HUBUNGAN USIA MENARCHE DAN IMT DENGAN KEJADIAN ENDOMETRIOSIS

PROPOSAL SKRIPSI

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

ANEILA PUTRI FATIMAH
030002100191

UNIVERSITAS TRISAKTI
FAKULTAS KEDOKTERAN
JAKARTA, JANUARI 2026

Bidang Ilmu : Pendidikan Kedokteran

PROPOSAL SKRIPSI

HUBUNGAN USIA MENARCHE DAN IMT DENGAN KEJADIAN ENDOMETRIOSIS

Disusun Untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan
Mencapai Derajat Sarjana Kedokteran

ANEILA PUTRI FATIMAH
030002100191

UNIVERSITAS TRISAKTI
FAKULTAS KEDOKTERAN
JAKARTA, JANUARI 2026

PERSETUJUAN

Proposal Skripsi

Judul:

HUBUNGAN USIA MENARCHE DAN IMT DENGAN KEJADIAN ENDOMETRIOSIS

ANEILA PUTRI FATIMAH
030002100191

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim Penguji Proposal Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Kamis, Tanggal 08 Januari 2026

Pembimbing

Dr. dr. Meiyanti, Sp.FK

NIK: 2492/USAKTI

PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI

Judul:

HUBUNGAN USIA MENARCHE DAN IMT DENGAN KEJADIAN ENDOMETRIOSIS

ANEILA PUTRI FATIMAH

030002100191

Telah disetujui untuk diuji di hadapan

Tim Penguji Proposal Skripsi

Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti

Pada Hari Kamis, Tanggal 08 Januari 2026

Ketua Penguji

Nama :

NIK :

Anggota Penguji I

Nama :

NIK :

Anggota Penguji II

Nama :

NIK :

Jakarta, 08 Januari 2025

Dekan FK Trisakti

Dr. dr. Yenny, Sp.FK

NIK : 2613/0317127401

PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL SKRIPSI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	:	Aneila Putri Fatimah
NIM	:	030002100191
Program Studi	:	Sarjana Kedokteran
Alamat Korespondensi	:	Perumahan tanjong barat indah jl. Teratai VI blok O no 7
Telepon / mobile	:	081351794898
E-mail	:	Nelajinela@gmail.com
Judul skripsi	:	Hubungan Usia Menarche dan IMT Dengan Kejadian Endometriosis

Dengan ini menyatakan bahwa proposal skripsi yang saya tulis ini adalah benar-benar merupakan hasil karya ilmiah saya sendiri. Proposal skripsi ini belum pernah diajukan sebagai suatu karya ilmiah untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan saya tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan proposal skripsi ini merupakan hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut sesuai dengan SK Pemendiknas No.17 tahun 2010 tentang pencegahan dan penanggulangan plagiat di perguruan tinggi.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sebenarnya, agar dapat dimanfaatkan sebagaimana mestinya.

Jakarta, 08 Januari 2026
Aneila Putri Fatimah

0300021001

KATA PENGANTAR

Segala puji dan Syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas limpahan Rahmat dan karunia-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan proposal skripsi yang berjudul "Hubungan Usia Menarche dan IMT Dengan Kejadian Endometriosis". Proposal Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran pada Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti.

Penyusunan proposal skripsi ini tidak terlepas dari dukungan, arahan, serta bantuan dari berbagai pihak yang telah memberikan kontribusi berharga sehingga saya dapat menyelesaikan proposal skripsi ini sesuai dengan waktu yang telah ditetapkan. Atas kesempatan ini, penulis dengan tulus menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Allah SWT yang senantiasa melimpahkan kekuatan, rahmat, kebaikan, kesabaran, serta kelancaran kepada penulis selama proses pelaksanaan penelitian hingga penyusunan proposal skripsi ini.
2. Dr. dr. Yenny, Sp.FK, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti yang telah memberikan izin dan kesempatan kepada penulis untuk melaksanakan penelitian ini
3. Dr. dr. Meiyanti, Sp.FK. sebagai dosen pembimbing yang dengan tulus meluangkan waktu, tenaga pemikiran, serta kesabaran dan memberikan dukungan penuh selama proses penyusunan proposal skripsi ini.
4. Keluarga penulis yang ter sayang mama, papa yang senantiasa mendoakan tanpa henti serta memberikan dukungan penuh dan semangat yang tiada putus dalam setiap tahapan yang saya jalani.
5. Untuk keilong yang selalu memberikan dukungan, bantuan, semangat, motivasi, sehingga saya dapat menyelesaikan setiap tahap dengan penuh keyakinan .

Sebagai penutup, saya mengucapkan permohonan maaf jika masih terdapat kekurangan dalam penyusunan skripsi ini. saya berharap proposal skripsi ini dapat memberikan manfaat, baik bagi saya, pembaca, maupun bagi rekan-rekan yang akan melanjutkan penelitian di masa depan.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL ..... **i**

PERSETUJUAN ..... **iii**

PENGESAHAN PROPOSAL SKRIPSI ..... **iv**

PERNYATAAN KEASLIAN PROPOSAL SKRIPSI ..... **v**

KATA PENGANTAR ..... **vi**

DAFTAR ISI ..... **vii**

DAFTAR TABEL ..... **x**

DAFTAR GAMBAR ..... **xi**

BAB I PENDAHULUAN **1**

1.1 Latar Belakang 1

1.2 Rumusan Masalah 3

1.3 Tujuan 3

1.3.1 Tujuan Umum 3

1.3.2 Tujuan Khusus 4

1.4 Hipotesis 4

1.5 Manfaat 4

1.5.1 Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan 4

1.5.2 Bagi Profesi/Institusi 4

1.5.3 Bagi Masyarakat 4

BAB II TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA DAN KERANGKA TEORI ..**5**

2.1 Tinjauan Pustaka 5

2.1.1 Definisi Endometriosis 5

2.1.2 Epidemiologi Endometriosis 5

2.1.3 Etiologi dan Klasifikasi Endometriosis 6
2.1.4 Faktor Resiko Endometriosis 8
2.1.5 Patogenesis Endometriosis 12
2.1.6 Manifestasi Klinik Endometriosis 14
2.1.7 Diagnosis Endometriosis 16
2.1.8 Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik 17
2.1.9 Pencitraan 19
2.1.10 Tatalaksana 21
2.1.11 Terapi Farmakologis 21
2.1.12 Intervensi Bedah 24
2.1.13 Komplikasi 24
2.1.14 Prognosis 25
2.1.15 Definisi Menarche 25
2.1.16 Fisiologi Menarche 26
2.1.17 Faktor yang Mempengaruhi Menarche 28
2.1.18 Definisi IMT 30
2.1.19 Penilaian IMT 30
2.1.20 Faktor yang Mempengaruhi IMT 32
2.1.21 Perhitungan IMT 33
2.1.22 Hubungan Usia Menarche dengan Kejadian Endometriosis 34
2.1.23 Hubungan IMT dengan Kejadian Endometriosis 35
2.2 Ringkasan Pustaka 37
2.3 Kerangka Teori 39
BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL 40

3.1 Kerangka Konsep 40
3.2 Definisi Operasional 41
BAB IV METODE 44
4.1 Desain Penelitian 44
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian 44
4.3 Populasi dan Sampel 44
4.4 Pemilihan Sampel 46
4.5 Bahan dan Instrumen Penelitian 46
4.6 Analis Data 46
4.6.1 Analisis Univariat 46
4.7 Alur Kerja Penelitian 48
4.8 Etika Penelitian 48
4.9 Penjadwalan Penelitian 49
DAFTAR PUSTAKA 50

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kategori Indeks Massa Tubuh (IMT).....33
Tabel 2. Kategori Indeks Massa Tubuh (IMT).....33
Tabel 3. Ringkasan Pustaka.....37
Tabel 4. Definis Operasional.....40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Phatogenesis Endometriosis……..	9
Gambar 2	Alur Diagnosis Endometriosis……..	15
Gambar 3	Diferential Diagnosis Endometriosi……..	16
Gambar 4	Subtipe Endometriosis……..	17
Gambar 5	Terapi Hormonal untuk Endometriosis ……..	21
Gambar 6	Kerangka Teori……..	37
Gambar 7	Kerangka Konsep Variabel-Variabel yang Berkaitan dengan Kejadian Endometriosis……	38
Gambar 8	Alur Kerja Penelitian……	44

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Endometriosis merupakan penyakit ginekologi kompleks yang didefinisikan sebagai pertumbuhan jaringan menyerupai endometrium di luar rahim yang menyebabkan inflamasi kronis dan pembentukan jaringan parut. Manifestasi klinis yang ditimbulkan dari endometriosis diantaranya nyeri perut hebat, perdarahan menstruasi yang berlebihan, kelelahan berkepanjangan, hingga masalah psikologis seperti depresi dan kecemasan yang secara signifikan dapat menurunkan kualitas hidup penderitanya. Selain itu, endometriosis memiliki korelasi yang kuat dengan tingkat infertilitas, yakni ditemukannya kejadian endometriosis pada 50% wanita yang mengalami masalah kesuburan.(1)

Secara epidemiologis, endometriosis merupakan masalah kesehatan global yang diperkirakan memengaruhi sekitar 10% atau 190 juta perempuan di seluruh dunia, mulai dari menarke hingga menopause tanpa batasan etnis dan status sosial.(1) Menurut Velarde et al (2023), endometriosis menunjukkan prevalensi yang secara signifikan lebih tinggi pada perempuan Asia termasuk Indonesia dibandingkan dengan etnis lainnya. Pada populasi Asia, estimasi prevalensi endometriosis berkisar antara 6,8% hingga 15,7%, yang secara substansial lebih tinggi dibandingkan dengan populasi Barat dimana prevalensi dapat mencapai hingga 10% dari semua perempuan usia reproduktif.(2) Pada tahun 2021, endometriosis menunjukkan perbedaan yang signifikan terkait usia di seluruh dunia. Perempuan berusia 25–29 tahun memiliki jumlah kasus dan DALY (Disability-Adjusted Life Years) tertinggi, perempuan berusia 20–24 tahun memiliki insidensi tertinggi, dan perempuan berusia 45–49 tahun memiliki jumlah kematian tertinggi.(39) Di Indonesia, data kejadian endometriosis belum terdokumentasikan secara nasional, walaupun demikian terdapat beberapa

penelitian di beberapa rumah sakit di Indonesia yang telah melakukan survei prevalensi endometriosis, penelitian yang dilakukan oleh Mansur di RSUP Dr. Kariadi Semarang yang melibatkan 155 sampel dari 8.690 pasien ginekologi pada tahun 2018 dengan prevalensi 2%,[3] dan berbanding lurus dengan penelitian oleh Salsabila di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang melibatkan 160 sampel periode 2016-2018 dengan prevalensi 10,3%.[4]

Beberapa faktor resiko telah banyak diamati pada perempuan dengan endometriosis, dua diantaranya adalah usia menarche dini dan Indeks Massa Tubuh (IMT) yang tidak proporsional. Studi di Rumah Sakit Ramelan Surabaya tahun menemukan bahwa sebagian besar pasien endometriosis (62,9%) mengalami menarche pada usia 12-13 tahun (usia normal), dan tidak ditemukan hubungan signifikan antara usia menarche dini dengan kejadian endometriosis (p = 0,484).[5] Namun, penelitian di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2018-2020 menunjukkan hasil berbeda, menemukan adanya hubungan signifikan antara usia menarche dengan endometriosis (p=0,039), dengan teori bahwa menarche dini (≤11 tahun) akan meningkatkan paparan estrogen dalam setiap siklus menstruasi, sehingga meningkatkan risiko kejadian endometriosis.[4]

Status gizi yang diukur melalui Indeks Massa Tubuh menunjukkan hubungan yang kompleks dengan endometriosis di Indonesia. Penelitian di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang (2022) menemukan bahwa status gizi tidak berpengaruh signifikan secara statistik terhadap kejadian endometriosis (p = 0,488 > 0,05). Namun, ketika dianalisis lebih lanjut menggunakan odds ratio, perempuan dengan status gizi lebih (overweight/obesitas) memiliki risiko 2,105 kali lebih besar untuk mengalami endometriosis dibandingkan dengan status gizi kurang.[5] Penelitian di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dengan 62 sampel juga melaporkan tidak ada hubungan signifikan antara IMT dengan endometriosis (p=1,000). Sebaliknya, penelitian lain menemukan bahwa perempuan overweight dengan timbunan lemak lebih banyak memiliki kadar

estrogen yang lebih tinggi dalam darah, yang merupakan peningkatan risiko endometriosis.[4]

Fenomena angka kejadian endometriosis yang tinggi secara global, dan khususnya pada populasi Asia termasuk Indonesia, menunjukkan bahwa endometriosis merupakan masalah ginekologi yang membutuhkan perhatian epidemiologis lebih lanjut. Di sisi lain, telah terdapat faktor risiko utama, yaitu usia menarke dini, Indeks Massa Tubuh (IMT), siklus menstruasi pendek, nulliparitas, paparan estrogen tinggi, genetic, hormonal, immunologis, dan lingkungan, menghasilkan temuan yang inkonsisten pada berbagai studi di Indonesia. Disparitas hasil penelitian terdahulu mengenai hubungan antara usia menarke dan IMT dengan kejadian endometriosis inilah yang menjadi kesenjangan literatur utama. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut dengan metodologi yang terstruktur dan sampel yang relevan untuk memperkuat atau menyanggah temuan-temuan sebelumnya, sehingga dapat memberikan kontribusi yang lebih jelas terhadap pemahaman faktor risiko endometriosis di Indonesia.

1.2 Rumusan Masalah

1.2.1 Bagaimana hubungan usia menarche dengan kejadian endometriosis?

1.2.2 Bagaimana hubungan indeks massa tubuh (IMT) dengan kejadian endometriosis?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Memperoleh informasi mengenai faktor – faktor yang mempengaruhi endometriosis di Indonesia. Meningkatkan pengetahuan dan pemahaman pada Wanita dan Masyarakat mengenai kejadian

endometriosis dan hubunganya dengan usia menarche dan indeks massa tubuh (IMT)

1.3.2 **Tujuan Khusus**

1.3.2.1 Menilai gambaran distribusi angka kejadian endometriosis berdasarkan usia menarche.

1.3.2.2 Menilai gambaran distribusi angka kejadian endometriosis dengan indeks massa tubuh (IMT).

1.3.2.3 Menganalisis hubungan usia menarche dengan kejadian endometriosis.

1.3.2.4 Menganalisis hubungan indeks massa tubuh (IMT) dengan kejadianendometriosis.

1.4 Hipotesis

1.4.1 Terdapat hubungan usia menarche dengan kejadian endometriosis

1.4.2 Terdapat hubungan indeks massa tubuh (IMT) dengan kejadian endometriosis

1.5 Manfaat

1.5.1 Bagi Pengembangan Ilmu Pengetahuan

Menambah pemahaman tentang pengaruh usia menarche dan IMT terhadap kejadian endometriosis.

1.5.2 Bagi Profesi/Institusi

Memberikan informasi berbasis bukti yang dapat digunakan oleh tenaga medis untuk meningkatkan skrining dan diagnosis dini endometriosis.

1.5.3 Bagi Masyarakat

Mendorong gaya hidup sehat sebagai upaya preventif terhadap risiko endometriosis, terutama terkait pengelolaan IMT dan pola menstruasi.

BAB II

TINJAUAN, RINGKASAN PUSTAKA DAN KERANGKA TEORI

2.1 Tinjauan Pustaka

2.1.1 Definisi Endometriosis

Endometriosis didefinisikan sebagai suatu penyakit yang ditandai dengan adanya epitelium dan/atau stroma yang menyerupai endometrium di luar lapisan endometrium dan miometrium, yang biasanya disertai dengan proses inflamasi.(6)

Endometriosis merupakan penyakit ginekologi kronis dengan perubahan imunopatologis sebagai ciri khasnya, di mana ketidakseimbangan populasi sel imun dan disfungsi seluler baik dalam sistem imun bawaan maupun adaptif, disertai dengan produksi sitokin inflamasi yang aberan, berkontribusi signifikan dalam menciptakan lingkungan mikro yang pro-inflamasi sekaligus imunosupresif yang memfasilitasi implantasi dan pertumbuhan lesi endometrium ektopik.(7)

2.1.2 Epidemiologi Endometriosis

Prevalensi endometriosis sulit dipastikan karena sering terjadi penundaan diagnosis rata-rata selama satu dekade akibat kegagalan deteksi pada tingkat pelayanan kesehatan primer. Meskipun demikian, studi epidemiologi mengindikasikan bahwa sekitar 6% hingga 10% wanita dalam usia reproduktif terpengaruh oleh kondisi ini. Secara klinis, endometriosis paling sering teridentifikasi pada wanita yang melahirkan (paritas) di atas usia 30 tahun, serta kerap disertai gejala menoragia (perdarahan menstruasi berlebihan) dan dismenore progresif (nyeri haid yang semakin parah). Data mengenai usia puncak insidensi menunjukkan variasi antar institusi: sebuah studi di RSUD dr. Soetomo Surabaya melaporkan kelompok usia terbanyak adalah 30–39 tahun (39,2%). sementara penelitian di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado

menunjukkan dominasi pada kelompok 36–45 tahun (50%). Selain itu, kondisi ini lebih sering ditemukan pada wanita nulipara (belum pernah melahirkan) dibandingkan dengan primipara atau multipara. Komorbiditas yang menyertai endometriosis meliputi subfertilitas pada kisaran 21% hingga 47% kasus, serta nyeri panggul kronis yang dialami oleh sekitar 71% hingga 80% penderita.[8]

2.1.3 Etiologi dan Klasifikasi Endometriosis

1. Teori Retrograd Menstruation (Teori Sampson)

   Teori retrograd menstruation, yang diusulkan oleh John Sampson pada tahun 1927, tetap menjadi penjelasan yang paling luas diterima untuk perkembangan endometriosis. Teori ini mengusulkan bahwa selama siklus menstruasi, sel-sel endometrium melewati tuba fallopi dalam arah retrograd ke dalam rongga peritoneal. Sel-sel endometrium ini kemudian menempel pada sel mesothelial peritoneal, membangun pasokan darah, berproliferasi, dan menghasilkan implan endometrium. Dukungan terhadap teori ini diperoleh dari temuan meningkatnya kejadian endometriosis pada perempuan dengan kelainan Müllerian dan obstruksi saluran genital. Namun demikian, teori ini belum sepenuhnya menjelaskan mengapa hampir 90% perempuan mengalami menstruasi retrograd, tetapi hanya sekitar 10–15% yang berkembang menjadi endometriosis. Hal ini menunjukkan bahwa faktor tambahan seperti predisposisi genetik dan lingkungan mikro lokal turut berperan dalam patogenesis penyakit.[9]

2. Teori Coelomic Metaplasia

   Teori coelomic metaplasia, dideskripsikan oleh Gruenwald pada tahun 1942, menyatakan bahwa endometriosis berasal dari perubahan metaplastik sel-sel mesotelium peritoneum. Sel-sel tersebut memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi jaringan yang menyerupai endometrium, baik selama perkembangan embrional maupun pada kehidupan dewasa. Faktor

hormonal, infeksi, atau lingkungan diduga dapat memicu proses metaplasia ini(10).

Keunggulan teori ini terletak pada kemampuannya menjelaskan kasus endometriosis yang tidak dapat diterangkan oleh mekanisme menstruasi retrograd, termasuk kejadian endometriosis pada pria yang menjalani terapi hormonal. Selain itu, plastisitas sel peritoneum yang berasal dari lapisan endoderm mendukung kemungkinan diferensiasi menjadi berbagai jenis jaringan.[11]

3. Teori Diseminasi Limfatik dan Vaskular

Teori diseminasi limfatik, yang berasal dari karya Halban (1925) dan diperluas oleh Sampson (1927), mengusulkan bahwa sel-sel endometrium tersebar melalui pembuluh darah atau limfatik ke jaringan-jaringan yang jauh. Teori ini mendapat dukungan dari bukti modern tentang kehadiran sel-sel endometriosis dalam pembuluh darah uterus dan kelenjar getah bening. Pada perempuan dengan endometriosis, ditemukan peningkatan kepadatan pembuluh limfatik serta gangguan regulasi limfangiogenesis pada endometrium eutopik. Kondisi ini mempermudah masuknya jaringan endometrium ke dalam sirkulasi limfatik dan mendukung pembentukan lesi di kelenjar getah bening pelvis maupun lokasi ekstra-pelvik. Gangguan respons imun lokal juga memungkinkan kelangsungan hidup sel-sel endometrium tersebut. Teori ini menjelaskan terjadinya endometriosis di organ jauh seperti paru-paru serta tingginya angka kekambuhan pasca terapi.[11]

4. Teori Sel Punca (Stem Cell Theory)

Temuan terkini mengidentifikasi kehadiran sel-sel punca/progenitor endometrium dan keterlibatan mereka yang mungkin dalam regenerasi endometrium eutopik dan perkembangan endometriosis. Teori ini mengusulkan bahwa lesi endometriosis mungkin berasal dari sel-sel punca endometrium yang ektopik.

Studi in vivo menunjukkan bahwa ketika sel-sel side population endometrium manusia (kandidat sel punca endometrium) ditanamkan ke dalam jaringan subkutan atau kapsul ginjal tikus immunodefisien, sel-sel ini merekonstruksi jaringan endometrium yang matang dan terorganisir, termasuk sel stroma dan glandular serta pembuluh darah yang matang. Data ini memberikan dukungan kuat untuk kehadiran sel punca dewasa dalam endometrium manusia yang berkontribusi pada regenerasi endometrium.[12]

Temuan menunjukkan bahwa wanita dengan endometriosis mungkin menumpahkan lapisan basalis yang kaya sel punca secara signifikan lebih banyak dibandingkan dengan wanita sehat, kesamaan yang diamati antara lesi ektopik dan lapisan basalis mungkin mendukung kemungkinan menstruasi retrograd yang menyediakan akses bagi sel-sel punca endometrium ke struktur ekstrauterus.[12]

2.1.4 **Faktor Resiko Endometriosis**

Endometriosis adalah penyakit ginekologis kronis yang ditandai oleh pertumbuhan jaringan mirip endometrium di luar kavum rahim dan dipengaruhi oleh banyak faktor risiko yang bersifat multifaktorial. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa endometriosis terkait erat dengan riwayat keluarga (genetik), menunjukkan bahwa wanita dengan kerabat tingkat pertama yang menderita endometriosis memiliki risiko yang lebih tinggi dibandingkan populasi umum. Selain itu, karakteristik menstruasi dan reproduksi seperti menarche dini (sebelum usia 11–12 tahun), siklus menstruasi yang pendek (<27 hari), nulliparitas (belum pernah melahirkan), dan paparan estrogen yang berkepanjangan juga merupakan faktor risiko yang konsisten dilaporkan dalam literatur. Faktor-faktor ini dipahami meningkatkan paparan endometrium terhadap hormon estrogen dan peradangan berulang, yang berkontribusi terhadap proliferasi jaringan endometrium ectopic [30].

1. Menarche Dini

Menarche dini adalah terjadinya menstruasi pertama pada usia yang lebih muda dari normal, umumnya sebelum usia 11–12 tahun. Menarche yang terjadi lebih awal menyebabkan paparan estrogen yang lebih lama sepanjang kehidupan reproduktif, sehingga meningkatkan jumlah siklus menstruasi dan kemungkinan terjadinya menstruasi retrograd. Kondisi ini berperan dalam implantasi jaringan endometrium ektopik dan meningkatkan risiko terjadinya endometriosis[31].

2. Siklus Menstruasi Pendek

Siklus menstruasi pendek didefinisikan sebagai interval menstruasi kurang dari 27 hari. Siklus yang lebih pendek menyebabkan frekuensi menstruasi yang lebih sering, sehingga meningkatkan volume dan kejadian menstruasi retrograd ke rongga pelvis. Peningkatan paparan darah menstruasi yang mengandung sel endometrium ini berkontribusi terhadap proses inflamasi peritoneal dan patogenesis endometriosis[32].

3. Nulliparitas

Nulliparitas adalah kondisi di mana seorang wanita belum pernah melahirkan bayi hidup. Wanita nulliparitas memiliki paparan estrogen kumulatif yang lebih tinggi karena tidak mengalami periode anovulasi fisiologis selama kehamilan dan laktasi. Tidak adanya fase supresi hormonal alami ini meningkatkan stimulasi estrogen terhadap jaringan endometrium, sehingga berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya endometriosis[33].

4. Paparan Estrogen Tinggi

Paparan estrogen tinggi adalah kondisi di mana jaringan endometrium terpapar estrogen secara berlebihan atau berkepanjangan, baik secara endogen maupun eksogen. Estrogen

berperan penting dalam proliferasi jaringan endometrium, angiogenesis, dan peningkatan respon inflamasi, sehingga mendukung pertumbuhan, invasi, dan keberlangsungan lesi endometriosis. Endometriosis dikenal sebagai penyakit yang bergantung pada estrogen, sehingga kondisi yang meningkatkan paparan hormon ini berkontribusi signifikan terhadap patogenesisnya[34].

Selain itu, variabel lingkungan dan gaya hidup seperti indeks massa tubuh (BMI) rendah, konsumsi alkohol, paparan bahan pengganggu endokrin (endocrine-disrupting chemicals/EDCs), serta faktor imunologis dan inflamasinya juga terlibat dalam peningkatan risiko endometriosis. Meskipun bukti tentang beberapa faktor risiko ini masih heterogen dan tidak sepenuhnya konsisten di semua studi, mereka mencerminkan kompleksitas etiologi penyakit ini yang melibatkan interaksi antara genetik, hormonal, imun, dan lingkungan[30].

5. Faktor Genetik

Faktor genetik pada endometriosis menunjukkan bahwa penyakit ini memiliki komponen hereditas yang kuat dan sering ditemukan dalam keluarga. Wanita dengan kerabat tingkat pertama, seperti ibu atau saudara perempuan, yang menderita endometriosis memiliki risiko lebih tinggi untuk mengembangkan kondisi serupa. Studi kembar dan penelitian genom menunjukkan bahwa sebagian besar variabilitas risiko endometriosis dapat dijelaskan oleh faktor genetik multigenik, termasuk gen yang berperan dalam regulasi respon imun, angiogenesis, dan hormon[35].

6. Faktor Hormonal

Faktor hormonal memainkan peran penting dalam patogenesis endometriosis karena penyakit ini bersifat estrogen-dependent. Estrogen

mengatur berbagai proses patologis seperti proliferasi sel, angiogenesis, dan hambatan apoptosis pada jaringan endometrium ektopik. Ketidakseimbangan antara estrogen dan progesteron, termasuk resistensi terhadap progesteron, memfasilitasi pertumbuhan dan persistensi lesi endometriosis. Paparan estrogen yang berkepanjangan, baik akibat faktor biologis maupun eksogen, memperkuat proliferasi jaringan endometrium ektopik [36,38].

7. Faktor Imunologis

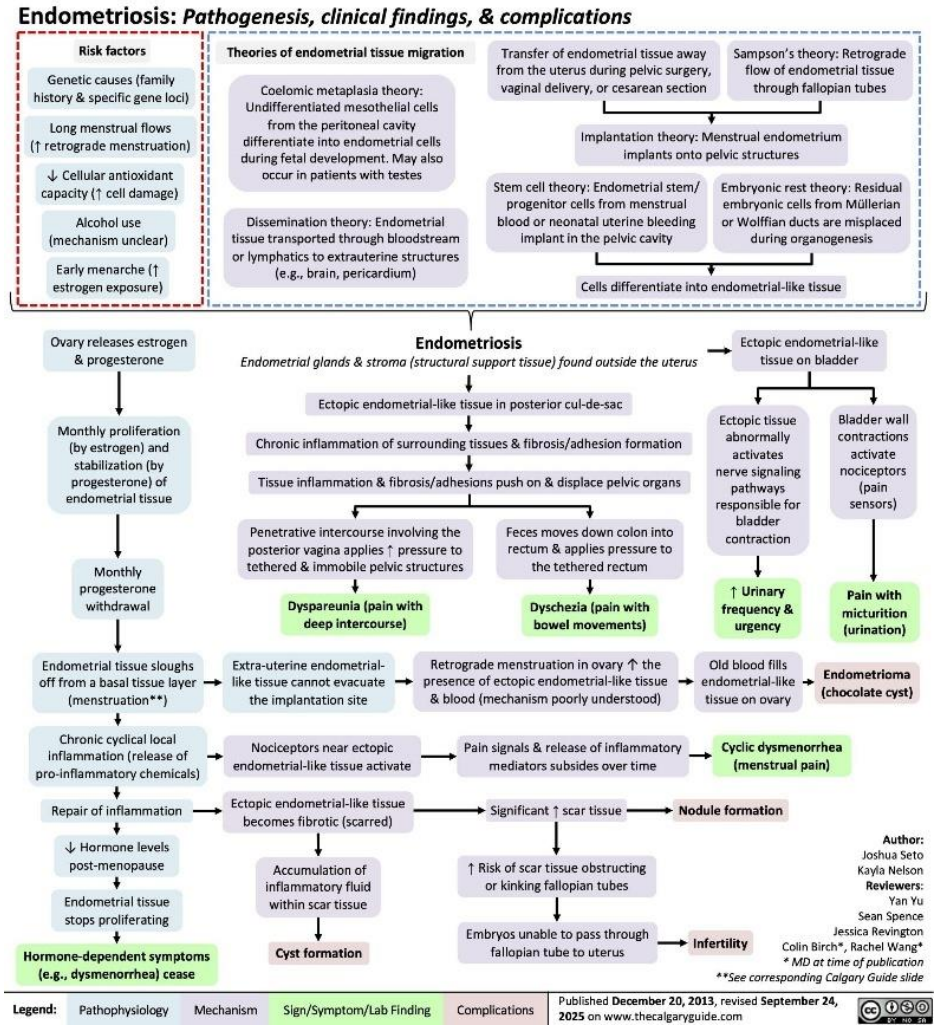
Faktor imunologis berkaitan dengan kemampuan sistem kekebalan tubuh untuk mengenali dan membersihkan jaringan endometrium yang abnormal di lokasi ektopik. Pada endometriosis terjadi disfungsi sistem imun, seperti penurunan aktivitas sel natural killer, perubahan respon sel T, serta peningkatan produksi sitokin proinflamasi. Gangguan ini menyebabkan kegagalan eliminasi jaringan endometrium ektopik dan mendukung terjadinya inflamasi kronis serta persistensi lesi [36].

8. Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan mencakup paparan bahan kimia pengganggu endokrin, seperti dioxin, bisphenol A, phthalates, dan polychlorinated biphenyls, yang dapat meniru atau mengganggu sinyal hormon dan sistem imun. Paparan tersebut dikaitkan dengan peningkatan risiko endometriosis melalui interferensi fungsi hormonal, modulasi respon imun, dan perubahan epigenetik. Selain itu, faktor gaya hidup seperti konsumsi alkohol juga dilaporkan memiliki hubungan dengan peningkatan risiko endometriosis, meskipun bukti epidemiologisnya masih bervariasi [37].

2.1.5 **Patogenesis Endometriosis**

Pada mulanya ovarium melepaskan estrogen dan progesteron, yang menyebabkan proliferasi bulanan (melalui estrogen) dan stabilisasi (melalui progesteron) jaringan endometrium. Siklus ini berulang setiap bulan, menciptakan lingkungan yang dinamis untuk kemungkinan perkembangan lesi ektopik ketika sel-sel endometrium mencapai peritoneal. Ketika sel-sel endometrium mencapai kavitas peritoneal melalui menstruasi retrograd, mereka harus mengatasi beberapa hambatan untuk berhasil.[9]



Gambar 1. Phatogenesis Endometriosis [9]

Pertama, sistem imun alami tubuh harus gagal membersihkan sel-sel ektopik ini. Dalam situasi normal, makrofag peritoneal akan mengidentifikasi dan mengeliminasi sel-sel asing. Namun, pada wanita dengan endometriosis, kemampuan fagositik makrofag peritoneal berkurang secara signifikan. Bukti menunjukkan bahwa endometrium ektopik dapat mengurangi kemampuan fagositik makrofag peritoneal pada wanita dengan endometriosis dengan meningkatkan ekspresi signal regulatory protein-α (SIRP-α), inhibitor fagositosis, dan menekan ekspresi CD36, reseptor scavenger. Ekspresi CD200 dalam jaringan endometrial ektopik dan reseptor CD200 (CD200R) dalam makrofag peritoneal wanita dengan endometriosis ditingkatkan oleh estrogen, menghasilkan kapasitas fagositik makrofag yang berkurang.[13]

Setelah implantasi awal, lesi endometriosis mengalami respons inflamasi lokal yang kronis. Pelepasan mediator pro-inflamasi dari jaringan endometriosis ektopik dan sel-sel kekebalan mengaktifkan pembentukan fibrösis dan adhesi. Sitokin-sitokin kunci termasuk interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), tumor necrosis factor-α (TNF-α), dan prostaglandin E2 (PGE2) semuanya meningkat dalam cairan peritoneal wanita dengan endometriosis.[14]

Makrofag memainkan peran penting dalam menginduksi fibrogensis dalam lesi endometriosis. Observasi pada model tikus menunjukkan bahwa deplesi makrofag setelah induksi endometriosis secara signifikan mengurangi kandungan fibrotik lesi dan berat lesi, sementara transfer adopif makrofag M2a meningkatkan tingkat fibrösis dalam lesi. Sphigosine 1-phosphate (S1P) yang ditingkatkan dalam cairan peritoneal merangsang polarisasi makrofag M2 dan sekresi IL-6 dan cyclo-oxygenase (COX)-2, menghasilkan inflamasi dan fibrösis dalam lesi. Makrofag menghasilkan mediator yang bermanfaat bagi fibrogensis, seperti TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8, VEGF (vascular endothelial growth factor), dan lysyl oxidases (LOXs).[14]

Untuk bertahan hidup di lokasi ektopik, lesi endometriosis memerlukan pasokan darah yang memadai. VEGF (*vascular endothelial growth factor*) adalah faktor pro-angiogenik yang paling penting, menginduksi neogenesis sel endotel vaskular dan proliferasi sel dengan mengikat reseptor sel endotel vaskular. Konten VEGF ditemukan lebih tinggi dalam lesi endometriosis, terutama pada lesi merah awal dibandingkan dengan lesi hitam yang lebih tua. VEGF-C juga ditingkatkan dalam sel-sel endometriosis, dan telah ditunjukkan bahwa VEGF-C meningkatkan kapasitas limfangiogenik sel endotel limfatik. Blockade jalur sinaling VEGF-C melemahkan perkembangan inflamasi lokal kronis dan endometriosis.[18]

2.1.6 **Manifestasi Klinik Endometriosis**

Terdapat dua gejala klinis yang paling sering menjadi keluhan pada wanita dengan endometriosis yaitu nyeri dan infertilitas. Nyeri yang terjadi dapat berupa nyeri panggul kronis, dysmenorrhea, dyspareunia, dan dyschezial.

1. Dysmenorrhea (Nyeri Menstruasi) dan Dyspareunia (Nyeri Saat Hubungan Seksual)

   Mekanisme nyeri dalam endometriosis melibatkan kombinasi jalur nociceptive, inflamasi, dan neuropatik. Inflamasi lokal dan fibrösis di sekitar jaringan mendorong organ pelvis dan membuat mereka kurang bergerak. Peningkatan dan penurunan aliran cairan melalui jaringan fibrotik menyebabkan tekanan meningkat pada reseptor nyeri.[9] Penelitian menunjukkan bahwa intersourse penetratif yang melibatkan vagina posterior membuat tekanan meningkat pada struktur-struktur pelvis yang terikat dan tidak bergerak, menghasilkan dyspareunia (nyeri dengan hubungan seksual yang dalam). Penggeseran feses ke bawah kolon ke rektum dan peningkatan tekanan ke rektum yang terikat menghasilkan dyschezia (nyeri dengan gerakan usus).[15] Lesi endometriosis menunjukkan hiperinnervasi fiber saraf sensoris namun kehilangan fiber saraf simpatis.

Expresi nerve growth factor (NGF) dalam peritoneum wanita dengan endometriosis meningkat dibandingkan dengan peritoneum wanita tanpa endometriosis. Ini menghasilkan neurogenic inflammation dan nyeri acyclic. Perbedaan dalam reseptor pada fiber saraf perifer juga diamati. Kepadatan reseptor transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1), terlibat dalam jalur nyeri nociceptive, meningkat dalam lesi endometriosis, dan kepadatan meningkatnya dikaitkan dengan dysmenorrhea yang semakin parah.[19] Perubahan sel-sel neuron dorsal horn terwujud sebagai penurunan ambang nyeri dan peningkatan respons nyeri. Perubahan berikutnya dalam efficacy sinaptik dalam saraf sekitarnya menghasilkan central facilitation, dengan nyeri yang dialami karena stimulus innoxious. Penurunan modulasi nyeri descending di tingkat neuron dorsal horn mungkin juga berkontribusi pada sensitisasi pusat.[15]

2. Dyschezia dan Dysuria

   Jaringan endometrial ektopik dapat terletak pada berbagai lokasi dalam panggul, termasuk dinding rektum dan kandung kemih. Invasi lesi ke dalam struktur-struktur ini menyebabkan efek lokal yang signifikan. Ketika feses bergerak ke bawah kolon ke rektum yang terikat atau kandung kemih yang terikat oleh jaringan fibrotik, tekanan meningkat pada struktur-struktur ini, mengaktifkan reseptor nocicepto di dinding kandung kemih dan rektum, menyebabkan dysuria dan dyschezia.[9]

3. Infertilitas

   Endometriosis adalah faktor risiko signifikan untuk infertilitas. Pada wanita dengan endometriosis stadium III-IV, tingkat kesuburan hanya 3% setelah 12 bulan, dibandingkan dengan tingkat kehamilan 17,7% pada mereka dengan endometriosis ringan hingga sedang pada follow-up 9 bulan. Mekanisme gangguan kesuburan melibatkan distorsi anatomis panggul, adhesi, dan endometrioma yang terbentuk. Obstruksi saluran tuba, adhesi panggul, dan endometrioma ovarium mendistorsi hubungan

anatomis, membatasi akses oosit dan spermatozoa, dan mengubah mobilitas fimbriae, terutama pada stadium III dan IV.[16] Pembentukan jaringan parut yang signifikan dalam saluran tuba dapat menghalangi passage embrio, meskipun spermatozoa dapat melewati bukaan yang sempit. Ini dapat menghasilkan kehamilan ektopik di mana embrio "terjebak" di sepanjang jalurnya kembali ke uterus. Jaringan parut yang mempengaruhi saluran tuba juga menyebabkan penurunan contractility otot dan frekuensi kontraksi, yang dapat sangat menghalangi transportasi telur.[16]

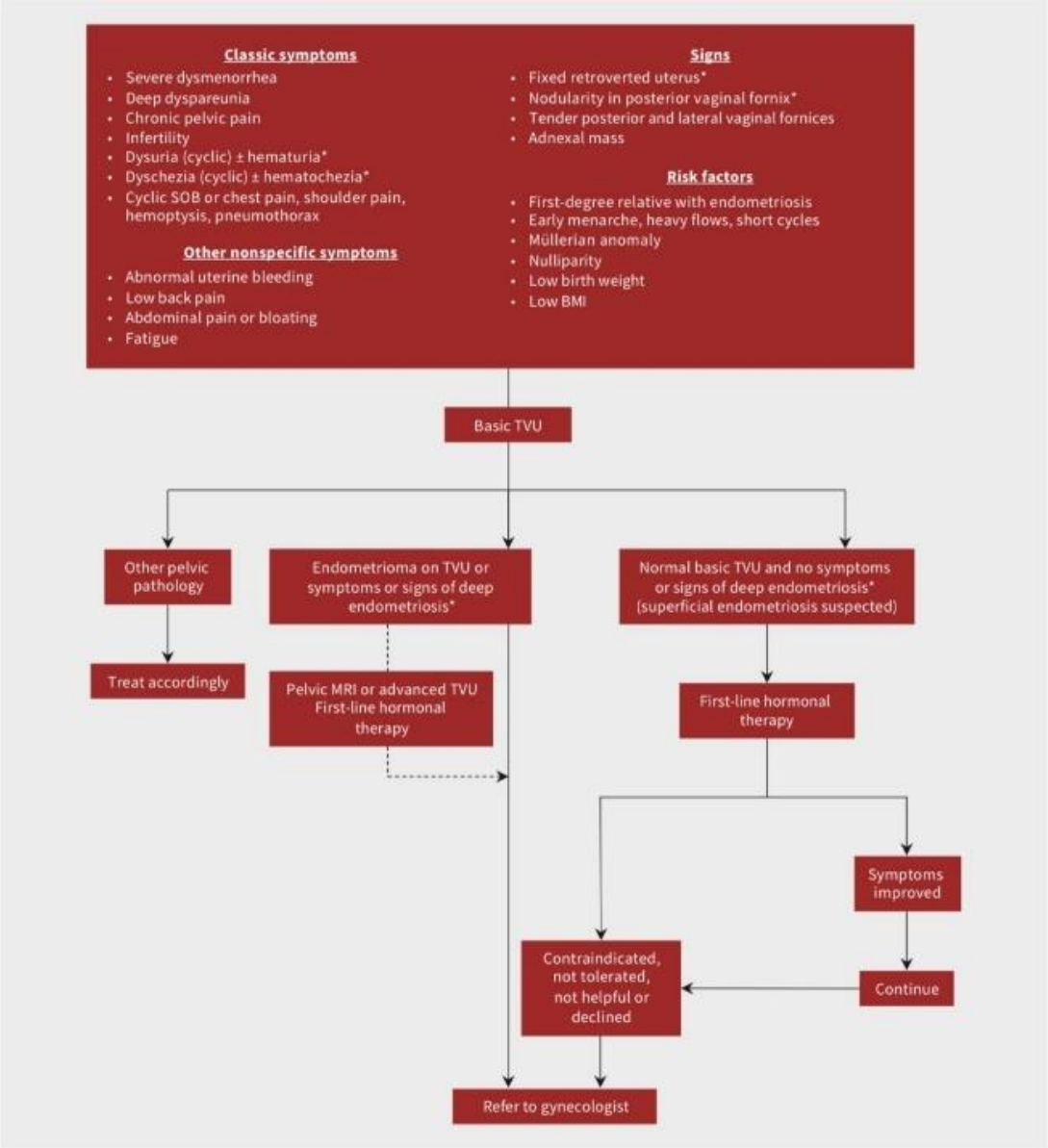
2.1.7 **Diagnosis Endometriosis**

Meskipun telah dilakukan penelitian mengenai biomarker, belum ada uji darah yang dapat secara andal mendiagnosis endometriosis. Visualisasi laparoskopik lesi endometriosis dengan konfirmasi histopatologis telah lama dianggap sebagai standar emas (gold standard) untuk diagnosis. Namun, guideline (pedoman) terkini menganjurkan diagnosis nonsurgical (klinis) yang didasarkan pada gejala (symptoms), temuan pada pemeriksaan fisik, dan pencitraan. Perubahan ini timbul dari pengakuan bahwa pembedahan tidak dianggap kuratif dan memiliki risiko, serta ketergantungan pada diagnosis bedah dapat menyebabkan keterlambatan diagnosis yang tidak dapat diterima (hingga 11 tahun) antara onset gejala dan dimulainya terapi yang memadai.

Faktor-faktor lain yang berkontribusi terhadap keterlambatan diagnosis meliputi variabilitas gejala, kurang optimalnya kesadaran dan pengetahuan penyedia layanan kesehatan dan pasien mengenai kondisi ini, stigma seputar diskusi gejala ginekologi, dan normalisasi sosial terhadap nyeri yang dialami wanita. Untuk mengatasi beberapa faktor ini, penyedia layanan kesehatan harus secara rutin menanyakan pasien mengenai siklus menstruasi mereka dan gejala terkait endometriosis serta dampaknya terhadap kualitas hidup. Diagnosis pada remaja (adolescents) mungkin sangat sulit, karena nyeri asiklik (di luar periode haid) lebih umum pada populasi ini.

2.1.8 **Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik**

Anamnesis (riwayat kesehatan) dan pemeriksaan fisik adalah hal esensial dalam menegakkan diagnosis endometriosis. Sebuah studi case–control dari Inggris Raya terhadap lebih dari 5.000 pasien endometriosis menemukan bahwa mereka lebih mungkin dibandingkan kelompok kontrol mengalami: dismenore, dispareunia (nyeri saat berhubungan seksual), nyeri abdominopelvik, menoragia (perdarahan menstruasi berlebihan, dan riwayat subfertilitas. Pemeriksaan panggul dapat menyebabkan ketidaknyamanan yang signifikan bagi pasien dengan gejala nyeri panggul, dan mungkin tidak dapat dilakukan dalam beberapa situasi. Pemeriksaan harus dilakukan dengan persetujuan informed (informed consent) dan dilakukan secara bertahap berdasarkan toleransi pasien di setiap langkah (satu jari, kemudian bimanual, kemudian spekulum), dengan sering memastikan kenyamanan pasien. Pemeriksaan mungkin menunjukkan massa adneksa pada pasien dengan endometrioma, atau uterus retroversi terfiksasi atau nodul keras yang terpalpasi pada forniks vagina posterior (yang sesuai dengan posterior cul-de-sac panggul) pada pasien dengan endometriosis dalam (deep endometriosis). Kadang-kadang, nodul forniks vagina posterior dapat divisualisasikan pada pemeriksaan spekulum, seringkali dengan rona kebiruan. Nyeri tekan (tenderness) pada forniks vagina posterior (yang sesuai dengan ligamentum uterosakral) atau forniks vagina lateral (yang sesuai dengan adneksa) dapat ditemukan pada pasien yang terkena endometriosis.



Gambar 2. Alur Diagnosis Endometriosis[29]

Pemeriksaan klinis memiliki akurasi diagnostik yang rendah, sehingga pemeriksaan yang normal tidak menyingkirkan endometriosis. Pemeriksaan dapat membantu mendeteksi potensi penyebab lain dari nyeri panggul, seperti nyeri tekan dasar panggul (*pelvic floor tenderness*), atau nyeri tekan dasar kandung kemih (*painful bladder syndrome*).

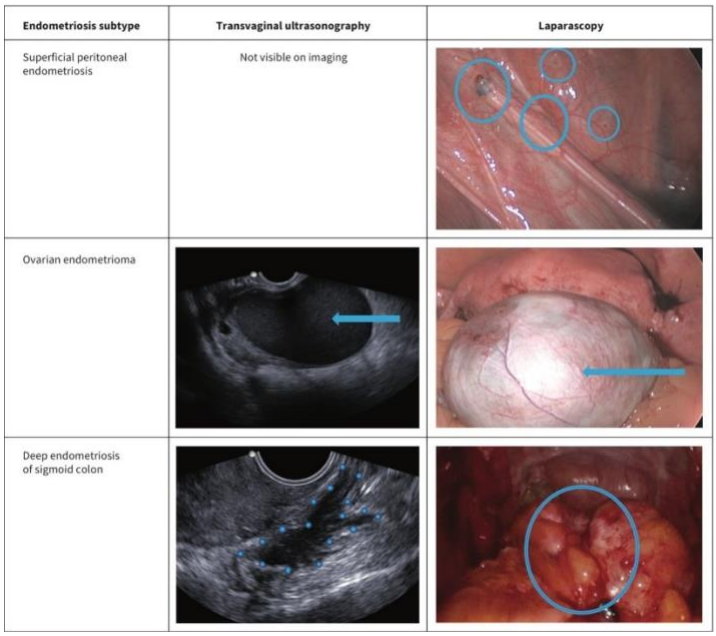
Differential diagnosis	Description
Dysmenorrhea	
Primary dysmenorrhea	Short-lasting (< 72 h), responsive to nonsteroidal anti-inflammatory drugs
Adenomyosis	Heavy menstrual bleeding, boggy tender uterus
Uterine fibroids	Heavy or intermenstrual bleeding, pressure symptoms, bulky uterus
Cervical stenosis	Decreased flow or amenorrhea, history of surgery on cervix
Obstructive lesions of the genital tract	Amenorrhea with cyclical pain, visible bulge at introitus
Deep dyspareunia	
Pelvic masses	Pelvic pressure, enlarged uterus or adnexae
Myofascial pain	Constant, worse with activity, tender pelvic floor muscles
Cervicitis	Abnormal discharge, postcoital spotting, localized tenderness to palpation, erythema of cervix
Painful bladder syndrome	Urinary symptoms (urgency, frequency, nocturia) with normal urinalysis, pain at bladder base on vaginal exam
Chronic pelvic pain	
Irritable bowel syndrome	Alteration of bowel habits with abdominal pain or bloating
Painful bladder syndrome	Urinary symptoms (urgency, frequency, nocturia) with normal urinalysis, pain at bladder base on vaginal exam
Myofascial pain	Constant, worse with activity, tender pelvic floor muscles
Pelvic inflammatory disease	Abnormal vaginal discharge, fever, irregular bleeding
Pelvic adhesions	Ovulatory pain, history of pelvic inflammatory disease or extensive abdominal surgeries
Neuropathy	Burning, searing pain in dermatomal distribution, localized allodynia
Pelvic venous disorders	Pelvic heaviness, worse with standing, better supine, postcoital ache

Gambar 3. Diferential Diagnosis Endometriosi[29]

2.1.9 **Pencitraan**

Pencitraan adalah modalitas penting untuk diagnosis nonsurgical endometrioma dan endometriosis dalam. Ultrasonografi Transvaginal (USG-TV), suatu tes yang murah dan mudah diakses, direkomendasikan sebagai investigasi lini pertama bagi pasien yang dicurigai menderita endometriosis. USG-TV dasar, seperti yang dilakukan di sebagian besar unit ultrasonografi, dapat digunakan untuk mendiagnosis endometrioma dengan akurasi tinggi dan juga dapat menyingkirkan patologi panggul lainnya. USG-TV advanced – yang mencakup sliding sign antara uterus dan kolon sigmoid, serta pemeriksaan kompartemen anterior dan posterior untuk nodul endometriosis – telah terbukti andal dalam mendeteksi endometriosis dalam pada tinjauan sistematis. Jenis ultrasonografi ini dilakukan oleh sonografer, radiolog, atau ginekolog dengan minat dan pelatihan khusus dalam pencitraan endometriosis, namun tidak tersedia secara rutin di banyak wilayah di Kanada. Kriteria untuk melakukan

dan melaporkan USG-TV pada pasien dengan dugaan endometriosis telah dipublikasikan, dan diharapkan akan diadopsi oleh semua unit ultrasonografi. Jika pemeriksaan panggul atau USG-TV tidak memungkinkan atau tidak dapat diterima oleh pasien, USG transabdominal atau transrektal dapat dilakukan sebagai alternatif penggantinya.



Gambar 4. Subtipe Endometriosis[29]

Magnetic Resonance Imaging (MRI) dapat digunakan untuk mendiagnosis endometriosis dalam dan memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang serupa (> 90%) dengan USG-TV advanced, meskipun akurasinya dipengaruhi oleh protokol yang digunakan dan pengalaman pembaca hasil. Kedua modalitas (USG dan MRI) sangat baik dalam mendeteksi adenomiosis, suatu kondisi yang sering terjadi bersamaan dengan endometriosis, dan juga merupakan penyebab dismenore berat. Penyedia layanan mungkin perlu berkomunikasi dengan radiolog lokal mereka untuk mengetahui modalitas pencitraan mana yang paling mudah diakses di wilayah mereka untuk deteksi endometriosis dalam. Tidak ada modalitas pencitraan yang dapat secara andal mendeteksi endometriosis peritoneal superfisial; hal ini hanya dapat dicurigai

berdasarkan gejala yang mengarahkan pada endometriosis dan nyeri tekan pada forniks vagina saat pemeriksaan panggul. Diagnosis definitif hanya dapat ditegakkan melalui pembedahan, namun pedoman saat ini merekomendasikan menghindari laparoskopi hanya untuk tujuan diagnostik.

2.1.10 **Tatalaksana**

Penatalaksanaan pasien dengan endometriosis simptomatik umumnya melibatkan terapi hormonal untuk menekan ovulasi dan siklus menstruasi, intervensi bedah, atau kombinasi keduanya. Meskipun modifikasi diet dan gaya hidup dapat memberikan manfaat tambahan, bukti ilmiah yang mendukung efektivitasnya masih terbatas, kecuali pada diet yang menargetkan kondisi penyerta seperti Irritable Bowel Syndrome (IBS) atau Painful Bladder Syndrome (PBS) yang memiliki dukungan bukti lebih kuat**.**

2.1.11 **Terapi Farmakologis**

Obat Anti-inflamasi Nonsteroid (OAINS) dapat menjadi terapi lini pertama yang efektif untuk meredakan gejala dismenore, namun efikasinya terhadap gejala nonmenstruasi belum terbukti. Berbagai opsi hormonal tersedia untuk penanganan endometriosis, dengan efikasi yang komparabel (berkisar antara 60%–80%) dan direkomendasikan dalam pedoman praktik klinis. Walaupun demikian, pilihan terapi hormonal dipengaruhi oleh variasi biaya dan profil efek samping. Tujuan utama terapi hormonal adalah menekan siklus menstruasi, menginduksi amenore, dan, idealnya, menghentikan ovulasi pada kasus yang menimbulkan nyeri. Penting untuk dicatat bahwa terapi hormonal bersifat kontraseptif, sehingga tidak sesuai untuk pasien yang merencanakan kehamilan.

Penekanan hormonal dapat dicapai melalui kontrasepsi kombinasi estrogen–progestin (baik siklik maupun kontinu, di mana rezim kontinu menunjukkan efektivitas superior) atau agen progestin (dalam bentuk oral, injeksi, implan subkutan, ataupun Intrauterine Devices (IUD). Bukti

menunjukkan bahwa semua pilihan lini pertama ini efektif untuk meredakan gejala endometriosis. Tinjauan sistematis dan Tinjauan Cochrane mendukung bahwa kontrasepsi hormonal kombinasi dapat mengurangi nyeri terkait endometriosis termasuk dismenore, nyeri panggul non-siklik, dan dispareunia serta meningkatkan kualitas hidup dibandingkan dengan plasebo. Namun, studi terkait sering kali memiliki kualitas metodologi rendah, risiko bias tinggi, dan durasi follow-up yang singkat.

Efektivitas progestogen kontinu (seperti dienogest) dalam pengobatan nyeri terkait endometriosis juga terbukti, meskipun dengan profil efek samping yang bervariasi.

Prinsip pendekatan berpusat pada pasien (patient-centredness) sangat krusial dalam memilih terapi, dengan mempertimbangkan faktor risiko individu dan preferensi pasien. Seringkali diperlukan upaya mencoba beberapa regimen terapi untuk mencapai supresi siklus yang memadai dengan efek samping minimal. Terapi lini pertama yang berhasil dapat dipertahankan selama bertahun-tahun.

Medication	Dosage	Adverse effects and special considerations	Relative cost
First-line therapies			
Combined hormonal contraceptives (continuous regimens)		• Nausea, spotting, headache, mood changes, breast discomfort	
Monophasic pill	1 oral tablet, daily; skip placebo pill		Low
Vaginal ring	1 ring, every 3 wk		Low
Transdermal patch	1 patch, weekly		Low
Progestins		• Acne, spotting, mood changes, headache, weight gain, breast discomfort	
Norethindrone	0.35 mg, 1–3 oral tablets, daily		Low
Norethindrone acetate	5 mg, 0.5–3 oral tablets, daily		Moderate
Dienogest	2 mg, oral, daily		Moderate
Medroxyprogesterone acetate	Depot: 150 mg, intramuscular, every 6–8 wk Oral: 10–20 mg/d		Low
Progestin subdermal implant	Etonorgestrel 68 mg, implant, every 3 yr		Low
Levonorgestrel intrauterine system	52 mg released over 5 yr or 19.5 mg released over 5 yr	• Spotting, headaches, breast discomfort, functional ovarian cysts • May need to be replaced sooner for pain control • May not suppress ovulation pain reliably	Low (amortized over 5 years)
Second-line therapies			
GnRH agonists		• Hot flushes, headache, depression, decreased BMD and vaginal dryness • Adverse effects minimized with add-back hormone replacement therapy	
Leuprolide acetate	3.75 mg intramuscular, once monthly 11.25 mg intramuscular, every 3 mo		High
Nafarelin acetate	1 nasal spray (200 µg) 2 times/d		High
Goserelin acetate	3.6 mg intramuscular, every mo		High
Triptorelin	3.75 mg intramuscular, every mo		High
GnRH antagonists		• Hot flushes, headache, depression, decreased BMD and vaginal dryness • Adverse effects minimized with add-back hormone replacement therapy	
Elagolix	150 mg, oral, daily 200 mg, oral, 2 times/d		High
Aromatase inhibitors		• Hot flushes, decrease BMD and headaches • Used in combination with other medication	
Letrozole	2.5 mg, oral, daily		Moderate
Anastrozole	1 mg, oral, daily		Moderate

Note: BMD = bone mineral density, GnRH = gonadotropin-releasing hormone.

Gambar 5. Terapi Hormonal untuk Endometriosis[29]

Terapi lini kedua mencakup GnRH agonis dan antagonis, serta inhibitor aromatase. Penggunaan GnRH agonis, dan GnRH antagonis pada dosis tinggi, memerlukan suplementasi terapi penggantian hormon (add-back hormone replacement therapy) untuk memitigasi efek samping menopausal akibat hipoestrogenisme berat. Penggunaan danazol oral, suatu androgen sintetis, tidak lagi direkomendasikan karena efek sampingnya yang merugikan.

2.1.12 **Intervensi Bedah**

Perawatan bedah diindikasikan ketika terapi obat dikontraindikasikan (misalnya pada pasien yang berencana hamil), tidak tertoleransi, atau gagal memberikan peredaan gejala yang memadai. Pendekatan minimal invasif dengan eksisi lesi secara tuntas (complete treatment of the disease) dianggap sebagai praktik terbaik (best practice) global. Pembedahan juga dapat menjadi pilihan utama bagi pasien setelah konseling mengenai manfaat (termasuk potensi manfaat kesuburan, yang dipengaruhi usia) dan risiko (termasuk kekambuhan penyakit dan persistensi nyeri). Pada kasus komplikasi berat seperti obstruksi ureterik atau usus, pembedahan mungkin merupakan satu-satunya opsi penatalaksanaan.

Setelah pembedahan, endometriosis distadiumkan menggunakan klasifikasi American Society for Reproductive Medicine (ASRM) yang direvisi (Stadium I–IV), yang mencerminkan luasnya penyakit dan distorsi anatomi. Penting untuk diketahui bahwa staging ASRM berkorelasi buruk dengan keparahan nyeri dan tingkat kesuburan pasien. Endometriosis Fertility Index adalah alat yang lebih andal untuk memprediksi kemungkinan konsepsi alami pascaoperasi. Pembedahan dapat meningkatkan peluang konsepsi pada kasus endometriosis peritoneal superfisial atau endometrioma, namun harus diseimbangkan dengan pilihan teknologi reproduksi berbantu.

2.1.13 **Komplikasi**

Endometriosis mengakibatkan komplikasi serius yang mencakup infertilitas pada 30-50% perempuan penderita akibat distorsi anatomi panggul, adhesi, dan perubahan lingkungan inflamasi peritoneal. Perempuan dengan endometriosis memiliki risiko 4,2 kali lebih tinggi mengembangkan kanker ovarium, meningkat hingga 9,7 kali pada kasus endometriosis infiltrasi dalam. Komplikasi obstetri meliputi peningkatan risiko abortus spontan, perdarahan antepartum, kelahiran prematur, preeklampsia, dan plasenta previa. Obstruksi

usus halus dan ureteral merupakan komplikasi langka namun serius, dengan endometriosis ureter dapat menyebabkan hidroureteronefritis dan gangguan fungsi ginjal.[17]

2.1.14 Prognosis

Prognosis endometriosis bergantung pada penanganan yang tepat dan terapi berkelanjutan. Intervensi laparoskopi menghasilkan perbaikan gejala pada 70-90% pasien yang ditangani oleh ahli bedah berpengalaman, dengan 69,7% pasien melaporkan peningkatan kondisi kesehatan umum setelah operasi dan 45,2% dari wanita infertil mencapai kehamilan spontan. Namun, endometriosis menunjukkan tingkat rekurensi yang tinggi, berkisar 21,5% pada 2 tahun dan 40-50% pada 5 tahun setelah pembedahan, memerlukan terapi hormon berkelanjutan pasca-operasi untuk pencegahan rekurensi. Penggunaan dienogest sebagai terapi pemeliharaan jangka panjang menunjukkan efektivitas tinggi dengan tingkat rekurensi hanya 3,2% pada 3 tahun dan penurunan nyeri yang signifikan dibandingkan standar terapi lain. Kualitas hidup mengalami perbaikan bermakna pada 63% pasien yang menjalani eksisi laparoskopi radikal, dengan peningkatan yang bertahan hingga 10 tahun pasca-operasi. Operasi berulang menunjukkan hasil yang menurun dibandingkan intervensi awal, dengan tingkat keberhasilan kehamilan hanya 20-26% pada operasi kedua dibanding 412% pada operasi pertama. Pasien dengan riwayat nyeri panggul kronis menunjukkan risiko lebih tinggi untuk tahan terhadap terapi, memerlukan strategi pengobatan multimodal yang mengintegrasikan intervensi bedah, medis, dan psikologis.[18]

2.1.15 Definisi Menarche

Menarche ialah tahap perkembangan jasmani ketika organ reproduksi manusia mencapai dewasa. Perubahan usia menstruasi pada setiap wanita berbeda-beda. Secara umum, menstruasi terjadi pada usia 12–14 tahun. Namun, sekarang ada tren usia menstruasi pertama kali terjadi pada anak SD. Hal ini

tergantung pada beberapa faktor, seperti status kesehatan, berat badan (BB), dan status nutrisi (*Nutritional Status*).[21]

Menarche terjadi pada fase awal pubertas sebelum memasuki masa reproduksi. Peristiwa ini mencerminkan aktivasi sistem hormonal yang dikendalikan oleh hipotalamus, yang selanjutnya memengaruhi fungsi ovarium dan uterus melalui sekresi hormon reproduksi.[22]

2.1.16 **Fisiologi Menarche**

Menurut Dwi Anggraini (2023), fisiologi menarche dijabarkan sebagai puncak dari serangkaian perubahan yang terjadi pada seorang gadis yang sedang menginjak dewasa. Perubahan timbul karena serangkaian interaksi antara beberapa kelenjar di dalam tubuh. Pusat pengendalian yang utama adalah bagian otak, disebut hipotalamus, yang bekerja sama dengan kelenjar bawah otak untuk mengendalikan urutan-urutan rangkaian perubahan itu. Hipotalamus mengeluarkan zat yang disebut faktor pencetus. Faktor pencetus bergerak melalui pembuluh darah kelenjar bawah otak, dan menyebabkan kelenjar itu mengeluarkan hormon-hormon tertentu. Salah satu hormon tersebut ialah hormon pertumbuhan yang menyebabkan pertumbuhan lebih cepat menjelang gadis. Pertumbuhan yang cepat ini dimulai kira-kira 4 tahun sebelum menarche, terutama dalam dua tahun pertama, dan melambat saat datangnya menarche. Sekitar usia 12 tahun, hormon pencetus yang lain, Gonadotropin-releasing hormone (GnRH), mulai dihasilkan oleh kelenjar pituitari secara bergelombang, yang terjadi setiap 90 menit. Gelombang GnRH mempunyai efek sangat besar pada kematangan seksual seorang gadis remaja. Hormon itu mencapai kelenjar pituitari dan menyebabkan sel-sel istimewa tertentu menghasilkan dua hormon yang memengaruhi indung telur berisi cairan yang dinamai folikel. Satu di antara dua hormon itu bertugas memengaruhi folikel, dengan merangsang pertumbuhannya, sehingga diberi nama Follicle-stimulating hormone (FSH).

Pada mulanya folikel yang tumbuh sedikit. Sementara itu, sel-sel yang mengelilinginya membuat seorang anak perempuan memiliki sifat wanita setelah remaja. Folikel-folikel yang terangsang tadi selama sebulan menghasilkan hormon estrogen, dan kemudian mati. Tetapi pada saat rombongan folikel pertama mati, sejumlah folikel lain sudah mulai dirangsang FSH dan memproduksi estrogen. Folikel yang dirangsang oleh FSH dalam tiap bulannya semakin lama semakin banyak (kira-kira antara 12–20 folikel), sehingga jumlah estrogen yang terbentuk semakin banyak. Estrogen memengaruhi pertumbuhan saluran susu di payudara, sehingga payudara membesar. Selain itu, estrogen juga dapat merangsang pertumbuhan saluran telur, rongga rahim, dan vagina, sehingga membesar. Di vagina, estrogen membuat dinding semakin tebal dan cairan vagina bertambah banyak. Estrogen juga dapat mengakibatkan timbulnya lemak di daerah pinggul wanita dan dapat memperlambat pertumbuhan tubuh yang semula sudah dirangsang oleh kelenjar bawah otak. Itu sebenarnya mengapa remaja putri tidak setinggi anak laki-laki yang sama umur. Kadar estrogen yang beredar bersama darah semakin lama semakin banyak. Masa menarche pun semakin dekat, kenaikan estrogen merangsang lapisan dalam rongga rahim yang disebut endometrium sehingga menebal.[22]

Selain itu, kenaikan estrogen juga menyebabkan kelenjar bawah otak tertekan sehingga produksi FSH berkurang. Dengan kadar hormon perangsang folikel (FSH) mulai menurun, pertumbuhan folikel melambat. Akibatnya, produksi estrogen pun menurun. Pembuluh darah yang mengaliri lapisan dalam rahim mengerut dan putus, sehingga terjadi perdarahan di dalam rahim. Hal tersebut juga menyebabkan endometrium runtuh, berbentuk cairan berupa darah dan sel-sel endometrium yang terkumpul di rahim kemudian mengalir melalui vagina dan mulailah terjadi haid pertama, yaitu menarche.[22]

Menarche dapat diklasifikasikan menjadi beberapa bagian yaitu:

1. Menarche Dini/Cepat

Menarche dini adalah menstruasi pertama perempuan yang terjadi pada usia di bawah 11 tahun. Hal ini berarti hormon estrogen diproduksi lebih awal dibandingkan perempuan yang belum mengalami menstruasi. Kejadian menarche dini dipengaruhi oleh beberapa aspek meliputi status gizi, aktivitas fisik, genetik, dan keterpaparan pornografi.[23]

2. Menarche Normal

   Menarche normal adalah menstruasi pertama yang terjadi pada usia 11–13 tahun.[23]

3. Menarche Tarda/Lambat

   Menarche tarda adalah menstruasi pertama pada perempuan setelah usia 13 tahun. Menarche yang terlambat dapat diakibatkan oleh faktor keturunan, gangguan kesehatan, atau kurang gizi.[23]

2.1.17 Faktor yang Mempengaruhi Menarche

1. Keturunan (Genetik)

   Keturunan merupakan faktor utama yang memengaruhi remaja perempuan mengalami menstruasi pertamanya. Umumnya, jika ibu atau saudara kandung mengalami menarche dengan cepat atau lambat, maka kemungkinan besar anak juga akan mengalami menarche di waktu yang bersamaan seperti ibu atau saudara kandungnya. Faktor ini dibuktikan oleh sebuah penelitian yang berjudul *Comparison of menarche age between two generations* (2016). Berdasarkan penelitian ini, ibu dan anak yang memiliki perbedaan jarak 25 tahun menunjukkan bahwa rata-rata usia menarche antara ibu dan anak adalah kurang lebih 13 tahun 2 bulan dan 13 tahun 6 bulan. Hal ini menunjukkan bahwa faktor genetik berperan dalam menentukan usia menarche pada anak.[24]

2. Hormon

   Alat reproduksi perempuan merupakan alat akhir (*End organ*) sehingga dipengaruhi oleh sistem hormonal yang kompleks. Hormon

berperan dalam memicu menarche pada perempuan, yaitu hormon yang ada di otak dan organ reproduksi berperan dalam mengatur siklus menstruasi dalam terjadinya menarche. Selain itu, terpapar hormon seksual, misalnya bersentuhan dengan krim atau salep estrogen atau zat lain yang mengandung hormon ini, dapat memicu menarche terjadi lebih dini pada perempuan.[24]

3. Status Gizi

Status gizi remaja perempuan sangat berpengaruh terhadap kejadian menarche. Tingkat kualitas gizi yang lebih baik memicu terjadinya menarche dini. Berdasarkan penelitian, terdapat hubungan antara status gizi dengan umur menarche. Didapatkan sebanyak 48 perempuan dengan gizi baik dan 56,25% mengalami menarche tidak normal (10–11 tahun). Asupan makanan yang bergizi, beragam, dan seimbang sesuai Angka Kecukupan Gizi (AKG) akan mempercepat perkembangan dan kematangan organ reproduksi, sehingga semakin baik status gizi seseorang maka dapat memengaruhi umur menarche lebih dini. Begitu pula sebaliknya, status gizi yang kurang juga dapat menyebabkan umur menarche lebih dini.[25]

4. Gaya Hidup

Gaya hidup berperan sangat penting dalam menentukan usia menarche. Remaja putri yang memiliki pola makan sehat dan olahraga baik akan memperoleh menarche dengan normal dan baik.[25]

5. Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik adalah kegiatan yang bermanfaat bagi tumbuh kembang remaja. Aktivitas fisik dapat memengaruhi pertumbuhan tinggi badan dan produktivitas hormon-hormon seksual. Latihan dapat meningkatkan produksi hormon prolaktin yang dihasilkan hipofisis anterior. Selain memproduksi ASI, hormon ini dapat memengaruhi kematangan ovarium sehingga menekan dan menghambat kematangan

ovarium yang dilakukan hormon lain, yaitu FSH. Hal ini menyebabkan keterlambatan menarche, sama seperti ibu *postpartum* yang menyusui.[22]

6. Keterpaparan Pornografi

Remaja perempuan yang mendapatkan rangsangan-rangsangan dari luar, dapat berupa tayangan sinetron dengan adegan dewasa, film tentang seks, buku bacaan, dan majalah bergambar seks, godaan, dan rangsangan dari laki-laki, serta pengamatan langsung. Rangsangan tersebut diubah dalam korteks serebri dan melalui nukleus amigdala kemudian disalurkan menuju hipotalamus. Selanjutnya, merangsang GnRH yang merangsang hipofisis anterior untuk menghasilkan FSH dan LH. Keduanya mengirimkan sinyal melalui gonadotropin menuju ovarium untuk memproduksi hormon estrogen. Estrogen merangsang kematangan organ-organ reproduksi dan perubahan organ seks sekunder. Endometrium yang lama terpapar estrogen akan mengalami perdarahan yang disebut menarche atau menstruasi pertama.[22]

2.1.18 **Definisi IMT**

Indeks Massa Tubuh (IMT) merupakan suatu indikator antropometrik yang digunakan untuk menilai status gizi seseorang berdasarkan hubungan antara berat badan dan tinggi badan. IMT dihitung dengan cara membagi berat badan dalam satuan kilogram dengan kuadrat tinggi badan dalam meter. Nilai IMT digunakan sebagai ukuran sederhana untuk mengklasifikasikan individu ke dalam kategori status gizi seperti kekurangan berat badan, berat badan normal, kelebihan berat badan, maupun obesitas.[19]

2.1.19 **Penilaian IMT**

Menurut Fadilal dkk (2019), ada dua jenis cara yang digunakan dalam menilai status gizi, yaitu:

1. Penilaian secara langsung
   a. Antropometri

Antropometri merupakan metode penilaian status gizi dengan melakukan pengukuran dimensi dan komposisi tubuh, seperti berat badan, tinggi badan, dan lingkar lengan. Metode ini berperan penting dalam mendeteksi ketidakseimbangan antara asupan dan kebutuhan energi serta protein pada berbagai kelompok usia.[20]

b. Klinis

Penilaian klinis dilakukan dengan mengamati perubahan fisik akibat gangguan gizi, terutama pada jaringan epitel seperti kulit, rambut, mata, dan mukosa mulut, serta pada organ-organ yang terletak dekat permukaan tubuh, misalnya kelenjar tiroid. Metode ini membantu mengidentifikasi tanda-tanda defisiensi atau kelebihan zat gizi.[20]

c. Biokimia

Penilaian biokimia dilakukan melalui pemeriksaan laboratorium terhadap spesimen biologis seperti darah, urine, feses, maupun jaringan tertentu, termasuk hati dan otot. Pemeriksaan ini bertujuan untuk menilai status zat gizi secara objektif berdasarkan parameter kimiawi tubuh.[20]

d. Biofisik

Metode biofisik digunakan untuk menilai status gizi dengan mengevaluasi fungsi jaringan dan mengamati perubahan struktural yang terjadi akibat gangguan gizi, terutama yang memengaruhi kemampuan fungsional tubuh.[20]

2. Penilaian secara tidak langsung

a. Survei Konsumsi Pangan

Survei konsumsi pangan digunakan untuk menilai status gizi berdasarkan jenis dan jumlah zat gizi yang dikonsumsi. Metode ini membantu mengidentifikasi pola makan serta potensi kekurangan atau kelebihan asupan gizi..[20]

b. Statistik Vital

Statistik vital berperan dalam analisis data kesehatan yang berkaitan dengan gizi, seperti angka kematian, angka kesakitan, dan penyebab kematian tertentu, yang kemudian dikaitkan dengan kondisi gizi masyarakat.(20)

c. Faktor Ekologi

Faktor ekologi mencakup interaksi antara lingkungan fisik, biologis, dan sosial budaya yang memengaruhi ketersediaan dan akses pangan. Kondisi iklim, kesuburan tanah, serta faktor lingkungan lainnya turut menentukan status gizi suatu populasi.(20)

2.1.20 Faktor yang Mempengaruhi IMT

Terdapat beberapa faktor yang dapat memengaruhi Indeks Massa Tubuh (IMT), antara lain:

1. Usia

   Angka kejadian obesitas cenderung meningkat secara bertahap pada usia dewasa muda hingga usia 60 tahun, kemudian mengalami penurunan seiring bertambahnya usia lanjut.(20)

2. Pola Makan

   Pola konsumsi makanan tinggi lemak dan gula, seperti makanan cepat saji, terutama pada remaja perempuan, berkontribusi terhadap peningkatan risiko kelebihan berat badan dan obesitas..(20)

3. Genetik

   Faktor keturunan memiliki peran dalam menentukan berat badan seseorang. Individu dengan orang tua obesitas memiliki risiko lebih besar untuk mengalami kondisi serupa.(20)

4. Aktivitas fisik

   Rendahnya aktivitas fisik, khususnya pada kelompok usia muda, berkontribusi terhadap peningkatan IMT. Perubahan pola kerja,

transportasi, dan rekreasi modern turut menurunkan tingkat aktivitas fisik harian.[20]

5. *Body Image* (Citra Tubuh)

   Citra tubuh pada remaja perempuan dipengaruhi oleh media, lingkungan sosial, dan teman sebaya. Ketidakpuasan terhadap bentuk tubuh dapat memengaruhi perilaku makan dan aktivitas fisik, yang pada akhirnya berdampak pada IMT.[20]

2.1.21 Perhitungan IMT

Indeks Massa Tubuh merupakan metode sederhana dan praktis untuk menilai status gizi pada orang dewasa, terutama dalam mengidentifikasi kondisi kekurangan atau kelebihan berat badan. Perhitungan IMT dilakukan dengan membagi berat badan (kg) dengan kuadrat tinggi badan (m^2).

Berikut adalah rumus yang digunakan untuk menghitung IMT:

$$\text{IMT} = \frac{\text{Berat badan (kg)}}{\text{Tinggi badan (m) x tinggi badan (m)}}$$

Nilai IMT tidak dipengaruhi oleh usia maupun jenis kelamin, sehingga ketika menentukan status gizi, tidak ada perbedaan yang perlu diperhatikan antara keduanya

Tabel 1. Kategori Indeks Massa Tubuh (IMT)

Kategori	IMT (kg/m^2)
Berat badan kurang	<18,5
Kisaran normal	18,5 – 24,9
Berat badan lebih	>25
Pra-obesitas	26,0 – 29,9
Obesitas tingkat I	30,0 – 34,9
Obesitas tingkat II	35,0 – 39,9
Obesitas tingkat III	>40

Sumber : WHO 2020

Tabel 2. Kategori Indeks Massa Tubuh (IMT)

Kategori	**IMT (kg/m^2)**

Berat badan kurang	<18,5
Kisaran normal	18,5 – 22,9
Berat badan lebih	>23
Beresiko	23,0 – 24,9
Obesitas tingkat I	25,0 – 29,9
Obesitas tingkat II	>30

Sumber : Asia Pasifik 2020

2.1.22 **Hubungan Usia Menarche dengan Kejadian Endometriosis**

Berbagai penelitian telah melaporkan adanya hubungan antara usia menarche dengan kejadian endometriosis. Usia menarche yang lebih dini dikaitkan dengan peningkatan risiko terjadinya endometriosis karena berkaitan dengan paparan hormon estrogen yang lebih lama selama masa reproduksi wanita. Endometriosis merupakan penyakit yang bergantung pada estrogen (estrogen-dependent disease), sehingga faktor-faktor yang meningkatkan durasi dan intensitas paparan estrogen diduga berperan dalam patogenesis penyakit ini [(26)].

Menarche dini, yang umumnya didefinisikan sebagai usia menarche kurang dari 12 tahun, dapat meningkatkan jumlah siklus menstruasi sepanjang hidup seorang wanita. Kondisi ini menyebabkan peningkatan kemungkinan terjadinya menstruasi retrograde sebagaimana dijelaskan dalam teori Sampson, yaitu aliran balik darah menstruasi yang mengandung sel endometrium ke dalam rongga pelvis, yang selanjutnya dapat berimplantasi dan berkembang menjadi lesi endometriosis[(27)].

Hasil *systematic review* dan *meta-analysis* terhadap berbagai studi kasus-kontrol menunjukkan bahwa wanita dengan usia menarche lebih dini memiliki risiko lebih tinggi mengalami endometriosis dibandingkan wanita dengan menarche pada usia yang lebih tua. Hal ini diduga berkaitan dengan paparan estrogen endogen yang lebih panjang serta peningkatan aktivitas inflamasi yang mendukung pertumbuhan jaringan endometrium ektopik.

Penelitian di Indonesia oleh Lestari dkk pada tahun 2019 menunjukkan bahwa sebagian besar pasien endometriosis mengalami menarche pada usia 12–13 tahun, meskipun secara statistik tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara usia menarche dan kejadian endometriosis. Perbedaan hasil antarpenelitian ini diduga dipengaruhi oleh variasi desain penelitian, ukuran sampel, karakteristik populasi, serta faktor risiko lain yang berperan secara simultan seperti paritas, siklus menstruasi, dan penggunaan kontrasepsi hormonal[27].

Sementara itu, penelitian observasional di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang periode 2018–2020 menemukan adanya hubungan yang signifikan antara usia menarche dan kejadian endometriosis, di mana wanita dengan menarche dini memiliki risiko 1,4 kali lebih besar untuk mengalami endometriosis dibandingkan dengan wanita yang mengalami menarche pada usia ≥12 tahun.[26]

2.1.23 **Hubungan IMT dengan Kejadian Endometriosis**

Berbagai penelitian telah melaporkan adanya hubungan antara Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan kejadian endometriosis. Sejumlah studi epidemiologis menunjukkan bahwa perempuan dengan endometriosis cenderung memiliki IMT yang lebih rendah dibandingkan dengan perempuan tanpa endometriosis. Kondisi tubuh yang lebih kurus dilaporkan berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya endometriosis, baik pada stadium awal maupun lanjut. Hubungan ini tetap bermakna setelah dilakukan penyesuaian terhadap faktor perancu seperti usia, paritas, dan karakteristik menstruasi.

Beberapa mekanisme patofisiologis diduga mendasari hubungan antara IMT dan endometriosis. Jaringan adiposa merupakan sumber utama produksi estrogen perifer melalui proses aromatisasi androgen. Pada individu dengan IMT rendah, kadar lemak tubuh yang lebih sedikit dapat memengaruhi regulasi

hormonal dan respons imun, sehingga menciptakan lingkungan yang mendukung implantasi dan progresivitas jaringan endometrium ektopik. Selain itu, perempuan dengan IMT rendah diduga memiliki kadar sitokin proinflamasi dan faktor angiogenik yang berperan dalam patogenesis endometriosis([28].

Penelitian klinis juga menunjukkan bahwa IMT tidak hanya berhubungan dengan kejadian endometriosis, tetapi juga dengan tingkat keparahan penyakit. Studi di Korea melaporkan bahwa perempuan dengan endometriosis stadium lanjut (stadium III–IV) memiliki IMT yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan mereka yang berada pada stadium minimal hingga ringan (stadium I–II). Penurunan IMT sejalan dengan peningkatan derajat keparahan endometriosis, dan hubungan ini tetap signifikan setelah dilakukan penyesuaian terhadap faktor usia, paritas, dan status menstruasi[28].

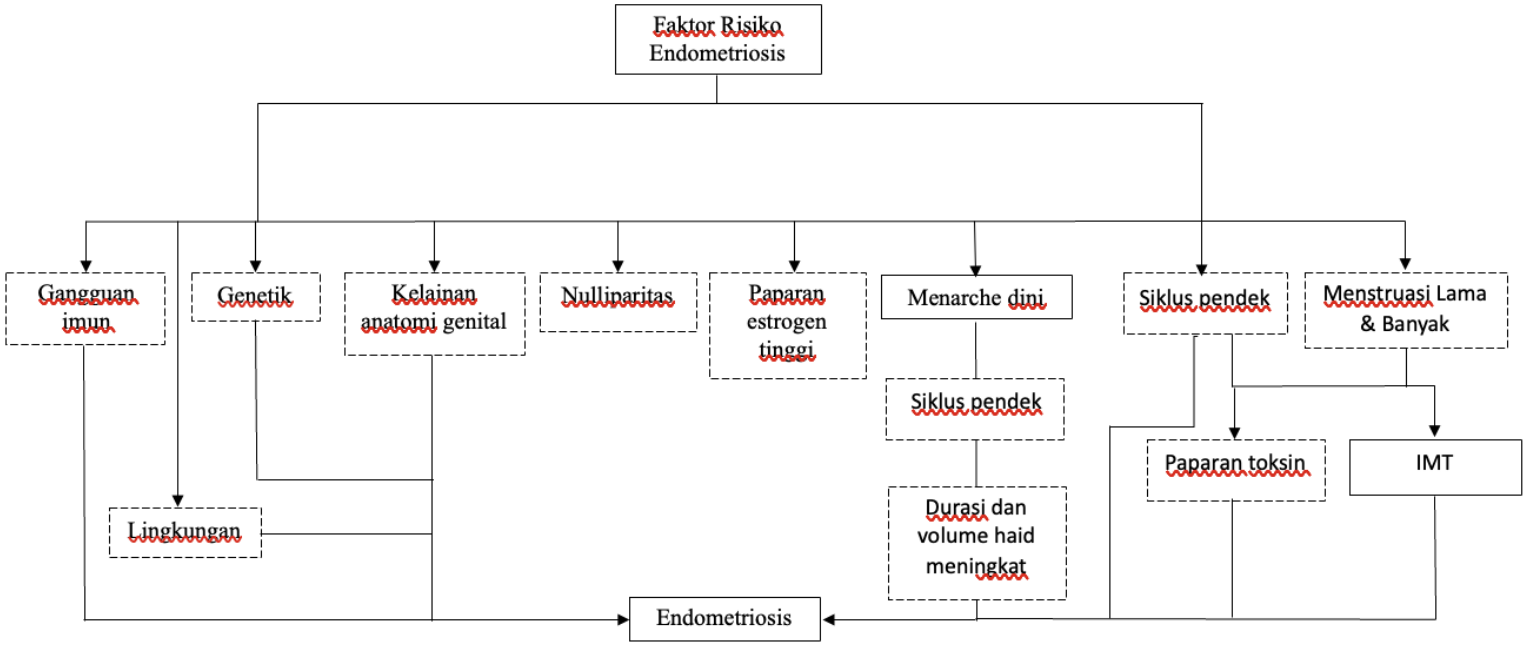
2.2 **Ringkasan Pustaka**

Tabel 3. Ringkasan Pustaka

Peneliti	Lokasi & Waktu	Desain	Subjek	Variabel Yang Diteliti	Lama	Hasil
Lestari SPP, Annas JY, & Juniastuti	Indonesia (Airlangga), 2019	Observasional Analitik	Wanita usia reproduktif dengan dan tanpa endometriosis	Usia Menarche, Kejadian Endometriosis	1 bulan	Responden dengan endometriosis sebagian besar mengalami menarche pada usia 12-13 tahun (62,9%). Usia menarche tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan kejadian endometriosis (p=0,484). [5]
Tang Y, Zhao M, Lin L, Gao Y, Chen GQ, Chen S, Chen Q	China 2020	Retrospective case–control study.	709 wanita dengan endometriosis dan 807 kontrol yang sesuai usia antara Januari 2018 dan Agustus 2019.	indeks massa tubuh (IMT)	12 bulan	Tidak ada perbedaan dalam hubungan BMI dan endometriosis (p=0,112). Namun, Wanita obesitas memiliki risiko endometriosis hampir dua kali lipat lebih tinggi dibandingkan wanita berat badan normal (OR = 1,979; p= 0,0185) Selain itu, obesitas secara signifikan meningkatkan risiko mengalami dismenore berat

						hingga tiga kali lipat (OR = 3,64; p= 0,025) pada pasien
Salsabila GR	Indonesia (RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang) 2021	potong lintang (cross-sectional).	62 pasien	Usia menarche dan indeks massa tubuh (imt)	-	Pada analisis menggunakan uji Chi-square didapatkan bahwa usia menarche (p=0,039) memiliki hubungan yang signifikan terhadap kejadian endometriosis. Hasil analisis menggunakan uji Chi-square menunjukkan bahwa Indeks Massa Tubuh (IMT) (p=1,000) tidak memiliki hubungan yang signifikan dengan endometriosis.

2.3 Kerangka Teori



Keterangan :

--------- : Variabel yang tidak diteliti

_____ : Variabel yang diteliti

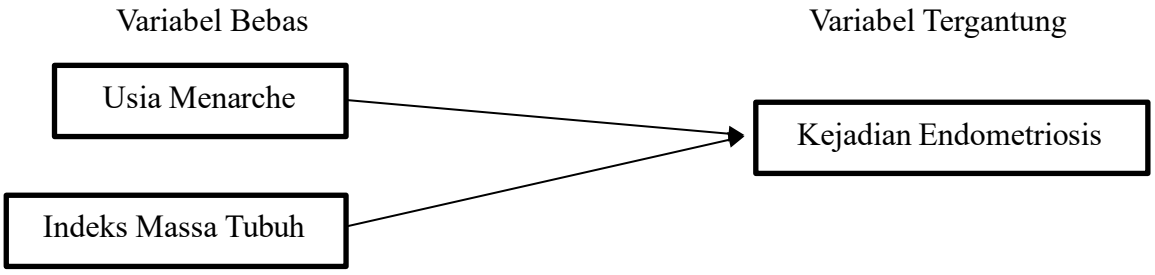
Gambar 6. Kerangka Teori

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL

3.1 Kerangka Konsep

Sesuai dengan tujuan yang telah dipaparkan sebelumnya, maka kerangka konsep dari penelitian ini adalah:



Gambar 7. Kerangka Konsep

3.2 Definisi Operasional

Tabel 4.

Variabel	Definisi	Instrumen Ukur	Cara Pengukuran	Hasil Pengukuran	Skala	Referensi
Usia Menarche	Usia pertama kali seseorang mengalami menstruasi yang menandai kematangan seksual dan fungsi reproduksi.	Wawancara / rekam medis	Menanyakan kepada responden atau melihat catatan riwayat menstruasi pertama.	1. < 12 tahun (early menarche) 2. 12–14 tahun (normal) 3. > 14 tahun (late menarche)	Ordinal	Speroff & Fritz, Clinical Gynecologic Endocrinology (2011)
Indeks Massa Tubuh (IMT)	Rasio antara berat badan (kg) dan kuadrat tinggi badan (m^2), digunakan untuk	Timbangan & microtoise	Mengukur berat dan tinggi badan, kemudian menghitung IMT:	1. <18,5 (Kurus) 2. 18,5–24,9 (Normal) 3. ≥25 (Overweight/ Obesitas)	Ordinal	WHO, 2020

	menilai status gizi dan risiko hormonal/ metabolik terkait endometriosis.		BB(kg)/TB(m^2).			
Kejadian Endometriosis	Kondisi ditemukannya jaringan endometrium di luar rongga uterus yang menimbulkan nyeri panggul, dismenore, atau infertilitas.	Rekam medis / hasil laparoskopi / USG	Melihat diagnosis endometriosis dari rekam medis (laparoskopi adalah gold standard).	1. Ada (didiagnosis endometriosis) 2. Tidak Ada	Nominal	ASRM Guideline, 2016

BAB IV

METODE

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian analitik observational dengan pendekatan *cross sectional* atau potong lintang dengan tujuan untuk menilai hubungan dua variabel yaitu Usia menarche dan IMT dengan kejadian Endometriosis.

4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit X yang dilaksanakan pada bulan Desember 2025 hingga Januari 2026.

4.3 Populasi dan Sampel

4.3.1 Populasi

Pada penelitian ini, populasi terdiri atas pasien yang berkunjung ke fasilitas obstetric genekonologi yaitu RS. X

4.3.2 Besar Sampel

Besar sampel pada penelitian ini sesuai dengan perhitungan berdasarkan rumus yang sudah di tetapkan yaitu dengan rumus populasi infinit dan dilanjutkan dengan rumus populasi finit sebagai berikut:

Rumus Infinit :

$$n^0 = \frac{Z^{\alpha} x\ p\ x\ q}{d^2}$$

Ket: n = jumlah sampel minimum

Z^a = deviat baku alfa (tingkat kepercayaan 95% → 1,96)

P = Prevalensi populasi asia kejadian endometriosis (p =6,8%) = 0,068

q = prevalensi yang tidak menderita penyakit endometriosis 1-P

d = Tingkat ketepatan pengukuran yang di tetapkan adalah 0,05

$$n_0 = \frac{(1,96)^2 \times 0,068 \times (1-0,068)}{(0,05)^2}$$

$$n_0 = \frac{3,8416 \times 0,063376}{0,0025}$$

$$n_0 = \frac{0,24346524}{0,0025}$$

$$n_0 = 98$$

Rumus finit :

$n_1 = n_0 / 1 + (n_0 / N)$

Keterangan :

n_1 = besar sampel populasi finit

n0= besar sampel yang di butuhkan

N = Populasi

$$n = \frac{98}{1 + \frac{98}{125}}$$

$$n = \frac{98}{1,784}$$

$$n = 55$$

Berdasarkan rumus di atas, maka besarnya sampel pada penelitian ini Adalah 55 sampel. Untuk mengantisipasi kemungkinan data tidak lengkap atau drop-out, jumlah sampel dapat ditambah sebesar 15%, sehingga jumlah sampel akhir menjadi:

55+(15%×55) = 63,25 = 64 subjek

4.4 Pemilihan Sampel

Teknik pengambilan sampel menggunakan s i m p l e random sampling berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

4.4.1 Kriteria Inklusi

a. Wanita dengan rentang umur 15-49 tahun
b. Wanita yang datang ke RS tercatat dalam rekam medis

4.4.2 Kriteria Eksklusi

a. Wanita sedang hamil
b. Pasien dengan kondisi penyakit yang memengaruhi berat badan secara signifikan seperti kelainan metabolik berat (hipertiroid, hipotiroid, diabetes mellitus dan penyakit crohn)

4.5 Bahan dan Instrumen Penelitian

Bahan dan instrumen penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah rekam medik milik RS X. selama 1 tahun terakhir (bulan januari - desember 2024) untuk melihat catatan yang dibutuhkan dalam mencari hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat yang diteliti.

4.6 Analis Data

Analisis data penelitian dilakukan setelah proses pengumpulan data selesai dilaksanakan meliputi:

4.6.1 Analisis Univariat

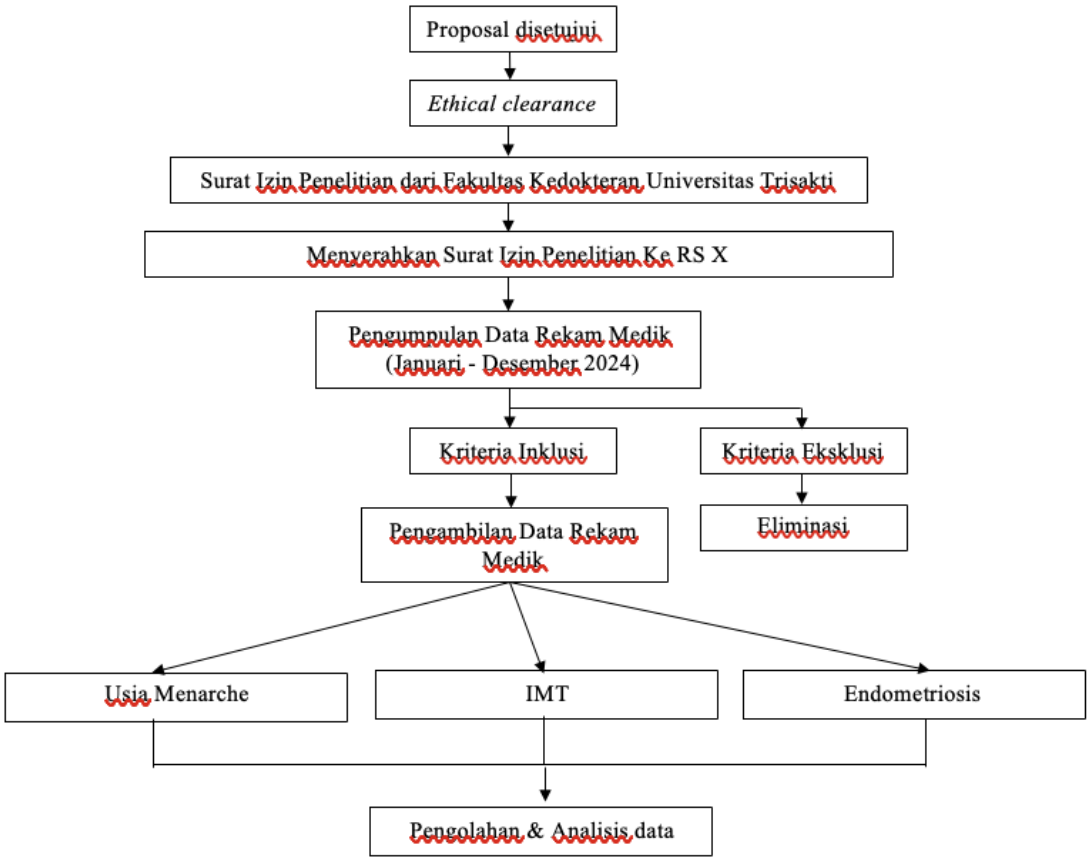
Analisis ini digunakan untuk mengetahui distribusi frekuensi dari masing-masing variabel bebas yang diteliti yaitu usia menarche, Indeks Massa Tubuh (IMT) dan Kejadian Endometriosis yang merupakan variabel terikat.

4.6.2 Analisis Bivariat

Untuk mengetahui hubungan antara usia menarche dan Indeks Massa Tubuh (IMT) dengan Kejadian Endometriosis maka dilakukan analisis data

bivariat menggunakan uji statistik chi-square yang akan diolah dengan menggunakan program Statistical Product and Service Solutions (SPSS) 17.00 for Windows. Nilai ditentukan dengan confidence interval (CI) sebesar 95% dimana apabila hasil perhitungan secara statistik adalah pvalue <0,05 maka hal tersebut menunjukan adanya hubungan antara variable bebas dengan variabel terikat yang diteliti, sedangkan apabila p-value >0,005 maka secara statistik tidak didapatkan hubungan antara variable bebas dan terikat tersebut.

4.7 Alur Kerja Penelitian



Gambar 8. Alur Kerja Penelitian

4.8 Etika Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Riset Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti dan persetujuan dari Pihak RS X.

4.9 Penjadwalan Penelitian

Kegiatan	Waktu Dalam Bulan 2025-2026											
	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8
Pemilihan judul												
Penyusunan dan penyelesaian BAB I **(Pendahuluan)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB II (**Tinjauan Pustaka)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB III **(Kerangka konsep & definisi operasional)**												
Penyusunan dan penyelesaian BAB IV **(Metode)**												
Persiapan ujian												

DAFTAR PUSTAKA

1. WHO. 2025. [cited 2025 Nov 6]. Endometriosis. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/endometriosis
2. Velarde MC, Bucu MEM, Habana MAE. Endometriosis as a highly relevant yet neglected gynecologic condition in Asian women. Endocr Connect. 2023;12(11):1–9.
3. Mansur SA, Setiyorini N, Muniroh M, Trisetiyono Y. Characteristics Of Endometriosis Patients In Rsup Dr . Kariadi Semarang In 2018. Vol. 11, Jurnal Kedokteran Diponegoro. 2022.
4. SALSABILA GR. Hubungan usia menarche dan indeks massa tubuh (IMT) dengan kejadian endometriosis Di Rsup Dr. Mohammad Hoesin Palembang Periode 2018-2020. UNIVERSITAS SRIWIJAYA; 2021.
5. Lestari SPP, Annas JY, Juniastuti. Hubungan Usia Menarche Dengan Kejadian Endometriosis. Indones Midwifery Heal Sci J. 2019;3(1):30–6.
6. European Society of Human Reproduction and Embryology. 2022. 2022 [cited 1BC Nov 6]. Endometriosis : Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. Available from: https://www.eshre.eu/-/media/sitecore-files/Guidelines/Endometriosis/ESHRE-GUIDELINE-ENDOMETRIOSIS-2022_2.pdf
7. Arne Vanhie TD. Obstetrics and Gynaecology [Internet]. 6th ed. 2020. Oxford: Oxford University Press; 2020. Available from: https://doi.org/10.1093/med/9780198766360.003.0045%0A
8. Iskandar. ENDOMETRIOSIS Iskandar. J Kedokt dan Kesehat Malikussaleh. 2021;7(2):1–12.
9. Marani ML, Evangelista BC, Andres MP, Abrao MS. 2024. 2024. The Continuous Textbook of Women's Medicine Series – Gynecology.
10. Signorile PG, Viceconte R, Baldi A. New Insights in Pathogenesis of Endometriosis. Front Med. 2022;9(1):1–6.

11. Lamceva J, Uljanovs R, Strumfa I. The Main Theories on the Pathogenesis of Endometriosis. internatonal J Mol Sci. 2023;23(5):1–13.
12. Maruyama T, Yoshimura Y. Stem cell theory for the pathogenesis of endometriosis. Front Biosci. 2012;4(8):2754–2763.
13. Chen S, Liu Y, Zhong Z, Wei C, Liu Y, Zhu X. Peritoneal immune microenvironment of endometriosis: Role and therapeutic perspectives. Front Immunol. 2023;14(11):1–15.
14. Gruber TM, Mechsner S. Pathogenesis of Endometriosis: The Origin of Pain and Subfertility. Cells. 2021;10(13):1–14.
15. Bo C, Wang Y. Angiogenesis signaling in endometriosis: Molecules, diagnosis and treatment (Review). Mol Med Rep. 2024;29(3):1–43.
16. Approbato FCAMS, Rezende DF, Silva TM, Lima YAR, Benetti BB do C. Endometriosis III and IV as a risk factor for tubal obstruction in infertile women. JBRA Assist Reprod. 2019;23(4):333–5.
17. Gracia M, Guirior C de, Valdes-Bango M, Rius M, Ros C, Matas I, et al. Adenomyosis is an independent risk factor for complications in deep endometriosis laparoscopic surgery. Sci Rep. 2022;12(7):3–8.
18. McDonnell R, Gollow J, Nathan E, Doherty DKM, Wilkinson E, McElhinney B, et al. Endometriosis Quality of Life Cohort Study: Long-term Impact of Radical Laparoscopic Excision of Endometriosis. ynecol Minim Invasive Ther. 2025;14(1):57–65.
19. Kementerian Kesehatan RI Badan Penelitian dan pengembangan. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018. p. 1–100 Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar. Available from: http://www.depkes.go.id/resources/download/infoterkini/hasil-riskesdas-2018.pdf
20. Fadilal, R. N., Amareta, D. I., Febriyana A. Hubungan pengetahuan dan perilaku ibu tentang gizi seimbang dengan status gizi anak TK di Desa Yosowilangun Lor Kabupaten Lumajang. J Kesehat. 2019;5(1).

21. Rodiyah, Andayani, S. R. D. & ASS.). Pendidikan kesehatan untuk meningkatkan pengetahuan dan kesiapan menghadapi menarche pada siswa di sekolah dasar negeri pandanwangi jombang. J Pengabdi Masy. 2023;2(2):137–146.
22. Anggraini FD. Hubungan antara status gizi dengan usia menarche pada remaja siswi kelas 4, 5 Dan 6 Di Sdn Dawuhan Lor 01 Kecamatan Sukodono Lumajang. 2023.
23. Putri, F. R., & Wesiana W. Indeks massa tubuh berpengaruh terhadap usia menarche pada siswi kelas 5 Dan 6 Di Sdn 01 Wiyung Surabaya. J Heal Scieìnces. 2019;7(3).
24. Gultom, W., Hasanah, O., & Utami S. Faktor ibu dan faktor anak yang berhubungan dengan usia menarche pada anak sekolah dasar. J Ners Indones. 2020;10(2):182–93.
25. Feby PD. Hubungan status gizi dengan usia menarche pada remaja putri di SMP Negeri 13 Makassar. Nucleic Acids Res. 2019;6(1):1–7.
26. Usman F, Reza GS, Handayani E. *The relationship between age of menarche and body mass index (BMI) with endometriosis incidence at Dr. Mohammad Hoesin Palembang period 2018–2020*. Bioscientia Med. 2022;6(4):1586–91.
27. Lestari SPP, Annas JY, Juniastuti. Hubungan usia menarche dengan kejadian endometriosis. *Indonesian Midwifery and Health Sciences Journal*. 2019;3(1):30–36.
28. Yi KW, Shin JH, Park MS. *Association of body mass index with severity of endometriosis in Korean women*. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2009;105:39–42.
29. Allaire C, Bedaiwy MA, Yong PJ. Diagnosis and management of endometriosis. *Canadian Medical Association Journal*. 2023;195:E363–71. doi:10.1503/cmaj.220637.

30. Ashish A, Kusum K, Rai S, Singh R. *Endometriosis: a brief review: evaluation of crucial risk factors and current treatment regimes*. International Journal of Advances in Medicine. 2020 Dec;7(12):1896–1905.

31. Smolarz B, Szyłło K, Romanowicz H. Endometriosis: epidemiology, classification, pathogenesis, treatment and genetics (review of literature). *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(19):10554. doi:10.3390/ijms221910554.

32. Ashish A, Kusum K, Rai S, Singh R. Endometriosis: a brief review: evaluation of crucial risk factors and current treatment regimes. *International Journal of Advances in Medicine*. 2020;7(12):1896–1905. doi:10.18203/2349-3933.ijam20205053.

33. Bulun SE. Endometriosis. *The New England Journal of Medicine*. 2009;360(3):268–279. doi:10.1056/NEJMra0804690.

34. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: epidemiology, diagnosis and clinical management. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*. 2017;6:34–41. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5737931/

35. Garmendia JV, De Sanctis CV, Hajdúch M, De Sanctis JB. Endometriosis: an immunologist's perspective. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(11):5193. doi:10.3390/ijms26115193.

36. Herington JL, Bruner-Tran KL, Lucas JA, Osteen KG. Immune interactions in endometriosis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2011;7(5):611–626. doi:10.1586/eci.11.53.

37. Upson K. Environmental risk factors for endometriosis: a critical evaluation of studies and recommendations from the epidemiologic perspective. *Current Epidemiology Reports*. 2020;7(3):149–170. doi:10.1007/s40471-020-00236-3.

38. Petraglia F, Vannuccini S, Dolmans MM, Speciale AR, Bourdon M, Marcellin L, *et al.* The endocrine aspects of endometriosis. *European Journal of Endocrinology*. 2025;193:R17–R30. doi:10.1093/ejendo/lvaf192.

39. Zhang L, Wang Y, Li H, et al. Global burden of endometriosis: age patterns and prevalence trends. Frontiers in Endocrinology. 2025;16:1561673. doi:10.3389/fendo.2025.1561673.