

**SKRIPSI  
TAHUN 2023**

**KARAKTERISTIK PASIEN KARSINOMA OVARIUM DI RSUP WAHIDIN  
SUDIROHUSODO PERIODE 1 JANUARI 2021 – 31 DESEMBER 2022  
(*THE CHARACTERISTICS OF OVARIAN CARCINOMA PATIENTS AT WAHIDIN  
SUDIROHUSODO CENTRAL GENERAL HOSPITAL ON JANUARY 1st 2021 –  
DECEMBER 31st 2022*)**



**Nadia Resky Syahrir  
C011201246**

**Pembimbing:  
Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp. OG (K)**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
TAHUN 2023**

**Karakteristik Pasien Karsinoma Ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo  
Periode 1 Januari 2021 – 31 Desember 2022**

**Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin  
Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat  
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

Nadia Resky Syahrir  
C011201246

**Pembimbing:**

Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp. OG (K)

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**TAHUN 2023**

## HALAMAN PENGESAHAN

Telah disetujui untuk dibacakan pada seminar akhir di Departemen Ilmu Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dengan Judul:

**“Karakteristik Pasien Karsinoma Ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo**

**Periode 1 Januari 2021 – 31 Desember 2022”**

**Hari/Tanggal : Selasa/5 September 2023**

**Waktu : 07.00 WITA - Selesai**

**Tempat : Zoom Meeting**

**Makassar, 5 September 2023**

**Mengetahui,**

**Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp. OG (K)**

**NIP. 197308312006042001**

## HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh

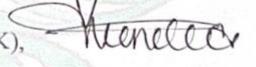
Nama : Nadia Resky Syahrir  
NIM : C011201246  
Fakultas/Program Studi : Kedokteran / Pendidikan Dokter  
Judul Skripsi : Karakteristik Pasien Karsinoma Ovarium di RSUP  
Wahidin Sudirohusodo Periode 1 Januari 2021 – 31  
Desember 2022

Telah Berhasil Dipertahankan Dihadapan Dewan Penguji dan Diterima Sebagai  
Bahan Persyaratan Yang Diperlukan Untuk Memperoleh Gelar Sarjana  
Kedokteran Pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

### Dewan Penguji

Pembimbing : Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp. OG (K)  (.....)

Penguji 1 : Dr. dr. Imam Ahmadi Farid Sp. OG (K),  
M. Kes  (.....)

Penguji 2 : dr. Anandha Mardiah Prefitri Sp. OG (K),  
M. Kes  (.....)

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 05 September 2023

## HALAMAN PENGESAHAN

### SKRIPSI

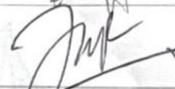
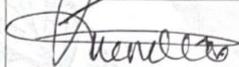
"Karakteristik Pasien Karsinoma Ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo  
Periode 1 Januari 2021 – 31 Desember 2022"

Disusun dan Diajukan Oleh:

Nadia Resky Syahrir  
C011201246

Menyetujui,

Panitia Penguji

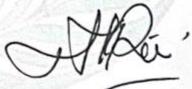
No.	Nama Penguji	Jabatan	Tanda Tangan
1	Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp. OG (K)	Pembimbing	
2	Dr. dr. Imam Ahmadi Farid Sp. OG (K), M. Kes	Penguji 1	
3	dr. Anandha Mardiah Prefitri Sp. OG (K), M. Kes	Penguji 2	

Mengetahui,

Wakil Dekan Bidang Akademik dan  
Kemahasiswaan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin

Ketua Program Studi Sarjana Kedokteran  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

  
dr. Agus Safim Bekhari, M.Clin.Med., Ph.D.,  
Sp.GX(K)  
NIP. 197008211999931001

  
dr. Ririn Nislawati, M.Kes., Sp.M  
NIP. 198101182009122003

DEPARTEMEN ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

UNIVERSITAS HASANUDDIN

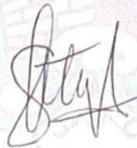
Skripsi dengan Judul:

“Karakteristik Pasien Karsinoma Ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo

Periode 1 Januari 2021 – 31 Desember 2022”

Makassar, 7 September 2023

Mengetahui,



Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp. OG (K)

NIP. 197308312006042001

## HALAMAN PERNYATAAN ANTI PLAGIARISME

Dengan ini saya menyatakan bahwa seluruh skripsi ini adalah hasil karya saya. Apabila ada kutipan atau pemakaian dari hasil karya orang lain baik berupa tulisan, data, gambar atau ilustrasi baik yang telah dipublikasi atau belum dipublikasi telah direferensikan sesuai dengan ketentuan akademik.

Saya menyadari plagiarisme adalah kejahatan akademik dan melakukannya akan menyebabkan sanksi yang berat berupa pembatalan skripsi dan sanksi akademik yang lain.

Makassar, 1 Desember 2023

Penulis



Nadia Resky Syahrir

NIM C011201246

## KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah penulis panjatkan kepada Allah SWT, karena berkat rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi ini tepat pada waktunya. Skripsi ini dibuat dengan tujuan memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana Kedokteran (S.Ked.) pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Pada kesempatan kali ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. **Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp. OG (K)** selaku pembimbing skripsi atas bimbingan dan sarannya selama penyusunan skripsi.
2. **Dr. dr. Imam Ahmadi Farid Sp. OG (K), M. Kes** dan **dr. Anandha Mardiah Prefitri Sp. OG (K), M. Kes** selaku penguji yang telah memberikan saran dan tanggapannya terhadap penelitian ini.
3. **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK, M.Sc, FINASIM** selaku dekan dan seluruh dosen serta staf yang telah memberikan bantuan selama penulis mengikuti Pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
4. **Pihak rumah sakit Wahidin Sudirohusodo** selaku tempat dilakukan penelitian yang telah memberikan izin untuk dilakukannya penelitian ini.
5. **Departemen Ilmu Obstetri dan Ginekologi**, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah membantu dan mempermudah peneliti melakukan penelitian.
6. Kedua orang tua penulis, **Bapak Syahrir Sain** dan **Ibu Siska Alex** yang senantiasa memberi dukungan, kasih sayang, cinta, semangat, dan doa yang tidak pernah terputus. Terima kasih untuk selalu berjuang untuk kehidupan penulis.
7. **Nurazisah Syahrir**, yang mempunyai peran sebagai kakak, teman, sahabat, dan yang selalu membersamai penulis. Terima kasih telah menjadi panutan bagi penulis.
8. Sahabat-sahabat penulis, Nurul, Indyra, *Mcd* (Tiqa, Qiyyah, Indah, Tiqa, Rifda, Echa, dan Ihsan), teman-teman asisten dosen biokimia, teman-teman kelas C 2020, dan teman-teman AST20GLIA yang telah berjuang di Fakultas Kedokteran bersama-sama penulis hingga berada di tahap ini.

Makassar, 30 Agustus 2023



Nadia Resky Syahrir

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**Agustus, 2023**

**Nadia Resky Syahrir**

**Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp. OG (K)**

**"Karakteristik Pasien Karsinoma Ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo**

**Periode 1 Januari 2021 – 31 Desember 2022"**

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Kanker ovarium adalah kanker yang menempati urutan ke-3 kanker ginekologi tersering setelah kanker serviks dan kanker rahim, urutan ke-8 yang paling sering terjadi pada wanita, dan kanker paling umum ke-18 secara keseluruhan. 90-95% kasus kanker ovarium merupakan kanker ovarium tipe epitelial atau karsinoma ovarium. Pada tahun 2020, terdapat sekitar 21.750 kasus baru kanker ovarium, yang merupakan 1,2% dari seluruh kasus kanker dengan perkiraan jumlah kematian yang terkait dengan kanker ini adalah 13.940.

**Metode Penelitian:** Metode penelitian ini dengan metode deskriptif retrospektif, di mana peneliti mencoba untuk membuat deskripsi terhadap rekam medik di RSUP Wahidin Sudirohusodo periode 1 Januari 2021 – 31 Desember 2022.

**Hasil:** Dikumpulkan 104 sampel terdiagnosa karsinoma ovarium. Menunjukkan prevalensi usia tertinggi pada usia 50 – 75 tahun, pekerjaan tertinggi tidak bekerja, tingkat pendidikan terbanyak SD, riwayat penyakit penyerta tertinggi tidak ada riwayat penyakit penyerta, riwayat keluarga dengan penyakit kanker ovarium tertinggi tidak ada riwayat keluarga, paritas tertinggi nullipara, penggunaan alat kontrasepsi tertinggi tidak ada penggunaan, stadium klinis tertinggi stadium III, diagnosis histopatologis tertinggi *High-Grade Serous Carcinoma*, derajat diferensiasi karsinoma serosa ovarium tertinggi *High-Grade Serous Carcinoma*, derajat diferensiasi karsinoma non-serosa ovarium tertinggi *Grade 2*, asal rujukan tertinggi dari luar Makassar, kadar CA-125 terbanyak > 35 U/mL, CEA terbanyak tidak diperiksa, hCG semua tidak diperiksa, HSP70 semua tidak diperiksa, LDH terbanyak tidak diperiksa, trombosit terbanyak 150.000 – 400.000/ $\mu$ l, leukosit total terbanyak 4.000 – 10.000 sel/ $\mu$ l, ALT/SGPT terbanyak < 41 U/L, AST/SGOT terbanyak < 38 U/L, ureum terbanyak 8 – 25 mg/dl, dan kreatinin terbanyak 0,6 – 1,3 mg/dl.

**Kata Kunci : Kanker, Karsinoma, Ovarium, Karakteristik**

**FACULTY OF MEDICINE**

**HASANUDDIN UNIVERSITY**

**September, 2023**

**Nadia Resky Syahrir**

**Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp. OG (K)**

**"THE CHARACTERISTICS OF OVARIAN CARCINOMA PATIENTS AT  
WAHIDIN SUDIROHUSODO CENTRAL GENERAL HOSPITAL ON JANUARY  
1st 2021 – DECEMBER 31st 2022"**

**ABSTRACT**

**Introduction:** Ovarian cancer is the 3rd most common gynecological cancer after cervical cancer and uterine cancer, the 8th most common in women, and the 18th most common cancer overall. 90-95% of ovarian cancer cases are epithelial ovarian cancer or ovarian carcinoma. In 2020, there were approximately 21,750 new cases of ovarian cancer, which is 1.2% of all cancer cases with an estimated number of deaths related to this cancer is 13,940 cases.

**Methods:** This research used retrospective descriptive method, where the researcher tries to make a description of the medical records at Wahidin Sudirohusodo Hospital on January 1st 2021 – December 31st 2022.

**Results:** 104 samples diagnosed with ovarian carcinoma were collected. Shows the highest age prevalence at the age of 50 - 75 years, the highest occupation is not working, the highest level of education is elementary school, the highest history of comorbidities is no history of comorbidities, the highest family history of ovarian cancer is no family history, the highest parity is nulliparous, the use of contraceptives highest no use, highest clinical stage is stage III, highest histopathological diagnosis High-Grade Serous Carcinoma, highest differentiation of ovarian serous carcinoma is High-Grade Serous Carcinoma, highest differentiation of ovarian non-serous carcinoma is Grade 2, highest referral origin from outside Makassar, the highest CA-125 is > 35 U/mL, most CEA was not checked, all hCG was not checked, all HSP70 was not checked, most LDH was not checked, highest platelet is 150,000 – 400,000/ $\mu$ l, highest total leukocyte is 4,000 – 10,000 cells/ $\mu$ l, highest ALT/SGPT is < 41 U/L, highest AST/SGOT is < 38 U/L, highest urea is 8 – 25 mg/dl, and highest creatinine is 0.6 – 1.3 mg/dl.

**Keywords: Cancer, Carcinoma, Ovarian, Characteristics**

## DAFTAR ISI

<b>Halaman Judul</b> .....	i
<b>Halaman Pengesahan</b> .....	ii
<b>Halaman Pernyataan Orisinalitas</b> .....	vi
<b>Kata Pengantar</b> .....	vii
<b>Abstrak</b> .....	viii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	x
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xiii
<b>DAFTAR DIAGRAM</b> .....	xiv
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	2
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSKTAKA</b> .....	6
2.1 Anatomi, Histologi, dan Fisiologi Ovarium.....	6
2.2 Definisi Karsinoma Ovarium.....	9
2.3 Faktor Risiko Karsinoma Ovarium.....	10
2.4 Klasifikasi Karsinoma Ovarium.....	16
2.5 Patogenesis Kanker Ovarium.....	20
2.6 Diagnosis Karsinoma Ovarium.....	23
2.7 Stadium Kanker Ovarium.....	27
2.8 Derajat Diferensiasi Karsinoma Ovarium.....	29
2.9 Tatalaksana Karsinoma Ovarium.....	29
2.10 Prognosis Karsinoma Ovarium.....	31
<b>BAB 3 KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEPTUAL</b> .....	32
3.1 Kerangka Teori.....	32
3.2 Kerangka Konsep.....	33
3.3 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	33
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN</b> .....	39
4.1 Jenis Penelitian.....	39
4.2 Waktu dan Lokasi Penelitian.....	39

4.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	39
4.4 Kriteria Inklusi dan Kriteria Eksklusi.....	40
4.5 Jenis Data dan Instrumen Penelitian.....	40
4.6 Manajemen Data.....	40
4.7 Etika Penelitian.....	41
4.8 Alur Pelaksanaan Penelitian.....	42
4.9 Rencana Anggaran Penelitian.....	42
<b>BAB 5 HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>43</b>
5.1 Hasil Penelitian.....	43
5.2 Analisis Hasil Penelitian.....	43
<b>BAB 6 PEMBAHASAN.....</b>	<b>67</b>
6.1 Distribusi Pasien Karsinoma Ovarium Berdasarkan Usia.....	67
6.2 Distribusi Pasien Karsinoma Ovarium Berdasarkan Pekerjaan.....	68
6.3 Distribusi Pasien Karsinoma Ovarium Berdasarkan Tingkat Pendidikan.....	68
6.4 Distribusi Pasien Karsinoma Ovarium Berdasarkan Riwayat Penyakit Penyerta.....	69
6.5 Distribusi Pasien Karsinoma Ovarium Berdasarkan Riwayat Keluarga dengan Penyakit Kanker Ovarium.....	69
6.6 Distribusi Pasien Karsinoma Ovarium Berdasarkan Paritas.....	70
6.7 Distribusi Pasien Karsinoma Ovarium Berdasarkan Penggunaan Alat Kontrasepsi.....	70
6.8 Distribusi Pasien Karsinoma Ovarium Berdasarkan Stadium Klinis.....	71
6.9 Distribusi Pasien Karsinoma Ovarium Berdasarkan Diagnosis Histopatologis .....	71
6.10 Distribusi Pasien Karsinoma Ovarium Berdasarkan Derajat Diferensiasi Karsinoma Serosa Ovarium.....	71
6.11 Distribusi Pasien Karsinoma Ovarium Berdasarkan Derajat Diferensiasi Karsinoma Non-serosa Ovarium.....	72
6.12 Distribusi Pasien Karsinoma Ovarium Berdasarkan Asal Rujukan Pasien.....	72

6.13 Distribusi Pasien Karsinoma Ovarium Berdasarkan Kadar <i>Cancer Antigen-125</i> (CA-125) .....	72
6.14 Distribusi Pasien Karsinoma Ovarium Berdasarkan Kadar <i>Carcinoembryonic Antigen</i> (CEA) .....	73
6.15 Distribusi Pasien Karsinoma Ovarium Berdasarkan Kadar <i>human Chorionic Gonadotropin</i> (hCG) .....	74
6.16 Distribusi Pasien Karsinoma Ovarium Berdasarkan Kadar <i>Heat Shock Protein 70</i> (HSP70) .....	74
6.17 Distribusi Pasien Karsinoma Ovarium Berdasarkan Kadar <i>Lactate Dehydrogenase</i> (LDH) .....	74
6.18 Distribusi Pasien Karsinoma Ovarium Berdasarkan Trombosit.....	75
6.19 Distribusi Pasien Karsinoma Ovarium Berdasarkan Leukosit Total.....	75
6.20 Distribusi Pasien Alanin Amino Transferase/Serum Glutamic Pyruvate Transaminase (ALT/SGPT) .....	76
6.21 Distribusi Pasien Karsinoma Ovarium Berdasarkan Aspartat AminoTransferase/Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (AST/SGOT)....	76
6.22 Distribusi Pasien Karsinoma Ovarium Berdasarkan Ureum.....	76
6.23 Distribusi Pasien Karsinoma Ovarium Berdasarkan Kreatinin.....	77
<b>BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN</b> .....	78
7.1 Kesimpulan.....	78
7.2 Saran.....	79
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	80
<b>LAMPIRAN</b> .....	87

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.....	27
Tabel 2.2.....	30
Tabel 2.3.....	30
Tabel 4.1.....	43
Tabel 4.2.....	43
Tabel 5.1.....	44
Tabel 5.2.....	45
Tabel 5.3.....	46
Tabel 5.4.....	47
Tabel 5.5.....	48
Tabel 5.6.....	49
Tabel 5.7.....	50
Tabel 5.8.....	51
Tabel 5.9.....	52
Tabel 5.10.....	53
Tabel 5.11.....	54
Tabel 5.12.....	55
Tabel 5.13.....	56
Tabel 5.14.....	57
Tabel 5.15.....	58
Tabel 5.16.....	59
Tabel 5.17.....	60
Tabel 5.18.....	61
Tabel 5.19.....	62
Tabel 5.20.....	63
Tabel 5.21.....	64
Tabel 5.22.....	65
Tabel 5.23.....	66

## DAFTAR DIAGRAM

<b>Diagram 5.1</b> .....	45
<b>Diagram 5.2</b> .....	46
<b>Diagram 5.3</b> .....	47
<b>Diagram 5.4</b> .....	48
<b>Diagram 5.5</b> .....	49
<b>Diagram 5.6</b> .....	50
<b>Diagram 5.7</b> .....	51
<b>Diagram 5.8</b> .....	52
<b>Diagram 5.9</b> .....	53
<b>Diagram 5.10</b> .....	54
<b>Diagram 5.11</b> .....	55
<b>Diagram 5.12</b> .....	56
<b>Diagram 5.13</b> .....	57
<b>Diagram 5.14</b> .....	58
<b>Diagram 5.15</b> .....	59
<b>Diagram 5.16</b> .....	60
<b>Diagram 5.17</b> .....	61
<b>Diagram 5.18</b> .....	62
<b>Diagram 5.19</b> .....	63
<b>Diagram 5.20</b> .....	64
<b>Diagram 5.21</b> .....	65
<b>Diagram 5.22</b> .....	66
<b>Diagram 5.23</b> .....	67

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Karsinoma ovarium adalah kanker yang mempunyai julukan sebagai “*The Silent Killer*” karena terkadang tidak dapat dideteksi pada stadium awal. (Hoffman, 2016)(Momenimovahed *et al.*, 2019) Kanker ovarium adalah kanker yang menempati urutan ke-3 kanker ginekologi tersering setelah kanker serviks dan kanker rahim (Momenimovahed *et al.*, 2019), urutan ke-8 yang paling sering terjadi pada wanita, dan kanker paling umum ke-18 secara keseluruhan. (WCRF, 2022) Yang mana, 90-95% kasus kanker ovarium merupakan kanker ovarium tipe epitelial atau karsinoma ovarium. (Liwang *et al.*, 2020)

Kanker ovarium yaitu ketika sel-sel pada ovarium tumbuh di luar kendali. Sel tumor epitel ovarium bersifat ganas atau kanker disebut karsinoma ovarium. (American Cancer Society, 2018b) Gejala kanker ovarium yang paling dikenal adalah perdarahan pasca-menopause, dan nyeri panggul dan perut yang menetap. Gejala yang terkait dengan kesulitan makan dan perubahan kebiasaan buang air kecil/buang air besar juga dapat ditemukan. (Brain *et al.*, 2014) Kanker ovarium juga digambarkan dengan trias gejala, yaitu nyeri panggul/perut, peningkatan ukuran perut/kembung dan kesulitan makan/merasa kenyang. (Dilley *et al.*, 2020) Umumnya, kanker ini baru menyebabkan keluhan apabila menyebar hingga ke rongga peritoneum. (Arania dan Windarti, 2015)

Ada berbagai faktor yang dapat mempengaruhi terjadinya kanker ovarium, salah satunya yang paling penting yaitu faktor genetik. (WCRF, 2022) Terdapat pula beberapa faktor yang dapat mengurangi resiko penyakit ini yaitu, kehamilan, wanita yang menyusui, dan penggunaan pil kontrasepsi oral. (Momenimovahed *et al.*, 2019)

Pada tahun 2020, terdapat sekitar 21.750 kasus baru kanker ovarium, yang merupakan 1,2% dari seluruh kasus kanker. Perkiraan jumlah kematian yang terkait dengan kanker ini adalah 13.940. Sekitar 15,7% dari kasus kanker ovarium didiagnosis pada stadium lokal, dan sekitar 58% pada stadium metastasis. (Arora, Mullangi and Lekkala, 2022)

Kanker ovarium di Indonesia menduduki urutan keenam terbanyak dari keganasan pada wanita dengan urutan setelah kanker serviks (karsinoma serviks uteri), payudara, kolorektal, kulit, dan limfoma. Kanker ovarium merupakan salah satu keganasan yang sering ditemukan pada genitalia wanita dan menempati urutan kedua setelah kanker serviks di Indonesia (Aguste, 2018) Sulawesi Selatan merupakan salah satu dari 10 provinsi dengan penderita kanker terbanyak, di mana kanker ovarium, serviks, dan uterus selalu menempati 3 posisi teratas pada keseluruhan penderita kanker. (Dewi, 2017) Selama rentan waktu lima tahun (2001-2005) terdapat 432 kasus kanker ginekologik di Rumah Sakit Umum Wahidin Sudirohusodo, dimana kanker ovarium menempati urutan ketiga sebanyak 23,45%. (Lisnawati, 2014) Akibat banyaknya kasus yang baru dapat didiagnosis pada stadium lanjut, menyebabkan penyakit ini mempunyai prognosis yang buruk. (Arora, Mullangi dan Lekkala, 2022) Angka kematian penyakit ini juga diperkirakan akan meningkat secara signifikan pada tahun 2040. (Harsono, 2020)

Berdasarkan studi pendahuluan di atas yang menyebutkan tingginya kasus kanker ovarium dan sebagian besar merupakan kasus karsinoma ovarium, juga angka kematian akibat kanker ovarium yang diperkirakan akan meningkat kedepannya, maka peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai karakteristik pasien karsinoma ovarium di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo periode 1 Januari 2021 – 31 Desember 2022.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Bagaimana karakteristik pasien karsinoma ovarium di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo terhitung sejak 1 Januari 2021 – 31 Desember 2022 ?”

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran atau karakteristik pasien karsinoma ovarium di Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusodo terhitung sejak 1 Januari 2021 – 31 Desember 2022 dan menambah pengetahuan bagi peneliti untuk mengetahui lebih banyak tentang gambaran karsinoma ovarium.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

Adapun tujuan khusus dari penelitian ini adalah:

- a. Untuk mengetahui karakteristik pasien karsinoma ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo berdasarkan usia
- b. Untuk mengetahui karakteristik pasien karsinoma ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo berdasarkan pekerjaan
- c. Untuk mengetahui karakteristik pasien karsinoma ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo berdasarkan tingkat pendidikan
- d. Untuk mengetahui karakteristik pasien karsinoma ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo berdasarkan riwayat penyakit penyerta
- e. Untuk mengetahui karakteristik pasien karsinoma ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo berdasarkan riwayat keluarga dengan penyakit kanker ovarium
- f. Untuk mengetahui karakteristik pasien karsinoma ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo berdasarkan jumlah paritas
- g. Untuk mengetahui karakteristik pasien karsinoma ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo berdasarkan penggunaan alat kontrasepsi
- h. Untuk mengetahui karakteristik pasien karsinoma ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo berdasarkan stadium klinis
- i. Untuk mengetahui karakteristik pasien karsinoma ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo berdasarkan diagnosis histopatologis
- j. Untuk mengetahui karakteristik pasien karsinoma ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo berdasarkan derajat diferensiasi
- k. Untuk mengetahui karakteristik pasien karsinoma ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo berdasarkan asal rujukan pasien

- l. Untuk mengetahui karakteristik pasien karsinoma ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo berdasarkan kadar *Cancer Antigen-125* (CA-125)
- m. Untuk mengetahui karakteristik pasien karsinoma ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo berdasarkan kadar *Carcinoembryonic Antigen* (CEA)
- n. Untuk mengetahui karakteristik pasien karsinoma ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo berdasarkan kadar hormon *human Chorionic Gonadotropin* (hCG)
- o. Untuk mengetahui karakteristik pasien karsinoma ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo berdasarkan kadar *Heat Shock Protein* (HSP)
- p. Untuk mengetahui karakteristik pasien karsinoma ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo berdasarkan kadar *Lactate Dehydrogenase* (LDH)
- q. Untuk mengetahui karakteristik pasien karsinoma ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo berdasarkan trombosit pada pemeriksaan darah
- r. Untuk mengetahui karakteristik pasien karsinoma ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo berdasarkan leukosit total pada pemeriksaan darah
- s. Untuk mengetahui karakteristik pasien karsinoma ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo berdasarkan Alanin AminoTransferase (ALT) pada pemeriksaan fungsi hati
- t. Untuk mengetahui karakteristik pasien karsinoma ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo berdasarkan Aspartat AminoTransferase (AST) pada pemeriksaan fungsi hati
- u. Untuk mengetahui karakteristik pasien karsinoma ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo berdasarkan kadar ureum pada pemeriksaan fungsi ginjal
- v. Untuk mengetahui karakteristik pasien karsinoma ovarium di RSUP Wahidin Sudirohusodo berdasarkan kadar kreatinin pada pemeriksaan fungsi ginjal

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Bagi peneliti**

Melalui penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan dan pembelajaran tentang karsinoma ovarium serta dapat bermanfaat untuk perkembangan keilmuan peneliti.

### **1.4.2 Bagi RSUP Wahidin Sudirohusodo**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber informasi tambahan bagi instansi terkait tentang karakteristik pasien karsinoma ovarium yang ada serta dapat menjadi acuan untuk meningkatkan upaya preventif karsinoma ovarium.

### **1.4.3 Bagi instansi pendidikan dan peneliti lain**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi salah satu bahan acuan ataupun pembanding bagi para peneliti selanjutnya.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Anatomi, Histologi, dan Fisiologi Ovarium**

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

Ovarium merupakan salah satu organa genitalia interna wanita selain tuba uterina, uterus, dan vagina. Pada wanita nullipara, ovarium terletak di dalam fossa ovarica, yang berada pada dinding lateral pelvis dan letaknya setinggi spina iliaca anterior superior. Ovarium dikatakan homolog dengan testis pada pria. Terdapat dua ovarium yang terdapat di kanan dan kiri. Ukuran panjang ovarium kira-kira 4 cm, lebar 2 cm dan tebal 1 cm, berat 7 gram, dipengaruhi oleh usia dan siklus menstruasi. (Datu, 2013)

Di anterior terdapat ligamentum umbilicalis medial. Sementara di posterior ovarium adalah ureter dan arteri iliaka interna. Pada bagian superior ovarium terdapat infundibulum tuba uterina dan ligamentum suspensorium ovarii. Pada bagian inferior terdapat ligamentum ovarii proprium. (Gibson dan Mahdy, 2022)

Terdapat dua ligamentum utama dari ovarium yaitu ligamentum ovarii proprium yang menghubungkan ovarium dan uterus serta ligamentum suspensorium ovarii yang menghubungkan antara ovarium dengan tuba uterina dan dinding pelvis. Ligamentum suspensorium ovarii membawa arteri dan vena ovarika serta plexus simpatis dan parasimpatis, dan pembuluh limfe. ligamentum ovarii proprium sendiri adalah lanjutan dari gubernaculum dan tidak mengandung pembuluh apapun. (Gibson dan Mahdy, 2022)

Arteri ovarium yaitu arteri yang bertugas untuk vaskularisasi darah beroksigen ke ovarium. Arteri ovarika adalah cabang langsung dari aorta abdominal. (Chaudhry, 2022) Tidak ada otot yang mempunyai peran penting dalam anatomi ovarium. (Gibson dan Mahdy, 2022) Sedangkan, untuk innervasi sendiri ovarium mendapatkan persarafan dari percabangan plexus ovaricus. (Datu, 2013)

##### **2.1.2 Histologi Ovarium**

Ovarium dibedakan menjadi dua bagian yaitu medulla di dalam dan korteks di luar. Medulla yang berada di dalam terdiri dari jaringan ikat longgar, pembuluh darah, pembuluh limfe, dan saraf. (Gibson dan Mahdy, 2022) Di korteks dapat ditemukan epitel germinal, folikel-folikel ovarium, tunika albuginea, dan stroma. (Gartner, 2021)

Secara mikroskopis, bagian terluar dari ovarium disusun oleh epitel germinal yang tersusun atas sel kuboid. Lapisan selanjutnya disebut sebagai tunika albuginea yang tersusun atas jaringan ikat dari kolagen. (Gibson dan Mahdy, 2022) Di korteks juga akan didapatkan stroma atau jaringan ikat ovarium yang sangat selular dan terdiri dari berbagai macam folikel ovarium (Eroschenko dan Di Fiore, 2013), yaitu:

a. Folikel Primordial

Folikel ini terbentuk selama kehidupan janin dan terdiri dari satu oosit primer yang dikelilingi oleh satu lapisan sel folikular gepeng. (Eroschenko dan Di Fiore, 2013) Selain itu, Folikel ini mempunyai nukleus dan nukleolus dengan letak yang eksentrik. (Gartner, 2021)

b. Folikel Primer

Dimulai saat pubertas dan dipengaruhi oleh hormon hipofisis, folikel primordial tumbuh dan membesar menjadi folikel primer, sekunder, dan matur. Sel folikel yang kemudian disebut sebagai sel granulosa mulai membentuk suatu lapisan pada sekeliling oosit, sel-sel ini dipisahkan oleh zona pellusida. Stroma kemudian juga akan berdiferensiasi membentuk lapisan teka. (Eroschenko dan Di Fiore, 2013)

c. Folikel Sekunder

Seiring dengan bertambahnya ukuran folikel, cairan yang disebut sebagai likuor folikuli (liquor follicularis), mulai menumpuk di antara sel-sel granulosa. Daerah-daerah yang mengandung cairan akhirnya menyatu untuk membentuk suatu rongga berisi cairan, yaitu antrum. Folikel dengan antrum disebut sebagai folikel sekunder. (Eroschenko dan Di Fiore, 2013)

d. Folikel Tersier

Folikel ini juga disebut sebagai folikel *de Graaf* dan merupakan folikel yang paling matang dari semua folikel ovarium dan siap untuk melepaskan oosit primer pada proses ovulasi. (Gartner, 2021) Folikel ini mempunyai struktur sebagai berikut:

- Antrum besar yang berisi likuor folikuli (Eroschenko dan Di Fiore, 2013)
- Kumulus ooforus, yaitu suatu tonjolan ke dalam antrum (Gartner, 2021) tempat oosit primer berada (Eroschenko dan Di Fiore, 2013)
- Korona radiata, yaitu lapisan sel yang langsung melekat pada oosit primer (Eroschenko dan Di Fiore, 2013)
- Sel granulosa yang mengelilingi antrum (Eroschenko dan Di Fiore, 2013)
- Lapisan dalam teka interna serta lapisan luar teka eksterna (Eroschenko dan Di Fiore, 2013)

Setelah ovulasi, folikel ini akan menjadi korpus luteum yang merupakan organ endokrin sementara. Apabila tidak terjadi pembuahan dan implantasi, korpus luteum mengalami regresi, degenerasi, dan akhirnya berubah menjadi jaringan parut yang disebut korpus albicans. Folikel-folikel yang tidak mencapai maturitas juga akan mengalami degenerasi (atresia) kemudian menjadi folikel atretik dan akhirnya akan digantikan oleh jaringan ikat. (Eroschenko dan Di Fiore, 2013)

### 2.1.3 Fisiologi Ovarium

Terdapat dua fungsi khusus dari ovarium, yaitu tempat produksi dari oosit atau sel telur (oogenesis) dan sebagai organ yang memproduksi hormon seks wanita. (Puttabyatappa dan Padmanabhan, 2018) Neuron khusus di hipotalamus menghasilkan *Gonadotropin-Releasing Hormone* (GnRH) yang dikirim ke lobus hipofisis anterior oleh pembuluh portal hipofisis. GnRH berikatan dengan reseptor spesifik yang menginduksi sintesis dan pelepasan *Follicle-Stimulating Hormone* (FSH) dan *Luteinizing Hormone* (LH) ke dalam sirkulasi. Setelah berikatan dengan reseptor spesifiknya di ovarium, FSH dan LH menginduksi pematangan folikel, ovulasi, dan pembentukan korpus luteum. (Stewart, Ralyea dan Lockwood, 2019)

FSH sendiri mempunyai fungsi untuk menginisiasi pertumbuhan dan maturasi folikel. Sedangkan, LH berfungsi untuk merangsang sel teka yang akan memproduksi androgen dan sebagai prekursor dari estradiol. (Gibson dan Mahdy, 2022) Estradiol kemudian akan menjadi estrogen, di mana meningkatnya estrogen saat pubertas berfungsi untuk perkembangan karakteristik seks sekunder. Steroid ovarium lainnya, yaitu progesteron atau kadang disebut "hormon kehamilan" yang dihasilkan oleh korpus luteum dan berperan dalam mempersiapkan lingkungan yang sesuai untuk memelihara embrio dan kemudian janin serta berperan dalam kemampuan payudara untuk menghasilkan susu. (Holesh, Bass dan Lord, 2022)

## 2.2 Definisi Karsinoma Ovarium

Tumor yang terdapat pada epitel ovarium adalah tumor yang berasal dari lapisan terluar dari ovarium, yang dapat bersifat jinak atau *benign* (bukan kanker), *borderline* (potensi keganasan rendah), dan tumor ganas atau *malignant* (kanker). (American Cancer Society, 2018b) Selain tumor pada sel epitel, terdapat sel lain yang dapat berkembang menjadi tumor pada ovarium, yaitu tumor sel germinal yang berasal dari sel yang menghasilkan sel telur dan tumor sel stroma yang berasal dari jaringan yang menyusun ovarium dan juga memproduksi hormon pada wanita. (Stewart, Ralyea dan Lockwood, 2019)

Karsinoma adalah julukan untuk kanker pada sel epitel. Karsinoma ovarium adalah kanker yang berasal dari epitel ovarium (American Cancer Society, 2018b) dan merupakan kanker ovarium yang paling umum. (Reid, Permuth dan Sellers, 2017) Karsinoma ovarium terdiri dari kelompok neoplasma yang heterogen, terdapat lima subtipe yang paling umum yaitu *high-grade* karsinoma serosa, *low-grade* karsinoma serosa, karsinoma sel jernih, karsinoma musinosa, dan karsinoma endometrioid. Karsinoma serosa adalah karsinoma ovarium yang paling sering dijumpai. (Reid, Permuth dan Sellers, 2017)

## **2.3 Faktor Risiko Karsinoma Ovarium**

### **2.3.1 Faktor Demografis**

#### **a. Usia**

Kanker ovarium secara keseluruhan merupakan salah satu penyakit yang berkaitan dengan usia, terutama pada wanita berusia di atas 65 tahun. (Momenimovahed *et al.*, 2019) Jumlah kasus baru kanker ini diperkirakan meningkat pada wanita  $\geq 65$  tahun selama 2012-2035, diprediksi menurun pada kelompok usia di bawah 65 tahun. (Mohammadian *et al.*, 2017) Pada karsinoma ovarium sendiri, durasi kelangsungan hidup pasien lanjut usia lebih pendek daripada pasien yang lebih muda. Hal ini dikarenakan, pasien usia lanjut umumnya mempunyai stadium kanker yang tinggi, status kinerja pengobatan yang buruk, dan perawatan yang kurang. (Deng *et al.*, 2017)

### **2.3.2 Faktor Reproduksi**

#### **a. Faktor terkait menstruasi**

Data epidemiologis menunjukkan terdapat kemungkinan hubungan antara proses ovulasi dan perkembangan neoplasma ovarium. Dengan tidak adanya ovulasi, neoplasma ovarium yang berasal dari epitel atau karsinoma ovarium sangat jarang ditemukan. (Fathalla, 2013) Pada wanita dengan ovulasi yang sedikit dapat terlindungi dari kanker ovarium. (Momenimovahed *et al.*, 2019) Hal ini berhubungan dengan proses ovulasi yang melibatkan trauma minor berulang pada epitel ovarium serta paparan berulang permukaan ovarium dengan cairan folikel kental yang kaya akan estrogen. (Fathalla, 2013)

b. Usia *menarche* dan menopause

Usia *menarche* yang lebih tua dapat menurunkan risiko kanker ovarium dengan mengurangi jumlah ovulasi wanita. Hubungan terbalik antara usia *menarche* yang terlambat dan risiko kanker ovarium sebagian dapat dijelaskan oleh hipotesis “*incessant ovulation*” bahwa karsinogenesis ovarium melibatkan gejala sisa mekanis dari ovulasi, seperti trauma pada epitel ovarium. (Gong *et al.*, 2013)

Menopause pada usia yang lebih tua merupakan salah satu faktor risiko kanker ovarium. Setelah menopause, ovarium berhenti mensintesis estrogen dan progesteron. Apabila paparan wanita terhadap kadar estrogen yang bersirkulasi meningkat, maka hal ini cenderung meningkatkan risiko berkembangnya kanker ovarium. (Shen *et al.*, 2017)

c. Paritas

Persalinan menurunkan risiko semua subtipe histologis karsinoma ovarium pada wanita usia sebelum menopause dan pasca menopause. Hal ini terutama pada karsinoma serosa dan karsinoma sel jernih. (Toufakis *et al.*, 2021) Hal ini sejalan dengan teori bahwa anovulasi mengurangi risiko kanker ovarium dengan mengurangi beban sel epitel bermutasi yang berisiko menjadi keganasan. (McGuire *et al.*, 2016)

### 2.3.3 Faktor Ginekologi

#### a. Endometriosis

Endometriosis didefinisikan sebagai adanya endometrium di luar rongga rahim disertai peradangan kronis, dengan gejala nyeri pramenstruasi akut yang meningkat secara bertahap, nyeri panggul, nyeri di daerah sakral tulang belakang, dismenore, nyeri saat buang air besar dan kecil, menstruasi tidak teratur, serta infertilitas. (Smolarz, Szyłło dan Romanowicz, 2021) Pada wanita yang menderita endometriosis, mempunyai risiko yang tinggi terkena karsinoma ovarium, (Wang *et al.*, 2014) hal ini mungkin terjadi karena konsentrasi estrogen yang tinggi, yang mengarah pada proliferasi kista endometriotik yang ganas atau karena mutasi pada gen ARID1A. Zat besi dalam cairan kista endometriotik juga dapat meningkatkan stres oksidatif, yang selanjutnya dapat menyebabkan mutasi genetik dan kista ovarium ganas. (Brilhante *et al.*, 2017)

Konsumsi obat danazol yang sering digunakan untuk mengobati endometriosis juga dapat meningkatkan risiko kanker ovarium. Hal ini dikaitkan dengan danazol yang merupakan obat androgenik sehingga mengakibatkan androgen banyak bersirkulasi dan menjadi salah satu faktor risiko terjadinya kanker ovarium. (Momenimovahed *et al.*, 2019)

#### b. Kista ovarium

Kista ovarium adalah kantung berisi cairan di ovarium dengan gejala berupa nyeri tumpul konstan ataupun intermitten di perut bagian bawah, perut terasa penuh dan tertekan, serta siklus menstruasi yang tidak teratur. (Mobeen dan Apostol, 2022)

Beberapa jenis kista ovarium jinak dapat bertindak sebagai prekursor tumor ovarium ganas. Risiko karsinoma ovarium invasif sedikit meningkat pada wanita dengan kista yang tidak menjalani operasi ovarium. Risiko ini berkurang ketika pengobatan kista ovarium dilakukan dengan pembedahan. (Momenimovahed *et al.*, 2019)

#### 2.3.4 Faktor Hormonal

##### a. Metode kontrasepsi

Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa penggunaan metode kontrasepsi oral dikaitkan dengan penurunan risiko semua tipe histologis karsinoma ovarium. (Momenimovahed *et al.*, 2019) Kontrasepsi oral diketahui menyebabkan sejumlah perubahan pada tubuh, yaitu penebalan mukosa serviks, penipisan lapisan endometrium, berkurangnya aliran menstruasi, berkurangnya kontraktilitas tuba dan berkurangnya jumlah silia di fimbria. Perubahan yang disebabkan oleh kontrasepsi oral ini dapat menyebabkan penurunan risiko kanker ovarium dengan mencegah pergerakan infeksi dan mediator inflamasi menstruasi melalui serviks dan tuba falopi. (Ferris *et al.*, 2014)

##### b. Pengobatan infertilitas

"Teori ovulasi terus menerus" menyatakan bahwa ovulasi terus menerus dapat berkontribusi pada perkembangan kanker ovarium dengan merusak epitel ovarium. Sehingga, terlepas dari pengobatan dari infertilitas itu sendiri, infertilitas merupakan faktor risiko kanker ovarium. (Momenimovahed *et al.*, 2019) Beberapa penelitian juga menunjukkan adanya hubungan antara peningkatan risiko kanker ovarium dan penggunaan *clomiphene citrate*, yang sering digunakan sebagai pengobatan infertilitas. (Reigstad *et al.*, 2017) Obat infertilitas dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker ovarium, karena dapat menyebabkan peningkatan kadar LH dan FSH, serta merangsang ovulasi. Tetapi wanita yang mengonsumsi obat kesuburan memiliki risiko tinggi, juga karena ketidaksuburannya itu sendiri. (Tomao *et al.*, 2014)

### 2.3.5 Faktor Genetik

#### a. Riwayat keluarga

Salah satu faktor risiko terkuat adalah riwayat keluarga dengan kanker ovarium dan kanker payudara. Wanita dengan riwayat keluarga berisiko tinggi seharusnya dirujuk untuk konseling genetik dan jika mutasi genetik (misalnya, mutasi BRCA) teridentifikasi, pengangkatan tuba falopi dan ovarium (salpingo-ooforektomi) bilateral dapat dipertimbangkan untuk mengurangi risiko. (Doubeni dan Myers, 2016)

Riwayat keluarga tingkat pertama kanker ovarium mempunyai hubungan kuat dengan risiko *high-grade ovarian carcinoma* dibandingkan dengan karsinoma ovarium lainnya. Riwayat keluarga tingkat pertama kanker payudara juga dikaitkan dengan risiko *high-grade ovarian carcinoma* dan karsinoma ovarium lainnya. (Bethea *et al.*, 2021)

#### b. Mutasi Gen *Breast Cancer* (BRCA)

BRCA1 dan BRCA2 adalah dua gen supresor tumor. Secara khusus, kedua gen ini berkontribusi pada perbaikan DNA dan regulasi transkripsi sebagai respons terhadap kerusakan DNA. Dengan demikian, kekurangan fungsi BRCA1 dan BRCA2 menyebabkan akumulasi perubahan genetik dan akhirnya menumbuhkan perkembangan kanker. Mutasi yang diwariskan pada gen ini dikaitkan dengan perkembangan kanker di berbagai organ termasuk payudara dan ovarium. (Paul dan Paul, 2014)

Risiko kanker ovarium pada pembawa mutasi BRCA1 dan BRCA2 seumur hidup 11–35%. (Paul dan Paul, 2014) Selain salpingo-ooforektomi, pengangkatan tuba falopi saja (salpingektomi) juga dikaitkan dengan penurunan risiko kanker ovarium. Hal ini dikarenakan sebagian besar kanker epitel juga dapat berasal dari tuba falopi. (Falconer *et al.*, 2015)

### 2.3.6 Faktor lainnya

#### a. Laktasi

Laktasi mengurangi risiko kanker ovarium sebesar 22% dan risiko ini menurun dengan periode laktasi yang lebih lama. (Momenimovahed *et al.*, 2019) Menyusui dapat menekan ovulasi, mengurangi kadar gonadotropin (terutama *luteinizing hormone*), yang mengurangi kadar estrogen dan menyebabkan anovulasi dan amenore, dan mengubah lingkungan hormonal yang dengan demikian, dapat melindungi dari karsinoma ovarium. (Modugno *et al.*, 2019)

#### b. Status sosial ekonomi

Perbedaan yang signifikan dan berkelanjutan dalam pengobatan kanker ovarium, terutama pasien dengan status sosial ekonomi yang rendah, dan mereka yang memiliki akses perawatan yang buruk memiliki efek yang signifikan pada risiko karsinoma ovarium. (Karanth *et al.*, 2019) Tingkat pendidikan yang rendah juga berhubungan dengan peningkatan risiko stadium lanjut saat diagnosis kanker ini. (Præstegaard *et al.*, 2016)

## 2.4 Klasifikasi Karsinoma Ovarium

Menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2020, terdapat lima klasifikasi utama dari karsinoma ovarium yang diidentifikasi berdasarkan histopatologi, profil imun, dan analisis molekuler, yaitu: (Leo *et al.*, 2021)

### 2.4.1 Karsinoma Serosa Derajat Tinggi (*High-Grade Serous Carcinoma*)

*High-Grade Serous Carcinoma* (HGSC) merupakan kanker ovarium yang paling umum. Terhitung sekitar 70% karsinoma ovarium merupakan HGSC. Usia rata-rata pasien adalah 56 tahun (berkisar antara 45 hingga 65 tahun). Skrining tidak lagi berhasil untuk deteksi dini kanker ini, hingga sebagian besar pasien datang dengan stadium lanjut. (Leo *et al.*, 2021)

Biasanya, HGSC didiagnosis saat terdapat adanya keterlibatan ovarium bilateral. Laparatomi merupakan salah satu cara untuk melakukan staging pada HGSC. (De Leo *et al.*, 2021) Hilangnya protein p53 atau yang mempunyai julukan sebagai "*The Guardian of the Genome*" yang mempunyai fungsi untuk *tumor suppressor* kemudian diikuti oleh hilangnya gen *Breast Cancer* (BRCA), yang kemudian akan memicu ketidakstabilan kromosom dan perubahan nomor salinan somatik yang meluas. (Prat, D'Angelo dan Espinosa, 2018)

Secara mikroskopis, HGSC bersifat heterogen dan mempunyai dua tipe histologis, yaitu tipe klasik dan varian SET (Solid, PseudoEndometrioid dan Transitional). Tipe klasik HGSC pola pertumbuhan papiler, mikropapiler dan padat. Sel-sel tumor biasanya menunjukkan pleomorfisme nuklear yang ditandai dengan nukleolus yang menonjol serta aktivitas mitosis yang tinggi. Varian SET ditandai dengan sel padat yang menyerupai karsinoma endometrioid dan/atau karsinoma sel transisional. (Leo *et al.*, 2021)

Hipotesis terdahulu mengatakan bahwa HGSC berasal dari epitel permukaan ovarium atau kista inklusi kortikal. Namun, pada penelitian terbaru telah didapatkan bukti molekuler dan morfologis bahwa mayoritas HGSC ovarium berasal dari epitel fimbria tuba falopi. (De Leo *et al.*, 2021)

#### 2.4.2 Karsinoma Serosa Derajat Rendah (*Low-Grade Serous Carcinoma*)

*Low-Grade Serous Carcinoma* (LGSC) menyumbang sekitar 3% dari semua karsinoma ovarium dan biasanya didiagnosis pada stadium lanjut. Usia pasien biasanya mempunyai rentang usia yang luas (dengan median: 43 tahun). Sebagian besar LGSC dikaitkan dengan *Serous Borderline Tumor* (SBT), LGSC diduga merupakan perkembangan dari SBT. Perkembangan SBT menjadi LGSC terjadi pada 6-7% pasien dan evolusi menjadi HGSC jarang terjadi. Meskipun LGSC memiliki pertumbuhan yang relatif lambat, penyakit ini mempunyai prognosis yang lebih buruk karena kurang responsif terhadap kemoterapi. (De Leo *et al.*, 2021)

Mutasi *B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma* (BRAF) atau *Kirsten rat sarcoma virus* (KRAS) terjadi pada sepertiga hingga setengah kasus LGSC. (Prat, D'Angelo dan Espinosa, 2018) Kanker serosa derajat rendah memiliki prevalensi mutasi KRAS dan BRAF yang tinggi, tetapi prevalensi mutasi TP53 yang rendah (TP53 merupakan karakteristik HGSC). (Kaldawy *et al.*, 2016)

Secara mikroskopis, LGSC terdiri dari kumpulan sel-sel kecil yang homogen dengan sedikit sitoplasma yang tersusun dalam papila kecil. Berbeda dengan HGSC, sel-sel tumor menunjukkan atypia nuklear ringan sampai sedang tanpa pleomorfisme dan dapat mempunyai nukleolus yang menonjol. LGSC dibedakan dari SBT dengan adanya invasi stroma yang lebih besar dari invasi mikro. (Leo *et al.*, 2021)

#### 2.4.3 Karsinoma Endometrioid (*Endometrioid Carcinoma*)

*Endometrioid Carcinoma* (EC) menyumbang sekitar 10-15% dari semua karsinoma ovarium yang merupakan histotipe paling umum kedua. Usia rata-rata pasien adalah 51 tahun (berkisar antara 26 hingga 87 tahun). Kebanyakan EC ditemukan pada stadium awal (FIGO stadium I atau II) saat diagnosis. EC bersifat bilateral pada 20% kasus dan sebagian besar sering dikaitkan dengan endometriosis. Endometriosis juga merupakan lesi prekursor dari sekitar 40% EC. (Leo *et al.*, 2021)

Kelainan molekuler paling umum yang diidentifikasi dalam EC ovarium adalah mutasi somatik CTNNB1, gen yang mengkode  $\beta$ -catenin. Mutasi CTNNB1 terjadi pada 38-50% kasus. (De Leo *et al.*, 2021) Karsinoma endometrioid juga muncul dari endometriosis melalui mutasi ARID1A, PTEN, dan PIK3CA. Mutasi ARID1A terjadi pada 30% EC. Sedangkan, mutasi PTEN terjadi pada 20% EC. (Leo *et al.*, 2021) (Prat, D'Angelo dan Espinosa, 2018)

Secara mikroskopis, EC mirip dengan adenokarsinoma endometrium uterus. Diferensiasi skuamosa adalah ciri khas neoplasma endometrioid. "*Confirmatory Endometrioid Features*" adalah karakteristik histologis yang dilaporkan pada EC, yaitu (i) metaplastik (skuamosa, moral, *hobnail*, atau musinosa) atau perubahan lain dalam fenotipe seluler (perubahan eosinofilik atau sekresi); (ii) terdapat hubungan dengan endometriosis, adenofibroma endometrioid ovarium atau tumor endometrioid *borderline*; atau (iii) adanya neoplasma endometrioid uterus. Identifikasi ini memberikan dukungan kuat untuk diagnosis EC pada kasus-kasus yang sulit untuk didiagnosis secara morfologis. (De Leo *et al.*, 2021)

#### 2.4.4 Karsinoma Sel Jernih (*Clear Cell Carcinoma*)

*Clear Cell Carcinoma* (CCC) mewakili 10% dari karsinoma ovarium dan paling sering merupakan stadium rendah. Terhitung sekitar 25% dari semua karsinoma ovarium FIGO stadium I dan II merupakan CCC. Kanker ini jarang terjadi secara bilateral. Mirip dengan EC, CCC juga berkaitan erat dengan endometriosis. CCC dianggap sebagai keganasan derajat tinggi, tetapi pasien stadium I memiliki hasil yang relatif menguntungkan dengan kelangsungan hidup lima tahun 80-90%. Sebaliknya, tumor stadium lanjut dikaitkan dengan prognosis yang buruk, bahkan lebih buruk daripada HGSC stadium serupa, dan ini disebabkan oleh rendahnya sensitivitas CCC terhadap kemoterapi. (De Leo *et al.*, 2021)

Jalur dan perubahan molekuler yang diidentifikasi pada karsinoma sel jernih ovarium, yang paling umum adalah mutasi dari *AT-Rich Interaction Domain 1A* (ARID1A), *Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase* (PIK3), dan Catalytic Subunit Alpha (PIK3CA). (Gadducci *et al.*, 2021)

Secara mikroskopis, CCC menunjukkan kombinasi berbagai pola dan tipe sel. Tiga pola klasik CCC, yaitu papiler, tubulokistik, dan padat. Sel-sel tumor menunjukkan sitoplasma yang jelas, eosinofilik, atau pipih, dan inti atipikal yang besar dengan nukleolus yang menonjol, tetapi tanpa pleomorfisme yang signifikan. Sitoplasma jernih tidak boleh digunakan sebagai kriteria diagnostik utama CCC karena histotipe tumor ovarium lainnya (yaitu, EC dan HGSC) dapat menampilkan sel jernih. Terdapat tiga fitur mikroskopis yang dapat membantu dalam diagnosis CCC: (i) *multiple complex papillae*; (ii) membran dasar hialin padat atau stroma mukoid hingga ke inti papila; dan (iii) *hyaline bodies*. (Leo *et al.*, 2021)

#### 2.4.5 Karsinoma Musinosa (*Mucinous Carcinoma*)

*Mucinous Carcinoma* (MC) mewakili 10-15% dari semua neoplasma ovarium primer dan sebagian besar (lebih dari 80%) adalah tumor jinak atau tumor *borderline*. MC menyumbang hanya 3-4% dari karsinoma ovarium. Asal tumor ini tidak diketahui. Meskipun subkelompok MC dapat berasal dari teratoma ovarium, dalam banyak kasus tidak terdapat komponen teratoma yang didapatkan. Gambaran MC ovarium primer meliputi ukuran >13 cm, unilateral, dan tidak terdapat keterlibatan dari permukaan ovarium. (Leo *et al.*, 2021)

Perubahan molekuler yang paling umum pada CCC adalah hilangnya jumlah salinan CDKN2A (76%) diikuti oleh mutasi pada KRAS dan TP53 (keduanya 64%). Amplifikasi HER2 (26% kasus) dan mutasi pada RNF43, BRAF, PIK3CA, dan ARID1A (8-12% kasus). (Leo *et al.*, 2021)

MC biasanya heterogen secara morfologis dan dapat menunjukkan campuran komponen jinak, batas, dan karsinoma. Terdapat dua pola pertumbuhan pada MC: (i) tipe ekspansil tanpa invasi stroma yang jelas tetapi dengan *complex malignant glands* dan stroma minimal atau tidak ada; dan (ii) tipe infiltratif, dengan invasi stroma yang jelas dan sering dikaitkan dengan reaksi stroma desmoplastik. Pola pertumbuhan ekspansil dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik daripada pola infiltratif. (Leo *et al.*, 2021)

## **2.5 Patogenesis Kanker Ovarium**

### 2.5.1 Teori *Incessant Ovulation*

Teori *Incessant Ovulation* atau teori ovulasi tanpa henti berawal dari kanker ovarium yang awalnya diduga bertumbuh dari sel epitel permukaan ovarium. Pada saat ovulasi, terjadi trauma fisik pada epitel. Ovulasi yang terus berulang dalam hidup seorang wanita, akan menimbulkan trauma berulang pada epitel ovarium yang dapat menyebabkan kerusakan DNA seluler. Akibat kerusakan DNA epitel, invaginasi ke stroma kortikal sangat rentan terjadi. Apabila invaginasi terperangkap dan membentuk gumpalan sel epitel di stroma, maka hal ini disebut sebagai kista inklusi kortikal. Sel-sel epitel yang berada di dalam ovarium ini, akan terus terpapar hormon ovarium yang merangsang proliferasi sel, yang selanjutnya akan berubah menjadi sel kanker. (Budiana, Angelina dan Pemayun, 2019)

Teori ini sejalan dengan data epidemiologi di mana jumlah siklus ovulasi berhubungan dengan risiko kanker ovarium. Namun, teori ini tidak dapat menjelaskan berbagai tipe histologis dari kanker ovarium. (Budiana, Angelina dan Pemayun, 2019)

#### 2.5.2 Teori Tuba Falopi

Selain tumbuh dari sel epitel ovarium itu sendiri, kanker ovarium juga diduga mempunyai lesi prekursor dari tuba falopi. Displasia epitel ditemukan tinggi pada tuba falopi wanita dengan mutasi gen BRCA1 dan BRCA2. Displasia epitel ini disebut sebagai *Tubal Intraepithelial Carcinoma* (TIC), yang menyerupai *high-grade serous ovarian carcinoma*. Oleh karena itu, tuba falopi disebut dapat menjadi tempat lesi prekursor karsinoma ovarium, yang kemudian menyebar ke ovarium yang letaknya berdekatan.

Pada TIC, ditemukan mutasi gen TP53. Melalui pemeriksaan imunohistokimia, TP53 yang diekspresikan pada tuba falopi normal menyerupai mutasi TP53 yang ditemukan pada *serous ovarian carcinoma*. Ekspresi TP53 diduga merupakan respon yang menunjukkan kerusakan DNA pada sel epitel tuba akibat paparan sitokin dan oksidan. TIC biasanya ditemukan pada fimbria yang secara anatomis merupakan bagian paling distal pada tuba falopi dan dekat dengan ovarium. Fimbriae yang terletak dekat dengan ovarium ini, terpapar stresor lingkungan yang sama dengan ovarium. Selain itu, fimbriae juga mempunyai banyak pembuluh darah yang memudahkan metastasis ke ovarium melalui aliran darah. (Budiana, Angelina dan Pemayun, 2019)

### 2.5.3 Teori *Two-Pathways*

Pada teori ini, kanker ovarium dibedakan menjadi dua tipe, yaitu tipe I (*low-grade serous, mucinous, endometrioid, clear cell, dan transitional carcinoma*) dan tipe II (*high-grade serous, undifferentiated dan carcinosarcoma*). Pada tipe I, lesi prekursor diperkirakan berasal dari ovarium dan tumbuh perlahan, cenderung jinak, stabil secara genetik, serta biasanya hanya mempengaruhi ovarium dalam diagnosis. Patogenesis tipe I, yaitu kista inklusi epitel permukaan ovarium yang menerima stimulasi proliferasi dari lingkungan, akhirnya berubah menjadi sel kanker akibat dari stimulasi tersebut. KRAS dan BRAF merupakan mutasi genetik paling umum pada tipe I. (Budiana, Angelina dan Pemayun, 2019)

Lesi prekursor kanker ovarium tipe II diduga berasal dari luar ovarium, salah satunya dari tuba falopi. Tipe ini cenderung tumbuh lebih agresif, tidak stabil secara genetik, dan umumnya didiagnosis pada stadium lanjut. Lesi prekursor kanker tipe II dapat berasal dari tuba falopi, di mana kombinasi mutasi TP53 dan stresor lingkungan seperti sitokin inflamasi dan oksigen reaktif menyebabkan sel epitel sekretori di tuba falopi mengalami perubahan neoplastik. TP53, HER2, BRCA1, dan BRCA2 merupakan mutasi yang paling sering didapatkan pada kanker ovarium tipe II. (Budiana, Angelina dan Pemayun, 2019)

## 2.6 Diagnosis Karsinoma Ovarium

### 2.6.1 Gejala dan Tanda

Gejala klinis pada kanker ovarium dibagi menjadi dua bagian, yaitu akut dan subakut. Gejala akut seperti efusi pleura dan obstruksi saluran cerna, biasanya muncul pada stadium lanjut sehingga membutuhkan evaluasi dan penanganan segera. Gejala subakut sendiri, dapat berupa nyeri pada panggul atau perut dan gejala pada saluran cerna. Gejala subakut biasanya timbul pada stadium awal maupun lanjut. (Liwang *et al.*, 2020) Pada karsinoma ovarium, gejala yang biasanya dikeluhkan pada pasien yaitu nyeri pada bagian abdomen, perut terasa kembung dan keras, terdapat perdarahan pada vagina yang tidak terkait dengan menstruasi, teraba massa pada perut, perdarahan pasca menopause, perdarahan rektum, atau sindrom paraneoplastik. (Liwang *et al.*, 2020)

Sindrom paraneoplastik merupakan gangguan dengan manifestasi klinis pada sistemik yang kompleks yang didasari karena keganasan. Sel-sel keganasan tidak secara langsung menyebabkan sindrom ini. Sebaliknya, sel-sel keganasan ini akan menghasilkan autoantibodi, sitokin, hormon, atau peptida yang mempengaruhi banyak sistem organ. (Thapa, Mahendrakar dan Ramphul, 2022) Gejala paraneoplastik pada penderita karsinoma ovarium seperti degenarasi serebelum, polineuritis, dermatomiosis, anemia hemolitik, koagulasi intravaskular diseminata, akantosis, dan sindrom nefrotik. (Liwang *et al.*, 2020)

Massa panggul teraba pada pasien dengan kanker ovarium dapat diamati pada pemeriksaan bimanual. Tumor ganas cenderung solid, nodular, dan terfiksasi. Massa yang berukuran sangat besar umumnya bersifat jinak atau *borderline*. Auskultasi juga penting untuk menilai adanya efusi pleura. (Hoffman, 2016) Selain itu, perlu juga diperhatikan asites (Liwang *et al.*, 2020), dan pembesaran kelenjar getah bening pada palpasi secara umum. (Hoffman, 2016)

### 2.6.2 Pemeriksaan Penunjang

Adapun pemeriksaan lainnya yang bisa digunakan untuk diagnosis karsinoma ovarium, yaitu:

- a. Pemeriksaan darah rutin pada pasien karsinoma ovarium dapat ditemukan trombositosis (Jumlah trombosit  $>400.000/\text{mcL}$ ). Hal ini diakibatkan karena sel-sel ganas pada ovarium melepaskan sitokin yang dapat meningkatkan produksi trombosit. (Hoffman, 2016) Anemia juga dapat ditemukan pada pasien kanker ovarium. (Alghamdi *et al.*, 2021) Jumlah sel darah putih total yang lebih tinggi juga dapat terjadi akibat respon terhadap infeksi, gangguan emosi, peradangan, dan keganasan. (Almehmadi, 2020)
- b. Pemeriksaan elektrolit pada pasien karsinoma ovarium dapat ditemukan hiponatremia. Biasanya, ditemukan pada rentang 125-130 mEq/L. Hal ini diakibatkan karena tumor yang mengeluarkan zat *vasopressin-like* yang dapat menyebabkan gambaran klinis *Syndrome of Inappropriate Anti-Diuretic Hormone* (SIADH). (Hoffman, 2016)
- c. Kadar *Cancer Antigen-125* (CA-125) meningkat pada 90% pasien karsinoma ovarium nonmucinosus. Namun, perlu diketahui, pada kanker ovarium stadium I kadar CA-125 bisa normal (*false-negatif*). Juga, kadar yang melebihi normal (*false-positif*) dapat dikaitkan dengan berbagai indikasi yang umum seperti penyakit radang panggul, endometriosis, leiomioma, kehamilan, dan bahkan menstruasi. Pada wanita pascamenopause dengan keluhan massa pada panggul, peningkatan CA-125 dapat menjadi tanda adanya kanker ovarium. (Hoffman, 2016) CA-125 tidak cukup baik untuk diagnosis dan *screening* kanker ovarium pada stadium awal. Di sisi lain, CA-125 juga telah menjadi indikator yang dibutuhkan untuk mengevaluasi perkembangan dan prognosis dari kemoterapi. (Zhang *et al.*, 2021)

- d. Kadar *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) adalah salah satu biomarker serum non-spesifik pada karsinoma ovarium tipe musinosa dan beberapa kanker lainnya seperti kanker kolorektal, kanker tiroid, dan kanker payudara. Peningkatan serum CEA bukanlah penanda definitif asal dari suatu kanker. Oleh karena itu, tidak disarankan untuk melakukan skrining rutin atau diagnosis dengan menggunakan CEA tetapi CEA terbukti untuk melihat respon terapi kanker. (Kankanala dan Mukkamalla, 2023)
- e. Kadar *human Chorionic Gonadotropin* (hCG) juga dapat meningkat pada pasien kanker ovarium. hCG meningkatkan pembentukan *Vasculogenic mimicry* (VM) pada kanker ovarium. *Vasculogenic mimicry* merupakan transformasi sel tumor agresif menjadi mirip seperti sel endotel, sehingga sel tumor membentuk pembuluh darah secara mandiri, dan tidak bergantung pada pembuluh darah inang. Kehadiran VM sangat terkait dengan metastasis dan prognosis yang buruk. Selain itu, hCG juga dapat menghambat apoptosis sel kanker. (Zhong *et al.*, 2021)
- f. Kadar *Heat Shock Protein* (HSP) yang meningkat dapat berkaitan dengan pertumbuhan tumor dan dapat digunakan sebagai biomarker potensial untuk diagnosis klinis dan prognosis pada pasien dengan kanker ovarium. Hal ini dikarenakan sebagian besar HSP dapat menghambat apoptosis dan memberikan resistensi obat kanker ovarium. (Hoter dan Naim, 2019) HSP70, secara spesifik juga mempengaruhi prognosis dan respon kemoterapi terhadap pasien karsinoma ovarium. (Li *et al.*, 2021)

- g. Kadar *Lactate Dehydrogenase* (LDH) yang meningkat adalah biomarker prognostik yang mengarah ke negatif karena merupakan enzim penting yang terlibat dalam metabolisme kanker. Metabolisme glikolisis berkontribusi pada pertumbuhan tumor pada banyak kanker, salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk memblokir glikolisis tumor dengan menghambat LDH sebagai enzim yang berperan penting dalam glikolisis. Oleh karena itu, peningkatan kadar LDH dapat memberikan akurasi diagnostik dengan spesifisitas tinggi untuk kanker ovarium. (Xiang *et al.*, 2018)
- h. Pemeriksaan fungsi hati dilakukan untuk melihat protein total dan albumin yang dapat menurun, hal ini dapat terjadi apabila terdapat asites. Asites dapat terjadi karena obstruksi drainase limfatik terkait tumor, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, over-aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron, serta hasil cairan neoplastik dan metalloproteinase yang menurunkan matriks ekstraseluler. Pemeriksaan fungsi hati juga dilakukan sebagai salah satu tes kesehatan keseluruhan pada pasien kanker untuk melihat fungsi hati dan melihat apakah kanker telah menyebar ke hati. (Rosida, 2016)
- i. Pemeriksaan fungsi ginjal dilakukan sebagai salah satu tes kesehatan keseluruhan pada pasien kanker untuk melihat fungsi ginjal dan melihat apakah kanker telah menyebar ke ginjal. (American Cancer Society, 2018a)
- j. Pemeriksaan Ultrasonografi Transvaginal merupakan metode pencitraan terbaik untuk diagnosis awal. (Liwang *et al.*, 2020) Pemeriksaan ini juga sangat berguna untuk membedakan antara tumor jinak atau kanker ovarium stadium awal. Pada pasien dengan stadium lanjut, pemeriksaan ini kurang membantu. (Hoffman, 2016)
- k. Pemeriksaan CT-Scan dan MRI lebih unggul pada kanker ovarium tahap lanjut serta dapat membantu mengevaluasi penyebaran tumor. (Liwang *et al.*, 2020)

- l. Pemeriksaan histopatologi merupakan pemeriksaan penting untuk diagnosis definitif dan penentuan stadium. Hasil dari pemeriksaan cairan biopsi dan paracentesis, juga dapat menegakkan diagnosis histologi. (Liwang *et al.*, 2020)
- m. Pemeriksaan genetik dapat dilakukan pada wanita dengan risiko tinggi, seperti pada wanita dengan riwayat karsinoma ovarium sebelumnya, wanita dengan riwayat kanker payudara, dan terutama wanita yang mempunyai keluarga dengan riwayat kanker payudara atau kanker ovarium, serta wanita dari keluarga yang terdeteksi mengalami mutasi gen BRCA1 dan BRCA2. (Liwang *et al.*, 2020)

## 2.7 Stadium Kanker Ovarium

Stadium kanker ovarium menurut klasifikasi *the 8th edition American Joint Committee of Cancer (AJCC), International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging system*, dan *corresponding Tumor, Node, Metastasis (TNM)*: (Arora, Mullangi dan Lekkala, 2022)

**Tabel 2.1 Stadium Klinis Ovarium**

STADIUM	KETERANGAN
<b>I</b>	Tumor terbatas pada ovarium (satu atau keduanya) atau pada tuba falopi
<b>IA</b>	Tumor terbatas pada satu ovarium (kapsul intak) atau pada tuba falopi, tidak ada tumor pada ovarium atau permukaan tuba falopi; tidak ada sel ganas pada cairan asites ataupun peritoneum
<b>IB</b>	Tumor terbatas pada kedua ovarium (kapsul intak) atau pada tuba falopi, tidak ada tumor pada ovarium atau permukaan tuba falopi; tidak ada sel ganas pada cairan asites ataupun peritoneum
<b>IC</b>	Tumor terbatas pada satu atau kedua ovarium atau tuba falopi, dengan salah satu dari berikut ini:
<b>IC1</b>	Tumpahan operasi
<b>IC2</b>	Kapsul ruptur sebelum operasi atau tumor pada ovarium atau permukaan tuba falopi
<b>IC3</b>	Sel ganas ditemukan pada asites ataupun cairan peritoneal

<b>II</b>	Tumor melibatkan satu atau kedua ovarium atau kedua tuba falopi dengan perluasan pelvis di bawah pinggir pelvis atau kanker peritoneum primer
<b>IIA</b>	Perluasan dan/atau implantasi pada uterus dan/atau pada tuba falopi dan/atau pada ovarium
<b>IIB</b>	Perluasan ke dan/atau implantasi pada jaringan pelvis lainnya
<b>III</b>	Tumor melibatkan satu atau kedua ovarium atau tuba falopi, atau kanker peritoneum primer, dengan metastasis yang terkonfirmasi secara mikroskopis di luar pelvis dan/atau metastasis ke retroperitoneum (kelenjar getah bening pelvis dan/atau para-aorta)
<b>IIIA1</b>	Hanya hasil positif pada kelenjar getah bening retroperitoneal (terkonfirmasi secara histologi)
<b>IIIA1i</b>	Metastasis sampai 10 mm pada dimensi terluas
<b>IIIA1ii</b>	Metastasis lebih dari 10 mm pada dimensi terluas
<b>IIIA2</b>	Keterlibatan peritoneum ekstrapelvis (di atas pinggir pelvis) mikroskopis dengan atau tanpa kelenjar getah bening retroperitoneal positif
<b>IIIB</b>	Metastasis peritoneum makroskopis di luar pelvis 2 cm atau kurang pada dimensi terluas dengan atau tanpa metastasis ke kelenjar getah bening retroperitoneal
<b>IIIC</b>	Metastasis peritoneum makroskopis di luar pelvis lebih dari 2 cm pada dimensi terluas dengan atau tanpa metastasis ke kelenjar getah bening retroperitoneal (termasuk perluasan tumor ke kapsul hati dan limpa tanpa keterlibatan parenkim ke kedua organ tersebut)
<b>IV</b>	Metastasis jauh, termasuk efusi pleura dengan sitologi positif; metastasis parenkim hati atau limpa; metastasis ke organ ekstra-abdomen (termasuk kelenjar getah bening inguinal dan kelenjar getah bening di luar kavum abdomen); dan keterlibatan transmural usus
<b>IVA</b>	Efusi pleura dengan sitologi positif
<b>IVB</b>	Metastasis parenkim hati atau limpa; metastasis ke organ ekstra-abdomen (termasuk kelenjar getah bening inguinal dan kelenjar getah bening di luar kavum abdomen); keterlibatan transmural usus

## 2.8 Derajat Diferensiasi Karsinoma Ovarium

Tumor epitel ovarium juga disubklasifikasikan dengan *grading* secara histologis, yang dapat dikorelasikan dengan prognosis. Pada karsinoma serosa, terdapat dua derajat diferensiasi khusus yaitu: (Berek *et al.*, 2021)

**Tabel 2.2 Derajat Diferensiasi Karsinoma Serosa Ovarium**

Grade	Derajat Diferensiasi
<i>Low-grade serous carcinomas</i>	Tumor serosa <i>borderline</i> atau atipikal
<i>High-grade serous carcinomas</i>	Tampakan klasik dan memiliki fitur SET ( <i>Solid</i> /padat, mirip Endometrioid, dan Transisional)

Selain karsinoma serosa, karsinoma ovarium lainnya menggunakan *grading* secara histologis sebagai berikut: (Berek *et al.*, 2021)

**Tabel 2.3 Derajat Diferensiasi Karsinoma Non-serosa Ovarium**

Grade	Derajat Diferensiasi
G1	Jaringan berdiferensiasi baik ( <i>well differentiated</i> )
G2	Jaringan cukup berdiferensiasi ( <i>moderately differentiated</i> )
G3	Jaringan berdiferensiasi buruk atau tidak berdiferensiasi ( <i>Poorly differentiated</i> )

## 2.9 Tatalaksana Karsinoma Ovarium

### 2.9.1 Pembedahan

*Primary debulking surgery*, yang bertujuan untuk reseksi lengkap (tidak terdapat sisa penyakit), merupakan landasan terapi kanker ovarium. Operasi debulking primer yang optimal secara signifikan dihubungkan dengan kelangsungan hidup yang lama. Pembedahan primer juga sangat penting untuk menentukan stadium kanker ovarium yang akurat menurut sistem FIGO dan TNM. Prosedur pembedahan primer terdiri dari eksplorasi abdomen dan pelvis, yang biasanya diikuti dengan histerektomi total, salpingo-ooforektomi bilateral, dan omentektomi. Pada pasien dengan kesehatan umum yang buruk, risiko operasi yang tinggi, atau kemungkinan rendah untuk mencapai sitoreduksi yang efektif karena penyakit yang meluas (stadium lanjut), harus dilakukan kemoterapi *neo-adjuvant* sebelum operasi untuk mengurangi beban tumor. (Vergote *et al.*, 2020)

## 2.9.2 Medikamentosa

### a. Kemoterapi

Pengobatan sistemik lini pertama diberikan setelah operasi debulking primer atau sebagai terapi *neoadjuvant*. Kemoterapi ini diberikan secara intravena dengan berbasis platinum (carboplatin dan paclitaxel, setiap 3 minggu, atau carboplatin setiap 3 minggu dan paclitaxel mingguan). (Vergote *et al.*, 2020) Selain neoadjuvant, kemoterapi adjuvant atau terapi setelah operasi dapat dilakukan untuk sel kanker. (Berek *et al.*, 2021)

### b. Targeted therapy

PARP *inhibitors* memblokir enzim yang terlibat dalam memperbaiki DNA yang rusak. Dengan memblokir enzim ini, DNA di dalam sel kanker memiliki kemungkinan kecil untuk diperbaiki, menyebabkan kematian sel dan mungkin memperlambat atau menghentikan pertumbuhan tumor. Gen BRCA (BRCA1 dan BRCA2) biasanya terlibat dalam perbaikan DNA. PARP *inhibitors* mempersulit sel yang memiliki mutasi BRCA untuk tumbuh dan membelah. (Berek *et al.*, 2021)

*Anti-angiogenesis inhibitors* merupakan terapi yang memblokir *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Hal ini telah terbukti meningkatkan respon kanker terhadap pengobatan dan menunda waktu yang dibutuhkan untuk kanker kembali. VEGF mempromosikan angiogenesis, hal ini dikarenakan tumor membutuhkan nutrisi yang dialirkan oleh pembuluh darah untuk tumbuh dan menyebar. Tujuan terapi anti-angiogenesis adalah untuk menghentikan nutrisi ke tumor. (Berek *et al.*, 2021)

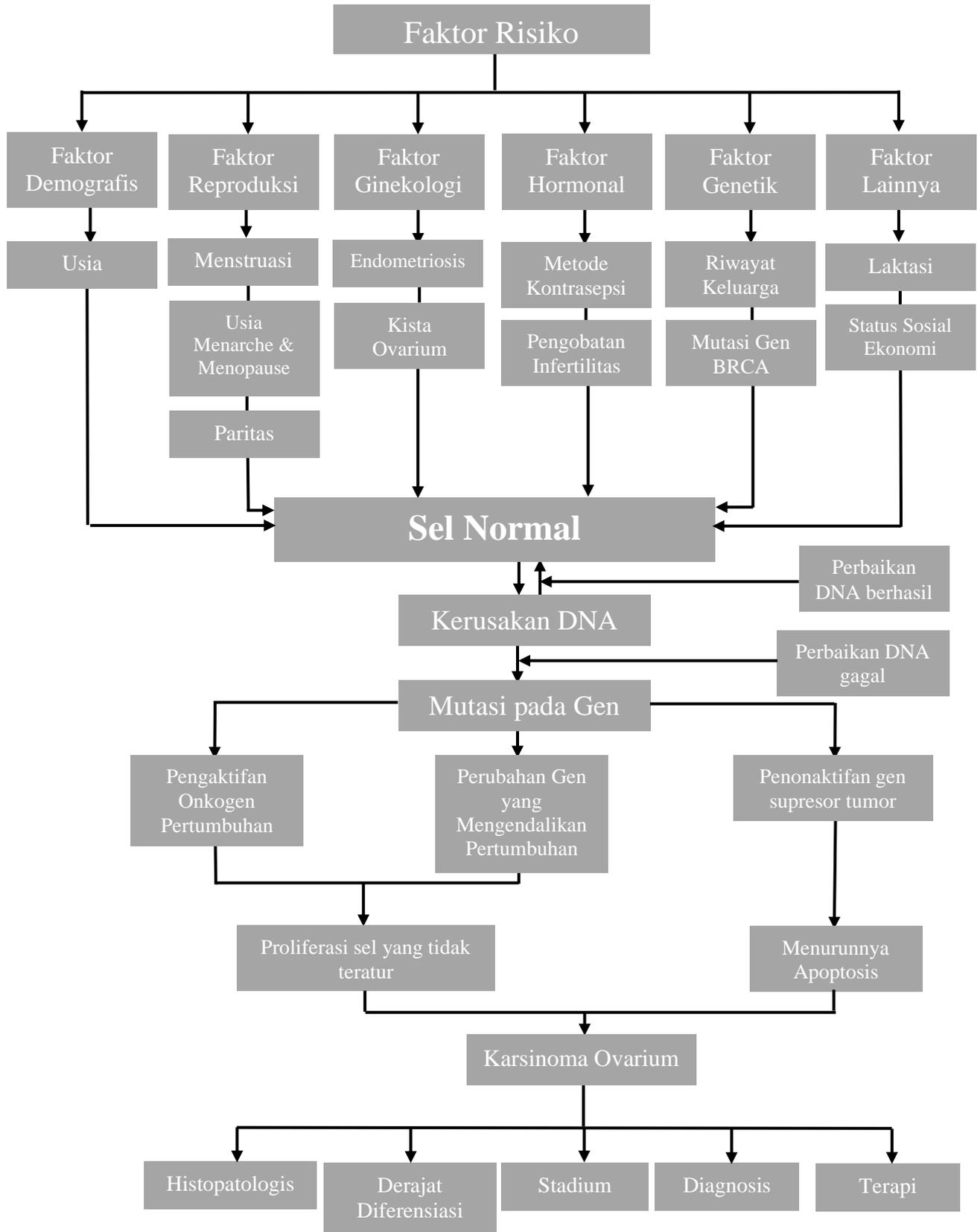
## **2.10 Prognosis Karsinoma Ovarium**

Prognosis kanker ovarium secara langsung tergantung pada stadium penyakit padasaat diagnosis dan volume sisa penyakit pasca operasi sitoreduktif primer. (Arora, Mullangi dan Lekkala, 2022) Tingkat kelangssungan hidup dalam 5 tahun pada karsinoma ovarium mencapai 92%, apabila terdapat penyebaran hingga ke kelenjar getah bening regional mencapai 27%, dan apabila metastasis jauh mencapai 27%. (Liwang *et al.*, 2020)

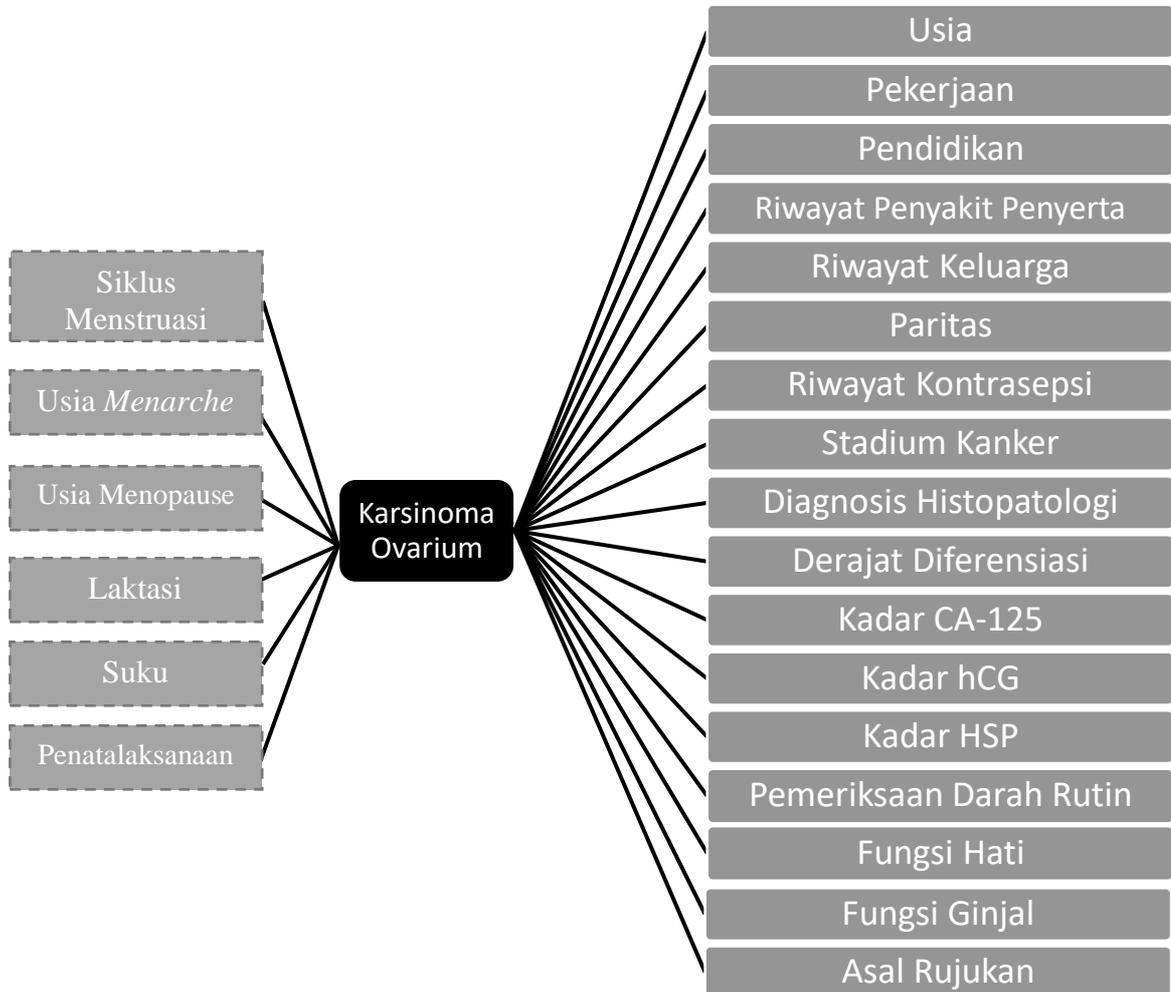
## BAB 3

### KERANGKA TEORI DAN KERANGKA KONSEPTUAL

#### 3.1 Kerangka Teori



### 3.2 Kerangka Konsep



- : Variabel Dependen
- : Variabel Independen
- : Tidak diteliti
- : Hubungan Variabel

### 3.3 Definisi Operasional dan Kriteria Objektif

#### 3.3.1 Karsinoma ovarium

Karsinoma ovarium adalah keganasan atau kanker yang berasal dari epitel ovarium. Karsinoma ovarium yang diambil pada penelitian ini adalah semua jenis karsinoma ovarium yang terjadi dan terdiagnosis pada 1 Januari 2021 hingga 31 Desember 2022.

### 3.3.2 Usia

Usia adalah waktu dari sejak pasien dilahirkan hingga masuk ke Rumah Sakit, yang dinyatakan dalam tahun.

Kriteria Objektif :

- a. < 50 tahun
- b. 50 - 75 tahun
- c. > 75 tahun

### 3.3.3 Pekerjaan

Pekerjaan adalah aktivitas yang dilakukan oleh pasien untuk mencari nafkah.

Kriteria Objektif :

- a. Bekerja
- b. Tidak bekerja

### 3.3.4 Tingkat Pendidikan

Pendidikan formal tertinggi yang pernah ditempuh oleh pasien.

Kriteria Objektif :

- a. SD
- b. SMP
- c. SMA
- d. Perguruan Tinggi

### 3.3.5 Riwayat Penyakit Penyerta

Riwayat penyakit lainnya terutama yang dapat berlanjut menjadi karsinoma ovarium yang diderita oleh pasien.

Kriteria Objektif :

- a. Endometriosis
- b. Kista ovarium
- c. Tidak ada

### 3.3.6 Riwayat Keluarga dengan Penyakit Kanker Ovarium

Memiliki keluarga yang juga menderita kanker ovarium yang terlampir atau tercantum dalam rekam medik.

Kriteria Objektif :

- a. Ada

- b. Tidak ada

### 3.3.7 Paritas

Paritas yaitu jumlah anak yang dilahirkan oleh pasien.

Kriteria Objektif :

- a. Nullipara, belum pernah melahirkan
- b. Primipara, paritas 1
- c. Multipara, paritas 2-5
- d. Grandemultipara, paritas >5

### 3.3.8 Penggunaan Alat Kontrasepsi

Alat yang digunakan pasien untuk mencegah kehamilan.

Kriteria Objektif :

- a. Ada
- b. Tidak ada

### 3.3.9 Stadium Klinis

Tingkat keganasan kanker pada saat diagnosis ditegakkan pada pasien karsinoma ovarium.

Kriteria Objektif :

- a. Stadium I (IA, IB, IC1, IC2, dan IC3)
- b. Stadium II (IIA dan IIB)
- c. Stadium III (IIIA1, IIIA2, IIIB, dan IIIC)
- d. Stadium IV (IVA dan IVB)

### 3.3.10 Diagnosis Histopatologis

Jenis histopatologis berdasarkan pemeriksaan pada pasien karsinoma ovarium.

Kriteria Objektif :

- a. *High-Grade Serous Carcinoma*
- b. *Low-Grade Serous Carcinoma*
- c. *Endometrioid Carcinoma*
- d. *Clear Cell Carcinoma*
- e. *Mucinous Carcinoma*

### 3.3.11 Derajat Diferensiasi Karsinoma Serosa Ovarium

*Grading* secara histologis, yang dapat dikorelasikan dengan prognosis pada pasien karsinoma serosa ovarium.

Kriteria Objektif :

- a. *High-Grade Serous Carcinoma*
- b. *Low-Grade Serous Carcinoma*

### 3.3.12 Derajat Diferensiasi Karsinoma Non-serosa Ovarium

*Grading* secara histologis, yang dapat dikorelasikan dengan prognosis pada pasien karsinoma non-serosa ovarium.

Kriteria Objektif :

- a. Grade 1
- b. Grade 2
- c. Grade 3

### 3.3.13 Asal Rujukan Pasien

Tempat asal pasien sebelum dirujuk ke Rumah Sakit Umum Pusat Wahidin Sudirohusudo.

Kriteria Objektif :

- a. Di luar Makassar
- b. Makassar

### 3.3.14 Kadar *Cancer Antigen-125 (CA-125)*

Kadar *Cancer Antigen-125 (CA-125)* yang didapatkan pada pemeriksaan pasien karsinoma ovarium.

Kriteria Objektif :

- a. 0 - 35 U/mL
- b. > 35 U/mL

### 3.3.15 Kadar *Carcinoembryonic Antigen (CEA)*

Kadar *Carcinoembryonic Antigen (CEA)* yang didapatkan pada pemeriksaan pasien karsinoma ovarium.

Kriteria Objektif :

- a. 0 – 5 ng/mL
- b. > 5 ng/mL
- c. Tidak ada

### 3.3.16 Kadar *human Chorionic Gonadotropin (hCG)*

Kadar *human Chorionic Gonadotropin* (hCG) yang didapatkan pada pemeriksaan pasien karsinoma ovarium.

Kriteria Objektif :

- a.  $< 5$  mIU/mL
- b.  $\geq 5$  mIU/mL
- c. Tidak ada

#### 3.3.17 Kadar *Heat Shock Protein 70* (HSP70)

Kadar *Heat Shock Protein 70* (HSP70) yang didapatkan pada pemeriksaan pasien karsinoma ovarium.

Kriteria Objektif :

- a. 0 - 12,5 ng/mL
- b.  $>12,5$  ng/mL
- c. Tidak ada

#### 3.3.18 Kadar *Lactate Dehydrogenase* (LDH)

Kadar *Lactate Dehydrogenase* (LDH) yang didapatkan pada pemeriksaan pasien karsinoma ovarium.

Kriteria Objektif :

- a.  $< 115$  U/L
- b. 115 - 225 U/L
- c.  $> 225$  U/L
- d. Tidak ada

#### 3.3.19 Trombosit

Kadar trombosit pada pemeriksaan darah rutin pada pasien karsinoma ovarium.

Kriteria Objektif :

- a.  $< 150.000/\mu\text{l}$
- b. 150 – 400/ $\mu\text{l}$
- c.  $> 400.000/\mu\text{l}$

#### 3.3.20 Leukosit Total

Kadar leukosit total pada pemeriksaan darah rutin pada pasien karsinoma ovarium.

Kriteria Objektif :

- a. < 4.000 sel/ $\mu$ l
- b. 4.000 – 10.000 sel/ $\mu$ l
- c. > 10.000 sel/ $\mu$ l

### 3.3.21 Alanin AminoTransferase/Serum Glutamic Pyruvate Transaminase (ALT/SGPT)

Kadar Alanin AminoTransferase pada pemeriksaan fungsi hati pasien karsinoma ovarium.

Kriteria Objektif :

- a. < 41 U/L
- b. > 41 U/L

### 3.3.22 Aspartat AminoTransferase/Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (AST/SGOT)

Kriteria Objektif :

Kadar Aspartat AminoTransferase pada pemeriksaan fungsi hati pasien karsinoma ovarium.

- a. < 38 U/L
- b. > 38 U/L

### 3.3.23 Ureum

Kadar ureum pada pemeriksaan fungsi ginjal pasien karsinoma ovarium.

Kriteria Objektif :

- a. < 8 mg/dl
- b. 8 – 25 mg/dl
- c. > 25 mg/dl

### 3.3.24 Kreatinin

Kadar kreatinin pada pemeriksaan fungsi ginjal pasien karsinoma ovarium.

Kriteria Objektif :

- a. < 0,6 mg/dl
- b. 0,6 – 1,3 mg/dl
- c. > 1,3 mg/dl