

FAKTOR-FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN TINGKAT KEHAMILAN PASIEN HIPERPLASIA DAN KANKER ENDOMETRIUM: TINJAUAN SISTEMATIS DAN META-ANALISIS

*Fitriyadi Kusuma^{1,2}, Kemal Akbar Suryoadji¹, Hariyono Winarto^{1,2}, Gatot Purwoto^{1,2}, Tricia Dewi Anggaraeni^{1,2}, Tofan Widya Utami^{1,2}, Andi Darma Putra^{1,2}, Kartiwa Hadi Nuryanto^{1,2}, Anisa Saphira Wulandari¹, Geraldus Sigap Gung Binathara^{1,3}, Garry Soloan^{1,3}, Kieran Pasha Ivan Sini^{1,4}, Salsa Billa As'syifa¹, Muhammad Raoul Taufiq Abdullah¹

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

²Divisi Onkologi Ginekologi, Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia

³Fakultas Ilmu Kedokteran, Universitas Newcastle

⁴Fakultas Kedokteran, Kedokteran Gigi dan Ilmu Kesehatan, Universitas Melbourne.

Abstrak : Hiperplasia endometrium dan kanker endometrium adalah kondisi yang memengaruhi kesuburan wanita. Tujuan dari tinjauan sistematis dan meta-analisis ini adalah untuk mengevaluasi faktor-faktor yang berhubungan dengan tingkat kehamilan pada pasien dengan kondisi tersebut. Pencarian dilakukan di lima database utama: PubMed, Science Direct, Scopus, Embase, dan *Cochrane Library*. Dari 2.742 studi yang awalnya ditemukan, 7 studi memenuhi kriteria inklusi dan dianalisis lebih lanjut. Meta-analisis dilakukan untuk mengevaluasi efek terapi kombinasi *Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System* (LNG-IUS) dengan progestin dan pengaruh indeks massa tubuh (BMI) terhadap tingkat kehamilan. Analisis gabungan dari dua studi yang membandingkan kombinasi LNG-IUS dengan progestin terhadap LNG-IUS saja menghasilkan Odds Ratio (OR) sebesar 1,54 [95% CI: 0,74–3,24], tanpa signifikansi statistik ($p = 0,25$). Untuk BMI, gabungan dua studi memberikan Risk Ratio (RR) sebesar 1,40 [95% CI: 0,93–2,10], juga tidak signifikan ($p = 0,11$). Heterogenitas yang rendah ($I^2 = 0\%$) pada analisis terapi dan sedang ($I^2 = 53\%$) pada analisis BMI menunjukkan konsistensi antarstudi. Meskipun ada tren peningkatan angka kehamilan dengan terapi kombinasi LNG-IUS dan progestin serta BMI ≥ 25 , hasil meta-analisis ini belum menunjukkan signifikansi statistik. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk memperjelas faktor-faktor yang berhubungan dengan kehamilan pada pasien dengan hiperplasia dan kanker endometrium.

Kata Kunci : Hiperplasia Endometrium, Hipertrofi Endometrium, Karsinoma Endometrium, Tingkat Kehamilan.

Abstract : *Endometrial hyperplasia and endometrial cancer are conditions that affect women's fertility. This systematic review and meta-analysis aim to evaluate the factors related to pregnancy rates in patients with these conditions. Searches were conducted in five major databases: PubMed, Science Direct, Scopus, Embase, and Cochrane Library. Out of 2,742 studies initially found, 7 met the inclusion criteria and were further analyzed. Meta-analysis was performed to assess the effect of combined Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System (LNG-IUS) with progestin and the impact of body mass index (BMI) on pregnancy rates. The combined analysis of two studies comparing LNG-IUS with progestin versus LNG-IUS alone resulted in an Odds Ratio (OR) of 1.54 [95% CI: 0.74–3.24], with no statistical significance ($p = 0.25$). For BMI, the combined Risk Ratio (RR) from two studies was 1.40 [95% CI: 0.93–2.10], also non-significant ($p = 0.11$). Low heterogeneity ($I^2 = 0\%$) in the therapy analysis and moderate heterogeneity ($I^2 = 53\%$) in the BMI analysis indicated consistency between studies. Although there is a trend of increased pregnancy rates with combined LNG-IUS and progestin therapy and BMI ≥ 25 , the meta-analysis results did not reach statistical significance. Further research is needed to clarify the factors associated with pregnancy in patients with endometrial hyperplasia and cancer.*

Keywords : *Endometrial hyperplasia, Endometrial Hypertrophy, Endometrial Carcinoma, Pregnancy Rate*

Received : 7 Juli 2024

Revise : 9 November 2024

Accepted : 26 November 2024

Correspondence*: Fitriyadi Kusuma

Fakultas Ilmu Kedokteran, Universitas Indonesia

Email: kusumafitriyadi@gmail.com

Pendahuluan

Hiperplasia endometrium didefinisikan sebagai kelainan berupa perluasan kistik dan tidak teratur pada kelenjar (sederhana) atau penumpukan dan percabangan kelenjar (kompleks) tanpa perubahan yang mengkhawatirkan pada penampilan sel-sel kelenjar individu.^{1,2} Penyebab utama dari hiperplasia ini adalah dominasi relatif estrogen yang tidak diimbangi dengan kadar progesteron yang memadai.² Pada tahun 2014, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mengklasifikasikan hiperplasia endometrium menjadi dua jenis berdasarkan ada atau tidaknya atipia seluler, yaitu hiperplasia endometrium tanpa atipia (EH) dan hiperplasia endometrium atipik (EAH).¹ EAH diakui sebagai kondisi pra-kanker yang disebut neoplasia endometrium intraepitelial (EIN).^{1,3} Frekuensi hiperplasia endometrium pada perempuan infertil yang menjalani pengobatan fertilisasi in vitro (IVF) diperkirakan sekitar 3%.⁴ Studi sebelumnya melaporkan bahwa remisi total hiperplasia endometrium dapat dicapai pada 80% hingga 90% pasien dengan penggunaan terapi progesteron yang efektif.^{5,6}

Hiperplasia endometrium merupakan kondisi lesi pra-kanker, memiliki kemungkinan sebesar 29% untuk berkembang menjadi kanker endometrium (EC) dalam beberapa tahun, yang menekankan pentingnya strategi manajemen dan intervensi yang efektif.⁷ Perlu diakui bahwa sekitar 70% pasien yang didiagnosis dengan kanker endometrium berada dalam kategori nullipara (belum pernah melahirkan anak), yang menunjukkan dampak signifikan kondisi ini terhadap pilihan reproduksi dan upaya pelestarian kesuburan.⁷ Sebuah studi terbaru yang melibatkan 280 individu yang menjalani pengobatan untuk kanker endometrium secara jelas mengungkapkan kompleksitas perjalanan menuju kehamilan. Saat ini, hanya 34,8% kasus yang berhasil mencapai kehamilan, menekankan kerumitan seputar kesuburan dalam konteks EC serta pentingnya pemahaman mendalam terhadap faktor-faktor yang memengaruhi tingkat kehamilan dalam populasi ini.⁸

Secara tradisional, fokus utama manajemen kanker endometrium adalah pada mitigasi risiko dan hasil terkait kanker. Namun, dengan berkembangnya layanan kesehatan, semakin diakui pentingnya kesuburan dan pilihan reproduksi bagi

individu yang terdampak. Mengatasi faktor-faktor yang mempengaruhi tingkat kehamilan tidak hanya bermanfaat tetapi juga menjadi aspek penting dalam perawatan komprehensif bagi pasien kanker endometrium.⁹ Kelemahan studi-studi sebelumnya adalah terlalu fokus pada mitigasi risiko kanker endometrium tanpa cukup memperhatikan aspek kesuburan dan pilihan reproduksi, terutama pada populasi nullipara yang jumlahnya signifikan. Selain itu, pemahaman mendalam tentang faktor-faktor spesifik yang mempengaruhi tingkat kehamilan masih terbatas, seperti yang ditunjukkan oleh rendahnya tingkat keberhasilan kehamilan pada pasien kanker endometrium. Studi tentang hubungan antara hiperplasia endometrium dan IVF juga masih minim, sehingga belum cukup banyak penelitian yang mengeksplorasi dampaknya pada perjalanan klinis dan fertilitas pasien.

Studi ini bertujuan untuk meneliti berbagai faktor yang mempengaruhi kesuburan dan reproduksi pada individu dengan hiperplasia endometrium dan kanker endometrium, serta memberikan wawasan untuk secara substansial meningkatkan tingkat kehamilan pada demografi pasien ini.

Metode

Studi ini mengajukan protokol sebelum menulis tinjauan dan meta-analisis, dan protokol tersebut telah didaftarkan dalam registrasi prospektif internasional tinjauan sistematis (PROSPERO) pada 7 Februari 2024 (CRD42024507142).

Kriteria berikut digunakan untuk menentukan apakah suatu studi memenuhi standar inklusi: (a) jenis studi penelitian asli; (b) kesesuaian topik (tingkat kehamilan dan faktor-faktor yang berkontribusi di antara pasien hiperplasia endometrium serta karsinoma endometrium); (c) adanya setidaknya satu kelompok kontrol dan satu kelompok paparan; dan (d) penggunaan metode ekstraksi dan analisis statistik yang transparan. Kriteria eksklusi untuk studi ini adalah (a) tidak adanya versi teks lengkap dan (b) penggunaan bahasa selain Inggris.

Studi ini menggunakan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA). Pencarian literatur dilakukan di tiga database elektronik utama, yaitu PubMed, Scopus, dan Cochrane. Setiap database diakses

dengan menggunakan strategi pencarian spesifik yang disesuaikan dengan karakteristik pencarian masing-masing platform. Pada PubMed, kami menggunakan istilah "(*Endometrial Hyperplasia*) OR (*Endometrial Hypertrophy*) OR (*Endometrial Carcinoma*) AND (*Pregnancy Rate*)" dalam *title/abstract* dan *filter* untuk studi klinis. Pada Scopus, pencarian dilakukan dengan istilah yang sama namun disertai batasan pada kategori artikel jurnal dan jenis dokumen tertentu. Sementara itu, pada Cochrane, kami menelusuri istilah tersebut dalam kategori uji klinis terkontrol secara acak dan meta-analisis. Kami juga menyertakan hasil dari studi literatur review sebelumnya serta laporan-laporan yang relevan, untuk memastikan bahwa temuan terbaru dan data dari laporan-laporan penting yang belum dipublikasikan juga dimasukkan dalam tinjauan sistematis ini.

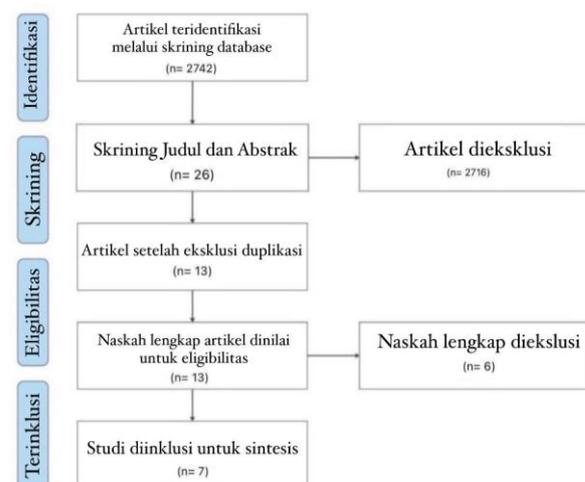
Penyaringan judul dan abstrak secara independen dan mengecualikan studi yang tidak relevan. Studi yang akhirnya diperoleh disaring untuk duplikasi dan dievaluasi secara sistematis sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Karakteristik subjek (Hiperplasia Endometrium atau Hipertrofi Endometrium atau Karsinoma Endometrium), intervensi studi (faktor-faktor yang berkontribusi terkait tingkat kehamilan), hasil studi (tingkat kehamilan), dan informasi relevan lainnya dinilai oleh keempat peneliti. Pencarian dilakukan menggunakan metode tinjauan sistematis dengan menggunakan database Pubmed, Cochrane, dan Scopus. Kata kunci yang digunakan adalah "(*Endometrial Hyperplasia*) OR (*Endometrial Hypertrophy*) OR (*Endometrial Carcinoma*) AND (*Pregnancy Rate*)".

Meta-analisis dilakukan menggunakan aplikasi RevMan 5.4 untuk menggabungkan hasil dari lebih dari satu studi yang membahas faktor-faktor terkait tingkat kehamilan (*pregnancy rate*) sebagai *outcome*. Studi-studi dengan desain serupa dan hasil yang dapat dibandingkan dianalisis secara kuantitatif untuk menghitung *pooled effect size* dan heterogenitas antar studi. Data mentah dari penelitian ini, termasuk hasil pencarian, data ekstraksi, dan hasil analisis statistik, disimpan di penyimpanan *cloud* yang aman dan dapat diakses oleh tim peneliti. Lokasi penyimpanan tersebut akan mengikuti standar keamanan dan privasi data sesuai dengan kebijakan institusi penelitian.

Para penulis studi ini menilai kualitas metodologi studi menggunakan alat penilaian Risiko Bias dalam Studi Intervensi Non-acak (ROBINS-I). Kuesioner terstruktur digunakan untuk menilai kualitas metodologi masing-masing studi dan mengklasifikasikan setiap studi ke dalam risiko bias rendah, sedang, serius, atau kritis. Penilaian dilakukan secara independen oleh masing-masing peninjau, dan setiap perbedaan pendapat di antara peninjau diselesaikan melalui diskusi untuk mencapai pemahaman bersama.

Penelitian ini merupakan tinjauan sistematis dan meta-analisis, yang hanya melibatkan pengumpulan dan analisis data sekunder dari studi yang telah dipublikasikan sebelumnya. Penelitian ini tidak melibatkan interaksi langsung dengan pasien atau pengumpulan data primer dari subjek manusia, maka tidak diperlukan persetujuan etik (*ethical clearance*). Semua data yang digunakan berasal dari sumber yang tersedia secara publik dan telah melalui proses etik dari penelitian aslinya.

Hasil



Gambar 1. Alur skrining studi

Sebanyak 2.742 studi diperoleh dari lima database, yaitu PubMed/Medline (n = 146), *Science Direct* (n = 681), Scopus (n = 697), Embase (n = 13), dan *Cochrane Library* (n = 1). Setelah dilakukan penyaringan terhadap judul dan abstrak, sebanyak 2,716 studi dikeluarkan karena berbagai alasan, termasuk: tidak relevan dengan topik penelitian (n = 1,550), tidak melaporkan hasil tingkat kehamilan sebagai *outcome* (n = 780), merupakan studi

Tabel 1. Deskripsi hasil studi

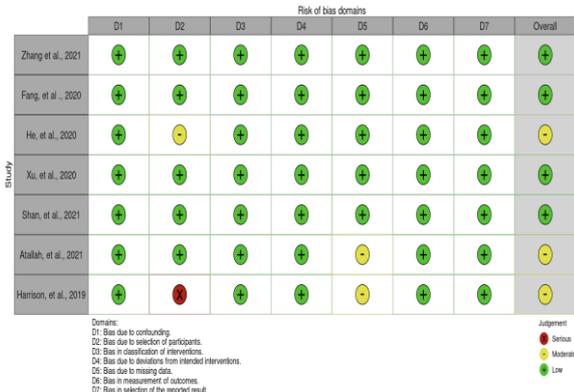
Penulis dan Tahun	Desain Penelitian	Populasi Studi	Intervensi	Hasil yang Diukur	Temuan Utama
Zhang et al (2021)	Studi Kohort Retrospektif	Pasien dengan kanker endometrium (EC) tahap awal dan hiperplasia atipikal (AH)	Penurunan berat badan ($\geq 5\%$)	Tingkat kehamilan dan kelahiran hidup	Dari total 44 pasien, 14 pasien (31,81%) hamil; penurunan berat badan positif mempengaruhi hasil kehamilan.
Fang et al (2020)	Studi Komparatif	Pasien dengan hiperplasia endometrium adenomatosa (AEH) atau kanker endometrium (EEC)	Kombinasi alat kontrasepsi dalam rahim levonorgestrel (LNG-IUS) dengan progesteron	Tingkat kehamilan	Dari total 35 pasien, 20 pasien (57,14%) hamil; kombinasi lebih efektif menghasilkan hasil kehamilan yang lebih baik.
He et al (2020)	Studi Kohort Retrospektif	Pasien dengan hiperplasia endometrium adenomatosa (AEH) rekuren dan kanker endometrium (EC) setelah terapi kesuburan	Terapi pelestarian kesuburan	Tingkat respons dan hasil obstetrik	Di antara 33 pasien, 17 wanita (51,51%) menjadi hamil; hasil obstetrik menguntungkan setelah terapi.
Xu et al (2020)	Studi Kohort Retrospektif	Pasien dengan hiperplasia endometrium kompleks (CEH) dan kanker endometrium (EC) awal	Pembedahan histeroskopi dan progesteron	Efektivitas dan hasil kesuburan	Dari total 96 pasien, 46 pasien (47,91%) hamil; kombinasi pembedahan dan progesteron mencapai hasil baik.
Shan et al (2021)	Studi Kohort Retrospektif	Pasien dengan hiperplasia endometrium adenomatosa (AEH) atau kanker endometrium (EC) yang mencapai respons lengkap (CR)	Kelompok berat badan normal	Waktu remisi dan kelangsungan hidup bebas penyakit	Dari total 227 pasien, 180 pasien (79,29%) hamil; kelompok berat badan normal memiliki tingkat kehamilan yang lebih baik.
Atallah et al (2021)	Studi Kohort Retrospektif	Wanita dengan kanker endometrium tahap awal atau hiperplasia atipikal	Reseksi endometrium superfisial dan progestin	Keberhasilan kehamilan	Dari 11 pasien, 6 pasien (54,5%) berhasil hamil; prosedur tidak berdampak negatif pada kesuburan.
Harrison et al (2019)	Studi Kohort Retrospektif	Wanita usia reproduksi dengan kanker endometrium (EC) atau hiperplasia atipikal (AH)	Terapi pelestarian kesuburan	Tingkat kehamilan dan kelahiran hidup	Dari 818 pasien, 117 pasien (14,30%) hamil; proporsi kecil mencapai kelahiran hidup.

deskriptif tanpa intervensi ($n = 200$), serta duplikasi data dari studi lain ($n = 186$). Setelah penyaringan abstrak dan judul, tidak ditemukan duplikasi tambahan di antara 26 studi yang tersisa. Sebanyak 13 studi yang tersisa kemudian disaring lebih lanjut

berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Empat studi dikeluarkan karena tidak memiliki desain penelitian yang sesuai dengan metode yang diperlukan untuk meta-analisis ($n = 2$) dan dua studi tidak melaporkan hasil yang memadai terkait

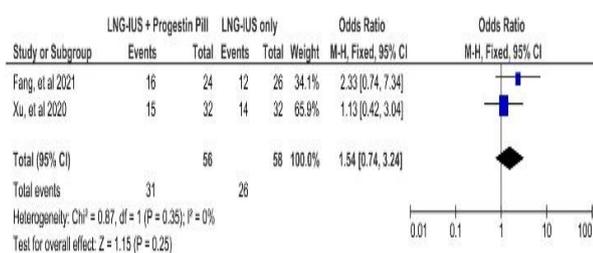
faktor-faktor tingkat kehamilan (n = 2). Akhirnya, sebanyak tujuh studi memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dan digunakan dalam analisis lebih lanjut.

Dalam tinjauan sistematis ini, hasil akhir dari 7 studi yang memenuhi kriteria inklusi diperoleh. Deskripsi hasil pencarian dapat dilihat pada Tabel 1.



Gambar 2. Skrining Risk of Bias

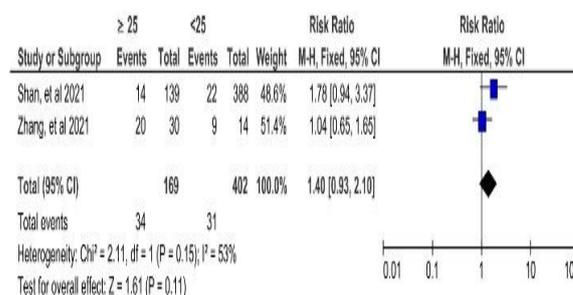
Gambar 2 menunjukkan rincian penilaian risiko bias dari studi yang termasuk. Secara keseluruhan, tinjauan sistematis ini menilai empat studi dengan risiko bias keseluruhan rendah dan tiga studi dengan risiko sedang. Studi oleh He et al., dianggap memiliki risiko bias sedang karena metode yang dilaporkan dalam pemilihan partisipan studi. Studi oleh Atallah et al., dan Harrison et al., dianggap memiliki risiko bias sedang karena adanya data yang hilang dalam hasil studi.



Gambar 3. Terapi Pengobatan sebagai Faktor Kehamilan Pasien Hiperplasia dan Kanker Endometrium

Gambar 3, *Forrest plot* menggambarkan analisis efek gabungan dari dua perlakuan, yaitu penggunaan *Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System* (LNG-IUS) ditambah pil progestin dibandingkan dengan LNG-IUS saja, terhadap angka kehamilan pada pasien dengan hiperplasia endometrium dan kanker endometrium. Dua studi yang disertakan adalah Fang et al. (2021) dan Xu et

al. (2020). Pada studi Fang et al., kelompok yang menerima kombinasi LNG-IUS dan pil progestin memiliki 16 kejadian dari 24 total, sedangkan kelompok yang hanya menerima LNG-IUS memiliki 12 kejadian dari 26 total, dengan Odds Ratio (OR) = 2,33 [95% CI: 0,74–7,34]. Pada studi Xu et al., kelompok kombinasi menunjukkan 15 kejadian dari 32 total, sementara kelompok LNG-IUS saja menunjukkan 14 kejadian dari 32 total, dengan OR = 1,13 [95% CI: 0,42–3,04]. Hasil heterogenitas (Chi² = 0,87, df = 1, P = 0,35, I² = 0%) menunjukkan konsistensi antar studi. Secara keseluruhan, OR gabungan adalah 1,54 [95% CI: 0,74–3,24], dengan uji efek keseluruhan Z = 1,15 (P = 0,25), yang berarti tidak ada signifikansi statistik. Meskipun ada kecenderungan bahwa kombinasi LNG-IUS dan pil progestin meningkatkan angka kehamilan dibandingkan dengan LNG-IUS saja, hasil ini belum signifikan secara statistik, dan diperlukan penelitian lebih lanjut untuk kesimpulan yang lebih kuat.



Gambar 4. Indeks Massa Tubuh sebagai Faktor

Gambar 4 *Forrest plot* menggambarkan meta-analisis mengenai pengaruh indeks massa tubuh (BMI) terhadap angka kehamilan pada pasien dengan *hiperplasia endometrium* dan kanker endometrium. Studi Shan et al. (2021) menunjukkan *risk ratio* (RR) sebesar 1,78 dengan interval kepercayaan (CI) 95% [0,94–3,37], yang menunjukkan bahwa BMI ≥ 25 mungkin meningkatkan risiko kehamilan dibandingkan dengan BMI < 25, namun hasilnya tidak signifikan secara statistik karena CI melintasi 1. Sementara itu, studi Zhang et al. (2021) menunjukkan RR 1,04 dengan CI 95% [0,65–1,65], yang juga tidak menunjukkan pengaruh signifikan BMI terhadap risiko kehamilan. Secara keseluruhan, efek gabungan dari kedua studi memberikan RR sebesar 1,40 dengan CI 95% [0,93–2,10], yang mendekati signifikansi tetapi masih tidak signifikan. Tingkat

heterogenitas sedang dengan $I^2 = 53\%$, dan tes efek keseluruhan ($Z = 1,61$; $P = 0,11$) juga menunjukkan bahwa pengaruh $BMI \geq 25$ terhadap angka kehamilan tidak signifikan. Meskipun ada kecenderungan peningkatan risiko, hasil ini perlu ditafsirkan dengan hati-hati, dan penelitian tambahan diperlukan untuk memperoleh kesimpulan yang lebih definitif.

Pembahasan

Dalam tinjauan sistematis ini, temuan dari berbagai studi mengenai tingkat kehamilan dan faktor-faktor yang mempengaruhi pada pasien yang didiagnosis dengan hiperplasia endometrium atau kanker endometrium setelah menjalani perawatan, dianalisis secara mendalam.¹⁰ Penelitian tersebut menekankan pentingnya penurunan berat badan, terutama penurunan $\geq 5\%$, karena hal ini secara signifikan meningkatkan tingkat kehamilan dan kelahiran hidup, terutama pada wanita dengan kelebihan berat badan dan obesitas yang mengalami kanker endometrium (EC) tahap awal serta hiperplasia atipikal (AH) selama atau setelah terapi pelestarian kesuburan.¹¹ Penelitian lain menunjukkan bahwa kombinasi sistem intrauterin yang melepaskan *levonorgestrel* (LNG-IUS) dengan progesteron secara efektif tidak hanya meningkatkan kesuburan tetapi juga meningkatkan ketebalan endometrium pada pasien dengan hiperplasia endometrium atipikal (AEH) atau kanker endometrium tahap awal (EEC). Selain itu terapi pelestarian kesuburan bagi pasien dengan hiperplasia endometrium atipikal dan kanker endometrium memberikan hasil yang menjanjikan dalam hal tingkat keberhasilan kehamilan.¹² Pembedahan histeroskopi yang dikombinasikan dengan terapi progesteron memberikan hasil kesuburan yang baik bagi kehamilan berikutnya pada pasien dengan hiperplasia endometrium kompleks (CEH) dan karsinoma endometrium tahap awal (EC).¹³

Perawatan pelestarian kesuburan yang dipersonalisasi dan disesuaikan, terutama untuk pasien dengan berat badan berlebih. Mereka menyarankan agar pilihan seperti agonis hormon pelepas gonadotropin (GnRH-a) dan/atau LNG-IUD dipertimbangkan sebelum memulai perawatan pelestarian kesuburan.¹⁴ memberikan keyakinan tentang reseksi endometrium superfisial total, sebuah prosedur bedah yang melibatkan

pengangkatan lapisan atas endometrium, yang diikuti oleh terapi progestin. Prosedur ini bertujuan untuk mencegah gangguan pada kesuburan atau hasil kehamilan pada wanita usia reproduksi dengan kanker endometrium tahap awal atau hiperplasia atipikal.¹⁵ Meningkatnya penggunaan terapi pelestarian kesuburan pada pasien dengan kanker endometrium atau hiperplasia atipikal. Namun, mereka juga menggarisbawahi bahwa tingkat kelahiran hidup pada kelompok pasien ini masih relatif rendah, menunjukkan perlunya penelitian dan intervensi lebih lanjut.¹⁶

Studi ini memberikan pandangan yang menyeluruh mengenai berbagai faktor yang mempengaruhi hasil kehamilan pada pasien dengan *hiperplasia endometrium* atau kanker endometrium, sekaligus menekankan pentingnya pengembangan strategi pelestarian kesuburan yang lebih efektif dan spesifik untuk setiap individu.

Berdasarkan hasil meta-analisis, terapi kombinasi LNG-IUS dan pil progestin menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka kehamilan pada pasien dengan hiperplasia endometrium dan kanker endometrium dibandingkan dengan penggunaan LNG-IUS saja. Namun, hasil ini belum mencapai signifikansi statistik ($OR = 1,54$ [95% CI: 0,74–3,24], $P = 0,25$), sehingga belum dapat ditarik kesimpulan yang kuat. Begitu pula dengan analisis pengaruh BMI terhadap angka kehamilan, meskipun $BMI \geq 25$ menunjukkan potensi peningkatan risiko kehamilan dibandingkan $BMI < 25$, hasil ini juga tidak signifikan secara statistik ($RR = 1,40$ [95% CI: 0,93–2,10], $P = 0,11$). Heterogenitas yang moderat pada kedua analisis menunjukkan adanya variasi antar studi, namun tetap dalam batas yang dapat diterima.

Studi ini memiliki beberapa kelebihan yang patut diapresiasi. Salah satunya adalah proses seleksi studi yang ketat dan sistematis, di mana lebih dari 2,700 studi dari lima basis data ternama seperti PubMed, Science Direct, dan Scopus disaring dengan cermat. Hal ini memastikan bahwa hanya studi dengan relevansi tinggi dan kualitas metodologi yang baik diikutsertakan dalam analisis, yang memberikan dasar yang kuat untuk interpretasi hasil. Meta-analisis yang dilakukan juga memberikan perspektif gabungan dari beberapa penelitian, yang memperkuat pemahaman tentang hubungan antara faktor-faktor seperti terapi

pengobatan dan indeks massa tubuh dengan tingkat kehamilan pada pasien dengan hiperplasia dan kanker endometrium.

Namun, terdapat beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan. Salah satunya adalah jumlah studi yang memenuhi kriteria inklusi hanya berjumlah tujuh, yang dapat membatasi generalisasi hasil. Selain itu, meskipun ada indikasi bahwa kombinasi terapi seperti LNG-IUS dan progestin berpotensi meningkatkan angka kehamilan, hasil ini belum mencapai signifikansi statistik. Tingkat heterogenitas sedang yang ditemukan dalam analisis juga menunjukkan adanya variabilitas antar studi, yang mungkin mempengaruhi keandalan kesimpulan akhir. Dengan demikian, meskipun temuan awal ini memberikan wawasan yang berharga, diperlukan penelitian tambahan dengan desain yang lebih kuat dan sampel yang lebih besar untuk memperkuat bukti dan memastikan validitas hasil ini.

Kesimpulan

Tinjauan sistematis dan meta-analisis ini menunjukkan bahwa meskipun ada indikasi bahwa faktor-faktor seperti terapi kombinasi *Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System* (LNG-IUS) dengan progestin dan indeks massa tubuh (BMI) mempengaruhi tingkat kehamilan pada pasien dengan hiperplasia dan kanker endometrium, hasilnya belum mencapai signifikansi statistik yang kuat. Meta-analisis terhadap efek kombinasi terapi menunjukkan kecenderungan peningkatan angka kehamilan dibandingkan dengan penggunaan LNG-IUS saja, namun hasilnya tidak signifikan secara statistik. Demikian pula, pengaruh BMI terhadap risiko kehamilan juga menunjukkan tren positif, namun tidak mencapai batas signifikansi. Hal ini menandakan perlunya penelitian lebih lanjut untuk memperjelas hubungan antara faktor-faktor ini dengan tingkat kehamilan.

Berdasarkan hasil penelitian ini, saran praktis yang dapat diterapkan dalam penelitian mendatang adalah meningkatkan ukuran sampel dan memperluas variasi populasi untuk mendapatkan hasil yang lebih *representatif* dan dapat digeneralisasi. Selain itu, studi masa depan sebaiknya mempertimbangkan desain prospektif dengan kontrol yang lebih ketat terhadap variabel-variabel potensial yang dapat mempengaruhi tingkat kehamilan, seperti durasi dan jenis terapi yang

diterapkan. Penelitian yang menggabungkan penggunaan teknik pencitraan atau biomarker spesifik juga dapat memberikan wawasan lebih dalam terkait efektivitas intervensi. Praktisi klinis juga disarankan untuk mempertimbangkan kombinasi terapi seperti LNG-IUS dan progestin sebagai opsi potensial, meskipun perlu diimbangi dengan pengawasan yang ketat terhadap faktor-faktor individu pasien seperti indeks massa tubuh (BMI) dan respons terhadap terapi. Terakhir, kerja sama lintas disiplin antara dokter kandungan, onkolog, dan spesialis fertilitas dapat memberikan pendekatan holistik yang lebih efektif dalam menangani pasien dengan hiperplasia dan kanker endometrium yang ingin mempertahankan kesuburannya.

Daftar Pustaka

1. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS. World Health Organisation Classification Of Tumours Of The Female Reproductive Organs. *Int Agency Res Cancer*. 2014;125-6.
2. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P. Uterus Commission Of The Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe -Frauenheilkd*. 2015;75(2):135-6.
3. Mutter GL, Baak JP, Crum CP, Richart RM, Ferenczy A, Faquin WC. Endometrial Precancer Diagnosis By Histopathology, Clonal Analysis, And Computerized Morphometry. *J Pathol*. 2000;190(4):462-9.
4. Tian Y, Liu Y, Wang G, Lv Y, Zhang J, Bai X, Et Al. Endometrial Hyperplasia In Infertile Women Undergoing IVF/ICSI: A Retrospective Cross-Sectional Study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020;49(9):101780.
5. Chandra V, Kim JJ, Benbrook DM, Dwivedi A, Rai R. Therapeutic Options For Management Of Endometrial Hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2016;27(1).
6. Lucchini SM, Esteban A, Nigra MA, Palacios AT, Alzate-Granados JP, Borla HF. Updates On Conservative Management Of Endometrial Cancer In Patients Younger Than 45 Years. *Gynecol Oncol*. 2021;161(3):802-9. Doi:
7. Fan Y, Li X, Wang J, Wang Y, Tian L, Wang J. Analysis Of Pregnancy-Associated Factors After Fertility-Sparing Therapy In Young Women

- With Early Stage Endometrial Cancer Or Atypical Endometrial Hyperplasia. *Reprod Biol Endocrinol*. 2021 Aug 3;19(1):118.
8. Tock S, Jadoul P, Squifflet JL, Marbaix E, Baurain JF, Luyckx M. Fertility Sparing Treatment In Patients With Early Stage Endometrial Cancer, Using A Combination Of Surgery And GnRh Agonist: A Monocentric Retrospective Study And Review Of The Literature. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Aug 27;5:240.
 9. Topçu HO, Kaya C, Oral E. Fertility Issue In Earlystage Endometrial Cancer Patients. *Transl Cancer Res*. 2020 Dec;9(12):7797-7808.
 10. Zhang Y, Li D, Yan Q, Et Al. Weight Loss Improves Pregnancy And Livebirth Outcomes In Young Women With Early-Stage Endometrial Cancer And Atypical Hyperplasia. *Cancer Manag Res*. 2021;13:5711-5722.
 11. Fang F, Xu H, Wu L, Et Al. LNG-IUS Combined With Progesterone Ameliorates Endometrial Thickness And Pregnancy Outcomes Of Patients With Early-Stage Endometrial Cancer Or Atypical Hyperplasia. *Am J Transl Res*. 2021;13(5):5412-5419.
 12. He Y, Wang Y, Zhou R, Wang J. Oncologic And Obstetrical Outcomes After Fertility-Preserving Retreatment In Patients With Recurrent Atypical Endometrial Hyperplasia And Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(12):1902-1907.
 13. Xu Z, Tian Y, Fu J, Xu J, Bao D, Wang G. Efficacy And Prognosis Of Fertility-Preserved Hysteroscopic Surgery Combined With Progesterone In The Treatment Of Complex Endometrial Hyperplasia And Early Endometrial Carcinoma. *J BUON*. 2020;25(3):1525-1533.
 14. Shan Y, Qin M, Yin J, Et Al. Effect And Management Of Excess Weight In The Context Of Fertility-Sparing Treatments In Patients With Atypical Endometrial Hyperplasia And Endometrial Cancer: Eight-Year Experience Of 227 Cases. *Front Oncol*. 2021;11:749881.
 15. Atallah D, El Kassis N, Safi J, El Hachem H, Chahine G, Moubarak M. The Use Of Hysteroscopic Endometrectomy In The Conservative Treatment Of Early Endometrial Cancer And Atypical Hyperplasia In Fertile Women. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;304(5):1299-1305.
 16. Harrison RF, He W, Fu S, Et Al. National Patterns Of Care And Fertility Outcomes For Reproductive-Aged Women With Endometrial Cancer Or Atypical Hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(5):474.E1-474.E11.