

Hubungan antara Derajat Perdarahan dan Ketebalan Endometrium dengan Kerapatan Reseptor Estrogen dan Progesteron pada Wanita Perimenopause dengan Perdarahan Uterus Disfungsi (PUD)

D.S. NATAPRAWIRA
R. ANWAR
A. BIBEN

Bagian Obstetri Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/
RS Dr. Hasan Sadikin
Bandung

Tujuan: Mengetahui hubungan antara derajat perdarahan dan ketebalan endometrium dengan kerapatan reseptor estrogen (RE) dan progesteron (RP) pada kelenjar dan stroma endometrium wanita perimenopause dengan PUD.

Metode: Penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross-sectional* dilakukan untuk mengetahui kerapatan RE dan RP dari jaringan kuretase dan hubungannya dengan derajat perdarahan dan ketebalan endometrium. Subjek penelitian adalah 30 wanita perimenopause berusia 40 - 51 tahun dan dilakukan pemeriksaan *transvaginal ultrasound* untuk mengukur ketebalan endometrium selanjutnya dilakukan pemeriksaan kerapatan RE dan RP dengan teknik histokimia. Analisis statistik untuk mengetahui hubungan ketebalan endometrium dengan kerapatan RE dan RP pada kelenjar dan stroma endometrium menggunakan uji Chi kuadrat. Untuk mencari hubungan antara ketebalan endometrium dan derajat perdarahan digunakan uji t. Kemaknaan ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$.

Hasil: Terdapat hubungan yang bermakna antara derajat perdarahan dengan ketebalan endometrium ($p < 0,001$). Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ketebalan endometrium dengan kerapatan RE baik pada kelenjar maupun stroma ($p = 0,194$; $p = 0,748$), juga pada hubungan antara ketebalan endometrium dengan kerapatan RP pada kelenjar endometrium ($p = 0,375$). Terdapat hubungan yang bermakna antara ketebalan endometrium dengan kerapatan RP di stroma endometrium yang makin rendah ($p = 0,031$). Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara derajat perdarahan dengan kerapatan RE dan RP baik pada kelenjar ($p = 0,189$; $p = 0,063$) maupun stroma ($p = 0,901$; $p = 0,071$).

Kesimpulan: Ketebalan endometrium mempengaruhi derajat perdarahan pada wanita perimenopause dengan PUD. Derajat perdarahan makin banyak pada endometrium yang makin tebal yang menunjukkan kerapatan RP yang sedikit.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2006; 30-4: 238-44]

Kata kunci: derajat perdarahan, ketebalan endometrium, RE, RP, kelenjar endometrium, stroma endometrium, perimenopause, PUD

Objective: To analyse a relationship between degree of blood loss and endometrial thickness with estrogen (ER) and progesterone receptors (PR) density of endometrial gland and stroma in perimenopausal women with DUB.

Method: A cross-sectional observational analytic study was conducted to know ER and PR density of curettage tissues and its relationship with the endometrial thickness and degree of blood loss. Transvaginal ultrasound were performed to 30 women, aged 40 - 51 years old for measuring endometrial thickness. Estrogene receptors and PR density were identified with histochemistry technique. Chi-square was used to analyse the relationship between endometrial thickness and ER and PR density. To analyze the relationship between endometrial thickness and degree of blood loss, t-test was used with $p < 0.05$ as significant.

Results: There were significant correlation between endometrial thickness and degree of blood loss ($p < 0.001$). There were no significant correlation between endometrial thickness and ER density in endometrial gland and stroma ($p = 0.194$; $p = 0.748$), and endometrial thickness with PR density in endometrial gland ($p = 0.375$) as well. There were significant correlation between endometrial thickness and PR light density in endometrial stroma ($p < 0.031$). No significant correlation between degree of blood loss and RE and PR density in endometrial gland ($p = 0.189$; $p = 0.063$) and stroma ($p = 0.901$; $p = 0.071$), respectively.

Conclusions: The endometrial thickness influence degree of blood loss in perimenopausal women with DUB. Degree of blood loss increase with the increasing of endometrial thickness where PR showed poor density in stromal of endometrium.

[Indones J Obstet Gynecol 2006; 30-4: 238-44]

Keywords: blood loss, endometrial thickness, ER, PR, endometrial gland and stroma, perimenopause, DUB

PENDAHULUAN

Perdarahan uterus disfungsi (PUD) yaitu perdarahan uterus abnormal yang tidak berkaitan dengan penyakit sistemik, kelainan organ pelvis, atau kehamilan yang paling sering terjadi pada masa perimenopause.¹⁻³ PUD sering menimbulkan masalah karena di samping dapat terjadi ane-

mia dan mengganggu aktivitas sehari-hari.

Perubahan hormon yang terjadi pada masa perimenopause akan berdampak pada ovarium dan endometrium. Dampak pada endometrium akibat peningkatan kadar estrogen fase folikuler,^{4,5} dan penurunan kadar progesteron fase luteal⁴⁻⁶ adalah haid yang banyak dan berlangsung lama dengan siklus yang tidak teratur. Siklus yang tidak teratur

berkaitan dengan anovulasi kronik dan stimulasi estrogen tanpa hambatan progesteron pada endometrium.¹ Produksi estrogen dan progesteron yang berubah pada masa perimenopause terjadi akibat berkurangnya sel granulosa atau sensitivitasnya terhadap stimulasi gonadotropin, yang mengakibatkan rendahnya inhibin B dan peningkatan *Follicle Stimulating Hormon* (FSH). Sebagai akibatnya terjadi kegagalan ovulasi dan tidak terbentuknya fase luteal.⁷⁻⁹ Pendekatan yang dilakukan pada wanita peri menopause yang mengalami menoragia karena PUD adalah dengan melakukan pengukuran ketebalan endometrium yang secara tidak langsung menggambarkan aktivitas kerja estrogen dan progesteron dalam ikatannya dengan reseptor estrogen (RE) dan reseptor progesteron (RP) pada endometrium. Ketebalan endometrium karena pengaruh estrogen yang berlebih juga sering terjadi karena adanya peningkatan jaringan lemak dan peningkatan aktivitas konversi dari androgen ke estrogen secara berlebihan.¹

Aksi reseptor estrogen (RE) sel stroma endometrium dan interaksi stroma endometrium dengan epitel kelenjar berperan penting dalam respons epitel terhadap estrogen. Efek hormonal pada sel epitel endometrium terjadi melalui reseptor hormon pada stroma endometrium melalui mekanisme parakrin. Reseptor estrogen sel stroma memperantarai efek mitogenik estrogen pada sel epitel. Adanya RE sel stroma sebagai mediator estrogen memicu mitogenesis epitel uterus. Reseptor estrogen (RE) dan RP terdapat pada epitel dan stroma endometrium dan mengikuti perubahan secara siklis. Pada kasus menoragia, secara bermakna ditemukan adanya peningkatan kerapatan RE dan RP pada fase sekretoris akhir bila dibandingkan dengan kontrol yang normal.¹⁰ Hiperplasia endometrium juga terjadi karena gangguan sinyal inhibitor (faktor parakrin) yang secara normal berasal dari stroma, yang selanjutnya dapat menghasilkan perubahan rasio stroma dan epitel endometrium (terjadi proliferasi kelenjar).¹¹

Pendekatan diagnosis yang dilakukan pada PUD adalah dengan mengukur ketebalan endometrium sebagai respons dari kerja estrogen dan progesteron. Ketebalan endometrium normal berkisar antara $8,37 \pm 3,9$ mm.¹² Akan tetapi pada ketebalan ini belum bisa disingkirkan adanya hiperplasia endometrium atau adanya polip endometrium, sehingga peranan ultrasonografi transvaginal dan biopsi endometrium penting untuk penanganan awal perdarahan uterus yang abnormal.¹³

PUD umumnya terjadi karena adanya proses lesi pada stroma dan kelenjar endometrium. Perubahan

endometrium dipengaruhi oleh reaksi ikatan estrogen dan progesteron dengan RE dan RP pada kelenjar dan stroma endometrium. Dengan mengetahui hubungan derajat perdarahan dan ketebalan endometrium dengan kerapatan RE dan RP pada kelenjar dan stroma endometrium, diharapkan akan menambah kejelasan patogenesis PUD yang akan menjadi salah satu pertimbangan dalam memberikan terapi.

BAHAN DAN CARA KERJA

Subjek Penelitian

Subjek penelitian adalah wanita perimenopause yang mengalami menoragia di RS Dr. Hasan Sadikin Bandung, selama periode 1 Juli 2005 sampai dengan 31 Maret 2006 dengan kriteria inklusi sebagai berikut:

- Wanita perimenopause usia 40 - 51 tahun mengalami menoragia dengan diagnosis klinis PUD
- Telah menikah
- Tidak sedang menggunakan sediaan hormonal dalam kurun waktu 6 bulan terakhir
- Tidak pernah mengalami operasi pada ovarium
- Subjek bersedia diikutsertakan dalam penelitian dan menandatangani *informed consent*.

Subjek tidak diikutsertakan dalam penelitian (kriteria eksklusi) apabila:

- Pada sediaan patologi anatomi (PA) ditemukan patologi endometrium (polip endometrium, mioma submukosa, keganasan, hiperplasia adenomatous, hiperplasia atipik)
- Jaringan kuretase sangat sedikit sehingga tidak dapat dilakukan pemeriksaan PA dan imunohistokimia
- Subjek tidak bersedia dilakukan kuretase.

Metode

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan rancangan *cross-sectional* pada wanita perimenopause yang mengalami menoragia karena PUD dengan meneliti ketebalan endometrium serta kerapatan RE dan RP pada kelenjar dan stroma endometrium dari jaringan kuretase yang didiagnosis PUD. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari komite etik Fakultas Kedokteran Unpad-RS Dr. Hasan Sadikin.

Prosedur dan Tata Kerja

Penelitian dilakukan di Bagian Obstetri dan Ginekologi, dan Patologi Anatomi FKUP/RSHS Bandung. Pada subjek penelitian dilakukan:

- Penapisan PUD dan menoragia
Wanita usia perimenopause dengan menoragia perdarahan menstruasi yang lama (> 7 hari) atau banyak (> 80 ml). Diagnosis PUD ditegakkan bila telah disingkirkan adanya kehamilan, penyebab iatrogenik, kelainan sistemik, dan kelainan traktus genital. Penelitian ini dilakukan tanpa kontrol karena alasan etis orang normal yang tidak mungkin dilakukan intervensi dengan kuretase.
- Pengukuran ketebalan endometrium
Pengukuran ketebalan endometrium dilakukan menggunakan USG transvaginal. Gema ketebalan di daerah kavum uteri diambil dengan satu kali pengukuran setelah dilakukan pencitraan dengan dua dimensi untuk menyingkirkan kelainan intrauterin, seperti mioma, polip, yang akan mengganggu penilaian gema.
- Prosedur kuretase dilakukan dengan melakukan kuretase di daerah endometrium dan hasil kerokan dimasukkan dalam tabung berisi formalin secukupnya dan dikirim ke Bagian PA untuk pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia.
- Prosedur Pemeriksaan Kerapatan RE
Pada sediaan yang memenuhi persyaratan penelitian dilakukan pemeriksaan kerapatan RE pada stroma dan kelenjar endometrium secara semikuantitatif dengan menggunakan pengecatan imunohistokimia. Teknik imunohistokimia yang digunakan adalah dengan melakukan pengikatan pada RE alfa dengan menggunakan larutan NCLER-6F11, Novocastra, 1:30, sehingga terbentuk kompleks antigen antibodi dengan menimbulkan warna coklat kemerahan. Teknik imunohistokimia untuk RP menggunakan teknik streptavidin-biotin-peroxidase (Histostain-plus

bulk kit, 85-9043, Zymed, USA). Sediaan dilihat di bawah mikroskop dan dihitung jumlah RE pada stroma dan kelenjar endometrium yang nampak sebagai titik bulat biasa sebagai intensitas sedang dan untuk intensitas yang lemah berwarna coklat muda. Hasil dari perhitungan jumlah kerapatan RE pada stroma dan kelenjar endometrium tersebut dinyatakan dengan persentase per lapang pandangan dengan kerapatan rendah, sedang, dan tinggi. Kerapatan RE yang tinggi umumnya > 80% sel terwarnai, yang bersifat sedang 50-80% dan kurang rapat adalah < 20-50% sel terwarnai (Gambar 1). Gambaran yang diambil adalah hasil dari ikatan inti sel dengan pengecatan.

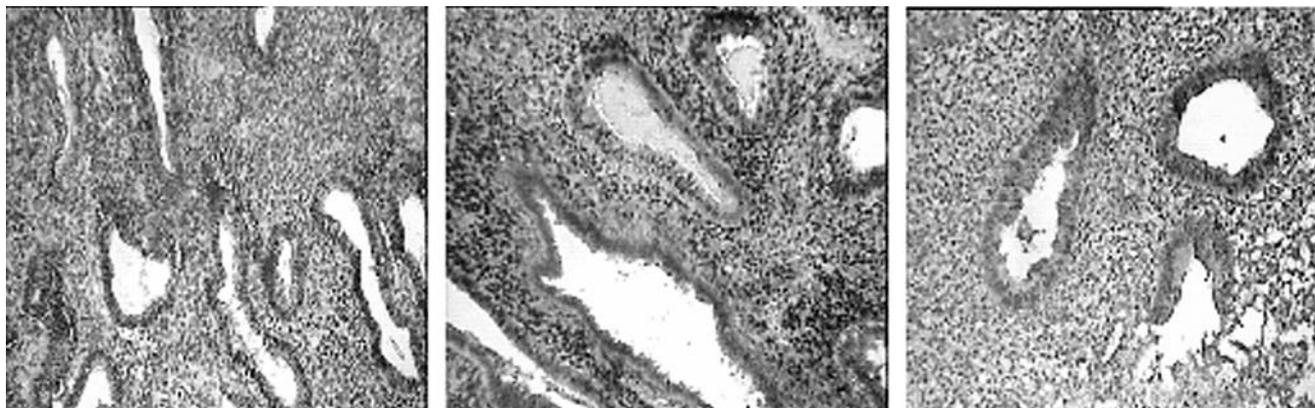
Prosedur Pemeriksaan RP

Pada sediaan yang memenuhi syarat penelitian dilakukan pemeriksaan kerapatan RP pada stroma dan kelenjar endometrium secara semikuantitatif dengan menggunakan pengecatan imunoperoksidase. Sediaan dilihat di bawah mikroskop dan dihitung jumlah RP. Hasil dari perhitungan jumlah kerapatan RP dinyatakan dengan persentase per lapang pandang dengan intensitas rendah, sedang, dan tinggi. Kerapatan RP dikelompokkan menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok rendah 20 - 50%, kelompok sedang 50 - 80% dan yang tinggi > 80% (Gambar 2). Gambaran yang diambil adalah hasil dari ikatan inti sel dengan pengecatan.

Analisis statistik untuk mengetahui hubungan ketebalan endometrium dengan kerapatan RE dan RP pada kelenjar dan stroma endometrium digunakan uji Chi kuadrat. Untuk mencari hubungan antara ketebalan endometrium dan derajat perdarahan digunakan uji t. Kemaknaan ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$.



Gambar 1. Kerapatan RE pada Sel Epitel Kelenjar dan Sel Stroma Endometrium. Kerapatan RE tinggi (> 80%) menunjukkan warna coklat tua, kerapatan RE sedang (50 - 80%) menunjukkan warna coklat, sedangkan kerapatan RE rendah (20 - 50%) menunjukkan warna coklat muda.



Gambar 2. Gambar Kerapatan RP pada Sel Epitel Kelenjar dan Sel Stroma Endometrium. Kerapatan RP tinggi (> 80%) menunjukkan warna coklat kemerahan, kerapatan RP sedang (50 - 80%) menunjukkan warna coklat, sedangkan kerapatan RP rendah (20 - 50%) menunjukkan warna coklat muda.

Menoragia/perdarahan haid yang banyak yaitu keluarnya darah haid yang lebih dari 6 - 7 hari, banyaknya lebih dari 80 ml. Menurut derajatnya, menoragia terbagi atas 2 kelompok, yaitu: derajat ringan adalah perdarahan haid yang terjadi tidak disertai gumpalan darah; derajat berat adalah perdarahan haid yang terjadi disertai gumpalan darah, menggunakan dua pembalut sekaligus pada saat haid, atau penggantian pembalut dilakukan setiap setengah sampai dua jam, atau darah yang keluar bergumpal membasahi pakaian dalam atau sampai menembus tempat tidur saat tidur.

Batasan-batasan

- Perimenopause adalah periode menjelang menopause sampai 1 tahun setelah menopause dengan gejala haid tidak teratur.
- Perdarahan uterus disfungsi adalah kelainan yang tidak berkaitan dengan kehamilan, kelainan anatomis, dan kelainan faktor pembekuan darah, yang semata-mata hanya berkaitan dengan kelainan interaksi hormonal dengan sel dan jaringan target.

HASIL

Dari 36 orang wanita perimenopause yang mengalami menoragia dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisis dan pemeriksaan laboratorium serta USG transvaginal. Dua orang ditemukan adanya mioma intramural, yang kemudian dikeluarkan dari penelitian ini. Sejumlah 34 orang yang memenuhi syarat penelitian setelah dilakukan tindakan kuretase dan dilakukan pemeriksaan histopatologi, empat orang dikeluarkan lagi dari penelitian karena hasilnya ditemukan 2 orang mengalami po-

lip endometrium, satu orang dengan hiperplasia adenomatosa dan satu orang lainnya mengalami karsinoma endometrium. Dari 30 sampel sediaan patologi anatomi (PA) menunjukkan PUD dengan 13 di antaranya berupa hiperplasia endometrium tipe simpleks. Selanjutnya pada ketiga puluh sampel tersebut dilakukan pemeriksaan kerapatan RE dan RP pada stroma dan kelenjar secara imunohistokimia.

Dengan melihat usia maka kejadian PUD pada wanita perimenopause lebih sering terjadi pada usia 40 - 44 tahun yaitu 57%, kemudian mulai menurun pada rentang usia 45 - 49 tahun (30%) dan rentang usia 50 - 51 tahun (13%). Dua puluh (66,7%) orang mempunyai ketebalan endometrium kurang dari 12,2 mm dan 10 (33,3%) orang mempunyai ketebalan = 12,2 mm. Perdarahan yang terjadi sebagian besar berderajat ringan (60%). Kerapatan RE baik pada kelenjar maupun pada stroma endometrium sebagian besar menunjukkan kerapatan sedang yaitu masing-masing 16 (53,3%) dan 17 (56,7%) orang. Kerapatan RP baik pada kelenjar maupun stroma endometrium sebagian besar menunjukkan kerapatan tinggi yaitu 22 (73,3%) dan 17 (56,7%) orang (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Histopatologis dan masing-masing Densitas RE dan RP pada Kelenjar dan Stroma Endometrium

Karakteristik	N	%
Ketebalan Endometrium		
< 12,2 mm	20	66,7
≥ 12,2 mm	10	33,3
Derajat Perdarahan		
Ringan	18	60,0
Berat	12	40,0
Kerapatan RE pada Kelenjar Endometrium		
Rendah	4	13,3
Sedang	16	53,4
Tinggi	10	33,3

Kerapatan RE pada Stroma Endometrium			
Rendah	3	10,0	
Sedang	17	56,7	
Tinggi	10	33,3	
Kerapatan RP pada Kelenjar Endometrium			
Rendah	3	10,0	
Sedang	5	16,7	
Tinggi	22	73,3	
Kerapatan RP pada Stroma Endometrium			
Rendah	3	10,0	
Sedang	10	33,3	
Tinggi	17	56,7	

Tabel 2. Ketebalan Endometrium Dihubungkan dengan Derajat Perdarahan Wanita Perimenopause dengan PUD

Derajat Perdarahan	Ketebalan Endometrium		X (SB)
	< 12,2 mm	≥ 12,2 mm	
Ringan	18	-	9,41 (2,11)
Berat	2	10	15,70 (3,76)

Keterangan: $t = 5,27$; $p < 0,001$

Terdapat hubungan yang bermakna antara derajat perdarahan ringan dan berat dengan ketebalan endometrium, yaitu pada ketebalan endometrium $\geq 12,2$ mm dikaitkan dengan derajat perdarahan yang berat (Tabel 2).

Tabel 3. Ketebalan Endometrium Dihubungkan dengan Kerapatan RE pada Kelenjar dan Stroma Endometrium

Kerapatan RE	Ketebalan Endometrium		X ² (p)
	< 12,2 mm	≥ 12,2 mm	
Kelenjar Endometrium			
Rendah	2	2	X ² = 3,281
Sedang	13	3	p = 0,194
Tinggi	5	5	
Stroma Endometrium			
Rendah	2	2	X ² = 0,581
Sedang	11	5	p = 0,748
Tinggi	7	3	

Tabel 3 secara statistik menunjukkan hubungan yang tidak bermakna antara ketebalan endometrium < 12,2 mm dan $\geq 12,2$ mm dengan kerapatan RE rendah, sedang, dan tinggi baik pada stroma maupun kelenjar endometrium ($p = 0,748$; $p = 0,194$)

Tabel 4. Ketebalan Endometrium Dihubungkan dengan Kerapatan RP pada Kelenjar Endometrium dan Stroma Endometrium

Kerapatan RP	Ketebalan Endometrium		X ² (p)
	< 12,2 mm	≥ 12,2 mm	
Kelenjar Endometrium			
Rendah	1	2	X ² = 1,964
Sedang	3	2	p = 0,375
Tinggi	16	6	
Stroma Endometrium			
Rendah	-	3	X ² = 6,918
Sedang	8	2	p = 0,031
Tinggi	12	5	

Tabel 4 menunjukkan kecenderungan yang meningkat pada kerapatan RP sedang dan tinggi pada kelenjar dengan ketebalan endometrium yang makin tebal, walaupun secara statistik menunjukkan hubungan yang tidak bermakna ($p = 0,375$) antara ketebalan endometrium < 12,2 mm dan $\geq 12,2$ mm dengan kerapatan RP rendah, sedang, dan tinggi. Hubungan yang bermakna ($p = 0,031$) didapatkan antara ketebalan endometrium < 12,2 mm dan $\geq 12,2$ mm dengan kerapatan RP rendah, sedang dan tinggi pada stroma endometrium yaitu semakin tebal endometrium menunjukkan kerapatan RP pada stroma yang makin rendah.

Tabel 5. Derajat Perdarahan Dihubungkan dengan Kerapatan Reseptor Estrogen (RE) pada Kelenjar dan Stroma Endometrium

Kerapatan RE	Derajat Perdarahan		X ² (p)
	Ringan	Berat	
Kelenjar Endometrium			
Rendah	2	2	X ² = 3,333
Sedang	12	4	p = 0,189
Tinggi	4	6	
Stroma Endometrium			
Rendah	2	2	X ² = 0,208
Sedang	10	6	p = 0,901
Tinggi	6	4	

Terdapat hubungan yang tidak bermakna antara derajat perdarahan ringan dan berat dengan kerapatan reseptor estrogen rendah, sedang, dan tinggi pada kelenjar endometrium. Terdapat kecenderungan yang meningkat pada kerapatan RE sedang dan tinggi pada stroma dengan derajat perdarahan yang makin berat, walaupun secara statistik menunjukkan hubungan yang tidak bermakna ($p = 0,901$) antara derajat perdarahan ringan dan berat dengan kerapatan reseptor estrogen rendah, sedang, dan tinggi.

Tabel 6. Derajat Perdarahan Dihubungkan dengan Kerapatan RP pada Kelenjar dan Stroma Endometrium

Kerapatan RP	Derajat Perdarahan		X ² (p)
	Ringan	Berat	
Kelenjar Endometrium			
Rendah	1	2	X ² = 1,010
Sedang	3	2	p = 0,603
Tinggi	14	8	
Stroma Endometrium			
Rendah	-	3	X ² = 5,294
Sedang	6	4	p = 0,071
Tinggi	12	5	

Terdapat hubungan yang tidak bermakna antara derajat perdarahan ringan dan berat dengan kerapatan RP rendah, sedang, dan tinggi pada kelenjar maupun stroma endometrium ($p = 0,063$; $p = 0,071$).

DISKUSI

Umumnya wanita usia 39 - 51 tahun akan memasuki masa perimenopause karena adanya perubahan hormon FSH, LH, inhibin, estrogen dan progesteron. Perubahan hormon yang terjadi pada masa perimenopause akan berdampak pada ovarium dan endometrium. Dampak pada endometrium akibat peningkatan kadar estrogen fase folikuler,^{4,5} dan penurunan kadar progesteron fase luteal,⁴⁻⁶ adalah haid yang banyak dan berlangsung lama dengan siklus yang tidak teratur. Siklus yang tidak teratur ini berkaitan dengan anovulasi kronik dan stimulasi estrogen tanpa hambatan progesteron pada endometrium didefinisikan sebagai PUD.¹

Produksi estrogen dan progesteron yang berubah pada masa perimenopause disebabkan mulai terjadinya proses pengurangan sel granulosa atau sensitivitasnya terhadap stimulasi gonadotropin, mengakibatkan rendahnya inhibin B dan peningkatan FSH, terjadi kegagalan ovulasi dan tidak terbentuknya fase luteal.^{3,7,8} Siklus yang anovulatoar yang berulang dengan tidak adanya fase luteal mengakibatkan timbulnya gangguan menstruasi dalam perjalanan menuju menopause.¹⁴

Pada penelitian ini kejadian PUD pada masa perimenopause paling sering ditemukan pada usia 40 - 44 tahun yang kemudian menurun dengan bertambahnya usia. Hal ini diduga bahwa poros hipotalamus-hipofise-ovarium masih berfungsi normal sehingga kadar FSH, estrogen, dan progesteron masih dalam batas normal. Dalam penelitian ini FSH, estrogen, dan progesteron tidak diperiksa. Fungsi ovarium makin menurun yang berkaitan dengan makin bertambahnya usia, respons sel granulosa ovarium yang kurang sensitif lagi terhadap FSH atau cadangan folikel yang makin berkurang.⁷⁻⁹

Lebih dari 50% wanita perimenopause dengan menoragia karena PUD pada penelitian ini mempunyai ketebalan endometrium < 12,2 mm dengan derajat perdarahan yang ringan. Ketebalan endometrium berkaitan dengan adanya RE yang ada pada epitel kelenjar dan stroma endometrium. Estrogen akan menyebabkan timbulnya proliferasi dan diferensiasi endometrium.

Kerapatan RE pada kelenjar dan stroma endometrium mempunyai kerapatan sedang, sedangkan kerapatan RP baik pada kelenjar maupun stroma endometrium mempunyai kerapatan yang tinggi. Hal ini berhubungan dengan keadaan bahwa pada wanita perimenopause relatif hiperestrogen dengan FSH yang tinggi yang berarti makin banyak estrogen akan makin banyak terjadi pembentukan

RE dan RP.

Siklus anovulatoar pada masa perimenopause hanya mempunyai sedikit sel granulosa, tetapi memproduksi estradiol per granulosa yang lebih banyak, dibanding usia muda,⁶ dan berdampak pada endometrium yang makin tebal karena pengaruh estrogen tanpa hambatan progesteron.^{1,9} Siklus anovulatoar akan mengalami perdarahan yang banyak dan lama karena sering didapatkan adanya gambaran endometrium yang tebal, penuh dengan pembuluh darah, kelenjar yang padat dengan sedikit stroma, jaringan endometrium yang sangat rapuh, dan mengalami perdarahan secara spontan pada tempat-tempat yang berbeda dan tidak teratur karena rangsangan estrogen tanpa hambatan progesteron.

Derajat perdarahan yang berat dengan gumpalan terjadi pada ketebalan endometrium lebih dari normal ($\geq 12,2$ mm). Ini sesuai dengan keadaan endometrium siklus anovulatoar pada wanita perimenopause.

Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara derajat perdarahan ringan dan berat dengan ketebalan endometrium, yaitu pada ketebalan endometrium $\geq 12,2$ mm berkaitan dengan derajat perdarahan yang berat. Derajat perdarahan PUD wanita perimenopause berkaitan dengan ketebalan endometrium. Peningkatan ketebalan endometrium akan meningkatkan perdarahan yang berat dengan gumpalan.

Ketebalan endometrium tidak berkaitan dengan kerapatan RE pada kelenjar endometrium, walaupun menunjukkan kecenderungan yang makin meningkat. Hal ini tidak sesuai dengan fungsi estrogen yang berdampak terjadinya proliferasi endometrium, sehingga endometrium akan relatif tebal. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ketebalan endometrium dengan kerapatan RE pada stroma. Hal ini selain karena faktor pembagian kelompok usia penelitian yang tidak diuraikan, kemungkinan lain adalah karena subjek penelitian yang kecil.

Hubungan yang bermakna antara ketebalan endometrium dengan kerapatan reseptor progesteron pada stroma, yaitu semakin tebal endometrium menunjukkan kerapatan RP pada stroma yang makin rendah. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Huang,¹⁵ yang menemukan bahwa pada endometrium yang tebalnya > 12 mm menunjukkan kerapatan RP pada stroma yang rendah. Hal ini berkaitan dengan keadaan hiperestrogen pada wanita perimenopause dengan penurunan kadar progesteron.⁴⁻⁶

Walaupun tidak ada hubungan yang bermakna antara derajat perdarahan ringan dan berat terhadap

kerapatan RE pada kelenjar dan juga stroma endometrium, namun terdapat kecenderungan yang makin meningkat. Demikian juga dengan hubungan antara derajat perdarahan dengan kerapatan RP baik pada stroma maupun kelenjar yang secara statistik tidak menunjukkan hubungan yang bermakna. Efek hormonal pada sel kelenjar endometrium terjadi melalui reseptor hormon di stroma endometrium. Pada wanita perimenopause dengan keadaan hiperestrogen dan progesteron yang rendah, maka endometrium akan makin tebal yang akan berdampak pada derajat perdarahan yang meningkat. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan konsep di atas kemungkinan berhubungan dengan jumlah sampel yang kecil.

Hubungan yang tidak antara ketebalan endometrium dengan kerapatan RE pada stroma endometrium juga menunjukkan hubungan yang tidak bermakna termasuk hubungannya dengan kerapatan RP pada kelenjar yang menunjukkan kecenderungan kerapatan RE dan RP yang meningkat, walaupun hubungannya secara statistik tidak bermakna.

Adanya hubungan yang bermakna antara ketebalan endometrium dengan kerapatan RP di stroma endometrium yaitu ketebalan endometrium $\geq 12,2$ mm berkaitan dengan rendahnya kerapatan RP pada stroma endometrium.

KESIMPULAN

Ketebalan endometrium mempengaruhi derajat perdarahan pada wanita perimenopause dengan PUD. Derajat perdarahan makin banyak pada endometrium yang makin tebal yang menunjukkan kerapatan RP yang sedikit.

Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada dr. Betty S. Hernowo, SpPA, PhD dari Bagian Patologi Anatomi RS Dr. Hasan Sadikin Bandung yang telah membantu pemeriksaan histokimia.

RUJUKAN

- Atkins DL. Dysfunctional uterine bleeding. The Primary Care of Woman. Nurs 669. Module 4. Tersedia di: www.parson.ab.umd.edu. Dikutip 8 April 2006
- Dodds N. Dysfunctional uterine bleeding. Dalam: e-medicine. 2006 (dikutip 9 Mei 2006). Tersedia di: <http://www.emedicine.com/emerg/topic155.htm>. Dikutip 8 April 2006
- Munro MG. Dysfunctional uterine bleeding: advances in diagnosis and treatment. 2001 (dikutip 9 Mei 2006). Tersedia di: <http://www.urmc.rochester.edu/obgyn/residency/media/docum>
- Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 1495-501
- Santoro N, Adel T, Skurnick JH. Decreased inhibin tone and increased activin A secretion characterize reproductive aging in women. *Fertil Steril.* 1999; 71: 658-62
- Klein NA, Battaglia DE, Fujimoto VY, Davis GS, Bremner WJ, and Soules MR. Reproductive aging: accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal older women *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 1038-45
- Leder BZ, Leblanc KM, Longcope C, Lee H, Catlin DH, Finkelstein JS. Effects of oral androstenedione administration on serum testosterone and estradiol levels in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 5449-54
- Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Groome N, Guthrie JR, Green A, Dennerstein L. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 4025-30
- Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Hum Reprod.* 1996; 11: 2217-22
- Gleeson N, Jordan M, Sheppard B, Bonnar J. Cyclical variation in endometrial oestrogen and progesterone receptor in women with normal menstruation and dysfunctional uterine bleeding. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol.* 1993; 487: 207-14
- Gold LI, Parekh TV. Loss of growth regulation by transforming growth factor-beta (TGF- β) in human cancers: studies on endometrial carcinoma. *Semin Repro Med* 1999; 17(1): 73-92. www.medscape.com/viewarticle/417895_src-32k
- Dueholm M, Jensen ML, Laursen H, Kracht P. Can the endometrial thickness as measured by trans-vaginal sonography be used to exclude polyps or hyperplasia in premenopausal patients with abnormal uterine bleeding? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001; 80(7): 645-51
- Tahir MM, Bigrigg MA, Browning JJ, Brookes ST, Smith PA. A randomised controlled trial comparing transvaginal ultrasound, outpatient hysteroscopy and endometrial biopsy with inpatient hysteroscopy and curettage. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999; 106(12): 1259-64
- Welt CK, McNicholl DJ, Taylor AE, Hall JE. Female reproductive aging in marked by decreased secretion of dimeric inhibin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 105-11
- Graham JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocrine review.* 1997; 18(4): 502-19