



Fibroid Uterus dan Infertilitas

Arif Tantri Hartoyo, Nuring Pangastuti

Departemen-KSM Obstetri Ginekologi, Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada-RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, Indonesia

ABSTRAK

Fibroid uterus (mioma atau leiomioma) adalah tumor monoklonal jinak sel otot polos rahim manusia. Fibroid merupakan tumor uterus yang paling umum dijumpai pada kelompok usia reproduksi. Keberadaannya dapat tanpa gejala, bergejala ringan hingga berat. Faktor risiko fibroid termasuk usia, ras, faktor hormon endogen ataupun eksogen, obesitas, infeksi rahim, serta gaya hidup (diet, konsumsi kafein dan alkohol, aktivitas fisik, stres, merokok). Klasifikasi fibroid mengikuti panduan FIGO untuk leiomioma. Diagnosis berdasarkan tanda dan gejala, pemeriksaan fisik dan penunjang. Fibroid dapat merupakan faktor terjadinya infertilitas antara lain melalui jalur perubahan fisik dan kontraksi uterus, perubahan faktor implantasi, ataupun zona *junctional* endometrium.

Kata kunci: Fibroid, infertilitas, leiomioma, mioma

ABSTRACT

Uterine fibroids (myoma or leiomyoma) are benign monoclonal tumors of smooth muscle cells in the human uterus. Fibroids are the most common uterine tumors in reproductive age group. It can be without symptoms or with mild to severe symptoms. Risk factors include age, race, endogenous and exogenous hormone factors, obesity, uterine infections, and lifestyle (diet, consumption of caffeine and alcohol, physical activity, stress, smoking). Its classification follows the FIGO sub-classification system for leiomyomas. Diagnosis is from clinical findings and supporting additional examination. Fibroids can affect fertility through physical changes and uterine contractions, changes in implantation factors and the junctional zone of the endometrium. **Arif Tantri Hartoyo, Nuring Pangastuti. Uterine Fibroid and Infertility.**

Keywords: Fibroid, infertility, leiomyoma, myoma

PENDAHULUAN

Fibroid uterus (mioma atau leiomioma) adalah tumor monoklonal jinak sel otot polos yang paling umum dijumpai pada kelompok usia reproduksi, pada 20-50% perempuan, serta pada lebih 70% perempuan di awal masa menopause. Fibroid uterus dapat tanpa gejala (asimtomatik) atau dengan gejala pada 25% perempuan usia reproduksi, seperempat kasus memerlukan perawatan lebih lanjut.¹

Gejala umum berupa perdarahan menstruasi berat berakibat anemia, kelelahan, dan dismenore hebat. Gejala lain termasuk nyeri non-siklik, benjolan di perut, nyeri saat berhubungan seksual, nyeri panggul, disfungsi kandung kemih atau usus yang mengakibatkan inkontinensia atau retensi urin, nyeri berkemih atau konstipasi, gangguan reproduksi sampai dengan infertilitas, serta berbagai masalah obstetri lain. Faktor risiko termasuk usia, ras, faktor hormon endogen ataupun eksogen, obesitas, infeksi rahim, serta

gaya hidup (diet, konsumsi kafein dan alkohol, aktivitas fisik, stres, merokok).¹

FAKTOR RISIKO

Usia

Angka kejadian fibroid meningkat signifikan dengan bertambahnya usia dan mencapai puncaknya pada usia 50 tahun. Fibroid tidak terjadi sebelum masa pubertas, dan frekuensinya menurun saat menopause. Insiden fibroid pada usia 35 tahun ditemukan sebanyak 60% di antara perempuan Afrika-Amerika, meningkat menjadi >80% pada usia 50 tahun, sedangkan perempuan Kaukasia memiliki insiden 40% pada usia 35 tahun dan hampir 70% pada usia 50 tahun.^{1,2}

Ras dan Genetik

Angka kejadian fibroid ditemukan 2 hingga 3 kali lipat pada perempuan kulit hitam.^{3,4} Risiko kumulatif terjadinya fibroid pada usia 50 tahun ditemukan hampir 70% pada perempuan kulit putih dan >80% untuk kulit hitam.⁴ Perempuan

kulit hitam didiagnosis lebih awal dengan fibroid yang sering multipel, lebih besar, dengan gejala yang lebih parah dibandingkan kelompok etnis lain. Perempuan Afrika-Amerika 2,4 kali lebih mungkin menjalani histerektomi dan 6,8 kali lebih sering menjalani miomektomi.³ Studi keluarga dengan sindrom fibroid menunjukkan kecenderungan genetik untuk leiomioma. Sindrom paling penting adalah leiomiomatosis herediter dan karsinoma sel ginjal, penyakit dominan autosom yang ditandai oleh leiomiomata kulit dan uterus serta karsinoma sel ginjal papiler.⁴

Faktor Reproduksi

Mehine, dkk. (2013) mencatat efek proteksi kehamilan pada perkembangan fibroid; multiparitas (tiga atau lebih persalinan) mengurangi risiko fibroid hingga 5 kali lipat. Hubungan antara paritas tinggi dan rendahnya prevalensi fibroid bisa karena fibroid dapat menyebabkan infertilitas atau subfertilitas, sehingga paritas berkurang. Involusi fisiologis

Alamat Korespondensi email: nuring_nw@yahoo.co.id



TINJAUAN PUSTAKA



postpartum rahim dapat menghilangkan fibroid atau mengurangi ukurannya. Menyusui tidak banyak berpengaruh pada insiden fibroid.⁵

Faktor Hormonal

Estradiol dan progesteron sangat penting untuk pertumbuhan fibroid. Aktivitas ovarium penting untuk pertumbuhan fibroid, dan sebagian besar fibroid menyusut setelah menopause.⁶ Hormon lutein (LH) berbagi reseptor dengan *human chorionic gonadotropin*, dihipotesiskan bahwa selama status peri-menopause, peningkatan LH dapat merangsang pertumbuhan fibroid.⁷

Hubungan antara kontrasepsi oral dan fibroid belum sepenuhnya dipahami. Penelitian menunjukkan insiden fibroid yang lebih tinggi, sama, atau lebih rendah di antara pengguna dan bukan pengguna kontrasepsi oral kombinasi.⁵ *Levonorgestrel intrauterine system* (LNG-IUS) mengurangi kehilangan darah menstruasi dan nyeri haid, namun penggunaannya tidak dapat diprediksi mengurangi ukuran fibroid.⁵

Obesitas

Indeks massa tubuh (*body mass index*/BMI) lebih tinggi berhubungan dengan sedikit peningkatan risiko fibroid.^{2,7} Obesitas berperan meningkatkan konversi androgen adrenal menjadi estron dan mengurangi produksi globulin pengikat hormon seks di hepar/*sex hormone binding globulin* (SHBG), menghasilkan lebih banyak estrogen bebas.⁸

Hanya ketebalan lemak preperitoneal dan viseral yang berhubungan dengan fibroid, sedangkan ketebalan lemak subkutan tidak signifikan.⁹ Obesitas sentral dapat meningkatkan resistensi insulin dan hiperinsulinemia. Bersama hipertensi dan hiperlipidemia yang merupakan komponen sindrom metabolik, menjadi faktor yang meningkatkan risiko fibroid.^{8,9} Penumpukan lemak viseral sebagai jaringan yang aktif secara hormonal juga meningkatkan produksi mediator inflamasi, kondisi ini merupakan faktor risiko fibroid.¹⁰

Gaya Hidup

Faktor gaya hidup, seperti diet, konsumsi kafein dan alkohol, merokok, aktivitas fisik, dan stres berpotensi membentuk dan menumbuhkan fibroid.² Indeks massa tubuh

yang tinggi meningkatkan risiko fibroid pada perempuan premenopause.¹¹ Vitamin A dan D adalah faktor pelindung potensial. Diet kaya buah-buahan dan sayuran mengurangi risiko fibroid.^{11,12}

KLASIFIKASI

International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) menyediakan panduan tambahan sistem subklasifikasi FIGO untuk fibroid. Set data minimal untuk menggambarkan fibroid harus mencakup perkiraan volume total uterus berdasarkan pencitraan (ultrasonografi transabdominal atau transvaginal atau MRI), serta perkiraan jumlah fibroid (1, 2, 3, 4, atau lebih dari 4). Jika pencitraan seperti di atas tidak tersedia, set data minimum harus termasuk perkiraan ukuran uterus pada pemeriksaan klinis yang setara dengan uterus gravid minggu "X". Pada ultrasonografi transvaginal atau MRI, lokasi (anterior, posterior, kiri, kanan, atau tengah) dan estimasi volume masing-masing fibroid harus dideskripsikan. Gambaran *plane* vertikal juga harus dijelaskan: bagian atas, bagian bawah, atau keduanya. Jika terdapat lebih dari 4 fibroid, volume terbesar harus dicatat.¹³

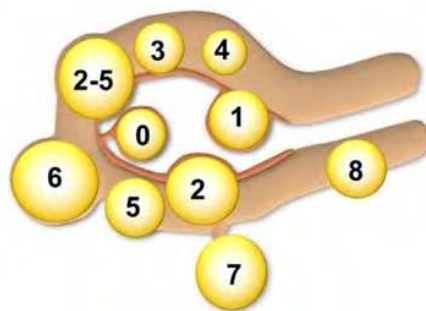
DIAGNOSIS

Evaluasi fibroid didasarkan terutama pada gejala dan tanda, umumnya tergantung pada ukuran dan lokasi. Fibroid pada submukosa uterus dapat berkembang ke dalam rongga endometrium dan berakibat perdarahan abnormal atau berat, yang dapat menyebabkan anemia. Fertilitas dapat dipengaruhi oleh fibroid pada submukosa uterus atau intramural, yang lokasinya dapat menghambat transportasi sperma ke dalam tuba Falopi dan mencegah implantasi atau menyebabkan abortus berulang. Fibroid yang besar dapat menyebabkan gejala dengan efek tekanan pada organ berdekatan seperti kandung kemih, usus, dan ligamen pelvis, di serviks dapat mencegah persalinan normal. Fibroid uterus juga dapat menyebabkan dismenore, disuria, sembelit, nyeri punggung bawah akibat tekanan pada ligamen panggul atau pleksus lumbar, serta nyeri pelvis akut karena torsi atau nekrosis. Fibroid uterus yang bertangkai dapat muncul sebagai massa panggul yang seolah terpisah. Jika berasal dari serviks dapat bertangkai ke kanal endoserviks, diikuti ulserasi dan perdarahan.¹³

Fibroid kadang-kadang ditemukan secara kebetulan pada perempuan tanpa gejala.

Tabel Klasifikasi Fibroid menurut FIGO.¹³

SM-Submucous	0	<i>Pedunculated intracavitary</i>
	1	<i><50% intramural</i>
	2	<i>≥50% intramural</i>
	3	<i>Contacts endometrium; 100% intramural</i>
	4	<i>Intramural</i>
	5	<i>Subserous ≥50% intramural</i>
	6	<i>Subserous < 50% intramural</i>
	7	<i>Subserous pedunculated</i>
	8	<i>Other (specify e.g. cervical, parasitic)</i>
Hybrid	<i>Two numbers are listed separated by a hyphen. By convention, the first refers to the relationship with the endometrium while the second refers to the relationship with the endometrium while the second refers to the relationship to the serosa. One example is below</i>	
Contact both the endometrium and the serosal layer	2-5	<i>Submucous and subserous, each with less than the diameter in the endometrial and peritoneal, respectively.</i>



Gambar 1. Klasifikasi fibroid menurut FIGO.¹³

Ultrasonografi transvaginal sekitar 90-99% sensitif mendeteksi fibroid uterus, tetapi dapat melewatkan fibroid subserosa atau kecil.¹³ Pemeriksaan tambahan menggunakan sonohisterografi atau histeroskopi meningkatkan sensitivitas untuk mendeteksi fibroid pada submukosa uterus. Tidak ada cara andal untuk membedakan tumor jinak dari tumor ganas tanpa evaluasi patologis. Beberapa prediktor keganasan dalam pencitraan resonansi magnetik termasuk usia



TINJAUAN PUSTAKA



lebih tua dari 45 tahun (rasio *odds* [OR] = 20), perdarahan intratumoral (OR = 21), penebalan endometrium (OR = 11), heterogenitas sinyal T2 (OR = 10), status menopause (OR = 9,7), dan asal nonmiometrium (OR = 4,9). Faktor risiko keganasan fibroid dalam bentuk leiomyosarkoma termasuk radiasi panggul, bertambahnya usia, dan penggunaan *tamoxifen*.¹³

USG transvaginal Doppler warna dapat mengetahui aliran darah uterus dan suplai arteri fibroid uterus. Fibroid yang nekrotik atau telah mengalami torsi akan menunjukkan kurangnya aliran darah. Penggambaran vaskularitas uterus tergantung pada beberapa faktor seperti sensitivitas alat dan usia serta paritas pasien. Pada perempuan usia subur, terdapat pembuluh miometrium dan pembuluh spiral di dalam endometrium selama fase luteal, relatif hipovaskular pada perempuan pasca-menopause.¹⁴

FIBROID UTERUS DAN INFERTILITAS

Faktor Fisik dan Perubahan Kontraksi Uterus

Ukuran dan letak fibroid dapat menghambat transpor sperma, sel telur, dan embrio. Frekuensi kontraksi uterus meningkat pada fase folikuler awal dari fundus ke serviks, sedangkan pada fase peri-ovulasi dan luteal, arahnya terbalik dari serviks ke fundus. Fibroid juga mempengaruhi kontraktilitas miometrium dan menginduksi reaksi inflamasi kronis, yang keduanya dapat menghambat implantasi.¹⁵

Perubahan Faktor Implantasi

Sitokin intrauterin pada kehamilan awal berperan dalam implantasi dan perkembangan embrionik dini. Terdapat penurunan signifikan kadar sitokin tertentu, terutama IL10 dan glikodelin, di fase midluteal perempuan dengan fibroid submukosa.¹⁶

Glikodelin adalah faktor implantasi lain yang telah dipelajari pada pasien fibroid. Glikodelin memiliki banyak sifat, termasuk mempromosikan angiogenesis dan menekan sel pembunuh alami (NK). Kadar glikodelin berkurang pada fase folikuler dan meningkat saat implantasi. Glikodelin dan interleukin 10 (IL-10) secara signifikan berkurang pada kelompok fibroid.¹⁷

Perubahan *Junctional Zone* Endometrium

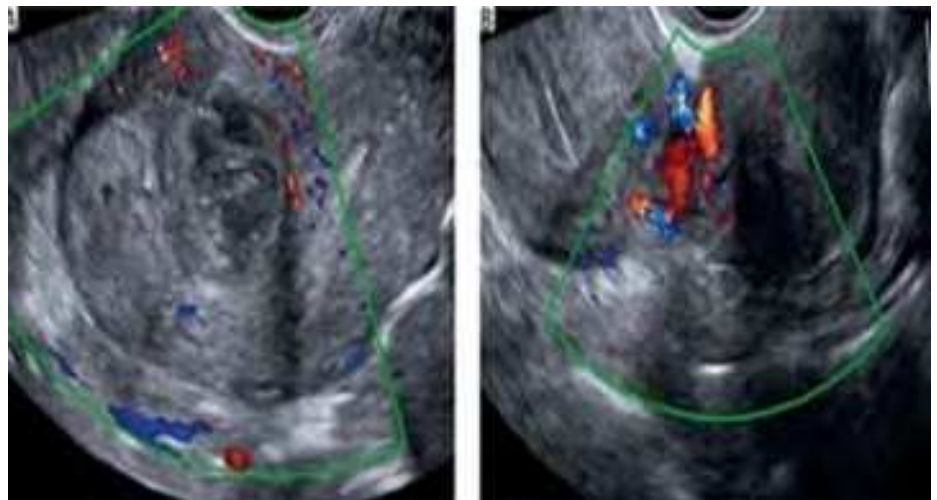
Sepertiga bagian dalam miometrium,

lapisan yang langsung berbatasan dengan endometrium merupakan zona fungsional uterus. Penebalan atau gangguan lapisan ini oleh fibroid dapat berkontribusi pada buruknya fungsi reproduksi.¹⁸ Sekitar 5-7 hari setelah ovulasi, pada saat implantasi, kontraksi miometrium terbatas, terjadi desidualisasi endometrium dan *junctional zone*. Diferensiasi jaringan dalam proses desidualisasi terjadi sebagian oleh kerja sel pembunuh alami rahim (uNK) dan makrofag. Sel-sel uNK adalah sel-sel imun paling melimpah di dalam rahim saat implantasi, dan perubahan jumlah

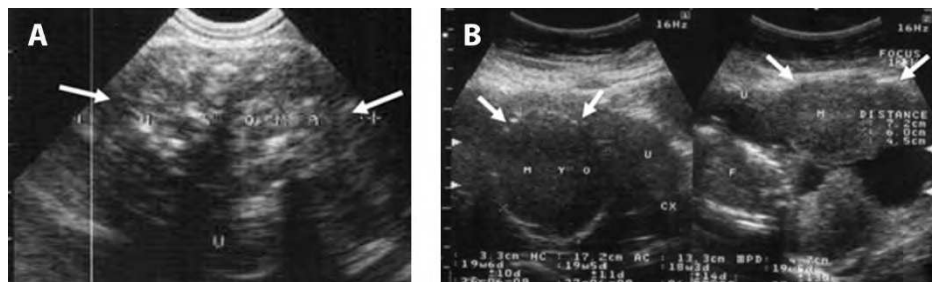
yang menyebabkan kegagalan implantasi seperti pada infertilitas dan abortus.²¹

Pseudokapsul Fibroid

Fibroid uterus dikelilingi oleh lapisan eksternal yang mudah diidentifikasi pada saat dilakukan prosedur miomektomi, disebut fibroid pseudokapsul (PC). PC mengelilingi fibroid dengan sejumlah sel otot polos dan kapsul vaskular, yang memberikan suplai darah. Pseudokapsul kaya akan neurotransmitter dan neovaskularisasi.²²



Gambar 2. A) Gambaran ultrasonografi fibroid intramural - FIGO-3, terlihat adanya vaskularisasi perifer. B) Gambaran ultrasonografi fibroid bertangkai - FIGO-7, vaskularisasi di pedunkel.¹⁴



Gambar 3. (A) Pemindaian transvaginal fibroid (panah) dengan kalsifikasi tampak sebagai titik terang di dalam massa (B) Pemindaian transabdominal dari kalsifikasi *curvilinear* di perifer fibroid (panah) pada perempuan

sel uNK telah dikaitkan dengan kegagalan implantasi.¹⁹

Kitaya, *et al*, mempelajari sel-sel dan makrofag uNK pada pasien dengan dan tanpa fibroid. Pada pertengahan fase sekresi, sel-sel uNK berkurang signifikan, sel makrofag pada endometrium di dekat fibroid meningkat signifikan dibandingkan endometrium yang jauh dari fibroid, dan berkurang signifikan dibandingkan kontrol sehat.²⁰ Gangguan fisik *junctional zone* terjadi akibat fibroid intramural,

RINGKASAN

Fibroid uterus merupakan tumor jinak yang paling banyak dijumpai pada perempuan usia reproduksi. Faktor risikonya mencakup usia mendekati masa menopause, ras kulit hitam, paritas rendah, peningkatan estrogen dan LH, obesitas (terutama obesitas sentral), serta gaya hidup tidak sehat (diet tinggi lemak dan karbohidrat, konsumsi kafein dan alkohol, kurang aktivitas fisik, stres, merokok). Fibroid uterus dapat memicu infertilitas melalui mekanisme fisik berupa gangguan transport



sperma, ovum, atau embrio, serta gangguan kontraktibilitas yang menghambat implantasi

embrio. Mekanisme inflamasi juga dapat menghambat implantasi embrio melalui kerja

sitokin dan beberapa komponen sistem imun lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and risk factors of uterine fibroids. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;46:3-11.
2. Sparic R, Mirkovic L, Malvasi A, Tinelli A. Epidemiology of uterine myomas: A review. *Int J Fertil Steril.* 2016;9(4):424-35. doi:10.22074/ijfs.2015.4599.
3. Wise LA, Palmer JR, Stewart EA, Rosenberg L. Age-specific incidence rates for self-reported uterine leiomyomata in the Black Women's Health Study. *Obstet Gynecol.* 2005;105:563e8.
4. Wechter ME, Stewart EA, Myers ER, Kho RM, Wu JM. Leiomyoma-related hospitalization and surgery: Prevalence and predicted growth based on population trends. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(5):492.1-5.
5. Mehine M, Kaasinen E, Mäkinen N, Katainen R, Kämpjärvi K, Pitkänen E, et al. Characterization of uterine leiomyomas by whole-genome sequencing. *N Engl J Med.* 2013;369(1):43-53. doi: 10.1056/NEJMoa1302736. Epub 2013 Jun 5. PMID: 23738515.
6. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Uterine leiomyomata. In: Goldman MB, Troisi R, Rexrode KM, editors. *Women and health.* San Diego: Academic Press; 2013 .pp. 285-306.
7. Tsigkou A, Reis FM, Lee MH, Jiang B, Tosti C, Centini G, et al. Increased progesterone receptor expression in uterine leiomyoma: correlation with age, number of leiomyomas, and clinical symptoms. *Fertil Steril.* 2015;104(1):170-5.e1.
8. Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. Epidemiology of uterine fibroids: From menarche to menopause. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(1):2-24.
9. Protic O, Toti P, Islam MS, Occhini R, Giannubilo SR, Catherino WH, et al. Possible involvement of inflammatory/reparative processes in the development of uterine fibroids. *Cell Tissue Res.* 2016;364(2):415-27.
10. Ciavattini A, Carpini GD, Moriconi L, Clemente N, Orici F, Boschi AC, et al. The association between ultrasound-estimated visceral fat deposition and uterine fibroids: an observational study. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(8):634-7.
11. He Y, Zeng Q, Dong S, Qin L, Li G, Wang P. Associations between uterine fibroids and lifestyles including diet, physical activity and stress: A case-control study in China. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013;22(1):109-17. doi: 10.6133/apjcn.2013.22.1.07. PMID: 23353618.
12. Wise LA, Radin RG, Kumanyika SK, Ruiz-Navaz EA, Palmer JR, Rosenberg L. Prospective study of dietary fat and risk of uterine leiomyomata. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(5):1105-16.
13. Woźniak A, Woźniak S. Ultrasonography of uterine leiomyomas. *Prz Menopauzalny.* 2017;16(4):113-7. doi:10.5114/pm.2017.72754.
14. Fleischer AC. Color Doppler sonography of uterine disorders. *Ultrasound Q.* 2003;19(4):179-89.
15. Purohit P, Vigneswaran K. Fibroids and infertility. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2016;5:81-8. doi:10.1007/s13669-016-0162-2.
16. Ben-Nagi J, Miell J, Mavrelou D, Naftalin J, Lee C, Jurkovic D. Endometrial implantation factors in women with submucous uterine fibroids. *Reprod Biomed Online.* 2010;21(5):610-5. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.06.039.
17. Richlin SS, Ramachandran S, Shanti A, Murphy AA, Parthasarathy S. Glycodelin levels in uterine flushings and in plasma of patients with leiomyomas and polyps: Implications for implantation. *Hum Reprod.* 2002;17:2742-7.
18. Brosens I, Derwig I, Brosens J, Fusi L, Benagiano G, Pijnenborg R. The enigmatic uterine junctional zone: The missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? *Hum Reprod.* 2010;25:569-74.
19. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Stortoni P, Montik N, Giannubilo SR, Litta P, et al. Uterine fibroids: Pathogenesis and interactions with endometrium and endomyometrial junction. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:173-84.
20. Kitaya K, Yasuo T. Leukocyte density and composition in human cycling endometrium with uterine fibroids. *Hum Immunol.* 2010;71:158-63.
21. Tocci A, Greco E, Ubaldi FM. Adenomyosis and endometrial-subendometrial myometrium unit disruption disease' are two different entities. *Reprod Biomed Online.* 2008;17:281-91.
22. Malvasi A, Cavallotti C, Morroni M, Lorenzi T, Dell'Edera D, Nicolardi G, et al. Uterine fibroid pseudocapsule studied by transmission electron microscopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;162(2):187-91.