

**HUBUNGAN USIA DAN INDEKS MASSA TUBUH (IMT) TERHADAP  
GAMBARAN HISTOPATOLOGI ENDOMETRIUM PADA PASIEN  
DENGAN PERDARAHAN UTERUS ABNORMAL (PUA)  
DI RSUD DR. H ABDUL MOELOEK  
PROVINSI LAMPUNG**

**(Skripsi)**

**Oleh**

**Salsa Nurfajri Yuska**

**2218011164**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2026**

**HUBUNGAN USIA DAN INDEKS MASSA TUBUH (IMT) TERHADAP  
GAMBARAN HISTOPATOLOGI ENDOMETRIUM PADA PASIEN  
DENGAN PERDARAHAN UTERUS ABNORMAL (PUA)  
DI RSUD DR. H ABDUL MOELOEK  
PROVINSI LAMPUNG**

**Oleh**

**SALSA NURFAJRI YUSKA**

**Skripsi**

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar  
SARJANA KEDOKTERAN**

**Pada**

**Jurusan Kedokteran  
Program Studi Pendidikan Dokter  
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2026**

Judul Skripsi

: HUBUNGAN USIA DAN INDEKS MASSA  
TUBUH (IMT) TERHADAP GAMBARAN  
HISTOPATOLOGI ENDOMETRIUM PADA  
PASIEN DENGAN PERDARAHAN UTERUS  
ABNORMAL (PUA) DI RSUD DR. H ABDUL  
MOELOEK PROVINSI LAMPUNG

Nama Mahasiswa

: Salsa Nurfajri Yuska

No. Pokok Mahasiswa

: 2218011164

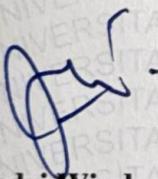
Program Studi

: Pendidikan Dokter

Fakultas

: Kedokteran



  
**Dr. dr. Indri Windarti, Sp.PA**  
NIP 197901282006042001

  
**dr. Nur Ayu Virginia Irawati, M.Biomed.**  
NIP 199309032019032026



  
**Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc**  
NIP 19760120 200312 2 001

MENGESAHKAN

1. Tim Pengudi

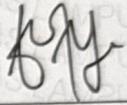
Ketua

: **Dr. dr. Indri Windarti, Sp.PA**



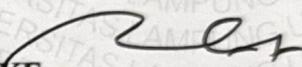
Sekretaris

: **dr. Nur Ayu Virginia Irawati, M.Biomed**



Pengudi

Bukan Pembimbing : **dr. Nurul Islamy, M.Kes., Sp.OG., Subsp.KFm**

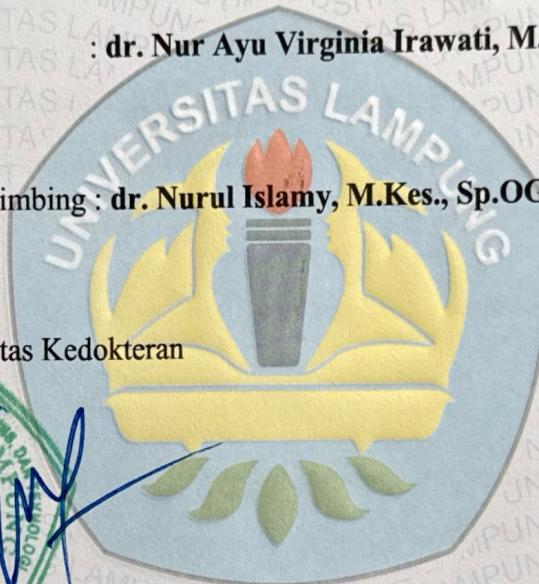


2. Dekan Fakultas Kedokteran



**Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked.,M.Sc**

NIP197601202003122001



Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **14 Januari 2026**

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa :

- 1 Skripsi dengan judul "**Hubungan Usia dan Indeks Massa Tubuh (IMT) terhadap Gambaran Histopatologi Endometrium pada Pasien dengan Perdarahan Uterus Abnormal (PUA) Di RSUD Dr. H Abdul Moeloek Provinsi Lampung**" adalah hasil karya saya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam akademik atau yang dimaksud dengan plagiarisme.
- 2 Hak Intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila dikemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya

Bandar Lampung, 14 Januari 2026

Penulis



Salsa Nurfajri Yuska

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis dilahirkan di Solok, Sumatera Barat pada tanggal 01 Januari 2004, sebagai anak ketiga dari tiga bersaudara dari Bapak Karuli dan Ibu Yusnani. Penulis menyelesaikan pendidikan Taman Kanak-kanak (TK) di TK Annisa pada tahun 2010. Sekolah Dasar (SD) diselesaikan di SD Negeri 22 Koto Baru tahun 2016 , Sekolah Menengah Pertama (SMP) diselesaikan di SMP Negeri 2 Gunung Talang pada tahun 2019, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) diselesaikan di SMA Negeri 1 Padangpanjang pada tahun 2022.

Pada tahun 2022, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur Seleksi Bersama Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SBMPTN). Selama menjadi mahasiswa, penulis pernah menjadi asisten dosen Patologi Anatomi tahun 2024-2025, serta mengikuti organisasi FSI Ibnu Sina Fakultas Kedokteran Universitas Lampung tahun 2023-2024 sebagai sekretaris Divisi Kemedianan.

## **PERSEMBAHAN**

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari suatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain).

Dan hanya kepada Tuhan mu lah engkau berharap”

(Q.S Al-Insyirah, 6-8)

“Ya Allah, jadikan ilmu ini berkah, langkah ini istiqamah, dan semoga lelah ini berbuah lillah”

(Salsa Nurfajri Yuska)

Kupersembahkan karya ini kepada kedua orang tua tercinta, Mama dan Papa yang doanya tak pernah putus, kasih sayang yang tulus, serta pengorbanan yang tak ternilai. Semoga karya ini menjadi bukti kecil dari perjuanganku, sekaligus hadiah sederhana untuk cinta dan pengorbanan Mama dan Papa yang tak akan pernah tergantikan oleh apapun.

## **SANWACANA**

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT yang telah melimpahkan segala rahmat dan karunia-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan. Skripsi dengan judul **“Hubungan Usia dan Indeks Massa Tubuh (IMT) terhadap Gambaran Histopatologi Endometrium pada Pasien dengan Perdarahan Uterus Abnormal (PUA) Di RSUD Dr. H Abdul Moeloek Provinsi Lampung”**

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapat masukan, bantuan, dorongan, saran, bimbingan, dan kritik dari berbagai pihak. Maka pada kesempatan ini dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

- 1 Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., IPM, ASEAN Eng., selaku Rektor Universitas Lampung.
- 2 Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
- 3 Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA., selaku Ketua Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Lampung sekaligus Pembimbing pertama penulis yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing, mengarahkan serta memberikan kritik dan saran selama proses penyusunan skripsi. Bagi penulis, beliau tidak hanya berperan sebagai pembimbing, tetapi juga telah penulis anggap sebagai orang tua kedua. Terima kasih atas dukungan dan nasihat yang selalu diberikan. Penulis sangat menghargai setiap ilmu yang telah diberikan.
- 4 dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK., selaku Ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.

- 5 dr. Nur Ayu Viginia Irawati, S.Ked., M.Biomed., selaku Pembimbing kedua yang telah yang bersedia meluangkan waktu dan tenaga, serta dengan sabar memberikan bimbingan, dukungan, kritik, saran yang membangun dalam penyelesaian skripsi ini. Terima kasih atas segala bimbingan dan ilmu yang telah diberikan kepada penulis hingga penulis bisa menyelesaikan skripsi ini.
- 6 dr. Nurul Islamy, M.Kes., Sp.OG, Subsp.KFm., selaku Penguji yang telah meluangkan banyak waktu untuk memberikan masukan, kritik, saran, dan pembahasan yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi yang tidak akan pernah saya lupakan. Terima kasih atas bimbingan, arahan dan nasihat yang selalu diberikan selama proses penyusunan skripsi ini.
- 7 Dr. dr. TA Larasati, M.Kes., Sp.KKLP., selaku Dosen Pembimbing Akademik yang senantiasa memberikan masukan, dukungan, dan nasihat selama penulis menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
- 8 Seluruh dosen, staf, dan civitas akademika Fakultas Kedokteran Universitas Lampung atas Ilmu, waktu, serta bantuan yang telah diberikan kepada penulis selama masa perkuliahan hingga penyusunan skripsi ini.
- 9 Kedua orang tua tercinta, Papa Karuli dan Mama Yusnani, dua orang yang sangat berjasa dalam hidup penulis. Kepada Papa, terimakasih atas kasih sayang, doa, nasihat, dan pengorbanan yang Papa berikan demi pendidikan dan masa depan penulis, hingga penulis bisa sampai di titik ini. Kepada Mama, pintu surgaku, yang telah melahirkan, membesar, dan mendidik penulis dengan penuh kasih sayang, kesabaran, dan ketulusan. Terima kasih atas doa yang tidak pernah putus, pengorbanan yang tidak pernah terhitung, dan atas cinta dan kasih sayang. Segala pencapaian ini tidak akan pernah terwujud tanpa restu, doa, dan perjuangan Papa dan Mama.
- 10 Kedua saudara kandung penulis, Unang Fenty Seska Yulia dan Abang Arief Fardy Yuska. Terima kasih atas segala kasih sayang, nasihat, dukungan, dan doa yang senantiasa diberikan kepada penulis sejak awal perkuliahan hingga terselesaikannya skripsi ini. Terima kasih telah menjadi tempat berbagi cerita dan keluh kesah, serta selalu memberikan semangat di saat

penulis hampir menyerah. Terima kasih atas doa, perhatian, serta pengorbanan waktu dan tenaga yang telah diberikan untuk penulis.

- 11 Terima kasih kepada Ummy dan Ibu yang selalu mengiringi setiap perjalanan penulis dengan doa, kasih sayang, serta dukungan yang tidak pernah putus.
- 12 Sepupu penulis, Alya, Rafif dan Bang Randi yang senantiasa memberikan dorongan, dukungan dan selalu menemani dalam proses panjang ini.
- 13 Kepada seluruh keluarga besar yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu terima kasih atas kasih sayang dan doa Kalian menjadi penyemangat dan sumber kebahagiaan dalam setiap langkah penulis.
- 14 Sahabat seperjuangan sekaligus sahabat terkasih CEPAD, Indi, Nurul, Arda, Fio, Melinda. Terima kasih telah menjadi keluarga pertama penulis semenjak menginjakkan kaki di FK Unila ini. Terimakasih atas semangat, bantuan, dan kebersamaan dalam suka maupun duka. Terimakasih karena selalu ada disaat penulis merasa terlalu lelah untuk melangkah, tanpa kalian perjalanan ini tidak akan seindah dan sekuat ini.
- 15 Sahabat seperjuangan Obgyn, Arda dan Angel, yang berjuang bersama dan saling menyemangati satu sama lain selama proses penyelesaian skripsi.
- 16 Terimakasih kepada teman-teman Asdos PA angkatan 2022, Jesika, Ayu, Tiara, Rian, Sultan, Nandini, Arron, terima kasih atas kebersamaan, semangat, dan dukungan yang diberikan, terima kasih telah menjadi teman berbagi cerita, berbagi tawa, dan pengingat untuk terus semangat menjalani proses panjang ini.
- 17 Seluruh teman PSPD angkatan 2022 Troponin, terima kasih telah menjadi rekan seperjuangan selama masa perkuliahan di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung.
- 18 Terakhir Untuk diri sendiri, terima kasih telah bertahan sejauh ini. Terima kasih telah kuat di saat lelah, tetap berjuang di saat ragu, dan tidak menyerah meski sempat ingin berhenti. Terima kasih telah berani menghadapi proses yang panjang dan penuh tantangan. Semoga diri ini senantiasa bersyukur, tidak berhenti berusaha menjadi versi terbaik dari diri sendiri.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak ketidaksempurnaan dalam penulisan skripsi ini. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberi kebermanfaatan bagi para pembacanya

Bandar Lampung,  
Penulis

Salsa Nurfajri Yuska.

## ABSTRACT

### THE ASSOCIATION BETWEEN AGE AND BODY MASS INDEX (BMI) WITH ENDOMETRIAL HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS IN PATIENTS WITH ABNORMAL UTERINE BLEEDING (AUB) AT RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK, LAMPUNG PROVINCE

By

**Salsa Nurfajri Yuska**

**Background:** Abnormal uterine bleeding (AUB) is a common clinical symptom in gynecological practice. Endometrial histopathological examination is required to detect endometrial abnormalities, including premalignant lesions such as atypical hyperplasia/endometrial intraepithelial neoplasia (EIN). This study aims to analyze the relationship between age and body mass index (BMI) with endometrial histopathological findings in AUB patients.

**Methods:** This is an observational analytical study with a cross-sectional design using secondary data from medical records of AUB patients who underwent endometrial histopathological examination at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Lampung Province, during the period 2021–2025. The sampling technique was total sampling with a sample size of 35 patients. The analysis of relationships was performed using Fisher's exact test.

**Results:** The majority of patients were aged  $\geq 45$  years (62.9%) and had BMI  $< 30$   $\text{kg}/\text{m}^2$  (74.3%). The most common histopathological finding was non-atypical hyperplasia (77.1%), while atypical hyperplasia/EIN was observed in 22.9%. Fisher's exact test showed a significant relationship between age ( $p = 0.015$ ;  $OR = 1.57$ ; 95% CI: 1.146–2.155) and BMI ( $p = 0.015$ ;  $OR = 9.58$ ; 95% CI: 1.613–56.952) with endometrial histopathological findings.

**Conclusion:** There is a significant relationship between age and BMI with endometrial histopathological findings in AUB patients.

**Keyword:** abnormal uterine bleeding, age, body mass index, endometrial histopathology.

## ABSTRAK

# HUBUNGAN USIA DAN INDEKS MASSA TUBUH (IMT) TERHADAP GAMBARAN HISTOPATOLOGI ENDOMETRIUM PADA PASIEN DENGAN PERDARAHAN UTERUS ABNORMAL (PUA) DI RSUD DR. H ABDUL MOELOEK PROVINSI LAMPUNG

Oleh

Salsa Nurfajri Yuska

**Latar Belakang:** Perdarahan uterus abnormal (PUA) merupakan keluhan klinis yang sering ditemukan di praktik ginekologi. Pemeriksaan histopatologi endometrium diperlukan untuk mendeteksi kelainan endometrium, termasuk lesi pramaligna seperti hiperplasia atipik/*endometrial intraepithelial neoplasia* (EIN). Penelitian ini bertujuan menganalisis hubungan usia dan indeks massa tubuh (IMT) terhadap gambaran histopatologi endometrium pada pasien PUA.

**Metode:** Penelitian analitik observasional dengan desain *cross-sectional* menggunakan data sekunder rekam medis pasien PUA yang menjalani pemeriksaan histopatologi endometrium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode 2021–2025. Teknik pengambilan sampel adalah *total sampling* dengan jumlah sampel 35 pasien. Analisis hubungan menggunakan uji *Fisher exact*.

**Hasil:** Mayoritas pasien berusia  $\geq 45$  tahun (62,9%) dan memiliki IMT  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (74,3%). Gambaran histopatologi terbanyak adalah hiperplasia non-atipik (77,1%), sedangkan hiperplasia atipik/EIN sebesar 22,9%. Uji *Fisher exact* menunjukkan hubungan bermakna antara usia ( $p=0,015$ ;  $OR=1,57$ ;  $IK95\%: 1,146\text{--}2,155$ ) dan IMT ( $p=0,015$ ;  $OR=9,58$ ;  $IK95\%: 1,613\text{--}56,952$ ) dengan gambaran histopatologi endometrium.

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan yang signifikan antara usia dan IMT terhadap gambaran histopatologi endometrium pada pasien PUA.

**Kata Kunci:** histopatologi endometrium, indeks massa tubuh, perdarahan uterus abnormal, usia.

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>i</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>iii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>iv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>v</b>
<b>DAFTAR ISTILAH.....</b>	<b>vi</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1 Tujuan Umum .....	4
1.3.2 Tujuan Khusus .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti .....	5
1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat .....	5
1.4.3 Manfaat Bagi Institusi.....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>7</b>
2.1 Perdarahan Uterus Abnormal.....	7
2.1.1 Definisi.....	7
2.1.2 Klasifikasi PUA berdasarkan Jenis Perdarahan.....	8
2.1.3 Klasifikasi PUA berdasarkan Etiologi .....	11
2.1.4 Gambaran Klinis dan Diagnosis PUA .....	17
2.1.5 Tatalaksana .....	22
2.2 Gambaran histopatologi PUA .....	24
2.2.1 Polip Endometrium .....	24
2.2.2 Leiomioma .....	25
2.2.3 Adenomiosis .....	27
2.2.4 Hiperplasia Endometrium .....	28
2.2.5 Kanker Endometrium.....	31
2.3 Studi Terdahulu .....	40
2.4 Kerangka teori.....	42
2.5 Kerangka konsep.....	43
2.6 Hipotesis Penelitian .....	43
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>44</b>
3.1 Rancangan Penelitian.....	44
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	44
3.2.1 Lokasi Penelitian.....	44
3.2.2 Waktu Penelitian .....	44
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	44
3.3.1 Populasi Penelitian.....	44
3.3.2 Sampel Penelitian .....	44

3.3.3 Teknik Pengambilan Sampel .....	45
3.3.4 Besar Sampel .....	45
3.4 Identifikasi Variabel Penelitian.....	46
3.4.1 Variabel Bebas .....	46
3.4.2 Variabel Terikat .....	46
3.5 Kriteria Sampel .....	46
3.5.1 Kriteria Inklusi .....	46
3.5.2 Kriteria Eksklusi .....	46
3.6 Definisi Operasional .....	47
3.7 Instrumen Penelitian .....	47
3.8 Prosedur dan Alur Penelitian .....	47
3.8.1 Prosedur Penelitian .....	47
3.8.2 Alur Penelitian .....	48
3.9 Analisis Data.....	49
3.9.1 Analisis Univariat .....	49
3.9.2 Analisis Bivariat .....	49
3.10 Etika Penelitian .....	50
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>51</b>
4.1 Gambaran Umum Penelitian.....	51
4.2 Hasil Penelitian .....	51
4.2.1 Analisis Univariat .....	51
4.2.2 Analisis Bivariat .....	54
4.3 Pembahasan.....	56
4.3.1 Usia .....	56
4.3.2 Indeks Massa Tubuh .....	57
4.3.3 Gambaran Histopatologi Endometrium .....	58
4.3.4 Hubungan Usia dengan Gambaran Histopatologi Endometrium pada Pasien dengan PUA .....	59
4.3.5 Hubungan IMT dengan Gambaran Histopatologi Endometrium pada Pasien dengan PUA .....	62
4.4 Keterbatasan Penelitian.....	66
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>68</b>
5.1 Kesimpulan .....	68
5.2 Saran .....	68
5.2.1 Bagi Masyarakat .....	68
5.2.2 Bagi Instansi Terkait .....	69
5.2.3 Bagi Peneliti Selanjutnya.....	69
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>70</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>76</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2. 1 Terapi PUA berdasarkan Etiologi .....	22
2. 2 Klasifikasi KE menurut WHO .....	32
2. 3 Klasifikasi KE menurut FIGO .....	36
2. 4 Penelitian terdahulu .....	40
3. 1 Definisi Operasional .....	47
4. 1 Hasil Analisis Univariat .....	52
4. 2 Hasil Analisis Bivariat antara Variabel Usia dan Gambaran Histopatologi Endometrium pasien PUA .....	54
4. 3 Hasil Analisis Bivariat antara Variabel IMT dan Gambaran Histopatologi Endometrium pasien PUA .....	55

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2. 1 Panduan Investigasi PUA Akut dan Banyak .....	9
2. 2 Panduan Investigasi Evaluasi Uterus .....	10
2. 3 Panduan Investigasi Evaluasi Uterus .....	11
2. 4 Sistem Klasifikasi PALM-COEIN.....	12
2. 5 Histeroskopi Polip Endometrium.....	13
2. 6 Penapisan Klinis pasien PUA karena Kelainan Hemostasis .....	18
2. 7 Histopatologi Polip Endometrium .....	25
2. 8 Spesimen Leiomioma Intramural (A) dan Leiomioma Intramural dan Subserosal (B).....	26
2. 9 Histopatologi Leiomioma .....	26
2. 10 Histopatologi Adenomiosis.....	28
2. 11 Klasifikasi HE menurut WHO 2014 .....	29
2. 12 Hiperplasia Non-Atipik.....	30
2. 13 Hiperplasia Atipik.....	30
2. 14 Histopatologi Endometrioid Adenocarcinoma .....	33
2. 15 Histopatologi Karsinoma Serosa Endometrium.....	34
2. 16 Histopatologi Karsinoma Musinosa.....	35
2. 17 Kerangka Teori .....	42
2. 18 Kerangka Konsep.....	43
3. 1 Alur penelitian .....	48

## **DAFTAR LAMPIRAN**

1. Surat Izin Penelitian .....	77
2. Surat Persetujuan Etik Penelitian.....	78
3. Data Responden .....	80
4. Hasil Analisis Statistik .....	82
5. Dokumentasi .....	86

## DAFTAR ISTILAH

AKDR	: Alat Kontrasepsi Dalam Rahim
AKT	: <i>Protein Kinase B (PKB)</i>
BTB	: <i>Breakthrough Bleeding</i>
CDK	: <i>Cyclin-Dependent Kinases</i>
COCP	: <i>Combined Oral Contraceptive Pill</i>
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
ECCC	: <i>Endometrium Clear-Cell Carcinoma</i>
EEC	: <i>Endometrioid Endometrial Cancer</i>
EIN	: <i>Endometrial Intraepithelial Neoplasia</i>
ERT	: <i>Estrogen Replacement Therapy</i>
FIGO	: <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
GLOBOCAN	: <i>Global Cancer Statistics</i>
GPER	: <i>G Protein coupled Estrogen Receptor</i>
HE	: <i>Hiperplasia Endometrium</i>
HMB	: <i>Heavy Menstrual Bleeding</i>
HNPPCC	: <i>Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer</i>
HLRCC	: <i>Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Cancer</i>
IGF1	: <i>Insulin-like Growth Factor 1</i>
IGF1R	: <i>Insulin-like Growth Factor 1 Receptor</i>
IMB	: <i>Intermenstrual Bleeding</i>
IMS	: <i>Infeksi Menular Seksual</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
IK	: <i>Interval Kepercayaan</i>
KE	: <i>Kanker Endometrium</i>
LVSI	: <i>Lymphovascular Space Involvement</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
mTOR	: <i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NSAID	: <i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug</i>
OR	: <i>Odds Ratio</i>
PCOS	: <i>Polycystic Ovarian Syndrome</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E2</i>
PGI2	: <i>Prostasiklin</i>
PI3K	: <i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>
PTEN	: <i>Phosphatase and Tensin Homolog</i>
PUA	: <i>Perdarahan Uterus Abnormal</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>

SHBG	: <i>Sex Hormone Binding Globulin</i>
SIS	: <i>Saline Infusion Sonohysterography</i>
TIAR	: <i>Tissue Injury and Repair</i>
USG TV	: Ultrasonografi Transvaginal
vWF	: <i>Von Willebrand Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

## **BAB I** **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Perdarahan uterus abnormal (PUA) adalah kondisi perdarahan yang bersumber dari korpus uteri dengan pola yang tidak sesuai secara normal, baik dari segi volume, frekuensi, durasi, maupun keteraturannya, serta perdarahan yang terjadi bukan karena kehamilan (ACOG, 2019). Manifestasi klinis dapat berupa perdarahan banyak, sedikit, siklus haid yang memanjang atau tidak beraturan (POGI, 2011). Kondisi ini merupakan salah satu keluhan klinis yang paling sering ditemukan pada praktik ginekologi dan mencakup sekitar sepertiga kunjungan ke poliklinik kebidanan dan kandungan (Oğur & Karaçor, 2024). PUA dilaporkan terjadi pada 5-10% wanita dengan lebih dari 50% terjadi pada masa perimenopause, sekitar 20% pada masa remaja, dan kira-kira 30% pada wanita usia reproduktif (Rifki *et al.*, 2016). Pada wanita premenopause, PUA dapat muncul dalam bentuk polimenore (frekuensi haid lebih sering), menoragia (haid berlebihan yang ditandai durasi haid memanjang atau jumlah lebih banyak), atau metroragia (haid diluar siklus normalnya), sedangkan pada wanita postmenopause, PUA dapat menimbulkan gejala berupa perdarahan pascamenopause yang harus dicurigai sebagai keganasan endometrium (Kayalvizhi, 2020).

Diagnosis PUA memerlukan evaluasi yang komprehensif, salah satunya melalui pemeriksaan histopatologi endometrium yang diakui sebagai *gold standard* dalam menegakkan diagnosis kelainan endometrium. Pada tahun 2011, *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) mengklasifikasikan PUA berdasarkan etiologinya (Najam & Bharathi, 2019; Lata *et al.*, 2020). FIGO membagi PUA menjadi 9 kategori yang disusun sesuai dengan akronim PALM COEIN, yakni *polyp, adenomyosis, leiomyoma,*

*malignancy and hyperplasia, coagulopathy, ovulatory dysfunction, endometrial dysfunction, iatrogenic, dan not yet classified.* Kelompok dengan akrnonim “PALM” merujuk pada PUA disebabkan oleh kelainan struktur, sedangkan akronim “COEIN” merujuk pada PUA disebabkan bukan oleh kelainan struktur (Albin & Handayani, 2023).

Hasil histopatologi endometrium pasien dengan PUA dapat menunjukkan spektrum yang luas. Sebagian besar bersifat jinak atau non-maligna (misalnya leiomioma, adenomiosis, polip endometrium, atau hiperplasia non-atipik), namun sebagian pasien ditemukan memiliki gambaran maligna atau keganasan terutama kelompok wanita dengan faktor risiko tertentu (Munro, 2017). Hiperplasia endometrium yang terdiri atas hiperplasia non-atipik dan hiperplasia atipik merupakan lesi prekursor dari kanker endometrium. Hiperplasia non-atipik umumnya mempunyai risiko progresi rendah (sekitar 1–3%), sedangkan hiperplasia atipik dapat mempunyai risiko progresi hingga sekitar 20–30%, sehingga diperlukan pemantauan ketat dan tatalaksana yang tepat pada pasien dengan hiperplasia atipik (Wang *et al.*, 2024). Perbedaan ini sangat penting, sebab penatalaksanaan dan prognosis antara PUA dengan gambaran histopatologi jinak dan ganas berbeda secara signifikan (Munro, 2017).

Kanker endometrium (KE) merupakan keganasan pada lapisan dalam endometrium, yang berasal dari sel epitel (ACS, 2025). Melalui pemeriksaan histopatologi pada pasien dengan PUA, KE dapat terdeteksi pada stadium awal (sekitar 70% kasus) dikarenakan sebagian besar wanita (75%-90%) dengan keganasan awalnya bermanifestasi dengan PUA (Marnach & Laughlin-Tommaso, 2019). Menurut laporan *Global Cancer Statistics* (GLOBOCAN) tahun 2020, secara global terdapat sekitar 417.367 kasus baru KE dan 97.370 diantaranya berakibat kematian (Sung *et al.*, 2021). Hasil penelitian oleh Gu *et al.* (2021) juga menunjukkan bahwa insidensi KE mengalami peningkatan secara global dari tahun 1990 hingga 2019, dengan angka rata-rata kenaikan insiden sebesar 0,69% per tahun. Jumlah kasus baru meningkat lebih dari dua

kali lipat dalam tiga dekade terakhir, dan lebih dari setengah kasus KE ditemukan pada usia 50–69 tahun (Gu *et al.*, 2021).

Menurut beberapa penelitian, faktor yang dapat berkontribusi meningkatkan risiko KE diantaranya adalah usia dan indeks massa tubuh (IMT). Insidensi dan prevalensi KE meningkat seiring bertambahnya usia, khususnya pada wanita premenopause usia 45–50 tahun ke atas (Petersdorf *et al.*, 2022). Pada masa premenopause dan menopause, frekuensi ovulasi menurun secara signifikan hingga berhenti sepenuhnya pada masa menopause. Kondisi ini menyebabkan dominasi hormon estrogen tanpa keseimbangan dari hormon progesteron pada endometrium. Ketidakseimbangan hormonal tersebut memicu proliferasi dan penebalan lapisan endometrium (Mirhalina, 2020). Meskipun paling banyak ditemukan pada kelompok wanita premenopause, kondisi ini tidak menutup kemungkinan terjadi pada wanita berusia di bawah 40 tahun, terutama jika disertai dengan faktor risiko lain seperti obesitas (Guraslan *et al.*, 2016).

Peningkatan insiden KE sejalan dengan peningkatan obesitas. Beberapa penelitian dilakukan mengenai hubungan obesitas dengan KE. Wanita dengan IMT  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  memiliki risiko lebih besar mengalami KE dibandingkan dengan wanita yang memiliki IMT di bawah  $30 \text{ kg/m}^2$  (Petersdorf *et al.*, 2022). Penelitian lainnya memperkuat temuan tersebut dengan menunjukkan bahwa IMT  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  berhubungan dengan peningkatan risiko hiperplasia atipikal dan KE dengan obesitas sebagai faktor risiko terkuat untuk terjadinya KE (Kahn *et al.*, 2021). Obesitas meningkatkan risiko terjadinya KE melalui mekanisme peningkatan konversi androgen menjadi estrogen di jaringan adiposa, yang menyebabkan stimulasi endometrium secara terus-menerus (Kahn *et al.*, 2021; Lata *et al.*, 2020).

Meskipun beberapa penelitian menyatakan terdapat hubungan signifikan antara usia dan IMT dengan terjadinya kanker endometrium, penelitian lainnya juga menyatakan tidak terdapat hubungan antara variabel tersebut. Penelitian yang dilakukan oleh Garna *et al.* (2024) melaporkan bahwa IMT tidak

berhubungan signifikan dengan temuan kanker atau hiperplasia endometrium. Demikian pula, penelitian oleh Wise *et al.* (2016) juga menemukan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara usia dengan KE. Perbedaan hasil ini menggambarkan bahwa masih terdapat kesenjangan penelitian serta hasil penelitian yang tidak konsisten sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memperjelas hubungan tersebut.

Berbagai penelitian mengenai PUA dan KE telah dilakukan, namun sebagian besar masih terbatas pada data deskriptif. Data penelitian di Provinsi Lampung, khususnya di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung mengenai PUA dan KE juga masih terbatas. Oleh karena itu, penelitian ini penting dilakukan untuk mengetahui hubungan antara usia dan IMT terhadap gambaran histopatologi endometrium pada pasien PUA di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang masalah diatas, maka ditentukan rumusan masalah yaitu: Apakah terdapat hubungan antara usia dan IMT terhadap gambaran histopatologi endometrium pada pasien dengan PUA di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum pada penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya hubungan antara usia dan IMT terhadap gambaran histopatologi endometrium pada pasien PUA di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui proporsi usia pasien dengan PUA yang melakukan pemeriksaan histopatologi endometrium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

- b. Mengetahui proporsi IMT pasien dengan PUA yang melakukan pemeriksaan histopatologi endometrium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
- c. Mengetahui gambaran histopatologi endometrium pada pasien dengan PUA yang melakukan pemeriksaan histopatologi di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
- d. Menganalisis hubungan antara usia dengan gambaran histopatologi endometrium pada pasien PUA di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
- e. Menganalisis hubungan antara IMT dengan gambaran histopatologi endometrium pada pasien PUA di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini dapat menambah wawasan peneliti mengenai hubungan antara hubungan antara usia dan IMT terhadap gambaran histopatologi endometrium pada pasien PUA.

### 1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat

- a. Penelitian ini dapat memberikan informasi mengenai pentingnya pemeriksaan dan evaluasi medis, khususnya pemeriksaan histopatologi endometrium, untuk mendeteksi dini kelainan yang berpotensi menjadi keganasan, terutama pada wanita dengan faktor risiko seperti usia atau IMT tinggi.
- b. Memberikan pengetahuan tentang hubungan antara usia dan IMT dengan risiko keganasan pada endometrium.
- c. Meningkatkan kesadaran masyarakat terhadap gejala dan faktor risiko gangguan endometrium, sehingga mendorong deteksi dini dan pemeriksaan ke fasilitas kesehatan.

### **1.4.3 Manfaat Bagi Institusi**

Penelitian ini dapat menjadi bahan ajar, sumber literatur, dan referensi bagi mahasiswa dan civitas akademika dalam pengembangan penelitian selanjutnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Perdarahan Uterus Abnormal**

##### **2.1.1 Definisi**

Perdarahan uterus abnormal meliputi semua kelainan haid baik dalam hal jumlah maupun lamanya. Manifestasi klinis dapat berupa perdarahan banyak, sedikit, siklus haid yang memanjang atau tidak beraturan. (POGI, 2011). Secara fisiologis, siklus menstruasi normal berlangsung setiap 24–38 hari, dengan durasi perdarahan 4–8 hari, dan volume kehilangan darah berkisar 5–80 mL per siklus (ACOG, 2019). Perdarahan dikategorikan sebagai abnormal apabila terjadi di luar batas parameter tersebut, baik berupa perdarahan yang lebih banyak, lebih lama, lebih sering, jarang, atau terjadi di luar periode siklus menstruasi

Manifestasi klinis PUA dapat berupa:

a. Pendarahan Menstruasi Berat atau *Heavy Menstrual Bleeding* (HMB)

Sebelumnya HMB dikenal dengan menoragia yang didefinisikan sebagai kehilangan darah haid yang banyak atau lebih dari 80 ml dan/atau durasi lebih dari 8 hari (Hoffman *et al.*, 2016). Sulit untuk menentukan jumlah volume darah yang keluar secara tepat, namun biasanya dapat diperkirakan melalui penggunaan pembalut. Normalnya, wanita haid mengganti pembalut sebanyak 2-5 kali sehari, sehingga apabila penggantian pembalut lebih dari 6 kali sehari maka dapat disimpulkan sebagai HMB.

Penyebab HMB dicurigai pada kondisi dalam uterus. Hemostasis endometrium dipengaruhi oleh *platelet* dan fibrin. Formasi trobin akan membentuk *plugs* dan selanjutnya diikuti vasokonstriksi sehingga terjadi hemostasis. Apabila terjadi gangguan hemostasis

darah misalnya penyakit von Willebrands akan menyebabkan manifestasi klinis berupa HMB. Selain itu, gangguan struktural juga dapat menyebabkan gejala berupa HMB, misalnya HMB diakibatkan oleh mioma, polip, dan hiperplasia endometrium (Prawirohardjo, 2020).

b. Polimenorea

Polimenorea merupakan kondisi interval antara siklus haid lebih singkat dibandingkan dengan siklus haid normalnya atau kurang dari 21 hari. Seringkali sulit untuk membedakan polimenorea dengan metrorragia yang merupakan perdarahan diantara dua siklus haid. Polimenorea dapat disebabkan oleh berbagai etiologi seperti gangguan endokrin yang menyebabkan terjadinya gangguan ovulasi sehingga fase luteal memendek dan menyebabkan siklus haid menjadi lebih sering. Kondisi lainnya yang dapat menyebabkan polimenorea adalah adanya kongesti endometrium karena inflamasi (Prawirohardjo, 2020).

c. Oligomenorea/Amenorea

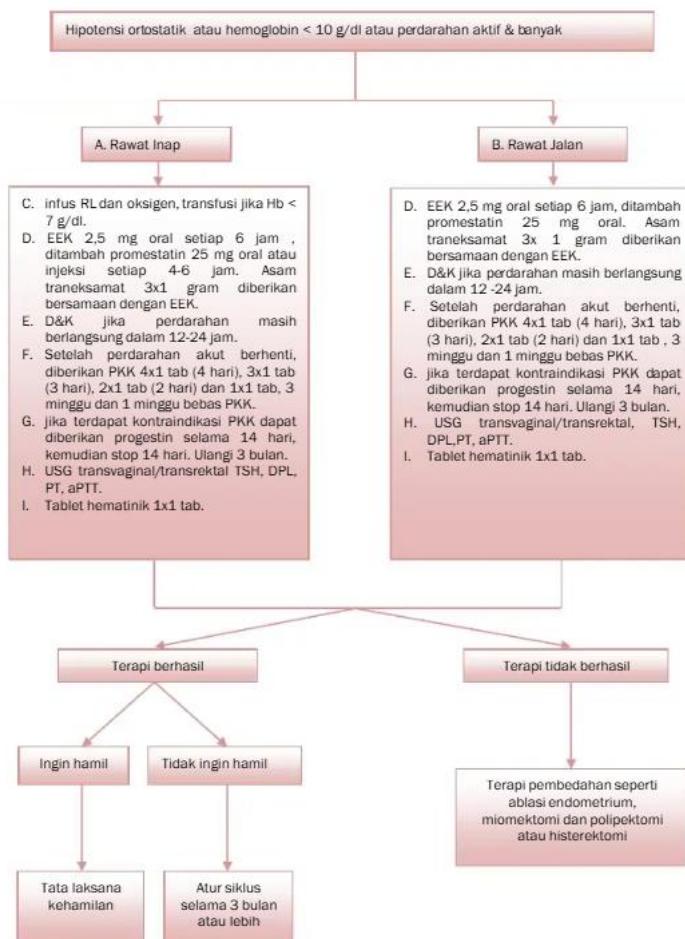
Oligomenorea adalah kondisi interval antara siklus haid memanjang dari normalnya yaitu lebih dari 35 hari. Gejala ini sering terjadi pada pasien dengan PCOS dimana terjadi peningkatan hormone androgen sehingga terjadinya gangguan ovulasi. Oligomenorea juga sering terjadi pada remaja karena poros hipotalamus hipofisis ovarium yang imatur. Selain itu kondisi seperti stress, wanita dengan penyakit kronis, obesitas, dan gangguan nutrisi juga dapat menyebabkan oligomenorea (Prawirohardjo, 2020).

### **2.1.2 Klasifikasi PUA berdasarkan Jenis Perdarahan**

PUA berdasarkan jenis perdarahannya diklasifikasikan menjadi 3 yaitu:

a. PUA akut:

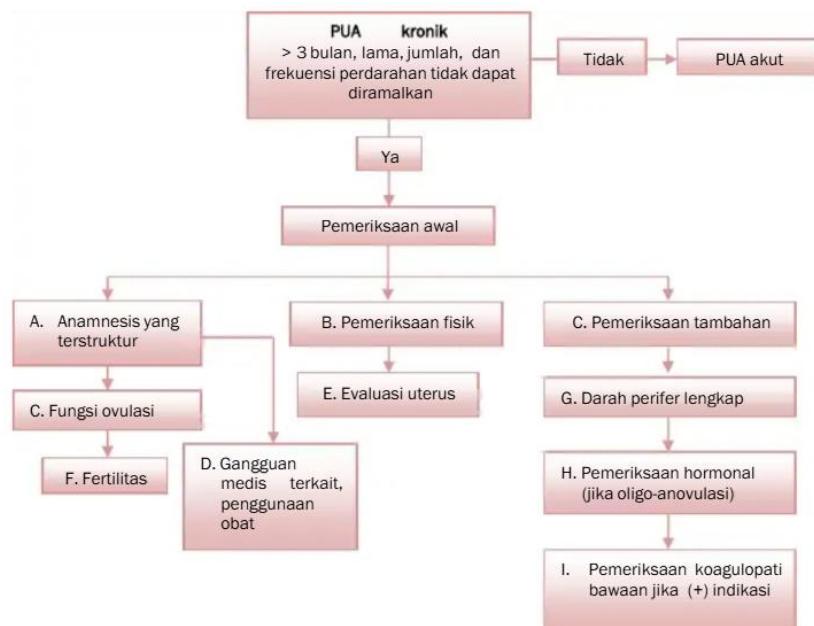
Merupakan kondisi perdarahan uterus aktif dan banyak sehingga perlu penanganan segera. Sebagian besar kasus PUA akut terjadi pada pasien dengan gangguan ovulasi, kelainan koagulasi, atau penggunaan agen hormonal (Hoffman *et al.*, 2016). Penilaian hemodinamik seperti tekanan darah, frekuensi nadi, tanda perfusi perifer, dan status kesadaran menjadi prioritas utama. Stabilisasi dengan resusitasi cairan atau transfusi dapat diperlukan sebelum etiologi spesifik ditangani. Pasien PUA dengan hemodinamik stabil cukup dilakukan rawat jalan, namun apabila perdarahan banyak disertai gangguan hemodinamik dan atau apabila hemoglobin (Hb) <10g/dl maka perlu dilakukan rawat inap (POGI, 2011). Algoritma tatalaksana PUA akut dapat dilihat pada gambar 2.1.



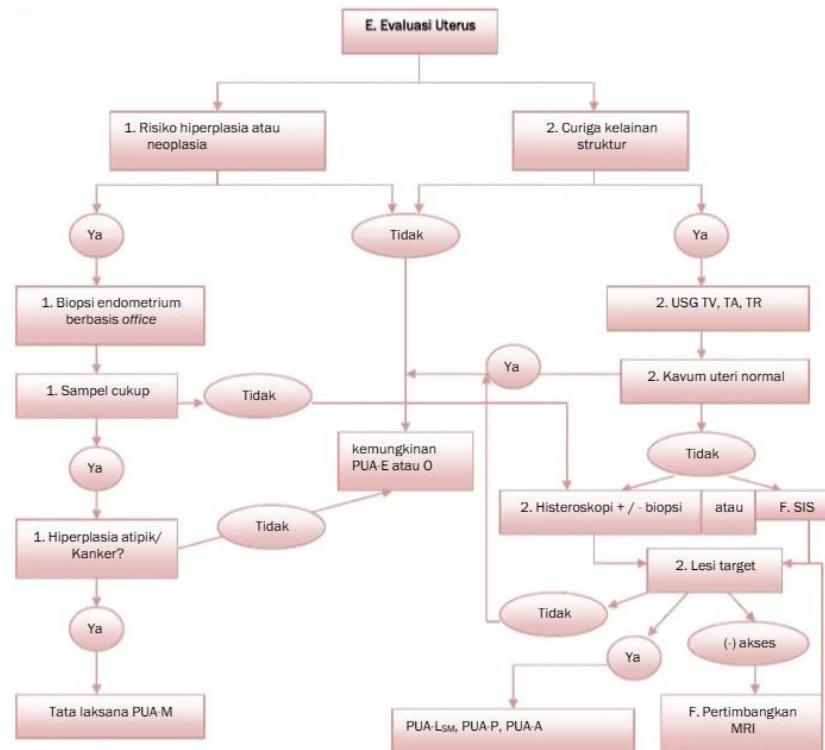
**Gambar 2. 1** Panduan Investigasi PUA Akut dan Banyak  
Sumber: POGI, 2011

b. PUA kronik

PUA dikategorikan kronik apabila terjadi selama lebih dari 3 bulan. Kondisi ini biasanya tidak memerlukan penanganan yang cepat dibandingkan PUA akut. PUA kronik sering berkaitan dengan etiologi struktural maupun non-struktural yang dirangkum dalam sistem PALM-COEIN (Hoffman *et al.*, 2016). Pada kasus kronik, pendekatan diagnostik berfokus pada identifikasi etiologi dan penatalaksanaan individual sesuai profil pasien, termasuk usia reproduktif, keinginan fertilitas, dan riwayat penyakit penyerta (POGI, 2011). Algoritma tatalaksana PUA kronik dapat dilihat pada gambar 2.2 dan 2.3.



**Gambar 2. 2** Panduan Investigasi Evaluasi Uterus  
Sumber: POGI, 2011



**Gambar 2. 3 Panduan Investigasi Evaluasi Uterus**  
Sumber: POGI, 2011

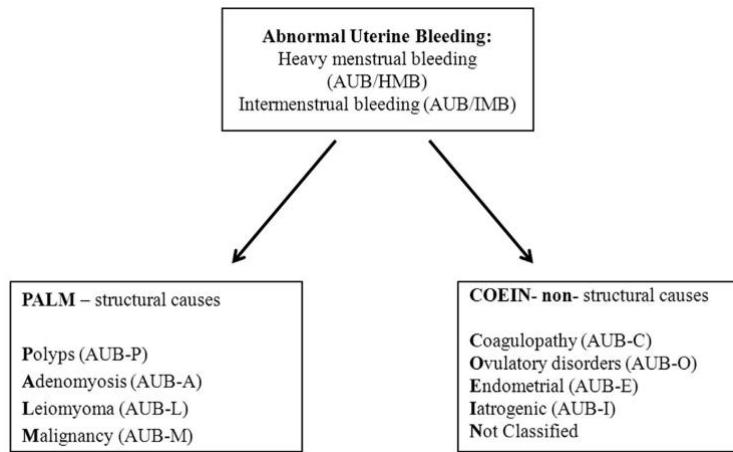
c. Perdarahan tengah (*intermenstrual bleeding/ IMB*)

Merupakan perdarahan uterus yang terjadi di antara 2 siklus haid yang teratur. Perdarahan dapat terjadi kapan saja atau dapat juga terjadi di waktu yang sama setiap siklus. Istilah ini ditujukan untuk menggantikan terminologi metrorragia (Hoffman *et al.*, 2016)

### 2.1.3 Klasifikasi PUA berdasarkan Etiologi

Pada tahun 2011, *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) menerbitkan sistem PALM-COEIN untuk mengklasifikasikan PUA berdasarkan etiologinya. Sistem ini memisahkan penyebab PUA menjadi etiologi struktural dan non-struktural (Gambar 2.4). Penyebab struktural meliputi *polyps*, *adenomyosis*, *leiomyoma*, *hiperplasia and malignancy* (PALM) yang dinilai secara visual melalui pencitraan dan histopatologi. Sementara penyebab non-struktural terdiri dari *coagulopathies*, *ovulatory disorders*, *endometrial disorders*, *iatrogenic*,

*not yet specified* (COEIN) ( Whitaker & Critchley, 2016; Hernandez & Dietrich, 2020 ).



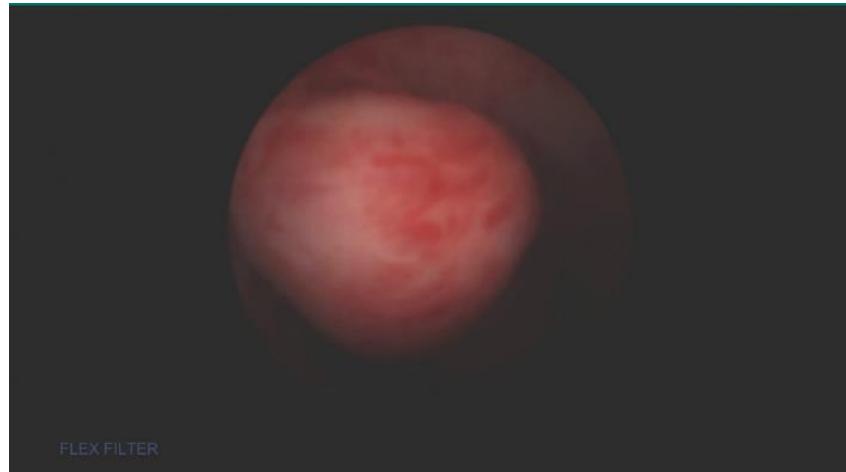
**Gambar 2. 4** Sistem Klasifikasi PALM-COEIN

Sumber: Bradley & Gueye, 2016

a. Polip

Merupakan lesi lunak yang membentuk penonjolan pada lapisan endometrium dapat bertangkai maupun tidak, dilapisi oleh epitel endometrium yang disebabkan proliferasi stroma dan kelenjar endometrium. Sebagian besar polip endometrium bersifat jinak dan umumnya tidak menunjukkan gejala (Cheong *et al.*, 2017). Meskipun umumnya tidak bergejala, polip biasanya muncul dengan perdarahan rahim tidak teratur, baik berupa bercak atau menstruasi berat, dan ditemukan pada 2% hingga 23% pasien yang datang untuk biopsi karena PUA (Murdock *et al.*, 2019).

Patogenesis polip belum diketahui secara pasti, tetapi etiologi yang mungkin meliputi faktor genetik, biokimia, dan hormonal. Prevalensi polip berkisar antara 7,8% hingga 34,9% pada wanita dan tampaknya meningkat seiring bertambahnya usia. Faktor risiko berkembangnya polip meliputi usia, penggunaan tamoxifen, peningkatan kadar estrogen endogen atau eksogen, obesitas, dan sindrom Lynch. (Marnach & Laughlin-Tommaso, 2019).



**Gambar 2. 5** Histeroskopi Polip Endometrium  
Sumber: Marnach & Laughlin-Tommaso, 2019

Polip endometrium dapat didiagnosis secara akurat menggunakan ultrasonografi transvaginal (USG TV), *saline infusion sonohysterography* (SIS), histeroskopi (Gambar 2.5) dan histerosalpingografi. Polip asimtomatik berukuran lebih dari 1,5 cm dan polip simtomatik harus dipertimbangkan untuk dieksisi dan dikirim untuk pemeriksaan patologi (Marnach & Laughlin-Tommaso, 2019).

b. Adenomiosis (PUA-A)

Adenomiosis adalah gangguan di mana kelenjar dan stroma endometrium ektopik terdapat di lapisan otot rahim, menyebabkan hiperstrofi miometrium di sekitarnya. Prevalensi diperkirakan mencapai 5% hingga 70% wanita. Sebagian besar kasus terjadi pada wanita pada dekade keempat hingga kelima kehidupan. Wanita dengan PUA-A mungkin mengalami HMB, perdarahan tidak teratur, dismenoreia (nyeri saat haid), dispareunia (nyeri saat senggama), nyeri menjelang atau sesudah haid, serta nyeri saat buang air besar. Pada sepertiga kasus adenomiosis bisa tidak menunjukkan gejala (Marnach & Laughlin-Tommaso, 2019)

c. Leiomioma (PUA-L)

Leiomioma (juga disebut mioma atau fibroid) adalah tumor jinak yang berasal dari otot polos miometrium. Prevalensinya meningkat seiring bertambahnya usia dan ditemukan hingga 80% pada wanita (Marnach & Laughlin-Tommaso, 2019; Wouk & Helton, 2019).

Faktor risiko yang berkaitan dalam perkembangan leiomioma meliputi ras Afrika-Amerika, *menarche* dini, penggunaan kontrasepsi oral dini, paritas rendah, obesitas, pola makan (peningkatan konsumsi daging, peningkatan indeks glikemik atau beban, konsumsi alkohol), hipertensi, dan riwayat keluarga. Gejala meliputi nyeri haid atau HMB dan gejala terkait massa seperti nyeri panggul, peningkatan frekuensi buang air kecil, atau disfungsi reproduksi (Marnach & Laughlin-Tommaso, 2019).

d. Keganasan dan hiperplasia (PUA-M)

PUA merupakan gejala paling umum dari keganasan endometrium. Pada wanita premenopause dan menopause, PUA dapat bersifat sekunder akibat hiperplasia sederhana yang bersifat jinak atau subtipe hiperplasia atipikal dengan perkembangan menjadi atau bersamaan dengan KE. Perimenopause berlangsung sejak haid mulai tidak teratur dan pada saat mulai timbul keluhan-keluhan, yaitu pada usia 45 tahun hingga 55 tahun. Masa perimenopause terdiri dari masa premenopause yang berlangsung pada usia 45-48, masa menopause yang berlangsung pada usia 49-51, dan usia postmenopause yang berlangsung pada usia 52-55 (Adhika & Putri, 2023). Umumnya prognosis KE baik dikarenakan 70% kasus ditemukan pada stadium awal mengingat sebagian besar wanita (75%-90%) dengan KE datang dengan PUA sehingga dapat dideteksi lebih dini (Marnach & Laughlin-Tommaso, 2019)

Menurut laporan *Global Cancer Statistics* (GLOBOCAN) tahun 2020 secara global terdapat sekitar 417.367 kasus baru KE dan 97.370 diantaranya berakibat kematian (Sung *et al.*, 2021). Pada tahun 2018, diperkirakan lebih dari 380.000 kasus KE baru didiagnosis di seluruh dunia, dan KE menyebabkan sekitar 90.000 kematian (Gu *et al.*, 2021). Pada tahun 2012, WHO mencatat kasus KE sebanyak 6.745 pada wanita di Indonesia (Mirhalina, 2020). Sejak 2015, RSUD Dr. Soetomo Surabaya telah mencatat 99 kasus baru KE, 119 kasus baru pada 2016, dan 160 kasus baru pada 2017 (Hidayati *et al.*, 2021).

e. Koagulopati (PUA-C)

PUA terutama dengan perdarahan menstruasi berat (HMB), yang disebabkan oleh gangguan sistemik pada proses pembekuan darah (koagulopati), termasuk dalam kategori PUA-C. Kondisi ini cukup sering ditemukan di berbagai negara, baik yang sedang berkembang maupun yang telah maju. Penelitian menunjukkan bahwa sekitar 13% wanita dengan HMB menderita penyakit von Willebrand (vWF). Sebagian besar kasus tersebut bersifat ringan dan tidak selalu menjadi penyebab utama gejala PUA (Munro, 2017). Gangguan ini sering kali merupakan gejala pertama yang muncul pada remaja yang sebelumnya sehat (Hernandez & Dietrich, 2020). Selain HMB, remaja dengan koagulopati mungkin melaporkan perdarahan menstruasi yang tidak teratur (Wouk & Helton, 2019). Sementara itu, wanita yang mengalami PUA akibat penggunaan obat antikoagulan kini tidak lagi dimasukkan ke dalam kelompok PUA-C, tetapi dikelompokkan sebagai PUA-I (Munro, 2017).

f. Disfungsi Ovulasi (PUA-O)

Ketika disfungsi ovulasi menimbulkan PUA, biasanya terdapat kombinasi antara waktu perdarahan yang tidak teratur dan jumlah darah yang bervariasi, yang pada beberapa kasus dapat

menyebabkan HMB. Faktanya, meskipun anovulasi dapat menyebabkan amenore (tidak haid), banyak wanita sebenarnya masih mengalami ovulasi tetapi tidak teratur atau jarang terjadi, sehingga menimbulkan berbagai gejala, mulai dari perdarahan yang sangat sedikit dan jarang, hingga episode perdarahan hebat yang tidak terduga yang memerlukan penanganan medis atau pembedahan (Munro, 2017).

Pada PUA-O terjadi kehilangan progesteron luteal sehingga mengakibatkan endometrium proliferatif persisten, yang tampaknya terkait dengan penurunan kadar F2 $\alpha$ , salah satu bahan yang diperlukan untuk hemostasis endometrium. Meskipun dalam sebagian besar kasus tidak ada penyebab yang jelas untuk gangguan ovulasi, banyak di antaranya dapat ditelusuri terkait endokrinopati seperti sindrom ovarium polikistik, hipotiroidisme, dan hiperprolaktinemia, serta faktor lain termasuk stress mental, obesitas, anoreksia, penurunan berat badan, dan olahraga aerobik ekstrem (Munro, 2017).

g. Gangguan Endometrium Primer (PUA-E)

Apabila PUA terjadi dalam siklus menstruasi yang teratur dan bersifat siklik, yang mengindikasikan bahwa ovulasi berlangsung normal, serta tidak ditemukan penyebab lain yang jelas, maka mekanisme yang mendasarinya kemungkinan adalah gangguan primer pada endometrium (Munro, 2017).

Jika gejala utama berupa HMB, maka diduga terdapat gangguan pada sistem hemostasis lokal endometrium. Penelitian menunjukkan bahwa wanita dengan kondisi ini mengalami penurunan produksi zat penyempit pembuluh darah (vasokonstriktor) seperti endotelin-1 dan prostaglandin F2 $\alpha$ , yang berperan penting dalam menghentikan perdarahan. Di sisi lain, terdapat peningkatan zat yang melebarkan

pembuluh darah (vasodilator) seperti prostaglandin E2 (PGE2) dan prostasiklin (PGI2), serta aktivitas berlebihan enzim aktivator plasminogen yang mempercepat penghancuran bekuan darah di endometrium. Kombinasi perubahan ini membuat mekanisme penghentian perdarahan di lapisan rahim menjadi tidak efektif, sehingga terjadi perdarahan berat. Saat ini pemeriksaan laboratorium untuk mendeteksi kelainan ini belum tersedia secara rutin dalam praktik klinik (Munro, 2017).

h. Iatrogenik (PUA-I)

Klasifikasi ini merupakan jenis PUA yang berhubungan dengan intervensi medis seperti penggunaan estrogen, progestin, atau alat kontrasepsi dalam rahim (AKDR). Gejala berupa perdarahan haid di luar jadwal yang terjadi akibat penggunaan estrogen atau progestin dimasukkan dalam istilah perdarahan sela atau *breakthrough bleeding* (BTB) (Albin & Handayani, 2023).

i. *Not Yet Classified* (PUA-N)

Kategori *not yet classified* dibuat untuk penyebab lain yang jarang atau sulit dimasukkan dalam klasifikasi. Contoh kelainan yang termasuk dalam kelompok ini adalah endometritis kronik atau malformasi arteri-vena yang masih belum jelas kaitannya dengan kejadian PUA. (Albin & Handayani, 2023)

#### 2.1.4 Gambaran Klinis dan Diagnosis PUA

Diagnosis PUA dapat ditegakkan melalui beberapa langkah (Albin & Handayani, 2023; Cheong *et al.*, 2017).

a. Anamnesis

1. Riwayat siklus menstruasi (Munro, 2017)
  - a. Usia saat menarche
  - b. Periode menstruasi terakhir
  - c. Panjang siklus menstruasi (sering <24 hari; normal 24–38 hari; jarang >38 hari);

- d. Variabilitas durasi (memanjang >8 hari; normal 4-8 hari; memendek <4 hari);
  - e. Volume aliran dan kuantifikasi kehilangan darah (berat >80 ml; normal 5–80 ml; ringan <5 ml);
  - f. Keteraturan (tidak ada; teratur (dengan variasi 2 sampai 7 hari), atau tidak teratur (variasi lebih dari 20 hari);
  - g. Perdarahan intermenstrual dan pascakoitus
2. Riwayat seksual dan reproduksi
  3. Riwayat obstetrik, termasuk jumlah kehamilan dan cara persalinan, kontrasepsi saat ini, riwayat infeksi menular seksual (IMS), riwayat PAP smear.
  4. Gejala terkait/gejala sistemik seperti penurunan berat badan; nyeri gejala usus atau kandung kemih, tanda/gejala anemia, tanda/gejala atau riwayat gangguan perdarahan, tanda/gejala atau riwayat gangguan endokrin.
  5. Riwayat penggunaan obat.
  6. Riwayat keluarga, termasuk pertanyaan tentang gangguan hemostasis (Gambar 2.6), keganasan, gangguan endokrin.

Pertanyaan Untuk Menapis Kelainan Hemostasis Pada Pasien Dengan Perdarahan Haid Banyak	
<b>1</b>	Perdarahan haid banyak sejak menars
<b>2</b>	Terdapat minimal 1 (satu) keadaan dibawah ini : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perdarahan pasca persalinan;</li> <li>• Perdarahan yang berhubungan dengan operasi;</li> <li>• Perdarahan yang berhubungan dengan perawatan gigi.</li> </ul>
<b>3</b>	Terdapat minimal 2 (dua) keadaan dibawah ini : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Memar 1-2 x / bulan;</li> <li>• Epistaksis 1-2 x / bulan;</li> <li>• Perdarahan gusi yang sering;</li> <li>• Riwayat keluarga dengan keluhan perdarahan.</li> </ul>

**Gambar 2. 6** Penapisan Klinis pasien PUA karena Kelainan Hemostasis  
Sumber: POGI, 2011

7. Riwayat sosial, termasuk penggunaan tembakau, alkohol, dan narkoba, pekerjaan, dampak gejala pada kualitas hidup.
8. Riwayat Bedah

b. Pemeriksaan fisik umum

Setelah anamnesis, tahap selanjutnya adalah pemeriksaan fisik untuk mencari tanda-tanda yang mengarah pada etiologi tertentu. Selain itu, lokasi perdarahan harus dipastikan, karena perdarahan dari vagina, rektum, atau uretra dapat menyerupai perdarahan uterus. Apabila tidak terdapat perdarahan aktif, evaluasi tambahan seperti urinalisis atau pemeriksaan darah samar pada tinja dapat membantu (Hoffman *et al.*, 2016). Tanda-tanda seperti petekie, purpura, ekimosis, atau perdarahan pada gusi dapat mengindikasikan adanya gangguan sistem hemostasis atau kelainan perdarahan sistemik. (Cheong *et al.*, 2017).

Selain pemeriksaan tersebut, evaluasi umum perlu difokuskan untuk mengidentifikasi atau menyingkirkan penyakit sistemik lain yang dapat memengaruhi pola perdarahan, seperti gangguan tiroid, hiperandrogenisme, atau sindrom Cushing. Sementara itu, pemeriksaan abdomen dan panggul dianjurkan untuk mendeteksi tumor panggul, massa uterus, atau kelainan anatomi lain yang dapat berperan sebagai penyebab spesifik dari PUA (Cheong *et al.*, 2017).

c. Pemeriksaan ginekologi

Pemeriksaan ginekologi secara menyeluruh perlu dilakukan pada pasien dengan dugaan perdarahan uterus abnormal untuk mengevaluasi kemungkinan adanya kelainan pada organ reproduksi. Pemeriksaan ini dapat mencakup inspeksi visual, palpasi pelvis, serta pemeriksaan penunjang seperti tes sitologi serviks (Pap smear) untuk menyingkirkan kelainan serviks atau lesi pra-keganasan. Selain itu, penting untuk memastikan tidak terdapat kelainan organik seperti mioma uteri, polip endometrium, hiperplasia endometrium, maupun keganasan yang dapat menjadi penyebab perdarahan.

d. Penilaian ovulasi

Penilaian status ovulasi juga merupakan bagian penting dari evaluasi klinis. Siklus menstruasi yang terjadi secara ovulatorik umumnya berlangsung antara 22 hingga 35 hari. Sebaliknya, pada PUA yang disebabkan oleh anovulasi (PUA-O), perdarahan cenderung bersifat tidak teratur dan dapat disertai periode amenore. Konfirmasi adanya ovulasi dapat dilakukan melalui pemeriksaan kadar progesteron serum pada fase luteal pertengahan atau melalui ultrasonografi transvaginal untuk menilai morfologi ovarium dan endometrium bila diperlukan (POGI, 2011).

e. Penilaian endometrium

Evaluasi endometrium tidak selalu diwajibkan pada seluruh pasien dengan perdarahan uterus abnormal. Namun, pengambilan sampel endometrium harus dipertimbangkan pada kelompok pasien tertentu, khususnya perempuan berusia lebih dari 45 tahun atau mereka yang memiliki faktor risiko genetik terhadap keganasan. Indikasi lain untuk evaluasi endometrium meliputi gambaran penebalan endometrium kompleks pada ultrasonografi transvaginal yang menimbulkan kecurigaan terhadap hiperplasia atipik atau kanker endometrium, serta adanya faktor risiko metabolik seperti diabetes melitus, hipertensi, obesitas, atau status nulipara. Pasien dengan riwayat keluarga *nonpolyposis colorectal cancer* juga memiliki risiko tinggi terhadap kanker endometrium, yakni mencapai 60% dengan rerata usia diagnosis pada 48 hingga 50 tahun (POGI, 2011).

Pengambilan sampel endometrium sangat dianjurkan pada kasus perdarahan uterus abnormal yang persisten atau tidak memberikan respons terhadap terapi medis. Prosedur ini dapat dilakukan melalui kuretase dilatasi (*dilatation and curettage/D&C*) atau dengan teknik biopsi endometrium menggunakan alat khusus yang lebih minimal invasif (POGI, 2011).

f. Penilaian kavum uteri

Penilaian kavum uteri bertujuan untuk mengidentifikasi kemungkinan adanya polip endometrium atau mioma uteri submukosum. Pemeriksaan ultrasonografi (USG) transvaginal merupakan alat skrining yang tepat dan direkomendasikan sebagai langkah awal dalam evaluasi perdarahan uterus abnormal (PUA). Apabila dari hasil pemeriksaan awal ditemukan kecurigaan terhadap polip endometrium atau mioma uteri submukosum, maka dapat dilanjutkan dengan pemeriksaan *saline infusion sonography* (SIS) atau histeroskopi. Penggunaan histeroskopi memberikan keuntungan karena tidak hanya memungkinkan penegakan diagnosis yang lebih akurat, tetapi juga memungkinkan pelaksanaan tindakan terapeutik secara simultan dalam satu prosedur (POGI, 2011).

g. Penilaian miometrium

Penilaian terhadap miometrium bertujuan untuk mendeteksi kemungkinan adanya mioma uteri atau adenomiosis. Evaluasi dapat dilakukan melalui berbagai modalitas pencitraan, antara lain USG transvaginal, transrektal, atau abdominal, serta pemeriksaan tambahan seperti SIS, histeroskopi, atau *magnetic resonance imaging* (MRI). Meskipun USG transvaginal merupakan pemeriksaan awal yang umum digunakan karena ketersediaan dan kemudahannya, pemeriksaan adenomiosis menggunakan MRI dinilai lebih unggul dalam hal akurasi diagnostik dan visualisasi struktur miometrium secara lebih detail. MRI mampu memberikan gambaran yang lebih jelas mengenai infiltrasi jaringan dan perubahan arsitektur miometrium, sehingga menjadi pilihan pemeriksaan lanjutan pada kasus yang memerlukan penegakan diagnosis yang lebih pasti (POGI, 2011).

h. Pemeriksaan penunjang

Pemeriksaan penunjang dilakukan untuk memperkuat penegakan diagnosis dan menepis diagnosis banding yang memiliki gejala klinis serupa. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan dilakukan adalah

pemeriksaan darah lengkap yang direkomendasikan untuk wanita dengan perdarahan yang parah dan berkepanjangan. Jika ada kemungkinan kehamilan, maka pemeriksaan  $\beta$ -hCG juga dapat dilakukan. Pemeriksaan gangguan koagulasi, dipertimbangkan hanya pada wanita dengan HMB dimulai saat menarche atau wanita dengan riwayat gangguan koagulasi pada keluarga. Pemeriksaan fungsi tiroid tidak dilakukan jika ada tanda klinis gangguan tiroid lain. Pemeriksaan pencitraan (sonografi transvaginal, MRI) dan histeroskopi diindikasi jika pada pemeriksaan sebelumnya mengarahkan pada gangguan struktural, terapi konservatif gagal, serta adanya risiko keganasan (Albin & Handayani, 2023).

### 2.1.5 Tatalaksana

Pasien dengan PUA diberikan tatalaksana sesuai dengan etiologinya (Tabel 2. 1).

**Tabel 2. 1** Terapi PUA berdasarkan Etiologi

Etiologi PUA	Terapi Spesifik
Polip	Reseksi (pengangkatan polip)
Adenomiosis	Operasi: histerektomi; adenomiektomi (jarang dilakukan)
Malignansi	Operasi $\pm$ terapi adjuvan Progestogen dosis tinggi (jika operasi tidak memungkinkan) Perawatan paliatif (termasuk radioterapi)
Koagulopati	Asam traneksamat DDVAP (Desmopressin)
Disfungsi ovulasi	Modifikasi gaya hidup Kabergolin (jika hiperprolaktinemia) Levotiroksin (jika hipotiroid)
Endometrium	Masih diteliti lebih lanjut mekanisme dasarnya
Iatrogenik	Rujuk ke panduan <i>Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit</i> (FSRH CEU) mengenai perdarahan bermasalah akibat kontrasepsi hormonal
Tidak terkласifikasi ( <i>Not otherwise classified</i> )	Misalnya: antibiotik untuk endometritis; embolisasi malformasi arteri-vena ( <i>AV malformation</i> )

Sumber: Cheong *et al.*, 2017

Apabila bukan dikarenakan kelainan struktural, tidak ada faktor risiko keganasan, dan tidak ada perdarahan akut yang membahayakan nyawa, biasanya wanita dengan PUA dapat diberikan terapi medikamentosa sebagai tatalaksananya. Namun, jika ditemukan penyebab patologi yang

jelas teridentifikasi, strategi manajemen utama akan ditujukan untuk mengobati penyebabnya melalui intervensi medis atau bedah.

a. Penanganan dengan Medikamentosa Hormonal

Terapi medikamentosa pada pasien PUA diberikan berupa obat-obatan hormon, seperti estrogen, progestin, dan kombinasi estrogen progestin. Pemberian estrogen konjugasi dengan dosis 2,5 mg setiap 6 jam selama 24 jam dapat menghentikan PUA. Setelah perdarahan berhenti dilanjutkan dengan pemberian pil kontrasepsi kombinasi. Pemberian estrogen dapat memberikan efek samping berupa rasa mual (Wouk & Helton, 2019).

Progestin diberikan apabila pasien memiliki kontraindikasi terhadap estrogen. Obat yang digunakan seperti Noretisteron setat dengan dosis 5 mg 2-3 kali sehari dimulai dari hari ke-5 sampai hari ke-26 dalam siklus menstruasi (Cheong *et al.*, 2017)

Pilihan terapi lainnya adalah kontrasepsi oral kombinasi (COCP) dengan dosis 1 x 1 tablet sehari, diberikan secara siklik selama tiga bulan (Cheong *et al.*, 2017). Pil kontrasepsi kombinasi ini dapat mengurangi perdarahan 35% hingga 69% dan dapat memperbaiki siklus anovulasi (Wouk & Helton, 2019).

b. Penanganan dengan Medikamentosa Non-Hormonal

Medikamentosa non-hormonal yang dapat digunakan untuk tatalaksana PUA adalah obat golongan antiinflamasi non-steroid (NSAID) dan antifibrinolisis. Obat NSAID yang dapat diberikan pada pasien PUA adalah asam mefenamat dengan dosis 250-500 mg sebanyak 2-4 kali dalam sehari atau ibuprofen dengan dosis 600-1.200 mg per hari. NSAID memiliki manfaat dapat memperbaiki hemostasis endometrium dan menurunkan jumlah perdarahan 20%-50%. Efek samping yang dapat muncul berupa keluhan gastrointestinal dan pemberian NSAID

merupakan kontraindikasi pada pasien dengan ulkus peptikum. Pilihan antifibrinolitik yang direkomendasikan adalah asam traneksamat yang bekerja menghambat plasminogen yang secara *reversible* dan dapat menurunkan jumlah perdarahan 26%-54%. Efek samping dari obat ini adalah keluhan gastrointestinal dan tromboemboli (Wouk & Helton, 2019).

c. Penanganan dengan Dilatasi dan Kuretase

Dilatasi dan kuretase tidak selalu dilakukan, diindikasikan pada pasien dengan kecurigaan keganasan, PUA akut, dan gagal dengan terapi medikamentosa. Pasien PUA yang dicurigai memiliki risiko keganasan adalah pasien dengan usia lebih dari 45 tahun atau pasien kurang dari 45 tahun dengan faktor risiko seperti obesitas (Cheong *et al.*, 2017).

d. Penanganan dengan Terapi Bedah

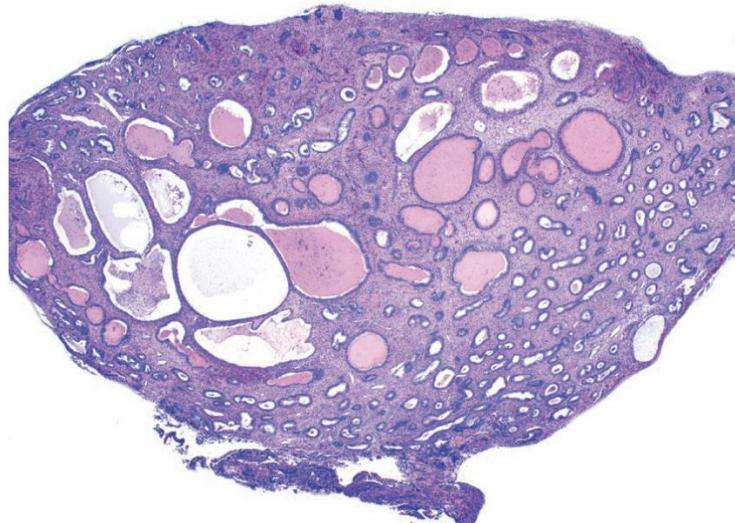
Terapi bedah dipilih apabila terjadi kegagalan pada pengobatan dengan medikamentosa. Histerektomi merupakan prosedur bedah pilihan utama yang dilakukan apabila terjadi kegagalan pengobatan dengan medikamentosa dan apabila ditemukan adanya keganasan pada endometrium. Prosedur bedah lainnya yang dapat digunakan untuk menangani PUA adalah ablasi endometrium, reseksi transerviks, histeroskopi operatif, miomektomi, histerektomi, dan oklusi arteri uterine (Cheong *et al.*, 2017; Wouk & Helton, 2019).

## 2.2 Gambaran histopatologi PUA

### 2.2.1 Polip Endometrium

Polip endometrium adalah massa eksofitik yang menonjol ke dalam kavitas endometrium dengan ukuran yang bervariasi. Biasanya polip kecil dan soliter, tetapi bisa besar atau banyak (Gambar 2.7) dengan morfolologi sessil atau bertangkai. Kelenjar dan stroma polip endometrium dapat menunjukkan pola histologis yang beragam. Kelenjar di dalam polip bisa mengalami hiperplasia atau atrofi, dan juga

bisa mengalami perubahan sekretori (polip fungsional). Pada polip, baik kelenjar dan stroma mengalami perubahan. Komponen kelenjar dapat berbentuk tubular yang sederhana, bercabang, atau mengalami dilatasi kistik yang dilapisi epitelium yang inaktif atau berproliferasi. Stroma seluler seperti pada basal endometrium, tetapi sering kaya akan kolagen dan pembuluh darah berdinding tebal, kadang disertai deposisi hemosiderin (Murdock *et al.*, 2019).



**Gambar 2.7** Histopatologi Polip Endometrium  
Sumber: Murdock *et al.*, 2019

### 2.2.2 Leiomioma

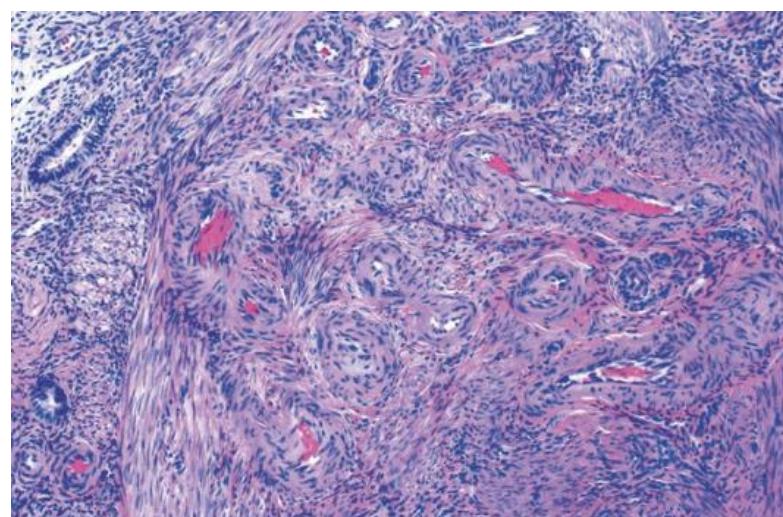
Leiomioma (fibroid) merupakan tumor otot polos yang jinak bisa berjumlah satu, tetapi lebih sering multipel. Morfologi dari leiomioma adalah berbatas tegas, bulat, kenyal, berwarna abu-abu-putih (Gambar 2.8), ukurannya bervariasi dari kecil hingga besar. Leiomioma dapat ditemukan di dalam miometrium (intramural), di bawah endometrium (submukosal), atau di bawah serosa (subserosal). Pola *whorled* dari otot polos membuat tumor ini mudah untuk diidentifikasi. Pada gambaran histologi leiomyoma memiliki batas yang tegas terdiri dari berkas-berkas sel otot polos yang tersusun bersilangan (*intersecting*) seperti pada miometrium normal. Sel-sel otot polos tersebut memiliki bentuk dan ukuran yang sama, inti sel oval dan panjang, dan sitoplasma memiliki

ujung bipolar yang ramping (Gambar 2.9). Gambaran mitosis juga kadang terlihat. Walaupun leiomioma berukuran besar atau berjumlah banyak kadang tidak menunjukkan gejala. Gejala yang umumnya terjadi adalah perdarahan abnormal, frekuensi berkemih meningkat karena terjadi kompresi kandung kemih, nyeri tiba-tiba yang berasal dari infark tumor yang besar atau tumor yang bertangkai, dan infertilitas (Murdock *et al.*, 2019).



**Gambar 2. 8** Spesimen Leiomioma Intramural (A) dan Leiomioma Intramural dan Subserosal (B).

Sumber: Bhatta *et al.*, 2018



**Gambar 2. 9** Histopatologi Leiomioma  
Sumber : Murdock *et al.*, 2019.

Kejadian mioma uteri dilatarbelakangi oleh sejumlah faktor risiko, antara lain: faktor endogen tubuh, misalnya ras, usia, pola hidup sedentair, faktor diet dan obesitas, pengaruh siklus haid, dan status paritas serta penyakit komorbid (Lubis, 2020).

Leiomioma biasanya menyerang wanita pada dekade keempat dan kelima, sementara pada pasien dengan *hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer* (HLRCC) terjadi pada usia rata-rata 30 tahun. Mioma pada wanita hamil meningkatkan frekuensi abortus spontan, malpresentasi janin, inersia uteri, dan perdarahan *postpartum* (Murdock *et al.*, 2019).

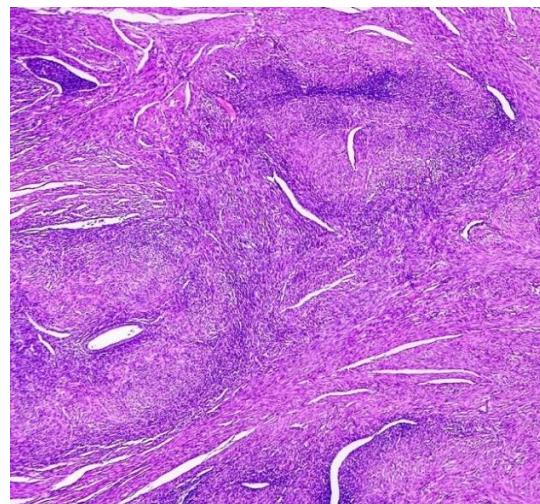
Selain itu, setiap pertambahan berat badan sebesar 10 kg, akan meningkatkan risiko mioma uteri sebesar 21%. Penumpukan jaringan lemak >30% juga menjadi pemicu karena peningkatan konversi androgen menjadi estrogen dan penurunan *sex hormone binding globulin* (SHBG) (Lubis, 2020).

### 2.2.3 Adenomiosis

Adenomiosis adalah jaringan endometrium yang ditemukan pada lapisan miometrium. Adenomiosis terjadi hingga 20% dari uterus. Pada gambaran mikroskopis, tampak stroma endometrium ireguler, baik dengan atau tanpa kelenjar uterus, terdapat di dalam miometrium, terpisah 2-3 mm dari bagian basal (Murdock *et al.*, 2019).

Etiologi dan patogenesis adenomiosis saat ini masih kurang dipahami dan sedang diteliti lebih lanjut. Teori saat ini menunjukkan bahwa adenomiosis timbul dari invaginasi endometrium basal ke dalam miometrium, sering disertai mekanisme cedera dan perbaikan jaringan atau *tissue injury and repair* (TIAR), yang mungkin dipengaruhi oleh peradangan kronis. Selain itu, pertumbuhannya juga diyakini dipicu oleh kelemahan otot polos uterus atau adanya peningkatan tekanan intrauterus

atau gabungan keduanya. Kadar estrogen yang tinggi dan perubahan imunitas seluler juga telah dihubungkan dengan kejadian adenomiosis. Sering dialami oleh wanita premenopause dengan gejala klinis berupa menometroragia (mestruasi yang banyak dan irreguler), dismenorea kolik, dispareunia, dan nyeri pelvis terutama menjelang premenstruasi (Aslan *et al.*, 2025).



**Gambar 2. 10** Histopatologi Adenomiosis  
Sumber: Murdock *et al.*, 2019

#### 2.2.4 Hiperplasia Endometrium

Hiperplasia endometrium (HE) merupakan suatu kondisi patologis yang ditandai oleh perubahan hiperplastik pada kelenjar dan jaringan stroma yang melapisi rongga rahim (Sobczuk & Sobczuk, 2017). Pada hiperplasia endometrium terjadi peningkatan proliferasi kelenjar uterus yang menyebabkan meningkatnya rasio kelenjar dengan stroma jika dibandingkan pada proliferasi endometrium yang normal. Proliferasi tidak teratur kelenjar endometrium ini diyakini terjadi akibat stimulasi estrogen pada jaringan endometrium dengan kekurangan relatif efek penyeimbang dari progesteron, yang dalam praktik klinis sering dikenal dengan teori “*unopposed estrogen*” (Nees *et al.*, 2022).

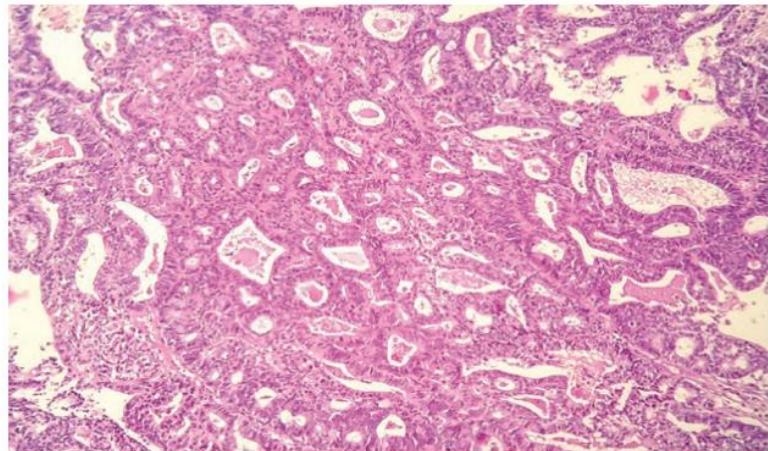
Berdasarkan klasifikasi *World Health Organization* (WHO) tahun 2014 HE diklasifikasikan dalam dua tipe yaitu hiperplasia atipik/EIN dan non-atipik:

2014 WHO classification	
Category	Histopathological features
Hyperplasia without atypia	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Variability in gland size and shape</li> <li>● Cystic glands</li> <li>● Increased gland to stroma ratio</li> </ul>
Atypical hyperplasia / EIN	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Architectural irregularity of gland</li> <li>● Glandular crowding with little intervening stroma</li> <li>● Nuclear atypia</li> </ul>

**Gambar 2. 11** Klasifikasi HE menurut WHO 2014  
Sumber: Patel, 2019

a. Hiperplasia non-atipik

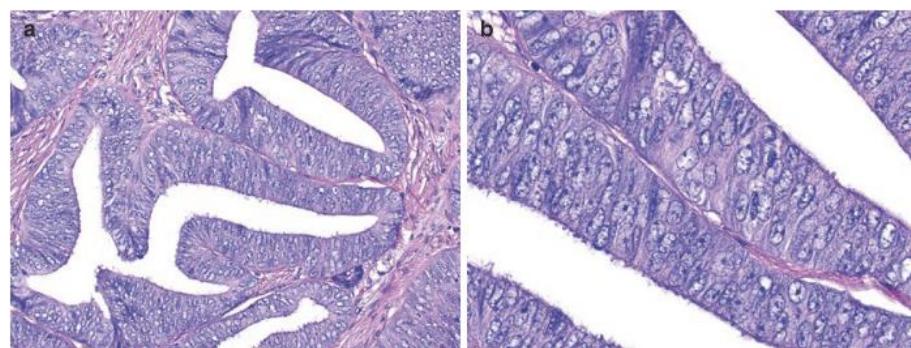
Hiperplasia non-atipik merupakan proliferasi berlebihan dari kelenjar uterus dengan ukuran dan bentuk yang ireguler tanpa disertai sitologi yang atipik. Secara histologis, kondisi ini menyerupai endometrium proliferatif yang tidak teratur, dengan kelenjar yang padat dan bercabang secara tidak beraturan. Pada HE non-atipik terlihat peningkatan rasio kelenjar dengan stroma. Tampak kelenjar dalam berbagai bentuk dan ukuran serta ada yang berdilatasi (Gambar 2.12). Risiko perkembangan menjadi KE pada varian ini tergolong rendah, yaitu sekitar 1-3% (Mohammed & Ahmed, 2020).



**Gambar 2. 12** Hiperplasia Non-Atipik  
Sumber: Mohammed & Ahmed, 2020

b. Hiperplasia atipik/ EIN (*Endometrial Intraepithelial Neoplasia*)

Kelenjar yang padat dan kompleks disertai dengan adanya atipia seluler merupakan ciri khas varian ini. Lapisan epitel pada kelenjar endometrium yang mengalami hiperplasia menunjukkan ciri-ciri seperti pembesaran inti, bentuk bulat, variasi bentuk inti (pleomorfisme) (Gambar 2.13). Dalam klasifikasi WHO 2014, istilah *Endometrial Intraepithelial Neoplasia* (EIN) digunakan secara bergantian dengan hiperplasia atipik, dan keduanya dianggap memiliki makna diagnostik yang sama (Patel, 2019). HE atipik/ EIN dianggap sebagai lesi prakanker yang dapat berkembang menjadi adenokarsinoma endometroid dengan derajat rendah (Mohammed & Ahmed, 2020).



**Gambar 2. 13** Hiperplasia Atipik  
Sumber: Murdock *et al.*, 2019

### 2.2.5 Kanker Endometrium

Kanker endometrium adalah keganasan yang terjadi pada lapisan dalam rahim atau endometrium, yang berasal dari sel-sel epitel (ACS, 2025). Sinyal hormonal merupakan mekanisme penting dalam perkembangan dan progresi KE. Endometrium sensitif terhadap fluktuasi hormonal terutama estrogen dan progesteron (Bostan *et al.*, 2024). Saat ini hipotesis *unopposed estrogen* merupakan dasar kuat untuk menggambarkan proses patofisiologi KE, dimana terjadi dominasi kerja hormon estrogen pada endometrium tanpa diimbangi oleh hormone progesteron sehingga terjadi ketidakseimbangan kadar estrogen dan progesteron (Mirhalina, 2020).

Estrogen berperan sebagai agen pro-pertumbuhan yang mendorong pertumbuhan jaringan endometrium sebagai bagian dari antisipasi kehamilan selama siklus menstruasi. Selama fase folikular akhir siklus menstruasi, estrogen khususnya estron dan  $17\beta$ -estradiol diproduksi oleh folikel yang sedang berkembang sehingga menyebabkan pertumbuhan endometrium. Produksi estrogen mencapai puncaknya saat ovulasi, akhir fase folikular, tetapi diproduksi pada tingkat yang lebih rendah oleh korpus luteum selama fase luteal tengah dan akhir sebelum menurun menjelang menstruasi (Rodriguez *et al.*, 2019).

Progesteron bertindak untuk mengimbangi efek estrogen pada endometrium. Progesteron memiliki efek antiproliferatif pada sel endometrium dengan menghambat perkembangan siklus sel dan sintesis DNA. Progesteron menginduksi penurunan ekspresi gen yang terlibat dalam perkembangan siklus seluler (seperti cyclins dan *cyclin-dependent kinases* (CDK)) dan juga mengatur ekspresi penghambat siklus seluler (seperti p21 dan p27). Defisiensi progesteron akibat tidak adanya ovulasi atau fase luteal yang tidak memadai dapat menyebabkan stimulasi estrogen yang akhirnya akan memicu proliferasi sel endometrium sehingga meningkatkan risiko KE. Disregulasi sinyal hormonal dapat

menyebabkan proliferasi abnormal, ketidakstabilan genom, dan angiogenesis di dalam endometrium sehingga menjadi predisposisi perkembangan KE (Bostan *et al.*, 2024).

a. Klasifikasi

KE kemudian diklasifikasikan secara histologis menurut sistem klasifikasi WHO menjadi beberapa subkelompok berikut: endometrioid, serosa, *clear-cell*, *mixed cell adenocarcinoma*, dan jenis lain yang relatif langka termasuk *mucinous adenocarcinoma*, *neuroendocrine tumors* (dibagi lagi menjadi *small cell*, *large cell carcinoma*), karsinoma terdiferensiasi dan karsinoma tidak terdiferensiasi (Yen *et al.*, 2020).

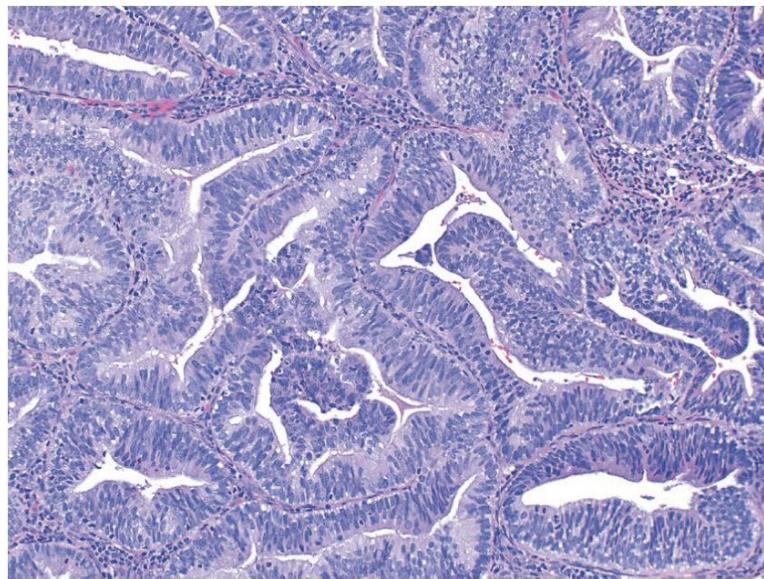
Klasifikasi KE menurut WHO dapat dilihat pada tabel 2.2

**Tabel 2.2** Klasifikasi KE menurut WHO

<b>Klasifikasi histopatologi</b>	
<i>Endometrioid adenocarcinoma</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>With squamous differentiation</i></li> <li>2. <i>With secretory differentiation</i></li> <li>3. <i>Villoglandular</i></li> <li>4. <i>With mucinous differentiation</i></li> </ol>
<i>Serous adenocarcinoma</i>	
<i>Clear cell adenocarcinoma</i>	
<i>Mucinous carcinoma, gastrointestinal type</i>	
<i>Mixed carcinoma</i>	
<i>Squamous cell carcinoma</i>	
<i>Mesonephric carcinoma</i>	
<i>Mesonephric-like carcinoma</i>	
<i>Neuroendocrine carcinoma</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <i>Small cell neuroendocrine carcinoma</i></li> <li>2. <i>Large cell neuroendocrine carcinoma</i></li> </ol>
<i>Undifferentiated carcinoma</i>	
<i>Dedifferentiated carcinoma</i>	

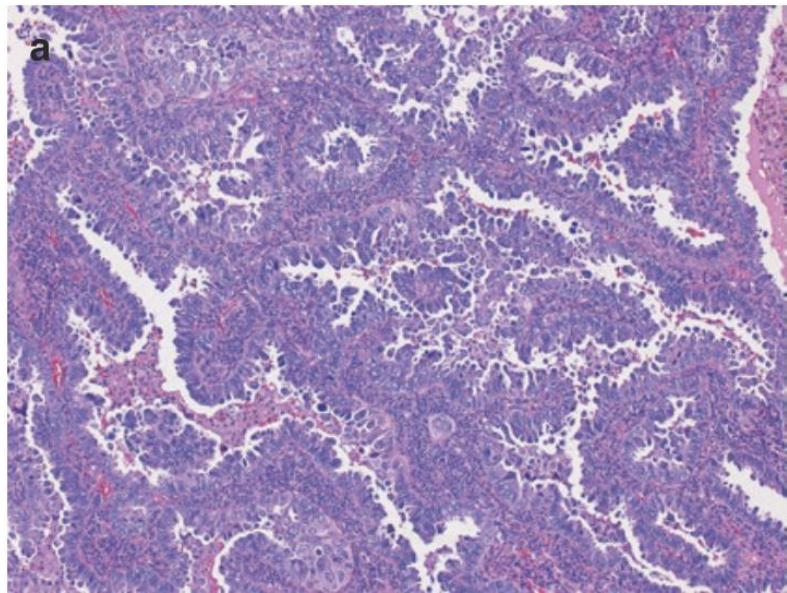
Sumber : International Collaboration on Cancer Reporting, 2024

*Endometrioid endometrial cancer* (EEC) mencakup 70 hingga 80% dari semua KE. Pada EEC tampak pola glandular, papiler, atau solid. Struktur glandular biasanya terbentuk dengan diferensiasi baik dan menunjukkan batas luminal teratur yang menyerupai kelenjar endometrium non-neoplastik (Gambar 2.14). Inti berbentuk elongasi dan pseudostratifikasi atau bulat. Struktur vili dan papiler umumnya ditemukan dan perlu dibedakan dari papila karsinoma serosa (Lax, 2017).



**Gambar 2. 14** Histopatologi *Endometrioid Adenocarcinoma*  
Sumber: Murdock *et al.*, 2019

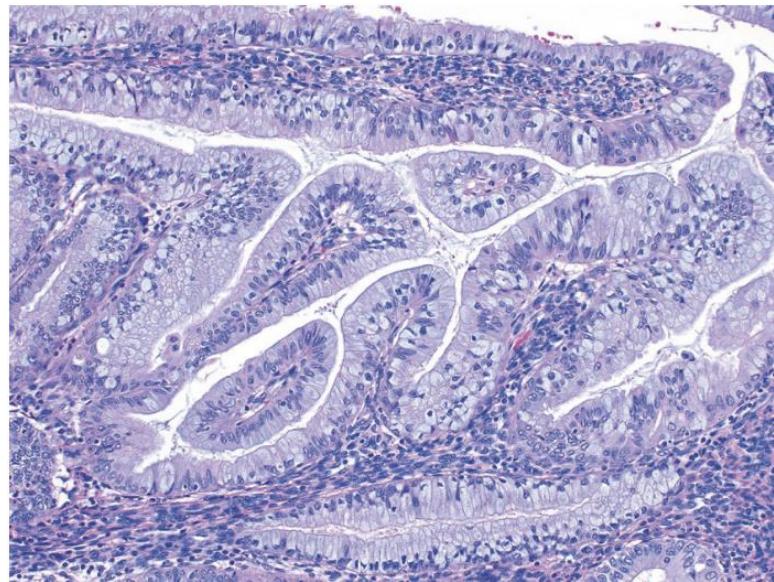
Karsinoma serosa merupakan subtipe histologis kedua yang paling umum, mencakup 10% dari semua kanker endometrium. Karsinoma ini sangat agresif dan dikaitkan dengan perkembangan dini penyakit ekstrauterin pada stadium lanjut. Secara mikroskopis tampak gambaran jaringan berdiferensiasi baik. Karsinoma serosa biasanya menunjukkan arsitektur papiler (Gambar 2.15). Papila memiliki sumbu fibrovaskular yang ditutupi oleh elemen seluler neoplastik atipikal. Sel-selnya berbentuk poligonal dengan sitoplasma eosinofilik yang kurang jernih. Nukleusnya hiperkromatik, sering kali pleomorfik, dan mengandung makronukleolus. Aktivitas mitosisnya tinggi dan sering ditemukan gambaran mitosis yang abnormal. Meskipun pola papiler adalah yang paling umum, adenokarsinoma serosa juga dapat terjadi dengan pola pseudoglandular, dengan kelenjar kompleks. Area padat dan nekrosis fokal sering kali ditemukan (Murdock *et al.*, 2019).



**Gambar 2. 15** Histopatologi Karsinoma Serosa Endometrium

Sumber: Murdock *et al.*, 2019

*Endometrium clear-cell carcinoma* (ECCC) mencakup kurang dari 6% dari semua kanker endometrium. Meskipun ECCC memiliki ciri-ciri khas tumor tipe II (tidak terkait hormon, terkait dengan endometrium atrofi, dan biasanya menunjukkan perilaku agresif dan prognosis buruk), jenis karsinoma ini juga memiliki karakteristik tumor endometrioid tipe I. Umumnya jenis ini memiliki sitoplasma yang jernih dan berongga karena adanya. Tumor ini dapat memiliki berbagai pola pertumbuhan, seperti tubulokistik, glandular, papiler, dan padat. Stroma dan inti sel ini biasanya memiliki stroma hialin (Murdock *et al.*, 2019)



**Gambar 2. 16** Histopatologi Karsinoma Musinosa

Sumber: Murdock *et al.*, 2019

Karsinoma musinosa memiliki arsitektur kelenjar yang menyerupai karsinoma endometrioid tetapi terdiri dari sel-sel yang mengandung musin intrasitoplasma yang melimpah (Gambar 2.16). Musin sitoplasma harus luas dengan volume lebih dari 50% sel agar tumor dapat diklasifikasikan sebagai Karsinoma musinosa karena sebagian produksi musin terdapat pada sebagian besar karsinoma endometrioid. Karsinoma musinosa cenderung berdiferensiasi baik hingga sedang, dan sering kali memiliki arsitektur papiler atau vili. Biasanya tumor musinosa menyatu dengan pola endometrioid yang lebih khas. Sel busa sering kali ditemukan, dan infiltrat neutrofilik dapat terlihat (Murdock *et al.*, 2019).

b. Staging FIGO

*The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)* mengklasifikasikan kanker endometrium berdasarkan profil histologi kanker, invasi miometrium, *lymphovascular space involvement* (LVSI), *cervical stromal invasion*, *adnexal involvement*, *lymph node status*.

**Tabel 2. 3 Klasifikasi KE menurut FIGO**

<b>Stage</b>	<b>Deskripsi</b>
<b>Stage I</b>	
<b>IA</b>	Terbatas pada korpus uterus dan ovarium Penyakit terbatas pada endometrium ATAU tipe histologi non-agresif, misalnya, endometrioid derajat rendah, dengan invasi kurang dari setengah miometrium tanpa atau dengan <i>lymphovascular space involvement</i> (LVSI) fokal ATAU penyakit prognosis baik
<b>IA1</b>	Tipe histologi non-agresif terbatas pada polip endometrium ATAU terbatas pada endometrium
<b>IA2</b>	Tipe histologi non-agresif yang melibatkan kurang dari setengah miometrium tanpa atau dengan LVSI fokal
<b>IA3</b>	Karsinoma endometrioid derajat rendah terbatas pada uterus dan ovarium
<b>IB</b>	Tipe histologi non-agresif dengan invasi setengah atau lebih dari miometrium, dan tanpa atau dengan LVSI fokal
<b>IC</b>	Tipe histologi agresif terbatas pada polip atau terbatas pada endometrium
<b>Stage II</b>	Invasi stroma serviks tanpa penyebaran ekstrauterin ATAU dengan LVSI substansial ATAU tipe histologi agresif dengan invasi miometrium
<b>IIA</b>	Invasi stroma serviks dari tipe histologi non-agresif
<b>IIB</b>	LVSI substansial dari tipe histologi non-agresif
<b>IIC</b>	Tipe histologi agresif dengan keterlibatan miometrium apa pun
<b>Stage III</b>	Penyebaran lokal dan/atau regional dari tumor dengan organic histologi apapun
<b>IIIA</b>	Invasi serosa uterus, adneksa, atau keduanya melalui ekstensi langsung atau metastasis
<b>IIIA1</b>	Penyebaran ke ovarium atau tuba falopi (kecuali jika memenuhi kriteria tahap IA3)
<b>IIIA2</b>	Keterlibatan subserosa uterus atau penyebaran melalui serosa uterus
<b>IIIB</b>	Metastasis atau penyebaran langsung ke vagina dan/atau ke parametrium atau peritoneum panggul
<b>IIIB1</b>	Metastasis atau penyebaran langsung ke vagina dan/atau parametrium
<b>IIIB2</b>	Metastasis ke peritoneum panggul
<b>IIIC</b>	Metastasis ke kelenjar getah bening panggul atau para-aorta atau keduanya
<b>IIIC1</b>	Metastasis ke kelenjar getah bening panggul
<b>IIIC1i</b>	Mikrometastasis
<b>IIIC1ii</b>	Makrometastasis
<b>IIIC2</b>	Metastasis ke kelenjar getah bening para-aorta hingga ke pembuluh darah ginjal, dengan atau tanpa metastasis ke kelenjar getah bening panggul
<b>IIIC2i</b>	Mikrometastasis
<b>IIIC2ii</b>	Makrometastasis
<b>Stage IV</b>	Penyebaran ke mukosa kandung kemih dan/atau mukosa usus dan/atau metastasis jauh
<b>IVA</b>	Invasi ke mukosa kandung kemih dan/atau mukosa usus
<b>IVB</b>	Metastasis peritoneal abdominal di luar panggul
<b>IVC</b>	Metastasis jauh, termasuk metastasis ke kelenjar getah bening ekstra- atau intra-abdomen di atas pembuluh darah ginjal, paru-paru, hati, otak, atau tulang

Sumber : Berek *et al.*, 2023

c. Faktor Risiko KE

Beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko terjadinya KE adalah sebagai berikut.

1. Usia

Pada masa pre menopause dan menopause dimana frekuensi ovulasi sudah menurun dan hilang pada menopause mengartikan bahwa kerja hormon estrogen yang lebih dominan tanpa diimbangi oleh kerja progesteron, hal ini akan meningkatkan aktivitas proliferasi pada endometrium (Mirhalina, 2020).

2. Obesitas

Wanita dengan obesitas, khususnya yang IMT lebih dari 25 kg/m<sup>2</sup>, diketahui mengalami peningkatan insidensi HE hingga hampir empat kali lipat (Paterniti *et al.*, 2020). Kadar estradiol lokal dan sirkulasi sangat terkait dengan peningkatan jaringan adiposa pada wanita obesitas. Hal ini dikarenakan aktivitas sekresi adrenal meningkat, yang menghasilkan peningkatan prekursor androgen atau yang dikenal dengan androstenedion. Aromatase akan mengubah androstenedion menjadi estron, yang selanjutnya diubah menjadi estradiol yang aktif secara biologis. Proses konversi ini terutama terjadi di jaringan adiposa, sehingga akan meningkatkan laju konversi androstenedion menjadi estron pada wanita dengan obesitas (Rodriguez *et al.*, 2019). Selain itu, obesitas juga memungkinkan seseorang untuk memiliki konsentrasi estradiol yang lebih tinggi karena kadar *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG) yang mengikat estradiol biasanya menurun sehingga memperbesar peluang terjadinya KE (Nees *et al.*, 2022).

Pasien dengan *Polycystic Ovarian Syndrome* (PCOS) memiliki peningkatan risiko KE dan sebagian risiko ini kemungkinan terkait dengan anovulasi yang kembali mengarah pada sinyal estrogen yang tidak disertai oleh sinyal progesteron. Obesitas merupakan faktor risiko untuk PCOS, meskipun banyak wanita tidak obesitas

mengalami PCOS dan banyak wanita obesitas tidak menderita PCOS (Rodriguez *et al.*, 2019).

### 3. Nuliparitas

Nuliparitas membuat seorang wanita terpapar lebih banyak siklus ovulasi dan akibatnya akan meningkatkan paparan estrogen, sehingga wanita yang pernah melahirkan risiko untuk mengalami KE lebih rendah dibandingkan wanita nulipara (Paterniti *et al.*, 2020).

### 4. *Estrogen Replacement Therapy* (ERT)

Ketika ERT digunakan pada wanita pascamenopause tanpa progestin, risiko KE meningkat, tergantung pada dosis dan durasi, dengan peningkatan sekitar sepuluh kali lipat untuk setiap sepuluh tahun penggunaan (Paterniti *et al.*, 2020).

### 5. Tamoxifen

Tamoxifen adalah salah satu terapi yang digunakan untuk mengobati dan mencegah kanker payudara. Di dalam rahim, tamoxifen berperan sebagai estrogen. Berbeda pada jaringan payudara, obat ini berperan sebagai anti-estrogen. Kurang dari 1% wanita yang mengonsumsi tamoxifen akan menderita KE setiap tahun. Karena bahayanya sangat rendah, manfaat tamoxifen hampir selalu lebih besar daripada risiko KE yang jarang terjadi (ACS, 2025).

### 6. Penyakit Komorbid

Penyakit seperti diabetes, hipertensi, dan Lynch syndrome dapat meningkatkan risiko terjadinya gangguan pada endometrium. Hipertensi seringkali dikaitkan dengan kondisi obesitas pada seseorang. Ada hubungan antara obesitas pasien dan risiko hipertensi pada KE, seperti yang ditunjukkan oleh penelitian Anna L tahun 2015 di UCLA *Medical Center*, yang menemukan bahwa 67

persen orang yang obesitas juga menderita hipertensi (Beavis *et al.*, 2015).

Dalam literatur, Xiao Yang dan Jianliu Wang mengatakan bahwa diabetes mellitus dapat mempengaruhi terjadinya KE, dimana ditemukan hubungan signifikan antara diabetes dengan peningkatan risiko KE. Hiperglikemia sistemik menyediakan kondisi yang menguntungkan bagi metabolisme sel kanker. Peningkatan glukosa serum dapat secara langsung mengatur jalur sinyal terkait kanker, terutama untuk memenuhi kebutuhan proliferasi sel kanker yang cepat, dan dapat mendorong proses pemrograman ulang glikometabolisme (Yang & Wang, 2019).

#### 7. Predisposisi Genetik

Faktor sindrom genetik telah ditemukan dapat memicu timbulnya KE, seperti pada *Lynch Syndrome* atau *Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer* (HNPCC) dan *Cowden Syndrome* (ACS, 2025).

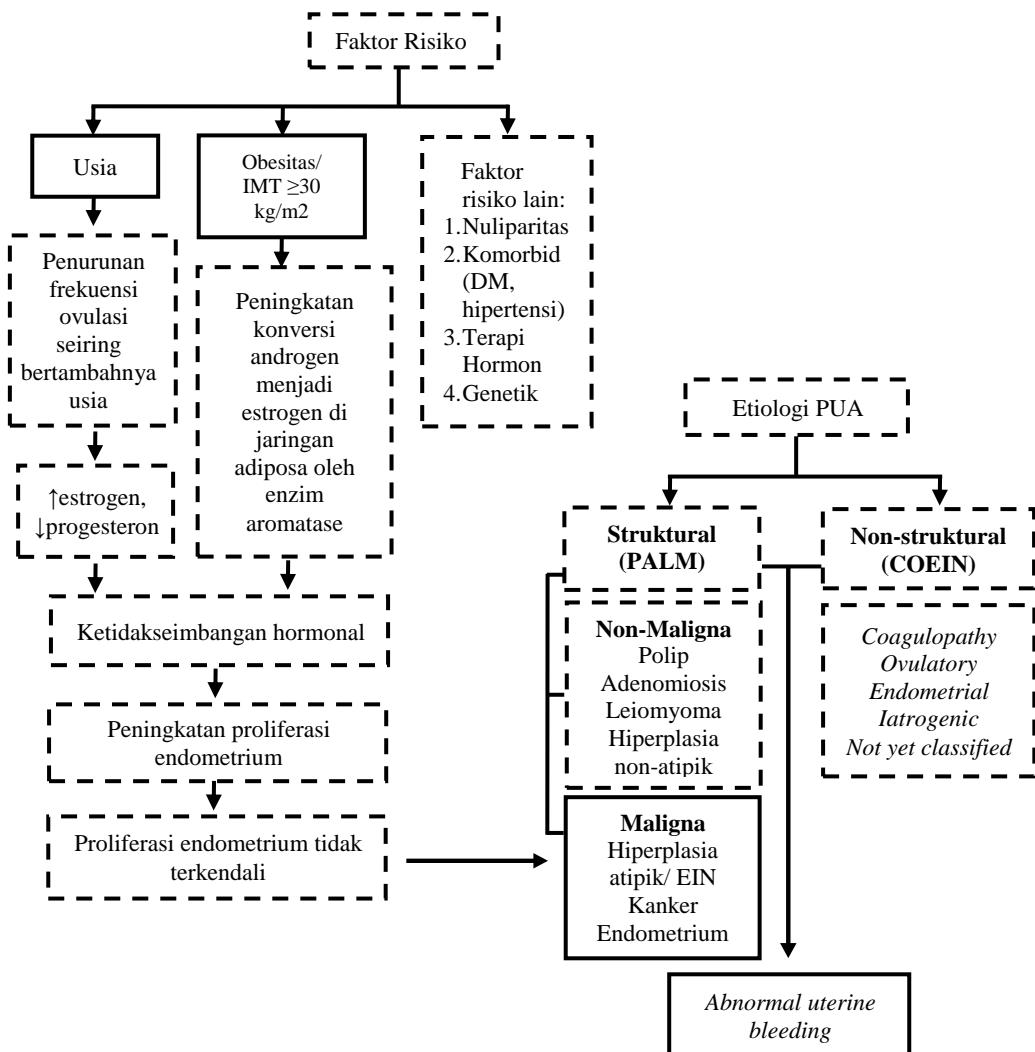
### 2.3 Studi Terdahulu

**Tabel 2. 4.** Penelitian terdahulu

No	Judul Penelitian	Peneliti (Tahun)	Variabel	Metode Penelitian	Hasil
1	<b>Jenis dan Faktor Risiko Kanker Endometrium Di Rumah Sakit dr.Pirngadi Kota Medan Tahun 2015-2018</b>	(Mirhalina , 2020)	Jenis kanker endometrium, usia, paritas, hipertensi, IMT, menarke, infertilitas	Deskriptif, retrospektif, <i>total sampling</i>	Kanker endometrium tipe I lebih banyak (61%) dibanding tipe II (39%). Faktor risiko utama: usia dewasa/tua, paritas kecil/nulipara, riwayat hipertensi, IMT lebih/sangat gemuk, menarke dini, infertilitas. Sebagian besar pasien usia >45tahun, IMT overweight/obesitas, paritas 0, hipertensi, menarke 11-14 tahun, infertilitas.
2	<b>Gambaran Histologi Endometrium PUA dengan Faktor Risiko</b>	(Hasan <i>et al.</i> , 2016)	Gula darah puasa, hiperplasia endometrium, IMT, paritas, PUA, usia	<i>Cross-sectional</i>	Dari hasil penelitian terhadap 30 pasien PUA didapatkan kelompok usia 35-40 tahun sebanyak 7 pasien (23,3%) dan kelompok usia 41-50 tahun sebanyak 23 pasien (76,7%). Berdasarkan IMT didapatkan 16 pasien (53,5%) dengan obesitas dan pasien non-obese sebanyak 14 pasien (46,7%). Hasil hiperplasia endometrium sebanyak 21 pasien (70%) dan non-hiperplasia endometrium sebanyak 9 pasien (30%). Dari hasil uji statistik <i>Fischer exact test</i> didapatkan hubungan yang bermakna antara IMT dan gula darah puasa yang tinggi dengan terjadinya hiperplasia endometrium.

No	Judul Penelitian	Peneliti (Tahun)	Variabel	Metode Penelitian	Hasil
3	<i>Examining the association between body mass index and abnormal uterine bleeding: a cross-sectional study among women in a tertiary care gynaecology outpatient setting</i>	(Verma et al., 2025)	IMT dan PUA	<i>Cross-sectional</i> , sampel sebanyak 100 wanita usia 18-60 tahun	Terdapat signifikan peningkatan IMT dengan kejadian PUA ( $p<0,001$ ). Wanita dengan PUA terbanyak adalah pada obesitas (83,3%), diikuti oleh <i>overweight</i> (66,7%), <i>underweight</i> (60%), dan IMT normal (55,3%).
4	<i>Histopathological study of endometrial biopsies in women presenting with abnormal uterine bleeding</i>	(Najam & Bharathi, 2019)	Usia, pola histopatologi endometrium, penyebab PUA	Deskriptif, retrospektif, 145 sampel	Kelompok usia terbanyak: perimenopause (44,13%). Penyebab PUA terbanyak adalah pola endometrium proliferative (32,81% pada perimenopause; 48,33% pada reproduktif). Pada postmenopause, penyebab terbanyak adalah hiperplasia non-atipik (33,33%). Lesi organik (hiperplasia, polip, kanker) lebih banyak pada perimenopause dan postmenopause. KE ditemukan pada 6,89% kasus, paling banyak pada postmenopause.
5	<i>Risk factors for atypical hyperplasia and endometrial cancer in the infertility population: a case-control study</i>	(Kahn et al., 2021)	Usia, ras, IMT, disfungsi ovulasi, infertilitas, PUA, faktor lain	<i>Case-control</i> , 11.569 wanita infertilitas	Insiden Atipikal Hiperplasia (AH) / KE pada wanita infertilitas adalah 2 per 1.000 (10x lebih tinggi dari populasi umum usia sama). Obesitas ( $BMI \geq 30$ ) adalah faktor risiko terkuat (AOR 5,9), diikuti disfungsi ovulasi (AOR 3,4). Kombinasi obesitas dan disfungsi ovulasi meningkatkan risiko hingga 7,25 kali lipat.

## 2.4 Kerangka teori



**Keterangan:**

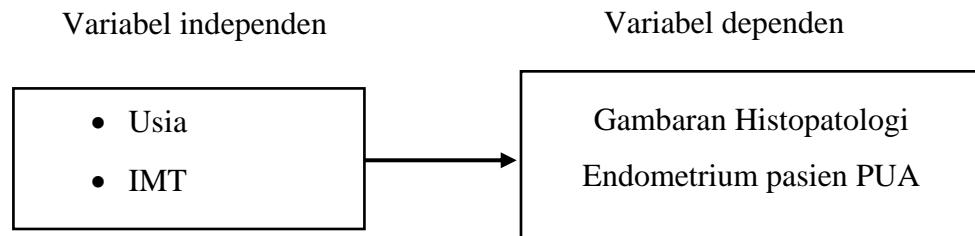
█ : yang diteliti

→ : menyebabkan

**Gambar 2. 17** Kerangka Teori

Sumber: Bradley & Gueye, 2016; Rodriguez *et al.*, 2019; Mirhalina, 2020; Paterniti *et al.*, 2020; Hermann *et al.*, 2023.

## 2.5 Kerangka konsep



**Gambar 2. 18** Kerangka Konsep

## 2.6 Hipotesis Penelitian

H0 : Tidak terdapat hubungan antara usia dan IMT terhadap gambaran histopatologi endometrium pada pasien dengan PUA.

H1 : Terdapat hubungan antara usia dan IMT terhadap gambaran histopatologi endometrium pada pasien dengan PUA.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Rancangan Penelitian**

Rancangan penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain yang digunakan dalam penelitian ini adalah studi *cross sectional*. Studi *cross sectional* atau studi potong lintang merupakan sebuah rancangan penelitian kuantitatif untuk mencari hubungan antara variabel yang diteliti dalam waktu yang bersamaan yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara usia dan IMT terhadap gambaran histopatologi endometrium pada pasien dengan PUA di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

#### **3.2 Waktu dan Tempat Penelitian**

##### **3.2.1 Lokasi Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di Instalasi Rekam Medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

##### **3.2.2 Waktu Penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September hingga Desember 2025

#### **3.3 Populasi dan Sampel Penelitian**

##### **3.3.1 Populasi Penelitian**

Populasi pada penelitian ini adalah pasien terdiagnosis PUA yang memiliki hasil pemeriksaan histopatologi endometrium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung periode Januari 2021 hingga Agustus 2025.

##### **3.3.2 Sampel Penelitian**

Sampel penelitian ini adalah pasien terdiagnosis PUA yang memiliki hasil pemeriksaan histopatologi endometrium di RSUD Dr. H. Abdul

Moeloek Provinsi Lampung dan memenuhi kriteria inklusi serta tidak termasuk ke dalam kriteria eksklusi.

### 3.3.3 Teknik Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel dalam penelitian ini menggunakan metode *purposive sampling*, yaitu sampel yang diambil adalah semua sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi.

### 3.3.4 Besar Sampel

Pengambilan sampel dalam penelitian ini menggunakan metode *total sampling*, yaitu sampel yang diambil adalah semua sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan tidak memenuhi kriteria eksklusi. Untuk memastikan jumlah sampel mencukupi secara statistik, dilakukan perhitungan kebutuhan sampel minimum menggunakan rumus *Lemeshow* untuk estimasi proporsi (Lwanga & Lemeshow, 1991).

$$n_0 = \frac{z^2 \cdot p(1-p)}{d^2}$$

Keterangan:

$n_0$  = sampel minimal sebelum koreksi populasi

$Z$  = nilai  $Z$  pada tingkat kepercayaan 95% = 1,96

$p$  = 0,5 (jika proporsi sebenarnya tidak diketahui, digunakan 0,5 untuk menghasilkan  $n$  maksimal)

$d$  = *margin of error* (toleransi kesalahan absolut) = 15% = 0,15

$$n_0 = \frac{(1,96)^2 \cdot 0,5(1-0,5)}{(0,15)^2}$$

$$n_0 = \frac{0,9604}{0,0225}$$

$$n_0 = 42,68 \text{ (dibulatkan menjadi 43)}$$

Karena populasi penelitian diketahui berjumlah 184 kasus, maka dilakukan koreksi populasi terbatas menggunakan rumus:

$$n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0-1}{N}}$$

$$n = \frac{43}{1 + \frac{43-1}{184}}$$

$$n = 34,82 \text{ (dibulatkan menjadi 35)}$$

Jumlah sampel minimal yang dibutuhkan berdasarkan perhitungan adalah 35 subjek. Karena penelitian ini menggunakan metode *total sampling* dengan jumlah populasi 184 pasien, maka jumlah sampel dianggap memadai secara statistik.

### **3.4 Identifikasi Variabel Penelitian**

#### **3.4.1 Variabel Bebas**

Variabel bebas pada penelitian ini adalah usia dan IMT.

#### **3.4.2 Variabel Terikat**

Variabel terikat pada penelitian ini adalah gambaran histopatologi endometrium PUA (diklasifikasikan hiperplasia atipik/EIN dan hiperplasia non-atipik).

### **3.5 Kriteria Sampel**

#### **3.5.1 Kriteria Inklusi**

1. Pasien dengan PUA yang memiliki data usia, berat badan dan tinggi badan tercatat pada rekam medis.
2. Pasien PUA yang melakukan pemeriksaan histopatologi endometrium dengan diagnosis hiperplasia endometrium.

#### **3.5.2 Kriteria Eksklusi**

1. Data usia, berat badan, tinggi badan serta diagnosis histopatologi tidak tersedia pada rekam medis.

### 3.6 Definisi Operasional

**Tabel 3. 1 Definisi Operasional**

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Usia	Usia pasien saat dilakukan pemeriksaan histopatologi.	Rekam medis	1. Usia $\geq$ 45 tahun 2. Usia $<$ 45 tahun (Munro, 2017)	Nominal
Indeks Massa Tubuh (IMT)	Berat badan (kg)/ (tinggi badan (m)) <sup>2</sup>	Rekam medis	1. Obesitas (IMT $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> ) 2. Tidak obesitas (IMT < 30 kg/m <sup>2</sup> ) (WHO & UNICEF, 2017)	Nominal
Gambaran Histopatologi Endometrium	Hasil pemeriksaan jaringan endometrium yang diambil pada pasien PUA melalui prosedur kuretase, yang kemudian diperiksa secara mikroskopis dan telah disimpulkan oleh dokter spesialis patologi anatomi.	Laporan pemeriksaan histopatologi dan rekam medis	1. Hiperplasia non-atipik 2. Hiperplasia atipik/EIN	Nominal

### 3.7 Instrumen Penelitian

1. Data sekunder berupa rekam medik pasien dengan diagnosis PUA yang melakukan pemeriksaan histopatologi endometrium pada Instalasi Patologi Anatomi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.
2. Gawai untuk mencatat rekam medik pasien.
3. *List* dan hasil data pasien
4. Laptop sebagai sarana untuk memasukkan dan mengolah data, serta membuat laporan.

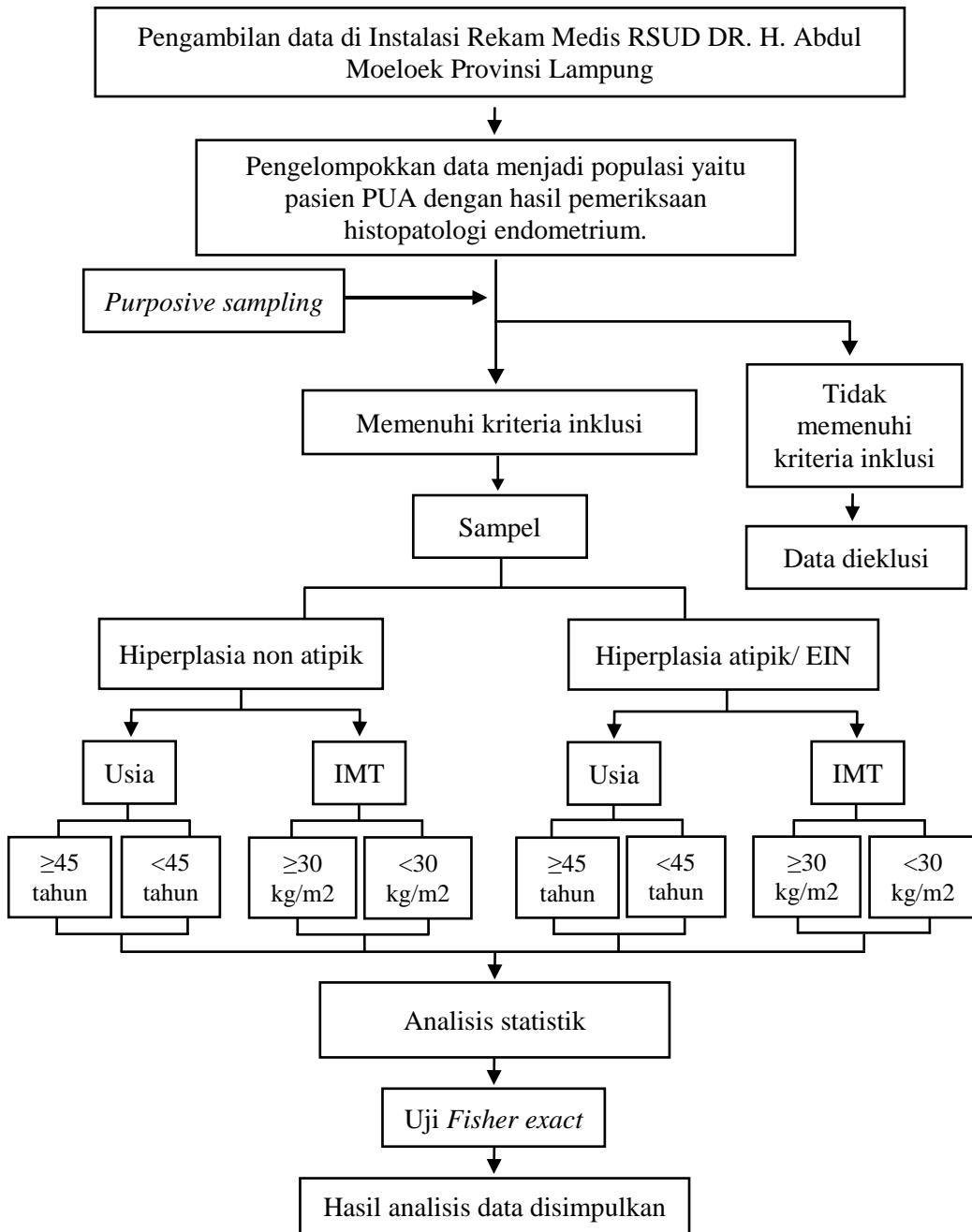
### 3.8 Prosedur dan Alur Penelitian

#### 3.8.1 Prosedur Penelitian

Pada penelitian ini data yang digunakan ialah data sekunder yang didapatkan dari rekam medis pasien dengan PUA serta memiliki hasil pemeriksaan histopatologi pada Instalasi Patologi Anatomi RSUD Dr. H.

Abdul Moeloek Provinsi Lampung dengan mempertimbangkan kriteria inklusi dan ekslusii yang sudah ditentukan sebelumnya.

### 3.8.2 Alur Penelitian



**Gambar 3. 1** Alur Penelitian

### 3.9 Analisis Data

Data yang diperoleh dari proses pengumpulan data diubah kedalam bentuk tabel, kemudian diolah menggunakan program software statistik pada komputer. Proses pengolahan data menggunakan program tersebut terdiri dari beberapa langkah:

1. *Coding* : mengubah atau menerjemahkan data yang diperoleh selama penelitian ke dalam bentuk simbol yang sesuai untuk dianalisis.
2. *Data Entry* : memasukkan data ke dalam sistem komputer.
3. Verifikasi : melakukan pemeriksaan secara visual terhadap data yang telah dimasukkan untuk memastikan keakuratannya.
4. *Output* Komputer : hasil analisis yang diproses oleh komputer dan kemudian dicetak.

#### 3.9.1 Analisis Univariat

Analisis univariat digunakan untuk mendeskripsikan distribusi frekuensi masing-masing variabel secara terpisah, baik variabel independen maupun dependen. Hasil analisis ini disajikan dalam tabel distribusi frekuensi dalam bentuk persentase dan proporsi, dengan tujuan memberikan gambaran mengenai kondisi serta variabel yang diteliti (Machali, 2021).

#### 3.9.2 Analisis Bivariat

Dalam penelitian ini, analisis bivariat dilakukan menggunakan uji *Chi-Square* untuk menentukan apakah terdapat hubungan antara masing-masing variabel independen dengan variabel dependen. Uji ini bertujuan untuk melihat nilai signifikansi (*p-value*). Nilai  $p \geq 0,05$  menunjukkan tidak terdapat hubungan antara variabel yang diuji, sedangkan nilai  $p < 0,05$  menunjukkan hubungan yang signifikan secara statistik (Machali, 2021). Hasil analisis ini kemudian disajikan dalam bentuk tabel. Analisis dilakukan menggunakan uji alternatif *Fisher's exact* dikarenakan syarat uji *Chi-square* tidak terpenuhi.

### **3.10 Etika Penelitian**

Penelitian ini telah mendapat persetujuan *ethical clearance* oleh Tim Komisi Etik RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung dengan NO. 633/KEPK-RSUDAM/X/2025.

## **BAB V** **KESIMPULAN DAN SARAN**

### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan penelitian dapat dirumuskan kesimpulan sebagai berikut :

1. Mayoritas pasien PUA yang menjalani pemeriksaan histopatologi endometrium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek berada pada kelompok usia  $\geq 45$  tahun.
2. Proporsi IMT terbanyak pada pasien dengan PUA di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek adalah wanita dengan  $IMT < 30 \text{ kg/m}^2$ .
3. Gambaran histopatologi endometrium terbanyak pada pasien PUA di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek adalah hiperplasia endometrium non-atipik.
4. Terdapat hubungan antara usia dengan gambaran histopatologi endometrium pada pasien PUA di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung ( $p=0,015$ ).
5. Terdapat hubungan antara IMT dengan gambaran histopatologi endometrium pada pasien PUA di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung ( $p=0,015$ ).

### **5.2 Saran**

#### **5.2.1 Bagi Masyarakat**

1. Masyarakat, khususnya perempuan usia  $\geq 45$  tahun, disarankan untuk segera memeriksakan diri ke fasilitas kesehatan bila mengalami perdarahan uterus abnormal agar kelainan endometrium dapat dideteksi dan ditangani lebih dini.
2. Perempuan dianjurkan untuk menjaga berat badan ( $IMT < 30 \text{ kg/m}^2$ ) melalui pola makan sehat dan aktivitas fisik teratur, karena obesitas

dapat meningkatkan risiko terjadinya hiperplasia atipik dan kanker endometrium.

3. Perempuan usia reproduktif diharapkan lebih memperhatikan keteraturan siklus menstruasi serta melakukan pencatatan siklus menstruasi secara rutin untuk mengetahui adanya perdarahan uterus yang abnormal.

### **5.2.2 Bagi Instansi Terkait**

1. Instansi kesehatan diharapkan dapat meningkatkan edukasi mengenai faktor risiko gangguan pada endometrium, sehingga kesadaran dan kualitas kesehatan masyarakat dapat menjadi lebih baik.
2. Diharapkan pencatatan data rekam medik yang lebih lengkap agar tercapai hasil penelitian yang lebih baik lagi.

### **5.2.3 Bagi Peneliti Selanjutnya**

1. Peneliti selanjutnya disarankan untuk menggunakan jumlah sampel yang lebih besar dan mempertimbangkan desain penelitian analitik lain, seperti kohort atau *case control*, sehingga hubungan antar variabel dapat dinilai lebih kuat.
2. Penelitian berikutnya diharapkan dapat memasukkan variabel lain seperti paritas, status menopause, komorbid metabolik, riwayat kontrasepsi, dan ketebalan endometrium guna memperoleh gambaran yang lebih komprehensif mengenai faktor risiko hiperplasia atipik.

## DAFTAR PUSTAKA

- ACOG. 2019. *Management of Acute Abnormal Uterine Bleeding in Nonpregnant Reproductive-Aged Women*. Women's Health Care Physicians. 557, pp. 1–6.
- ACS. 2025. *Endometrial Cancer Risk Factors Endometrial Cancer Causes, Risk Factors, and Prevention*. American Cancer Society. pp. 1–10.
- Adhika, W., & Putri, S. D. Y. 2023. Paritas dengan usia menopause pada wanita usia 45-59 tahun. *Jurnal Inovasi Riset Ilmu Kesehatan*. 1(2): 234–243.
- Albin, I., & Handayani, M. 2023. Perdarahan uterus abnormal. *GALENICAL : Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Mahasiswa Malikussaleh*. 2(6): 65–79.
- Aslan, B., Ersöz, C. C., Şükür, Y. E., Özmen, B., Sönmezler, M., Berker, B., et al. 2025. Histopathological association between chronic endometritis and adenomyosis: clinical findings and risk factors. *Reproductive Medicine and Biology*. 24(1): 1–9.
- Aune, D., Sen, A., & Vatten, L. J. 2017. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Scientific reports*. 7: 44808.
- Beavis, A. L., Cheema, S., Holschneider, C. H., Duffy, E. L., & Amneus, M. W. 2015. Almost half of women with endometrial cancer or hyperplasia do not know that obesity affects their cancer risk. *Gynecologic Oncology Reports*. 13: 71–75.
- Berek, J. S., Matias-Guiu, X., Creutzberg, C., Fotopoulou, C., Gaffney, D., Kehoe, S., et al. 2023. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 162(2): 383–394.
- Bhatta, S., Bhandari, S., & Osti, B. P. 2018. Histopathological study of uterine leiomyoma in hysterectomy specimens. *Annals of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 3(2): 16–20.
- Bostan, I. S., Mihaila, M., Roman, V., Radu, N., Neagu, M. T., Bostan, M., et al. 2024. Landscape of endometrial cancer: molecular mechanisms, biomarkers, and target therapy. *Cancers*. 16(11): 1–24.
- Bradley, L. D., & Gueye, N. A. 2016. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 214(1): 31–44.

- Cheong, Y., Cameron, I. T., & Critchley, H. O. D. 2017. Abnormal uterine bleeding. *British Medical Bulletin*. 123(1): 103–114.
- Da, N. H. R., Aditiyono, A., & Nawangtantrini, G. (2022). Prevalensi Mioma Uteri dengan Koeksistensi Hiperplasia Endometrium. *Indonesian Journal of Obstetrics & Gynecology Science*. 5(1): 30-38.
- Daniela, A., Tudor, V., Poalelungi, C., Damian, C.M., Bogdan-Andreescu, C.F., Burcea, A. *et al.* 2025. Clinical and histopathological correlates of endometrial proliferative lesions in perimenopausal women: a retrospective study with internal validation of a risk model. *Clinical Practice*. 15(1):177.
- Dewi, S., Theodora, I., Novita, B.D., Widyasari, Y., Gunadi, R., Suhardi, M.A. & Supit, V.D. 2021. Epidemiologic study of endometrial lesion characteristics by age in pathology diagnostic center in Surabaya 2015–2017. *Jurnal Widya Medika*. 7(1): 47–53.
- Erturk, A. 2023. Exploring risk factors and management strategies for endometrial premalignant/malignant lesions in women with abnormal uterine bleeding: A retrospective cohort study. *Journal of Surgery and Medicine*. 7(9): 542–546.
- Farzaneh, F., Mirgaloybayat, S., Niazi, A. A., & Haghghi, J. D. 2024. Prevalence of Endometrial Hyperplasia and Its Related Factors in Patients with AUB. *Journal of Obstetrics, Gynecology and Cancer Research*. 9(3): 311–316.
- Felix, A. S., & Brinton, L. A. 2018. Cancer Progress and Priorities : Uterine Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 27(9): 985–994.
- Garna, A. S., Yazdani, S., Musavi, H., Ranaei, M., Hajian, K., & Bouzari, Z. 2024. Predictive value of body mass index (BMI) and determination of optimum cut-off point in the diagnosis of endometrial hyperplasia in pre-menopausal women with abnormal uterine bleeding. *Caspian Journal of Internal Medicine*. 15(1): 87–95.
- Gu, B., Shang, X., Yan, M., Li, X., Wang, W., Wang, Q., *et al.* 2021. Variations in incidence and mortality rates of endometrial cancer at the global, regional, and national levels, 1990–2019. *Gynecologic Oncology*. 161(2): 573–580.
- Guraslan, H., Dogan, K., Kaya, C., Senturk, M. B., Guraslan, B., Helvacioglu, C., *et al.* 2016. Could body mass index be an indicator for endometrial biopsy in premenopausal women with heavy menstrual bleeding?. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 294(2): 395–402.
- Hasan, R., Suparman, E., & Lengkong, R. A. 2016. Endometrial Histology in Abnormal Uterine Bleeding with Risk Factors. *Indonesian Journal of Obstetrics and Gynecology*. 3: 146–150.
- Hermann, C., Williams, K., & Ko, E. M. 2023. Endometrial Hyperplasia. *Obstetric, Gynaecology, and Reproductive medicine*. 17(6): 1029–1047.

- Hernandez, A., & Dietrich, J. E. 2020. Abnormal uterine bleeding in the adolescent. *Obstetrics and Gynecology*. 135(3): 615–621.
- Hidayati, M. U., Mulawardhana, P., & Kurniasari, N. 2021. Risk factors for estrogen exposure in various grades of endometrioid carcinoma. *Indonesian Midwifery and Health Sciences Journal*. 4(1): 40–50.
- International Collaboration on Cancer Reporting. 2024. *Endometrial cancer histopathology reporting guide (5th ed.)*. Sydney: ICCR.
- Kahn, J. L., Buckingham, L., Koelper, N. C., Sammel, M. D., & Shah, D. K. 2021. Risk factors for atypical hyperplasia and endometrial cancer in the infertility population: a case-control study. *Fertility and Sterility Reports*. 2(1): 104–108.
- Kayalvizhi, S. 2020. A clinicopathological study of endometrial hyperplasia in a rural teaching hospital. *Journal of Medical Science And clinical Research*. 8(11): 49–54.
- Lata, G., Sharma, S., Kaur, S. P., & Gulia, S. P. 2020. Histo-pathological pattern of endometrial biopsy in females with abnormal uterine bleeding: a retrospective study in tertiary care hospital of Haryana. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 9(10): 4068–4073.
- Lax, S. F. 2017. Pathology of endometrial carcinoma. In *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 943: 75–96.
- Lubis, P. N. 2020. Diagnosis dan tatalaksana mioma uteri. *Cermin Dunia Kedokteran*. 47(3): 196–200.
- Lwanga, S.K. & Lemeshow, S. 1991. *Sample Size Determination in Health Studies*. Geneva: World Health Organization.
- Machali, I. 2021. *Metode Penelitian Kuantitatif: Panduan Praktis Merencanakan, Melaksanakan, dan Analisis dalam Penelitian Kuantitatif*. Edited by A. Q. Habib. Yogyakarta: Fakultas Ilmu Tarbiyah dan Keguruan Universitas Islam Negeri (UIN) Sunan Kalijaga Yogyakarta.
- Marnach, M. L., & Laughlin-Tommaso, S. 2019. Evaluation and management of abnormal uterine bleeding. *Mayo Clinic Proceedings*. 94(2): 326–335.
- Mayanda, I. B. A., & Surasandi, I. G. D. 2021. Prevalensi kejadian perdarahan uterus abnormal di Rumah Sakit Umum Daerah Wangaya Denpasar periode Januari – Desember 2020. *Intisari Sains Medis*. 12(1):107–112.
- Méndez-López, L. F., Zavala-Pompa, A., Cortés-Gutiérrez, E. I., Cerdá-Flores, R. M., & Davila-Rodriguez, M. I. (2017). Leptin receptor expression during the progression of endometrial carcinoma is correlated with estrogen and progesterone receptors. *Archives of Medical Science*. 1: 228–235
- Mirhalina, S. 2020. Jenis dan faktor risiko kanker endometrium di Rumah Sakit dr

- Pirngadi Kota Medan tahun 2015-2018. *Jurnal Pandu Husada*. 1(3): 184–188.
- Mohammed, M., & Ahmed, N. 2020. Endometrial hyperplasia: Different classification systems and advantages of who 2014 classification system. *SVU-International Journal of Medical Sciences*. 4(2): 150–154.
- Munro, M. G. 2017. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 40: 3–22.
- Murdock, T. A., Veras, E. F. T., Kurman, R. J., & Mazur, M. T. 2019. *Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings: A Practical Approach* (3rd ed). Philadelphia: Wolters Kluwer
- Najam, M., & Bharathi. 2019. Histopathological study of endometrial biopsies in women presenting with abnormal uterine bleeding. *Journal of Medical Science And clinical Research*. 7(4): 104–107.
- Nees, L. K., Heublein, S., Steinmacher, S., Juhasz-Böss, I., Brucker, S., Tempfer, C. B., et al. 2022. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 306(2): 407–421.
- Oğur, M. E., & Karaçor, T. 2024. Investigation of risk factors for benign or malignant endometrial pathology in patients presenting with abnormal uterine bleeding. *Anatolian Current Medical Journal*. 6(6): 382–390.
- Onstad, M. A., Schmandt, R. E., & Lu, K. H. 2016. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk , Prevention , and Treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 34(35): 4225–4230.
- Ordeanu, I-M. 2025. Obesity as a catalyst for endometrial hyperplasia and cancer progression: A narrative review of epidemiology, molecular pathways, and prevention. *Biomedicines*. 13(11): 2612
- Patel, B. M. 2019. *Endometrial Hyperplasia: Diagnosis and Management*. In *Preventive Oncology for the Gynecologist*. Singapore: Springer, 25-43.
- Paterniti, T. A., Schrader, E. A., Deibert, E., Wilkinson, E. A., & Ahmad, S. 2020. Changing Trends in the Epidemiology of Endometrial Cancer. In *Recent Advances in Endometrial Cancer*. Singapore: Springer, 3-44.
- Petersdorf, K., Groettrup-Wolfers, E., Overton, P. M., Seitz, C., & Schulze-Rath, R. 2022. Endometrial hyperplasia in pre-menopausal women: A systematic review of incidence, prevalence, and risk factors. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 271: 158–171.
- POGI. 2011. *Panduan Tatalaksana Perdarahan Uterus Abnormal*. Jakarta: Himpunan Endokrinologi Reproduksi dan Fertilitas Indonesia (HIFERI)-Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia (POGI).

- Prawirohardjo, S. 2020. *Ilmu Kandungan*. Edisi 4. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.
- Reed, S. D., Newton, K. M., Clinton, W. L., Epplein, M., Garcia, R., Allison, K., *et al.* 2009. Incidence of endometrial hyperplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 200(6): 678.e1-678.e6.
- Rifki, M., Loho, M., & Wagey, F. M. . 2016. Profil perdarahan uterus abnormal di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado periode 1 Januari 2013 – 31 Desember 2014. *E-Clinic*. 4(1):1–6.
- Rodriguez, A. C., Blanchard, Z., Maurer, K. A., & Gertz, J. 2019. Estrogen signaling in endometrial cancer: a key oncogenic pathway with several open questions. *Hormones and Cancer*. 10(2–3): 51–63.
- Saed, L., Varse, F., Baradaran, H. R., Moradi, Y., Khateri, S., & Friberg, E. 2019. The effect of diabetes on the risk of endometrial Cancer: an updated a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 19: 527.
- Sobczuk, K., & Sobczuk, A. 2017. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Przeglad Menopauzalny*. 16(3): 107–111.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 71(3): 209–249.
- Verma, R., Horo, U. M., & Singh, S. B. 2025. Examining the association between body mass index and abnormal uterine bleeding: a cross-sectional study among women in a tertiary care gynaecology outpatient setting. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 14(9): 2951–2955.
- Wang, L., Wei, W. & Cai, M. (2024). A review of the risk factors associated with endometrial hyperplasia during perimenopause. *International Journal of Women's Health*. 16: 1475–1482.
- Wang, S., Huo, T., Lu, M., Zhao, Y., Zhang, J., He, W., *et al.* 2025. Recent Advances in Aging and Immunosenescence: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Cells*. 14: 499.
- Whitaker, L., & Critchley, H. O. D. 2016. Abnormal uterine bleeding. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 34(1): 54–65.
- WHO & UNICEF. 2017. *Global nutrition monitoring framework: operational guidance for tracking progress in meeting targets for 2025*. Geneva: World Health Organization.
- Wise, M. R., Gill, P., Lensen, S., Thompson, J. M. D., & Farquhar, C. M. 2016.

- Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 215(5): 598.e1-598.e8.
- Wouk, N., & Helton, M. 2019. Abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *American Family Physician*. 99(7): 435–443.
- Wu, Q., Li, Y., Tu, C., Zhu, J., Qian, K., & Feng, T. 2015. Parity and endometrial cancer risk : a meta-analysis of epidemiological studies. *Scientific reports*. 5:14243.
- Yang, X., & Wang, J. 2019. The role of metabolic syndrome in endometrial cancer: A review. *Frontiers in Oncology*. 9: 1–14.
- Yen, T.-T., Wang, T.-L., Fader, A. N., Shih, I.-M., & Gaillard, S. 2020. Molecular classification and emerging targeted therapy in endometrial cancer. *International Journal of Gynecological Pathology*. 39(1): 26–35.