

Endometriosis Rekurens

¹Rusnaldi, ²Putri Tamara Dasantos

^{1,2}Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh
*Email: rusnaldi20@yahoo.com

Abstrak. Endometriosis rekurens merupakan kekambuhan endometriosis dengan manifestasi nyeri, secara klinis atau pemeriksaan ultrasonografi ditemukan adanya lesi endometriotik dan peningkatan berulang dari marker CA 125 setelah operasi. Atau beberapa peneliti menyatakan bahwa endometriosis rekurens berdasarkan pada adanya bukti kekambuhan yang ditemukan pada saat operasi berulang dilakukan. Endometriosis rekurens ditemukan dengan insiden rata-rata sekitar 20% pada 2 tahun pertama setelah operasi dan mencapai angka 50% pada 5 tahun berikutnya. Endometriosis rekurens meningkat dari waktu ke waktu dengan angka insiden kekambuhan yang bervariasi yang tergantung pada banyak faktor. Insiden endometriosis rekurens tergantung pada tipe lesi endometriosis, stadium, keterampilan ahli bedah dan teknik operasi serta dosis dan durasi pengobatan pasca operasi. Untuk itu sangat diperlukan pengobatan secara teratur dan berkepanjangan setelah pasien menjalani operasi bedah untuk mencegah endometriosis rekurens. Sehingga endometriosis rekurens saat ini telah menjadi perhatian para klinisi dan memerlukan penanganan yang optimal dan komprehensif.

Kata kunci: Endometriosis Rekurens, Insiden, Penatalaksanaan

Abstract. Recurrence endometriosis is defined as endometriosis with painful symptoms, endometriotic lesions, and recurring elevations of the CA 125 marker after surgery was discovered clinically or ultrasonographically. Alternatively, other researchers claim that endometriosis recurs based on evidence of recurrence discovered through repeated surgery. Recurrent endometriosis is diagnosed at a rate of about 20% in the first two years after surgery, increasing to 50% in the next five years. Recurrent endometriosis becomes more common over time, with the rate of recurrence varying depending on a variety of circumstances. Recurrent endometriosis is determined by the type of endometrial lesion, stage, surgeon skill and surgical method, as well as the dose and length of postoperative treatment. For this reason, to avoid recurring endometriosis, the patient must receive consistent and long-term care after surgery. As a result, recurring endometriosis has become a source of concern for clinicians, necessitating the most effective and complete therapy.

Keywords: Recurrent Endometriosis, Incidence, Management

Pendahuluan

Endometriosis merupakan penyakit ginekologi dimana jaringan dan stroma endometrium didapatkan secara abnormal diluar rongga rahim yang tergantung estrogen dan bersifat inflamasi. Endometriosis dalam bentuk kista endometriosis atau endometrioma merupakan jenis kista ovarium yang paling sering ditemukan di ovarium dan merupakan penyebab umum dari penyakit ginekologi. Endometriosis menimbulkan manifestasi kronis berupa nyeri pelvis kronis, dispareunia, dismenorea dan infertilitas. Kista endometriosis atau endometrioma dapat dideteksi dengan USG transvaginal berupa gambaran *ground-glass*, difus, *echogenic* dan *hypoechoic*.¹

Endometriosis rekurens dalam bentuk endometrioma menjadi perhatian dan sering menjadi penyebab intervensi bedah dan medis. Reseksi laparoskopik telah diusulkan sebagai *gold standar* pengobatan untuk endometrioma dan gejala terkait. Kekambuhan setelah pembedahan terjadi karena pertumbuhan kembali *in situ* dari lesi endometriotik residual atau sel yang tidak sepenuhnya berhasil dihilangkan dalam pembedahan, pertumbuhan endometriosis mikroskopis yang tidak terdeteksi pada pembedahan, atau perkembangan lesi *de novo*, atau kombinasi dari semuanya.²

Tingkat kekambuhan yang relatif tinggi dari endometrioma sekitar 20% pada 2 tahun pertama setelah operasi dan mencapai angka 50% pada 5 tahun berikutnya masa tindak lanjut. Insidensi ini mungkin diremehkan karena tidak memperhitungkan pasien yang memiliki endometrioma berulang tetapi tidak menunjukkan gejala dan tidak ada pengobatan lebih lanjut. Selain itu, beberapa penelitian telah menunjukkan efek

terapi medis pada endometrioma dan beberapa telah menemukan bahwa perawatan medis saja tidak memadai. Berdasarkan penelitian Donnez et al menyarankan bahwa endometrioma sama dengan atau lebih besar dari 3 cm tidak merespon dengan baik terhadap terapi medis.³

Definisi

Endometriosis atau endometrioma rekuren merupakan kekambuhan endometriosis dengan manifestasi nyeri, secara klinis atau pemeriksaan ultrasonografi ditemukan adanya lesi endometriotik dan peningkatan berulang dari marker CA 125 setelah operasi. Atau beberapa peneliti menyatakan bahwa endometriosis rekuren berdasarkan pada adanya bukti kekambuhan yang ditemukan pada saat operasi berulang dilakukan.⁴

Etiologi dan faktor risiko

Penyebab kekambuhan pada endometrioma tidak pasti. Kekambuhan dapat terjadi karena pertumbuhan kembali lesi endometriotik residual yang tidak sepenuhnya dihapus dalam operasi, pertumbuhan endometriosis mikroskopis tidak terdeteksi pada operasi atau perkembangan lesi de-novo atau kombinasinya kondisi. Setelah operasi, diperkirakan 40-45% risiko kekambuhan gejala, meningkatkan kemungkinan operasi ulang atau opsi yang lebih radikal seperti histerektomi.

Beberapa faktor risiko telah dievaluasi untuk memprediksi kekambuhan setelah kistektomi. Usia yang lebih muda, riwayat operasi endometriosis, keterlibatan ovarium bilateral, nodularitas pada Douglas, penyakit stadium lanjut pada operasi awal, revised American Society of Reproductive Medicine (rASRM), kelengkapan operasi pertama dan riwayat perawatan medis adalah beberapa risiko yang dievaluasi faktor peningkatan kekambuhan.⁵

Patofisiologi

Mekanisme terjadinya endometrioma rekuren kemungkinan karena lesi berulang yang berasal dari lesi sisa atau sel de novo yang datang melalui perdarahan retrograde. Beberapa studi menunjukkan bahwa risiko kekambuhan meningkat jika lesi tidak sepenuhnya dihilangkan pada operasi awal dan cenderung muncul di lokasi yang sama. Pendekatan bedah juga mengesankan risiko kambuh. Berdasarkan tinjauan Cochrane termasuk eksisi endometrioma melebihi 3 cm lebih unggul daripada ablasi kista bipolar dinding dalam hal kekambuhan baik endometrioma atau nyeri.⁶

Faktor imunologis mungkin juga berperan pada kekambuhan endometriosis. Keberadaan yang lebih tinggi sel pembunuh alami CD15a-positif di kedua peritoneum cairan dan darah tepi pada wanita dengan endometriosis ditunjukkan sebelumnya. Bahkan setelah perawatan dengan operasi atau perawatan medis, mereka tidak cenderung menurun yang mungkin mempertahankan inflamasi lingkungan untuk kekambuhan. Selain itu, COX-2 adalah enzim pembatas Diakcepatan pada prostaglandin (PG) sintesis dan memainkan peran penting dalam peradangan dan proliferasi terkait dengan endometriosis.⁶

NF-κB tampaknya memiliki peran penting pada patogenesis endometriosis dan biomarker yang menjanjikan untuk mengidentifikasi pasien yang memiliki risiko tinggi kekambuhan pada endometriosis.⁶

Diagnosis

Secara umum, pasien dengan gejala endometriosis sering adalah wanita nulipara usia reproduksi dengan keluhan utama menstruasi berat atau nyeri. Periode mereka akan sering berlangsung lebih lama dari tujuh hari. Mereka mungkin mengeluh nyeri panggul kronis, nyeri saat berhubungan seksual, atau buang air besar. Periode mereka biasanya teratur, meskipun mereka mungkin memiliki siklus menstruasi yang lebih pendek (kurang dari 27 hari). Timbulnya rasa sakit untuk pasien ini biasanya 2-3 hari sebelum permulaan menstruasi mereka, dan rasa sakit biasanya mulai hilang beberapa hari setelah menstruasi mereka dimulai.¹

Sekitar 25% pasien endometriosis asimtomatik, sehingga diketahui secara incidental saat melakukan prosedur tertentu. Karakteristik gejala tidak berhubungan dengan ukuran dan penyebaran endometriosis. Akan tetapi berhubungan dengan adanya kista yang terbentuk. Lesi dengan kedalaman lebih dari 5 mm menyebabkan nyeri, dismenore, dan dispareunia. Beberapa gejala endometriosis adalah sebagai berikut^{1,7}:

- a. Dismenorea
 - b. Menstruasi abnormal
 - c. Infertilitas
 - d. Dispareunia
 - e. Nyeri kornik pelvis
 - f. Nyeri abdomen
 - g. Gejala lain seperti gangguan pada miksi, defekasi, hemoptysis, dan perdarahan serta nyeri yang berulang.
- Endometrioma rekurens sekitar 24% pasien tidak memiliki gejala dan nyeri atau infertilitas pada 76% pasien. Namun dalam menegakkan recurrent endometrioma dipertimbangkan jika pasien terdapat dua dari kriteria berikut^{8,9}:

- a. Gejala kambuh,
- b. Massa adneksa muncul kembali,
- c. Kadar ca125 serum lebih tinggi dari normal, dan d. Temuan ultrasound sesuai dengan kekambuhan.

Kekambuhan nyeri didefinisikan atas dasar pasca operasi Skor nyeri VAS lebih dari 5 pada wanita dengan nyeri pra operasi gejala. Recurrent endometrioma ovarium adalah didefinisikan sebagai adanya kista dengan aspek khas, seperti dideteksi dengan ultrasonografi transvaginal, ditandai dengan kista echo bulat, homogen, hypoechoic, tingkat rendah atau dengan trabekulasi heterogen internal tipis, dengan atau tanpa septa internal, tidak ada atau buruknya vaskularisasi kapsul, dan septa. Ketika kista tidak dapat dibedakan dari kista corpus luteum sementara atau kista hemoragik, diagnosis kekambuhan dibuat hanya ketika kista bertahan setelah siklus menstruasi berturut-turut.¹⁰

Pemeriksaan penunjang pada endometrioma antara lain:¹¹

1. Marker serum
 - a. Ca 125 : peningkatan kadar Ca 125 tidak spesifik untuk endometriosis, tetapi pada endometriosis yang berat, marker ini dapat mengalami peningkatan sehingga dapat digunakan sebagai evaluasi terapi.
 - b. *Monocyte Chemotactic Protein* (MCP-1) : Peningkatan MCP-1 di cairan peritoneum menunjukkan endometriosis.
2. Radiologi
 - a. Ultrasonografi (USG) : USG transvagina dan endorektal dinilai lebih sensitif untuk menilai endometrioma dan endometriosis rektosigmoid
 - b. Magnetic Resonance Imaging : berguna pada endometriosis dengan infiltrasi yang dalam
 - c. Computed tomography (CT)
 - d. Laparoscopy : merupakan *gold standard* untuk menegakkan diagnosis endometriosis
 - e. Biopsi : pemeriksaan histopatologi dilakukan pada jaringan yang telah dieksisi.

Tatalaksana

Endometriosis merupakan penyakit kronis, sehingga pencegahan sekunder dengan perawatan medis setelah operasi diperlukan. Tujuan terapi medis adalah untuk menginduksi keadaan hipoestrogenik dengan menghindari pertumbuhan kembali fokus endometriotik. Berbagai macam jenis dan dosis obat telah diusulkan dan dievaluasi. Jenis dan waktu perawatan medis pasca operasi sangat menentukan untuk menekan tingkat kekambuhan.¹²

Pengobatan standar untuk endometrioma rekurens belum ditetapkan dan kekambuhan endometrioma sering memerlukan operasi berulang, yang menurunkan cadangan ovarium dan meningkatkan risiko kegagalan ovarium. Berdasarkan penelitian menunjukkan bahwa perawatan pasca operasi menggunakan kontrasepsi oral (OC) atau generasi keempat oral progestin dienogest (DNG) efektif mencegah kekambuhan endometriosis, kekambuhan terlihat pada 2,9-

16,6% pasien yang diobati dengan kontrasepsi oral. Namun, dilaporkan bahwa tingkat kekambuhan kumulatif 5 tahun setelah operasi adalah 4% pada pasien yang diobati DNG pasca operasi dan secara signifikan lebih rendah dibandingkan pada pasien yang tidak menerima pengobatan pasca operasi.¹³

Operasi berulang juga menyebabkan hilangnya jaringan ovarium yang lebih besar daripada operasi awal. Selain itu, pembedahan untuk endometriosis berulang menjadi lebih menantang karena perkembangan adhesi pascaoperasi, selain adhesi yang disebabkan karena peradangan kronis oleh endometriosis. Oleh karena itu, perawatan bedah untuk endometrioma berulang harus dipertimbangkan dengan hati-hati. Penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa 30,7% pasien dengan endometriosis berulang menjalani operasi ulang. Dalam penelitian lain, 20,8% pasien mengalami kekambuhan, dan 13,1% menjalani operasi ketiga. Mencegah terulangnya lesi dan gejala setelah operasi dan menentukan yang terbaik metode untuk mengelola lesi berulang penting untuk menghindari operasi tambahan dan menjaga kesuburan.¹³

Pedoman yang tersedia merekomendasikan pemberian obat *combined oral contraceptives* (COCs) sebagai pencegahan sekunder. Terapi jangka pendek (<1 tahun) diberikan dalam studi yang tidak menemukan peran protektif COCs dalam mencegah kekambuhan, sedangkan terapi jangka panjang (1-2 tahun) digunakan dalam studi yang menemukan COCs efektif dalam mencegah kekambuhan endometriosis. Hal ini menunjukkan bahwa, dalam waktu yang efektif mengurangi kekambuhan endometriosis, COCs memerlukan waktu jangka panjang, idealnya sampai wanita tersebut ingin hamil atau sampai menopause, daripada hanya untuk beberapa bulan terapi.¹²

Pada pasien dengan kekambuhan endometrioma setelah operasi lini kedua untuk penyakit berulang, diagnostik awal terapi mungkin menjadi pilihan alternatif untuk menghindari beberapa operasi. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa ada bukti terbatas tetapi konsisten yang menunjukkan bahwa penggunaan *levonorgestrel-releasing intrauterine system* (LNG-IUS) pasca operasi mengurangi kekambuhan rasa sakit.¹²

Penggunaan LNG-IUS direkomendasikan sebagai pilihan pencegahan sekunder untuk dismenore terkait endometriosis yang berperan penting sebagai manajemen jangka panjang dari perkembangan dan kekambuhan. Mempertimbangkan toleransi yang lebih baik dan biaya yang lebih murah, LNG-IUS menunjukkan manfaat yang signifikan dalam menghilangkan rasa sakit setelah operasi konservatif. Demikian juga, dengan temuan bahwa pasien dengan pengobatan LNG-IUS mencapai tingkat remisi nyeri yang jauh lebih tinggi.¹⁴

NSAID digunakan untuk nyeri pada endometriosis tetapi data yang ada tidak memadai untuk mengatakan bahwa mereka efektif untuk pengobatan rasa sakit yang disebabkan oleh endometriosis dan tidak ada perbedaan yang signifikan dalam menghilangkan rasa sakit antara jenis yang berbeda dari NSAID.⁶

Penggunaan agonis GnRH setelah 24 bulan, dilaporkan memiliki durasi yang lebih lama tanpa gejala apapun, tetapi tingkat kekambuhan keseluruhan untuk rasa sakit adalah sama. Selain itu, pada pasien dengan endometriosis berat, penggunaan agonis GnRH selama 3 bulan dikatakan tidak efektif. Meskipun pengobatan agonis GnRH pasca operasi tidak mengurangi kekambuhan penyakit pada stadium III/IV penyakit, namun penggunaan agonis GnRH dapat menunda waktu kekambuhan.⁶

Agon androgenik, penggunaan danazol dosis rendah (100 mg/hari selama 6 bulan) dan pengobatan agonis GnRH mengurangi panggul nyeri. Namun, tidak ada peran signifikan danazol pada tingkat kekambuhan pasca operasi bila digunakan 600 mg/hari selama 3 bulan.⁶

Pil kontrasepsi oral memiliki peran penting pada tingkat kekambuhan dan pereda nyeri oleh teori inaktivasi ovarium, penurunan retrograde proses menstruasi dan penghambatan proliferasi dari lesi. Peneliti Muzii dkk. membandingkan 70 pasien yang menggunakan pil kontrasepsi oral siklik dosis rendah selama 6 bulan dan bukan pengguna setelah laparotomi endometrioma ovarium eksisi menyimpulkan bahwa tingkat kekambuhan lebih rendah. Pil kontrasepsi oral meningkatkan apoptosis dan menurunkan proliferasi sel pada endometrium eutopik, yang dapat menurunkan kekambuhan dari fokus endometriosis kecil yang tidak terlihat pada pembedahan dan perkembangan penyakit de novo.^{6,15}

Pengobatan lebih awal dan panjang setelah operasi dengan agonis GnRH diikuti dengan COC atau dienogest, dapat membantu menghindari dari endometriosis rekuren lebih lanjut dan akibat dari operasi berulang yang dilakukan. LNG-IUS juga dapat dipertimbangkan sebagai pengobatan alternatif untuk mencegah endometriosis rekuren.⁴

Kasus yang tidak mendapatkan terapi hormonal pascaoperasi menunjukkan risiko 3,15 kali lebih tinggi untuk mengalami kekambuhan dibandingkan dengan kasus yang menjalani terapi hormonal pascaoperasi. Endometriosis

adalah kondisi tergantung hormonal jinak. Efek perlindungan dari kekambuhan adalah penekanan fungsi ovarium. Kebanyakan perawatan hormonal terdiri dari progestin.¹⁶

Prognosis

Perbaikan teknik bedah dan kemajuan dalam evaluasi pra operasi dari perluasan penyakit, kekambuhan endometriosis dan kebutuhan operasi berulang tetap hasil yang sering menjadi suatu indikator prognosis. Pasien dengan gejala dan kekambuhan lesi memiliki skor SF-12 yang lebih buruk, memperkuat hubungan negatif dari kekambuhan endometriosis dan kesejahteraan fisik dan mental.¹⁷

Pasien dengan endometriosis yang menjalani operasi pertama di usia muda melaporkan peningkatan frekuensi beberapa operasi dan kekambuhan penyakit, menunjukkan status kesehatan fisik dan mental yang buruk. Konseling praoperasi adalah langkah kunci dari manajemen endometriosis dan variabel prognostik yang diidentifikasi.¹⁷

Kesimpulan

Endometriosis rekurens adalah kekambuhan endometriosis dengan manifestasi nyeri, secara klinis atau pemeriksaan ultrasonografi ditemukan adanya lesi endometriotik dan peningkatan berulang dari marker CA 125 setelah operasi. Atau beberapa peneliti menyatakan bahwa endometriosis rekurens berdasarkan pada adanya bukti kekambuhan yang ditemukan pada saat operasi berulang dilakukan.

Endometrioma rekurens pasca operasi tergantung pada tipe lesi endometriosis, stadium penyakit, keterampilan ahli bedah dan tehnik operasi, serta tipe, dosis dan durasi pengobatan pasca operasi. Kekambuhan endometriosis setelah pembedahan dan/atau terapi medis adalah salah satu aspek yang paling menantang dari kondisi ini.

Pengobatan secara teratur dan berkepanjangan direkomendasikan setelah pasien menjalani operasi konservatif untuk mencegah endometriosis rekurens. Obat harus digunakan sampai pasien ingin hamil sehingga endometriosis harus dipandang sebagai penyakit kronis yang membutuhkan penanganan seumur hidup.

Daftar Pustaka

1. Hoyle A Puckett Y. Endometrioma. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021.
2. Guo S. Recurrence of endometriosis and its control. Oxford Univ Press behalf Eur Soc Hum Reprod Embryol. 2009;15(4):441–61.
3. Muneyyirci-Delale O, Anopa, Jenny1. Parazzini F, Esposito G, Tozzi L, Noli S BSE of endometriosis and its comorbidities. EJOGRB [Internet]. 2017;209:3–7. A from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.04.02>., Charles C, Mathur D, Parris R, Cutler JB, et al. Medical management of recurrent endometrioma with long-term norethindrone acetate. Int J Womens Health 2012;4(1):149–54.
4. Ceccaroni M, Bounous V E, Clarizia R, Mautone D, and Mabrouk M. Recurrent endometrisis: a battle against an unknown enemy. The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care. 2019.
5. Küçükbaş M, Eken MK, İlhan G, Şenol T, Kapudere B. Which factors are associated with the recurrence of endometrioma after cystectomy? J Obstet Gynaecol. 2017;3615(October).
6. Gurkan Bozdog. Recurrence of endometriosis: risk factors, mechanisms and biomarkers. Future Medicine Ltd. Department of Obstetrics & Gynaecology, School of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey; 2015.
7. Modarresi M, Mehdizadehkashi A, Chaichian S, Ataei M, Ahmadi-Pishkuhi M. Sonographic assessment of ovarian endometrioma recurrence six months after laparoscopic cystectomy in patients with endometriosis. Shiraz E Med J. 2020;21(3).
8. He ZX, Sun TT, Wang S, Shi HH, Fan QB, Zhu L, et al. Risk Factors for Recurrence of Ovarian Endometriosis in Chinese Patients Aged 45 and Over. Chin Med J (Engl). 2018;131(11).
9. Selcuk S, Cam C, Koc N, Kucukbas M, Ozkaya E, Eser A, et al. Evaluation of risk factors for the recurrence of ovarian endometriomas. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]. 2016;203:56–60.
10. Porpora MG, Pallante D, Ferro A, Crisafi B, Bellati F, Benedetti Panici P. Pain and ovarian endometrioma recurrence after laparoscopic treatment of endometriosis: a long-term prospective study. Fertil Steril [Internet]. 2010;93(3):716–21
11. Konar H. DC Dutta's Textbook of Gynecology. 7th ed. New Delhi: Jaypee brothers Medical Publisher; 2016.
12. Ceccaroni M, Bounous VE, Clarizia R, Mautone D, Mabrouk M. Recurrent endometriosis: a battle against an unknown enemy. Eur J Contracept Reprod Heal Care [Internet]. 2019;24(6):464–74.

13. Koshiba A, Mori T, Okimura H, Akiyama K, Kataoka H, Takaoka O, et al. Dienogest therapy during the early stages of recurrence of endometrioma might be an alternative therapeutic option to avoid repeat surgeries. *Japan Soc Obstet Gynecol Res.* 2018;1–7.
14. Zhu SY, Wu YS, Gu ZY, Zhang J, Jia SZ, Shi JH, et al. Preventive therapeutic options for postoperative recurrence of ovarian endometrioma: gonadotropin- releasing hormone agonist with or without levonorgestrel intrauterine system insertion. *Arch Gynecol Obstet [Internet].* 2021;303(2):533–9.
15. Li XY, Chao XP, Leng JH, Zhang W, Zhang JJ, Dai Y, et al. Risk factors for postoperative recurrence of ovarian endometriosis: Long-term follow-up of 358 women. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):1–10.
16. Wacharachawana S, Phaliwong P, Prommas S, Smanchat B, Bhamarapratana K, Suwannarurk K. Recurrence Rate and Risk Factors for the Recurrence of Ovarian Endometriosis after Laparoscopic Ovarian Cystectomy. *Biomed Res Int.* 2021;2021:10–4.
17. Vannuccini S, Reis FM, Coutinho LM, Lazzeri L, Centini G, Petraglia F. Surgical treatment of endometriosis: prognostic factors for better quality of life. *Gynecol Endocrinol [Internet].* 2019;35(11):1010–4.