

BAB II

LANDASAN TEORI

A. Anatomi dan Histologi Ovarium

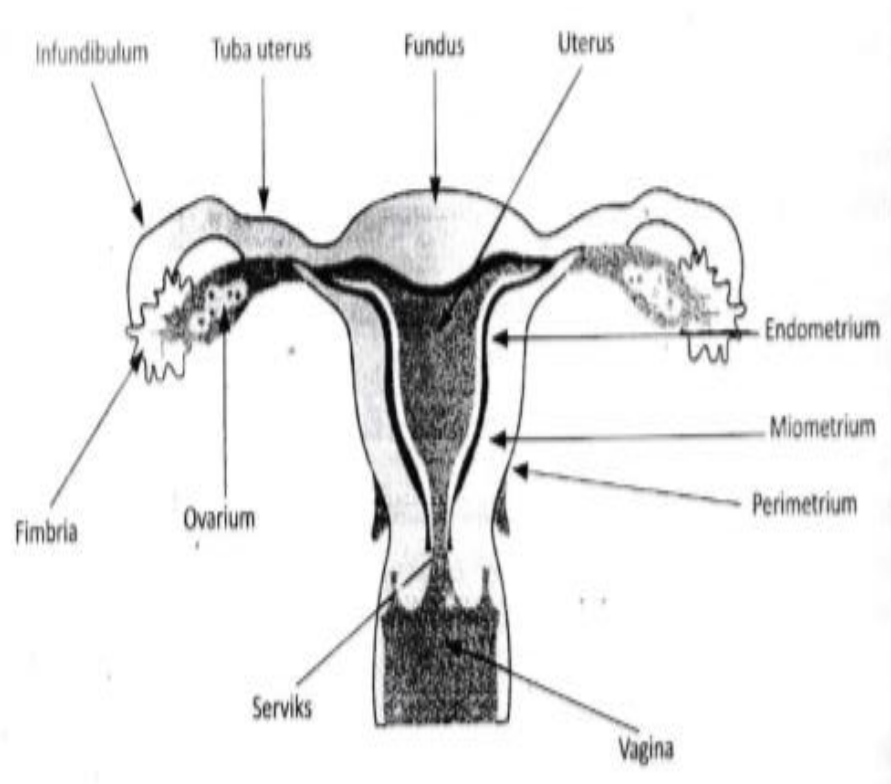
Menurut Pudiastuti (2010) ovarium terdiri dari dua indung telur, masing-masing di kiri dan kanan rahim, dilapisi *mesovarium* dan tergantung di belakang *lig latum*. Bentuknya seperti buah almond, sebesar ibu jari tangan berukuran 2,5-5 cm x 1,5-2 cm x 0,6-1 cm.

Menurut strukturnya indung telur terdiri dari :

1. Korteks atau kulit yang terdiri dari *tunica albuginea* yaitu epitel berbentuk kubik
2. Jaringan ikat di sela-sela jaringan lain.
3. *Stroma*, *folikel primordial*, dan *folikel de graaf*.
4. Sel-sel warthard, medulla atau inti vaskulosa terdiri dari
 - a. Stroma berisi pembuluh darah
 - b. Serabut saraf
 - c. Beberapa otot polos

Ovarium mengandung korpus luteum yang besar dari folikel yang mengalami ovulasi dan korpus albicans dari korpus luteum yang mengalami degenerasi. Folikel ovarium dalam berbagai tahap perkembangan (primordial, primer, sekunder dan matur) juga dapat mengalami suatu proses degenerasi yang disebut atresia, dan sel degenerasi atretik kemudian ditelan oleh makrofag. Atresia folikel terjadi sebelum lahir dan berlanjut selama masa reproduksi (Eroschenko, 2010).

Saat bayi perempuan lahir, setiap ovarium akan berisi kira-kira 200.000-400.000 folikel semuanya adalah telur yang akan ia miliki, folikel adalah kulit pada setiap telur. Saat anak perempuan menginjak pubertas, jumlah folikel akan berkurang perlahan-lahan, misalnya saat pubertas jumlahnya antara 100.000 dan 200.000, maka saat wanita bertambah usia jumlah folikel terus turun (Bariid, 2015).



Gambar 2.1 Anatomi Ovarium (Bariid et al., 2015)

B. Definisi Kanker Ovarium

Kanker indung telur (kanker ovarium) adalah tumor ganas pada ovarium wanita berusia 50-70 tahun yang menyebar secara langsung ke daerah di sekitarnya dan melalui sistem getah bening bisa menyebar ke bagian lain pada panggul dan perut (Pudiastuti, 2010).

Kanker ovarium merupakan kanker yang terjadi di ovarium, dimana ovarium berfungsi untuk menghasilkan hormon yang berpengaruh pada sistem reproduksi. Hormon-hormon ini meliputi estrogen, progesteron, dan androgen yang bertanggung jawab untuk perkembangan seksual termasuk siklus menstruasi, pelepasan sel telur (oosit) yang dapat dibuahi untuk kehamilan (Salani, 2011).

C. Etiologi Kanker Ovarium

Menurut Salani (2011) ada beberapa karakteristik yang dapat menyebabkan seorang wanita menderita kanker ovarium. Risiko ini dibagi menjadi dua kategori utama yaitu:

1. Ovulasi terus menerus, yang menyebabkan seorang wanita melepaskan telur dari ovariumnya setiap bulan tanpa henti. Teori dibalik konsep ini adalah bahwa ovarium harus memperbaiki dirinya setiap kali telur dilepaskan. Semakin sering perbaikan terjadi, semakin besar kemungkinan terjadinya mutasi genetik, mutasi genetik ini kemudian membentuk kanker ovarium. Termasuk dalam kategori ini adalah menstruasi usia dini, menopause pada usia lanjut, dan sedikit atau tidak adanya kehamilan.
2. Kecenderungan genetik atau riwayat keluarga, kecenderungan genetik adalah warisan mutasi pada gen yang menghasilkan DNA abnormal dan dengan demikian maka fungsi sel juga abnormal. Ada dua jenis mutasi genetik yang mengakibatkan kanker. Pertama adalah hilangnya gen yang mencegah sel-sel kanker tumbuh, gen ini disebut sebagai gen penekan tumor, contoh dari gen ini adalah BRCA1 dan BRCA2. Kedua adalah

pembentukan gen yang justru merangsang pembentukan sel kanker. Meskipun genetika memainkan peran penting dalam kanker ovarium, tetapi hanya sekitar 10% dari kasus yang ada. Risiko lainnya termasuk bertambahnya usia, faktor demografi, dan status sosial ekonomi tinggi.

D. Faktor Risiko Kanker Ovarium

1. Usia

Kanker ovarium pada umumnya ditemukan pada usia di atas 40 tahun. Angka kejadian akan meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Angka kejadian kanker ovarium pada perempuan di atas 40 tahun sekitar 60% penderita, sedangkan pada perempuan usia lebih muda sekitar 40% (Ariani, 2015).

Usia diatas 40 tahun adalah usia yang sudah melakukan hubungan seksual sehingga organ reproduksinya sudah menghasilkan telur atau ovum yang kelak akan bertemu sperma akan terjadi pembuahan (kehamilan). Oleh karena itu, usia ini rentan mengalami kanker ovarium dalam masa reproduksi (Yanti, 2018).

2. Riwayat Keluarga

Riwayat keluarga merupakan faktor penting dalam mengidentifikasi apakah seorang perempuan memiliki risiko terkena kanker ovarium. Kanker ovarium epitelial 5-10% adalah pola hereditier. Risiko seorang perempuan untuk mengidap kanker ovarium adalah sebesar 1,6% . Risiko pada penderita yang memiliki satu saudara perempuan menderita kanker ovarium sebesar 5% dan akan meningkat

menjadi 7% bila memiliki dua saudara yang menderita kanker ovarium (Ariani, 2015)

Antara 5%-10% kanker ovarium bersifat hereditas. Kelompok kanker ovarium ini termasuk dalam sindroma *Hereditary breast and ovarian cancer* (HBOC) dan disebabkan oleh terjadinya mutasi di gen BRCA1 dan BRCA2 (Busmar, 2008).

3. Jumlah Paritas

Menurut Ariani (2015) paritas adalah kelahiran hidup yang dipunyai oleh seorang perempuan. Nullipara yaitu perempuan yang belum pernah melahirkan sama sekali.

Saat terjadi ovulasi akan terjadi kerusakan pada epitel ovarium. Untuk proses perbaikan kerusakan ini diperlukan waktu tertentu. Apabila kerusakan epitel ini terjadi berkali-kali terutama jika sebelum penyembuhan sempurna, atau dengan kata lain masa istirahat sel tidak adekuat, maka perbaikan tersebut akan mengalami gangguan sehingga dapat terjadi transformasi menjadi sel-sel neoplastik. Hal ini dapat menjelaskan bahwa wanita yang memiliki paritas ≥ 2 kali akan menurunkan risiko terkena kanker ovarium (Fachlevy, 2011).

4. Usia *Menarche*

Menarche adalah haid yang pertama kali terjadi. Setelah masa reproduksi (masa subur) wanita akan mengalami masa *klimakterium* yang terjadi secara berangsur-angsur dimana menstruasi akan menjadi tidak

teratur lalu akhirnya akan berhenti sama sekali sesuai usianya (Pudiastuti, 2010).

Menarche dini (sebelum usia 12 tahun), memiliki anak setelah usia 30 tahun, dan menopause yang terlambat dapat juga meningkatkan resiko untuk berkembangnya kanker ovarium. Pada kanker ovarium terdapat hubungan jumlah siklus menstruasi yang dialami seorang perempuan sepanjang hidupnya, di mana semakin banyak jumlah siklus menstruasi yang dilewatinya maka akan semakin tinggi pula risiko perempuan terkena kanker ovarium (Ariani, 2015).

5. Menopause terlambat

Menopause berhubungan dengan usia *menarche*. Semakin dini *menarche* terjadi, makin lambat menopause timbul. Begitu juga sebaliknya, makin lambat *menarche* terjadi makin cepat menopause timbul. Pada saat ini umumnya nampak bahwa terjadi usia *menarche* yang cepat dan menopause makin lambat terjadi, sehingga masa reproduksi menjadi lebih panjang. Menopause penuh terjadi pada rata-rata usia 51 tahun (Wiknjosastro, 2008 ; Tagliaferri, 2006).

Makin meningkatnya siklus haid berovulasi ada hubungan dengan meningkatnya risiko timbulnya kanker ovarium. Hal ini dikaitkan dengan pertumbuhan aktif permukaan ovarium setelah ovulasi (Anwar, 2014).

6. Penggunaan hormon menopausal

Estrogen akan memicu pematangan folikel dan ovum. Estrogen dapat menstimulasi pertumbuhan dan memelihara fungsi genital pada

wanita. Disamping itu estrogen memegang peranan dalam mengatur sekresi hormon gonadotropin oleh hipofisi untuk proses terjadinya ovulasi. Pemberian estrogen pada dosis tertentu meningkatkan pengeluaran LH, yang kemudian diikuti dengan terjadinya ovulasi serta pembentukan korpus luteum (Wiknjosastro, 2008).

Pemakaian terapi hormon pengganti pada masa menopause (*Menopausal Hormone Therapy =MHT*) dengan estrogen saja selama 10 tahun meningkatkan risiko relatif 2,2. Sementara itu, jika masa pemakaian MHT selama 20 tahun atau lebih, risiko relatif meningkat menjadi 3,2 (Ariani, 2015).

E. Patologi Kanker Ovarium

Letak terjadinya tumor yang tersembunyi dalam rongga perut dan sangat berbahaya dapat berkembang menjadi besar tanpa disadari oleh penderita. Pertumbuhan tumor primer diikuti oleh infiltrasi ke jaringan sekitar yang menyebabkan berbagai keluhan samar-samar seperti perasaan sebah, cepat kenyang, sering kembung, dan nafsu makan menurun. Keinginan yang cenderung untuk melakukan implantasi di rongga perut merupakan ciri khas suatu tumor ganas ovarium yang menghasilkan ascites. Tumor ganas ovarium memiliki histogenesis dan klasifikasi yang beraneka ragam oleh karena itu sering menjadi perdebatan (Wiknjosastro, 2008).

F. Gejala Klinis Kanker Ovarium

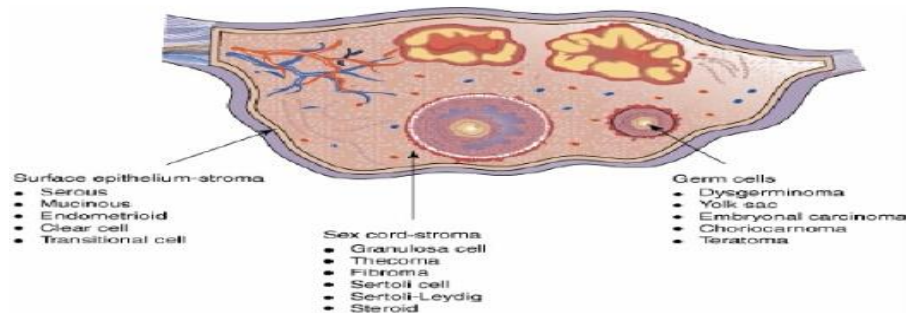
Menurut El-Manan (2011) terkadang kanker ovarium melepaskan hormon yang menyebabkan pertumbuhan berlebih pada lapisan rahim, pembesaran

payudara, dan peningkatan pertumbuhan rambut. Sementara itu gejala lainnya yang mungkin terjadi adalah sebagai berikut:

1. Panggul terasa berat
2. Pendarahan pada vagina
3. Siklus menstruasi abnormal
4. Gejala saluran pencernaan (perut kembung, nafsu makan berkurang, mual, muntah, serta tidak mampu mencerna makanan dalam jumlah seperti biasanya).
5. Sering buang air kecil.

Menurut Ariani (2015) keluhan utama yang dirasakan penderita kanker ovarium adalah sakit dibagian abdominal (perut bawah) yang disertai dengan rasa kembung, sulit buang air besar, sering buang air kecil dan sakit kepala. Kanker dalam stadium lanjut gejalanya akan bertambah seperti rasa tidak nyaman di bagian perut bawah saat menstruasi (akibat darah haid yang keluar terlalu deras atau gumpalan darah haid), rasa kejang di perut, perdarahan lewat vagina yang tidak normal, serta nyeri diseputar kaki. Pada kanker jenis stromal akan mengalami perdarahan padahal sudah menopause, terlalu cepat mendapat menstruasi, payudara cepat membesar pada remaja, menstruasi terhenti dan adanya pertumbuhan rambut di muka dan tubuh.

G. Klasifikasi Gambaran Makroskopis dan Mikroskopis Histopatologi Kanker Ovarium



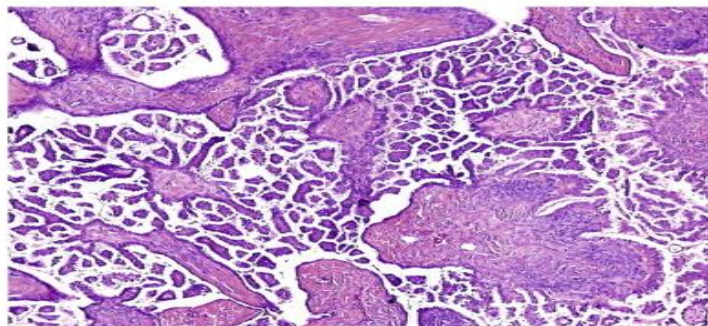
Gambar 2.2 Histogenesis Kanker Ovarium (Chandrasoma, 2005).

Klasifikasi Makroskopis dan Mikroskopis Gambaran Histopatologi kanker ovarium berdasarkan tipe sel menurut WHO tahun (2014) :

1. *Ephitelial ovarian tumours*

a. *Serous tumours*

- 1) *Benign (Cystadenoma)*
- 2) *Borderline tumours (Serous Borderline Tumours)*
- 3) *Malignant (Serous Adenocarcinoma)*



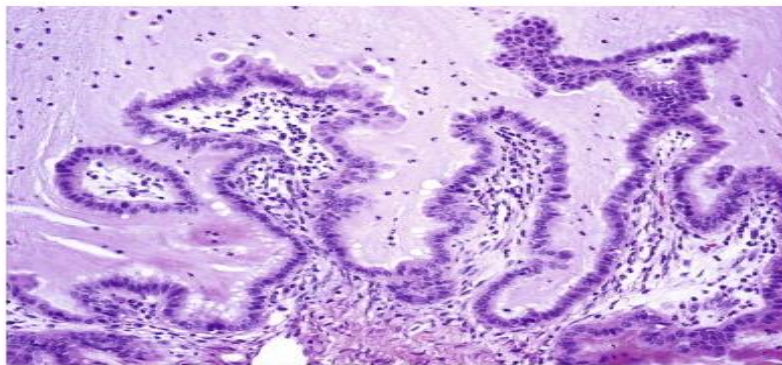
Gambar 2.3 Tunor Serosa. Tumor serosa ovarium dengan pola pertumbuhan mikropapiler (Rosai and Ackerman's *Surgical Pathology*, 2011).



Gambar 2.4 *Serous cystadenocarcinoma* dalam bentuk makroskopis (*Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 2011*).

b. Mucinous Tumours

- 1) *Benign (cystadenoma)*
- 2) *Borderline tumours (endometrioid borderline tumor)*
- 3) *Malignant (mucinous adenocarcinoma)*



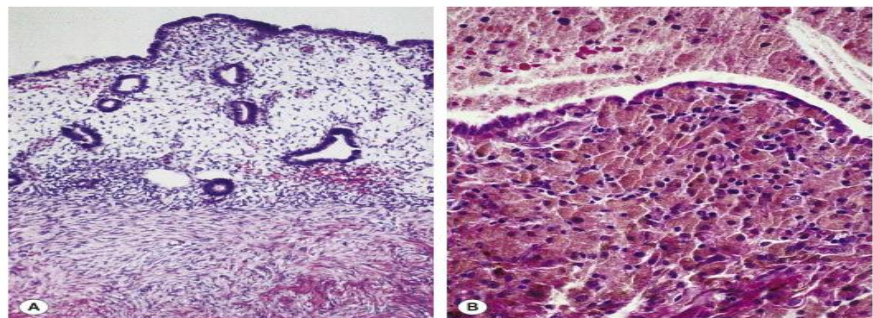
Gambar 2.5 Mucinous kistadenoma, lapisan kistadenoma lendir menyerupai epitel endoserviks (*Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 2011*).



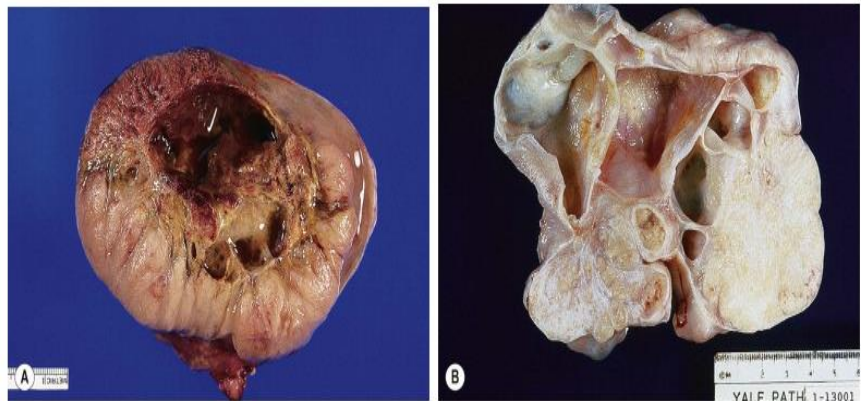
Gambar 2.6 *Mucinous Cystadenocarcinoma* Penampilan Makroskopis dari sistadenokarsinoma lendir (*Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 2011*).

c. *Endometroid Tumours*

- 1) *Benign (cystadenoma)*
- 2) *Borderline tumours (endometroid borderline tumor)*
- 3) *Malignant (endometroid adenocarcinoma)*



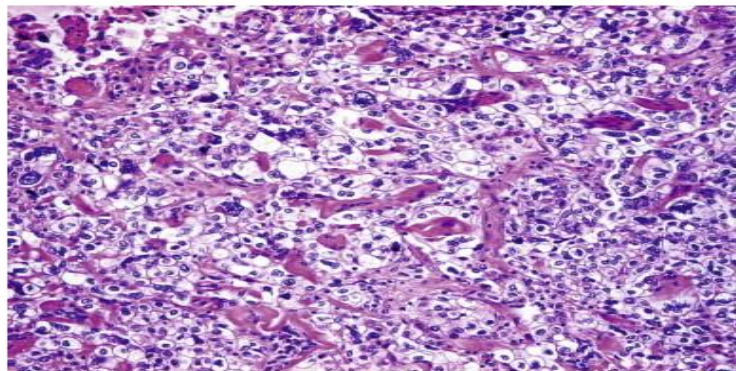
Gambar 2.7 Kanker ovarium endometrioid. **A.** Di daerah ini jaringan endometrium masih normal, baik dari segi kelenjar maupun stroma. **B.** Penampilan yang lebih umum akibat perdarahan berulang dan akumulasi *hemosiderin-laden macrophages*. (*Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 2011*).



Gambar 2.8 Kanker ovarium endometrioid. A dan B merupakan penampilan Makroskopis karsinoma endometrioid ovarium (*Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 2011*).

d. *Clear Cell Tumours*

- 1) *Benign Borderline Tumours*
- 2) *Clear Cell Borderline Tumours*
- 3) *Malignant (clear cell adenocarcinoma)*



Gambar 2.9 Karsinoma *Clear Cell* Mikroskopis (*Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 2011*).



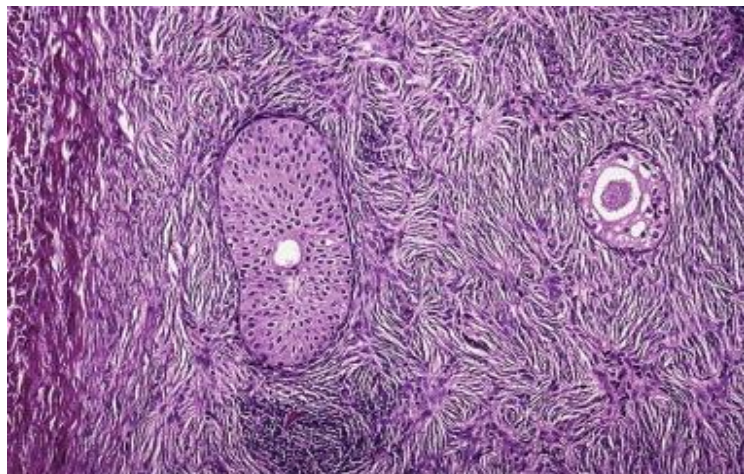
Gambar 2.10 Karsinoma *Clear Cell* Makroskopis (*Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 2011*).

e. *Brenner Tumours*

1) *Brenner Tumour*

2) *Borderline Brenner Tumour*

3) *Malignant Brenner Tumour*



Gambar 2.11 Tumor ovarium Brenner menunjukkan sel epitel padat dan kistik dalam jaringan fibrosa (*Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 2011*).



Gambar 2.12 Brenner Tumor dilihat secara makroskopis

2. *Germ Cell Ovarium Tumors*

- a. *Teratoma*
- b. *Monodermal*
- c. *Dysgerminoma*
- d. *Yolk sac tumor (endodermal sinus tumor)*
- e. *Mixed germ cell tumors*

3. *Sex Cord-Stromal Ovarium Tumors*

- a. *Granulosa tumor*
 - 1) *Fibromas*
 - 2) *Fibrothecomas*
 - 3) *Thecomas*
- b. *Sertoli cell tumors*
 - 1) *Cell Leydig tumor*
- 2. *Sex cord tumor with annular tubules*
- 3. *Gyandroblastoma*

4. *Steroid (lipid) cell tumors*

4. Campuran sel germinal dan stroma (gonadoblastoma)
5. Neoplasma metastatik.

H. Stadium dan Tingkat Diferensiasi Kanker Ovarium

Berikut merupakan stadium kanker ovarium berdasarkan *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) 2014.

1. Stadium I : Tumor terbatas pada ovarium

- a. IA : Tumor terbatas pada 1 ovarium, kapsul utuh, tidak ada pertumbuhan di permukaan luar, *negative washing*
- b. IB : Pertumbuhan terbatas pada kedua ovarium, kapsul intak, tidak ada tumor di permukaan luar
- c. IC : Tumor terbatas pada 1 atau 2 ovarium
- d. IC1 : *Surgical spill*
- e. IC2 : Kapsul pecah sebelum pembedahan atau tumor pada permukaan ovarium IC3 Asites berisi sel ganas atau bilasan peritoneum positif (*peritoneal washing*)

2. Stadium II : Pertumbuhan pada satu atau kedua ovarium dengan perluasan ke panggul (di bawah pelvic brim) atau kanker peritoneal primer

- a. IIA Perluasan dan/atau metastasis ke uterus dan/atau tuba falopi
- b. IIB Perluasan ke jaringan pelvis intraperitoneal

3. Stadium III : Tumor mengenai satu atau kedua ovarium dengan implan di peritoneum di luar pelvis dan/atau kgb (kelenjar getah bening) retroperitoneal atau inguinal positif
 - a. IIIA Kgb retroperitoneal positif dan/atau metastasis mikroskopik melewati pelvis
 - b. IIIA1 : Hanya kgb retroperitoneal yang positif
 - c. IIIA1(I) : Metastasis ≤ 10 mm
 - d. IIIA1(I) : Metastasis > 10 mm
 - e. IIIA2 Mikroskopik, ekstrapelvis (di atas brim) peritoneal \pm kgb retroperitoneal positif.
 - f. IIIB Makroskopik, ekstrapelvis, metastasis peritoneal ≤ 2 cm \pm kgb retroperitoneal positif, perluasan sampai ke kapsul hepar/spleen.
 - g. IIIC Makroskopik, ekstrapelvis, metastasis peritoneal > 2 cm \pm kgb retroperitoneal positif, perluasan sampai ke kapsul hepar/spleen.
4. Stadium IV : Metastasis jauh tidak termasuk metastasis peritoneal
 - a. IVA Efusi pleura dengan hasil sitologi positif
 - b. IVB Metastasis parenkim hepar dan atau spleen, metastasis ke organ ekstra-abdominal (termasuk kgb inguinal dan kgb diluar kavitas abdominal)

Menurut Salani (2011) tingkat diferensiasi sel kanker berkaitan dengan tingkat pertumbuhan sel atau agresivitas tumor, grade dan stadium menjelaskan

dua komponen yang berbeda. Istilah diferensiasi baik berarti sel kanker menyerupai sel-sel normal ovarium. Diferensiasi kadang disebut sebagai grade tumor. Grade tersebut dapat digambarkan sebagai berikut :

1. Grade 1 adalah diferensiasi baik : Sel ini cenderung mengalami pertumbuhan yang lambat.
2. Grade 2 adalah diferensiasi sedang : Pertumbuhan sel ini diantara tumor diferensiasi baik dan tumor diferensiasi buruk.
3. Grade 3 adalah diferensiasi buruk : Sel ini mengalami pertumbuhan yang cepat.

I. Diagnosis Kanker Ovarium

Menurut El-Manan (2011) diagnosis pada stadium dini sulit diketahui secara pasti. Sebab, kanker menimbulkan gejala setelah mencapai stadium lanjut. Gejalanya pun menyerupai beberapa penyakit lainnya. Pada pemeriksaan fisik, lingkaran perut bertambah dan ditemukan ascites (penimbunan cairan didalam rongga abdomen). Pada pemeriksaan panggul diketahui massa ovarium atau massa perut. Pemeriksaan yang biasa dilakukan adalah sebagai berikut :

1. Pemeriksaan darah dan kimia darah secara lengkap
2. CA125
3. Serum HCG
4. Alfa fetoprotein
5. Analisis air kemih
6. Pemeriksaan saluran pencernaan

7. *Laparotomy*

8. USG

9. CT scan atau MRI perut

J. Penatalaksanaan Kanker Ovarium

Seperti halnya dengan sebagian besar jenis kanker, pengobatan mungkin melibatkan beberapa tahap dan tergantung pada seberapa jauh tumor itu telah berkembang dan apakah kanker telah menyebar ke organ lain. Yang mendukung pengobatan adalah operasi dan kemoterapi. Setelah pengobatan, lakukan pemeriksaan teratur untuk memastikan bahwa kanker tidak kembali (Jarvis, 2011).

1. Operasi atau Pembedahan

Jika kanker belum menyebar keluar ovarium, maka hanya dilakukan pengangkatan ovarium dan tuba falopii (saluran indung telur) yang mungkin terkena kanker. Apabila kanker telah menyebar ke luar ovarium, maka dilakukan pengangkatan kedua ovarium dan rahim, serta kelenjar getah bening dan struktur disekitarnya (El Manan, 2011).

Pilihan bedah total histerektomi adalah pembedahan untuk mengangkat rahim dan leher rahim. Hal ini diperlukan pada perawatan kanker dan endometriosis. Terkadang tuba fallopi dan ovarium juga diangkat. Pengangkatan kedua ovarium menyebabkan menopause dini. Namun sama seperti operasi lain ada risiko akibat penggunaan anestesi. Selain itu perdarahan, infeksi perdarahan pascaoperasi,

pembentukan thrombosis, atau kerusakan tak sengaja pada kandung kemih atau usus merupakan komplikasi langka lain (Jarvis, 2011).

2. Radioterapi

Radioterapi dapat digunakan untuk mengobati kanker ovarium tertentu atau dalam situasi spesifik. Jika kanker berulang setelah menjalani operasi dan kemoterapi, mungkin akan dianjurkan untuk menjalani kemoterapi atau pembedahan lebih lanjut. Beberapa uji klinis sedang berlangsung untuk mencoba dan menemukan berbagai terapi dan kombinasi kemoterapi untuk meningkatkan tingkat keberhasilan perawatan (Jarvis, 2011).

3. Kemoterapi

Khemoterapi mendapat tempat yang diakui dalam penanganan tumor ganas ovarium. Sejumlah obat sitostatika telah digunakan, termasuk *agens alkylating* (seperti *cyclophosphamide*, *chlorambucil*), anti metabolit (seperti *MTX/ methotrexate* dan *5 Fluorouracil/ 5 FU*) antibiotika (seperti *Adriamisin*) dan agens lain (seperti *Cis-Platinum*) berbagai kombinasi dari agens telah digunakan yang ternyata dapat menunjukan potensi yang berarti (Wiknjosastro, 2008).

4. Terapi Hormon yang Menghambat Pertumbuhan

Sel kanker dapat memperbanyak diri tanpa batas, mencari cara untuk mengganggu proses sel memperbanyak diri dapat membantu mencegah pertumbuhan kanker ovarium dan menghindari kerusakan jaringan normal. Salah satu metode pendekatan saat ini adalah

menghambat pembentukan pembuluh darah baru pada sel-sel kanker.

Ini akan mencegah sel-sel kanker mendapatkan nutrisi dari aliran darah dan menyebabkan kematian sel (Salani, 2011).

K. Pencegahan Kanker Ovarium

1. Pemakaian Kontrasepsi Hormonal dan Pemberian ASI

Mencegah ovulasi terus menerus seperti pemberian ASI dan penggunaan pil KB jika digunakan selama lima tahun, yang akan menurunkan risiko kanker ovarium sebesar 50% (Salani, 2011).

2. Olah Raga

Olah raga ringan hingga sedang namun dilakukan rutin (minimal 3 kali dalam seminggu dengan waktu olah raga minimal 15 menit), dapat meningkatkan kekebalan tubuh, memperbanyak antioksidan dan mengurangi risiko kegemukan (Ariani, 2015).

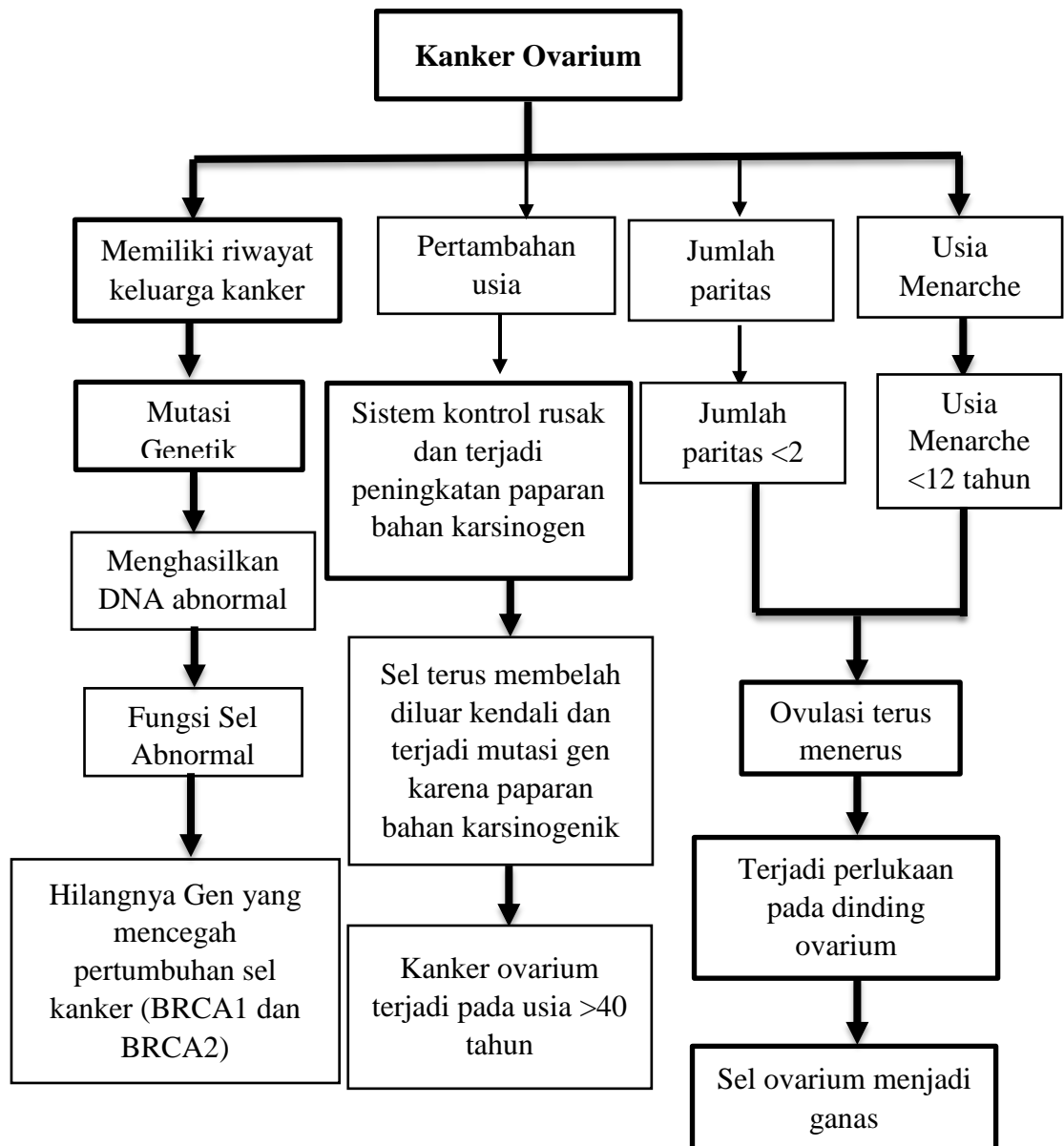
3. Diet

Mengonsumsi makanan tinggi serat, rendah lemak, kaya akan vitamin dan mineral \ (Salani, 2011).

4. Menghindari kebiasaan buruk

Hindari merokok, asap rokok dan mengurangi konsumsi alkohol, jika tetap minum cobalah untuk membatasi diri sendiri dengan segelas minuman per hari (Salani, 2011).

L. Kerangka Pikir Penelitian



Gambar 2.14 Kerangka Konsep Penelitian