

Korelasi Tumor Marker Cancer Antigen(CA-125) terhadap kadar Hemoglobin, Leukosit, dan Platelet Limfosit Ratio pada Pasien Kanker Ovarium di RSUD ULIN Banjarmasin

Hermin Sabaruddin^{1*}, Ferry Armanza²

RS. Annisa Cikarang, Jawa Barat¹

Program Pendidikan Dokter Spesialis Departemen Obstetri dan Ginekologi

Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin²

*e-mail: herminsabaruddin@gmail.com

Abstrak

CA-125 merupakan tumor marker yang paling sering digunakan pada kanker ovarium, sering disebut sebagai “Gold Standard” untuk diagnosis kanker ovarium. CA-125 ini diduga berkaitan dengan mekanisme inflamasi yang berhubungan dengan leukosit dan limfosit, serta Platelet Limfosit Ratio (PLR). Untuk membuktikan hal tersebut dilakukan penelitian ini. Berdasarkan teori terkait kanker ovarium yang melibatkan inflamasi, yaitu salah satu peningkatan penyebab kanker (ca) ovarium terjadi pada wanita yang mengalami infeksi atau peradangan di panggul (inflamasi). Berbagai karsinogen dapat mencapai ovarium melalui saluran genital yang mempengaruhi pemeriksaan Ca125. Penelitian ini bertujuan meneliti korelasi tumor marker CA-125 terhadap pemeriksaan hematologi inflamasi yang terdiri dari Hemoglobin, leukosit dan PLR sebagai indikator pemeriksaan inflamasi pada pasien kanker ovarium. Metode penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik secara retrospektif deskriptif cross sectional, dari rekam medis pasien yang berobat di poliklinik onkologi RSUD sebanyak 42 sampel pada periode Oktober 2014 – Oktober 2017. Sampel dipilih dengan metode pembatasan waktu. Teknik pengambilan sampel dengan menggunakan metode nonprobability diikuti metode purposive sampling. Setelah data diambil dan dipilih kemudian data diolah ke dalam SPSS untuk diuji normalitas dan dilanjutkan dengan uji regresi linear berganda. Hasil penelitian menunjukkan bahwa analisis korelasi tumor marker CA-125 terhadap kadar Hb, leukosit, dan PLR adalah $P = 858b$; $P \text{ value} < 0,05$. Hubungan CA-125 terhadap Hb, leukosit dan PLR adalah hubungan negatif ($r \text{ Hb} = -3,463$, $r \text{ leukosit} = -6,117$, $r \text{ PLR} = -2,281$), yang berarti semakin tinggi nilai Hb, leukosit dan PLR maka nilai CA125 semakin rendah. Kesimpulan penelitian ini tidak ada korelasi tumor marker CA125 terhadap Hb, leukosit dan PLR pada pasien kanker ovarium. Pada hasil penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan nilai CA125 bekoresi negatif karena tidak diikuti dengan penurunan Hb, peningkatan leukosit dan PLR.

Kata Kunci: CA-125, Hemoglobin, Leukosit, PLR, Ca ovarium

Correlation of Tumor Marker Cancer Antigen (CA-125) against Hemoglobin, Leukocytes, and Platelet Lymphocyte Ratio in Ovarian Cancer Patients at RSUD ULIN Banjarmasin

Abstract

CA-125 is the most commonly used tumor marker in ovarian cancer, its known as the "Gold Standard" for the diagnosis of ovarian cancer. CA-125 allegedly related to the inflammatory mechanisms which associated with leukocytes and lymphocytes, as well as Lymphocyte Platelet Ratio. This study is to prove above hypothesis. This study aims to investigate CA-125 correlation as tumor marker of inflammatory hematology examination consisting of Hemoglobin, leukocytes and PLR as indicator of inflammatory examination in ovarian cancer patient. This is based on the theory of ovarian ca that involves the theory of inflammation, in which one cause of ovarian cancer increases in women who have infection or pelvic inflammation. According to this theory, various carcinogens can reach the ovaries through the genital tract. This inflammatory mechanism will affect the Ca125 examination. It is this theory that the researchers want to see the relationship between Ca125 tumor marker, hemoglobin, leukocyte, platelet lymphocyte ratio as investigation in enforcement of ovarian cancer diagnosis. The method is an observational analytic study with cross sectional retrospective descriptive. The sample is 42 patients medical record who are treated in Oncology Polyclinic RSUD ULIN in October 2014 - October 2017 period. Samples selected by time limitation method. Sampling technique using Nonprobability method followed by purposive sampling method. After the data is taken and selected then processed into SPSS for normality test and continued by multiple linear regression test. The results showed that correlation analysis of CA-125 tumor marker on Hb, leukocyte and PLR levels was $P = 858b$; P value <0.05 . The CA-125 relationship to Hb, leukocytes and PLR is a negative relationship (r Hb = -3,463, r leukocytes = -6,117, r PLR = -2.281), which means that more high the Hb, leukocyte and PLR value, conversely CA125 value become more low. The conclusions of this study is there no correlation of CA125 tumor marker against Hb, leukocytes and PLR in ovarian cancer patients. The results of this study indicate that the increasing of CA125 value is negative correlation because it is not followed by decreasing of Hb, increasing of leukocytes and PLR.

Keywords: CA-125, Hemoglobin, leukocytes and PLR

PENDAHULUAN

Kanker ovarium adalah proses keganasan primer yang terjadi pada organ ovarium yang sering ditemukan dan merupakan penyakit yang mematikan. Kanker ovarium merupakan kanker ginekologi terbanyak kedua di Amerika

Serikat dengan presentase sebesar 3% dari seluruh kanker pada wanita dan menjadi penyakit urutan ke-5 terbanyak yang menyebabkan kematian (Ordovician et al, 2009). Insidens kanker ovarium tertinggi di dunia terdapat di Amerika Serikat dan Eropa Utara, dan terendah di Afrika dan Asia.

Setiap tahunnya di Amerika Serikat diperkirakan sebanyak 21.650 kasus baru ditemukan dan 15.520 wanita meninggal akibat kanker ovarium. Di Indonesia kanker ovarium menempati urutan ke empat kanker ginekologi dengan angka kejadian 15 kasus per 100.000 wanita (Fauzan, 2009). Di Rumah Sakit Ulin Banjarmasin angka kejadian kanker ovarium kedua tinggi kanker ginekologi terbanyak setelah kanker Cerviks.

Pada umumnya kasus kanker ovarium ditemukan pada wanita dengan usia diatas 55 tahun (Clarke-Pearson, 2009). Pada wanita umur kurang 20 tahun terbanyak ditemukan jenis tumor germinal dan sedangkan pada usia yang lebih tua (lebih dari 50 tahun) tumor jenis epitelial sering didapatkan. Karena kanker ovarium merupakan penyakit silent symptoms dimana hanya sedikit yang menunjukkan gejala spesifik, maka sekitar 70% kasus kanker ovarium saat terdiagnosis sudah berada pada stadium lanjut, dimana angka 5-years survival rate dibawah 30%. Sebaliknya, jika terdiagnosis pada stadium I, 5-years survival rate meningkat drastis yakni sebesar 90% (Yurkovetsky *et al*, 2010).

Untuk mendiagnosis kanker ovarium dibutuhkan anamnesis, pemeriksaan fisik/ginekologi, USG abdomen, biopsi, pemeriksaan darah rutin dan tumor marker

salah satunya CA-125. Pemeriksaan anamnesis dan pemeriksaan fisik merupakan pemeriksaan yang dilakukan pada umumnya di RS. USG abdomen merupakan salah satu pemeriksaan penunjang yang mampu membantu mendiagnosis adanya massa/tumor di abdomen, namun kekurangannya pada pemeriksaan USG abdomen tidak dapat mendeteksi massa/tumor tersebut jinak atau ganas. Pemeriksaan biopsi juga merupakan salah satu pemeriksaan penunjang penting dalam mendiagnosis kanker ovarium namun jika setelah pemeriksaan biopsi tidak diikuti dengan perawatan dan pengobatan maka akan mempengaruhi prognosis penyakit dikarenakan luka pada bagian tumor yang dibiopsi mampu mempercepat pertumbuhan kanker ovarium. CA-125 atau disebut juga Cancer Antigen 125 atau Carbohydrate Antigen 125 pertama kali ditemukan oleh Bast dkk pada tahun 1981. CA-125 terdapat pada semua jaringan yang berasal dari derivat sel mesotel dan epitel coelomik, diantaranya pleura, perikardium, peritoneum, tuba, endometrium dan endoserviks (Aggarwal and Kehoe, 2010). CA-125 merupakan tumor marker yang paling sering digunakan pada kanker ovarium, sering disebut sebagai "Gold Standard" untuk diagnosis kanker ovarium (Gupta and

Lis, 2009). Pemeriksaan Hemoglobin, leukosit dan PLR (Platelet limfosit Ratio) merupakan pemeriksaan yang penting dan sederhana karena mampu mendeteksi adanya proses inflamasi pada kanker ovarium. Dimana kanker ovarium didahului oleh proses inflamasi (Lin and Karin, 2007). Hemoglobin (Hb) adalah komponen inflamasi yang berfungsi sebagai alat transportasi oksigen (O₂) dan karbon dioksida (CO₂). Masalah transportasi tersebut akan menyebabkan sel menjadi hipoksia sehingga berakibat buruk pada sensitivitas sel. Penurunan Hb dapat menyebabkan oksigenasi tumor menurun sehingga menyebabkan hipoksia sel tumor sehingga menjadi kompensasi hemoglobin untuk terjadi penurunan (anemia). Leukosit merupakan pemeriksaan inflamasi yang berperan dalam transportasi darah ke organ dan jaringan. Peningkatan leukosit berperan memfagositosis dalam proses inflamasi dan dapat menyebabkan mutasi sel kanker pada daerah sekitar. PLR merupakan ratio perbandingan trombosit dan limfosit dimana peningkatan trombosit berperan dalam proses angiogenesis dan metastase dari kanker. Limfosit terdiri dari limfosit T dan limfosit B yang berperan dalam proses sistem imun tubuh dalam proses inflamasi (Kemenkes RI, 2011; Raungkaemaniee et al, 2012; Budiana, 2014).

Hasil pemeriksaan laboratorium merupakan informasi yang penunjang untuk membedakan diagnosis, mengkonfirmasi diagnosis, menilai status klinik pasien, mengevaluasi efektivitas terapi dan munculnya reaksi obat yang tidak diinginkan pada pasien kanker ovarium. Untuk itu peneliti ingin meneliti korelasi CA125 sebagai tumor marker terhadap pemeriksaan hematologi inflamasi yang terdiri dari Hemoglobin, leukosit, limfosit dan trombosit ratio sebagai indikator pemeriksaan inflamasi pada pasien kanker ovarium (Lin and Karin, 2007; Kemenkes RI, 2011).

Kadar korelasi tumor marker CA125 terhadap Hemoglobin, leukosit dan PLR pada pasien kanker ovarium belum pernah dilakukan di Indonesia namun sudah beberapa penelitian mengenai peran CA125 sudah dilakukan begitupula dengan peran PLR pada kanker ovarium. Beberapa penelitian mengenai CA125 dalam mendeteksi kanker ovarium pernah dilakukan oleh MK Tuxen dkk yang menyatakan bahwa tumor marker CA 125 dapat memantau dan memprediksi prognosis kambuhnya penyakit kanker ovarium, dimana sample pada penelitian tersebut menggunakan 255 pasien dengan kanker ovarium stadium IC-IV (Tuxen *et al*, 2011) sedangkan pada penelitian

Yurkovetsky et al telah melaporkan bahwa CA125 dapat menjadi panel biomarker yang dapat digunakan membedakan kanker stadium awal dan kanker stadium akhir yang melibatkan 139 sample pasien dengan kanker ovarium stadium awal, 149 pasien dengan kanker ovarium stadium akhir, dan 1.102 wanita sehat, dianalisis dengan algoritma MMC dan validasi silan (Yurkovetsky *et al*, 2010). Peran PLR terhadap kanker ovarium pernah diteliti oleh Ekasanti, dkk dan disimpulkan bahwa PLR dapat menjadi parameter untuk melihat kecenderungan prognosis pada kanker ovarium, penelitian ini melibatkan sebanyak 133 pasien kanker ovarium yang terdiri dari 68 orang pasien kanker ovarium metastase dan 65 pasien kanker ovarium non metastase serta 114 kontrol (Ekasanti *et al*, 2014).

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik secara retrospektif deskriptif cross sectional. Metode penelitian ini dimaksud menilai variabel terikat dan variabel bebas pada waktu tertentu. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah CA-125, variabel terikatnya adalah, hemoglobin, leukosit, dan PLR. Pengambilan data diambil dari rekam medis pasien yang berobat di

Poliklinik Onkologi RSUD. Ulin pada periode oktober 2014 – oktober 2017.

Sampel dipilih dengan metode pembatasan waktu. Teknik pengambilan sampel dengan menggunakan metode nonprobability diikuti metode purposive sampling. Data diambil dari rekam medis poliklinik onkologi RSUD sebanyak 42 sampel. Ulin Banjarmasin dengan kriteria inklusi: pasien kanker ovarium umur 40-60 tahun dan hasil CA-125, Hemoglobin, leukosit dan PLR pada pasien kanker ovarium yang tercatat di rekam medis. Adapun kriteria eksklusi: Data rekam medis tidak tercantum secara lengkap, pasien memiliki kelainan hematologi bawaan yang tercantum dalam rekam medis, dan pasien yang terdiagnosis kista endometriosis, kanker payudara dan kanker paru yang menggunakan tumor marker CA125.

Data pasien yang ditetapkan sebagai sampel diambil dari rekam medis yang rawat jalan poli onkologi di RSUD. Ulin yang meliputi identitas pasien, hasil Ca-125, hemoglobin, leukosit, trombosit (platelet) dan limfosit. Nilai normal CA-125 (<35 U/ml), nilai normal Hb: 12-16 gr/dl, nilai normal leukosit: 4.00-10.5 ribu/ μ L, nilai normal trombosit: 150-450 ribu/ μ L, nilai normal limfosit 1.25-4.0. PLR dihitung dari rasio antara platelet dengan limfosit.

Metode pengambilan sampel serum CA125 adalah dengan menggunakan alat mini VIDAS (Tes ELISA). Tes ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) adalah suatu teknik biokimia yang digunakan dalam bidang imunologi untuk mendeteksi kehadiran antibody atau antigen dalam suatu sampel. Sistem yang digunakan pada Uji VIDAS menggunakan system reagen strip dengan metode ELFA dimana hasil ditunggu selama 1 jam pemeriksaan. Metode pengambilan darah hemoglobin, leukosit dan platelet dan limfosit dengan menggunakan mesin hematologi Mindray BC 1800 selama 10 detik.

Setelah data diambil dan dipilih kemudian data diolah ke dalam SPSS untuk diuji normalitas. Apabila hasil data normal, maka data dilanjutkan dengan uji regresi linear berganda dengan menggunakan Nilai p yang kurang dari 5% dianggap bermakna secara statistik.

HASIL

Pada penelitian ini didapatkan 42 sampel yang memenuhi kriteria, Usia pasien yang paling muda adalah 41 tahun dan yang paling tua adalah berusia 67 tahun dengan rata-rata usia sekitar 51,02 tahun (Tabel 1).

Tabel 1. Rata-rata usia, hasil CA125, Hb, Leukosit dan PLR

Parameter	Hasil tertinggi	Hasil terendah	Rata-rata
Usia (tahun)	41	64	51,02
CA125	9665	4.30	414,77
Hb	14,50	8.0	11,65
Leukosit	72,00	3,80	8.05
PLR	489,09	50,59	190.76

Pada Table 1 terlihat bahwa usia pasien yang terkena kanker ovarium di RSUD.Ulin rata-rata pada usia 51 tahun. Kadar CA-125 rata-rata sebesar 414,77 U/ml dimana hasil tertinggi sebesar 9665 U/ml dan yang terendah 4.30. Kadar Hb rata-rata sebesar 11,6 dimana hasil tertinggi sebesar 14.50 gr/dl dan yang terendah sebesar 8.0. Kadar leukosit rata-raya sebesar 8.05 rb/ul dimana hasil tertinggi sebesar 72.00 rb/dl dan yang terendah sebesar 3.80. sedangkan untuk PLR kadar tertinggi sebesar 489.09 rb/dl dan terendah sebesar 50.59 rb/dL.

Tabel 2. Hasil uji regresi linear berganda HB, Leukosit, PLR terhadap CA125

Variabel Bebas	VIF	Durbin Watson	Anova (sig)	Coefficients			R Square
				Sig	B	Std.Error	
Hb	1.110	2.068	858 ^b	.800	-3.463	-13.562	.020
Leukosit	1.114	2.068	858 ^b	.732	-6.117	-17.744	.020
PLR	1.008	2.068	858 ^b	.459	-2.281	-2.28	.020

Data pada Tabel 2 kemudian dilakukan uji regresi linear berganda untuk mencari apakah ditemukan korelasi CA125 terhadap hemoglobin, leukosit dan PLR. Sebelum diuji, terlebih dahulu dilakukan uji asumsi klasik untuk menilai ada tidaknya multikolinieritas, heterokedastisitas dan normalitas. Uji multinoleniritas dilihat dari nilai Durbin Watson (DW) dimasukkan ke dalam table DW pada penelitian ini adalah 2.068 (Tabel 2). Tabel DW dihitung dengan n (jumlah sampel) = 6-43, k (jumlah variable) = 3-43 dan batas kritis 5% (0,05). Nilai dL (down lower) 0.857, nilai dU (down upper) 1.728 dan nilai DW 2.068 lebih besar dari 1.728 dan lebih kecil dari 2.272. Uji heterokedastisitas dan normalitas membentuk pola-pola yang tidak mengikuti garis lurus sehingga didapatkan kesimpulan bahwa terjadi heterokedastisitas dan tidak teredistribusi normal yang menunjukkan tidak terdapat korelasi kadar tumor marker C125 terhadap hemoglobin, leukoit, dan PLR pada kanker ovarium

Dari hasil uji regresi linear berganda yang terlihat pada Tabel 2 dan Tabel 3 menunjukkan tidak ada korelasi tumor marker CA-125 terhadap kadar Hb, leukosit, dan PLR ($P = 858b$; P value $<0,05$). Hubungan CA125 terhadap Hb, leukosit dan PLR adalah hubungan negatif (Hb = -3,463, leukosit = -

6,117, PLR = -2,281), yang berarti semakin tinggi nilai Hb, leukosit dan PLR maka nilai CA125 semakin rendah.

PEMBAHASAN

Kadar tumor marker CA-125 merupakan pemeriksaan gold standar pada penyakit onkologi kanker ovarium sehingga dipercaya sebagai tumor marker terbaik untuk mendiagnosis dan memonitoring kanker ovarium (Lin and Karin, 2007). CA-125 ditemukan pada mayoritas tumor ovarium tipe epitelial, namun tidak terdeteksi pada ovarium normal. Sehingga, ada hubungan yang kuat antara progresi dan regresi penyakit dengan naik turunnya kadar CA-125 (Boivin *et al*, 2009). Pada penelitian yang dilakukan oleh Maggino dkk, angka sensitifitas CA-125 untuk diagnosis kanker ovarium adalah sebesar 78,3% dan spesifitas 82% dengan menggunakan nilai batas kadar CA-125 sebesar 35U/mL (15). Pada kanker ovarium stadium II, III, dan IV CA-125 meningkat pada 90% kasus, namun hanya 50% dari kanker ovarium stadium I yang mengalami peningkatan kadar CA-125 (Rarung, 2008; Jordan and Bristow, 2013).

Stadium kanker ovarium menurut International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) berdasarkan hasil evaluasi pembedahan terhadap tumor ovarium

primer dan penemuan penyebarannya dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Kriteria Stadium Kanker Ovarium Menurut FIGO (Berek, 2005).

Stadium	Kriteria
I	Pertumbuhan tumor terbatas pada ovarium
Ia	Pertumbuhan tumor terbatas pada satu ovarium, cairan ascites tidak mengandung sel-sel ganas, tidak ada pertumbuhan tumor pada permukaan luar tumor, kapsul Uterus
Ib	Pertumbuhan tumor terbatas pada kedua ovarium, cairan ascites tidak mengandung sel-sel ganas, tidak ada pertumbuhan tumor pada permukaan luar tumor, kapsul utuh
Ic	Tumor pada stadium Ia atau Ib tetapi dengan pertumbuhan tumor pada permukaan luar dari satu atau kedua atau kapsul pecah atau cairan ascites atau cairan bilasan peritoneum mengandung sel-sel ganas
II	Pertumbuhan tumor pada satu atau kedua ovarium dengan perluasan ke rongga pelvis
IIa	Penyebaran dan atau metastasis ke uterus dan atau tuba fallopi
IIb	Penyebaran tumor ke organ pelvis lainnya
IIc	Tumor dengan stadium IIa atau IIb, tetapi dengan pertumbuhan tumor pada permukaan luar dari satu atau kedua ovarium atau kapsul pecah atau cairan ascites atau cairan bilasan peritoneum mengandung sel-sel ganas
III	Tumor melibatkan satu atau kedua ovarium dengan implantasi di luar pelvis dan atau terdapat pembesaran kelenjar limfe inguinal atau retroperitoneal. Metastasis pada permukaan liver sesuai dengan stadium III. Tumor terbatas pada pelvis, tetapi pemeriksaan histologi menunjukkan penyebaran tumor ke usus halus atau omentum

IIIa	Tumor secara makroskopis terbatas pada pelvis dan tidak ada pembesaran kelenjar limfe, tetapi pemeriksaan histologi menunjukkan penyebaran ke permukaan peritoneum abdominal
IIIb	Tumor pada satu atau kedua ovarium dengan penyebaran di permukaan peritoneum berdiameter tidak lebih dari 2 cm dan didukung oleh hasil pemeriksaan histologi. Tidak ada penyebaran ke kelenjar limfe
IIIc	Terdapat penyebaran pada peritoneum abdominal dengan diameter lebih dari 2 cm atau terdapat penyebaran ke kelenjar limfe retroperitoneal atau inguinal atau keduanya
IV	Pertumbuhan tumor meliputi satu atau kedua ovarium dengan metastase jauh. Bila terdapat efusi pleura, harus ditemukan sel-sel ganas pada pemeriksaan sitologi. Metastasis pada parenkim liver sesuai dengan stadium IV

Hemoglobin, leukosit, trombosit dan limfosit merupakan salah satu pemeriksaan pendukung dalam mendeteksi kanker ovarium. Dimana pemeriksaan ini mampu mewakili proses inflamasi yang terjadi pada kanker ovarium. Hemoglobin merupakan alat transportasi oksigen dan karon dioksia. Hb tersusun dari globin (empat rantai protein yang terdiri dari dua unit alfa dan dua unit beta) dan heme (mengandung atom besi dan porphyrin: suatu pigmen merah). Pigmen besi hemoglobin bergabung dengan oksigen. Hemoglobin yang mengangkut oksigen darah (dalam arteri) berwarna merah terang

sedangkan hemoglobin yang kehilangan oksigen (dalam vena) berwarna merah tua. Satu gram hemoglobin mengangkut 1,34 mL oksigen. Kapasitas angkut ini berhubungan dengan kadar Hb bukan jumlah sel darah merah. Pada penyakit keganasan, sel sel kanker merusak sistem transportasi sehingga menyebabkan penurunan Hb (anemia). Leukosit terbentuk di sumsum tulang (myelogenous), disimpan dalam jaringan limfatikus (limfa, timus, dan tonsil) dan diangkut oleh darah ke organ dan jaringan. Umur leukosit adalah 13-20 hari. Vitamin, asam folat dan asam amino dibutuhkan dalam pembentukan leukosit. Sistem endokrin mengatur produksi, penyimpanan dan pelepasan leukosit. Ada dua tipe utama sel darah putih yaitu granulosit yang terdiri dari neutrophil, eosinofil dan basofil sedangkan agranulosit terdiri dari limfosit dan monosit. Saat terjadi proses keganasan, leukosit akan berperan dalam melawan infeksi, melindungi tubuh dengan memfagosit organisme asing dan memproduksi atau mengangkut/mendistribusikan antibodi sehingga saat antibodi kalah maka leukosit akan terjadi peningkatan. 8Platelet (trombosit) berperan dalam tahapan metastase kanker yaitu memfasilitasi migrasi sel tumor, invasi dan penangkapan sel tumor pada vaskuler. Sel

tumor yang menginduksi agregasi platelet menyebabkan invasi sel tumor di vaskuler dengan cara melindungi sirkulasi sel tumor dari paparan fisik, melepaskan sitokin dan enzim proteolitik yang berperan dalam pertumbuhan tumor. Platelet memfasilitasi penangkapan sel tumor pada vaskuler pada vaskuler, menginduksi proliferasi sel endotel dan pembentukan pembuluh darah baru yang diperlukan untuk angiogenesis dan pertumbuhan sel tumor (Bambace and Holmes, 2011). Hal ini sejalan dengan penelitian Crasta JA et al yang menunjukkan bahwa nilai trombosit pada pasien kanker ovarium metastase berbeda signifikan dengan non metastase (Crasta *et al*, 2010).

Pada penelitian ini terlihat bahwa angka insiden rata-rata penyakit terjadi pada pasien diatas umur > 50 tahun. Ini dikarenakan pada kanker ovarium jarang menimbulkan gejala pada awal stadium sehingga disebut dengan "silent killer" dimana gejala klinis yang terjadi biasanya tidak terlihat jelas sampai berada pada tahap selanjutnya (Aggarwal and Kehoe, 2010). Oleh sebab itu pada umumnya pasien pada kanker ovarium akan datang saat kanker sudah menyebar dalam tubuh. Dimana pasien merasa perut membesar, terasa kembung, berat badan menurun, mual, muntah, kesulitan buang air besar, frekuensi

buang air kecil meningkat dan nyeri saat berhubungan seksual (Ordovician *et al*, 2009).

Pada pemeriksaan fisik, pada umumnya pasien dengan kanker ovarium akan teraba massa di abdomen atau pelvis. Secara umum, tumor yang ganas memiliki karakter bentuk solid, nodular dan dapat terfiksir, namun ukuran tumor yang tidak sesuai dengan derajat keganasan, sebaliknya massa yang besar lebih sering merupakan massa yang jinak (Hoffman *et al*, 2008).

Patogenesis kanker ovarium sampai saat ini belum diketahui dengan pasti, namun, beberapa teori tentang patogenesis kanker ovarium, antara lain teori incessant ovulation, teori inflamasi dan teori gonadotropin (Gupta and Lis, 2009). Teori incessant ovulation menganggap bahwa kanker ovarium berasal dari epitel permukaan ovarium sendiri dimana saat terjadi ovulasi, terjadi trauma pada epitel permukaan ovarium yang perlu direparasi. Selama siklus reproduksi wanita, proses tersebut terus terulang. Selama proses tersebut epitel permukaan ovarium rentan mengalami kerusakan DNA dan transformasi. Selain itu, seiring dengan bertambahnya usia, permukaan ovarium membentuk invaginasi pada stroma kortikal. Invaginasi tersebut dapat menyebabkan epitel

permukaan terperangkap ke dalam stroma dan menjadi kista inklusi. Akibat paparan hormon-hormon ovarium, kista inklusi tersebut dapat berproliferasi dan jika disertai kerusakan DNA akan mengarah menjadi suatu keganasan. Hal ini berhubungan dengan faktor risiko kanker ovarium, dimana semakin dini wanita mengalami menstruasi dan semakin tua usia menopause serta tidak pernah hamil meningkatkan frekuensi terjadinya kanker ovarium. Sebaliknya, berbagai kondisi yang menekan factor ovulasi seperti kehamilan dan menyusui menurunkan frekuensi terjadinya kanker ovarium (Gupta and Lis, 2009; Karst and Drapkin, 2010).

Teori kedua adalah teori inflamasi. Hal ini didasarkan pada penelitian dimana angka kejadian kanker ovarium meningkat pada wanita yang mengalami infeksi atau radang panggul. Menurut teori ini, berbagai karsinogen dapat mencapai ovarium melalui saluran genitalia (Raungkaemaniee *et al*, 2012). Sementara itu, teori ketiga adalah teori gonadotropin. Adanya kadar gonadotropin yang tinggi yang berkaitan dengan lonjakan yang terjadi selama ovulasi dan hilangnya gonadal negative feedback pada menopause serta kegagalan ovarium prematur memegang peranan penting dalam perkembangan kanker ovarium. Pada

penelitian yang dilakukan oleh Cramer dan Welch ditemukan hubungan antara kadar gonadotropin dan estrogen. Adanya sekresi gonadotropin dalam jumlah yang tinggi ternyata mengakibatkan stimulasi estrogen pada epitel permukaan ovarium. Hal tersebut diduga berperan dalam proses terjadinya kanker ovarium (Boivin *et al*, 2009).

Faktor lain yang turut berperan dalam patogenesis kanker ovarium adalah faktor genetik. Kanker ovarium terjadi akibat dari akumulasi perubahan genetik yang mengarah ke transformasi keganasan yang berasal dari kista jinak kemudian bermodifikasi menjadi tumor yang berpotensi keganasan rendah dan pada akhirnya berkembang menjadi kanker ovarium invasif. Pada jenis tumor tersebut ditemukan mutasi dari K-ras, H-ras dan N-Ras. Seorang wanita yang dilahirkan dengan mutasi BRCA hanya memerlukan satu "hit" pada allele pasangannya yang normal untuk menghentikan produk BRCA yang memiliki fungsi tumor suppressor gene. Sehingga kanker yang berkaitan dengan BRCA biasanya akan muncul sekitar 15 tahun lebih awal daripada kasus-kasus kanker yang bersifat sporadik. Setelah itu, BRCA-related ovarian cancer nampaknya memiliki patogenesis molekuler yang berbeda,

memerlukan terjadinya inaktivasi p53 untuk dapat berkembang (Gupta and Lis, 2009).

Pada penelitian ini teori yang berperan adalah teori inflamasi, dimana proses inflamasi berperan dalam terjadinya kanker ovarium. Inflamasi secara fisiologis dibutuhkan oleh tubuh dalam proses sistem pertahanan tubuh, tetapi pada kasus kanker, inflamasi kronis merupakan lingkungan mikro pendukung pertumbuhan dan perkembangan kanker. Inflamasi kronis terjadi jika proses inflamasi akut gagal dan antigen menetap, hal ini memicu berbagai penyakit (termasuk kanker) (Raungkaemaniee *et al*, 2012).

Penelitian ini bertujuan melihat korelasi CA125 terhadap Hemoglobin, leukosit dan PLR yang sama-sama digunakan dalam penegakan diagnosis pasien kanker ovarium. Namun hasil penelitian menunjukkan tidak adanya korelasi ($P = 858b$; $P \text{ value} < 0,05$). Hubungan CA125 terhadap Hb, leukosit dan PLR adalah hubungan negatif (Hb = -3,463, leukosit = -6,117, PLR = -2,281) yang berarti semakin tinggi nilai Hb, leukosit dan PLR maka nilai CA125 semakin rendah tidak seperti yang diharapkan peneliti bahwa semakin meningkat CA125 maka semakin rendah kadar hemoglobin dan semakin meningkat kadar leukosit dan PLR. Hal ini tidak sesuai

dengan teori yang mengatakan bahwa pada kanker ovarium didahului terjadinya proses inflamasi dimana inflamasi secara fisiologis dibutuhkan oleh tubuh dalam proses sistem pertahanan tubuh, tetapi pada kasus kanker, inflamasi kronis merupakan lingkungan mikro pendukung pertumbuhan dan perkembangan kanker. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Riesti dkk yang menunjukkan bawa PLR sebagai salah satu predictor inflamasi memiliki sensitifitas dan spesifitas untuk dijadikan parameter pemeriksaan skrining diagnosis kanker ovarium.

Pada penelitian ini diperoleh nilai rata-rata kadar CA125 sebesar 414,77 U/ml dimana menunjukkan bahwa peningkatan nilai CA125 sangat berpengaruh terhadap penegakan diagnosis kanker ovarium. Walaupun dalam hal ini pemeriksaan kadar CA125 mempunyai spesifitas dan positif value yang rendah dikarenakan tumor marker ini dapat meningkat pada kista endometriosis, kanker payudara dan kanker paru. Untuk nilai hemoglobin rata-rata sebesar 11,65 g/dl, leukosit rata-rata sebesar 8.05 rb/ul dan nilai PLR rata-rata sebesar 190.76 rb/ul menunjukkan tidak adanya peningkatan nilai bermakna dimana menunjukkan pemeriksaan Hb, leukosit dan

PLR tidak memiliki sensitifitas dalam penegakan diagnosis pada kanker ovarium.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah penelitian bersifat retrospektif dengan mengambil data dari rekam medis sehingga menimbulkan bias yang diperoleh dari beberapa penyakit lain yang dapat menyebabkan nilai CA-125, hemoglobin, leukosit dan PLR meningkat. Selain itu biaya pemeriksaan CA125 relatif mahal namun masih dicover oleh badan penyelenggara jaminan sosial (BPJS) berbeda dengan pemeriksaan hemoglobin, leukosit dan PLR yang biaya pemeriksaan sederhana dan murah.

KESIMPULAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terjadi korelasi tumor marker CA125 terhadap Hb, leukosit dan PLR pada pasien kanker ovarium. Pada hasil penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan nilai CA125 bekoresi negatif karena tidak diikuti dengan penurunan Hb, leukosit dan PLR. Diharapkan kedepannya ada peneliti lain yang dapat menggunakan sampel yang lebih banyak dan pemilihan sampel dengan kriteria inklusi dan eksklusi yang lebih yang lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal P and Kehoe S, 2010. Serum Tumour Marker in Gynaecological Cancers. *Maturitas* 67(1): 46-53
- Bambace NM and Holmes CE, 2011. The Platelets Contribution to Cancer Progression. *J Thromb Haemost.* 9 (2): 237-249
- Berek J, 2005. Epithelial ovarian cancer: *Piver editor. Handbook of gynecologic oncology.* 2nd edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, page: 586
- Boivin M, Lane D, Piche A, Rancourt C, 2009. CA125 (MUC16) Tumor Antigen Selectively Modulates The Sensitivity of Ovarian Cancer Cells to Genotoxic Drug-induced apoptosis. *Gynecologic Oncology* 115: 407-413
- Budiana ING, 2014. Peran Klinis CA125 pada Kanker Ovarium. *Karya Ilmiah. Bagian obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Bali*
- Clarke-Pearson DL, 2009. Clinical Practice. Screening for Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 361(2): 170-177
- Crasta JA, et al, 2010. Significance Of Preoperative Trombocytosis In Epithelial Ovarian Cancer. *Indian Journal pathology and Microbiology.* 53(1): 54-55
- Ekasanti R, Bahrun U, dan Arif M, 2014. Platelet Limfosit Ratio (PLR) pada Kanker Ovarium. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Wadi Husada.* 1(2): 13-20
- Fauzan, R, 2009. Gambaran Faktor Risiko Penggunaan Kontrasepsi terhadap Angka Kejadian Kanker Ovarium di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta Berdasarkan Pemeriksaan Histopatologik. *Tesis.* Universitas Indonesia, Jakarta
- Gupta D and Lis CG, 2009. Role of CA-125 in Predicting Ovarian Cancer Survival – A Review of The Epidemiological Literature. *Journal of Ovarian Research.* 2: 13
- Hoffman B, Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Bradsaw K, and Cunningham F, 2008. *Williams Gynecology.* Mc Graw Hill Companies, United States, page 716
- Jordan SM and Bristow RE, 2013. Ovarian Cancer Biomarkers As Diagnostic Triage Test. *Current Biomarker Findings.* 3: 35-42
- Karst AM and Drapkin R, 2010. Ovarian Cancer Pathogenesis: A Model In

*Korelasi Tumor Marker Cancer Antigen(CA-125) terhadap kadar Hemoglobin, Leukosit, dan Plat...
Hermin Sabaruddin, Ferry Armanza*

- Evolution. *Journal of Oncology*. 2010: 1-13
- Kemenkes RI. 2011. *Pedoman Interpretasi Data Klinik*. Direktorat Jenderal Bina Kefarmasian Dan Alat Kesehatan, Jakarta
- Lin WW and Karin M, 2007. *A Cytokine-Mediated Link Between Innate Immunity, Inflamasi, and Cancer*. Department of Pharmacology. College of Medicine, National Taiwan University, Taipei, Republic of China, page: 1175-1183
- Ordovician O, Sima CS, Iansonos A, Bell-McGuinn K, Sabbatini PJ, Leitao MM, 2009. *Exploratory Analysis of Serum CA-125 Response to Surgery and The Risk of Relapse in Patient with FIGO stage IIIC Ovarian Cancer*. *Gynecologic Oncology*. 115(2): 209-214
- Rarung M, 2008. *Sensitifitas dan Spesifisitas Petanda Tumor CA125 Sebagai Prediksi Keganasan ovarium*. *JKM*. 8(1): 9-14
- Raungkaemaniee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, and Thavaramara T, 2012. Platelet to Lymphocyte Ratio as A Prognostic Factor for Epithelial Ovarian Cancer. *J Gynecol oncol*. 23(4): 265-273
- Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P, 2001. Serum Tumour Marker CA 125 in Monitoring of Ovarian Cancer During First-line Chemotherapy. *British Journal of Cancer*. 84(10): 1301–1307
- Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, Nolen B, Pulsipher T, Modugno F, 2010. Development of A Multimarker Assay for Early Detection of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol*, 28(13):2159-2166.