HUBUNGAN USIA, JUMLAH PARITAS, DAN USIA M*ENARCHE* TERHADAP DERAJAT HISTOPATOLOGI KANKER OVARIUM DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDARLAMPUNG TAHUN 2015-2016

Skripsi

Oleh

RIAN PARSAORAN ANDREAS SIMAMORA

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDARLAMPUNG
2018

HUBUNGAN USIA, JUMLAH PARITAS, DAN USIA M*ENARCHE* TERHADAP DERAJAT HISTOPATOLOGI KANKER OVARIUM DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDARLAMPUNG TAHUN 2015-2016

Oleh
RIAN PARSAORAN ANDREAS SIMAMORA

Skripsi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SARJANA KEDOKTERAN
Pada
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2018

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF AGE, PARITY, AND AGE AT MENARCHE TO THE GRADING OF OVARIAN CANCER HISTOPATHOLOGY AT RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDARLAMPUNG PERIOD 2015-2016

By

Rian Parsaoran Andreas Simamora

Background: Ovarian cancer is a genital cancer that can cause the most death in women. Incidence dan mortality of cancer ovarium in Indonesia is the most after cervical and corpus uteri cancer. The aim of this research is to know the correlation od age, parity, and age at menarche to histopathology grading of ovarian cancer in RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandarlampung.
Methods: This research was conducted from October to November 2017 at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandarlampung, using analytic observational method and cross sectional research design. The sampel in this study consisted of 40 respondents which was determined using consecutive sampling technique. The research instrument was conducted using medical records data.
Result: The results showed that there was a relationship between age at menarche to histopathology grading. P- value for age at menarche is 0,012 ($p<0,05$). Meanwhile, there is no relationship between age and parity to histopathology grading with the value for age is 0,341 ($p<0,05$) and 0,697 ($p<0,05$) for parity.
Conclusion: There is a relationship between age to histopathology grading, but there is no relationship between age and parity to histopathology grading of ovarian cancer.
Keywords: age, parity, age at menarche, histopathology grading

ABSTRAK

HUBUNGAN USIA, JUMLAH PARITAS, DAN USIA *MENARCHE* TERHADAP DERAJAT HISTOPATOLOGI KANKER OVARIUM DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDARLAMPUNG TAHUN 2015-2016

Oleh

Rian Parsaoran Andreas Simamora

Latar belakang : Kanker ovarium merupakan kanker alat genital yang dapat menyebabkan kematian terbanyak pada wanita. Insidensi dan mortalitas kanker ovarium di Indonesia merupakan yang terbanyak setelah kanker serviks dan kanker korpus uteri. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan usia, jumlah paritas, dan usia *menarche* terhadap derajat histopatologi kanker ovarium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandarlampung.
Metode Penelitian : Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober sampai November tahun 2017 di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandarlampung dengan menggunakan metode observasional analitik dan desain penelitian cross sectional. Sampel dalam penelitian ini teridiri dari 40 responden penelitian yang ditentukan dengan menggunakan metode *consecutive sampling*. Instrumen penelitian dilakukan dengan menggunakan data rekam medis.
Hasil Penelitian : Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara usia *menarche* dengan derajat histopatologi. Nilai p untuk usia *menarche* terhadap derajat histopatologi adalah 0,012 ($p<0,05$). Sementara itu, tidak terdapat hubungan antara usia dan jumlah paritas terhadap derajat histopatologi kanker ovarium dengan nilai 0,341 ($p>0,05$) untuk usia dan 0,697 ($p>0,05$) untuk jumlah paritas.
Kesimpulan : Terdapat hubungan antara usia *menarche* terhadap derajat histopatologi kanker ovarium, tetapi tidak terdapat hubungan antara usia dan jumlah paritas terhadap derajat histopatologi kanker ovarium.
Kata kunci : usia, jumlah paritas, usia *menarche*, jumlah paritas, derajat histopatologi

Judul Skripsi	:	**HUBUNGAN USIA, JUMLAH PARITAS, DAN USIA *MENARCHE* TERHADAP DERAJAT HISTOPATOLOGI KANKER OVARIUM DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK BANDARLAMPUNG TAHUN 2015-2016**
Nama Mahasiswa	:	Rian Parsaoran Andreas Simamora
No. Pokok Mahasiswa	:	1418011184
Program Studi	:	Pendidikan Dokter
Fakultas	:	Kedokteran

MENYETUJUI

Komisi Pembimbing

dr. Rizki Hanriko, S.Ked., Sp.PA	**dr. Ratna Dewi Puspita Sari, S.Ked., Sp.OG**
NIP 19790701 200812 1 003	NIP 19800415 201404 2 001

MENGETAHUI

Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA

NIP 19701208 200112 1 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

   Ketua : **dr. Rizki Hanriko, S.Ked., Sp.PA**

   Sekretaris : **dr. Ratna Dewi Puspita Sari, S.Ked., Sp.OG**

   Penguji
   Bukan Pembimbing : **Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA**

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA
NIP 19701208 200112 1 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **26 Januari 2018**

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama	: Rian Parsaoran Andreas Simamora
Nomor Pokok Mahasiswa	: 1418011184
Tempat Tanggal Lahir	: Bandung, 6 Desember 1994
Alamat	: Jl. Cengkeh No.14/49, Bandarlampung

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi dengan judul "Hubungan Usia, Jumlah Paritas, dan Usia *Menarche* Terhadap Derajat Histopatologi Kanker Ovarium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandarlampung Tahun 2015-2016" adalah benar hasil karya penulis, bukan menjiplak hasil karya orang lain. Jika di kemudian hari ternyata ada hal yang melanggar dari ketentuan akademik universitas maka saya akan bersedia bertanggung jawab dan diberi sanksi sesuai dengan peraturan yang berlaku.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya atas perhatiannya saya mengucapkan terima kasih.

Bandarlampung, 15 Januari 2018

Penulis,

METERAI TEMPEL
TGL. 20
31314AEF762520942
6000
ENAM RIBU RUPIAH

Rian Parsaoran Andreas Simamora

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Bandung pada tanggal 6 Desember 1994, anak ketiga dari tiga bersaudara yang dilahirkan dari pasangan Bapak dr. Edison Simamora dan Ibu Pdt. Herbi Sihite, S. Th.

Jenjang pendidikan penulis diawali dari Taman Kanak-kanak (TK) Theresia Cimahi, SD St. Yusuf Cimahi pada tahun 2001, Sekolah Menengah Pertama (SMP) di SMP St. Mikael Cimahi pada tahun 2007, dan Sekolah Menengah Atas (SMA) di SMA St. Maria 3 Cimahi pada tahun 2010.

Pada tahun 2014, penulis terdaftar sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Selama masa studi penulis juga aktif di lembaga kemahasiswaan fakultas diantaranya, yaitu Badan Eksekutif Mahasiswa (BEM) sebagai staf ahli Pengabdian Masyarakat (Pengmas) pada tahun 2015-2016, sebagai kepala dinas Pengabdian Masyarakat (kadin Pengmas) pada tahun 2016-2017, anggota Paduan Suara FK Unila pada tahun 2015-2016, UFO Futsal, dan PERMAKOMEDIS FK Unila.

Kupersembahkan untuk keluarga
dan orang-orang terkasih
yang telah memberi arti di dalam hidupku.

Tuhan akan mengangkat engkau menjadi kepala dan
bukan menjadi ekor, engkau akan tetap naik dan bukan turun,
apabila engkau mendengarkan perintah Tuhan, Allahmu,
yang kusampaikan pada hari ini kau lakukan dengan setia.
(Ulangan 28:13)

SANWACANA

Puji syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan segala kasih, karunia, dan penyertaan-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.

Skripsi dengan judul "*Hubungan Usia, Jumlah Paritas, dan Usia Menarche Terhadap Derajat Histopatologi Kanker Ovarium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandarlampung Tahun 2015-2016"* ini, merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran Universitas Lampung.

Dalam kesempatan ini, izinkan penulis mengucapakan terima kasih kepada :

1. Bapak Prof. Dr. Ir. Hasriadi Mat Akin, M.P., selaku rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan selaku pembahas atas kesediaannya dalam memberikan koreksi, kritik, saran, nasihat, motivasi, dan bantuannya untuk perbaikan penulisan skripsi yang dilakukan oleh penulis;
3. dr. Rizki Hanriko, S. Ked., Sp., PA selaku pembimbing satu atas kesediaannya dalam meluangkan waktu disela-sela kesibukannya untuk memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran, nasihat, motivasi, dan bantuannya bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;

4. dr. Ratna Dewi Puspita Sari, S.Ked., Sp. OG., selaku pembimbing dua atas kesediaannya dalam meluangkan waktu disela-sela kesibukannya untuk memberikan bimbingan, ilmu, kritik, saran, nasihat, motivasi, dan bantuannya bagi penulis untuk menyelesaikan skripsi ini;
5. Ayah dan Ibu saya, yang selalu memberikan dukungan, bantuan, doa, semangat, dan motivasi bagi penulis selama menjadi Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
6. Kakak dan abang penulis, dr. Melly Dina Mercelina dan Nandy Bill Morris S. Ked., yang selalu memberikan dukungan, bantuan, doa, dan motivasi bagi penulis sehingga penulis tetap kuat dan terbantu menjalani kehidupan sebagai mahasiswa FK UNILA;
7. dr. Aditya W, dr. Rekha N. I., dan dr. Roro Rukmini Windi Perdani S.Ked., M.Kes., Sp. A selaku pembimbing akademik dari semester satu hingga semester tujuh, atas kesediaannya memberikan bimbingan, nasihat, dan motivasinya selama ini dalam bidang akademik penulis;
8. Seluruh staff dosen FK UNILA, yang telah bersedia memberikan ilmu, pembekalan, motivasi, dan bantuan dalam segala hal yang telah penulis rasakan untuk mewujudkan cita-cita yang dimiliki penulis;
9. Seluruh staff civitas akademika FK UNILA, yang telah memberikan bantuan bagi penulis selama menjadi mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
10. Seluruh staf DIKLAT, Rekam Medik, Ruang Delima, dan Patologi Anatomi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandarlampung, terima kasih atas bantuan, izin dan kesabarannya dalam penelitian yang dilakukan oleh penulis;

11. Kawan-kawan CRAN14L (Mahasiswa Angkatan 2014). Terimakasih atas doa, motivasi, dan bantuannya selama ini. Semoga CRAN14L selalu kompak, santun, dan dapat menjadi kebanggaan bagi orang tua, almamater, bangsa, dan negara;
12. Kawan-kawan AP, BPK J5, dan Cengkeh yang selalu bersama-sama dalam keseharian di Lampung ini;
13. Kawan-kawan seperjuangan PERMAKOMEDIS yang selalu bersama-sama berjuang untuk meraih cita-cita bersama;
14. Pengmas 14 (Ade, Ayu, Nisrina, Sekar, Theo, Dicky, Juju) dan para Bopung yang selalu mengisi kekosongan waktu dengan kebersamaan untuk melakukan pekerjaan mulia bagi orang lain;
15. Semua yang terlibat dalam pembuatan skripsi yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari jika masih banyak kekurangan dalam pembuatan skripsi ini. Namun, penulis berharap skripsi yang jauh dari kata sempurna, tetapi dikerjakan dengan penuh semangat ini, dapat bermanfaat untuk kita semua khususnya bagi penulis.

Bandarlampung, 26 Januari 2018

Penulis,

Rian Parsaoran Andreas Simamora

DAFTAR ISI

Halaman

DAFTAR ISI ..... **iv**

DAFTAR TABEL ..... **vi**

DAFTAR GAMBAR ..... **vii**

BAB I PENDAHULUAN **1**
1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Masalah 6
1.3 Tujuan Penelitian 6
1.3.1 Tujuan Umum 6
1.3.2 Tujuan Khusus 6
1.4 Manfaat Penelitian 7
1.4.1 Bagi Keilmuan 7
1.4.2 Bagi Peneliti 7
1.4.3 Bagi Instansi Kesehatan 7
1.4.4 Bagi Masyarakat 8

BAB II TINJAUAN PUSTAKA **9**
2.1 Ovarium 9
2.1.1 Anatomi Ovarium 9
2.1.2 Histologi Ovarium 11
2.1.3 Fisiologi Ovarium 12
2.2 Kanker Ovarium 13
2.2.1 Definisi Kanker Ovarium 13
2.2.2 Epidemiologi Kanker Ovarium 13
2.2.3 Etiologi dan Faktor Risiko Kanker Ovarium 14
2.2.4 Patogenesis Kanker Ovarium 20
2.2.5 Manifestasi Klinis Kanker Ovarium 21
2.2.6 Diagnosis Kanker Ovarium 21
2.2.7 Stadium Kanker Ovarium 24
2.2.8 Klasifikasi Kanker Ovarium 25
2.2.9 Derajat Diferensiasi Kanker Ovarium 28
2.2.10 Penatalaksanaan Kanker Ovarium 28
2.3 Kerangka Teori 29

2.4 Kerangka Konsep 30
2.5 Hipotesis 30

BAB III METODE PENELITIAN 31
3.1 Rancangan Penelitian 31
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian 31
3.3 Populasi Penelitian 31
3.4 Sampel Penelitian 32
3.5 Kriteria Inklusi 33
3.6 Kriteria Eksklusi 34
3.7 Identifikasi Variabel 34
3.7.1 Variabel Bebas 34
3.7.2 Variabel Terikat 34
3.8 Definisi Operasional 35
3.9 Prosedur Penelitian 36
3.10 Rencana Pengolahan Data 37
3.10.1 Pengumpulan Data 37
3.10.2 Pengolahan Data 37
3.11 Analisis Data 38
3.11.1 Analisis Univariat 38
3.11.2 Analisis Bivariat 38
3.12 Etika Penelitian 39

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN 40
4.1 Gambaran Umum Penelitian 40
4.2 Hasil Penelitian 40
4.2.1 Analisis Univariat 40
4.2.2 Analisis Bivariat 45
4.3 Pembahasan 49
4.3.1 Analisis Univariat 49
4.3.2 Analisis Bivariat 51

BAB V KESIMPULAN 55
4.1 Kesimpulan 55
4.2 Keterbatasan Penelitian 55
4.3 Saran 56

DAFTAR PUSTAKA 57

DAFTAR TABEL

Tabel Halaman
1. Stadium Kanker Ovarium 24
2. Derajat Diferensiasi Kanker Ovarium 28
3. Definisi Operasional 35
4. Distribusi Usia Penderita Kanker Ovarium Berdasarkan DEPKES 41
5. Distribusi Usia Penderita Kanker Ovarium 41
6. Distribusi Jumlah Paritas Penderita Kanker Ovarium 42
7. Distribusi Jumlah Paritas Kanker Ovarium 43
8. Distribusi Usia *Menarche* Penderita Kanker Ovarium 43
9. Distribusi Jenis Histopatologi Kanker Ovarium 44
10. Distribusi Derajat Histopatologi Kanker Ovarium 45
11. Hubungan Usia Terhadap Derajat Histopatologi 45
12. Hubungan Jumlah Paritas Terhadap Derajat Histopatologi 47
13. Hubungan Usia *Menarche* Terhadap Derajat histopatologi 48

DAFTAR GAMBAR

Gambar Halaman
1. Anatomi Ovarium..... 10
2. Histologi Ovarium..... 11
3. Fisiologi Ovarium 12
4. Kanker Ovarium tipe Epitelial 27
5.Diagram Kerangka Teori..... 29
6. Diagram Kerangka Konsep 30
7. Proses Penelitian 36

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan suatu pertumbuhan sel abnormal yang dapat menyerang organ-organ tubuh. Penyakit kanker merupakan kasus terbanyak kedua yang dapat menyebabkan kematian secara global, yakni 8,8 juta kematian pada tahun 2015 (WHO, 2017). Menurut WHO, kanker merupakan salah satu dari empat jenis Penyakit Tidak Menular (PTM) utama. Selain kanker terdapat penyakit kardiovaskular (penyakit jantung koroner dan stroke), penyakit pernapasan kronis (asma dan penyakit paru obstruksi kronis), dan diabetes (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2013).

Kanker ovarium merupakan kanker alat genital perempuan yang dapat menyebabkan kematian tertinggi. Pada diagnosis penyakit kanker ovarium di USA, jumlah kasus baru didapatkan sekitar 22.220 kasus setiap tahunnya dan sekitar 16.210 kematian akibat penyakit ini.Terdapat 6% kanker ovarium dari total kanker pada perempuan dan terdapat 1 dari 68 perempuan yang menderita kanker ovarium (Prawirohardjo & Kampono, 2013).

Tingkat insidensi dan kematian kanker ovarium menempati urutan ketujuh terbanyak pada wanita di dunia dan merupakan kanker alat genital ketiga setelah kanker serviks dan kanker korpus uteri. Berdasarkan data yang dikumpulkan sampai tahun 2012, insidensi kanker ovarium mencapai 238.719 (3,6%) dan jumlah kematian akibat kanker ovarium mencapai 151.917 (4,3%) di dunia. Di Indonesia, terdapat 10.238 (6,4%) insiden kanker ovarium dan angka kematian akibat penyakit ini mencapai 7.075 (7,7%) (GLOBOCAN, 2012).

Pada pasien kanker ovarium, banyak kasus kanker yang ditemukan sudah pada stadium lanjut. Hal ini disebabkan karena kanker tidak menunjukkan tanda dan gejala penyakit yang khas. Angka kejadian penyakit ini banyak ditemukan pada usia di atas 40 tahun dengan makin meningkatnya usia maka makin tinggi pula kasus yang ditemukan. Pada usia 40-44 tahun sekitar 15-16 per 100.000 orang dan usia 70-74 tahun sekitar 57 per 100.000 ditemukan pasien dengan kanker ovarium. Sementara usia median saat diagnosis adalah usia 63 tahun (Prawirohardjo, 2010). Berdasarkan penelitian tentang hubungan usia terhadap kanker ovarium yang dilakukan oleh Nurlailiyani di RSUD Moewardi pada tahun 2011-2012 didapatkan hubungan antara usia dengan kanker ovarium. Terdapat angka kejadian dari total 82 pasien kanker ovarium, yaitu pada usia di bawah 20 tahun sebesar 1,2%, usia 20-34 tahun 12,2%, usia 35-50 tahun 37,8%, dan kelompok usia di atas 50 tahun sebesar 48,8% (Nurlailiyani, 2013).

Jumlah kelahiran hidup (paritas) diduga memiliki pengaruh terhadap penurunan risiko kanker ovarium. Beberapa penelitian menunjukkan kelahiran pertama dapat menurunkan risiko kanker ovarium dibandingkan kelahiran berikutnya, tetapi penelitian lain memperlihatkan efek perlindungan terhadap kanker ovarium justru meningkat apabila telah terdapat kelahiran kedua (Sung *et al*., 2016). Wanita yang memiliki anak memiliki faktor risiko 29% lebih rendah bila dibandingkan dengan wanita nulipara dan semakin meningkat setiap kehamilan selanjutnya (Tsilidis *et al*.,2011). Studi populasi yang dilakukan di Denmark terhadap 885 wanita yang didiagnosis *ovarian Serous Borderline Tumor* (SBT) sejak tahun 1992-2002 memperlihatkan hubungan yang kuat antara paritas dan risiko perkembangan *SBT* (Rasmussen *et al*., 2017).

Kelebihan berat badan atau obesitas dapat meningkatkan masalah terhadap perkembangan endometrium dan kanker payudara pasca menopause. Akan tetapi, hubungannya dengan kanker ovarium masih belum jelas. Pada analisis studi kohort Indeks Massa Tubuh (IMT) memiliki hubungan dengan pasien kanker ovarium pra-menopause saja. Selain itu analisis yang dilakukan terhadap dua kelompok besar mengkonfirmasi adanya peningkatan sedang terhadap risiko kanker ovarium (Kang *et al*, 2010; Nagle *et al*, 2015). Terjadi peningkatan risiko kematian 3% tiap peningkatan 5 kg/m² pada wanita dengan IMT di atas 18,5 kg/m² (Nagle *et al*, 2015).

Wanita yang pernah menggunakan kontrasepsi oral memiliki faktor risiko yang lebih rendah dibandingkan dengan wanita yang tidak menggunakannya. Durasi penggunaan kontrasepsi oral yang lama berhubungan terhadap penurunan faktor risiko kanker ovarium. Penggunaan kontrasepsi oral lebih dari 10 tahun memiliki 45% faktor risiko yang lebih rendah jika dibandingkan dengan penggunaan kurang dari 1 tahun (Tsilidis *et al*., 2011). Penggunaan kombinasi pil kontrasepsi oral telah mencegah 1.340 kanker (1.032 endometrial dan 308 ovarium) di Australia pada tahun 2010 (Jordan *et al*., 2015).

Kondisi wanita yang infertil pun telah diketahui dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker ovarium. Penggunaan obat-obat fertilitas sudah banyak digunakan untuk mengatasi hal ini. Akan tetapi, penggunaan obat-obat itu diduga justru meningkatkan faktor risiko kanker tersebut (Tomao *et al*., 2014). Obat-obat fertilitas dapat mempercepat maturasi folikel dan proses ovulasi sehingga menaikkan tingkat gonadotropin. *Clomiphene citrate*merupakan reseptor modulator selektif estrogen yang hampir sama dengan *tamoxifen* yang digunakan untuk mengobati infertilitas (Diergaarde & Kurta, 2008).

Faktor lain yang dapat meningkatkan risiko terjadiya kanker ovarium adalah usia *menarche* yang dini. Pada penelitian tingkat insidensi kanker ovarium di RSUP Haji Adam Malik pada tahun 2008-2011 didapatkan angka yang

tinggi pada kelompok usia *menarche* 12-14 tahun, yaitu 176 orang dengan persentase 52,2% (Johari & Siregar 2011).

Selain peningkatan usia dan yang telah disebutkan diatas, terdapat faktor-faktor lain yang mempengaruhi angka kejadian kanker ovarium. Berbagai macam faktor risiko itu diantaranya, usia menikah, faktor keturunan, penggunaan terapi hormon pengganti, dan ligasi tuba. Faktor-faktor tersebut menunjukkan adanya pengaruh terhadap peningkatan jumlah pasien kanker ovarium di Eropa (Li *et al*., 2015).

Pada penelitian yang dilakukan terhadap penderita kanker ovarium yang memiliki faktor risiko didapatkan tipe kanker ovarium adenokarsinoma jenis serosum. Tipe histopatologi ini banyak ditemukan sesuai dengan faktor risiko yang dimiliki oleh penderita. Berdasarkan faktor risiko usia, usia *menarche*, indeks massa tubuh, jumlah paritas didapatkan angka kejadian tumor ganas ovarium meningkat (Arania & Windarti, 2015; Yanti & Apri, 2016)

Jumlah penderita berdasarkan penelitian karakteristik pasien kanker ovarium di Rumah Sakit Abdul Moeloek periode tahun 2009-2013 terdapat 24 orang dengan kasus terbanyak pada wanita usia 31-40 tahun (Arania & Windarti, 2015).

Berdasarkan latar belakang diatas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai "Hubungan Usia, Jumlah Paritas, dan Usia *Menarche* terhadap Derajat Histopatologi Kanker Ovarium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Tahun 2015-2016".

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, rumusan masalah yang diambil adalah apakah terdapat hubungan faktor risiko (usia, jumlah paritas, dan usia *menarche*) dengan derajat histopatologi kanker ovarium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan faktor risiko (usia, jumlah paritas, dan usia *menarche*) dengan derajat histopatologi kanker ovarium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandarlampung tahun 2015-2016.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui prevalensi penderita kanker ovarium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek menurut derajat histopatologi.
2. Mengetahui hubungan usia dengan derajat histopatologi kanker ovarium.

3. Mengetahui hubungan jumlah paritas dengan derajat histopatologi kanker ovarium.
4. Mengetahui hubungan usia *menarche* dengan derajat histopatologi kanker ovarium.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Keilmuan

Hasil penelitian ini dapat memberi sumbangan data epidemiologi khususnya mengenai penyakit kanker ovarium di Bandarlampung.

1.4.2 Bagi Peneliti

Penelitian ini dapat menambah wawasan dan pengetahuan penulis serta menerapkan ilmu yang telah didapat oleh peneliti.

1.4.3 Bagi Instansi Kesehatan

Penelitian ini dapat menjadi data masukan dan sumbangan pemikiran dalam mendiagnosis kanker ovarium dengan mempertimbangkan faktor risiko yang ada sehingga dapat menurunkan angka kejadian kanker ovarium.

1.4.4 Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan pengetahuan bagi masyarakat supaya masyarakat dapat melakukan pencegahan dini apabila terjadi gejala-gejala yang mengarah kepada penyakit kanker khususnya kanker ovarium.

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ovarium

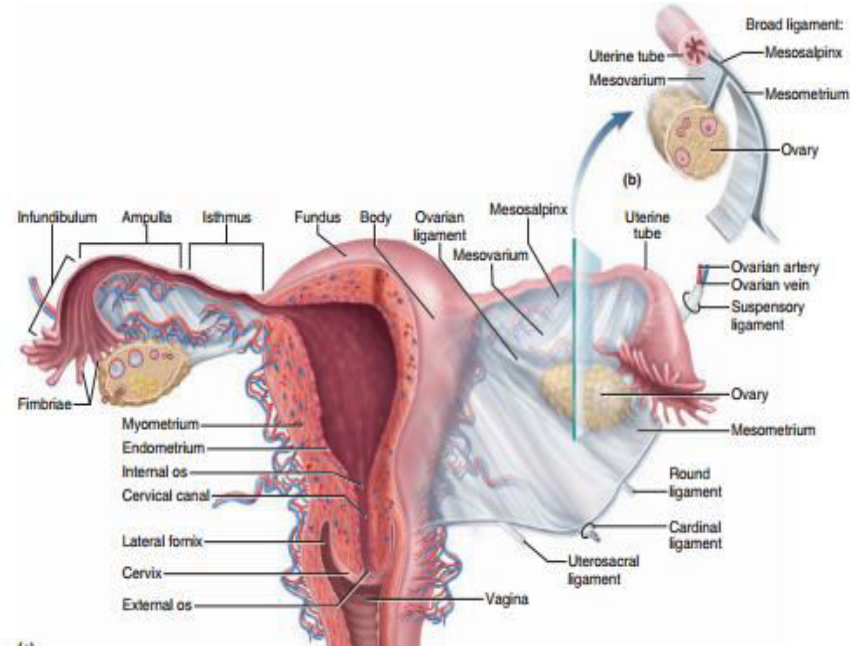
2.1.1 Anatomi Ovarium

Ovarium merupakan organ berbentuk seperti buah badam (*almond)* dengan ukuran sekitar 4 cm dan melekat pada uterus melalui ligamen ligamen ovarii yang berjalan di dalam mesovarium. Ovarium memiliki 2 hubungan, ligamen infundibulopelvikum (ligamentum suspensorium ovari) yang berjalan melewati pembuluh-pembuluh darah ovarium dan limfatik dari dinding pelvis dan ligamentum ovarii yang melalui kornu uterus (Ellis, 2006).

Vaskularisasi ovarium didapat dari aorta abdominalis yang turun sepanjang dinding abdomen posterior .Arteri kemudian menyilang di pembuluh darah arteri iliaca eksterna dan masuk ke ligamentum suspensorium. Cabang *ascendens* arteri uterina yang merupakan cabang dari arteri iliaca interna berjalan sepanjang uterus lateral menuju daerah medial ovarium dan tuba. Arteri ovarica dan arteri uterina ascendens kemudian merupakan cabang perdarahan terakhir dan kemudian beranatomosis satu sama lainnya yang memberikan

sirkulasi kolateral dari sumber abdominal dan pelvis ke kedua struktur (Moore & Dalley, 2013).

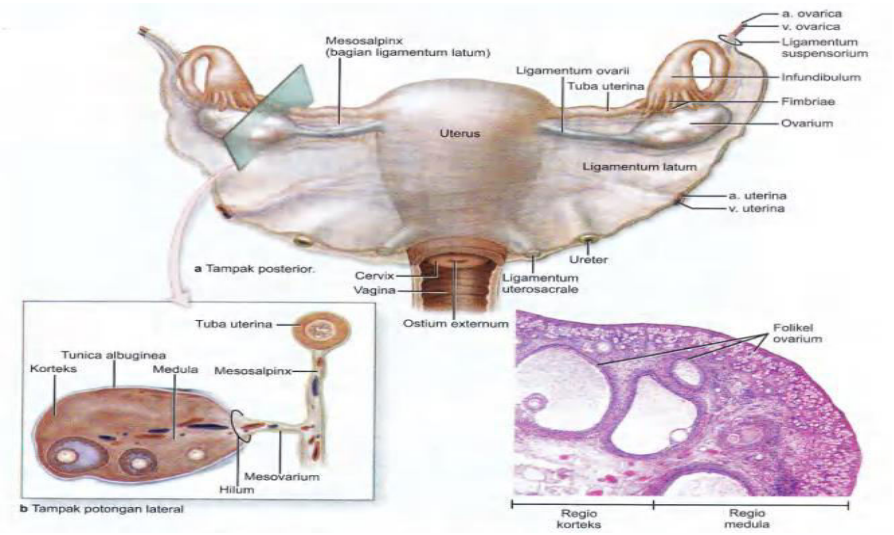
Inervasi ovarium berasal dari pleksus ovaricus dan sebagian dari pleksus uterinus (pelvikus). Ovarium dan tuba uterina terletak intraperitoneal, sehingga berada di atas garis nyeri pelvis. Oleh karena itu, serat nyeri aferen visceral naik secara retrogard dengan serat simpatis desendens pleksus ovaricus dan nervus splanchnicus lumbalis ke badan sel pada ganglia sensorik spinalis T11-L11. Serat refleks aferen visceral mengikuti serat parasimpatis secara retrogard melalui pleksus hypogastricus inferior dan uterinus (pelvikus) dan nervus splanchnicus pelvicus ke badan sel pada ganglia sensorik spinalis S2-S4 (Moore & Dalley, 2013).



Gambar 1. Anatomi Ovarium (Saladin, 2008)

2.1.2 Histologi Ovarium

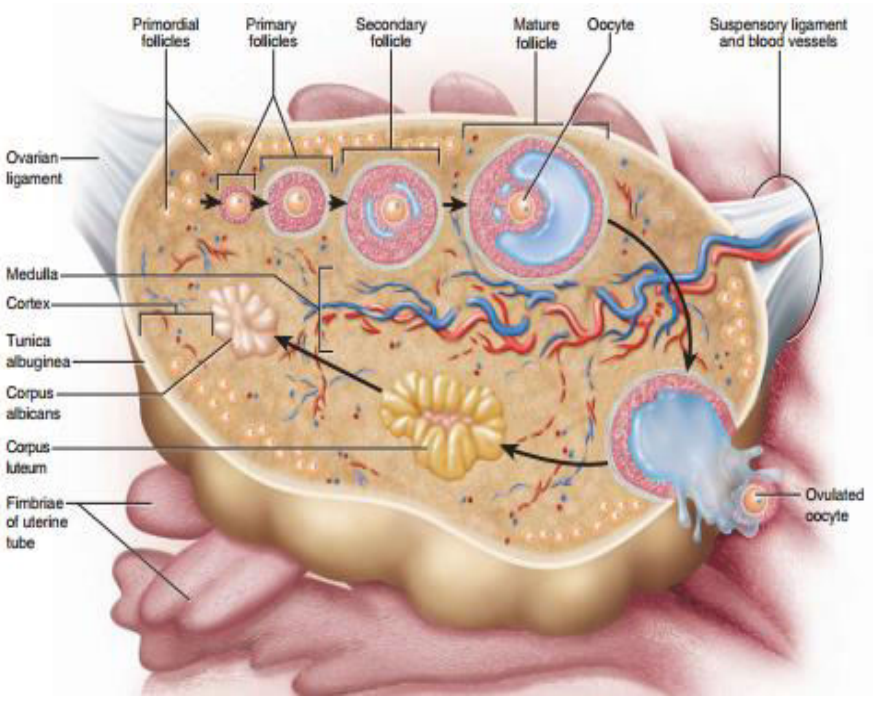
Ovarium melekat pada ligamentum latum uteri melalui mesovarium (lipatan peritoneum) dan bagian lainnya melalui ligamentum ovarii propium (dinding uterus). Permukaan ovarium dilapisi oleh satu lapisan sel, yaitu epitel germinal dan dibawahnya terdapat jaringan ikat tunika albuginea. Lapisan berikutnya terdapat korteks yang cukup tebal dan medulla yang banyak terdapat pembuluh darah. Korteks dan medulla tidak memiliki batas yang jelas dan kedua bagian ini tampak menyatu. Ovarium memiliki korpus luteum yang berasal dari folikel yang mengalami ovulasi dan korpus albikans saat korpus luteum berdegenerasi. Dalam tahap perkembangan (primordial, primer, sekunder, dan matur), folikel ovarium mengalami proses degenerasi yang disebut atresia dan sel degeneratif atretik ini kemudian akan dimakan oleh makrofag. Atresia folikel terjadi sebelum lahir dan akan berlanjut ketika seorang wanita memasuki masa subur (diFiore, 2010).



Gambar 2. Histologi Ovarium (diFiore, 2010)

2.1.3 Fisiologi Ovarium

Ovarium mempunyai dua fungsi utama sebagai organ penghasil ovum dan mengeluarkan hormon seks wanita, estrogen dan progesteron. Hormon estrogen dan progesteron berperan untuk mendorong fertilisasi ovum dan mempersiapkan sistem reproduksi wanita untuk kehamilan. Estrogen berperan untuk pematangan dan pemeliharaan sistem reproduksi wanita dan membentuk karakteristik sekunder wanita. Sementara progesteron berperan dalam mempersiapkan lingkungan yang sesuai untuk memelihara embrio dan kemudian janin serta berperan dalam kemampuan payudara untuk menghasilkan susu (Sherwood, 2013).



Gambar 3. Fisiologi Ovarium (Saladin, 2008)

2.2 Kanker Ovarium

2.2.1 Definisi Kanker Ovarium

Kanker ovarium merupakan penyakit heterogen yang dapat dibedakan menjadi tiga tipe utama, yaitu *sex cord stromal tumors, germ cell tumor, dan epithelial ovarian cancer (EOC*). Mayoritas kanker ovarium yang sering ditemukan adalah tipe EOC dan memiliki beberapa subtipe, antara lain: *mucinous, clear cell, endometroid, low-grade serous*, dan *high-grade serous carcinoma* (HGSC). Subtipe HGSC merupakan jenis kanker epitel yang paling banyak dan juga paling agresif. Hal ini karena banyak wanita didiagnosis telah memasuki stadium lanjut (stadium III atau IV) dengan nilai 5 tahun ketahanan hidup *(5 years survival rate)* antara 20-40% (George *et al.,* 2016).

2.2.2 Epidemiologi Kanker Ovarium

Kanker ovarium epitel merupakan kanker kelima yang sering menyerang wanita dan merupakan kanker ginekologik penyebab kematian tertinggi di Inggris. Tiap tahun lebih dari 6.500 wanita didiagnosis menderita kanker ovarium dan sekitar 4.400 meninggal akibat penyakit ini. Insidensi di Inggris 20 tahun terakhir menunjukkan kanker ovarium berada pada status yang wajar dengan penurunan mortalitas 20% sejak tahun. Akan tetapi harapan hidup wanita dengan kanker ovarium masih lemah dengan nilai 5 tahun ketahanan hidup tidak mencapai 45% (Doufekas & Olaitan, 2014).

Tingkat insidensi dan kematian kanker ovarium menempati urutan ketujuh terbanyak pada wanita di dunia dan merupakan kanker alat genital ketiga setelah kanker serviks dan kanker korpus uteri. Berdasarkan data yang dikumpulkan sampai tahun 2012, insidensi kanker ovarium mencapai 238.719 (3,6%) dan jumlah kematian akibat kanker ovarium mencapai 151.917 (4,3%) di dunia. Di Indonesia, terdapat 10.238 (6,4%) insiden kanker ovarium dan angka kematian akibat penyakit ini mencapai 7.075 (7,7%) (GLOBOCAN, 2012).

2.2.3 Etiologi dan Faktor Risiko Kanker Ovarium

Pada hipotesis *incessant ovulation* yang diperkenalkan oleh Fathalla, menyebutkan bahwa siklus ovulasi yang terjadi terus-menerus selama masa produktif pada wanita meningkatkan faktor risiko terjadinya *High-Grade Serous Carcinoma* (HGSC). Dia menunjukkan bahwa akibat ovulasi yang terjadi terus-menerus akan meningkatkan terjadinya inflamasi melalui sekresi sitokin, kemokin, bradikinin, dan hormon. Hal ini dapat mempengaruhi kerusakan DNA melalui tekanan oksidatif pada *cortical inclusion cysts* (CIC) di ovarium (George *et al.,* 2016).

Selain hipotesis mengenai siklus ovulasi terus-menerus, terdapat teori lain yang mencoba menjelaskan mengenai etiologi kanker ovarium. Teori itu antara lain teori gonadotropin, teori androgen, dan

teori progesteron. Hipotesis gonadotropin didasarkan pada hasil yang didapatkan dari percobaan terhadap hewan rodentia yang telah terpapar zat karsinogenik. Pada percobaan ini didapatkan bahwa bila kadar hormon estrogen rendah di perifer maka kadar hormon gonadotropin akan meningkat. Peningkatan kadar hormon gonadotropin ternyata berhubungan dengan makin membesarnya tumor ovarium pada binatang tersebut. Hipotesis androgen didasarkan pada bukti bahwa pada epitel ovarium terdapat reseptor androgen. Epitel ovarium yang selalu terpapar oleh steroid dari ovarium itu sendiri dan dari kelenjar adrenal (androstenedion, dehidroepiandrosteron, dan testosteron) dapat menstimulasi pertumbuhan epitel ovarium normal dan sel-sel epitel kanker ovarium. Berbeda dengan efek dari androgen, pada hipostesis progesteron terdapat peranan protektif terhadap terjadinya kanker ovarium. Percobaan yang dilakukan terhadap ayam *Gallus domesticus* yang mengalami kanker ovarium terjadi penurunan insidensi kanker ovarium setelah pemberian pil kontrasepsi progesteron (Prawirohardjo, 2010).

Beberapa faktor risiko yang dapat mempengaruhi terjadinya kanker ovarium antara lain :

a. Usia

   Kanker ovarium jarang ditemukan pada wanita yang memiliki usia <40 tahun. Angka kejadian meningkat dengan makin

bertambahnya usia. Diperkirakan dari 15-16 per 100.000 orang pada usia 40-44 tahun meningkat menjadi 57 per 100.000 orang pada usia 70-74 tahun (Prawirohardjo, 2010).

Berdasarkan data *Survey Epidemiology End Result* periode tahun 2004-2008 sekitar 1,2% penderita tumor ovarium didiagnosis di bawah usia 20 tahun, meningkat menjadi 3,5% antara usia 20-34 tahun, 7,3 % antara 35-44 tahun, 19,1 % antara 45-54 tahun, dan mencapai 23,1% antara 55-64 tahun. Insidensi kemudian menurun menjadi 19,7% antara 65-74 tahun, 18,2% antara 75-84 tahun, dan 8% di ataas usia 85 tahun (Nurlailiyani, 2013).

b. Jumlah paritas

Jumlah kelahiran janin hidup di luar rahim menentukan penurunan risiko terjadinya kanker ovarium. Penurunan risiko kasus ovarium lebih tinggi setelah kelahiran pertama dibandingkan kelahiran berikutnya, akan tetapi penelitian lainnya menunjukkan terjadi perlindungan terhadap kanker ovarium setelah kelahiran kedua. Penelitian terhadap paritas dan pemberian Air Susu Ibu (ASI) dapat mencegah terjadinya *Ephitelial Ovarian Carcinoma* (EOC). Penurunan risiko EOC hampir sekitar 30% pada kelahiran pertama, meningkat kembali pada kelahiran kedua, dan sedikit meningkat pada kelahiran

ketiga (Sung *et al.,* 2016). Wanita yang memiliki anak memiliki faktor risiko 29% lebih rendah bila dibandingkan dengan wanita nulipara dan semakin angka penurunan risiko tersebut semakin meningkat setiap kehamilan selanjutnya (Tsilidis *et al.,* 2011).

c. Indeks Massa Tubuh (IMT)

Studi analisis multivariat terhadap wanita dengan kelebihan berat badan (IMT:25-29.9), obesitas (IMT:30-39,9), dan *morbidly obese* (IMT:>35) memiliki nilai kelangsungan hidup yang buruk bila dibandingkan dengan wanita dengan imt normal. Terdapat perbedaan yang signifikan antara kelompok *overweight* dengan *morbidly obese*. Terjadi peningkatan risiko kematian sebesar 3% pada peningkatan 5 unit IMT di atas 18,5 kg/m² (Nagle *et al*., 2015).

Secara keseluruhan, risiko *invasive serous cancer* tidak berhubungan dengan IMT. Walaupun demikian, tingkatan berdasarkan stadium tumor menunjukkan hubugan positif antara seluruh pengukuran IMT dan risiko *invasive serous cancer* stadium awal (G1), tetapi tidak terhadap tumor stadium lanjut (G2-G4) (Kang *et al.,* 2010).

d. Usia *Menarche*

Insidensi kanker ovarium pada penelitian di RSUP Haji Adam Malik pada tahun 2008-2011 didapatkan angka yang tinggi pada kelompok usia *menarche* 12-14 tahun, yaitu 176 orang dengan persentase 52,2% (Johari & Siregar 2011).

e. Kontrasepsi hormonal

Pil kontrasepsi oral memiliki hubungan terhadap penurunan faktor risiko kanker ovarium.Wanita yang pernah menggunakan kontrasepsi oral memiliki faktor risiko yang lebih rendah dibandingkan dengan wanita yang tidak menggunakannya Durasi penggunaan kontrasepsi oral yang lama juga berhubungan terhadap penurunan faktor risiko kanker ovarium. Penggunaan kontrasepsi oral lebih dari 10 tahun memiliki 45% faktor risiko yang lebih rendah jika dibandingkan dengan penggunaan kurang dari 1 tahun (Tsilidis *et al.,* 2011).

Analisis penelitian di Australia pada tahun 2010 menunjukkan penggunaan kombinasi pil kontrasepsi oral telah mencegah 1.340 kanker (1.032 endometrial dan 308 ovarium). Sebaliknya, penggunaan kombinasi pil kontrasepsi oral menyebabkan 157 kasus kanker (105 payudara dan 52 servikal) (Jordan *et al.,* 2015).

f. Obat fertilitas

Penetapan hubungan antara obat-obat fertilitas dengan risiko kanker ovarium sangatlah kompleks karena infertilitas saja sudah dapat meningkatkan risiko kanker. Wanita yang mengkonsumsi obat fertilitas menunjukkan risiko yang tinggi akibat kondisi infertil. Berdasarkan tiga studi meta-analisis besar, dua diantaranya tidak menunjukkan perbedaan risiko kanker ovarium antara wanita infetil yang diberikan terapi dengan wanita infertil yang tidak diberikan terapi (Tomao *et al*., 2014).

Obat-obat fertilitas mempercepat maturasi folikel dan proses ovulasi, sehingga menaikkan tingkat gonadotropin. Obat *Clomiphene citrate* merupakan reseptor modulator selektif estrogen yang hamper sama dengan *tamoxifen* yang digunakan untuk mengobati infertilitas. Akan tetapi, hasil terbaru dari studi kasus control di Amerika Serikat menunjukkan bukti bahwa obat-obat fertilitas tidak memiliki pengaruh signifikan terhadap risiko kanker ovarium (Diergaarde & Michelle L. Kurta, 2008).

g. Terapi hormon menopausal

Penggunaan terapi hormon menopausal meningkatkan insidensi dan kematian pada penderita kanker ovarium. Risiko meningkat wanita yang hanya menggunakan estrogen dalam waktu yang

lama (≥10 tahun) dibandingkan penggunaan jangka pendek (<10 tahun). Terapi dengan estrogen ditambah progestin berhubungan dengan peningkatan risiko kanker ovarium dibandingkan dengan wanita yang belum pernah menggunakan terapi hormone menopausal. Penggunaan jangka panjang (≥10 tahun) estrogen-progestin juga berhubungan dengan peningkatan faktor risiko. Penggunaan jangka pendek pun menunjukkan adanya hubungan tetapi tidak memberikan nilai yang signifikan (Trabert *et al*., 2012).

2.2.4 Patogenesis Kanker Ovarium

Patogenesis kanker ovarium belum diketahui secara jelas, tetapi sudah terdapat beberapa teori yang menunjukkan proses terjadinya kanker ini. Setelah melewati siklus ovulasi, epitel permukaan ovarium banyak mengalami kerusakan dan perbaikan. Proliferasi sel-sel epitel semakin besar, sehingga meningkatkan kemungkinan terjadi mutasi secara tiba-tiba. Selama proses ovulasi, sel dapat terperangkap pada jaringan ikat yang mengelilingi ovarium dan kemudian membentuk kista. Jika hal ini terjadi maka sel epitel dapat membentuk lingkungan mikro pro-inflamasi yang menyebabkan peningkatan kerusakan DNA dan risiko terjadinya kanker. Banyak kejadian kanker ovarium terjadi tanpa diketahui sebelumnya, meskipun 5-10% kasus berkembang akibat predisposisi genetic. Akhir-akhir ini, disfungsi gen BRCA1 dan BRCA2 diketahui dapat

menyebabkan karsinoma stadium lanjut (World America Cancer Institute, 2014).

2.2.5 Manifestasi Klinis Kanker Ovarium

Pasien yang menderita kanker ovarium biasanya tidak merasa ada keluhan (95%) dan keluhan yang timbul pun tidak spesifik seperti perut terasa membesar, dispareunia, berat badan meningkat akibat adanya massa atau asites. Tanda paling penting adanya kanker ovarium adalah ditemukannya massa tumor di pelvis. Keganasan perlu dicurigai apabila terdapat massa tumor yang padat, ireguler, dan terfiksir ke dinding panggul. Keganasan dapat dipastikan apabila terdapat massa disertai asites di bagian atas abdomen. Menurut Piver, kista ovarium berdiameter >5 cm harus mendapat perhatian khusus karena pada 95% kasus kanker ovarium tumornya berukuran >5 cm (Prawirohardjo, 2010).

2.2.6 Diagnosis Kanker Ovarium

Diagnosis kanker ovarium dilakukan pertama kali dengan anamnesa dan pemeriksaan fisik ginekologi meliputi pemeriksaan pelvik dan rektal (Nurlailiyani, 2013). Diagnosis pasti dilakukan dengan tindakan laparotomi eksplorasi. Pemeriksaan pembantu yang dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis antara lain :

a. Laparoskopi

Pemeriksaan ini berguna untuk mengetahui letak kanker di ovarium atau tidak. Selain itu untuk mengetahui sifat-sifat tumor tersebut (Nurlailiyani, 2013)

b. Ultrasonografi (USG)

Pemakaian USG transvaginal dapat meningkatkan diagnosis karena mampu untuk menunjukkan morfologi tumor ovarium secara tegas baik tumor kistik maupun tumor padat. Morfologi tumor ovarium yang diperiksa terdiri dari tiga kategori, yaitu volume tumor, struktur dinding tumor, dan struktur septum tumor. Penggunaan USG transvaginal color Doppler dapat membedakan antara tumor jinak dengan tumor ganas. Analisis gelombang suara Doppler (*resistance index* atau RI, *pulsality index* atau PI, dan *velocity*) dapat menunjukkan keganasan apabila RI <0,4 (Prawirohardjo, 2010).

c. Pemeriksaan *Tumor Markers*

Pemeriksaan penanda tumor CA 125 (*Cancer Antigen* 125) dilakukan dengan memeriksa antigen yang dihasilkan oleh epitel coelom dan epitel amnion. Permukaan epitel ovarium akan menghasilkan CA 125 bila terdapat kista inklusi, metaplasia permukaan epitel, dan pertumbuhan papiler. Kadar normal CA 125 yang disepakati adalah 35 U/ml. Akan tetapi, pemeriksaan

kadar CA 125 memiliki spesifisitas dan *positive predictive value* yang rendah karena pada kanker lain (kanker pankreas, kanker mammae, kanker kandung kemih, kanker hati, kanker paru) kadar CA 125 juga meningkat (Prawirohardjo, 2010).

d. *Computed Tomography Scanning* (CT-Scan)

Pemeriksaan menggunakan CT-scan untuk diagnosis sangat bermanfaat. Melalui pemeriksaan ini dapat diketahui ukuran tumor primer, adanya metastasis ke hepar dan kelenjar getah bening, asites, dan penyebaran ke dinding perut. Akan tetapi, CT-scan kuang disenangi karena memiliki risiko radiasi, reaksi alergi terhadap zat kontras, kurang tegas dalam membedakan tumor kistik dengan tumor padat, dan biayanya yang mahal (Prawirohardjo, 2010).

e. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI)

Pemeriksaan menggunakan MRI tidak lebih baik dalam hal diagnostik, penjalaran, dan lokasi tumor di abdomen atau pelvis. Penggunaan CT-scan lebih banyak dianjurkan (Prawirohardjo, 2010).

2.2.7 Stadium Kanker Ovarium

Berikut merupakan stadium kanker ovarium berdasarkan *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) 2014.

Tabel 1. Stadium Kanker Ovarium (FIGO, 2014)

Stadium Kanker Ovarium FIGO	
Stadium I : Tumor terbatas pada ovarium	
IA	Tumor terbatas pada 1 ovarium, kapsul utuh, tidak ada pertumbuhan di permukaan luar, *negative washing*
IB	Pertumbuhan terbatas pada kedua ovarium, kapsul intak, tidak ada tumor di permukaan luar
IC Tumor terbatas pada 1 atau 2 ovarium	
IC1	*surgical spill*
IC2	kapsul pecah sebelum pembedahan atau tumor pada permukaan ovarium
IC3	Asites berisi sel ganas atau bilasan peritoneum positif (*peritoneal washing*)
Stadium II : Pertumbuhan pada satu atau kedua ovarium dengan perluasan ke panggul (di bawah pelvic brim) atau kanker peritoneal primer	
IIA	Perluasan dan/atau metastasis ke uterus dan/atau tuba falopi
IIB	Perluasan ke jaringan pelvis intraperitoneal
Stadium III : Tumor mengenai satu atau kedua ovarium dengan implan di peritoneum di luar pelvis dan/atau kgb (kelenjar getah bening) retroperitoneal atau inguinal positif	
IIIA Kgb retroperitoneal positif dan/atau metastasis mikrokopik melewati pelvis	
IIIA1	Hanya kgb retroperitoneal yang positif
IIIA1(i)	Metastasis ≤ 10 mm
IIIA1(i)	Metastasis > 10 mm
IIIA2	Mikroskopik, ekstrapelvis (di atas *brim*) peritoneal ± kgb retroperitoneal positif.
IIIB	Makroskopik, ekstrapelvis, metastasis peritoneal ≤ 2 cm ± kgb retroperitoneal positif, perluasan sampai ke kapsul hepar/*spleen*.
IIIC	Makroskopik, ekstrapelvis, metastasis peritoneal > 2 cm ± kgb retroperitoneal positif, perluasan sampai ke kapsul hepar/*spleen*.
Stadium IV : Metastasis jauh tidak termasuk metastasi peritoneal	
IVA	Efusi pleura dengan hasil sitologi positif
IVB	Metastasis parenkim hepar dan/atau spleen, metastasis ke organ ekstra-abdominal (termasuk kgb inguinal dan kgb diluar kavitas abdominal)

2.2.8 Klasifikasi Kanker Ovarium

Klasifikasi histologi WHO, kanker ovarium dibagi berdasarkan asal jaringannya menjadi tumor *epithelial* (65%), *germ cell* (15%), *sex-cord stromal* (10%), *metastases* (5%), dan *miscellaneuous*. Tumor epitel permukaan diklasifikasikan lagi berdasarkan tipe-tipe sel (serous, mucinous, endometroid, *clear cell, transitional cell, undifferentiated, dan mixed carcinoma*) dan atipia (*benign, borderline* dan *malignant* [*invasive* atau *non-invasive*]). Tumor malignan merupakan jenis tumor epitelial yang paling banyak ditemukan. (Prawirohardjo, 2010)

Berikut ini merupakan klasifikasi tipe tumor ovarium berdasarkan tipe sel.

2.2.8.1 *Ephitelial Ovarium Tumors*

a. *Serous tumours*
   - *Benign (cystadenoma)*
   - *Bonderline tumors (serous borderline tumor)*
   - *Malignant (serous adenocarcinoma)*

b. *Mucinous tumors, endocervical-like and intestinal type*
   - *Benign (cystadenoma)*
   - *Borderline tumors (endometroid borderline tumor)*
   - *Malignant (mucinous adenocarcinoma)*

c. *Endometroid tumors*
   - *Benign (cystadenoma)*

- *Borderline tumors (endometroid borderline tumor)*
- *Malignant (endometroid adenocarcinoma)*

d. *Clear Cell Tumors*

- *Benign*
- *Borderline tumors*
- *Malignant (clear cell adenocarcinoma)*

e. *Transitional cell tumors*

- *Brenner tumor*
- *Brenner tumor of borderline malignancy*
- *Malignant Brenner tumor*
- *Transitional cell carcinoma (non-Brenner type)*

f. *Epithelial-stromal*

- *Adenocarcinoma*
- *Carcinoma (mixed Mullerian tumor)*

2.2.8.2 *Sex Cord-Stromal Ovarium Tumors*

a. *Granulosa tumor*

- *Fibromas*
- *Fibrothecomas*
- *Thecomas*

b. *Sertoli cell tumors*

- *Cell Leydig tumor*

c. *Sex cord tumor with annular tubules*

d. *Gyandroblastoma*

e. *Steroid (lipid) cell tumors*

2.2.8.3 *Germ Cell Ovarium Tumors*

a. *Teratoma*

b. *Monodermal*

c. *Dysgerminoma*

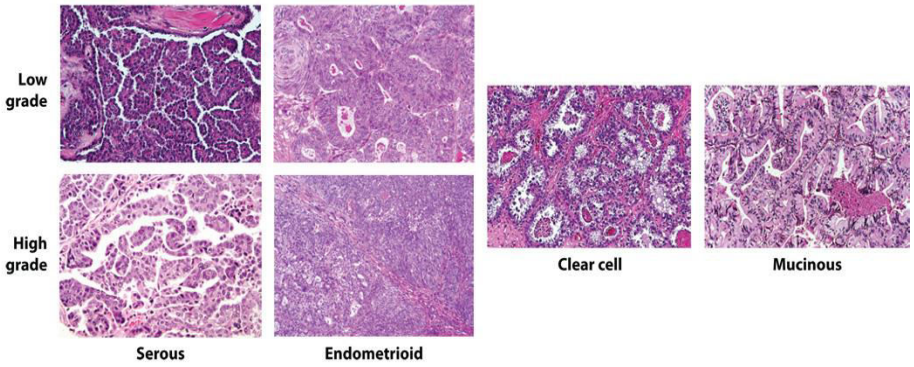
d. *Yolk sac tumor (endodermal sinus tumor)*

e. *Mixed germ cell tumors*

2.2.8.4 *Malignant, not otherwise specified*

a. *Metastatic cancer from non-ovarian primary*

- *Colonic, appencieal*
- *Gastric*
- *Breast*



Gambar 4. Kanker Ovarium tipe Epitelial(Annu Rev Patho, 2006)

2.2.9 Derajat Diferensiasi Kanker Ovarium

Derajat diferensiasi kanker ovarium menunjukkan klasifikasi kanker ovarium berdasarkan gambaran morfologi dan fungsional sel. Penilaian diferensiasi dilakukan dengan membandingkan sel terhadap sel normal. Hal ini pun berfungsi untuk memberikan informasi mengenai seberapa cepat sel kanker tumbuh dan menyebar (Canadian Cancer Society, 2017). Berikut ini merupakan derajat diferensiasi kanker ovarium.

Tabel 2. Derajat Diferensiasi Kanker Ovarium (Cancer Net, 2016)

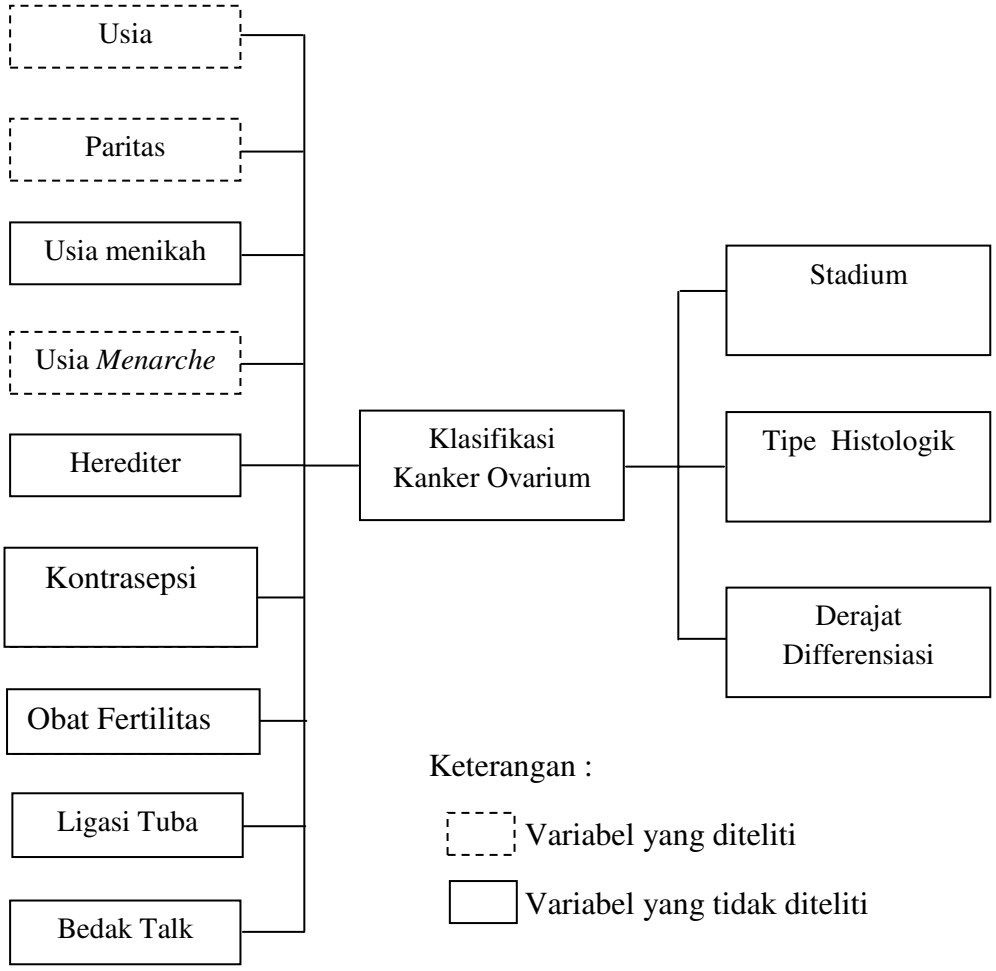
Derajat Diferensiasi (*Grade*)	Keterangan
X	Tidak dapat dinilai
1	Berdiferensiasi baik (*low grade*), tumbuh lambat, cenderung menyebar
2	Berdiferensiasi cukup baik (*moderate*)
3	Berdiferensiasi buruk (*high grade*), tumbuh cepat, menyebar

2.2.10 Penatalaksanaan Kanker Ovarium

Penatalaksanaan kanker ovarium sangat ditentukan oleh stadium, derajat diferensiasi, fertilitas, dan keadaan umum penderita. Pengobatan utama adalah dengan melakukan operasi pengangkatan tumor primer dan metastasisnya, dan apabila perlu diberikan terapi *adjuvant* seperti kemoterapi, radioterapi (*intraperitoneal radiocolloid* atau *whole abdominal radiation*), imunoterapi/terapi biologi, dan terapi hormon (Prawirohardjo, 2010).

2.3 Kerangka Teori

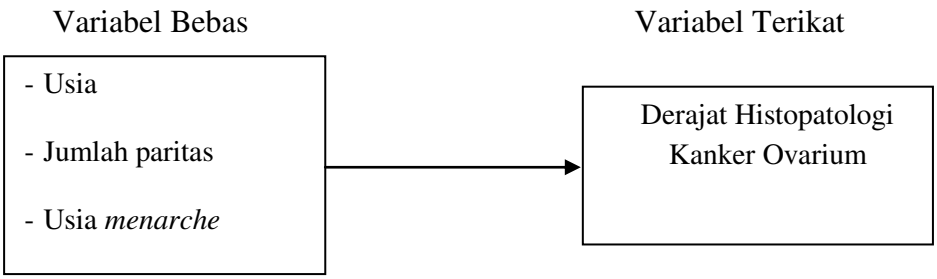
Kerangka teori disajikan pada gambar berikut.



Gambar 5. Diagram Kerangka Teori

2.4 Kerangka Konsep

Berikut ini merupakan kerangka konsep penelitian.



Gambar 6. Diagram Kerangka Konsep

2.5 Hipotesis

Hipotesis pada penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Terdapat hubungan antara usia dengan derajat histopatologi kanker ovarium.
2. Terdapat hubungan antara jumlah paritas dengan derajat histopatologi kanker ovarium.
3. Terdapat hubungan antara usia *menarche* dengan derajat histopatologi kanker ovarium.

BAB III
METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian ini adalah penelitian observasional analitik yaitu penelitian yang diarahkan untuk menjelaskan suatu keadaan atau situasi. Rancangan penelitian ini menggunakan desain penelitian *cross sectional* yang dilakukan dengan tujuan menganalisis hubungan faktor risiko kanker ovarium terhadap derajat histopatologi kanker ovarium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di bagian Rekam Medis, Laboratorium Patologi Anatomi, dan Ruang Delima Obstetri dan Ginekologi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek pada bulan Oktober-November 2017.

3.3 Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini dilakukan terhadap 40 kasus kanker ovarium yang didiagnosis dan telah teregistrasi di bagian Rekam Medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek periode 2015-2016.

3.4 Sampel Penelitian

Sampel pada penelitian ini dilakukan terhadap pasien kanker ovarium yang termasuk ke dalam kriteria inklusi dan eksklusi. Pengambilan sampel dilakukan dengan metode *consecutive sampling*, yaitu pengambilan sampel yang memenuhi kriteria dalam kurun waktu tertentu sampai jumlah sampel terpenuhi. Sampel dihitung dengan menggunakan rumus berikut :

$$n = \left[\frac{(Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{P1Q1 + P2Q2})}{(P1 - P2)}\right]^2$$

$$n = \left[\frac{1{,}96\sqrt{2\frac{(0{,}31+0{,}11)}{2}0{,}79} + 0{,}84\sqrt{(0{,}31)(0{,}69) + (0{,}11)(0{,}89)}}{0{,}31 - 0{,}11}\right]^2$$

$$n = \left[\frac{1{,}96\sqrt{0{,}331} + 0{,}84\sqrt{(0{,}213)\ (0.097)}}{0{,}2}\right]^2$$

$$n = \left[\frac{1.127 + 0{,}118}{0{,}2}\right]^2$$

$$n = \left[\frac{1{,}245}{0{,}2}\right]^2$$

$$n = [6{,}225]^2$$

$$n = 38{,}75$$

$$n \approx 39$$

Keterangan :

n = jumlah sampel

Zα = kesalahan tipe I ditetapkan sebesar 5% = 1,96

Zβ = kesalahan tipe II ditetapkan sebesar 20% = 0,84

P1 = proporsi kelompok yang diperoleh melalui nilai OR. P1 = 0.31

P2 = proporsi pajanan terhadap kelompok kontrol yang sudah diketahui nilainya. P2 = 0,11(Yanti & Apri, 2016)

P = proporsi total

Q = 1- P

Q1 = 1 – P1

Q2 = 1 – P2

OR = ukuran asosiasi paparan dari penelitian sebelumnya.

$$OR = \frac{P1(1 - P2)}{P2(1 - P1)}$$

$$P1 = \frac{OR * P2}{(1 - P2) + OR * P2}$$

$$P1 = \frac{3{,}66 * 0{,}11}{(1 - 0{,}11) + 3{,}66 * 0{,}11}$$

$$P1 = \frac{0{,}4}{1{,}29}$$

$$P1 = 0{,}31$$

3.5 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut.

a. Pasien kanker ovarium yang terdiagnosis dan teregistrasi di bagian Rekam Medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung pada tahun 2015-2016.
b. Pasien dengan data mikroskopis histopatologi kanker ovarium.
c. Pasien dengan data usia, jumlah paritas, dan usia *menarche*.

3.6 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut.

a. Data rekam medis pasien kanker ovarium yang tidak lengkap.

b. Pasien tidak melakukan operasi.

3.7 Identifikasi Variabel

3.7.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah:

a. Usia

b. Jumlah paritas

c. Usia *Menarche*

3.7.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah derajat histopatologi kanker ovarium.

3.8 Definisi Operasional

Definisi operasional disajikan pada tabel berikut.

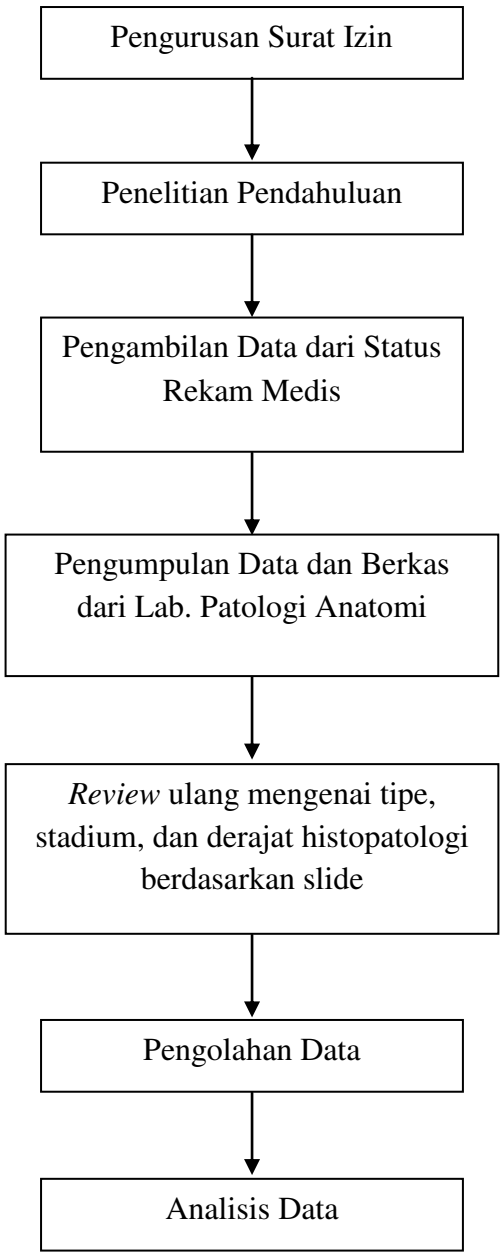
Tabel 3. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1.	Usia	Usia biologis pasien saat didiagnosis kanker ovarium denga pemeriksaan histopatologi	Rekam medis	• ≤35tahun • >35 tahun	Ordinal
2.	Jumlah Paritas	Jumlah kehamilan yang menghasilkan janin yang mampu hidup di luar rahim (28 minggu)	Rekam medis	• 0 (nullipara) • >1	Ordinal
4.	Usia *Menarche*	Usia pada awal menstruasi	Rekam medis	• ≤11 tahun • >11 tahun	Ordinal
5.	Derajat Histopato logi	Hasil penilaian mikroskopis sel kanker berdasarkan jumlah sel yang mengalami mitosis, kemiripan bentuk sel ganas dengan sel asal dan susunan homogenitas dari sel sesuai dengan kriteria.	Rekam Medis	Jumlah kasus menurut derajat histopatologi • Derajat diferensiasi baik • Derajat diferensiasi sedang • Derajat diferensiasi berat	Ordinal

3.9 Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian dilakukan dengan meminta surat izin penelitian di RSUD Abdul Moeloek dan diakhiri dengan analisis data.

Berikut ini alur penelitian yang dilakukan.



Gambar 7. Proses Penelitian

3.10 Rencana Pengolahan Data

3.10.1 Pengumpulan Data

Teknik pengumpulan data yang digunakan pada penelitian ini adalah dengan menggunakan dokumentasi dari rekam medik pasien kanker ovarium di bagian Patologi Anatomi RSUD H. Abdul Moeloek Bandarlampung periode 2015-2016.

3.10.2 Pengolahan Data

Setelah dokumentasi dikumpulkan, selanjutnya dilakukan langkah-langkah sebagai berikut.

a. *Editing*

Kegiatan ini dilakukan untuk memeriksa data yang terkumpul, sudah sesuai dengan kriteria inklusi, sudah lengkap, terbaca dengan jelas, tidak meragukan, dan apakah ada kesalahan.

b. *Coding*

Kegiatan mengubah data yang sudah terkumpul menjadi suatu kode tertentu sehingga lebih mudah dalam menganalisis data.

c. *Tabulating*

Mengelompokkan data ke dalam bentuk tabel menggunakan komputer. Data yang telah diperoleh dari proses pengumpulan data dikelompokkan ke dalam tabel dan diolah menggunakan komputer.

3.11 Analisis Data

3.11.1 Analisis Univariat

Penelitian ini melakukan analisis statistik dengan menggunakan program statistik. Analisis yang digunakan adalah analisis univariat, yaitu analisa yang dilakukan pada tiap variabel dari hasil penelitian dan menghasilkan distribusi dan presentase dari tiap variabel. Analisis univariat untuk semua variabel menggunakan persentase dengan formula:

$$P = \frac{F}{N} \text{ x } 100\%$$

P = Presentase

F = Frekuensi

N = Jumlah sampel

3.11.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat pada penelitian ini menggunakan uji parametrik yaitu *chi-square* untuk mengetahui hubungan yang signifikan antara masing-masing variable bebas dan variable terikat. Jika syarat *chi-square* tidak terpenuhi akan digunakan uji alternatif *fisher*. Dasar pengambilan hipotesis penelitian berdasarkan pada signifikan (nilai p), yaitu:

d. Nilai p>0,05 maka hipotesis penelitian ditolak

e. Nilai p≤0,05 maka hipotesis penelitian diterima

Pengolahan data dengan menggunakan program pengolah statistik.

3.12 Etika Penelitian

Etika penelitian ini mengikuti pedoman etika dan norma penelitian dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor 420/4245/VII.02/6.1/X/2017