

**HUBUNGAN PERDARAHAN BERAT DENGAN
GAMBARAN HISTOPATOLOGI PADA PASIEN
PERDARAHAN UTERUS ABNORMAL *ET*
CAUSA HIPERPLASIA ENDOMETRIUM**

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran (S. Ked)



Oleh:

Rahdin Ahmad Faresy Alhamidi

04011281621078

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS SRIWIJAYA

2019

HALAMAN PENGESAHAN

HUBUNGAN PERDARAHAN BERAT DENGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI PADA PASIEN PERDARAHAN UTERUS ABNORMAL *ET CAUSA* HIPERPLASIA ENDOMETRIUM

Oleh:

Rahdin Ahmad Farey Alhamidi
04011281621078

SKRIPSI

Dijukan untuk memenuhi salah satu syarat gura memperoleh gelar Sarjana
Kedokteran

Palembang, 2 Januari 2020

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

dr. Veny Larasati, M. Biomed

NIP. 198510272009122006

Pembimbing II

dr. Syifa Alkaf, Sp. OG

NIP. 198211012010122002

Penguji I

dr. Fatimah Usman, Sp. OG (K)

NIP. 197207212003122003

Penguji II

dr. Diyaz Syaiki Ikhsan, Sp. KJ

NIP. 198503092009121004

Mengetahui,

Ketua Program Studi

Pendidikan Dokter

dr. Susilawati, M. Kes

NIP. 1978 0227 2010122001

Wakil Dekan I



Dr. dr. Radiyati Umi Partan, Sp. PD-KR, M. Kes

NIP. 197207172008012007

LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister dan/atau doktor~~), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, 2 Januari 2020

Yang membuat pernyataan



(Rahdin Ahmad Faresy Alhamidi)

Mengetahui,

Pembimbing I



dr. Veny Parasati, M. Biomed
NIP. 198510272009122006

Pembimbing II



dr. Syifa Alkaf, Sp. OG
NIP. 198211012010122002

ABSTRAK

HUBUNGAN PERDARAHAN BERAT DENGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGI PADA PASIEN PERDARAHAN UTERUS ABNORMAL *ET CAUSA* HIPERPLASIA ENDOMETRIUM

(Rahdin Ahmad Faresy Alhamidi, Fakultas Kedokteran Sriwijaya)

Latar Belakang: Perdarahan berat sering dihubungkan dengan kelainan struktural pada rongga pelvis yang termasuk di antaranya adalah hiperplasia endometrium. Mekanisme terjadinya perdarahan berat masih belum diketahui secara pasti, namun beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa permukaan pembuluh darah yang besar, berdinding tipis, dan rapuh pada mioma dan adenokarsinoma menyebabkan perdarahan berat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan gambaran histopatologi dengan kejadian perdarahan berat pada pasien perdarahan uterus abnormal *et causa* hiperplasia endometrium. **Metode:** Penelitian ini adalah penelitian analitik dengan desain potong lintang. Pengambilan sampel dilakukan dengan *total sampling* dengan total pasien yang mengalami perdarahan uterus abnormal *et causa* hiperplasia endometrium dengan hasil pemeriksaan histopatologi periode 1 Januari 2016 sampai 30 November 2019 sebanyak 29 sampel. Pengambilan data menggunakan data sekunder berupa data rekam medik dan hasil pemeriksaan histopatologi pasien. **Hasil:** Tidak ada hubungan antara usia, pendidikan, dan pekerjaan dengan gambaran histopatologi hiperplasia. Namun terdapat hubungan yang signifikan antara usia dengan perdarahan berat (p usia = 0,04) Ada hubungan antara perdarahan berat dengan gambaran histopatologi pasien perdarahan uterus abnormal *et causa* hiperplasia endometrium ($p = 0,035$; PR 1,74; CI 95% 1,06-2,85). **Kesimpulan:** Tidak ada hubungan antara karakteristik sosiodemografi dengan kejadian perdarahan berat ataupun hiperplasia endometrium kecuali usia. Namun terdapat hubungan antara perdarahan berat dengan gambaran histopatologi pasien perdarahan uterus abnormal *et causa* hiperplasia endometrium

Kata kunci: Perdarahan Uterus Abnormal (PUA), perdarahan berat, hiperplasia endometrium

ABSTRACT

THE RELATION BETWEEN HEAVY BLEEDING AND HISTOPATHOLOGICAL APPEARANCES IN PATIENTS WITH ABNORMAL UTERINE BLEEDING ET CAUSA HYPERPLASIA ENDOMETRIUM

(Rahdin Ahmad Faresy Alhamidi, Fakultas Kedokteran Sriwijaya)

Background: Heavy bleeding oftentimes related with structural anomaly in pelvic cavity, one of it is endometrium hyperplasia. The pathophysiology of heavy bleeding in abnormal uterine bleeding is still unclear, but some studies assume that the vascular large surface, thin wall, and fragile in myoma and adenocarcinoma caused heavy bleeding. This study aims to determine the relation of heavy bleeding and histopathological appearances in patients with abnormal uterine bleeding *et causa* endometrium hyperplasia. **Method:** This is an analytic study with cross-sectional design. The samples are collected with total sampling from all abnormal uterine bleeding *et causa* endometrium hyperplasia patients with histopathological examination results from January-November 2019, 29 samples in total. The data was collected from secondary data in the form of medical record. **Results:** There is no relation between age, education, and job with hyperplasia histopathological appearances and heavy bleeding except for age's categories with heavy bleeding (age's $p = 0,04$). There is a significant relation between heavy bleeding and histopathological appearances of abnormal uterine bleeding *et causa* endometrium hyperplasia patients ($p = 0,035$; PR 1,74; CI 95% 1,06-2,85). **Conclusion:** There is no relation between sociodemography characteristic with heavy bleeding or endometrium hyperplasia except for age. But there is a relation between heavy bleeding with endometrium hyperplasia histopathological appearances of abnormal uterine bleeding *et causa* endometrium hyperplasia patients.

Keywords: Abnormal Uterine Bleeding (AUB), heavy bleeding, heavy menstrual bleeding, endometrium hyperplasia

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim.

Alhamdulillahirobbil ‘aalamiin, puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah subhanallahu wa ta’ala, karena atas rahmat dan karunia-Nya, penulis dapat menyelesaikan penelitian yang berjudul “Hubungan Perdarahan Berat dengan Gambaran Histopatologi pada Pasien Perdarahan Uterus Abnormal *et causa* Hiperplasia Endometrium” tepat pada waktu yang telah direncanakan sebelumnya, Shalawat serta salam semoga Allah curahkan kepada Nabi kita, Muhammad SAW beserta keluarga, sahabat dan para pengikutnya hingga akhir jaman.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada dr. Venny Larasati, M. Biomed selaku pembimbing I, dr. Syifa Alkaf, Sp. OG selaku pembimbing II, dr. Fatimah Usman, Sp. OG (K) sebagai penguji I, dan dr. Diyaz Syauki Ikhsan, Sp. KJ sebagai penguji II. Terima kasih atas segala bimbingan, masukan, motivasi, doa, serta kesabaran dalam membimbing penulis dari awal sampai karya tulis ini selesai dibuat.

Terima kasih kepada kedua orangtua saya yang telah memberikan dukungan dalam segala bentuk (asuh, asih, asah), doa dan semangat dalam pembuatan skripsi ini. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada teman-teman kelas AVICENNA, grup AVBG, dan grup OSCE Training atas waktu dan inspirasinya. Tidak lupa juga penulis mengucapkan terima kasih kepada staff FK Unsri dan RSMH dalam mengurus legalitas penelitian skripsi ini. Penulisan skripsi ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun penulis harapkan demi sempurnanya skripsi ini. Semoga karya tulis ini bermanfaat bagi pembaca.

Palembang, Desember 2019

Rahdin Ahmad Faresy Alhamidi

DAFTAR SINGKATAN

BRCA	: <i>Breast Cancer gene</i>
COC	: <i>Combined Oral Contraceptive</i>
D&C	: Dilatasi dan Kuretase
DUB	: <i>Dysfunctional Uterine Bleeding</i>
EMB	: <i>Office Endometrial Biopsy</i>
FGF	: <i>Fibroblast Growth Factor</i>
FIGO	: <i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
GnRH	: <i>Gonadotropin Releasing Hormone</i>
hCG	: <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>
HPO	: <i>Hypothalamus-Pituitary-Ovary</i>
HR	: <i>Hormone Replacement</i>
IMB	: <i>Intermenstrual Bleeding</i>
IUD	: <i>Intrauterine Devices</i>
IUS	: <i>Intrauterine System</i>
LH	: <i>Luteinizing Hormone</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
OUE	: <i>Ostium Uteri Externum</i>
OUI	: <i>Ostium Uteri Internum</i>
PALM-COEIN	: Polip, Adenomyosis, Leiomyoma, <i>Malignancy and Hyperplasia</i> , Koagulopati, Disfungsi Ovulasi, Kelainan Endometrium, <i>Iatrogenic</i> , dan <i>Not yet classified</i>
PBAC	: <i>Pictorial Blood Assessment Chart</i>
PCOS	: <i>Polycystic Ovary Syndrome</i>
PUA	: Perdarahan Uterus Abnormal
RSUP	: Rumah Sakit Umum Pusat
SM	: Submukosa
TGF	: <i>Transforming Growth Factor</i>
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN	iii
ABSTRAK.....	iv
ABSTRACT.....	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR SINGKATAN	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR DIAGRAM.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Hipotesis	3
1.5 Manfaat Penelitian.....	3
1.5.1 Manfaat Teoritis	3
1.5.2 Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Anatomi Uterus dan Vaskularisasinya	5
2.2 Menstruasi dan Faktor yang Mempengaruhinya	9
2.3 Perdarahan Uterus Abnormal	13
2.3.1 Definisi.....	13
2.3.2 Epidemiologi.....	13
2.3.3 Faktor Risiko.....	15
2.3.4 Klasifikasi	20

2.3.5	Patofisiologi	23
2.3.6	Manifestasi Klinis dan Karakteristik Perdarahan.....	25
2.3.7	Evaluasi dan Diagnosis	29
2.3.8	Prognosis	37
2.4	Perdarahan Berat.....	38
2.4.1	Definisi.....	38
2.4.2	Patofisiologi	38
2.4.3	Investigasi dan diagnosis.....	39
2.5	Hiperplasia Endometrium.....	40
2.4.1	Definisi.....	40
2.4.2	Klasifikasi	40
2.4.3	Manifestasi Klinis dan Diagnosis	43
2.6	Kerangka Teori	45
2.7	Kerangka Konsep	46
BAB III METODE PENELITIAN.....		47
3.1	Jenis Penelitian	47
3.2	Waktu dan Tempat Penelitian	47
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	47
3.3.1	Populasi Penelitian	47
3.3.2	Sampel Penelitian.....	47
3.3.3	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	48
3.4	Variabel Penelitian	49
3.5	Definisi Operasional.....	50
3.6	Cara Pengumpulan Data	53
3.7	Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	53
3.8	Kerangka Operasional.....	54
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		55
4.1	Hasil.....	55
4.1.1	Distribusi Frekuensi Gambaran Histopatologi Hiperplasia	55
4.1.2	Distribusi Frekuensi Karakteristik Sosiodemografi.....	55
4.1.3	Distribusi Frekuensi Perdarahan Berat.....	57

4.1.4	Distribusi Frekuensi Gambaran Histopatologi Hiperplasia Berdasarkan Karakteristik Sosiodemografi.....	57
4.1.5	Distribusi Frekuensi Perdarahan Berat Berdasarkan Karakteristik Sosiodemografi	60
4.1.6	Hubungan Gambaran Histopatologi Hiperplasia dengan Perdarahan Berat	62
4.2	Pembahasan	63
4.3	Keterbatasan Penelitian	67
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....		68
5.1	Kesimpulan.....	68
5.2	Saran	69
DAFTAR PUSTAKA		70

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Terminologi dan kategori perdarahan pada perdarahan uterus abnormal sesuai rekomendasi FIGO	26
Tabel 2. Terminologi dan kategori perdarahan pada perdarahan uterus abnormal sesuai rekomendasi FIGO tahun 2018.....	27
Tabel 3. Tambahan kategori perdarahan FIGO berupa Intermenstrual bleeding.	27
Tabel 4. Tambahan kategori perdarahan FIGO berupa perdarahan terkait penggunaan steroid gonadal	28
Tabel 5. Kategori perdarahan menurut HIFERI	29
Tabel 6. Bagan pictorial blood assessment chart	31
Tabel 7. Bagan penilaian pictorial blood assessment chart	31
Tabel 12. Distribusi frekuensi klasifikasi hiperplasia endometrium.....	55
Tabel 13. Distribusi frekuensi karakteristik sosiodemografi	56
Tabel 14. Distribusi frekuensi perdarahan berat	57
Tabel 15. Distribusi frekuensi gambaran histopatologi berdasarkan karakteristik sosiodemografi	59
Tabel 16. Distribusi frekuensi perdarahan berat berdasarkan karakteristik sosiodemografi	62
Tabel 17. Hasil uji chi-square dan prevalence ratio hubungan gambaran histopatologi hiperplasia endometrium dengan perdarahan berat	63

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Lapisan pada korpus uterus	6
Gambar 2. Vaskularisasi makro pada uterus.....	8
Gambar 3. Vaskularisasi mikro endometrium	9
Gambar 4. a) Fase folikular awal (hari ke-9 dari menstruasi); b) Fase folikular akhir (hari ke-16 dari menstruasi); c) Fase sekretori/luteal (hari ke-23 dari menstruasi); d) Fase deskuamasi (hari ke-1 menstruasi).....	12
Gambar 5. Endometrium profileratif normal	41
Pada endometrium proliferasi normal, jarak antar kelenjar yang regular (teratur) yang terdiri dari epitel kolumnar bertingkat dengan inti berwarna agak “hambar” dan sedikit memanjang.....	41
Gambar 6. Gambaran histopatologi semua tipe hiperplasia endometrium	42

DAFTAR DIAGRAM

Diagram 1. Penyebab perdarahan uterus abnormal berdasarkan umur.....	16
Diagram 2. Panduan investigasi perdarahan uterus abnormal kronis	35
Diagram 3. Panduan investigasi evaluasi uterus	36

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil Perhitungan SPSS	76
Lampiran 2. Sertifikat Persetujuan Etik	85
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian.....	86
Lampiran 4. Surat Keterangan Selesai Penelitian	87
Lampiran 5. Lembar Konsultasi.....	88
Lampiran 6. <i>Draft</i> Artikel	89
Lampiran 7. Biodata.....	97

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Perdarahan uterus abnormal (PUA) adalah gangguan menstruasi yang dilihat dari frekuensi/lamanya siklus haid (normal: 21-35 hari), durasi (normal: 2-7 hari), atau kuantitas (normal: kurang dari 80ml) (Kaufman *et al.*, 2011).

Pada tahun 2011 FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) menerbitkan sistem klasifikasi baru untuk pendarahan uterus abnormal (PUA) berdasarkan etiologic yang disingkat sebagai PALM COEIN (*Polyp, Adenomyosis, Leiomyoma, Malignancy and hyperplasia, Coagulopathy, Ovulatory dysfunction, Endometrial, Iatrogenic, and Not yet classified*). Secara umum, kelompok PALM adalah kelompok etiologic structural; yang bisa diukur secara visual dengan teknik pencitraan dan/atau histopatologi. Sedangkan kelompok COEIN merupakan kelompok yang tidak dapat dilihat dari pencitraan atau histopatologi. (Munro *et al.*, 2011).

Pada Dilihat dari data epidemiologi, prevalensi terjadinya perdarahan uterus abnormal sekitar 3%-30% wanita mengalami PUA bila diambil data dari Singapura, Roma, dan Vancouver dan data ini menjadi patokan FIGO pada tahun 2018 (Munro *et al.*, 2018) dan bila dilihat dari data epidemiologi di Eropa, prevalensi-nya di antara 14%-35% (Cheong, Cameron and Critchley, 2017), di Kanada ditemukan penderita PUA sekitar 30% pada wanita di usia reproduktif (Singh *et al.*, 2013), sedangkan di Cina, ditemukan etiologi tersering PUA adalah disfungsi ovulasi dan etiologi PUA struktural tersering adalah polip (Sun *et al.*, 2018).

Pendarahan uterus abnormal bisa menampilkan pola ataupun karakteristik pendarahan yang berbeda-beda baik itu yang structural maupun non-structural (Hoffman *et al.*, 2016). Perbedaan karakteristik pendarahan tersebut bisa dari jumlah pendarahannya, lamanya pendarahan, adanya atau tidaknya pendarahan di sela-sela haid, ada atau tidaknya nyeri sehubungan dengan siklus haid, lamanya siklus haid, serta pendarahan kontak (*post-coital bleeding*). (Decherney *et al.*, 2013).

Hubungan antara faktor risiko dengan kejadian perdarahan uterus abnormal ditemukan signifikan (Matteson *et al.*, 2013). Selain itu, ditemukan juga dari data deskriptif bahwa karakteristik perdarahan berupa menorrhagia lebih sering ditemukan pada PUA struktural dibandingkan PUA non-struktural. Namun belum ditemukan hubungan antara klasifikasi PUA sesuai etiologi dengan karakteristik perdarahan. (Liu *et al.*, 2007; Cheong, Cameron and Critchley, 2017; Munro *et al.*, 2018).

Perdarahan berat sering dihubungkan dengan kelainan structural pada rongga pelvis yang termasuk di antaranya adalah hiperplasia endometrium. Mekanisme terjadinya perdarahan berat masih belum diketahui secara pasti, namun beberapa hasil penelitian mengira bahwa permukaan pembuluh darah yang besar, berdinding tipis, dan rapuh pada mioma dan adenokarsinoma menyebabkan perdarahan berat. Menurut Livingstone dan Fraser, kelainan struktural ini menyebabkan menorrhagia akibat terganggunya angiogenesis karena tumor yang mengeluarkan faktor-faktor angiogenik yang tidak terkoordinasi (Livingstone and Fraser, 2002). Hiperplasia endometrium atipik memiliki kecenderungan berubah menjadi keganasan lebih tinggi dibandingkan non-atipik karena kecenderungan tingkat paparan kelainan hormonal yang lebih tinggi dan lebih lama (Lacey and Chia, 2009).

Sampai saat ini tidak ditemukan penelitian berupa hubungan antara karakteristik pendarahan pada setiap jenis gambaran histopatologi PUA struktural. oleh karena itu, penelitian berupa hubungan karakteristik perdarahan berupa kuantitas perdarahan dan gambaran histopatologi pada hiperplasia yang merupakan etiologi PUA penting untuk dilakukan.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah “Bagaimana Hubungan Perdarahan Berat dengan Gambaran Histopatologi pada Pasien Perdarahan Uterus Abnormal (PUA) *et causa* Hiperplasia Endometrium?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan perdarahan berat dan gambaran histopatologi pada pasien perdarahan uterus abnormal akibat hiperplasia endometrium.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi gambaran histopatologi PUA *et causa* hiperplasia endometrium di RSUP Dr. Mohammad Hoesin.
2. Mengetahui distribusi karakteristik sosiodemografi pasien PUA *et causa* hiperplasia endometrium di RSUP Dr. Mohammad Hoesin.
3. Mengetahui distribusi kualitas perdarahan pada pasien PUA *et causa* hiperplasia endometrium di RSUP Dr. Mohammad Hoesin.
4. Mengetahui hubungan antara karakteristik sosiodemografi dengan gambaran histopatologi PUA *et causa* hiperplasia endometrium.
5. Mengetahui hubungan antara karakteristik sosiodemografi dengan kualitas perdarahan pada PUA *et causa* hiperplasia endometrium.
6. Mengetahui hubungan antara kualitas perdarahan dengan gambaran histopatologi PUA *et causa* hiperplasia endometrium.

1.4 Hipotesis

Terdapat hubungan antara perdarahan berat dengan gambaran histopatologi pada pasien perdarahan uterus abnormal *et causa* hiperplasia endometrium.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

Memberikan data dan pengetahuan mengenai korelasi antara karakteristik perdarahan dan gambaran histopatologi pada pasien perdarahan uterus abnormal *et causa* hiperplasia endometrium. Selain itu, penelitian ini dapat digunakan sebagai data epidemiologi, bahan rujukan dan pembanding penelitian selanjutnya

1.5.2 Manfaat Praktis

1. Dapat mengetahui hubungan antara karakteristik perdarahan dengan gambaran histopatologi pada pasien perdarahan uterus abnormal *et causa* hiperplasia endometrium.
2. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan masukan dalam usaha antisipasi terapi dan pencegahan PUA dan meningkatkan mutu pelayanan kesehatan.

DAFTAR PUSTAKA

Ahuja, S. P. and Hertweck, S. P. (2010) ‘Overview of Bleeding Disorders in Adolescent Females with Menorrhagia’, *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*. doi: 10.1016/j.jpag.2010.08.006.

American College of Obstetrician and Gynecologists (2016) ‘Heavy Menstrual Bleeding: FAQ’, *American College of Obstetrician and Gynecologist*, pp. 1–4. Available at: <https://www.acog.org/Patients/FAQs/Heavy-Menstrual-Bleeding?IsMobileSet=false>.

Bansal, N., Yendluri, V. and Wenham, R. M. (2009) ‘The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies’, *Cancer Control*. doi: 10.1177/107327480901600102.

Brinton, L. A. *et al.* (2004) ‘Epidemiology of Uterine Corpus Cancers’, in *Gynecologic Cancer: Controversies in Management*. doi: 10.1016/B978-0-443-07142-3.50018-X.

Cheong, Y., Cameron, I. T. and Critchley, H. O. D. (2017) ‘Abnormal uterine bleeding’, *British Medical Bulletin*. doi: 10.1093/bmb/ldx027.

Clarke, M. A. *et al.* (2019) ‘A prospective clinical cohort study of women at increased risk for endometrial cancer’, *Gynecologic Oncology*. Elsevier Ltd, (xxxx). doi: 10.1016/j.ygyno.2019.09.014.

Costa-Paiva, L. *et al.* (2011) ‘Risk of malignancy in endometrial polyps in premenopausal and postmenopausal women according to clinicopathologic characteristics’, *Menopause*, 18(12), pp. 1278–1282. doi: 10.1097/gme.0b013e31821e23a1.

Davidson, K. G. and Dubinsky, T. J. (2003) ‘Ultrasonographic evaluation of the endometrium in postmenopausal vaginal bleeding’, *Radiologic Clinics of North America*. doi: 10.1016/S0033-8389(03)00060-5.

Davis, E. and Sparzak, P. B. (2019) ‘Abnormal Uterine Bleeding (Dysfunctional

Uterine Bleeding)’. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532913/>.

Decherney, A. H. *et al.* (2013) *CURRENT Diagnosis & Treatment Obstetrics & Gynecology*. 11th edn, *McGraw-Hill Medical*. 11th edn. New York.

Dinas Kependudukan dan Pencatatan Sipil (2018) ‘Jumlah Penduduk Menurut Pekerjaan’. Available at: <http://dindikcapil.rembangkab.go.id/data/pekerjaan>.

Van Doorn, H. C. *et al.* (2007) ‘The relation between age, time since menopause, and endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding’, *International Journal of Gynecological Cancer*, 17(5), pp. 1118–1123. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.00925.x.

Edmonds, D. K. (2007) *Dewhurst’s Textbook of Obstetrics and Gynecology*. 7th edn. Massachusetts: Blackwell Publishing.

Ely, J. W. *et al.* (2009) ‘Abnormal Uterine Bleeding: A Management Algorithm’, *The Journal of the American Board of Family Medicine*. doi: 10.3122/jabfm.19.6.590.

Eske, J. (2019) ‘What does the color of period blood mean?’, *Medical News Today*, (1). Available at: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/324848.php>.

Fearnley, E. J. *et al.* (2010) ‘Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: An Australian case-control study’, *Cancer Causes and Control*. doi: 10.1007/s10552-010-9658-7.

Giannella, L. *et al.* (2019) ‘Prediction of Endometrial Hyperplasia and Cancer among Premenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding’, *BioMed Research International*, 2019. doi: 10.1155/2019/8598152.

Harlow, S. D. and Campbell, O. M. R. (2004) ‘Epidemiology of menstrual disorders in developing countries: A systematic review’, *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. doi: 10.1111/j.1471-0528.2004.00012.x.

Heffner, L. J. and Schust, D. J. (2014) *The Reproductive System at a Glance*. 4th

edn. Chichester: John Wiley & Sons.

Hestiantoro, A. *et al.* (2013) 'Konsensus Tatalaksana Perdarahan Uterus Abnormal Karena Efek Samping Kontrasepsi'.

Hoffman, B. *et al.* (2016) *Williams Gynecology*. 3rd edn. New York: McGraw-Hill Education.

Hurteau, J. A. *et al.* (2010) 'Randomized phase III trial of tamoxifen versus thalidomide in women with biochemical-recurrent-only epithelial ovarian, fallopian tube or primary peritoneal carcinoma after a complete response to first-line platinum/taxane chemotherapy with an evaluation', *Gynecologic Oncology*. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.08.002.

Kaufman, M. S. *et al.* (2011) *First Aid for The Obstetrics & Gynecology Clerkship*. 3rd edn. New York: McGraw-Hill Medical.

Kemenkes RI (2009) *Profil Kesehatan Republik Indonesia Tahun 2009*. Available at: www.depkes.go.id/.../profil-kesehatan-indonesia/profil-kesehatan-indonesia-2009.pdf%0A%0A.

Kuehnel, W. (2003) *Color Atlas of Cytology, Histology and Microscopic Anatomy*. 4th edn. Luebeck: Thieme Flexibook.

Kumar, A. (2016) 'Clinico-Pathological correlation of abnormal uterine bleeding', 2(2), pp. 63–64. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.12.025.PMID.

Lacey, J. V. and Chia, V. M. (2009) 'Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma', *Maturitas*, 63(1), pp. 39–44. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.02.005.

Liao, C. K. *et al.* (2003) 'Endometrial cancer in Asian migrants to the United States and their descendants', *Cancer Causes and Control*. doi: 10.1023/A:1023925010837.

Liu, Z. *et al.* (2007) 'A systematic review evaluating health-related quality of life, work impairment, and health-care costs and utilization in abnormal uterine

bleeding', *Value in Health*. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00168.x.

Livingstone, M. and Fraser, I. S. (2002) 'Mechanisms of abnormal uterine bleeding', *Human Reproduction Update*. doi: 10.1093/humupd/8.1.60.

Marjoribanks, J. *et al.* (2017) 'Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women', *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi: 10.1002/14651858.CD004143.pub5.

Matteson, K. A. *et al.* (2013) 'Abnormal uterine bleeding, health status, and usual source of medical care: Analyses using the medical expenditures panel survey', *Journal of Women's Health*. doi: 10.1089/jwh.2013.4288.

Matteson, K. A. *et al.* (2015) 'The menstrual bleeding questionnaire: Development and validation of a comprehensive patient-reported outcome instrument for heavy menstrual bleeding', *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. doi: 10.1111/1471-0528.13273.

Maybin, J. A. and Critchley, H. O. (2015) 'Management of Heavy Menstrual Bleeding', *Menorrhagia and Dysmenorrhea: Risk Factors, Diagnosis and Management*, 12, pp. 31–39.

Mohan, S., Page, L. M. and Higham, J. M. (2007) 'Diagnosis of abnormal uterine bleeding', *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2007.03.013.

Munro, M. G. *et al.* (2011) 'FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age', *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. doi: 10.1016/j.ijgo.2010.11.011.

Munro, M. G. *et al.* (2018) 'The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions', *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. doi: 10.1002/ijgo.12666.

Munro, M. G., Critchley, H. O. D. and Fraser, I. S. (2012) 'The FIGO systems for nomenclature and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: Who needs them?', *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. doi: 10.1016/j.ajog.2012.01.046.

Musey, V. C. *et al.* (1987) 'Long term effects of a first pregnancy on the hormonal environment: Estrogens and androgens', *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. doi: 10.1210/jcem-64-1-111.

National Institute for Health and Care Excellence (2018) 'Heavy Menstrual Bleeding: Assessment and Management', *NICE Guideline*, (September).

Norwitz, E. R. and Schorge, J. O. (2001) 'Obstetrics and Gynecology at a Glance'. London: Blackwell Science, p. 146.

Özge, Y., Tuncay, Y. and Orhun, Ç. M. (2017) 'Overview of abnormal uterine bleeding in adolescents: Diagnosis and management', *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*. doi: 10.15296/ijwhr.2017.29.

Pillay, O. C. *et al.* (2006) 'The association between polycystic ovaries and endometrial cancer', *Human Reproduction*. doi: 10.1093/humrep/dei420.

Rees, M. C. P. (1991) 'Role of menstrual blood loss measurements in management of complaints of excessive menstrual bleeding', *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. doi: 10.1111/j.1471-0528.1991.tb13406.x.

Robertson, W. B. (1976) 'Uteroplacental vasculature', *Journal of Clinical Pathology*. doi: 10.1136/jcp.29.Suppl_10.9.

Schottenfeld, D. (1995) 'Epidemiology of endometrial neoplasia', *Journal of Cellular Biochemistry*. doi: 10.1002/jcb.240590920.

Shi, A. A. and Lee, S. I. (2008) 'Radiological reasoning: Algorithmic workup of abnormal vaginal bleeding with endovaginal sonography and sonohysterography', *American Journal of Roentgenology*. doi: 10.2214/AJR.07.7067.

Siegel, R. *et al.* (2014) 'Cancer statistics, 2014', *CA: A Cancer Journal for*

Clinicians. doi: 10.3322/caac.21208.

Singh, S. *et al.* (2013) 'Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women'. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756279>.

Snell, R. S. (2008) *Anatomi Klinis Berdasarkan Sistem*. Jakarta: EGC.

Speroff, L. and Fritz, M. (2011) *Clinical Endocrinology and Infertility*, Lippincott Williams & Wilkins. New York. doi: 10.4183/aeb.2005.240.

Strom, B. L. *et al.* (2006) 'Case-control study of postmenopausal hormone replacement therapy and endometrial cancer', *American Journal of Epidemiology*. doi: 10.1093/aje/kwj316.

Sun, Y. *et al.* (2018) 'Prevalence of abnormal uterine bleeding according to new International Federation of Gynecology and Obstetrics classification in Chinese women of reproductive age: A cross-sectional study', *Medicine (United States)*. doi: 10.1097/MD.00000000000011457.

Sweet, M. G. *et al.* (2012) 'Evaluation and management of abnormal uterine bleeding in premenopausal women', *American Family Physician*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22230306>.

Torre, L. A. *et al.* (2015) 'Global cancer statistics, 2012.', *CA: a cancer journal for clinicians*. doi: 10.3322/caac.21262.

Wernli, K. J. *et al.* (2006) 'Menstrual and reproductive factors in relation to risk of endometrial cancer in Chinese women', *Cancer Causes and Control*. doi: 10.1007/s10552-006-0034-6.