

bab i

pendahuluan

1.1 latar belakang

penyakit trofoblastik gestasional (ptg) adalah sekelompok penyakit yang terjadi pada kehamilan tidak normal. dimana ptg ini adalah suatu kondisi terjadinya proliferasi sel trofoblas yang abnormal, sel trofoblas ini sendiri menghasilkan hormon beta *human chorionic gonadotropin* (β -hcg). namun pada ptg proliferasi ini tidak berjalan normal yang menyebabkan embrio tidak berkembang atau tidak berbentuk secara normal. proliferasi dari sel trofoblas yang abnormal ini beberapa menjadi; *mola hidatidosa* yang masih bersifat jinak dan gestasional trofoblastik neoplasma (gtn) yang bersifat ganas. (khalkinst et al., n.d.)

mola hidatidosa atau yang lebih dikenal dengan kehamilan anggur ini adalah suatu kondisi yang terjadi pada janin abnormal dimana sel telur yang telah dibuahi tidak berkembang menjadi janin melainkan menjadi tumor yang tumbuh dalam rahim. dimana struktur yang dibentuk oleh mola hidatidosa yaitu vili korialis membentuk gelembung-gelembung seperti anggur. mola hidatidosa terdapat 2 jenis yaitu mola hidatidosa *complete* (mhc) dan mola hidatidosa *parsial* (mhp). (rob et al., 2008)

sedangkan gtn adalah kondisi yang terjadi dari lanjutan mola hidatidosa yang mengalami perkembangan yang abnormal dan ganas. dimana gtn ini merupakan sekumpulan penyakit keganasan yang menyebabkan embrio tidak terbentuk setelah pembuahan. gtn terbagi menjadi beberapa jenis, yaitu: *mola invasif*, koriokarsinoma, *placental site trophoblastic tumor* (pstt), *epithelioid trophoblastic tumor* (ett). (fakultas kedokteran, universitas padjajaran, bandung et al., 2022a)

gtn sering kali diawali oleh kehamilan mola atau kejadian aborsi yang akhirnya menimbulkan gejala klinis berupa pendarahan jalan lahir yang abnormal (83%), pembesaran rahim yang cepat, adanya nyeri di area panggul, kadar β -hcg yang meningkat serta adanya tanda-tanda preeklamsia seperti tekanan darah tinggi (hipertensi), mual dan muntah yang parah, status gizi yang rendah. (saida, departemen keperawatan, fakultas kedokteran, universitas halu oleo, kendari et al., 2023)

pada pasien dengan kehamilan mola hidatidosa mencatat bahwa terdapat 80% kasus, 15% pasien dengan kasus mola invasif, dan 5% pasien dengan kasus gtn lainnya. studi epidemiologi juga mencatat bahwa pada negara-negara berkembang menduduki insiden tertinggi kasus gtn yaitu 2 dari 1000 kehamilan, kemudian disusul dengan negara-negara bagian barat yaitu 1 dari 1000 kehamilan. (shahzadi et al., 2023).

di indonesia sendiri, insiden rata-rata mola hidatidosa berkisar 1:100 kehamilan hingga 1:141 kehamilan, dengan angka nasional yang relatif tinggi, yaitu 9,9 per 1.000 kehamilan dibandingkan negara lain dan tercatat insiden di sulawesi selatan khusus di makassar berkisar 0,97% dari seluruh kehamilan. (poltekkes tanjungkarang, et al., 2016)

faktor resiko terjadinya kehamilan gtn ini bisa meningkat pada usia kehamilan ibu di atas 40 tahun atau usia hamil dini di bawah 20 tahun, riwayat keguguran pada ibu, riwayat abortus pada ibu, serta lingkungan dan tempat tinggal. (ncbi kedokteran nasional et al., 2023)

ditinjau dari tingkat prevalensinya, gtn merupakan suatu penyakit kehamilan abnormal yang jarang terjadi namun merupakan suatu kondisi medis yang serius dan perlu tindakan penanganan segera.

1.2 rumusan masalah

1. bagaimana karakteristik yang berhubungan dengan penyakit gestasional trofoblastik neoplasma pada pasien di rumah sakit universitas hasanuddin dan rsup dr. wahidin sudirohusodo makassar periode 2022-2024?
2. apa saja faktor resiko yang berhubungan dengan penyakit gestasional trofoblastik neoplasma pada pasien di rumah sakit universitas hasanuddin dan rsup dr. wahidin sudirohusodo makassar pada periode 2022-2024?
3. bagaimana penyebaran penyakit gestasional trofoblastik neoplasma pada pasien berdasarkan faktor-faktor resikonya di rumah sakit universitas hasanuddin dan rsup dr. wahidin sudirohusodo makassar periode 2022-2024?

1.3 tujuan penelitian

1.3.1 tujuan umum

memahami dan mengetahui lebih dalam karakteristik penderita penyakit gestasional trofoblastik neoplasma pada pasien di rumah sakit universitas hasanuddin dan rsup dr. wahidin sudirohusodo makassar periode 2022-2024.

1.3.2 tujuan khusus

- a. menganalisis karakteristik dari penderita penyakit gestasional trofoblastik neoplasma di rumah sakit universitas hasanuddin dan rsup dr. wahidin sudirohusodo makassar periode 2022-2024.
- b. mengidentifikasi jenis kehamilan penderita penyakit gestasional trofoblastik neoplasma di rumah sakit universitas hasanuddin dan rsup dr. wahidin sudirohusodo makassar periode 2022-2024.
- c. mengetahui faktor resiko yang berkaitan pada penderita penyakit gestasional trofoblastik neoplasma di rumah sakit universitas hasanuddin dan rsup dr. wahidin sudirohusodo makassar periode 2022-2024.
- d. mengetahui distribusi gestasional trofoblastik neoplasma berdasarkan stadium dan skoring prognosis di rumah sakit universitas hasanuddin dan rsup dr. wahidin sudirohusodo makassar periode 2022-2024.

bab ii

tinjauan pustaka

2.1 landasan teori

2.1.1 kehamilan abnormal

kehamilan adalah kondisi dimana seseorang wanita membawahkan janin yang berkembang dalam rahimnya selama sembilan bulan atau lebih (who,2017), normalnya kehamilan membentuk plasenta dan pertumbuhan embrio menjadi janin yang sehat. namun pada beberapa kasus kehamilan dapat mengalami komplikasi, yang salah satunya adalah kehamilan anggur atau dalam bahasa medisnya disebut dengan mola hidatidosa. yang nantinya akan berkembang menjadi ganas membentuk gestasional trofoblastik neoplasma (gtn). gtn terdiri dari empat bentuk klinikopatologi utama, yaitu mola hidatidosa (baik komplisit maupun parsial), mola invasif, koriokarsinoma, dan tumor trofoblas plasenta (pstt).

gejala yang sering dirasakan pada kasus kehamilan gtn ini biasanya tidak jauh berbeda pada kehamilan normal lainnya seperti mual, muntah, dan pusing, namun pada kehamilan gtn sering kali ditandai dengan adanya pendarahan jalan lahir di luar masa menstruasi, subinvulsi uterus, dan peningkatan kadar β -hcg. (departemen obstetri dan ginekologi fakultas kedokteran universitas padjadjaran, bandung et al., 2022)

2.1.2 definisi

penyakit trofoblas gestasional (ptg) adalah sekumpulan tumor yang ditandai oleh proliferasi trofoblas yang tidak normal. dimana gangguan proliferasi ini terbagi menjadi mola hidatidosa (komplisit dan parsial) yang bersifat jinak dan gestasional trofoblastik neoplasma (gtn) yang bersifat ganas. ptg yang diawali dengan proses pembuahan sel telur dikategorikan sebagai *choriokarsinoma gestasional*, sementara yang tidak melalui pembuahan sel telur disebut sebagai *choriokarsinoma non gestasional* yang berasal dari ovarium. (departemen obstetri dan ginekologi fakultas kedokteran, universitas padjadjaran, bandung et al., 2022b)

gestasional trofoblastik neoplasma (gtn) ialah suatu penyakit yang tergolong langka dengan tingkat kesembuhan 90-100% meskipun dengan adanya metastasi tumor lainnya. gtn muncul akibat lanjutan fertilisasi yang tidak normal pada ptg dengan faktor utama berupa ekspresi berlebihan dari gen paternal yang dapat meningkatkan risiko keganasan. berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh john r. davis pada tahun 1984 menemukan bahwa kromosom y terdapat pada sejumlah kasus mola hidatidosa dan koriokarsinoma, dengan persentase yang lebih tinggi pada kondisi yang lebih parah. (shahzadi et al., 2023)

2.1.3 etiologi

sampai saat ini penyebab gtn belum sepenuhnya jelas diketahui. namun pasien dengan gtn dikelompokkan menjadi 2 kategori berdasarkan faktor risikonya yaitu risiko rendah (figo stadium 0-iii: skor <7) dan risiko tinggi (figo stadium ii-iv: skor $\geq$ 7), acuan penilaian ini berdasarkan figo serta who. dimana variabel-variabel yang menjadi patokan penilaian ini berupa (saqib raza khan et al., 2023)

a. usia

- b. jarak kehamilan yang terlalu dekat
- c. peningkatan kadar β -hcg sebelum pengobatan
- d. ukuran perut yang lebih besar dari usia kehamilan
- e. jumlah tumor metastasis dan lokasi metastasis
- f. penggunaan rejimen kemoterapi sebelumnya

berdasarkan beberapa variabel risiko ini, who menggunakannya untuk menilai prognosis dari penyakit tersebut yang dimana faktor-faktor risiko ini akan diberikan skor 0, 1, 2, atau 4 untuk tingkat keparahan ptg.

tabel 2.1 skoring faktor risiko menurut figo (who)

faktor risiko	skor			
	0	1	2	4
usia	< 40 tahun	≥ 40 tahun	-	-
kehamilan sebelumnya	mola hidatidosa	aborsi spontan atau elektif	kehamilan cukup bulan	-
jarak kehamilan terakhir	< 4 bulan	4 - 6 bulan	7 - 12 bulan	>12 bulan
kadar β-hcg sebelum pengobatan	<1.000 iu/ml	1.000 iu/ml – kurang 10.000 iu/ml	10.000 iu/ml – kurang 100.000 iu/ml	>100.000 iu/ml
ukuran tumor	< 3 cm	3 cm - 4 cm	≥ 5 cm	-
tempat penyebaran tumor (metastasis)	paru-paru	limpa, ginjal	lambung, usus	otak, hati
jumlah metastasi	0	1-4 organ	5-8 organ	>8 organ
riwayat kemoterapi	-	-	1 obat	2 atau lebih obat

2.1.4 epidemiologi

2.1.4.1 dunia

terdapat variasi luas dalam insiden gestasional trofoblastik neoplasma (gtn) yang dilaporkan, berdasarkan studi epidemiologi yang dilakukan didapat tingkat kejadian mola hidatidosa 0,57-1,1 per 1.000 kehamilan yang terjadi di amerika utara, australia, new zealand dan eropa. sedangkan pada negara asia tenggara menunjukkan insidensi mola hidatidosa setinggi 2,0 per 1.000 kehamilan. sementara insidensi koriokarsinoma sendiri mencapai 1 dari 40.000 kehamilan dan 1 dari 40 kehamilan mola hidatidosa di negara eropa dan amerika utara hingga 9,2 dan 3,3 per 40.000 kehamilan di negara asia tenggara dan jepang. (ngan et al., 2021)

2.1.4.2 indonesia

di indonesia, rata-rata kejadian mola hidatidosa berkisar antara 1 per 100 hingga 1 per 141 kehamilan, dengan frekuensi kejadian mola hidatidosa yang masih cukup tinggi, yaitu 9,9 per 1000 kehamilan jika dibandingkan dengan negara lain. pada jawa barat 1 per 28 persalinan, bandung 1 per 427 persaliman dan 1 per 822 persalinan beserta insiden ttg (caesar, et al., 2020). pada lampung 53,8% kasus kejadian mola hidatidosa (batti et al., 2022), dan sementara itu angka kejadian mola hidatidosa di makassar mencapai 0,97%. (poltekkes tanjungkarang, et al., 2016)

2.1.5 patofisiologi

berdasarkan hasil modifikasi yang dilakukan oleh shih dan kurman (2007) terhadap klasifikasi ptg oleh who ptg mencakup *exaggerated placental site (eps)* dan *placental site nodule (psn)* yang sebelumnya belum terklasifikasi. modifikasi ini juga membagi *epithelioid trophoblastic tumor (ett)*, yang merupakan neoplasma trofoblastik yang berbeda dari koriokarsinoma dan *placental site trophoblastic tumor (pstt)*. klasifikasi ptg terdiri dari (wargasetia et al., 2011)

- **lesi molar:**
 - mola hidatidosa komplit
 - mola hidatidosa parsial
 - mola invasif
- **lesi nonmolar:**
 - koriokarsinoma
 - tumor trofoblas plasenta (pstt)
 - *epithelioid trophoblastic tumor (ett)*
- **lesi jinak nonneoplastik:**
 - *exaggerated placental site (eps)*
 - *placental site nodule (psn)*

2.1.5.1 mola hidatidosa komplit

secara umum, hal ini berkaitan dengan gangguan proliferasi trofoblas selama proses pembentukan plasenta. pada mola hidatidosa komplit, terjadi proliferasi sel trofoblas berlebihan yang disertai dengan edema stroma vilus. disorganisasi trofoblas ini disertai dengan gangguan dalam pematangan struktur vaskular, mengakibatkan munculnya banyak pembuluh darah imatur pada vili korionik, sehingga terbentuk vili hidropik. akibatnya, vili korialis tampak seperti gelembung transparan yang berisi cairan jernih dengan ukuran yang berbeda-beda. pada mola hidatidosa komplit, tidak terdapat jaringan janin atau embrio yang terbentuk. kariotipe pada mola hidatidosa komplit adalah 46,xx atau 46,xy. pada pemeriksaan histopatologi, mola hidatidosa komplit ini, ditandai oleh vili korialis yang besar, mengalami degenerasi hidropik, serta tidak terlihatnya pembuluh darah pada vili (avaskuler). (hidatidosa, n.d.)

2.1.5.2 mola hidatidosa parsial

mola parsial adalah triploid yang memiliki dua set kromosom paternal dan satu set kromosom maternal. namun, pada triploid, dua set kromosom maternal tidak menyebabkan terbentuknya mola hidatidosa parsial. (octiara liani al. et., n.d.)

sering kali ditemukan adanya keguguran atau sel darah merah berinti pada pembuluh darah vili. pada mola hidatidosa parsial, jaringan janin atau embrionik masih bisa diidentifikasi, namun plasenta yang terbentuk mengalami kelainan, dengan sebagian besar vili korionik menunjukkan sifat hidropik. kariotipe mola hidatidosa parsial didominasi oleh triploid, yaitu 90% terdiri dari 69,xxx; 69,xxy; atau 69,xyy. (gonzalez et al., 2024)

2.1.5.3 mola invasif

mola invasif adalah jenis penyakit trofoblas jinak yang memiliki tingkat keparahan lebih tinggi daripada mola hidatidosa komplit maupun parsial. pada mola invasif, sel trofoblas yang abnormal dapat menembus lapisan otot rahim dan menyebar ke jaringan di sekitarnya, seperti serviks, vagina, dan ovarium. mola invasif dapat berkembang menjadi kanker sel trofoblas yang ganas, yaitu koriokarsinoma. sekitar 15% pasien mengalami mola invasif setelah menjalani evakuasi mola hidatidosa komplit. (papatungan et al., 2016)

2.1.5.4 koriokarsinoma

koriokarsinoma adalah jenis tumor ganas yang berkembang dari sel-sel trofoblas, dimana koriokarsinoma ini sebelumnya didahului oleh 50% kasus dari mola hidatidosa. pada koriokarsinoma pertumbuhan trofoblas normal terjadi secara cepat, ganas dan invasif sehingga, kondisi ini menyebabkan erosi pada pembuluh darah besar, dan jika mengenai endometrium, dapat mengakibatkan ruptur dan perdarahan yang berisiko menginfeksi permukaan. jaringan di miometrium akan berkembang ke luar di dalam uterus sebagai nodul-nodul berwarna gelap dengan bentuk yang ireguler, hingga dapat menembus peritoneum.

koriokarsinoma sendiri diklasifikasikan menjadi 2 bentuk yaitu, koriokarsinoma *villosum* dan *non villosum*. perbedaan dari kedua bentuk koriokarsinoma ini terletak pada prognosisnya. koriokarsinoma *non-villosum* biasanya lebih ganas dan memiliki prospek kesembuhan yang lebih rendah dibandingkan dengan koriokarsinoma *villosum*, terutama karena koriokarsinoma non villosum dapat menyebar lebih cepat ke organ lain, seperti vagina, vulva, paru-paru, hati dan otak. (schorage et al., 2000)

2.1.5.5 placental site trophoblastic tumor (pstt)

tumor plasental site trofoblas (pstt) adalah kanker langka yang berkembang dari sel trofoblas yang membentuk plasenta. pstt merupakan jenis neoplasma yang berasal dari sel trofoblas intermediate, dengan kadar hcg dalam serum yang umumnya rendah dan bervariasi, disebabkan oleh proliferasi neoplasma pada sel trofoblas perantara. pstt dapat terjadi setelah

kehamilan normal, keguguran spontan, terminasi kehamilan, kehamilan ektopik, atau kehamilan mola

2.1.5.6 *epithelioid trophoblastic tumor (ett)*

merupakan jenis tumor trofoblas ganas yang sangat langka. tumor trofoblas epitelioid (ett berasal dari sel trofoblas intermediate yang mengalami transformasi ganas. ett memiliki potensi untuk menyebarkan komplikasi ke organ lain, seperti paru-paru, hati, dan otak, tergantung pada kondisi pasien dan penanganannya. ett ditandai dengan pertumbuhan sel-sel trofoblas yang ganas dan invasif. (nakamura et al., 2021)

2.1.5.7 *exaggerated placental site (eps)*

suatu kondisi yang ditandai oleh infiltrasi yang berlebihan dari sel trofoblas intermediate pada situs implantasi plasenta. eps merupakan lesi jinak yang terkait dengan kehamilan dan biasanya tidak menimbulkan gejala. eps dapat terjadi pada kelompok usia reproduksi, namun hubungan temporal dengan kehamilan terkini biasanya tidak ada, dan interval waktu antara kehamilan dan diagnosis eps dapat berlangsung beberapa tahun. eps biasanya terlihat pada biopsi endometrium dan spesimen histerektomi. eps dapat terjadi sebagai suatu kondisi yang mandiri atau dapat terjadi bersamaan dengan kehamilan mola hidatidosa atau kehamilan normal. eps dapat memicu perdarahan postpartum jika terjadi infiltrasi yang berlebihan pada situs implantasi plasenta. eps dapat dibedakan dari lesi *choriocarcinoma*. meskipun eps bersifat jinak, penting untuk membedakannya dari lesi jinak dan ganas lainnya dan melakukan tindakan yang tepat jika terjadi infiltrasi yang berlebihan pada situs implantasi plasenta. (malik et al., 2015)

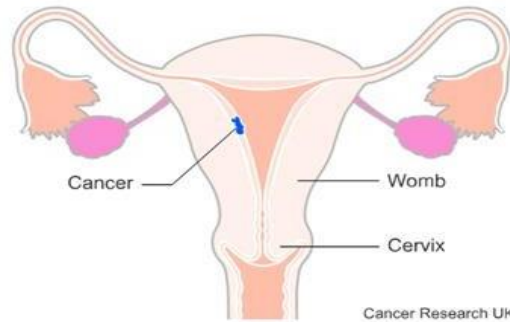
2.1.5.8 *placental site nodule (psn)*

kondisi dimana lesi jinak yang jarang terjadi dan merupakan sisa dari trofoblas intermediate dari kehamilan sebelumnya yang tidak berhasil mengalami involusi sepenuhnya. psn biasanya terlihat pada biopsi endometrium dan spesimen histerektomi. lesi ini sering tidak menimbulkan gejala dan sering kali terdeteksi beberapa bulan hingga bertahun-tahun setelah kehamilan yang menyebabkannya. psn dapat terjadi pada kelompok usia reproduksi, namun hubungan temporal dengan kehamilan terkini biasanya tidak ada, dan interval waktu antara kehamilan dan diagnosis psn dapat berlangsung beberapa tahun. meskipun psn terjadi pada kelompok usia reproduksi, hubungan temporal dengan kehamilan terkini biasanya tidak ada, dan interval waktu antara kehamilan dan diagnosis psn dapat berlangsung beberapa tahun. psn biasanya tidak menimbulkan gejala, namun dapat terdeteksi sebagai perdarahan menstruasi yang abnormal atau perdarahan antar menstruasi. meskipun psn bersifat jinak, penting untuk membedakannya dari lesi jinak dan ganas lainnya seperti *decidua*, polip plasenta, *exaggerated placental site*, dan *placental site trophoblastic tumor*. (pramanick et al., 2014)

2.1.6 komplikasi

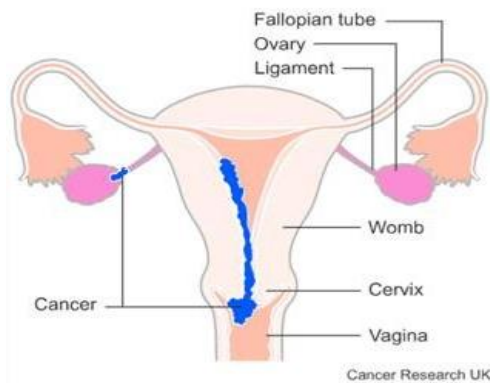
komplikasi gtn dikategorikan berdasarkan seberapa jauh metastasi tumor, dimana berdasarkan penyebarannya dibagi menjadi 4 *skoring* stadium: (*federasi ginekologi dan obstetri internasional*, 2020)

- stadium 1: tumor hanya didapatkan dalam uterus (terbatas pada rahim)



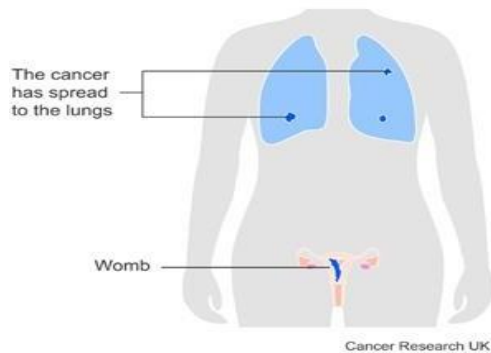
gambar 2.1 (*cancer research uk, 2023*)

- stadium 2: tumor menyebar ke organ reproduksi seperti ovarium, saluran tuba, atau vagina (meluas ke luar rahim)



gambar 2.2 (*cancer research uk, 2023*)

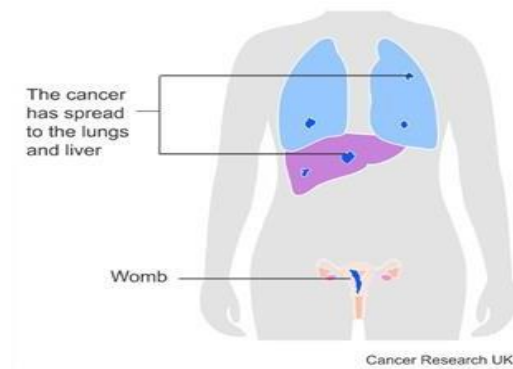
- stadium 3: tumor menyebar ke organ paru-paru dengan atau tanpa penyebaran ke



organ genital

gambar 2.3 (*cancer research uk, 2023*)

- stadium 4: tumor bermetastasis ke bagian tubuh lain, seperti hati dan atau otak



gambar 2.4 (*cancer research uk, 2023*)

2.1.7 tatalaksana

gtn sangat sensitif terhadap kemoterapi, tindakan kemoterapi ini dilakukan pada tumor-tumor yang resisten terhadap kombinasi obat-obatan. berdasarkan pedoman *federasi ginekologi dan obstetri internasional (figo)* yang sudah diperbarui tahun 2018 menetapkan kriteria diagnosis gtn untuk memulai kemoterapi segera, melalui tinjauan sebagai beberapa aspek berikut:

- empat atau lebih pengukuran kadar β -hcg yang mencapai titik jenuh, selama periode tiga minggu selama pemantauan pascamolar
- peningkatan kadar β -hcg yang terdeteksi dalam tiga atau lebih pengukuran berturut-turut selama minimal dua minggu dalam pemantauan pascamolar
- jika terdapat diagnosis histologis dari koriokarsinoma

terapi ema-co terdiri dari kombinasi obat-obat yaitu etoposide, methotrexate, actinomycin d, cyclophosphamide, dan oncovin. kombinasi ema-co ini dapat diberikan

pada pasien gtn skoring skala sedang atau berat, dimana pada sistem penilaian who pasien gtn risiko rendah, jika skornya <7 dan pasien gtn risiko tinggi, jika skornya ≥ 7 . dapat pula dilakukan kombinasi pembedahan dan kemoterapi pada pasien gtn dengan risiko tinggi. (schorage et al., 2000)

2.2 hubungan derajat penyakit trofoblas gestasional dengan faktor risiko (usia dan kadar β -hcg)

pada penelitian yang dilakukan di lampung mencatat bahwa usia merupakan salah satu faktor risiko berpotensi paling besar yang dapat menyebabkan ptg. pada ibu yang berusia sangat muda memiliki risiko kecenderungan terjadi mola hidatidosa komplit dibandingkan dengan wanita yang berusia 21 tahun hingga 35 tahun, yang memiliki risiko sebesar 1,9 kali lebih tinggi dibandingkan dengan wanita yang berusia 40 tahun (amelia et al., n.d.2020). terdapat pula hasil data penelitian oleh soeharyono mencatat bahwa pasien berusia ≥ 35 tahun memiliki risiko 6,6 kali lebih tinggi untuk mengalami penyakit trofoblast. dari kedua data di atas dapat disimpulkan terjadi peningkatan risiko ptg yang signifikan setiap tahunnya. yang dimana ptg ini nantinya bisa berkembang menjadi gtn.

selain usia, kadar hcg juga berperan sebagai penanda terjadinya ptg. penelitian yang dilakukan di bandung menyatakan bahwa jumlah hcg praevakuasi $\geq 134.182,5$ miu/ml memiliki risiko 77 kali lebih tinggi untuk berkembang menjadi gtn dibandingkan dengan pasien yang memiliki jumlah hcg praevakuasi $< 134.182,5$ miu/ml. (permata et al., n.d 2018.)