

KONSENSUS

TATA LAKSANA NYERI HAID

PADA ENDOMETRIOSIS



Himpunan Endokrinologi-Reproduksi dan Fertilitas Indonesia
Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia
2013



Kontributor

Abdurahman Laqif, dr, SpOG (K)
HIFERI Cabang Solo

Pande Made Dwijayasa, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Malang

Agus Surur As'adi, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Jakarta

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

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

Hartanto Bayuaji, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Bandung

Hendy Hendarto, Dr, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Surabaya

Ichwanul Adenin, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Medan

K.Yusuf Efendi, Dr, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Palembang

Maria F. Loho, dr, SpOG (K)
HIFERI Cabang Manado

Nusratuddin Abdullah, Dr, dr, SpOG(K)
HIFERI Cabang Makassar

EDITOR UTAMA

Andon Hestiantoro, dr, SpOG(K)

Departemen Obstetri dan Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

EDITOR PEMBANTU

Budi Wiweko, dr, SpOG (K)

Departemen Obstetri dan Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Achmad Kemal, dr, SpOG

Departemen Obstetri dan Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Dwiyanarsi Yusuf, dr

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Kata Pengantar

Sejawat yang saya hormati,

Endometriosis adalah kelainan ginekologi, yang ditandai dengan adanya stroma dan kelenjar mirip endometrium pada jaringan di luar rongga uterus. Endometriosis banyak diderita oleh perempuan pada usia reproduksi, yang terkait dengan keluhan infertilitas dan/atau nyeri pelvik kronik berupa dismenore, dispareunia, disuria, dan dischezia. Nyeri pelvik ini telah diketahui tidak memiliki korelasi yang erat dengan stadium klinik endometriosis tersebut, Pasien dengan nyeri pelvik yang berat dapat saja tampil dengan stadium klinik endometriosis derajat ringan atau dapat pula tampil sebaliknya. Gejala nyeri pada endometriosis dapat pula berkaitan dengan penyakit lain seperti sindrom iritasi usus, sistitis, fibromyalgia, dan migrain.

Derajat keparahan nyeri haid yang dialami oleh penderita endometriosis ini berkorelasi negatif dengan kualitas hidup mereka.

Tatalaksana nyeri haid akibat endometriosis, sampai saat ini masih belum tertata dengan baik. Akibat pemahaman terapi yang berbasis bukti masih kurang difahami dengan baik, maka seringkali terapi nyeri akibat endometriosis ini diberikan secara sub-standar atau bahkan sebaliknya terjadi terapi yang berlebihan.

Untuk mengatasi masalah tersebut, HIFERI-POGI menerbitkan buku KONSENSUS TATA LAKSANA NYERI HAID PADA ENDOMETRIOSIS. Konsensus ini diharapkan dapat digunakan sebagai panduan bagi dokter umum, dan dokter spesialis obstetri dan ginekologi di dalam melakukan tatalaksana nyeri akibat endometriosis. Buku ini diharapkan pula dapat menjadi cikal bakal dari pedoman nasional pelayanan kedokteran untuk tatalaksana nyeri akibat endometriosis yang akan diterbitkan oleh Kemenkes RI kemudian.

Hormat kami,
Ketua HIFERI



Andon Hestiantoro, dr, SpOG(K)

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	i
DAFTAR GAMBAR	ii
DAFTAR TABEL	iii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Tujuan	3
1.2.1 Tujuan Umum	3
1.2.2 Tujuan Khusus	3
1.3 Sasaran.....	3
BAB 2. METODOLOGI.....	4
BAB 3. PENEGAKAN DIAGNOSIS ENDOMETRIOSIS.....	5
3.1 Gejala	5
3.2 Pemeriksaan Fisik.....	6
3.3 Pemeriksaan Penunjang	6
BAB IV. NYERI PADA ENDOMETRIOSIS	12
4.1 Terminologi Nyeri	12
4.2 Penilaian Nyeri Secara Klinis	12
4.3 Patogenesis Nyeri pada Endometriosis	13
4.4 Jenis Nyeri Pada Endometriosis	15
4.5 Jenis Nyeri dan Lokasi Lesi Endometriosis	15
BAB V. TATALAKSANA NYERI ENDOMETRIOSIS	18
5.1 Tatalaksana Konservatif Nyeri Endometriosis	18
5.1.1 Pil Kontrasepsi Kombinasi	18
5.1.2 Progestin	19
5.1.3 Agonis GnRH	22
5.1.4 Danazol	24
5.1.5 Aromatase Inhibitor	25
5.1.6 Anti Prostaglandin	26
5.2 Tatalaksana Bedah Nyeri Endometriosis	27
5.2.1 LUNA Pada Nyeri Karena Endometriosis	27
5.2.2 Laparaskopi Pre-Sacral Neurectomy Pada Nyeri Karena Endometriosis	28
5.2.3 Laparaskopi Eksisi Lesi Endometriosis Susukan Dalam	29
Daftar Pustaka	33



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Klasifikasi Endometriosis menurut ASRM, revisi 1996.....	9
Gambar 2.	Derajat Endometriosis.....	10
Gambar 3.	Klasifikasi Endometriosis Enzian Score.....	11
Gambar 4.	Hubungan Lokasi Lesi dengan Nyeri Endometriosis.....	16
Gambar 5.	Hubungan antara ukuran lesi susukan dalam dengan derajat dismenorea.....	16
Gambar 6.	Alur tatalaksana Nyeri pada Endometriosis.....	32



DAFTAR TABEL

Tabel 1.1.	Hubungan Endometriosis Dengan Kualitas Hidup Wanita.....	2
Tabel 1.2.	Hubungan Endometriosis Dengan Produktifitas Kerja.....	3
Tabel 3.1	Gejala Klinik Pasien Endometriosis.....	5
Tabel 3.2	Sensitifitas dan Spesifisitas USG Dalam Diagnosis Endometriosis.....	7
Tabel 5.1	Sifat Dienogest berdasarkan Strukturnya.....	20
Tabel 5.2	Aktifitas Biologis Progesteron dan Progestogen.....	21
Tabel 5.3	Beberapa Contoh Obat Agonis GnRH.....	24
Tabel 5.4	Pengobatan Terkini untuk Nyeri Terkait Endometriosis.....	31



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Endometriosis adalah gangguan ginekologi jinak umum yang didefinisikan sebagai adanya jaringan kelenjar endometrium dan stroma di luar lokasi normal. Endometriosis paling sering ditemukan pada peritoneum panggul, tetapi dapat juga ditemukan di ovarium, septum rektovaginal, ureter, namun jarang ditemukan di vesika urinaria, perikardium, dan pleura.^{1, 2}

Insidensi endometriosis sulit untuk diukur, sebagian besar wanita dengan penyakit ini sering tidak bergejala, dan modalitas pencitraan memiliki kepekaan rendah untuk diagnosis. Wanita dengan endometriosis mungkin asimtomatik, subfertile, atau menderita berbagai tingkat nyeri panggul. Metode utama diagnosis adalah laparoskopi, dengan atau tanpa biopsi untuk diagnosis histologis.^{3, 4} Pada wanita tanpa gejala, prevalensi endometriosis berkisar antara 2-22 persen, tergantung pada populasi yang diteliti.⁵⁻⁷ Namun karena ada kaitan dengan infertilitas dan nyeri panggul maka endometriosis lebih umum ditemukan pada wanita dengan keluhan ini. Pada wanita subur, prevalensi telah dilaporkan antara 20 sampai 50 persen dan pada mereka dengan nyeri panggul, 40 sampai 50 persen.^{8, 9}

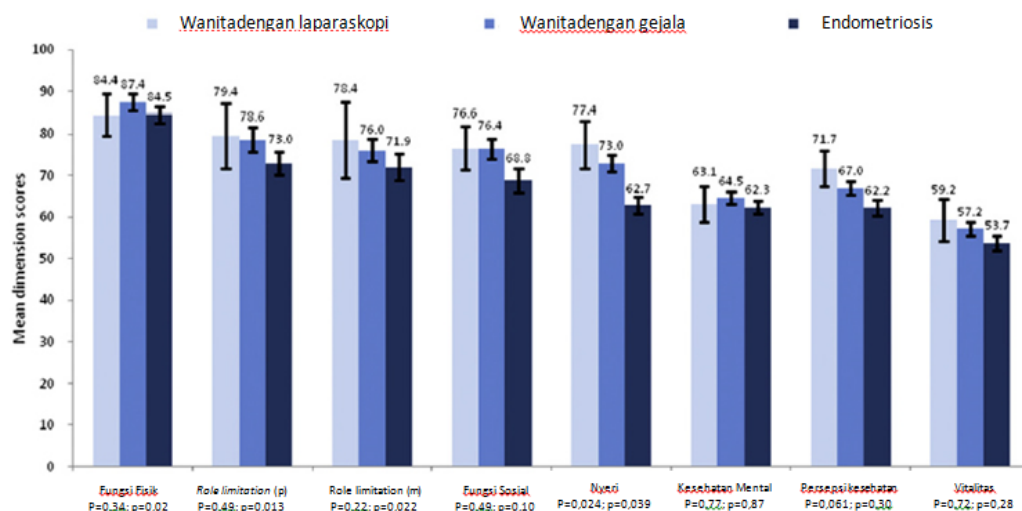
Endometriosis secara signifikan memberikan pengaruh terhadap kehidupan wanita, baik dalam kehidupan sehari-hari maupun dalam produktivitas kerja. Dari penelitian yang dilakukan pada 16 rumah sakit di 10 negara, tahun 2008 sampai 2010, pada 3 grup pasien, endometriosis, dan 2 grup kontrol yaitu pasien yang mempunyai gejala namun tidak terdapat endometriosis, dan pasien yang telah menjalani sterilisasi, didapatkan bahwa kesehatan fisik pasien dengan endometriosis lebih buruk dibandingkan dengan pasien yang memiliki gejala yang sama namun tidak terdiagnosis endometriosis.¹⁰

Penelitian yang dilakukan oleh World Endometriosis research Foundation (WERF) Endocost Consortium, yang diikuti oleh 10 negara, meliputi 909 wanita, mendapatkan jumlah total biaya per tahun per orang : 9579 €, dengan perincian

kehilangan biaya produktivitas 6298 €, per orang dan untuk biaya kesehatan ganda 3113 €/orang. Peruntukan biaya kesehatan berkisar 29% untuk pembedahan, pemeriksaan untuk monitoring 19%, dan biaya pemeriksaan dokter 16%. Menurunnya kualitas hidup adalah prediktor penting bagi pemeliharaan kesehatan dan anggaran total. Biaya lebih besar dengan bertambah beratnya endometriosis, adanya nyeri panggul dan adanya infertilitas. Dampak ekonomi daripada endometriosis pada pusat rujukan cukup tinggi dan hampir sama dengan penyakit kronis lainnya seperti diabetes mellitus., Chron's disease. Peningkatan ini oleh karena kehilangan produktivitas dan menurunnya kualitas hidup wanita.

Tabel 1.1 Hubungan Endometriosis dengan Kualitas hidup wanita¹⁰

Kualitas hidup pada wanita dengan endometriosis (n=745), wanita dengan gejala (n=587), dan wanita yang menjalani laparaskopi (n=86) Confidence Intervals 95%. Nilai yang rendah menunjukkan kualitas hidup yang rendah. Nilai P dibuat sebagai ($P=x, P=y$). X merupakan nilai P yang didapat dari perbandingan antara wanita dengan endometriosis dan wanita yang menjalani laparaskopi, dan y merupakan nilai P dari perbandingan wanita dengan endometriosis dan wanita dengan gejala.



Noaham, Endometriosis, quality of life and work. Fertil Steril 2011

Selain mempengaruhi kesehatan fisik maupun mental, endometriosis juga dapat mengurangi produktivitas kerja seorang wanita. Dari penelitian didapatkan bahwa wanita dengan endometriosis lebih banyak absen saat bekerja dibandingkan dengan wanita yang memiliki gejala namun tanpa endometriosis. Pasien dengan endometriosis dapat kehilangan produktivitas kerja sekitar 10,8 jam per minggu, dan angka ini setara dengan US \$ 4 di Nigeria.¹⁰

Tabel 1.2 Hubungan endometriosis dengan produktifitas kerja¹⁰

Variabel	Endometriosis n=745	Dengan Gejala n=587	Unadjusted P Value	Adjusted P Value
Umum				
Rata-rata jam kerja tiap minggu yang dibayar	39,2 (14,0)	38,6 (12,1)	.44	.047
Rata-rata jumlah jam kerja setiap minggu	24,9 (16,1)	28,5 (25,0)	.01	.32
Produktivitas kerja yang mengalami gangguan				
Ketidakhadiran				
% rata-rata	11,2 (21,6)	8,5 (20,0)	.069	.58
Jam/minggu, rata-rata	4,4 (8,0)	3,3 (8,4)	.24	.82
Kehadiran				
% rata-rata	25,8 (26,8)	17,9 (22,1)	< .001	.26
Jam/minggu, rata-rata	6,4 (7,9)	5,1 (6,7)	.001	.36
Kehilangan produktivitas secara keseluruhan				
% rata-rata	32,3 (29,8)	22,0 (25,1)	< .001	.045
Jam/minggu, rata-rata	10,8 (12,2)	8,4 (10,2)	< .001	.032
Gangguan aktifitas				
% rata-rata	28,5 (26,9)	19,6 (23,4)	< .001	.48

1.2 Tujuan

1.2.1 Tujuan umum

Membantu para klinisi dalam melakukan penanganan nyeri pada endometriosis

1.2.2 Tujuan khusus

- Memberikan rekomendasi berdasarkan bukti ilmiah kepada para klinisi dalam melakukan diagnosis, evaluasi dan tatalaksana pada nyeri endometriosis
- Menjadi panduan dalam penanganan nyeri endometriosis di rumah sakit maupun pusat layanan primer.

1.3 Sasaran

Semua tenaga kesehatan yang terlibat dalam penanganan kasus nyeri endometriosis termasuk dokter spesialis, dokter umum, bidan dan perawat. Panduan ini juga diharapkan dapat diterapkan di rumah sakit maupun di pusat layanan primer.

BAB 2 METODOLOGI

Penelusuran bukti sekunder berupa uji klinis, meta analisis, Randomised Controlled Trial (RCT), telaah sistematis, ataupun guidelines berbasis bukti sistematis dilakukan dengan memakai kata kunci "*pain and endometriosis*" pada judul artikel pada situs Cochrane Systematic Database Review, dan menghasilkan 38 artikel.

Penelusuran bukti primer dilakukan dengan mesin pencari Pubmed. Pencarian dengan menggunakan kata kunci seperti yang disebutkan di atas, dengan batasan publikasi kurun waktu 13 tahun dan publikasi bahasa inggris, didapatkan sebanyak 2049 artikel.

BAB 3

PENEGAKAN DIAGNOSIS ENDOMETRIOSIS

3.1 Gejala

Gejala klasik dari endometriosis meliputi dysmenorea, dyspareunia, dyschezia dan atau infertilitas. Menurut penelitian kasus control di Amerika Serikat, gejala seperti nyeri abdomen, dysmenorrhea, menorrhagia, dan dyspareunia mempunyai hubungan dengan endometriosis. Sebanyak 83% wanita dengan endometriosis mengeluhkan salah satu atau lebih gejala tersebut, sedangkan hanya 29% wanita tanpa endometriosis yang mengeluhkan gejala tersebut.¹¹

Tabel 3.1. Gejala klinik pasien endometriosis¹²

Gejala	Persentase
Nyeri haid	62
Nyeri pelvik kronik	57
Disporeunia dalam	55
Keluhan intestinal siklik	48
Infertilitas	40

Gejala endometriosis eksternal :

Kejadian katamenial adalah kejadian yang biasanya terjadi pada wanita dengan endometriosis. Meskipun kejadian ini jarang terjadi, namun juga sering menimbulkan permasalahan lainnya. Beberapa katamenial yang dapat terjadi pada kelainan endometriosis yaitu pneumothoraks, hemoptysis, dan endometriosis pada organ peritoneum lainnya. Kasus yang telah dilaporkan, terdapat endometriosis pada rektal yang menyebabkan obstruksi, endometriosis pada kolon sigmoid yang menyebabkan gejala hampir sama dengan kanker kolon.

Pada endometriosis yang menyerang organ usus, gejala yang biasanya timbul meliputi perdarahan, obstruksi usus, namun jarang dengan perforasi maupun mengarah kepada keganasan. Gejala dapat timbul pada 40% pasien, dan rasa nyeri bervariasi tergantung pada tempat terjadinya endometriosis. Gejala yang disampaikan oleh pasien seperti nyeri perut, distensi, diare, konstipasi, dan tenesmus.^{13, 14}

3.2 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik pada endometriosis dimulai dengan melakukan inspeksi pada vagina menggunakan spekulum, yang dilanjutkan dengan pemeriksaan bimanual dan palpasi rektovagina. Pemeriksaan bimanual dapat menilai ukuran, posisi dan mobilitas dari uterus. Pemeriksaan rektovagina diperlukan untuk palpasi ligamentum sakrouterina dan septum rektovagina untuk mencari ada atau tidaknya nodul endometriosis. Pemeriksaan saat haid dapat meningkatkan peluang mendeteksi nodul endometriosis dan juga menilai nyeri.¹⁵

Menurut penelitian histologi pada 98 pasien dengan endometriosis di retro-sigmoid dan retro-serviks, pemeriksaan dalam memiliki sensitivitas 72% dan 68% secara berurutan, spesifitas 54% dan 46%, nilai prediktif positif 63% dan 45%, nilai prediktif negatif 64% dan 69%, dan akurasi 63% dan 55%. (Nassif (2011)).

3.3 Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan pada pasien dengan endometriosis adalah ultrasonografi transvaginal dan MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) dan pemeriksaan marka biokimiawi.

Ultrasonografi

Ultrasonografi vaginal merupakan pemeriksaan penunjang lini pertama yang mempunyai akurasi cukup baik terutama dalam mendeteksi kista endometriosis. USG tidak memberikan hasil baik untuk pemeriksaan endometriosis peritoneal. Pada endometriosis dalam, angka sensitifitas dan spesifisitasnya bervariasi tergantung lokasi lesi endometriosis. (tabel 3.2)

Moore dkk melakukan review sistematis mengenai akurasi ultrasonografi dalam mendiagnosis endometriosis. Sensitifitas dan spesifisitas ultrasonografi tanpa Doppler dapat dilihat pada tabel 3.2.

Tabel 3.2 Sensitifitas dan Spesifisitas Ultrasonografi dalam diagnosis endometrioma (Moore et al)

Penelitian	Jumlah kista	Prevalensi Endometrioma (%)	Sensitifitas (%)	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

Ultrasonografi transvaginal juga dapat digunakan untuk mendiagnosis endometriosis pada traktus gastrointestinal. Dari review sistematis 1105 wanita didapatkan sensitivitas USG adalah 91 % dengan spesifisitas 98%, nilai duga positif 98% dan nilai duga negatif 95%.

Magnetic Resonance Imaging

Pada serial kasus yang dilaporkan oleh Stratton dkk mengenai penggunaan MRI untuk mendiagnosis endometriosis peritoneum, didapatkan sensitifitas 69% dan spesifisitas 75%. Sebagai kesimpulan MRI tidak berguna untuk mendiagnosis atau mengeksklusi endometriosis peritoneum (**Rekomendasi D**).

Pemeriksaan Marka Biokimiawi

Endometriosis merupakan kelainan yang disebabkan oleh inflamasi. Sitokin, interleukin, dan TNF- α mempunyai peran dalam pathogenesis endometriosis. Hal ini dilihat dari meningkatnya sitokin dalam cairan peritoneal pada pasien dengan endometriosis. Pemeriksaan IL-6 telah digunakan untuk membedakan wanita dengan atau tanpa endometriosis, dan untuk mengidentifikasi derajat dari endometriosis.

Pada penelitian yang dilakukan pada 95 wanita, yang dibagi dalam kelompok kontrol (30 orang), dan kelompok pasien dengan endometriosis (65) yang terbagi dalam 2 derajat nyeri yaitu, ringan-sedang (MM) dan berat (MS), didapatkan bahwa serum IL-6 dan TNF- α secara signifikan meningkat pada pasien dengan endometriosis dibandingkan dengan kontrol ($P < 0,001$). Serum IL-6 dan TNF- α secara signifikan meningkat pada pasien dengan endometriosis MM, dibandingkan dengan pasien kontrol ($P < 0,001$) dan dengan pasien endometriosis derajat MS ($P < 0,006$). Sedangkan serum CA-125, Hs-CRP dan VEGF secara signifikan meningkat pada pasien dengan endometriosis dengan endometriosis derajat MS dibandingkan dengan pasien derajat MM ($P < 0,01$). Sehingga dapat disimpulkan bahwa IL-6 dan TNF- α merupakan penanda yang baik untuk diagnosis endometriosis gejala ringan-sedang, karena penanda tersebut meningkat pada derajat awal endometriosis. Sedangkan CA125, Hs-CRP dan VEGF secara signifikan meningkat pada kasus yang sudah lama terjadi, sehingga tidak dapat digunakan untuk mendiagnosis kasus baru endometriosis. Pada penelitian ini, pemeriksaan dilakukan pada sampel darah yang diambil dari pasien pada saat puasa dan fase folikuler (hari ke 5-10), dan sampel cairan peritoneum yang diambil dari kavum douglas.¹⁶

Pembagian derajat dan lokasi lesi endometriosis

Sistem klasifikasi untuk endometriosis pertama kali dibuat oleh *American Fertility Society* (AFS) pada tahun 1979, yang kemudian berubah nama menjadi ASRM pada tahun 1996, klasifikasi ini kemudian direvisi oleh AFS tahun 1985. Revisi ini memungkinkan pandangan tiga dimensi dari endometriosis dan membedakan antara penyakit superfisial dan invasif. Sayangnya, penelitian-penelitian menunjukkan bahwa kedua klasifikasi ini tidak memberikan informasi prognostik. Pada tahun 1996, dalam usaha untuk menemukan hubungan lebih lanjut penemuan secara operasi dengan keluaran klinis, ASRM lalu merevisi sistem klasifikasinya, yang dikenal dengan sistem skoring *revised-AFS* (*r-AFS*). Dalam sistem ini dibagi menjadi empat derajat keparahan, yakni:

Stadium I (minimal)	: 1-5
Stadium II (ringan)	: 6-15
Stadium III (sedang)	: 16-40
Stadium IV (berat)	: >40



Walaupun tidak ada perubahan *staging* dari klasifikasi tahun 1985, sistem klasifikasi tahun 1996 memberikan deskripsi morfologi lesi endometriosis, yakni putih, merah, dan hitam. Modifikasi ini didasarkan dari beberapa penelitian yang menunjukkan bahwa terjadi beberapa aktivitas biokimia di dalam implan dan mungkin prognosis penyakit dapat diprediksi melalui morfologi implan.¹⁷

Klasifikasi Endometriosis menurut ASRM, revisi 1996

Nama pasien : _____ Tanggal : _____

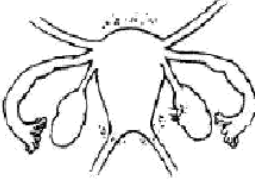
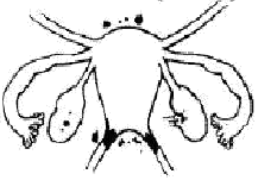
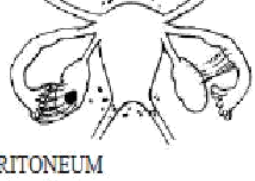
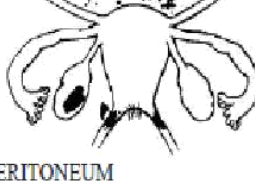
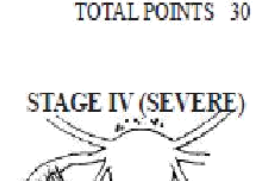
Stadium I (minimal) : 1 – 5 Laparoskopi _____ Laparotomi _____ Fotografi _____
 Stadium II (ringan) : 6 – 15 Pengobatan _____
 Stadium III (sedang) : 16 – 40
 Stadium IV (berat) : > 40 Prognosis _____
 Total : _____

ENDOMETRIOSIS			< 1 cm	1 – 3 cm	> 3 cm
PERTONEUM	Superfisial		1	2	4
	Dalam		2	4	6
OVARUM	Kanan	Superfisial	1	2	4
		Dalam	4	16	20
	Kiri	Superfisial	1	2	4
		Dalam	4	16	20
OBLITERASI KAVUM DOUGLAS			Sebagian	Sempurna	
			4	40	
PERLEKATAN			< 1/3 bagian	1/3 – 2/3 bagian	> 2/3 bagian
OVARUM	Kanan	Tipis	1	2	4
		Tebal	4	8	16
	Kiri	Tipis	1	2	4
		Tebal	4	8	16
TUBA	Kanan	Tipis	1	2	4
		Tebal	4*	8*	16
	Kiri	Tipis	1	2	4
		Tebal	4*	8*	16

* Jika ujung fimbria tuba terbungkus sempurna, alihkan ke angka 16.

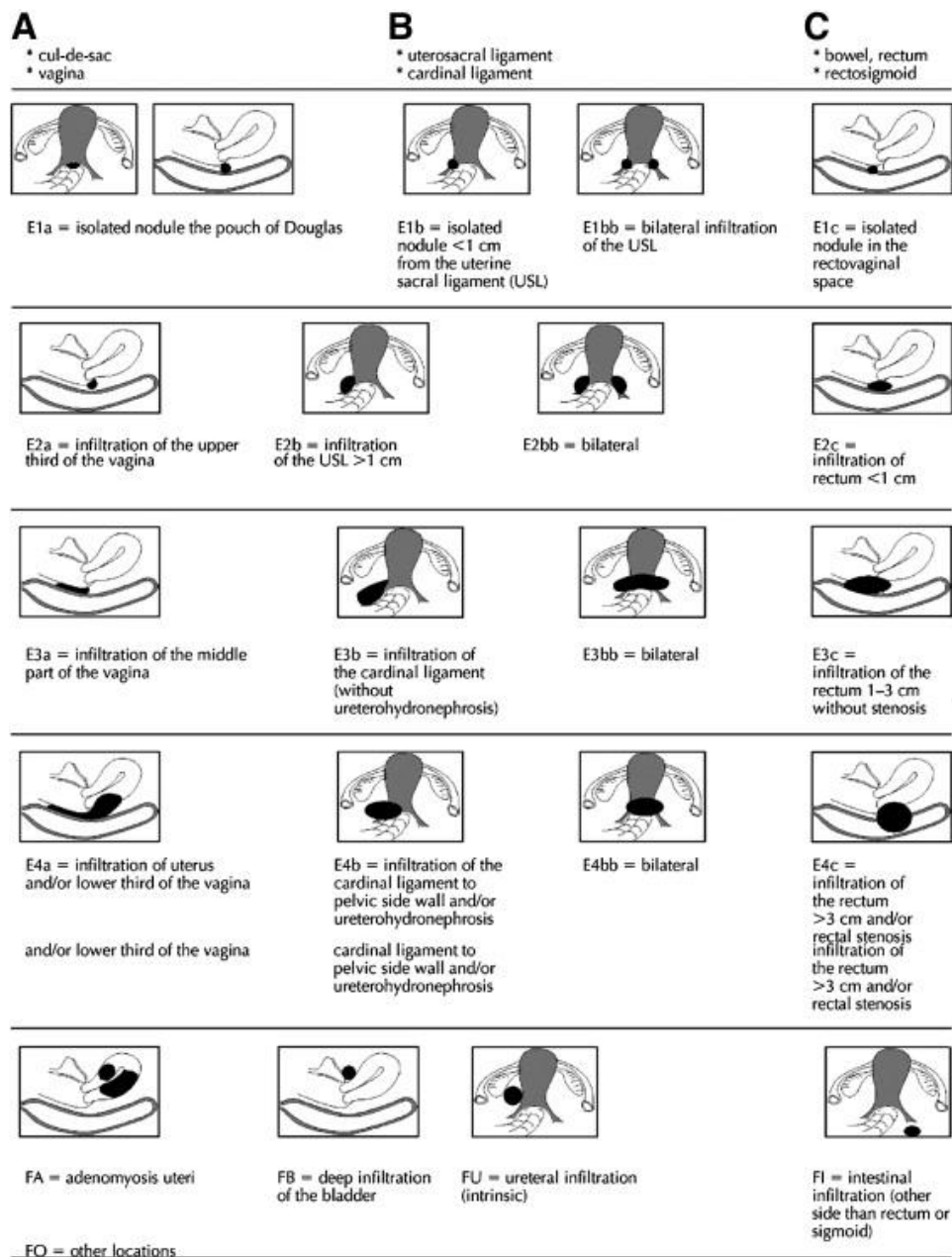
Gambar 1. Klasifikasi Endometriosis menurut ASRM, revisi 1996

Menurut ASRM, Endometriosis dapat diklasifikasikan kedalam 4 derajat keparahan tergantung pada lokasi, luas, kedalaman implantasi dari sel endometriosis, adanya perlengketan, dan ukuran dari endometrioma ovarium.¹¹

STAGE I (MINIMAL) 		STAGE II (MILD) 	
PERITONEUM Superficial Endo 1-3cm 2		PERITONEUM Deep Endo >3cm 6	
Right OVARY Superficial Endo <1cm 1 Filmy Adhesions 1/3 1		Right OVARY Superficial Endo <1cm 1 Filmy Adhesions <1/3 1	
Left OVARY Superficial Endo <1cm 1		Left OVARY Superficial Endo <1cm 1	
TOTAL POINTS 4		TOTAL POINTS 9	
STAGE III (MODERATE) 		STAGE III (MODERATE) 	
PERITONEUM Deep Endo >3cm 6		PERITONEUM Superficial Endo >3cm 4	
CULDESAC Partial Obliteration 4		Right TUBE Filmy Adhesions <1/3 1	
Left OVARY Deep Endo - 1-3cm 16		Right OVARY Filmy Adhesions <1/3 1	
1-3cm 16		Left TUBE Dense Adhesions <1/3 16*	
TOTAL POINTS 26		Left OVARY Deep Endo 1-3cm 4 Dense Adhesions - <1/3 4	
TOTAL POINTS 30		TOTAL POINTS 30	
STAGE IV (SEVERE) 		STAGE IV (SEVERE) 	
PERITONEUM Deep Endo >3cm 6		PERITONEUM Superficial Endo >3cm 4	
CULDESAC Complete Obliteration 40		Left OVARY Deep Endo - <1cm 32**	
Right OVARY Deep Endo 1-3cm 16 Dense Adhesions <1/3 4		Dense Adhesions - <1/3 8**	
Left TUBE Dense Adhesions >2/3 16		Left TUBE Dense Adhsions - <1/3 8**	
Left OVARY Deep Endo 1-3cm 16 Dense Adhesions >2/3 16		TOTAL POINTS 52	
TOTAL POINTS 114		TOTAL POINTS 52	
*Point assignment changed to 16		** Point assignment doubled	

Gambar 2. Klasifikasi Endometriosis menurut ASRM

Klasifikasi Enzian score dapat juga digunakan sebagai instrumen untuk mengklasifikasikan endometriosis dengan infiltrasi dalam, terutama difokuskan pada endometriosis bagian retroperitoneal yang berat. Pada penelitian ini, didapatkan 58 pasien yang menurut Enzian Score diklasifikasikan sebagai endometriosis dengan infiltrasi dalam, namun pada AFS revisi tidak didiagnosis demikian.¹⁸



Gambar 3. Klasifikasi Endometriosis Enzian Score
(Fertil-Steril 2011)

BAB 4

NYERI PADA ENDOMETRIOSIS

4.1 Terminologi Nyeri

Menurut *International Association for Study of Pain (IASP)*, nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional tidak menyenangkan, yang terjadi akibat adanya kerusakan jaringan aktual maupun potensial, atau menggambarkan kondisi terjadinya kerusakan. Nyeri kronik biasanya didefinisikan sebagai nyeri yang memiliki durasi 6 bulan atau lebih.^{19, 20}

Nyeri dapat dibedakan menjadi akut dan kronik. Nyeri akut biasanya terjadi dalam beberapa detik sampai enam bulan, umumnya berkaitan dengan udem spesifik, dan merupakan mekanisme pertahanan yang berlangsung kurang dari enam bulan. Sedangkan nyeri kronik merupakan nyeri konstan atau intermiten yang menetap, biasanya berlangsung selama enam bulan atau lebih dan berhubungan dengan kerusakan jaringan.²¹

4.2 Penilaian nyeri secara klinis

Penilaian nyeri dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu dengan cara dimensi tunggal maupun multidimensi. Penilaian nyeri dengan cara dimensi tunggal dapat berupa skala analog visual (VAS), skala numeric verbal, dan skala penilaian verbal. VAS merupakan cara yang paling banyak digunakan untuk menilai derajat nyeri. Skala linear ini menggambarkan secara visual tingkat nyeri yang mungkin dialami pasien. Rentang nyeri diwakili satu garis sepanjang 10 cm, dengan tanda berupa angka maupun pernyataan deskriptif pada tiap sisinya.

Penilaian nyeri dengan cara multidimensi adalah suatu cara menilai tingkat nyeri yang dialami pasien, dan cara ini juga dapat mengukur aspek lain dari nyeri misalnya perilaku dan emosi. Cara multidimensi diantaranya adalah catatan harian nyeri, gambar nyeri, skala wajah nyeri, kuesioner nyeri singkat Wisconsin, dan kuesioner nyeri McGill.^{22, 23}

Berdasarkan rekomendasi yang dikeluarkan oleh *Art and Science of Endometriosis Meeting* yang diadakan oleh *National Institutes of Health* (NIH) bekerjasama dengan *American Society of Reproductive Medicine* (ASRM) tahun 2010 menyatakan bahwa nyeri harian sebaiknya diukur selama minimal satu bulan sebelum terapi untuk mendapatkan pengukuran *baseline* nyeri yang adekuat dan diukur pada waktu yang sama tiap harinya. Dismenorea dan nyeri pelvik harus diukur secara terpisah menggunakan skala rasio numerik 11 poin (mulai dari 0 sampai dengan 10), seperti halnya pada kondisi nyeri kronik lainnya.²⁴

Penggunaan skor VAS dipilih sebagai variabel utama pada penelitian karena VAS merupakan instrumen yang tepat dan telah diterapkan dengan baik untuk mengukur nyeri terkait endometriosis. VAS adalah skala respons psikometrik dengan menggunakan kuesioner, dan merupakan metode yang sederhana terdiri dari garis datar sepanjang 10 cm, yang dimulai dengan 0 menandakan tidak ada nyeri, sedangkan angka 10 nyeri paling buruk yang pernah dialami.²⁵

4.3 Patogenesis nyeri pada endometriosis

Terdapat beberapa mekanisme biologis yang menyebabkan sensasi nyeri, yaitu nosiseptif, inflamasi, neuropati, psikogenik ataupun campuran. Nyeri nosiseptif dimulai adanya stimulus yang **menginduksi** jalur tersebut, dimana stimulus akan **ditransduksi** menjadi sinyal biokimiawi yang **ditransmisikan** ke susunan saraf pusat. Di SSP akan terjadi **modulasi** yang dapat meningkatkan atau menurunkan intensitas nyeri tersebut. Selanjutnya di korteks serebri akan dibentuk suatu **persepsi** nyeri. Nyeri nosiseptif dapat bersifat nyeri somatic maupun nyeri visceral. Beberapa hal penting mengenai nyeri viseral adalah tidak semua organ visera dapat menjadi sumber nyeri, terbatas tidak tegas, tidak selalu berkaitan dengan gangguan fungsi, bisa terkait juga dengan nyeri somatik dan nyeri alih.¹⁹

Inflamasi merupakan salah satu mekanisme yang menyebabkan nyeri viseral. Endometriosis dianggap sebagai proses inflamasi pelvik yang menghasilkan respons inflamasi yang signifikan, sehingga banyak hipotesis nyeri endometriosis dikaitkan berasal dari proses inflamasi. Konsentrasi TNF- α di cairan peritoneum wanita dengan endometriosis lebih tinggi dibandingkan wanita normal. TNF akan menstimulasi ekspresi prostaglandin synthase-2 yang akan meningkatkan produksi



PGE2 dan PGF2 α . Interleukin 1, 6 dan 8 juga ditemukan meningkat di cairan peritoneal pasien endometriosis. Interleukin 1 menginduksi sintesis prostaglandin dan juga menstimulasi proliferasi fibroblast yang dapat berkontribusi terhadap perlekatan dan fibrosis pada endometriosis. Interleukin 8 adalah sitokin yang bersifat angiogenik dan pro inflamasi.¹⁹

Eksresi nerve growth factor (NGF) juga ditemukan meningkat pada lesi endometriosis. NGF akan meningkatkan kepadatan nosiseptor, peningkatan neuron sensorik dan juga meningkatkan ekspresi substans P yang merupakan neuropeptida yang terlibat dalam modulasi nyeri.¹⁹

Beberapa hasil penelitian menunjukkan adanya pertumbuhan serabut saraf pada implant ektopik yang juga dipikirkan menjadi salah satu mekanisme timbulnya nyeri.²⁶ Tokushige dkk menunjukkan meningkatnya densitas serabut saraf pada lesi peritoneal endometriosis sebesar 6 kali dibanding dengan wanita tanpa endometriosis. Hampir semua serabut saraf yang dekat dengan lesi endometriosis merupakan serabut saraf tidak berkapsul.²⁷ Tulandi dkk menemukan lebih banyak serabut saraf walaupun tidak berbeda bermakna pada peritoneum wanita endometriosis dibandingkan dengan kelompok kontrol tanpa endometriosis.²⁸ Anaf dkk (2006) menunjukkan adanya invasi perineural dan endoneural atas dasar serat otot myelin yang muncul dan seringkali tidak berkapsul pada fibrosis nodular.²⁹

Selain mekanisme perifer seperti yang telah dijelaskan di atas, ada beberapa pemikiran tentang mekanisme sentral dalam timbulnya nyeri terkait endometriosis. Hipereksitabilitas dari sistem nosiseptif dan amplifikasi persepsi nyeri dapat ditemukan pada pasien dengan nyeri kronik.^{30, 31} Bajaj dkk melakukan penelitian yang membandingkan intensitas nyeri pada pasien yang terbukti menderita endometriosis dengan wanita normal. Penderita endometriosis melaporkan nilai vas yang lebih tinggi dibandingkan wanita normal terhadap stimulus nyeri yang sama. Hal ini mengarahkan pada kemungkinan adanya sensitisasi pada wanita dengan endometriosis.³⁰ Perubahan struktur daerah yang terkait modulasi dan persepsi nyeri dapat ditemukan pada pasien dengan nyeri kronik. As-sanie dk menilai morfologi otak dengan MRI pada pasien nyeri pelvik kronik dibandingkan dengan wanita tanpa nyeri pelvik kronik. Terdapat penurunan volume *gray-matter* di daerah otak wanita dengan nyeri pelvik kronik baik karena endometriosis maupun tanpa

endometriosis. Penurunan gray matter ditemukan pada daerah thalamus, girus fronto medial, putamen kanan dan korteks insular kanan. Temuan penelitian ini sejalan dengan beberapa penelitian sebelumnya pada pasien nyeri kronik yang menemukan berkurangnya gray matter pada daerah sistem nyeri (thalamus, korteks insular) dan daerah yang terlibat dalam modulasi nyeri (korteks prefrontal). Perubahan struktur ini dapat berperan dalam persepsi nyeri yang terus menerus meskipun sumber nosiseptif telah dihilangkan.³¹

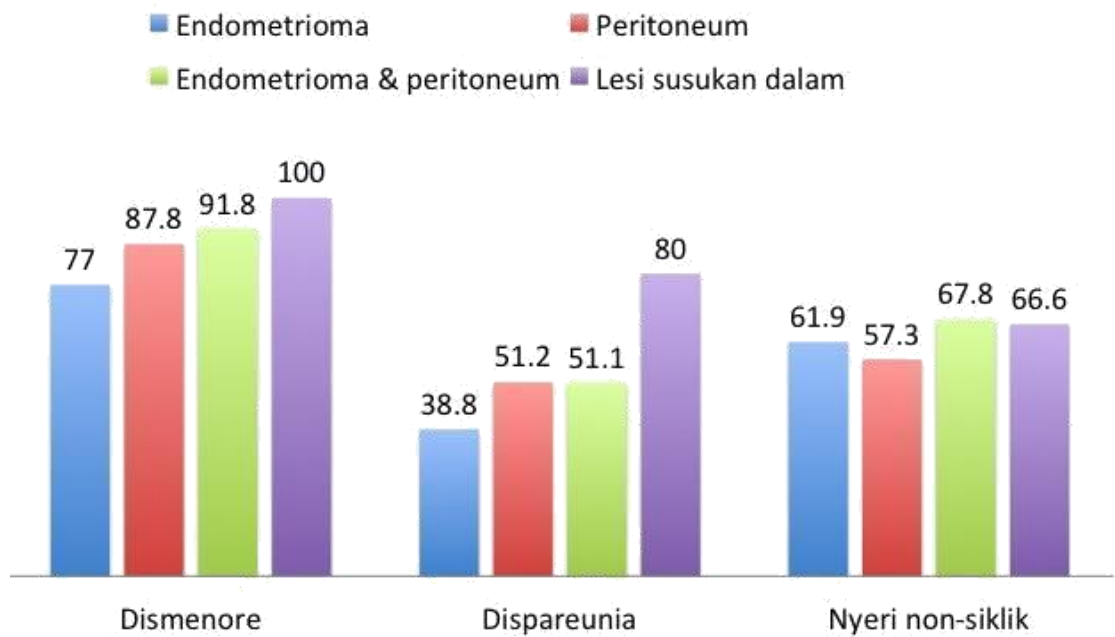
4.4 Jenis nyeri pada endometriosis

Jenis nyeri pada endometriosis dapat berupa nyeri saat haid, nyeri saat berhubungan seksual (*dyspareuni*), nyeri saat berkemih (*dysuria*), nyeri saat buang air besar (*dyschezia*), nyeri panggul, dan nyeri perut bagian bawah. Wanita dengan endometriosis dilaporkan lebih sering mengeluhkan nyeri yang berdenyut, menjalar sampai ke kaki dan nyeri menggerogoti. Selain itu pasien dengan endometriosis juga mengeluhkan rasa nyeri pada rektum dan sensasi perut tertarik ke bawah. Intensitas nyeri pada endometriosis tidak berbeda dengan nyeri yang disebabkan oleh kelainan lainnya. Namun didapatkan perbedaan intensitas nyeri pada wanita dengan endometriosis yang berat dan ringan. Pada wanita dengan endometriosis berat, sering didapatkan dyschezia (nyeri saat buang air besar) dibandingkan pada wanita dengan endometriosis ringan.

Area nyeri pada endometriosis tidak dapat dibedakan dengan area nyeri yang disebabkan oleh kelainan lain. Namun pada pasien dengan endometriosis, rata-rata mengeluhkan nyeri pada area abdomen yaitu suprapubik, umbilicus, iliaka kanan dan kiri, serta sacrum.^{32,33}

4.5 Jenis nyeri dan lokasi lesi endometriosis

Endometriosis dapat timbul dalam berbagai bentuk di dalam pelvis, termasuk di dalamnya vesikel jernih, lesi merah menyala, lesi berpigmen gelap dengan hemosiderin dan skar putih, yang dapat berkontribusi terhadap nyeri melalui mekanisme yang berbeda-beda. Secara umum, belum ada hubungan yang pasti antara gejala dan perkembangan penyakit, lokasi dan tipe dari endometriosis yang dapat mempengaruhi nyeri pelvis.²⁶



Gambar 4. Hubungan lokasi lesi dengan nyeri endometriosis³⁴

Chapron dkk, menunjukkan bahwa jenis lesi menentukan nyeri. Dismenorea lebih konsisten pada jenis lesi susukan dalam, sementara endometrioma jarang menimbulkan nyeri. Adamson menyatakan sulitnya menentukan derajat endometriosis dari beratnya nyeri. Ukuran lesi menentukan tingkat nyeri pada lesi susukan dalam. Tidak ditemukan korelasi antara derajat endometriosis menurut beberapa klasifikasi dengan tingkat nyeri.



Gambar 5. Hubungan antara ukuran lesi susukan dalam dengan derajat dismenorea³⁵

Perlu diketahui berbagai bentuk endometriosis, yakni endometriosis peritoneum (superfisial), kista endometriosis (endometrioma), dan deep endometriosis (lesi susukan dalam). Lokasi lesi endometriosis akan mempengaruhi gejala klinis yang muncul pada pasien. Endometriosis susukan dalam pada panggul posterior berhubungan dengan keparahan diskezia dibandingkan dengan wanita tanpa endometriosis susukan dalam. Lesi di septum rektovagina berhubungan dengan gejala diskezia dan dyspareunia.¹¹ Vercellini dkk mendapatkan adanya kaitan yang kuat antara lesi pada kavum douglas dengan dyspareunia (OR 2.64, IK 95% 1,68 – 4,24). Korelasi antara stadium dan beratnya gejala hanya didapatkan pada gejala dismenore (rasio odds 1.33, IK 95% 1.04-1.71). Namun keterkaitan antara stadium dengan beratnya gejala hanya marginal dan inkonsisten.²⁶

BAB 5

TATALAKSANA NYERI ENDOMETRIOSIS

5.1 TATALAKSANA KONSERVATIF NYERI ENDOMETRIOSIS

Endometriosis dianggap sebagai penyakit yang bergantung pada estrogen, sehingga salah satu pilihan pengobatan adalah dengan menekan hormon menggunakan obat-obatan untuk mengobatinya.

Saat ini, pil kontrasepsi, progestin, GnRH agonis dan aromatase inhibitor adalah jenis obat-obatan yang sering dipakai dalam tatalaksana medikamentosa endometriosis. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa masing-masing obat tersebut setara dalam pengobatan endometriosis, sehingga jenis obat yang digunakan harus mempertimbangkan preferensi pasien, efek samping, biaya dan ketersediaan obat tersebut.

5.1.1 Pil Kontrasepsi Kombinasi

Cara Kerja

Pil kontrasepsi kombinasi bekerja pada kelainan endometriosis dengan cara menekan LH dan FSH serta mencegah terjadinya ovulasi dengan cara menginduksi munculnya keadaan *pseudo-pregnancy*. Selain itu penggunaan pil kontrasepsi kombinasi juga akan mengurangi aliran menstruasi, desidualisasi implant endometriosis, dan meningkatkan apoptosis pada endometrium eutopik pada wanita dengan endometriosis.^{33,36}

Pemilihan Jenis Pil Kontrasepsi

Penggunaan pil kontrasepsi kombinasi merupakan pilihan yang efektif untuk mengurangi gejala yang ditimbulkan oleh endometriosis. Terapi ini juga aman dan dapat digunakan jangka panjang pada wanita yang tidak ingin memiliki anak dan membutuhkan kontrasepsi.³³

Efektifitas

Cochrane review 2009 menilai pemberian pil kontrasepsi kombinasi dalam pengobatan nyeri terkait endometriosis. Didapatkan hasil dalam follow up 6 bulan tidak ada perbedaan bermakna antara kelompok PKK dengan kelompok GnRH analog



mengenai efektifitas dalam mengobati dismenorea (OR 0.48; IK 0.08 – 2.90) . Hasil yang sama juga didapatkan untuk nyeri yang tidak terkait menstruasi (OR 0.93; IK 0.25-3.53) dan dyspareunia (OR 4.87; IK 0.96-24.65) .³⁷

Evidence Based

Klinisi dapat memberikan kontrasepsi oral kombinasi karena mengurangi dyspareunia, dismenore dan nyeri tidak terkait menstruasi

(Rekomendasi B)

5.1.2 Progestin

Cara kerja

Tidak seperti estrogen, progesteron memiliki efek antimitotik terhadap sel endometrium, sehingga memiliki potensi dalam pengobatan endometriosis. Progestin turunan 19-nortestosteron seperti dienogest memiliki kemampuan untuk menghambat enzim aromatase dan ekspresi COX-2 dan produksi PGE2 pada kultur sel endometriosis. Biopsi percontoh jaringan endometrium dari wanita yang diobati dengan LNG IUS selama 6 bulan menunjukkan ekspresi reseptor estrogen yang berkurang, menurunnya indeks proliferasi sel dan peningkatan ekspresi Fas.³⁸

Pemilihan jenis progestin

Preparat progestin terdapat dalam bentuk preparat oral, injeksi dan LNG-IUS. Selain bentuk, preparat progestin juga dapat dibagi menjadi turunan progesteron alami (didrogesteron, medroksiprogesteron asetat) dan turunan C-19-nortestosteron (noretisteron, linestrenol, desogestrel) .³⁹

Noretindron asetat, 5 sampai 20 mg per hari, efektif pada sebagian besar pasien dalam meredakan dismenorea dan nyeri panggul menahun. Efek samping yang ditimbulkan termasuk nyeri payudara dan perdarahan luruh.⁴⁰ Progestin intramuskular dan subkutan yang diberikan setiap 3 bulan diketahui efektif dalam menekan gejala endometriosis.³⁹ Levonorgestrel 20 mg per hari yang terkandung dalam LNG-IUS akan berefek pada atrofi endometrium dan amenorea pada 60% pasien tanpa menghambat ovulasi.⁴⁰ Didrogesteron 5-10 mg per hari sampai dengan

4 bulan telah diteliti efektif untuk meredakan gejala endometriosis. Penelitian



desogestrel 75 mg per hari diketahui efektif menurunkan skala nyeri panggul (VAS) dibandingkan dengan kontrasepsi oral.⁴¹ Dienogest merupakan progestin selektif yang mengkombinasikan 19-norprogestin dan turunan progesteron sehingga hanya memberikan efek lokal pada jaringan endometrium. Tidak seperti agen 19-norprogestin lainnya, dienogest memiliki efek androgenik yang rendah, bahkan memiliki efek antiandrogenik yang menguntungkan sehingga hanya memberikan efek yang minimal terhadap perubahan kadar lemak dan karbohidrat.⁴²

Tabel 5.1 Sifat dienogest berdasarkan strukturnya

Menyerupai turunan testosteron	Menyerupai turunan progesteron	Sifat khas dienogest
Tidak ada akumulasi (waktu paruh $\pm$ 10 jam)	Tidak memiliki efek terhadap kardiovaskular dan metabolik	Tidak mengganggu protein pembawa hormon
Memiliki efek transformasi endometrium yang kuat	Mempertahankan kadar estradiol antara 30 - 50 pg/ml	Kadar hormon bebas berkisar 10%
Ketersediaan hayati yang tinggi (> 90%)	Memiliki aktivitas anti androgen Tidak memiliki efek mineralokortikoid	Menekan estradiol secara langsung (moderate)

Tabel 5.2 Aktivitas biologis progesterone dan progestogen

Progestogen	Anti Estrogenic	Estrogenic	Androgenic	Anti Androgenic	Glucocorticoid	Anti Mineralocorticoid
Progesterone	+	TE	TE	±	+	+
Dydrogesterone	+	TE	TE	±	-	±
17 α -OH ^b derivatives						
Cyproterone acetate	+	TE	TE	++	+	-
MPA	+	TE	±	TE	+	-
Spironolactone derivatives						
Drospirenone		TE	TE	+	-	+
19-Nortestosterone derivatives						
Norethisterone	+	+	+	TE	-	-
Levonorgestrel	+	TE	+	TE	-	-
Dienogest	±	±	TE	+	-	-

* TE, Tidak ada Efek, ± tidak memberikan efek atau efek ringan, + memberikan efek sedang, ++ memberikan efek yang kuat

**17 α -OH, 17-hydroxyprogesterone derivatives

Pemilihan jenis progestin yang digunakan harus mempertimbangkan efek androgenik, efek antimineralokortikoid dan efek glukokortikoid (lihat tabel di atas).

Efektifitas

Review sistematis Cochrane melakukan kajian mengenai efektifitas progestin atau anti progestin dalam pengobatan nyeri akibat endometriosis. Kajian ini meliputi 2 RCT yang membandingkan progestin dengan placebo dan 8 penelitian yang membandingkan dengan pengobatan lainnya. Dari penelitian yang membandingkan dengan placebo, satu penelitian memberikan hasil yang bermakna namun penelitian kedua tidak memberikan hasil yang bermakna.⁴³

Dienogest dengan dosis harian 2mg telah dibuktikan bermakna dalam mengurangi nyeri pelvik dan nyeri haid yang terkait endometriosis. Dienogest juga setara dengan GnRH agonis dalam pengobatan nyeri endometriosis.⁴⁰

Terdapat tiga penelitian yang menilai efek penggunaan LNG IUS terhadap gejala terkait endometriosis. Penelitian pertama oleh Petta dkk membandingkan

LNG IUS dengan leuprolide asetat. Didapatkan penurunan bermakna skor VAS setelah 6 bulan pada kedua kelompok dan tidak ada perbedaan antar kelompok tersebut. Penelitian kedua oleh Gomes dkk menilai efek LNG IUS pada stadium ASRM yang menemukan penurunan yang bermakna skor nyeri pelvik setelah 6 bulan dan tidak ada perbedaan antara LNG IUS dengan leuprolide asetat. Ferreira dkk pada 2010 juga mendapatkan penurunan skor nyeri dan tidak ada perbedaan antar LNG IUS dengan GnRH analog.¹¹

Evidence Based

Klinisi direkomendasikan menggunakan progestin (DMPA, MPA, dienogest, cyproterone asetat) sebagai salah satu pilihan untuk mengurangi nyeri akibat endometriosis

(Rekomendasi A)

LNG IUS juga dapat menjadi pilihan dalam mengurangi nyeri terkait endometriosis

(Rekomendasi A)

Dalam pemilihan preparat progestin, klinisi harus mempertimbangkan profil efek samping masing-masing preparat tersebut

5.1.3 Agonis GnRH

Cara kerja

Pajanan GnRH yang terus menerus ke hipofisis akan mengakibatkan down-regulation reseptor GnRH yang akan mengakibatkan berkurangnya sensitifitas kelenjar hipofisis. Kondisi ini akan mengakibatkan keadaan hipogonadotropin hipogonadisme yang akan mempengaruhi lesi endometriosis yang sudah ada. Amenore yang timbul akibat kondisi tersebut akan mencegah pembentukan lesi baru.³⁸ GnRH juga akan meningkatkan apoptosis susunan endometriosis. Selain itu GnRH bekerja langsung pada jaringan endometriosis. Hal ini dibuktikan dengan adanya reseptor GnRH pada endometrium ektopik. Kadar mRNA reseptor estrogen ($ER\alpha$) menurun pada endometriosis setelah terapi jangka panjang. GnRH juga menurunkan VEGF yang merupakan faktor angiogenik yang berperan untuk mempertahankan pertumbuhan



endometriosis. Interleukin 1A (IL-1A) merupakan faktor imunologi yang berperan melindungi sel dari apoptosis.⁴⁴

Efektifitas

Review Cochrane tahun 2010 membandingkan pemberian GnRH analog dalam mengobati nyeri yang terkait endometriosis. Hasil menunjukkan bahwa GnRH analog lebih efektif dibandingkan placebo, namun tidak lebih baik bila dibandingkan dengan LNG-IUS atau danazol oral. Tidak ada perbedaan efektifitas bila GnRH analog diberikan intramuskuler, sub kutan atau intranasal.⁴⁵

Karena efek pemberian GnRH analog adalah efek hipoestrogenik, maka diperlukan pemberian estrogen sebagai terapi *add back*. Hal ini didasari bahwa kadar estrogen yang diperlukan untuk melindungi tulang, fungsi kognitif dan mengatasi gejala defisiensi estrogen lainnya lebih rendah dibandingkan kadar yang akan mengaktifasi jaringan endometriosis. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa terapi add back ini tidak mengurangi efektifitas GnRH analog.¹¹ Pada pemberian GnRH analog dengan terapi add back estrogen dan progestogen selama 6 bulan, densitas mineral tulang lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian GnRH saja.¹⁵

Evidence Based

Klinisi dapat menggunakan GnRH analog (nafarelin, leuprolid, buserelin, goserelin atau triptorelin) sebagai salah satu pilihan dalam mengurangi nyeri akibat endometriosis.

(Rekomendasi A)

Klinisi dapat memberikan terapi hormone add-back saat memulai terapi GnRH analog untuk mencegah hilangnya massa tulang dan timbulnya gejala hipoestrogenik. Pemberian terapi add back tidak mengurangi efek pengobatan nyeri.

(Rekomendasi A)

Tabel 5.3 Beberapa contoh obat Agonis GnRH

No	Nama Generik	Dosis	Nama Dagang
1	Leuprolide Asetat/Leuproreline	3,75 mg	Lupron, Tapros, Endrolin
2	Gosereline Asetat	3,6 mg, 10,8 mg	Zuladex
3	Nafarelin Asetat		Synarel

5.1.4 Danazol

Cara kerja

Danazol adalah androgen sintetik dan merupakan derivate 17α -ethynyl testosterone. Danazol mempunyai beberapa mekanisme kerja diantaranya menginduksi amenorea melalui supresi terhadap aksis Hipotalamus-Pituitari-Ovarium (HPO), inhibisi steroidogenesis ovarium dan mencegah proliferasi endometrium dengan mengikat reseptor androgen dan progesteron pada endometrium dan implan endometriosis. Cara kerja lainnya termasuk menurunkan produksi *High Density Lipoprotein* (HDL), penurunan produksi *Steroid Hormone Binding Globulin* (SHBG) di hati, dan menggeser posisi testosteron dari SHBG menyebabkan peningkatan konsentrasi testosteron bebas. Atrofi dari endometrium dan implan endometriosis terjadi sebagai konsekuensi dari kadar estrogen yang rendah dan androgen yang tinggi.^{38, 46, 47}

Efektifitas

Pemberian danazol mempunyai efek yang sebanding dengan GnRH analog dalam mengurangi nyeri setelah pembedahan endometriosis stadium III dan IV.³⁸ Cochrane Review tahun 2009 melakukan kajian terhadap 5 penelitian yang membandingkan danazol 3x200 mg dengan MPA oral 100 mg/hari dan plasebo. Didapatkan perbaikan nyeri pasca pengobatan 6 bulan (weighted mean difference - 5,7) dan efek tersebut menetap hingga 6 bulan pasca penghentian pengobatan (weighted mean difference -7,5).⁴⁶

Peningkatan berat badan, jerawat, nyeri kepala, perubahan distribusi kolesterol, gangguan fungsi hati, atrofi vagina, perubahan endometrium dan siklus



haid merupakan efek samping yang dapat timbul pada penggunaan oral.³⁸

Bhattacharya melakukan penelitian prospektif yang menilai pemberian danazol vaginal untuk mengobati nyeri terkait endometriosis. Follow up 6 bulan pasca pengobatan didapatkan penurunan bermakna dismenorea, dyspareunia dan nyeri pelvik ($p < 0,001$). Tidak didapatkan perubahan pada profil lipid dan fungsi hati pasca pengobatan 6 bulan.⁴⁸

Evidence Based (Rekomendasi)

Danazol dan gestrinon sebaiknya tidak digunakan, kecuali pada wanita yang sudah dalam pengobatan dan tidak timbul efek samping terhadapnya atau apabila terapi lain sudah terbukti tidak efektif **(Rekomendasi kuat)**⁴⁹

5.1.5 Aromatase inhibitor

Cara Kerja

Beberapa penelitian menunjukkan potensi mitogenik estradiol yang mendorong pertumbuhan dan proses inflamasi di 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 penting enzim aromatase dan estrogen lokal pada endometriosis, maka aromatase inhibitor dipikirkan menjadi pilihan terapi yang potensial pada pasien dengan endometriosis.⁵⁰

Efek Samping

Efek samping relatif ringan seperti nyeri kepala ringan, nyeri sendi, mual dan diare. Dibandingkan dengan penggunaan GnRH analog, keluhan hot flushes lebih ringan dan lebih jarang. Penggunaan jangka panjang dapat meningkatkan risiko osteopenia, osteoporosis dan fraktur. Data jangka panjang didapat dari wanita yang diobati karena kanker payudara, dimana ditemukan kejadian fraktur berkisar dari 2,5 hingga 11 persen.⁵⁰



Efektifitas

Dua kajian sistematis menilai potensi menggunakan aromatase inhibitor pada nyeri akibat endometriosis. Kajian pertama oleh Patwardhan dkk pada tahun 2008 menilai 5 penelitian dimana 4 penelitian menunjukkan efek yang signifikan pemberian aromatase inhibitor terhadap nyeri terkait endometriosis. Namun kajian ini hanya mendapatkan penelitian dengan jumlah kasus yang sedikit dan hanya satu uji klinis acak.¹¹ Ferero dkk pada 2010 melakukan kajian sistematis yang menilai 7 penelitian pengobatan danazol pada endometriosis. Didapatkan hasil letrozol oral yang dikombinasi dengan noretisteron asetat atau desogestrel, anastrozol vaginal supositoria 250 ug/hari atau oral 1mg/hari dengan kombinasi pil kontrasepsi kombinasi memberikan hasil penurunan bermakna nyeri terkait endometriosis pada wanita pra-menopause.¹¹

Evidence Based (Rekomendasi)

Pada wanita dengan endometriosis rektovagina yang tidak berhasil dengan terapi medis lain atau pembedahan, klinisi dapat mempertimbangkan pemberian aromatase inhibitor yang dikombinasikan dengan progestin, pil kontrasepsi kombinasi atau GnRH analog.

(Rekomendasi B)

5.1.6 Anti prostaglandin

Cara kerja

Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan kadar prostaglandin di cairan peritoneum dan lesi endometriosis pada wanita dengan endometriosis. Sehingga di obat anti inflamasi non steroid banyak digunakan dalam penatalaksanaan nyeri terkait endometriosis.

Efektifitas

Cobelis dkk melakukan uji klinis penggunaan penghambat COX-2 (rofecoxib) dibandingkan dengan kontrol selama 6 bulan pada 28 pasien. Didapatkan penurunan yang bermakna pada dismenore, dyspareunia dan nyeri pelvik kronik setelah pengobatan 6 bulan dibandingkan dengan placebo ($p < 0.001$).⁵¹



Allen dkk melakukan review sistematis mengenai peran antiinflamasi non steroid dalam mengurangi nyeri terkait endometriosis. Disimpulkan bahwa masih belum cukup bukti yang menunjukkan OAINS efektif dalam pengobatan nyeri terkait endometriosis.¹¹

Evidence Based (Rekomendasi)

Klinisi dapat mempertimbangkan penggunaan obat antiinflamasi non steroid atau analgetik lain untuk mengurangi nyeri terkait endometriosis

5.2 TATALAKSANA BEDAH NYERI ENDOMETRIOSIS

5.2.1 LUNA pada nyeri karena endometriosis

Prosedur LUNA pada laparoskopi

Prosedur ini adalah prosedur 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.⁵²

Mekanisme LUNA dalam menekan nyeri karena endometriosis

Dengan pembedahan ini diharapkan terputusnya saraf sensoris sehingga nyeri akan berkurang.⁵³

Efektivitas LUNA dalam menekan nyeri karena endometriosis

Cochrane review tahun 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).⁵³

Evidence based penggunaan LUNA dalam menekan nyeri karena endometriosis

Klinisi sebaiknya tidak melakukan LUNA sebagai prosedur tambahan pembedahan konservatif dalam menangani nyeri terkait endometriosis

(Rekomendasi A)

5.2.2 Laparoscopi *pre-sacral neurectomy* pada nyeri karena endometriosis

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 sacrum. Prosedur bedah PSN adalah melakukan eksisi jaringan saraf antara peritoneum dan periosteum sebanyak paling tidak 2 cm.⁵⁴

Mekanisme *pre-sacral neurectomy* dalam menekan nyeri karena endometriosis

PSN akan memutus saraf sensorik, dan melibatkan pemutusan jalur persarafan yang lebih banyak dibandingkan LUNA.⁵³

Efektivitas *pre-sacral neurectomy* dalam menekan nyeri karena endometriosis

Cochrane review 2010 oleh Proctor menilai presacral 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 (OR 3.14, IK 95% 1.59-6.21).⁵³

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 urgency dan dua wanita tidak merasakan nyeri pada persalinan (OR 14.6, IK 95% 5.0-42.2).⁵³

Evidence based penggunaan *pre-sacral neurectomy* dalam menekan nyeri karena endometriosis



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

Prosedur eksisi lesi endometriosis susukan dalam

Endometriosis susukan dalam didefinisikan sebagai massa padat yang terletak lebih dari 5 mm di dalam peritoneum.⁵⁵ Endometriosis susukan dalam dapat mengenai ligamentum sakrouterina, dinding pelvis, septum rektovagina, vagina, usus, kandung kemih atau ureter.¹¹

Letak dari lesi endometriosis susukan dalam akan mempengaruhi langkah pembedahan yang dilakukan. Ligamentum sakrouterina merupakan lokasi paling sering, didapatkan pada 83 persen kasus. Bila ditemukan lesi tindakan eksisi sudah mencukupi. Namun apabila lesi didapatkan pada kedua sisi ligamentum sakrouterina, 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. Teknik shaving bertujuan untuk melakukan reseksi lesi pada serosa atau hingga tunika muskularis.⁵⁶

Mekanisme eksisi lesi endometriosis susukan 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.

Efektivitas eksisi lesi endometriosis susukan dalam dalam menekan nyeri karena endometriosis

Kajian sistematis Meuleman dkk menilai 49 artikel mengenai pembedahan endometriosis susukan dalam. Didapatkan perbaikan nyeri dan kualitas hidup, angka komplikasi sekitar 5-25 persen dan angka rekurensi 5-25 persen. Namun sebagian besar data didapatkan secara retrospektif dengan disain penelitian yang tidak seragam.¹¹ De Cicco dkk melakukan kajian sistematis 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%.
55

Pembedahan untuk endometriosis susukan dalam cukup efektif namun berkaitan dengan angka komplikasi yang signifikan. Angka komplikasi intraoperatif adalah 2,1 % dan angka total komplikasi pasca operasi 13,9%.¹¹

Evidence based eksisi lesi endometriosis susukan dalam dalam menekan nyeri karena endometriosis

Klinisi dapat mempertimbangkan pembedahan untuk mengangkat endometriosis susukan dalam, karena mengurangi nyeri dan memperbaiki kualitas hidup

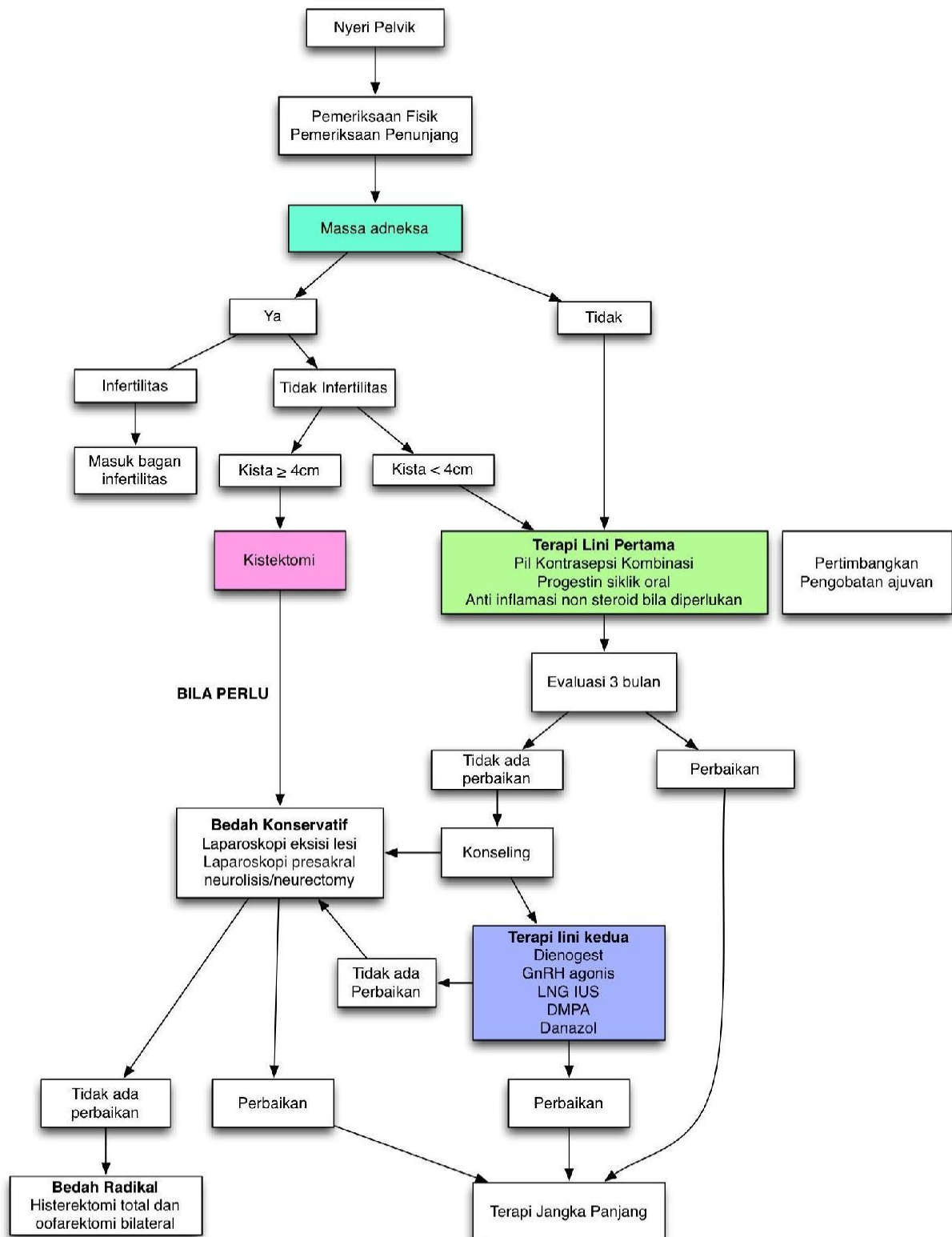
(Rekomendasi B)

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

Tabel 5.4 Pengobatan terkini untuk nyeri terkait endometriosis (diadaptasi dari Stratton dan Berkley) ⁵⁷

Analgetik		Termasuk OAINS dan opiate OAINS akan mengurangi dismenore Efikasi analgetik tidak dinilai pada penelitian yang melibatkan hormon atau pembedahan
Hormon	Obat yang jelas mengurangi Nyeri	Progestogen Rute pemberian oral (misal: dienogest), injeksi, IUD
		Agonis GnRH
		Danazol
		Pil Kontrasepsi Kombinasi - Rute pemberian oral, transvaginal dan transkutan
		Aromatase inhibitor Hanya digunakan kombinasi dengan kontrasepsi oral
		Antiprogestin Efektif pada penelitian kecil
	Obat yang tidak efektif	SERM
Pembedahan	Efektif dalam jangka pendek	
	Rekurensi yang tinggi dapat disebabkan oleh	Remodelling SSP Pengangkatan lesi yang tidak komplit karena keterampilan, tidak terdeteksinya lesi
	Disain penelitian pembedahan yang sulit yang disebabkan oleh	Kebutuhan mengobati nyeri yang rekuren Pengobatan analgetik, hormonal dan alternatif yang tidak dilaporkan Penegakan diagnosis yang tidak standar Penanganan lesi dan nyeri yang tidak standar Belum dipahami peranan perlekatan akibat pembedahan terhadap rekurensi nyeri

ALUR TATALAKSANA NYERI PADA ENDOMETRIOSIS



Gambar 6. Alur Tatalaksana Nyeri Pada Endometriosis

Daftar Pustaka

1. Giudice L, Kao L. Endometriosis. *Lancet*. 2004;364(1789).
2. Comiter C. Endometriosis of the urinary tract. *Urol Clin North Am*. 2002;29(625).
3. Marchino G, Gennarelli G, Enria R, et al. Laparoscopic visualization with histologic confirmation represents the best available option to date in the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2005;84:38.
4. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod*. 2005 20(10):2698.
5. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 1997;24(2):235-58. Epub 1997/06/01.
6. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod*. 1991;6(4):544-9. Epub 1991/04/01.
7. Moen MH, Schei B. Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1997;76(6):559-62. Epub 1997/07/01.
8. Eskenazi B, Warner M, Bonsignore L, Olive D, Samuels S, Vercellini P. Validation study of nonsurgical diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril*. 2001;76(5):929-35. Epub 2001/11/13.
9. Balasch J, Creus M, Fabregues F, Carmona F, Ordi J, Martinez-Roman S, et al. Visible and non-visible endometriosis at laparoscopy in fertile and infertile women and in patients with chronic pelvic pain: a prospective study. *Hum Reprod*. 1996;11(2):387-91. Epub 1996/02/01.
10. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d'Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, 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 e8. Epub 2011/07/02.
11. ESHRE. Management of women with endometriosis. 2013.
12. Bellelis P, Dias JA, Jr., Podgaec S, Gonzales M, Baracat EC, Abrao MS. Epidemiological and clinical aspects of pelvic endometriosis-a case series. *Revista da Associacao Medica Brasileira* (1992). 2010;56(4):467-71. Epub 2010/09/14.
13. Chandramouleeswari K, Anita S, Shivali B. Endometriosis of sigmoid Colon mimicking colon cancer: A case report. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2012;6(7):1308.
14. Katsikogiannis N, Tsaroucha A, Dimakis K, Sivridis E, Simopoulos C. Rectal endometriosis causing colonic obstruction and concurrent endometriosis of the appendix: a case report. *Journal of medical case reports*. 2011;5.
15. RCOG. The investigation and management of endometriosis. Green-top Guideline. 2008;24:1-14.
16. Ashraf A, Ibrahim A. Role of some biomarkers in chronic pelvic pain for early detection of endometriosis in infertile women. *Fertility and Sterility*. 2012.
17. Medicine ASFR. Revised American Society for Reproductive Medicine Classification of Endometriosis. *Fertil Steril*. 1996;67:817.
18. Haas D, Chvatal R, Habelsberger A, Wurm P, Schimetta W, Oppelt P. Comparison of revised American Fertility Society and ENZIAN staging: a critical

evaluation of classifications of endometriosis on the basis of our patient population. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1574.

19. Howard FM. Endometriosis and Mechanisms of Pelvic Pain. *The Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2009;16:540-50.
20. IASP.Taxonomy. 2012 [updated 22 May 2012; cited 2013 June 10].
21. Hiferi Cabang Manado.
22. Fields H. Pain. McGraw-Hill. 1987;32.
23. Whittink H, Goudas L, Strassels S, al E. Outcome measurements in pain medicine. In: Warfield CA. *Principles and Practice of Pain Management*: McGraw-Hill; 2004.
24. Vincent K, Kennedy S, Stratton P. Pain scoring in endometriosis: entry criteria and outcome measures for clinical trials. Report from the Art and Science of Endometriosis meeting. *Fertil Steril*. 2010;93(1):62-7.
25. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update*. 2005;11(6):595.
26. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani P. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Human Reproduction*. 2007;22(1):266-71.
27. Tokushige N, Markham R, Russell P, Fraser IS. Nerve fibres in peritoneal endometriosis. *Hum Reprod*. 2006;21(11):3001-7. Epub 2006/09/05.
28. Tulandi T, Felemban A, Chen M. Nerve fibers and histopathology of endometriosis-harboring peritoneum. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2001;8(1):95-8.
29. Anaf V, Chapron C, El Nakadi I, De Moor V, Simonart T, Noel JC. Pain, mast cells, and nerves in peritoneal, ovarian, and deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2006;86(5):1336-43. Epub 2006/09/30.
30. Bajaj P, 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. Epub 2003/11/19.
31. As-Sanie S, Harris RE, Napadow V, Kim J, Neshewat G, Kairys A, 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. Epub 2012/03/06.
32. Karen Ballard PD, Hazel Lane BS, Gernot Hudelist MDS, Saikat Banerjee MBBS, Jeremy Wright MBBS. Can spesific pain symtoms help in the diagnosis of endometriosis? A cohort study of women with chronic pelvic pain. *Fertility and Sterility*. 2010;94:20-7.
33. Berek JS. *Berek and novak's Gynecology*: Lippincott Williams and Wilkins; 2007.
34. Relationship between stage, site and morphological characteristics of pelvic endometriosis and pain. *Hum Reprod*. 2001;16(12):2668-71. Epub 2001/12/01.
35. Chapron C, al e. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of the disease. *Hum Reprod*. 2007;18(4):760-6.
36. Tairney R, Prentice A. The medical management of endometriosis. Review in *Gynaecological Practice*. 2002;2:91-8.



37. Davis L, Kennedy S, Moore J, Prentice A. Oral contraceptives for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007. 2009(3).
38. Soares SR, Martinez-Varea A, Hidalgo-Mora JJ, Pellicer A. Pharmacologic therapies in endometriosis: a systematic review. *Fertility and Sterility*. 2012;98:529-55.
39. Schweppe KW. The place of dydrogesterone in the treatment of endometriosis and adenomyosis. *Maturitas*. 2009;65 Suppl 1:S23-7. Epub 2009/12/01.
40. Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS. Endometriosis : Diagnosis and Management. SOGC Practice Guideline. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2010;32(7):S1-S28.
41. Razzi S, Luisi S, Ferretti C, Calonaci F, Gabbanini M, Mazzini M, et al. Use of a progestogen only preparation containing desogestrel in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for endometriosis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2007;135(2):188-90. Epub 2006/09/12.
42. Schindler AE. Dienogest in long-term treatment of endometriosis. *International journal of women's health*. 2011;3:175-84. Epub 2011/07/28.
43. Brown J, Kives S, Akhtar M. Progestagens and anti-progestagens for pain associated with endometriosis. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2012;3:CD002122. Epub 2012/03/16.
44. Batzer FR. GnRH analogs: options for endometriosis-associated pain treatment. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2006;13(6):539-45. Epub 2006/11/14.
45. Brown J, Pan A, Hart RJ. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2010(12):CD008475. Epub 2010/12/15.
46. Selak V, Farquhar C, Prentice A, Singla A. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2007(4):CD000068. Epub 2007/10/19.
47. 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.
48. Bhattacharya SM, 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. Epub 2011/09/23.
49. Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. *Hum Reprod*. 2013;28(6):1552-68. Epub 2013/03/27.
50. Pavone ME, Bulun SE. Aromatase for the treatment of endometriosis. *Fertility and Sterility*. 2012;98(6):1370-9.
51. Cobellis L, Razzi S, Simone SD, Sartini A, Fava A, Danero S, et al. The treatment with a COX-2 specific inhibitor is effective in the management of pain related to endometriosis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2004;116:100-2.
52. Nassif J, Mattar S, Abu Musa A, Eid A. Endometriosis and cancer: what do we know? *Minerva ginecologica*. 2013;65(2):167-79. Epub 2013/04/20.

53. 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(4).
54. Nassif J, Trompoukis P, Barata S, Furtado A, Gabriel B, Wattiez A. Management of deep endometriosis. Reproductive Biomedicine Online. 2011;23:25-33.
55. DeCicco C, Corona R, Schonman R, Mailova K, Ussia A, Koninckx P. Bowel resection for deep endometriosis: a systematic review. BJOG. 2011;118:285-91.
56. Wattiez A, Puga M, Albornoz J, Faller E. Surgical strategy in endometriosis. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2013;27:381-92.
57. Stratton P, Berkley KJ. Chronic pelvic pain and endometriosis: translational evidence of the relationship and implications. Hum Reprod Update. 2011;17(3):327-46. Epub 2010/11/26.