

Penatalaksanaan hiperplasia atipikal pada wanita dengan infertilitas

¹Rajuddin,² Sarjani, ³Regina Marhadisony

^{1,2} Bagian Obstetri dan Ginekologi, Divisi Fertilitas Endokrinologi Reproduksi Fakultas Kedokteran
Universitas Syiah Kuala/Rumah Sakit Umum Daerah dr. Zainoel Abidin Banda Aceh
Email: rajuddin@unsyiah.ac.id

Abstrak. Hiperplasia endometrium adalah gangguan proliferasi kelenjar endometrium yang terjadi akibat stimulasi hormon estrogen yang berlebihan tanpa diimbangi oleh efek hormon progesteron atau hormon progesteron terlalu rendah. Kondisi ini dapat menyebabkan endometrium menebal secara tidak normal. Tulisan ini bertujuan untuk menjelaskan mengenai manajemen hiperplasia endometrium untuk mencegah perkembangan hyperplasia endometrium menjadi keganasan endometrial, menyingkirkan keganasan endometrial yang ada dan rencana terapi yang cocok untuk kebutuhan pasien. Terapi infertilitas pada pasien hiperplasia endometrium atypical adalah dengan terapi hormonal dan pemberian progestin dosis tinggi aman dan efisien untuk atipikal hiperplasia atau karsinoma stadium awal pada wanita muda yang menginginkan pengobatan untuk mempertahankan kesuburan, dan untuk menilai keberhasilan penanganan infertilitas pada atipikal hiperplasia digunakan empat patokan yaitu remisi, kekambuhan, progresifitas, dan kehamilan.

Keywords: Hiperplasia Endometrium atipia, keganasan dan management infertilitas.

Abstract. Endometrial hyperplasia refers to a condition where proliferation of the endometrial glands occur due to excessive stimulation of estrogen without being balanced out by the effects progesterone or when progesterone concentration is found low. This condition can cause the endometrium to thicken abnormally. This article aims to describe the management of endometrial hyperplasia to prevent its progression to endometrial malignancy and also to discuss the appropriate treatment strategies according to each individual patient's needs. Treatment of infertility in patients with atypical endometrial hyperplasia using hormonal therapy and high-dose progestin administration is safe and efficient for atypical hyperplasia or early-stage carcinoma in young women who want to maintain fertility. In order to assess the success of infertility treatment in atypical hyperplasia, four criteria are used, namely remission, recurrence, progression, and pregnancy.

Keywords: Atypical Endometrial hyperplasia, malignancy and infertility management

Pendahuluan

Hiperplasia endometrium adalah gangguan proliferasi kelenjar endometrium yang terjadi akibat stimulasi hormon estrogen yang berlebihan tanpa diimbangi oleh efek hormon progesteron atau hormon progesteron terlalu rendah. Kondisi ini dapat menyebabkan endometrium menebal secara tidak normal. Penebalan endometrium akibat gangguan ini disebut hiperplasia endometrium (HE). Ketidakseimbangan hormonal dapat dilihat pada beberapa kondisi dimana penyebab kelebihan estrogen adalah endogenik atau eksogenik. Pertumbuhan endometrium yang tidak teratur menghasilkan perbandingan kelenjar-stroma yang abnormal dan muncul dalam rangkaian spektrum perubahan endometrium. Ini melibatkan berbagai tingkat kompleksitas histopatologis dan gambaran atipikal dalam sel dan inti.^{1,2}

Insiden hiperplasia endometrium diperkirakan tiga kali lebih tinggi daripada kanker endometrium dan jika tidak diobati dapat berkembang menjadi kanker endometrium.³ Kanker endometrium adalah keganasan ginekologi yang paling umum dan hiperplasia endometrium adalah pencetus terjadinya keganasan endometrium. Saat ini, pendekatan pengobatan untuk hiperplasia endometrium terbatas, seperti histerektomi atau terapi hormon. hiperplasia endometrium tanpa atypia umumnya diobati dengan progestin, sedangkan histerektomi adalah pilihan pengobatan terbaik untuk hiperplasia endometrium dengan atypical.⁴

Hiperplasia endometrium didefinisikan sebagai proliferasi kelenjar yang tidak teratur bentuk dan ukuran dengan peningkatan rasio kelenjar-stroma. Hiperplasia endometrium adalah kelainan akibat paparan estrogen eksogen atau

endogen yang berlebihan terus menerus bersamaan dengan defisiensi relatif progesteron. Kejadian Hiperplasia endometrium adalah prekursor karsinoma endometrium, yang merupakan salah satu keganasan ginekologi yang terjadi pada umumnya.^{5,6}

Perubahan yang terjadi pada hiperplasia endometrium mulai dari pola jaringan endometrium yang tidak teratur pada fase proliferasi akhir, hingga terjadi lesi hiperkromatik irreguler yang mirip dengan adenokarsinoma endometrioid. Hiperplasia endometrium diartikan sebagai proliferasi pra-kanker, non-fisiologis, non-invasif yang mengakibatkan peningkatan volume jaringan endometrium dengan perubahan arsitektur kelenjar (bentuk dan ukuran) dan rasio kelenjar-stroma endometrium lebih besar dari satu banding satu.^{4,6}

Epidemiologi

Keganasan endometrium merupakan kanker ginekologi yang paling umum dan merupakan kanker urutan keempat pada wanita di Amerika Serikat. Diperkirakan 63.230 wanita terdiagnosis dan 11.350 wanita meninggal karena keganasan ini pada 2018. Insiden hiperplasia endometrium diperkirakan tiga kali lipat dari jumlah kasus kanker endometrium.⁵

Sebuah penelitian epidemiologi yang dilakukan pada hiperplasia endometrium melaporkan bahwa wanita yang didiagnosis hiperplasia tanpa atypia berada dalam kisaran 50-54 tahun. Hiperplasia dengan atypia paling sering terlihat pada kelompok usia 60-64 tahun, dan penyakit ini cukup langka di bawah usia 30 tahun. Saat ini, insiden hiperplasia endometrium dilaporkan sekitar 200.000 kasus baru hiperplasia endometrium per tahun di negara-negara Barat. Sebagian besar kasus hiperplasia endometrium muncul karena terlalu lama terpapar estrogen yang tidak diimbangi oleh progesteron, seperti pada bentuk terapi penggantian hormon sebelumnya.^{4,7}

Penyebab hiperplasia endometrium terjadi akibat dominasi estrogen dan insufisiensi progesteron relatif. Penyebab khas adalah kelebihan estrogen endogen termasuk siklus anovulasi pada kasus perimenopause, sindrom ovarium polikistik (*polycystic ovarian syndrome* - PCOS), obesitas, dan tumor ovarium yang mensekresi estrogen. Penyebab eksogen termasuk terapi estrogen tanpa diimbangi oleh terapi penggantian hormon (HRT), dan terapi tamoxifen yang digunakan dalam pengobatan kanker payudara.^{5,8}

Sebagai hiperplasia sederhana atau kompleks, yang didasari ada kelainan atau tidak adanya kelainan bentuk struktur kelenjar endometrium. Abnormalitas kelenjar yang berdesakan dan kompleksitas diberi label sebagai atipikal hiperplasia. Jika menunjukkan atipia inti sel kelenjar endometrium jelas terkait dengan perkembangan adenokarsinoma.^{9,10}

Faktor risiko hiperplasia endometrium

Sebagian besar kanker endometrium muncul setelah lesi hiperplastik yang dapat dibedakan secara histologis. Hiperplasia endometrium adalah satu-satunya prekursor langsung penyakit invasif yang diketahui. Hiperplasia endometrium didefinisikan sebagai penebalan endometrium dengan proliferasi kelenjar berukuran dan berbentuk tidak teratur dan peningkatan rasio kelenjar-stroma (Gambar 1.). Dengan tidak adanya penebalan, lesi ditampilkan sebagai endometrium proliferasi yang tidak teratur atau *crowding* kelenjar.^{9,11}

Kelebihan produksi estrogen yang berasal dari sel-sel lemak, juga berkontribusi pada risiko hiperplasia endometrium dan kanker endometrium ditemukan lebih tinggi pada wanita obesitas. Estrogen menginduksi proliferasi uterus dan perubahan morfometrik uterus yang meliputi perubahan epitel luminal dan kelenjar, bentuk dan jumlah kelenjar, rasio kelenjar terhadap stroma, dan morfologi sel epitel.^{4,12} Setelah menopause hiperplasia endometrium juga terjadi, ovulasi berhenti dan progesteron tidak diproduksi lagi serta periode perimenopause mengalami ovulasi yang tidak teratur. Gejala hiperplasia endometrium paling umum adalah perdarahan uterus abnormal termasuk, menoragia, perdarahan intermenstrual, perdarahan pascamenopause, dan perdarahan tidak teratur saat menjalani terapi sulih hormon atau terapi tamoxifen.^{4,9}

Setelah menopause, sel-sel stroma ovarium terus memproduksi androgen karena peningkatan hormon LH. Androgen utama adalah androstenedion dan testosteron. Meskipun sekresi androgen dari ovarium pascamenopause lebih banyak, kadarnya di perifer berkurang karena konversi androgen menjadi estron di jaringan adiposa. Namun, efek kumulatifnya adalah penurunan rasio estrogen-androgen. Hal ini menyebabkan peningkatan pertumbuhan rambut

wajah dan perubahan suara. Pada pasien obesitas androgen lebih banyak dirobah menjadi estron, sehingga cenderung tidak mengalami gejala defisiensi estrogen. Tetapi rentan terhadap hiperplasia endometrium dan karsinoma endometrium.^{13,14}

Hiperplasia endometrium adalah prekursor kanker, semua faktor risiko kanker endometrium dapat dikaitkan dengan hiperplasia endometrium. Wanita pascamenopause, nulipara, dan infertilitas berada pada risiko yang lebih besar untuk berkembang menjadi hiperplasia endometrium. Diabetes, hipertensi, dan obesitas juga berhubungan dengan peningkatan risiko hiperplasia endometrium. Selain peningkatan kadar estrogen, obesitas menyebabkan peradangan kronis yang dapat memicu hiperplasia dan perkembangan kanker. Jika dibandingkan dengan yang tidak obesitas, wanita obesitas (indeks massa tubuh BMI >30 kg/m²) menunjukkan peningkatan hampir 4 kali lipat dalam kejadian hiperplasia endometrium atipikal. Selanjutnya, wanita dengan BMI 40 kg/m² menunjukkan peningkatan risiko hiperplasia endometrium 13 kali lipat dengan atypia dan peningkatan risiko hiperplasia endometrium 23 kali lipat tanpa atypia.^{4,15}

Wanita pascamenopause yang mengonsumsi suplemen estrogen telah lama diketahui memiliki peningkatan risiko hiperplasia endometrium jika progestin tidak digunakan untuk melawan aktivitas estrogen. Risiko terjadi hiperplasia endometrium juga meningkat dengan meningkatnya dosis dan lama pengobatan estrogen. Beberapa kondisi yang terkait dengan ketidakseimbangan hormon steroid menyebabkan peningkatan risiko hiperplasia endometrium dan kanker endometrium. Anovulasi kronis, menarche hiperplasia endometrium dini, menopause terlambat, sindrom ovarium polikistik (PCOS), kanker kolon non-poliposis hereditas (sindrom Lynch) mungkin memiliki hiperplasia endometrium atipikal kompleks pada usia lebih dini dan perubahan kadar estrogen yang mempengaruhi ekspresi gen perbaikan DNA. Tumor yang mensekresi androgen dari korteks adrenal dapat menginduksi konversi androgen perifer menjadi estrogen dan merupakan penyebab hiperplasia endometrium yang jarang dilaporkan.^{4,15}

Manajemen hiperplasia endometrium

Prinsip dari manajemen hiperplasia endometrium adalah untuk mencegah perkembangan keganasan endometrial, menyingkirkan keganasan endometrial yang ada dan rencana terapi yang cocok untuk kebutuhan pasien. Belum ada terapi yang pasti untuk hiperplasia endometrium, panduan yang direkomendasikan adalah terapi hormonal progestin, *Gonadotropin-Releasing Hormone* (GnRH) analog atau kombinasinya dan pembedahan. Kriteria pemilihan terapi didasarkan pada usia pasien, status fertilitas dan adanya atipia-sitologi.¹⁷ Hiperplasia endometrium tanpa atipia merespon baik terhadap progestin. Pada perempuan yang tidak mentolerir dilakukan pembedahan akibat kondisi medis yang ada, maka terapi hormonal menjadi pilihan. Namun, hiperplasia endometrium atipikal atau hiperplasia endometrium tanpa atipia yang memiliki gejala diterapi dengan histerektomi¹⁸. Pada perempuan yang masih ingin hamil, terapi hiperplasia endometrium masih menggunakan terapi konservatif terlepas apakah hiperplasia bersifat atipia atau tanpa atipia.¹⁶⁻¹⁹

Progestin dengan efek mirip progesteron sering digunakan untuk menginduksi regresi hiperplasia endometrium atipia atau pada perempuan yang masih ingin mempertahankan fertilitasnya. Kontrasepsi hormonal progestin saja maupun dengan kombinasi estrogen dapat mencegah perkembangan hiperplasia endometrium. Selain itu, progestin diyakini menurunkan selularitas kelenjar dengan menginduksi apoptosis dan menghambat angiogenesis pada miometrium secara langsung pada hiperplasia endometrium kompleks. Progestin dapat diberikan secara oral, intramuskular, krim, vagina dan intrauterin. Terapi ini dinilai cukup sukses merubah hiperplasia endometrium dengan atau tanpa atipia pada pasien dengan terapi *replacement* estrogen saja, dan diyakini menurunkan hiperplasia endometrium pada 61% pasien dengan hiperplasia atipikal.^{20,21}

Durasi terapi progestin penting untuk dipertimbangkan. hiperplasia endometrium biasanya menunjukkan respon setelah 10 minggu diberikan dosis, namun respon signifikan dapat terlihat setelah 3 bulan terapi progestin, dengan waktu median resolusi sekitar 6 bulan. Terapi progestin dapat berlanjut atau dilakukan histerektomi pada kasus yang tidak merespon.^{22,23}

Medroksiprogesteron asetat (MPA) merupakan hormon progesteron steroid sintetis yang sering digunakan untuk terapi kasus tidak teratur atau tidak menstruasi dan perdarahan uterus abnormal. MPA mencegah pertumbuhan berlebih lapisan endometrium pada perempuan post-menopause yang menerima hormon estrogen. Megestrol asetat

(MA) merupakan progestin steroid dengan dominan berefek progestasional dan antigonadotropik yang diyakini memiliki potensi untuk menghambat proliferasi uterus dan menterapi hiperplasia endometrium. MA pada dosis berkisar 160 hingga 320 mg per hari efektif untuk terapi patologi endometrium tanpa menyebabkan efek pada perubahan profil lipid atau glukosa.^{24,25}

Levonergestrel (LNG) merupakan progestin generasi kedua (progestogen sintetis) yang sering digunakan sebagai komponen aktif pada beberapa kontrasepsi hormonal. LNG intrauterin merupakan terapi yang paling sering digunakan. Perangkat ini mengeluarkan LNG di dalam uterus dan secara efektif melawan efek estrogen. Norethisterone (atau norethindrone) merupakan progestin steroid aktif oral sintetis dengan efek antiandrogen dan antiestrogen. Terapi ini sering digunakan sebagai pil kontrasepsi oral dan untuk menterapi sindrom pre-menstruasi, sindroma menopause dalam kombinasi dengan estrogen atau menunda periode haid.^{26,27,28,29}

Selain progestin, terapi lainnya yang digunakan yaitu danazol, genistein, metformin dan terapi GnRH analog. Danazol yang merupakan androgen sintetis adalah derivatif 17α -ethinyltestosterone yang biasanya digunakan sebagai opsi terapi untuk endometriosis. Danazol dapat menginduksi hipoestrogenik serta stadium hipoandrogenik dalam uterus, menyebabkan atrofi endometrium. Genistein merupakan isoflavonoid terekstraksi dari produk keledai yang diketahui sebagai penghambat protein tirosin kinase dan topoisomerase-II. Genistein diyakini menekan gen yang menginduksi estrogen seperti c-fos dan c-jun serta sitokin internal IL- 1α dan TNF- α melalui sitokin dan jalur mediasi ER.^{30,31}

Metformin (N,N-demetilbigunida) yang termasuk kelas bigunida sering digunakan untuk terapi diabetes mellitus tipe 2 dan PCOS, khususnya pada orang yang *over-weight* dan obesitas, atau kasus dimana resistensi insulin menjadi faktor penting. Akibat resistensi insulin berhubungan dengan terjadinya hiperplasia endometrium atipikal dan metformin dibuktikan memiliki efek anti-proliferatif, anti-invasif, dan anti-metastatik pada kanker multipel, penggunaan metformin merupakan pendekatan logis dalam terapi hiperplasia endometrium. Adapun terapi lainnya yaitu GnRH. Endometrium mengandung reseptor GnRH dan GnRH agonis dapat menurunkan reseptor GnRH selama paparan berkepanjangan. Agonis GnRH menekan aksis hipotalamus-pituitari-ovarium sehingga menghambat produksi estrogen. GnRH analog memiliki efek anti-proliferatif dan apoptosis pada sel endometrium. Agonis GnRH diberikan dengan dosis 3,75 mg secara intramuskular setiap 28 hari selama 6 bulan untuk terapi hiperplasia endometrium dengan atau tanpa atipia.^{32,33}

Manajemen Infertilitas pada hiperplasia endometrium atipikal

Fertilitas didefinisikan sebagai kemampuan untuk hamil dan menghasilkan keturunan. Sebaliknya, infertilitas didefinisikan sebagai ketidakmampuan untuk hamil setelah hubungan seksual tanpa kontrasepsi dengan frekuensi yang wajar (3-4 kali dalam satu minggu) selama satu tahun. Infertilitas dibagi menjadi infertilitas primer yaitu infertilitas yang tidak didahului kehamilan sebelumnya, dan infertilitas sekunder yang didahului setidaknya satu kehamilan sebelumnya.^{34,35}

Infertilitas merupakan kondisi yang umum dapat diubah dan mempengaruhi sekitar 10-15% pasangan usia reproduksi, dimana prevalensi pada wanita adalah 13% dan pada pria 10%. Penyebab infertilitas dapat terjadi akibat faktor pria (20-30%), faktor wanita (20-35%), dan gabungan kedua faktor tersebut (25-40%). Pada 10-20% kasus penyebabnya tidak diketahui. Prevalensi infertilitas pada wanita meningkat seiring dengan usia, terutama di atas usia 35 tahun.^{36,37}

Pada pria, penyebab infertilitas dapat berupa gangguan pada spermatogenesis, obstruksi pada saluran eferen, ketidakmampuan untuk menjejeksi sperma secara adekuat ke dalam vagina, dan gangguan pada cairan semen. Sedangkan pada wanita, penyebab infertilitas dapat berupa disfungsi ovulasi, penyakit pada tuba, faktor uterus, faktor serviks, serta endometriosis pelvis.^{38,39} Beberapa masalah yang diduga menjadi penyebabnya adalah ovum yang tidak memasuki tuba falopii pada waktu optimal untuk fertilisasi, sperma yang tidak mencapai ovum, kegagalan fertilisasi, transportasi zigot yang terganggu, atau kegagalan implantasi.⁴⁰

Karsinoma endometrium adalah karsinoma yang paling umum pada saluran genitalia wanita, dan berhubungan dengan hiperplasia endometrium yang disebabkan oleh stimulasi estrogen jangka panjang pada endometrium. HE ditandai dengan proliferasi non-fisiologis endometrium yang menghasilkan kelenjar dengan bentuk tidak teratur dan ukuran yang bervariasi. Hiperplasia atipikal menunjukkan proliferasi kelenjar yang menunjukkan atypia sitologi, di mana terdapat berbagai tingkat atypia nukleus dan hilangnya polaritas. Risiko berkembangnya kanker endometrium paling tinggi terdapat pada hiperplasia atipikal.^{40,41} Risiko terjadinya *ovulatory dysfunction* lebih tinggi 3,4 kali pada pasien

dengan atipikal hiperplasia yang mana hal ini juga berhubungan dengan *polycystic ovarian syndrome*, obesitas dan riwayat infertilitas sebagai faktor resiko atipikal hiperplasia.⁴¹ Pasien yang terkena atipikal hiperplasia memiliki berbagai penyebab infertilitas. Pertama faktor risiko PCOS dan obesitas, diketahui dapat mengurangi kesuburan akibat gangguan ovulasi. Kedua endometrium yang berhubungan dengan implantasi telur, seperti adanya polip pada endometrium.⁴²

Telah dilaporkan bahwa progestin dosis tinggi aman dan efisien untuk atipikal hiperplasia atau karsinoma stadium awal pada wanita muda yang menginginkan pengobatan untuk mempertahankan kesuburan. Regimen progestin adalah 250 mg *medroksiprogesteron asetat* (MPA) per hari. MPA memberikan efek anti-tumor yang dimediasi reseptor progesteron, penghambatan terhadap aksi estrogen, dan penghambatan angiogenesis. MPA juga dapat mengurangi jumlah sel kelenjar dan desidualisasi stroma. Terapi lain yang dapat menjadi pertimbangan dalam mencapai kehamilan bagi pasien dengan atipikal hiperplasia adalah *In Vitro fertilization* (IVF) dan *assisted reproductive technology* (ART). Sebuah meta analisis melaporkan bahwa pasien yang melakukan ART lebih mungkin untuk hamil dibandingkan secara spontan, Kehamilan dengan ART yaitu 39.4% sedangkan yang hamil spontan hanya 14.9%.^{40,43} Kemungkinan faktor keberhasilan mempertahankan fertilitas adalah usia (dievaluasi sebagai variabel kontinu), obesitas, kehamilan sebelumnya, infertilitas, histologi, dan perawatan medis.⁴⁴ Walaupun kehamilan spontan dapat terjadi setelah remisi, penggunaan teknologi reproduksi berbantu (ART) dianjurkan karena meningkatkan keberhasilan reproduksi yang cepat dengan tingkat kelangsungan hidup yang lebih baik.⁴²

Terapi lain yang telah dievaluasi dalam sejumlah kasus terbatas termasuk agonis *gonadotropin-releasing hormone* (GnRH), alat kontrasepsi yang mengandung progestogen atau kombinasi keduanya. Penggunaan 17-hidroksiprogesteron, seperti *medroxyprogesterone acetate* (MPA), *megestrol acetate* (MA) dan *chlormadinone acetate* (CA), sedangkan progestin generasi keempat, seperti *nomegestrol acetate* (NA) dan *lynestrenol*, belum dievaluasi lebih lanjut. Nomegestrol telah terbukti memiliki aksi antiandrogenik yang kuat tanpa aktivitas estrogenik. Lynestrenol diperkirakan lebih efisien dari pada MPA pada terapi hiperplasia endometrium.⁴²

Untuk menilai keberhasilan penanganan infertilitas pada atipikal hiperplasia digunakan empat patokan yaitu remisi, kekambuhan, progresifitas, dan kehamilan. Penggunaan MA dibandingkan dengan pengobatan hormonal lainnya, termasuk MPA, levonorgestrel IUD, dan GnRH agonis, juga dikaitkan dengan kemungkinan remisi yang lebih tinggi.⁴⁴ Berbeda dengan probabilitas remisi, probabilitas kekambuhan terus meningkat seiring waktu, bahkan ketika remisi tercapai; oleh karena itu, pengawasan jangka panjang yang ketat adalah wajib dilakukan.⁴⁴ *Megestrol asetat* harus menjadi pengobatan pilihan karena dikaitkan dengan kemungkinan remisi yang lebih baik dan tingkat progresifitas yang lebih rendah. Karena kemungkinan remisi tidak meningkat setelah 12 bulan pengobatan, masa pengobatan tidak boleh melebihi 12 bulan, dan pembedahan radikal harus didiskusikan jika tidak ada remisi yang dicapai. Hasil saat ini juga menunjukkan bahwa tindak lanjut yang ketat adalah wajib untuk semua pasien yang dikelola secara konservatif, karena kemungkinan kekambuhan yang tinggi.⁴⁴ Jadwal *follow-up* yang optimal mengingat risiko perkembangan menjadi kanker endometrium. Sebagian besar dokter merekomendasikan evaluasi endometrium setiap 3 bulan pada awalnya, sampai diperoleh berturut-turut hasil dua biopsi negatif.⁴¹

Risiko kekambuhan sangat tinggi dalam 2 tahun pertama sejak diagnosis. Jika terapi kesuburan gagal untuk menginduksi regresi atipikal hiperplasia dalam 12 bulan atau ada bukti perkembangan menjadi kanker, pasien sangat dianjurkan untuk menjalani histerektomi. Jika kekambuhan terjadi selama masa *follow-up*, pasien juga harus disarankan untuk menjalani histerektomi karena sering dikaitkan dengan kanker endometrium pada spesimen histerektomi.⁴¹

Kesimpulan

Hiperplasia endometrium (HE) adalah kelainan umum akibat paparan estrogen eksogen atau endogen dominan bersama dengan insufisiensi relatif progesteron. HE adalah prekursor karsinoma endometrium, yang merupakan salah satu keganasan ginekologi yang paling umum dan penyebab khas kelebihan estrogen endogen termasuk siklus anovulasi. Faktor risiko seperti perimenopause, sindrom ovarium polistik, obesitas, dan tumor ovarium yang mensekresi estrogen. Tampilan yang paling umum adalah perdarahan uterus abnormal dengan gejala-tanda menoragia, metroragia, perdarahan pada terapi pengganti hormon atau perdarahan pascamenopause. Pasien dengan riwayat tersebut menguatkan kecurigaan klinis hiperplasia endometrium dan perlu konfirmasi pemeriksaan histologis jaringan

endometrium. Prinsip utama dari manajemen hiperplasia endometrium ialah mencegah perkembangan keganasan endometrial, menyingkirkan adanya keganasan endometrial yang ada dan menawarkan rencana terapi yang paling cocok untuk kebutuhan pasien. Terapi pada hiperplasia endometrium yaitu dengan hormonal progestin, danazol dan GnRH agonis, sampai dengan pembedahan histerektomi.

Daftar Pustaka

1. Parkash V, Fadare O, Tornos C, McCluggage WG. Committee Opinion No. 631: Endometrial Intraepithelial Neoplasia. *Obstetrics and gynecology*. 2015;126 (4):897.
2. van der Meer ACL, Hanna LS. Development of endometrioid adenocarcinoma despite Levonorgestrel-releasing intrauterine system: a case report with discussion and review of the RCOG/BSGE Guideline on the Management of Endometrial Hyperplasia. *Clinical obesity*. 2017;7 (1):54-57.
3. van der Meer ACL, Hanna LS. Development of endometrioid adenocarcinoma despite Levonorgestrel-releasing intrauterine system: a case report with discussion and review of the RCOG/BSGE Guideline on the Management of Endometrial Hyperplasia. *Clinical obesity*. 2017;7 (1):54-57.
4. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *Journal of gynecologic oncology*. 2016;27 (1):e8-e8.
5. Singh G, Puckett Y. Endometrial Hyperplasia. *StatPearls Pub: Treasure Island*. Published online 2021.
6. The American College of Obstetricians and Gynecologists, Society of Gynecologic Oncology. Endometrial Intraepithelial Neoplasia; Committee opinion number 631. *ACOG*. 2019; (631).
7. Diallo M, Bah E, Diallo B, et al. Endometrial Hyperplasia: Epidemiological Profile of Patients and Anatomical and Clinical Aspects of Lesions at Conakry University Hospital. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019;9:260-266.
8. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Tamoxifen and Uterine Cancer; Committee Opinion Number 601. *ACOG*. 2018; (601).
9. Hoffman B, Schorge J, Bradshaw K, Halvorson L, Schaffer J, Corton M. *Williams Gynecology*. 3rd ed. Mc-Graw Hill; 2016.
10. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Przegląd menopauzalny = Menopause review*. 2017;16 (3):107-111.
11. Saccardi C, Vitagliano A, Marchetti M, et al. Endometrial Cancer Risk Prediction According to Indication of Diagnostic Hysteroscopy in Post-Menopausal Women. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2020;10 (5):257.
12. Russo M, Newell JM, Budurlean L, et al. Mutational profile of endometrial hyperplasia and risk of progression to endometrioid adenocarcinoma. *Cancer*. 2020;126 (12):2775-2783.
13. Dutta D, Konar H. *DC Dutta's Textbook of Gynecology*.; 2016.
14. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. PAX2 in endometrial carcinogenesis and in differential diagnosis of endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2019;98 (3):287-299.
15. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, et al. Diabetes Mellitus Is Associated with Occult Cancer in Endometrial Hyperplasia. *Pathology & Oncology Research*. 2020;26 (3):1377-1384.
16. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 2006;106 (4):812-819.
17. Gallos ID, Ofinran O, Shehmar M, Coomarasamy A, Gupta JK. Current management of endometrial hyperplasia-a survey of United Kingdom consultant gynaecologists. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2011;158 (2):305-307.
18. Reed SD, Newton KM, Garcia RL, et al. Complex hyperplasia with and without atypia: clinical outcomes and implications of progestin therapy. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116 (2 Pt 1):365-373.
19. Reed SD, Voigt LF, Newton KM, et al. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia. *Obstetrics and gynecology*. 2009;113 (3):655-662.
20. Horn L-C, Schnurbusch U, Bilek K, Hentschel B, Eienkel J. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2004;14 (2):348-353.
21. Figueroa-Casas PR, Ettinger B, Delgado E, Javkin A, Vieder C. Reversal by medical treatment of endometrial hyperplasia caused by estrogen replacement therapy. *Menopause (New York, NY)*. 2001;8 (6):420-423.
22. Saegusa M, Okayasu I. Progesterone therapy for endometrial carcinoma reduces cell proliferation but does not alter apoptosis. *Cancer*. 1998;83 (1):111-121.

23. Gunderson CC, Fader AN, Carson KA, Bristow RE. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecologic oncology*. 2012;125 (2):477-482.
24. Gal D, Edman CD, Vellios F, Forney JP. Long-term effect of megestrol acetate in the treatment of endometrial hyperplasia. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1983;146 (3):316-322.
25. Emarh M. Cyclic versus continuous medroxyprogesterone acetate for treatment of endometrial hyperplasia without atypia: a 2-year observational study. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2015;292 (6):1339-1343.
26. Wildemeersch D, Pylyser K, De Wever N, Pauwels P, Tjalma W. Endometrial safety after 5 years of continuous combined transdermal estrogen and intrauterine levonorgestrel delivery for postmenopausal hormone substitution. *Maturitas*. 2007;57 (2):205-209.
27. Gong Z, Chandler K, Webster S, Kerley R, Buist S, McCort-Tipton M. Simple and rapid determination of norethindrone in human plasma by supported liquid extraction and ultra performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. *Talanta*. 2012;91:77-82.
28. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratinam S, Papapostolou TK, Coomarasamy A, Gupta JK. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203 (6):547.e1-10.
29. Abu Hashim H, Ghayaty E, El Rakhawy M. Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015;213 (4):469-478.
30. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, Luciano A. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Human reproduction update*. 2006;12 (2):179-189.
31. Granese R, Bitto A, Polito F, et al. Genistein reduces angiogenesis and apoptosis in women with endometrial hyperplasia. *Botanics*. 2015;5:27.
32. Pernicova I, Korbonits M. Metformin--mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nature reviews Endocrinology*. 2014;10 (3):143-156.
33. Meresman GF, Bilotas MA, Lombardi E, Tesone M, Sueldo C, Barañao RI. Effect of GnRH analogues on apoptosis and release of interleukin-1beta and vascular endothelial growth factor in endometrial cell cultures from patients with endometriosis. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2003;18(9):1767-1771.
34. Hoffman, Schorge, Bradshaw. *Williams Gynecology Third Edition*.; 2016.
35. Barbieri RL. *Female Infertility*. Eighth Edi. Elsevier Inc.; 2019.
36. Barbieri RL. *Female Infertility*. Eighth Edi. Elsevier Inc.; 2019.
37. Mustafa M, Hadi J, Author C. Male and Female Infertility: Causes, And Management. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS) e-ISSN*. 2019;18 (9):27-32.
38. Hoffman, Schorge, Bradshaw. *Williams Gynecology Third Edition*.; 2016.
39. *DC Dutta's Textbook of Gynecology Including Contraception*.; 2016.
40. Li M, Song J lun, Zhao Y, et al. Fertility outcomes in infertile women with complex hyperplasia or complex atypical hyperplasia who received progestin therapy and in vitro fertilization. *Journal of Zhejiang University: Science B*. 2017;18 (11):1022-1025.
41. Royal College of Obstetricians, and Gynaecologists. Management of Endometrial Hyperplasia, RCOG Guideline No.67. 2016; (67).
42. Koskas M, Azria E, Walker F, Luton D, Madelenat P, Yazbeck C. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated adenocarcinoma of the endometrium to preserve fertility. *Anticancer Research*. 2012;32 (3):1037-1043.
43. 1.
44. Wiltshire A, Ghidei L, Brayboy LM. Infertility and assisted reproductive technology outcomes in Afro-Caribbean women. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2020;37(7):1553-1561.
45. Koskas M, Uzan J, Luton D, Rouzier R, Daraï E. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2014;101 (3):785-794.e3.

