

618.1
PRA
u el



**KADAR ESTRADIOL SERUM
PADA WANITA USIA REPRODUKSI
DENGAN PERDARAHAN UTERUS DISFUNGSI**

CIPTA PRAMANA

TESIS

**BAGIAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT Dr. KARIADI
SEMARANG
2004**

HALAMAN PENGESAHAN

Judul penelitian : **KADAR ESTRADIOL SERUM PADA WANITA USIA
REPRODUKSI DENGAN PERDARAHAN UTERUS
DISFUNGSI**

Nama peneliti : Dr. Cipta Pramana

NIP : 140 322 924

Pangkat/Gol. Ruang : Penata Muda Tk.I/ III-b

Ruang Lingkup : Obstetri dan Ginekologi

Pembimbing I : Dr. Bambang Suyono, SpOG (K)

Pembimbing II : Dr. Hary Tjahjanto, SpOG.


Semarang, 23 Januari 2004

Peneliti

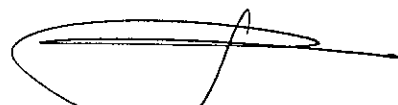

Dr. Cipta Pramana
NIP.140 322 924

Disetujui oleh :

Pembimbing I


Dr. Bambang Suyono, SpOG(K)
NIP. 130 354 862

Pembimbing II


Dr. Hary Tjahjanto, SpOG
NIP. 140 255 319

UPT-PUSTAK-UNDIP	
No. Daft:	3631/11/PR/LS
Tgl.	26 me 05

Penelitian ini dilakukan di Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro – RS. Dr. Kariadi Semarang
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Hasil Penelitian ini merupakan milik :

**Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro – RS. Dr. Kariadi
Semarang**

Telah diajukan dan disetujui

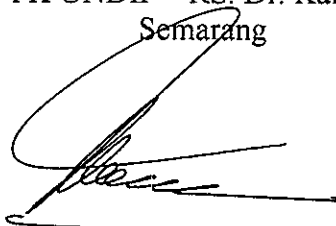
Semarang, 23 Januari 2004

Ketua Program Studi PPDS I
Obstetri dan Ginekologi
FK UNDIP – RS. Dr. Kariadi
Semarang

Ketua Bagian-SMF Obstetri dan Ginekologi
FK UNDIP – RS. Dr. Kariadi
Semarang




Dr. Suprijono K, SpOG(K)
NIP. 140 090 806



Prof. Dr. Noor Pramono, MMed.Sc, SpOG(K)
NIP. 130 345 800

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji bagi Alloh SWT. karena atas berkah dan rahmahNya, kami dapat menyelesaikan tesis yang merupakan salah satu syarat dalam menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I Bidang Obstetri dan Ginekologi pada Fakultas Kedokteran UNDIP-RS. Dr.Kariadi Semarang.

Saya ucapkan banyak terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam menyusun dan menyelesaikan tesis ini, khususnya ditujukan kepada :

1. **Prof.Dr. Noor Pramono, MMed.Sc, SpOG (K)** selaku Ketua Bagian/Kepala SMF Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP-RS.Dr.Kariadi Semarang yang telah banyak membantu dan membimbing dalam penulisan tesis.
2. **Dr. Suprijono Kartodarsono, SpOG (K)**, selaku Ketua Program Studi PPDS I Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP.
3. **Dr. Bambang Suyono, SpOG (K)** dan **Dr. Hary Tjahjanto, SpOG** selaku pembimbing I dan pembimbing II dalam penulisan tesis.
4. **DR.Dr. Wadyo Adiyono, SpOG (K)** yang telah menyediakan fasilitas serta membimbing kami dalam pemeriksaan Histeroskopi.
5. Para Staf Pengajar di bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP Semarang atas bimbingannya selama pendidikan saya.
6. **Dr. Tjahjati DM, SpPK** beserta staf Laboratorium GAKI FK UNDIP Semarang yang telah membantu dalam pemeriksaan estradiol serum pada penelitian ini.
7. Orang tua saya bapak **K. Padyowiyoto/Ibu Sukeni** dan mertua saya bapak **H. Noer Moekri Ismail/Ibu Hj. Sunayah Achmad** serta seluruh anggota keluarga yang selalu memberi dorongan dalam menempuh pendidikan.
8. Istri saya tercinta **Drg. Dewi Hilma Muria**, serta anak-anak saya **Dede Rizky Pramana, Refirendyan Dicky Pramana** dan **Dinda Cantika Devy Pramana** yang dengan sabar dalam memberikan motivasi dan pengorbanannya selama ini.
9. Sejawat Residen, Bidan dan Paramedis RS. Dr. Kariadi Semarang yang telah membantu saya dalam menyelesaikan tesis.

Saya sadar bahwa tesis ini masih jauh dari sempurna, saran dan kritik sangat diharapkan. Dan semoga dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu Obstetri dan Ginekologi kini dan akan datang.

Semarang, Januari 2004

Cipta Pramana

ABSTRAK

Estradiol merupakan bentuk estrogen yang paling aktif yang diproduksi ovarium, diperlukan untuk pematangan normal pada wanita. Estradiol memainkan peranan penting dalam perkembangan lapisan dalam endometrium. Paparan estrogen yang terus menerus dalam waktu lama menyebabkan hiperplasia endometrium yang biasanya disertai pola perdarahan abnormal, yang merupakan manifestasi dari perdarahan uterus disfungsi (PUD).

Tujuan : Mengetahui perbedaan kadar estradiol serum pada wanita usia reproduksi dengan perdarahan uterus disfungsi (anovulatorik) dan tanpa perdarahan uterus disfungsi (menstruasi normal)

Metode : Penelitian secara *cross sectional* prospektif. Data dianalisis secara deskriptif-analitik.

Pelaksanaan penelitian : Subyek sejumlah 60 wanita usia reproduksi yang terbagi menjadi 20 wanita dengan perdarahan uterus disfungsi dan 40 wanita tanpa perdarahan uterus disfungsi. Penelitian dilaksanakan di Bagian-SMF Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP-RS. Dr. Kariadi Semarang dan Laboratorium GAKI FK UNDIP Semarang, April 2003 sampai Agustus 2003.

Hasil : Didapatkan rerata dan simpang baku kadar estradiol serum pada seluruh subyek 73,86 (84,62) pg/ml. Pada wanita usia reproduksi dengan PUD mempunyai kadar estradiol serum 82,94 (126,87) pg/ml sedangkan wanita usia reproduksi tanpa PUD yaitu 69,33 (54,11) pg/ml. Menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p = 0,355$), sehingga kadar estradiol pada kedua kelompok adalah sama. Keluhan utama yang timbul pada wanita dengan PUD adalah menoragia (tujuh dari 20 kasus) dengan rerata kadar estradiol serum 155,68 (202,05) pg/ml. Kadar estradiol serum pada menoragia cenderung lebih tinggi dibanding kelompok bukan menoragia ($p = 0,06$). Didapatkan tujuh dari 20 kasus PUD dengan infertilitas, enam kasus infertilitas primer, satu kasus infertilitas skunder.

Simpulan : Kadar estradiol serum pada wanita usia reproduksi dengan dan tanpa PUD adalah sama.

Kata kunci : Kadar estradiol serum, usia reproduksi, perdarahan uterus disfungsi.

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman judul.....	i
Halaman pengesahan.....	ii
Kata pengantar.....	iv
Abstrak.....	v
Daftar isi.....	vi
Daftar tabel.....	viii
Daftar gambar.....	ix
Daftar lampiran.....	x
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Permasalahan.....	4
1.3 Keaslian penelitian.....	4
1.4 Tujuan penelitian.....	6
1.5 Manfaat.....	6
1.6 Kelemahan penelitian.....	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Definisi Perdarahan Uterus Disfungsi.....	7
2.2 Angka Kejadian.....	8
2.3 Fisiologi Haid dan Patofisiologi PUD.....	10
2.3.1 Fisiologi Haid.....	10
2.3.2 Patofisiologi Perdarahan Uterus Disfungsi.....	15
2.4 Etiologi.....	19
2.5 Hormon steroid seks.....	20
2.5.1 Estrogen.....	21
2.5.2 Progesteron.....	23
2.5.3 Androgen.....	24
2.6 Diagnosis PUD.....	25
2.6.1 Anamnesis.....	25
2.6.2 Pemeriksaan Fisik.....	25
2.6.3 Pemeriksaan Ginekologi.....	25
2.6.4 Pemeriksaan Penunjang.....	26
2.7 Penatalaksanaan PUD.....	26
2.7.1 Pengobatan hormonal.....	29
2.7.2 Pengobatan operatif.....	32
2.8 Kerangka teori.....	33
2.9 Kerangka Konsep.....	34

BAB III. HIPOTESIS	35
BAB IV. METODOLOGI PENELITIAN.....	36
4.1 Rancangan penelitian	36
4.2 Tempat penelitian.....	36
4.3 Waktu penelitian	36
4.4 Subyek penelitian.....	36
4.4.1 Syarat penerimaan sampel.....	37
4.4.2 Syarat penolakan sampel.....	37
4.5 Besar sampel	37
4.6 Metode pengambilan sampel.....	38
4.7 Variabel penelitian	39
4.8 Analisis data.....	40
4.9 Proses penelitian.....	41
4.10 Alur penelitian.....	44
4.11 Definisi operasional.....	44
4.12 Etika penelitian.....	47
BAB V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	48
5.1 Hasil penelitian.....	48
5.1.1 Karakteristik subyek.....	48
5.1.2 Kadar estradiol serum	50
5.1.3 Hubungan karakteristik dengan kadar estradiol serum	50
5.1.4 Pemeriksaan estradiol serum pada wanita dengan PUD	52
5.1.5 Kadar estradiol serum berdasarkan pada siklus haid	52
5.1.6 Keluhan utama wanita dengan PUD	53
5.1.7 Hubungan wanita dengan PUD dan infertilitas.....	53
5.1.8 Gambaran histopatologi hasil dilatasi dan kuretase.	54
5.1.9 Gambaran histeroskopi pada kasus perdarahan uterus	
abnormal.....	55
5.2 Pembahasan.....	57
BAB VI. SIMPULAN.....	62
BAB VII. SARAN.....	63
DAFTAR PUSTAKA	64
LAMPIRAN.....	68

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Karakteristik wanita usia reproduksi dengan dan tanpa PUD.....	49
Tabel 2. Kadar estradiol serum pada wanita usia reproduksi dengan dan tanpa PUD.....	50
Tabel 3. Hubungan karakteristik dengan kadar estradiol serum	51
Tabel 4. Pemeriksaan hormon estradiol serum wanita dengan dan tanpa PUD.....	52
Tabel 5. Kadar estradiol berdasarkan siklus haid.....	53
Tabel 6. Sebaran keluhan utama pada wanita usia reproduksi dengan PUD	53
Tabel 7. Status fertilitas pada kelompok PUD hubungannya dengan estradiol.....	54
Tabel 8. Gambaran histopatologi endometrium	54
Tabel 9. Gambaran histeroskopi pada kasus perdarahan uterus abnormal.	55

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Skema pengeluaran hormon seks pada siklus menstruasi	14
Gambar 2. Gambaran histeroskopi sinekia intra uterine	56
Gambar 3. Gambaran histeroskopi hiperplasia endometrium	56
Gambar 4. Gambaran histeroskopi polip endometrium.....	56
Gambar 5. Gambaran histeroskopi mioma uteri submukosum	56

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
LAMPIRAN I Persetujuan mengikuti penelitian.....	68
LAMPIRAN II Formulir penelitian.....	69
LAMPIRAN III Hasil pemeriksaan histeroskopi.....	73
LAMPIRAN IV Skala nilai depresi dari Hamilton	74
LAMPIRAN V Hasil pemeriksaan estradiol serum	79

BAB I.

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Hampir semua wanita pernah mengalami gangguan haid selama hidupnya. Gangguan ini dapat berupa siklus haid yang memanjang atau memendek, maupun perdarahan yang abnormal. Peristiwa ini dapat terjadi setiap saat dalam kurun waktu antara menars dan menopause¹.

Perdarahan uterus pada kasus ginekologi disebabkan oleh berbagai hal, yaitu polip endometrium/serviks, mioma uteri, keganasan, atau akibat pengaruh hormonal. Bila tidak ditemukan adanya kelainan organik dan anatomi, diagnosis sering diarahkan pada perdarahan uterus disfungsi^{1,2}.

Gangguan haid atau perdarahan abnormal, dewasa ini menjadi masalah yang makin menarik, sehubungan dengan makin meningkatnya usia harapan hidup wanita. Seringkali gangguan perdarahan ini merupakan keadaan yang mencemaskan atau bahkan muncul sebagai keadaan gawat darurat yang membutuhkan penanganan yang cepat dan tepat².

Kelainan menstruasi bukan hanya menjadi masalah kesehatan reproduksi bagi wanita tetapi menyangkut seluruh kehidupannya. Dengan perubahan sosial yang terjadi di masyarakat membuat status wanita mengalami perubahan. Wanita bukan lagi hanya sebagai ibu rumah tangga tetapi dapat pula berperan sebagai wanita karier

yang bekerja di luar rumah. Maka dari itu kelainan menstruasi mendapat porsi yang penting karena bila terjadi dapat mengganggu aktifitas, produktifitas dan kualitas hidup wanita².

Pada wanita normal, siklus menstruasi dan kesehatan reproduksi tergantung dari keseimbangan antara hormon yang dibentuk oleh hipotalamus dan hipofisis. Hipotalamus memproduksi *gonadotropin releasing hormone* (GnRH), hormon ini mengontrol pengeluaran hormon yang dikeluarkan oleh hipofisis yaitu *luteinizing hormone* (LH) dan *follicle stimulating hormone* (FSH). FSH dan LH berperan dalam pematangan folikel, ovulasi dan pembentukan korpus luteum serta sintesis steroid seks³⁻⁵.

Perdarahan uterus disfungsi, kira-kira 90% merupakan akibat dari siklus menstruasi yang anovulatorik dan 10% adalah ovulatorik^{6,7}. Berbagai macam bentuk kelainan menstruasi dapat terjadi pada perdarahan uterus disfungsi, namun secara garis besar digolongkan dalam 2 kelompok, sesuai dengan definisinya, yaitu oligomenorea, polimenorea, dan amenorea yang berhubungan dengan lama siklus haid. Sedangkan hipomenorea, hipermenorea, dan menoragia berhubungan dengan jumlah darah yang keluar dari rongga uterus¹⁻⁵. Dari berbagai bentuk kelainan menstruasi, yang terbanyak adalah menoragia. Sekitar lebih 30% wanita usia reproduksi pernah mengalami menoragia⁶.

Kelainan ini tidak mengenal batas geografis, dapat terjadi di mana-mana, dilaporkan gangguan perdarahan ini terjadi pada 5-10% wanita. Usia berpengaruh

pada distribusi dari perdarahan uterus disfungsi. Terbanyak ditemukan pada kedua ujung dari usia yaitu sekitar menars dan menopause, karena pada kedua batas usia ini paling sering terdapat gangguan ovarium. Lebih dari 50% terjadi pada perimenopause, sekitar 30% pada usia remaja dan 20% pada wanita usia reproduksi. Kecenderungan lebih banyak pada wanita yang mengalami instabilitas emosional⁴.

Menurut ACOG (*The American College of Obstetricians and Gynecologist*), perdarahan anovulasi berdasar umur dibagi menjadi: usia remaja (13 –18 tahun), usia reproduksi (19 –39 tahun) dan wanita di atas usia reproduksi (40 tahun – menopause). Pada wanita usia reproduksi organ-organ reproduksi dan endokrin sudah berfungsi sempurna, pada usia perimenars aksis hipotalamus-hipofisis dan ovarium belum matang sedangkan pada usia perimenopause fungsi-fungsi organ mulai menurun. Sehingga PUD pada usia reproduksi dianggap sebagai akibat gangguan murni pada poros hipotalamus-hipofisis-ovarium dan endometrium. Pada usia ini meski angka kejadian karsinoma endometrium rendah, namun dianjurkan untuk dilakukan penilaian endometrium untuk menyingkirkan kanker pada wanita usia di atas 35 tahun dengan PUD⁸.

Perdarahan uterus disfungsi dapat terjadi pada keadaan siklus haid ovulatorik dan anovulatorik. Pada PUD siklus ovulatorik, kadar estradiol (E2) umumnya rendah sedangkan pada siklus anovulatorik kadarnya tinggi. PUD siklus anovulatorik sering dijumpai pada masa pasca menars dan perimenopause¹.

Estradiol adalah bagian dari hormon estrogen alamiah selain estron (E1) dan estriol (E3). Secara biologis, estradiol adalah yang paling aktif. Perbandingan khasiat biologis dari ketiga hormon tersebut adalah $E2 : E1 : E3 = 10 : 5 : 1$ ^{9,10}.

Kadar estradiol untuk siklus ovulatorik antara 50-400 pg/ml, dan pada wanita normal yang tidak hamil diproduksi rata-rata 10-300 ug/hari^{1,4}. Beberapa penelitian yang pernah dilakukan menunjukkan bahwa kadar estradiol yang tidak normal akan bermanifestasi pada gangguan menstruasi^{11,12}.

Berdasarkan latar belakang permasalahan adanya perubahan kadar estradiol dapat menimbulkan gangguan menstruasi, kiranya perlu dilakukan penelitian untuk membantu dalam diagnosis maupun pengelolaan secara lebih tepat terhadap wanita dengan perdarahan uterus disfungsi, khususnya pada wanita usia reproduksi dalam rangka meningkatkan kualitas hidupnya.

1.2 Permasalahan

Berapa kadar estradiol serum pada wanita usia reproduksi dengan perdarahan uterus disfungsi ?

1.3 Keaslian penelitian

Hingga saat ini belum banyak penelitian tentang kadar estradiol serum hubungannya dengan perdarahan uterus disfungsi, dan di RSUP Dr. Kariadi Semarang belum pernah dilakukan.

Di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo tahun 1995 telah dilakukan penelitian tentang "Penilaian Penatalaksanaan Perdarahan Uterus Disfungsional" dijumpai

keluhan utama terbanyak adalah menoragia 45,9%, metroragia 37,6%, dan hanya sebagian kecil kasus yang dilakukan pemeriksaan hormonal (23%). Dari analisis hormonal didapatkan yang terbanyak adalah kasus anovulasi yaitu 61,3%. Dari hasil pemeriksaan kadar estradiol didapatkan 30% kadarnya tinggi ($224,4 \pm 93,1$ pg/ml), sekitar 22% dengan kadar rendah ($24,3 \pm 7,4$ pg/ml) serta lebih dari 40% normal ($54,6 \pm 10,4$ pg/ml), digunakan standard nilai normal estradiol 50-100 pg/ml¹¹.

Di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo tahun 2002 dilakukan penelitian terhadap wanita di Rumah Tahanan Tangerang hubungannya dengan derajat ansietas dengan hormon prolaktin, FSH, LH dan E2 serta kaitannya dengan gangguan haid. Disimpulkan bahwa derajat ansietas tidak terbukti berhubungan dengan kadar hormon prolaktin, FSH, LH dan E2 tetapi ansietas terbukti ada hubungan dengan hiperprolaktinemia dan turunnya kadar E2 serta gangguan haid¹².

Di Klinik FER RS. Dr. Kariadi Semarang tahun 2002 juga telah dilakukan penelitian mengenai pengelolaan PUD. Keluhan utama yang terbanyak adalah menoragia sebanyak 46,9% dan metroragia sejumlah 14,3%, lainnya berupa oligomenorea atau polimenorea. Namun pada kasus yang diteliti tidak ada yang dilakukan pemeriksaan hormonal. Hal ini dikarenakan biaya untuk pemeriksaan hormonal cukup mahal¹³.

Di luar negeri pernah dilakukan penelitian tentang hubungan antara depresi dengan perubahan kadar estradiol dan gangguan siklus haid. Dikatakan bahwa wanita dengan depresi akan lebih awal untuk mengalami penurunan fungsi ovarium sehingga

akan lebih cepat mengalami menopause¹⁴. Pada penelitian lain di California, ada hubungan antara stress psikis akibat kerja dengan perubahan siklus menstruasi : fase luteal yang pendek, fase folikuler yang memanjang, menstruasi yang panjang atau siklus yang panjang¹⁵. Di Universitas Michigan (tahun 2000), dilakukan penelitian tentang hubungan stres dengan kadar estradiol, FSH, LH dan progesteron. Didapatkan kadar estradiol wanita yang mengalami stres 30% lebih rendah dibanding kontrol¹⁶.

1.4 Tujuan penelitian

Membandingkan kadar estradiol pada wanita usia reproduksi dengan PUD dan tanpa PUD.

1.5 Manfaat penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran secara umum tentang kadar estradiol serum pada wanita usia reproduksi dengan PUD sehingga dapat dijadikan bahan pertimbangan dalam diagnosis maupun pengelolaannya. Dan dapat dimungkinkan untuk penelitian berikutnya dengan pemeriksaan hormon yang lebih lengkap, selain estradiol bisa diperiksa kadar LH, FSH dan progesteron.

1.6 Kelemahan penelitian

Pada penelitian ini hanya dilakukan pemeriksaan satu macam hormonal, idealnya perlu diperiksa hormon FSH, LH dan progesteron. Penentuan siklus anovulasi hanya berdasarkan keluhan dan gejala menjelang datangnya haid dan pada pertengahan siklus haid melalui anamnesis.

BAB II.

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Perdarahan Uterus Disfungsi

Perdarahan uterus disfungsi adalah perdarahan abnormal dari uterus (jumlah, frekuensi dan lamanya) yang terjadi baik di dalam maupun di luar siklus haid dan merupakan gejala klinis yang semata-mata karena suatu gangguan fungsional mekanisme kerja poros hipotalamus-hipofisis-ovarium-endometrium tanpa adanya kelainan organik alat reproduksi¹.

Speroff dkk. mendefinisikan perdarahan uterus disfungsi sebagai variasi perdarahan yang merupakan manifestasi dari siklus anovulasi (tanpa disertai adanya patologi atau penyakit lainnya). Tiga kategori besar dari perdarahan uterus disfungsi tersebut adalah : *estrogen breakthrough bleeding*, *estrogen withdrawal bleeding* dan *progesterin breakthrough bleeding*^{6,15}. PUD didefinisikan juga sebagai perdarahan abnormal dari uterus dari siklus menstruasi yang anovulasi (*anovulatory bleeding*)^{6,7,16}. Beberapa penulis berpendapat bahwa PUD adalah sebagai *excluded diagnosis* yang berarti bahwa seseorang didiagnosis sebagai PUD jika perdarahan uterus abnormal tanpa ditemukan adanya kelainan ekstra genital dan kelainan genital termasuk kelainan anatomi, keganasan, infeksi dan kehamilan, jadi hanya merupakan akibat dari gangguan fungsi mekanisme kerja poros hipotalamus, hipofisis dan ovarium^{15,16}.

Keluhan yang timbul pada perdarahan uterus disfungsi dapat berupa menoragia, metroragia, menometroragia, polimenorea dan oligomenorea. Pada beberapa penelitian tentang kasus dengan PUD, keluhan yang terbanyak adalah menoragia^{9,11,14,18}.

2.2 Angka Kejadian

Perdarahan uterus disfungsi dapat terjadi pada semua umur tetapi lebih sering terjadi pada usia menars dan pasca menars dan perimenopause. Karena sebagian PUD pulih sendiri tanpa pengobatan, yang tercatat hanyalah PUD berat yang seringkali mencapai keadaan gawat darurat¹.

PUD merupakan 10% dari seluruh kunjungan ginekologi, sekitar 4% berusia kurang dari 20 tahun, 39% berusia di atas 40 tahun dan sisanya berada pada usia reproduksi. Kejadian PUD pada usia kurang dari 20 tahun sesungguhnya lebih besar dari yang dilaporkan. Hal ini disebabkan oleh adanya keengganan pada wanita usia pasca menars untuk menjalani pemeriksaan¹. Penulis lain menyebutkan bahwa kejadian PUD kira-kira 20% terjadi pada usia remaja (*adolescents*) dan 40% pada usia lebih 40 tahun. Obesitas, aktifitas yang berlebihan dan stres merupakan faktor resiko terjadinya PUD¹³. Di India dilaporkan kurang lebih 10% wanita pernah menderita PUD¹⁶.

Hiperplasia endometrium merupakan salah satu faktor yang menyebabkan seseorang menderita PUD^{16,20}. Hiperplasia endometrium diperkirakan sebagai hasil dari stimulasi estrogen yang persisten dalam waktu lama. Sebab yang paling umum

adalah rangkaian siklus anovulasi, tetapi bisa juga karena produksi estrogen endogen yang berlebihan atau pemberian preparat estrogen secara eksogen¹⁸. Hiperplasia endometrium dapat terjadi pada setiap kelompok umur, dan sering terlihat pada pasien remaja yang memiliki produksi progesteron rendah dan stimulasi estrogen yang cukup lama tanpa ovulasi. Dapat pula terjadi pada wanita perimenopause, dimana proses ovulasi sudah tidak konsisten lagi. Insidensi hiperplasia endometrium dilaporkan 2-10% pada usia perimenopause, tetapi 10-20% kasus dengan keganasan endometrium ditemukan pada usia sebelum menopause, dimana sering mengenai wanita berumur 40-50 tahun^{20,21}. PUD bisa terjadi pada siklus ovulatorik maupun anovulatorik, namun kira-kira 90% kasus PUD merupakan akibat dari siklus menstruasi yang anovulatorik dan 10% adalah ovulatorik⁶.

Di RS. Dr. Kariadi Semarang pada tahun 2001, dari 98 kasus PUD yang dilakukan kuretase hanya sejumlah 16 kasus (16,3%) dimana didapatkan 15 kasus dengan hiperplasia glandularis sistika dan 1 kasus gangguan proliferasi dengan usia terbanyak > 40 tahun¹³. Sedangkan penelitian di RS. Moh. Hoesin Palembang tahun 2002 diperoleh data 77,8% dengan hiperplasia endometrium dimana umur rata-rata adalah 43,25 tahun¹⁷.

Di RSUP Dr.Sardjito Yogyakarta tahun tahun 2000, penelitian tentang PUD yang dilakukan kuretase, didapatkan 59,3% hiperplasia sistika dan 40,5% dengan hiperplasia adenomatosa²⁰.

2.3 Fisiologi Haid dan Patofisiologi Perdarahan Uterus Disfungsi

2.3.1 Fisiologi Haid

Haid adalah perdarahan secara periodik dan siklik dari uterus, disertai pelepasan (deskuamasi) endometrium. Panjang siklus haid adalah jarak antara tanggal mulainya haid yang lalu dan mulainya haid berikutnya. Panjang siklus haid yang dianggap klasik adalah 28 hari, akan tetapi ragamnya cukup luas serta dipengaruhi oleh banyak hal. Pada umumnya (97%) panjang siklus haid wanita yang berovulasi berkisar antara 21-35 hari. Jika siklusnya kurang dari 21 hari atau lebih dari 35 hari serta tidak teratur, maka biasanya siklus itu tidak berovulasi. Pada siklus haid yang teratur dan lama haid yang selalu sama, biasanya merupakan daur haid yang berovulasi^{1,3,4,21-23}.

Lama haid biasanya antara 3-6 hari, atau 4 ± 2 hari dengan jumlah perdarahan rata-rata $33,2 \pm 16$ cc. Beberapa penulis memberikan pendapat yang bervariasi mengenai jumlah perdarahan, ada yang menyebut antara 35-150 cc, dan 40 ± 20 cc. Panjang siklus antara 21—35 hari. Rata-rata ion Ferrum (besi) yang dikeluarkan saat menstruasi adalah 16 mg. Dikatakan sebagai *excessive abnormal uterine bleeding* jika panjang siklus < 21 hari, lama haid > 7 hari atau jumlah perdarahan > 80 cc^{3,24,25}.

Kebanyakan wanita tidak merasakan gejala-gejala pada waktu haid, tetapi sebagian kecil merasa berat di panggul atau merasa nyeri (dismenore). Usia gadis remaja pada waktu pertama kalinya mendapat haid (*menarche*) bervariasi antara 10-16 tahun, dengan rata-rata 12,5 tahun³.

Dalam proses haid yang normal harus ada kerjasama antara korteks serebri, hipotalamus, hipofisis, ovarium, glandula tiroidea, glandula suprarenalis, dan kelenjar-kelenjar endokrin lainnya. Yang memegang peranan penting dalam proses tersebut adalah hubungan hipotalamus, hipofisis, dan ovarium (*hypothalamic-pituitary-ovarian axis*). Hipotalamus mengawasi sekresi hormon gonadotropin oleh adenohipofisis melalui sekresi neurohormon yang disalurkan ke sel-sel adenohipofisis lewat sirkulasi portal yang khusus. Hipotalamus menghasilkan GnRH yang merangsang pelepasan *Luteinizing Hormone* (LH) dan *Follicle Stimulating Hormone* (FSH)³⁻⁵.

FSH merupakan glikoprotein, terhadap ovarium bertanggung jawab untuk pematangan folikel. Disamping itu FSH juga ikut memicu sintesis steroid seks di ovarium. Cara kerja FSH dan LH merupakan satu kesatuan, LH tidak dapat bekerja apabila FSH tidak mempersiapkan terlebih dahulu reseptor-reseptor untuk LH. Berarti bahwa FSH dan LH berfungsi dalam: (1) pematangan folikel, (2) ovulasi, (3) pembentukan korpus luteum, dan (4) sintesis steroid seks³.

Mekanisme haid dipengaruhi oleh beberapa faktor, selain hormonal faktor yang memegang peranan penting adalah : (1) faktor enzim, dalam fase proliferasi estrogen mempengaruhi tersimpannya enzim-enzim hidrolitik dalam endometrium yang merangsang pembentukan glikogen dan asam-asam mukopolisakarida, (2) faktor vaskuler pada fase proliferasi, selain terjadi pertumbuhan endometrium ikut tumbuh pula arteri-arteri, vena-vena dan penghubung di antaranya. (3) faktor

prostaglandin, endometrium mengandung banyak prostaglandin E2 dan F2 yang menyebabkan berkontraksinya miometrium³.

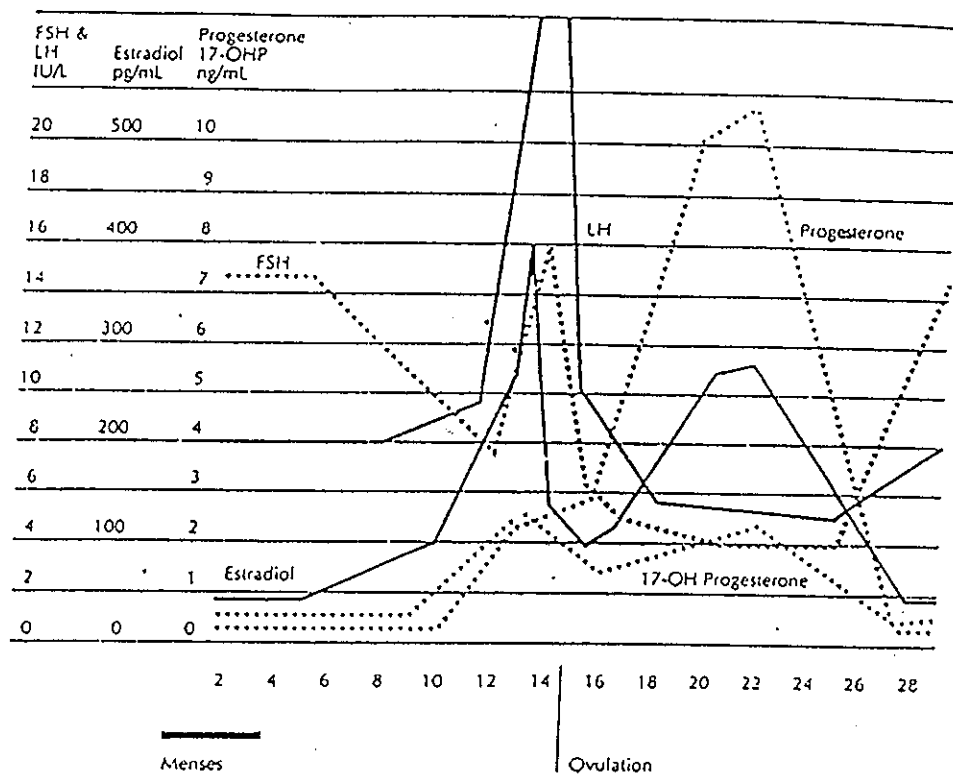
Siklus haid normal dibagi atas fase folikuler (proliferatif), saat ovulasi, dan fase luteal (sekresi). Fase proliferasi terjadi setelah haid sampai hari keempat belas. Pada fase tersebut endometrium tumbuh kembali, disebut juga endometrium mengalami proliferasi. Antara hari kedua-belas dan keempat-belas dapat terjadi pelepasan ovum dari ovarium yang disebut ovulasi. Sesudahnya disebut fase sekresi, dimana korpus luteum akan mengeluarkan progesteron. Di bawah pengaruh progesteron ini, kelenjar endometrium yang tumbuh berkeluk-keluk mulai bersekresi dan mengeluarkan getah yang mengandung glikogen dan lemak^{3-5,25}.

Perubahan-perubahan kadar hormon sepanjang siklus haid disebabkan oleh mekanisme umpan balik (*feedback mechanism*) antara hormon steroid dan hormon gonadotropin. Hormon estrogen menyebabkan umpan balik negatif terhadap FSH. Sedangkan terhadap LH hormon estrogen menyebabkan umpan balik negatif jika kadarnya rendah dan umpan balik positif jika kadarnya tinggi³⁻⁵.

Tidak lama setelah haid mulai, pada fase folikuler dini, beberapa folikel berkembang oleh pengaruh FSH yang meningkat. Meningkatnya FSH ini disebabkan oleh regresi korpus luteum, sehingga hormon steroid berkurang. Dengan berkembangnya folikel, produksi estrogen meningkat, dan hal ini menekan produksi FSH, folikel yang akan berovulasi melindungi dirinya sendiri terhadap atresia, sedangkan folikel-folikel lainnya mengalami atresia. Pada waktu ini LH meningkat

untuk membantu pembuatan estrogen dalam folikel. Perkembangan folikel yang cepat pada fase folikuler akhir ketika FSH mulai menurun, menunjukkan bahwa folikel yang telah masak itu bertambah peka terhadap FSH. Perkembangan folikel berakhir setelah kadar estrogen dalam plasma meninggi. Estrogen pada mulanya meninggi secara berangsur-angsur, kemudian dengan cepat mencapai puncaknya. Dua hari sebelum ovulasi, kadar estradiol mencapai 150-400 pg/ml. Ini memberikan umpan balik positif terhadap LH sehingga terjadi lonjakan LH (*LH surge*) pada pertengahan siklus, mengakibatkan terjadinya ovulasi. Kadar maksimum LH berkisar antara 8 dan 35 ng/ml (setara 30-40 mIU/ml) LH yang meninggi menetap kira-kira 24 jam dan menurun pada fase luteal. Dalam beberapa jam setelah LH meningkat, estrogen menurun dan mungkin inilah yang menyebabkan LH itu menurun. Pecahnya folikel terjadi 16-24 jam setelah lonjakan LH³⁻⁵.

Setelah ovulasi terjadi, *luteinized granulosa cells* dalam korpus luteum membuat progesteron banyak, dan *luteinized theca cells* membuat pula estrogen yang banyak, sehingga kadar kedua hormon itu meningkat tinggi pada fase luteal. Mulai 10-12 hari setelah ovulasi korpus luteum mengalami regresi berangsur-angsur disertai dengan berkurangnya kapiler-kapiler dan diikuti menurunnya produksi estrogen dan progesteron. Menurunnya kadar estrogen dan progesteron menimbulkan efek pada arteri yang berkeluk-keluk di endometrium, terjadi spasme dan iskemia, diikuti degenerasi dan perdarahan serta pelepasan endometrium yang nekrotik. Proses ini disebut haid atau menstruasi^{3-5,8,23,25,28}.



Gambar 1. Skema pengeluaran hormon seks pada siklus menstruasi

Sumber : Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility¹

Daftar nilai normal hormon serum untuk siklus ovulatorik

Jenis	Satuan	Fase siklus haid		
		Folikuler	Ovulasi	Luteal
FSH	mUI/ml	5-20	15-45	5-12
LH	mUI/ml	3-13	30-40	5-15
PRL	mUI/ml	-	5-25	-
E2	pg/ml	-12 : 50-100	200-400	+2 : 90-200
	pg/ml	-4 : 120-200		+12 : 60-130
Progesteron	ng/ml	0,5 - 1,5	5 - 8	10 - 30

Sumber : Baziad A. Endokrinologi Ginekologi²¹

2.3.2 Patofisiologi Perdarahan Uterus Disfungsi

Ada tiga kategori besar perdarahan uterus disfungsi yaitu⁴ :

- *Estrogen breakthrough bleeding*, perdarahan yang terjadi dapat berupa perdarahan bercak (*intermittent spotting*) bila kadar estrogen rendah. Tetapi bila kadar estrogen tinggi dan dalam waktu lama akan merangsang endometrium untuk proliferasi terus menerus sehingga dapat terjadi hiperplasia endometrium dan akibatnya timbul perdarahan yang cukup banyak. Sebagai contoh dari perdarahan jenis ini adalah akibat anovulasi kronis atau pemberian terapi estrogen tanpa disertai pemberian progesteron.
- *Estrogen withdrawal bleeding*, perdarahan yang terjadi setelah dilakukan ooforektomi bilateral, radiasi pada folikel yang matur atau setelah penghentian terapi estrogen. Perdarahan jenis ini terjadi pada pertengahan siklus, akibat penurunan estrogen menjelang ovulasi, atau dihubungkan dengan perdarahan pada usia perimenopause karena fungsi ovarium yang mulai menurun.
- *Progestin breakthrough bleeding*, perdarahan terjadi akibat rasio progesteron dan estrogen yang tinggi. Kekurangan estrogen, dan pemberian terapi progesteron akan menimbulkan perdarahan bercak dengan durasi yang bervariasi. Tipe perdarahan ini dihubungkan dengan pemakaian pil kontrasepsi progestin dalam waktu lama, Norplant dan Depo-Provera.

Perdarahan yang terjadi pada anovulasi (*anovulatory bleeding*) dapat cukup banyak dan *excessive*. Sebagai contoh dari perdarahan jenis ini adalah *estrogen withdrawal bleeding* atau *estrogen breakthrough bleeding*. Perdarahan yang cukup banyak ini akibat kadar estrogen yang tinggi dan menetap yang dihubungkan dengan ovarium polikistik, obesitas, aksis hipotalamus-hipofisis-ovarium yang belum matang pada usia post pubertas, dan pada wanita usia akhir 30-an dan awal usia 40-an. Tanpa diproduksi progesteron yang cukup dan tidak adanya periode diskusasi, endometrium menjadi tidak normal. Jaringan endometrium akan tampak peningkatan vaskularisasi dan kelenjar tumbuh berlebihan tanpa didukung stroma yang cukup sehingga endometrium menjadi rapuh yang selanjutnya akan timbul perdarahan. Di satu tempat terjadi penyembuhan sedang di tempat lain terjadi perdarahan, hal demikian yang dapat menimbulkan perdarahan yang banyak dan lama. Perdarahan yang banyak juga diakibatkan karena kerusakan dan terbukanya dari pembuluh-pembuluh darah endometrium. Tidak didapatkannya vasokonstriksi yang ritmik, vasa spiralis yang tidak berfungsi dengan baik, mengakibatkan tidak dapat mengadakan stasis pada pembuluh darah yang kolaps⁴.

Perdarahan uterus disfungsi pada usia reproduksi dapat terjadi pada siklus menstruasi yang ovulatorik maupun anovulatorik¹, namun di beberapa kepustakaan tidak disebutkan tentang pembagian ini, karena PUD didefinisikan sebagai perdarahan anovulatorik (*anovulatory bleeding*)^{4,6,15,27}.

2.3.2.1 PUD Pada Siklus Ovulatorik

PUD pada siklus ovulasi, sekresi progesteron yang berlebihan akan menyebabkan *irreguler shedding* dari endometrium. Produksi estrogen yang rendah akan berhubungan dengan timbulnya perdarahan. Degenerasi dari sebagian endometrium akan menimbulkan perdarahan bercak (*spotting*). Progesteron juga menyebabkan terjadinya perubahan dari estradiol menjadi estron yang merupakan estrogen yang kurang poten.

Perdarahan yang terjadi pada siklus ovulatorik berbeda dari perdarahan pada suatu haid yang normal. Dibedakan dalam tiga jenis, yaitu :

a) Perdarahan pada pertengahan siklus

Perdarahan yang terjadi biasanya sedikit, singkat, dan dijumpai pada pertengahan siklus. Penyebabnya adalah rendahnya kadar estradiol (E2)¹.

b) Perdarahan akibat gangguan pelepasan endometrium

Perdarahan yang terjadi biasanya banyak dan memanjang. Keadaan ini disebabkan oleh adanya korpus luteum persisten dan kadar estrogen rendah, sedangkan progesteron terus terbentuk¹.

c) Perdarahan bercak (*spotting*) pra haid dan pasca haid

Pada masa pra haid perdarahan ini disebabkan oleh insufisiensi korpus luteum sedangkan masa pasca haid disebabkan oleh defisiensi estrogen, sehingga regenerasi endometrium terganggu¹.

2.3.2.2 PUD Pada Siklus Anovulatorik

Perdarahan jenis ini sering dijumpai pada masa reproduksi dan pada masa perimenopause. Dasar terjadinya perdarahan pada keadaan ini adalah tidak adanya ovulasi karena tidak terbentuk korpus luteum yang menyebabkan berkurangnya sekresi progesteron, sedangkan produksi estradiol berlebihan akan menimbulkan rangsangan pada endometrium secara terus menerus. Tanpa diproduksi progesteron, maka endometrium akan berproliferasi dan endometrium menjadi sangat banyak mengandung pembuluh darah, tanpa ditunjang stroma yang cukup dan menjadi rapuh sehingga menyebabkan perdarahan endometrium. Hilangnya endometrium selama stimulasi estrogen secara terus menerus adalah tidak teratur. Sementara satu daerah mulai menyembuh daerah lain mulai mengelupas dan menghasilkan perdarahan uterus yang tidak teratur dan memanjang. Namun demikian perdarahan yang terjadi dapat normal, sedikit atau banyak dengan siklus yang teratur maupun tidak teratur^{1,3,6,7,18}.

Dilaporkan dalam penelitian terbaru bahwa terjadinya proliferasi jaringan endometrium yang abnormal tidak saja oleh regulasi dari hormon estrogen tetapi diregulasi pula oleh suatu *growth factor* yang spesifik. *Growth factor* merupakan suatu polipeptida yang merangsang proliferasi dan diferensiasi sel yang bersama dengan beberapa sitokin ternyata mempunyai respon terhadap hormon steroid ovarium yang berdampak juga pada rangsangan stimulasi terhadap jaringan endometrium^{3,26,27}.

Dampak dari sistem imun yang terganggu akibat suatu pengaruh hormon steroid ovarium akan mengakibatkan aktivasi dari TNF- α dan IL-8, dimana 2 sitokin ini termasuk di dalam VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) yang memegang peranan terjadinya angiogenesis dan diteruskan dengan proliferasi yang abnormal sehingga menimbulkan PUD. Mengacu pada hubungan endokrino-imunologi, dengan kenaikan estradiol dari ovarium diduga akan memberikan sinyal kenaikan aktifitas TNF- α dan IL-8 yang mempunyai reseptor di jaringan endometrium^{26,27}.

Demikian juga halnya *lymphomyeloid cells*, yang disebut sebagai CD3⁺ T *lymphocytes*, meningkatkan jumlah reseptor estrogen di dalam endometrium. CD3⁺ cells memproduksi sitokin antara lain IL-1, TNF- α dan *platelet activating factor* (PAF) yang mempunyai pengaruh kuat terhadap pemeliharaan jaringan baik untuk timbulnya nekrosis maupun regenerasi²⁷.

2.4 Etiologi

Penyebab dari PUD secara pasti belum diketahui, namun kemungkinan penyebabnya adalah gangguan psikis. Dari berbagai penelitian yang telah dilakukan, menyatakan bahwa faktor kondisi psikopatologi dalam berbagai bentuk seperti ansietas, depresi, dan bentuk-bentuk psikopatologi lainnya dapat menimbulkan gangguan siklus hormonal pada wanita. Terbukti bahwa ada hubungan antara stres dengan perubahan kadar estradiol dan gangguan siklus haid. Secara anatomik dan fisiologik, kondisi psikopatologi mempengaruhi sistem keseimbangan hormonal pada tingkat sentral. Pengaruh yang ditimbulkannya, yaitu pada organ hipotalamus dan hipofisis akan

mengakibatkan terjadinya gangguan dalam sintesis dan sekresi prolaktin. Keadaan ini menimbulkan peningkatan kadar prolaktin di dalam darah, sehingga mengakibatkan gangguan siklus haid^{1,9,11-13}.

Situasi stres juga akan menstimuli hipotalamus, termasuk nukleus paraventricularis yang akan mengeluarkan *corticotropin releasing hormone* (CRH). CRH akan menstimulasi hipofisis untuk mengeluarkan *adrenocorticotropic hormone* (ACTH) yang akan memasuki aliran darah dan menstimulasi korteks adrenal untuk mensekresi kortisol. Stimulasi dari sistem ini akan menyebabkan kadar glukosa meningkat, peningkatan aliran darah dan juga akan meningkatkan respon perilaku saat menghadapi stres¹²⁻¹⁴.

2.5. Hormon steroid seks

Kolesterol merupakan bahan terpenting untuk memproduksi hormon seks. Proses sintesis itu sendiri sangat bergantung pada fase siklus haid seorang wanita. Pada fase folikuler, progesteron yang terbentuk merupakan hasil antara pada sintesis androgen. Ovarium tidak secara khusus memproduksi progesteron, melainkan dihasilkan pada saat ovarium melakukan sintesis hormon androgen. Sebaliknya, ovarium secara khusus melakukan sintesis estrogen. Bahan yang diperlukan untuk sintesis estrogen adalah hormon androstenedion dan testosteron. Kedua jenis hormon tersebut merupakan prekursor untuk memproduksi estrogen⁸. Proses sintesisnya terjadi melalui dua cara, yaitu :

1. Estradiol dihasilkan dari androsteron melalui testosteron.
2. Estron dihasilkan dari androstenedion.

Perubahan androgen menjadi estrogen terjadi melalui proses enzimatik. Progesteron dihasilkan dalam jumlah banyak pada fase luteal. Pada fase luteal juga dijumpai kadar estrogen dalam jumlah tertentu⁸.

Hormon steroid seks berfungsi mengatur fungsi-fungsi organ reproduksi, baik pada perempuan maupun pada laki-laki. Hormon steroid seks yang terpenting adalah :

- Estrogen
- Progesteron
- Androgen

Estrogen dan progesteron adalah hormon seks wanita, sedangkan androgen adalah hormon seks laki-laki. Hormon seks wanita dalam jumlah kecil ditemukan juga pada laki-laki, dan sebaliknya hormon seks laki-laki dijumpai dalam jumlah kecil pada wanita^{3-5,8}.

2.5.1 Estrogen

Estrogen adalah hormon steroid dengan 18 atom C dan dibentuk terutama dari 17-ketosteroid androstenedion. Estrogen dibagi menjadi dua jenis, yaitu estrogen alamiah dan sintetik. Jenis estrogen alamiah terpenting adalah estradiol (E2), Estron (E1), dan Estriol (E3). Ciri khas steroid seks ini adalah sebuah rantai A dengan kelompok fenol-OH pada C-3 seperti juga kelompok O2 yang lain pada C-17. Secara biologis, estradiol adalah yang paling aktif, potensi biologi estron 1/50 dari estradiol.

Untuk penghantaran dalam darah estrogen diikat oleh protein yaitu *Sex Hormon Binding Globulin* (SHBG). Estrogen baru akan bekerja secara aktif setelah diubah terlebih dahulu menjadi estradiol^{3-5,8}.

Estrogen dibentuk tidak hanya pada fase folikuler, melainkan pada fase luteal oleh sel-sel yang terdapat pada dinding folikel. Dalam jumlah yang sangat kecil estrogen diproduksi juga oleh kelenjar suprarenal, jaringan lemak dan sistim syaraf pusat. Pada jaringan lemak dan SSP, estrogen yang terbentuk berasal dari proses aromatisasi steroid seks yang lain. Metabolisme estrogen terjadi melalui esterisasi dengan glukoronid dan sulfat, dan dalam bentuk inilah dikeluarkan melalui urin dan tinja⁸.

Pada usia pubertas, estrogen memicu perkembangan payudara dan tanda-tanda seks sekunder, membantu pertumbuhan uterus, dan ketebalan mukosa vagina. Pada endometrium, estrogen menyebabkan perubahan proliferaatif, sedangkan pada vagina, tuba, dan uterus estrogen akan meningkatkan kemampuan kerja organ-organ tersebut. Di vagina, estrogen terutama estradiol, menyebabkan perubahan pada selaput lendir, memperbanyak sekresi, dan meningkatkan kadar glikogen sehingga menyebabkan meningkatnya produksi asam laktat oleh bakteri *Doderlein*, nilai pH menjadi rendah, dan memperkecil kemungkinan terjadinya infeksi. Estradiol mengubah konsistensi lendir serviks, terutama saat menjelang ovulasi, sehingga dapat meningkatkan perjalanan sperma dan meningkatkan kelangsungan hidupnya^{3,5,8}.

Estradiol mengatur kecepatan perjalanan ovum dan mempersiapkan sperma dalam genitalia wanita agar masuk ke dalam pembungkus ovum (kapasitasi). Estrogen juga ikut berperan dalam pengeluaran hormon gonadotropin. Selain itu estrogen berperan dalam pencegahan terjadinya osteoporosis³⁻⁵.

2.5.2 Progesteron

Progesteron merupakan steroid dengan 21 atom C yang dihasilkan oleh korpus luteum dan pada kehamilan dihasilkan oleh plasenta. Progesteron akan bisa bekerja pada organ sasaran setelah terbentuk terlebih dahulu reseptornya oleh estrogen. Namun dibalik itu, progesteron justru menghambat biosintesis reseptor untuk estrogen³.

Progesteron diproduksi oleh ovarium pada fase luteal, dan dalam jumlah kecil oleh sel granulosa segera setelah terjadi LH *surge*. Hormon ini menyebabkan perubahan sekretorik pada endometrium dan mempertahankan kehamilan dengan mengurangi kontrakasi miometrium. Produksi hormon progesteron mencapai puncaknya pada 7-8 hari setelah ovulasi, dengan produksi rata-rata 25-40 mg per hari. Terhadap serviks, progesteron menyebabkan perubahan konsistensi lendir serviks sehingga sulit ditembus oleh sperma. Selain itu progesteron memiliki khasiat rangsangan terhadap pusat panas di hipotalamus sehingga terjadi peningkatan suhu antara 0,4⁰-0,6⁰ celcius. Fenomena ini dapat dilihat dengan mengukur suhu basal badan (SBB)^{3-5,8}.

2.5.3 Androgen

Androgen merupakan hormon steroid dengan 19 atom C. Agar dapat bekerja secara aktif, testosteron harus diubah dalam bentuk yang aktif. Enzim yang mengubah testosteron menjadi bentuk aktif adalah 5 alfa reduktase dan nama testosteron dalam bentuk aktif adalah dihidrotestosteron. Androgen ikut berperan pada pengeluaran hormon gonadotropin. Hormon ini diproduksi oleh ovarium dan kelenjar suprarenal. Androgen yang terbentuk pada seorang wanita merupakan pembakar untuk pembentukan estrogen. Pengeluaran testosteron diatur oleh LH dan FSH, dan dikeluarkan secara berkesinambungan. Androgen memicu pertumbuhan rambut di ketiak dan pubis serta berperan meningkatkan libido³.

Laju produksi testosteron dan androstenedion pada wanita normal masing-masing adalah sekitar 230 ug/24 jam dan 3000 ug/24 jam. Metabolit utama yang dikeluarkan dalam urine adalah 17-ketosteroid. Termasuk pula dalam golongan androgen adalah dehidroepiandrosteronsulfat (DHEAs). Pada konsentrasi tinggi hormon ini dapat menyebabkan atresia pada folikel³⁻⁵.

2.6 Diagnosis

Untuk mendiagnosis PUD adalah dengan cara menyingkirkan kelainan organik dan anatomik alat reproduksi, kehamilan, kelainan koagulasi darah serta keadaan patologis lainnya seperti kelainan hepar, hiper/hipotiroid^{15,27,28}.

Secara keseluruhan tahapan pemeriksaan yang perlu ditempuh adalah :

2.6.1 Anamnesis

Perlu diketahui usia menars, siklus haid setelah menarche, lama dan jumlah darah haid, gravida, paritas, riwayat abortus atau terminasi kehamilan sebelumnya, penggunaan kontrasepsi, serta latar belakang keluarga dan latar belakang emosioanalnya. Selain itu juga perlu ditanyakan tentang riwayat penyakit : diabetes mellitus, hipertensi, hipotiroidismus, hipertiroidismus, penyakit hati, penggunaan obat-obatan termasuk aspirin, antikonvulsan dan antibiotika^{1,6,26}.

2.6.2 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan ini ditujukan untuk menilai kemungkinan adanya sebab lain yang dapat menimbulkan perdarahan uterus abnormal. Dinilai keadaan umum dan tanda vital, serta diperiksa apakah ditemukan obesitas. Perlu dinilai adanya hipo/hipertiroid dan gangguan hemostasis seperti petekie, purpura, dan perdarahan mukosa yang menyertai perdarahan pervaginam. Pada penderita dengan gangguan fungsi hepar, perlu dicari adanya tanda dan gejala berupa *spider angioma*, *palmar erythema*, splenomegali, asites dan ikterik. Wanita dengan PCOD (*polycystic ovarian disease*) akan ditemukan tanda-tanda hiperandrogen, hirsutisme, obesitas dan pembesaran ovarium^{1,6,27}.

2.6.3 Pemeriksaan Ginekologi

Tujuan pemeriksaan ini adalah untuk menyingkirkan adanya kelainan organik seperti perlukaan genitalia, erosi/radang atau polip serviks, mioma uteri, kista ovarii serta menyingkirkan kemungkinan adanya kehamilan¹.

2.6.4 Pemeriksaan Penunjang^{1,6,26,27,28}

Pemeriksaan penunjang/laboratorium diperlukan untuk menyingkirkan kelainan-kelainan lain yang menyebabkan perdarahan uterus abnormal, antara lain adalah:

- a. Tes kehamilan
- b. Laboratorium darah dan fungsi hemostasis: *complete blood cell count* (CBC), *prothrombin time* (PT), *activated partial thromboplastin time* (aPTT).
- c. Pemeriksaan hormonal/endokrin (T3, T4, testosteron, DHEAS, uji glukosa).
- d. Ultrasonografi (USG).
- e. Biopsi endometrium (pada wanita yang sudah menikah).
- f. Tes fungsi hati.
- g. Sonohisterografi : NaCl fisiologis dimasukkan ke dalam kavum uteri melalui kateter sambil dilakukan USG transvaginal, digunakan untuk menilai kavum uteri dan lapisan endometrium, serta dapat mempertajam diagnostik sebelum dilakukan kuretase pada kasus perdarahan uterus²⁹.
- h. Histeroskopi

Histeroskopi adalah suatu prosedur pemeriksaan kavum uteri dengan menggunakan alat histeroskop (merupakan teleskop kecil) yang dimasukkan ke dalam kavum uteri melalui kanalis servikalis^{30,32}.

Teleskop terdiri atas 3 bagian yaitu : *eyepiece*, *barrel* dan *objective lens*. Selain teleskop alat-alat lain meliputi monitor televisi, sumber cahaya, video perekam dan selang untuk mengalirkan larutan saline sebagai media untuk menggelembungkan

kavum uteri. Agar kavum uteri dapat dilihat dengan jelas maka diperlukan media untuk menggelembungkan kavum uteri yaitu menggunakan Hyskon (32% *dextran 70 in dextrose*), glukosa 5%, garam fisiologis, ringer laktat atau dengan gas CO₂³⁰.

Histeroskopi diagnostik dapat dilakukan di ruangan biasa (Poliklinik) dengan menggunakan anestesi lokal : injeksi lidokain 1% 10-15 cc atau dengan mepivikain 2% dalam cairan saline yang disuntikkan transervikal ke dalam kavum uteri. Paraservikal blok menyebabkan nyeri melebihi dari tindakan histeroskopi itu sendiri^{30,31}.

Pada perdarahan uterus disfungsi, histeroskopi digunakan untuk menyingkirkan kelainan-kelainan organik terutama adanya polip endometrium dan mioma submukosum yang dengan pemeriksaan ginekologi atau dengan USG sulit diketahui. Gambaran yang tampak pada histeroskopi, bentuk vaskularisasi dari endoserviks nampak bercabang-cabang seperti pohon (*treelike vessels*). Kanalis servikalis menunjukkan lipatan longitudinal, berpapil dan membelah. Mukosa endometrium tampak halus, licin dan berwarna *pink-white* selama fase proleferasi. Pada fase sekresi, endometrium tampak seperti beludru yang lebat berwarna *magenta* yang menonjol tak beraturan ke dalam kavum uteri yang dapat dikaburkan dengan polip endometrium. Pada kavum uteri tampak debris yang melayang-layang jika menggunakan media cairan^{30,31,32}.

Gambaran yang dapat dijumpai pada pemeriksaan histeroskopi antara lain adalah : sinekia intrauteri, polip endometrium, mioma submukosum, atropik endometrii, hiperplasia endometrium dll³⁰⁻³².

Kontraindikasi dilakukan histeroskopi adalah : kehamilan, kanker endometrium, infeksi pelvis, stenosis serviks dan penyakit kardiovaskuler. Sedangkan komplikasi yang bisa terjadi adalah : perforasi uterus, infeksi, dan perdarahan pervaginam^{30,31}.

2.7 Penatalaksanaan PUD

Faktor-faktor yang perlu dipertimbangkan dalam pengobatan PUD antara lain adalah:

a) usia, status perkawinan, fertilitas b) berat, jenis, dan lama perdarahan³⁵. Adapun prinsip-prinsip dasar pengobatan pada kasus PUD adalah:^{1,33}

- Bila terjadi perdarahan banyak/keadaan umum jelek/anemia, hentikan perdarahan segera dengan injeksi estrogen atau progesteron.
- Perdarahan yang tidak sampai mengganggu keadaan umum pasien, pengobatan cukup dengan estrogen dan/ atau progesteron oral saja.
- Setelah perdarahan dapat dihentikan/gangguan haid dapat diatasi, maka tindakan selanjutnya adalah mengatur siklus haid penderita tersebut 3 bulan berturut-turut.

Jika setelah 3 bulan pengaturan siklus haid keadaan perdarahan kembali seperti semula, maka harus dicari penyebab lain (analisis hormonal). Dikenal dua cara penghentian perdarahan, yaitu pengobatan hormonal dan operatif.

2.7.1 Pengobatan hormonal

a. Siklus ovulatorik

Untuk perdarahan pertengahan siklus, diberikan estrogen konjugasi 0,625-1,25 mg/hari atau etinil estradiol 50 ug/hari dari hari ke 10-15.

Untuk perdarahan karena gangguan pelepasan endometrium, kadang-kadang diperlukan tindakan dilatasi dan kuretase. Sedangkan perdarahan bercak pra haid diatasi dengan pemberian progesteron (MPA atau didrogesteron), pada hari ke 17-26 siklus haid dengan dosis 10 mg/hari. Perdarahan pasca haid diberikan estrogen konjugasi 0,625-1,25 mg/hari atau etinil estradiol 50 ug/hari setelah hari ke 2 haid selama 7 hari¹.

Pada siklus ovulatorik bisa juga diberikan terapi dengan anti inflamasi non steroid (NSAID) untuk menghambat pembentukan asam arakhidonat menjadi prostaglandin dan mengurangi perdarahan uterus. Ada dua substansi yang dibentuk dari hasil metabolisme asam arakhidonat yaitu tromboksan A₂ (vasokonstriktor) dan prostasiklin (PGI-2) (merupakan vasodilatator yang menghambat agregasi platelet). NSAID menghambat kerja prostasiklin tanpa menekan aktivitas dari tromboksan (vasokonstriktor, memacu agregasi platelet). Anti inflamasi non steroid cukup efektif untuk mengurangi perdarahan pada PUD khususnya siklus ovulatorik³⁴.

Obat-obatan NSAID yang digunakan adalah : Asam mefenamid 3 X 500 mg; Ibuprofen 3 X 400 mg; meclofenamate sodium 3 X 100 mg; dan naproxen sodium 4 X 275 mg setelah diberikan *loading dose* 550 mg yang diberikan pada tiga hari

pertama menstruasi. NSAID bisa diberikan kombinasi dengan pil KB atau progestin³⁴.

b. Siklus anovulatorik

Pada keadaan ini tujuan pengobatan adalah : (1) menghentikan perdarahan, dan (2) mengembalikan fungsi siklus haid sampai terjadi ovulasi spontan atau sampai syarat-syarat pengobatan dengan pemicu ovulasi terpenuhi. Estrogen berguna untuk menghentikan perdarahan dan progesteron penting untuk menjaga ketahanan endometrium, sehingga terjadi perdarahan lucut (*withdrawal bleeding*). Cara ini sering disebut sebagai kuretase medisinalis¹.

Untuk menghentikan perdarahan diberikan kombinasi estrogen dan progesteron seperti pil KB jenis kombinasi. Dosis 2X1 tablet selama 2-3 hari, kemudian 1X1 tablet selama 21 hari. Selain itu dapat juga diberikan progesteron saja, yang terbaik adalah MPA 10-20 mg/hari selama 7-10 hari. Alternatif lain adalah norethindrone 5-10 mg 1-3 kali sehari^{1,6,34}.

Bila perdarahan yang terjadi benar-benar adalah disfungsi, maka dalam waktu 48-72 jam pengobatan perdarahan akan berhenti. Dalam 2-3 hari kemudian akan diikuti terjadinya perdarahan lucut untuk selama 4-6 hari¹. Preparat lain yang bisa digunakan adalah noretisteron diberikan 2-3 X 5 mg sampai 3 hari menjelang haid yang seharusnya. Jika dalam 2 hari perdarahan tidak berhenti, pikirkan kemungkinan bukan PUD, dan cari patologi lain³³.

Pengobatan hormonal dimaksudkan juga untuk mengatur siklus haid. Untuk itu diberikan progesteron (MPA 10-20 mg/hari atau didrogesteron 10-20 mg/hari) dari hari ke 16-25 siklus haid^{1,33-35}.

Secara keseluruhan, pengobatan hormonal berlangsung selama 3 siklus haid. Bila tidak timbul ovulasi perlu diberikan tambahan estrogen. Tetapi pada pasien infertil dapat langsung diberikan pemicu ovulasi seperti klomifen sitrat atau epimestrol¹.

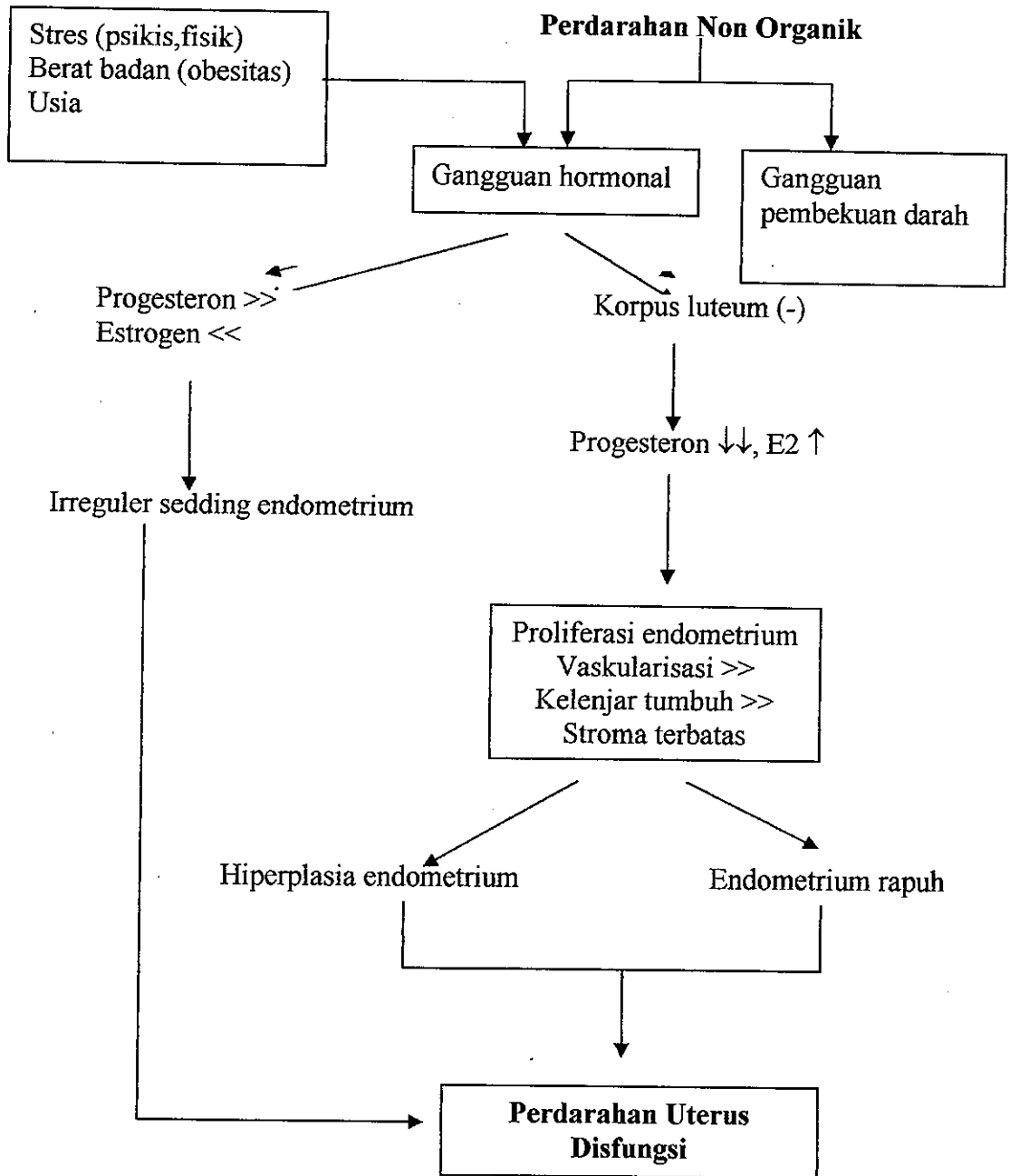
c. PUD berat

Pada keadaan ini pasien perlu dirawat di rumah sakit untuk memperbaiki keadaan umum dan perlu diberi transfusi jika Hb < 8gr%. Sebagai obat pilihan adalah preparat estrogen dosis tinggi, diberikan estrogen konjugasi 25 mg iv, dapat diulang tiap 3-4 jam, maksimal 4 kali suntikan. Brenner dkk. merekomendasikan pemberian estrogen konjugasi ini diulang 2-4 jam dalam waktu 24 jam. Pada umumnya perdarahan berhenti setelah 24 jam pemberian terapi. Tetapi pada akhir-akhir ini sediaan preparat obat tersebut sudah sulit didapat. Kemudian dilanjutkan dengan pemberian estrogen tablet 10 mg/hari selama 21-25 hari, dan progesteron tablet (MPA) 10 mg/hari yang diberikan secara konkomitan pada 7-10 hari terakhir. Dapat juga diberikan progesteron (DMPA atau etinodiol diasetat) 100 mg iv^{1,6,27,34-36}.

2.7.2 Pengobatan Operatif

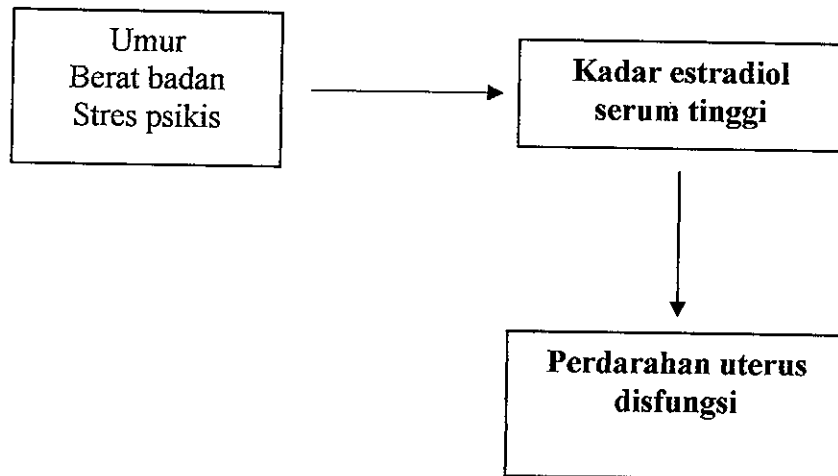
Tindakan kuretase bukan merupakan pilihan utama dalam penatalaksanaan PUD, karena tindakan ini menyelesaikan proses pada organ sasaran tanpa melihat dasar patofisiologinya. Pada usia perimenopause tindakan kuretase sebaiknya dilakukan selain untuk keperluan diagnostik juga untuk terapi. Beberapa penulis menyarankan untuk dilakukan kuretase endometrium pada usia > 40 tahun, namun penulis lain menganjurkan untuk dilakukan kuretase pada usia \geq 35 tahun. Perdarahan uterus abnormal pada usia perimenopause harus diwaspadai kemungkinan adanya keganasan. Histerektomi hanya dilakukan atas indikasi kegagalan kuretase terapeutik maupun ditemukan adanya keganasan^{1,6,26,33-35}. Sebagai alternatif sebelum memutuskan histerektomi adalah dengan melakukan ablasi endometrium, yaitu suatu tindakan melepas dan mengeluarkan seluruh jaringan endometrium dari kavum uteri dengan cara reseksi histeroskopi memakai diatermi elektrik dengan metoda bola berputar atau kawat pengait setengah lingkaran. Keuntungan dan kelebihan cara ini adalah penyembuhan lebih cepat dibandingkan dengan histerektomi serta miometrium (korpus uteri) dan serviks masih utuh³⁷.

KERANGKA TEORI



KERANGKA KONSEP

Pemeriksaan hormonal pada penelitian ini adalah estradiol serum, karena kadar estradiol yang tinggi akan dapat merangsang proliferasi endometrium yang terus menerus dan bisa mengakibatkan hiperplasia endometrium yang pada akhirnya dapat menimbulkan perdarahan uterus disfungsi.



BAB III.
HIPOTESIS

Kadar estradiol serum wanita usia reproduksi dengan perdarahan uterus disfungsi lebih tinggi dibanding wanita normal (tanpa perdarahan uterus disfungsi).

BAB IV.

METODOLOGI PENELITIAN

4.1 Rancangan penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah studi potong lintang (*cross sectional study*)

4.2 Tempat penelitian

- a. Penelitian ini dilaksanakan di Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RS. Dr. Kariadi Semarang, Sub Bagian Fertilitas, Endokrinologi dan Reproduksi manusia (Klinik FER).
- b. Laboratorium GAKI Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

4.3 Waktu penelitian

Penelitian dilaksanakan mulai bulan April 2003 sampai Agustus 2003.

4.4 Subyek penelitian

Subyek penelitian adalah wanita usia reproduksi (19 – 39 tahun) dengan perdarahan uterus disfungsi yang berobat ke Klinik FER RS. Dr. Kariadi Semarang dan wanita usia reproduksi tanpa perdarahan uterus disfungsi (siklus menstruasi normal).

4.4.1 Syarat penerimaan sampel

Perdarahan uterus disfungsi :

- a. Wanita usia reproduksi (19 – 39 tahun).
- b. Sudah menikah
- c. Bersedia mengikuti prosedur penelitian dengan menandatangani surat persetujuan penelitian.

Tanpa perdarahan uterus disfungsi :

- Wanita usia reproduksi (19-39 tahun)

4.4.2 Syarat penolakan sampel

Perdarahan uterus disfungsi :

Peserta/akseptor KB hormonal (suntik, pil dan susuk) tiga bulan terakhir serta akseptor KB IUD atau sedang menggunakan obat-obatan hormonal.

4.5 Besar Sampel

Penentuan besar sampel diperhitungkan secara statistik dengan memperhatikan proporsi PUD pada kasus ginekologi, ditentukan dengan rumus :

$$n = \frac{Z\alpha^2PQ}{d^2}$$

n = besar sampel

Z α = tingkat signifikansi 1,96

P = proporsi PUD dan kasus ginekologi sebesar 10%

α = *level of significancy*

Q = 1 – P

d = selisih antara proporsi PUD dari kasus ginekologi dengan perkiraan nilai penelitian sebesar 10% - 15%

Dari perhitungan tersebut didapatkan $n = 20,45$ dibulatkan 20 sampel, sehingga total sampel keseluruhan : **40 sampel**.

4.6 Metode Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan sistem *non random sampling*, yaitu setiap sampel yang memenuhi kriteria inklusi diikutkan dalam penelitian dengan mendapat penjelasan terlebih dahulu mengenai tujuan, manfaat dan prosedur penelitian serta menandatangani persetujuan mengikuti penelitian.

- a. Sampel darah diambil pada dua populasi pada saat fase siklus haid yang sama, kemudian dikirim ke Laboratorium GAKI FK UNDIP.
- b. Prosedur pemeriksaan kadar estradiol serum :
- c. Bahan : serum diperoleh dari darah yang diambil dari vena mediana cubiti sebanyak 3 cc, dipisahkan secara pemusingan.

Alat/instrumen :

- 1) Tabung (botol) dan jarum disposibel.
- 2) Kapas dan alkohol 96%
- 3) Pembendung/torniquet yang mudah dilepas.
- 4) Tabung pemeriksaan.
- 5) *Sentrifuge*
- 6) Label nama/identitas penderita.

7) Spektrofotometer, RIA, *Automatic Chemistry Analyzer* (Hitachi 7050).

- Prinsip pemeriksaan kadar estradiol serum :

Tabung yang sudah diberi *antibody coated*, kemudian estradiol yang berlabel I^{125} sebagai reagen yang berkompetitif dengan estradiol serum sampel. Hasil terukur adalah estradiol I^{125} (dan hasilnya akan berbanding terbalik), dinyatakan dalam pg/ml.

4.7 Variabel penelitian

- Variabel bebas adalah kadar estradiol serum.
- Variabel tergantung adalah wanita usia reproduksi dengan perdarahan uterus disfungsi dan tanpa perdarahan uterus disfungsi.
- Variabel pengganggu adalah usia, berat badan (obesitas), gangguan psikis.

Variabel	Karakteristik	Satuan	Cara pengukuran	Skala pengukuran
Bebas	Kadar estradiol serum	pg/ml	Periksa serum darah	Rasio
Tergantung	PUD dan NON PUD	Ya/tidak	Anamnesis, pem. (fisik, gin., lab)	Nominal
Pengganggu	Umur BB Stres psikis	Tahun Kg Ya/tidak	Tanggal lahir Timbang Wawancara	Interval Rasio Nominal

4.2 Analisis Data

Data dianalisis secara deskriptif-analitik. Perhitungan statistik dan pengujian hipotesis dilakukan dengan program SPSS ver.10.0 for Windows, 1999. Pengujian dan perhitungan statistik dipertimbangkan berdasarkan jenis data.

jenis data	Uji distribusi		Jenis analisis
Nominal -Nominal	-	-	X^2 , Uji Fisher
Ordinal-Ordinal	-	-	Korelasi <i>Spearman</i>
Interval-Interval	Normal	Parametrik	Korelasi <i>Pearson</i> atau regresi
	Tidak normal	Non Parametrik	Korelasi <i>Spearman</i>
Interval-Nominal atau	Normal	Parametrik	<i>t test</i>
Interval-Ordinal	Tidak normal	Non Parametrik	<i>Wilcoxon/MannWhitney U test</i> <i>Kruskal Wallis</i>

Pengujian normalitas data interval adalah dengan menggunakan uji *Kolmogorov Smirnov Z* atau dengan menggunakan *indeks Kurtosis* dan indeks *Skewness*.

Data interval yang berdistribusi normal adalah umur dan usia menars sedangkan kadar estradiol serum merupakan data dengan distribusi tidak normal. Dengan demikian perhitungan statistik mengenai kadar E2 dan karakteristik dengan data nominal/ordinal menggunakan uji non parametrik.

4.9 Proses penelitian

- a. Wanita usia 19-39 tahun dengan perdarahan uterus abnormal dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, ginekologi dan laboratorium sederhana.
- b. Bila dalam anamnesis dan pemeriksaan tidak ditemukan kelainan, maka untuk sementara pasien didiagnosis sebagai PUD, kemudian diambil sampel darah sebelum diberikan terapi.
- c. Pada jadwal yang telah ditentukan, pasien-pasien yang didiagnosis sementara sebagai PUD dilakukan pemeriksaan histeroskopi untuk memastikan ada tidaknya kelainan organik pada uterus. Bila ditemukan kelainan organik, maka diagnosis PUD digugurkan.
- d. Pemeriksaan histeroskopi dilakukan di R. VK plus bagian Obstetri dan Ginekologi RS. Dr. Kariadi Semarang. Pemeriksaan dengan memperhatikan syarat, indikasi dan kontra indikasi. Histeroskopi yang digunakan adalah jenis histeroskopi panoramik.
- e. Alat dan instrumen yang digunakan :
 - *Hysteroscope*
 - Sumber cahaya (*light source*)
 - TV monitor 21 Inchi merek SONY
 - Video recorder merek SONY
 - *Printer*
 - *Video cassette* (VHS) merek Panasonic

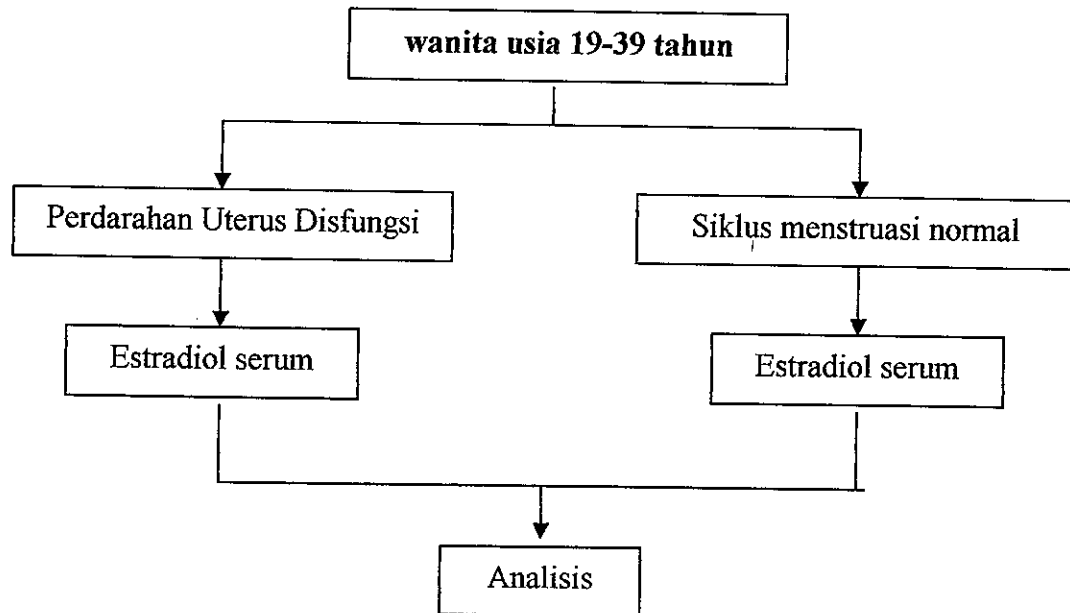
- Selang 2 buah
- Infus Na Cl 0,9%
- Spekulum sims
- Sondase uterus
- *Bougie* no 6, 7, 8.
- Tenakulum
- Doek steril
- Baju pasien
- Betadine
- Profenide supp.

f. Cara melakukan pemeriksaan histeroskopi :

- Wanita yang memenuhi kriteria diberi penjelasan terlebih dahulu mengenai tujuan, manfaat dan prosedur pemeriksaan serta menandatangani persetujuan mengikuti penelitian/pemeriksaan yang juga disetujui oleh suami.
- Setengah jam sebelum dilakukan pemeriksaan, pasien diberikan analgetika supp. (profenid^R) satu tablet untuk mengurangi rasa sakit.
- Penderita tidur litotomi di meja ginekologi.
- Asepsis dan antisepsis daerah vulva dan sekitar dengan povidone iodine 10%.
- Pasang doek steril kecuali daerah tindakan.
- Pasang spekulum sims posterior dan anterior.
- Asepsis daerah porsio dan vagina dengan povidone iodine 10%.

- Jepit porsio dengan tenakulum, lepas spekulum anterior.
- Sondage kavum uteri.
- Alat histeroskop dimasukkan melalui kanalis servikalis masuk ke dalam kavum uteri, diikuti dengan distensi menggunakan cairan Na Cl 0,9% melalui selang yang dimasukkan ke bagian pangkal dari histeroskop. Kemudian bagian-bagian anatomi dari organ endometrium/kavum uteri dapat dilihat dengan jelas melalui monitor televisi. Keadaan-keadaan yang dapat dilihat pada pemeriksaan histeroskopi antara lain adalah hiperplasia endometrium, sinekia intra uterine, varises, polip, mioma sub mukosum dll.
- Gambar-gambar yang terlihat pada monitor televisi direkam ke dalam kaset video dan sebagian gambar dicetak menggunakan printer.
- Setelah pemeriksaan selesai, diberikan antibiotika profilaksis dan analgetika, kemudian penderita diberi penjelasan tentang hasil dari pemeriksaan yang dilakukan tersebut.
- Pasien diberikan pengobatan sesuai dengan diagnosis yang telah ditegakkan, dan berikutnya kontrol di klinik FER RSDK.
- Disarankan untuk segera datang ke RSDK atau langsung menghubungi peneliti lewat telepon jika dirasakan ada keluhan sehubungan dengan dilakukan pemeriksaan histeroskopi.

4.10 Alur penelitian



4.11 Definisi operasional

- a. Perdarahan uterus disfungsi adalah perdarahan uterus abnormal dari uterus (jumlah, frekuensi, lamanya) yang terjadi baik di dalam maupun di luar siklus haid, tanpa disertai adanya kelainan organik, anatomik dan merupakan gejala klinis yang semata-mata karena gangguan fungsional mekanisme kerja poros hipotalamus-hipofisis dan ovarium.
- b. Diagnosis PUD ditentukan setelah menyingkirkan kelainan organik dengan cara anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan ginekologi, pemeriksaan laboratorium sederhana (darah rutin, tes gravindeks), USG atas indikasi dan histeroskopi.

- c. Menoragia adalah perdarahan haid yang berlangsung lama (lebih dari 6 hari) dan banyak dengan interval yang masih teratur.
- d. Metroragia adalah perdarahan pervaginam yang lama dan banyak dengan siklus yang tidak teratur.
- e. Polimenorea adalah perdarahan haid yang sering dengan siklus kurang dari 21 hari.
- f. Oligomenorea adalah perdarahan haid yang terlalu jarang dengan siklus lebih dari 35 hari.
- g. *Menarche* adalah haid pertama kali pada seorang wanita.
- h. Usia reproduksi adalah usia antara 19 – 39 tahun (menurut *American College of Obstetricians and Gynecologists, 2000*).
- i. Usia saat ini adalah bilangan yang menyatakan berapa kali responden berulang tahun.
- j. Diagnosis siklus haid yang berovulasi adalah dengan mengetahui lama dan panjang siklus haid serta gejala yang timbul menjelang haid. Siklus haid yang teratur dan lama haid yang sama, kadang disertai nyeri perut bawah kiri atau kanan pada pertengahan siklus haid. Juga bisa disertai keputihan atau perdarahan sedikit, ketegangan jiwa dan nyeri payudara pra haid.
- k. Diagnosis siklus haid yang anovulasi adalah dengan mengetahui lama dan panjang siklus haid serta gejala yang timbul menjelang haid. Siklus haid yang

tidak teratur, dengan lama haid yang tidak sama, serta tidak disertai gejala-gejala/sindrome pra haid, merupakan petanda dari siklus anovulasi.

l. Indeks masa tubuh (IMT) adalah berat badan (dalam kg) dibagi tinggi badan pangkat dua (dalam meter), dengan kategori menurut WHO sebagai berikut³⁸ :

- Kurus (*underweight*) : IMT < 18,5
- Normal : IMT 18,5 – 24,9
- Gemuk (*Overweight*) : IMT 25 – 29,9
- Obesitas (*Obesity*) : IMT ≥ 30

m. Kadar estradiol adalah nilai atau kadar estradiol yang diambil dari darah vena subyek yang dianalisis dengan prosedur RIA (*Radioimmunoassay*), dengan patokan harga normal yang ditentukan oleh perusahaan pembuat reagen test (*Diagnostic Products Corporation*), sebagai berikut³⁹ :

Nilai rujukan Kadar E2 (pg/ml)	Keterangan
10 – 50	Fase proliferasi - 12
60 – 200	- 4
120 – 375	Pertengahan siklus - 1
50 – 155	Fase sekresi (luteal) + 1
60 – 260	+ 6
15 - 115	+ 12

n. Psikopatologi adalah suatu keadaan kelainan psikis berupa depresi yang dinilai berdasarkan “*Hamilton Psychiatry Rating Scale For Depression*” (Skala Nilai Depresi dari Hamilton), yang dilakukan dengan wawancara.

- Skor 10-13 : Depresi ringan
- Skor 13-17 : Depresi sedang
- Skor > 17 : Depresi berat

- o. Gambaran histeroskopi adalah hasil visualisasi dari pemeriksaan histeroskopi terhadap pasien-pasien dengan perdarahan uterus abnormal. Gambaran kemudian dibuat skor berdasarkan kelainan yang didapat, yaitu :

Skor 1 : Normal.

Skor 2 : Atrofi endometrium

Skor 3 : Hiperplasia fokal.

Skor 4 : Hiperplasia endometrium homogen

Skor 5 : Hiperplasia endometrium dan sinekia intra uterine

Skor 6 : Polip endometrium atau mioma uteri submukosum

4.12 Etika Penelitian

- a. Semua subyek pada penelitian ini memberikan persetujuan tertulis yang menyatakan kesediaannya untuk mengikuti penelitian.
- b. Semua subyek penelitian dirahasiakan identitasnya.
- c. Penelitian ini tidak merugikan dan membahayakan jiwa pasien.
- d. Biaya yang berhubungan dengan penelitian ini ditanggung oleh peneliti.
- e. Jika terdapat komplikasi dari pengambilan darah dan pemeriksaan histeroskopi ditanggung oleh peneliti.
- f. Mendapat persetujuan dari Ketua Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP – RSDK dan Direktur RSDK Semarang.

BAB V.

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

5.1 HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini dilibatkan 69 wanita usia reproduksi. Tetapi yang memenuhi kriteria untuk diikuti dalam penelitian adalah sebanyak 60 sampel yang terbagi menjadi 20 wanita usia reproduksi dengan perdarahan uterus disfungsi jenis anovulatorik dan 40 wanita usia reproduksi tanpa perdarahan uterus disfungsi (menstruasi normal).

5.1.1 Karakteristik Subyek

Pada tabel 1 tampak karakteristik wanita usia reproduksi dengan dan tanpa PUD mengenai usia *menarche* adalah sama, kelompok PUD adalah 13,10 (0,85) tahun sedangkan kelompok non PUD 12,75 (0,87) tahun ($p = 0,107$). Habitus pada kedua kelompok juga sama ($p = 0,809$). Perbedaan terdapat dalam usia, status perkawinan, pendidikan, pekerjaan dan paritas ($p < 0,001$). Rerata usia pada kelompok PUD 30,10 (5,95) tahun dan kelompok non PUD 24,71 (4,12) tahun, ($p < 0,001$). Pada status pendidikan ($p < 0,001$), status pekerjaan ($p < 0,01$) dan paritas ($p < 0,01$).

Tabel 1. Karakteristik wanita usia reproduksi dengan dan tanpa PUD

Karakteristik	Wanita usia reproduksi		Statistik	p
	PUD (n=20)	Tanpa PUD (n=40)		
Usia (th)	30,10 (5,95)	24,71 (4,12)	$t = 9,19$	< 0,001
Usia <i>menarche</i> (th)	13,10 (0,85)	12,75 (0,87)	$t = 1,64$	0,107
Habitus				
- Gemuk	6	6	$F = 0,639$	0,809
- Normal	10	28		
- Kurus	4	6		
Pendidikan				
- SD	9	0	$Z = -6,468$	< 0,001
- SLTP	2	0		
- SLTA	5	0		
- PT	4	40		
Pekerjaan				
- Ibu Rumah Tangga	9	0	$X^2 = 48,261$	< 0,001
- Swasta	9	0		
- PNS	2	3		
- Lain-lain (mahasiswa)	0	37		
Paritas				
- Nullipara	8	35	$Z = -3,608$	< 0,001
- Primipara	8	2		
- Multipara	4	3		

$t = t$ test, $X^2 =$ chi square test

$F =$ Uji Kolmogorov Smirnov

$Z =$ Mann-Whitney U test

5.1.2 Kadar estradiol serum

Pada tabel 2 rerata kadar estradiol serum pada seluruh subyek 73,86 (84,62) pg/ml. Sedangkan rerata kadar estradiol serum pada kelompok PUD 82,94 (126,87) pg/ml. Dan rerata kadar estradiol serum pada kelompok non PUD adalah 69,33 (54,11) pg/ml. Kadar estradiol pada wanita usia reproduksi dengan dan tanpa PUD menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ($p = 0,355$), kadar estradiol serum pada kedua kelompok sama.

Tabel 2. Kadar estradiol serum pada wanita usia reproduksi dengan dan tanpa PUD

	Kadar estradiol serum R (SB) pg/ml	Statistik	<i>p</i>
PUD	82,94 (126,87)	$Z = - 0,925$	0,355
Tanpa PUD	69,33 (54,11)		
Total	73,86 (84,62)		

Z = Mann Whitney U test

5.1.3 Hubungan karakteristik dengan kadar estradiol serum

Pada tabel 3 memperlihatkan bahwa terdapat perbedaan dalam hal umur, usia *menarche*, habitus, status perkawinan, pendidikan, pekerjaan maupun paritas, namun meskipun ada perbedaan karakteristik kadar estradiol serum sama.

UPT-PUSTAK-UNDIP

Tabel 3. Hubungan karakteristik dengan kadar estradiol serum

Karakteristik	R (SB)	n (%)	Kadar estradiol serum R (SB) pg/ml	Statistik	p
Umur (th)	26,75 (5,71)		73,86 (84,62)	$rs = -0,127$	0,334
Usia menarche (th)	12,86 (0,87)		73,86 (84,62)	$rs = -107$	0,417
Habitus					
- Gemuk		11 (18%)	86,57 (167,46)	$F = 0,061$	0,941
- Normal		40 (66%)	76,28 (67,62)		
- Kurus		9 (15%)	74,65 (50,24)		
- Gemuk		11 (18%)	86,57 (167,46)	$t = 0,206$	0,728
- Tidak gemuk		49 (82%)	75,98 (64,31)		
- Nomal		40 (66%)	76,28 (67,62)	$t = -0,198$	0,844
- Tidak normal		20 (33%)	81,21 (125,93)		
Status pernikahan					
- Menikah		27 (45%)	79,54 (112,51)	$Z = -0,617$	0,537
- Tidak menikah		33 (55%)	69,22 (53,54)		
Pendidikan					
- SD		9 (15%)	98,64 (184,6)	$X^2 = 2,10$	0,552
- SLTP		2 (3%)	104,4 (82,87)		
- SLTA		5 (8%)	55,38 (19,53)		
- PT		44 (73%)	66,85 (53,03)		
Pekerjaan					
- Ibu Rumah Tangga		9 (15%)	72,88 (60,71)	$X^2 = 3,91$	0,271
- Swasta		9 (15%)	103,81 (182,46)		
- PNS		5 (8%)	37,92 (7,71)		
- Mahasiswa		37 (61%)	70,98 (55,55)		
Paritas					
- Nullipara		43 (71%)	76,10 (93,98)	$X^2 = 1,45$	0,228
- Primipara		10 (16%)	85,71 (64,80)		
- Multipara		7 (11%)	48,86 (51,06)		

$R = \text{Rerata}$, $SB = \text{Simpang Baku}$

$rs = \text{Uji korelasi Spearman}$, $Z = \text{Mann Whitney U test}$, $X^2 = \text{Kruskal-Wallis test}$

$F = \text{Anova}$

$t = \text{uji t}$

5.1.4 Pemeriksaan estradiol serum pada wanita usia reproduksi dengan PUD

Pada tabel 4 diperlihatkan kadar hormon estradiol serum pada wanita usia reproduksi dengan dan tanpa PUD. Pada kelompok PUD diperoleh hasil enam orang dengan kadar rendah, 10 orang berkadar normal, dan empat orang dengan kadar tinggi. Sedangkan pada kelompok non PUD, 12 orang berkadar rendah, 26 orang dengan kadar normal dan hanya dua orang berkadar tinggi.

Tabel 4. Pemeriksaan hormon estradiol serum wanita dengan dan tanpa PUD

Kelompok	Kadar Estradiol serum					
	Rendah (n)	R (SB) pg/ml	Normal (n)	R (SB) pg/ml	Tinggi (n)	R (SB) pg/ml
PUD	6	37,8 (15,05)	10	43,63 (18,25)	4	248,9 (233,45)
NON PUD	12	43,86 (7,08)	26	105,79 (106,52)	2	200,6 (8,49)

R = Rerata, SB = Simpang Baku

Nilai rerata dihitung berdasarkan DPC (*Diagnostic Procedure Corporation*)

5.1.5 Kadar estradiol serum berdasarkan pada siklus haid

Kadar estradiol serum pada siklus haid dapat dilihat pada tabel 5, yang dibagi menjadi tiga bagian yaitu : siklus hari ke 2-10, hari ke 13-17 dan hari ke 28-35. Pada kelompok PUD terdapat enam kasus yang diambil darahnya pada hari ke 2-10 dengan rerata kadar E2 132 (224,42) pg/ml, empat kasus pada siklus hari ke 13-17 dengan rerata kadar E2 38,72 (14,65) pg/ml, dan 10 kasus diambil pada siklus hari ke 28-35 dengan rerata kadar E2 85,06 (57,05) pg/ml.

Tabel 5. Kadar estradiol berdasarkan siklus haid

KELOMPOK	SIKLUS HAID					
	Hari ke 2 - 10		Hari ke 13 - 17		Hari ke 28 - 35	
	n	Kadar E2 R (SB)	n	Kadar E2 R (SB)	n	Kadar E2 R (SB)
PUD	6	132 (224,42)	4	38,72 (14,65)	10	71,18 (57,43)
NON PUD	12	31,78 (11,94)	8	86,35 (61,64)	20	85,06 (57,05)

R = Rerata, SB = Simpang baku

5.1.6 Keluhan utama yang timbul pada wanita usia reproduksi dengan PUD

Pada tabel 6 ada empat jenis keluhan utama yang timbul pada kelompok PUD. Keluhan terbanyak adalah menoragia. Kadar estradiol pada menoragia cenderung lebih tinggi dibanding kelompok bukan menoragia ($p = 0,06$).

Tabel 6. Sebaran keluhan utama pada wanita usia reproduksi dengan PUD

Jenis keluhan	n	Kadar estradiol R (SB) pg/ml	Statistik	<i>p</i>
Menoragia	7	155,68 (202,05)	$t = 2,031$	0,06
Metroragia	6	47,57 (24,63)		
Polimenorea	2	35,75 (7,42)		
Oligomenorea	5	82,93 (126,86)		
Total	20			

R = Rerata, SB = Simpang Baku t = uji t

5.1.7 Hubungan antara wanita usia reproduksi dengan PUD dan infertilitas

Pada tabel 7 dijelaskan mengenai wanita kelompok PUD dan kejadian infertilitas serta hubungannya dengan kadar estradiol serum. Status fertilitas normal sejumlah 13 sampel dengan rerata kadar estradiol serum 64,31 (54,27) pg/ml. Didapatkan tujuh kasus infertilitas dengan rerata kadar estradiol 121,40 (206,66) pg/ml. Tidak terdapat

perbedaan yang bermakna antara kadar estradiol serum pada kelompok fertilitas normal dan infertilitas ($p = 0,333$). Kadar estradiol serum pada kelompok infertil dan kelompok fertilitas normal adalah sama.

Tabel 7. Status fertilitas pada kelompok PUD hubungannya dengan estradiol

Status Fertilitas	n	Kadar estradiol serum R (SB) pg/ml	Statistik	p
Normal (fertil)	13	64,31 (54,27)	$t = -0,995$	0,333
Infertil				
Infertilitas primer 1 tahun	3	49,53 (10,33)		
Infertilitas primer > 1 tahun	3	170,07 (279,69)		
Infertilitas skunder 5 tahun	1	58,1		
Jumlah	20			

R = Rerata, SB = Simpang baku, t = Uji t

5.1.8 Gambaran histopatologi hasil dilatasi dan kuretase

Pada tabel 8 memperlihatkan gambaran histopatologi hasil kuretase endometrium yang dilakukan atas indikasi PUD berat. Tiga kasus yang dilakukan kuretase diperoleh gambaran hiperplasia glandularis sistika. Kadar estradiol pada kelompok yang dilakukan kuretase dan tanpa kuretase adalah sama ($p = 0,849$).

Tabel 8. Gambaran histopatologi endometrium

Gambaran Patologi Anatomi	n	Kadar estradiol serum R (SB) pg/ml	Statistik	p
Hiperplasia glandularis sistika	3	96,33 (76,13)	$t = -0,193$	0,849
Tidak diperiksa	17	80,57 (135,46)		
Total	20			

R = Rerata, SB = Simpang baku t = Uji t

5.1.9 Gambaran histeroskopi pada kasus perdarahan uterus abnormal

Dilakukan pemeriksaan histeroskopi terhadap 22 wanita usia reproduksi dengan perdarahan uterus abnormal. Didapatkan kelainan organik pada 2 wanita yaitu masing-masing dengan satu polip endometrium dan satu mioma uteri submukosum. Terdapat sembilan kasus normal, dua kasus atrofi endometrium, delapan orang dengan hiperplasia fokal dan satu orang ditemukan hiperplasia endometrium disertai sinekia intra uterine.

Tabel 9. Gambaran histeroskopi pada kasus perdarahan uterus abnormal

Skor	n
1	9
2	2
3	8
4	-
5	1
6	2
Jumlah	22

***Keterangan :**

Skor 1 = normal

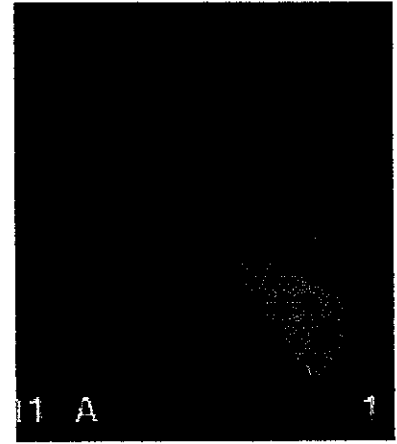
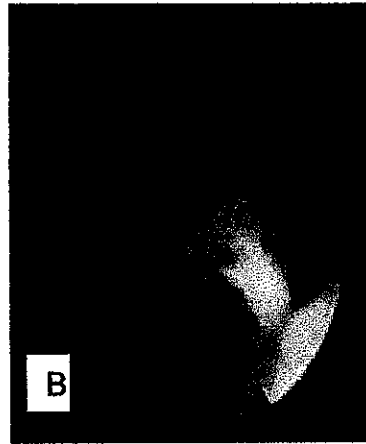
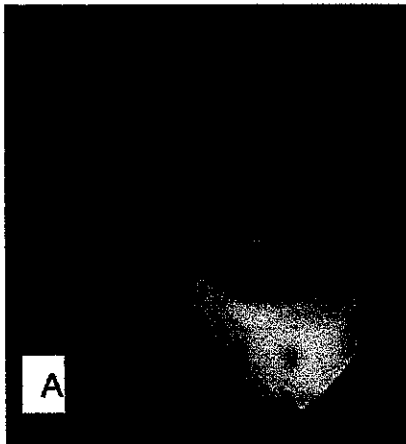
Skor 2 = atrofi endometrium

Skor 3 = hiperplasia fokal

Skor 4 = hiperplasi endometrium homogen

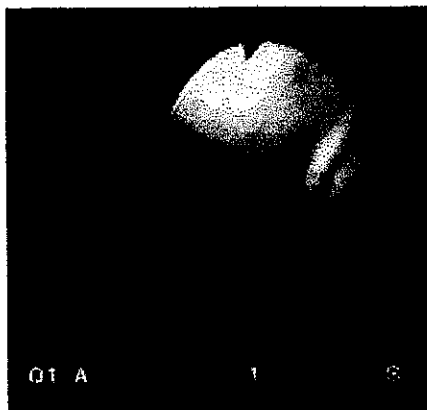
Skor 5 = hiperplasia endometrium dan sinekia intra uterine

Skor 6 = polip endometrium atau mioma uteri submukosum

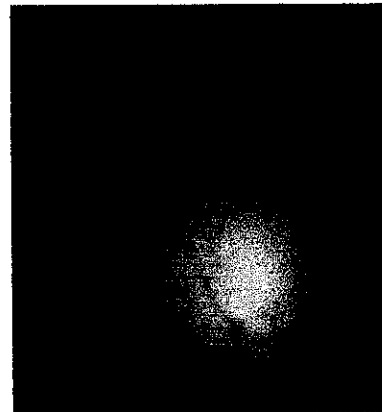


Gambar 2. Wanita usia 36 th, PUD (Menoragia) dengan sinekia intra uterine (A , B) disertai hiperplasia endometrium (Gb. 3)

Gambar 3. Hiperplasia endometrium



Gambar 4. Wanita dengan perdarahan uterus abnormal ditemukan polip endometrium



Gambar 5. Wanita usia 30 tahun dengan perdarahan uterus abnormal ditemukan mioma submukosum.

5.2 PEMBAHASAN

Sebanyak 60 sampel terkumpul dalam penelitian ini dan dari 20 kasus PUD yang dilakukan penelitian, terdapat perbedaan karakteristik mengenai usia, status pendidikan, pekerjaan dan paritas. Terdapat perbedaan karakteristik pendidikan, pekerjaan dan paritas oleh karena pada kelompok PUD disyaratkan sudah menikah sebab akan dilakukan pemeriksaan histeroskopi, sedangkan pada kelompok non PUD tidak disyaratkan sudah menikah (tidak dilakukan pemeriksaan histeroskopi). Pada kelompok non PUD kebanyakan diambil dari mahasiswa kedokteran dan sebagian residen Obsgin. Meskipun terdapat perbedaan dalam umur, pendidikan, pekerjaan dan paritas namun mempunyai kadar estradiol yang sama.

Pada penelitian ini kadar estradiol wanita kelompok PUD dan tanpa PUD adalah sama. Pada wanita usia reproduksi didapatkan rerata kadar estradiol 73,86 (84,62) pg/ml dengan kadar terendah 18,7 pg/ml dan tertinggi 589,4 pg/ml. Rerata kadar estradiol pada kelompok PUD 82,94 (126,87) pg/ml dengan kadar terendah 18,7 pg/ml dan tertinggi 589,4 pg/ml. Sedangkan rerata kadar estradiol kelompok non PUD adalah 69,33 (54,11) pg/ml dengan kadar terendah 18,9 pg/ml dan tertinggi 202,4 pg/ml.

Pada penelitian ini kadar estradiol pada kelompok PUD dengan kelompok tanpa PUD adalah sama yang mungkin dapat disebabkan oleh *saat/timing* pengambilan sampel darah. Sebagian besar pasien datang ke rumah sakit setelah mengeluh perdarahannya lebih dari satu minggu bahkan sampai dua bulan, sehingga

kadar estradiol saat pengambilan darah turun atau bahkan normal. Mungkin juga karena pengambilan sampel darah sewaktu pertengahan siklus, pada siklus haid yang ovulatorik dua hari menjelang ovulasi kadar estradiol meningkat mencapai 150-400 pg/ml, untuk memberikan umpan balik positif terhadap LH. Pada siklus haid jenis anovulatorik hal ini tidak terjadi.

Dari pemeriksaan kadar estradiol serum pada kelompok PUD diperoleh hasil enam orang berkadar rendah dengan rerata 37,8 (15,05) pg/ml, 10 orang kadar normal dengan rerata 43,63 (18,25) pg/ml, dan empat orang mempunyai kadar estradiol tinggi dengan rerata 248,9 (233,45) pg/ml. Sedangkan pada kelompok non PUD, 12 orang berkadar rendah 43,86 (7,4) pg/ml, 26 orang normal 105,79 (106,52) pg/ml, dan hanya dua orang berkadar tinggi 200,6 (8,49) pg/ml. Tidak jauh berbeda dengan penelitian di FKUI/RSCM, dari 27 kasus PUD yang dilakukan pemeriksaan estradiol didapatkan enam kasus berkadar rendah dengan rerata 24,3 (7,4) pg/ml, 12 kasus berkadar normal dengan rerata 54,6 (10,4) pg/ml, serta sembilan kasus berkadar tinggi dengan rerata 224,4 (93,1) pg/ml, namun metode pemeriksaan estradiol yang dilakukan di FKUI-RSCM tidak disebutkan.

Terlihat penderita datang dengan keluhan utama terbanyak adalah menoragia sebanyak tujuh kasus. Kadar estradiol pada menoragia cenderung lebih tinggi dibanding bukan menoragia ($p = 0,06$). Jika dibandingkan dengan penelitian secara retrospektif di FKUI/RSCM tahun 1995 tentang PUD dari 133 kasus didapatkan keluhan utama terbanyak adalah menoragia 61 orang (45,9%), disusul metroragia 50

orang (37,6%)¹¹. Sedangkan penelitian yang sama di FK UNDIP/RSDK tahun 2000 tentang PUD, dari 98 kasus ditemukan keluhan utama terbanyak juga menorrhagia yaitu sejumlah 46 kasus (46,9%), kemudian polimenorea 22 kasus (22,4%) disusul metroragia 14 kasus (14,3%)¹³.

Pada penelitian ini diperoleh data bahwa ada tujuh kasus dengan infertilitas (tiga kasus infertilitas primer 1 tahun, tiga kasus infertilitas primer > 1 tahun dan satu kasus infertilitas sekunder 5 tahun). Kadar estradiol pada kelompok fertilitas normal dan infertil adalah sama. Penyebab dari infertilitas tidak diketahui dengan pasti karena tidak dilakukan pemeriksaan secara lengkap. Mungkin disebabkan karena siklus menstruasi yang anovulatorik dan adanya satu kasus dengan kelainan uterus berupa sinekia intra uterine.

Dalam kepustakaan disebutkan tidak jarang pasien dengan perdarahan uterus disfungsi datang ke rumah sakit dalam keadaan gawat darurat yang segera membutuhkan penanganan yang cepat dan tepat¹. Tercatat ada tiga kasus yang datang dengan perdarahan dan kadar hemoglobin < 8 gr% sehingga perlu mendapatkan transfusi darah dan dilakukan dilatasi dan kuretase. Dari tindakan kuretase yang dilakukan, hasil patologi anatomi menunjukkan adanya hiperplasia glandularis sistika dan didapatkan rerata kadar estradiol 96,33 (76,13) pg/ml. Dengan kadar E2 antara 45,8 pg/ml sampai 183,9 pg/ml. Kadar estradiol pada kelompok yang dilakukan kuretase dan tidak dikuretase adalah sama ($p=0,849$). Pada penelitian di FKUI/RSCM Jakarta tahun 1995, dari 133 kasus PUD terdapat 89 kasus yang dilakukan dilatasi

dan kuretase diperoleh hasil hiperplasia sistika 37 (27,8 %), hiperplasia glandularis sistika 18 (13,5 %), hiperplasia adenomatosa 15 (11,3%) dan 5 (3,8%) kasus hiperplasia simpleks. Tetapi hanya satu kasus hiperplasia yang dilakukan pemeriksaan estradiol dengan kadar 193,9 pg/ml¹¹. Sedangkan penelitian di FK UNDIP/RSDK Semarang tahun 2000, dari 98 kasus PUD ada 16 (16,3%) kasus yang dilakukan dilatasi dan kuretase. Dari tindakan tersebut, didapatkan 15 (15,3%) hiperplasia glandularis sistika dan 1 (1%) kasus gangguan proliferasi dengan usia berkisar > 40 tahun¹³. Dari seluruh kasus hiperplasia tersebut tidak satupun dilakukan pemeriksaan estradiol. Penelitian di FK UGM/RS. Dr Sardjito Yogyakarta, dari 86 kasus dengan PUD yang dilakukan dilatasi dan kuretase didapatkan 51 (59,3%) kasus dengan hiperplasia kistik dan 35 (40,7%) dengan hiperplasia adenomatosa²⁰. Hiperplasia endometrium merupakan akibat dari proliferasi endometrium yang terus menerus yang disebabkan rangsangan estrogen tanpa diimbangi oleh progesterone. Sebagian besar kasus perdarahan uterus abnormal adalah berupa hiperplasia endometrium.

Hasil pemeriksaan histeroskopi terhadap 37 pasien infertilitas oleh Cohen dan Dmowski, didapatkan 4 kasus dengan kelainan sinekia intra uterine, 20 kasus normal dan sisanya berupa polip endometrium, mioma submukosum dan kelainan bawaan. Sedangkan Hadisaputra W dkk. melakukan pemeriksaan histeroskopi kepada sejumlah 307 pasien infertilitas, didapatkan 28 (9%) kasus dengan sinekia intra uterine, 70 (22%) kasus normal dan sisanya polip endometrium, mioma

submukosum⁴⁰. Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan histeroskopi pada 22 kasus dengan perdarahan uterus abnormal dan diperoleh hasil satu kasus dengan mioma uteri submukosum dan satu polip endometrium yang dikeluarkan dari penelitian, sedangkan 20 kasus masuk kriteria penelitian. Dari tujuh kasus PUD yang disertai dengan infertilitas yang dilakukan histeroskopi didapatkan satu kasus dengan sinekia intra uterine disertai hiperplasia endometrium dengan kadar estradiol yang tinggi 598,4 pg/ml. Meskipun didapatkan kelainan uterus berupa sinekia intra uterine, kasus ini tetap dimasukkan dalam penelitian karena penyebab perdarahan uterus abnormal bukan sinekia intra uterine tetapi disebabkan hiperplasia endometrium yang juga didukung dengan pemeriksaan estradiol serum yang tinggi.

Keluhan utama terbanyak dari penelitian ini adalah menoragia, dengan kadar estradiol cenderung lebih tinggi dibanding bukan menoragia. Juga ditemukan tujuh kasus infertilitas yang etiologinya belum diketahui dengan pasti.

BAB VI.

SIMPULAN

Dari penelitian ini didapatkan hasil bahwa kadar estradiol serum wanita usia reproduksi dengan perdarahan uterus disfungsi sama dengan kadar estradiol serum kelompok tanpa perdarahan uterus disfungsi (menstruasi normal).

BAB VII.

SARAN

Perlu dilakukan penelitian observasional yang lebih luas mengenai kasus perdarahan uterus disfungsi, tidak terbatas pada usia reproduksi saja tetapi mencakup semua usia termasuk usia pasca menars dan perimenopause. Pemeriksaan hormonal dalam penelitian selanjutnya dapat lebih lengkap, selain estradiol perlu diperiksa progesteron, LH dan FSH.

Sebaiknya pada kasus wanita dengan perdarahan uterus abnormal usia 35 tahun ke atas dilakukan dilatasi dan kuretase untuk mewaspadaikan kemungkinan timbulnya keganasan, meskipun sebagian besar PUD adalah berupa hiperplasia endometrium sistika.

DAFTAR PUSTAKA

1. Baziad A, Jacob TZ, Surjana EJ. Pengobatan perdarahan uterus disfungsi. Kelompok Studi Endokrinologi Reproduksi Indonesia (KSERI). Jakarta, 1997.
2. Anwar M. Kelainan Menstruasi dan disfungsi glandula tiroidea. Workshop Dan Seminar Sehari Kelainan Menstruasi. Bag./SMF Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP/RSUP Dr.Kariadi Semarang, 2002.
3. Jacob TZ. Endokrinologi reproduksi pada wanita. Ilmu Kandungan. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. 1997: 60-6.
4. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Dysfunctional uterine bleeding. In : Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6th ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1994: 531-43.
5. Jacob TZ, Baziad A. Endokrinologi reproduksi fisiologi dan kontrasepsi. Balai Penerbit FKUI. Jakarta, 1996:1-65.
6. Dodds N, Sinert R. Dysfunctional uterine bleeding. Departement of Emergency Medicine, Floyd Medical Center <http://WWW.emedicine.com/emerg/topic155.htm>. May 4, 2001.
7. Anonymous. Management of anovulatory bleeding. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines For Obstetrician-Gynecologists. Number 14, March 2000.
8. Baziad A. Hormon seks dan fisiologi ovarium. Dalam: Kontrasepsi Hormonal. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. Jakarta, 2002.
9. As'adi AS. Penilaian penatalaksanaan perdarahan uterus disfungsi Di RSCM Jakarta. Program Studi Obstetri dan Ginekologi FKUI/RSCM. Jakarta, 1995.
10. Kamal R, Baziad A. Hubungan derajat ansietas dengan hormon prolaktin, FSH, LH dan E2 pada wanita di Rumah Tahanan Tangerang. Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUI/RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Pertemuan Ilmiah Tahunan XIII, Malang, 2002.

UPT-PUSTAK-UNDIP

11. Dhanardono D, Hidayat ST. Pengelolaan perdarahan uterus disfungsional di Klinik Fertilitas, Endokrinologi & Reproduksi RS. Dr.Kariadi Semarang Tahun 2001. Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP/RS. Dr.Kariadi Semarang, 2002.
12. Harlow BL, Wise LA, Otto MW, Soares CN, Cohen LS. Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause. *Arch Gen Psychiatry*. 2003; 60:29-36.
13. Fenster L. Psychological stress in the workplace and menstrual function. *American Journal of Epidemiology*. 1999; 149: 127-134.
14. Mumanthalar MS, O'Hara R, Taylor JL, Friedman L, Yesavage JA. Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women. *Arch Gen Psychiatry*. 2000; 57: 11157-1162.
15. Tod CA. Dysfunctional uterine bleeding, Departement of Obstetrics and Gynecology, University of Hawaii, John A. Burns School of Medicine. <http://WWW.emedicine.com/ped/topic628.html>. November 15, 2002.
16. Anklesaria B, Balamba P, Banerjee B, Bhagwat K, Bhargava A, Bhattacharya S, et al. Cycle Regulation with dydrogesterone in India women. *Obs. & Gynae. Today* 1999; 4 (9): 559-64.
17. Bernolian N, Wiropan, Amran R, Effendi KY. Prevalensi hiperplasia endometrium pada tersangka perdarahan uterus disfungsional di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNSRI/RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang. Pertemuan Ilmiah Tahunan XIII, Malang, 2002.
18. DiSaia PJ, Creasman WT. Endometrial hyperplasia/estrogen therapy, Dalam: *Clinical Gynecologic*, 6th ed., Williams & Wilkins, Baltimore, 1997: 107-33.
19. Farquhar CM, Lethaby A, Sowter M, Verry J, Baranyai J. An evaluation of risk factors for endometrial hyperplasia in premenopausal women with abnormal menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:525-9.
20. Rohati E, Pradjatmo H. Pola Abnormalitas menstruasi sebagai faktor prediktor gambaran hiperplasia endometrium. Lab. UPF Obstetri dan Ginekologi FK UGM/RS. Dr. Sardjito, Yogyakarta, KOGI Bali, 2000.

21. Baziad A, Jacob TZ, Enud EJ, Alkaff Z, (eds). Endokrinologi Ginekologi, Edisi 1, Jakarta : Kelompok Studi Endokrinologi Reproduksi Indonesia (KSERI). Jakarta, 1993: 155-65.
22. Wiknyosastro H. Fisiologi haid. Dalam : Wignyosastro H, Saifudin AB, Rachimhadhi T, eds, Ilmu Kebidanan, edisi ketiga, cetakan kelima. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo, Jakarta, 1999:45-50.
23. Darmasetiawan MS. Defek fase luteal. Dalam : Baziad A, Jacob TZ, Surjana EJ, Alkaff Z, eds, endokrinologi Ginekologi, Edisi 1. Kelompok Studi Endokrinologi Reproduksi Indonesia (KSERI), Jakarta, 1993:125-39.
24. Brenner PF. Differential diagnosis of abnormal uterine bleeding. Am J Obstet Gynecol 1996;175(3) (suppl):766-9.
25. Gill G. Dysfunctional uterine bleeding. Dalhousie University. <http://WWW.thereberries.ns.ca/Archives/DUB1.html>.
26. Adiyono W, Hardian. Profil TNF- α dan IL-8 pasca terapi dydrogesteron pasien dengan D.U.B. Workshop Dan Seminar Sehari Kelainan Menstruasi. Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi FK UNDIP/RS. Dr. Kariadi Semarang, 2002.
27. Cowan BD. Dysfunctional uterine bleeding: Clues to efficacious approaches. Dalam : Alexander NJ, d'Arcangues C, eds, Steroid Hormones and Uterine Bleeding. Washington: AAAS Publication, 1992: 9-15.
28. Hillard PA. Dysfunctional uterine bleeding. Dalam: Berek JS, Adashi EY, Hillard PA, eds, Novak's Gynecology. 12th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996:344.
29. Winarno B, Salim A, Hestiantoro A. Sonohisterografi pada perdarahan uterus. Bagian Obstetri dan Ginekologi FKUI/RS. Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Pertemuan Ilmiah Tahunan X, Ujung Pandang, 1997.
30. Baggish MS. Operative hysteroscopy, In : Thompson JD, Rock JA. Te Linde's Operative Gynecology. 8th ed. Philadelphia-New York, Lippincott-Raven, 1997:415-40.
31. Romanini C, Zupi E, Eugino S. Office hysteroscopy. In: Tulandi T, ed, Atlas of laparoscopic and hysteroscopic techniques for gynecologists. 2th ed. Toronto, WB Saunders, 1999:213-18.

32. Sugimoto O. A color atlas of hysteroscopy. Tokyo, Springer-Verlag, 1999.
33. Kadarusman Y. Quavadis: Penatalaksanaan perdarahan uterus disfungsional dengan progesteron. KOGI- XII, Jogjakarta 7 Juli 2003.
34. Saldanha EF, Tank DK, Chainani MS. Dydrogesterone in the management of dysfunctional uterine bleeding. *Int J Gynecol Obstet India*. 1997; 1 (2): 36-9.
35. Baziad A, Hestiantoro A. Perdarahan uterus disfungsional. Dalam: PROTAP Program Pendidikan Dokter Spesialis Konsultan Bidang Fertilitas, Endokrinologi, dan Reproduksi Bagian Obstetri Dan Ginekologi. Jakarta, 2000.
36. Cung CJ, Brenner PF. Management of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175(3) (3)(Suppl):766-9.
37. Hadisaputra W. Peranan ablasi endometrium dalam pengobatan PUD. KOGI-XII, Jogjakarta, 7 Juli 2003.
38. Anonymous. Preventing and managing the global epidemic of obesity. Report of the world obesity. WHO, Geneva, June, 1997.
39. Cout-A-Cout estradiol diagnostic products corporation. Los Angeles, 2002.
40. Hudono ST, Handaya, Hadisaputra W. Pemeriksaan ginekologik. Dalam: Ilmu Kandungan. Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo. Jakarta, 1997:179-180.