

Hubungan Kerapatan Reseptor Hormon Estrogen pada Wanita Perimenopause terhadap Kejadian Tipe Hiperplasia Endometrium

Indahwati D., Aloysius Suryawan, Ucke Sastrawinata

Bagian / KSM Obstetri dan Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Maranatha / RS Immanuel, Bandung

Abstrak

Hiperplasia endometrium sering terjadi pada wanita perimenopause. Perlu diteliti adakah hubungan antara Kerapatan Reseptor Hormon Estrogen pada Wanita Perimenopause terhadap Kejadian Tipe Hiperplasia Endometrium. Tujuan penelitian ini adalah mendapatkan hubungan kerapatan reseptor hormon estrogen (KRE) pada wanita perimenopause terhadap kejadian tipe hiperplasia endometrium di Bagian/KSM Obstetri dan Ginekologi RS Pendidikan Immanuel, Bandung bekerja sama dengan Bagian/KSM Patologi Anatomi RS Pendidikan Immanuel, Bandung. Penelitian ini menggunakan metode potong silang~retrospektif analitik dengan menganalisis status pasien dan melakukan pemeriksaan kerapatan reseptor hormon estrogen secara imunohistokimia pada sediaan yang telah dilakukan pemeriksaan PA dengan hasil hiperplasia endometrium tipe simpleks, kompleks dan atipik. Data dilakukan analisis statistik secara metoda Pearson Chi Square. Pada 30 sediaan yang mengalami hiperplasia endometrium dilakukan pemeriksaan kerapatan reseptor estrogen secara imunohistokimia. Didapatkan KRE mempengaruhi tipe hiperplasia endometrium pada wanita perimenopause yang bermakna secara statistik (di kelenjar Pearson Chi Square 3,6406, $p=0,3815$), (di stroma Pearson Chi Square 5,2813, $p=0,3119$), dan dibuktikan adanya keamatan hubungan berdasarkan analisis statistik ($\gamma=0,2025$) dan ($\gamma = 0,2165$). Simpulan penelitian ini t:ampak KRE mempengaruhi tipe hiperplasia endometrium yang terjadi bermakna secara statistik serta tampak adanya keamatan hubungan. Pada hiperplasia endometrium tipe simpleks didapatkan KRE rendah dan hiperplasia endometrium tipe atipik didapatkan KRE yang tinggi.

Kata kunci : Kerapatan reseptor estrogen, perimenopause, hiperplasia endometrium

Pendahuluan

Kejadian metrorrhagi ini selalu menimbulkan kecemasan pada wanita yang mengalaminya. Sekitar 10% wanita pernah mengalami metrorrhagi yang menjadi alasan untuk wanita itu

berkonsultasi dengan spesialis kandungan. Kejadian perdarahan ini dapat meningkatkan morbiditas wanita dalam bentuk anemia dengan keluhan yang mengganggu aktivitas hidup sehari-hari. Etiologi dari metrorrhagi

antara lain adalah adanya kelainan fungsional yang terkait dengan fungsi interaksi hormonal, sedangkan lainnya adalah kelainan fungsional yang dikenal sebagai perdarahan uterus disfungsi.^{1,2}

Sebagian besar perdarahan uterus disfungsi ini bersifat anovulasi yang pada dasarnya diakibatkan oleh stimulasi hormon estrogen tanpa hambatan dari progesteron. Stimulasi hormon estrogen tanpa hambatan ini menimbulkan proliferasi dan hiperplasia endometrium.^{3,4}

Latar Belakang

Hiperplasia endometrium adalah pertumbuhan yang berlebih dari kelenjar, dan stroma disertai pembentukan vaskularisasi dan infiltrasi limfosit pada endometrium. Pertumbuhan ini dapat mengenai sebagian atau seluruh lapisan endometrium.^{3,4}

Angka kejadian hiperplasia endometrium ini sangat bervariasi. Umumnya hiperplasia endometrium dikaitkan dengan perdarahan uterus disfungsi yang seringkali terjadi pada masa perimenopause, walaupun dapat terjadi pada masa reproduktif, pascamenars ataupun pascamenopause.^{5,6} Masalah hiperplasia endometrium adalah adanya kecenderungan keganasan endometrium. Kecenderungan ini akan lebih besar mengingat meningkatnya usia harapan hidup dan jumlah wanita perimenopause akibat kemajuan dalam bidang ilmu, teknologi dan pelayanan kesehatan.⁷

Pada wanita perimenopause sering terjadi siklus yang anovulatoar sehingga estrogen yang terbentuk tidak diimbangi oleh kadar progesteron dan

menyebabkan rangsangan untuk terjadinya hiperplasia endometrium.^{4,5}

Hormon estrogen tanpa hambatan pada hiperplasia endometrium ini bekerja melalui ikatan dengan reseptor estrogen yang terdapat pada endometrium. Reseptor estrogen pada endometrium bervariasi dalam kerapatan pada tiap individu wanita. Berat ringannya proliferasi serta kemungkinan terjadinya hiperplasia endometrium bergantung pada kadar estrogen dan kerapatan reseptor estrogen pada endometrium.^{5,6}

Sebagaimana kita ketahui, hiperplasia endometrium terbagi dalam 3 tipe yaitu, tipe simpleks, tipe kompleks dan tipe atipik. Beberapa penulis menyatakan kejadian keganasan endometrium yang menyertai hiperplasia endometrium tipe atipik lebih tinggi dibanding dengan tipe simpleks dan tipe kompleks. Bagaimana kerapatan reseptor estrogen pada berbagai tipe hiperplasia tersebut, apakah terdapat hubungan antara kerapatan reseptor estrogen dengan tipe hiperplasia endometrium? Hal tersebut menjadi dasar pemikiran dari penelitian ini, mengingat kemungkinan terjadinya keganasan pada hiperplasia endometrium tipe atipik.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat hubungan antara kerapatan reseptor estrogen dengan kejadian tipe hiperplasia endometrium.

Metode penelitian dilakukan secara studi potong silang (*Cross sectional study*) dengan cara membandingkan kerapatan reseptor estrogen pada ke 3 tipe hiperplasia endometrium, yaitu hiperplasia tipe simpleks, hiperplasia endometrium tipe kompleks dan hiperplasia endometrium tipe atipik. Sampel penelitian diambil dengan cara melakukan evaluasi potong beku

preparat Patologi Anatomi penderita hiperplasia endometrium ketiga tipe tersebut dengan jumlah yang sama, selanjutnya dilakukan pemeriksaan kerapatan reseptor estrogennya secara immunohistokimia.

Penelitian secara akademis diharapkan dapat mengetahui adanya hubungan kerapatan reseptor estrogen terhadap kejadian tipe hiperplasia endometrium.

Penelitian dilakukan di bagian Kebidanan dan Kandungan Rumah Sakit Immanuel, Bandung, bekerja sama dengan bagian Patologi Anatomi Rumah Sakit Immanuel Bandung untuk pemeriksaan imunohistokimia.

Bahan Penelitian

Bahan penelitian diambil dari sediaan potong beku preparat PA dengan hasil hiperplasia endometrium tipe simpleks, kompleks dan atipik. Status pasien sebagai bahan analisis karakteristik pasien dalam penelitian ini. Sediaan dilakukan pemeriksaan kerapatan reseptor estrogen secara immunohistokimia.

Sediaan dilihat di bawah mikroskop dan dihitung jumlah reseptor estrogen yang nampak sebagai titik bulat berwarna merah tua sebagai intensitas kuat, merah biasa sebagai intensitas sedang dan merah muda yang menunjukkan intensitas rendah reseptor terhadap pengecatan. Hasil dari perhitungan jumlah kerapatan reseptor estrogen tersebut dinyatakan dengan persentase per lapang pandangan dengan kerapatan reseptor estrogen yang rapat dinyatakan dengan nilai > 20% sel terwarnai, yang bersifat sedang 11-20% sel terwarnai, untuk kerapatan estrogen yang kurang kerapatannya di bawah 10% sel terwarnai. Gambaran

yang diambil adalah hasil dari ikatan inti sel dengan pengecatan.

Besar Sampel

Ukuran besar sampel dihitung berdasarkan rumus:

$$N = \frac{2SD^2(Z_\alpha + Z_\beta)^2}{\Delta^2}$$

N = jumlah sampel

SD = standar deviasi

α = "level of significant" = 0,05

$\rightarrow Z_\alpha = 1,85$

β = "Power" = 0,1 $\rightarrow Z_\beta = 1,25$

Δ = perbedaan rata-rata angka kejadian hiperplasia endometrium.

Ditentukan besarnya taraf kepercayaan 95% serta kuatan uji (*power test*) 90%, maka didapatkan ukuran sampel minimal dengan menggunakan rumus di atas adalah: $n = 27$, dibulatkan menjadi 30 orang subjek penelitian.

Hasil

Subjek Penelitian

Dari 30 sediaan potong beku yang diperiksa diambil 10 sediaan potong beku dengan hasil pemeriksaan Patologi Anatomi (PA) sebagai hiperplasia endometrium tipe simpleks, 10 sediaan dengan hasil pemeriksaan PA sebagai hiperplasia endometrium tipe kompleks dan 10 sediaan potong beku dengan hasil pemeriksaan PA sebagai hiperplasia endometrium tipe atipik. Pada ke 30 sediaan tersebut dilakukan pemeriksaan kerapatan reseptor estrogennya dan dilakukan analisis statistik. Karakteristik subjek dianalisis dari status penderita. Pada tabel 1 dapat dilihat karakteristik subjek.

Dari tabel 1 tampak bahwa kejadian hiperplasia endometrium meningkat pada usia 45-49 tahun dan pada riwayat kontrasepsi AKDR

meningkatkan kejadian hiperplasia endometrium.

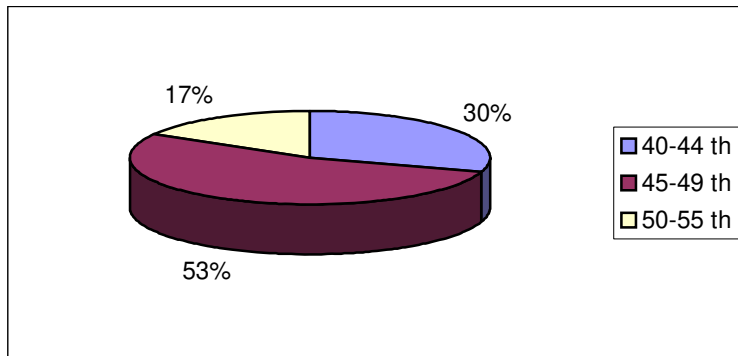
Dari tabel 2 tampak bahwa peningkatan KRE di kelenjar endometrium tidak berhubungan dengan peningkatan kejadian hiperplasia endometrium dan tampak

kecenderungan bahwa peningkatan KRE yang tinggi di kelenjar endometrium disertai dengan meningkatnya kejadian hiperplasia endometrium tipe kompleks dan atipik.

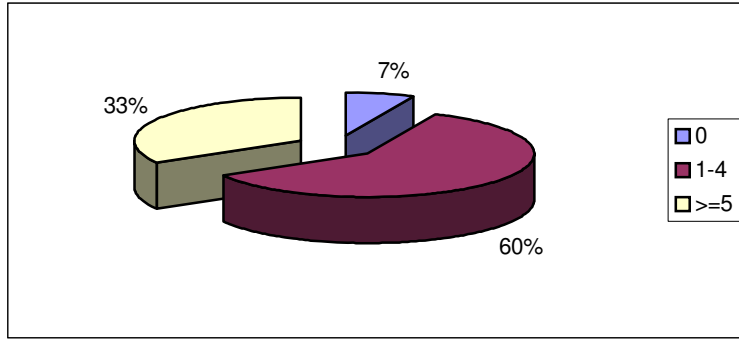
Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (N=30)

Karakteristik	Jarak sela	Jumlah N (%)
Usia (tahun)	40 - 44	9 (30,1)
	45 - 49	16 (53,3)
	50 - 55	5 (16,6)
Paritas	0	2 (6,7)
	1 - 4	18 (60,0)
	≥ 5	10 (33,3)
Riwayat Kontrasepsi		
	Pil	3 (10,0)
	Suntik	4 (13,3)
	AKDR	9 (30,1)
	Sterilisasi wanita	3 (10,0)
	Tanpa keterangan KB	11 (36,6)

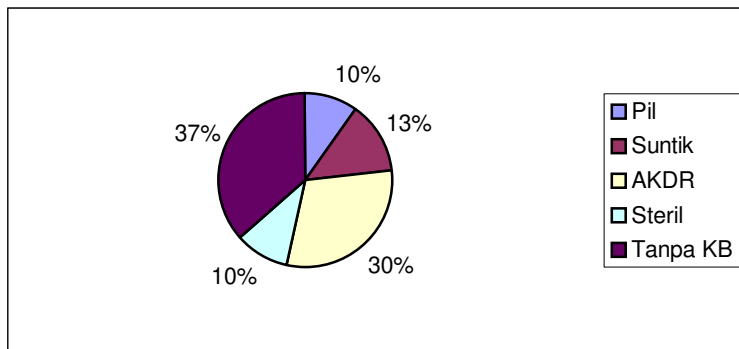
AKDR = Alat Kontrasepsi dalam Rahim



Gambar 1. Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Usia
Kejadian hiperplasia endometrium tertinggi pada usia 45-49 tahun.



Gambar 2. Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Paritas
Frekuensi hiperplasia endometrium terbanyak pada paritas 1-4



Gambar 3. Karakteristik Subjek Penelitian Berdasarkan Riwayat Kontrasepsi
Pada akseptor kontrasepsi, riwayat pengguna AKDR menunjukkan frekuensi tertinggi (30%) untuk kejadian hiperplasia endometrium

Tabel 2. Hubungan KRE di Kelenjar Endometrium dengan Tipe Hiperplasia Endometrium

KRE di kelenjar (%)	Tipe Hiperplasia Endometrium			Total
	Simpleks N (%)	Kompleks N (%)	Atipik N (%)	
< 10	9 (90,00)	4 (40,00)	1 (10,00)	14
11-20	0 (0,00)	1 (10,00)	1 (10,00)	2
>20	1 (10,00)	5 (50,00)	8 (80,00)	14
Total	10	10	10	30

	(100)	(100)	(100)
--	-------	-------	-------

Tabel 3. Kemaknaan dan keamatan hubungan KRE di kelenjar dengan Tipe Hiperplasia Endometrium

	Nilai	df	P
Pearson Chi-square	3.6406	4	0.30147
Gamma	0.2045	-	-

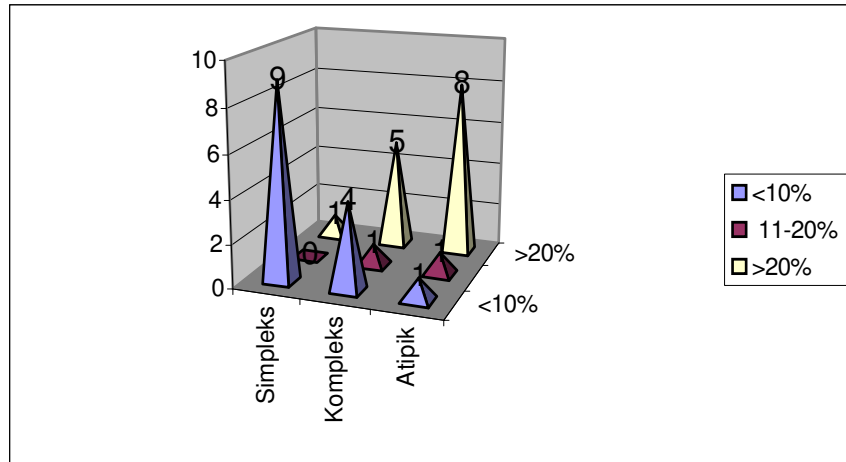
Uji kemaknaan hubungan antara kedua variabel dan nilai statistik gamma dapat dilihat pada tabel 3.

Secara statistik bermakna ($p = 0.3015$) dan tampak adanya keamatan hubungan antara KRE di kelenjar dengan tipe hiperplasia endometrium dengan nilai ($\gamma = 0,2045$).

Gambar histogram bivariat mengenai banyak subjek dalam tiap KRE di kelenjar endometrium dengan

tipe hiperplasia endometrium seperti Tabel 2. diperlihatkan pada gambar 4.

Pada tabel 4 tampak bahwa peningkatan KRE di stroma endometrium tidak berhubungan dengan peningkatan kejadian hiperplasia endometrium dan tampak kecenderungan peningkatan KRE yang tinggi di stroma endometrium disertai dengan meningkatnya kejadian hiperplasia endometrium tipe kompleks dan atipik.



Gambar 4. Bivariat Histogram KRE di Kelenjar dan Tipe Hiperplasia
 (n = 30; chi-square = 3,6406; p = 0,2045)

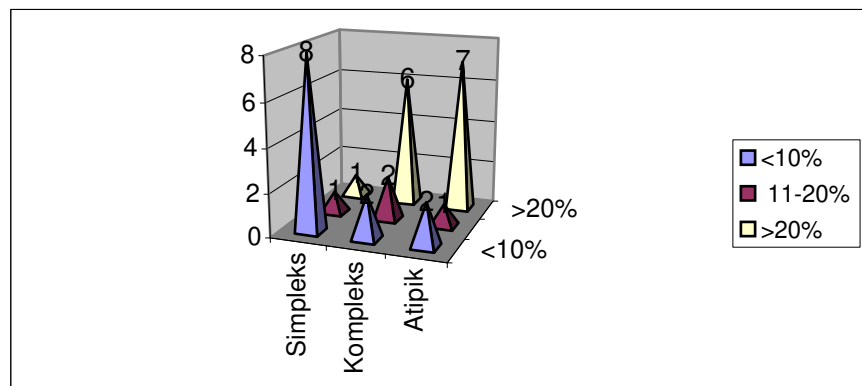
Tabel 4. Hubungan KRE di Stroma Endometrium dengan Tipe Hiperplasia Endometrium

KRE Stroma	Tipe Hiperplasia
------------	------------------

(%)	Simpleks N (%)	Kompleks N (%)	Atipik N (%)	Total
< 10	8 (80,00)	2 (20,00)	2 (20,00)	12
11 - 20	1 (10,00)	2 (20,00)	1 (10,00)	4
> 20	1 (10,00)	6 (60,00)	7 (70,00)	14
Total	10 (100)	10 (100)	10 (100)	30

Tabel 5. Kemaknaan dan keamatan hubungan KRE di stroma Endometrium dengan Tipe Hiperplasia

	Nilai	df	p
Pearson Chi-square	5.2813	4	0.3119
Gamma	0.2165	-	-



Gambar 5. Bivariat Histogram KRE di stroma dan Tipe Hiperplasia
(n = 30; chi-square = 5,2813; p = 0,2165)

Uji kemaknaan hubungan antara kedua variabel dan nilai statistik gamma dapat dilihat pada tabel 5.

Secara statistik bermakna ($p = 0.3119$) dan tampak ada keamatan hubungan antara KRE di stroma dengan tipe hiperplasia endometrium dengan nilai ($\gamma = 0.2165$)

Gambar histogram bivariat mengenai banyak subjek dalam tiap KRE di stroma endometrium dengan tipe hiperplasia endometrium seperti tabel 4 diperlihatkan pada gambar 5.

Pembahasan

Dari **Tabel 1. (Gambar 1.)**, karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia, didapat kejadian hiperplasia endometrium meningkat pada sebaran subjek usia 45-49 tahun. Hal ini dapat diterangkan karena kurun usia tersebut merupakan masa transisi atau masa perimenopause yang terjadi penurunan produksi progesteron oleh korpus luteum akibat tidak adanya ovulasi sehingga estrogen tidak diimbangi oleh progesteron. Akibat dari keadaan ini adalah terjadinya stimulasi hormon estrogen terhadap kelenjar maupun stroma endometrium tanpa ada hambatan dari progesteron yang menyebabkan proliferasi berlebih dan terjadinya hiperplasia pada endometrium.^{7,8}

Dari **Tabel 1. (Gambar 3.)**, subjek penelitian yang menggunakan AKDR lebih banyak mengalami hiperplasia endometrium dibandingkan dengan pengguna cara kontrasepsi lainnya. Keadaan ini sangat mungkin berhubungan dengan adanya hiperplasia lokal pada endometrium karena perangsangan setempat pada pengguna AKDR.⁹

Dari **Tabel 2. (Gambar 4.)** tampak bahwa peningkatan KRE di kelenjar endometrium tidak berhubungan dengan peningkatan kejadian hiperplasia endometrium dan tampak kecenderungan bahwa peningkatan KRE yang tinggi di kelenjar endometrium disertai dengan meningkatnya kejadian hiperplasia endometrium tipe kompleks dan atipik.

Dari **Tabel 4. (Gambar 5.)** tampak bahwa peningkatan KRE di stroma endometrium tidak berhubungan dengan peningkatan kejadian hiperplasia endometrium dan tampak kecenderungan peningkatan KRE yang tinggi di stroma endometrium disertai

dengan meningkatnya kejadian hiperplasia endometrium tipe kompleks dan atipik.

Dari **Tabel 2 (Gambar 4.) dan Tabel 4. (Gambar 5.)** tidak tampak kecenderungan pengaruh antara KRE (baik dikelenjar dan di stroma) terhadap kejadian hiperplasia endometrium, tetapi tampak kaitannya antara peningkatan KRE dan tipe hiperplasia endometrium yang terjadi, dengan chi-square = 3,6406; $p = 0,3815$ dan chi-square = 5,2813; $p = 0,3119$. Bermakna secara statistik dan tampak adanya keeratan hubungan dengan $\gamma = 0,2045$ dan $\gamma = 0,2165$.

Hal ini dapat terjadi karena keberadaan reseptor estrogen baru akan berdampak bila ada stimulasi dari estrogen. Semakin rapat reseptor estrogen semakin besar pula kemampuan untuk dapat distimulasi oleh estrogen, yang dapat berpengaruh terhadap tipe hiperplasia yang terjadi.

Simpulan

Kerapatan reseptor estrogen mempengaruhi kejadian tipe hiperplasia endometrium yang bermakna secara statistik dan tampak adanya keeratan hubungan. Pada hiperplasia endometrium tipe simpleks didapatkan KRE yang rendah dan pada hiperplasia endometrium tipe atipik didapatkan KRE yang tinggi.

Daftar Pustaka

1. Sheppard BL, Bonar J. Pathophysiology of menorrhagia. Dalam: Sheth SS, Sutton CJG, penyunting. Menorrhagia. Oxford UK: Isis Medical Media Ltd; 1999; 11-22.
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Dysfunctional uterine bleeding. Dalam: Speroff L, penyunting. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Edisi ke-6.

- Washington: Lippincott Williams & Wilkins; 1999; 587-91
3. Cameron IT. Dysfunctional uterine bleeding. Dalam: Drife JO, penyunting. Bailliere's clin obstet gynaeco. Melbourne: Churchill Livingstone 1989; 315-27.
 4. Howard WJ. Endometrial hyperplasia. Dalam: Shearman RP, penyunting. Clinical reproductive endocrinology. Melbourne: Churchill Livingstone; 1996; 626-36.
 5. Schorder R. Endometrial hyperplasia in relation to genital function. Am J Obstet Gynecol. 1994; 2: 294-309.
 6. MedNet. Endometrial hyperplasia. The 8th World Conference on the internet in health for all (Dikutip 7 Desember 2003). Tersedia dari: www.mednet2003.org.
 7. Ackerman's Surgical Pathology. Edisi ke-7. London; Mosby Company; 1999.
 8. Garcia E, Bouchard P, De Brux J, Berdah J, Frydman R, Schaison G, dkk. Use of immunocytochemistry of progesteron and estrogen receptors for endometrial dating. J Clin Endoc Metab, 1988; 67: 80-7.
 9. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Hurber JC. Production and actions of estrogens. N Eng J Med. Januari 2002; 346(5): 340-50.

