

**HUBUNGAN FAKTOR RISIKO DENGAN TIPE  
HISTOPATOLOGI KANKER ENDOMETRIUM  
DI BEBERAPA RUMAH SAKIT KOTA  
MEDAN TAHUN 2015-2018**

**SKRIPSI**



**UMSU**

Unggul | Cerdas | Terpercaya

Oleh :  
**NAHDIANA RIZQI RAHMAINI**  
1608260086

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
MEDAN  
2020**

**HUBUNGAN FAKTOR RISIKO DENGAN TIPE  
HISTOPATOLOGI KANKER ENDOMETRIUM  
DI BEBERAPA RUMAH SAKIT KOTA  
MEDAN TAHUN 2015-2018**

**Skripsi ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh kelulusan  
Sarjana Kedokteran**



**UMSU**

Unggul | Cerdas | Terpercaya

**Oleh :  
NAHDIANA RIZQI RAHMAINI  
1608260086**

**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
MEDAN  
2020**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya yang bertandatangan dibawah ini menyatakan bahwa skripsi ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber, baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Nahdiana Rizqi Rahmaini

NPM : 1608260086

Judul Skripsi : **HUBUNGAN FAKTOR RISIKO DENGAN TIPE  
HISTOPATOLOGI KANKER ENDOMETRIUM  
DI BEBERAPA RUMAH SAKIT KOTA  
MEDAN TAHUN 2015-2018**

Demikian pernyataan ini saya perbuat, untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

Medan, 28 Januari 2020



Nahdiana Rizqi Rahmaini



**MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI, PENELITIAN & PENGEMBANGAN  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jalan Gedung Arca No. 53 Medan 20217 Telp. (061) 7350163 – 7333162 Ext. 20 Fax. (061) 7363488  
Website : [fk@umsu.ac.id](mailto:fk@umsu.ac.id)

**HALAMAN PENGESAHAN**

Skripsi ini diajukan oleh :

Nama : Nahdiana Rizqi Rahmaini  
NPM : 1608260086  
Judul : **HUBUNGAN FAKTOR RISIKO DENGAN TIPE  
HISTOPATOLOGI KANKER ENDOMETRIUM DI  
BEBERAPA RUMAH SAKIT KOTA MEDAN  
TAHUN 2015-2018**

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

DEWAN PENGUJI

Pembimbing,

(dr. Siti Mirhalina Hsb, Sp.PA)

Penguji 1

Penguji 2

(Dr.dr. Humairah Medina Liza Lbs, M.Ked(PA), Sp.PA)

(dr. Des Suryani, M.Biomed)

Mengetahui,

Dekan FK-UMSU

Ketua program studi Pendidikan Dokter  
FK-UMSU

(Prof. dr. H. Gusbakti Rusip, M.Sc.,PKK.,AIFM,AIFO-K)  
NIP/NIDN: 19570819719900311002/0017085703

(dr. Hendra Sutysna, M.Biomed,AIFO-K)  
NIDN/ 0109048203

Ditetapkan di : Medan

Tanggal : 20 Februari 2020

## KATA PENGANTAR

*Assalamua'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.*

Puji syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT, karena rahmat dan hidayah-Nya lah penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul: **“HUBUNGAN FAKTOR RISIKO DENGAN TIPE HISTOPATOLOGI KANKER ENDOMETRIUM DI BEBERAPA RUMAH SAKIT KOTA MEDAN TAHUN 2015-2018”**.

Saya menyadari bahwa selama penyusunan dan penelitian skripsi ini, saya mendapat banyak dukungan, bimbingan, arahan dan bantuan dari berbagai pihak, mulai dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini. Ilmu, doa, kesabaran, dan ketabahan yang diberikan semoga menjadi amal kebaikan baik di dunia maupun di akhirat.

Dalam kesempatan ini saya ingin mengucapkan terima kasih serta penghormatan yang sebesar-besarnya atas segala bimbingan dan bantuan yang telah diberikan dalam penyusunan skripsi ini kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Gusbakti Rusip, M.sc, PKK, AIFM selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara;
2. Bapak dr. Hendra Sutysna, M.Biomed selaku ketua prodi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara;
3. Ibu dr. Siti Mirhalina Lbs, Sp.PA selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing penulis selama penyusunan skripsi ini.
4. Ibu Dr. dr. Humairah Medina Liza Lbs, M.Ked(PA), Sp.PA selaku dosen penguji I atas kesediaan untuk menguji penulis. Terimakasih untuk semua saran yang diberikan;
5. Ibu dr. Des Suryani, M.Biomed selaku dosen penguji II atas kesediaan untuk menguji penulis. Terimakasih untuk semua saran yang diberikan;
6. Ayahanda dr. Syafril Rahmadi Maulana, Sp.B dan ibunda dr. Fianna Molhaini Siregar, yang tak kenal menyayangi, mendoakan, dan memberi

teladan bagi penulis untuk memahami arti perjuangan, serta kakanda dr. Muhammad Abror Affan, Nurul ade Zafirah, S.Ked dan adinda Nabilah Nur Amirah, Nisrina Syahirah Rahmi terima kasih banyak atas kasih sayang, doa, dan dukungan yang tak ternilai

7. Bapak / ibu dosen dan seluruh staff di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara atas bimbingan dan arahnya;
8. Sahabat saya Danty Mandasari pangaribuan, yang telah mengingatkan dan menemani saya selama menempuh pendidikan;
9. Rekan seperjuangan Syakinah Amilina Siregar teman satu bimbingan, terimakasih dukungan yang selalu dicurahkan.
10. Kepada rekan, sahabat, saudara serta berbagai pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, penulis mengucapkan terimakasih atas setiap doa dan bantuan yang diberikan.

Akhir kata, saya berharap Allah Subhanahu Wata'ala berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu dan mendoakan saya. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembang ilmu.

*Wassalamu 'alaikum warahmatullahiwabarakatuh.*

Medan, 28 Januari 2020

Nahdiana Rizqi Rahmaini

**HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
SKRIPSI UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademika Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Nahdiana Rizqi Rahmaini

NPM : 1608260086

Fakultas : Kedokteran

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara Hak Bebas Royalti Noneksklusif atas skripsi saya yang berjudul **“HUBUNGAN FAKTOR RISIKO DENGAN TIPE HISTOPATOLOGI KANKER ENDOMETRIUM DI BEBERAPA RUMAH SAKIT KOTA MEDAN TAHUN 2015-2018”**.

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara berhak menyimpan, mengalih media/formatkan tulisan, akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya perbuat dengan sebenarnya-benarnya.

Dibuat di : Medan

Pada tanggal : 28 Januari 2020

Yang Menyatakan

(Nahdiana Rizqi Rahmaini)

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Kanker endometrium merupakan kanker ginekologis. Kanker endometrium diklasifikasikan menjadi tipe I dan tipe II. Beberapa faktor telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker endometrium. Hubungan antara usia, paritas, durasi penggunaan kontrasepsi, riwayat diabetes mellitus, riwayat hipertensi, obesitas, riwayat keluarga, usia menarke, dan riwayat infertilitas terhadap kanker endometrium masih menjadi kontroversi dari beberapa studi. **Metode:** Metode penelitian ini adalah studi observasi analitik dengan desain potong lintang (*cross-sectional study*). Subjek penelitian sebanyak 31 data kasus kanker endometrium yang didiagnosis dan teregistrasi di rekam medis RSUD Dr Pirngadi Medan dan RS Haji Medan tahun 2015-2018 yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengambilan sampel menggunakan *total sampling*. **Hasil:** Ada pengaruh usia, paritas, riwayat hipertensi, obesitas, umur menarke dan riwayat infertilitas dengan tipe histopatologis kanker endometrium. Tidak ada pengaruh paritas, riwayat hipertensi, obesitas, umur menarke dan riwayat infertilitas dengan tipe 2 histopatologi kanker endometrium. **Kesimpulan:** Seluruh variabel memiliki hubungan yang sama kuat dengan tipe histopatologi kanker endometrium.

**Kata Kunci:** Tipe, Histopatologi, Kanker Endometrium, Faktor Risiko



## **ABSTRACT**

**Introduction:** Endometrial cancer is gynecological cancer. Endometrial cancer is classified into type I and type II. Several factors have been linked to an increased risk of endometrial cancer. The relationship between age, parity, duration of contraceptive use, history of diabetes mellitus, history of hypertension, obesity, family history, age of menarche, and a history of infertility for endometrial cancer are controversial from several studies. **Method:** This research method is an analytic observational study with a cross-sectional study. Research subjects were 31 cases of endometrial cancer diagnosed and registered in Dr Pirngadi Medan Hospital and Medan Haji Hospital in 2015-2018 that met the inclusion and exclusion criteria. The sampling technique uses total sampling. **Results:** There are effects of age, parity, history of hypertension, obesity, age of menarche and history of infertility with histopathological type of endometrial cancer. There are no effects of parity, history of hypertension, obesity, age of menarche and history of infertility with histopathological type 2 of endometrial **Conclusion:** All variables have the same strong relationship with the histopathological type of endometrial cancer.

**Keywords:** Type, Histopathology, Endometrial Cancer, Risk Factors

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>iv</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI.....</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xiv</b>
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Hipotesis.....	4
1.4 Tujuan Penelitian .....	4
1.4.1 Tujuan umum .....	4
1.4.2 Tujuan khusus .....	4
1.5 Manfaat Penelitian .....	5
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>6</b>
2.1 Anatomi Uterus .....	6
2.2 Histologi Uterus .....	7
2.2.1 Perimetrium.....	7
2.2.2 Endometrium.....	8
2.2.3 Miometrium .....	8
2.3 Epidemiologi Kanker Endometrium .....	9
2.4 Etiologi dan Faktor Risiko Kanker Endometrium .....	11
2.5 Patogenesis Kanker Endometrium .....	17
2.6 Manifestasi Klinis Kanker Endometrium.....	18
2.7 Diagnosis Kanker Endometrium .....	19
2.8 Derajat Histopatologi Kanker Endometrium .....	21
2.9 Tipe Histopatologi Kanker Endometrium .....	22
2.10 Stadium Kanker Endometrium.....	27
2.11 Prognosis Kanker Endometrium .....	28
2.12 Kerangka Teori.....	29
2.13 Kerangka Konsep .....	30
<b>BAB 3 METODE PENELITIAN.....</b>	<b>31</b>
3.1 Definisi Operasional.....	31

3.2 Desain Penelitian.....	32
3.3 Waktu dan Tempat Penelitian .....	32
3.3.1 Waktu penelitian .....	32
3.3.2 Tempat penelitian.....	33
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian .....	33
3.4.1 Populasi penelitian .....	33
3.4.2 Sampel penelitian.....	33
3.4.3 Prosedur pengambilan data dan besar sampel.....	34
3.4.3.1 Pengambilan data.....	34
3.4.3.2 Besar sampel.....	34
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	34
3.5.1 Kriteria inklusi .....	34
3.5.2 Kriteria eksklusi .....	35
3.6 Identifikasi Variabel.....	35
3.7 Teknik Pengumpulan Data.....	35
3.8 Pengolahan dan Analisis Data.....	35
3.8.1 Pengolahan data .....	35
3.8.2 Analisis data.....	36
3.9 Kerangka Kerja .....	38
<b>BAB 4 HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>39</b>
4.1 Hasil Penelitian .....	39
4.1.1 Analisa univariat .....	39
4.1.1.1 Distribusi frekuensi tipe histopatologi kanker endometrium dan faktor risiko kanker endometrium.....	40
4.1.1.2 Distribusi frekuensi tipe 2 Histopatologi kanker endometrium dan faktor risiko kanker endometrium.....	41
4.1.2 Analisa bivariat .....	41
4.1.2.1 Hubungan usia dengan tipe histopatologi kanker endometrium.....	42
4.1.2.2 Hubungan usia dengan tipe 2 histopatologi kanker endometrium .....	43
4.1.2.3 Hubungan paritas dengan tipe histopatologi kanker endometrium.....	44
4.1.2.4 Hubungan paritas dengan tipe 2 histopatologi kanker endometrium .....	44
4.1.2.5 Hubungan riwayat hipertensi dengan tipe histopatologi kanker endometrium .....	44
4.1.2.6 Hubungan riwayat hipertensi dengan tipe 2 histopatologi kanker endometrium .....	44
4.1.2.7 Hubungan obesitas dengan tipe histopatologi kanker endometrium .....	45
4.1.2.8 Hubungan obesitas dengan tipe 2 histopatologi kanker endometrium .....	45
4.1.2.9 Hubungan usia menarke dengan tipe histopatologi kanker endometrium .....	45

4.1.2.10 Hubungan usia menarke dengan tipe 2 histopatologi kanker endometrium .....	46
4.1.2.11 Hubungan riwayat infertilitas dengan tipe histopatologi kanker endometrium .....	46
4.1.2.12 Hubungan riwayat infertilitas dengan tipe 2 histopatologi kanker endometrium .....	47
4.1.3 Analisa multivariat .....	47
4.2 Pembahasan .....	48
<b>BAB 5 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>57</b>
5.1 Kesimpulan .....	57
5.2 Saran .....	58
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>59</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>67</b>

## DAFTAR GAMBAR

2.1 Uterus, Vagina, Dan Struktur Penunjang.....	6
2.2 Potongan Transversal Dinding Uterus .....	9
2.3 Gambaran Mikroskopis Endometrioid Adenokarsinoma.....	23
2.4 Gambaran Mikroskopis <i>Serous</i> Karsinoma .....	24
2.5 Sel Jernih Poligonal Dengan Vakuola Besar Dan Nukleus Eksentrik .....	25
2.6 Gambaran Mikroskopis Karsinoma Musinous.....	25
2.7 Karsinoma Serosa Campuran.....	26
2.8 Karsinoma Tidak Berdiferensiasi.....	27
2.12 Kerangka Teori.....	29
2.13 Kerangka Konsep .....	30
3.9 Kerangka Kerja .....	38

## DAFTAR TABEL

2.1 Kriteria Stadium Kanker Endometrium .....	27
3.1 Definisi Operasional.....	31
3.2 Waktu Penelitian .....	33
4.1 Distribusi Frekuensi Tipe Histopatologi Kanker Endometrium Dan Faktor Risiko Kanker Endometrium .....	39
4.2 Distribusi Frekuensi Tipe 2 Histopatologi Kanker Endometrium Dan Faktor Risiko Kanker Endometrium .....	40
4.3 Hubungan Usia Dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium.....	41
4.4 Hubungan Usia Dengan Tipe 2 Histopatologi Kanker Endometrium.....	42
4.5 Hubungan Paritas Dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium.....	42
4.6 Hubungan Paritas Dengan Tipe 2 Histopatologi Kanker Endometrium.....	43
4.7 Hubungan Riwayat Hipertensi Dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium.....	43
4.8 Hubungan Riwayat Hipertensi Dengan Tipe 2 Histopatologi Kanker Endometrium.....	44
4.9 Hubungan Riwayat Obesitas Dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium.....	44
4.10 Hubungan Riwayat Obesitas Dengan Tipe 2 Histopatologi Kanker Endometrium .....	45
4.11 Hubungan Usia Menarke Dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium .....	45
4.12 Hubungan Usia Menarke Dengan Tipe 2 Histopatologi Kanker Endometrium .....	46
4.13 Hubungan Riwayat Infertilitas Dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium .....	46
4.14 Hubungan Riwayat Infertilitas Dengan Tipe 2 Histopatologi Kanker Endometrium .....	47
4.15 Hasil Uji Regresi Logistik.....	47

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Etik Penelitian.....	67
Lampiran 2 Surat Izin Penelitian.....	68
Lampiran 3 Surat Selesai Penelitian .....	69
Lampiran 4 Data SPSS.....	70
Lampiran 5 Dokumentasi Penelitian.....	85
Lampiran 6 Daftar Riwayat Hidup.....	86
Lampiran 7 Artikel Ilmiah .....	87

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Kanker endometrium merupakan kanker ginekologis yang sering terjadi di negara maju.<sup>1</sup> Di negara Amerika Serikat tahun 2018, kanker uterus menempati urutan keempat setelah kanker payudara, kanker paru dan bronkus, serta kanker kolon dan rektum pada wanita.<sup>2</sup>

Di Asia Tenggara, insiden kanker endometrium di Indonesia menempati urutan kelima setelah Singapore, Brunei, Malaysia dan Thailand. Data yang didapat dari *World Research Cancer Journal* tahun 2012, Indonesia memiliki insiden kanker endometrium sebanyak 6.475 (4,0%) dengan jumlah mortalitas mencapai 1.947 (2,1%).<sup>3</sup> Jika dilihat secara epidemiologi deskriptif, di Indonesia belum ada data jumlah kasus kanker endometrium.<sup>4</sup>

Kanker endometrium secara tradisional telah diklasifikasikan dalam salah satu dari dua kategori berikut: tipe I dan tipe II. Kanker endometrium tipe I menyumbang sekitar 80-90% dari semua kasus kanker endometrium dan biasanya merupakan *oestrogen dependent endometrioid*, umumnya memiliki prognosis yang lebih baik. Kanker endometrium tipe II biasanya datang lebih terlambat. Penyebabnya bukan dipicu oleh estrogen dan memiliki kekambuhan serta metastasis yang lebih tinggi serta lebih agresif dengan prognosis yang lebih buruk.<sup>5</sup>

Beberapa faktor telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker endometrium. *Lynch syndrome* berhubungan dengan peningkatan tajam dalam



risiko kanker usus besar, endometrium, ovarium, saluran kemih, otak, dan organ lainnya.<sup>6</sup> Beberapa sumber estrogen eksogen, seperti estrogen dari tanaman atau obat-obatan berbasis hormon, juga dapat meningkatkan kejadian kanker endometrium.<sup>7</sup> Selain itu, *polycystic ovary syndrome* (PCOS) termasuk penyakit yang berperan dalam paparan estrogen endogen di endometrium sehingga meningkatkan risiko kanker endometrium sebanyak 17 kali lipat.<sup>8</sup>

Dari hasil penelitian yang dilakukan Michele,dkk (2015) pada 2.011 orang wanita berkulit hitam dan 19.297 orang wanita berkulit putih, didapat bahwa penyakit diabetes dan obesitas (IMT >30) berhubungan dengan kejadian kanker endometrium pada kedua ras. Wanita yang *overweight* (IMT 25-29,9) juga mengalami peningkatan risiko dari kanker endometrium. Peningkatan jumlah paritas dan riwayat merokok di masa lalu juga saat ini dikaitkan dengan penurunan faktor risiko, sedangkan usia saat paritas pertama dan usia menarke hanya berhubungan pada wanita berkulit putih.<sup>9</sup>

Beberapa faktor risiko yang ditemukan pada pasien kanker endometrium yang dapat diidentifikasi adalah kelebihan estrogen dan dapat disertai dengan komponen sindrom metabolik (misalnya hipertensi, diabetes).<sup>10</sup> Merokok diperkirakan untuk menurunkan risiko kanker endometrium melalui salah satu dari beberapa mekanisme *anti-estrogenic*. Pertama, perokok cenderung lebih ramping daripada non perokok, yang berpotensi mengakibatkan penurunan konversi *androstenedione* estrogen dalam jaringan adiposa. Mekanisme potensial lainnya termasuk pergeseran metabolisme estrogen untuk mendukung produksi *2-hydroxyestrone* yang dipostulasi menjadi anti-karsinogenik.<sup>11</sup>

Jika dilihat secara epidemiologi deskriptif, di Indonesia belum ada data jumlah kasus kanker endometrium. Di Indonesia berdasarkan laporan histopatologis pada tahun 2002, dijumpai kanker endometrium merupakan kanker ke-8 tersering pada wanita dengan 316 kasus.<sup>4,12</sup> Meskipun insiden kanker endometrium rendah di negara berkembang, tetapi angka mortalitas lebih tinggi dibandingkan negara maju sehingga kasus kanker endometrium membutuhkan perhatian khusus.<sup>13</sup> M Aamir,dkk (2014) mengemukakan bahwa kasus kanker endometrium akan meningkat sebanyak 42,13 per 100.000 perempuan pada tahun 2030 di Amerika Serikat.<sup>14</sup>

Obesitas, sindrom metabolik dan terapi hormon substitusi adalah faktor risiko utama untuk kanker endometrium tipe I. Faktor risiko untuk tumor tipe II tidak banyak diketahui, terutama karena kurang cukup kasus untuk mempelajari tumor jenis ini. Hubungan antara usia, paritas, durasi penggunaan kontrasepsi, riwayat diabetes mellitus, riwayat hipertensi, obesitas, riwayat keluarga, usia menarke, dan riwayat infertilitas terhadap kanker endometrium masih menjadi kontroversi dari beberapa studi.<sup>15,16,17,18,19</sup> Oleh karena kanker endometrium tipe I dan tipe II juga memiliki prognosis yang berbeda, peneliti memiliki ketertarikan untuk melakukan penelitian hubungan faktor risiko dengan tipe histopatologi kanker endometrium di beberapa rumah sakit kota Medan tahun 2015-2018.<sup>20</sup>

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas, maka dapat dirumuskan permasalahan penelitian ini adalah bagaimanakah hubungan faktor

risiko dengan tipe histopatologi kanker endometrium di beberapa rumah sakit kota Medan tahun 2015-2018?

### **1.3 Hipotesis**

Ho : Tidak terdapat hubungan usia, jumlah paritas, riwayat hipertensi, obesitas, usia menarke dan riwayat infertilitas dengan tipe histopatologi kanker endometrium.

Ha : Terdapat hubungan usia, jumlah paritas, riwayat hipertensi, obesitas, usia menarke dan riwayat infertilitas dengan tipe histopatologi kanker endometrium.

### **1.4 Tujuan Penelitian**

#### **1.4.1 Tujuan umum**

Mengetahui bagaimana hubungan faktor risiko dengan tipe histopatologi kanker endometrium.

#### **1.4.2 Tujuan khusus**

1. Mengetahui distribusi frekuensi tipe histopatologi kanker endometrium.
2. Mengetahui distribusi frekuensi penderita kanker endometrium berdasarkan usia, jumlah paritas, riwayat hipertensi, obesitas, usia menarke dan riwayat infertilitas dengan tipe histopatologi kanker endometrium.
3. Mengetahui hubungan usia, jumlah paritas, riwayat hipertensi, obesitas, usia menarke dan riwayat infertilitas dengan tipe histopatologi kanker endometrium.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1. Bagi peneliti**

Penelitian ini dapat melatih cara penulisan karya ilmiah, menambah wawasan dan menerapkan ilmu yang telah didapatkan tentang kanker endometrium.

### **2. Bagi bidang kedokteran**

Diharapkan penelitian ini dapat dijadikan salah satu sumber data epidemiologi untuk penyakit kanker endometrium di kota Medan dan menambah referensi di kepustakaan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara.

### **3. Bagi masyarakat**

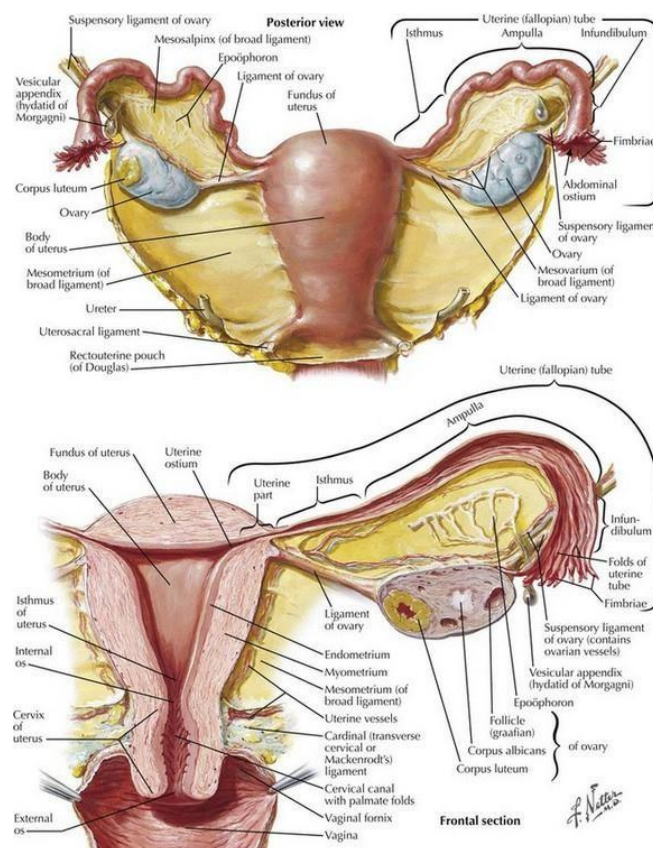
Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan tentang faktor-faktor risiko kepada masyarakat supaya dapat mengenali gejala yang berhubungan dengan kanker dan pencegahan dini terjadinya kanker, khususnya kanker endometrium.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Anatomi Uterus

Uterus merupakan organ fibromuskular. Uterus berbentuk seperti buah pir dan memiliki panjang sekitar 7,6 cm, lebar 4,5 cm (sisi ke sisi) dan tebal 3,0 cm. Selama kehamilan, ukuran uterus akan bertambah dari 8 cm menjadi 35 cm. Uterus terdiri dari fundus uteri, corpus uteri dan serviks uteri.<sup>21</sup> Biasanya uterus berada dalam posisi antefleksi.<sup>22</sup>



**Gambar 2.1 Uterus, vagina, dan struktur penunjang<sup>10</sup>**

Uterus mendapatkan perdarahan dari arteri uterina yang berasal dari percabangan pertama anterior arteri iliaka interna. Arteri uterina akan bercabang menjadi arteri arkuata untuk memperdarahi miometrium. Arteri ini selanjutnya

membentuk arteri radialis yang akan menembus kedalam miometrium. Tepat sebelum masuk ke endometrium, arteri radialis akan terbagi menjadi 2 jenis arteri yaitu arteri rekta dan arteri spiralis. Arteri lurus (rekta) hanya mensuplai darah ke lapisan basal endometrium, sedangkan arteri spiralis akan mensuplai darah ke stratum fungsional endometrium dan berubah ketika terjadi siklus menstruasi. Darah akan keluar dari uterus melalui vena iliaka interna. Suplai darah untuk uterus sangat penting untuk pertumbuhan kembali stratum fungsional endometrium setelah menstruasi, implantasi sel ovum yang telah terjadi fertilisasi dan perkembangan plasenta.<sup>23</sup>

Uterus diinervasi oleh oleh saraf simpatis dan parasimpatis. Nervus hipogastrik inferior (T10–L2) akan berperan dalam saraf simpatis, sedangkan saraf parasimpatis akan di atur oleh nervus splanchnic pelvis (S2-S4).<sup>24</sup>

## **2.2 Histologi Uterus**

Dengan sokongan serangkaian ligamen dan mesenterium yang juga berhubungan dengan ovarium dan tuba uterina, dinding uterus memiliki tiga lapisan utama, yaitu perimetrium, miometrium, dan endometrium.<sup>25</sup>

### **2.2.1 Perimetrium**

Perimetrium tersusun oleh epitel skuamosa selapis dan jaringan ikat areolar. Perimetrium merupakan suatu lapisan jaringan ikat luar yang bersambung dengan ligamen yang berupa lapisan adventisia di sejumlah area, tetapi kebanyakan berupa serosa yang dilapisi mesotel. Lapisan ini berfungsi sebagai bantalan uterus untuk mengurangi gesekan terhadap organ lain.<sup>23,25,14</sup>

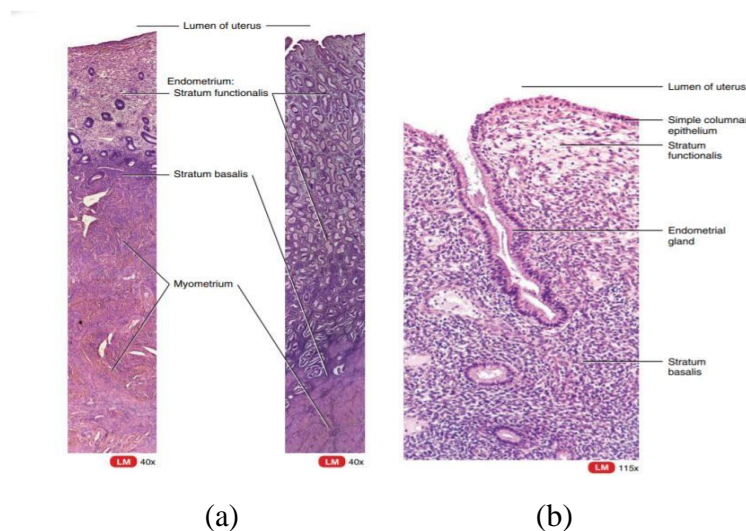
### 2.2.2 Miometrium

Miometrium yakni lapisan yang paling tebal di uterus, terdiri atas berkas-berkas serabut otot polos yang dipisahkan oleh jaringan ikat dengan banyak pembuluh darah. Berkas otot polos ini membentuk empat lapisan yang tidak berbatas tegas. Lapisan pertama dan keempat terutama terdiri atas serat yang tersusun sejajar dengan sumbu panjang organ, dengan lapisan tengah yang mengandung pembuluh darah besar. Selama kehamilan, miometrium akan mengalami masa pertumbuhan pesat yang melibatkan hiperplasia (bertambahnya jumlah sel otot polos) dan hipertrofi (bertambahnya ukuran sel).<sup>25</sup> Selama proses persalinan dan melahirkan, akan terjadi suatu koordinasi kontraksi otot miometrium akibat respon terhadap sekresi hormon oksitoksin yang berasal dari hipofisis posterior untuk membantu mengeluarkan janin dari uterus.<sup>23</sup>

### 2.2.3 Endometrium

Lamina propria atau jaringan ikat stroma endometrium terutama mengandung serat kolagen tipe III dengan sejumlah besar fibroblas dan substansi dasar. Sel-sel epitel kolumnar pelapisnya memiliki sel-sel bersilia dan sekretoris. Sel sekretoris membentuk lapisan sejumlah besar kelenjar uterus tubular dalam kelenjar yang mempenetrasi ketebalan endometrium. Lapisan endometrium dapat dibagi menjadi dua zona: (1) Lapisan basal yang berdekatan dengan miometrium mengandung lamina propria yang memiliki banyak sel dan ujung basal kelenjar uterus. (2) Lapisan fungsional (atau *functionalis*) superfisial mengandung lamina propria yang berspons dan memiliki lebih sedikit sel, lebih banyak mengandung substansi dasar, sebagian besar panjang kelenjar, dan epitel permukaan.<sup>25</sup>

Lapisan fungsional mengalami perubahan drastis selama siklus haid, tetapi lapisan basal relatif tidak berubah. Lapisan yang lebih dalam yaitu stratum basalis (lapisan basal), bersifat permanen dan memunculkan stratum fungsionalis baru setelah setiap menstruasi.<sup>23</sup>



**Gambar 2.2 (a) Potongan transversal dinding uterus: minggu ke-2 siklus menstruasi (kiri) dan minggu ke-3 siklus menstruasi (kanan); dan (b) Detail dari Endometrium<sup>23</sup>**

### 2.3 Epidemiologi Kanker Endometrium

Di Amerika Serikat, wanita memiliki risiko 3 persen untuk terkena kanker endometrium.<sup>26</sup> Menurut *the US Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), data terbaru yang tersedia dari tahun 1975 hingga tahun 2016 untuk kejadian jumlah kasus dan mortalitas akibat kanker uterus dilaporkan kejadian kanker uterus meningkat 0,9 % per tahun selama tahun 2000-2016, dan mortalitas meningkat 2,0% per tahun selama tahun 2008-2016. Wanita kulit putih non-hispanik mengalami peningkatan yang paling rendah dibandingkan dengan wanita dalam kelompok ras atau etnis lainnya.<sup>16</sup>



Kanker endometrium merupakan keganasan yang paling sering pada penyakit ginekologi di negara-negara maju dengan insiden mencapai 14,7 / 100.000 wanita dan terletak di tempat kedua setelah kanker serviks. Secara global tahun 2012 terdapat insiden sebanyak 8,2 / 100.000 wanita yang mewakili 319.605 kasus kanker endometrium dengan risiko kumulatif 0,97%.<sup>27</sup> Di Korea, insiden kanker endometrium terus meningkat dari tahun 2005-2015.<sup>28</sup> Berdasarkan data di tahun 2012, kejadian kasus kanker endometrium di Asia Tenggara mencapai 15.329 (3,8%) kasus dengan mortalitas sebanyak 4.432 (1,9%) kematian.<sup>3</sup> Penelitian yang dilakukan di provinsi Songkhla Thailand, kanker uterus meningkat dari 1,5 menjadi 5,3 per 100.000 wanita pada tahun 2016 dan diperkirakan akan terus meningkat menjadi 8 per 100.000 wanita tahun 2030.<sup>29</sup>

Tingkat insiden untuk kanker endometrium meningkat di semua kelompok ras atau etnis. Dimana pada ras wanita kulit hitam non-hispanik mengalami peningkatan yang paling besar diikuti dengan ras wanita Asia. Ras wanita kulit hitam non-hispanik memiliki tingkat kejadian tinggi untuk jenis kanker endometrium yang agresif (*clear cell, serous, high-grade endometrioid, dan malignant mixed Mullerian tumors*).<sup>16,30</sup>

Kanker ini sering didiagnosis di usia 67,1 tahun pada wanita yang memiliki IMT normal, sedangkan wanita dengan IMT > 50 rata-rata umur saat didiagnosis adalah 56,3 tahun.<sup>18</sup> Dari studi meta-analisis tahun 2018 mengungkapkan bahwa gejala berupa perdarahan setelah postmenopause dianggap sebagai tanda yang sensitif untuk mendeteksi kanker endometrium.<sup>31</sup>

Data dari bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP Sanglah Denpasar, tercatat bahwa terdapat 26 kasus kanker endometrium selama periode Agustus 2012 – Juli 2014, kelompok usia terbanyak adalah 51- 60 tahun, jumlah paritas terbanyak pada pasien yang memiliki 3 anak, pasien yang memiliki indeks masa tubuh normal memiliki jumlah terbesar, stadium III adalah stadium tertinggi dan tipe histopatologi kanker endometrium terbanyak yaitu adenokarsinoma endometrioid. Dari data tersebut, selama periode Agustus 2012 – Juli 2014 insiden kanker endometrium menempati urutan ketiga setelah kanker serviks dan kanker ovarium di bagian Obstetri dan Ginekologi RSUP Sanglah Denpasar.<sup>4</sup>

#### **2.4 Etiologi dan Faktor Risiko Kanker Endometrium**

Etiologi kanker endometrium masih belum jelas walaupun kanker endometrium diketahui merupakan kelanjutan dari lesi prakanker dari neoplasia intraepitel endometrium pada sebagian besar kasus.<sup>32</sup> Mutasi genetik diduga berperan dalam kejadian kanker endometrium. Mutasi gen BRCA1/2 telah diidentifikasi pada kanker endometrium tipe 1 dan tipe 2, sedangkan mutan p53 sering terdapat pada jenis *serous* karsinoma dibandingkan karsinoma endometrium endometrioid.<sup>22,23,33,28</sup>

Penyebab lain yang berperan dalam kejadian kanker endometrium adalah paparan estrogen. Hal ini menghasilkan respon fisiologis dalam waktu beberapa jam oleh mekanisme genom, tergantung pada hormon estrogen yang berikatan dengan reseptornya yang menghasilkan mRNA transkripsi dan sintesis protein gen target di endometrium.<sup>34</sup> Biasanya kanker endometrium stadium dini mempertahankan ekspresi reseptor progesteron dan estrogen, sedangkan kanker

endometrium stadium lanjut lebih sering kekurangan salah satu dari reseptor progesterone dan estrogen atau tidak memiliki kedua reseptor tersebut.<sup>35</sup>

Beberapa faktor risiko yang dapat mempengaruhi kejadian kanker endometrium adalah sebagai berikut:

1. Usia

Pada tahun 2017 diperkirakan terdapat 61.000 diagnosis kanker uterus baru dan hampir 11.000 wanita diperkirakan meninggal karena penyakit ini, terutama mempengaruhi wanita pascamenopause dengan usia rata-rata diagnosis adalah 62 tahun. Persentase terbesar kasus baru berdasarkan usia dari tahun 2010 hingga 2014 terdeteksi pada wanita premenopause dan pasca usia menopause yaitu 16,7% untuk 45-54 tahun, 34,5% untuk 55-64 tahun, dan 25,8% untuk 65-74 tahun.<sup>36</sup>

Sebanyak 985 kasus kanker endometrium yang diidentifikasi, usia rata-rata pada diagnosis kanker endometrium adalah 67,1 tahun pada wanita dengan IMT normal, sedangkan pada wanita dengan IMT lebih dari 50 adalah 56,3 tahun. Usia pada diagnosis kanker tipe endometrioid menurun linier dengan meningkatnya IMT.<sup>18</sup>

2. Riwayat Keluarga

Peran faktor genetik dalam kerentanan kanker endometrium didukung oleh fakta bahwa wanita yang memiliki riwayat keluarga dengan kanker endometrium dikaitkan dengan peningkatan dua sampai tiga kali lipat untuk terjadinya risiko kanker tersebut.<sup>37</sup> Varian patogenik yang berisiko tinggi dalam terjadinya *mismatch repair* (MMR) gen DNA adalah *Lynch syndrome* yang mana

memberikan risiko kanker endometrium dalam seumur hidup pada penderita sindrom tersebut (risiko yang dilaporkan adalah 18–71%).<sup>38</sup>

*Lynch syndrome* juga disebut sebagai kanker usus nonpolyposis herediter. *Lynch syndrome* suatu kelainan diturunkan secara autosomal dominan, sindrom ini termasuk ke dalam sindrom kerentanan kanker yang diwariskan. *Lynch syndrome* hampir selalu disebabkan oleh mutasi *germline* di salah satu dari beberapa *mismatch repair* (MMR) gen DNA seperti pada MLH1, MSH2, MSH6, atau PMS2.<sup>6</sup>

### 3. Obesitas

Wanita yang memiliki kelebihan berat badan mempunyai peningkatan risiko mengalami kanker endometrium. Pada penelitian meta-analisis dari 40 penelitian yang dilakukan Jenabi,dkk (2015), dilaporkan bahwa peningkatan IMT secara signifikan berhubungan dengan peningkatan risiko kanker endometrium, sehingga dibandingkan dengan individu dengan berat badan normal, risiko kanker endometrium meningkat sekitar 1,5 kali pada wanita yang mengalami kelebihan berat badan dan lebih dari 2,5 kali pada wanita obesitas.<sup>39</sup>

Setelah menopause, jaringan perifer terutama jaringan adipose menjadi sumber utama sintesis estrogen.<sup>40</sup> Adiposit, preadiposit, dan sel punca mesenkim dalam jaringan lemak adalah sumber utama aromatase, enzim ini berperan untuk mengubah androgen menjadi estrogen.<sup>41</sup> Selain itu, *sex hormone-binding globulin* (SHBG) menurun kadarnya dengan meningkatnya adiposit, dengan demikian estrogen bioaktif akan meningkat dalam sirkulasi darah, bahkan tanpa adanya sintesis estrogen *de novo*.<sup>42</sup>

#### 4. Kontrasepsi Oral

Penggunaan kontrasepsi oral memberikan perlindungan jangka panjang terhadap kanker endometrium. Suatu penelitian telah menganalisis ulang hampir semua epidemiologi yang tersedia tentang bukti pengurangan insiden kanker endometrium terkait dengan penggunaan kontrasepsi oral pada 27.000 wanita penderita kanker endometrium. Secara keseluruhan semakin lama wanita menggunakan kontrasepsi oral, semakin besar pengurangan risiko kanker endometrium. Rata-rata setiap 5 tahun penggunaan kontrasepsi oral dihubungkan dengan penurunan risiko kanker endometrium (risiko relatif = 0,76). Pada wanita yang telah menggunakan kontrasepsi oral selama 10-15 tahun mendapatkan risiko relatif 0,56. Penggunaan kontrasepsi oral selama lebih dari 30 tahun memberikan efek proteksi signifikan.<sup>43</sup>

#### 5. Usia Menarke

Haid pertama kali yang dialami seorang perempuan disebut menarke, yang pada umumnya terjadi pada usia sekitar 14 tahun.<sup>32</sup> Usia menarke yang lebih lama ditemukan dengan penurunan sekitar 32% risiko kanker endometrium dibandingkan usia menarke yang lebih cepat. Khususnya ada pengurangan risiko 4% untuk per 2 tahun dalam keterlambatan usia menarke.<sup>44</sup>

Usia menarke yang lebih lama dapat mengurangi risiko kanker endometrium disebabkan oleh jumlah ovulasi seumur hidup wanita akan menurun, hasilnya paparan estrogen endogen lebih sedikit dan terjadi defisiensi progesteron.<sup>44</sup> Hubungan antara faktor-faktor risiko hormonal dan risiko kanker endometrium sebagian dapat dikaitkan dengan hipotesis *unopposed estrogen*.

Hipotesis ini mengusulkan bahwa paparan estrogen, dalam tidak adanya progestin yang cukup, mengarah pada peningkatan aktivitas mitosis, replikasi DNA, dan mutasi somatik sel endometrium sehingga menyebabkan transformasi ganas.<sup>45</sup>

#### 6. Paritas

Penelitian meta-analisis yang dilakukan Qi-Jun Wu,dkk (2015) pada 46 penelitian didapatkan bahwa pernah melahirkan anak adalah terkait dengan penurunan risiko kanker endometrium.<sup>46</sup> Kehamilan menghasilkan perubahan kadar dan keseimbangan hormon. Selama kehamilan, peningkatan kadar progesteron mengubah keseimbangan hormon dimana kadar hormon progesteron lebih tinggi dibandingkan kadar estrogen. Peningkatan progesteron dapat menghambat proliferasi sel endometrium terkait estrogen dan mendorong diferensiasi dan apoptosis sel endometrium.<sup>47</sup>

Selain itu, proporsi pasien yang didiagnosis sebelum *menopause* secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang nullipara (51%) atau memiliki satu kelahiran hidup (51,9%), dibandingkan dengan pada pasien yang memiliki dua kelahiran hidup (22,4%) dan mereka yang memiliki tiga atau lebih kelahiran hidup (10%).<sup>47</sup>

#### 7. Riwayat Infertilitas

Infertilitas merupakan masalah yang dihadapi oleh pasangan suami istri yang telah menikah minimal satu tahun, melakukan hubungan senggama teratur, tanpa menggunakan kontrasepsi, tetapi belum berhasil memperoleh kehamilan. Berdasarkan data infertilitas yang dilaporkan dalam suatu studi, nulliparitas dan

infertilitas tampaknya berkontribusi secara independen terhadap risiko kanker endometrium.<sup>32,48</sup>

Risiko kanker endometrium karena infertilitas mungkin disebabkan oleh etiologi yang mendasari infertilitas tersebut. Sejumlah studi telah menilai apakah ada hubungan risiko suatu jenis kanker endometrium terhadap penyebab infertilitas yang berbeda. Masalah anovulasi, termasuk sindrom ovarium polikistik telah dilaporkan dalam sejumlah penelitian terhadap peningkatan risiko kanker endometrium.<sup>8,49</sup>

## 8. Hipertensi

Hipertensi adalah masalah kesehatan masyarakat yang utama dan bidang penelitian penting karena prevalensinya yang tinggi dan menjadi faktor risiko utama untuk penyakit kardiovaskular dan komplikasi lainnya. Berdasarkan penelitian Dagfinn dkk (2017) menunjukkan bahwa wanita dengan hipertensi memiliki peningkatan risiko relatif 61% untuk terkena kanker endometrium.<sup>50,51</sup>

Mekanisme biologis yang dapat menjelaskan efek buruk dari hipertensi pada risiko kanker endometrium tidak jelas saat ini. Telah diusulkan bahwa hipertensi jangka panjang dapat menyebabkan penuaan seluler dan penghambatan apoptosis.<sup>52</sup> Namun penelitian oleh Sara dkk (2016) melaporkan bahwa risiko kanker endometrium lebih tinggi setelah preeklampsia, tetapi hanya di antara wanita dengan preeklampsia onset dini.<sup>53</sup>

## 9. Diabetes Melitus

Laporan hasil penelitian meta-analisis menunjukkan bahwa wanita dengan diabetes memiliki 72% peningkatan risiko kanker endometrium dibandingkan

dengan mereka yang tidak menderita diabetes.<sup>54</sup> Diabetes dan obesitas adalah gangguan kronis yang muncuk di seluruh dunia. Indeks massa tubuh memiliki hubungan yang kuat terhadap diabetes dan resistensi insulin. Pada individu yang obesitas jumlah asam lemak nonesterifikasi, gliserol, hormon, sitokin, zat proinflamasi, dan zat lain yang terlibat dalam perkembangan resistensi insulin meningkat. Resistensi insulin dengan gangguan fungsi sel  $\beta$  mengarah ke perkembangan diabetes.<sup>55</sup>

Enam belas studi (13 *case control* dan 3 studi kohort antara 1956 dan Juni 2005) menunjukkan bahwa diabetes melitus tipe 2 memiliki risiko secara signifikan meningkat dan komorbiditas dengan kanker endometrium dengan ringkasan RR dari 2,10 (95% CI: 1.75 – 2.53). Risikonya sangat kuat, yaitu (RR 2,74; 95% CI: 1,87 – 4.00).<sup>56</sup>

## **2.5 Patogenesis Kanker Endometrium**

Patogenesis kanker endometrium tipe 1 erat hubungannya dengan peningkatan hormon estrogen. Estrogen mengerahkan efek biologis nya terutama dengan mengikat dan mengaktifkan reseptor estrogen yang merupakan jenis reseptor hormon steroid terutama bertindak sebagai ligan sehingga faktor transkripsi diaktifkan.<sup>57,58</sup> Reseptor estrogen mengatur transkripsi dengan cara berinteraksi dengan elemen respons estrogen yang terletak di dalam daerah promoter gen target yang akan membentuk kompleks multiprotein yang terlibat dalam aksi genom spesifik reseptor estrogen.<sup>59</sup> Selain itu, semakin banyak bukti menunjukkan bahwa respons biologis terhadap estrogen dapat dimediasi oleh sinyal yang diprakarsai membran akibatnya memicu jalur transduksi intraseluler



secara cepat, seperti *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K) dan jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK).<sup>50,51,52</sup>

Sementara estrogen dapat meningkatkan perkembangan kanker melalui mekanisme yang bergantung pada reseptor estrogen dan mekanisme ligan dependen dari reseptor estrogen, hormon ini juga dapat memediasi perkembangan kanker melalui mekanisme yang tidak bergantung pada reseptor estrogen, termasuk interaksi dengan reseptor *growth factor*, seperti *insulin-like growth factor receptor* (IGFR) dan reseptor *epidermal growth factor*.<sup>62</sup> Reseptor estrogen juga berinteraksi dengan *insulin-like growth factor* (IGF) sehingga meningkatkan perkembangan kanker melalui mekanisme non ligan reseptor estrogen.<sup>63</sup>

Baik reseptor estrogen  $\alpha$  dan reseptor estrogen  $\beta$  dapat bertindak melalui mekanisme yang bergantung pada ligan dan ligan yang independen. Jalur pertama termasuk aksi genomik dan memiliki efek cepat yang dipicu oleh membran. Jalur independen ligan terdiri dari aktivasi efektor pensinyalan lain, seperti faktor pertumbuhan, yang setelah berikatan dengan reseptor kinase, menginduksi fosforilasi reseptor estrogen, dengan demikian mengaktifkannya untuk dimerisasi, mengikat DNA, dan mengatur gen.<sup>64</sup>

## **2.6 Manifestasi Klinis Kanker Endometrium**

Gejala yang timbul pada kanker endometrium ini umumnya sangat bervariasi dan tidak spesifik. Gejala yang sering dijumpai dapat berupa pembesaran abdomen/*bloating*, nyeri abdomen/pelvis, peningkatan frekuensi berkemih/urgensi berkemih, *fatigue*, perdarahan uterus abnormal pasca menopause yang berupa metroragia dan keputihan abnormal.<sup>65</sup>

Pemeriksaan awal sangat penting untuk mendeteksi keganasan pada wanita pasca-menopause dengan perdarahan vagina. Penelitian Shahla,dkk (2018) melaporkan bahwa IMT yang tinggi , durasi yang lebih lama terjadi *menopause*, banyaknya jumlah perdarahan, dan riwayat penyakit internal secara signifikan dapat memprediksi kejadian kanker endometrium pada wanita pasca-menopause dengan perdarahan uterus abnormal.<sup>66,67</sup>

## 2.7 Diagnosis Kanker Endometrium

Diagnosis dini kanker endometrium didasarkan pada 4 unsur<sup>68</sup>:

1. Investigasi perdarahan abnormal selama pre/post *menopause*;
2. Investigasi kekhasan/anomali pemeriksaan sitologi serviks;
3. Diagnosis, perawatan dan monitor yang memadai dari lesi endometrium prekursor/terkait dengan kanker endometrium;
4. Skrining dari populasi berisiko tinggi (*Lynch syndrome*, *Cowden syndrome*)

Perdarahan uterus abnormal adalah gejala yang paling sering dari kanker endometrium. Suspek khusus harus dilakukan untuk wanita pascamenopause atau bagi mereka lebih dari 40 tahun dengan faktor risiko tinggi.<sup>69</sup> Berdasarkan rekomendasi dari *The American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), wanita berusia > 45 tahun dengan siklus menstruasi tidak teratur harus menerima evaluasi menyeluruh untuk mengesampingkan kanker. Rekomendasi ini juga termasuk mengevaluasi wanita berusia < 45 tahun untuk kanker endometrium, jika wanita tersebut memiliki: riwayat terpapar estrogen, gagal

manajemen berat menggunakan terapi medis, haid tidak teratur, dan terus-menerus mengalami perdarahan uterus abnormal.<sup>70</sup>

Pemeriksaan fisik yang lengkap akan membantu dalam mengevaluasi kesehatan pasien secara umum. Pemeriksaan fisik difokuskan pada pelvis untuk mendeteksi sumber perdarahan dan mengevaluasi sumber pendarahan abnormal lainnya, seperti dari vagina atau serviks. Palpasi uterus dan adnexa dapat dilakukan untuk menemukan adanya massa.<sup>71</sup>

*Transvaginal ultrasound* (TVUS) dianggap sebagai teknik pencitraan *first line* yang dilakukan. Pada wanita pascamenopause, evaluasi TVUS terhadap ketebalan endometrium memiliki akurasi tinggi untuk diagnosis kanker endometrium dengan menggunakan nilai *cut-off* 3 mm. Ketika ketebalan endometrium diidentifikasi, biopsi endometrium harus dilakukan. Sampling endometrium adalah *gold standard* untuk diagnosis histologis. Jika perdarahan berlanjut atau berulang setelah pengambilan sampel endometrium dengan temuan jinak, Histeroskopi harus dilakukan.<sup>69</sup>

Praoperasi perlu dilakukan pemeriksaan, termasuk foto paru-paru, tes Pap untuk menyingkirkan kelainan serviks, pemeriksaan laboratorium darah rutin seperti pemeriksaan darah tepi, tes fungsi hati, ginjal, elektrolit untuk menyingkirkan penyakit sistemik yang dialami atau metastasis *occult* dan CA-125. Pemeriksaan sigmoidoskopi atau barium enema juga dapat dipertimbangkan bila mendapatkan massa tumor di luar uterus disertai dengan gejala saluran cerna atau ada riwayat keluarga terkena kanker kolon. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dengan zat kontras merupakan metode radiologis terbaik untuk mendeteksi

invasi miometrial atau keterlibatan serviks dari endometrium dibandingkan dengan MRI tanpa kontras, ultrasonografi atau CT Scan.<sup>32,68</sup>

## 2.8 Derajat Histopatologi Kanker Endometrium

Berdasarkan *The FIGO Committee on Gynecologic Oncology* tahun 1988, merekomendasi penentuan stadium kanker endometrium melalui pembedahan. Harus pula terdapat verifikasi histologi mengenai derajat diferensiasi dan perluasan dari tumor.<sup>5</sup>

Derajat histopatologi kanker endometrium (G) sebagai berikut:

1. GX: *Grade cannot be assessed.*
2. G1: *Well differentiated.*
3. G2: *Moderately differentiated.*
4. G3: *Poorly or undifferentiated.*

Kasus karsinoma pada korpus harus dikelompokkan terkait dengan derajat diferensiasi dari adenokarsinoma sebagai berikut.<sup>5</sup>

1. G1: derajat diferensiasi adenokarsinoma baik dengan  $\leq 5\%$  nonskuamosa atau pola pertumbuhan non morular padat.
2. G2: derajat diferensiasi adenokarsinoma dengan 6% sampai 50% nonskuamosa atau pola pertumbuhan non morular padat.
3. G3 : lebih dari 50% nonskuamosa atau pola pertumbuhan non morular padat.

Menurut standar praktik saat ini, karsinoma endometrium endometrioid ditetapkan oleh FIGO berdasarkan tingkat diferensiasi kelenjar. Tumor *grade* 1 menunjukkan  $\leq 5\%$  dari nonglandular padat, pertumbuhan nonskuamosa; tumor

*grade 2* dari 6% menjadi 50%; dan tumor *grade 3* > 50%. Tumor *grade 1* dan *2* didefinisikan sebagai tumor *low grade*, sedangkan tumor *grade 3* adalah *high grade*. Namun, tingkat diferensiasi kelenjar menurut FIGO tidak boleh digunakan ketika endometrioid atau diferensiasi kistadenoma dalam keraguan. Semua jenis tumor endometrium lainnya membawa kelas tumor intrinsik (yaitu *serous* karsinoma, karsinoma sel jernih, karsinoma tidak berdiferensiasi dan *carcinosarcomas* adalah *high grade*).<sup>72</sup>

## **2.9 Tipe Histopatologi Kanker Endometrium**

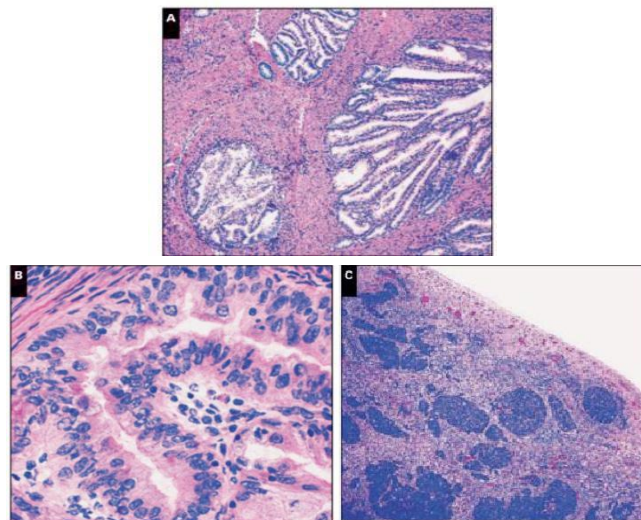
Kanker endometrium secara tradisional telah diklasifikasikan dalam salah satu dari dua kategori berikut:

1. Tipe 1 (karsinoma endometrioid *grade 1* dan *2*) adalah kanker endometrium yang paling umum. Tumor ini berkaitan dengan hiperplasia endometrium atipik dan berhubungan dengan kelebihan stimulasi estrogen. Karena biasanya didiagnosis pada tahap awal, kanker endometrium tipe 1 menyajikan prognosis yang relatif baik.
2. Tipe 2 adalah tumor endometrium paling umum. Tipe ini termasuk tumor endometrioid *grade 3* dan tumor non-endometrioid, serta berkembang dari endometrium yang atropi. Tumor tipe 2 kurang hormon sensitif. Karena tumor tipe 2 didiagnosis pada tahap berikutnya, umumnya lebih agresif dan memiliki prognosis lebih buruk daripada kanker endometrium tipe 1.<sup>5</sup>

Terdapat enam tipe histopatologi dari kanker endometrium yaitu karsinoma endometrium endometrioid; *serous* karsinoma; karsinoma sel jernih; karsinoma musinosis; karsinoma campuran; dan karsinoma tidak berdiferensiasi.

a. Karsinoma endometrium endometrioid

Karsinoma endometrium endometrioid diklasifikasikan sebagai kanker endometrium tipe 1 dan merupakan 85% dari kasus kanker endometrium. karsinoma ini berhubungan dengan estrogen dan biasanya diawali oleh hiperplasia endometrium. Jenis kanker ini cenderung bersifat indolen secara biologis dengan pengecualian karsinoma endometrium endometrioid *grade 3*, yang mana bersifat agresif.<sup>73</sup> Jenis karsinoma endometrium endometrioid meliputi spektrum neoplasma dengan variabel histologis yang berbeda, mulai dari tumor yang terdiferensiasi dengan baik (*grade 1 dan 2*) sampai karsinoma padat dan kurang terdiferensiasi (*grade 3*).<sup>69</sup>

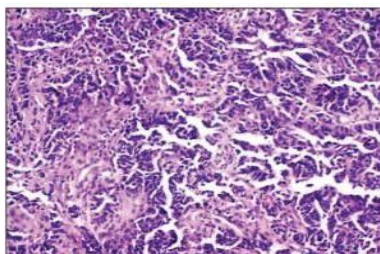


**Gambar 2.3** Gambaran mikroskopis endometrioid adenokarsinoma  
(A. *Grade 1*; B. *Grade 2*; C. *Grade 3*)<sup>73</sup>

b. *Serous* karsinoma

Merupakan prototipe kanker endometrium tipe 2. *Serous* karsinoma adalah tumor yang sangat agresif dan dapat timbul dalam polip endometrium. Tumor jenis ini biasanya dikaitkan dengan invasi limfovaskular yang mendalam dan luas. Sel tumor biasanya positif untuk p53, P16, IMP2, IMP3.<sup>69</sup>

Secara mikroskopis, terdapat papilla yang ditutupi oleh epitel bertingkat dengan pola *budding* yang menonjol dan khas. Terlihat pleomorfisme nuklear dan makronukleolus besar bersama dengan nukleus raksasa dan hiperkromatik. Dapat ditemukan invasi limfovaskular dan invasi miometrium, dan tidak jarang mengandung badan psammoma.<sup>74</sup>

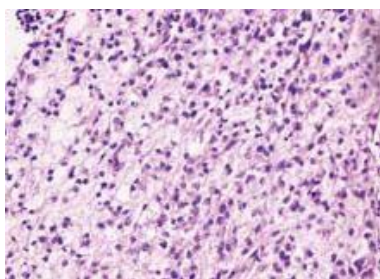


**Gambar 2.4** Gambaran Mikroskopis *serous* karsinoma<sup>74</sup>

c. Karsinoma sel jernih

Karsinoma sel jernih hanya 1% sampai 5,5% dari semua karsinoma endometrium. Karsinoma sel jernih telah dianggap memiliki prognosis buruk karena sering terlambat didiagnosis. Jenis sel kanker ini menunjukkan sel-sel jernih dan kombinasi pola seperti *solid*, *papillary*, *glandular*, dan *tubulocystic*<sup>69,75</sup>. Pola papiler adalah yang paling umum

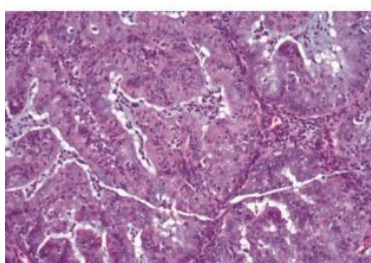
dengan papila yang berbentuk filiform teratur maupun tidak teratur dan dibentuk dengan hialinisasi inti atau inti dalam bentuk edematous atau berbentuk cincin. Karakteristik karsinoma sel jernih adalah poligonal dengan sitoplasma oksifilik yang kaya akan glikogen serta memiliki musin hialin eosinofilik yang mengandung vakuola dan nukleus eksentrik.<sup>76,75</sup>



**Gambar 2.5 Sel jernih poligonal dengan vakuola besar dan nukleus eksentrik<sup>76</sup>**

d. Karsinoma musinous

Karsinoma musinous merupakan subtype histologis langka dari kanker endometrium. Informasi terbatas mengenai prognosinya dan modalitas pengobatan yang sesuai dibandingkan dengan jenis kanker endometrium lainnya. Lebih dari 50% tumor tersusun dari sel-sel yang mengandung musin dan beberapa dengan *signet ring cell*.<sup>77,78</sup>



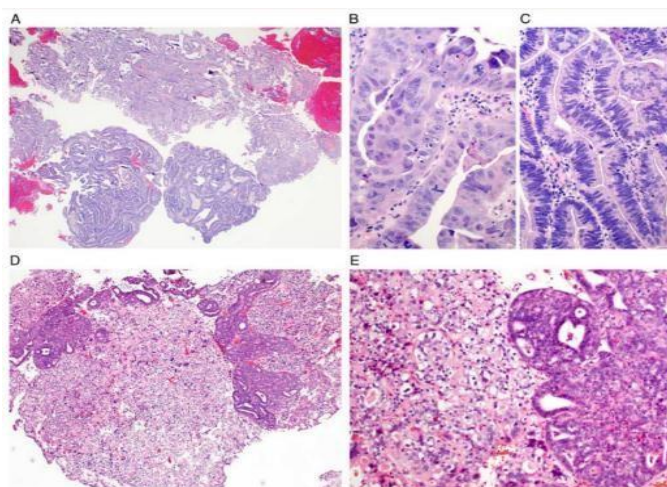
**Gambar 2.6 Gambaran mikroskopis karsinoma musinous<sup>78</sup>**



e. Karsinoma campuran

Karsinoma endometrium tipe campuran adalah gabungan komponen tumor tipe 1 dan 2 yang mewakili kurang dari 10% dari kanker endometrium. Kanker ini jarang terjadi sehingga sulit didiagnosis, dan sebagai konsekuensinya perkiraan kejadian karsinoma campuran saat ini mungkin tidak akurat.<sup>79</sup> Karsinoma campuran endometrium terdiri dari dua subtipe tumor berbeda, setidaknya satu di antaranya adalah karsinoma serosa atau karsinoma sel jernih. Kombinasi yang paling umum ditemukan adalah karsinoma endometrioid dan karsinoma serosa.<sup>80</sup>

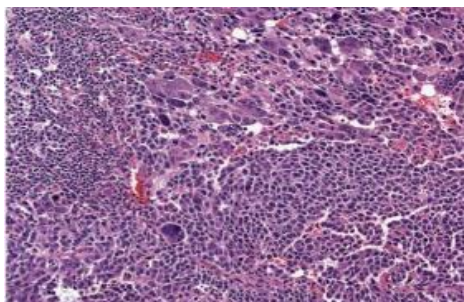
Untuk menghindari tumpang tindih pada karsinoma endometrium campuran, penting diketahui bahwa komponen sel kanker secara morfologis berbeda dengan pewarnaan imunohistokimia. Pewarnaan imunohistokimia untuk setiap histologis subtipe kanker endometrium dapat diterapkan ketika komponen sel kanker menunjukkan gambaran morfologis yang tumpang tindih.<sup>78</sup>



**Gambar 2.7 Karsinoma serosa campuran dan karsinoma endometrioid (A - C), Karsinoma sel jernih campuran dan karsinoma endometrioid (D, E)<sup>80</sup>**

f. Karsinoma tidak berdiferensiasi

Karsinoma yang tidak berdiferensiasi adalah tumor pola solid yang tidak memiliki bukti morfologis yang jelas mengenai diferensiasi epitel, kecuali dengan imunohistokimia, di mana ekspresi sitokeratin fokal (jarang difus) dan *epithelial membrane antigen* (EMA) biasanya ditemukan. Karsinoma tidak berdiferensiasi dapat berkembang dari salah satu dari empat jalur molekuler yang dijelaskan oleh *The Cancer Genome Atlas* untuk karsinoma endometrium, yaitu berasal dari hipermutasi (defisiensi perbaikan *mismatch*), ultramutasi (mutasi POLE), jumlah salinan rendah (mutasi PTEN) atau jumlah salinan tinggi (mutasi TP53).<sup>81,82</sup>



**Gambar 2.8 Karsinoma tidak berdiferensiasi yang mengandung sel monomorfik dan pleomorfik<sup>81</sup>**

## 2.10 Stadium Kanker Endometrium

Terdapat empat stadium pada kanker endometrium yang dibagi menurut *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) tahun 2009, yaitu:

**Tabel 2.1** Kriteria Stadium Kanker Endometrium berdasarkan FIGO 2009<sup>83</sup>

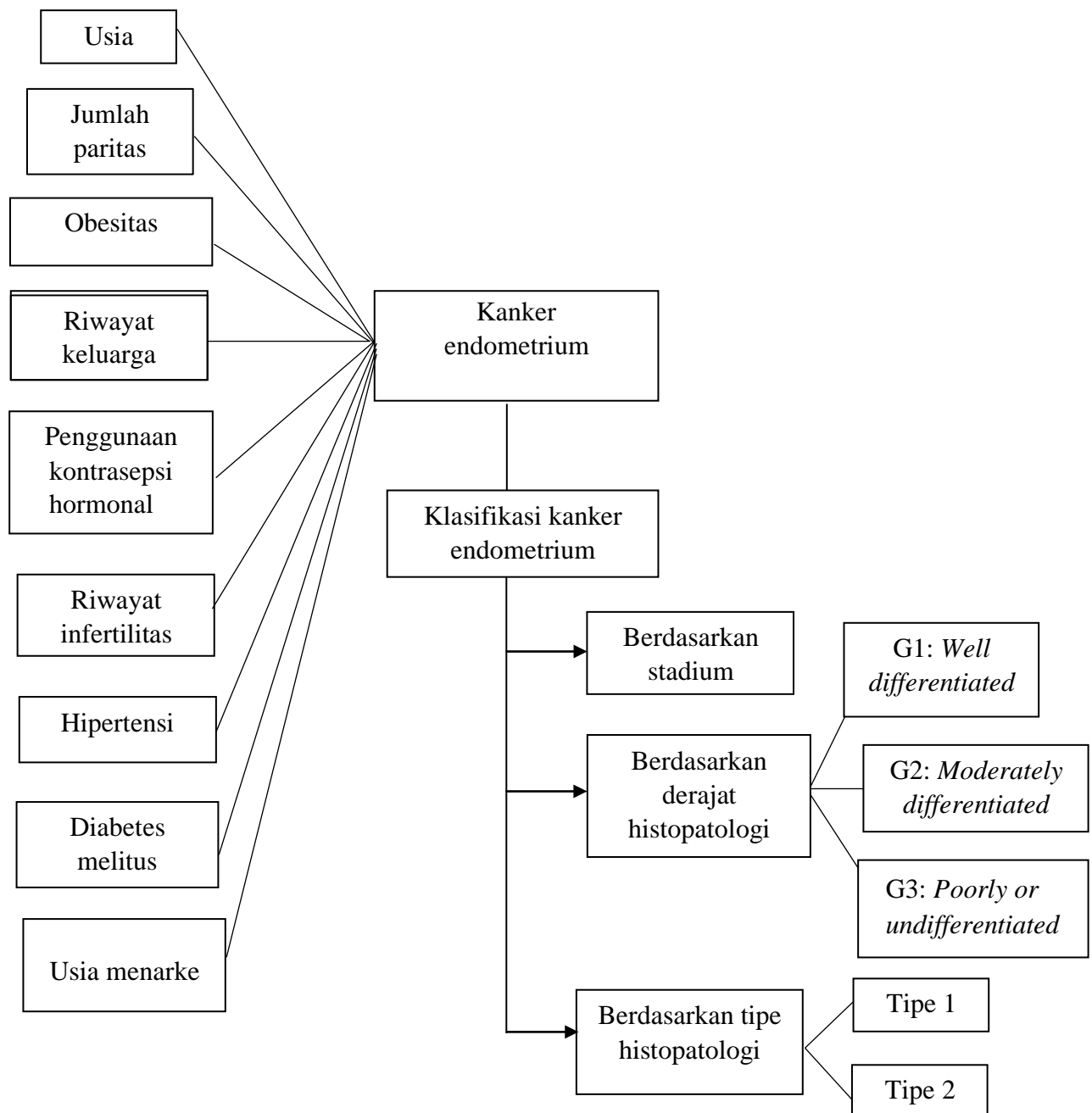
Stadium	Keterangan
I	Tumor terbatas pada korpus uteri
IA	Tidak atau kurang dari setengah invasi myometrium
IB	Invasi mencapai sama atau lebih dari

II	setengah myometrium Tumor menginvasi stroma serviks, tetapi tidak meluas ke luar uterus
III	Tumor menyebar secara lokal dan/atau regional
IIIA	Tumor menginvasi serosa korpus uteri dan/atau adneksa
IIIB	Keterlibatan vagina dan/atau parametrium
IIIC	Metastasis ke pelvis dan/atau kelenjar getah bening paraaorta
IIIC1	Kelenjar getah bening pelvis positif
IIIC2	Kelenjar getah bening para aorta positif dengan/tanpa kelenjar getah bening pelvis positif
IV	Tumor menginvasi mukosa buli dan/atau usus, dan/atau metastasis jauh
IVA	Tumor menginvasi mukosa buli dan/atau usus
IVB	Metastasis jauh, termasuk metastasis intra abdomen dan/atau kelenjar getah bening inguinal

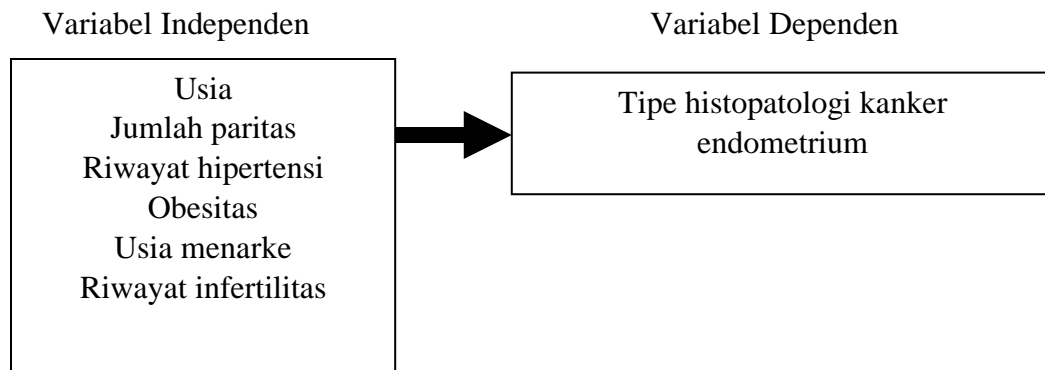
### 2.11 Prognosis Kanker Endometrium

Meskipun kanker endometrium memiliki prognosis yang menguntungkan, pasien dengan faktor risiko yang tinggi atau stadium lanjut didiagnosis kanker ini memiliki kelangsungan hidup di bawah 50%. Prognosis kanker endometrium stadium awal cukup baik. Secara umum prognosis kanker endometrium berdasarkan stadium FIGO memiliki ketahanan kemampuan hidup lima tahun sebanyak 81,1%. Kelangsungan hidup penderita kanker endometrium tahap awal (stadium FIGO I-II) adalah 91,6%, sedangkan dalam stadium lanjut (stadium FIGO III-IV) kelangsungan hidup mencapai 50%.<sup>69,84</sup>

## 2.12 Kerangka Teori



## 2.12 Kerangka Konsep



## BAB 3

### METODE PENELITIAN

#### 3.1 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
<b>Variabel Independen</b>				
Usia	Usia biologis pasien saat didiagnosis kanker endometrium dengan pemeriksaan histopatologis	Data rekam medis	Jumlah kasus kanker endometrium pada rentang usia tertentu (tahun) <sup>15</sup> 1. <51 2. ≥51	Nominal
Jumlah paritas	Jumlah kehamilan yang mampu menghasilkan janin yang mampu hidup di luar rahim (28 minggu)	Data rekam medis	1. Primipara 2. Multipara <sup>4</sup>	Nominal
Riwayat hipertensi	Riwayat hasil pengukuran tekanan darah sistolik ≥ 140mmHg atau tekanan darah diastolik ≥ 90mmHg	Data rekam medis	1. Tidak ada riwayat 2. Ada riwayat <sup>4</sup>	Nominal
Obesitas	Berdasarkan perhitungan IMT, yaitu $BB (Kg)/TB^2(m)$ saat didiagnosis kanker endometrium	Data rekam medis	1. Tidak obesitas 2. Obesitas I ( $\geq 25Kg/m^2$ ) <sup>18</sup>	Nominal

Usia menarke	Usia saat haid/menstruasi yang datang pertama kali pada seorang wanita yang sedang menginjak dewasa.	Data rekam medis	1. <12 tahun 2. $\geq$ 12 tahun <sup>44</sup>	Nominal
Riwayat infertilitas	Riwayat mengalami infertilitas karena sindrom ovarium polikistik, endometriosis, defek struktural (fibroid, strikut serviks dan oklusi tuba), faktor pria dan penyebab infertilitas lainnya.	Data rekam medis	1. Tidak ada riwayat 2. Ada riwayat <sup>48</sup>	Nominal

### Variabel Dependen

Tipe histopatologi kanker endometrium	Tipe kanker endometrium berdasarkan gambaran jaringan kanker endometrium yang dinilai dari patologi anatomi	Data rekam medis	Jumlah kasus menurut tipe histopatologi : 1. Tipe 1 2. Tipe 2	Nominal
---------------------------------------	---	------------------	---	---------

## 3.2 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan studi observasi analitik dengan desain potong lintang (*cross-sectional study*), yang mana data variabel dependen dan variabel independen diambil tepat pada saat yang sama. Pengambilan data hanya dilakukan sekali saja dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis di RSUD Dr Pirngadi Medan dan RS Haji Medan tahun 2015-2018.

## 3.3 Waktu dan tempat Penelitian

### 3.3.1 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober 2019 - Januari 2020.

**Tabel 3.2 Waktu Penelitian**

Kegiatan	Bulan			
	Oktober 2019	November 2019	Desember 2019	Januari 2020
Pengurusan izin penelitian				
Persiapan sampel penelitian				
Penelitian				
Penyusunan data hasil penelitian				
Analisis data				
Pembuatan laporan hasil				

### 3.3.2 Tempat Penelitian

Penelitian ini telah dilaksanakan di bagian rekam medis RSUD Dr Pirngadi Medan dan RS Haji Medan pada bulan Oktober- Desember 2019.

## 3.4 Populasi dan Sampel Penelitian

### 3.4.1 Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah semua data kasus kanker endometrium yang didiagnosis dan teregistrasi di rekam medis RSUD Dr Pirngadi Medan dan RS Haji Medan tahun 2015-2018.

### 3.4.2 Sampel Penelitian

Yang menjadi sampel dalam penelitian ini populasi dengan syarat memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan.



### 3.4.3 Prosedur pengambilan data dan besar sampel

#### 3.4.3.1 Pengambilan data

Pengambilan data yang digunakan dalam penelitian ini dengan menggunakan dokumentasi rekam medis pasien kanker endometrium di RSUD Dr Pirngadi Medan dan RS Haji Medan tahun 2015-2018.

#### 3.4.3.2 Besar sampel

Pengambilan sampel dilakukan dengan metode total sampling, dimana sampel penelitian berupa semua pasien kanker endometrium di RSUD Dr Pirngadi Medan, RS Haji Medan tahun 2015-2018 dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

## **3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

### 3.5.1 Kriteria inklusi

1. Pasien kanker endometrium yang terdiagnosa dan teregistrasi di bagian rekam medis RSUD Dr Pirngadi Medan dan RS Haji Medan tahun 2015-2018
2. Pasien dengan data mikroskopis histopatologi kanker endometrium yang masih menjalani perawatan, kontrol maupun yang telah keluar dari rumah sakit
3. Pasien yang memiliki catatan usia, jumlah paritas, riwayat hipertensi, obesitas, usia menarke dan riwayat infertilitas dalam rekam medis

### 3.5.2 Kriteria eksklusi

1. Hasil pemeriksaan histopatologi bukan merupakan kanker endometrium
2. Pasien kanker endometrium yang tidak melakukan operasi

### 3.6 Identifikasi Variabel

1. Variabel independen : Usia, jumlah paritas, riwayat hipertensi, obesitas, usia menarke dan riwayat infertilitas
2. Variabel dependen : Tipe histopatologi kanker endometrium

### 3.7 Teknik Pengumpulan Data

Data dalam penelitian ini menggunakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien kanker endometrium di RSUD Dr Pirngadi Medan dan RS Haji Medan tahun 2015-2018.

### 3.8 Pengolahan dan Analisis Data

#### 3.8.1 Pengolahan Data

Langkah-langkah dalam pengolahan data adalah:

a. Pemeriksaan data (*Editing*)

Pemeriksaan data (*editing*) dilakukan untuk memeriksa ketepatan dan kelengkapan data yang telah diperoleh, untuk menghindari ketidak-lengkapan data atau kesalahan data.

b. Pemberian kode (*Coding*)

Pemberian kode (*coding*) data dilakukan apabila data telah terkumpul kemudian diperiksa ketepatan dan kelengkapan data. Kemudian peneliti secara manual memberikan kode pada data sebelum memasukkan data ke dalam komputer.

c. Memasukkan data (*Entry*)

Data yang telah diperiksa sebelumnya dimasukkan ke dalam program SPSS untuk pengolahan data nantinya.

d. Pembersihan data (*Cleaning*)

Pemeriksaan semua data yang telah dimasukkan ke dalam komputer untuk menghindari terjadinya kesalahan dalam pemasukan data.

e. Menyimpan data (*Saving*)

Menyimpan data untuk siap dianalisis.

### 3.8.2 Analisis Data

Data yang telah dikumpulkan dianalisis secara univariat, bivariante, dan multivariat dengan menggunakan komputer dengan *Statistica Product and Service Solution* (SPSS).

#### 3.8.2.1 Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan untuk menganalisis data yang akan didistribusikan secara deskriptif dengan menggunakan tabel distribusi frekuensi berdasarkan variabel independen dan variabel dependen yang diteliti yaitu kanker endometrium.

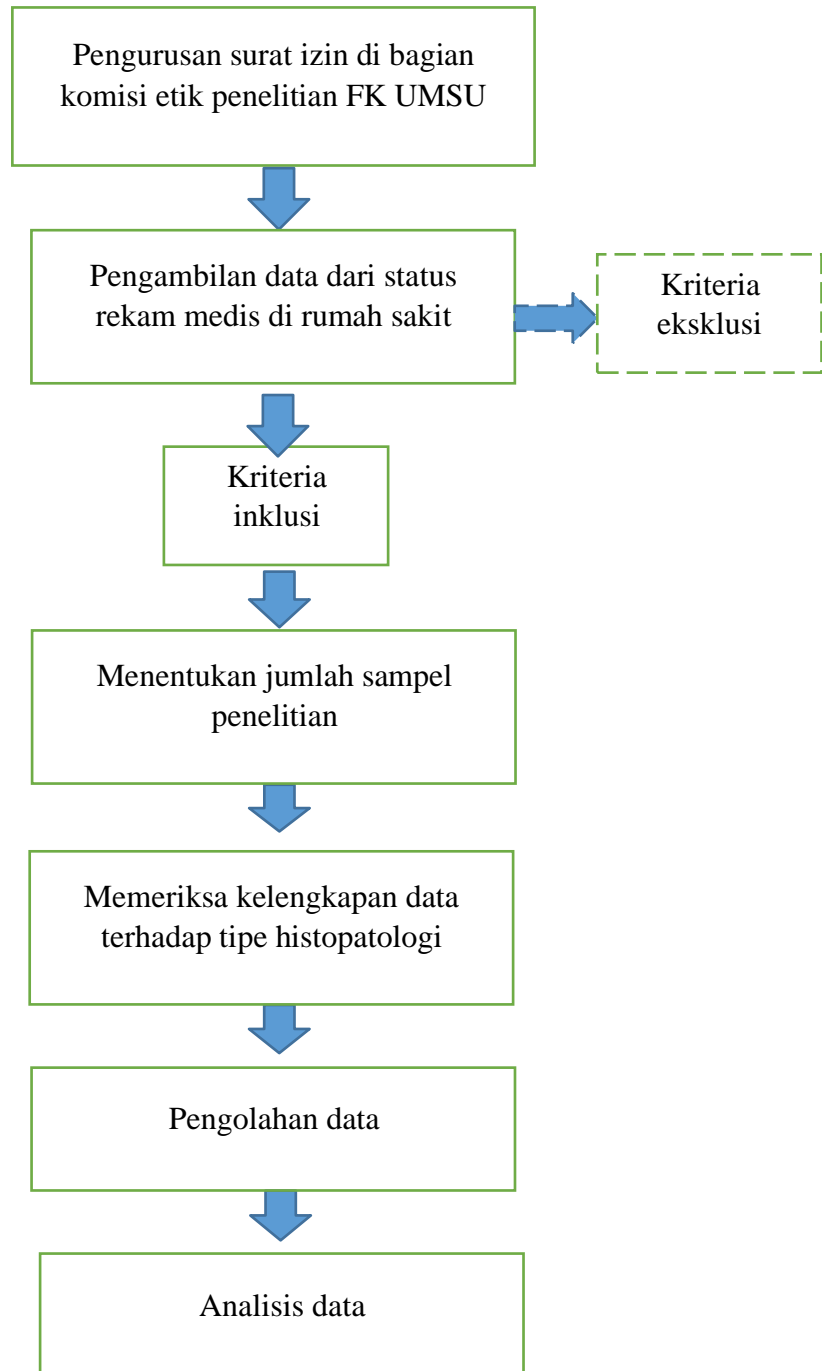
#### 3.8.2.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk mengetahui kemaknaan hubungan antara variabel independen dengan variabel dependen. Analisis ini dilakukan melalui uji statistik *Chi-Square* yang akan diperoleh nilai  $p$ . Jika syarat *Chi-Square* tidak terpenuhi akan digunakan uji alternatif *Fisher*, dimana pada penelitian ini digunakan tingkat hubungan atau kemaknaan sebesar 0,05. Penelitian antara dua variabel dikatakan bermakna apabila mempunyai nilai  $p \leq 0,05$  yang artinya  $H_0$  ditolak dan  $H_a$  diterima dan dikatakan tidak bermakna jika mempunyai nilai  $p > 0,05$  yang berarti  $H_0$  diterima dan  $H_a$  ditolak.

### 3.8.2.3 Analisis Multivariat

Analisis multivariat digunakan untuk melihat variabel independen yang paling dominan berpengaruh terhadap variabel dependen. Analisis multivariat ini dapat dilakukan dengan menggunakan uji *Multiple Logistic Regression* yaitu apabila hasil uji bivariatnya diperoleh nilai  $p < 0,25$ . Melalui analisis *Multiple Logistic Regression* dapat dihitung OR terkontrol, untuk memperkirakan besar risiko terjadinya kanker endometrium yang disebabkan faktor risiko.

### 3.9 Kerangka Kerja



## BAB 4

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Hasil penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana hubungan faktor risiko dengan tipe histopatologi kanker endometrium. Dari survei yang telah dilakukan, sampel kasus kanker endometrium yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi hanya didapatkan di RSUD Dr Pirngadi Medan berjumlah 31 sampel, sedangkan di RS Haji Medan tidak terdapat kasus kanker endometrium dari tahun 2015-2018.

##### 4.1.1 Analisis Univariat

##### 4.1.1.1 Distribusi Frekuensi Tipe Histopatologi kanker Endometrium dan Faktor Risiko Kanker Endometrium

**Tabel 4.1** Distribusi frekuensi tipe histopatologi kanker endometrium dan faktor risiko kanker endometrium

No.	Tipe Histopatologi	Frekuensi (n)	Persentase (%)	Total (n)	Total (%)
1.	Tipe I	19	61,3	31	100
2.	Tipe II	12	38,7		
No	Faktor Risiko	Frekuensi (n)	Persentase (%)	Total (n)	Total (%)
<b>1.</b>	<b>Usia</b>				
	<51 tahun	14	45,2	31	100
	≥51 tahun	17	54,8		
<b>2.</b>	<b>Paritas</b>				
	Primipara	12	38,7	31	100
	Multipara	19	61,3		
<b>3.</b>	<b>Riwayat Hipertensi</b>				
	Tidak ada riwayat	13	41,9	31	100
	Ada riwayat	18	58,1		
<b>4.</b>	<b>Obesitas</b>				
	Tidak obesitas	9	29,0	31	100
	Obesitas	22	71,0		
<b>5.</b>	<b>Usia Menarke</b>				
	<12 tahun	13	41,9	31	100
	≥12 tahun	18	58,1		
<b>6.</b>	<b>Riwayat Infertilitas</b>				
	Tidak ada riwayat	14	45,2	31	100
	Ada riwayat	17	54,8		

Berdasarkan tabel diatas, dari 31 jumlah sampel didapatkan frekuensi sampel dengan histopatologi kanker endometrium tipe I (61,3%) paling banyak ditemukan. Frekuensi sampel terbanyak yaitu berusia  $\geq 51$  tahun (54,8%). Diperoleh sampel yang primipara (38,7%) lebih sedikit dibandingkan sampel yang multipara (61,3%). Sampel kanker endometrium dominan dengan ada riwayat hipertensi (58,1%). Dari hasil penelitian, didapatkan sampel yang paling banyak menderita kanker endometrium adalah sampel obesitas (71,0%), kelompok usia menarke  $\geq 12$  tahun (58,1%), dan ada riwayat infertilitas (54,8%).

#### 4.1.1.2 Distribusi Frekuensi Tipe 2 Histopatologi kanker Endometrium dan Faktor Risiko Kanker Endometrium

**Tabel 4.2** Distribusi frekuensi tipe 2 histopatologi kanker endometrium dan faktor risiko kanker endometrium

No.	Tipe 2 Histopatologi	Frekuensi (n)	Persentase (%)	Total (n)	Total (%)
1.	<i>Serous</i>	4	33,3	12	100
2.	<i>Papillary</i>	6	50,0		
3.	<i>Mucinous</i>	2	16,7		
No	Faktor Risiko	Frekuensi (n)	Persentase (%)	Total (n)	Total (%)
<b>1.</b>	<b>Usia</b>				
	<51 tahun	4	33,3	12	100
	$\geq 51$ tahun	8	66,7		
<b>2.</b>	<b>Paritas</b>				
	Primipara	11	91,7	12	100
	Multipara	1	8,3		
<b>3.</b>	<b>Riwayat Hipertensi</b>				
	Tidak ada riwayat	3	25,0	12	100
	Ada riwayat	9	75,0		
<b>4.</b>	<b>Obesitas</b>				
	Tidak obesitas	8	66,7	12	100
	Obesitas	4	33,3		
<b>5.</b>	<b>Usia Menarke</b>				
	<12 tahun	5	41,7	12	100
	$\geq 12$ tahun	7	58,3		
<b>6.</b>	<b>Riwayat Infertilitas</b>				
	Tidak ada riwayat	6	50,0	12	100
	Ada riwayat	6	50,0		

Tabel 4.2 menunjukkan bahwa dari 12 sampel kanker endometrium tipe 2 frekuensi sampel dengan histopatologi kanker endometrium tipe 2 jenis *papillary* (50,0%) paling banyak ditemukan dibandingkan sampel dengan histopatologi kanker endometrium tipe II lainnya. Sampel penderita kanker endometrium tipe 2 banyak pada kelompok usia sampel berusia  $\geq 51$  tahun (66,3%), primipara (91,7%), dengan ada riwayat hipertensi (75,0%).

Dari hasil penelitian, didapatkan frekuensi sampel kanker endometrium tipe 2 yang paling banyak adalah sampel yang tidak obesitas (66,7%). Sampel dengan usia menarke  $< 12$  tahun (41,7%) lebih sedikit dibandingkan dengan kelompok usia menarke  $\geq 12$  tahun (58,3%). Sedangkan frekuensi sampel dengan ada riwayat infertilitas (50,0%) sama banyaknya dengan sampel tidak ada riwayat infertilitas (50,0%).

#### 4.1.2 Analisis Bivariat

##### 4.1.2.1 Hubungan Usia dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium

**Tabel 4.3** Hubungan usia dengan tipe histopatologi kanker endometrium

Usia	Tipe histopatologi				Total		<i>p</i>	OR (CI=95%)
	Tipe I		Tipe II		n	%		
	n	%	n	%				
<51 tahun	5	35,7	9	64,3	14	100,0	0,012	0,119 (0,023-0,625)
$\geq 51$ tahun	14	82,4	3	17,6	17	100,0		
Total	19	61,3	12	38,7	31	100,0		

Berdasarkan tabel diatas, kanker endometrium tipe 1 lebih banyak ditemukan pada usia  $\geq 51$  tahun, sedangkan pada usia  $< 51$  tahun lebih banyak ditemukan pada kanker endometrium tipe 2. Hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai  $p=0,012$  ( $< 0,05$ ) maka dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara usia dengan tipe 1 histopatologi kanker endometrium. Dari hasil uji ini juga



diperoleh nilai OR 0,119 (0,023-0,625) artinya bahwa sampel yang berusia  $\geq 51$  tahun berisiko 0,119 kali terkena kanker endometrium.

#### 4.1.2.2 Hubungan Usia dengan Tipe 2 Histopatologi Kanker Endometrium

**Tabel 4.4** Hubungan usia dengan tipe 2 histopatologi kanker endometrium

Usia	Tipe 2 Histopatologi						p	
	Tipe <i>serous</i>		Tipe <i>papillary</i>		Tipe <i>mucinous</i>			Total
	n	%	n	%	n	%		n
<51 tahun	4	100	0	0	0	0	4	100
$\geq 51$ tahun	0	0	6	75,0	2	25,0	8	100
Total	4	33,3	6	50,0	2	16,7	12	100

Berdasarkan tabel diatas tipe 2 histopatologi kanker endometrium lebih banyak ditemukan  $\geq 51$  tahun. Hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai  $p=0,000$  ( $<0,05$ ) maka dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara usia dengan tipe 2 histopatologi kanker endometrium.

#### 4.1.2.3 Hubungan Paritas dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium

**Tabel 4.5** Hubungan paritas dengan tipe histopatologi kanker endometrium

Paritas	Tipe histopatologi				Total		p	OR (CI=95%)
	Tipe I		Tipe II		n	%		
	n	%	n	%				
Primipara	4	33,3	8	66,7	12	100,0	0,022	0,113 (0,026-0,681)
Multipara	15	78,9	4	21,1	19	100,0		
Total	19	61,3	12	38,7	31	100,0		

Berdasarkan tabel diatas, kanker endometrium tipe 1 lebih banyak ditemukan multipara, sedangkan pada primipara lebih banyak ditemukan pada kanker endometrium tipe 2. Hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai  $p=0,022$  ( $<0,05$ ) maka dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara paritas dengan tipe 1 histopatologi kanker endometrium. Dari hasil uji ini juga diperoleh nilai OR 0,113 (0,026-0,681) artinya bahwa sampel multipara berisiko 0,113 kali terkena kanker endometrium.

#### 4.1.2.4 Hubungan Paritas dengan Tipe 2 Histopatologi Kanker Endometrium

**Tabel 4.6** Hubungan paritas dengan tipe 2 histopatologi kanker endometrium

Paritas	Tipe 2 Histopatologi								p
	Tipe <i>serous</i>		Tipe <i>papillary</i>		Tipe <i>mucinous</i>		Total		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Primipara	4	36,4	5	45,5	2	18,2	11	100	0,478
Multipara	0	0	1	100	0	0	1	100	
Total	4	33,3	6	50,0	2	16,7	12	100	

Berdasarkan tabel diatas tipe 2 histopatologi kanker endometrium lebih banyak primipara. Hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai  $p=0,478$  ( $<0,05$ ) maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara paritas dengan tipe 2 histopatologi kanker endometrium.

#### 4.1.2.5 Hubungan Riwayat Hipertensi dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium

**Tabel 4.7** Hubungan riwayat hipertensi dengan tipe histopatologi kanker endometrium

Riwayat Hipertensi	Tipe histopatologi				Total		p	OR (CI=95%)
	Tipe I		Tipe II		n	%		
	n	%	n	%				
Tidak ada riwayat	11	84,6	2	15,6	13	100,0	0,032	6,875 (1,171-40,378)
Ada riwayat	8	44,4	10	55,6	18	100,0		
Total	19	61,3	12	38,7	31	100,0		

Berdasarkan tabel diatas, kanker endometrium tipe 1 lebih banyak ditemukan tidak memiliki riwayat hipertensi, sedangkan ada riwayat hipertensi lebih banyak ditemukan pada kanker endometrium tipe 2. Hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai  $p=0,032$  ( $<0,05$ ) maka dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara riwayat hipertensi dengan tipe 1 histopatologi kanker endometrium. Dari hasil uji ini juga diperoleh nilai OR 6,875 (1,171-40,378)

artinya bahwa sampel yang ada riwayat hipertensi berisiko 6,875 kali terkena kanker endometrium.

#### 4.1.2.6 Hubungan Riwayat Hipertensi dengan Tipe 2 Histopatologi Kanker Endometrium

**Tabel 4.8** Hubungan riwayat hipertensi dengan tipe 2 histopatologi kanker endometrium

Riwayat Hipertensi	Tipe 2 Histopatologi						Total	p
	Tipe <i>serous</i>		Tipe <i>papillary</i>		Tipe <i>mucinous</i>			
	n	%	n	%	n	%		
Tidak ada riwayat	1	33,3	2	66,7	0	0	3	100
Ada riwayat	3	33,3	4	44,4	2	22,3	9	100
Total	4	33,3	6	50,0	2	16,7	12	100

Berdasarkan tabel diatas tipe 2 histopatologi kanker endometrium lebih banyak ada riwayat hipertensi. Hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai  $p=0,507$  ( $<0,05$ ) maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara riwayat hipertensi dengan tipe 2 histopatologi kanker endometrium.

#### 4.1.2.7 Hubungan Obesitas dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium

**Tabel 4.9** Hubungan obesitas dengan tipe histopatologi kanker endometrium

Obesitas	Tipe histopatologi				Total		p
	Tipe I		Tipe II		n	%	
	n	%	n	%			
Tidak obesitas	3	27,3	8	72,7	11	100,0	0,004
Obesitas	16	80,0	4	20,0	20	100,0	
Total	19	61,3	12	38,7	31	100,0	

Berdasarkan tabel diatas, kanker endometrium tipe 1 lebih banyak ditemukan obesitas (80,0%), sedangkan tidak ada obesitas lebih banyak ditemukan pada kanker endometrium tipe 2. Hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai  $p=0,004$  ( $<0,05$ ) maka dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara obesitas dengan tipe histopatologi kanker endometrium.

#### 4.1.2.8 Hubungan Obesitas dengan Tipe 2 Histopatologi Kanker Endometrium

**Tabel 4.10** Hubungan obesitas dengan tipe 2 histopatologi kanker endometrium

Riwayat Hipertensi	Tipe 2 Histopatologi						Total	p
	Tipe <i>serous</i>		Tipe <i>papillary</i>		Tipe <i>mucinous</i>			
	n	%	n	%	n	%		
Tidak obesitas	1	25,0	2	50,0	1	25,0	4	100
Obesitas	3	37,5	4	50,00	1	12,5	8	100
Total	4	33,3	6	50,0	2	16,7	12	100

Berdasarkan tabel diatas tipe 2 histopatologi kanker endometrium lebih banyak obesitas. Hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai  $p=0,832$  ( $<0,05$ ) maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara obesitas dengan tipe 2 histopatologi kanker endometrium.

#### 4.1.2.9 Hubungan Usia Menarke dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium

**Tabel 4.11** Hubungan usia menarke dengan tipe histopatologi kanker endometrium

Usia Menarke	Tipe histopatologi				Total		p	OR (CI=95%)
	Tipe I		Tipe II		n	%		
	n	%	n	%				
<12 tahun	11	84,6	2	15,4	13	100,0	0,032	6,875 (1,171-40,378)
≥12 tahun	8	44,4	10	55,6	18	100,0		
Total	19	61,3	12	38,7	31	100,0		

Berdasarkan tabel diatas, kanker endometrium tipe 1 lebih banyak ditemukan pada usia menarke <12 tahun, sedangkan usia menarke ≥12 tahun lebih banyak ditemukan pada kanker endometrium tipe 2. Hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai  $p=0,032$  ( $<0,05$ ) maka dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara usia menarke dengan tipe 1 histopatologi kanker endometrium. Dari hasil uji ini juga diperoleh nilai OR 6,875 (1,171-40,378) artinya bahwa sampel yang usia menarke ≥12 tahun berisiko 6,875 kali terkena kanker endometrium.

#### 4.1.2.10 Hubungan Usia Menarke dengan Tipe 2 Histopatologi Kanker Endometrium

**Tabel 4.12** Tabel hubungan usia menarke dengan tipe 2 histopatologi kanker endometrium

Usia menarke	Tipe 2 Histopatologi						Total	p
	Tipe serous		Tipe papillary		Tipe mucinous			
	n	%	n	%	n	%		
<12 tahun	2	40,0	1	20,0	2	40,0	5	0,069
≥12 tahun	2	28,6	5	71,4	0	0	7	
Total	4	33,3	6	50,0	2	16,7	12	

Berdasarkan tabel diatas sampel tipe 2 histopatologi kanker endometrium banyak didapatkan pada usia menarke  $\geq 12$  tahun. Hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai  $p=0,069$  ( $<0,05$ ) maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara obesitas dengan tipe 2 histopatologi kanker endometrium.

#### 4.1.2.11 Hubungan Riwayat Infertilitas dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium

**Tabel 4.13** Hubungan riwayat infertilitas dengan tipe histopatologi kanker endometrium

Riwayat Infertilitas	Tipe histopatologi				Total		p	OR (CI=95%)
	Tipe I		Tipe II		n	%		
	n	%	n	%				
Tidak ada riwayat	12	85,7	2	14,3	14	100,0	0,024	8,571 (1,443-50,904)
Ada riwayat	7	41,2	10	58,8	17	100,0		
Total	19	61,3	12	38,7	31	100,0		

Berdasarkan tabel diatas, kanker endometrium tipe 1 lebih banyak ditemukan tidak memiliki riwayat infertilitas, sedangkan ada riwayat infertilitas lebih banyak ditemukan pada kanker endometrium tipe 2. Hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai  $p=0,024$  ( $<0,05$ ) maka dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara riwayat infertilitas dengan tipe histopatologi kanker endometrium. Dari hasil uji ini juga diperoleh nilai OR 8,571 (1,443-50,904)

artinya bahwa sampel yang ada riwayat infertilitas berisiko 8,571 kali terkena kanker endometrium.

#### 4.1.2.12 Hubungan Riwayat Infertilitas dengan Tipe 2 Histopatologi Kanker Endometrium

**Tabel 4.14** Hubungan riwayat infertilitas dengan tipe 2 histopatologi kanker endometrium

Usia menarke	Tipe 2 Histopatologi						Total	p
	Tipe <i>serous</i>		Tipe <i>papillary</i>		Tipe <i>mucinous</i>			
	n	%	n	%	n	%		
Tidak ada riwayat	2	33,3	4	66,7	0	40,0	6	100
Ada riwayat	2	33,3	2	33,3	2	33,3	6	99,9
Total	4	33,3	6	50,0	2	16,7	12	100

Berdasarkan tabel diatas sampel tipe 2 histopatologi kanker endometrium didapatkan hasil yang sama antara sampel yang memiliki riwayat hipertensi dan tidak memiliki riwayat hipertensi. Hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai  $p=0,178$  ( $<0,05$ ) maka dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara obesitas dengan tipe 2 histopatologi kanker endometrium.

#### 4.1.3 Analisis Multivariat

#### 4.1.3 Analisis Multivariat

**Tabel 4.15** Hasil Uji Regresi Logistik hubungan faktor risiko dengan tipe histopatologi kanker endometrium

No	Faktor Risiko	B	p value	Exp ( $\beta$ )
1	Umur	-0,455	0,597	0,634
2	Paritas	-1,173	0,426	0,309
3	Riwayat hipertensi	0,695	0,478	2,003
4	Obesitas	0,066	0,917	1,068
5	Usia menarke	1,238	0,331	3,448
6	Riwayat infertilitas	0,803	0,601	2,233
	Constant	-2,599	0,665	0,074

*Overall Percentage* = 59,0%

Secara keseluruhan (uji secara serentak) dapat dijelaskan dari nilai *overall percentage* yang ditunjukkan pada uji regresi logistik sebesar 59,0%, artinya

variabel umur, paritas, riwayat hipertensi, obesitas, usia menarke, dan riwayat infertilitas mampu menjelaskan tipe histopatologi kanker endometrium sebesar 59,0% dan selebihnya dipengaruhi oleh faktor lain yang tidak diteliti dalam penelitian. Persamaan regresi logistik dapat ditentukan seperti berikut:

$$() \text{ —————}$$

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat dinyatakan bahwa seluruh variabel (umur, paritas, riwayat hipertensi, obesitas, usia menarke, dan riwayat infertilitas) memiliki hubungan yang sama kuat dengan tipe histopatologi kanker endometrium.

## **4.2 Pembahasan**

### **4.2.1 Hubungan Usia dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa mayoritas sampel berusia  $\geq 51$  tahun sejumlah 17 orang (54,8%), dan sampel yang berusia  $< 51$  tahun sejumlah 14 orang (45,2%). Hasil ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nihal menemukan bahwa kejadian kanker endometrium terbanyak pada wanita usia 51 – 60 tahun dengan status pascamenopause.<sup>85</sup> Demikian pula dengan penelitian Dewi & Budiana yang menemukan bahwa mayoritas pasien kanker endometrium di RSUP Sanglah Denpasar periode Agustus 2012 – Juli 2014 berusia 51-60 tahun (46,2%).<sup>4</sup>

Dari penelitian ini didapatkan usia termuda 36 tahun dan usia yang paling tua 67 tahun. Rentang usia terbanyak adalah  $\geq 51$  tahun. Hasil penelitian ini juga sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa sebagian besar kanker endometrium ditemukan pada wanita yang telah berumur 50 tahun keatas, dengan

lebih dari setengah dari semua kasus kanker endometrium didiagnosis pada kelompok usia 50 - 69 tahun.<sup>4</sup> Hasil penelitian Effendi di RSUP Arifin Achmad tahun 2014 diperoleh hasil yang sama dengan penelitian ini bahwa kejadian kanker endometrium terdapat pada usia lebih dari 40 tahun meningkat 2 kali lebih banyak dibandingkan pada usia kurang dari 40 tahun.<sup>86</sup> Penelitian lain menyebutkan bahwa dari 10 kasus kanker endometrium di RSUD Dr. Soetomo Surabaya, terdapat 8 penderita (80 %) pada usia klimakterium yaitu usia 45 – 65 tahun.<sup>87</sup>

Endometrioid adenokarsinoma (tipe 1 histopatologi kanker endometrium) merupakan tipe kanker endometrium yang diawali dari hiperplasia endometrium. Seperti halnya dengan penelitian yang dilakukan, dimana hasil yang didapat menunjukkan jenis sel endometrioid adenokarsinoma merupakan jenis sel yang paling sering ditemukan dalam kasus kanker endometrium dan paling banyak pada usia  $\geq 51$  tahun, ini disebabkan oleh setelah menopause terjadi perubahan kadar hormon estrogen dan progesteron. Estrogen yang tidak diimbangi oleh progesteron dapat mengakibatkan risiko kanker endometrium lebih tinggi melalui peningkatan aktivitas mitosis sel endometrium.<sup>47</sup>

Berdasarkan hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai  $p=0,012$  ( $<0,05$ ) yang berarti ada hubungan yang bermakna usia dengan tipe histopatologi kanker endometrium. Dari hasil uji ini diperoleh nilai OR 0,119 (0,023-0,625) artinya bahwa sampel yang berusia  $\geq 51$  tahun berisiko 0,119 kali terkena kanker endometrium. Hasil ini sejalan dengan penelitian Setiawan dkk dan Jevan dkk



yang menyatakan bahwa umur merupakan faktor risiko kejadian kanker endometrium.<sup>88,89</sup>

Kejadian kanker endometrium meningkat sekitar 3% seiring dengan bertambahnya usia.<sup>90,91,92</sup> Penelitian ini menunjukkan bahwa insidensi kanker endometrium pada kelompok usia menopause yaitu 51 - 67 tahun. Dari hasil penelitian, pada kelompok usia tersebut datang dengan berbagai faktor risiko, seperti memiliki riwayat hipertensi, riwayat infertilitas, obesitas, usia menarke < 12 tahun dan primipara. Hal ini juga terjadi akibat pada saat menopause, kadar estrogen dan progesteron menurun. Akibatnya pasien datang dengan beberapa faktor risiko, diantaranya adalah ada paparan estrogen eksogen yang menyebabkan kadar hormon estrogen menjadi berlebih dan hormon progesteronnya rendah, sehingga endometrium mengalami penebalan.<sup>93</sup>

#### **4.2.2 Hubungan Paritas dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa mayoritas sampel yang multipara sejumlah 19 orang (61,3%), dan primipara sejumlah 12 orang (38,7%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Dewi dan Budiana yang menyatakan bahwa kanker endometrium didapatkan terbanyak pada pasien yang memiliki tiga anak (30,8%).<sup>4</sup>

Hasil penelitian ini juga sesuai dengan *American Institute for Cancer Research* yang menyebutkan bahwa tipe 2 patogenik dari kanker endometrium, dimana tipe 2 patogenik ini penderita cenderung kurus atau dengan indeks massa tubuh normal dan multipara.<sup>92</sup> Begitu juga dengan penelitian dari Felix dkk, kanker endometrium tipe patogenik 2 cenderung terjadi pada wanita yang

memiliki 3 atau lebih anak (45%) karena pada wanita multipara terjadi penurunan paparan terhadap estrogen dibandingkan dengan wanita nulipara.<sup>94</sup>

Namun, hasil penelitian ini berbeda dengan beberapa literatur yang menyebutkan bahwa kanker endometrium sering dijumpai pada wanita yang sudah menikah, namun tidak mempunyai anak (infertilitas).<sup>4</sup> Penelitian yang dilakukan di RSUD Arifin Achmad bahwa karsinoma endometrium terbanyak ditemukan pada paritas 0 (nuliparitas) sebanyak 23 kasus (54%).<sup>86</sup> Demikian pula dengan penelitian Tri dkk di RSCM Jakarta pada tahun 2009 yang menyatakan bahwa kasus endometrium terbanyak ditemukan pada paritas 0 (nuliparitas).<sup>95</sup> Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian Wirdayana bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara jumlah paritas dengan derajat histopatologis kanker endometrium tipe I.<sup>96</sup>

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, wanita yang sudah menikah tetapi tidak pernah melahirkan anak (nulipara) dibandingkan dengan wanita yang tidak pernah menikah memiliki resiko tinggi untuk terkena kanker endometrium. Hal ini terjadi dikarenakan pada wanita nulipara berhubungan dengan siklus anovulatorik yang ditandai dengan pajanan estrogen jangka panjang. Berbeda dengan multipara, kehamilan mengurangi durasi pajanan terhadap estrogen.<sup>97</sup> Tipe 2 ini lebih banyak berhubungan dengan atrofi endometrium, cenderung bermetastasis dan tidak berdiferensiasi dengan baik. Sedikitnya insiden kanker endometrium tipe 2 ini (hanya sekitar 10% dari kanker endometrium), sehingga menyebabkan tipe ini sulit untuk dipelajari.<sup>4</sup>

### 4.2.3 Hubungan Riwayat Hipertensi dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium

Hasil penelitian menunjukkan bahwa mayoritas sampel dengan ada riwayat hipertensi sejumlah 18 orang (58,1%), dan sampel dengan tidak ada riwayat hipertensi sejumlah 13 orang (41,9%). Hasil ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar menemukan bahwa 23 dari 26 penderita kanker endometrium (88,5%) tidak memiliki riwayat hipertensi.

Berdasarkan hasil uji *chi-square* diperoleh nilai  $p=0,032$  ( $<0,05$ ) yang berarti ada hubungan yang bermakna antara riwayat hipertensi dengan kanker endometrium. Dari hasil penelitian ini juga diperoleh nilai OR 6,875 (1,171-40,378) artinya bahwa sampel yang ada riwayat hipertensi berisiko 6,875 kali terkena histopatologi kanker endometrium tipe II. Menurut *American Cancer Society* disebutkan bahwa hipertensi berhubungan dengan risiko terjadinya kanker endometrium.<sup>105</sup>

Hipertensi seringkali dikaitkan dengan mekanisme hormonal, dimana hal tersebut dapat berhubungan dengan resistensi insulin sehingga akan menyebabkan terjadinya pertumbuhan sel neoplastik secara progresif.<sup>106</sup> Pada penelitian ini ditemukan 13 pasien kanker endometrium tidak memiliki riwayat hipertensi. Menurut Santoso Karo Karo, kemungkinan keadaan ini dapat disebabkan hipertensi tidak memberikan keluhan dan gejala yang khas, akibatnya banyak penderita yang tidak menyadarinya.<sup>107</sup>

#### 4.2.4 Hubungan Obesitas dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium

Hasil penelitian menunjukkan bahwa mayoritas sampel adalah obesitas. Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nihal menemukan hasil bahwa kejadian kanker endometrium terbanyak ditemukan pada wanita dengan indeks massa tubuh yang normal.<sup>85</sup> Hasil penelitian ini juga tidak sesuai dengan penelitian Dewi dan Budiana yang menyatakan bahwa jumlah terbanyak indeks massa tubuh pasien kanker endometrium berada antara rentang 18,5 sampai dengan 22,9 kg/m<sup>2</sup> (42,3%) dan nilai tersebut tergolong normal.<sup>4</sup>

Berdasarkan hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai  $p=0,004$  ( $<0,05$ ) maka dapat disimpulkan bahwa ada hubungan yang bermakna antara obesitas dengan kanker endometrium. Hasil ini sejalan dengan penelitian Rota dkk dan Crossbie dkk yang menyatakan bahwa adanya hubungan indeks massa tubuh dengan kejadian karsinoma endometrium.<sup>108,109</sup> Namun, hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wirdayana yang menyatakan bahwa tidak adanya hubungan yang signifikan antara jumlah paritas dengan derajat histopatologis kanker endometrium tipe I.<sup>95</sup> Demikian juga dengan penelitian Dewi dan Budiana yang menyatakan bahwa peningkatan indeks massa tubuh tidak berpengaruh pada peningkatan jumlah pasien kanker endometrium.<sup>4</sup>

Beberapa studi epidemiologi telah menghubungkan obesitas dengan peningkatan angka kematian oleh semua sebab termasuk kanker.<sup>110</sup> Kejadian kanker endometrium banyak terjadi pada wanita obesitas dengan indeks massa tubuh lebih dari 25 kg/m<sup>2</sup>.<sup>4</sup> Wanita dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) di atas 25

kg/m<sup>2</sup> risiko terkena kanker endometriurnya meningkat dua kali lipat, dan menjadi 3 kali lipat pada wanita dengan IMT lebih dari 30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>111</sup>

Menurut *American Institute for Cancer Research* menyebutkan bahwa penderita dari tipe 2 patogenik kanker endometrium cenderung kurus atau dengan IMT yang normal. Tipe 2 patogenik kanker endometrium ini tidak berhubungan dengan rangsangan hormon estrogen, namun lebih banyak berhubungan dengan atrofi endometrium yang cenderung bemetastasis dan tidak berdiferensiasi dengan baik. Walaupun demikian, kejadian dari tipe patogenik 2 ini kurang umum, hanya sekitar 10% dari kanker endometrium.<sup>92</sup>

#### **4.2.5 Hubungan Usia Menarke dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa mayoritas sampel dengan usia menarke  $\geq 12$  tahun sejumlah 18 orang (58,1%), dan sampel usia menarke  $< 12$  tahun sejumlah 13 orang (41,9%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Nihal menyatakan bahwa kejadian kanker endometrium terbanyak terjadi pada usia menarke  $\geq 12$  tahun.<sup>85</sup> Demikian pula dengan hasil penelitian Yuliati dkk yang menyatakan bahwa 29 dari 30 penderita kanker endometrium tipe I (96,7%) memiliki usia menarke  $\geq 12$  tahun.<sup>117</sup> Hasil penelitian ini juga sesuai dengan penelitian yang dilakukan di RSUP H. Adam Malik pada tahun 2008-2011 yang menemukan bahwa terdapat peningkatan insidensi wanita yang mengalami menstruasi awal pada usia  $> 12$  tahun.<sup>118</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Simamora tidak sesuai dengan hasil penelitian ini. Simamora menemukan bahwa penderita kanker endometrium

memiliki usia menarke dengan hasil yang seimbang antara  $\geq 11$  tahun dengan  $< 11$  tahun.<sup>119</sup> Penelitian *Child Health and Developments Studies* (CHDS) menyatakan bahwa usia menarke  $< 11$  tahun justru dapat meningkatkan risiko kanker ovarium.<sup>120</sup>

Berdasarkan hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai  $p=0,032$  ( $< 0,05$ ) yang berarti ada hubungan yang bermakna antara usia menarke dengan tipe histopatologi kanker endometrium. Dari hasil uji ini juga diperoleh nilai OR 6,875 (1,171-40,378) artinya bahwa sampel yang usia menarke  $\geq 12$  tahun berisiko 6,875 kali terkena kanker endometrium. Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Cirillo dkk yang menyatakan bahwa usia awal menstruasi atau menarke tidak berhubungan dengan kejadian kanker endometrium.<sup>120</sup>

Menstruasi pada usia dini dapat dikaitkan dengan adanya onset dari siklus ovulasi yang lebih cepat dan cenderung mempertahankan fase luteal pada estradiol dan progesteron. Efek protektif pada menstruasi dini ini konsisten dengan teori tentang peningkatan hormon progesteron yang berkaitan dengan penurunan faktor risiko. Akan tetapi, keadaan ini tidak konsisten terhadap hipotesis ovulasi terus-menerus (*incessant ovulation*) atau inflamasi akibat proses ovulasi yang terus terjadi.<sup>121</sup>

#### **4.2.6 Hubungan Riwayat Infertilitas dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa mayoritas sampel dengan memiliki riwayat infertilitas sejumlah 17 orang (54,8%) dan sampel dengan tidak ada

riwayat infertilitas sejumlah 14 orang (45,2%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Efendi yang menemukan bahwa 23 dari 43 penderita karsinoma endometrium di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru periode 2008-2013 memiliki riwayat infertilitas.<sup>85</sup> Namun, penelitian Yang dkk tidak sejalan dengan penelitian ini.<sup>121</sup>

Berdasarkan hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai  $p=0,024$  ( $<0,05$ ) yang berarti ada hubungan yang bermakna antara riwayat infertilitas dengan tipe histopatologi kanker endometrium. Dari hasil uji ini juga diperoleh nilai OR 8,571 (1,443-50,904) artinya bahwa sampel yang ada riwayat infertilitas berisiko 8,571 kali terkena kanker endometrium. Hasil ini sejalan dengan penelitian Yang dkk yang menyatakan bahwa secara independen infertilitas merupakan faktor risiko terhadap terjadinya kanker endometrium.<sup>122</sup>

Infertilitas dapat meningkatkan faktor risiko menjadi dua kali lipat dibandingkan wanita dengan paritas 1 atau lebih. Literatur lain menjelaskan infertilitas dikaitkan dengan peningkatan 2 – 3 kali lipat risiko karsinoma endometrium, dan risiko ini akan menurun dengan meningkatnya jumlah anak yang dikandung ibu.<sup>86</sup> Infertilitas tampaknya terkait dengan risiko yang sama dengan perempuan nulipara, perempuan nulipara berada pada peningkatan risiko kanker endometrium dibandingkan dengan perempuan multipara hal ini berhubungan dengan peningkatan jumlah siklus menstruasi yang terkait dengan tidak adanya kehamilan dan menyusui dan berikutnya paparan terganggu estrogen untuk durasi panjang.<sup>48</sup>

## **BAB 5**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

1. Terdapat hubungan umur, jumlah paritas, riwayat hipertensi, obesitas, usia menarke dan riwayat infertilitas dengan tipe histopatologi kanker endometrium tipe 1.
2. Ada hubungan usia dengan tipe 1 histopatologi kanker endometrium dan tipe 2 histopatologi kanker endometrium.
3. Ada hubungan paritas dengan tipe 1 histopatologi kanker endometrium.
4. Ada hubungan riwayat hipertensi dengan tipe 1 histopatologi kanker endometrium.
5. Ada hubungan obesitas dengan tipe 1 histopatologi kanker endometrium.
6. Ada hubungan usia menarke dengan tipe 1 histopatologi kanker endometrium.
7. Ada hubungan riwayat infertilitas dengan tipe 1 histopatologi kanker endometrium.
8. Seluruh variabel memiliki hubungan yang sama kuat dengan tipe histopatologi kanker endometrium.



## 5.2 Saran

1. Bagi peneliti selanjutnya disarankan agar lebih memperluas cakupan penelitiannya, khususnya dalam jumlah sampel, lokasi penelitian, dan variabel independen. Sehingga dapat lebih bermanfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan di bidang kedokteran dan kesehatan.
2. Diharapkan pada wanita tetap melakukan skrining untuk menemukan ada tidaknya kasus-kasus kanker dini. Dan juga tetap menjaga kondisi tubuh dengan menjaga pola hidup baik dengan mengatur pola makan, berolahraga dan istirahat yang cukup.
3. Diharapkan hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai upaya promotif dan preventif bagi masyarakat agar dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas serta meningkatkan angka harapan hidup penderita kanker endometrium.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
3. Khazaei Z, Dehkordi AH, Amiri M, *et al.* The incidence and Mortality of endometrial cancer and its association with body mass index and human development index in asian population. 2018;5(4).
4. Dewi PPP, Budiana I nyoman G. Profil Pasien Kanker Endometrium Di RSUP Sanglah Denpasar Periode Agustus 2012-Juli 2014. *E-Jurnal Med.* 2017;6(8):1-7.
5. Bermudez A, Bhatla N, Leung E. International Journal of Gynecology and Obstetrics Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet.* 2015;131(December):S88-S95.
6. Conklin CMJ, Longacre TA. Lynch syndrome in endometrial carcinoma: A sentinel diagnosis. *Pathol Case Rev.* 2014;19(2):78-84.
7. Kamal A, Tempest N, Parkes C, *et al.* Hormones and endometrial carcinogenesis. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016;25(2):129-148. doi:10.1515/hmbci-2016-0005
8. Ding D-C, Chen W, Wang J-H, Lin S-Z. Association between polycystic ovarian syndrome and endometrial, ovarian, and breast cancer. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(39):e12608.
9. Cote ML, Alhadj T, Ruterbusch JJ, *et al.* Risk factors for endometrial cancer in black and white women: a pooled analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium (E2C2). *Cancer Causes Control.* 2015;26(2):287-296.
10. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, *et al.* ESMO–ESGO–ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol.* 2015;117(3):559-581.
11. Felix AS, Yang HP, Gierach GL, Park Y, Brinton LA. Cigarette smoking and endometrial carcinoma risk: The role of effect modification and tumor heterogeneity. *Cancer Causes Control.* 2014;25(4):479-489.
12. Aziz MF. Gynecological cancer in Indonesia. *J Gynecol Oncol.* 2009;20(1):8-10.
13. Open Database: WHO’S Certified [database on The Internet].GLOBOCAN: Corpus uteri. c2018-[cited 2019 Aug 12]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/266-gabon-factsheets.pdf>
14. Sheikh MA, Althouse AD, Freese KE, *et al.* USA Endometrial Cancer Projections to 2030: Should we be concerned? *Futur Oncol.* 2014;10(16):2561-2568.
15. Tulumang JA, Loho MF, Mamengko LM. Gambaran Kanker Endometrium yang Dirawat di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode 2013-2015.

- J e-Clinic*. 2016;4(1).
16. Rosen MW, Tasset J, Kobernik EK, Smith YR, Johnston C, Quint EH. Risk Factors for Endometrial Cancer or Hyperplasia in Adolescents and Women 25 Years Old or Younger. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32(5):546-549.
  17. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers. *JAMA Oncol*. 2018;4(4):516-521.
  18. Nevadunsky NS, Van Arsdale A, Strickler HD, *et al*. Obesity and age at diagnosis of endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2014;124(2 PART1):300-306.
  19. He Y, Tao X, Huang F, *et al*. Clinicopathologic features of endometrial cancer in Chinese patients younger than 50 years with a family history of cancer. *Med (United States)*. 2018;97(43).
  20. Malik TY, Chishti U, Aziz AB, Sheikh I. Comparison of risk factors and survival of type-I and type-II endometrial cancers. *Pakistan J Med Sci*. 2016;32(4):886-890.
  21. Florence Zara, Olivier Dupuis. Uterus – Biomechanical modeling of uterus. Application to a childbirth simulation. In: Yohan Payan, Jacques Ohayon. *Biomechanics of Living Organs: Hyperelastic Constitutive Laws for Finite Element Modeling*, Elsevier. 2017.p.325-346.
  22. Fidan U, Keskin U, Ulubay M, Ozturk M, Bodur S. Value of vaginal cervical position in estimating uterine anatomy. *Clin Anat*. 2017;30(3):404-408.
  23. Tortora GJ, Derrickson B. *Anatomy & Physiology*. 14th ed. USA: John Wiley and Sons Inc. 2014.p.1062-1069.
  24. Puntambekar S, Manchanda R. Surgical pelvic anatomy in gynecologic oncology. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143:86-92.
  25. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology Book & Atlas 12th.; 2012.p.387-389.
  26. Schorge J, Shaffer I, Halvorson L, *et al*. *Williams Gynecology*. 2nd ed. New York: McGraw Hill. 2008.p.687-702.
  27. Bohiltea RE, Furtunescu F, Dosiu M, *et al*. Evaluation of endometrial cancer epidemiology in Romania. *J Med Life*. 2015;8(2):218-225. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25866582><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4392100>.
  28. Lim MC, Won YJ, Ko MJ, *et al*. Incidence of cervical, endometrial, and ovarian cancer in Korea during 1999-2015. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(1):e38.
  29. Saeai N, Sriplung H, Pichatechaiyoot A, Bilheem S. Trends in incidence of uterine cancer in Songkhla, Southern Thailand. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(2):1-12.
  30. Cote ML, Ruterbusch JJ, Olson SH, Lu K, Ali-Fehmi R. The growing burden of endometrial cancer: A major racial disparity affecting black women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(9):1407-1415.
  31. Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN,

- Wentzensen N. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2018;178(9):1201-1208.
32. Prawirohardjo.S. Ilmu Kandungan. Jakarta: PT Bina Pustaka Sarwono; 2006.
  33. Long B, Lilyquist J, Weaver A, *et al.* Cancer susceptibility gene mutations in type I and II endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2019;152(1):20-25.
  34. Yang B, Chen R, Liang X, *et al.* Estrogen enhances endometrial cancer cells proliferation by upregulation of prohibitin. *J Cancer.* 2019;10(7):1616-1621.
  35. Shen F, Gao Y, Ding J, Chen Q. Is the positivity of estrogen receptor or progesterone receptor different between type 1 and type 2 endometrial cancer? *Oncotarget.* 2017;8(1):506-511.
  36. Horner MJ. SEER Cancer Statistics Review 1975-2006 National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review 1975-2006 National Cancer Institute. *Cancer.* 2011:2000-2016.
  37. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015;125(1):89-98.
  38. Spurdle AB, Bowman MA, Shamsani J, Kirk J. Endometrial cancer gene panels: Clinical diagnostic vs research germline DNA testing. *Mod Pathol.* 2017;30(8):1048-1068.
  39. Jenabi E, Poorolajal J. The effect of body mass index on endometrial cancer: A meta-analysis. *Public Health.* 2015;129(7):872-880.
  40. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden, M, *et al.* Menopause. *Nat Rev Dis Prim* 1. 2015;1(January 2016):1-19.
  41. Blakemore J, Naftolin F. Aromatase: Contributions to physiology and disease in women and men. *Physiology.* 2016;31(4):258-269.
  42. Simo R, Saez-Lopez C, Barbosa-Desongles A, Hernandez C, Selva DM. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(7):376-383.
  43. Group C, Cancer E. Endometrial cancer and oral contraceptives: An individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1061-1070.
  44. Gong TT, Wang YL, Ma XX. Age at menarche and endometrial cancer risk: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep.* 2015;5:1-10.
  45. Banno K, Yanokura M, Iida M, Masuda K, Aoki D. Carcinogenic mechanisms of endometrial cancer: Involvement of genetics and epigenetics. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(8):1957-1967.
  46. Wu QJ, Li YY, Tu C, *et al.* Parity and endometrial cancer risk: A meta-analysis of epidemiological studies. *Sci Rep.* 2015;5:1-17.
  47. Chen Q, Tong M, Guo F, Lau S, Zhao M. Parity correlates with the timing of developing endometrial cancer, but not subtype of endometrial cancer. *J Cancer.* 2015;6(11):1087-1092.
  48. Yang HP, Cook LS, Weiderpass E, *et al.* Infertility and incident endometrial cancer risk: A pooled analysis from the epidemiology of endometrial cancer

- consortium (E2C2). *Br J Cancer*. 2015;112(5):925-933.
49. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):748-758.
  50. Singh S, Shankar R, Singh GP. Prevalence and Associated Risk Factors of Hypertension: A Cross-Sectional Study in Urban Varanasi. *Int J Hypertens*. 2017;2017.
  51. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DSM, *et al*. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2015;26(8):1635-1648.
  52. Aune D, Sen A, Vatten LJ. Hypertension and the risk of endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Sci Rep*. 2017;7(October 2016):1-10.
  53. Hallum S, Pinborg A, Kamper-Jørgensen M. Long-term impact of preeclampsia on maternal endometrial cancer risk. *Br J Cancer*. 2016;114(7):809-812.
  54. Saed L, Varse F, Baradaran HR, *et al*. The effect of diabetes on the risk of endometrial Cancer: An updated a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1-10.
  55. Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy Dovepress Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2014;7-587.
  56. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: A meta-analysis. *Diabetologia*. 2007;50(7):1365-1374.
  57. Zhou Q, Singh SR, Devi Tina SS, Wena J, Yiyang Z, Mariella MS. The Pathways in Endometrial Carcinogenesis and an Overview of its Histology, Grade and Stage. *Ann Clin Lab Res*. 2018;06(01):1-10.
  58. El-Tawil AM. Colorectal cancers and chlorinated water. *World J Gastrointest Oncol*. 2017;8(4):402.
  59. Caiazza F, Ryan EJ, Doherty G, Winter DC, Sheahan K. Estrogen Receptors and Their Implications in Colorectal Carcinogenesis. *Front Oncol*. 2015;5(February):1-9.
  60. Scully MM, Palacios-Helgeson LK, Wah LS, Jackson TA. Rapid Estrogen Signaling Negatively Regulates PTEN Activity Through Phosphorylation in Endometrial Cancer Cells. *Horm Cancer*. 2014;5(4):218-231.
  61. Binder PS, Mutch DG. Update on prognostic markers for endometrial cancer. *Women's Heal*. 2014;10(3):277-288.
  62. Wenyan T, Fei T, Jinping G, *et al*. Estrogen and insulin synergistically promote endometrial cancer progression via crosstalk between their receptor signaling pathways. *Cancer Biol Med*. 2019;16(1):55.
  63. De Marco P, Cirillo F, Vivacqua A, Malaguarnera R, Belfiore A, Maggiolini M. Novel aspects concerning the functional cross-talk between the insulin/IGF-I system and estrogen signaling in cancer cells. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6(MAR):10-12.
  64. Bennesch MA, Picard D. Minireview: Tipping the balance: ligand-

- independent activation of steroid receptors. *Mol Endocrinol*. 2015;29(3):349-363.
65. Pakish JB, Lu KH, Sun CC, *et al*. Endometrial Cancer Associated Symptoms: A Case-Control Study. *J Women's Heal*. 2016;25(11):1187-1192.
  66. Sreelatha S, Jayanthi SP, Shivananjaiah C. Postmenopausal bleeding and its evaluation : Prospective study in a tertiary care center. 2017;1(2):48-51.
  67. Yazdani S, Javadian M, Sayarifard E, Bouzari Z, Mohammadnetaj M, Sayarifard A. Comparison of three clinical models for estimating the risk of endometrial cancer in post-menopausal women with abnormal vaginal bleeding. *Int J Cancer Manag*. 2018;11(4):1-8.
  68. Bohiltea RE, Ancar V, Cirstoiu MM, Radoi V, Bohiltea LC, Furtunescu F. Project for the National Program of Early Diagnosis of Endometrial Cancer Part I. *J Med Life*. 2015;8(3):305-314.
  69. Santaballa A, Matías-Guiu X, Redondo A, *et al*. SEOM clinical guidelines for endometrial cancer (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018;20(1):29-37.
  70. Atrophy SM. Committee opinion. *Obstet Gynecol*. 2009;113(432):1194-1196.
  71. Previs RA, Bodurka DC. Diagnosis and management of stage II endometrial cancer. *Uterine Cancer Diagnosis Treat*. 2015:293-305.
  72. Soslow RA, Tornos C, Park KJ, *et al*. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38(1):S64-S74.
  73. Buhtoiarova TN, Brenner CA, Singh M. Role of current and emerging biomarkers in resolving persistent clinical dilemmas. *Am J Clin Pathol*. 2016;145(1):8-21.
  74. Lobo F, Thomas E. Type II endometrial cancers: A case series. *J Midlife Health*. 2016;7(2):69.
  75. Hakim A, Mahajan R, Jaiswal I, Pandey A, Inampudi P. Clear Cell Carcinoma of the Endometrium: A case report and Review. *International Journal of Current Research*. 2018;10(10), 74209-74212
  76. Carinelli SG, Senzani F. Clear cell carcinoma of endometrium. *Tumori*. 1979;65(2):201-205.
  77. Rauh-Hain JA, Vargas RJ, Clemmer J, *et al*. Mucinous adenocarcinoma of the endometrium compared with endometrioid endometrial cancer a SEER analysis. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2016;39(1):43-48.
  78. Hanley KZ, Birdsong GG, Mosunjac MB. Recent developments in surgical pathology of the uterine corpus. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(4):528-541.
  79. Lawrenson K, Pakzmir E, Liu B, *et al*. Molecular analysis of mixed endometrioid and serous adenocarcinoma of the endometrium. *PLoS One*. 2015;10(7):1-12.
  80. Rabban JT, Blake Gilks C, Malpica A, *et al*. Issues in the Differential Diagnosis of Uterine Low-grade Endometrioid Carcinoma, Including Mixed Endometrial Carcinomas: Recommendations from the International Society

- of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38(1):S25-S39.
81. Murali R, Davidson B, Fadare O, *et al*. High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38(1):S40-S63.
  82. Rosa-Rosa JM, Leskelä S, Cristóbal-Lana E, *et al*. Molecular genetic heterogeneity in undifferentiated endometrial carcinomas. *Mod Pathol*. 2016;29(11):1390-1398.
  83. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Obstet*. 2009;105(2):109.
  84. Payanta S, Intharaburan S. Survival Rate of Endometrial Cancer Patients at Phramongkutklao Hospital. 2016;24(April):117-127.
  85. Nihal S. Gambaran pasien kanker endometrium di RSUD Dr. Soetomo tahun 2016 (ditinjau dari beberapa faktor risiko yang telah diketahui). 2018. Available from <http://repository.unair.ac.id/id/eprint/79271>
  86. Effendi A, Fidiawati WA, Rustam RP. Profil penderita karsinoma endometrium di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru periode 2008 – 2013. Riau: Fakultas Kedokteran Universitas Riau. *Jurnal Online Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Riau*. 2014;1(2):1-10.
  87. Rijanto, Yuli CS. Hubungan antara Usia Klimakterium dengan Angka Kejadian Kanker Endometrium di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. *Jurnal Penelitian Kesehatan*. 2010;7:83-86.
  88. Setiawan VW, *et al*. Age the last birth in relation risk of endometrial cancer: pooled analysis the epidemiology of endometrial cancer consortium. *American Journal of Epidemiology*. 2012;176(4).
  89. Jezan HS, Kutb MA. Histopathological variations of endometrial carcinoma. *International Journal of Science and Healthcare Research*. 2019;4(4).
  90. Leslie KK, Thiel KW, Goodheart MJ, *et al*. Endometrial cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39(2):255–268.
  91. Constantine GD, Kessler G, Graham S, *et al*. Increased incidence of endometrial cancer following the women's health initiative: An Assessment of Risk Factors. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019;28(2):237–243.
  92. Alghamdi IG, Hussain II, Alghamdi MS, *et al*. The incidence rate of corpus uteri cancer among females in Saudi Arabia: an observational descriptive epidemiological analysis of data from Saudi Cancer Registry 2001-2008. *Int J Womens Health*. 2014;6:141–147.
  93. American Institute for Cancer Research. Endometrial Cancer. Report. world cancer research fund global network. 2013. Available from <http://www.aicr.org/assets/docs/pdf/reports/2013-cup-endometrial-cancer.pdf>
  94. Felix AS, Weissfeld JL, Linkov F, *et al*. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control*. 2010;21(11): 1851–1856
  95. Tri, DE. Hubungan berbagai parameter dalam mendeteksi kelainan histopatologi endometrium pada mioma uteri dengan perdarahan uterus Abnormal. *Departemen Obstetri dan Ginekologi FK-UI/RSCM Jakarta*.


- 2009.
96. Wirdayana M. Hubungan indeks massa tubuh dan jumlah paritas dengan derajat histopatologis kanker endometrium tipe I di RSUP H. Adam Malik periode 2012-2015. *Skripsi*, Universitas Sumatera Utara. 2016.
  97. Qonita W, Islimsyaf AS, Aditiyono. Hubungan hiperplasia endometrium dengan mioma uteri studi kasus pada pasien ginekologi RSUD Prof.dr.margono soekardjo purwokerto. *Majalah of health*. 2011;5(3).
  98. Alfred OM, Harald S, Thomas R. Hormonal contraception and risk endometrial cancer: a systematic review. *Endocrine-related cancer*. 2010;263-271..
  99. Cibula D, Gompel A, Moeck AO, Vecchia CL, Hannaford PC, Skouby SO, *et al*. Hormonal contraception and risk of cancer. *Human Reproduction update*. 2010;16(6):631-650.
  100. Nugrahaningtyas RW. 2014. Hubungan antara penggunaan kontrasepsi hormonal dan obesitas dengan kejadian kanker leher rahim di RSUD Kabupatem Sukoharjo. Artikel Publikasi Ilmiah, Universitas Muhammadiyah Surakarta. 2014.
  - 101, Irianto K. *Keluarga berencana untuk paramedis dan nonmedis*. Bandung : Buku Baru. 2012.
  102. Sulityowati, A. *Pelayanan keluarga berencana*. Jakarta: Salemba Medika. 2011.
  103. Saltzman BS, Doherty JA, Hill DA, Beresford SA, Voigt LF, Chen C, Weiss NS. Diabetes and endometrial cancer: an evaluation of the modifying effect of other known risk factors. *Am J Epidemiol*. 2008;167(5):607-14.
  104. Purnamasari D. *Diagnosis dan klasifikasi diabetes mellitus*. Dalam: Sudoyo, Aru W; Setiyohadi, Bambang; Alwi, Idrus; Simadibrata K, Marcellus; Setiati, Siti; editors. Buku Ajar Penyakit Dalam Jilid II edisi V. Jakarta: Interna Publishing. 2009;1880.
  105. American Cancer Society. Endometrial (uterine) cancer. 2012. Available from <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003097-pdf.pdf>
  106. Dossus L, Allen N, Kaaks R, Bakken R, Lund E, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K. dkk. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *International Journal of Cancer*. 2010;127(2):442-451.
  107. Karo Karo S. Hipertensi adalah masalah kesehatan masyarakat. Dalam: Rilantono, Lily I: Rahajoe, Anna Ulfah; Karo Karo, Santoso; editor. Penyakit Kardiovaskuler (PKV). Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2012;235-248.
  108. Rota M, Rumi F, Bagnardi V, Dal Maso L, Zucchetto A, Levi F, *et al*. Modelling body mass index and endometrial cancer risk in a pooled analysis of three case-control studies [present Special Issue]. *BJOG*. 2015; doi:10.1111/1471-0528.13717.
  109. Crosbie EJ, Zwahlen M, Kitchener HC, Egger M, Renehan AG. Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:3119–30.



110. Fader AN, Frasure HE, Gil KM, Berger NA, von Gruenigen VE. Quality of life in endometrial cancer survivors: what does obesity have to do with it? *Obstet Gynecol Int.* 2011;308-609.
111. Cardenes HR, Look K, Michael H, Cerezo L. Chapter 67 : Endometrium. In :Halperin EC, Perez CA, Brady LW (ed). *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. Fifth Edition. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins;2012;p.1629-49.
112. Cook LS, Nelson HE, Stidley CA, Dong Y, Round PJ, Amankwah EK *et al.* Endometrial cancer and family history of cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;130(2):334-339.
113. Lucenteforte E, Talamini R, Montella M, *et al.* Family history of cancer and the risk of endometrial cancer. *European Journal of Cancer Prevention.* 2009;18:95–9
114. Win AK, reece J. Family history and risk of endometrial cancer a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology.* 2015;125(1):89-98.
115. Widodo J. Hubungan faktor risiko (riwayat keluarga, obesitas, dan alat kontrasepsi) dengan derajat histopatologi kanker ovarium di RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2013-2018. Available from <http://digilib.unial.ac.id/55362>
116. American Cancer Society. 2019. Available from <http://cancer.org/cancer/endometrial-cancer/causes-risks-prevention/risk-prevention/risk-factors.html>
117. Yulianti I, Asnandar B, Fauziah D. Hubungan antara ekspresi Hsp 27 dan Hsp 70 dengan derajat diferensiasi dan angka ketahanan hidup dua tahun pada penderita kanker endometrim tipe I pasca-pembedahan di RSUD Dr.Soetomo. *Indonesian Journal of Cancer.* 2015;9(2).
118. Johari AB, Siregar FG. Insidensi kanker ovarium berdasarkan faktor risiko di RSUP Haji Adam Malik tahun 2008-2011. *E-Jurnal FK USU.* 2013;1(1):1-6.
119. Simamora RPA, Hanriko R, Sari RDP. Hubungan usia, jumlah paritas, dan usia menarche terhadap derajat histopatologi kanker ovarium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2015-2016. *Majority.* 2018;7(2).
120. Cirillo PM, Wang ET, Cedars MI, Chen LM, Cohn BA. Irregular menses predicts ovarian cancer: prospective evidence from child health and deveopment studies. *International Journal of Cancer.* 2016;139(1):1009-17.
121. Perez k, Ernstoff LT, Cramer DW, Harlow BL, Baron JA, Greenberg ER, Dkk. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *British Journal of Cancer.* 2001;4(5):714-21.
122. Yang HP, Weiderpass LSC, Adami HO, Anderson KE, *et al.* Infertility and incident endometrial cancer risk: a pooled analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium (E2C2). *British Journal of Cancer.* 2015;112:925-933.

## Lampiran 1

**ETHICAL CLEARANCE**



**UMSU**  
Unggul | Cerdas | Terpercaya

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
HEALTH RESEARCH ETHICS COMMITTEE  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA  
FACULTY OF MEDICINE UNIVERSITY OF MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA

**KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK**  
DESCRIPTION OF ETHICAL APPROVAL  
"ETHICAL APPROVAL"  
No : 338/KEPK/FKUMSU/2019

Protokol penelitian yang diusulkan oleh :  
*The Research protocol proposed by*

Peneliti Utama : Nahdiana Rizqi Rahmaini  
*Principal In Investigator*

Nama Institusi : Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara  
*Name of the Institution Faculty of Medicine University of Muhammadiyah Sumatera Utara*

Dengan Judul  
*Title*

**"HUBUNGAN FAKTOR RISIKO DENGAN TIPE HISTOPATOLOGI KANKER ENDOMETRIUM DI BEBERAPA RUMAH SAKIT KOTA MEDAN TAHUN 2015-2018"**


**"ASSOCIATION OF ENDOMETRIAL CANCER RISK WITH HISTOPATHOLOGY TYPE OF ENDOMETRIAL CANCER AT SOME MEDAN'S HOSPITALS IN 2015-2018"**

Dinyatakan layak etik sesuai 7 (tujuh) Standar WHO 2011, yaitu 1) Nilai Sosial, 2) Nilai Ilmiah  
3) Pemerataan Beban dan Manfaat, 4) Resiko, 5) Bujukan/Eksploitasi, 6) Kerahasiaan dan Privacy, dan  
7) Persetujuan Setelah Penjelasan, yang merujuk pada Pedoman CIOMS 2016. Hal ini seperti yang ditunjukkan oleh terpenuhinya indikator setiap standar.

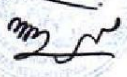
*Declared to be ethically appropriate in accordance to 7 (seven) WHO 2011 Standards, 1) Social Values, 2) Scientific Values, 3) Equitable Assesment and Benefits, 4) Risks, 5) Persuasion/Exploitation, 6) Confidentiality and Privacy, and 7) Informed Consent, referring to the 2016 CIOMS Guadelines. This is as indicated by the fulfilment of the indicator of each standard*

Pernyataan Laik Etik ini berlaku selama kurun waktu tanggal 26 Desember 2019 sampai dengan tanggal 26 Desember 2020

*The declaration of ethics applies during the periode December 26, 2019 until December 26, 2020*



Medan, 26 Desember 2019  
Ketua



Dr. dr. Nurfady, MKT

## Lampiran 2 Surat Izin Penelitian



*Unggul, Cerdas & Terpercaya*

Bila menjawab surat ini agar disebutkan nomor dan tanggalnya

MAJELIS PENDIDIKAN TINGGI  
**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SUMATERA UTARA**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**

Jalan Gedung Arca No.53 Medan, 20217 Telp. 061 - 7350163, 7333162, Fax 061 - 7363488  
 Website : <http://www.umsu.ac.id> Email [fk.umsu@yahoo.com](mailto:fk.umsu@yahoo.com), [fkumsu@umsu.ac.id](mailto:fkumsu@umsu.ac.id)  
 Bankir : Bank Syariah Mandiri, Bank Bukopin, Bank Mandiri, Bank BNI 1946, Bank Sumut

Nomor : **1482/II.3-AU/UMSU-08/D/2019**  
 Lampiran : -  
 Perihal : **Permohonan Izin Penelitian**  
**Mahasiswa Fakultas Kedokteran UMSU**

Medan 03 Jumadil Ula 1441 H  
 30 Desember 2019 M

Kepada Yth. Direktur RSUD DR Pirngadi Medan

di  
 Tempat


*Assalamu'alaikum wrwb*

Dengan hormat, dalam rangka penyusunan Skripsi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (FK UMSU) Medan, maka kami mohon bantuan Bapak/Ibu untuk memberikan informasi, data dan fasilitas seperlunya kepada mahasiswa kami yang akan mengadakan penelitian sebagai berikut :

Nama : Nahdiana Rizqi Rahmaini  
 NPM : 1608260086  
 Semester : VII ( Tujuh )  
 Fakultas : Kedokteran  
 Jurusan : Pendidikan Dokter  
 Judul : Hubungan Faktor Risiko Dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium di Beberapa Rumah Sakit Kota Medan Tahun 2015-2018

Demikianlah hal ini kami sampaikan, atas kerjasama yang baik kami ucapkan terima kasih. Semoga amal kebaikan kita diridhai oleh Allah SWT. Amin

*Wassalamu'alaikum wrwb*

Hormat kami,  
 An, Dekan  
 Wakil Dekan I,  
  
 dr. Siti Masliana Siregar, Sp.THT-KL(K)

## Lampiran 3 Surat Selesai Penelitian

**PEMERINTAH KOTA MEDAN**  
**RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. PIRNGADI KOTA MEDAN**  
 (AKREDITASI DEPKES RI NO:HK.00.06.3.5.738 TGL 9 FEBRUARI 2001)  
**BIDANG PENGOLAHAN DATA & REKAM MEDIK**  
 JL. PROF. H. M. YAMIN, SH NO. 47 TELP. 4536022

Nomor : 13 /BPDRM/2020  
 Sifat : -  
 Lamp. : 1 (satu) berkas  
 Perihal : **Selesai Izin Penelitian**

Medan, 24 Januari 2020

Kepada Yth.  
 Sdr. Kabid. Penelitian & Pengembangan  
 RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan  
 Di  
 Medan

Dengan hormat,

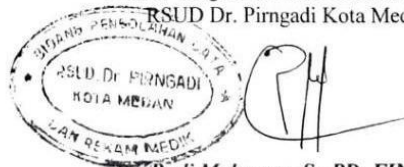
1. Sehubungan dengan surat Kabid. Penelitian & Pengembangan RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan No. 10/B.LitBang/2020 tanggal 14 Januari 2020 Perihal Izin Penelitian, dengan ini kami sampaikan bahwa :

**Nama** : NAHDIANA RIZQI RAHMAYANI  
**NIM** : 1608260086  
**Institusi** : S-1 FK UMSU

telah selesai melakukan Penelitian pada Bidang Pengolahan Data & Rekam Medik sejak tanggal 14 s/d 22 Januari 2020 dengan baik.

2. Demikian disampaikan, atas kerjasama yang baik diucapkan terima kasih.

Ka.Bid. Pengolahan Data & Rekam Medis  
 RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan



**Dr. Rudi Mahruzar, Sp.PD, FINASIM**  
 NIP. 19680724 200212 1 004

## Lampiran 4 Data SPSS

**OUTPUT HASIL STATISTIK PENELITIAN****Frequencies****Statistics**

		umur	jumlah paritas	riwayat hipertensi
N	Valid	31	31	31
	Missing	0	0	0

**Statistics**

		obesitas	usia menarke	riwayat infertilitas	tipe histopatologi kanker endometrium
N	Valid	31	31	31	31
	Missing	0	0	0	0

**Frequency Table****umur**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<51 tahun	14	45.2	45.2	45.2
	> atau = 51 tahun	17	54.8	54.8	100.0
	Total	31	100.0	100.0	

**jumlah paritas**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	primipara	12	38.7	38.7	38.7
	multipara	19	61.3	61.3	100.0
	Total	31	100.0	100.0	

**obesitas**

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	tidak obesitas	9	29.0	29.0	29.0
	obesitas	22	71.0	71.0	100.0
	Total	31	100.0	100.0	

**usia menarke**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid <12 tahun	13	41.9	41.9	41.9
> atau =12 tahun	18	58.1	58.1	100.0
Total	31	100.0	100.0	

**riwayat infertilitas**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid tidak ada riwayat	14	45.2	45.2	45.2
ada riwayat	17	54.8	54.8	100.0
Total	31	100.0	100.0	

**tipe histopatologi kanker endometrium**

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid tipe 1	19	61.3	61.3	61.3
tipe 2	12	38.7	38.7	100.0
Total	31	100.0	100.0	

**umur \* tipe histopatologi kanker endometrium****Crosstab**

			tipe histopatologi kanker endometrium		Total
			tipe 1	tipe 2	
umur	<51 tahun	Count	5	9	14
		% within umur	35.7%	64.3%	100.0%
	> atau = 51 tahun	Count	14	3	17
		% within umur	82.4%	17.6%	100.0%
Total		Count	19	12	31
		% Total	61.3%	38.7%	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7.039 <sup>a</sup>	1	.008		
Continuity Correction <sup>b</sup>	5.210	1	.022		
Likelihood Ratio	7.288	1	.007		
Fisher's Exact Test				.012	.011
Linear-by-Linear Association	6.812	1	.009		
N of Valid Cases	31				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.42.

b. Computed only for a 2x2 table

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for umur (<51 tahun / > atau = 51 tahun)	.119	.023	.625
For cohort tipe histopatologi kanker endometrium = tipe 1	.434	.208	.906
For cohort tipe histopatologi kanker endometrium = tipe 2	3.643	1.214	10.929
N of Valid Cases	31		

**jumlah paritas \* tipe histopatologi kanker endometrium****Crosstab**

			tipe histopatologi kanker endometrium		Total
			tipe 1	tipe 2	
jumlah paritas	primipara	Count	4	8	12
		% within jumlah paritas	33.3%	66.7%	100.0%
	multipara	Count	15	4	19
		% within jumlah paritas	78.9%	21.1%	100.0%
Total	Count	19	12	31	
	% within jumlah paritas	61.3%	38.7%	100.0%	

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6.450 <sup>a</sup>	1	.011		
Continuity Correction <sup>b</sup>	4.671	1	.031		
Likelihood Ratio	6.548	1	.011		
Fisher's Exact Test				.022	.015
Linear-by-Linear Association	6.242	1	.012		
N of Valid Cases	31				

- a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.65.  
 b. Computed only for a 2x2 table

### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for jumlah paritas (primipara / multipara)	.133	.026	.681
For cohort tipe histopatologi kanker endometrium = tipe 1	.422	.184	.971
For cohort tipe histopatologi kanker endometrium = tipe 2	3.167	1.215	8.256
N of Valid Cases	31		

### riwayat hipertensi \* tipe histopatologi kanker endometrium

#### Crosstab

			tipe histopatologi kanker endometrium	
			tipe 1	tipe 2
riwayat hipertensi	tidak ada riwayat	Count	11	2
	riwayat	% within riwayat hipertensi	84.6%	15.4%
	ada riwayat	Count	8	10
		% within riwayat hipertensi	44.4%	55.6%
Total		Count	19	12
		% within riwayat hipertensi	61.3%	38.7%



**Crosstab**

			Total
riwayat hipertensi	tidak ada riwayat	Count	13
		% within riwayat hipertensi	100.0%
	ada riwayat	Count	18
		% within riwayat hipertensi	100.0%
Total		Count	31
		% within riwayat hipertensi	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5.134 <sup>a</sup>	1	.023		
Continuity Correction <sup>b</sup>	3.581	1	.058		
Likelihood Ratio	5.488	1	.019		
Fisher's Exact Test				.032	.027
Linear-by-Linear Association	4.969	1	.026		
N of Valid Cases	31				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.03.

b. Computed only for a 2x2 table

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for riwayat hipertensi (tidak ada riwayat / ada riwayat)	6.875	1.171	40.378
For cohort tipe histopatologi kanker endometrium = tipe 1	1.904	1.081	3.353
For cohort tipe histopatologi kanker endometrium = tipe 2	.277	.073	1.058
N of Valid Cases	31		

### indeks masa tubuh \* tipe kanker endometrium Crosstabulation

		tipe kanker endometrium		
		tipe 1	tipe 2	
indeks masa tubuh	obesitas	Count	16	4
		% within indeks masa tubuh	80,0%	20,0%
	tidak obesitas	Count	3	8
		% within indeks masa tubuh	27,3%	72,7%
Total	Count	19	12	
	% within indeks masa tubuh	61,3%	38,7%	

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	8,316 <sup>a</sup>	1	,004		
Continuity Correction <sup>b</sup>	6,242	1	,012		
Likelihood Ratio	8,474	1	,004		
Fisher's Exact Test				,007	,006
Linear-by-Linear Association	8,048	1	,005		
N of Valid Cases	31				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,26.

b. Computed only for a 2x2 table

### usia menarke \* tipe histopatologi kanker endometrium

#### Crosstab

		tipe histopatologi kanker endometrium		Total	
		tipe 1	tipe 2		
usia menarke	<12 tahun	Count	11	2	13
		% within usia menarke	84.6%	15.4%	100.0%
	> atau =12 tahun	Count	8	10	18
		% within usia menarke	44.4%	55.6%	100.0%
Total	Count	19	12	31	
	% within usia menarke	61.3%	38.7%	100.0%	

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5.134 <sup>a</sup>	1	.023	.032	.027
Continuity Correction <sup>b</sup>	3.581	1	.058		
Likelihood Ratio	5.488	1	.019		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	4.969	1	.026		
N of Valid Cases	31				

- a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.03.  
 b. Computed only for a 2x2 table

### Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
		Odds Ratio for usia menarke (<12 tahun / > atau =12 tahun)	6.875
For cohort tipe histopatologi kanker endometrium = tipe 1	1.904	1.081	3.353
For cohort tipe histopatologi kanker endometrium = tipe 2	.277	.073	1.058
N of Valid Cases	31		

### riwayat infertilitas \* tipe histopatologi kanker endometrium

#### Crosstab

			tipe histopatologi kanker endometrium	
			tipe 1	tipe 2
riwayat infertilitas	tidak ada riwayat	Count	12	2
		% within riwayat infertilitas	85.7%	14.3%
	ada riwayat	Count	7	10
		% within riwayat infertilitas	41.2%	58.8%
Total		Count	19	12
		% within riwayat infertilitas	61.3%	38.7%

**Crosstab**

			Total
riwayat infertilitas	tidak ada riwayat	Count	14
		% within riwayat infertilitas	100.0%
	ada riwayat	Count	17
		% within riwayat infertilitas	100.0%
Total		Count	31
		% within riwayat infertilitas	100.0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6.419 <sup>a</sup>	1	.011		
Continuity Correction <sup>b</sup>	4.679	1	.031		
Likelihood Ratio	6.863	1	.009		
Fisher's Exact Test				.024	.014
Linear-by-Linear Association	6.212	1	.013		
N of Valid Cases	31				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.42.

b. Computed only for a 2x2 table

**Risk Estimate**

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for riwayat infertilitas (tidak ada riwayat / ada riwayat)	8.571	1.443	50.904
For cohort tipe histopatologi kanker endometrium = tipe 1	2.082	1.134	3.820
For cohort tipe histopatologi kanker endometrium = tipe 2	.243	.063	.931
N of Valid Cases	31		

### usia \* tipe 2 Kanker endometrium

		tipe 2			Total	
		serous	papillary	mucinous		
usia	<50	Count	4	0	0	4
		Expected Count	1,3	2,0	,7	4,0
		% within usia	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
	>50	Count	0	6	2	8
		Expected Count	2,7	4,0	1,3	8,0
		% within usia	0,0%	75,0%	25,0%	100,0%
Total	Count	4	6	2	12	
	Expected Count	4,0	6,0	2,0	12,0	
	% within usia	33,3%	50,0%	16,7%	100,0%	

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)
Pearson Chi-Square	12,000 <sup>a</sup>	2	,002
Likelihood Ratio	15,276	2	,000
Linear-by-Linear Association	8,088	1	,004
N of Valid Cases	12		

a. 6 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,67.

### jumlah paritas \* tipe 2 Crosstabulation

		tipe 2			Total	
		serous	papillary	mucinous		
jumlah paritas	primipara	Count	4	5	2	11
		Expected Count	3,7	5,5	1,8	11,0
		% within jumlah paritas	36,4%	45,5%	18,2%	100,0%
	multipara	Count	0	1	0	1
		Expected Count	,3	,5	,2	1,0
		% within jumlah paritas	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%

Total	Count	4	6	2	12
	Expected Count	4,0	6,0	2,0	12,0
	% within jumlah paritas	33,3%	50,0%	16,7%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,091 <sup>a</sup>	2	,580
Likelihood Ratio	1,477	2	,478
Linear-by-Linear Association	,059	1	,808
N of Valid Cases	12		

a. 5 cells (83,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,17.

### usia menarke \* tipe 2 Crosstabulation

		tipe 2			Total	
		serous	papillary	mucinous		
usia menarke	<12	Count	2	1	2	5
		Expected Count	1,7	2,5	,8	5,0
		% within usia menarke	40,0%	20,0%	40,0%	100,0%
>12		Count	2	5	0	7
		Expected Count	2,3	3,5	1,2	7,0
		% within usia menarke	28,6%	71,4%	0,0%	100,0%
Total		Count	4	6	2	12
		Expected Count	4,0	6,0	2,0	12,0
		% within usia menarke	33,3%	50,0%	16,7%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	4,457 <sup>a</sup>	2	,108
Likelihood Ratio	5,349	2	,069
Linear-by-Linear Association	,462	1	,497
N of Valid Cases	12		

a. 6 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,83.

### indek masa tubuh \* tipe 2 Crosstabulation

		tipe 2			
		serous	papillary	mucinous	
indek masa tubuh	>25	Count	3	4	1
		Expected Count	2,7	4,0	1,3
		% within indek masa tubuh	37,5%	50,0%	12,5%
	<25	Count	1	2	1
		Expected Count	1,3	2,0	,7
		% within indek masa tubuh	25,0%	50,0%	25,0%
Total	Count	4	6	2	
	Expected Count	4,0	6,0	2,0	
	% within indek masa tubuh	33,3%	50,0%	16,7%	

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	,375 <sup>a</sup>	2	,829
Likelihood Ratio	,367	2	,832
Linear-by-Linear Association	,324	1	,569
N of Valid Cases	12		

a. 6 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,67.

### riwayat hipertensi \* tipe 2 Crosstabulation

		tipe 2			
		serous	papillary	mucinous	
riwayat hipertensi	tidak	Count	1	2	0
		Expected Count	1,0	1,5	,5
		% within riwayat hipertensi	33,3%	66,7%	0,0%
	ya	Count	3	4	2
		Expected Count	3,0	4,5	1,5
		% within riwayat hipertensi	33,3%	44,4%	22,2%
Total	Count	4	6	2	
	Expected Count	4,0	6,0	2,0	
	% within riwayat hipertensi	33,3%	50,0%	16,7%	

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)
Pearson Chi-Square	,889 <sup>a</sup>	2	,641
Likelihood Ratio	1,359	2	,507
Linear-by-Linear Association	,216	1	,642
N of Valid Cases	12		

a. 6 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,50.

### riwayat infertilitas \* tipe 2 Crosstabulation

		tipe 2			
		serous	papillary	mucinous	
riwayat infertilitas	tidak ada	Count	2	4	0
		Expected Count	2,0	3,0	1,0
		% within riwayat infertilitas	33,3%	66,7%	0,0%
	ada	Count	2	2	2
		Expected Count	2,0	3,0	1,0
		% within riwayat infertilitas	33,3%	33,3%	33,3%
Total		Count	4	6	2
		Expected Count	4,0	6,0	2,0
		% within riwayat infertilitas	33,3%	50,0%	16,7%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)
Pearson Chi-Square	2,667 <sup>a</sup>	2	,264
Likelihood Ratio	3,452	2	,178
Linear-by-Linear Association	,647	1	,421
N of Valid Cases	12		

a. 6 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,00.

### Logistic Regression

#### Case Processing Summary

Unweighted Cases <sup>a</sup>	N	Percent
Included in Analysis	31	100.0
Selected Cases Missing Cases	0	.0
Total	31	100.0
Unselected Cases	0	.0
Total	31	100.0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.



### Dependent Variable Encoding

Original Value	Internal Value
tipe 1	0
tipe 2	1

### Block 0: Beginning Block

Classification Table<sup>a,b</sup>

Observed		Predicted		
		tipe histopatologi kanker endometrium		Percentage Correct
		tipe 1	tipe 2	
Step 0	tipe histopatologi tipe 1	19	0	100.0
	kanker endometrium tipe 2	12	0	.0
	Overall Percentage			61.3

a. Constant is included in the model.

b. The cut value is .500

### Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 0 Constant	-.460	.369	1.553	1	.213	.632

### Variables not in the Equation

		Score	df	Sig.
Step 0	Variables			
	usia	.523	1	.470
	paritas	2.162	1	.141
	riwayat_hipertensi	.472	1	.492
	obesitas	.005	1	.942
	usia_menarke	.155	1	.694
	riwayat_infertilitas	1.777	1	.183
	Overall Statistics	4.649	6	.590

**Block 1: Method = Enter****Omnibus Tests of Model Coefficients**

	Chi-square	df	Sig.
Step	4.993	6	.545
Step 1 Block	4.993	6	.545
Model	4.993	6	.545

**Model Summary**

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	36.387 <sup>a</sup>	.149	.202

a. Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than .001.

**Classification Table<sup>a</sup>**

Observed		Predicted		
		tipe histopatologi kanker endometrium		Percentage Correct
		tipe 1	tipe 2	
tipe histopatologi	tipe 1	16	3	84.2
Step 1 kanker endometrium	tipe 2	6	6	50.0
Overall Percentage				71.0

a. The cut value is .500

**Variables in the Equation**

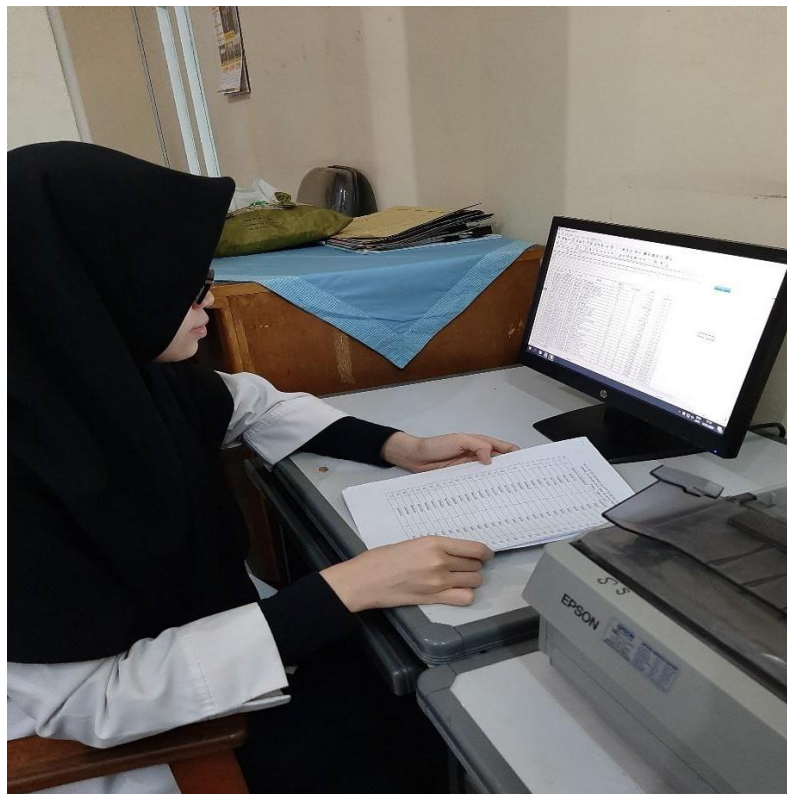
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
usia	-.455	.861	.280	1	.597	.634
paritas	-1.173	1.473	.635	1	.426	.309
riwayat_hipertensi	.695	.979	.504	1	.478	2.003
Step 1 <sup>a</sup> obesitas	.066	.631	.011	1	.917	1.068
usia_menarke	1.238	1.273	.946	1	.331	3.448
riwayat_infertilitas	.803	1.538	.273	1	.601	2.233
Constant	-2.599	5.999	.188	1	.665	.074

**Variables in the Equation**

		95% C.I.for EXP(B)	
		Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	usia	.117	3.427
	paritas	.017	5.544
	riwayat_hipertensi	.294	13.647
	obesitas	.310	3.679
	usia_menarke	.284	41.794
	riwayat_infertilitas	.110	45.479
	Constant		

a. Variable(s) entered on step 1: usia, paritas, riwayat\_hipertensi, obesitas, usia\_menarke, riwayat\_infertilitas.

## Lampiran 5 Dokumentasi Penelitian

**DOKUMENTASI PENELITIAN**



Lampiran 7 Artikel Ilmiah

**HUBUNGAN FAKTOR RISIKO DENGAN TIPE HISTOPATOLOGI  
KANKER ENDOMETRIUM DI BEBERAPA RUMAH SAKIT KOTA  
MEDAN TAHUN 2015-2018**

**Nahdiana Rizqi Rahmaini<sup>1</sup>, Siti Mirhalina<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

<sup>2</sup>Departemen Patologi Anatomi, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Email: [nahdianarizqi@gmail.com](mailto:nahdianarizqi@gmail.com)

**Abstract**

**Background:** Endometrial cancer is gynecological cancer. Endometrial cancer is classified into type I and type II. Several factors have been linked to an increased risk of endometrial cancer. The relationship between age, parity, history of hypertension, obesity, age of menarche, and a history of infertility for endometrial cancer are controversial from several studies. **Method:** This research method is an analytic observational study with a cross-sectional study. Research subjects were 31 cases of endometrial cancer diagnosed and registered in Dr Pirngadi Medan Hospital and Medan Haji Hospital in 2015-2018 that met the inclusion and exclusion criteria. The sampling technique uses total sampling. **Results:** There are effects of age, parity, duration of use of hormonal contraception, history of diabetes, history of hypertension, obesity, age of menarche and history of infertility with histopathological type of endometrial cancer. **Conclusion:** All variables have the same strong relationship with the histopathological type of endometrial cancer.

**Keywords:** Type, Histopathology, Endometrial Cancer, Risk Factors

**PENDAHULUAN**

Kanker endometrium adalah kanker ginekologis yang sering terjadi di negara maju.<sup>1</sup> Di Amerika Serikat tahun 2018, kanker uterus menempati urutan keempat, setelah kanker payudara, kanker paru dan bronkus, serta kanker kolon dan rektum pada wanita.<sup>2</sup>

Indonesia menempati urutan kelima insiden kanker endometrium, setelah Singapore, Brunei, Malaysia

dan Thailand. Data *World Research Cancer Journal* tahun 2012, Indonesia memiliki insiden kanker endometrium sebanyak 6.475 (4,0%) dengan jumlah mortalitas mencapai 1.947 (2,1%).<sup>3</sup> Jika dilihat secara epidemiologi deskriptif, belum ditemukan data jumlah kasus kanker endometrium di Indonesia.<sup>4</sup>

Kanker endometrium di-klasifikasikan menjadi dua kategori

yaitu tipe I dan tipe II. Kanker endometrium tipe I menyumbang sekitar 80-90% dari semua kasus kanker endometrium dan sebagai *estrogen dependent endometrioid* dengan prognosis lebih baik. Kanker endometrium tipe II biasanya datang lebih terlambat. Penyebabnya bukan dipicu oleh estrogen, memiliki kekambuhan, metastasis lebih tinggi dan lebih agresif dengan prognosis yang lebih buruk.<sup>5</sup>

Beberapa faktor risiko kanker endometrium. Salah satunya adalah wanita dengan riwayat keluarga yang signifikan dari kanker atau sindrom kanker tertentu.<sup>6,7,8</sup> Hasil penelitian Michele,dkk (2015), pada 2.011 orang wanita berkulit hitam dan 19.297 orang wanita berkulit putih, didapat penyakit diabetes dan obesitas (IMT >30) berhubungan dengan kejadian kanker endometrium pada kedua ras. Wanita yang *overweight* (IMT 25-29,9) juga mengalami peningkatan risiko kanker endometrium. Peningkatan jumlah paritas juga dikaitkan dengan penurunan faktor risiko, sedangkan usia saat paritas pertama dan usia menarke hanya berhubungan pada wanita kulit putih.<sup>9</sup>

Beberapa faktor risiko yang ditemukan pada pasien kanker endometrium adalah kelebihan estrogen dan dapat disertai dengan komponen sindrom metabolik (misalnya hipertensi, diabetes).<sup>10</sup> Mekanisme potensial lainnya

termasuk pergeseran metabolisme estrogen untuk mendukung produksi *2-hydroxyestrone* yang dipostulasi menjadi anti-karsinogenik.<sup>11</sup>

Secara epidemiologi deskriptif, Indonesia belum ada data jumlah kasus kanker endometrium. Menurut laporan histopatologis tahun 2002, kanker endometrium adalah kanker ke-8 tersering pada wanita dengan 316 kasus.<sup>4,12</sup> Meskipun insiden kanker endometrium rendah di negara berkembang, tetapi angka mortalitas lebih tinggi dibandingkan negara maju, sehingga kasus ini membutuhkan perhatian khusus.<sup>13</sup> Aamir dkk (2014) mengemukakan kasus kanker endometrium akan meningkat sebanyak 42,13 per 100.00 perempuan pada tahun 2030 di Amerika Serikat.<sup>14</sup>

Obesitas, sindrom metabolik dan terapi hormon substitusi adalah faktor risiko utama kanker endometrium tipe I. Faktor risiko tumor tipe II tidak banyak diketahui, karena kurang cukup kasus untuk mempelajari tumor jenis ini. Hubungan usia, paritas, riwayat hipertensi, obesitas, usia menarke, dan riwayat infertilitas terhadap kanker endometrium masih menjadi kontroversi beberapa studi.<sup>15,16,17,18,19</sup> Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian hubungan faktor risiko dengan tipe histopatologi kanker endometrium di beberapa rumah sakit kota Medan tahun 2015-2018.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah studi observasi analitik dengan desain *cross-sectional*. Populasi pada penelitian ini adalah semua data kasus kanker endometrium yang didiagnosis dan teregistrasi di rekam medis RS Murni RSUD Dr Pirngadi Medan dan RS Haji Medan tahun 2015-2018. Pengambilan sampel dilakukan dengan menggunakan metode *total sampling*, dengan syarat memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Adapun kriteria inklusi dan eksklusi dalam penelitian ini adalah :

### A. Kriteria Inklusi

1. Pasien kanker endometrium yang terdiagnosa dan teregistrasi di bagian Rekam Medis RSUD Dr Pirngadi Medan dan RS Haji Medan tahun 2015-2018
2. Pasien dengan data mikroskopis histopatologi kanker endometrium yang masih menjalani perawatan, kontrol maupun yang telah keluar dari rumah sakit
3. Pasien yang memiliki catatan usia, jumlah paritas, riwayat hipertensi, obesitas, usia menarke dan riwayat infertilitas dalam rekam medis

### B. Kriteria Eksklusi

1. Hasil pemeriksaan patologi anatomi bukan merupakan kanker endometrium
2. Pasien yang tidak memiliki catatan usia, jumlah paritas,

- riwayat hipertensi, obesitas, usia menarke dan riwayat infertilitas dalam rekam medis
3. Pasien kanker endometrium yang tidak melakukan operasi

Data yang dikumpulkan dari penelitian ini terdiri dari sekunder. Data sekunder pada ini diperoleh dari hasil rekam medis dan pemeriksaan histopatologi pasien.

## HASIL

Setelah dilakukan penelitian, data yang telah diperoleh hanya didapatkan dari RSUD Dr Pirngadi Medan sedangkan RS Haji Medan tidak memiliki kasus kanker endometrium tahun 2015-2018. Kemudian dilakukan pengolahan data melalui beberapa tahap yaitu *editing*, *coding*, *entry*, *cleaning* dan *saving*.

Tabel 1 Hubungan Umur dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium

Usia	Tipe histopatologi				Total	
	Tipe I		Tipe II		n	%
	n	%	n	%		
<51 tahun	5	35,7	9	64,3	14	100,0
≥51 tahun	14	82,4	3	17,6	17	100,0
Total	19	61,3	<u>1</u> <u>2</u>	38,7	31	100,0

p	OR (CI=95%)
0,012	0,119 (0,023-0,625)



Berdasarkan tabel diatas, hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai  $p=0,012 < (0,05)$  berarti ada hubungan bermakna umur dengan tipe histopatologi kanker endometrium RSUD Dr Pirngadi Medan tahun 2015-2018. Dari hasil uji ini terlihat OR 0,119 (0,023-0,625) artinya sampel yang berusia  $\geq 51$  tahun berisiko 0,119 kali terkena kanker endometrium.

Tabel 2 Hubungan Paritas dengan Tipe Histopatologi Kanker

Paritas	Endometrium				Total	
	Tipe histopatologi		Tipe histopatologi		n	%
	Tipe I	Tipe II	Tipe I	Tipe II		
n	%	n	%	n	%	
Primi	4	33,3	8	66,7	12	100,0
Multi	15	78,9	4	21,1	19	100,0
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>61,3</b>	<b>12</b>	<b>38,7</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

p	OR (CI=95%)
0,022	0,113 (0,026-0,681)

Berdasarkan tabel diatas, hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai  $p=0,022 < (0,05)$  berarti ada hubungan yang bermakna antara paritas dengan tipe histopatologi kanker endometrium di RSUD Dr Pirngadi Medan tahun 2015-2018. Dari hasil uji ini terlihat OR 0,113 (0,026-0,681) artinya sampel multipara berisiko 0,113 kali terkena kanker endometrium.

Tabel 3 Hubungan Riwayat Hipertensi dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium

Riwayat Hipertensi	Tipe histopatologi				Total	
	Tipe I		Tipe II		n	%
	n	%	n	%		
Tidak ada riwayat	11	84,6	2	15,6	13	100,0
Ada riwayat	8	44,4	10	55,6	18	100,0
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>61,3</b>	<b>12</b>	<b>38,7</b>	<b>31</b>	

p	OR (CI=95%)
0,032	6,875 (1,171-40,378)

Berdasarkan tabel diatas, hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai  $p=0,032 < (0,05)$  berarti ada hubungan yang bermakna antara riwayat hipertensi dengan tipe histopatologi kanker endometrium di RSUD Dr Pirngadi Medan tahun 2015-2018. Dari hasil uji ini terlihat nilai OR 6,875 (1,171-40,378) artinya bahwa sampel yang ada riwayat hipertensi berisiko 6,875 kali terkena kanker endometrium.

Tabel 4 Hubungan Obesitas dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium

Obesitas	Tipe histopatologi				Total		p
	Tipe I		Tipe II		n	%	
	n	%	n	%			
Tidak obese	3	27,3	8	73,7	11	100,0	0,004
Obesitas	16	80,0	4	20,0	20	100,0	
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>61,3</b>	<b>12</b>	<b>38,7</b>	<b>31</b>	<b>100,0</b>	

Berdasarkan tabel diatas, hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai  $p=0,004 < 0,05$  berarti ada hubungan yang bermakna antara obesitas dengan tipe histopatologi kanker

endometrium RSUD  
Dr Pirngadi Medan tahun 2015-2018.

Tabel 5 Hubungan Usia Menarke dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium

Usia Menarke	Tipe histopatologi				Total	
	Tipe I		Tipe II		n	%
	n	%	n	%		
<12 tahun	11	84,6	2	15,4	13	100,0
≥12 tahun	8	44,4	10	55,6	18	100,0
Total	19	61,3	12	38,7	31	100,0

p	OR (CI=95%)
0,032	6,875 (1,171-40,378)

Berdasarkan tabel diatas, hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai  $p=0,032 < (0,05)$  berarti ada hubungan yang bermakna antara usia menarke dengan tipe histopatologi kanker endometrium di RSUD Dr Pirngadi Medan tahun 2015-2018. Dari hasil uji ini juga terlihat OR 6,875 (1,171-40,378) artinya bahwa sampel yang usia menarke  $\geq 12$  tahun berisiko 6,875 kali kanker endometrium.

Tabel 6 Hubungan Riwayat Infertilitas dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium

Riwayat Infertilitas	Tipe histopatologi				Total	
	Tipe I		Tipe II		n	%
	n	%	n	%		
Tidak ada riwayat	12	85,7	2	14,3	14	100,0
Ada riwayat	7	41,2	10	58,8	17	100,0
Total	19	61,3	12	38,7	31	100,0

p	OR (CI=95%)
0,024	8,571 (1,443-50,904)

Berdasarkan tabel diatas, hasil uji *Chi-Square* diperoleh nilai  $p=0,024 < (0,05)$  berarti ada hubungan yang bermakna antara riwayat infertilitas dengan tipe histopatologi kanker endometrium di RSUD Dr Pirngadi Medan tahun 2015-2018. Dari hasil uji ini juga terlihat OR 8,571 (1,443-50,904) artinya bahwa sampel yang ada riwayat infertilitas berisiko 8,571 kali terkena kanker endometrium.

Tabel 4.7 Hasil Uji Regresi Logistik

No	Variabel	B	P value	Exp ( $\beta$ )
1	Umur	-0,455	0,597	0,634
2	Paritas	-1,173	0,426	0,309
3	Riwayat hipertensi	0,695	0,478	2,003
4	Obesitas	0,066	0,917	1,068
5	Usia menarke	1,238	0,331	3,448
6	Riwayat infertilitas	0,803	0,601	2,233
	Constant	-2,599	0,665	0,074
Overall percentage=59,0%				

Secara keseluruhan, nilai *overall percentage* pada uji regresi logistik sebesar 59,0%, artinya variabel umur, paritas, riwayat hipertensi, obesitas, usia menarke, dan riwayat infertilitas mampu menjelaskan tipe histopatologi kanker endometrium sebesar 59,0% dan selebihnya dipengaruhi faktor lain yang tidak diteliti.

## PEMBAHASAN

### Hubungan Usia dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium

Hasil penelitian didapatkan nilai  $p=0,012$  berarti ada hubungan bermakna usia dengan tipe histopatologi kanker endometrium di

RSUD Dr Pirngadi Medan tahun 2015-2018 dengan OR 0,119 (0,023-0,625) artinya sampel berusia  $\geq 51$  tahun berisiko 0,119 kali terkena histopatologi kanker endometrium tipe II. Hasil ini sejalan dengan penelitian Setiawan dkk dan Jevan dkk.<sup>20,21</sup>

Kejadian kanker endometrium meningkat sekitar 3% seiring dengan bertambahnya usia.<sup>22,23,24</sup> Penelitian ini menunjukkan insidensi kanker endometrium pada kelompok usia 51 - 60 tahun disebabkan pada saat menopause, kadar estrogen dan progesteron menurun. Akibatnya pasien datang dengan beberapa faktor risiko, yaitu ada paparan estrogen eksogen yang menyebabkan kadar hormon estrogen menjadi berlebih dan hormon progesteronnya rendah, sehingga endometrium mengalami penebalan.<sup>25</sup>

#### **Hubungan Paritas dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium**

Hasil penelitian didapatkan nilai  $p=0,029$  berarti ada hubungan bermakna lama penggunaan kontrasepsi hormonal dengan tipe histopatologi kanker endometrium di RSUD Dr Pirngadi Medan tahun 2015-2018 dengan OR 6,500 (1,279-33,034) artinya sampel yang lama penggunaan kontrasepsi hormonal  $\geq 5$  tahun berisiko 6,500 kali terkena kanker endometrium. Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian Wirdayana.<sup>26</sup>

Wanita dengan nulipara dibandingkan dengan wanita yang tidak pernah menikah memiliki resiko tinggi untuk terkena kanker endometrium. Hal ini berhubungan dengan siklus anovulatorik yang ditandai pajanan estrogen jangka panjang. Berbeda dengan multipara, kehamilan mengurangi durasi pajanan terhadap estrogen dan tidak disertai oleh pajanan progesterone.<sup>27</sup>

#### **Hubungan Riwayat Hipertensi dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium**

Hasil penelitian didapatkan nilai  $p=0,032 < (0,05)$  berarti ada hubungan bermakna riwayat hipertensi dengan tipe histopatologi kanker endometrium di RSUD Dr Pirngadi Medan tahun 2015-2018 dengan OR 6,875 (1,171-40,378) artinya sampel yang ada riwayat hipertensi berisiko 6,875 kali terkena kanker endometrium. Menurut *American Cancer Society*, hipertensi berhubungan dengan risiko terjadinya kanker endometrium.<sup>28</sup>

Hipertensi seringkali dikaitkan dengan mekanisme hormonal yaitu resistensi insulin sehingga menyebabkan terjadi pertumbuhan sel neoplastik secara progresif.<sup>29</sup>

#### **Hubungan Obesitas dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium**

Hasil penelitian didapatkan nilai  $p=0,004 < (0,05)$  berarti ada hubungan bermakna obesitas dengan tipe histopatologi kanker

endometrium di RSUD Dr Pirngadi Medan tahun 2015-2018. Hasil ini sejalan dengan penelitian Rota dkk dan Crossbie dkk.<sup>30,31</sup> Namun, hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian Wirdayana, Dewi dan Budiana.<sup>4,26</sup>

Beberapa studi epidemiologi telah menghubungkan obesitas dengan peningkatan angka kematian, termasuk kanker.<sup>32</sup> Kejadian kanker endometrium banyak terjadi pada wanita obesitas dengan IMT >25 kg/m<sup>2</sup> dengan risiko meningkat dua kali lipat, dan menjadi 3 kali lipat pada wanita dengan IMT lebih dari 30 kg/m<sup>2</sup>.<sup>3,4</sup>

#### **Hubungan Usia Menarke dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium**

Hasil penelitian didapatkan nilai  $p=0,032$  berarti ada hubungan bermakna usia menarke dengan tipe histopatologi kanker endometrium di RSUD Dr Pirngadi Medan tahun 2015-2018 dengan OR 6,875 (1,171-40,378) artinya sampel yang usia menarke  $\geq 12$  tahun berisiko 6,875 kali terkena kanker endometrium I. Hasil penelitian ini tidak sejalan dengan penelitian Cirillo dkk.<sup>33</sup>

Menstruasi usia dini dapat dikaitkan dengan adanya onset dari siklus ovulasi yang lebih cepat dan cenderung mempertahankan fase luteal pada estradiol dan progesteron. Efek protektif pada menstruasi dini ini konsisten dengan teori tentang peningkatan hormon progesteron

yang berkaitan dengan penurunan faktor risiko. Akan tetapi, keadaan ini tidak konsisten terhadap hipotesis ovulasi terus-menerus (*incessant ovulation*) atau inflamasi akibat proses ovulasi yang terus terjadi.<sup>34</sup>

#### **Hubungan Riwayat Infertilitas dengan Tipe Histopatologi Kanker Endometrium**

Hasil penelitian didapatkan nilai  $p=0,024 < (0,05)$  berarti ada hubungan bermakna riwayat infertilitas dengan tipe histopatologi kanker endometrium di RSUD Dr Pirngadi Medan tahun 2015-2018 dengan OR 8,571 (1,443-50,904) artinya sampel yang ada riwayat infertilitas berisiko 8,571 kali kanker endometrium. Hasil ini sejalan dengan penelitian Yang dkk.<sup>35</sup>

Infertilitas dapat meningkatkan faktor resiko menjadi dua kali lipat dibandingkan wanita dengan paritas 1 atau lebih. Literatur lain menjelaskan infertilitas dikaitkan dengan peningkatan 2 – 3 kali lipat risiko karsinoma endometrium, dan risiko ini akan menurun dengan meningkatnya jumlah anak yang dikandung ibu.<sup>26</sup>

#### **KESIMPULAN**

Ada hubungan umur, jumlah paritas, riwayat hipertensi, obesitas, usia menarke dan riwayat infertilitas dengan tipe histopatologi kanker endometrium.

## REFERENSI

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
3. Khazaei Z, Dehkordi AH, Amiri M, *et al.* The incidence and Mortality of endometrial cancer and its association with body mass index and human development index in asian population. 2018;5(4).
4. Dewi PPP, Budiana I nyoman G. Profil Pasien Kanker Endometrium Di RSUP Sanglah Denpasar Periode Agustus 2012-Juli 2014. *E-Jurnal Med.* 2017;6(8):1-7.
5. Bermudez A, Bhatla N, Leung E. International Journal of Gynecology and Obstetrics Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet.* 2015;131(December):S88-S95.
6. Conklin CMJ, Longacre TA. Lynch syndrome in endometrial carcinoma: A sentinel diagnosis. *Pathol Case Rev.* 2014;19(2):78-84.
7. Kamal A, Tempest N, Parkes C, *et al.* Hormones and endometrial carcinogenesis. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016;25(2):129-148.
8. Ding D-C, Chen W, Wang J-H, Lin S-Z. Association between polycystic ovarian syndrome and endometrial, ovarian, and breast cancer. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(39):e12608.
9. Cote ML, Alhadj T, Ruterbusch JJ, *et al.* Risk factors for endometrial cancer in black and white women: a pooled analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium (E2C2). *Cancer Causes Control.* 2015;26(2):287-296.
10. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, *et al.* ESMO–ESGO–ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol.* 2015;117(3):559-581.
11. Felix AS, Yang HP, Gierach GL, Park Y, Brinton LA. Cigarette smoking and endometrial carcinoma risk: The role of effect modification and tumor heterogeneity. *Cancer Causes Control.* 2014;25(4):479-489.
12. Aziz MF. Gynecological cancer in Indonesia. *J Gynecol Oncol.* 2009;20(1):8-10.
13. Open Database: WHO'S Certified [database on The Internet].GLOBOCAN: Corpus uteri. c2018-[cited 2019 Aug 12]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/266-gabon-factsheets.pdf>
14. Sheikh MA, Althouse AD, Freese KE, *et al.* USA Endometrial Cancer Projections to 2030: Should we be concerned? *Futur Oncol.* 2014;10(16):2561-2568.
15. Tulumang JA, Loho MF, Mamengko LM. Gambaran Kanker Endometrium yang Dirawat di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode 2013-2015. *J e-Clinic.* 2016;4(1).
16. Rosen MW, Tasset J, Kobernik EK, Smith YR, Johnston C, Quint EH. Risk Factors for Endometrial Cancer or Hyperplasia in Adolescents and Women 25 Years Old or Younger. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019;32(5):546-549.
17. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal

- cancers. *JAMA Oncol.* 2018;4(4):516-521.
18. Nevadunsky NS, Van Arsdale A, Strickler HD, *et al.* Obesity and age at diagnosis of endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 PART1):300-306.
  19. He Y, Tao X, Huang F, *et al.* Clinicopathologic features of endometrial cancer in Chinese patients younger than 50 years with a family history of cancer. *Med (United States).* 2018;97(43).
  20. Setiawan VW, *et al.* Age the last birth in relation risk of endometrial cancer: pooled analysis the epidemiology of endometrial cancer consortium. *American Journal of Epidemiology.* 2012;176(4).
  21. Jazan HS, Kutb MA. Histopathological variations of endometrial carcinoma. *International Journal of Science and Healthcare Research.* 2019;4(4).
  22. Leslie KK, Thiel KW, Goodheart MJ, *et al.* Endometrial cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(2):255–268.
  23. Constantine GD, Kessler G, Graham S, *et al.* Increased incidence of endometrial cancer following the women's health initiative: An Assessment of Risk Factors. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(2):237–243.
  24. Alghamdi IG, Hussain II, Alghamdi MS, *et al.* The incidence rate of corpus uteri cancer among females in Saudi Arabia: an observational descriptive epidemiological analysis of data from Saudi Cancer Registry 2001-2008. *Int J Womens Health.* 2014;6:141–147.
  25. American Institute for Cancer Research. Endometrial Cancer. Report. world cancer research fund global network. 2013. Available from <http://www.aicr.org/assets/docs/pdf/reports/2013-cup-endometrial-cancer.pdf>
  26. Wirdayana M. Hubungan indeks massa tubuh dan jumlah paritas dengan derajat histopatologis kanker endometrium tipe I di RSUP H. Adam Malik periode 2012-2015. *Skripsi*, Universitas Sumatera Utara. 2016.
  27. Qonita W, Islimsyaf AS, Adityono. Hubungan hiperplasia endometrium dengan mioma uteri studi kasus pada pasien ginekologi RSUD Prof.dr.margono soekardjo purwokerto. *Majalah of health.* 2011;5(3).
  28. American Cancer Society. Endometrial (uterine) cancer. 2012. Available from <http://www.cancer.org/acs/groups/updates/cid/documents/webcontent/003097-pdf.pdf>
  29. Dossus L, Allen N, Kaaks R, Bakken R, Lund E, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K. dkk. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *International Journal of Cancer.* 2010;127(2):442-451.
  30. Rota M, Rumi F, Bagnardi V, Dal Maso L, Zucchetto A, Levi F, *et al.* Modelling body mass index and endometrial cancer risk in a pooled analysis of three case-control studies [present Special Issue]. *BJOG.* 2015;
  31. Crosbie EJ, Zwahlen M, Kitchener HC, Egger M, Renehan AG. Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:3119–30.
  32. Fader AN, Frasure HE, Gil KM, Berger NA, von Gruenigen VE. Quality of life in endometrial

- cancer survivors: what does obesity have to do with it? *Obstet Gynecol Int.* 2011;308-609.
33. Cirillo PM, Wang ET, Cedars MI, Chen LM, Cohn BA. Irregular menses predicts ovarian cancer: prospective evidence from child health and development studies. *International Journal of Cancer.* 2016;139(1):1009-17.
  34. Perez k, Ernstoff LT, Cramer DW, Harlow BL, Baron JA, Greenberg ER, Dkk. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *British Journal of Cancer.* 2001;4(5):714-21.
  35. Yang HP, Weiderpass LSC, Adami HO, Anderson KE, et al. Infertility and incident endometrial cancer risk: a pooled analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium (E2C2). *British Journal of Cancer.* 2015;112:925-933.