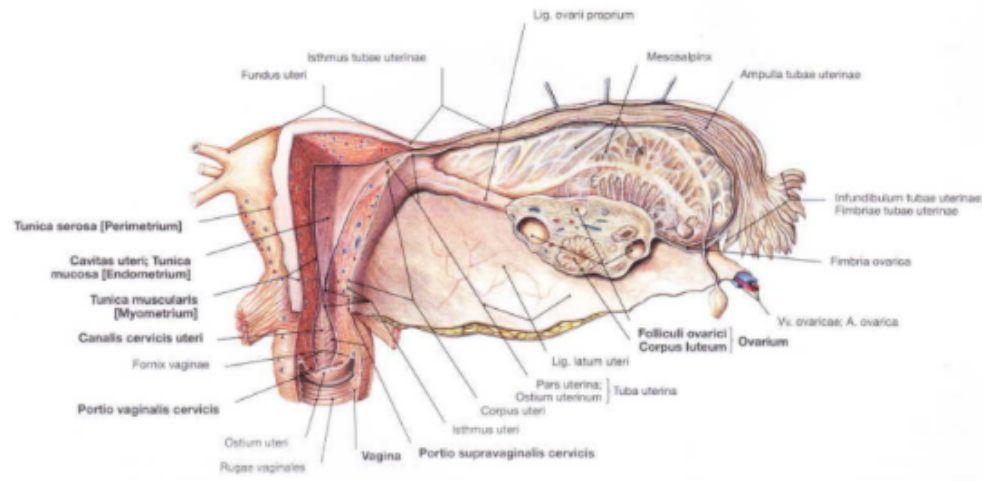


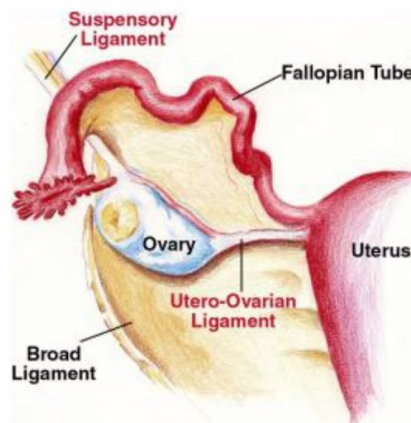
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Anatomi Fisiologi Ovarium



*Gambar II.1 Ovarium*



*Gambar II.2 Ovarium*

Ovarium adalah sepasang gonad (kelenjar reproduksi) yang keduanya berukuran seperti buah anggur, terletak di samping uterus yang difiksasi oleh beberapa ligamentum (*Special Section: Ovarian Cancer*, 2022). Ovarium berukuran 3 x 1,5 x 1 cm dan berbentuk oval, di vaskularisasi oleh Arteri ovarica (cabang dari Aorta

abdominalis) dan Arteri uterina (Paulsen & Waschke, 2015). Ovarium merupakan tempat produksi dan pematangan dari sel telur (ovum) yang pada saat usia reproduksi akan di ovulasi menuju tuba uterina (Drake et al., 2019). Pada saat usia premenopause berfungsi sebagai penghasil utama hormon estrogen dan progesterone yang berfungsi untuk menjaga kesehatan sistem reproduksi (Evi Rinata et al., 2020).

## **2.2 Kanker Ovarium**

### **2.2.1 Definisi Kanker Ovarium**

Kanker Ovarium adalah suatu keganasan primer yang terjadi pada organ ovarium yang merupakan penyebab kematian tertinggi dari kanker alat genital perempuan dikarenakan sulitnya untuk mendiagnosis di awal (Gea et al., 2016).

Kanker ovarium sendiri terbagi dalam dua jenis yaitu kanker jinak bersifat kistik dan kanker ganas (yang paling sering dialami wanita), kanker ovarium tidak pandang usia tidak hanya mengenai pada usia tertentu tetapi dapat mengenai semua wanita dari segala usia, mulai usia muda hingga lanjut usia (20-80 tahun), 80% kanker muncul pada usia di atas 40 tahun, dan bila muncul sesudah menopause maka hampir 30% adalah ganas (Prawirohardjo, 2014)

Mayoritas kanker ovarium ialah jenis sel epitelial yang berasal dari epitel ovarium tepatnya jenis karsinoma ovarium serosa (Gaona-Luviano et al., 2020). Kelompok lainnya yaitu non epithelial, jenis non

epithelial tumor sex-cord stromal biasanya lebih mudah terdiagnosis dini ( $\pm 90\%$  dapat didiagnosis pada stadium awal) (Gea et al., 2016).

### **2.2.2 Patofisiologi Kanker Ovarium**

Teori "*Incessant ovulation*" yaitu ovulasi yang terjadi dalam waktu yang lama dan berulang mengakibatkan trauma pada epitel permukaan setiap kali ovulasi sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya kesalahan dalam perbaikan DNA dimana meningkatkan potensi sel ovarium mengalami perubahan kearah keganasan (Irawan et al., 2019). Kanker menyebar perkontinuitatum organ di sekitarnya. Sel-sel kanker menyebar mengikuti aliran cairan peritoneum dan terimplantasi ke organ dalam rongga peritoneum (Prawirohardjo, 2014).

### **2.2.3 Etiologi & Faktor Risiko Kanker Ovarium**

#### **A. Etiologi**

Hingga saat ini belum diketahui secara pasti penyebab/etiologi kanker ovarium tetapi dicurigai ada faktor-faktor yang berpengaruh dibagi menjadi 4 faktor besar yaitu genetik, hormon, diet tidak sehat dan lingkungan (Tri Wulandari & Nuraeni, 2019).

#### **B. Faktor Risiko**

##### **a. Genetik**

Risiko terkena kanker ovarium meningkat 4 kali lipat lebih berpotensi pada wanita yang memiliki kerabat dengan riwayat kanker payudara, 40% kasus kanker ovarium dengan riwayat

keluarga terjadi karena adanya dugaan mutasi gen BRCA 1 dan BRCA 2 ( Special Section: Ovarian Cancer, 2022).

b. Hormon

Hormon adalah senyawa kimia yang dihasilkan oleh kelenjar endokrin dan diekskresikan sebagai pengatur fungsi tubuh seperti pertumbuhan, metabolisme, reproduksi. Hormon yang berfungsi sebagai hormon reproduksi di produksi di ovarium yaitu hormon estrogen dan progesterone. Estrogen sendiri terdiri dari 3 senyawa penting yaitu estron, estriol, dan estradiol, kadarnya sendiri berfungsi pada waktu yang berbeda-beda. Estradiol ditemukan paling tinggi saat usia reproduksi, estriol diproduksi saat masa kehamilan dan estron sangat khas pada premenopause. Estrogen sendiri merupakan hormon reproduksi yang semakin bertambahnya usia akan berkurang produksinya bersamaan dengan sel telur yang semakin menipis sedangkan manfaat dari estrogen sendiri yaitu menjaga kesehatan jantung, tulang dan psikis. Pada wanita menopause sering diberikan terapi sulih hormon, terapi hormon saat menopause memiliki manfaat yang baik untuk perempuan untuk menjaga kepadatan tulang, jantung, kulit. Terapi sulih hormon memiliki 2 jenis yang dibedakan dari jenis kandungannya (Catur & Wulandari, n.d.). Terapi sulih homon dengan (kandungan 2 hormon yaitu estrogen dengan progesteron dan hanya dengan estrogen saja), penggunaan terapi pengganti hormon yang (kandungan estrogen)

memiliki *prokontra* berdasarkan studi *Benefits and harms associated with hormon replacement therapy: clinical decision analysis*“ menyatakan selain memiliki dampak yang baik bagi wanita premenopause tetapi dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker ovarium. Memiliki risiko 20% lebih tinggi terkena kanker ovarium (*Special Section: Ovarian Cancer*, 2022). Makin meningkat siklus haid berovulasi berhubungan dengan meningkatnya risiko timbul kanker ovarium (pertumbuhan aktif permukaan ovarium setelah ovulasi). Riwayat multiparitas, penggunaan pil kb, dan riwayat pemberian asi menurunkan risiko terkena kanker ovarium. Terapi hormon selain terapi sulih ialah penggunaan hormon pada kontrasepsi hormonal yang digunakan oleh pasangan di usia reproduktif untuk menata kehamilan dan kelahiran.

Paparan hormon estrogen yang terlalu lama dan terlalu dini juga tidak baik bagi tubuh manusia, usia *menarche* yang terlalu dini dibawah usia 12 tahun (paparan estrogen terlalu dini), usia menopause diatas 50 tahun (paparan estrogen terlalu lama) dan tidak adanya paritas berdampak langsung dengan mekanisme ovulasi yang terus berlangsung secara menerus.

c. Diet

Menurut Bae dkk, dapat terjadi peningkatan risiko 10% terjadi kanker ovarium terhadap wanita obesitas, dimana ini sejalan dengan peningkatan lemak pada tubuh yang menciptakan lingkungan yang tepat untuk perkembangan tumor dan meningkatkan adhesi sel tumor, serta jaringan lemak yang tersedia akan menjadi tempat pembentukan estrogen di dalam tubuh. Diet tinggi lemak akan menyediakan media untuk sintesis estrogen yang berlebih, diet tinggi protein hewani juga menandung xenoestrogen yang bersifat karsiogenik (Dunneram et al., 2019)

Wanita dengan BMI diatas 30 memiliki kecenderungan risiko lebih tinggi terkena kanker ovarium, peningkatan BMI juga berkaitan dengan tingginya konsumsi makanan yang berlemak. Beberapa penelitian menunjukkan penurunan tingkat kanker ovarium pada wanita yang makan diet tinggi sayuran atau diet rendah lemak. (American cancer society, 2018)

d. Lingkungan

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa konsumsi alkohol mungkin tidak terkait langsung dengan kanker endometrium, serviks dan ovarium, berbeda dengan kanker leher dan kepala yang ada kaitanya langsung dengan konsumsi alkohol. Sehingga tidak ada

kaitan secara langsung kanker ovarium dengan faktor merokok, minum kopi, dan alkohol tetapi dapat berkaitan dengan faktor dietnya.

#### **2.2.4 Gejala Kanker Ovarium**

Gejala awal yang mungkin timbul seperti kembung, nyeri panggul hingga abdomen, kesulitan makan karena terasa kenyang, sering buang air kecil (terjadi gejala beberapa minggu) (Harsono et al., 2020). Sumber jurnal lain mengatakan gejala yang paling sering timbul berupa kelelahan, rasa nyeri bahkan kurangnya nafsu makan dan minum akibat rasa nyeri (Made Ririn et al., 2018). Dari gejala yang dirasakan dapat meningkatkan kecemasan pada pasien sehingga dapat menurunkan tingkat keberhasilan pengobatan dan berdampak pada penurunan kualitas hidup penderita kanker ovarium.

#### **2.2.5 Tatalaksana Kanker Ovarium**

Penanganan yang diberikan berupa operasi untuk menentukan stadium kanker ovarium (pemeriksaan sitologi dan apendektomi), kemoterapi dilakukan sebelum operasi untuk mengecilkan ukuran massa tumor dan jika setelah operasi berfungsi untuk membunuh sel kanker yang tersisa, dapat dilakukan radioterapi (dr. Risna Pasaribu, 2022)

Hasil pengobatan dengan terapi kombinasi kemoterapi dan pembedahan telah menunjukkan peningkatan yang nyata pada stadium lanjut, tetapi

kematian masih dapat muncul akibat metastasis, resistensi obat selama atau setelah perawatan.

Pembedahan dengan biopsi potong beku (*Frozen Section*) merupakan prosedur paling tepat untuk mengetahui gambaran dan perluasan tumor untuk menentukan penanganan selanjutnya, dan sebelum melakukan tindakan dapat dilakukan pemeriksaan USG (*Ultra Sono Graphy*) dan CT scan (*Computerised axial Tonography scanning*) terlebih dahulu (Prawirohardjo, 2014).

Penggunaan kemoterapi kanker terbatas karena toksisitas seluler non-spesifik atau terkait dosis dan resistensi multiobat. Pilihan pengobatan yang terbatas, kurangnya strategi penapisan yang efektif, kekambuhan yang tinggi, dan kelangsungan hidup yang buruk secara keseluruhan menekankan perlunya peningkatan strategi terapi untuk menangani kanker ovarium. (Harsono et al., 2020).

#### **2.2.6 Pencegahan Kanker Ovarium**

##### **a. Konseling Genetik**

Wajib dilakukan kepada wanita yang memiliki riwayat keluarga memiliki riwayat kanker payudara dan kanker ovarium, dimana ditemukan pada faktor risikonya terdapat dugaan mutasi gen.



b. Deteksi gejala awal

Gejala dari kanker ovarium sendiri sangat simptomatik tidak khas seperti kanker lainnya, sehingga perlu dicurigai jika gejala tersebut telah berlangsung selama beberapa minggu dan semakin meningkat intensitas nya. Karena gejala yang muncul terkadang dianggap biasa atau tidak disadari karena kurangnya pengetahuan tentang gejala, pengobatan dan akibat dari kanker ovarium sehingga perlu dilakukan penyuluhan bagi masyarakat tentang kanker ovarium agar meminimalisir keterlambatan diagnosis.

c. Test screening

Penanda tumor HE4 atau CA 125 dan algoritma RMI (*Risk of Malignancy Index*) atau ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*) / RMI (*Risk of Malignancy Index*). Uji serum CA125 memiliki sensitivitas rendah pada stadium awal dan nilainya dapat meningkat pada kondisi menstruasi atau endometriosis. Tingkat HE4 diekspresikan berlebih pada tumor ovarium. Kombinasi Ca 125 dan HE4 dapat menjadi pilihan (Harsono et al., 2020).

Kriteria	Keterangan
<b>Status Menopause (A)</b>	
Premenopause	1
Menopause	3
<b>Fitur USG (B)</b>	
Multilokular	
Area padat	Tidak ada fitur = 0
Bilateral	1 fitur = 1
Asites	> 1 fitur = 3
Metastasis	
<b>Serum CA 125 (C)</b>	Sesuai nilai
<b>RMI</b>	$A \times B \times C$

**Keterangan :**

- RMI >200 = dicurigai kanker ovarium.
- Jika terdapat ahli USG, maka skor IOTA dapat menjadi pilihan.

*Gambar II.3 Tabel Skor RMI*

Ditemukan teknologi skrining kanker ovarium secara komprehensif, yaitu dengan pemanfaatan teknologi AI (*Artificial Intelligence*). Teknologi ini diharapkan menjadi solusi terbaik karena data yang diperoleh dari AI adalah data populasi yang menggambarkan gejala atau tanda kanker ovarium secara umum.

### 2.3 Hubungan Faktor Hormonal dengan Kejadian Kanker Ovarium

Faktor risiko kanker ovarium yang tidak dapat dikendalikan meliputi faktor genetik, faktor seks/reproduksi, faktor usia, dan hormon (Tri Wulandari & Nuraeni, 2019). Faktor hormonal terdiri dari usia saat *menarche*, usia menopause, jumlah kelahiran, dan pemakaian kontrasepsi hormonal.

#### a. *Menarche*

*Menarche* merupakan tanda awal mengalami keluarnya darah pertama kali dari vagina sewaktu sehat dan diduga itu adalah sel telur yang luruh ketika tidak dibuahi. Rentang rata-rata usia awal

terjadi menstruasi pertama pada perempuan berkisar di usia 12-15 tahun.

Beberapa literatur laporan penelitian memaparkan *menarche* dini memiliki faktor risiko yang lebih besar terjadinya kanker pada wanita. Dimana didapatkan laporan penelitian di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung dari 93 pasien kanker ovarium, 54% nya mengalami *menarche* dini pada usia <12 tahun (Tri Wulandari & Nuraeni, 2019). Hasil penelitian di RSAM pada tahun 2015 menyebutkan bahwa pasien yang mengalami *menarche* dini 3,6 kali lebih berisiko dari *menarche* normal (Ari et al., 2016).

Usia *menarche* dikaitkan dengan terjadinya kanker ovarium adalah hubungan lama terpaparnya hormon estrogen pada pasien, dimana hormon estrogen berupa estron, estriol, estradiol diketahui merupakan senyawa karsinogenik (Sihotang, 2021).

#### b. Usia menopause

Usia menopause adalah pendarahan fisiologis terakhir dalam kehidupan seorang wanita yang menandai berakhirnya kemampuannya untuk bereproduksi (Ariyanti & Apriliana, 2016), sebagian wanita mulai mengalami masa menopause di usia 50 tahun keatas (Irsyad, 2018).

Usia *menarche* juga mempengaruhi usia menopause. Beberapa ahli yang melakukan penelitian menemukan adanya hubungan antara usia pertama kali menstruasi dengan usia seorang wanita memasuki menopause. Kesimpulan dari penelitian

mengungkapkan, bahwa semakin seorang muda mengalami haid pertama kalinya, semakin tua ia memasuki usia menopause (Mail & Yuliani, 2021).

Didapatkan dari literatur hasil penelitian yang dilakukan, responden yang sudah menopause mempunyai risiko 4.6 kali untuk kejadian kanker ovarium (Ari et al., 2016). Dalam penelitian lainnya Moore mengatakan bahwa dari 179 pasien yang menderita tumor ganas ditemukan 13.1% penderita belum menopause dan 27.7% penderita yang sudah menopause hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ruth mengatakan bahwa penderita kanker ovarium seringkali terjadi pada usia 50 dan usia 70 adalah usia penderita yang paling banyak menderita kanker ovarium.

#### c. Paritas

Paritas adalah banyaknya jumlah kelahiran, dimana usia janin 24 minggu atau lebih, dan tidak tergantung anak akan lahir hidup atau lahir mati (Wulandari & Laksono, 2021).

Paritas memiliki risiko lebih rendah terkena kanker ovarium dibandingkan mereka yang nulipara, risiko berkurangnya sekitar 40% untuk kelahiran pertama, dan untuk kehamilan selanjutnya semakin meningkatkan efek protektif terhadap kanker ovarium (*Special Section: Ovarian Cancer*, 2022). Kanker ovarium dikaitkan dengan paritas yang rendah. Karena paritas berbanding terbalik dengan risiko kanker ovarium, memiliki setidaknya satu anak

bersifat protektif dengan bertambahnya tiap anak poin protektifnya 0,3 hingga 0,4. Busmar memaparkan penelitian membuktikan bahwa wanita dengan paritas yang tinggi memiliki risiko terjadinya kanker ovarium lebih rendah 0,7 daripada nulipara. Penelitian lainnya yang dilakukan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar didapatkan penderita kanker ovarium paling sering ditemukan pada wanita nulipara. Penelitian yang dilakukan Hafiz et al di Nitsar hospital Multan Pakistan mengemukakan bahwa kanker ovarium terjadi pada 56% pasien dengan paritas 0 (nullipara) dan 13% pasien dengan paritas 1-5 (multipara). Sung et al mengatakan risiko kanker ovarium menurun saat sudah melahirkan anak kedua.

Hubungan antara kanker ovarium dengan paritas adalah ketika wanita hamil akan terjadi fase istirahat dari ovulasi dimana proses ovulasi membuat suatu lonjakan estrogen yang merupakan karsinogenik dan terjadi peradangan untuk fase menstruasinya. Paritas berkaitan dengan fase laktasi yang akan terjadi peningkatan hormon prolaktin yang akan menghambat mekanisme kerja hormon gonadotropin sehingga akan menghambat masa ovulasi.

#### d. Kontrasepsi Hormonal

Kontrasepsi adalah suatu bentuk pencegahan terjadinya hasil dari pembuahan. Kontrasepsi sering digunakan oleh pasangan yang masih aktif melakukan hubungan seksual dan masih berada dalam masa usia subur (Anggraini, 2021). Kontrasepsi sendiri sangatlah

beragam bentuknya dapat berupa alat maupun obat-obatan, salah satu model yang sering dipakai adalah kontrasepsi hormonal. Kontrasepsi hormonal proses pembentukannya menggunakan hormon estrogen maupun progesteron atau kombinasi keduanya (Sriwahyuni et al., 2016.). Jenis kontrasepsi hormonal yang digunakan berupa pil, suntik, ataupun *intra uterine device* saat ini paling banyak digunakan di masyarakat kontrasepsi hormonal yang terbuat dari hormon progesteron, hormon progesteron memiliki efek inhibisi proliferasi sel epitel yang diduga dapat mencegah terjadinya kanker ovarium.

Kontrasepsi hormonal yang hanya mengandung estrogen sangat jarang digunakan karena estrogen sendiri diduga merupakan zat karsinogenik (Sihotang, 2021). Estrogen sendiri juga berpengaruh terhadap percepatan proliferasi sel epitel hingga terjadi perubahan yang bersifat maligna yang diduga memicu terjadinya kanker ovarium.

Penelitian yang dilakukan di RSUP Sanglah didapatkan 17,8% pasien kanker ovarium yang menggunakan kontrasepsi hormonal. Sedangkan penelitian Pratiwi memaparkan ibu yang tidak memakai kontrasepsi hormonal kombinasi progesteron memiliki faktor 17 kali lebih berisiko terkena kanker ovarium. Hal ini berhubungan dengan riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal kombinasi

merupakan suatu upaya protektif terhadap kanker ovarium dengan cara menghambat proses ovulasi yang semula berulang.

Penggunaan kontrasepsi hormonal estrogen memiliki faktor risiko 4,3 kali lebih berisiko terkena kanker ovarium daripada pasien yang menggunakan kontrasepsi hormonal kombinasi progesteron berdasarkan penelitian yang dilakukan di RSAM.