

**HUBUNGAN FAKTOR RISIKO (RIWAYAT KELUARGA, OBESITAS,  
DAN ALAT KONTRASEPSI) DENGAN DERAJAT HISTOPATOLOGI  
KANKER OVARIUM DI RSUD ABDUL MOELOEK  
BANDAR LAMPUNG TAHUN 2013-2018**

**Skripsi**

**Oleh**

**JOKO WIDODO**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2019**

**HUBUNGAN FAKTOR RISIKO (RIWAYAT KELUARGA, OBESITAS,  
DAN ALAT KONTRASEPSI) DENGAN DERAJAT HISTOPATOLOGI  
KANKER OVARIUM DI RSUD ABDUL MOELOEK  
BANDAR LAMPUNG TAHUN 2013-2018**

**Skripsi**

**Oleh  
JOKO WIDODO**

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Memperoleh Gelar  
SARJANA KEDOKTERAN**

**Pada**

**Fakultas Kedokteran  
Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS LAMPUNG  
BANDAR LAMPUNG  
2019**

Judul Skripsi : **HUBUNGAN FAKTOR RISIKO (RIWAYAT KELUARGA, OBESITAS, DAN ALAT KONTRASEPSI) DENGAN DERAJAT HISTOPATOLOGI KANKER OVARIUM DI RSUD ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG TAHUN 2013-2018**


Nama Mahasiswa : **Joko Widodo**

No. Pokok Mahasiswa : **1518011001**

Program Studi : **Pendidikan Dokter**

Fakultas : **Kedokteran**

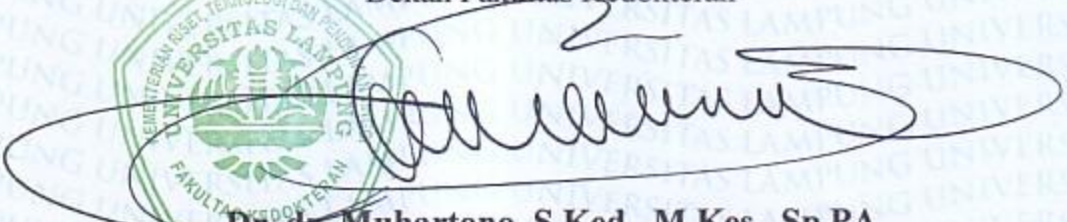
**MENYETUJUI**  
Komisi Pembimbing

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

  
**Sofyan Musyabiq Wijaya, S.Gz., M.Gizi**  
NIK 231501870913101

**MENGETAHUI**

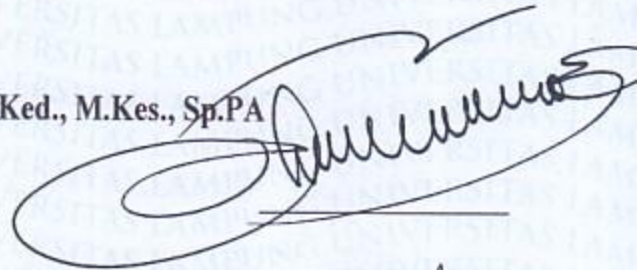
Dekan Fakultas Kedokteran

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

## MENGESAHKAN

### 1. Tim Penguji

Ketua : **Dr. dr. Muhartono, S.Ked., M.Kes., Sp.PA**



Sekretaris : **Sofyan Musyabiq Wijaya, S.Gz., M.Gizi**



Penguji

Bukan Pembimbing : **dr. Waluyo Rudiyanto, S.Ked., M.Kes**



### 2. Dekan Fakultas Kedokteran



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

NIP 19701208 200112 1 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **11 Januari 2019**

## LEMBAR PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan dengan sebenarnya, bahwa :

Skripsi dengan judul **“HUBUNGAN FAKTOR RISIKO (RIWAYAT KELUARGA, OBESITAS, DAN ALAT KONTRASEPSI) DENGAN DERAJAT HISTOPATOLOGI KANKER OVARIUM DI RSUD ABDUL MOELOKBANDAR LAMPUNG TAHUN 2013-2018.”** adalah hasil karya sendiri dan tidak melakukan penjiplakan atau pengutipan atas karya penulis lain dengan cara tidak sesuai tata etika ilmiah yang berlaku dalam masyarakat akademik atau disebut plagiarisme. Hal intelektual atas karya ilmiah ini diserahkan sepenuhnya kepada Universitas Lampung.

Atas pernyataan ini, apabila di kemudian hari ternyata ditemukan adanya ketidakbenaran, saya bersedia menanggung akibat dan sanksi yang diberikan kepada saya.

Bandarlampung, Januari 2019  
Pembuat Pernyataan



Joko Widodo

## **RIWAYAT HIDUP**

Penulis dilahirkan di Negara Ratu pada tanggal 15 Mei 1997. Penulis merupakan anak kedua dari empat bersaudara pasangan Bapak Junaidi dan Ibu Yusnilawati. Penulis menyelesaikan pendidikan taman kanak-kanak di TK Cindelaras Sungkai Utara pada tahun 2004, pendidikan dasar di SD Negeri 3 Negeri Sakti pada tahun 2010, pendidikan menengah pertama di SMP Negeri 1 Sungkai Utara pada tahun 2013, dan pendidikan menengah atas di SMA Negeri 2 Kotabumi pada tahun 2015. Penulis melanjutkan pendidikan di Universitas Lampung pada tahun 2015 melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN) dengan mengambil program studi Pendidikan dokter. Penulis melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di desa Napal 2, Kecamatan Kelumbayan, Kabupaten Tanggamus dan selama menjadi masa studi penulis aktif dilembaga kemahasiswaan fakultas yaitu FSI Ibnu Sina sebagai anggota pada tahun 2015-2016.

Kupersembahkan untuk keluarga dan orang-  
orang  
tersayang dalam hidupku

Jika kamu tak sanggup menahan lelahnya  
belajar, maka  
kamu harus sanggup menahan perihnya  
kebodohan  
- Imam Syafii

## SANWACANA

Alhamdulillah Robbil'alamin, puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan. Sholawat serta salam semoga selalu tercurah atas manusia yang akhlaknya paling mulia, yang telah membawa perubahan luar biasa, menjadi uswatun hasanah, yaitu Rasulullah Muhammad SAW.

Skripsi yang berjudul "HUBUNGAN FAKTOR RISIKO (RIWAYAT KELUARGA, OBESITAS, DAN ALAT KONTRASEPSI) DENGAN DERAJAT HISTOPATOLOGI KANKER OVARIUM DI RSUD ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG TAHUN 2013-2018" adalah salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana kedokteran pada Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa terselesaikannya penyusunan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih yang tulus ikhlas 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 Dosen Pembimbing I yang telah



bersedia meluangkan waktunya untuk membimbing, memberikan sumbangan pemikiran, dan memotivasi selama penyusunan skripsi sehingga skripsi ini menjadi lebih baik;

3. Bapak Sofyan Musyabiq Wijaya, S.Gz., M.Gizi selaku Dosen Pembimbing II yang telah bersedia meluangkan waktu untuk membimbing, memberikan sumbangan pemikiran, kritik, dan saran demi terselesaikannya skripsi ini;
4. dr. Waluyo Rudiyanto, S.Ked., M.Kes., selaku pembahas yang telah memberikan masukan dan saran-saran;
5. Bapak (Junaidi) dan Mama (Yusnilawati) tercinta, atas perhatian dan kasih sayang yang telah diberikan selama ini yang tidak pernah lelah untuk selalu mendoakan yang terbaik;
6. Kakakku Reni Astuti, S.Pd, Adik-adikku, Hadi Santoso dan Sani yang selalu membantu dan keluarga besarku yang telah memberikan doa, semangat, dan motivasi kepadaku;
7. Bapak Zuhdi dan Ibu Marwiyah dan keluarga besar di Jambi yang telah memberikan doa, semangat, dan motivasi kepadaku;
8. Saudari Ade Edmawati, S. Ked yang telah memberikan doa, semangat, dan motivasi kepadaku;
9. Bapak dan Ibu dosen Pendidikan dokter di Fakultas Kedokteran, yang telah memberikan bekal ilmu pengetahuan;
10. Seluruh staff civitas akademika FK UNILA, yang telah memberikan bekal ilmu pengetahuan;
11. Seluruh staf DIKLAT, Rekam Medik, Ruang Delima, Poli Kebidanan, dan Patologi Anatomi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung,

terimakasih atas bantuan, izin dan kesabarannya dalam penelitian yang dilakukan oleh penulis;

12. Kawan-kawan Endom15ium (Mahasiswa/i Angkatan 2015). Terimakasih atas doa, motivasi, dan bantuannya. Semoga Endom15ium selalu kompak dan dapat menjadi kebanggaan bagi orang tua, almamater, bangsa, dan Negara;
13. Semua yang terlibat dalam pembuatan skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Semoga kebaikan, bantuan, dan dukungan yang telah diberikan mendapat balasan pahala yang setimpal dari Allah SWT dan semoga skripsi ini bermanfaat.

Bandarlampung, Januari 2019  
Penulis

Joko Widodo

## ABSTRAK

### HUBUNGAN FAKTOR RISIKO (RIWAYAT KELUARGA, OBESITAS, DAN ALAT KONTRASEPSI) DENGAN DERAJAT HISTOPATOLOGI KANKER OVARIUM DI RSUD ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG TAHUN 2013-2018

Oleh  
**JOKO WIDODO**

**Latar Belakang:** Kanker ovarium merupakan salah satu penyebab kematian pada wanita setelah kanker payudara dan kanker serviks yang menyerang alat genital perempuan. Tingkat insidensi angka kematian kanker ovarium menempati peringkat ketujuh dunia.

**Tujuan:** Untuk mengetahui hubungan Faktor Risiko (Riwayat Keluarga, Obesitas, dan Alat Kontrasepsi Terhadap Derajat Histopatologi Kanker Ovarium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Tahun 2018.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dan dengan menggunakan desain penelitian *cross sectional*. Sampel dalam penelitian ini terdiri dari 36 responden penelitian yang ditentukan dengan menggunakan *consecutive sampling*. Instrumen penelitian dilakukan dengan menggunakan data rekam medis.

**Hasil:** Untuk penderita yang tidak mempunyai riwayat keluarga dengan derajat ringan-sedang berjumlah 10 orang derajat berat 22 orang untuk penderita yang mempunyai riwayat keluarga dengan derajat ringan-sedang berjumlah 2 orang derajat berat 2 orang sehingga nilai p adalah 0,588 ( $p>0,05$ ), untuk penderita yang tidak obesitas dengan derajat ringan-sedang berjumlah 6 orang derajat berat 13 orang untuk penderita yang obesitas dengan derajat ringan-sedang berjumlah 6 orang derajat berat 11 orang sehingga nilai p untuk obesitas adalah 0,813 ( $p>0,05$ ) dan untuk penderita yang pernah memakai alat kontrasepsi dengan derajat ringan-sedang berjumlah 8 orang derajat berat 13 orang untuk penderita yang tidak pernah memakai alat kontrasepsi dengan derajat ringan-sedang berjumlah 4 orang derajat berat 11 orang sehingga nilai p untuk pemakaian alat kontrasepsi adalah 0,473 ( $p>0,05$ ).

**Simpulan:** tidak terdapat hubungan antara riwayat keluarga, obesitas, dan alat kontrasepsi terhadap terjadinya kanker ovarium.

Kata Kunci: Alat Kontrasepsi, Derajat Histopatologi, Obesitas, Riwayat Keluarga.

## ABSTRACT

### THE RELATIONSHIP OF HEREDITARY, OBESITY, AND CONTRACEPTION TO THE GRADING OF OVARIAN CANCER HISTOPATHOLOGY at RSUD Dr. H. ABDUL MOELOEK BANDAR LAMPUNG PERIOD 2018

By  
**JOKO WIDODO**

**Background:** Ovarian cancer is one of the causes of death in women after breast cancer and cervical cancer that attacks female genitalia. Incidence rate and mortality of ovarian cancer is ranked seventh in the world.

**Purpose:** The aim of this research is to know the correlation of Hereditary, Obesity, and Contraception to histopathology grading of ovarian cancer in RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung period 2018.

**Method:** This study using using analytic observational method and cross sectional research design. The sampel in this study consisted 36 respondents which was determined using consecutive sampling technique. The research instrument was conducted using medical record data.

**Result:** For patients who do not have a family history with mild to moderate degrees amounting to 10 people with severe degrees 22 people for patients who have a family history with mild to moderate degrees amounting to 2 people with a heavy degree of 2 people so that the value of p is 0.588 ( $p > 0.05$ ), for patients who are not obese with mild to moderate degrees amounting to 6 people weighing 13 people for patients who are obese with mild to moderate degrees amounting to 6 people weighing 11 people so that the p value for obesity is 0.813 ( $p > 0.05$ ) and for sufferers who have used mild-medium contraception with a number of 8 people weighing 13 people for patients who have never used contraceptives with mild to moderate degrees, amounting to 4 people weighing 11 people, so the p value for contraceptive use is 0.473 ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** There is an no relationship between family history, obesity, and contraception against the occurrence of ovarian cancer.

Keyword: Contraception, Hereditary, Histopathology Grading, Obesity.

## DAFTAR ISI

Halaman

<b>DAFTAR ISI</b> .....	i
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	iii
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	iv
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian .....	6
1.4.1 Bagi Masyarakat .....	6
1.4.2 Bagi Pemerintah .....	6
1.4.3 Bagi Peneliti Selanjutnya .....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Ovarium .....	7
2.1.1 Anatomi Ovarium.....	7
2.1.2 Fisiologi Ovarium.....	8
2.1.3 Histologi Ovarium .....	10
2.2 Kanker Ovarium.....	11
2.2.1 Definisi Kanker Ovarium .....	11
2.2.2 Epidemiologi Kanker Ovarium .....	11
2.2.3 Etiologi .....	12
2.2.4 Faktor Risiko Kanker Ovarium .....	13
2.2.5 Patogenesis Kanker Ovarium .....	18
2.2.6 Manifestasi Klinis Kanker Ovarium.....	19
2.2.7 Diagnosis Kanker Ovarium .....	19
2.2.8 Stadium Kanker Ovarium.....	21
2.2.9 Klasifikasi Kanker Ovarium.....	22
2.2.10 Derajat Diferensiasi Kanker Ovarium.....	24
2.2.11 Histopatologi Kanker Ovarium .....	25

2.2.12 Tatalaksana.....	26
2.3 Kerangka Teori .....	26
2.4 Kerangka Konsep.....	30
2.5 Hipotesis .....	30

### **BAB III METODE PENELITIAN**

3.1 Racangan 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 .....	33
3.7 Identifikasi Variabel.....	33
3.7.1 Variabel Bebas.....	33
3.7.2 Variabel Terikat.....	33
3.8 Definisi Operasional .....	34
3.9 Prosedur Penelitian .....	34
3.10 Rencana Pengolahan Data.....	35
3.10.1 Pengumpulan Data.....	35
3.10.2 Pengolahan Data .....	36
3.11 Analisis Data.....	36
3.11.1 Analisis Univariat .....	36
3.11.2 Analisis Bivariat .....	37
3.12 Etika Penelitian .....	37

### **BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN**

4.1 Gambaran Umum Penelitian.....	38
4.2 Hasil Penelitian .....	38
4.2.1 Analisis Univariat.....	38
4.2.2 Analisis Bivariat .....	41
4.3 Pembahasan.....	44
4.3.1 Analisis Univariat.....	44
4.3.2 Analisis Bivariat .....	48

### **BAB V KESIMPULAN**

5.1 Kesimpulan .....	53
5.2 Keterbatasan Penelitian.....	54
5.3 Saran .....	54

### **DAFTAR PUSTAKA**

### **LAMPIRAN**

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Stadium kanker ovarium .....	21
2. Derajat Diferensiasi Kanker ovarium.....	25
3. Definisi Operasional.....	34
4. Karakteristik riwayat keluarga pada penderita kanker ovarium .....	38
5. Karakteristik obesitas pada penderita kanker ovarium .....	39
6. Karakteristik pemakaian alat kontrasepsi pada penderita kanker ovarium.....	39
7. Jenis Histopatologi kanker ovarium.....	40
8. Karakteristik derajat derajat histopatologi kanker ovarium.....	41
9. Hubungan riwayat keluarga terhadap kanker ovarium .....	41
10. Hubungan obesitas terhadap kanker ovarium .....	42
11. Hubungan pemakaian alat kontrasepsi terhadap kanker ovarium.....	43

## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Anatomi Ovarium.....	8
2. Fisiologi Ovarium .....	10
3. Histologi Ovarium.....	11
4. Diagram Kerangka Teori Hubungan Faktor Riwayat Keluarga, Obesitas, dan Pemakaian Alat Kontrasepsi Dengan Derajat Histopatologi Kanker Ovarium.....	29
5. Diagram Kerangka Konsep .....	30



# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Kanker merupakan pertumbuhan sel abnormal yang dapat menyerang berbagai organ tubuh, selain itu kanker juga dapat menyebar ke organ-organ lain (WHO, 2018). Kanker juga merupakan penyakit tidak menular yang dapat menyebabkan kematian terbanyak ke-2 secara global, menurut *World Health Organization* (WHO) 8,8 juta kematian pada tahun 2015 terjadi akibat kanker, akan tetapi kanker dapat dicegah dengan menghindari faktor risiko dan melakukan deteksi kanker sedini mungkin (Kementrian Republik Indonesia, 2018).

Menurut WHO tahun 2003, Kanker ovarium merupakan salah satu penyebab kematian pada wanita setelah kanker payudara dan kanker serviks yang menyerang alat genital perempuan, dikarenakan kanker ovarium berkembang secara asimtomatik penyakit ini sering didiagnosis pada stadium lanjut sehingga sangat sulit untuk disembuhkan. Kanker ovarium juga merupakan kanker keempat yang paling sering ditemukan setelah kanker payudara, kanker serviks, kanker kolorektal dan kanker korpus uteri (WHO, 2003).

Insidensi kematian akibat kanker lebih tinggi di negara berkembang dibandingkan negara maju, hal ini disebabkan karena rendahnya pengetahuan

masyarakat akan faktor-faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya kanker. Selain itu, tingginya angka kematian akibat kanker di negara berkembang disebabkan karena kurangnya deteksi dini terhadap kanker (Dewi, 2017).

Tingkat insidensi angka kematian kanker ovarium menempati peringkat ketujuh dunia dan kanker ovarium ini menempati urutan ketiga kanker yang menyerang alat genital wanita yang menyebabkan kematian setelah kanker serviks dan kanker korpus uteri (Simamora *et al.*, 2018). Menurut *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) tahun 2016 kanker ovarium menyebabkan angka kematian untuk stadium I sebesar 11,1%, stadium II 25,1%, stadium III 58,5% dan stadium IV 82,1%.

Keganasan kanker ovarium dapat terjadi pada semua umur, tetapi puncak kejadian tertinggi terjadi pada usia 40-65 tahun. Kanker ovarium umumnya ditemukan pada stadium lanjut, hal ini dikarenakan kanker ovarium tumbuh dan membesar biasanya tanpa disertai keluhan yang nyata sehingga kanker ini terdiagnosa setelah mencapai stadium lanjut, oleh sebab itu kanker ini sering disebut *silent killer*. Kanker ovarium akan menimbulkan keluhan apabila telah menyebar ke rongga peritoneum sehingga pasien kanker ovarium sulit untuk diselamatkan (Arania & Windarti, 2015).

Menurut *Global Burden Cancer* (Globocan) tahun 2012, tingkat insidensi dan kematian yang terjadi akibat kanker ovarium menempati urutan ke-7 terbanyak di dunia, pada tahun 2012 angka kejadian kanker ovarium mencapai 238.719 (3,6%) dengan angka kematian yang terjadi mencapai

151.915 (4,3%) di dunia. Di Indonesia menurut pencatatan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 angka kejadian kanker dan angka kematian akibat kanker mencapai 1,4%, sedangkan angka kejadian kanker di provinsi Lampung menurut Riskesdas provinsi Lampung tahun 2013 mencapai 0,4%.

Pada penelitian yang dilakukan di RSUD Wahidin Sudiro Husodo Makasar, ditemukan bahwa umur *menarche*, jumlah kelahiran anak hidup (paritas), riwayat keluarga, penggunaan bedak, obesitas, memiliki besar risiko yang bermakna terhadap kejadian kanker ovarium, sementara jumlah kelahiran anak hidup (paritas), memiliki risiko yang tidak bermakna terhadap kejadian kanker ovarium (Fachlevy *et al.*, 2011).

Wanita yang memiliki riwayat keluarga memiliki risiko 2 kali menderita kanker ovarium dibanding wanita yang tidak memiliki riwayat keluarga (Harahap, 2017). Hal ini disebabkan oleh mutasi gen *Breast Cancer1* (BRCA1) dan *Breast Cancer2* (BRCA2), kedua gen ini yang 90% bertanggung jawab sebagai penyebab kanker ovarium yang diturunkan kepada keturunan yang menderita kanker ovarium, sedangkan angka harapan hidup penderita yang membawa gen mutasi BRCA1 dan BRCA2 sebesar 15%-60% kepada penderita yang membawa gen mutasi BRCA1 dan BRCA2 sehingga sangat diperlukan dilakukan *skrining* (Doufekas & Olaitan, 2014).

Penggunaan alat kontrasepsi telah secara konsisten dikaitkan dengan penurunan angka kejadian kanker ovarium hal ini sesuai dengan hipotesis *incessant ovulation* yang diperkenalkan oleh Fathalla yang menjelaskan hubungan antara ovulasi terus menerus terhadap terjadinya peradangan dan

karsinogenesis ovarium tipe epitel. Hal ini terjadi karena folikel yang matang tidak pecah menyebabkan *oocyte* tidak dilepaskan yang dapat mengakibatkan terjadinya lonjakan LH (Luteinizing Hormon) ini dapat menyebabkan kerusakan ovarium. Penggunaan alat kontrasepsi dapat menghambat terjadinya ovulasi dan dapat menurunkan angka kejadian kanker ovarium (Fathalla, 2013).

Perlunya *skrining* terhadap wanita yang memiliki risiko tinggi sangat bermanfaat untuk mengurangi terjadinya kanker ovarium yang bisa dilakukan dengan konseling tentang faktor-faktor yang dapat menyebabkan kanker ovarium agar wanita yang memiliki risiko kanker ovarium dapat melakukan pencegahan sedini mungkin (Natalia *et al.*, 2014).

Berdasarkan masalah diatas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian mengenai “Hubungan riwayat keluarga, obesitas, dan pemakaian alat kontrasepsi terhadap Derajat Histopatologi Kanker ovarium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2013-2018”.

## **1.2 Rumusan Masalah**

1. Apakah terdapat hubungan antara riwayat keluarga dengan derajat histopatologi kanker ovarium.
2. Apakah terdapat hubungan antara obesitas dengan derajat histopatologi kanker ovarium.
3. Apakah terdapat hubungan antara alat kontrasepsi dengan derajat histopatologi kanker ovarium.

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

1. Mengetahui hubungan riwayat keluarga dengan derajat histopatologi kanker ovarium.
2. Mengetahui hubungan obesitas dengan derajat histopatologi kanker ovarium.
3. Mengetahui hubungan alat kontrasepsi dengan derajat histopatologi kanker ovarium.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui jumlah penderita kanker ovarium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2013-2018.
2. Mengetahui hubungan faktor riwayat keluarga dengan derajat Histopatologi Kanker ovarium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2013-2018.
3. Mengetahui hubungan faktor obesitas dengan derajat Histopatologi Kanker ovarium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2013-2018.
4. Mengetahui hubungan faktor pemakaian alat kontrasepsi dengan derajat Histopatologi Kanker ovarium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2013-2018.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Bagi Masyarakat**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang faktor yang dapat menyebabkan kanker ovarium sehingga masyarakat dapat sedini mungkin menghindari faktor risiko tersebut.

### **1.4.2 Bagi Pemerintah**

Diharapkan dapat memberikan informasi tentang faktor yang dapat menyebabkan kanker ovarium sehingga pemerintah dapat menginformasikan kepada masyarakat agar menghindari faktor risiko tersebut.

### **1.4.3 Bagi Peneliti Selanjutnya**

Diharapkan penelitian ini dapat dijadikan bahan referensi untuk penelitian berikutnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

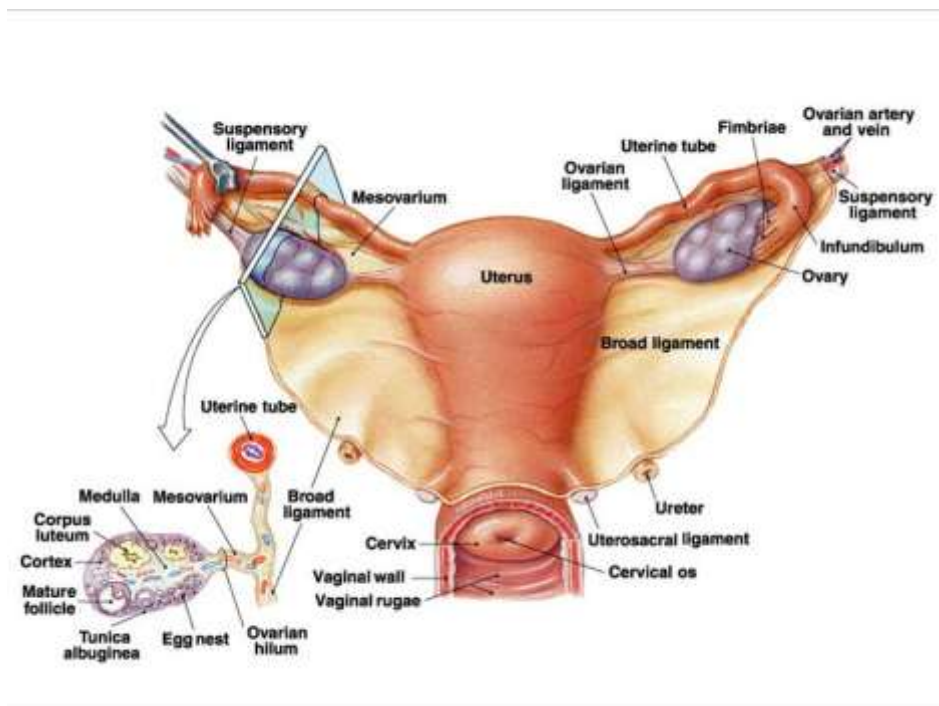
#### **2.1 Ovarium**

##### **2.1.1 Anatomi Ovarium**

Ovarium adalah kelenjar-kelenjar yang berbentuk seperti buah almond, terletak didekat dinding-dinding pelvis lateral, melekat pada mesovarium ligamentum latum uteri. Ujung distal ovarium dihubungkan pada dinding-dinding pelvis lateral dengan perantaraan ligamentum suspensorium ovari, didalam ligamentum suspensorium ini terdapat pembuluh ovarica pembuluh limfe dan saraf beralih melalui mesovarium ke ovarium. Masing-masing ovarium melekat pada uterus melalui ligamentum ovarii proprium yang juga melintas dalam ovarium. Ligamentum ovarian propium ini menghubungkan ujung proksimal (uterin) ovarium pada sudut lateral uterus, tepat kaudal dari tuba uterin (Moore & Agur, 2015).

Ovarium berkembang pada dinding posterior abdomen dan kemudian berjalan turun sebelum kelahiran, bersama dengan pembuluh-pembuluh darah, vasa lymphatica, dan nervinya. Ovarium tidak bermigrasi melalui kanalis inguinalis ke dalam perineum, tetapi berhenti dan mengambil posisi pada dinding lateral cavitas pelvis (Drake *et al.*, 2014).

Ovarium diperdarahi oleh arteri ovarica dari pars abdominalis aorta melintas ke kaudal dengan menyusuri dinding abdomen dorsal. Di tepi pelvis arteri ovarica ini menyilang di pembuluh iliaca eksterna dan memasuki ligamentum suspensorium ovarii. Arteri ovarica melepaskan cabang-cabang ke ovarium melalui mesovarium dan berlanjut ke medial dalam ligamentum latum uteri untuk memasok tuba uterine dan uterus. Kedua cabang arteri ovarica beranastomosis dengan arteri uterina (Moore & Agur, 2015).



Gambar 1. Anatomi Ovarium (Simamora *et al.*, 2018)

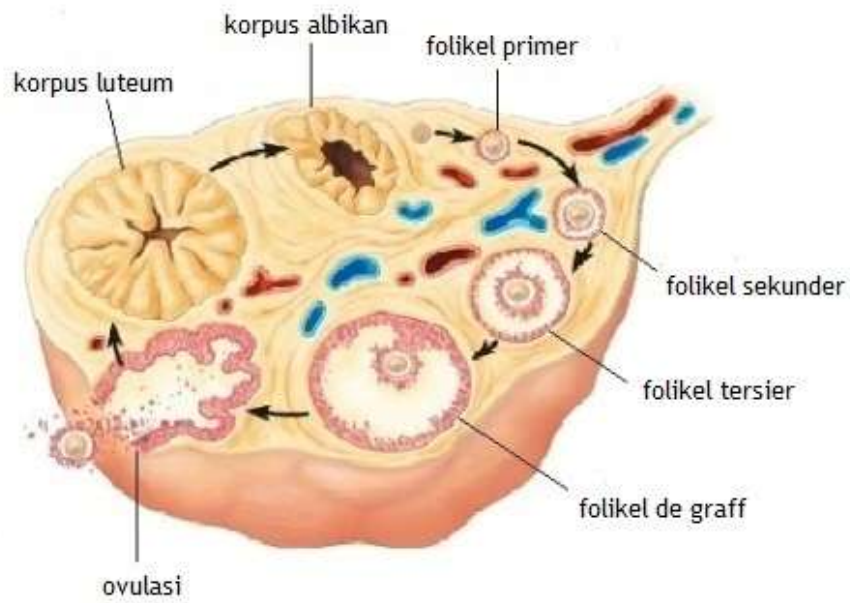
### 2.1.2 Fisiologi Ovarium

Ovarium mempunyai struktur dengan panjang sekita 2-4 cm. Ovarium mempunyai lapisan jaringan penyokong diluar dan kerangka jaringan penyokong di sebelah dalam yang disebut stroma. Sebagian ovarium terdiri dari korteks luar yang tebal didalamnya berisi folikel ovarium



pada berbagai tahap perkembangan atau tahap menurun. Di bagian tengah ovarium terdapat medulla yang berisi saraf dan pembuluh darah (Silverthorn, 2014).

Ovarium, sebagai organ reproduksi primer wanita, melakukan fungsi ganda yaitu menghasilkan ovum (oogenesis) dan mengeluarkan hormon seks wanita, estrogen dan progesteron. Hormon-hormon ini bekerja sama untuk mendorong fertilisasi ovum dan mempersiapkan sistem reproduksi wanita untuk kehamilan. Estrogen berfungsi mengatur pematangan dan pemeliharaan keseluruhan sistem reproduksi wanita selain itu estrogen juga berfungsi untuk membentuk karakteristik seks sekunder pada wanita. Secara umum kerja estrogen penting pada proses-proses prakonsepsi. Estrogen juga berfungsi bagi pematangan dan pembebasan ovum, pembentukan karakter fisik yang menarik secara seksual bagi pria, dan transport sperma dari vagina ke tempat pembuahan di tuba uterina, estrogen juga ikut berperan dalam perkembangan payudara dalam antisipasi menyusui, sedangkan progesteron berfungsi untuk mempersiapkan lingkungan yang sesuai untuk memelihara janin serta berperan dalam kemampuan payudara untuk menghasilkan susu (Sherwood, 2014).

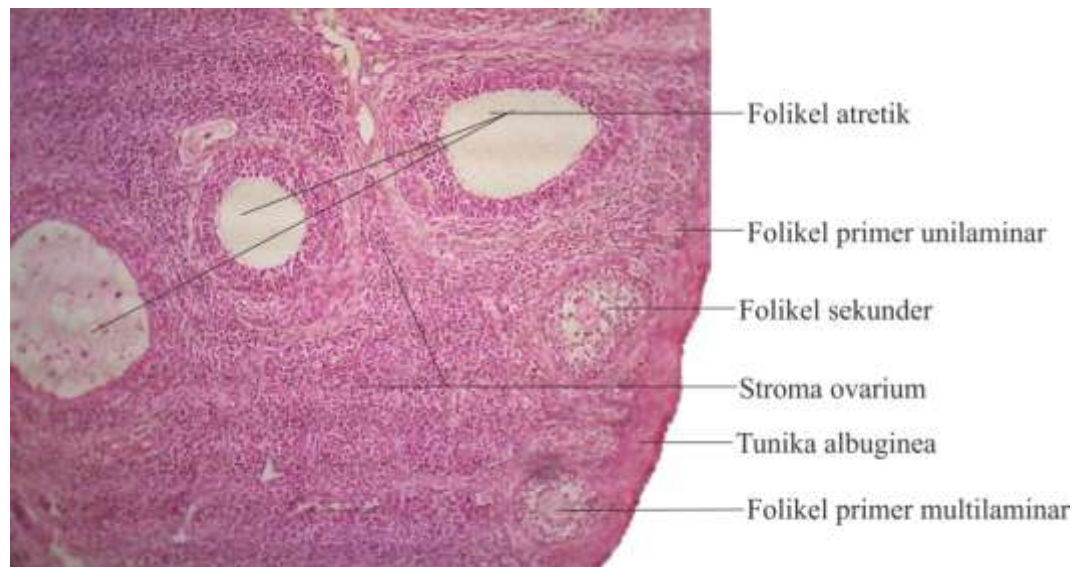


Gambar 2. Fisiologi Ovarium (Simamora *et al.*, 2018)

### 2.1.3 Histologi Ovarium

Satu bagian ovarium melekat pada ligamentum latum perlekatan ini melalui suatu lipatan peritoneum yang disebut mesovarium bagian lainnya dari ovarium ke dinding uterus melalui ligamentum ovarii propium (Eroschenko, 2017). Permukaan ovarium ditutupi epitel selapis gepeng atau selapis kuboid, atau yang disebut dengan epitel germinativum. Dibawah epitel germinativum terdapat selapis jaringan ikat padat, yakni tunika albuginea, yang menyebabkan warna ovarium menjadi keputihan. Dibawah tunika albuginea terdapat daerah korteks, didaerah korteks ini berisi folikel ovarium yang dilengkapi dengan oositnya. Folikel ini terbenam dalam jaringan ikat (stroma) di daerah korteks. Stroma ini terdiri atas fibroblas berbentuk kumparan khas yang berespons dengan berbagai cara terhadap rangsangan hormon dari organ lain. Pada bagian dalam ovarium terdapat daerah medulla, dengan

anyaman vaskular luas di dalam jaringan ikat longgar yang berisi pembuluh darah (Mescher A, 2016).



Gambar 3. Histologi Ovarium (Eroschenko, 2017)

## 2.2 Kanker Ovarium

### 2.2.1 Definisi Kanker Ovarium

Kanker ovarium adalah kanker yang tumbuh di sel ovarium, kanker ovarium terdiri dari sel yang terus tumbuh dan sel ini dapat menghancurkan jaringan disekitarnya, sel kanker dapat menyebar (bermetastasis) ke bagian tubuh yang lain, kanker ovarium juga merupakan penyakit heterogen yang dapat dibedakan menjadi tiga jenis utama, yaitu *sex cord stromal tumors*, *germ cell tumor*, dan *epithelial ovarium cancer* (Canadian Cancer Society, 2017).

### 2.2.2 Epidemiologi Kanker Ovarium

Kanker ovarium adalah kanker ke-5 yang menyerang alat genital wanita, di Inggris kematian yang diakibatkan oleh kanker ovarium

mencapai 1,2 persetiap kelahiran. Setiap tahun di Inggris lebih dari 6500 diagnosis kanker ovarium, selama 20 tahun terakhir kematian yang diakibatkan oleh kanker ovarium masih cukup tinggi akan tetapi angka kematian akibat kanker ovarium telah turun 20% sejak tahun 2005. Namun prognosis wanita yang terkena kanker ovarium masih buruk karena angka harapan hidup wanita yang telah diagnosis kanker ovarium hanya dibawah 45% (Doufekas & Olaitan, 2014).

Menurut Globocan tahun 2012, tingkat insidensi dan kematian yang terjadi akibat kanker ovarium menempati urutan ke-7 terbanyak di dunia, pada tahun 2012 angka kejadian kanker ovarium mencapai 238.719 (3,6%) dengan angka kematian yang terjadi mencapai 151.915 (4,3%) di dunia. Di Indonesia menurut pencatatan Riskesdas tahun 2013 angka kejadian kanker dan angka kematian akibat kanker mencapai 1,4%, sedangkan angka kejadian kanker di provinsi Lampung menurut Riskesdas provinsi Lampung tahun 2013 mencapai 0,4%.

### **2.2.3 Etiologi**

Hipotesis *incessant ovulation* yang diperkenalkan oleh Fathalla yang menjelaskan hubungan antara ovulasi terus menerus terhadap terjadinya peradangan dan karsinogenesis ovarium epitel. Hal ini disebabkan karena folikel yang matang tidak pecah menyebabkan *oocyte* tidak dilepaskan yang dapat mengakibatkan terjadinya lonjakan *luteinizing hormon* (LH) yang menginduksi ekspresi gen *prostaglandin sintase 2* (PGS-2), kemudian akan mengkodekan enzim yang aktivitasnya sangat

penting untuk ruptur folikel. Hal ini dapat mempengaruhi kerusakan DNA melalui tekanan oksidatif pada *cortical inclusion cysts* (CIC) di ovarium, adanya kerusakan berulang pada lapisan permukaan ovarium saat ovulasi menyebabkan perubahan pada gen yang mengatur pembelahan sel ovarium sehingga terjadi pembelahan sel yang berlebihan dan menimbulkan sel kanker (Fathalla, 2013).

## **2.2.4 Faktor Risiko Kanker Ovarium**

### **2.2.4.1 Riwayat keluarga (Hereditier)**

Kanker ovarium terjadi karena faktor keluarga (hereditier), dengan angka kejadian 5%-10%, hal ini disebabkan karena terjadi mutasi genetik BRCA1 dan BRCA2 dengan risiko 50% menyebabkan kanker ovarium pada kelompok tertentu mekanisme kerjanya adalah berikatan dengan protein RAD51 selama perbaikan untai ganda DNA, dimana gen ini mengadakan perbaikan di dalam inti sel, rekombinasi ini menyesuaikan dengan kromosom dari sel induk, sehingga kerusakan pada gen ini menyebabkan tidak terdeteksinya kerusakan gen di dalam sel dan sel yang mengalami mutasi tidak dapat diperbaiki sehingga tumbuh sel yang bersifat ganas yang berpoliferasi menjadi jaringan kanker (Prawiroharjo, 2013).

Kanker ovarium juga memiliki kecenderungan agregasi familial, yang menyebabkan kerabat perempuan yang memiliki riwayat kanker ovarium, memiliki risiko yang tinggi terkena kanker

ovarium dari pada populasi umum. Dengan demikian, riwayat keluarga kanker merupakan faktor risiko untuk kanker ovarium. Adanya riwayat keluarga yang menderita kanker ovarium dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker ovarium pada anggota keluarga yang lain. Dengan persentase 1,6% pada keseluruhan populasi. Risiko meningkat menjadi 4 sampai 5% apabila anggota keluarga derajat 1 (ibu atau saudara kandung) terkena kanker ovarium. Risiko meningkat menjadi 7%, bila ada 2 anggota keluarga yang menderita kanker ovarium (Lisnawati, 2013).

#### **2.2.4.2 Obesitas**

Wanita yang mengalami kelebihan berat badan memiliki peningkatan risiko mengalami kanker ovarium. Pada penelitian yang dilakukan Olsen tahun 2013 terjadi peningkatan risiko 10% terjadinya kanker ovarium, selain itu pada penelitian meta-analisis terbaru dari 14 penelitian menyimpulkan wanita dengan kanker ovarium, yang mengalami obesitas, memiliki kelangsungan hidup 17% lebih buruk dibandingkan dengan orang dengan berat badan normal (Nagle *et al.*, 2015).

Hal ini disebabkan oleh peningkatan lemak tubuh merupakan lingkungan yang tepat untuk perkembangan tumor selain itu peningkatan lemak tubuh akan meningkatkan adhesi sel mesothelial tumor yang akan mengubah struktur mesothelial

tumor sehingga menyebabkan metastasis ke intraperitoneal (Bae *et al.*, 2014).

#### **2.2.4.3 Alat Kontrasepsi**

Penggunaan alat Kontrasepsi hormonal telah secara konsisten terbukti menurunkan angka kejadian kanker ovarium, menurut penelitian yang dilakukan Rice pada tahun 2010 alat kontrasepsi dapat dilakukan sebagai *chemopreventive* untuk menghindari terjadinya kanker ovarium terutama bagi wanita diusia subur, selain itu menurut studi epidemiologi pemakaian alat kontrasepsi dapat menurunkan angka kejadian kanker ovarium sebanyak 27% dari semua kasus kanker ovarium (Ferris *et al.*, 2014).

Hal ini disebabkan karena pemakaian alat kontrasepsi hormonal dapat menekan ovulasi dan pada saat memakai kontrasepsi hormonal tidak akan terjadi ovulasi sehingga dapat memberikan perlindungan terhadap pertumbuhan sel-sel kanker (Iversen *et al.*, 2018)

Penggunaan alat kontrasepsi hormonal ini juga dapat menurunkan risiko terjadinya kanker ovarium pada wanita yang memiliki risiko tinggi seperti, wanita yang tidak pernah hamil dan wanita yang memiliki mutasi gen BRCA1 dan BRCA2 (Canadian Cancer Society, 2017).

#### 2.2.4.4 Usia

Kanker ovarium dapat terjadi pada semua usia akan tetapi sebagian besar kanker ovarium menyerang wanita usia lanjut dan wanita paruh baya dengan tingkat kejadian tertinggi terjadi di Amerika Utara dan Eropa Utara dan tingkat kejadian terendah terjadi di Jepang (Nurlailiyani, 2013).

Selain itu penelitian yang dilakukan di RSUD Wahidin Sudiro Husodo Makassar, wanita dengan usia >45 tahun memiliki risiko 2 kali lebih besar menderita kanker ovarium (Harahap, 2017).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Yoshikawa di Rumah Sakit Oshaka Jepang angka kematian lebih tinggi pada pasien yang memiliki usia >65 tahun ini dikarenakan pasien usia >65 tahun menderita kanker stadium III dan stadium IV dibanding pasien yang memiliki usia <65 tahun yang menderita kanker stadium I dan II, ini dikarenakan kanker mempunyai pertumbuhan yang lambat dan sering terdiagnosis setelah mencapai stadium lanjut, akan tetapi usia bukan parameter yang tepat untuk dijadikan faktor penyebab terjadinya kanker ovarium karena kanker ovarium dapat mengenai segala jenis usia, dibutuhkan juga faktor tambahan lainnya untuk menjelaskan seseorang memiliki faktor risiko terjadinya kanker ovarium (Yoshikawa *et al.*, 2018).



#### **2.2.4.5 Jumlah Paritas**

Jumlah paritas memiliki hubungan dengan penurunan angka kejadian kanker ovarium ini disebabkan karena pada saat wanita mengalami kehamilan tidak terjadi proses ovulasi sehingga menurunkan risiko terjadinya mutasi riwayat keluarga akibat ovulasi yang terus menerus, selain itu pada saat kehamilan terjadi perubahan hormonal sementara perubahan hormonal ini yang dapat menginduksi apoptosis sel-sel pre malignan sel kanker (Guire *et al.*, 2016). Selain itu pada saat wanita melahirkan anak dapat memberikan perlindungan secara alami yang dapat mencegah pertumbuhan dan metastasis dari sel-sel kanker (Cohen *et al.*, 2013).

#### **2.2.4.6 Usia Menarche**

Studi epidemiologi telah melaporkan hubungan antara usia *menarche* dengan angka kejadian kanker ovarium, selain itu terdapat hubungan terbalik antara usia *menarche* dengan angka kejadian kanker ovarium akan tetapi hubungan antara usia *menarche* dengan angka kejadian kanker ovarium dibatasi kanker ovarium *serosa invasive* dan *borderline* (Gong *et al.*, 2014).

Usia *menarche* yang lebih tua juga dapat menjadi faktor risiko untuk menurunkan terjadinya kanker ovarium, hal ini disebabkan karena usia *menarche* dapat mengurangi jumlah

ovulasi hal ini sesuai dengan hipotesis ovulasi terus menerus yang menjelaskan semakin sering terjadinya ovulasi semakin besar kemungkinan terjadinya kanker ovarium, selain itu usia *menarche* dini berhubungan dengan onset siklus ovulasi yang lebih cepat menyebabkan tingginya androgen dapat meningkatkan apoptosis sel epitelial disaat yang bersamaan androgen juga dapat merangsang *deoxyribonucleic acid* (DNA) untuk mengurangi kematian sel hal inilah yang kemudian akan menyebabkan terjadinya pertumbuhan kanker akibat kerusakan sekunder pada sel *epithelial* (Gong *et al.*, 2014).

#### **2.2.5 Patogenesis Kanker Ovarium**

Patogenesis terjadinya kanker ovarium masih belum jelas, akan tetapi berbagai hipotesis terkait terjadinya kanker ovarium sudah banyak dipublikasikan. Selama siklus ovulasi berlangsung, epitel permukaan ovarium terus mengalami kerusakan dan perbaikan berulang. Sel-sel epitel yang mengalami kerusakan dirangsang untuk berproliferasi, hal ini dapat meningkatkan kemungkinan mutasi spontan. Setelah ovulasi, sel-sel epitel yang telah berproliferasi ini dapat terperangkap di dalam jaringan ikat yang mengelilingi ovarium, yang dapat mengarah pada pembentukan kista inklusi. Jika hal ini terjadi, sel-sel epitel dikenakan lingkungan mikro pro-inflamasi yang unik, yang dapat meningkatkan tingkat kerusakan DNA, sehingga mempengaruhi risiko kanker. Selain itu sebagian besar kanker ovarium terjadi secara spontan, meskipun 5-10% kasus berkembang karena predisposisi riwayat keluarga. Yang

terakhir kanker ovarium dapat terjadi karena melibatkan gen disfungsional BRCA1 atau BRCA2, menghasilkan karsinoma bermutu tinggi, dengan prognosis yang lebih buruk (World America Cancer Institute, 2014).

### **2.2.6 Manifestasi Klinis Kanker Ovarium**

Sebagian besar pasien kanker ovarium tidak merasakan keluhan (95%) dan keluhan-keluhan pada penderita kanker ovarium tidak spesifik seperti perut membesar, atau pasien yang mengalami kanker ovarium dapat merasakan seperti ada tekanan, dispareunia, berat badan pada penderita kanker ovarium dapat meningkat ini dikarenakan adanya asites atau massa (Prawiroharjo, 2013).

Gejala kanker ovarium umumnya sangat bervariasi dan tidak spesifik pada stadium awal, gejala kanker ovarium pada stadium awal dapat berupa konstipasi dan sering berkemih ini dikarenakan apabila kanker ovarium telah menekan rektum atau kandung kemih, selain itu gejala kanker ovarium pada stadium awal dapat berupa nyeri pada saat bersenggama, sedangkan pada stadium lanjut kanker ovarium dapat menimbulkan gejala berupa asites, penyebaran kanker ke omentum, kembung, mual gangguan nafsu makan, gangguan buang air besar dan kecil, dan dapat juga terjadi gejala sesak nafas ini disebabkan karena penumpukan cairan dirongga dada (Lisnawati, 2013).

### **2.2.7 Diagnosis Kanker Ovarium**

Diagnosis penderita kanker ovarium stadium dini sulit ditegakkan secara pasti, ini dikarenakan sebagian besar kanker ovarium baru

menimbulkan gejala klinis setelah mencapai stadium lanjut, dan gejala kanker ovarium ini menyerupai beberapa penyakit lainnya, pada pemeriksaan fisik penderita kanker ovarium dapat ditemukan lingkaran perut akan bertambah dan dapat ditemukan asites akibat penimbunan cairan di dalam rongga abdomen (Prayitno, 2014).

Diagnosis penderita kanker ovarium dilakukan dengan anamnesis lengkap serta pemeriksaan fisik dan juga untuk diagnosis pasti kanker ovarium ini dapat dilakukan dengan pemeriksaan penanda tumor *Cancer Antigen 125 (CA-125)* untuk jenis kanker ovarium epitel, untuk jenis tumor sel germinal dapat dilakukan pemeriksaan *lactate dehydrogenase (LDH)* dan *alpha fetoprotein (AFP)* sedangkan, untuk jenis tumor stroma dapat dilakukan pemeriksaan inhibin. Selain itu pemeriksaan penunjang untuk menegakkan kanker ovarium dapat dilakukan pemeriksaan darah tepi, tes fungsi hati, tes fungsi ginjal, serta biokimia darah lainnya, untuk pemeriksaan radiologik dapat dilakukan foto paru-paru untuk mengevaluasi apakah kanker ovarium telah mengalami metastasis ke paru-paru, dapat juga dilakukan CT scan abdomen pelvis. Bila terdapat keluhan asobesitasomatik diperlukan pielografi intravena dan dilakukan pemeriksaan barium enema. Untuk mengetahui letak dan sifat kanker ovarium dapat dilakukan laparoscopi dan dilanjutkan dengan pemeriksaan patologi anatomi (Prawirohardjo, 2013).

### 2.2.8 Stadium Kanker Ovarium

Menurut FIGO tahun 2014 kanker ovarium memiliki stadium sebagai berikut:

**Tabel 1. Stadium kanker ovarium (FIGO, 2014)**

<b>Stadium kanker ovarium menurut FIGO tahun 2014</b>
<b>Stadium I: Tumor berbatas pada ovarium</b>
<b>IA</b> Tumor berbatas pada 1 ovarium, dengan kapsul tidak memiliki pertumbuhan pada permukaan luar Negative washing
<b>IB</b> Pertumbuhan tumor berbatas tegas pada kedua ovarium, dengan kapsul masih intak, akan tetapi tidak ada tumor pada permukaan luar ovarium
<b>IC</b> Tumor berbatas tegas pada 1 atau 2 ovarium
<b>IC1</b> Surgical spill
<b>IC2</b> Kapsul telah pecah sebelum dilakukan operasi pembedahan atau tumor telah terletak di permukaan ovarium
<b>IC3</b> Terdapat Asites yang berisi sel ganas atau bilasan peritoneum positif (peritoneal washing)
<b>Stadium II : Pertumbuhan tumor pada satu atau kedua ovarium, dengan tumor telah menyebar ke panggul atau stadium dua ini disebut kanker peritoneal primer</b>
<b>IIA</b> Tumor telah melakukan perluasan ke rahim dan tuba falopi
<b>IIB</b> Tumor telah melakukan perluasan ke jaringan pelvis intraperitoneal
<b>Stadium III: Pada stadium ini tumor telah mengenai satu atau kedua ovarium dan tumor telah menempel di peritoneum luar pelvis atau tumor telah menempel ke kelenjar getah bening dengan retroperitoneal atau inguinal positif</b>
<b>IIIA</b> Kelenjar getah bening retroperitoneal positif dan mikroskopik tumor telah menyebar ke pelvis
<b>IIIA1</b> Hanya kelenjar getah bening retroperitoneal yang positif
<b>IIIA1(i)</b> Tumor telah menyebar $\leq 10$ mm
<b>IIIA1(ii)</b> Tumor telah menyebar $> 10$ mm
<b>IIIA2</b> Mikroskopik, ekstrapelvis (di atas <i>pelvic brim</i> ) peritoneal $\pm$ kelenjar getah bening dengan retroperitoneal positif, perluasan tumor telah mencapai ke kapsul hepar dan spleen.
<b>IIIB</b> Makroskopis, ekstrapelvis, tumor telah menyebar ke peritoneal $\leq 2$ cm $\pm$ kelenjar getah bening dengan retroperitoneal positif, perluasan tumor sampai ke kapsul hepar/spleen.
<b>IIIC</b> Makroskopis, ekstrapelvis, tumor telah menyebar ke peritoneal $> 2$ cm $\pm$ kelenjar getah bening dengan retroperitoneal positif, perluasan tumor sampai ke kapsul hepar/spleen.
<b>Stadium IV: Tumor telah menyebar jauh pada stadium ini penyebaran tumor tidak termasuk peritoneal</b>
<b>IVA</b> Terdapat efusi pleura dengan sitologi positif
<b>IVB</b> Tumor telah menyebar ke parenkim hepar dan spleen, tumor juga telah menyebar ke organ ekstra-abdominal (termasuk kelenjar getah bening diluar kavitas abdominal)

### 2.2.9 Klasifikasi Kanker Ovarium

Menurut klasifikasi WHO, berdasarkan asal jaringannya kanker ovarium dibagi menjadi tumor *epithelial* (65%), *germ sel* (15%), *sex cord stromal* (10%), *metastasis* (5%) dan *miscelaaneous*. Berdasarkan tipe-tipe sel kanker ovarium tipe epithelial dibagi menjadi (*serous*, *mucinous*, *endometroid*, *clear cell*, *transitional cell*, *undifferentiated*, dan *mixed carcinoma*) dan *atipia* (*benign*, *borderline* dan *malignant* (*invasive* atau *non-invasive*)), tumor yang paling banyak adalah tumor *malignant* (Prawirohardjo, 2013).

Berikut klasifikasi kanker ovarium berdasarkan tipe selnya

#### 1. *Ephitelial Ovarium tumors*

##### a. *Serious 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. *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*

### 3. *Germ cell Ovarium Tumors*

- a. Teratoma*
- b. Monodermal*
- c. Dysgerminoma*
- d. Yolk sac tumor (endodermal sinus tumor)*
- e. Mixed germ cell tumors*

### 4. *Malignant, not otherwise specified*

- a. Metastatic cancer from non-ovarian primary*
- b. Colonic, appendiceal*
- c. Gastric ,*
- d. Breast*

(Simamora *et al.*, 2018).

#### **2.2.10 Derajat Diferensiasi Kanker Ovarium**

Derajat diferensiasi kanker ovarium menjelaskan tentang klasifikasi kanker ovarium berdasarkan gambaran morfologi dan fungsional sel. Derajat diferensiasi dilakukan dengan membandingkan sel kanker terhadap sel yang normal. Hal ini dilakukan untuk memberikan informasi tentang kanker yang terus tumbuh dan menyebar (Canadian Cancer Society, 2017).

Berikut merupakan penjelasan mengenai derajat diferensiasi kanker ovarium.



**Tabel 2. Derajat Diferensiasi Kanker ovarium**

Derajat Diferensiasi Kanker Ovarium	Keterangan
X	Tidak dapat dinilai
1	Berdiferensiasi baik
2	Berdiferensiasi cukup baik
3	Berdiferensiasi buruk

(Canadian Cancer Society, 2017).

### 2.2.11 Histopatologi Kanker Ovarium

Jenis epitel (65% dari kanker ovarium terdiri dari serosum (20% sampai 50%), musinosum (15% sampai 25%), yang dapat tumbuh sangat besar (permagna), endometrioid (5% dan 10% bersamaan dengan endometriosis), sel jernih (5% prognosis buruk) dan Brenner (2% sampai 3%, sebagian besar jinak). Kira-kira 15% dari kanker jenis epitel menunjukkan potensi keganasan rendah (*low potential malignant*) (Prawirohardjo, 2013).

Tumor sel germinal (25% dari semua kanker ovarium) dan yang tersering disgerminoma, yang diikuti tumor campuran sel germinal. Tipe lainnya adalah teratoma imatur, koriokarsinoma, tumor sinus endodermal, dan karsinoma embrional (Prawirohardjo, 2013).

Tumor stroma *sex cord* (5% dari semua kanker ovarium). Sedangkan yang tersering tumor sel granulosa. Tipe lainnya tumor sel Sertoli-Leydig. Jenis lainnya: sarcoma, tumor metastasis (Prawirohardjo, 2013).

### 2.2.12 Tatalaksana

Penatalaksanaan kanker ovarium meliputi tindakan pembedahan yang bertujuan untuk pengobatan dan penentuan stadium surgical. Terapi pembedahan termasuk histerektomi, salpingo-ooforektomi, omentektomi, pemeriksaan asites, bilasan peritoneum, dan mengupayakan *debulking* optimal ini dilakukan jika tumor residu kurang dari 1 cm, limfadenektomi (pengambilan sampel untuk pemeriksaan histopatologi) pada stadium awal, stadium I A dan I B derajat 1 dan 2, atau semua stadium pada jenis tumor potensial rendah pada ovarium. Kemudian dilakukan observasi dan pengamatan lanjut dengan pemeriksaan CA-125 (Prawirohardjo, 2013).

Pasien dengan stadium I A derajat 1 dan 2 jenis epitel mempunyai kesintasan hidup 5 tahun 95% dengan atau pemberian kemoterapi. Setelah selesai pengobatan dengan kemoterapi, ada 3 pilihan yang diterapkan pada pasien kanker ovarium yaitu: Observasi, kemudian teruskan pengobatan, apabila tumor regresi tapi belum hilang seluruhnya maka dilakukan terapi dengan kemoterapi lain. Biasanya diberikan *hexamethylamin* agar tidak menimbulkan tumor yang residif (Prawirohardjo, 2013).

## 2.3 Kerangka Teori

Kanker ovarium terjadi karena faktor keluarga (herediter), dengan angka kejadian 5%-10%, hal ini disebabkan karena terjadi mutasi genetik BRCA1 dan BRCA2 dengan risiko 50% menyebabkan kanker ovarium pada

kelompok tertentu mekanisme kerjanya adalah berikatan dengan protein RAD51 selama perbaikan untai ganda DNA, dimana gen ini mengadakan perbaikan di dalam inti sel, rekombinasi ini menyesuaikan dengan kromosom dari sel induk, sehingga kerusakan pada gen ini menyebabkan tidak terdeteksinya kerusakan gen di dalam sel dan sel yang mengalami mutasi tidak dapat diperbaiki sehingga tumbuh sel yang bersifat ganas yang berproliferasi menjadi jaringan kanker (Prawiroharjo, 2013). Kanker ovarium juga memiliki kecenderungan agregasi familial, yang menyebabkan kerabat perempuan yang memiliki riwayat kanker ovarium, memiliki risiko yang tinggi terkena kanker ovarium dari pada populasi umum. Dengan demikian, riwayat keluarga kanker merupakan faktor risiko untuk kanker ovarium. Adanya riwayat keluarga yang menderita kanker ovarium dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker ovarium pada anggota keluarga yang lain (Lisnawati, 2013).

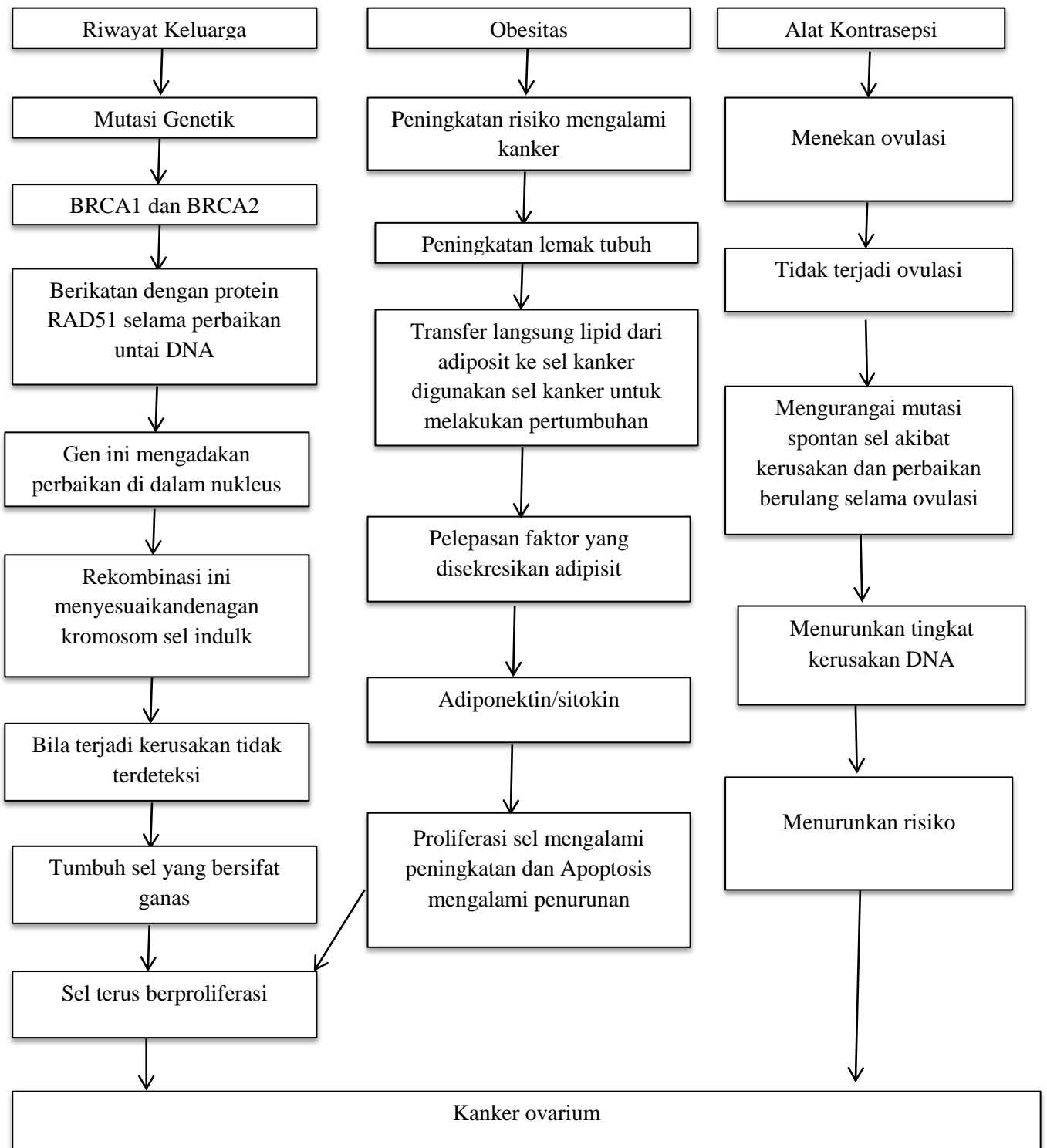
Selain itu wanita yang mengalami kelebihan berat badan memiliki peningkatan risiko mengalami kanker ovarium. Pada penelitian yang dilakukan Olsen tahun 2013 terjadi peningkatan risiko 10% terjadinya kanker ovarium, selain itu pada penelitian meta-analisis terbaru dari 14 penelitian menyimpulkan wanita dengan kanker ovarium, yang mengalami obesitas, memiliki kelangsungan hidup 17% lebih buruk dibandingkan dengan orang dengan berat badan normal (Nagle *et al.*, 2015).

Hal ini disebabkan oleh peningkatan lemak tubuh merupakan lingkungan yang tepat untuk perkembangan tumor selain itu peningkatan lemak tubuh akan meningkatkan adhesi sel mesothelial tumor yang akan mengubah

struktur mesothelial tumor sehingga menyebabkan metastasis ke intraperitoneal (Bae *et al.*, 2014).

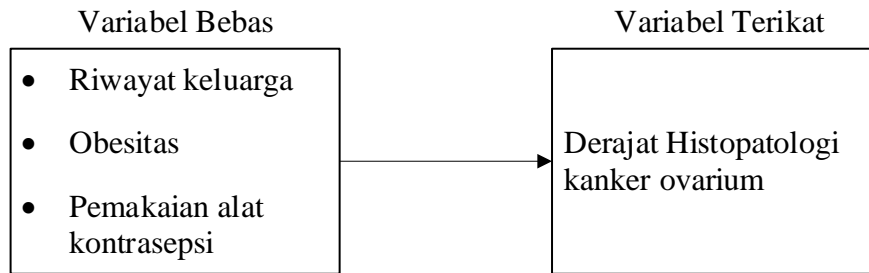
Penggunaan alat Kontrasepsi hormonal telah secara konsisten terbukti menurunkan angka kejadian kanker ovarium, menurut penelitian yang dilakukan Rice pada tahun 2010 alat kontrasepsi dapat dilakukan sebagai *chemopreventive* untuk menghindari terjadinya kanker ovarium terutama bagi wanita di usia subur, selain itu menurut studi epidemiologi pemakaian alat kontrasepsi dapat menurunkan angka kejadian kanker ovarium sebanyak 27% dari semua kasus kanker ovarium (Ferris *et al.*, 2014).

Hal ini disebabkan karena pemakaian alat kontrasepsi hormonal dapat menekan ovulasi sehingga pada saat memakai kontrasepsi hormonal tidak akan terjadi ovulasi sehingga dapat memberikan perlindungan terhadap pertumbuhan sel-sel kanker (Iversen *et al.*, 2018)



Gambar 4. Diagram Kerangka Teori Hubungan Faktor Riwayat Keluarga, Obesitas, dan Pemakaian Alat Kontrasepsi Dengan Derajat Histopatologi Kanker Ovarium.

## 2.4 Kerangka Konsep



Gambar 5. Diagram Kerangka Konsep

## 2.5 Hipotesis

Adapun hipotesis pada penelitian ini adalah sebagai berikut

1. Terdapat hubungan antara riwayat keluarga dengan derajat histopatologi kanker ovarium.
2. Terdapat hubungan antara Obesitas dengan derajat histopatologi kanker ovarium.
3. Terdapat hubungan terbalik antara pemakaian alat kontrasepsi dengan 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. Adapun rancangan penelitian ini juga menggunakan desain penelitian *cross sectional* penelitian ini dilakukan untuk 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 2018.

### **3.3 Populasi Penelitian**

Populasi pada penelitian ini dilakukan terhadap kasus kanker ovarium yang didiagnosis dan telah teregistrasi di bagian Rekam Medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Periode 2013-2018.

### 3.4 Sampel Penelitian

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

$$n = \left[ \frac{(Z\alpha\sqrt{2PQ} + Z\beta\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})}{(P_1 - P_2)} \right]^2$$

$$n = \left[ \frac{(1,96\sqrt{2 \frac{0,46 + 0,14}{2}} \cdot 0,7 + 0,84\sqrt{(0,46)(0,54) + (0,14)(0,86)})}{0,46 - 0,14} \right]^2$$

$$n = \left[ \frac{(1,96\sqrt{0,42} + 0,84\sqrt{(0,25) + (0,12)})}{0,32} \right]^2$$

$$n = \left[ \frac{(1,3 + 0,5)}{0,3} \right]^2$$

$$n = \left[ \frac{1,8}{0,3} \right]^2$$

$$n = [6]^2$$

$$n = 36$$

Keterangan

$Z\alpha$  = deviat baku alfa

$Z\beta$  = deviat baku beta

$P_2$  = proporsi pada kelompok yang sudah diketahui nilainya didapatkan nilai 0,14 (Yanti & Sulistianingsih, 2016)

$Q_2$  =  $1 - P_2$

$P_1$  = proporsi pada kelompok yang nilainya merupakan judgement peneliti



$$\begin{aligned} Q_1 &= 1 - P_1 \\ P_1 - P_2 &= \text{selisih proporsi minimal yang dianggap bermakna} \\ P &= \text{proporsi total} = (P_1 + P_2)/2 \\ Q &= 1 - P \end{aligned}$$

### 3.5 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut.

- a. Pasien Kanker Ovarium yang terdiagnosa dan teregistrasi di bagian Rekam Medis RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2013-2018.
- b. Pasien dengan data mikroskopis histopatologi kanker ovarium.

### 3.6 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut.

- a. Data Rekam medis pasien kanker ovarium yang putus pengobatan.
- b. Pasien kanker ovarium yang tidak melakukan operasi.
- c. Pasien meninggal.

### 3.7 Identifikasi Variabel

#### 3.7.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah:

- a. Riwayat keluarga.
- b. Obesitas.
- c. Pemakaian alat kontrasepsi.

#### 3.7.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah derajat histopatologi Kanker ovarium.

### 3.8 Definisi Operasional

Adapun definisi operasional pada penelitian ini dijelaskan pada tabel berikut:

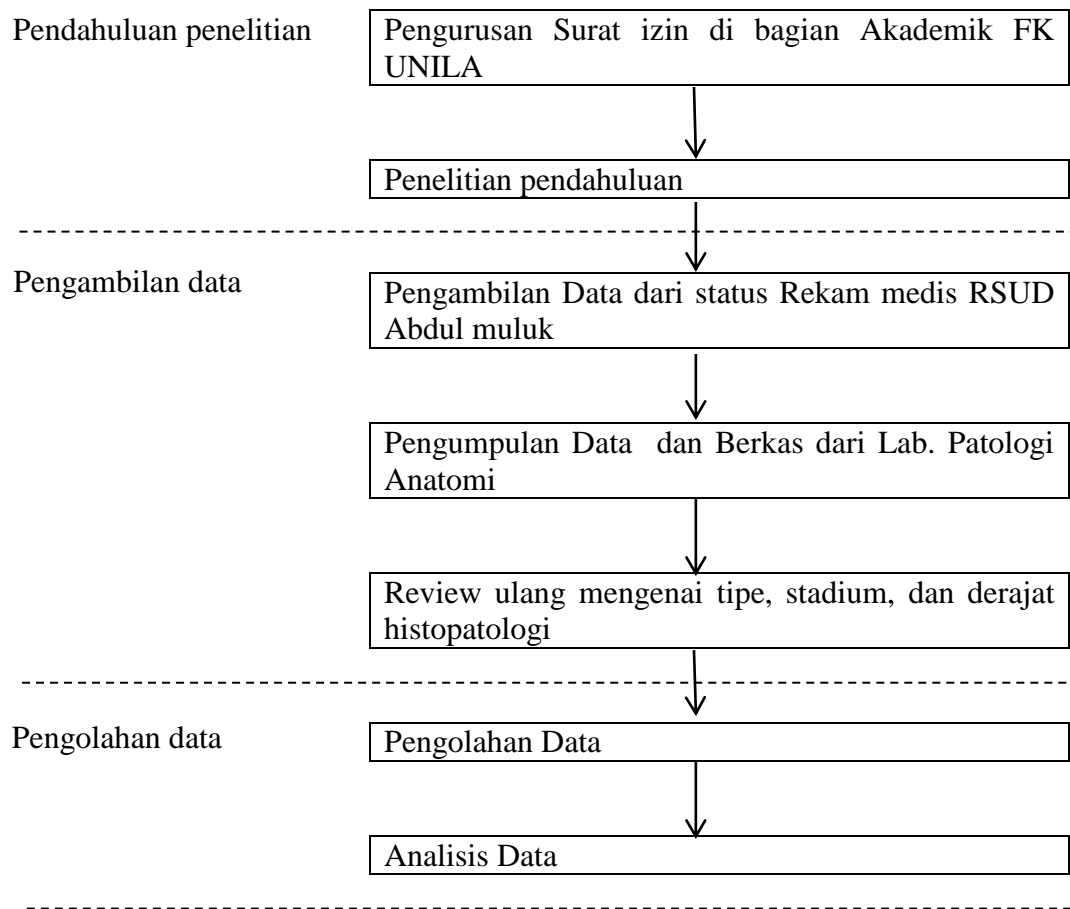
**Tabel 3. Definisi Operasional**

No	Variabel	Definisi	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
1	Riwayat keluarga	Kerabat atau saudara yang menderita Kanker Ovarium	Rekam Medis	0 (Tidak Memiliki) 1 (Memiliki)	Ordinal
2	Obesitas	Berat badan dan Tinggi Badan Saat Terdiagnosis	Rekam Medis	0(Tidak Obesitas) 1 (Obesitas)	Ordinal
3	Alat Kontrasepsi	Pemakaian Alat Kontrasepsi Hormonal Sebelumnya	Rekam Medis	1 (Tidak Pernah) 0 (Pernah)	Ordinal
4	Derajat Histopatologi	Hasil penilaian Mikroskopis 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 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Derajat diferensiasi ringan</li> <li>• Derajat diferensiasi sedang</li> <li>• Derajat diferensiasi berat</li> </ul>	Ordinal

### 3.9 Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian ini dilakukan dengan menggunakan surat izin penelitian di RSUD Abdul Moeloek dan diakhiri dengan analisis data dengan menggunakan SPSS 23.

Berikut merupakan alur penelitian yang dilakukan



### 3.10 Rencana Pengolahan Data

#### 3.10.1 Pengumpulan Data

Teknik penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah dengan menggunakan dokumentasi dari rekam medik pasien kanker di RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung periode 2013-2018.

### 3.10.2 Pengolahan Data

Setelah data dikumpulkan, langkah selanjutnya yaitu sebagai berikut.

*a. Editing*

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

*b. Coding*

Kegiatan ini digunakan untuk mengubah data yang sudah terkumpul menjadi suatu kode tertentu sehingga mempermudah dalam melakukan analisis data.

*c. Tabulating*

Kegiatan ini dilakukan untuk mengelompokkan data dalam bentuk tabel menggunakan perangkat komputer. Adapun data yang telah didapatkan dari proses pengumpulan data akan dikelompokkan ke dalam tabel dan selanjutnya data akan diolah menggunakan perangkat komputer.

## 3.11 Analisis Data

### 3.11.1 Analisis Univariat

Penelitian ini melakukan analisis statistik dengan menggunakan program statistik. Analisis data yang digunakan pada penelitian ini adalah analisis univariat, yaitu analisis data yang dilakukan pada setiap variabel dari hasil penelitian dan akan menghasilkan distribusi dan persentase dari tiap variabel.

Analisis Univariat untuk semua variabel menggunakan persentase dengan formula:

$$P = \frac{F}{N} \times 100\%$$

Dengan keterangan sebagai berikut

P=persentase

F=Frekuensi

N=Jumlah sampel

### 3.11.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat pada penelitian ini menggunakan uji parametrik yaitu menggunakan uji *chi-square*, uji ini digunakan untuk menentukan hubungan yang signifikan antara masing-masing variabel bebas dan variabel terikat. Jika syarat *chi-square* tidak terpenuhi maka selanjutnya akan digunakan uji *alternative fisher*. Adapun dasar pengambilan hipotesis penelitian ini berdasarkan pada signifikan (nilai p), yaitu:

Jika nilai  $p > 0,05$  maka hipotesis pada penelitian ini ditolak

Jika nilai  $p < 0,05$  maka hipotesis penelitian diterima

Selanjutnya semua pengolahan data pada penelitian ini 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 3995/UN26.18/PP.05.02.00/2018.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN**

#### **5.1 Kesimpulan**

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan mengenai hubungan faktor risiko (riwayat keluarga, obesitas, dan pemakaian alat kontrasepsi) dengan derajat histopatologi kanker ovarium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2018 adalah sebagai berikut.

1. Tidak terdapat hubungan antara faktor riwayat keluarga terhadap derajat histopatologi kanker ovarium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2018.
2. Tidak terdapat hubungan antara faktor obesitas terhadap derajat histopatologi kanker ovarium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2018.
3. Tidak terdapat hubungan antara faktor pemakaian alat kontrasepsi terhadap derajat histopatologi kanker ovarium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2018.

## **5.2 Keterbatasan Penelitian**

Pada penelitian ini terdapat keterbatasan bagi peneliti, yaitu kualitas kelengkapan data rekam medik, yang meliputi penulisan data pasien oleh petugas kesehatan terutama data mengenai berat badan dan tinggi badan pasien di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2018.

## **5.3 Saran**

Adapun saran yang diberikan peneliti berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, untuk petugas medis sebaiknya mencatat data rekam medik selengkap mungkin yang berguna untuk mengetahui keadaan pasien, dan juga untuk mengetahui perkembangan kesehatan pasien, untuk peneliti selanjutnya sebaiknya untuk melakukan penelitian terhadap faktor risiko lainnya terhadap jenis histopatologi kanker ovarium.

## DAFTAR PUSTAKA

- Arania R, Windarti I. 2015. Karakteristik pasien kanker ovarium di Rumah Sakit Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. *Juke Unila*. 5(9): 43-7.
- Bae HS, Kim HJ, Hong JH, Lee JK, Lee NW, Song JW. 2014. Obesity and epithelial ovarian cancer. *Journal of ovarian research*. 7(41): 1-8.
- Canadian Cancer Society. 2017. Canadian cancer statistics. Toronto: Canadian Cancer. [diunduh 17 agustus 2018]. Tersedia dari: <http://www.cancer.ca/en/cancer-information/cancer-type/ovarian/ovarian-cancer/?region=on>.
- Cohen CA, Shea AA, Heffron L, Schmelz EM, Roberts PC. 2013. The parity associated microenvironmental niche in the omental fat band is refractory to ovarian cancer metastasis. *Cancer prev res*. 6(11): 1-19.
- Dewi M. 2017. Sebaran kanker di Indonesia Riset Kesehatan Dasar. *Indonesian Journal of Cancer*. 11(1): 1-8.
- Dhitayoni IA, Budiana ING. 2017. Profil kanker ovarium di RSUP Sanglah Denpasar. *E-Jurnal Medika*. 6(3): 1-9.
- Doufekas K, Olaitan A. 2014. Clinical epidemiology of epithelial ovarian cancer in The UK. *International Journal of Women's Health*. 6(1): 537-45.
- Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM, 2014. *Gray dasar-dasar Anatomi*. Edisi ke-1. London: Elsevier.
- Eroschenko VP. 2017. *Atlas of histology di Fiore with fungsional correlation*. Edisi ke-12. Moscow: Sans Tache.
- Fachlevy AF, Abdullah Z, Russeng SS. 2011. Faktor Risiko Kanker Ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makasar [Online Journal] [diunduh 24 juli 2018]. Tersedia dari: <http://www.jurnal.unhas.pdf>.
- Fathalla MF. 2013. Incessant ovulation and ovarian cancer a hypothesis revisited. *FVV in OBGYN*. 5(4): 292-7.



- Ferris JS, Daly MB, Buys SS, Genkinger JM, Liao Y, Terry MB. 2014. Oral contraceptive and reproductive risk factors for ovarian cancer Within Sisters in the breast cancer family registry. *British Journal Of Cancer*. 2014(110): 1074-80.
- FIGO. 2014. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 124(2014): 1-5.
- FIGO. 2016. Ovarian cancer the revisited FIGO staging system and the role of imaging. *Women's imaging*. 206: 1351-9.
- Gea IT, Loho MF, Wagey FW. 2016. Gambaran jenis kanker ovarium di RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado. *Jurnal e-clinic*. 4(2): 1-5.
- Gong TT, Wu QJ, Vogtmann E, Lin B, Wang YL. 2014. Age at menarche and risk of ovarian cancer. *Int J Cancer*. 132(12): 2894-900.
- GLOBOCAN. 2012. Global Cancer Observatory. GLOBOCAN. [diunduh pada 24 juli 2018]. Tersedia dari: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
- Guire VMC, Hartge P, Liao LM, Sinha R, Bernstein L, Cancola AJ, *et al*. 2016. Parity and oral contraceptive use in relation to ovarian cancer risk in older women. *Cancer Epidemiol Biomarkers*. 25(7): 1059-63.
- Harahap NH. 2017. Faktor risiko kanker ovarium di Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Ahmad Propinsi Riau Pekanbaru [Tugas Akhir]. Riau: STIKES Payung Negeri Pekanbaru.
- Hardiano R, Huda N, Jumaini. 2015. Gambaran indeks massa tubuh pada pasien kanker yang menjalani kemoterapi. *JOM*. 2(2): 1381-7.
- Iversen L, Fielding S, Lidegaard DJ, Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC. 2018. Association between contemporary hormonal contraception and ovarian cancer in women of reproductive age in Denmark. *The BMJ*. 1(1): 1-9.
- Kartawiguna E. 2001. Faktor- faktor yang berperan dalam karsinogenesis. *J kedokter Trisakti*. 20(1): 16-25.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2018. InfoDatin pusat dasar kesehatan kementerian kesehatan RI. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. Riset Kesehatan Dasar. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.

- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013. Riset Kesehatan Dasar dalam angka provinsi Lampung. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI.
- Kondororik F, Martosupono M, Susanto AB. 2017. Peranan  $\beta$ -karoten dalam sistem imun untuk mencegah kanker. JBP. 4(1): 1-8.
- Lisnawati. 2013. Gambaran Faktor-faktor risiko penderita kanker ovarium di RSUD Labuang Baji Makassar [KTI]. Makassar: Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alaudin Makassar.
- Mescher A. 2016. Junqueira's basic histology: text and atlas. Edisi ke-14. Philadelphia: McGraw-Hill Education.
- Moore KL, Agur AMR. 2015. Essential clinical anatomy: text and atlas. Edisi ke-5. Philadelphia: Wolters Kluwer Health.
- Nagle CM, Dixon SC, Jensen A, Kjaer KJ, Modugno F, Defazio A, *et al.* 2015. Obesity and survival among women with ovarian cancer: results from the Ovarian Cancer Association Consortium. NIH Public Access. 36(3): 490-9.
- Natalia T, Folgueira MAAK, Maistro S, Encinas G, Bock GHD, Diz MDPE. 2014. Association of family risk and lifestyle comorbidities in ovarian cancer patients. *rev assoC Med bras.* 61(3): 234-9.
- Nurlailiyani. 2013. Hubungan antara usia pasien dengan derajat keganasan tumor ovarium primer di RSUD DR. Moewardi Tahun 2011-2012. Solo: Universitas Negeri Sebelas Maret.
- Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, Ness R, Pearce CL, Pike MC, *et al.* 2013. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes evidence from the ovarian cancer association consortium. *Endocr relat cancer.* 20(2): 1-19.
- Prawirohardjo S. 2013. Ilmu kandungan. Edisi ke-3. Jakarta: PT Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo.
- Prayitno S. 2014. Buku lengkap kesehatan organ reproduksi wanita. Edisi ke-1. Jakarta: Saufa.
- Rice LW. 2010. Hormone prevention strategies for breast, endometrial and ovarian cancers. *Gynecologic oncologi.* 118(2010): 202-7.
- Sherwood L. 2014. Human physiology from cells to systems. Edisi ke-8. Belmont, CA: Brooks/cole.
- Silverthorn DU. 2014. Fisiologi manusia sebuah pendekatan terintegrasi. Edisi ke-6. Jakarta: EGC.

- Simamora RPA, Hanriko R, Sari RDP. 2018. Hubungan usia, jumlah paritas, dan usia menarche terhadap derajat histopatologi kanker ovarium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. *Majoriti Unila*. 7(2): 7-13.
- Wargasetia TC. 2016. Memahami kaitan obesitas dan kanker. *Berkala ilmiah kedokteran Duta Wacana*. 1(3): 219-28.
- Wibowo DS, Paryana W. 2007. *Anatomi Tubuh Manusia*. Edisi ke-1. Bandung: Graha Ilmu.
- WHO. 2018. WHO Cancer.WHO. [diunduh pada 24 juli 2018]. Tersedia dari: <http://www.who.int/cancer/en>.
- Yanti DAM, Sulistianingsih A. 2016. Faktor determinat terjadinya kanker ovarium di RSUD Abdoel Moelok provinsi Lampung. *E journal*. 7(2): 79-87.
- Yoshikawa K, Fukuda T, Uemura R, Matsubara H, Wada T, Kawanishi M, *et al*. 2018. Age related defferences in prognosis and prognostic factors among patients with epithelial ovarian cancer. *Molekular and clinical oncology*. 9: 329-34.