

**DISTRIBUSI KEPADATAN MAKROFAG PADA
KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI
KARSINOMA OVARIUM**

(Di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang)

Skripsi

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar

Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:
Syakina
04011281621142

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA
2019**

HALAMAN PENGESAHAN

**Distribusi Kepadatan Makrofag pada Karakteristik
Klinikopatologi Karsinoma Ovarium**

Oleh:

Syakina

04011281621142

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

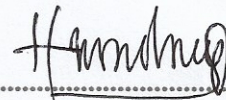
Palembang, 09 Januari 2020

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I

dr. Heni Maulani, Sp.PA(K)

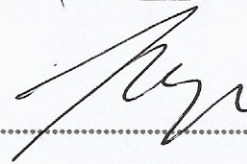
NIP. 197003172009122001



Pembimbing II

dr. Yan Effendi DAHK

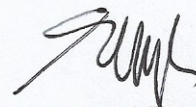
NIP. 194901111976031001



Penguji I

dr. Citra Dewi, Sp.PA

NIP. 198012052010122001



Penguji II

Sri Nita, S.Si., M.Si

NIP. 197007161994122001



Ketua Program Studi

Pendidikan Dokter



dr. Susilawati, M.Kes

NIP. 197802272010122001

Mengetahui,

Wakil Dekan 1



Dr.dr. Radiyati Umi Partan, Sp.PD-KR, M.Kes

NIP. 197207172008012007

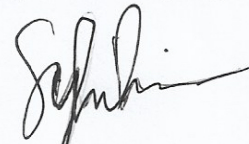
PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Penelitian ini telah dilaksanakan sesuai prosedur yang ditetapkan.
2. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, ~~magister, dan/atau~~ dokter), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
3. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
4. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik ataupun sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

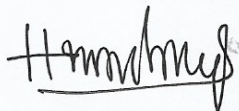
Palembang, Desember 2019
Yang membuat pernyataan,



Syakina
04011281621142

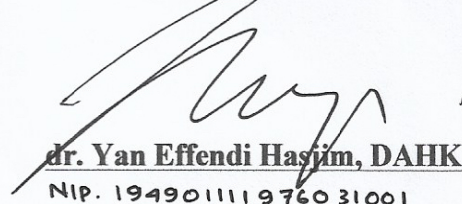
Mengetahui,

Pembimbing 1



dr. Heni Maulani SpPA(K)
NIP. 195909141986012001

Pembimbing 2



dr. Yan Effendi Hasjim, DAHK
NIP. 194901111976031001

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai civitas akademik Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Syakina
NIM : 04011281621142
Fakultas : Kedokteran
Program studi : Pendidikan Dokter
Jenis karya : Skripsi

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

DISTRIBUSI KEPADATAN MAKROFAG PADA KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI KARSINOMA OVARIUM

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Dibuat di : Palembang
Pada tanggal : 10 Januari 2020
Yang menyatakan



(Syakina)
NIM. 04011281621142

ABSTRAK

DISTRIBUSI KEPADATAN MAKROFAG PADA KARAKTERISTIK KLINIKOPATOLOGI KARSINOMA OVARIUM

(Penelitian pada Pasien Karsinoma Ovarium RSUP Dr. Mohammad Hoesin
Palembang Periode 1 Juni 2016-1 Juni 2018)

(Syakina, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, 2019, 53 halaman)

Pendahuluan. Karsinoma ovarium merupakan tumor ganas/kanker yang berasal dari epitel, menurut laporan *International Agency for Research on Cancer* karsinoma termasuk kanker ke-8 yang sering terjadi pada wanita. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui distribusi kepadatan makrofag dan karakteristik klinikopatologi karsinoma ovarium di RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang.

Metode. Sebanyak 35 preparat Hematoksin-Eosin (HE) diamati menggunakan mikroskop cahaya binokuler. Dicari lima area tumor yang menunjukkan kepadatan makrofag tertinggi digunakan untuk menghitung jumlah infiltrasi makrofag dan nilai median digunakan sebagai titik *cut-off* sebesar (2) untuk mengkategorikan makrofag menjadi kepadatan tinggi dan kepadatan rendah. Data dianalisis menggunakan uji *Analisis univariat deskriptif*.

Hasil. Dari 35 subjek penelitian, kepadatan makrofag tingkat tinggi paling banyak ditemukan yaitu 74,3% mayoritas pasien berusia menars lebih dari 10 tahun (91.4%), memiliki indeks massa tubuh (IMT) normal (80%), dan memiliki tipe histopatologi paling banyak *high-grade serous carcinoma* (37.1%). Analisis univariat antar variabel menunjukkan bahwa kepadatan makrofag tingkat tinggi banyak terdistribusi pada usia menars diatas 10 tahun (68.6%), distribusi pada indeks massa tubuh normal (65.7%), dan tipe histopatologi *high-grade serous carcinoma* (28.6%).

Kesimpulan. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa distribusi kepadatan makrofag pada karakteristik klinikopatologi karsinoma ovarium tergolong tinggi di RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang.

Kata kunci: Karsinoma Ovarium, Kepadatan Makrofag, Usia Menars, Indeks Massa Tubuh, Tipe Histopatologi.

ABSTRACT

DISTRIBUTION OF MACROPHAGE DENSITY IN THE CLINICOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF OVARIAN CARCINOMA

*(Research on Patients with Ovarian Carcinoma in RSUP Dr. Mohammad Hoesin
Palembang during the Period June 1st 2016-June 1th 2018)
(Syakina, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, 2019, 53 Page)*

Introduction. Ovarian carcinoma is a malignant tumor / cancer originating from the epithelium, according to a report by the International Agency for Research on Cancer carcinoma including the 8th cancer that often occurs in women. This study aims to determine the distribution of macrophage density and the clinicopathological characteristics of ovarian carcinoma in RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang.

Methods. A total of 35 hematoxylin-eosin (HE) preparations were observed using a binocular light microscope. Five tumor areas were searched that showed the highest macrophage density used to calculate the amount of macrophage infiltration and the median value was used as a cut-off point of (2) to categorize macrophages into high densities and low densities. Data were analyzed using univariate descriptive analysis test.

Results. Of the 35 study subjects, the highest density of macrophages was found, which was 74.3%, the majority of patients aged menars more than 10 years (91.4%), had a normal body mass index (BMI) (80%), and had the highest histopathological type. -grade serous carcinoma (37.1%). Univariate analysis between variables showed that high macrophage density was mostly distributed at menars above 10 years (68.6%), distribution on normal body mass index (65.7%), and histopathological type of high-grade serous carcinoma (28.6%).

Conclusion. The results of this study indicate that the distribution of macrophage density on the characteristics of ovarian carcinoma clinicopathology is relatively high in RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang.

Keywords: *Ovarian Carcinoma, Macrophage Density, Age of Menarche, Body Mass Index, Histopathology Types*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis haturkan kehadiran Allah SWT yang telah menganugerahkan rahmat serta inayah-Nya, yang karena-Nya, penulis diberikan kekuatan dan kesabaran untuk menyelesaikan laporan akhir skripsi dengan judul **“Distribusi Kepadatan Makrofag pada Karakteristik Klinikopatologi Karsinoma Ovarium”**. Laporan akhir skripsi ini diajukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S. Ked) pada Program Studi Pendidikan Dokter Umum Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Terima kasih saya ucapkan kepada dosen pembimbing saya, dr. Heni Maulani, Sp.PA(K) dan dr. Yan Effendi, DAHK, yang senantiasa memberikan masukan, kritik, serta dukungan dalam proses penulisan skripsi. Terima kasih juga saya ucapkan kepada dosen penguji saya, dr. Citra Dewi, Sp.PA dan ibu Sri Nita, S.Si., M.Si, atas bimbingan, kritik, dan saran dalam menyelesaikan skripsi.

Terima kasih banyak kepada Papa Jon Usman dan Mama Herlina, kedua orang tua tercinta yang telah memberikan dukungan, doa, serta motivasi untuk menyelesaikan skripsi ini dengan baik dan tepat waktu. Terima kasih juga kepada Joe Satria, teman hidup saya yang telah membantu, berkorban dan mendukung selama proses pengerjaan skripsi ini. Tidak lupa juga saya ucapkan terima kasih kepada teman dan sahabat saya atas pengalaman suka maupun duka selama perkuliahan hingga pada tahap penyusunan skripsi.

Dalam penyusunan laporan akhir skripsi ini tentunya penulis menyadari masih banyak kekurangan, baik aspek kualitas maupun aspek kuantitas dari materi penelitian yang disajikan. Akhir kata, semoga hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat baik bagi penulis maupun bagi kita semua.

Palembang, 10 Januari 2020



Syakina

04011281621142

DAFTAR SINGKATAN

CA 125	: <i>Cancer antigen 125</i>
CIC	: <i>Cortical inclusion cysts</i>
CSF-1	: <i>Colony-stimulating factor-1</i>
CT-Scan	: <i>Computed Tomography Scanning</i>
EOC	: <i>Epithelial ovarian cancer</i>
EMAPII	: <i>Endothelial monocyte-activating polypeptide II</i>
HGSC	: <i>High-grade serous carcinoma</i>
IMT	: Indeks massa tubuh
LPS	: Lipopolisakarida
MCP-1	: <i>Monosit chemoattractant protein-1</i>
MIF	: <i>Macrophage migration inhibitory factor</i>
MMP	: <i>Matriks metaloproteinase</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
PGE2	: Prostaglandin E2
TAM	: <i>Tumor-associated macrophages</i>
TGF-beta	: <i>Transforming growth factor-beta</i>
TME	: <i>Tumor microenvironment</i>
USG	: <i>Ultrasonografi</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR SINGKATAN	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	2
1.3. Hipotesis.....	2
1.4. Tujuan Penelitian	2
1.4.1. Tujuan Umum.....	2
1.4.2. Tujuan Khusus.....	2
1.5. Manfaat Penelitian	3
1.5.1. Manfaat Teoritis	3
1.5.2. Manfaat Praktis.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Anatomi Ovarium.....	4
2.2. Histologi Ovarium.....	5
2.3. Fisiologi Ovarium	6
2.4. Karsinoma Ovarium	6
2.4.1. Definisi	6
2.4.2. Epidemiologi	6
2.4.3. Etiologi dan Faktor Risiko	7
2.4.4. Patogenesis	9
2.4.5. Gejala dan Tanda.....	9
2.4.6. Diagnosis	10

	2.4.7. Penatalaksanaan.....	11
2.5.	Karakteristik Klinikopatologi Karsinoma Ovarium.....	11
	2.5.1. Stadium Klinis.....	11
	2.5.2. Derajat Histopatologi.....	12
	2.5.3. Tipe Histopatologi.....	13
2.6.	Makrofag.....	18
2.7.	Kerangka Teori.....	28
BAB III	METODE PENELITIAN	
3.1.	Jenis Penelitian.....	29
3.2.	Waktu dan Tempat Penelitian.....	29
3.3.	Populasi dan Sampel.....	29
	3.3.1 Populasi.....	29
	3.3.2 Sampel.....	29
	3.3.3 Cara Pengambilan Sampel.....	30
	3.3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	30
3.4.	Variabel Penelitian.....	31
	3.4.1 Variabel Tergantung.....	31
	3.4.2 Variabel Bebas.....	31
3.5.	Definisi Operasional.....	31
3.6.	Cara Kerja/Cara Pengumpulan Data dan Alur Penelitian.....	33
	3.6.1 Cara Kerja/Cara Pengumpulan Data.....	33
	3.6.2 Kerangka Operasional.....	34
3.7.	Cara Pengolahan dan Analisis Data.....	35
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1.	Deskripsi Pelaksanaan.....	36
4.2.	Analisis Univariat.....	36
	4.2.1 Distribusi Kepadatan Makrofag pada Karsinoma Ovarium..	36
	4.2.2 Distribusi Usia Menars pada Karsinoma Ovarium.....	37
	4.2.3 Distribusi Indeks Massa Tubuh pada Karsinoma Ovarium ..	37
	4.2.4 Distribusi Tipe Histopatologi pada Karsinoma Ovarium.....	38
4.3.	Distribusi Antar Variabel.....	38
	4.3.1 Distribusi Kepadatan Makrofag pada Usia Menars.....	38
	4.3.2 Distribusi Kepadatan Makrofag Pada Indeks Massa Tubuh..	40
	4.3.3 Distribusi Kepadatan Makrofag Pada Tipe Histopatologi	40

4.4.	Pembahasan Analisis Univariat.....	40
4.4.1	Distribusi Usia Menars pada Karsinoma Ovarium	40
4.4.2	Distribusi Indeks Massa Tubuh Karsinoma Ovarium	41
4.4.3	Distribusi Tipe Histopatologi Karsinoma Ovarium	42
4.5.	Distribusi Antar Variabel	43
4.5.1	Distribusi Kepadatan Makrofag pada Usia Menars.....	43
4.5.2	Distribusi Kepadatan Makrofag pada Indeks Massa Tubuh.....	43
4.5.3	Distribusi Kepadatan Makrofag Pada Tipe Histopatologi.....	44
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1	Kesimpulan	46
5.2	Saran.....	47
	DAFTAR PUSTAKA.....	48
	LAMPIRAN	54
	ARTIKEL.....	62
	BIODATA.....	70

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Stadium Klinis Kanker Ovarium	12
2. Klasifikasi Tipe 1 dan Tipe 2 Karsinoma Ovarium.....	13
3. Klasifikasi Tipe Karsinoma Ovarium berdasarkan <i>World Health Organization</i>	14
4. Batas IMT Orang Indonesia menurut DEPKES	32
5. Distribusi Kepadatan Makrofag pada Karsinoma Ovarium	36
6. Distribusi Usia Menars pada Karsinoma Ovarium.....	37
7. Distribusi Indeks Massa Tubuh pada Karsinoma Ovarium.....	37
8. Distribusi Tipe Histopatologi pada Karsinoma Ovarium.....	38
9. Distribusi Kepadatan Makrofag pada Usia Menars.....	38
10. Distribusi Kepadatan Makrofag pada Indeks Massa Tubuh	39
11. Distribusi Kepadatan Makrofag pada Tipe Histopatologi.....	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Anatomi ovarium	5
2. Gambaran mikroskopis histologis ovarium	5
3. Gambaran mikroskopis <i>High-grade serous carcinoma</i>	15
4. Gambaran mikroskopis <i>Low-grade serous carcinoma</i>	15
5. Gambaran mikroskopis <i>Mucinous carcinoma</i>	16
6. Gambaran mikroskopis <i>Endometrioid carcinoma</i>	17
7. Gambaran mikroskopis <i>Clear cell carcinoma</i>	18
8. Gambaran mikroskopis makrofag dalam jaringan ikat	20
9. Gambaran mikroskopis morfologi makrofag	20
10. Ontogeni dan polarisasi makrofag	23
11. Proporsi indeks massa tubuh pada penderita karsinoma ovarium	41

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Data Hasil Penelitian.....	54
2. Hasil Pengolahan Data SPSS.....	55
3. Sertifikat Etik	57
4. Surat Izin Penelitian	58
5. Surat Selesai Penelitian	59
6. Lembar Konsultasi	60
7. Lembar Konsultasi Persetujuan Sidang	61

BAB I

PENDAHULUAN

5.3 Latar Belakang

Karsinoma ovarium merupakan tumor ganas/kanker yang berasal dari epitel, menurut laporan *International Agency for Research on Cancer* karsinoma termasuk kanker ke-8 yang sering terjadi pada wanita. Perkiraan global sebanyak 225.000 kasus kanker ovarium terdeteksi setiap tahun, dan di setiap tahun ada 140.000 orang meninggal akibat penyakit ini (Ferlay *et al.*, 2008). Angka kematian kanker ini, cukup tinggi dikarenakan penderita awalnya tidak merasakan gejala dan akan menyebabkan keluhan jika sudah adanya penyebaran, sehingga 60-70% pasien kanker ovarium datang pada stadium lanjut (Rock&Jhon, 2008).

Di Indonesia, karsinoma ovarium berada diposisi pertama pada kanker yang menyerang sistem reproduksi wanita. Pada tahun 2011, Insiden karsinoma ovarium di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang menempati posisi ke-3 setelah karsinoma payudara dan leher rahim.

Karsinoma ovarium adalah kanker yang disebabkan oleh perubahan genetik BRCA1 dan BRCA2 pada epitelial ovarium. Gambaran klinikopatologi kanker ovarium bervariasi di antara pasien dan memiliki peran masing-masing. Gambaran klinikopatologi tersebut meliputi usia menars, indeks massa tubuh (IMT), dan tipe histopatologi (Rahmatya dkk, 2015).

Strategi baru-baru ini difokuskan pada faktor intrinsik sel tumor, dan bergeser mengarah ke *tumor-associated microenvironment* (TME). *Tumor-associated microenvironment* (TME) adalah lingkungan seluler yang dinamis dalam suatu matriks ekstraseluler yang mengelilingi tumor dan mengandung kelompok sel heterogen, termasuk makrofag, limfosit, sel mesenkim, fibroblas, pembuluh darah, perisit, dan adiposit (William dkk, 2015).

Masuknya makrofag ke dalam stroma tumor berkorelasi terhadap prognosis yang buruk. Penelitian yang dilakukan Lan dkk, mengenai *tumor-associated macrophages* (TAM) sebagai penanda prognostik membuktikan bahwa, infiltrasi makrofag ke dalam stroma tumor memiliki peran dalam pertumbuhan tumor,

angiogenesis (tumbuhnya pembuluh darah baru), *lymphangiogenesis*, dan metastasis ke jaringan lain.

Penelitian ini dilakukan untuk melihat distribusi kepadatan makrofag dan karakteristik klinikopatologi ovarium. Dengan melihat distribusi dari kepadatan makrofag, bisa mengetahui peran infiltrasi makrofag didalam tumor yang nantinya dapat menentukan prognosis.

5.4 Rumusan Masalah

Bagaimana distribusi kepadatan makrofag pada karakteristik klinikopatologi karsinoma ovarium di RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang?

5.5 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Tujuan penelitian ini untuk melihat distribusi kepadatan makrofag pada karakteristik klinikopatologi karsinoma ovarium di RSUP Dr. Moh. Hoesin Palembang.

1.4.2 Tujuan Khusus

Secara khusus penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengetahui distribusi kepadatan makrofag pada karsinoma ovarium.
2. Mengetahui karakteristik klinikopatologi karsinoma ovarium meliputi usia menars, indeks massa tubuh dan tipe histopatologi.
3. Mengetahui distribusi kepadatan makrofag terhadap usia menars, indeks massa tubuh dan tipe histopatologi karsinoma ovarium.

5.6 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

1. Hasil penelitian dapat berguna sebagai sumber referensi di kedokteran.
2. Hasil penelitian ini bisa digunakan sebagai informasi mengenai kepadatan makrofag pada penelitian yang serupa maupun dengan imunohistokimia.

1.5.2 Manfaat Praktis

Hasil yang diperoleh, diharapkan dapat memberikan pengetahuan mengenai distribusi kepadatan makrofag pada karakteristik klinikopatologi karsinoma ovarium di RSUP Dr.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Aster, J.C., dan Kumar, V. 2015. Buku Ajar Patologi Robbins. Edisi 9. Singapura: Elsevier Saunders.
- Adams, S., et al. 2014. Prognostic Value of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Triple-negative Breast Cancers from Two Phase III Randomized Adjuvant Breast Cancer Trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *Journal of Clinical Oncology*. 32 (27): 2959-66.
- Balkwill, FR; Capasso, M .; Hagemann, T. Tumor mikro sekilas. *J. Sel Sci*. 2012, 125,5591-5596.
- Berek, J.S., 2012. *Berek & Novak's Gynecology*. Edisi 15. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. Pg 1050
- Buchsbaum, R. J., dan S. Y. Oh. 2016. *Breast Cancer-Associated Fibroblasts: Where We Are and Where We Need to Go. Cancers*. 8 (19), ([Http://www.mdpi.com/journal/cancers](http://www.mdpi.com/journal/cancers), Diakses 30 Juni 2019).
- Chanmee, T., P. Ontong, K. Konno, dan N. Itano. 2014. *Tumor-Associated Macrophages as Major Players in the Tumor Microenvironment. Cancers*. 2014 (6), ([Http:// www.mdpi.com/journal/cancers](http://www.mdpi.com/journal/cancers), Diakses 1 Juli 2019).
- Coussens, L. M., L. Zitvogel, dan A. K. Palucka. 2013. Neutralizing Tumor-Promoting Chronic Inflammation: A Magic Bullet?. *Science*. 339 (6117), ([Http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23329041](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23329041), Diakses 17 Juli 2019).
- Desen, W. 2008. Buku Ajar Onkologi Klinis. FKUI. Jakarta
- Dhitayoni, I. A., Nyoman, G. B. 2017. Profil Pasien Kanker Ovarium di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar-Bali Periode Juli 2013-Juni 2014. *Bagian/SMF Ilmu Obstetri dan Ginekologi FK Universitas Udayana*.
- Diergaarde B, Kurta ML. 2008. *Use of Fertility Drugs and Risk of Ovarian Cancer*. *NIH Public Access*.144(5):724–32.
- Doufekas K, Olaitan A. 2014. *Clinical Epidemiology of Epithelial Ovarian Cancer in The UK*. *International Journal of Women's Health*. 6(1):537–45.
- Ellis H. 2006. *Clinical Anatomy 11th edition*. USA:Blackwell Publishing.
- Ernstoff T, K Perez, DW Cramer, BL Harlow, JA Baron, ER Greenberg. 2001. *Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk*. Brigham and Women's Hospital, Boston.
- Eroschenko, V. P. 2014. Atlas Histologi diFiore. Jakarta: EGC.
- Fachvlevy, A. F., Zulkifly, A., Syamsiar, S. R. Faktor Risiko Kanker Ovarium Di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar. 2011. Bagian Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Hasanuddin, Bagian Kesehatan dan Keselamatan Kerja, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Hasanuddin, Makassar.
- Fang, W., L. Ye, L. Shen, J. Cai, F. Huang, Q. Wei, X. Fei, X. Chen, H. Guan, W. Wang, X. Li, dan G. Ning. 2014. Tumor-Associated

- Macrophages Promote the Metastatic Potential of Thyroid Papillary Cancer by Releasing CXCL8. *Carcinogenesis*. 35 (8), ([Http://carcin.oxfordjournals.org/](http://carcin.oxfordjournals.org/), Diakses 17 Juli 2019).
- Ferlay, J., Hai-Rim, S., Bray, F., David, F., Colin, M., Donald, M. P. 2010. *Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008*. International Journal of Cancer.
- FIGO. 2014. *Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum*. Int J Gynaecol Obstet, 2014, pp.1–2.
- Gartner, L. P. 2016. *Textbook of Histology*. Elsevier - Health Sciences Division, Philadelphia, Amerika, hal. 136 – 138.
- Gaytan F, C. Morales, L. Garcia-Pardo, C. Reymundo, C. Belido, and J.E. Sanchez-Criade. 1998. Macrophages, Cell Proliferation, and Cell Death in the Human Menstrual Corpus Luteum. University of Cordoba, Spain.
- George SHL, Ruslan G, Slomovitz BM. 2016. *Ovarian Cancer: The Fallopian Tube as the Site of Origin and Opportunities for Prevention*. *Frontiers in Oncology*. 6(108):1-7.
- Giucci, A., Gian, F., Marianna, B., Enrica, M., Floriana, M., Marco, P., Gabriella, F., Giovanni, S., Daniela, G. 2016. *Ovarian low and high grade serous carcinomas: hidden divergent features in the tumor microenvironment. Italy*.
- GLOBOCAN. 2012. *Global Cancer Observatory*. GLOBOCAN. [diunduh pada 6 Juli 2019]. Tersedia dari: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
- Gordon, S., A. Pluddemann, dan F. M. Estrada. 2014. *Macrophage Heterogeneity in Tissues: Phenotypic Diversity and Functions*. *Immunol Rev*. 262 (1), ([Http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25319326](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25319326), Diakses 2 Juli 2019).
- Hanahan, D., dan R. A. Weinberg. 2011. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. 144 (5), ([Http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376230](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376230), Diakses 17 Juli 2019).
- Hao, N. B., M. H. Lu, Y. H. Fan, Y. L. Cao, Z. R. Zhang, dan S. M Yang. 2012. Macrophages in Tumor Microenvironments and the Progression of Tumors. *Clinical and Developmental Immunology*. 2012 (2012), ([Http://www.hindawi.com/journals/jir/2012/948098/](http://www.hindawi.com/journals/jir/2012/948098/), Diakses 17 Juli 2019).
- Johari AB, Siregar, FG. 2013. Insidensi Kanker Ovarium Berdasarkan Faktor Risiko di RSUP Haji Adam Malik Tahun 2008-2011. *E-Jurnal FK USU*. 1(1):1-6
- Jordan SJ, Wilson LF, Nagle CM, Green AC, Olsen CM, Bain CJ, et al. 2015. Cancers in Australia in 2010 Attributable To and Prevented by The Use of Combined Oral Contraceptives. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. 39(5):441–45.
- Kessenbrock, K., V. Plaks, dan Z. Werb. 2010. Matrix Metalloproteinases: Regulators of the Tumor Microenvironment. *Cell*. 141 (1),

- (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20371345>, Diakses 18 Juli 2019).
- Komohara, Y., M. Jinushi, dan M. Takeya. 2014. Clinical Significance of Macrophage Heterogeneity in Human Malignant Tumors. *Cancer Sci.* 105 (1), (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24168081>, Diakses 2 Juli 2019).
- Lan C, Xin H, Suxia L, M.D. Qichun C, M.D. Ting W, Lu J, Liu J, Ph.D., M.D. 2013. *Expression of M2-Polarized Macrophages is Associated with Poor Prognosis for Advanced Epithelial Ovarian Cancer. State Key Laboratory Oncology in South China.*
- Lisnadiyahanti. 2019. Faktor yang Meningkatkan Risiko Terhadap 3 Kategori Kanker Sistem Reproduksi pada Wanita Usia Subur di Pondok Aren Tangerang Selatan Tahun 2017. Universitas Binawan Jakarta Indonesia.
- Liu, S., J. Lachapelle, S. Leung, D. Gao, W. D Foulkes, dan T. O. Nielsen. 2012. CD8+ Lymphocyte Infiltration is an Independent Favorable Prognostic Indicator in Basal-Like Breast Cancer. *Breast Cancer Research.* 2012 (14), (<http://breast-cancer-research.com/content/14/2/R48>, Diakses).
- Marelli, G., P. Allavena, dan M. Erreni. 2015. Tumor-Associated 17 Juli 2019. *Macrophages, Multi-Tasking Cells in the Cancer Landscape. Cancer Research Frontiers* (<http://cancer-research-frontiers.org/wp-content/uploads/2015/03/CRF-2015-1-149-2.pdf>, Diakses 30 Juni 2019).
- Mescher, L.A. 2012. *Histologi Dasar Junqueira : Teks & Atlas*: Jakarta: EGC.
- Michigan Histology and Virtual Microscopy Learning Resources. 2016. *Connective Tissue*. University of Michigan Health System, Ann Arbor, hal. 1-2.
- Moore KL, Dalley AF. 2013. *Anatomi Berorientasi Klinis Edisi ke-5*. Jakarta: Erlangga.
- Murdoch, C., A. Giannoudis, dan C. E. Lewis. 2014. Mechanisms Regulating the Recruitment of Macrophages into Hypoxic Areas of Tumors and other Ischemic Tissues. *Blood.* 104 (8), (<http://www.bloodjournal.org/content/104/8/>, Diakses 2 Juli 2019).
- Murphy, J. F. 2014. Modulation of Angiogenesis by Tumor Associated Macrophages in the Tumor Microenvironment. *MOJ Immunology.* 1 (3), (<http://medcraveonline.com/MOJI/MOJI-01-00016.php>, Diakses 17 Juli 2019).
- Murray, P. J., dan T. A. Wynn. 2012. Protective and Pathogenic Functions of Macrophage Subsets. *Nat Rev Immunol.* 11 (11), (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3422549/>, Diakses 1 Juli 2019).
- Nagle CM, Dixon SC, Jensen A, Kjaer SK, Modugno F, deFazio A, et al. 2015. Obesity and Survival Among Women With Ovarian Cancer: Results From The Ovarian Cancer Association Consortium. *British journal of cancer.* 113(5):817–26.

- Nurlailiyani. 2013. Hubungan Antara Usia Pasien Dengan Derajat Keganasan Tumor Ovarium Primer Di RSUD DR. Moewardi Tahun 2011-2012. Solo: Universitas Negeri Sebelas Maret.
- Obeid, E., R. Nanda, Y. X. Fu, dan O. I. Olopade. 2013. The Role of Tumor-Associated Macrophages in Breast Cancer Progression (Review). *International Journal of Oncology*. 2013 (43), ([Http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3742164/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3742164/), Diakses 1 Juli 2019).
- Pearce, OMT; Delaine-Smith, RM; Maniati, E .; Nichols, S .; Wang, J .; Bohm, S .; Rajeeve, V .; Ullah, D .; Chakravarty, P .; Jones, RR; et al. Dekonstruksi dari mikro tumor metastatik mengungkapkan umum respon matriks pada kanker manusia. *Kanker Discov*. 2018, 8, 304-319.
- Prawirohardjo S. 2010. Onkologi Ginekologi Edisi ke-1. Jakarta: PT Bina Pustaka.
- Quatromoni, J. G., dan E. Eruslanov. 2012. *Tumor-Associated Macrophages: Function, Phenotype, and Link to Prognosis in Human Lung Cancer*. *Am J Transl Res*. 4 (4), ([Http://www.ajtr.org](http://www.ajtr.org), Diakses 2 Juli 2019).
- Rahmatya, A., D. Khambri, dan H. Mulyani. 2015. Hubungan Usia dengan Gambaran Klinikopatologi Kanker Payudara di Bagian Bedah RSUP Dr. M. Djamil Padang. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 4 (2), ([Http://jurnal.fk.unand.ac.id](http://jurnal.fk.unand.ac.id), Diakses 29 Juni 2019).
- Ran, S., dan K. E. Montgomery. 2012. Macrophage-Mediated Lymphangiogenesis: The Emerging Role of Macrophages as Lymphatic Endothelial Progenitors. *Cancers*. 2012 (4), ([Http://www.mdpi.com/journal/cancers](http://www.mdpi.com/journal/cancers), Diakses 16 Juli 2019).
- Riabov, V., A. Gudima, N. Wang, A. Mickley, A. Orekhov, dan J. Kzhyshkowska. 2014. Role of Tumor Associated Macrophages in Tumor Angiogenesis and Lymphangiogenesis. *Frontiers in Physiology*. 5 (75), ([Http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3942647/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3942647/), Diakses 16 Juli 2019).
- Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Kwan E, Jack E, Vesprini DJ, Kuperstein G, Abrahamson JL, Fan I, Wong B, Narod SA. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001; **68**: 700-710.
- Rock JA, Jones HW. Ovarian cancer: Etiology, screening, and surgery. Dalam: Rock JA, Jones III HW, penyunting. *Te Linde's Operative Gynecology*. Edisi ke-10. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins; 2008. h. 1318-20.
- Rosas, M.; Davies, L.C.; Giles, P.J.; Liao, C.T.; Kharfan, B.; Stone, T.C.; O'Donnell, V.B.; Fraser, D.J.; Jones, S.A.; Taylor, P.R. The transcription factor gata6 links tissue macrophage phenotype and proliferative renewal. *Science* **2014**, *344*, 645–648 .
- Saladin, K. S., 2008. *Human Anatomy second edition*. New York: McGraw-Hill.

- Savant Sudha S, Sriramkumar S, Heather M. O'Hagan. 2018. The Role of Inflammation and Inflammatory Mediators in the Development, Progression, Metastasis, and Chemoresistance of Epithelial Ovarian Cancer. Bloomington.
- Seidman JD, Bell DA, Crum CP, Gilks CB, Kurman RJ, Levine DA et al. Tumours of The Ovary. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organ. 4th ed. France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press Lyon; 2014. P. 15-40.
- Seidman JD, Cho KR, Ronnett BM, Kurman RJ. Surface Epithelial Tumors of The Ovary..In: Kurman RJ. Blaustein's Pathology of The Female Genital Tract. 6th edition. New York: Springer; 2011. P680-783
- Sherwood L. 2013. Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem Edisi ke-8. Jakarta: EGC.
- Tomao F, Russo GL, Spinelli GP, Stati V, Prete AA, Prinzi N, et al. 2014. *Fertility Drugs, Reproductive Strategies and Ovarian Cancer Risk*. Journal of Ovarian Research. 7(1):1-8.
- Trabert B, Wentzensen N, Yang HP, Sherman ME, Hollenbeck A, Danforth KN, et al. 2012. *Ovarian Cancer and Menopausal Hormone Therapy in The NIH-AARP Diet and Health Study*. British journal of cancer. 107(7):1181-7
- Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Lukanova, Bakken K, et al. 2011. *Oral Contraceptive Use and Reproductive Factors and Risk of Ovarian Cancer in The European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition*. British journal of cancer. 105(9):1436-42.
- Vercellini P, Crosignani P, Somigliana E, Vigano P, Buggio L, Bolis G, Fedele L. 2011. The 'incessant menstruation hypothesis: a mechanistic ovarian cancer model with implications for prevention. Obstetrics and Gynaecology Milan, Italy.
- Weagel, E., C. Smith, P. G. Liu, R. Robison, dan K. O'Neill. 2015. *Macrophage Polarization and Its Role in Cancer*. Journal of Clinical & Cellular Immunology. 6 (4), ([Http://dx.doi.org/10.4172/2155-9899.1000338](http://dx.doi.org/10.4172/2155-9899.1000338), Diakses 2 Juli 2019).
- Williams, C. B., E. S. Yeh, dan A. C. Soloff. 2016. *Tumor-Associated Macrophages: Unwitting Accomplices in Breast Cancer Malignancy*. npj Breast Cancer. 2016 (2), ([Http://www.nature.com/npjbcancer](http://www.nature.com/npjbcancer), Diakses 2 Juli 2019).
- World American Cancer Institute for Research Fund Cancer Research. 2014. Ovarian Cancer 2014 Report:1-30.
- Yemelyanova, A.V., Judson, K. et al: *Distinction of primary and metastatic mucinous tumors involving the ovary: Analysis of size and laterality data by primary site with reevaluation of an algorithm for tumour clasification*. Am J Surg Pathol 32:128-138, 2008.

- Young, B., P. Woodford, dan G. O'Dowd. 2013. *Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas*. Elsevier - Health Sciences Division, London, Inggris, hal. 79.
- Zhu Q, Wu X, Wang X. 2016. Differential distribution of tumor-associated macrophages and Treg/Th17 cells in the progression of malignant and benign epithelial ovarian tumors. China.