

I. PENDAHULUAN

Mioma uteri, dikenal juga dengan sebutan fibromioma, fibroid ataupun leiomioma dan merupakan neoplasma jinak yang berasal dari otot uterus dan jaringan ikat yang menumpangnya.¹ Sering ditemukan pada wanita usia reproduksi (20 – 25 %), kejadiannya lebih tinggi pada usia diatas 35 tahun, yaitu mendekati angka 40 %. Tingginya kejadian mioma uteri antara usia 35 - 50 tahun, menunjukkan adanya hubungan mioma uteri dengan estrogen. Mioma uteri belum pernah dilaporkan terjadi sebelum menarche dan menopause angka kejadian sekitar 10 %. Di Indonesia angka kejadian mioma uteri ditemukan 2,39 % - 11,87 % dari semua penderita ginekologi yang dirawat. Di USA wanita kulit hitam 3-9 kali lebih tinggi menderita mioma uteri dibandingkan wanita berkulit putih.Sedangkan di Afrika,wanita kulit hitam sedikit sekali menderita mioma uteri.^{1,2}

Sejak tahun 1946 Goodman, melaporkan terapi medikamentosa dengan pemberian hormon progesteron pada 7 wanita dengan mioma uteri, menyebabkan pengecilan ukuran mioma uteri. Peneliti Segaloff tahun 1949 melaporkan gagal mengkonfirmasi fenomena ini. Pada tahun 1966 Goldzieher mendemonstrasikan bahwa pertumbuhan mioma uteri dapat dihambat dengan pemberian dosis besar progesteron. Coutinho mengobservasi pengecilan ukuran mioma dengan menggunakan anti progestin gestrinon. Pada tahun 1983 De Cherney dan rekan-rekan mempresentasikan data awal yang melaporkan bahwa terapi danazol dapat mengecilkan ukuran mioma uteri. Filicori dan rekan-rekan tahun 1983 melaporkan bahwa pemakaian analog GnRH, untuk mengecilkan mioma uteri.³

Referat ini bertujuan membahas pengobatan medika mentosa pada mioma uteri.

II. DEFINISI

Mioma uteri adalah tumor jinak otot polos uterus yang dilipat oleh pseudo kapsul, yang berasal dari sel otot polos yang imatur. Dengan nama lain leiomioma, fibroid dan fibromioma.¹

III. PATOGENESIS

Etiologi yang pasti terjadinya mioma uteri saat ini belum diketahui. Mioma uteri banyak ditemukan pada usia reproduktif dan angka kejadiannya rendah pada usia menopause, dan belum pernah dilaporkan terjadi sebelum menarche. Diduga penyebab timbulnya mioma uteri paling banyak oleh stimulasi hormon estrogen.¹

Pukka menemukan bahwa reseptor estrogen pada mioma uteri lebih banyak didapatkan dibandingkan dengan miometrium normal. Meyer dan De Snoo mengemukakan patogenesis mioma uteri dengan teori *cell nest* dan *genitoblast*.⁴

Apakah estrogen secara langsung memicu pertumbuhan mioma uteri, atau memakai mediator masih menimbulkan silang pendapat. Dimana telah ditemukan banyak sekali mediator didalam mioma uteri, seperti *estrogen growth factor*, *insulin growth factor – 1* (IGF – 1), *connexin – 43 – Gap junction protein* dan marker proliferasi.

Awal mulanya pembentukan tumor adalah terjadinya mutasi somatik dari sel-sel miometrium. Mutasi ini mencakupi rentetan perubahan pada kromosom, baik secara parsial maupun secara keseluruhan. Aberasi kromosom ditemukan pada 23-50% dari mioma uteri yang diperiksa, dan yang terbanyak (36,6%) ditemukan pada kromosom 7 (del (7) (q 21)/ q 21 q 32). Keberhasilan pengobatan medikamentosa mioma uteri sangat tergantung apakah telah terjadi perubahan pada kromosom atau tidak.^{2,5}

IV. PATOLOGI ANATOMI

Sarang mioma di uterus dapat berasal dari serviks uteri (1-3%) dan selebihnya adalah dari korpus uteri. Menurut tempatnya di uterus dan menurut arah pertumbuhannya, maka mioma uteri dibagi 4 jenis antara lain :

1. Mioma submukosa
2. Mioma intramural
3. Mioma subserosa
4. Mioma intraligamenter

Jenis mioma uteri yang paling sering adalah jenis intramural (54%), subserosa (48,2%), submukosa (6,1%) dan jenis intraligamenter (4,4%).^{1,2}

1. Mioma submukosa

Berada dibawah endometrium dan menonjol ke dalam rongga uterus. Jenis ini di jumpai 6,1% dari seluruh kasus mioma . Jenis ini sering memberikan keluhan gangguan perdarahan.

Mioma uteri jenis lain meskipun besar mungkin belum memberikan keluhan perdarahan, tetapi mioma submukosa, walaupun kecil sering memberikan keluhan gangguan perdarahan.

Mioma submukosa umumnya dapat diketahui dari tindakan kuretase, dengan adanya benjolan waktu kuret, di kenal sebagai “ *Currete bump*” dan dengan pemeriksaan histeroskopi dapat diketahui posisi tangkai tumor. Tumor jenis ini sering mengalami infeksi, terutama pada mioma submukosa pedikulata. Mioma submukosa pedikulata adalah jenis mioma submukosa yang mempunyai tangkai. Tumor ini dapat keluar dari rongga rahim ke vagina, dikenal dengan nama “*mioma geburt*” atau mioma yang di lahirkan, yang mudah mengalami infeksi, ulserasi dan infark.

Pada beberapa kasus, penderita akan mengalami anemia dan sepsis karena proses di atas.

2. Mioma intramural

Terdapat didinding uterus diantara serabut miometrium. Karena pertumbuhan tumor, jaringan otot sekitarnya akan terdesak dan terbentuklah semacam simpai yang mengelilingi tumor. Bila didalam dinding rahim dijumpai banyak mioma, maka uterus akan mempunyai bentuk yang berbenjol-benjol dengan konsistensi yang padat. Mioma yang terletak pada dinding depan uterus, dalam pertumbuhannya akan menekan dan mendorong kandung kemih keatas, sehingga dapat menimbulkan keluhan miksi.

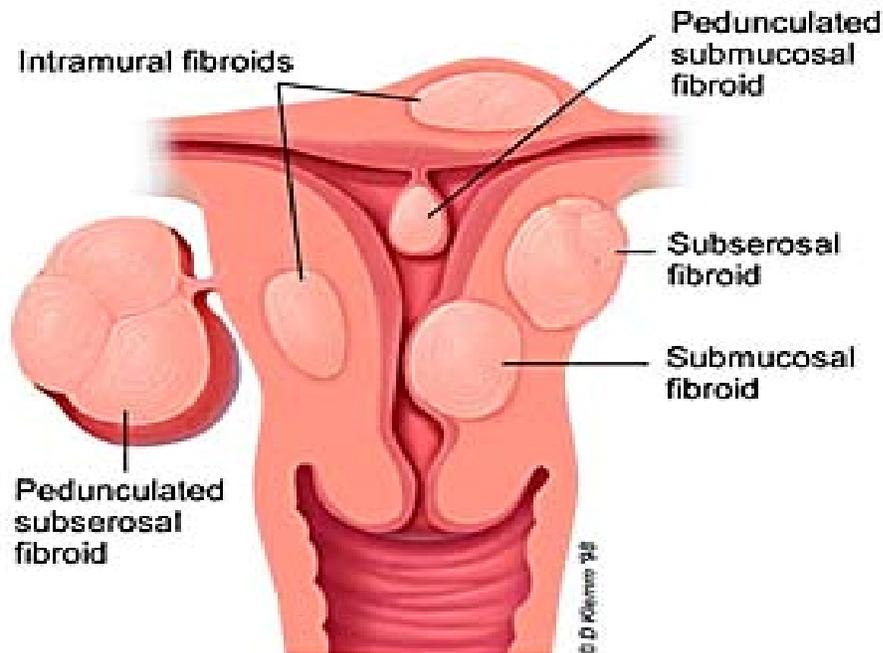
3. Mioma subserosa

Apabila tumbuh keluar dinding uterus sehingga menonjol pada permukaan uterus diliputi oleh serosa. Mioma subserosa dapat tumbuh diantara kedua lapisan ligamentum latum menjadi mioma intraligamenter.

4. Mioma intraligamenter

Mioma subserosa yang tumbuh menempel pada jaringan lain, misalnya ke ligamentum atau omentum dan kemudian membebaskan diri dari uterus sehingga disebut "*wondering / parasitic fibroid*". Jarang sekali ditemukan satu macam mioma saja dalam satu uterus. Mioma pada serviks dapat menonjol ke dalam satu saluran serviks sehingga ostium uteri eksternum berbentuk bulan sabit.

Apabila mioma dibelah maka tampak bahwa mioma terdiri dari berkas otot polos dan jaringan ikat yang tersusun seperti kumparan (*whorle like pattern*) dengan psudo kapsul yang terdiri dari jaringan ikat longgar yang terdesak karena pertumbuhan sarang mioma ini.



Gambar 1. Jenis-jenis mioma uteri ²³

V. GAMBARAN MIKROSKOPIK

Pada pembelahan jaringan mioma tampak lebih putih dari jaringan sekitarnya. Pada pemeriksaan secara mikroskopik dijumpai sel-sel otot polos panjang, yang membentuk bangunan yang khas sebagai kumparan (*whorle like pattern*). Inti sel juga panjang dan bercampur dengan jaringan ikat. Pada pemotongan transversal, sel berbentuk polihedral dengan sitoplasma yang banyak mengelilinginya. Pada pemotongan longitudinal inti sel memanjang, dan ditemukan adanya "*mast cells*" diantara serabut miometrium sering diinterpretasi sebagai sel tumor atau sel raksasa (*giant cells*).^{1,6,7}

VI. PERUBAHAN SEKUNDER

- a. Atrofi sesudah menopause ataupun sesudah kehamilan berakhir mioma uteri menjadi kecil.
- b. Degenerasi hialin, perubahan ini sering terjadi terutama pada penderita usia lanjut. Tumor kehilangan struktur aslinya menjadi homogen. Dapat meliputi sebagian besar atau hanya sebagian kecil dari padanya seolah-olah memisahkan satu kelompok serabut otot dari kelompok lainnya.
- c. Degenerasi kistik, dapat meliputi daerah kecil maupun luas, sebagian dari mioma menjadi cair, sehingga terbentuk ruangan-ruangan yang tidak teratur berisi seperti agar-agar, dapat juga terjadi pembengkakan yang luas dan bendungan limfe sehingga menyerupai limfangioma. Dengan konsistensi yang lunak tumor ini sukar dibedakan dari kista ovarium atau suatu kehamilan.
- d. Degenerasi membatu (*calcireous degeneration*), terutama terjadi pada wanita berusia lanjut oleh karena adanya gangguan dalam sirkulasi. Dengan adanya pengendapan garam kapur pada sarang mioma maka mioma menjadi keras dan memberikan bayangan pada foto rontgen.
- e. Degenerasi merah (*carneous degeneration*), perubahan ini biasanya terjadi pada kehamilan dan nifas. Patogenesis diperkirakan karena suatu nekrosis subakut akibat gangguan vaskularisasi. Pada pembelahan dapat terlihat sarang mioma seperti daging mentah berwarna merah disebabkan oleh pigmen hemosiderin dan hemofusin. Degenerasi merah tampak khas apabila terjadi pada kehamilan muda yang disertai emesis dan haus, sedikit demam dan kesakitan, tumor dan uterus membesar dan nyeri pada perabaan. Penampilan klinik seperti ini menyerupai tumor ovarium terpuntir atau mioma bertangkai.
- f. Degenerasi lemak, keadaan ini jarang dijumpai, tetapi dapat terjadi pada degenerasi hialin yang lanjut, dikenal dengan sebutan fibrolipoma.⁴

VII. KOMPLIKASI

1. Degenerasi ganas

Mioma uteri yang menjadi leiomyosarkoma ditemukan hanya 0.32 – 0.6 % dari seluruh mioma serta merupakan 50 – 75 % dari semua sarkoma uterus. Keganasan umumnya baru ditemukan pada pemeriksaan histologi uterus yang telah diangkat. Kecurigaan akan keganasan uterus apabila mioma uteri cepat membesar dan apabila terjadi pembesaran sarang mioma dalam menopause.^{2,6}

Novak dan Woodruff melaporkan insiden leiomyosarkoma adalah dibawah 0.5 %.

2. Torsi (putaran tangkai)

Sarang mioma yang bertangkai dapat mengalami torsi, timbul gangguan sirkulasi akut sehingga mengalami nekrosis. Keadaan ini dapat terjadi pada semua bentuk mioma tetapi yang paling sering adalah jenis mioma submukosa pendinkulata.

VIII. GAMBARAN KLINIS DAN DIAGNOSIS

1. Gejala klinis

Keluhan yang diakibatkan oleh mioma uteri sangat tergantung pada lokasi, arah pertumbuhan, jenis, besar dan jumlah mioma. Hanya dijumpai pada 20 – 50 % saja mioma uteri menimbulkan keluhan, sedangkan sisanya tidak mengeluh apapun.

Hipermenoroe, menometroragia adalah merupakan gejala klasik dari gejala mioma uteri.

Dari penelitian multisenter yang dilakukan pada 114 pasien ditemukan 44% gejala perdarahan, yang paling sering adalah jenis mioma submukosa, sekitar 65 % wanita dengan mioma mengeluh dismenoroe, nyeri perut bagian bawah, serta nyeri pinggang. Tergantung dari lokasi dan arah

pertumbuhan mioma, maka kandung kemih, ureter dan usus dapat terganggu, dimana peneliti melaporkan keluhan disuri (14 %), keluhan obstipasi (13 %). Mioma uteri sebagai penyebab infertilitas hanya dijumpai pada 2 – 10 % kasus. Infertilitas terjadi sebagai akibat obstruksi mekanis dari tuba fallopi. Abortus spontan dapat terjadi bila mioma menghalangi pembesaran uterus, dimana menyebabkan kontraksi uterus yang abnormal, dan mencegah terlepas atau tertahannya uterus didalam panggul.²

2. Pemeriksaan fisik

Mioma uteri mudah ditemukan melalui pemeriksaan bimanual rutin uterus. Diagnosis mioma uteri menjadi jelas bila dijumpai gangguan kontur uterus oleh satu atau lebih massa yang licin, tetapi sering sulit untuk memastikan bahwa massa seperti ini adalah bagian dari uterus.

3. Temuan laboratorium

Anemia merupakan akibat paling sering dari mioma. Hal ini disebabkan perdarahan uterus yang banyak dan habisnya cadangan zat besi. Kadang-kadang mioma menghasilkan eritropoetin yang pada beberapa kasus menyebabkan polisitemia. Adanya hubungan antara polisitemia dengan penyakit ginjal diduga akibat penekanan mioma terhadap ureter yang menyebabkan peninggian tekanan balik ureter dan kemudian menginduksi pembentukan eritropoetin ginjal.

4. Pemeriksaan penunjang

a. Ultrasonografi

Ultrasonografi transabdominal dan transvaginal bermanfaat dalam menetapkan adanya mioma uteri. Ultrasonografi transvaginal terutama bermanfaat pada uterus yng kecil. Uterus atau massa yang paling besar paling baik diobservasi melalui ultrasonografi transabdominal. Mioma uteri secara khas menghasilkan gambaran ultrasonografi yang mendemonstrasikan irregularitas kontur maupun pembesaran uterus.

Adanya kalsifikasi ditandai oleh fokus-fokus hiperekoik dengan bayangan akustik. Degenerasi kistik ditandai adanya daerah yang hipoekoik.²

4. **Histeroskopi**

Dengan pemeriksaan ini dapat dilihat adanya mioma uteri submukosa, jika tumornya kecil serta bertangkai. Tumor tersebut sekaligus dapat diangkat.

5. **MRI (Magnetic Resonance Imaging)**

MRI sangat akurat dalam menggambarkan jumlah, ukuran dan lokasi mioma, tetapi jarang diperlukan.

Pada MRI, mioma tampak sebagai massa gelap terbatas tegas dan dapat dibedakan dari miometrium yang normal. MRI dapat mendeteksi lesi sekecil 3 mm yang dapat dilokalisasi dengan jelas, termasuk mioma submukosa. MRI dapat menjadi alternatif ultrasonografi pada kasus - kasus yang tidak dapat disimpulkan.²

IX. PENATALAKSANAAN

1. Konservatif

Penderita dengan mioma yang kecil dan tanpa gejala tidak memerlukan pengobatan, tetapi harus diawasi perkembangan tumornya. Jika mioma lebih besar dari kehamilan 10 – 12 minggu, tumor yang berkembang cepat, terjadi torsi pada tangkai, perlu diambil tindakan operasi.^{1,4,8}

2. Terapi medikamentosa

Terapi medikamentosa yang dapat memperkecil volume atau menghentikan pertumbuhan mioma uteri secara menetap belum tersedia pada saat ini. Terapi medikamentosa masih merupakan terapi tambahan atau terapi pengganti sementara dari terapi operatif.^{3,9}

Adapun preparat yang selalu digunakan untuk terapi medikamentosa adalah analog GnRH, progesteron, danazol, gestrinon, tamoksifen, goserelin, anti prostaglandin, agen-agen lain (gossipol, amantadine)

Analog GnRH .

Penelitian multisenter yang dilakukan pada 114 pasien dengan mioma uteri yang diberikan analog GnRH leuprorelin asetat selama 6 bulan, ditemukan pengurangan volume uterus rata-rata 67 %, pada 90 wanita didapatkan pengecilan volume uterus sebesar 20 %, dan pada 35 wanita ditemukan pengurangan volume mioma sebanyak 80 %.

Efek maksimal dari analog GnRH baru terlihat setelah 3 bulan dimana cara kerjanya menekan produksi estrogen dengan sangat kuat, sehingga kadarnya dalam darah menyerupai kadar estrogen wanita usia menopause. Setiap mioma uteri memberikan hasil yang berbeda-beda terhadap pemberian analog GnRH.^{2,10}

Mioma submukosa dan mioma intramural merupakan mioma uteri yang paling responsif terhadap pemberian analog GnRH. Sedangkan mioma subserosa tidak responsif dengan pemberian analog GnRH ini.

Keuntungan pemberian pengobatan medikamentosa dengan analog GnRH adalah.²

1. Mengurangi volume uterus dan volume mioma uteri
2. Mengurangi anemia akibat pendarahan
3. Mengurangi pendarahan pada saat operasi
4. Tidak diperlukan insisi yang luas pada uterus saat pengangkatan mioma
5. Mempermudah tindakan histerektomi vaginal
6. Mempermudah pengangkatan mioma submukosa dengan histeroskopi

Progesteron

Peneliti Lipschutz tahun 1939, melaporkan perkembangan mioma uteri dapat dihambat atau dihilangkan dengan pemberian progesteron. Dimana progesteron yang diproduksi oleh tubuh dapat berinteraksi secara sinergis dengan estrogen, tetapi mempunyai aksi antagonis.^{3,11,12}

Tahun 1946 Goodman melaporkan terapi injeksi progesteron 10 mg dalam 3 kali seminggu atau 10 mg sehari selama 2 – 6 minggu, terjadi regresi dari mioma uteri, setelah pemberian terapi. Segaloff tahun 1949, mengevaluasi 6 pasien dengan perawatan 30 sampai 189 hari, dimana 3 pasien diberi 20 mg progesteron intramuskuler tiap hari, dan 3 pasien lagi diberi 200 mg tablet. Pengobatan ini tidak mempengaruhi ukuran mioma uteri.

Goldhizer, melaporkan adanya perubahan degeneratif mioma uteri pada pemberian progesteron dosis besar. Dengan pemberian medrogestone 25 mg pr hari selama 21 hari. Pada pemberian 2 mg norethindrone tiap hari selama 30 hari tidak mempengaruhi perubahan ukuran volume mioma uteri. Perkiraan ukuran mioma uteri sebelum dan sesudah terapi tidak dilakukan dan efektifitasnya dimulai berdasarkan temuan histologis. Terapi progesteron mungkin ada berhasil dalam pengobatan mioma uteri, hal ini belum terbukti saat ini.^{2,3,12}

Danazol

Danazol merupakan progestogen sintetis yang berasal dari testoteron, dan pertama kali digunakan untuk pengobatan endometriosis. Prof. Maheux tahun 1983 pada pertemuan tahunan perkumpulan fertilitas Amerika, mempresentasikan hasil studinya di Universitas Yale, 8 pasien mioma uteri diterapi 800 mg danazol setiap hari, selama 6 bulan. Dosis substansial didapatkan hanya menyebabkan pengurangan volume uterus sebesar 20 – 25 %, dimana diperoleh fakta bahwa danazol memiliki substansi androgenik.³

Tamaya, dan rekan-rekan tahun 1979, melaporkan reseptor androgen pada mioma terjadi peningkatan aktivitas 5α - reduktase dibandingkan dengan miometrium dan endometrium normal. Yamamoto tahun 1984, dimana mioma uteri, memiliki suatu aktifitas aromatase yang tinggi dan dapat membentuk estrogen dari androgen.^{3,13}

Gestrinon.

Gestrinon adalah suatu trienic 19- nonsteroid sintetik, juga dikenal sebagai R 2323 yang terbukti efektif dalam pengobatan endometrosis. Coutinho tahun 1986 melaporkan, 97 wanita, kelompok A (n = 34) menerima 5 mg gestrinon peroral 2 kali seminggu, kelompok B (n = 36) 2,5 mg gestrinon peroral 2 kali seminggu, dan kelompok C (n = 27) menerima 2,5 mg gestrinon pervaginan 3 kali seminggu.^{3,14}

Data masing-masing pasien di evakuasi setelah 4 bulan pengobatan dengan gesterinon, didapatkan volume uterus berkurang 18 % pada kelompok A, 27% pada kelompok B, tetapi pada kelompok C meningkat 5 %.

Setelah masa pengobatan selama 4 bulan berakhir, 95 % pasien mengalami amenorce. Coutinho, menyarankan penggunaan gesterinon sebagai terapi preoperatif untuk mengontrol perdarahan menstruasi yang banyak berhubungan dengan mioma uteri.

Tamoksifen

Tamoksifen merupakan turunan trifeniletilen mempunyai khasiat estrogenik maupun antiestrogenik. Dan dikenal sebagai "*selective estrogen receptor modulator*" (SERM) dan banyak digunakan untuk pengobatan kanker payudara stadium lanjut. Karena khasiat sebagai estrogenik maupun antiestrogenik. Beberapa peneliti melaporkan, pemberian tamoksifen 20 mg tablet perhari untuk 6 wanita premenopause dengan mioma uteri selama 3 bulan dimana, volumae mioma tidak berubah.

Kerja tamoksifen pada mioma uteri, dimana konsentrasi reseptor estradiol total secara signifikan lebih rendah. Hal ini terjadi karena peningkatan kadar progesteron bila diberikan secara berkelanjutan.³

Goserelin

Goserelin merupakan GnRH agonis, dimana ikatan reseptornya terhadap jaringan sangat kuat, sehingga kadarnya dalam darah berada cukup lama. Dan pada pemberian goserelin dapat mengurangi setengah ukuran mioma uteri dan dapat menghilangkan gejala menoragia dan nyeri pelvis. Pada wanita premenopause dengan mioma uteri, pengobatan jangka panjang dapat menjadi alternatif tindakan histerektomi terutama pada saat menjelang menopause. Pemberian goserelin 400 mikrogram 3 kali sehari semprot hidung sama efektifnya dengan pemberian 500 mikrogram sehari sekali dengan cara injeksi subkutan.^{15,16,17}

Untuk pengobatan mioma uteri, dimana kadar estradiol kurang signifikan disupresi selama pemberian goserelin dan pasien sedikit mengeluh efek samping berupa keringat dingin. Pembereian dosis yang sesuai, agar dapat menstimulasi estrogen tanpa tumbuh mioma kembali atau berulangnya peredaran abnormal sulit diterima. Peneliti mengevaluasi efek pengobatan dengan formulasi depot bulanan goserelin dikombinasi dengan HRT (estrogen konjugasi 0.3 mg) dan medroksiprogesteron asetat 5 mg pada pasien mioma uteri, parameter yang diteliti adalah volume mioma uteri, keluhan pasien, corak perdarahan, kandungan mineral tulang dan fraksi kolesterol.

Dapat disimpulkan dari hasil penelitian, dimana pemberian goserelin dikombinasi dengan HRT dilaporkan mioma uteri berkurang, dengan keluhan berupa keringat dingin dan pola perdarahan spotting, bila pengobatan dihentikan. Dimana kandungan mineral tulang berkurang bila pemberian pengobatan selama 6 bulan pertama. Tiga bulan setelah pengobatan perlu dilakukan observasi, dan konsentrasi HDL kolesterol

meningkat selama pengobatan, sedangkan plasma trigliserida konsentrasi menetap selama pemberian terapi.^{11,18}

Antiprostaglandin

Penghambat pembentukan prostaglandin dapat mengurangi perdarahan yang berlebihan pada wanita dengan menoragia, dan hal ini beralasan untuk diterima atau mungkin efektif untuk menoragia yang diinduksi oleh mioma uteri.

Ylikorhala dan rekan-rekan, melaporkan pemberian naproxen 500 – 1000 mg setiap hari untuk terapi selama 5 hari tidak memiliki efek pada menoragia yang diinduksi mioma, meskipun hal ini mengurangi perdarahan menstruasi 35,7 % wanita dengan menoragia idiopatik. Studi ini didasarkan hanya penilaian secara simptomatik, sedangkan ukuran mioma tidak diukur.³

Agen-agen lain (Gossypol dan Amantadin)

Gossypol

Meiling pada tahun 1980, melaporkan penggunaan gossypol pada 30 wanita dengan perdarahan menopause fungsional, mioma uteri dan endometrosis. Kadar ekstrogen menurun pada 70 kasus endometrium, menunjukkan tingginya kejadian atrofi endometrium.³

Pada 65.5 % didapatkan pengurangan volume mioma yang terbatas. Perhatian utama dengan agen ini ada kemungkinan efek-efek samping. Pada uji klinik, dilaporkan kelelahan dan hipokalemi irreversibel dan efek permanen secara langsung pada gonad atau kontrasepsi pria.

Amantadin

Amantadin telah dibuktikan oleh FDA untuk pengobatan parkinson, dan reaksi ekstra piramidal yang diinduksi obat. Dan menyebabkan pelepasan

dopamin endogen dan mengaktivasi neuron dopaminergik dan noradrenergik.

Luisi dan luisi, melaporkan selama 10 tahun pengalamannya mengobati mioma simptomatik dengan amantadin. Keseluruhan dengan 160 pasien menerima amantadin (200 mg perhari) untuk 20 hari dalam sebulan selama 6 bulan. Setelah 6 bulan pengobatan, pertumbuhan mioma dihambat, dimana konsistensinya berkurang secara bertahap dan gejalanya berkurang. Mekanisme kerjanya tidak jelas, diduga bahwa pengurangan ukuran tumor berhubungan dengan penurunan aliran darah. Amantadin mungkin berguna untuk pengobatan mioma uteri, kemanjuran tidak ditunjukkan secara tepat dengan efek samping gagal jantung kongestif, gagal ginjal dan hipotensi ortostatik.³

3. Embolisasi Arteri Uterina

a. Sejarah

Akhir tahun 1980 dan awal 1990, Dr. Jacques Ravina melakukan embolisasi arteri uterina pada pasien yang akan menjalani pembedahan mioma. Sebagai suatu usaha untuk mengurangi angka kejadian perdarahan tanpa diduga pasien-pasien yang arteri uterinya telah diembolisasi beberapa minggu sebelum jadwal operasi membatalkan untuk operasi, karena gejala perdarahan, nyeri dan gejala akibat pembesaran mioma mengilang setelah diembolisasi. Penemuan yang tidak disangka ini membawa perubahan dalam penanganan mioma uteri.^{19,20}

Dewasa ini embolisasi arteri uterina telah berkembang untuk mengobati mioma uteri. Arteri uterina yang mensuplai aliran darah ke mioma dihambat secara permanen dengan agen emboli (partikel polyvinyl alkohol). Keamanan dan kemudahan dari embolisasi arteri uterina tidak dapat dipungkiri, karena tindakan ini efektif untuk

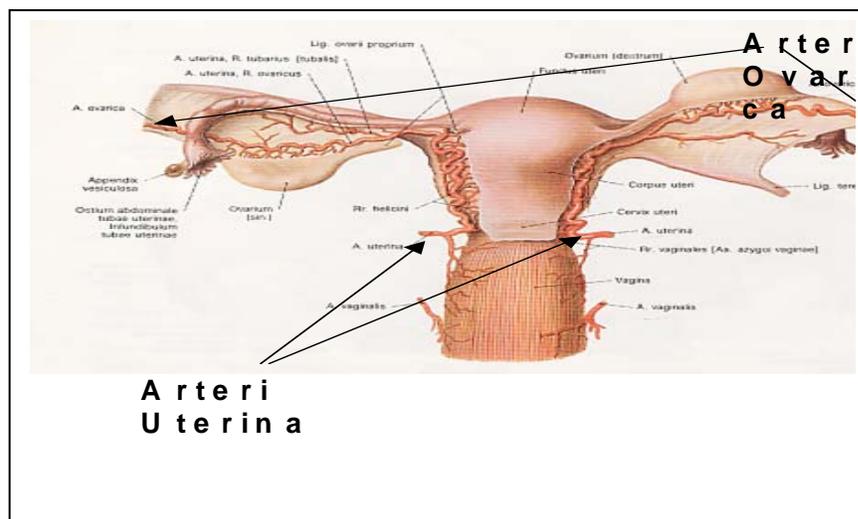
mengurangi ukuran mioma dan mengobati semua bentuk mioma. Jaringan parut dan perlengketan yang terlihat dengan tindakan pembedahan, tidak terlihat pada embolisasi arteri uterina.²⁰

b. Defenisi

Embolisasi arteri uterina adalah suatu tindakan yang menghambat aliran darah ke uterus dengan cara memasukkan agen emboli ke arteri uterina.²⁰

c. Vaskularisasi Uterus

Pembuluh darah yang menperdarahi uterus terutama berasal dari arteri uterina dan arteri ovarika. Arteri uterina merupakan cabang utama dari arteri hipogastrika yang masuk ke dasar ligamentum latum dan membelok ke medial menuju ke sisi uterus. Pada waktu membelok ke medial, arteri uterina menyilang di depan ureter.²¹



Gambar 2. Pembuluh darah uterus.²¹

Dekat dengan bagian supravaginal dari serviks, arteri uterina bercabang menjadi dua cabang utama. Cabang yang lebih kecil arteri servikovaginalis, memberi darah pada bagian bawah serviks dan bagian atas vagina. Cabang utama membelok secara tajam ke atas dan selanjutnya sebagai pembuluh darah yang berbelok-belok dan berjalan sepanjang

kedua sisi uterus, pembuluh darah ini bercabang ke bagian atas serviks dan juga membentuk cabang lain yang menembus badan uterus.²¹

Mendekati tuba, cabang utama arteri uterina bercabang menjadi tiga cabang terminal : cabang fundus, tuba, dan ovarium. Pada cabang ovarium arteri uterina mengadakan anastomosis dengan cabang terminal arteri ovarika; cabang tuba dengan melalui mesosalping memberi darah pada sebagian dari tuba; cabang fundus memberi darah ke fundus uteri.

Kurang lebih 2 cm sebelah lateral serviks, arteri uterina menyilang di atas ureter. Pada titik ini dimana arteri uterina dan vena uterina terletak dekat dengan ureter mempunyai arti yang sangat penting saat pembedahan, karena pada waktu histerektomi ureter dapat terluka atau terikat ketika pembuluh darah uterina diklem dan diikat.

Arteri ovarika, merupakan cabang langsung dari aorta, memasuki ligamentum latum melewati ligamentum infundibulopelvikum. Pada hilus ovarium, arteri ovarika bercabang menjadi beberapa cabang yang lebih kecil dan memasuki ovarium, sedangkan cabang utama dari arteri ovarika berjalan sepanjang ligamentum latum dekat mesosalping menuju ke bagian atas batas lateral uterus dimana beranastomosis dengan cabang ovarium arteri uterina. Masih terdapat banyak anastomosis yang lain diantara arteri pada kedua sisi uterus.

Pada kedua sisi uterus, vena arkuatus bersatu membentuk vena uterina, yang mengalirkan darah ke vena hipogastrika dan seterusnya ke vena iliaka komunis.

Sebagian dari darah uterus bagian atas dan darah dari ovarium serta bagian atas ligamentum latum dikumpulkan kedalam beberapa vena yang terletak di dalam ligamentum latum, yang membentuk pleksus pampiniformis dan berakhir di vena ovarika. Vena ovarika kanan mengalirkan darah ke vena cava, sedangkan vena ovarika kiri mengalirkan darah ke vena renalis kiri.

d. Indikasi

Indikasi untuk tindakan ini adalah²² :

- 1) Ada kontra indikasi terhadap pengobatan dan pembedahan yang mempunyai keluhan belum dapat diatasi (menoragia,nyeri pelvis,penekanan mioma terhadap organ disekitarnya).
- 2) Pasien yang ingin mempertahankan uterus.
- 3) Pasien yang tidak menghendaki tindakan pembedahan.

e. Kontra Indikasi²¹

- 1) Karsinoma uteri
- 2) Penyakit radang panggul
- 3) Hamil
- 4) Gangguan fungsi ginjal

f. Prosedur Embolisasi Arteri Uterina

- 1) Persiapan Pasien
Pemeriksaan ginekologi,pemeriksaan penunjang.
- 2) Persiapan Prabedah^{19,21}
 - Izin tertulis untuk melakukan tindakan
 - Pasien dipuasakan sejak malam hari.
 - Rambut pubis harus dicukur habis.
 - Dua jam sebelum tindakan diberikan antibiotik sebagai profilaksis dan obat penenang.
- 3) Persiapan Alat

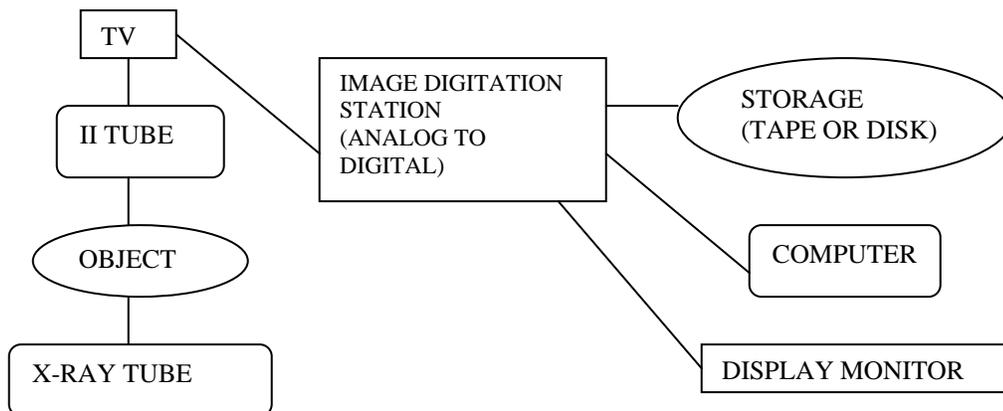


Gambar 3. Ruang angiografi (digital subtraction angiography).²³

- Angiografi

Prosedur embolisasi menggunakan angiografi digital subtraksi dan dibantu fluoroskopi. Hal ini dibutuhkan untuk memetakan pengisian pembuluh darah atau memperlihatkan ekstrasvasasi darah secara cepat.²³

Digital Subtraction Angiography menawarkan keuntungan berupa manipulasi gambaran yang memperlihatkan gambaran seketika, dan alat ini memiliki sensitivitas yang tinggi terhadap gambaran dengan kontras yang rendah, dimana medium kontras yang diinjeksikan jumlahnya lebih sedikit. Hal ini sangat berguna pada pasien yang mempunyai resiko yang tinggi pada pemakaian kontras.²³



Gambar 4. Cara kerja Digital Subtraction Angiography.²³

- Kateter angiografi

Kateter berukuran panjang, berbentuk tabung berongga yang menjadi jalur lewatnya kontras, material untuk embolisasi, atau pengobatan terapeutik. Kateter mempunyai ukuran yang disebut French, digunakan untuk menunjukkan diameter bagian kateter. Ukuran yang biasanya digunakan adalah 4F – 9F. kateter

angiografi juga memiliki berbagai bentuk, termasuk lengkung tunggal atau lebih. Kateter didisain radiolusen untuk melihat gelembung-gelembung atau radio opaq.²³

Syarat kateter yang digunakan adalah :

- Harus dapat mempertahankan bentuk (memori)
- Harus dapat dipelintir atau diputar (turgue)
- Dapat mengikuti kabel pembimbing dengan baik (tractability).



Gambar 5. Kateter angiografi.²³

- Kabel Pembimbing (guide wires)

Kabel pembimbing berukuran tipis yang terbuat dari bahan besi tahan karat. Kabel pembimbing sangat fleksibel, ukuran panjangnya sangat bervariasi dari 100 – 300 cm dan diameternya 0,025” – 0,045”. Ukuran yang biasa digunakan adalah 0,016” – 0,01, kabel ini juga dapat dipelintir atau digulung dan dibuat sesuai bentuk yang kita inginkan, sehingga dapat diarahkan ke area yang akan diperiksa.²³

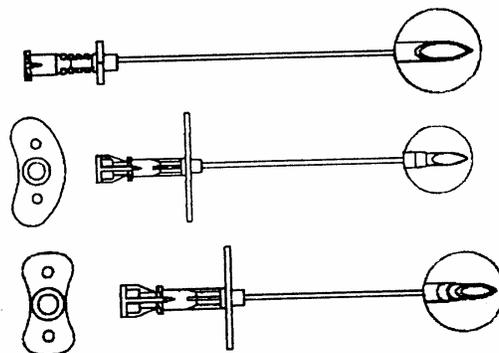
Kabel pembimbing dapat dibungkus dengan teflone, poliuritan, polietilen, atau bungkus hidrofilik, sehingga dapat mencegah kerusakan dinding pembuluh darah. Kabel pembimbing juga dapat diberikan heparin mengurangi kemungkinan terbentuknya gumpalan darah dan terbentuknya emboli.



Gambar 6. Kabel pembimbing.²³

- Jarum pungsi arteri

Berukuran panjang 2 1/8 inci atau 3 1/4 inci dan mempunyai ukuran guage yang bervariasi. Ukuran 16 – 20 G paling sering digunakan dan standarnya adalah ukuran 18 G. Semua jarum yang digunakan pada angiografi mempunyai dinding yang lebih tipis bila dibandingkan dengan jarum hipodermik. Jarum pungsi arteri bisa didapatkan dalam berbagai bentuk, seperti gambar dibawah ini.²³



Gambar 7. Jarum Pungsi Arteri²³

- Agen emboli

Polivinyl alkohol adalah partikel plastik sintetis yang kecil seperti pasir dengan ukuran yang bervariasi. Ukuran ideal belum dapat ditentukan. Ravina dkk memakai polivinyl alkohol berukuran antara 150 – 500 mikron. Goodwin dkk memakai partikel berukuran 500 – 710 mikron.^{27,29}

Katz dkk, memakai “*gel form*” sebagai agen emboli untuk embolisasi arteri uterina.²⁹



Gambar 8. Polyvinyl alkohol (Agen emboli).²³

4) Teknik Embolisasi^{19,24,25}

- Dilakukan aseptik dan antiseptik di daerah lipatan paha (inguinal) kanan dengan betadine.
- Dilakukan tindakan anestesi epidural yang bertujuan untuk memblokir persyarafan didaerah pelvik.
- Daerah pungsi pada daerah yang teraba denyut arteri (yang diraba dengan jari telunjuk, jari tengah dan jari manis). Antara jari telunjuk dan jari tengah, dan jari manis digunakan untuk meraba dan memfiksasi arteri femoralis.

Jarum pungsi arteri beserta mandrin ditusukan ke arah denyut yang paling besar dekat jari tengah dengan sudut $\pm 60^{\circ}$. Setelah jarum masuk, mandrin dicabut dan jarum dimasukkan perlahan-lahan ke atas.

Bila jarum pungsi arteri berada di lumen arteri, maka dimasukkan kabel pembimbing (*guide wire*) melalui jarum ke dalam lumen arteri. Dibawah tuntunan fluoroskopi, ujung kabel pembimbing dimasukkan ke arteri iliaka komunis kanan melewati arkus aorta, selanjutnya masuk ke arteri iliaka komunis kiri kemudian ke arteri iliaka interna kiri dan seterusnya ke arteri uterina kiri.

Kateter dimasukkan melalui kabel pembimbing dibawah tuntunan fluoroskopi sampai ke arteri uterina kiri. Kabel pembimbing di cabut selanjutnya kateter dibilas dengan NaCl.

Diinjeksikan agen emboli sehingga aliran darah ke mioma terhenti. Kateter dikeluarkan dan dimasukkan kembali melalui pembuluh darah pelvis ke arteri uterina kanan dengan bantuan kabel pembimbing dan fluoroskopi, kemudian diinjeksi agen emboli di ulangi kembali. Jika telah diyakini bahwa aliran darah ke arteri uterina kanan sudah berhenti maka kateter dikeluarkan

5) Pasca Bedah

Pasien berada di rumah sakit selama 24 jam untuk memastikan tidak dijumpai adanya komplikasi.^{27,28}

Obat yang diberikan paska tindakan adalah anti inflamasi non steroid (ibuprofen 4 x 600 mg perhari selama 10 hari), untuk mengurangi nyeri dan pembengkakan, anti piretik (acetaminofen 4x 325 mg per hari), pencahar.

g. Efek Samping

Setelah tindakan embolisasi pasien akan mengalami efek samping dini sebagai sindroma paska embolisasi berupa nyeri pelvis, mual dan demam, fluksus, iskemik uteri , penurunan fungsi ovarium, mortalitas, paparan sinar x^{19,23}

h. Pemeriksaan Lanjutan

Pasien harus melakukan pemeriksaan ulang dalam beberapa minggu, setelah tindakan. Pemeriksaan yang dilakukan adalah pemeriksaan ultrasonografi atau MRI pada minggu kedua dan bulan ketiga setelah tindakan untuk menilai hasil dari embolisasi.

i. Keuntungan Embolisasi²³

- Tidak terjadi proses perlengketan
- Mengobati semua mioma secara bersamaan
- Tidak dijumpai pertumbuhan kembali mioma yang diobati
- Jika terjadi perdarahan pervaginam 87 – 90 % , berhenti dalam 24 jam
- Secara psikis, keuangan dan fisik, embolisasi memiliki keuntungan dibanding prosedur lain (masa pemulihan yang lebih singkat,tidak dilakukan tindakan anestesi umum).

j. Kerugian Embolisasi Uterina²³

- Secara teknis sukses dilakukan, tetapi 10-15 % tidak respon
- Prosedur gagal secara teknis 5 %
- Terjadi komplikasi serius 2 % yang memerlukan histerektomi karena, iskemik dan infeksi uterus
- Mengalami penurunan fungsi ovarium 1-2 %

h. Hasil

Ravina tahun 1997 melaporkan terapi mioma uteri dengan embolisasi arteri uterina. 88 wanita menjalani prosedur embolisasi arteri uterina, dimana 5 orang mengalami kegagalan prosedur secara teknis, sementara 3 orang lainnya hilang dalam pemantauan (sisanya 80

wanita). Dari 67 pasien yang menderita menoragia 60 pasien (89 %) mengalami perbaikan, sedangkan 7 pasien (11 %) mengalami kegagalan. Ukuran mioma berkurang hingga 55 % dalam waktu 2 bulan dan 69 % dalam waktu 6 bulan.²⁶

Goodwin di UCLA melaporkan, hasil pengobatan ini pada 11 pasien. Prosedur embolisasi yang digunakan hampir sama dengan Ravina tetapi dengan menggunakan polyvinyl alkohol dengan ukuran yang lebih besar (500 – 700 mikron). Mereka berhasil dalam melakukan prosedur embolisasi bilateral terhadap 10 pasien dan unilateral pada 1 orang. Seorang pasien mengalami endometritis dan piometra dalam waktu 3 minggu setelah prosedur embolisasi, yang memerlukan histerektomi. Dari 10 pasien, 8 orang menunjukkan perbaikan gejala yang jelas. Seorang pasien hilang dalam pemantauan dan yang lainnya tidak menunjukkan perbaikan. Rata-rata terjadi penurunan volume uterus 40 % dan volume mioma berkurang 60-65 % dalam masa 3 bulan setelah prosedur embolisasi.

Bradley dan Reidy melaporkan, 53 pasien dan secara teknis tindakan ini berhasil pada 52 orang (88%) pasien menunjukkan perbaikan pola haid dalam waktu 3 bulan pemantauan. 31 pasien dengan gejala penekanan dimana 29 diantaranya (94 %) menunjukkan perbaikan. Pengurangan rata-rata volume mioma 46 % pada 32 pasien yang dipantau ulang dengan USG. Komplikasi berupa infark yang luas terjadi pada 1 orang pasien yang memerlukan histerektomi 12 hari setelah prosedur embolisasi, pasien lainnya mengalami perdarahan saluran pencernaan bagian atas sekunder yang dapat sembuh sendiri.²⁶

Katz mempresentasikan hasil awal perbandingan partikel Polyvinyl Alkohol dengan gel foam. Meskipun ukuran survey ini

kecil (n=17) tidak dijumpai perbedaan yang bermakna dalam pengontrolan gejala awal.

Pada pertemuan Society Minimally Invasive Therapy (SMIT) Robert juga menilai keberhasilan pengobatan berdasarkan gejala yang ada. Dipresentasikan hasil dari 126 pasien, 46 pasien dengan gejala menoragia, 60 pasien menoragia dengan penekanan atau pembesaran dan hanya 20 pasien dengan gejala penekanan. Untuk pasien-pasien dengan menoragia saja, pengurangan volume uterus rata-rata 41 % dalam waktu 6 bulan. Pada pasien menoragia dengan gejala penekanan atau pembesaran, rata-rata pengurangan volume uterus 48 % dengan gejala penekanan saja, akibat pembesaran mioma, pengurangan volume uterus rata-rata 45% dan gejala penekanan menurun sebesar 80 % dalam waktu 6 bulan.

Di RS Daerah Royal Surrey di Guildford Inggris, 109 pasien telah menjalani prosedur embolisasi. 84 % pasien mengalami perbaikan menoragia yang bermakna. 94 % pasien dengan gejala penekanan uterus mengalami perbaikan. Sebagian besar pasien yang menjalani prosedur embolisasi menggunakan partikel polyvinyl alkohol ukuran 300-500 mikron. Volume mioma berkurang rata-rata 65 % pasca embolisasi.

Pada pertemuan di Georgetown University bulan Nopember 1998, Dref dkk dari Perancis melaporkan hasil dari pengobatan dari 82 pasien yang menjalani prosedur embolisasi dengan keluhan hanya menoragia dan mencatat perbaikan haid yang terjadi pada 68 dari 76 pasien. Hasilnya stabil dengan rata-rata pemantauan selama 20 bulan. Dua pasien mengalami amenorea sementara dan 4 pasien mengalami amenorea permanen sebagai akibat terapi dan tidak dijumpai adanya kekambuhan.

Pemantauan dengan USG dilakukan terhadap 54 pasien dengan pemantauan 3 bulan pertama (rata-rata 4,9 bulan) dengan hasil penurunan volume uterus rata-rata 34% dan pengurangan volume mioma sebesar 50%. 1 tahun setelah prosedur (rata-rata 12,3 bulan), MRI menunjukkan pengurangan volume uterus rata-rata 50% dan penurunan volume mioma 78%.

Tingkat keberhasilan penatalaksanaan mioma uteri dengan embolisasi adalah 85-90 %. Hal ini telah dibuktikan oleh serangkaian penelitian seperti yang telah diuraikan di atas.

I. KEHAMILAN SETELAH EMBOLISASI

Forman dkk³⁹ di London mengidentifikasi 14 kehamilan setelah melakukan prosedur embolisasi 1000 kali.

Pada laporan lainnya Revina dkk³⁹ mencatat terjadi 12 kehamilan pada 9 wanita setelah terapi embolisasi dari 184 wanita. Terjadi 5 pasien keguguran, (pada 3 pasien berusia antara 40-42 tahun). Ada 4 pasien dengan persalinan aterm dan 3 partus prematur, 1 pasien persalinan prematur pada masa kehamilan 35 minggu yang diakibatkan kehamilan kembar dengan preeklampsia. Berat badan bayi aterm berkisar antara 2560 sampai 3830 gram. Pada 36 wanita yang berumur antara 21-37 tahun, terjadi 3 kehamilan. Tetapi laporan ini tidak menggambarkan jumlah wanita yang berusaha untuk hamil setelah prosedur embolisasi. Nicholas dan Ettles³⁹ melaporkan 1 kehamilan setelah terapi pada 24 pasien di Hull, Inggris. Setelah terapi, ukuran mioma pada wanita ini berkurang 60%. Lima bulan setelah konsepsi mioma berkembang lagi dan menyebabkan letak lintang. Seorang bayi aterm dilahirkan dengan seksio sesaria. Setelah persalinan, kemudian mioma mengecil.

4. GENETIK DAN PERKEMBANGAN MIOMA

Studi sitogenetik molekuler dan epidemiologi memperkirakan adanya komponen genetik yang kuat pada patogenesis dan patologi mioma uteri. Dimana 40 % mioma memiliki abnormalitas kromosom yang tidak acak. Abnormalitas kromosom dibagi 6 subgrup utama sitogenetik, termasuk translokasi antara kromosom 12 dan 14, trisomi 21, translokasi lengan pendek kromosom 6 dan lengan panjang kromosom 10 dan delesi kromosom 3 dan 7. Mayoritas (60 %) mioma memiliki kromosom yang normal. Beberapa studi terkini menyatakan adanya korelasi antara translokasi kariotipe dengan besarnya ukuran mioma sama seperti anatominya. Rein,dkk menemukan tumor dengan delesi kromosom 7 rata-rata ukurannya lebih kecil dari pada tumor translokasi kromosom 12 (5,0 cm vs 8,5 cm) tetapi sama dengan tumor yang secara kariotipik normal (5,4 cm), hasil ini juga dikonfirmasi oleh Hening,dkk.

Brosens, dkk menemukan mioma submukosa dengan lebih sedikit translokasi kromosom (12 %) dari pada mioma intramural (35 %) dan mioma subserosa (29 %). Tidak ada korelasi antara keberadaan abnormalitas sitogenetik dengan umur penderita atau paritas penderita. Korelasi lain antara genotip dan fenotip dapat dipengaruhi, termasuk korelasi antara genotip tumor dengan kepekaan terhadap terapi dengan GnRH agonis, kekambuhan mioma dan etnis penderita. Beberapa mekanisme sitogenetik yang terlibat dalam biologi mioma antara lain : subgrup t (12; 14), subgrup 6 p 21, grup protein bermobilitas tinggi (HMG), subgrup Del (7) (q 22 q 23), abnormalitas sitogenetik lain.²⁷

Subgrup t (12 ; 14)

Studi molekuler telah menemukan penampakan HMGIC yang dapat dideteksi pada mioma, dibandingkan dengan tidak dapat dideteksi pada pasangan miometrium normal. Kromosom t (12 ; 14) mempunyai spesifik

untuk mioma dibandingkan dengan tumor mesenkim lainnya, dimana HMGIC disusun kembali. Translokasi posisi HMGIC pada mioma dengan $t(12;14)$, merupakan suatu mekanisme molekuler yang signifikan yang mendasari patogenesis dan patobiologi mioma.²⁷

Subgrup 6 p 21

Studi hibridisasi floresensi insitu, mengkonfirmasi peningkatan penampakan HMGIY telah ditemukan pada mioma dengan penyusunan kembali kromosom 6 p 21. Penyusunan kembali 6 p 21 termasuk translokasi dengan kromosom 1,2,4,10 dan 14 sama seperti translokasi dengan kromosom lain yang bervariasi, terjadi kurang dari 110 % mioma secara kariotipik abnormal.²⁷

Grup protein mobilitas tinggi

Kedua HMGI-C dan HMGI-Y, merupakan grup protein bermobilitas tinggi yang heterogen. Tingkat tertinggi dari penampakan kedua HMGI-C dan HMGI-Y terlihat pada sel tumor dan selama perkembangan normal jaringan embrional, dimana penampakan hilang pada jaringan orang dewasa. Peranan spesifik dari HMGI-c dan HMGI-Y pada tumor jinak mesenkim sedang dalam penyelidikan studi translokasi kromosom 12 pada mioma.²⁷

Subgrup Del (7) (q 22 q 23)

Delesi kromosom 7 tampak pada sekitar 17 % mioma secara kariotipe, dan lebih sering dideteksi pada mioma dari pada tumor padat lainnya. Usaha penemuan gen dimasa depan akan dibantu oleh studi molekuler terbaru yang mendekati wilayah penilaian lebih jauh pada kromosom 7 ke wilayah 4 – cM (*centi Morgan*)²⁷

Abnormalitas sitogenetik lain

Abnormalitas sitogenetik yang kurang umum pada mioma adalah kromosom X 1, 3, 10, 13 dan trisomi 12. Saat ini tidak ada gen yang jelas

relevan pada beberapa dari kromosom ini yang telah diidentifikasi sebagai memiliki peranan pada formasi mioma, tetapi tidak disangkal pada penemuan masa depan.

Peningkatan yang menakjubkan pada keberhasilan DNA yang diselenggarakan oleh Human Genom Project, ketersediaan dari keberhasilan pada data basis online. Baru – baru ini Center For Uterine Fibroid, pada Brigham and women' s Hospital di Boston , mengidentifikasi gen yang menjadi predisposisi pada wanita terjadi perkembangan mioma.²⁷

X. RINGKASAN

1. Analog GnRH merupakan agen yang efektif untuk pengobatan non operatif pada mioma uteri.
2. Keamanan dan kemanjuran analog GnRH jangka panjang dan kombinasi penambahan hormon steroid, lebih baik untuk pengobatan pada mioma simptomatik.
3. Embolisasi arteri uterina merupakan terapi alternatif terhadap tindakan operatif pada mioma uteri.
4. Studi sitogenetik, molekuler, dan epidemiologi memperkirakan adanya komponen genetik yang kuat pada patogenesis dan patologi mioma.

XI. RUJUKAN

1. Thomas EJ. The aetiology and pathogenesis of fibroids. In : Shaw RW. eds. Advances in reproductive endocrinology uterine fibroids. England – New Jersey : The Phartenon Publishing Group, 1992 ; 1 – 8
2. Baziad A. Pengobatan medikamentosa mioma uteri dengan analog GnRH. Dalam : Endokrinologi ginekologi edisi kedua. Jakarta : Media Aesculapius FKUI, 2003;: 151 - 156
3. Sivecney G.Mc, Shaw RW. Attempts at medical treatment of uterine fibroids. In : R.W. Shaw, eds. Advances in reproductive endocrinology uterine fibroids. England – New Jersey : The Phartenon Publishing Group, 1992 ; 95 – 101
4. Joedosaputro MS. Tumor jinak alat genital. Dalam: Sarwono Prawiroharjo, edisi kedua. Ilmu Kandungan. Yayasan Bina Pustaka. Jakarta: 1994; 338-345

5. Friedman AJ, Rein MS, Murugan R, Pandian, Barbieri RL. Fasting serum growth hormone and insulin-like growth factor – I and –II concentrations in women with leiomyomata uteri treated with leuprolide acetate or placebo. *Fertility and Sterility*, 1990 ; 53 : 250 – 253
6. Crow J. Uterine fibroids : Histological features. In : Shaw RW, eds. *Advances in reproductive endocrinology uterine fibroids*. England – New Jersey : The Parthenon Publishing Group, 1992; 21 – 33
7. Schwartz MS. Epidemiology of uterine leiomyomata. In : Chesmy M, Heather, Whary eds. *Clinical Obstetric and Gynecology*. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2001 ; 316 – 318
8. Bradley J, Voorhis V. Management options for uterine fibroids, In : Marie Chesmy, Heather Whary eds. *Clinical obstetric and Gynecology*. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2001 ; 314 – 315
9. Chaves, Stewart, Medical treatment of uterine fibroids. In : Marie Chesmy, Heather Whary eds. *Clinical Obstetric and Gynecology*. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2001 ; 374 – 379
10. Schweppe KW. GnRH analogues in the treatment uterine fibroids: results of clinical studies. In: Shaw RW, eds. *Advances in reproductive endocrinology uterine fibroids*. England – New Jersey : The Parthenon Publishing Group, 1992 ; 103-105
11. Lumsden MA. The role of oestrogen and growth factors in the control of the growth of uterine leiomyomata. In : R.W. Shaw, eds. *Advances in reproductive endocrinology uterine fibroids*. England-New Jersey: The Parthenon Publishing Group, 1992; 9 – 20
12. Baziad A. Pengaruh hormon seks terhadap genitalia dan ekstragenitalia. Dalam : *Endokrinologi genikologi edisi kedua*. Jakarta : Media Aesculapius FKUI, 2003 ; 131 – 132
13. Friedman AJ, Harrison D, Atlas CNM, Barbieri R, Benacerraf B, Gleason R, Schiff I. A randomized, placebo – controlled, double - blind study evaluating the efficacy of leuprolide acetate depot in the treatment of uterine leiomyomata. *Fertility and Sterility*, 1989 ; 51 : 251 – 256
14. Perl V, Marquez J, Schally AV et al. Treatment of leiomyomata uteri with D – Trp⁶ – luteinizing hormone – releasing hormone. *Fertility and Sterility*, 1987 ; 48 : 383 – 389
15. Maheux R.. Treatment of fibroids with the combination of the GnRH agonist gosereline (zoadex) and hormone replacement therapy. In : Shaw RW, eds. *Advances in reproductive endocrinology uterine fibroids*. England – New Jersey : The Parthenon Publishing Group, 1992; 135 – 146
16. Matta WHM, Stabile I, Shaw RW. Campbell S. Doppler assessment of uterine blood flow changes in patients with fibroids receiving the gonadotropin – releasing hormone agonist gosereline. *Fertility and Sterility*, 1988 ; 49 ; 1083 – 1085
17. Friedman AJ, Barbieri RL, Benacerraf BR, Schiff I. Treatment of leiomyomata with intranasal or subcutaneous leuprolide, Agonadotropin releasing hormone agonist. *Fertility and sterility*, 1987; 48 : 560 – 564
18. Rein MS, Friedman AJ, Stuart JM, David T, Laughlin M. Fibroid dan myometrial steroid receptors in women treated with gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide acetate. *Fertility and Sterility*, 1990 ; 53 : 1018 – 1021
19. Goodwin SC, Wong GCH. Uterine artery embolization for uterine fibroids: A radiologist's perspective In : Chesmy M, Heather, Whary eds. *Clinical Obstetric and Gynecology*. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2001 ; 412 – 424
20. Georgetown University Medical Center ,Division of vascular and interventional radiology. A summary of uterine fibroid embolization for physician, 2000; Available from: [http:// www.fibroidoptions.com/](http://www.fibroidoptions.com/) resource.html

21. Anderson JR, Genadry R. Anatomy and embryology pelvic structure. In: Berek JS, Adhisi EY, Hillard PA, eds. Novak's gynecology, 12th ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1996 : 71 – 84
22. Fibroid Medical Center of Northern California. Uterine fibroid embolization California, 1997 ; Available from: <http://www.fibroidworld.com/UEA.htm>
23. Boca Radiology Group Ration Community Hospital, Florida, 1999 ; Available from: <http://www.bocaradiology.com/Procedures/UFE.html>
24. Walker WJ. Non surgical treatment of fibroid in the UK by uterine artery embolization .An alternative to hysterectomy, myomectomy and myolysis UK. 1997; Available from: www.fibroids.co.uk
25. Vashisht A, et al .Fibroid embolisation : a technique not without significant complications. B J Obstet Gynaecol 2000; 107: 1166 – 1170
26. Spies JB. Uterine fibroid embolization physicians resource literature review Georgetown University Medical Center, Washington DC, 2000; Available from: <http://www.fibroidptions.com/p/pr1.html>
27. Gross KL, Morton CC. Genetics and the development of fibroids In : Chesmy M, Heather, Whary eds. Clinical Obstetric and Gynecology. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 2001 ; 335 – 349