

**HUBUNGAN USIA, INDEKS MASSA TUBUH DAN KEBIASAAN
MEROKOK DENGAN DERAJAT HISTOPATOLOGI KANKER VESIKA
URINARIA**

(Skripsi)

Oleh

LUTFIAH HANANI

2218011007



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2026**

**HUBUNGAN USIA, INDEKS MASSA TUBUH DAN KEBIASAAN
MEROKOK DENGAN DERAJAT HISTOPATOLOGI KANKER VESIKA
URINARIA**

Oleh

LUTFIAH HANANI

Skripsi

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

Pada

**Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung**



**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2026**

Judul Skripsi

: HUBUNGAN USIA, INDEKS MASSA TUBUH
DAN KEBIASAAN MEROKOK DENGAN
DERAJAT HISTOPATOLOGI KANKER
VESIKA URINARIA

Nama Mahasiswa

: **Lutfiah Hanani**

No. Pokok Mahasiswa

: 2218011007

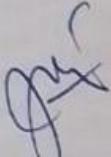
Program Studi

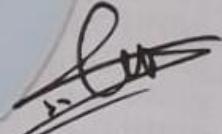
: Pendidikan Dokter

Fakultas

: Kedokteran




Dr. dr. Indri Windarti Sp. PA
NIP 197901282006042000


dr. Tetra Arya Saputra Sp. P
NIP 199107312024061002

2. Dekan Fakultas Kedokteran

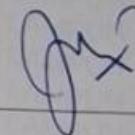


MENGESAHKAN

1. Tim Pengaji

Ketua

: **Dr. dr. Indri Windarti, Sp. PA**



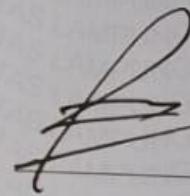
Sekretaris

: **dr. Tetra Arya Saputra, Sp. P**



Pengaji

Bukan Pembimbing : **dr. Waluyo Rudiyanto, M.Kes., Sp. KKLP**



2. Dekan Fakultas Kedokteran



Dr. dr. Evi Rurniawaty, S.Ked., M.Sc.
NIP 197601202003122001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi: **6 Januari 2026**

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Lutfiah Hanani

NPM : 2218011007

Program Studi : Pendidikan Dokter

Judul Skripsi : Hubungan Usia, Indeks Massa Tubuh (IMT) dan Kebiasaan Merokok dengan Derajat Histopatologi Kanker Vesika Urinaria

Dengan ini menyatakan bahwa karya ilmiah Skripsi ini merupakan **HASIL KARYA SAYA SENDIRI**. Apabila di kemudian hari terbukti adanya plagiarisme dan kecurangan dalam karya ilmiah ini, maka saya bersedia diberi sanksi.

Bandar Lampung, 6 Januari 2026

Mahasiswa



LUTFIAH HANANI

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di kota Bandar Lampung pada tanggal 11 Februari 2004. Penulis merupakan anak bungsu dari tiga bersaudara, dari pasangan Bapak Suci Hadi dan Ibu Sri Hartatiningsih. Riwayat pendidikan formal penulis dimulai dari jenjang Sekolah Dasar yang diselesaikan di SD Negeri 1 Daya Asri pada tahun 2016. Selanjutnya, penulis melanjutkan pendidikan ke jenjang Sekolah Menengah Pertama di SMP Negeri 1 Tumijajar dan berhasil menyelesaiannya pada tahun 2019. Pendidikan menengah atas ditempuh di SMA Negeri 1 Tumijajar dan diselesaikan pada tahun 2022.

Pada tahun yang sama, penulis secara resmi diterima dan terdaftar sebagai mahasiswa Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Lampung melalui jalur SNMPTN. Selama menjalani pendidikan sebagai mahasiswa kedokteran, penulis aktif mengembangkan diri tidak hanya di bidang akademik, tetapi juga dalam kegiatan organisasi kemahasiswaan. Penulis tercatat sebagai anggota aktif LUNAR–RMC FK Universitas Lampung serta SCORE Cimsa FK Universitas Lampung yang berfokus pada pengembangan riset dan pertukaran klinis mahasiswa kedokteran. Selain keterlibatan dalam organisasi, penulis juga dipercaya untuk berperan sebagai asisten dosen pada Departemen Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung selama periode tahun 2023 hingga 2025. Melalui peran tersebut, penulis berkontribusi dalam membantu proses pembelajaran, praktikum anatomi, serta responsi bersama mahasiswa tahun pertama.

“Karena pasien bukan sekedar kumpulan gejala, tanda, gangguan fungsi, kerusakan organ dan gangguan emosi. Pasien adalah manusia, penakut dan penuh harapan, mencari kelegaan, pertolongan dan kepastian.”

— Harrison —

SANWACANA

Alhamdulillahirrabilalamin puji syukur senantiasa Penulis panjatkan kepada Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya Penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Skripsi dengan judul “Hubungan Usia, Indeks Massa Tubuh dan Kebiasaan Merokok dengan Derajat Histopatologi Kanker Vesika Urinaria” disusun sebagai pemenuh syarat guna mencapai gelar sarjana di Fakultas Kedokteran di Universitas Lampung.

Dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, masukan, bantuan, kritik, dan saran dari berbagai pihak. Dengan ini penulis ingin menyampaikan ucapan rasa terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., I.P.M., selaku Rektor Universitas Lampung;
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, S.Ked., M.Sc., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
3. Dr. dr. Indri Windarti, S.Ked., Sp.PA., selaku Ketua Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan Pembimbing Pertama sekaligus orang tua kedua penulis yang telah bersedia meluangkan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing, memberikan kritik dan saran yang konstruktif selama proses penyusunan skripsi ini. Terima kasih atas segala dukungan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi, penulis sangat menghargai ilmu yang telah dibagikan;
4. dr. Intanri Kurniati, S.Ked., Sp.PK., selaku Kepala Program Studi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung;
5. dr. Tetra Arya Saputra, Sp. P selaku Pembimbing Kedua, yang telah berkenan memberikan pendampingan dengan penuh kesabaran. Kesediaan beliau dalam meluangkan waktu dan tenaga, disertai arahan, masukan, serta

kritik yang konstruktif, sangat membantu penulis dalam menyempurnakan skripsi ini. Penulis memperoleh banyak ilmu dan pengalaman berharga dari proses bimbingan tersebut;

6. dr. Waluyo Rudiyanto, M.Kes., Sp. KKLP selaku Pembahas, yang telah meluangkan banyak waktu untuk memberikan masukan, kritik, saran dan pembahasan yang bermanfaat dalam proses penyelesaian skripsi yang tidak akan pernah saya lupakan. Terima kasih atas arahan dan nasihat yang tidak pernah putus diberikan selama proses penyusunan skripsi ini;
7. Segenap jajaran dosen dan civitas Fakultas Kedokteran Universitas Lampung, yang telah memberikan pengajaran, pembinaan, serta bantuan selama penulis menempuh pendidikan di bangku perkuliahan. Segala bentuk dukungan dan kontribusi yang diberikan menjadi bagian penting dalam perjalanan akademik penulis;
8. Pada segala baik rupa dunia yang penulis sayangi, dengan ini penulis ucapkan terima kasih banyak kepada Ibu Sri Hartatiningsih dan Bapak Suci Hadi, yang telah membuat penulis bisa bertumbuh menjadi lebih besar tanpa mengambil ruang dan sumber daya terlalu banyak sampai menghalangi bibit-bibit kecil lainnya untuk bisa tumbuh juga dan terus mengajari penulis menjadi pribadi yang *ajeg* tapi harus selalu ingat untuk tetap membumi. Seperti pohon. Seperti bunga. Seperti hari ini.
9. Kepada kakak-kakak penulis yang manis dan penyayang, Nurul Fadhilah, Dalila Hafizhah dan Nahri Elfajr penulis ucapkan terima kasih banyak untuk segala dukungannya. Semoga kita selalu terang diluar, terang didalam dan menyala lama sekali.
10. Kepada teman-teman “Medivinas” Early, Kinan, Manda, Salma, Syahna dan Fira terima kasih telah berbagi semangat dan segala bentuk keseruan sejak awal perkuliahan. Semoga kita bisa menjadi bunga mekar mewangi, bermekaran dimanapun tumbuhnya. Mewangi harum menyelimuti orang-orang disekeliling kita.
11. Kepada teman-teman SMA dan SMP penulis yang masih terhubung sampai sekarang (Nadia, Artha, Riyama, Balqis, Sela, Inggit, Zahrina). Tiada hidup tak sahaja, tiada doa selain bahagia. Meski jauh, semoga kita selalu bahagia.

12. Kepada Hara (Rara Sekar Larasati) terima kasih banyak telah menginspirasi penulis melalui jurnal akar wangi dan catatan herbalogi tembang tandur, arum dalu, sedap malam, wijayakusuma, kemuning, seruni dan seroja.
13. Teman-teman sejawat angkatan 2022 (Troponin-Tropomiosin), terima kasih untuk segala memori indahnya selama 7 semester ini. Semoga perjuangan yang sudah kita lalui dapat membantu kita menjadi dokter yang profesional;
14. Terima kasih kepada semua pihak yang tidak dapat dicantumkan satu per satu, yang telah memberikan bantuan, dorongan dan perhatian selama penyusunan skripsi ini. Penulis juga memberikan penghargaan kepada diri sendiri atas komitmen untuk tetap berusaha keras, bertanggung jawab dan tidak menyerah dalam menghadapi berbagai tantangan selama proses penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ini masih memiliki keterbatasan dan memerlukan penyempurnaan. Oleh karena itu, penulis sangat terbuka terhadap kritik dan saran yang membangun demi perbaikan di kemudian hari. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberi kebermanfaatan bagi para pembacanya.

Bandar Lampung, 6 Januari 2026

Penulis

LUTFIAH HANANI

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF AGE, BODY MASS INDEX AND SMOKING HABITS WITH HISTOPATHOLOGICAL GRADE OF URINARY BLADDER CANCER

By

LUTFIAH HANANI

Background: Urinary bladder cancer is one of the most common malignancies of the genitourinary system and represents a global health problem, including in Indonesia. Factors such as age, body mass index, and smoking habits are suspected to play a role in influencing tumor aggressiveness, which is reflected in the histopathological grade. This study aimed to determine the association between age, body mass index, and smoking habits with the histopathological grade of urinary bladder cancer at RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

Methods: The method of this research is cross-sectional with analytic design. Data were obtained from medical records and anatomical pathology reports of bladder cancer patients diagnosed between January 2022 - December 2024. Sampling was conducted using a total sampling technique, resulting in 121 eligible patients. Data analysis included univariate and bivariate analyses using the Chi-square test and Spearman's correlation.

Results: The study demonstrated a significant association between age and histopathological grade of bladder cancer ($p=0.013$) with a positive correlation ($r=0.665$), indicating that increasing age is associated with a higher risk of tumor aggressiveness. No significant relationship was found between body mass index and histopathological grade ($p=0.956$). Smoking habits showed a strong and significant association with histopathological grade ($p<0.001$) with a strong positive correlation ($r=0.763$), suggesting that heavier smoking exposure is associated with higher tumor malignancy.

Conclusions: Age and smoking habits are significantly associated with the histopathological grade of bladder cancer at Dr. H. Abdul Moeloek General Hospital, smoking emerging as the most dominant factor. Body mass index does not show a significant association with histopathological grade.

Keywords: Age, bladder cancer, body mass index, histopathological grade, smoking habits

ABSTRAK

HUBUNGAN USIA, INDEKS MASSA TUBUH DAN KEBIASAAN MEROKOK DENGAN DERAJAT HISTOPATOLOGI KANKER VESIKA URINARIA

Oleh

LUTFIAH HANANI

Latar Belakang: Kanker vesika urinaria merupakan salah satu keganasan sistem genitourinaria terbanyak dan menjadi masalah kesehatan global, termasuk di Indonesia. Faktor usia, indeks massa tubuh dan kebiasaan merokok diduga berperan dalam memengaruhi agresivitas tumor yang tercermin dari derajat histopatologi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan usia, indeks massa tubuh dan kebiasaan merokok dengan derajat histopatologi kanker vesika urinaria di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional* dengan pendekatan analitik. Data diperoleh dari rekam medis dan hasil pemeriksaan patologi anatomi pasien kanker vesika urinaria periode Januari 2022–Desember 2024. Pengambilan sampel dilakukan menggunakan *total sampling* dengan jumlah sampel 121 pasien. Analisis data menggunakan uji *Chi-Square* serta korelasi *Spearman*.

Hasil: Terdapat hubungan yang signifikan antara usia dengan derajat histopatologi kanker vesika urinaria ($p=0,013$) dengan korelasi positif ($r=0,665$), yang mengindikasikan bahwa semakin bertambah usia pasien, semakin tinggi risiko keganasan tumor. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara indeks massa tubuh dan derajat histopatologi ($p=0,956$). Kebiasaan merokok menunjukkan hubungan signifikan ($p<0,001$) dengan korelasi positif kuat ($r=0,763$), menandakan bahwa semakin berat kebiasaan merokok, semakin tinggi tingkat keganasan tumor.

Kesimpulan: Usia dan kebiasaan merokok merupakan faktor yang berhubungan signifikan dengan derajat histopatologi kanker vesika urinaria di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung, dengan kebiasaan merokok sebagai faktor paling dominan. Indeks massa tubuh tidak menunjukkan hubungan yang bermakna.

Kata Kunci: Derajat histopatologi, indeks massa tubuh, kanker vesika urinaria, kebiasaan merokok, usia

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|------------|
| DAFTAR TABEL..... | iii |
| DAFTAR GAMBAR | iv |
| DAFTAR LAMPIRAN | v |
| BAB I PENDAHULUAN | 1 |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah..... | 4 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | 4 |
| 1.3.1 Tujuan Umum | 4 |
| 1.3.2 Tujuan Khusus | 4 |
| 1.4 Manfaat Penelitian | 5 |
| 1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti | 5 |
| 1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat..... | 5 |
| 1.4.3 Manfaat Bagi Institusi..... | 5 |
| BAB II TINJAUAN PUSTAKA..... | 6 |
| 2.1 Vesika Urinaria | 6 |
| 2.1.1 Anatomi | 6 |
| 2.1.2 Histologi..... | 8 |
| 2.1.3 Fisiologi | 9 |
| 2.2 Kanker Vesika Urinaria | 10 |
| 2.2.1 Definisi Kanker Vesika Urinaria | 10 |
| 2.2.2 Derajat Histopatologi Kanker Vesika Urinaria..... | 11 |
| 2.2.3 Diferensiasi Kanker Vesika Urinaria | 14 |
| 2.2.4 Stadium Kanker Vesika Urinaria | 19 |
| 2.3 Faktor Risiko Kanker Vesika Urinaria | 21 |
| 2.3.1 Kebiasaan Merokok | 21 |
| 2.3.2 Indeks Massa Tubuh (IMT) | 24 |
| 2.3.3 Usia | 25 |
| 2.3.4 Jenis Kelamin..... | 26 |
| 2.3.5 Paparan Kimia Industri | 27 |
| 2.3.6 Infeksi Schistosomiasis..... | 28 |
| 2.4 Etiopatogenesis dan Patofisiologi Kanker Vesika Urinaria..... | 29 |
| 2.5 Gambaran Klinis | 31 |
| 2.6 Prosedur Diagnosis Kanker Vesika Urinaria | 32 |
| 2.6.1 Anamnesis..... | 32 |
| 2.6.2 Pemeriksaan Fisik | 32 |
| 2.6.3 Pemeriksaan Penunjang | 33 |
| 2.7 Tatalaksana | 37 |
| 2.7.1 Terapi NMIBC | 37 |

| | |
|--|-----------|
| 2.7.2 Terapi MIBC | 38 |
| 2.8 Kerangka Teori | 39 |
| 2.9 Kerangka Konsep | 40 |
| 2.10 Hipotesis Penelitian | 40 |
| BAB III METODE PENELITIAN | 42 |
| 3.1 Metode Penelitian | 42 |
| 3.2 Waktu dan Tempat Penelitian | 42 |
| 3.3 Populasi dan Sampel Penelitian | 42 |
| 3.3.1 Populasi Penelitian | 42 |
| 3.3.2 Sampel Penelitian | 43 |
| 3.4 Identifikasi Variabel Penelitian | 43 |
| 3.4.1 Variabel Bebas (<i>independent variable</i>) | 43 |
| 3.4.2 Variabel Terikat (<i>dependent variable</i>) | 43 |
| 3.5 Besar Sampel Penelitian | 43 |
| 3.6 Definisi Operasional | 45 |
| 3.7 Instrumen, dan Bahan Penelitian | 45 |
| 3.7.1 Instrumen Penelitian | 45 |
| 3.8 Alur Penelitian | 46 |
| 3.8.1 Pengolahan Data | 46 |
| 3.9 Manajemen Data | 48 |
| 3.9.1 Sumber Data | 48 |
| 3.9.2 Analisis Data | 48 |
| 3.10 Etika Penelitian | 49 |
| BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN | 50 |
| 4.1 Hasil Penelitian | 50 |
| 4.1.1 Analisis Univariat | 50 |
| 4.1.1.1 Analisis Bivariat | 52 |
| 4.1.2 Pembahasan | 54 |
| 4.2.1 Analisis Univariat | 54 |
| 4.2.2 Hubungan Antara Usia dengan Derajat Histopatologi | 57 |
| 4.2.3 Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan Derajat Histopatologi | 59 |
| 4.2.4 Hubungan Kebiasaan Merokok dengan Derajat Histopatologi | 62 |
| 4.3 Keterbatasan Penelitian | 63 |
| BAB V | 64 |
| 5.1 Simpulan | 64 |
| 5.2 Saran | 64 |
| DAFTAR PUSTAKA | 66 |
| LAMPIRAN | 74 |

DAFTAR TABEL

| | |
|--|----|
| Tabel 2.1 Klasifikasi Stadium Kanker Vesika Urinaria TNM AJCC 2017 | 20 |
| Tabel 3.1 Definisi Operasional..... | 45 |
| Tabel 4.1 Karakteristik Sampel..... | 50 |
| Tabel 4.2 Hubungan Usia dengan Derajat Histopatologi Kanker Vesika Urinaria..... | 51 |
| Tabel 4.3 Hubungan Indeks Massa Tubuh dengan Derajat Histopatologi Kanker Vesika Urinaria..... | 52 |
| Tabel 4.4 Hubungan Kebiasaan Merokok dengan Derajat Histopatologi Kanker Vesika Urinaria..... | 52 |

DAFTAR GAMBAR

| | |
|---|----|
| Gambar 2.1 Anatomi Vesika Urinaria Penampang Lateral | 6 |
| Gambar 2.2 Anatomi Vesika Urinaria Penampang Anterior..... | 7 |
| Gambar 2.3 Histologi Vesika Urinaria | 8 |
| Gambar 2.4 Refleks Berkemih | 10 |
| Gambar 2.5 Kanker Vesika Urinaria | 11 |
| Gambar 2.6 PUNLMP | 12 |
| Gambar 2.7 Tumor Derajat Rendah | 13 |
| Gambar 2.8 Tumor Derajat Tinggi..... | 14 |
| Gambar 2.9 Varian Histopatologi Karsinoma Urotelial..... | 18 |
| Gambar 2.10 Stadium Kanker Vesika Urinaria..... | 19 |
| Gambar 2.11 Dampak Merokok Terhadap Vesika Urinaria | 22 |
| Gambar 2.12 Mekanisme Utama Hubungan Obesitas Dengan Kanker | 24 |
| Gambar 2.13 Infeksi Schistosomiasis..... | 27 |
| Gambar 2.14 Patogenesis Dan Patofisiologi Kanker Vesika Urinaria | 32 |
| Gambar 2.15 Algoritma Terapi NMIBC | 39 |
| Gambar 2.16 Algoritma Terapi MIBC | 40 |
| Gambar 2.17 Kerangka Teori | 40 |
| Gambar 2.18 Kerangka Konsep | 41 |
| Gambar 3.1 Alur Penelitian..... | 45 |

DAFTAR LAMPIRAN

| | |
|--|----|
| Lampiran 1. Surat Izin Pra-Survey Penelitian..... | 75 |
| Lampiran 2. Permohonan Surat Izin Melakukan Penelitian..... | 75 |
| Lampiran 3. Surat Keterangan Layak Etik..... | 76 |
| Lampiran 4. Data Subjek Penelitian..... | 77 |
| Lampiran 5. Hasil Analisis Data Univariat dan Bivariat..... | 90 |
| Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian..... | 94 |

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker vesika urinaria merupakan salah satu jenis keganasan yang termasuk dalam sepuluh besar kanker dengan angka kejadian tinggi di tingkat global (Saginala *et al.*, 2020). Kanker vesika urinaria merupakan jenis kanker yang umum terjadi pada sistem genitourinaria. Kanker ini muncul dari jaringan mukosa vesika urinaria, organ berongga yang berfungsi untuk menampung urine. Berdasarkan data *Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence* (GLOBOCAN) tahun 2022, jumlah kasus baru kanker vesika urinaria di dunia mencapai 614.298 kasus dengan angka kematian sebesar 220.596 kasus. Kejadian baru kanker vesika urinaria paling banyak dijumpai di Asia dengan jumlah kasus sebesar 208.091 kasus, diikuti oleh Eropa, Amerika dan Afrika. Di kawasan Asia Tenggara, tercatat 39.927 kasus baru dengan 21.054 kematian. Prevalensi di Indonesia, kanker vesika urinaria menduduki peringkat ke-13 dari seluruh jenis kanker dengan 7.381 kasus baru dan 3.207 kematian (Ferlay *et al.*, 2021).

Secara histopatologis, kanker vesika urinaria merupakan suatu keganasan yang berasal dari sel urotelial yang melapisi permukaan vesika urinaria. Sebagian besar kasus kanker vesika urinaria didominasi oleh karsinoma urotelial (90-95%). Sementara itu, tipe histopatologi lain ditemukan dalam jumlah yang lebih sedikit, antara lain karsinoma sel skuamosa (3-5%), adenokarsinoma (1-2%), karsinoma sel kecil (<1%) dan sarkoma (<1%) (Minoli *et al.*, 2020). Kanker vesika urinaria dapat muncul dengan gejala berupa hematuria mikroskopis tanpa rasa nyeri, yang dievaluasi dengan sistoskopi dan pencitraan traktus urinarius atas. Berdasarkan klasifikasi

stadium *World Health Organization* (WHO), kanker vesika urinaria dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok besar, yaitu kanker vesika urinaria invasif non-otot atau *non muscle-invasive bladder cancer* (NMIBC) dan kanker vesika urinaria invasif otot atau *muscle-invasive bladder Cancer* (MIBC) (WHO, 2024).

Terdapat berbagai faktor risiko yang diyakini mempunyai peran dalam etiopatogenesis pada kanker vesika urinaria, meliputi usia, jenis kelamin, kebiasaan merokok, paparan kimia industri, infeksi Schistosomiasis, predisposisi genetik, indeks massa tubuh dan status sosial ekonomi (Widjaja *et al.*, 2024). Kanker vesika urinaria relatif sering muncul pada kelompok usia 51-60 tahun, dengan laki-laki lebih dominan mengalami jenis MIBC dibandingkan perempuan (Zamzami, 2022). Mendukung data tersebut, yaitu hasil penelitian yang dilakukan oleh Zamzami (2022) di RSUD Arifin Achmad Riau tahun 2013-2017 menunjukkan bahwa kasus terbanyak ditemukan pada laki-laki sebesar 82.2% dan kelompok usia paling banyak terdampak adalah kelompok usia 51-60 tahun sebesar 35.6%. Usia pasien bervariasi antara 9 hingga 85 tahun, hal ini menunjukkan bahwa kanker vesika urinaria juga bisa menyerang kelompok usia yang lebih muda maupun lebih tua.

Kebiasaan merokok merupakan faktor risiko signifikan yang berkontribusi terhadap sebagian besar kasus kanker vesika urinaria. Merokok memberikan efek karsinogen yang kuat pada urothelium vesika urinaria. Merokok juga dapat memengaruhi siklus sel, meningkatkan proliferasi sel yang tidak terkontrol dan mengaktifkan protein inflamasi. Penelitian meta-analisis oleh Cumberbatch *et al.* (2016) menunjukkan bahwa 50–65% kasus kanker vesika urinaria pada pria dan 20–30% pada wanita berhubungan dengan kebiasaan merokok. Selain itu, penelitian Freedman *et al.* (2021) melaporkan bahwa risiko meningkat seiring dengan besarnya paparan kumulatif yang diukur menggunakan Indeks Brinkman, durasi merokok dan jumlah rokok per hari. Perokok yang memulai kebiasaan sejak usia

muda atau terpapar asap rokok sejak kecil memiliki risiko yang lebih besar dibandingkan yang mulai merokok di usia dewasa (Malik, 2019).

Indeks massa tubuh (IMT) juga dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker vesika urinaria. Seseorang dikategorikan gizi kurang apabila memiliki IMT $<18.5 \text{ kg/m}^2$; normal pada IMT $18.5-22.9 \text{ kg/m}^2$ dan gizi lebih dengan IMT $\geq 23.0 \text{ kg/m}^2$. Kelebihan berat badan dan obesitas merupakan faktor resiko potensial dalam perkembangan kanker vesika urinaria. Hal tersebut disebabkan oleh massa lemak tubuh yang berhubungan dengan proses inflamasi, gangguan metabolisme hormon seks, hiperinsulinemia, kelainan pensinyalan faktor pertumbuhan mirip insulin (IGF-I), perubahan dalam patofisiologi adipositokin, gangguan ritme sirkadian dan nutrisi makanan, mikrobiota usus yang berubah dan gangguan lingkungan mikro yang berkontribusi terhadap pertumbuhan dan proliferasi sel tumor (Avgerinos *et al.*, 2019).

Meskipun telah banyak penelitian yang menilai hubungan kebiasaan merokok dan IMT dengan risiko kanker vesika urinaria, sebagian besar penelitian tersebut dilakukan di luar negeri atau di wilayah dengan karakteristik populasi berbeda. Penelitian lokal yang secara spesifik mengukur kebiasaan merokok menggunakan parameter kuantitatif seperti Indeks Brinkman dan menghubungkannya dengan derajat histopatologi kanker vesika urinaria di Provinsi Lampung masih terbatas. Selain itu, penelitian sebelumnya umumnya fokus pada faktor risiko secara umum, tanpa membedakan tingkat agresivitas kanker berdasarkan derajat histopatologinya (Kamal, 2023).

Penelitian ini memiliki kebaruan dalam penggunaan Indeks Brinkman sebagai ukuran kuantitatif kebiasaan merokok pada pasien kanker vesika urinaria di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung, serta analisis hubungan antara tingkat paparan rokok, usia dan IMT dengan derajat histopatologi tumor. Pendekatan ini diharapkan memberikan gambaran

yang lebih spesifik mengenai pengaruh faktor risiko terhadap agresivitas kanker vesika urinaria pada populasi lokal, yang dapat menjadi dasar dalam strategi pencegahan dan deteksi dini di wilayah provinsi Lampung.

Berdasarkan uraian di atas dan semakin meningkatnya angka kejadian kanker vesika urinaria baik secara global maupun di Indonesia. Disertai dengan masih terbatasnya data terkait faktor risiko yang memengaruhi karakteristik penyakit ini, maka peneliti tertarik untuk melaksanakan penelitian yang bertujuan untuk menelaah hubungan antara usia, indeks massa tubuh dan kebiasaan merokok dengan derajat histopatologi kanker vesika urinaria di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan pemaparan latar belakang diatas, didapatkan rumusan masalah sebagai berikut :

Apakah terdapat hubungan antara usia, indeks massa tubuh dan kebiasaan merokok dengan derajat histopatologi kanker vesika urinaria.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Secara umum penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan usia, indeks massa tubuh dan kebiasaan merokok dengan derajat histopatologi kanker vesika urinaria.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui faktor risiko yang berperan dalam perkembangan kanker vesika urinaria di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.
2. Mengetahui distribusi frekuensi pasien dengan kanker vesika urinaria berdasarkan usia di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

3. Mengetahui distribusi frekuensi pasien dengan kanker vesika urinaria berdasarkan indeks massa tubuh di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.
4. Mengetahui distribusi frekuensi pasien dengan kanker vesika urinaria berdasarkan kebiasaan merokok di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan dan pemahaman peneliti mengenai keterkaitan antara faktor usia, indeks massa tubuh dan kebiasaan merokok dengan derajat histopatologi kanker vesika urinaria di bagian Patologi Anatomi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan pengetahuan dan memperluas wawasan masyarakat mengenai hubungan faktor usia, indeks massa tubuh dan kebiasaan merokok dengan derajat histopatologi kanker vesika urinaria di bagian Patologi Anatomi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

1.4.3 Manfaat Bagi Institusi

Penelitian ini diharapkan dapat dimanfaatkan sebagai sumber pustaka dan data pendukung bagi penelitian selanjutnya. Selain itu, hasil data yang diperoleh dapat dijadikan evaluasi untuk menurunkan angka mortalitas dan morbiditas pasien kanker vesika urinaria.

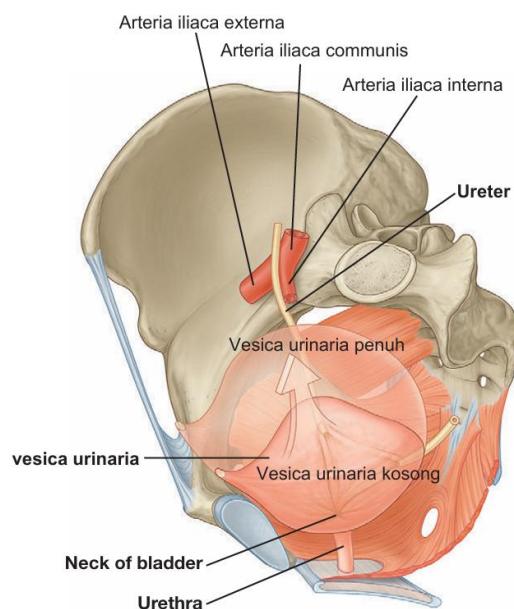
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Vesika Urinaria

2.1.1 Anatomi

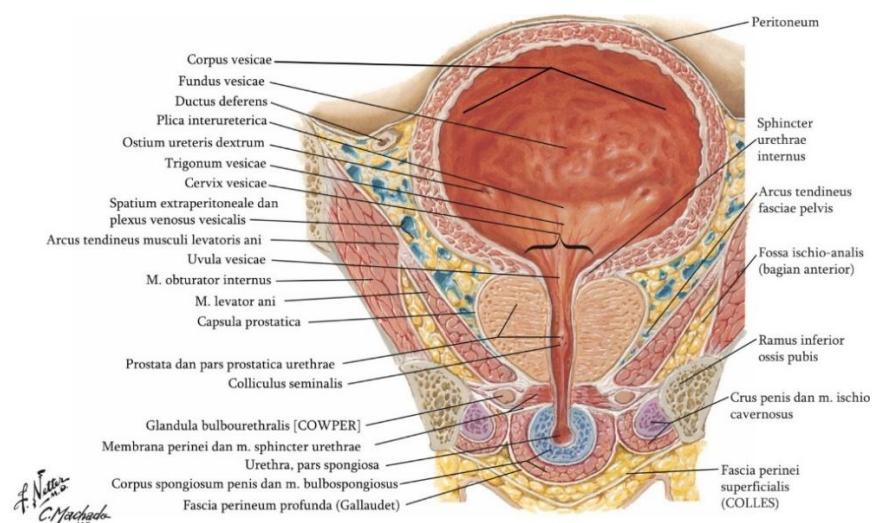
Vesika urinaria adalah suatu organ berotot, berongga dan dapat teregang yang terletak di cavitas pelvis posterior dari simfisis pubis. Pada laki-laki, organ ini berada tepat di depan rektum; sedangkan pada perempuan, letaknya berada di bagian depan vagina dan di bawah uterus. Ketika sedikit teregang akibat penimbunan urine, vesika urinaria berbentuk bulat. Seiring dengan penambahan volume urine, vesika urinaria akan naik ke dalam cavitas abdomen. Kapasitas vesika urinaria berkisar dari 700-800 mL. Organ ini lebih kecil pada wanita karena uterus menempati ruang tepat superior dari vesika urinaria (Tortora, GJ & Derrickson, 2014).



Gambar 2.1 Anatomi vesika urinaria penampang lateral
Sumber: Drake, 2015

Di dasar vesika urinaria terdapat daerah segitiga kecil yang disebut trigonum. Dua sudut posterior trigonum mengandung dua ostium ureter, lubang ke dalam uretra, ostium uretra internum, terletak di sudut anterior. Dinding vesika urinaria terdiri dari tiga lapisan, lapisan profundus adalah mukosa, membran mukosa yang terdiri dari epitel transisional dan lamina propria serupa dengan di ureter. Juga terdapat rugae (lipatan mukosa) agar vesika urinaria dapat mengembang. Mukosa dikelilingi oleh muskularis intermedias, yang juga dinamai muskulus detrusor, yang terdiri dari tiga lapisan serat otot polos; lapisan longitudinal di bagian dalam, sirkular di tengah dan longitudinal di luar.

Di sekitar ostium uretra serat-serat sirkular membentuk suatu sfingter uretra internus; inferior dari sfingter terdapat sfingter uretra eksternus, yang tersusun atas otot rangka dan merupakan modifikasi dari otot-otot yang terdapat di perineum. Lapisan terluar vesika urinaria pada permukaan posterior dan inferior berupa adventisia, yaitu lapisan jaringan ikat areolar yang bersambungan dengan yang terdapat di ureter. Di permukaan superior vesika urinaria terdapat serosa, suatu lapisan peritoneum viseral (Tortora, GJ & Derrickson, 2014).

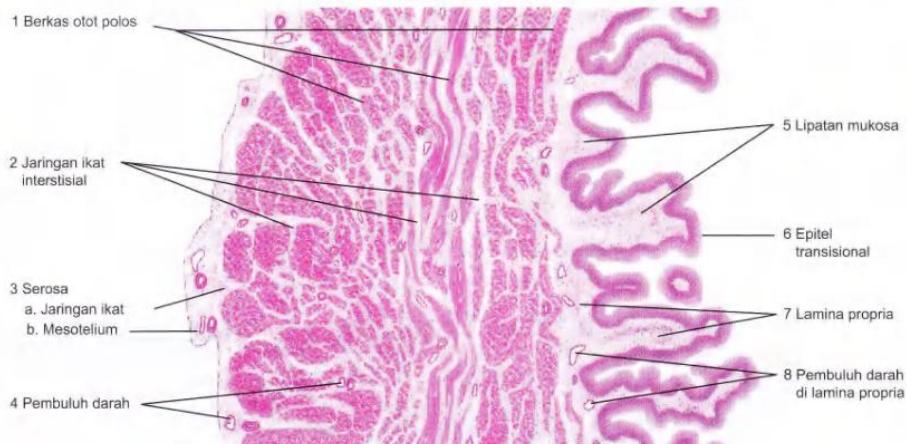


Gambar 2.2 Anatomi vesika urinaria penampang anterior

Sumber: Tortora, 2014

2.1.2 Histologi

Vesika urinaria adalah sebuah organ berongga yang memiliki dinding berotot tebal. Fungsi utamanya adalah menyimpan urin. Bagian dalam vesika urinaria dilapisi oleh epitel transisional, sehingga dindingnya dapat meregang atau membesar ketika vesika terisi urin. Ketika vesika kosong, epitel transisional memiliki lima sampai enam lapisan sel. Sel yang berada di bagian paling atas epitel berbentuk kuboid, besar, berbentuk seperti atap dan menonjol ke dalam rongga. Namun ketika vesika terisi urin, epitel transisional meregang dan sel-sel di epitel tampak lebih tipis serta datar agar mampu menyesuaikan dengan volume urin yang lebih banyak (Eroschenko *et al.*, 2012).



Gambar 2.3 Histologi vesika urinaria

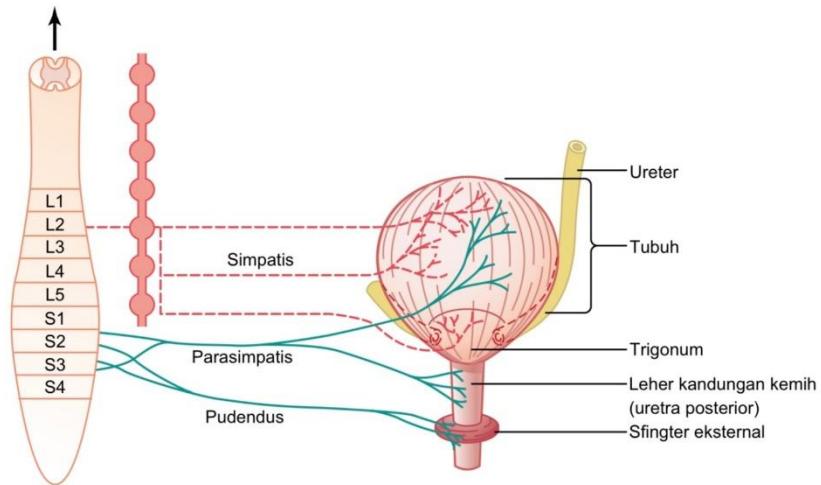
Sumber: Eroschenko *et al.*, 2012

Perubahan bentuk sel di epitel transisional disebabkan oleh adanya lapisan tebal khas di membran plasma sel superfisial yang disebut crista urothelialis. Crista terhubung oleh area intercrusta yang lebih tipis, pendek, dan fleksibel. Struktur ini berfungsi sebagai "engsel". Di dalam vesika urinaria yang kosong, area intercrusta memungkinkan membran sel terlipat. Ketika vesika urinaria terisi urin, lipatan tersebut menghilang dan area intercrusta memungkinkan sel mengembang saat terjadi peregangan maksimal. Crista tidak terlipat dan menjadi bagian permukaan saat sel teregang dan mendatar (Eroschenko *et al.*, 2012).

2.1.3 Fisiologi

Pengeluaran urin dari vesika urinaria disebut miksi (miktur- = berkemih), juga dikenal sebagai buang air kecil atau pengosongan vesika urinaria. Miksi terjadi melalui kombinasi kontraksi otot yang involunter dan volunter. Ketika volume urin di vesika urinaria melebihi 200–400 mL, tekanan di dalam vesika urinaria meningkat pesat dan reseptor peregangan di dindingnya mengirimkan impuls saraf ke medula spinalis. Impuls ini merambat ke pusat mikturisi di medula spinalis sakralis segmen S2 dan S3 dan memicu refleks spinal yang disebut refleks mikturisi (Tortora, GJ & Derrickson, 2014).

Dalam lengkung refleks ini, impuls parasimpatis dari pusat mikturisi merambat ke dinding vesika urinaria dan sfingter uretra internal. Impuls saraf menyebabkan kontraksi otot detrusor dan relaksasi otot sfingter uretra internal. Pada saat yang sama, pusat berkemih menghambat neuron motorik somatik yang menginervasi otot rangka di sfingter uretra eksternus. Saat dinding vesika urinaria berkontraksi dan sfingter mengendur, buang air kecil pun terjadi. Pengisian vesika urinaria menyebabkan sensasi penuh yang memicu keinginan sadar untuk buang air kecil sebelum refleks berkemih benar-benar terjadi. Meskipun pengosongan vesika urinaria merupakan refleks, pada masa kanak-kanak diperlukan belajar untuk memulainya dan menghentikannya secara sengaja. Melalui latihan untuk mengontrol otot sfingter uretra eksternus dan otot-otot tertentu di dasar panggul, korteks serebral dapat memulai atau menunda berkemih dalam jangka waktu terbatas (Tortora, GJ & Derrickson, 2014).



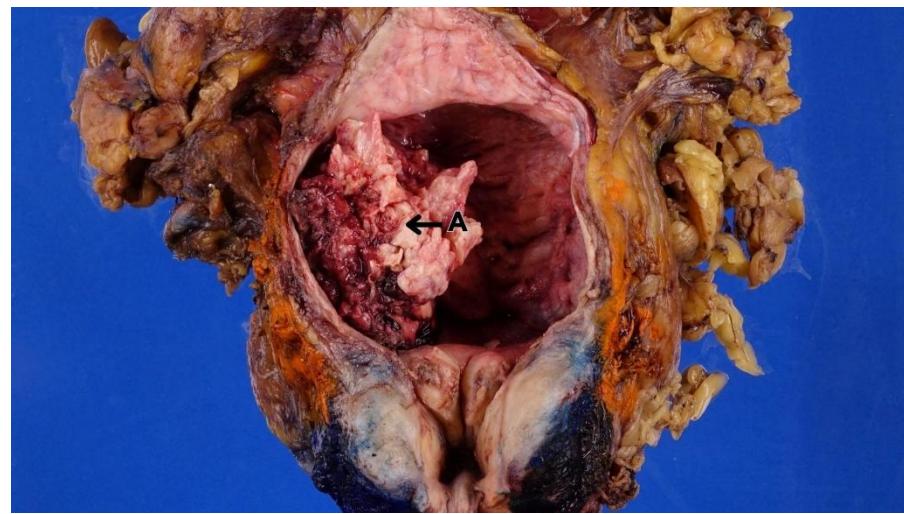
Gambar 2.4 Refleks berkemih

Sumber: Silverthorn, 2019

2.2 Kanker Vesika Urinaria

2.2.1 Definisi Kanker Vesika Urinaria

Kanker vesika urinaria adalah keganasan yang berasal dari sel urotelial yang melapisi permukaan vesika urinaria. Urothelium memiliki fungsi penting sebagai pelindung terhadap zat-zat berbahaya dalam urine dan dapat meregang sesuai dengan volume urine yang ditampung (Mushtaq *et al.*, 2019). Kanker vesika urinaria merupakan keganasan yang paling banyak dijumpai pada saluran kemih dan umumnya terjadi pada individu berusia lanjut, terutama pada dekade keenam hingga ketujuh kehidupan. Keganasan ini memiliki kemampuan untuk menembus lapisan dinding vesika urinaria dan meluas ke jaringan di sekitarnya, seperti rektum, uterus pada perempuan, serta dinding lateral rongga pelvis. Pada ukuran tumor yang besar, kanker vesika urinaria dapat menimbulkan berbagai komplikasi salah satunya berupa penjalaran yang menyebabkan penyempitan atau sumbatan ureter. Keadaan obstruksi ureter tersebut selanjutnya dapat mengganggu aliran urin dari ginjal, memicu obstruksi ginjal dan pada akhirnya berpotensi menyebabkan terjadinya gagal ginjal (Drake *et al.*, 2012).

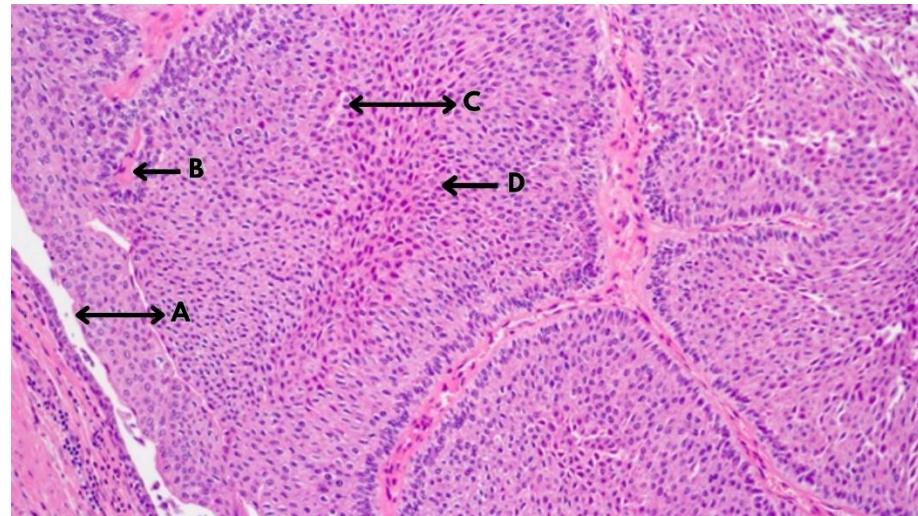


Gambar 2.5 Kanker vesika urinaria. (A) Massa tumor berwarna putih hingga merah muda, memiliki permukaan kasar, bertunas (papiler) dan menonjol ke dalam lumen

Sumber: Durowoju & Tretiakova, 2024

2.2.2 Derajat Histopatologi Kanker Vesika Urinaria

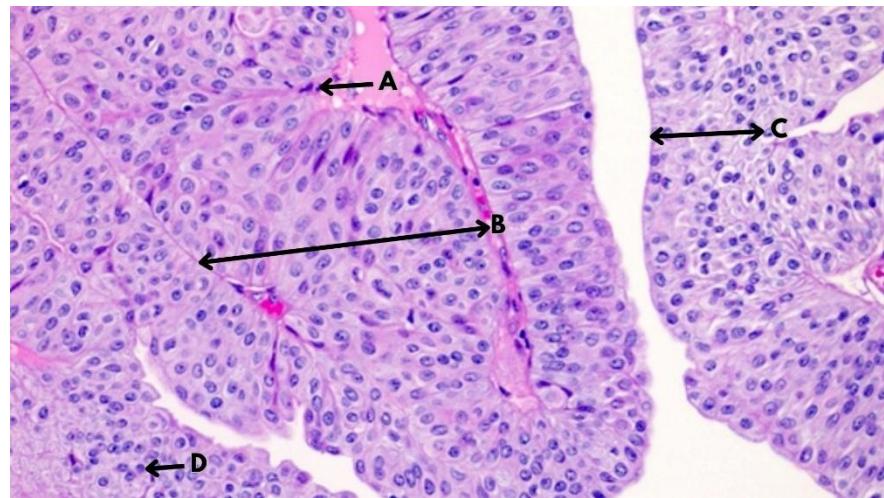
Lebih dari 90% kasus kanker vesika urinaria merupakan karsinoma urotelial (Widjaja *et al.*, 2024). Karsinoma urotelial memiliki berbagai bentuk gambaran histopatologi. Menurut WHO 2022 derajat histopatologi kanker vesika urinaria dibagi menjadi neoplasma urotelial papiler dengan potensi ganas rendah atau dikenal sebagai *papillary urothelial neoplasm of low malignant potential* (PUNLMP), tumor derajat rendah dan tumor derajat tinggi. PUNLMP adalah derajat terendah dari karsinoma urotelial yang memiliki struktur papiler bercabang dengan peningkatan ketebalan urothelium dan atipia sitologis yang sedikit. Secara histologis, bentuk selnya tampak rapi dan monoton dengan jumlah sel tidak terlalu padat dan pembentukan inti yang ringan tanpa variasi bentuk, ukuran, dan kromatin inti. Pada PUNLMP, nukleolus tidak begitu mencolok dan kromatin terdistribusi secara merata (Humphrey *et al.*, 2016).



Gambar 2.6 PUNLMP. (A) Tidak ada invasi ke lamina propria.
(B) Lapisan basal utuh dan mitosis jarang. (C) Penebalan urothelium (7-10 lapis). (D) Nukleus seragam dan pleomorfisme minimal

Sumber: Maxwell, 2015

PUNLMP adalah jenis tumor yang jarang terjadi. Setiap tahun sekitar 3 dari 100.000 orang terdiagnosis PUNLMP dengan rasio laki-laki terhadap perempuan adalah 5:1. Rata-rata usia pasien PUNLMP yaitu 65 tahun. Presentasi klinis biasanya berupa hematuria mikroskopis. Lokasi paling umum PUNLMP adalah dinding lateral dan posterior vesika urinaria (Humphrey *et al.*, 2016). Tumor derajat rendah memiliki struktur papiler yang teratur, terdiri dari sel-sel urotelial yang atipikal, dengan ukuran dan bentuk agak berbeda, inti berwarna gelap serta jumlah mitosis yang sedikit. Tumor vesika urinaria derajat rendah ditandai dengan pertumbuhan sel-sel tumor yang mirip dengan sel-sel urotelial sehat, tetapi dengan sedikit atipia (perubahan sel abnormal). Tumor ini cenderung non-invasif (terbatas pada mukosa) dan terbatas pada lapisan epitel saja (Cambier *et al.*, 2015).



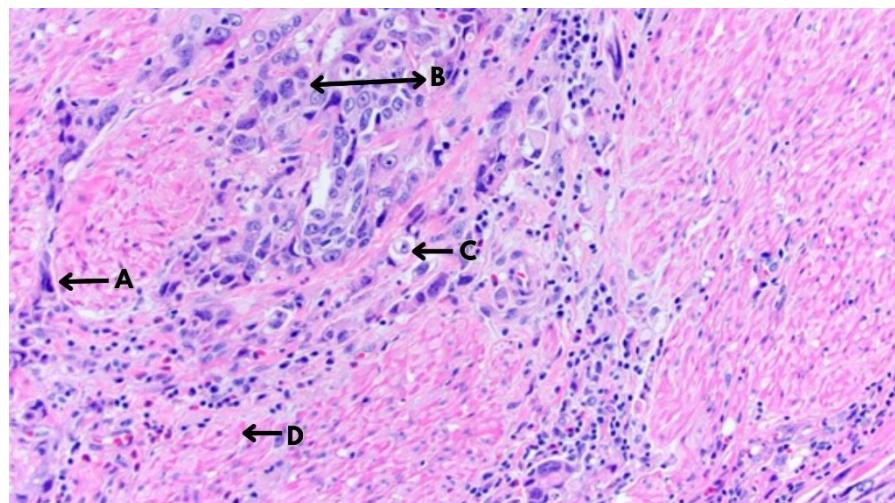
Gambar 2.7 Tumor derajat rendah. (A) Struktur papiler kompleks. (B) Penebalan urothelium (sekitar 10 lapis). (C) Pleomorfisme ringan. (D) Mitosis dapat ditemukan

Sumber: Durowoju & Tretiakova, 2024

Berdasarkan karakter histologis, tumor vesika urinaria derajat rendah (*low grade tumor*) umumnya memiliki arsitektur papiler seperti cabang jari atau kembang kol, sedikit atipia seluler (sel masih menyerupai sel urotelial normal, nukleus relatif kecil dan teratur), mitosis jarang (aktivitas pembelahan sel sangat rendah) dan epitelnya mengalami hiperplasia yaitu penebalan epitel akibat peningkatan jumlah sel yang dipicu oleh gen mutasi seperti FGFR3, KDM6A dan PIK3CA (Matulay *et al.*, 2020).

Tumor derajat tinggi menunjukkan morfologi yang tidak teratur, pleomorfisme sel yang nyata dan ditemukannya aktivitas mitosis dalam jumlah yang banyak. Tumor derajat tinggi adalah derajat dari karsinoma vesika urinaria dengan potensi proliferasi cepat, invasivitas tinggi dan memiliki kemampuan metastasis. Tumor derajat tinggi mencakup NMIBC (Tis, Ta, T1) dan vesika urinaria invasif otot (MIBC) yang sudah menembus ke muskulus detrusor. Gambaran secara histopatologis, tumor ini memiliki pleomorfisme seluler yang nyata (ukuran dan bentuk sel sangat bervariasi), hiperkromatia nukleus, mitosis aktif dan abnormal dan invasi ke lamina propria atau otot detrusor (Widjaja *et al.*, 2024).

Secara umum, pada lesi yang dangkal dan derajat rendah memiliki prognosis pasca operasi cukup baik, namun jika sudah menembus dinding vesika urinaria, kemungkinan angka harapan hidup 5 tahun menjadi kurang dari 20%. Rata-rata angka harapan hidup 5 tahun adalah 57%. Gejala hematuria tanpa rasa sakit merupakan tanda yang paling khas dari kanker vesika urinaria namun lokasi yang kritis bisa menyebabkan rasa sakit di sudut kostovertebra dan mengakibatkan hidronefrosis (Kumar *et al.*, 2020).



Gambar 2.8 Tumor derajat tinggi. (A) Inti hiperkromatik dan besar. (B) Pleomorfisme berat. (C) Mitosis aktif. (D) Invasi ke stroma
Sumber: Durowoju & Tretiakova, 2024

2.2.3 Diferensiasi Kanker Vesika Urinaria

Menurut klasifikasi *World Health Organization* (WHO), karsinoma urotelial memiliki berbagai varian histopatologis, antara lain diferensiasi skuamosa, diferensiasi glandular, diferensiasi trofoblastik, mikropapiler, *nested*, *lymphoepithelioma-like*, plasmasitoid, sarkomatoid, *giant cell*, *lipid rich*, *clear cell* dan berdiferensiasi buruk (Takahara *et al.*, 2020).

1. Diferensiasi skuamosa

Karsinoma urotelial dengan diferensiasi skuamosa merupakan varian yang paling sering dijumpai, dengan angka kejadian

sekitar 40%. Secara histologis, varian ini ditandai oleh adanya keratinisasi dan/atau pembentukan jembatan antarsel pada karsinoma urotelial invasif. Perbedaan antara karsinoma sel skuamosa murni dan karsinoma urotelial dengan diferensiasi skuamosa sering kali sulit diidentifikasi, sehingga berpotensi menimbulkan kesalahan diagnosis. Oleh karena itu, teknik pengambilan sampel yang adekuat sangat diperlukan agar tidak hanya komponen skuamosa yang terwakili. Kedua jenis tumor ini umumnya menunjukkan hasil positif pada pemeriksaan imunohistokimia CK5/6, CK7, CK14, p63, serta desmoglein-3 (Widjaja *et al.*, 2024).

2. Diferensiasi glandular

Karsinoma urotelial dengan diferensiasi glandular secara morfologis ditandai oleh adanya area yang menyerupai struktur kelenjar mirip dengan adenokarsinoma. Diagnosis adenokarsinoma ditegakkan apabila seluruh tumor memperlihatkan gambaran kelenjar tanpa komponen urotelial. Pemeriksaan mutasi TERT dapat membantu membedakan kedua entitas tersebut, di mana mutasi TERT ditemukan pada sekitar 70% kasus karsinoma urotelial dengan diferensiasi glandular, namun umumnya tidak ditemukan pada adenokarsinoma vesika urinaria (Takahara *et al.*, 2020).

3. Diferensiasi trofoblastik

Varian diferensiasi trofoblastik pada karsinoma urotelial ditandai oleh produksi *beta human chorionic gonadotrophin* (β -hCG) yang dapat terdeteksi pada sekitar 28–35% kasus. Gambaran histologisnya menunjukkan adanya sel raksasa sinsitiotrofoblastik. Peningkatan kadar β -hCG serum diketahui berhubungan dengan respons kemoterapi yang

kurang baik. Diagnosis banding utama pada varian ini adalah koriokarsinoma (Takahara *et al.*, 2020).

4. Varian mikropapiler

Varian mikropapiler merupakan subtipe yang bersifat agresif dan mencakup sekitar 2–5% dari seluruh karsinoma urotelial. Secara histopatologis, varian ini ditandai oleh struktur papiler kecil tanpa inti fibrovaskular yang dikelilingi oleh ruang kosong atau lakuna, menyerupai karsinoma serosa papiler ovarium. Tumor ini sering menginvasi dinding vesika urinaria tanpa disertai reaksi stroma, serta dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk dibandingkan varian lainnya. Selain itu, varian mikropapiler menunjukkan peningkatan ekspresi dari *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) (Widjaja *et al.*, 2024).

5. Varian *nested*

Varian *nested* memiliki gambaran histologis yang menyerupai lesi jinak khususnya sarang von Brunn. Kejadian varian ini sangat jarang, yaitu kurang dari 1% dari seluruh kasus karsinoma urotelial. Pola pertumbuhan tumor dapat bervariasi, mulai dari pertumbuhan padat yang eksansif hingga pola sarang infiltratif tanpa reaksi stroma. Sel tumor umumnya memiliki inti yang relatif seragam dengan derajat atipia ringan hingga sedang (Widjaja *et al.*, 2024).

6. Varian *lymphoepithelioma-like*

Varian *lymphoepithelioma-like* (LEL) merupakan varian yang sangat jarang, dengan angka kejadian kurang dari 1% dari seluruh karsinoma urotelial. Secara histologis, tumor ini tersusun atas sarang, lembaran, dan *kord* sel tumor yang disertai infiltrasi sel inflamasi, seperti limfosit B dan T, sel

plasma, histiosit, neutrofil, serta eosinofil. Ciri khas varian ini adalah inti sel yang besar, pleomorfik dan memiliki anak inti yang menonjol. Pada pemeriksaan imunohistokimia, tumor ini umumnya positif terhadap sitokeratin, GATA3 dan p63 (Widjaja *et al.*, 2024).

7. Varian plasmasitoid

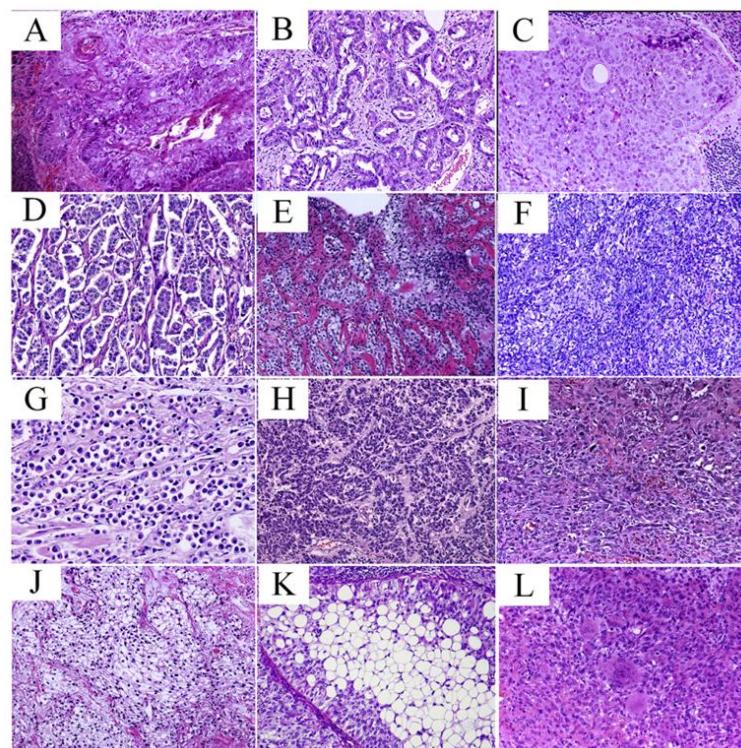
Varian plasmasitoid memiliki prevalensi sekitar 1% dari seluruh karsinoma urotelial. Tumor ini ditandai oleh sel-sel yang bersifat diskohesif dengan sitoplasma bervakuol dengan musin intraseluler sehingga menyerupai sel plasma atau sel *signet ring*. Secara morfologis, varian ini dapat menyerupai adenokarsinoma gaster tipe *signet ring* maupun karsinoma lobular. Secara molekuler, varian plasmasitoid sering menunjukkan hilangnya ekspresi *E-cadherin* serta adanya mutasi somatik pada gen *cadherin-1* (CDH1) (Widjaja *et al.*, 2024).

8. Varian sarkomatoid

Varian sarkomatoid merupakan varian yang sangat jarang, dengan prevalensi sekitar 0,6% dari seluruh kasus kanker vesika urinaria. Riwayat terapi siklofosfamid dan radiasi diketahui sebagai faktor risiko terjadinya varian ini. Gambaran histopatologinya meliputi sel spindel, bulat dan sel raksasa pleomorfik dengan tingkat heterogenitas yang tinggi. Secara morfologi, varian ini dapat menyerupai leiomiosarkoma, rabdomiosarkoma, maupun melanoma maligna. Diagnosis dapat dibantu dengan pemeriksaan imunohistokimia menggunakan penanda sitokeratin, *epithelial membrane antigen* (EMA) dan *cluster of differentiation 10* (CD10) (Widjaja *et al.*, 2024).

9. Varian lainnya

Varian *lipid rich* ditandai oleh gambaran sel yang menyerupai lipoblas dengan inti eksentrik dan sitoplasma bervakuol. Varian *clear cell* ditandai oleh sitoplasma yang mengandung tinggi glikogen dengan pola pertumbuhan tubulosistik, papiler, atau difus. Sementara itu, varian *giant cell* dicirikan oleh sel-sel besar yang pleomorfik, *bizarre*, anaplastik, serta disertai mitosis atipik. Varian berdiferensiasi buruk merupakan bentuk yang sangat jarang dan memperlihatkan kombinasi morfologi dari beberapa varian karsinoma urotelial (Widjaja *et al.*, 2024).

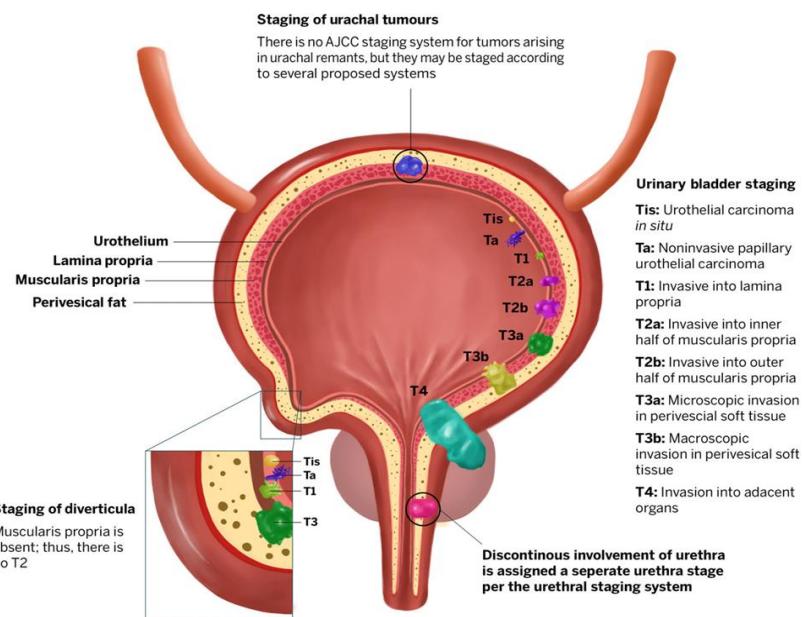


Gambar 2.9 Varian histopatologi karsinoma urotelial.

- A. Diferensiasi skuamosa. B. Diferensiasi glandular.
- C. Diferensiasi trofoblastik. D. Varian mikropapiler.
- E. Varian *nested*. F. Varian *lymphoepithelioma-like*.
- G. Varian plasmositoid. H. Varian sarkomatoid.
- I. Varian *clear cell*. J. Varian *lipid rich*. K. Varian *giant cell*.
- Sumber: Takahara *et al.*, 2020

2.2.4 Stadium Kanker Vesika Urinaria

Menurut *The American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging System* edisi ke-8 tahun 2017 untuk tumor saluran kemih dan genitalia pria, stadium tumor primer (T) pada kanker vesika urinaria diklasifikasikan menjadi pT0, pTa, carcinoma in situ (CIS), pT1, pT2, pT3, dan pT4. Stadium pT0 menggambarkan tidak ditemukannya siswa karsinoma urotelial, baik non-invasif maupun invasif, pada spesimen hasil sistektomi. Kondisi ini umumnya dijumpai pada pasien yang telah menjalani kemoterapi neoadjuvan (*neoadjuvant chemotherapy/NAC*) (Magers, 2019).



Gambar 2.10 Stadium kanker vesika urinaria

Sumber: Magers, 2019

Stadium pTa ditegakkan apabila pada kanker vesika urinaria tidak ditemukan adanya invasi tumor. Karsinoma in situ (CIS) merupakan lesi yang ditandai oleh sel-sel atipik berukuran besar dengan inti pleiomorfik, hiperkromatik, serta aktivitas mitosis yang meningkat namun tanpa bukti invasi ke jaringan di bawahnya. Stadium pT1 menggambarkan kanker vesika urinaria yang telah menginvasi lamina propria tetapi belum mencapai muskularis propria. Stadium pT2

menunjukkan invasi tumor hingga muskularis propria dan diklasifikasikan menjadi pT2a yaitu invasi superfisial pada muskularis propria, serta pT2b yaitu invasi yang lebih dalam pada lapisan tersebut (Magers, 2019). Stadium pT3 ditandai oleh perluasan tumor ke jaringan lunak perivesikal dan dibagi menjadi pT3a apabila invasi hanya dapat dikenali secara mikroskopik, serta pT3b apabila invasi tersebut dapat terlihat secara makroskopik. Stadium pT4 menggambarkan kanker vesika urinaria yang telah menginvasi organ di sekitarnya dengan subdivisi pT4a yang mencakup invasi ke prostat, uterus atau vagina, serta pT4b yang melibatkan dinding pelvis atau dinding abdomen (Magers, 2019).

Keterlibatan kelenjar getah bening regional dibagi ke dalam beberapa kategori, yaitu N0 apabila tidak dijumpai metastasis pada kelenjar getah bening; N1 apabila terdapat keterlibatan satu kelenjar getah bening regional, seperti kelenjar hipogastrik, obturator, iliaka eksterna, atau presakral; N2 apabila lebih dari satu kelenjar getah bening regional terlibat; dan N3 apabila metastasis ditemukan pada kelenjar getah bening iliaka komunis. Adapun metastasis jauh diklasifikasikan sebagai M0 bila tidak terdapat metastasis, dan M1 bila dijumpai metastasis jauh (Magers, 2019).

Tabel 2.1 Klasifikasi Stadium Kanker Vesika Urinaria TNM AJCC 2017

| TNM | Stadium AJCC |
|-------------------------|---|
| Tumor primer (T) | |
| TX | Tumor tidak bisa ditentukan |
| T0 | Tumor tidak terlihat |
| Ta | Karsinoma papiler non invasif |
| Tis | Karsinoma in situ: “tumor datar” |
| T1 | Tumor menyebar ke jaringan ikat dibawah lapisan epitel |
| T2 | Tumor menyebar ke lapisan otot propria |
| pT2a | Tumor menyebar ke bagian lapisan otot propria yang lebih dangkal (setengah bagian dalam) |
| pT2b | Tumor menyebar ke bagian lapisan otot propria yang lebih dalam (setengah bagian luar) |
| T3 | Tumor menyebar ke jaringan disekitar vesika urinaria |
| pT3a | Dapat dilihat secara mikroskopis |
| pT3b | Dapat dilihat secara makroskopis (massa ekstravesikal) |
| T4 | Tumor menyebar ke salah satu dari bagian berikut: jaringan prostat, vesikula seminalis, uterus, vagina, dinding pelvis, dinding abdomen |
| T4a | Tumor menyebar ke jaringan prostat, uterus, vagina |
| T4b | Tumor menyebar ke dinding pelvis, dinding abdomen |

| Kelenjar getah bening regional (N) | |
|---|--|
| NX | Kelenjar getah bening tidak bisa ditentukan |
| N0 | Tidak ada penyebaran ke kelenjar getah bening |
| N1 | Penyebaran ke satu kelenjar getah bening di pelvis sejati (seperti kelenjar getah bening hipogastrik, obturator, iliaka eksternal, atau presakral) |
| N2 | Penyebaran ke beberapa kelenjar getah bening di pelvis sejati (seperti kelenjar getah bening hipogastrik, obturator, iliaka eksternal, atau presakral) |
| N3 | Penyebaran ke kelenjar getah bening iliaka komunis |
| Metastasis Jauh (M) | |
| M0 | Tidak ada metastasis jauh |
| M1 | Metastasis jauh |

Sumber: (AJCC, 2017)

2.3 Faktor Risiko Kanker Vesika Urinaria

2.3.1 Kebiasaan Merokok

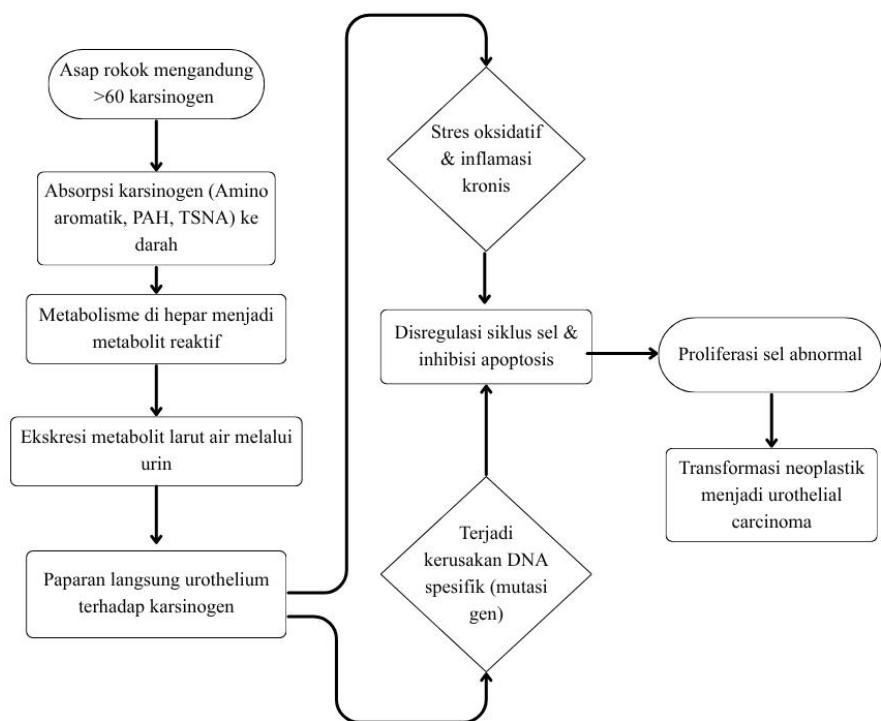
Merokok adalah faktor risiko lingkungan terpenting untuk kanker vesika urinaria. Secara epidemiologis, merokok di definisikan sebagai aktivitas menghirup asap yang dihasilkan dari pembakaran tembakau, baik yang berasal dari rokok kretek, rokok putih, cerutu, maupun pipa. WHO mendefinisikan kebiasaan merokok sebagai perilaku seseorang yang ditandai dengan konsumsi rutin produk tembakau, terutama dalam bentuk rokok, yang dilakukan secara sadar dan berkelanjutan oleh seseorang, baik dalam jangka waktu pendek maupun panjang (WHO, 2019). Merokok menyumbang sekitar 50% dari tumor vesika urinaria, dan perokok memiliki risiko 2,5 kali lipat lebih besar untuk mengalami kanker vesika urinaria dibandingkan dengan individu bukan perokok. Asap tembakau mengandung karsinogen urotelial yang diketahui seperti β -naftilamin, hidrokarbon aromatik polisiklik (PAH), amina aromatik, amina heterosiklik dan senyawa nitrosamin spesifik tembakau (*Tobacco Specific Nitrosamines/TSNA*). Senyawa-senyawa ini diserap melalui paru-paru, masuk ke sirkulasi sistemik dan mengalami metabolisme di hepar oleh enzim sitokrom P450 menjadi metabolit reaktif yang bersifat elektrofilik. Metabolit ini kemudian berikatan dengan protein dan DNA yang berpotensi menimbulkan mutasi gen (Kispert *et al.*, 2019).

Secara patofisiologis, metabolit karsinogenik yang larut dalam air diekskresikan melalui ginjal ke dalam urin, sehingga vesika urinaria menjadi organ target paparan langsung. Karsinogen dalam urin dapat terakumulasi di lumen vesika dan berinteraksi dengan urothelium selama periode retensi urin, terutama pada individu dengan frekuensi miksi rendah. Paparan kronis ini menyebabkan kerusakan DNA pada sel urothelial, memicu mutasi pada gen penekan tumor seperti *TP53* dan *RB1* serta mengaktifkan onkogen seperti *HRAS*. Kerusakan DNA yang tidak diperbaiki akan menyebabkan disregulasi siklus sel, menghindari apoptosis dan meningkatkan proliferasi sel abnormal. Selain itu, merokok juga memicu stres oksidatif dan inflamasi kronis pada urothelium. Radikal bebas dari asap rokok meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang memperparah kerusakan DNA dan membran sel (Kispert *et al.*, 2019).

Pasien kanker vesika urinaria dengan riwayat merokok cenderung menunjukkan stadium tumor yang lebih tinggi dan lesi yang lebih besar daripada pasien kanker vesika urinaria yang tidak merokok. Dibandingkan dengan perokok ringan, perokok berat (didefinisikan sebagai >30 bungkus/tahun) lebih mungkin mengalami MIBC (*Muscle Invasive Bladder Cancer*) dan tumor tingkat tinggi. Paparan merokok kumulatif (didefinisikan sebagai durasi merokok dan jumlah yang dihisap) juga ditemukan terkait dengan stadium tumor lanjut (pT3) pada saat sistektomi radikal. Selain itu, kebiasaan merokok memengaruhi siklus sel, meningkatkan proliferasi sel yang tidak dapat dikontrol dan mengaktifkan protein inflamasi (Mushtaq *et al.*, 2019).

Walaupun tidak melalui proses pembakaran seperti rokok konvensional, rokok elektrik atau *vape* tetap tidak aman karena cairan dan aerosol *vape* mengandung berbagai zat toksik seperti nikotin, *volatile organic compounds*, logam berat, aldehida (*formaldehyde*, *acrolein*), *glycidol*, serta *tobacco-specific nitrosamines* (TSNA),

meskipun kadarnya lebih rendah dibandingkan rokok biasa (Musat *et al.*, 2022). Berbagai penelitian menunjukkan bahwa pengguna *vape* memiliki biomarker paparan karsinogen vesika urinaria seperti 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) dan metabolit PAH yang lebih tinggi daripada *non-smoker*, meskipun lebih rendah dari perokok tembakau menandakan bahwa urothelium tetap terpapar zat karsinogenik. Data kohort berskala besar juga menemukan bahwa penggunaan *e-cigarette* tetap berkaitan dengan peningkatan risiko kanker genitourinaria, sehingga menunjukkan bahwa paparan jangka panjang masih berpotensi memicu kerusakan DNA dan karsinogenesis. Dengan demikian, secara ilmiah dapat disimpulkan bahwa rokok konvensional dan rokok elektrik tetap memiliki risiko terbesar terhadap kanker vesika urinaria (Grabe-heyne *et al.*, 2023).

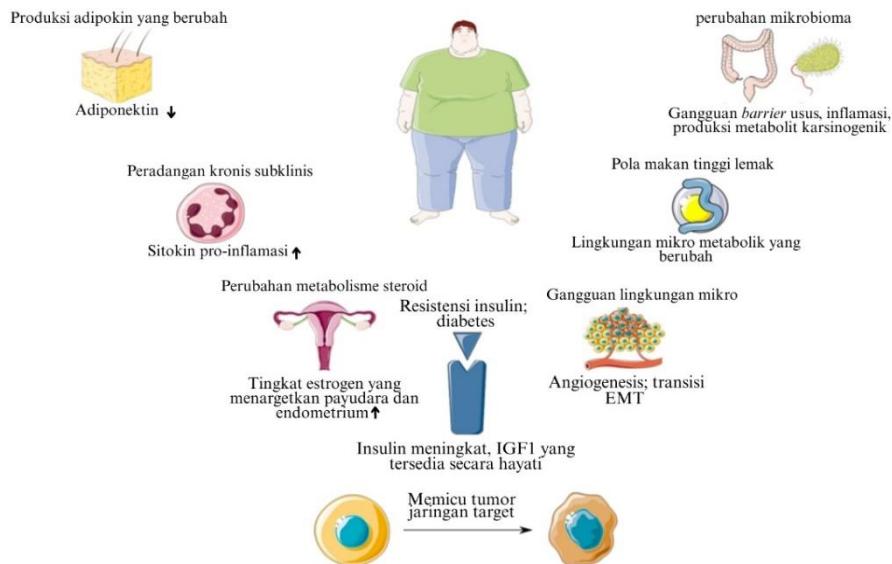


Gambar 2.11 Dampak merokok terhadap vesika urinaria
Sumber: Kispert *et al.*, 2019

2.3.2 Indeks Massa Tubuh (IMT)

Obesitas menyebabkan perubahan sistemik seperti peningkatan kadar insulin, resistensi insulin dan peningkatan kadar faktor pertumbuhan seperti IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*) yang dapat merangsang proliferasi sel dan menghambat apoptosis sehingga menciptakan lingkungan yang mendukung terjadinya karsinogenesis. Selain itu, obesitas juga terkait dengan kondisi kronis yang berlangsung lama, ditandai dengan meningkatnya zat-zat peradangan seperti TNF- α , IL-6, dan CRP. Peradangan ini bisa merusak DNA dan memicu mutasi genetik yang berkontribusi terhadap perkembangan kanker, termasuk pada jaringan vesika urinaria (Widjaja *et al.*, 2024).

Produksi adipokin seperti adiponektin menurun pada orang dengan obesitas, padahal adiponektin memiliki efek protektif terhadap inflamasi dan pertumbuhan sel abnormal. Kemudian efek dari obesitas adalah terjadinya perubahan metabolisme steroid yang dapat berdampak terhadap keseimbangan hormonal dan pertumbuhan jaringan yang abnormal. Selain itu, perubahan pada mikrobioma usus serta pola makan tinggi lemak pada individu obesitas dapat menyebabkan gangguan penghalang usus dan produksi metabolit karsinogenik, yang secara keseluruhan meningkatkan risiko kanker vesika urinaria. Mekanisme-mekanisme ini secara simultan menciptakan kondisi biologis yang kondusif terhadap pertumbuhan tumor pada jaringan target seperti vesika urinaria, sehingga menjelaskan secara spesifik bagaimana IMT tinggi dan obesitas berperan dalam patogenesis kanker vesika urinaria (Avgerinos *et al.*, 2019).



Gambar 2.12 Mekanisme utama hubungan obesitas dengan kanker

Sumber: Avgerinos *et al.*, 2019

2.3.3 Usia

Usia merupakan salah satu faktor risiko penting dalam perkembangan kanker vesika urinaria. Analisis angka kelangsungan hidup lima tahun pada pasien kanker vesika urinaria menunjukkan bahwa faktor usia berperan terhadap prognosis pasien. Insidensi kanker ini meningkat seiring pertambahan usia, dengan mayoritas kasus ditemukan pada individu berusia lebih dari 65 tahun. Pasien usia di bawah 65 tahun hanya 17,2% yang meninggal dalam lima tahun setelah diagnosis. Sebaliknya, pasien berusia 65 tahun ke atas, angka kematian jauh lebih tinggi yaitu mencapai 49,3% (Ismi *et al.*, 2025).

Hal tersebut disebabkan oleh akumulasi paparan terhadap karsinogen lingkungan dan perubahan biologis terkait penuaan yang mempengaruhi regulasi seluler serta kemampuan perbaikan DNA. Proses penuaan juga berkaitan dengan penurunan fungsi sistem imun, yang dapat mengurangi kemampuan tubuh dalam mendekripsi dan menghancurkan sel abnormal (Saginala *et al.*, 2020). Kemudian penuaan juga mempengaruhi kemampuan tubuh dalam merespons pengobatan, daya tahan terhadap terapi intensif dan terjadi perubahan fisik secara signifikan. Selain itu, pasien lansia umumnya memiliki

lebih banyak penyakit penyerta, yang juga dapat mempengaruhi hasil pengobatan sehingga usia lanjut menjadi faktor penting dalam epidemiologi kanker vesika urinaria (Ismy *et al.*, 2025).

2.3.4 Jenis Kelamin

Kanker vesika urinaria secara bermakna lebih banyak terjadi pada pria dibandingkan wanita. Berdasarkan data global dari Saginala *et al.* (2020), insiden kanker ini tercatat sebesar 9,6 kasus per 100.000 penduduk pria, sedangkan pada wanita hanya sekitar 2,4 kasus per 100.000. Data ini menunjukkan bahwa pria mempunyai risiko empat kali lipat lebih tinggi untuk mengalami kanker vesika urinaria dibandingkan wanita. Perbedaan ini disebabkan oleh berbagai faktor, diantaranya adalah kebiasaan merokok yang lebih banyak dijumpai pada pria serta paparan zat kimia berbahaya di tempat kerja seperti di industri tekstil, cat, atau karet yang umumnya lebih banyak melibatkan pekerja laki-laki (Ismy *et al.*, 2025).

Selain itu, faktor hormonal dan perbedaan biologis antara pria dan wanita juga diduga berperan dalam perbedaan risiko ini. Hormon testosteron melalui aktivasi reseptor androgen (AR) dapat meningkatkan proliferasi sel urothelium, menurunkan apoptosis dan memicu ekspresi gen pro-tumor sehingga pria memiliki risiko lebih tinggi. Sebaliknya, hormon estrogen pada wanita, terutama melalui reseptor estrogen α (ER α), bersifat protektif karena dapat menekan pertumbuhan sel kanker dan meningkatkan apoptosis sedangkan aktivasi reseptor estrogen β (ER β) justru dapat meningkatkan proliferasi dan berpotensi meningkatkan risiko kanker. Meskipun insiden kanker vesika urinaria lebih rendah pada wanita, beberapa studi menunjukkan bahwa wanita seringkali terdiagnosis pada stadium yang lebih lanjut, yang dapat mempengaruhi hasil pengobatan dan prognosis (Ismy *et al.*, 2025).

2.3.5 Paparan Kimia Industri

Paparan industri kimia khususnya terhadap pelarut organik seperti benzena, toluena dan xilena (BTX), telah diidentifikasi sebagai salah satu faktor yang berperan penting dalam terjadinya kanker vesika urinaria. Pelarut ini banyak digunakan dalam berbagai sektor industri, termasuk industri cat dan pelapis, percetakan, pembuatan karet, tekstil, otomotif serta stasiun pengisian bahan bakar. Pekerja pada sektor tersebut sering terpapar BTX secara simultan, baik melalui inhalasi uap maupun kontak kulit, karena ketiga zat ini kerap digunakan bersamaan dalam proses produksi (Xie *et al.*, 2024).

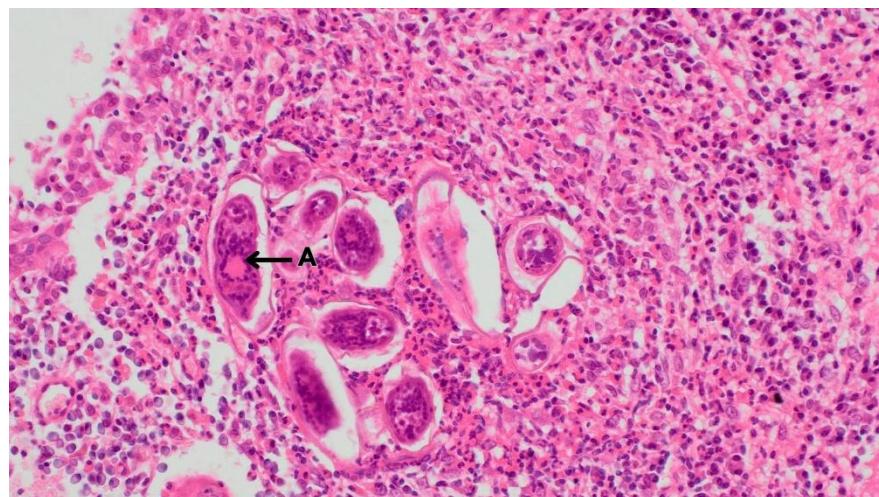
Studi epidemiologi terkini menunjukkan adanya hubungan bermakna antara tingkat kumulatif paparan BTX dengan peningkatan risiko kanker vesika urinaria, bahkan setelah disesuaikan dengan faktor perancu utama seperti kebiasaan merokok dan riwayat pekerjaan berisiko tinggi lainnya. Mekanisme biologis yang mendasari hubungan ini meliputi peningkatan stres oksidatif, pembentukan radikal bebas, kerusakan DNA, gangguan pada sistem imun serta penurunan kemampuan perbaikan DNA, yang pada akhirnya dapat memicu transformasi sel urothelium menjadi sel ganas. *International Agency for Research on Cancer* (IARC) mengklasifikasikan benzena sebagai karsinogen manusia golongan 1, bersama dengan toluena dan xilena, memiliki sifat lipofilik yang memudahkan penetrasi ke dalam tubuh dan metabolisme menjadi senyawa toksik yang dapat diekskresikan melalui urin sehingga memaparkan jaringan vesika urinaria secara langsung (Kamal, 2023).

Bukti paparan kronis terhadap BTX dalam jangka panjang menunjukkan adanya efek genotoksik, termasuk aberasi kromosom dan perubahan ekspresi gen yang berperan dalam kontrol siklus sel. Oleh karena itu, pekerja yang terlibat dalam industri dengan penggunaan intensif pelarut organik memerlukan perlindungan kerja

yang memadai, pemantauan kesehatan berkala dan pengendalian lingkungan kerja untuk meminimalkan risiko terjadinya kanker vesika urinaria (Xie *et al.*, 2024).

2.3.6 Infeksi Schistosomiasis

Infeksi Schistosomiasis memiliki kontribusi penting dalam terjadinya kanker vesika urinaria, khususnya di wilayah endemik di Afrika, Timur Tengah dan sebagian Asia. Infeksi cacing *Schistosoma haematobium* dimulai ketika larva infektif (serkaria) penetrasi ke kulit manusia saat kontak dengan air tawar yang terkontaminasi. Serkaria kemudian bermigrasi melalui sirkulasi vena menuju paru, hati dan akhirnya menetap di pleksus vena perivesikal atau vena pelvis. Cacing dewasa hidup berpasangan di area ini dan betina melepaskan ribuan telur setiap hari. Sebagian telur dapat dikeluarkan melalui urin, tetapi sebagian lainnya terjebak di dinding vesika urinaria, submukosa atau jaringan sekitarnya (Zaghoul *et al.*, 2020).



Gambar 2.13 Infeksi *Schistosomiasis*. (A) Telur cacing *Schistosoma*
Sumber: Durowoju & Tretiakova, 2024

Parasit ini menempati pleksus vena vesika urinaria dan melepaskan telur yang dapat mengiritasi dinding vesika secara kronis. Proses deposisi telur yang berulang menyebabkan reaksi inflamasi granulomatosa, pembentukan fibrosis dan terjadinya metaplasia skuamosa pada epitel transisional vesika urinaria. Inflamasi kronis ini

menciptakan lingkungan mikro yang karsinogenik melalui produksi mediator sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-6 dan prostaglandin, peningkatan stres oksidatif serta pelepasan nitrosamin endogen yang bersifat mutagenik. Berbeda dengan kanker vesika urinaria yang umum terjadi di negara non-endemik dan biasanya berjenis *urothelial carcinoma*, kanker yang terkait dengan infeksi *Schistosoma haematobium* lebih sering berupa *squamous cell carcinoma* (SCC) yang agresif dan memiliki prognosis buruk (Coronas *et al.*, 2019).

Secara patofisiologis, kombinasi inflamasi kronis, stres oksidatif, kerusakan DNA yang tidak diperbaiki serta perubahan mikro-lingkungan jaringan vesika urinaria menciptakan kondisi yang ideal untuk karsinogenesis. Dengan demikian, hubungan *S. haematobium* dan kanker vesika urinaria merupakan contoh klasik bagaimana infeksi parasit kronis dapat memicu proses karsinogenesis melalui jalur inflamasi dan molekuler. Pencegahan primer melalui eradikasi *Schistosomiasis* menjadi langkah penting untuk menurunkan beban penyakit kanker vesika urinaria di daerah endemik (Mostafa dan Sheweita, 2019).

2.4 Etiopatogenesis dan Patofisiologi Kanker Vesika Urinaria

Kanker vesika urinaria merupakan neoplasma ganas yang timbul dari epitel transisional (urothelium) yang melapisi permukaan bagian dalam vesika urinaria dengan proses patogenesis yang bersifat multifaktorial melalui interaksi antara faktor lingkungan, faktor genetik dan perubahan molekuler pada sel urothelium. Tahap awal dimulai dari paparan karsinogen, baik yang berasal dari luar tubuh seperti asap rokok, amina aromatik, pelarut organik dan senyawa industri kimia maupun dari dalam tubuh akibat metabolisme atau inflamasi kronis.

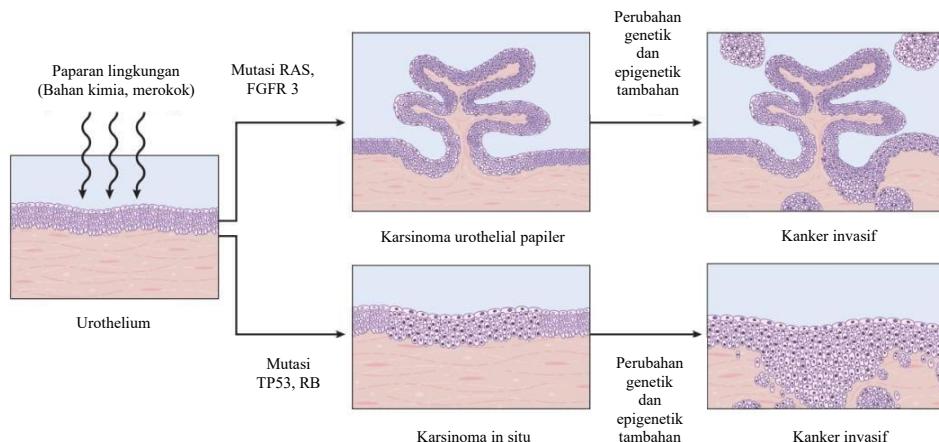
Senyawa karsinogen tersebut diserap ke dalam darah, dimetabolisme di hepar oleh enzim sitokrom P450 menjadi metabolit reaktif dan

diekskresikan melalui urin sehingga urothelium vesika urinaria terekspos secara langsung terhadap konsentrasi tinggi karsinogen dalam periode waktu yang cukup lama. Paparan ini menyebabkan terbentuknya ikatan kovalen antara karsinogen dan basa DNA atau kerusakan DNA spesifik yang bila tidak diperbaiki oleh sistem perbaikan DNA, akan menimbulkan mutasi permanen pada gen penekan tumor seperti *Tumor Protein 53* (TP53) dan *Retinoblastoma 1* (RB1), maupun pada onkogen seperti *Harvey Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog* (HRAS) dan *Fibroblast Growth Factor Receptor 3* (FGFR3) yang mengatur proliferasi dan diferensiasi sel.

Selain mutasi genetik, proses karsinogenesis juga melibatkan perubahan epigenetik berupa hipermetilasi promoter gen penekan tumor dan perubahan ekspresi microRNA, yang mengubah pola ekspresi gen tanpa mengubah urutan DNA, namun memengaruhi jalur pensinyalan yang mengatur siklus sel, apoptosis dan perbaikan DNA. Perubahan ini didorong oleh faktor promotor seperti peradangan kronis, iritasi mekanis, infeksi Schistosomiasis, maupun infeksi saluran kemih berulang, yang melalui mediator inflamasi seperti TNF- α , IL-6, prostaglandin dan *Reactive Oxygen Species* (ROS) memperkuat kerusakan DNA dan mendorong proliferasi sel yang telah mengalami perubahan genetik.

Akumulasi mutasi dan perubahan epigenetik menyebabkan sel kehilangan regulasi siklus sel, menghindari mekanisme apoptosis dan berkembang menjadi sel neoplastik dengan sifat proliferatif, invasif serta resisten terhadap kematian sel. Perubahan histopatologis berlangsung secara bertahap dari hiperplasia, displasia, karsinoma in situ, hingga karsinoma invasif, yang dapat berupa *urothelial carcinoma* (sekitar 90% kasus), *squamous cell carcinoma* dan adenokarsinoma. Secara anatomi, invasi tumor dimulai dari mukosa dan lamina propria (*non-muscle invasive bladder cancer*) kemudian dapat menembus muskularis propria (*muscle-invasive bladder cancer*) dengan risiko metastasis yang lebih tinggi.

Proses invasi melibatkan degradasi matriks ekstraseluler oleh *matrix metalloproteinases* (MMPs), penurunan ekspresi molekul adhesi sel seperti E-cadherin dan peningkatan motilitas sel tumor, yang memungkinkan penyebaran lokal ke organ sekitar, penyebaran limfogen ke kelenjar limfe pelvis, maupun metastasis hematogen ke organ jauh seperti hepar, paru dan tulang. Dengan demikian, patogenesis dan patofisiologi kanker vesika urinaria mencakup jalur yang kompleks mulai dari paparan karsinogen, kerusakan DNA dan perubahan genetik-epigenetik, proliferasi sel abnormal hingga invasi dan metastasis yang keseluruhannya menentukan perjalanan penyakit, prognosis serta respons terhadap terapi (Shin *et al.*, 2018).



Gambar 2.14 Patogenesis dan Patofisiologi kanker vesika urinaria

Sumber: Kumar *et al.*, 2020

2.5 Gambaran Klinis

Gambaran klinis dari vesika urinaria dapat bervariasi tergantung pada stadium dan tipe histopatologi tumor yang berkembang. Gejala yang paling sering muncul adalah hematuria atau keluarnya darah dalam urin, yang biasanya tidak disertai rasa nyeri. Hematuria bisa bersifat mikroskopik (hanya terlihat dengan pemeriksaan laboratorium) atau makroskopik (terlihat jelas oleh mata) dan sering kali merupakan tanda pertama yang mendorong pasien mencari pertolongan medis. Pada beberapa kasus, hematuria muncul secara intermiten dan dapat sembuh sendiri, sehingga sering diabaikan oleh pasien. Selain hematuria, gejala lain yang cukup umum adalah gejala iritasi saluran kemih bawah seperti sering buang air

kecil (frekuensi meningkat), dorongan berkemih yang mendesak (urgensi) dan rasa nyeri atau panas saat buang air kecil (disuria) (Kumar *et al.*, 2020).

Pasien juga dapat mengeluhkan rasa tidak nyaman pada perut bagian bawah atau nyeri pinggang, terutama bila tumor sudah menyumbat ureter sehingga menyebabkan pielonefritis atau hidronefrosis. Pada kanker lebih lanjut, gejala sistemik dapat muncul seperti penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas, kelelahan atau anemia akibat kehilangan darah kronis. Bila terjadi penyebaran ke organ lain (metastasis) dapat muncul gejala tambahan sesuai dengan lokasi metastasis, seperti nyeri tulang atau pembesaran kelenjar getah bening. Namun pada stadium awal, kanker vesika urinaria sering tidak menunjukkan gejala yang jelas, sehingga banyak kasus baru terdiagnosis saat sudah mencapai stadium lebih lanjut (Kumar *et al.*, 2020).

2.6 Prosedur Diagnosis Kanker Vesika Urinaria

2.6.1 Anamnesis

Proses diagnosis kanker vesika urinaria diawali dengan anamnesis yang bertujuan untuk mengidentifikasi keluhan utama, gejala penyerta, serta faktor risiko yang berkaitan dengan timbulnya penyakit ini. Keluhan yang paling sering dilaporkan adalah hematuria, baik yang bersifat makroskopis maupun mikroskopis. Selain itu, pasien dapat mengalami gejala iritasi saluran kemih seperti disuria, urgensi dan peningkatan frekuensi berkemih. Riwayat paparan faktor risiko perlu ditelusuri secara rinci meliputi kebiasaan merokok, paparan bahan kimia industri (terutama amina aromatik), riwayat terapi radiasi pelvis, penggunaan obat-obatan seperti siklofosfamid, infeksi saluran kemih kronis, batu vesika urinaria, serta riwayat keluarga dengan kanker saluran kemih (National Cancer Institute, 2023).

2.6.2 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik pada penderita kanker vesika urinaria umumnya tidak memberikan gambaran khas, terutama pada stadium awal

penyakit, sehingga diagnosis sering kali bergantung pada pemeriksaan penunjang. Namun pada beberapa kasus, pemeriksaan abdomen dapat menemukan adanya massa di daerah suprapubik yang biasanya disebabkan oleh pembesaran vesika urinaria atau massa tumor yang cukup besar. Nyeri tekan pada daerah suprapubik juga dapat ditemukan, terutama bila terjadi retensi urin atau keterlibatan dinding vesika urinaria. Pemeriksaan colok dubur (*rectal touche*) pada pria atau pemeriksaan vaginal bimanual pada wanita memiliki peran penting dalam menilai keterlibatan tumor terhadap struktur sekitar seperti dinding anterior rektum atau organ genital internal (Bialek *et al.*, 2018).

Pada stadium lanjut, pemeriksaan ini dapat mendeteksi adanya massa yang teraba keras, tidak teratur, atau terfiksasi, yang mengindikasikan infiltrasi tumor ke jaringan di sekitarnya. Evaluasi status umum pasien, seperti tanda-tanda anemia, penurunan berat badan atau pembesaran kelenjar limfe regional, juga perlu dilakukan sebagai bagian dari pemeriksaan fisik menyeluruh untuk memperkirakan stadium penyakit dan kondisi klinis pasien secara keseluruhan (Bialek *et al.*, 2018).

2.6.3 Pemeriksaan Penunjang

Untuk menegakkan diagnosis, beberapa pemeriksaan penunjang dapat dilakukan, antara lain :

2.6.3.1 Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium awal yang umum dilakukan adalah urinalisis, yaitu analisis fisik, kimia dan mikroskopis urin. Urinalisis dapat mendeteksi hematuria mikroskopis, yang sering kali menjadi manifestasi awal kanker vesika urinaria sebelum munculnya hematuria makroskopis. Pada pemeriksaan mikroskopis ditemukan peningkatan jumlah eritrosit per lapang pandang, yang tidak disertai tanda-tanda infeksi signifikan

seperti leukosituria atau bakteriuria. Selain itu, urinalisis juga membantu menyingkirkan kemungkinan penyebab hematuria lain seperti batu saluran kemih atau infeksi saluran kemih. Pemeriksaan ini relatif murah, mudah dilakukan dan dapat menjadi skrining awal sebelum pemeriksaan lanjutan yang lebih invasif (Zhu, 2019).

Selain urinalisis, pemeriksaan sitologi urin merupakan metode diagnostik yang digunakan untuk mendeteksi adanya sel-sel neoplastik di dalam urin. Prinsipnya adalah memeriksa sediaan urin segar di bawah mikroskop untuk mengidentifikasi sel-sel urotelium yang mengalami perubahan morfologi akibat transformasi ganas. Pemeriksaan sitologi urin memiliki sensitivitas tinggi untuk mendeteksi tumor derajat tinggi dan karsinoma *in situ*, namun sensitivitasnya lebih rendah untuk tumor derajat rendah. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Syahreza dan Safriadi (2021) bahwa akurasi diagnosis menggunakan sitologi urin yaitu sensitivitas 47,8% dan spesifitas 90,9% dengan sensitivitas tertinggi ditemukan pada tahapan tumor paling tinggi.

Meskipun demikian, keunggulan sitologi urin adalah sifatnya yang non-invasif, dapat dilakukan berulang dan bermanfaat dalam evaluasi pasien dengan hematuria yang tidak jelas penyebabnya atau dalam pemantauan kekambuhan setelah terapi. Kualitas hasil sitologi sangat bergantung pada teknik pengumpulan sampel, di mana disarankan mengambil sampel urin pagi kedua atau ketiga untuk menghindari degradasi sel akibat stagnasi urin semalam (Syahreza dan Safriadi, 2021).

2.6.3.2 Pemeriksaan Ultrasonografi (USG)

Modalitas pencitraan yang sering digunakan sebagai langkah awal dalam menilai adanya kelainan vesika urinaria adalah ultrasonografi (USG). USG merupakan metode non-invasif yang menggunakan gelombang suara frekuensi tinggi untuk menghasilkan gambaran struktur anatomi vesika urinaria dan saluran kemih bagian atas. Keunggulan USG adalah tidak menggunakan radiasi pengion, dapat dilakukan dengan cepat, serta relatif murah (*National Institute for Health and Care Excellence*, 2015).

Pada kasus kanker vesika urinaria, USG dapat mendeteksi adanya massa intravesika terutama bila berukuran lebih dari 5 mm, serta menilai bentuk, ukuran dan lokasi lesi. Selain itu, USG dapat membantu mengidentifikasi adanya batu vesika urinaria, penebalan dinding vesika urinaria atau dilatasi sistem pelviokalises yang mengindikasikan obstruksi saluran kemih akibat invasi tumor. Meskipun demikian, keterbatasan USG adalah sensitivitasnya menurun pada lesi yang kecil atau datar, seperti karsinoma in situ, serta kurang optimal dalam menilai kedalaman invasi tumor ke dinding vesika urinaria. Oleh karena itu, USG umumnya digunakan sebagai pemeriksaan awal yang kemudian dilengkapi dengan modalitas lain untuk evaluasi lebih detail (*National Institute for Health and Care Excellence*, 2015).

2.6.3.3 CT Urogram

CT urogram merupakan pemeriksaan pencitraan berbasis tomografi komputer yang menggunakan kontras intravena untuk mengevaluasi seluruh saluran kemih, termasuk ginjal, ureter dan vesika urinaria, dalam berbagai fase pengisian dan pengosongan. Modalitas ini sangat berguna untuk menilai

keterlibatan saluran kemih bagian atas, mendeteksi lesi intravesika, serta mengidentifikasi tanda-tanda invasi tumor ke dinding vesika urinaria dan jaringan sekitar (Kamil, 2019).

CT urogram dapat memberikan gambaran detail mengenai ukuran, lokasi dan hubungan tumor dengan struktur anatomi di sekitarnya, sehingga membantu dalam penentuan stadium klinis. Selain itu, pemeriksaan ini dapat menilai adanya metastasis ke organ lain atau pembesaran kelenjar getah bening regional. Kelebihan CT urogram dibandingkan USG adalah resolusi spasial yang lebih tinggi dan kemampuan mendeteksi kelainan yang lebih kecil. Namun, penggunaan CT urogram memiliki keterbatasan, seperti paparan radiasi yang lebih tinggi dan risiko reaksi alergi atau nefropati akibat penggunaan kontras, sehingga pemilihan pemeriksaan ini harus mempertimbangkan fungsi ginjal pasien dan riwayat alergi terhadap kontras *iodinated* (Kamil, 2019).

2.6.3.4 Sistoskopi

Sistoskopi adalah prosedur endoskopi yang menjadi standar emas dalam diagnosis kanker vesika urinaria karena memungkinkan visualisasi langsung permukaan mukosa vesika urinaria. Prosedur ini dilakukan dengan memasukkan sistoskop, sebuah instrumen berbentuk tabung tipis yang dilengkapi kamera dan sumber cahaya melalui uretra menuju vesika urinaria. Dengan sistoskopi, pemeriksa dapat mengidentifikasi lokasi, ukuran, jumlah dan karakteristik permukaan tumor, seperti papilomatosa atau ulseratif. Selain itu, sistoskopi memungkinkan pengambilan sampel jaringan (biopsi) secara langsung untuk pemeriksaan histopatologi, yang merupakan langkah definitif dalam menegakkan diagnosis (Guldhammer *et al.*, 2023).

Pada beberapa kasus, digunakan teknik pencitraan tambahan seperti *photodynamic diagnosis* (PDD) atau *narrow-band imaging* (NBI) untuk meningkatkan deteksi lesi yang sulit terlihat dengan pencahayaan konvensional. Keunggulan sistoskopi adalah akurasi tinggi dalam mendekripsi berbagai jenis lesi vesika urinaria termasuk karsinoma *in situ* yang sering luput pada modalitas pencitraan non-invasif. Namun, prosedur ini bersifat invasif, dapat menimbulkan rasa tidak nyaman dan memiliki risiko komplikasi seperti hematuria, infeksi saluran kemih atau trauma uretra (Guldhammer *et al.*, 2023).

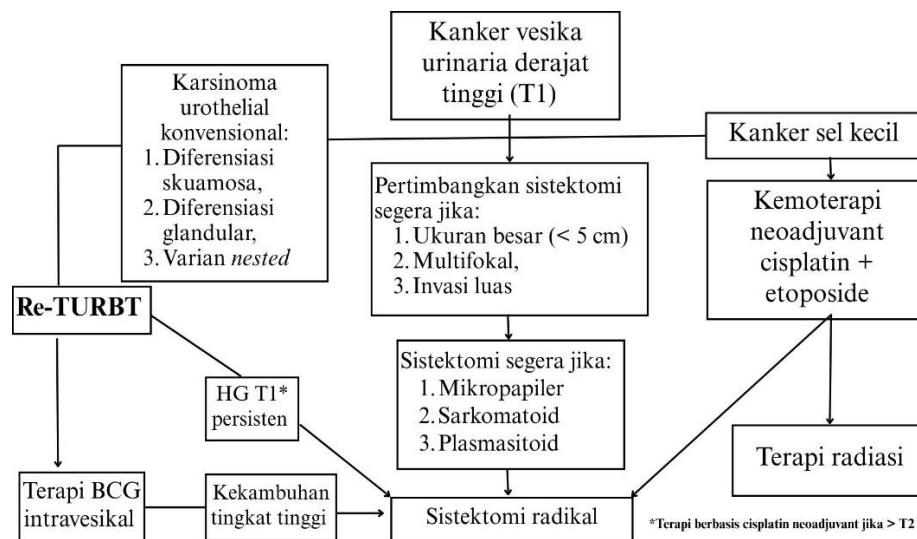
2.7 Tatalaksana

2.7.1 Terapi Non Muscle Invasive Bladder Cancer

Pedoman penatalaksanaan kanker vesika urinaria berdasarkan varian histopatologis ditetapkan oleh *European Association of Urology* (EAU) dan *European Society of Medical Oncology Guidelines Committees*. Pendekatan terapi dibedakan menjadi penatalaksanaan pada *non muscle invasive bladder cancer* (NMIBC) dan *muscle invasive bladder cancer* (MIBC). Pada NMIBC derajat tinggi dengan varian diferensiasi skuamosa, glandular dan *nested*, terapi yang diberikan serupa dengan penatalaksanaan kanker vesika urinaria konvensional. Sebaliknya, pada NMIBC derajat tinggi dengan varian mikropapiler, sarkomatoid dan plasmasitoid direkomendasikan untuk tindakan sistektomi dini segera (Gurbani, 2025).

Tatalaksana kanker vesika urinaria bergantung pada stadium klinis, derajat histopatologi, serta kondisi umum pasien, dengan tujuan utama mengangkat atau menghancurkan lesi primer, mencegah kekambuhan, menghambat progresi penyakit, serta mempertahankan fungsi vesika urinaria. Pada stadium awal terapi utama NMIBC adalah reseksi transuretra tumor vesika urinaria (*Transurethral Resection of*

*Bladder Tumor/TURBT) yang dapat disertai tindakan fulgurasi. Prosedur ini sering dikombinasikan dengan pemberian kemoterapi intravesika segera setelah operasi menggunakan agen seperti mitomisin C atau epirubisin untuk menurunkan risiko rekurensi. Pada kasus risiko tinggi, diberikan imunoterapi intravesika dengan *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) secara berkala karena terbukti efektif mencegah kekambuhan dan progresi (Gurbani, 2025).*



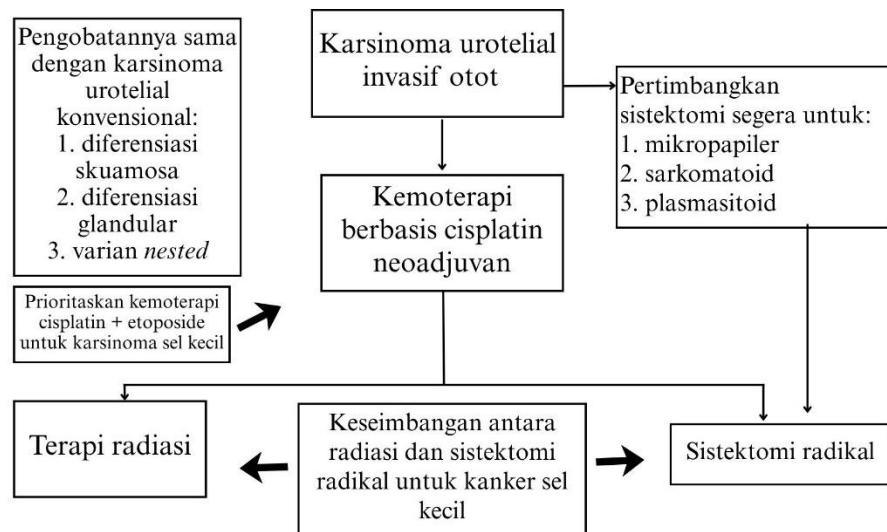
Gambar 2.15 Algoritma terapi NMIBC berdasarkan varian histopatologi

Sumber: Black *et al.*, 2020

2.7.2 Terapi Muscle Invasive Bladder Cancer

Untuk kanker vesika urinaria *muscle-invasive* (MIBC), pilihan tatalaksana mencakup sistektomi radikal yang disertai diseksi kelenjar getah bening regional. Pada pasien terpilih, terapi ini dapat didahului atau diikuti dengan kemoterapi sistemik berbasis cisplatin sebagai terapi neoadjuvan atau adjuvan untuk meningkatkan kontrol penyakit. Alternatif pada pasien yang tidak dapat menjalani sistektomi adalah pendekatan *bladder-sparing* berupa kombinasi *transurethral resection of bladder tumor* (TURBT) maksimal, kemoterapi dan radioterapi.

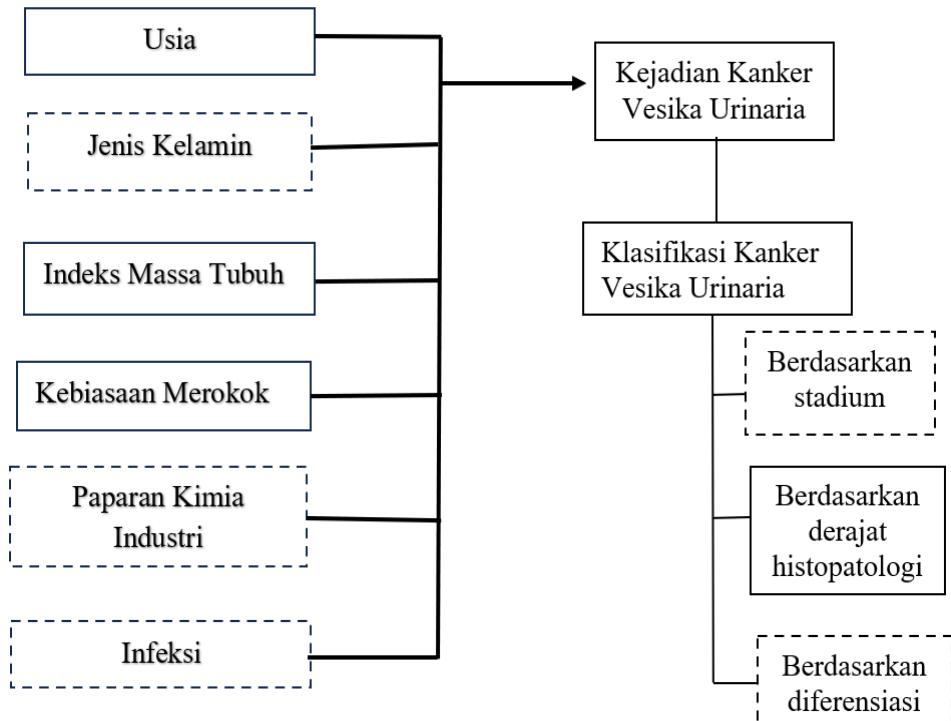
Pada stadium lanjut atau sudah mengalami penyebaran jauh, terapi sistemik menjadi pilihan utama yang meliputi kemoterapi kombinasi (misalnya MVAC: metotreksat, vinblastin, doksorubisin, cisplatin atau GC: gemcitabine-cisplatin), imunoterapi dengan pembrolizumab atau atezolizumab dan terapi target sesuai profil molekuler tumor (Wong, 2025). Pendekatan tatalaksana juga harus mempertimbangkan rehabilitasi pascaoperasi, termasuk pembuatan saluran kemih baru pada pasien pasca sistektomi, seperti *ileal conduit*, *orthotopic neobladder* atau *continent reservoir* untuk mempertahankan kualitas hidup (Wong, 2025).



Gambar 2.16 Algoritma terapi MIBC berdasarkan varian histopatologi
Sumber: Black *et al.*, 2020

2.8 Kerangka Teori

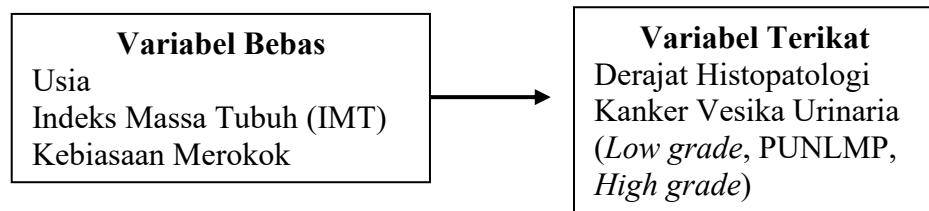
Merujuk pada pembahasan sebelumnya dan bukti ilmiah dari penelitian terdahulu, kerangka teori dalam penelitian ini dapat disusun sebagai berikut.



Gambar 2.17 Kerangka Teori

Sumber: (Farma *et al.*, 2021; Mushtaq *et al.*, 2019).

2.9 Kerangka Konsep



Gambar 2.18 Kerangka konsep

2.10 Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini dirumuskan sebagai berikut:

Ho:

- Tidak terdapat hubungan antara usia dengan derajat histopatologi kanker vesika urinaria
- Tidak terdapat hubungan antara indeks massa tubuh dengan derajat histopatologi kanker vesika urinaria

- c. Tidak terdapat hubungan antara kebiasaan merokok dengan derajat histopatologi kanker vesika urinaria

Ha:

- a. Terdapat hubungan antara usia dengan derajat histopatologi kanker vesika urinaria
- b. Terdapat hubungan antara indeks massa tubuh dengan derajat histopatologi kanker vesika urinaria
- c. Terdapat hubungan antara kebiasaan merokok dengan derajat histopatologi kanker vesika urinaria

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Metode Penelitian

Penelitian ini menerapkan rancangan analitik dengan pendekatan *cross-sectional* (potong lintang). Desain ini digunakan untuk mengetahui hubungan antara berbagai variabel seperti karakteristik demografis, faktor risiko dan hasil pemeriksaan histopatologi pada satu waktu pengamatan tanpa intervensi. Desain *cross-sectional* digunakan untuk menggambarkan distribusi serta hubungan antarvariabel berdasarkan data yang dikumpulkan dari populasi atau sampel pada periode tertentu. Pendekatan ini dinilai efisien karena menggunakan data sekunder dan tidak memerlukan pengamatan berulang terhadap subjek. Data sekunder dalam penelitian ini diperoleh dari rekam medik dan laporan hasil pemeriksaan patologi anatomi pasien kanker vesika urinaria di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung. Data yang terkumpul selanjutnya diseleksi dan dikelompokkan berdasarkan variabel penelitian, meliputi usia, indeks massa tubuh, kebiasaan merokok dan derajat histopatologi.

3.2 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada periode Agustus hingga November tahun 2025 dan bertempat di Instalasi Rekam Medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Pada penelitian ini populasi yang diambil yaitu pasien kanker vesika urinaria di instalasi rekam medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung periode Januari 2022 – Desember 2024.

3.3.2 Sampel Penelitian

1. Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah sebagai berikut.

- 1) Data rekam medik lengkap
- 2) Rekam medik pasien dengan diagnosa kanker vesika urinaria
- 3) Pasien dengan hasil pemeriksaan histopatologi

2. Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah sebagai berikut.

- 1) Pasien dengan data rekam medik tidak lengkap yaitu pasien-pasien yang memiliki data tidak utuh atau kurang dalam rekam medik khususnya terkait variabel-variabel utama meliputi usia saat diagnosis, indeks massa tubuh (IMT), kebiasaan merokok (perokok dan non perokok) dan derajat histopatologi kanker vesika urinaria.

3.4 Identifikasi Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel Bebas (*independent variable*)

Variabel independen dalam penelitian ini meliputi usia, indeks massa tubuh (IMT) dan kebiasaan merokok.

3.4.2 Variabel Terikat (*dependent variable*)

Variabel dependen pada penelitian ini adalah pasien kanker vesika urinaria dengan hasil pemeriksaan histopatologi.

3.5 Besar Sampel Penelitian

Penentuan besar sampel dalam penelitian ini dilakukan dengan menggunakan teknik *total sampling*. Jumlah sampel ditetapkan berdasarkan perhitungan menggunakan rumus *Lemeshow* untuk populasi yang telah diketahui, sebagai berikut:

$$n = \frac{z^2 \cdot p (1 - p)N}{d^2 (N - 1) + z^2 \cdot p (1 - p)}$$

Keterangan:

n = perkiraan besar sampel

N = perkiraan besar populasi = 220 pasien

z = nilai standar normal untuk $\alpha = 0.05$ (1,96)

p = perkiraan proporsi, jika tidak diketahui dianggap 50%

d = tingkat kesalahan yang dipilih ($d=0,1$)

Sehingga untuk dapat mengetahui jumlah sampel, dapat dihitung :

$$n = \frac{z^2 \cdot p (1 - p)N}{d^2 (N - 1) + z^2 \cdot p (1 - p)}$$

$$n = \frac{(1,96)^2 \cdot 0,5 (1 - 0,5) \cdot 220}{(0,1)^2 \cdot (220 - 1) + (1,96)^2 \cdot 0,5 \cdot (1 - 0,5)}$$

$$n = \frac{3,8416 \cdot 0,25 \cdot 220}{(0,01 \cdot 219) + (3,8416 \cdot 0,25)}$$

$$n = \frac{211,288}{3,1504}$$

$$n = 67.06 \sim 67 \text{ sampel}$$

Berdasarkan hasil perhitungan menggunakan rumus tersebut, jumlah minimal sampel yang diperlukan dalam penelitian ini sebanyak 67 sampel.

3.6 Definisi Operasional

Tabel 3.1 Definisi Operasional

| Variabel | Definisi Operasional | Alat Ukur | Hasil Ukur | Skala Ukur |
|--------------------------|---|----------------------------|---|------------|
| 1. Usia | Usia biologis pasien saat didiagnosis kanker vesika urinaria umumnya merujuk pada usia kronologis pasien ketika pertama kali teridentifikasi adanya keganasan melalui pemeriksaan histopatologi (Siegel <i>et al.</i> , 2024). | Data rekam medik | <50 tahun 50-60 tahun >60 tahun | Nominal |
| 2. Indeks massa tubuh | Hasil penghitungan berat badan dalam (kg) dibagi tinggi badan dalam (m ²) (Kemenkes R1, 2014). | Data rekam medik | 1. Gizi kurang (<18,5 kg/m ²) 2. Normal (18,5-22,9 kg/m ²) 3. Gizi lebih (≥23,0 kg/m ²) | Ordinal |
| 3. Kebiasaan Merokok | Kebiasaan merokok didefinisikan sebagai perilaku seseorang yang ditandai dengan konsumsi rutin produk tembakau, terutama dalam bentuk rokok, yang dilakukan secara sadar dan berkelanjutan oleh seseorang, baik dalam jangka waktu pendek maupun panjang (WHO, 2019). | Data rekam medik | - Non Perokok - Perokok | Ordinal |
| 4. Derajat histopatologi | Penilaian mikroskopis sel kanker dilakukan berdasarkan jumlah sel yang menunjukkan aktivitas mitosis, tingkat kemiripan morfologi sel ganas dengan sel asalnya serta derajat homogenitas susunan sel sesuai dengan kriteria yang telah ditetapkan (Kumar <i>et al.</i> , 2020). | Hasil lab patologi anatomi | - PUNLMP - Low grade - High grade | Ordinal |

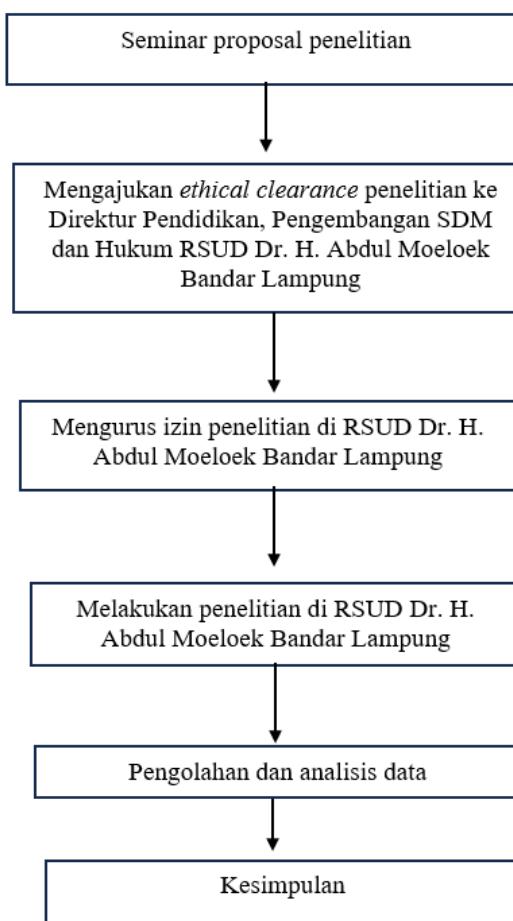
3.7 Instrumen, dan Bahan Penelitian

3.7.1 Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan dalam proses penelitian ini berupa lembar pengumpulan data dan alat tulis yang digunakan untuk mencatat informasi yang diperoleh dari rekam medik pasien kanker vesika urinaria di instalasi rekam medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung.

3.8 Alur Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan melalui beberapa tahapan yang tersusun secara sistematis dan berurutan meliputi tahapan-tahapan sebagai berikut.



3.8.1 Pengolahan Data

Pengolahan data dalam penelitian ini dilakukan melalui beberapa tahapan sebagai berikut.

1. Pengeditan Data (*Editing*)

Tahap *editing* dilakukan dengan cara melengkapi serta menelaah kembali data yang akan digunakan dalam penelitian untuk memastikan kelengkapan dan kesesuaian data dengan kebutuhan analisis.

2. Tranformasi Data (*Coding*)

Pada tahap ini dilakukan proses pengkodean terhadap setiap variabel penelitian agar memudahkan analisis data. Adapun pengkodean variabel dalam penelitian ini adalah sebagai berikut.

- 1) Usia : <50 tahun (kode 1)
 $50-60$ tahun (kode 2)
 ≥ 60 tahun (kode 3)
- 2) Indeks Massa Tubuh : $<18,5 \text{ kg/m}^2$ (kode 1)
 $18,5-22,9 \text{ kg/m}^2$ (kode 2)
 $\geq 23,0 \text{ kg/m}^2$ (kode 3)
- 3) Kebiasaan Merokok : Non perokok (kode 1)
Perokok (kode 2)

3. Tabulasi Data (*Entry*)

Tabulasi data atau *entry* merupakan proses memasukkan data yang telah melalui tahap *editing* ke dalam bentuk tabel menggunakan perangkat lunak pengolahan data. Data yang dimasukkan meliputi usia, indeks massa tubuh, kebiasaan merokok dan derajat histopatologi. Pada tahap ini, setiap variabel dimasukkan ke dalam *variable view* dan *data view* sebelum dilakukan pengolahan lebih lanjut.

4. Pembersihan Data (*Cleaning*)

Proses pembersihan data dilakukan melalui pemeriksaan ulang terhadap seluruh data penelitian untuk memastikan konsistensi, keakuratan dan kelayakan data dalam satu set data. Tahap ini bertujuan untuk mendeteksi serta memperbaiki kemungkinan kesalahan yang terjadi selama proses *entry* data.

5. Penyajian Data

Penyajian data merupakan tahap akhir pengolahan data, yaitu dengan mengolah data menggunakan program analisis statistika. Dalam penelitian ini digunakan analisis univariat dan analisis bivariat untuk menjawab tujuan penelitian.

3.9 Manajemen Data

3.9.1 Sumber Data

3.9.1.1 Data Sekunder

Data sekunder yang digunakan dalam penelitian ini berupa data rekam medik pasien kanker vesika urinaria yang diperoleh dari instalasi rekam medik RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung pada periode tahun 2022-2024.

3.9.2 Analisis Data

3.9.2.1 Analisis Univariat

Analisis univariat dilakukan pada masing-masing variabel penelitian dengan tujuan untuk menggambarkan karakteristik data, distribusi frekuensi, serta persentase dari setiap variabel. Analisis ini menggunakan uji statistika deskriptif melalui program analisis statistika.

3.9.2.2 Analisis Bivariat

Analisis bivariat digunakan untuk menilai hubungan antara variabel bebas yang meliputi usia, indeks massa tubuh dan kebiasaan merokok dengan variabel terikat. Mengingat skala data yang digunakan adalah nominal dan ordinal, uji statistik yang diterapkan dalam penelitian ini adalah uji *Chi-Square*, dengan bantuan program analisis statistika.

3.10 Etika Penelitian

Penelitian ini telah memperoleh izin persetujuan etika penelitian dari Komite Etik Penelitian RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung dengan nomor persetujuan etik penelitian yaitu No. 000.9.2/0856/VII.01/IX/2025.

BAB V

SIMPULAN DAN SARAN

5.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian mengenai hubungan usia, indeks massa tubuh dan kebiasaan merokok di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung, penulis merumuskan kesimpulan sebagai berikut:

1. Terdapat hubungan bermakna antara usia dan kebiasaan merokok dengan derajat histopatologi kanker vesika urinaria di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek. Kekuatan hubungan menunjukkan arah positif yang artinya pasien dengan usia lebih tua dan perokok cenderung memiliki derajat keganasan yang lebih tinggi pada saat pemeriksaan.
2. Indeks massa tubuh tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan derajat histopatologi kanker vesika urinaria di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek.
3. Distribusi pasien kanker vesika urinaria lebih banyak didiagnosis pada seseorang berusia >60 tahun yaitu sebanyak 60 orang (49,6%).
4. Distribusi pasien yang memiliki indeks massa tubuh gizi lebih sering dijumpai yaitu sebanyak 59 orang (48,7%).
5. Distribusi pasien kanker vesika urinaria berdasarkan kebiasaan merokok lebih banyak datang sebagai perokok yaitu 72 orang (59,5%).

5.2 Saran

Berdasarkan kesimpulan dari hasil penelitian ini maka saran yang dapat diajukan oleh peneliti adalah sebagai berikut:

1. Bagi RSUD Dr. H. Abdul Moeloek diharapkan dapat terus mengembangkan sistem pencatatan dan pelaporan rekam medis sehingga mendukung penelitian epidemiologi serta evaluasi faktor risiko kanker. Optimalisasi ini dapat mencakup data gaya hidup pasien, riwayat pajanan bahan kimia serta informasi tambahan yang relevan dengan kesehatan pasien.
2. Bagi peneliti selanjutnya disarankan untuk melakukan penelitian dengan cakupan wilayah yang lebih luas, melibatkan beberapa rumah sakit rujukan di Provinsi Lampung agar hasil penelitian dapat menggambarkan kondisi populasi secara lebih representatif. Selain itu, untuk meneliti topik yang sama dapat juga menambahkan variabel gaya hidup tambahan, seperti pola makan, aktivitas fisik, lingkar perut, rasio pinggang-pinggul atau persentase lemak tubuh total untuk melihat pengaruh multifaktorial terhadap perkembangan kanker.

DAFTAR PUSTAKA

- Avgerinos, K. I., Spyrou, N., Mantzoros, C. S., Dalamaga, M. 2019. Obesity and cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives. *Jou Metab Clin Exp.* 92(1): 121–35.
- Arthuso, F. Z., Fairey, A. S., Boulé, N. G., & Courneya, K. S. 2021. Associations between body mass index and bladder cancer survival: Is the obesity paradox short-lived?. *Canadian Urol Jou.* 16(5): 261.
- Badan Pusat Statistik Republik Indonesia. 2023. Profil statistik kesehatan 2023. [diakses 19 Agustus 2025]. Tersedia di: <https://www.bps.go.id>.
- Bialek, L., Poletajew, S., Magusiak P.M., Ostrach, M., Szpernalowski, J., Dybowski, B. *et al.* 2019. Bimanual palpation for staging of bladder cancer-clinical use and its predictors. *Turk J Urol.* 45(1): 22–6.
- Black, A.J., Black, P.C. 2020. Variant histology in bladder cancer: diagnostic and clinical implications. *Transl Cancer Res.* 9(10): 6565–75.
- Bhaskaran, K., Douglas, I., Forbes, H., dos-Santos-Silva, I., Leon, D. A., Smeeth, L. 2014. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5 24 million UK adults. *The lancet.* 34(2): 755-65.
- Cambier, S., Sylvester, R. J., Collette, L., Gontero, P., Brausi, M. A., Andel, G. Van., *et al.* 2016. EORTC nomograms and risk groups for predicting recurrence, progression, and disease-specific and overall survival in non – muscle-invasive stage Ta – T1 urothelial bladder cancer patients treated with 1 – 3 years of maintenance bacillus. *Eur Urol.* 69(1): 1–10.
- Choi, J. B., Kim, J. H., Hong, S. H., Han, K. D., Ha, U. S. 2019. Association of body mass index with bladder cancer risk in men depends on abdominal

- obesity. *c.* 37(11): 2393-400.
- Cumberbatch, M. G., Rota, M., Catto J. W., La Vecchia C. 2016. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: A comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. *Eur Urol.* 70(3): 458–66.
- Coronas, J., Vázquez-Villegas, J., Lozano-Serrano, A. B., Soriano-Pérez, M. J., Cabeza-Barrera, I., Cabezas-Fernández, M. T., *et al.* 2020. Severe complications of imported Schistosomiasis, Spain: A retrospective observational study. *Travel Med Infect Dis.* 35(1): 101–88.
- Drake, R., Vogl, W., Mitchell, A. W. M. 2015. *Gray's Basic Anatomy Edisi 2.* Philadelphia: Elsevier Churcill Livingstone.
- Durowoju, L., Tretiakova, M. 2024. Bladder urothelial invasive (general). [diakses 11 Agustus 2025]. Tersedia di: PathologyOutlines.com website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/bladderurothelialinvasivegen.html>
- Eroschenko, V. P., Gartner, L. P., Hiatt, J. L., Emeritus, P., Arifin Gunawijaya, F., Susilowati, R., *et al.* 2012. *Atlas histologi diFiore dengan korelasi fungsional edisi 11.* Jakarta: EGC. Hal 57-63.
- Farma, N. A., Muhammad, S., Asterina, A. 2021. Hubungan usia, hemoglobin, dan indeks massa tubuh dengan perubahan ukuran tumor pada kemoterapi neoadjuvant kanker serviks stadium 1B2 dan IIA2 di RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Ilmu Kesehatan Indonesia.* 2(1): 262–69.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., kin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., *et al.* 2021. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer.* 14(4): 778–89.

- Freedman, N. D., Silverman, D. T., Hollenbeck, A. R., Schatzkin, A., Abnet, C. C. 2021. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA*. 30(7): 737–45.
- Ge, Y., Ni, X., Li, J., Ye, M., Jin, X. 2023. Roles of estrogen receptor α in endometrial carcinoma (Review). *Oncol Lett*. 26(6): 530.
- Grabe-heyne, K., Henne, C., Mariappan, P., Geiges, G., Pöhlmann, J., Pollock, R. 2023. Intermediate and high-risk non-muscle-invasive bladder cancer: an overview of epidemiology, burden, and unmet needs. *Front Oncol*. 13(1): 1–17.
- Guldhammer, C. S., Vásquez, J. L., Kristensen, V. M., Norus, T., Jensen, J. B., Azawi, N. 2023. Cystoscopy accuracy in detecting bladder tumors: A prospective video-confirmed study. *Basel*. 16(1): 160.
- Gurbani, C. M., Chong, Y. L., Choo, Z. W. 2025. Emerging bladder-sparing treatments for high risk non-muscle invasive bladder cancer. *Bl Cancer*. 11(2): 23–5.
- Humphrey, P. A., Moch, H., Cubilla, A. L., Ulbright, T. M., Reuter, V. E. 2016. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part B: Prostate and bladder tumours. *Eur Urol*. 70(1): 106–19.
- Ismy, J., Mauny, M. P., Muyasir. 2025. Analisis lima tahun angka harapan hidup pada keganasan vesika urinaria. *Journal of Medical Science*. 6(1): 87–96.
- Izzah, S. U., Susilo, I. 2023. Clinicopathological profile of urothelial carcinoma of the bladder: A five year retrospective study. *Ro J Med Pract*. 18(3): 147-51.

- Kamal, N. N., Mahmoud, A. E., Khalifa, A. M., Mohammed, H. K., Hassen, E. E. 2023. Association between smoking and urinary bladder cancer (BC): Case-control study in Minia, Egypt. *MJMR*. 34(1): 279-88.
- Kamil, B., Aebisher, D., Międzybrodzka, A., Cieślar, G., Kawczyk-Krupka, A. 2019. Methods for bladder cancer diagnosis – The role of autofluorescence and photodynamic diagnosis. *Eur Urol*. 27(1): 141–8.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. Pedoman praktis penilaian status gizi. [diakses 10 Agustus 2025]. Tersedia di: gizi.kemkes.go.id website. <https://gizi.kemkes.go.id>.
- Kim, J.W., Ahn, S.T., Oh, M. M. 2020. Increased incidence of bladder cancer with metabolically unhealthy status: analysis from the national health checkup database in Korea. *Sci Rep*. 10(1): 64-76.
- Kispert, S., Marentette, J., Mchowat, J. 2019. Cigarette smoking promotes bladder cancer via increased platelet-activating factor. *Physiol Rep*. 7(3): 1–10.
- Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C., Perkins, J. A. 2020. *Robbins & Cotran Pathologic basis of disease edisi 10*. Philadelphia: Elsevier Churcill Livingstone. Hal 350-67.
- Magers, M. J., Lopez-Beltran, A., Montironi, R., Williamson, S. R., Kaimakliotis, H. Z., Cheng, L. 2019. Staging of bladder cancer. *Journal Histopathology*. 74(1): 112-34.
- Malik, N. A. A. 2019. Pengaruh kebiasaan merokok dengan penyakit kanker vesika urinaria. *Jurnal Medika Hutama*. 4(1): 9–25.
- Matulay, J. T., Soloway, M., Witjes, J. A., Buckley, R., Persad, R., Lamm, D. L.,

- et al.* 2020. Risk-adapted management of low-grade bladder tumours : Recommendations from the international bladder cancer group (IBCG). *BJU International*. 125(1): 497–505.
- Maxwell, J. P., Wang, C., Wiebe, N., Yilmaz, A., Trpkov, K. 2015. Long-term outcome of primary papillary urothelial neoplasm of low malignant potential (PUNLMP) including PUNLMP with inverted growth. *Diagn Pathol*. 10(3): 115-8.
- Minoli, M., Kiener, M., Thalmann, G. N., Julio, M. K. D., Seiler, R. 2020. Evolution of urothelial bladder cancer in the context of molecular classifications. *Int.J.Mol.Sci*. 21(16): 1–25.
- Mostafa, M. H., Sheweita, S. A. 2019. Relationship between Schistosomiasis and bladder cancer. *Clin Microbiol Rev*. 12(1): 97–111.
- Musat, M. G., Kwon, C. S., Masters, E., Sikirica, S., Pijush, D.B., Forsythe, A. 2022. Treatment outcomes of high-risk non-muscle invasive bladder cancer (HR-NMIBC) in real-world evidence (RWE) studies: Systematic literature review (SLR). *Clinicoecon Outcomes Res*. 14(1): 35-48.
- Mushtaq, J., Thurairaja, R., Nair, R. 2019. Bladder cancer. *Renal and Urological Surgery*. 37(9): 529–37.
- National Cancer Institute. 2023. Bladder cancer symptoms. [diakses 23 Juli 2025]. Tersedia di: <https://www.cancer.gov/types/bladder/symptoms>.
- National Institute for Health and Care Excellence. 2015. Diagnosing and staging bladder cancer. [diakses 16 Agustus 2025]. Tersedia di: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK356295/>.

- Prisnamurti, F. H., Hendri, A. Z., & Danurdoro, A. 2022. Characteristics of bladder cancer in Dr. Sardjito general hospital Yogyakarta: a 5-year report. *Indonesian Jou Cancer*. 16(1): 39-44.
- Saginala, K., Barsouk, A., Aluru, J. S., Rawla, P., Padala, S. A., Barsouk, A. 2020. Epidemiology of bladder cancer. *Med Sci*. 8(15): 1–10.
- Shin, J. H., Lim, J. S., Jeon, B. H. 2018. *Pathophysiology of bladder cancer*. South Korean: Academic Press. 33–41.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Wagle, N. S., Jemal, A. 2024. Cancer statistics 2024. *CA Jou Clin*. 74(1): 1-14.
- Silverthorn, D. U. 2019. *Human physiology: An integrated approach* Edisi 8. New York: Pearson Education : 123-31.
- Syahreza, A., Safriadi, F. 2021. Akurasi sitologi urine dalam mendeteksi kanker buli. *Majalah Kedokteran Bandung*. 53(2): 240-56.
- Sung, J. M., Martin, J. W., Jefferson, F. A., Sidhom, D. A., Piranviseh, K., Huang, M., et al. 2019. Racial and socioeconomic disparities in bladder cancer survival: analysis of the California cancer registry. *Clin Genitourinary Cancer*. 17(5): 95-100.
- Takahara, T., Murase, Y., Tsuzuki, T. 2020. Urothelial Carcinoma : Variant histology, molecular subtyping, and immunophenotyping significant for treatment outcomes. *R Coll Pathol Australasia Jou*. 16(1): 1-11.
- Tortora, G. J., Derrickson, B. 2014. *Principles of Anatomy and Physiology*. USA: Biological Science Textbooks, Inc.

- Widjaja, T., Ediana, M., Zuraidah, E. 2024. Peran klasifikasi kanker vesika urinaria berdasarkan sub-tipe molekuler sebagai panduan dalam pemilihan terapi. *Pratista Patologi*. 9(1): 158–71.
- Wong, C. H. M., Ko, I. C. H., Leung, D. K. W., Siu, B., Yuen, S. K. K., Teoh, J. Y. C. 2025. The importance of maximal TURBT in trimodality therapy for muscle-invasive bladder cancer (MIBC). *Bl Cancer*. 11(2): 1-15.
- World Health Organization. 2024. WHO Classification of Tumours: Urinary and male genital tumours. *IARC*. 24(1): 132-65.
- World Health Organization. 2019. WHO report on the global tobacco epidemic 2019: Offer help to quit tobacco use. *IARC*. 21(1): 10-8.
- Xie, S., Friesen, M. C., Baris, D., Schwenn, M., Rothman, N., Johnson, A., *et al.* 2024. Occupational exposure to organic solvents and risk of bladder cancer. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 34(3): 546–53.
- Zaghoul, M. S., Zaghoul, T. M., Bishr, M. K., Baumann, B. C. 2020. Urinary Schistosomiasis and the associated bladder cancer : Update. *J Egypt Natl Canc Inst*. 32(1): 44–52.
- Zamzami, Z. 2022. Risk factors of bladder cancer patients in Arifin Achmad regional general hospital, Riau Province, Indonesia. *Indonesian Jou Urol*. 29(3): 164–9.
- Zhao, X., Wang, Y., Liang, C. 2022. Cigarette smoking and risk of bladder cancer: a dose–response meta-analysis. *Int Urol Nephrol Jou*. 54(6): 1169-85.
- Zheng, X., Qiu, S., Yang, L., Wei, Q. 2021. Comparison of survival outcomes between primary and secondary muscle-invasive bladder cancer: An updated

meta-analysis. *Int J Med Sci.* 18(2): 505-10.

Zhu, C. Z., Ting, H. N., Nang, K. H., Ong, T. A. 2019. A review on the accuracy of bladder cancer detection methods. *J Cancer.* 10(17): 40-8.