based morphometry study. *Pain* 2012;153(5):1006-14.
39. Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson J, Barakat H, Vieira M, Breart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of the disease. *Hum Reprod* 2003;18(4):760-6.
40. Chen I, Money D, Yong P, Williams C, Allaire C. An Evaluation Model for a Multidisciplinary Chronic Pelvic Pain Clinic: Application of the RE-AIM Framework. *J Obstet Gynaecol Can* 2015;37(9):804-9.
41. ASRM. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2014;10(4):927-35.
42. Vercellini P, Vigano P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10(5):261 - 75.
43. Berek J. *Berek and novak's Gynecology*: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
44. Tairney R, Prentice A. The medical management of endometriosis. . Review in *Gynaecological Practice* 2002;2:91-8. .
45. Davis L, Kennedy S, Moore J, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;2009(3).
46. Saifuddin A. *Konseling dan Persetujuan Tindakan Medis*. Buku panduan praktis pelayanan kontrasepsi 2010:U1-U7.
47. Soares S, Martinez-Varea A, Hidalgo-Mora J, Pellicer A. Pharmacologic therapies in endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril* 2012;98:529 - 55.
48. APGO. *Diagnosis & Management of Endometriosis: Pathophysiology to Practice*. 2014.
49. Schweppe K. The place of dydrogesterone in the treatment of endometriosis and adenomyosis. *Maturitas* 2009;65(1):23-7.
50. Razzi S, Luisi S, Ferretti C, et al. Use of a progestogen only preparation containing desogestrel in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for endometriosis. . *Eur j obstet gyn r b* 2007;135(2):188-90.
51. Schindler A. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *International journal of women's health* 2011;3:175-84.
52. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *contraception* 2000;62(2000):29-38.

53. Johnson N, Hummelshoi L. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Rep* 2013;28(6):1552 - 68.
54. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane database of systematic reviews* 2012;3.
55. Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh S. Endometriosis : Diagnosis and Management. SOGC Practice Guideline. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 2010;32(7):S1-S28.
56. Takagi H, Neyatani N, Fujita S, Oka Y, Sasagawa T, Makinoda S. Efficacy and safety of long term dienogest therapy for endometriosis. *international Journal of Gynecology & Obstetrics* 2012;119(3):S496-7.
57. Merz M, Ludwig C, Ebert A. VISADO – Visanne Study to Assess Safety in Adolescents: A multicenter, open-label, single-arm study to investigate the safety and efficacy of daily oral administration of 2 mg dienogest for the treatment of endometriosis in adolescents over 52 weeks. *SEUD Congress: Endometriosis and Women's Reproductive Life. Paris*2015.
58. Ota Y, Andou M, Yanai S, et al. Long - term administration of dienogest reduces recurrence after excision of endometriosis. *J Endometr Pelvic Pain Disord* 2015;7(2):63 - 7.
59. Batzer F. GnRH analogs: options for endometriosis-associated pain treatment. *Journal of minimally invasive gynecology* 2006;13(6):539-45.
60. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update* 2006;12(2):179.
61. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane database of systematic reviews* 2007;4.
62. Bhattacharya S, Tolasaria A, Khan B. Vaginal danazol for the treatment of endometriosis-related pelvic pain. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2011;115(3):294-5.
63. Pavone M, Bulun S. Aromatase for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* 2012;98(6):1370-9. .
64. Cobellis L, Razzi S, Simone S, et al. The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis. *eur j obstet gyn r b* 2004;116:100-2.
65. Lebovic D, Kavoussi S, Lee J, Banu S, Arosh J. PPAR gamma activation inhibits growth and survival of human endometriotic cells by suppressing estrogen biosynthesis and PGE2 signaling. *endocrinol* 2013;154(12):4803-13.
66. Moravek M, Ward E, Lebovic D. Thiazolidinediones as Therapy for Endometriosis: A Case Series. *Gynecol Obstet Invest* 2009;68:167-70.
67. Tandrasasmita O, Sutanto A, Arifin P, Tjandrawinata R. Anti-inflammatory, antiangiogenic, and apoptosis-inducing activity of DLBS1442, a bioactive fraction of *Phaleria macrocarpa*, in a RL95-2 cell line as a molecular model of endometriosis. *International journal of women's health* 2015;7:161-9.
68. Wiweko B, Puspita C, Tjandrawinata R, et al. The effectiveness of DLBS 1442 in alleviating endometriosis - and/or adenomyosis - related pain. in preparation for publication 2013.
69. SOGC. Clinical Practice Guideline. Endometriosis: Diagnosis and Management. 2010.

70. Jacobson T, Duffy J, Barlow D, Koninckx P, Garry R. Laparoscopic surgery for pelvic pain associated with endometriosis. . Cochrane Database Syst Rev 2009.
71. Exacoustos C, Zupi E, Amadio A, et al. Laparoscopic removal of endometriomas: sonographic evaluation of residual functioning ovarian tissue. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(1):68-72.
72. Roman H, Tarta O, Pura I, et al. Direct proportional relationship between endometrioma size and ovarian parenchyma inadvertently removed during cystectomy, and its implication on the management of enlarged endometriomas. *Hum Reprod* 2010;25(6):1428-32.
73. Donnez J, Nisolle M, Gillet N, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Large ovarian endometriomas. *Hum Reprod* 1996;11(3):641-6.
74. Streuli I, de-Ziegler D, Gayet V, et al. In women with endometriosis anti-Müllerian hormone levels are decreased only in those with previous endometrioma surgery. *Hum Reprod* 2012;27(11):3294-303.
75. Celik H, Dogan E, Okyay E, et al. Effect of laparoscopic excision of endometriomas on ovarian reserve: serial changes in the serum antimüllerian hormone levels. *Fertil Steril* 2012;97(6):1472-8.
76. Raffi F, Metwally M, Amer S. The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3146–54.
77. Muzii L, Achilli C, Lecce F, et al. Second surgery for recurrent endometriomas is more harmful to healthy ovarian tissue and ovarian reserve than first surgery. *Fertil Steril* 2015;103(3):738-43.
78. Nassif J, Mattar S, Abu-Musa A, Eid A. Endometriosis and cancer: what do we know? *Minerva ginecologica* 2013;65(2):167-79
79. Proctor M, Latthe P, Farquhar C, Khan K, Johnson N. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010.
80. Johnson N, Farquhar C, Crossley S, et al. A double-blind randomised controlled trial of laparoscopic uterine nerve ablation for women with chronic pelvic pain. *BJOG* 2004;111:950–9.
81. Vercellini P, Aimi G, Busacca M, Apolone G, Uglietti A, Crosignani P. Laparoscopic uterosacral ligament resection for dysmenorrhea associated with endometriosis: results of a randomized, controlled trial. *Fertil Steril* 2003;80:310 - 9
82. Nassif J, Trompoukis P, Barata S, Furtado A, Gabriel B, Wattiez A. Management of deep endometriosis. *Reproductive Biomedicine Online* 2011;23:25-33.
83. Zullo F, Palomba S, Zupi E, et al. Effectiveness of presacral neurectomy in women with severe dysmenorrhea caused by endometriosis who were treated with laparoscopic conservative surgery: a 1-year prospective randomized double-blind controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(1):5-10.
84. Zullo F, Palomba S, Zupi E, et al. Long-term effectiveness of presacral neurectomy for the treatment of severe dysmenorrhea due to endometriosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004;11(1):23-8.
85. De-Cicco C, Corona R, Schonman R, Mailova K, Ussia A, Koninckx P. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. *BJOG* 2011;118:285-91

86. Abrao M, Petraglia F, Falcone T, Keckstein J, Osuga Y, Chapron C. Deep endometriosis infiltrating the recto-sigmoid: critical factors to consider before management. *Hum rep update* 2015;21(3):329-39.
87. Wattiez A, Puga M, Albornoz J, Faller E. Surgical strategy in endometriosis. *Best Pract Res Cl Ob* 2013;27:381-92.
88. Lagana A, Vitale S, Trovato M, et al. Full-Thickness Excision versus Shaving by Laparoscopy for Intestinal Deep Infiltrating Endometriosis: Rationale and Potential Treatment Options (Review). *BioMed Research International* 2016;3617179:1-8.
89. Meuleman C, Tomassetti C, D'Hoore A, et al. Surgical treatment of deeply infiltrating endometriosis with colorectal involvement. *Hum Reprod Update* 2011;17:311-26.
90. Kondo W, Bourdel N, Tamburro S, et al. Complications after surgery for deeply infiltrating pelvic endometriosis. *BJOG* 2011;118:292-8.
91. Furness S, Yap C, Farquhar C, Cheong Y. Pre and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane database of systematic reviews* 2004.
92. Abou-Setta A, Al-Inany H, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006.
93. Lv D, Song H, Li Y, Clarke J, Shi G. Pentoxifylline versus medical therapies for subfertile women with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
94. Hart R, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev* 2008.