

SKRIPSI

**HUBUNGAN USIA MENARCHE DAN USIA PRIMIGRAVIDA
DENGAN SUBTIPE HISTOPATOLOGI DAN STADIUM
PADA PASIEN KANKER OVARIUM DI RSUD
DR. SOEDARSO PONTIANAK**



ANDI MUHAMMAD HASBI AL-GINAA HAIRIL

I1011191032

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK**

2022

**HUBUNGAN USIA MENARCHE DAN USIA PRIMIGRAVIDA
DENGAN SUBTIPE HISTOPATOLOGI DAN STADIUM
PADA PASIEN KANKER OVARIUM DI RSUD
DR. SOEDARSO PONTIANAK**



**ANDI MUHAMMAD HASBI AL-GINAA HAIRIL
I1011191032**

**Skripsi
disusun sebagai salah satu syarat untuk
memperoleh gelar Sarjana Kedokteran**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
PONTIANAK
2022**

**HUBUNGAN USIA MENARCHE DAN USIA PRIMIGRAVIDA
DENGAN SUBTIPE HISTOPATOLOGI DAN STADIUM
PADA PASIEN KANKER OVARIUM DI RSUD DR.
SOEDARSO PONTIANAK**

Tanggung Jawab Yuridis Material Pada

**ANDI MUHAMMAD HASBI AL-GINAA HAIRIL
I1011191032**

Disetujui Oleh

Pembimbing I



dr. Heru Fajar Trianto, M.Biomed., Sp.PA
NIP. 198410132009121005

Pembimbing II



dr. Muhammad In'am Ilmiawan, M.Biomed.
NIP. 197910182006041002

Penguji I



Dr. dr. Tri Wahyudi, Sp.OG, Subsp. Obginsos
NIP. 196410231991021001

Penguji II



dr. Sari Eka Pratiwi, M.Biomed.
NIP. 198707012014042001

Mengetahui,
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Tanjungpura



dr. Muhammad Asroruddin, Sp. M
NIP. 198012312006041002

SURAT KEPUTUSAN

**DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS TANJUNGPURA
NOMOR 8220/UN22.9/TD.06/2022**

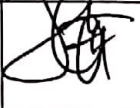
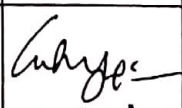
Tentang:

Penetapan Dosen Penguji Tugas Akhir (Skripsi)
Mahasiswa Program Studi Kedokteran
Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura

Atas Nama: Andi Muhammad Hasbi Al-Ginaa Hairil / I1011191032

Tanggal: 20 Desember 2022

TIM PENGUJI SKRIPSI

JABATAN	NAMA	GOL	TANDA TANGAN
1. KETUA	dr. Heru Fajar Trianto, M.Biomed., Sp.PA NIP. 198410132009121005	III/b	
2. SEKRETARIS	dr. Muhammad In'am Ilmiawan, M.Biomed. NIP. 197910182006041002	III/b	
3. PENGUJI I	Dr. dr. Tri Wahyudi, Sp.OG, Subsp. Obginsos NIP. 196410231991021001	IV/c	
4. PENGUJI II	dr. Sari Eka Pratiwi, M.Biomed. NIP. 198707012014042001	III/b	

HUBUNGAN USIA MENARCHE DAN USIA PRIMIGRAVIDA DENGAN SUBTIPE HISTOPATOLOGI DAN STADIUM PADA PASIEN KANKER OVARIUM DI RSUD DR. SOEDARSO PONTIANAK

Andi Muhammad Hasbi Al-Ginaa Hairil¹; dr. Heru Fajar Trianto, M.Biomed.,
Sp.PA.²; dr. Muhammad In'am Ilmiawan, M.Biomed.³; Dr. dr. Tri Wahyudi,
Sp.OG, Subsp. Obginsos.⁴; dr. Sari Eka Pratiwi, M.Biomed.⁵

INTI SARI

Latar Belakang. *Global Burden of Cancer* 2020 telah melaporkan kanker ovarium sebagai satu di antara kanker ginekologi berbahaya laten akibat progresivitas dan agresivitasnya. Tipe epitelial (*adenocarcinoma*) yang memiliki tujuh sub tipe histopatologi menjadi tipe terganas dibandingkan tipe lainnya. Status reproduksi seperti usia menarche dan usia primigravida memiliki pengaruh dalam karsinogenesis ovarium. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara usia menarche dan usia primigravida dengan sub tipe histopatologi dan stadium pada pasien kanker ovarium tipe epitelial di RSUD dr. Soedarso Pontianak. **Metode.** Penelitian ini menggunakan desain analitik *cross sectional* dengan teknik *total sampling*. Terdapat 38 pasien yang memenuhi kriteria penelitian yang dianalisis bivariat dengan uji Fisher dan Kruskal-Wallis. **Hasil.** Nilai signifikansi untuk komparasi tiga kategori usia menarche terhadap sub tipe histopatologi adalah 0,906 dan terhadap stadium kanker adalah 0,081 ($p\text{-value} > 0,05$). Nilai signifikansi untuk komparasi tiga kategori usia primigravida terhadap sub tipe histopatologi adalah 0,664 dan terhadap stadium kanker adalah 0,807 ($p\text{-value} > 0,05$). **Kesimpulan.** Tidak terdapat perbedaan signifikan antara ketiga kategori usia menarche dan primigravida terhadap sub tipe histopatologi *adenocarcinoma* dan stadium kanker ovarium pada pasien di RSUD dr. Soedarso Pontianak.

Kata Kunci: Usia, Menarche, Primigravida, Epitelial, Stadium, Ovarium, Kanker

-
- 1) Program Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Kalimantan Barat.
 - 2) Departemen Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Kalimantan Barat.
 - 3) Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Kalimantan Barat.
 - 4) Departemen Kebidanan dan Penyakit Kandungan, Rumah Sakit Umum Daerah dr. Soedarso Pontianak, Kalimantan Barat.
 - 5) Departemen Biologi dan Patobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Tanjungpura, Kalimantan Barat.

THE COMPARISON BETWEEN AGE AT MENARCHE AND AGE AT PRIMIGRAVIDA WITH HISTOPATHOLOGICAL SUBTYPES AND STAGING IN OVARIAN CANCER PATIENTS OF DR. SOEDARSO PONTIANAK HOSPITAL

Andi Muhammad Hasbi Al-Ginaa Hairil¹; dr. Heru Fajar Trianto, M.Biomed., Sp.PA.²; dr. Muhammad In'am Ilmiawan, M.Biomed.³; Dr. dr. Tri Wahyudi, Sp.OG, Subsp. Obginsos.⁴; dr. Sari Eka Pratiwi, M.Biomed.⁵

ABSTRACT

Background. *Global Burden of Cancer 2020* has reported ovarian cancer as one of the latent dangerous gynecological cancers due to progressivity and aggressiveness. The epithelial type (adenocarcinoma), which has seven histopathological subtypes, becomes the fiercest type compared to the other types. Reproductive status, such as age at menarche and primigravida, influences ovarian carcinogenesis. **Objective.** This study aimed to compare age at menarche and age at primigravida with histopathology subtypes and staging in epithelial-type ovarian cancer patients of dr. Soedarso Pontianak Hospital. **Method.** This study used a cross-sectional analytical design and a total sampling technique. Thirty-eight patients qualified the study criteria and were analyzed bivariate by the Fisher and Kruskal-Wallis test. **Result.** The signification value for comparing the three age categories of menarche to the histopathological subtypes was 0.906, and the cancer stage was 0.081 ($p\text{-value} > 0.05$). The signification value for comparing the three age categories of primigravida to the histopathological subtypes was 0.664, and the cancer stage was 0.807 ($p\text{-value} > 0.05$). **Conclusion.** There were no significant differences between the three age categories of menarche and primigravida to the histopathological subtypes of adenocarcinoma and the ovarian cancer stage in patients at dr. Soedarso Pontianak Hospital.

Keywords: Age, Menarche, Primigravida, Epithelial, Stage, Ovarian, Cancer

-
- 1) Medical Study Program, Faculty of Medicine, Tanjungpura University, West Kalimantan.
 - 2) Department of Histology, Faculty of Medicine, Tanjungpura University, West Kalimantan.
 - 3) Department of Pathological Anatomy, Faculty of Medicine, Tanjungpura University, West Kalimantan.
 - 4) Departement of Obstetrics and Gynecology, Soedarso Regional Public Hospital Pontianak, West Kalimantan.
 - 5) Department of Biology and Pathobiology, Faculty of Medicine, Tanjungpura University, West Kalimantan.

PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah *subhanahu wa ta'ala* karena berkat karunia-Nya penyusunan skripsi ini dapat terlaksana dengan lancar. Atas izin-Nya pula, skripsi dengan judul *Hubungan Usia Menarche dan Usia Primigravida dengan Subtipe Histopatologi dan Stadium pada Pasien Kanker Ovarium di RSUD dr. Soedarso Pontianak* dapat diselesaikan dan menjadi satu di antara media belajar saya dalam menempuh pendidikan dokter serta memenuhi satu di antara syarat untuk mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran pada Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.

Penulis turut mengucapkan syukur kepada Allah *subhanahu wa ta'ala* karena telah memberikan kesempatan bagi penulis untuk hadir dalam keluarga yang senantiasa memberikan perhatian, memotivasi, membimbing, dan mengiringi dalam doa atas setiap langkah penulis dalam mengerjakan skripsi ini. Oleh karenanya, izinkan penulis untuk mengucapkan terima kasih kepada kedua orang tua penulis, Andi Hairil Alimuddin dan Patmariana Tenriangka, ketiga saudara penulis, Tante Ainun, Bapak Puang, Mama Puang, Papi Puang, dan Mami Puang atas segala dukungannya.

Pada pengerjaan skripsi ini, terdapat banyak pihak yang turut membantu penulis untuk menyelesaikan skripsi ini, baik dukungan emosional, informasional, maupun dukungan *appraisal*. Penulis menyadari tidak ada bentuk usaha dari penulis yang akan mampu membalas jasa-jasa tersebut. Oleh karenanya, izinkan penulis merangkaikan nama dari pihak-pihak yang terlibat untuk mengucapkan terima kasih dengan harapan Allah *subhanahu wa ta'ala* yang akan memberikan nikmat yang lebih kepada:

1. dr. Heru Fajar Trianto, M.Biomed., Sp.PA., selaku pembimbing pertama yang senantiasa hadir memberikan ilmu, nasihat, arahan, bimbingan, dan memotivasi penulis dalam proses penelitian dan penyelesaian skripsi ini.

2. dr. Muhammad In'am Ilmiawan, M.Biomed., selaku pembimbing kedua yang senantiasa hadir memberikan ilmu, nasihat, arahan, bimbingan, dan memotivasi penulis dalam proses penelitian dan penyelesaian skripsi ini.
3. dr. Muhammad Asroruddin, Sp.M., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura yang telah memberikan kesempatan dan ilmu bagi penulis selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.
4. Dr. dr. Ery Hermawati, M.Sc., selaku Ketua Jurusan Kedokteran Universitas Tanjungpura yang senantiasa memberikan ilmu, mendukung, dan mengayomi penulis selama menempuh pendidikan di Jurusan Kedokteran Universitas Tanjungpura.
5. dr. Delima Fajar Liana, Sp.MK., selaku Ketua Program Studi Kedokteran Universitas Tanjungpura sekaligus pembimbing akademik yang senantiasa mendukung, mengayomi, serta memberikan ilmu, nasihat, dan perhatian akademik selama menempuh pendidikan di Jurusan Kedokteran Universitas Tanjungpura.
6. Dr. dr. Tri Wahyudi, Sp.OG (Obsos), selaku penguji pertama yang senantiasa memberikan ilmu, nasihat, saran, dan bimbingan dalam proses penelitian dan penyelesaian skripsi ini.
7. dr. Sari Eka Pratiwi, M.Biomed., selaku penguji kedua yang senantiasa memberikan ilmu, nasihat, saran, dan bimbingan dalam proses penelitian dan penyelesaian skripsi ini.
8. Seluruh guru yang telah memberikan ilmu dan motivasinya kepada penulis, baik staf pengajar maupun dosen tamu Jurusan Kedokteran Universitas Tanjungpura, serta seluruh staf administrasi dan akademik yang telah membantu dalam kelancaran penulis selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.
9. drg. Yulastuti Saripawan, M.Kes, selaku Direktur Rumah Sakit Umum Daerah dr. Soedarso Pontianak yang telah memberikan izin kepada penulis sehingga dapat melaksanakan kegiatan penelitian sebagai bagian untuk menyelesaikan skripsi ini.

10. Seluruh staf Komite Etik Penelitian Kesehatan, Bagian Pendidikan dan Penelitian, Bagian Sistem Informasi Rekam Medik, Instalasi Rekam Medik Rawat Inap, Instalasi Rekam Medik Rawat Jalan, dan Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Umum Daerah dr. Soedarso Pontianak yang telah membantu dan mendukung penulis selama kegiatan penelitian.
11. Pasien yang menjadi bagian dalam penelitian ini serta pasien dan keluarga/wali pasien yang telah mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
12. Hilya, Wirda, dan Dira, selaku sahabat karib penulis yang senantiasa menerima cerita penulis, memberikan afirmasi, serta hadir dalam fase perjalanan penulis selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.
13. Rizqi, Rendi, Hilya, Auriellia, Rama, Irfan, Adhitya, Yudha, Chaeril, Amarul (Alau), Dania, Agus, Alteza, Felix, Glen, Ahmad (Bang Shofi), Noval, Bilal, Venny, Anggi, Surya, Rahma, Lovi, Shabrina, Difa, dan Reyqal, selaku rekan sekaligus sahabat yang telah saling berbagi kisah dan semangat dengan penulis selama berjuang untuk menempuh pendidikan di Jurusan Kedokteran Universitas Tanjungpura.
14. Bang Dery, Kak Nabila, Bang Mikha, Winni, Frenki, Rafif, Shabrina, Berty, Raudina, Rizki (Ribas), Hana, dan Kak Tiara (Kak Muti), selaku rekan yang senantiasa membantu dan memotivasi penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
15. Dania, Hilya, Adhitya, Dheo, Andika, Chika (Yotta), Faradila (Caca), Fauzan, Hana, Vely, Bang Dery, dan Bang Reza, selaku rekan-rekan yang menjadi tempat bagi penulis bernaung selama belajar di Departemen Kajian dan Aksi Strategis Ikatan Mahasiswa Kedokteran Universitas Tanjungpura.
16. Ashila (Fara), Lisna, Syila, Diza, Hafis, Kezario (Ken), Annisa (Adaw), Annisa (Icak), Raissa, Aarsalna, dan Tanisya, selaku sahabat lama yang senantiasa mendukung penulis selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.

17. Seluruh rekan sejawat mahasiswa Program Studi Kedokteran Angkatan 2019 (IRIS) yang selalu penulis banggakan, kakak-abang senior, adik tingkat, dan rekan Generasi Baru Indonesia yang senantiasa memberikan dukungan dan memotivasi penulis selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.
18. Keluarga besar Bapak Puang (Andi Alimuddin Gommo) dan Mama Puang (Andi Diana) serta Papi Puang (Andi Pawakkangi Tanriangka) dan Mami Puang (Hasma Yusuf Manggopo) yang telah memberikan perhatian dan dukungan kepada penulis selama menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Universitas Tanjungpura.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih sangat jauh dari sempurna karena keterbatasan kemampuan dan pengetahuan yang saya miliki. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk lebih menyempurnakan skripsi ini. Demikian kata pengantar ini penulis susun, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pembaca, teman sejawat, masyarakat, dan banyak pihak.

Pontianak, Desember 2022

Penulis

Andi Muhammad Hasbi A.H
NIM I1011191032

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
SURAT KEPUTUSAN	iv
INTI SARI	v
ABSTRACT	vi
PRAKATA.....	vii
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat bagi peneliti.....	5
1.4.2 Manfaat bagi ilmu medis.....	5
1.4.3 Manfaat bagi institusi dan pendidikan	5
1.5 Keaslian Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Ovarium.....	8
2.1.1 Anatomi ovarium	8
2.1.2 Histologi ovarium	10
2.2 Kanker Ovarium Epitelial.....	12
2.2.1 Definisi.....	12

2.2.2	Epidemiologi	13
2.2.3	Klasifikasi	15
2.2.4	Manifestasi klinis	27
2.2.5	Patogenesis dan tumorigenesis.....	27
2.2.6	Penegakan stadium.....	31
2.2.7	Prognosis	33
2.3	Usia Menarche.....	35
2.3.1	Definisi	35
2.3.2	Proses menarche dan siklus menstruasi	35
2.3.3	Keterkaitan usia menarche dengan kejadian kanker ovarium.....	37
2.4	Primigravida	40
2.4.1	Definisi	40
2.4.2	Keterkaitan usia primigravida dengan kejadian kanker ovarium....	41
2.5	Kerangka Teori.....	43
2.6	Kerangka Konsep	44
2.7	Hipotesis	44
BAB III METODE PENELITIAN		45
3.1	Desain Penelitian	45
3.2	Tempat dan Waktu	45
3.3	Populasi dan Sampel	45
3.3.1	Populasi	45
3.3.2	Sampel.....	45
3.4	Metode Sampling	45
3.5	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	46
3.5.1	Kriteria inklusi	46
3.5.2	Kriteria eksklusi	46
3.6	Variabel Penelitian	46
3.7	Definisi Operasional.....	46
3.8	Instrumen Penelitian.....	48
3.9	Prosedur Kerja	48
3.9.1	Persiapan	48

3.9.2	Persetujuan penelitian	49
3.9.3	Pengumpulan dan penyeleksian data	49
3.9.4	Pengolahan dan analisis data.....	49
3.9.5	Penyusunan	51
3.10	Jadwal Penelitian	52
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN		53
4.1	Hasil Penelitian.....	53
4.1.1	Analisis univariat	55
4.1.2	Analisis bivariat	57
4.2	Pembahasan	59
4.2.1	Karakteristik usia menarche	59
4.2.2	Karakteristik usia primigravida.....	60
4.2.3	Karakteristik sub tipe histopatologi <i>adenocarcinoma</i> ovarium	62
4.2.4	Karakteristik stadium kanker ovarium tipe epitelial	64
4.2.5	Usia menarche terhadap sub tipe histopatologi <i>adenocarcinoma</i> dan stadium kanker	66
4.2.6	Usia primigravida terhadap sub tipe histopatologi <i>adenocarcinoma</i> dan stadium kanker	67
4.3	Keterbatasan Penelitian	69
BAB V KESIMPULAN.....		71
5.1	Kesimpulan.....	71
5.2	Saran.....	72
DAFTAR PUSTAKA		73
LAMPIRAN.....		81

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian.....	6
Tabel 2.1 Faktor yang Berkaitan dengan Kanker Ovarium Secara Spesifik.....	15
Tabel 2.2 Temuan Mutasi Genetika Pada Tiap Tipe Histopatologi.....	28
Tabel 2.3 Penegakan Stadium Kanker Ovarium, Tuba Uterina, dan Peritoneum Berdasarkan Klasifikasi FIGO.....	32
Tabel 2.6 Harapan Kelangsungan Hidup-5 Tahun Bagi Pasien Kanker Ovarium Ras Asia/Kepulauan Pasifik Berdasarkan Stadium dan Histopatologi	34
Tabel 3.1 Alur Waktu Penelitian.....	52
Tabel 3.2 Definisi Operasional	46
Tabel 4.1 Karakteristik Pasien yang Ditetapkan Sebagai Sampel Penelitian.....	54
Tabel 4.2 Rekapitulasi Distribusi Frekuensi Usia Menarche Menurut Rentang Usia	55
Tabel 4.3 Rekapitulasi Distribusi Frekuensi Usia Primigravida Menurut Rentang Usia	56
Tabel 4.4 Rekapitulasi Distribusi Frekuensi Subtipe Histopatologi <i>Adenocarcinoma</i>	56
Tabel 4.5 Rekapitulasi Distribusi Frekuensi Stadium Kanker Ovarium.....	57
Tabel 4.6 Hasil Analisis Hubungan Usia Menarche dengan Subtipe Histopatologi	57
Tabel 4.7 Hasil Analisis Hubungan Usia Menarche dengan Stadium Kanker	58
Tabel 4.8 Hasil Analisis Hubungan Usia Primigravida dengan Subtipe Histopatologi	58
Tabel 4.9 Hasil Analisis Hubungan Usia Primigravida dengan Stadium Kanker.	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Ovarium, Tuba Falopi, dan Uterus dengan Duplikasi Peritoneal.	8
Gambar 2.2 Peritoneum Pada Pelvis Wanita.	9
Gambar 2.3 Pembuluh Darah Pada Sistem Reproduksi Wanita.	10
Gambar 2.4 Histologi Ovarium dengan Berbagai Tahap Perkembangan.	12
Gambar 2.5 Laporan Insidensi dan Mortalitas Pada Tiap Negara.	14
Gambar 2.6 <i>Low-Grade Serosus Carcinoma</i> Pemeriksaan Mikroskopis (A) Kumpulan sel-sel yang membentuk koloni kecil dan tampilan papil dikelilingi oleh ruang/celah mengisi dan menggantikan stroma; (B) Markropapil yang dikelilingi oleh ruang/celah stroma (<i>stromal clefts</i>); (C) Struktur psammocarcinoma (disertai badan psammoma)	17
Gambar 2.7 Tampilan <i>High-Grade Serosus Carcinoma</i> Pada Pemeriksaan Mikroskopis (A) Struktur klasik berpapil; (B) Celah antar sel menyempit terlihat seperti lumen akibat tingginya mitosis sel; (C) Sel pleomorfik dengan ciri besar dan nukleus yang atipik disertai nukleolus yang mencolok.....	18
Gambar 2.8 Tumor <i>Seromucinous</i> (A) Tampilan mikroskopis menunjukkan struktur papillary; (B) Terdapat infiltrasi neutrofil, sel cenderung eosinofilik. Terlihat terjadi atipikal nukleus dan sitologi.....	18
Gambar 2.9 <i>Mucinous carcinoma</i> Secara Mikroskopis (A) Struktur cribriform (kanan) dan area karakteristik tumor borderline (kiri); (B) Kelenjar membentuk tampilan padat dan konfluen.	20
Gambar 2.10 Tumor <i>Endometrioid Adenocarcinoma</i> Secara Mikroskopis (A) Struktur cribriform yang konfluen; (B) Temuan sel spindel; (C) Temuan pola tubular solid; (D) Temuan pola folikular.	22
Gambar 2.11 Struktur Temuan <i>Clear cell carcinoma</i> (A) Solid; (B) Tubulokistik; (C) Tubulopapillary; (D) Papillary.	23
Gambar 2.12 Tumor <i>Malignant Brenner</i> Menunjukkan Pertumbuhan Solid dan Cribriform dengan Sel Epitelial Bertipe Transisional (A) Tampilan batas kista disertai infiltrasi kumpulan sel-sel tumor (<i>nest cell</i>) pada stroma ovarium; (B) Epitel atas sel yang berbentuk transisional yang tersusun solid disertai ciri klasik sel kanker. Karakteristik mirip <i>high-grade papillary urothelial carcinoma</i>	25
Gambar 2.13 Skema Patogenesis Kanker Ovarium Dikembangkan dari Teori <i>Two- Pathway</i>	31
Gambar 2.14 Ilustrasi Penegakan Stadium (A) Stadium IA; (B) Stadium IC1; (C) Stadium IC3; (D) Stadium IIA; (E) Stadium IIIA1; (F) Stadium IIIA2; (G) Stadium IIIB-IIIC; (H) Stadium IV.....	33

Gambar 2.15 Persentase Harapan Kelangsungan Hidup 5 Tahun Kanker Ginekologi.	34
Gambar 2.16 Grafik Perkiraan Konsentrasi Hormonal Pada Siklus Menstruasi. .	36
Gambar 2.17 Perubahan Struktural Endometrium dalam Siklus Menstruasi.	37
Gambar 2.18 Kerangka Teori.....	43
Gambar 2.19 Kerangka Konsep	44
Gambar 3.1 Skema Penelitian	51
Gambar 4.1 Skema alur pengambilan dan penyeleksian sampel.....	53

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Keterangan Lulus Kaji Etik Penelitian RSUD Dr. Soedarso Pontianak	81
Lampiran 2. Surat Keterangan Izin Penelitian di Instalasi Rekam Medis RSUD Dr. Soedarso Pontianak.....	82
Lampiran 3. Surat Keterangan Izin Penelitian di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Soedarso Pontianak.....	83
Lampiran 4. Surat Keterangan Selesai Penelitian RSUD Dr. Soedarso Pontianak	84
Lampiran 5. Data Karakteristik Pasien Kanker Ovarium	85
Lampiran 6. Data Status Paritas Pasien Kanker Ovarium.....	90
Lampiran 7. Perbandingan Subtipe Histopatologi, Stadium, dan Outcome Perawatan.....	92
Lampiran 8. Hasil Analisis Statistik.....	93

DAFTAR SINGKATAN

β -HCG	: β - <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>
BRCA	: <i>Breast Cancer Gene</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
FIGO	: <i>Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormone</i>
GLOBOCAN	: <i>Global Burden of Cancer</i>
HPO	: <i>Hypothalamus-Pituitary-Ovarium</i>
ICD-O	: <i>International Classification of Disease for Oncology</i>
INFODATIN	: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
LBP	: <i>Lapang Pandang Besar</i>
LH	: <i>Luteinizing Hormone</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
PET-CT	: <i>Positron Emission Tomography</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RSUD	: <i>Rumah Sakit Umum Daerah</i>
TP53	: <i>Tumor Protein 53</i>
USG	: <i>Ultrasonografi</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan kondisi abnormalitas sel-sel tubuh akibat gangguan pada jalur molekuler dalam mengontrol sel tersebut. Kondisi ini menyebabkan sel mengekspresikan gen secara tidak terkendali yang ditunjukkan dengan perubahan struktur sel, agresivitas dalam proliferasi dan metabolisme, hingga menyebabkan malfungsi organ.¹⁻³ Studi epidemiologi menunjukkan kanker dipicu oleh interaksi multifaktorial, seperti paparan polutan/patogen penyebab mutasi, hereditas, dan gaya hidup.^{2,4,5}

Menurut *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) 2020, dilaporkan bahwa terdapat 19,3 juta kasus baru dengan hampir 10 juta kasus mortalitas kanker.⁶ Pada GLOBOCAN 2008 terdapat 12,7 juta kasus baru dan 7,6 juta kasus mortalitas. Hal ini menunjukkan progresivitas kasus kanker dari tahun ke tahun, terutama pada usia lanjut (>65 tahun).³ Bahkan, saat ini kanker menempati urutan pertama sebagai penyakit yang paling banyak menyebabkan kematian menggantikan stroke dan penyakit jantung.^{3,6} Tingginya kasus mortalitas dipengaruhi keterlambatan perawatan bagi pasien stadium lanjut akibat gagalnya deteksi dini *pre-cancer* dan kanker.⁷ Terlebih lagi bagi pasien usia lanjut dengan kondisi organ yang rentan akibat degenerasi dan komorbid yang dialami.⁸

Kanker ovarium turut menjadi satu di antara kanker ginekologi yang menyumbangkan laporan kasus dan mortalitas tiap tahunnya. Distribusi kanker yang dialami wanita secara global menempatkan kanker ovarium pada urutan ke-8 dengan 3,4% dari 9,2 juta kasus baru dan 4,7% dari 4,4 juta kasus mortalitas. Walau demikian, jika dibandingkan dengan kanker wanita lainnya, angka harapan hidup pasien cenderung lebih rendah. Dilaporkan terdapat 313.959 kasus baru dengan 207.252 kasus mortalitas (66,012%) untuk kanker ovarium. Sebagai perbandingan, kasus kanker *cervix uteri* (56,58%) untuk sistem fisiologis yang sama dan kanker payudara (30,25%) untuk distribusi kasus kanker terbanyak pada wanita, memiliki

harapan hidup yang lebih tinggi.⁶ Menurut *database* lain dilaporkan bahwa kanker ovarium menjadi penyebab kematian ke-5 dengan 14.270 kasus mortalitas dari 275.710 total mortalitas kanker pada wanita.⁹ Distribusi secara nasional yang dilakukan oleh Kementerian Kesehatan RI dengan menghimpun data dari Rumah Sakit Kanker Dharmais mencatat bahwa kanker ovarium memiliki prevalensi tertinggi ke-3 (7,84%) setelah kanker payudara dan serviks pada tahun 2018.¹⁰

Temuan serupa didapatkan melalui data beban kanker regional Kalimantan Barat yang dilaporkan dalam data rawat inap pasien neoplasma tahun 2017 hingga 2020. Data yang dihimpun oleh Dinas Kesehatan Provinsi Kalimantan Barat tersebut memaparkan terdapat 452 total kasus dan 44 total kasus mortalitas. Jika dirincikan, jumlah kasus baru dan mortalitas masing-masing sebesar 121 dan 15 kasus pada tahun 2017, 77 dan 13 kasus pada tahun 2018, 162 dan 13 kasus pada tahun 2019, serta 92 dan 3 kasus pada tahun 2020.¹¹ Penelusuran data yang lebih spesifik pada rumah sakit rujukan nasional onkologi ginekologi cakupan wilayah Kalimantan Barat, RSUD dr. Soedarso Pontianak, terdapat 62 pasien yang dirawat pada instalasi rawat inap pada tahun 2017 hingga 2020.¹²⁻¹⁴

Tingginya insidensi dan mortalitas berkaitan dengan perkembangan kanker melalui determinasi histopatologi dan derajat patologisnya. Tipe histopatologi memiliki karakteristik khas terkait agresivitas, progresivitas, dan ketidakstabilan kromosom terkait mutasi gen.¹⁵ Karakteristik ini juga berasosiasi dengan stadium dari keganasan kanker. Saat ini, klasifikasi histopatologi dikategorikan atas sumber sel/jaringan yang mengalami abnormalitas, seperti epitel permukaan (*epithelial*), *sex-cord stromal*, sel germ, metastasis, dan lain-lain. Berdasarkan klasifikasi tersebut, kanker ovarium tipe epitelial dilaporkan memiliki insidensi terbanyak.¹⁶

Secara fisiologis, reproduksi wanita normalnya mengalami siklus menstruasi dan kehamilan. Siklus menstruasi menandakan masuknya fase pubertas pada wanita, sementara terjadinya kehamilan menunjukkan bahwa organ reproduksi wanita telah mencapai puncak maturasinya. Kedua peristiwa tersebut, secara spesifik, berkaitan dengan fisiologi ovarium. Walaupun demikian, setiap wanita mengalami siklus menstruasi pertama atau menarche dan kehamilan pertama atau primigravida pada usia yang berbeda.¹⁷ Lebih lanjut, berdasarkan studi

dinyatakan bahwa usia menarche (disebut juga menars) dan primigravida berkaitan dengan probabilitas atas risiko terjadinya kanker ovarium.

Berdasarkan penelitian pada Rumah Sakit Umum Daerah Dr. H. Abdul Moeloek pada 2015-2016, dilaporkan usia menarche secara positif meningkatkan risiko kanker ovarium bagi wanita dengan menarche >11 tahun. Bahkan, ditemukan bahwa usia menarche >11 tahun memiliki risiko tinggi menderita kanker ovarium dengan derajat histopatologi yang buruk (89,2%).¹⁸ Terdapat juga penelitian sebelumnya yang menyatakan tidak terdapat hubungan signifikan antara keduanya. Namun, penelitian spesifikasi berdasarkan sub tipe histopatologi *epithelial* oleh Jordan et al. (2005) menunjukkan bahwa tipe *mucinous* lebih berisiko untuk berkembang pada pasien dengan usia menarche ≥ 14 tahun.^{19,20} Pada penelitian meta-analisis lainnya melaporkan hasil yang berseberangan, yakni menarche pada kategori usia tua dapat menurunkan risiko kanker ovarium dengan estimasi sebesar 15%.²⁰

Sementara itu, dalam penelitian *case-control* pada 1984 dengan 272 pasien kanker ovarium bertipe epitelial, didapatkan bahwa primigravida pada usia yang lebih tua (≥ 28 tahun) akan meningkatkan risiko kanker ovarium *epithelial* dibandingkan pada kehamilan usia muda. Beberapa dekade setelahnya, dilaporkan hasil berseberangan bahwa primigravida pada usia yang lebih tua akan mengurangi risiko kejadian kanker ovarium *epithelial*.^{21,22} Penelitian terbaru menyatakan bahwa risiko kanker pada primigravida usia ≥ 35 tahun lebih rendah 47% dibanding primigravida muda sebelum 25 tahun.²³

Berdasarkan paparan tersebut, peneliti memiliki ketertarikan untuk menemukan kemungkinan adanya ‘benang merah’ antara usia menarche dan usia primigravida dengan sub tipe histopatologi dan stadium mengingat pengaruhnya dalam patofisiologi dan kelangsungan hidup pasien kanker ovarium tipe *epithelial*. Sementara itu, untuk memenuhi cakupan populasi penelitian, RSUD dr. Soedarso Pontianak sebagai satu dari empat belas rumah sakit rujukan nasional dan mendapatkan mandat dalam meregistrasi data beban kanker berbasis populasi (terutama cakupan provinsi) melalui Keputusan Menteri Kesehatan, dipilih sebagai lokasi penelitian.^{13,14}

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan usia menarche dan usia primigravida dengan sub tipe histopatologi dan stadium pada pasien kanker ovarium RSUD dr. Soedarso Pontianak?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Mengetahui hubungan antara usia menarche dan usia primigravida dengan sub tipe histopatologi dan stadium pada pasien kanker ovarium tipe epitelial di RSUD dr. Soedarso Pontianak

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui distribusi usia menarche pada pasien kanker ovarium tipe epitelial di RSUD dr. Soedarso Pontianak.
2. Mengetahui distribusi usia primigravida pada pasien kanker ovarium tipe epitelial di RSUD dr. Soedarso Pontianak.
3. Mengetahui distribusi gambaran sub tipe histopatologi dari kanker ovarium tipe epitelial di RSUD dr. Soedarso Pontianak.
4. Mengetahui distribusi stadium pada kanker ovarium tipe epitelial di RSUD dr. Soedarso Pontianak.
5. Menganalisis hubungan antara usia menarche dengan sub tipe histopatologi pada kanker ovarium tipe epitelial di RSUD dr. Soedarso Pontianak.
6. Menganalisis hubungan antara usia menarche dengan stadium pada kanker ovarium tipe epitelial di RSUD dr. Soedarso Pontianak.
7. Menganalisis hubungan antara usia primigravida dengan sub tipe histopatologi pada kanker ovarium tipe epitelial di RSUD dr. Soedarso Pontianak.
8. Menganalisis hubungan antara usia primigravida dengan stadium pada kanker ovarium tipe epitelial di RSUD dr. Soedarso Pontianak.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi peneliti

Penelitian ini akan memberikan manfaat bagi peneliti, di antaranya

1. Menambah pengetahuan dan pengalaman peneliti yang berkaitan dengan pengaplikasian ilmu riset dalam bidang kesehatan, terutama yang berkaitan dengan judul penelitian ini.
2. Sebagai sarana dalam menerapkan ilmu kesehatan yang telah diperoleh selama mengenyam pendidikan sarjana atau strata 1.
3. Berperan dalam memenuhi tanggung jawab mahasiswa dan institusi dalam menjalankan tri dharma perguruan tinggi.

1.4.2 Manfaat bagi ilmu medis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi ilmu medis atau kesehatan dalam

1. Memperbarui dan memperluas cakupan literatur epidemiologi terkait faktor risiko yang berasosiasi dengan kanker ovarium, terutama yang berkaitan dengan variabel dalam judul penelitian ini.
2. Mempertimbangkan faktor usia menarche dan usia primigravida sebagai *warning sign* dalam upaya pemeriksaan dini atau *screening test* kanker ovarium sehingga temuan kanker dapat segera terdeteksi tanpa keterlambatan perawatan dengan harapan dapat meningkatkan angka harapan kelangsungan hidup pasien, jika penelitian ini menunjukkan hubungan yang signifikan.

1.4.3 Manfaat bagi institusi dan pendidikan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi institusi dan pendidikan terkait

1. Menambah daftar perpustakaan penelitian institusi dalam bidang kesehatan, terutama yang berkaitan dengan judul penelitian ini.
2. Menambah pengetahuan dan sumber referensi dalam bidang kesehatan dengan harapan dapat menginspirasi dan membantu atas temuan-temuan pada masa yang akan datang, terutama yang berkaitan dengan judul penelitian ini.

1.5 Keaslian Penelitian

Demi memperbarui dan menambah ilmu pengetahuan, penelitian terkait hubungan usia menarche dan usia primigravida dengan sub tipe histopatologi dan stadium kanker ovarium tipe epitelial akan dilakukan pada pasien yang terdaftar di RSUD dr. Soedarso Pontianak karena sebelumnya belum pernah dilakukan. Berikut merupakan penelitian terdahulu yang memiliki keterkaitan dengan penelitian ini.

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian

No.	Peneliti	Judul Penelitian	Karakteristik Penelitian	Perbedaan
1.	Rian Parsaoran Andreas Simamora, Rizki Hanriko, dan Ratna Dewi Puspita Sari	Hubungan Usia, Jumlah Paritas, dan Usia Menarche Terhadap Derajat Histopatologi Kanker Ovarium di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung Tahun 2015-2016 ¹⁸	Variabel independen: Usia, jumlah paritas, dan usia menarche Variabel dependen: Derajat histopatologi Metode : Analitik observatif pendekatan <i>cross sectional</i> Sampel: Pasien kanker ovarium RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung 2015-2016	Variabel independen: Usia primigravida Variabel dependen: Sub tipe histopatologi kanker ovarium <i>epithelial</i> Stadium kanker ovarium <i>epithelial</i> Sampel: Pasien kanker ovarium RSUD dr. Soedarso 2020-2021
2.	Susan J. Jordan, Penelope M. Webb, dan Ade`le C. Green	Height, Age At Menarche, and Risk of Epithelial Ovarian Cancer ¹⁹	Variabel independen: Tinggi dan usia menarche Variabel dependen: Risiko kanker ovarium tipe <i>epithelial</i> Metode : Studi <i>case control</i> Sampel: Pasien kanker ovarium yang baru didiagnosis kanker ovarium <i>epithelial</i>	Variabel independen: Usia primigravida Variabel dependen: Sub tipe histopatologi kanker ovarium <i>epithelial</i> Stadium kanker ovarium <i>epithelial</i> Metode: Analitik observatif pendekatan <i>cross sectional</i> Sampel:

No.	Peneliti	Judul Penelitian	Karakteristik Penelitian	Perbedaan
3.	David C. Whiteman, Victor Siskind, David M. Purdie, dan Ade`le C. Green	Timing of Pregnancy and The Risk of Epithelial Ovarian Cancer ²¹	Variabel independen: Usia kehamilan pertama, kehamilan terakhir, jumlah paritas, rentang antarkehamilan pertama dan terakhir, dan rentang waktu kehamilan terakhir Variabel dependen: Risiko kanker ovarium <i>epithelial</i> Metode: <i>Case control</i> Sampel: Pasien kanker ovarium <i>epithelial</i> pada 3 negara bagian Australia	Pasien kanker ovarium RSUD dr. Soedarso 2020-2021 Variabel independen: Usia menarche Variabel dependen: Subtipe histopatologi kanker ovarium <i>epithelial</i> Stadium kanker ovarium <i>epithelial</i> Metode: Analitik observatif pendekatan <i>cross sectional</i> Sampel: Pasien kanker ovarium RSUD dr. Soedarso 2020-2021