

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN KADAR TROMBOSIT ANTARA KANKER
OVARIIUM TIPE EPITELIAL REKUREN DAN NONREKUREN**

*CORRELATION BETWEEN PLATELET COUNT IN
RECURRENT AND NONRECURRENT EPITHELIAL OVARIAN
CANCER*

HENDRA SANTOSO



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP.1)
PROGRAM STUDI ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

TESIS

**HUBUNGAN KADAR TROMBOSIT ANTARA KANKER OVARIUM
TIPE EPITELIAL REKUREN DAN NONREKUREN**

*CORRELATION BETWEEN PLATELET COUNT IN RECURRENT
AND NONRECURRENT EPITHELIAL OVARIAN CANCER*

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan program pendidikan dokter spesialis dan
mencapai gelar spesialis

Program Studi

Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

HENDRA SANTOSO

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

**HUBUNGAN KADAR TROMBOSIT ANTARA KANKER OVARIUM TIPE
EPITELIAL REKUREN DAN NONREKUREN**

Disusun dan diajukan oleh

HENDRA SANTOSO
Nomor Induk: C055171009

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 23 Maret 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp. OG(K)

Dr. dr. Masita Fujiko, Sp. OG (K)

NIP. 1962111619890310003

NIP. 0910086905

Ketua Program Studi Obstetri dan Ginekologi

Dekan Fakultas Kedokteran

Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin

Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Nugraha Utama, Sp. OG (K)

Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp. M(K), M. Med. Ed

NIP. 19740624 200604 1 009

NIP. 196612311995031009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini

Nama : Hendra Santoso

Nomor Pokok : C055171009

Program Studi : Obstetri Dan Ginekologi

Konsentrasi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Fakultas
Kedokteran Universitas Hasanuddin

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar - benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Maret 2021

Yang menyatakan,



Hendra Santoso

PRAKATA

Dengan memanjatkan puji dan syukur ke hadapan Tuhan Yesus, atas segala berkat, karunia serta perlindungan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Saya menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, SpOG(K) sebagai pembimbing I dan Dr. dr. Masita Fujiko, SpOG(K) sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga saya sampaikan kepada Dr. dr. Isharyah Sunarno Sp.OG(K) sebagai pembimbing statistik yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam bidang statistik dan pengolahan data dalam penelitian ini. Terima kasih juga saya sampaikan kepada Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, SpOG(K) dan Dr. dr. Eddy R. Moeljono, Sp.OG(K) sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

Saya juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K); Ketua

Program Studi Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG(K); Sekretaris Program Studi, Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG(K), seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada saya selama pendidikan.

2. Penasihat akademik, Dr. dr. A. Mardiah Tahir, SpOG(K) yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Kedua orang tua Pinny T. Santoso dan Lenny E. Sartika, dan saudara kandung Christophore Santoso, yang telah memberikan restu untuk melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan moril, materiil, dan spiritual yang luar biasa tak terhingga selama saya menjalani pendidikan.
4. Istri tercinta Levina H. Wibowo, dan kedua anak penulis Irene Santoso dan Nicholas Santoso yang telah memberikan restu untuk melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, dan dukungan moril, materiil, dan spiritual yang luar biasa tak terhingga selama saya menjalani pendidikan.
5. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi atas bantuan dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
6. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama mengikuti pendidikan.
7. Pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.

8. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu saya dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta ilmu Obstetri dan Ginekologi pada khususnya di masa yang akan datang.

Makassar, Maret 2021



Herindra Santoso

ABSTRAK

HUBUNGAN KADAR TROMBOSIT ANTARA KANKER OVARIUM TIPE EPITELIAL REKUREN DAN NONREKUREN

Hendra Santoso, Syahrul Rauf, Masita Fujiko, Isharyah Sunarno, Eddy R. Moeljono,
Nugraha U.P.

Latar Belakang : Kanker ovarium merupakan kanker ginekologi dan penyebab kematian keempat terbanyak pada tahun 2010-2013 di RS. Dharmais. Berbagai macam metode untuk mengevaluasi risiko rekuren kanker ovarium telah diusulkan. Peningkatan jumlah trombosit berkaitan dengan tingkat rekurensi yang lebih tinggi dan penurunan respons terhadap kemoterapi. Penelitian ini menganalisis kadar trombosit terhadap rekurensi kanker ovarium

Metode: Penelitian observasi *case control*. Data dan sampel darah diambil dari perempuan penderita kanker ovarium tipe epitelial rekuren dan tidak rekuren sebanyak 117 orang. Data primer usia, paritas, status menopause, hasil laboratorium pemeriksaan trombosit dilakukan sebelum kemoterapi dan pasca kemoterapi 6 kali. Data diuji dengan analisis independent sample t test, uji mann whitney dan analisis korelasi serta analisis regresi logistik biner.

Hasil : Dari total 117 sampel pasien kanker ovarium. Terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara trombosit dan neutrofil dengan rekurensi kanker ovarium ($p < 0,05$) dengan persamaan regresi logistik $y = -1,488 + 1,132 \times \text{trombosit post operative} + 0,961 \times \text{Neutrofil}$. Nilai OR (95%CI) kadar trombosit sebesar 3,102 (1,357–7,092). Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara leukosit dengan rekurensi kanker ovarium ($P > 0,05$).

Kesimpulan: Kadar trombosit berkaitan dengan rekurensi kanker ovarium. Kadar leukosit dan hemoglobin tidak berkaitan dengan rekurensi kanker ovarium.

Kata Kunci: kanker ovarium, kemoterapi, rekuren, trombosit

ABSTRACT

CORRELATION BETWEEN PLATELET COUNT IN RECURRENT AND NONRECURRENT EPITHELIAL OVARIAN CANCER

Hendra Santoso, Syahrul Rauf, Masita Fujiko, Isharyah Sunarno, Eddy R. Moeljono, Nugraha U.P.

Backgrounds: Ovarian cancer is gynecological cancer and the fourth leading cause of death in 2010-2013 in Dharmas hospitals. Various methods have been done to evaluate the risk of ovarian cancer recurrence have been proposed. An increased platelet count is associated with a higher recurrence rate and a decreased response to chemotherapy. This study analyzed platelet levels on ovarian cancer recurrence

Methods: Case-control observation research. Data and blood samples were taken from 117 women with recurrent and non-recurrent epithelial ovarian cancer patients. Primary data were age, parity, menopausal status, laboratory results of platelet examination carried out before chemotherapy and after chemotherapy 6 times. Data were tested by independent sample t-test, Mann Whitney test, and correlation analysis, and binary logistic regression analysis.

Results: From a total of 117 samples of ovarian cancer patients. There was a statistically significant relationship between platelets and neutrophils with ovarian cancer recurrence ($p < 0.05$) with logistic regression equation $y = -1.488 + 1.132 \times \text{postoperative platelets} + 0.961 \times \text{neutrophils}$. The OR (95%CI) for platelet levels was 3.102 (1.357–7.092). There was no significant relationship between leukocytes and ovarian cancer recurrence ($P > 0.05$).

Conclusion: Platelet levels are associated with ovarian cancer recurrence. Leukocyte and hemoglobin levels were not associated with ovarian cancer recurrence.

Keywords: ovarian cancer, chemotherapy, recurrence, platelets

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii.
HALAMAN PENGESAHAN	iii.
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv.
PRAKATA	v
ABSTRAK	x
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xv
BAB 1	1
PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Bidang Pelayanan	3
1.4.2 Bidang Penelitian	4
1.4.3 Bidang Akademik	4
BAB 2	5
TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Kanker Ovarium	5
2.1.1 Etiologi	5
2.1.2 Faktor Risiko	5
2.1.3 Patogenesis	7
2.1.4 Manifestasi Klinis	13
2.1.5 Diagnosis	14
2.1.6 Stadium klinis kanker ovarium	14

2.1.7 Tatalaksana	16
2.1.8 Prognosis	16
2.2 Trombosit	17
2.2.1 Produksi Trombosit	18
2.2.2 Trombositosis Sekunder	19
2.2.3 Hubungan Trombositosis dan Rekurensi Kanker Ovarium	19
2.2.4 Hubungan Anemia, Leukositosis dan Rekurensi Kanker Ovarium	23
2.2.5 Efek Kemoterapi terhadap Profil Hematologi Rutin	25
2.2.6 Rekurensi	26
2.2.7 Kerangka Teori	28
2.2.8 Kerangka Konsep	29
2.2.9 Hipotesis Penelitian	30
BAB 3.....	35
METODE PENELITIAN.....	35
3.1 Rancangan Penelitian	35
3.2 Waktu dan Lokasi Penelitian	35
3.3 Partisipan Penelitian	35
3.6 Pengumpulan Data.....	38
3.7 Pengolahan Data	38
3.8 Penyajian Data	38
3.9 Bahan dan alat yang digunakan.....	38
3.10 Analisis Data.....	39
3.11 Aspek Etika Penelitian.....	39
3.12 Prosedur Penelitian	39
3.13. Alur Penelitian	40
3.14 Jadwal Penelitian	41
3.15 Personalia Penelitian	41
BAB IV.....	42

HASIL PENELITIAN.....	42
BAB V.....	51
PEMBAHASAN.....	51
BAB VI.....	65
KESIMPULAN DAN SARAN.....	65
A. Kesimpulan.....	65
B. Saran.....	65
DAFTAR PUSTAKA.....	66
LAMPIRAN.....	74

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Hipotesis Ovaluasi Tanpa Hambatan	7
Gambar 2. Stimulasi Gonadotropin	8
Gambar 3. Siklus hubungan antara trombosit dan tumor	17
Gambar 4. Kerangka Teori	25
Gambar 5. Kerangka Konsep	26
Gambar 6. Alur Penelitian	37

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Faktor risiko kanker ovarium epithelial	5
Tabel 2. Distribusi karakteristik umum sampel penelitian.	40
Tabel 3. Analisis Bivariat kadar trombosit, leukosit, neutrofil, dan hemoglobin berdasarkan rekurensi kanker ovarium	41
Tabel 4. Kadar trombosit, leukosit, neutrofil, dan hemoglobin berdasarkan stadium kanker ovarium	43
Tabel 5. Kadar trombosit, leukosit, neutrofil, dan hemoglobin berdasarkan Indeks Massa Tubuh (IMT)	45
Tabel 6. Kadar trombosit berdasarkan status menopause	45
Tabel 7. Uji regresi logistik faktor yang berpengaruh terhadap rekurensi kanker ovarium	46

DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
ANC	<i>Absolute neutrophil count</i>
BRCA-1	Breast Cancer Gene 1
BRCA-2	Breast Cancer Gene 2
COX-1	Siklooksigenase- 1
EOC	Epitelial ovarian cancer
EMT	Epitelial mesemkimal transisional
Epo	Ekspresi erythropoietin
Epo-R	Erythropoietin ekspresi reseptor
FSH	<i>Follicle stimulating hormone</i>
G-CSF	<i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte macrophage colony-stimulating factor</i>
Hb	<i>Haemoglobin</i>
HGF	<i>Hepatocyte growth factor</i>
HNPCC	<i>Hereditary nonpoliposus colorectal</i>
IMT	Index massa tubuh
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin 8
IL-10	Interleukin 10
KEO	Kanker Epitel Ovarium

LH	<i>Luteinizing hormone</i>
MHT	<i>Menopausal Hormone Therapy</i>
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NO	<i>Nitric Oxide</i>
OSE	Ovarium Surface Epithelium
PDGFR α	<i>Trombosit-derived growth factor receptor alpha</i>
TGF	<i>Transforming growth factor</i>
TGF β R1	<i>Transforming Growth Factor beta receptor type I</i>
TNF	Tumor Necrosis Factor
TPO	Trombopoetin
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker ovarium merupakan kanker ginekologi kedua dan penyebab kematian terbanyak di Amerika Serikat dengan 22.240 kasus baru dan 14.070 kematian (Siegel, Miller and Jemal, 2018). Menurut data di RS Kanker Dharmas Tahun 2010 – 2013 di Indonesia penyakit ini menempati urutan keempat berdasarkan jumlah kasus baru dan jumlah kematian (Kementerian Kesehatan, 2015).

Pada tahun 2040 diperkirakan angka kematian kanker ovarium akan meningkat secara signifikan. Meningkatnya angka kematian penyakit ini disebabkan oleh pertumbuhan tumor yang tidak bergejala, demikian pula dengan tingkat rekurensi yang tinggi serta tidak adanya skrining yang memadai sampai saat ini oleh karena itu penderita datang dengan diagnosis stadium akhir . (Coburn S, et al, 2017) (Yoneda A, 2012)

Trombosit adalah suatu keping darah tanpa inti yang berasal dari sel megakariosit di sumsum tulang dengan konsentrasi $150-400 \times 10^9 /l$. Fungsi utama trombosit adalah sebagai hemostatik pada perdarahan (Mezouar et al., 2016), trombosit juga berperan secara klinis dalam berbagai macam penyakit lain, misalnya pada keganasan trombosit menyebabkan terjadinya proliferasi,

invasi, angiogenesis, migrasi, dan metastasis sel kanker sehingga meningkatkan progresifitas dan rekurensi kanker (Schlesinger, 2018)

Rekurensi kanker ovarium terjadi lebih dari 60% pada pasien dengan stadium lanjut setelah terapi pembedahan dan kemoterapi (Salani et al, 2007) Kejadian yang paling banyak ditemukan pada kanker ovarium yang rekuren adalah terjadinya kemoresistensi. peran trombosit terhadap hal ini telah dibuktikan oleh penelitian Hu Q et al pada tahun 2020 memperlihatkan adanya peningkatan jumlah trombosit post kemoterapi berkaitan dengan tingkat rekurensi yang lebih tinggi dan penurunan respons terhadap kemoterapi. Trombositosis sebelum pengobatan dan penurunan kadar trombosit pada akhir pengobatan primer berkorelasi dengan kelangsungan hidup yang buruk. (Hu Q et al, 2020)

Penelitian Allensworth et al pada 578 sampel karsinoma ovarium didapatkan trombositosis pada 278 sampel pada stadium awal kanker ovarium terjadi peningkatan resiko rekurensi hingga 8 kali lipat (Allensworth *et al.*, 2014). Sehingga pemeriksaan kadar trombosit ini diharapkan dapat memberikan hasil yang bermanfaat untuk dijadikan sebagai suatu nilai prediktor rekurensi kanker ovarium. Berdasarkan hal tersebut, peneliti ingin mengetahui hubungan kadar trombosit terhadap rekurensi kanker ovarium sebelum dan sesudah dilakukannya kemoterapi 6 siklus.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan kadar trombosit terhadap rekurensi kanker ovarium?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar trombosit terhadap rekurensi kanker ovarium

1.3.2 Tujuan Khusus

- A. Mengetahui perbedaan kadar trombosit penderita kanker ovarium sebelum dan sesudah kemoterapi
- B. Membandingkan dan menghubungkan kadar trombosit pada kanker ovarium rekuren dan tidak rekuren
- C. Mengetahui dan menilai hubungan kadar leukosit, neutrofil, dan hemoglobin pada penderita karsinoma ovarium rekuren dan non rekuren sebagai data tambahan

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bidang Pelayanan

- Kadar trombosit dapat dipakai sebagai faktor prognostik pada penderita kanker ovarium tipe epitelial rekuren

1.4.2 Bidang Penelitian

- Sebagai bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya mengenai prediksi rekurensi kanker ovarium tipe epitelial.

1.4.3 Bidang Akademik

- Untuk meningkatkan pengetahuan tentang prognosis rekurensi kanker ovarium.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Ovarium

2.1.1 Etiologi

Sampai saat ini etiologi kanker ovarium masih belum diketahui, dan bahkan sel origin dari kanker ovarium epithelial masih belum dapat dipastikan. Hipotesa yang umum tetapi tidak terbukti adalah bahwa kanker ovarium muncul dalam kista inklusi yang dilapisi sel OSE (Ovarian Surface Epithelium), yang merupakan sarang OSE yang terperangkap dalam stroma ovarium, dan mengalami pengaruh stimulatif dari faktor pertumbuhan stroma. (Hunn and Rodriguez, 2012)

2.1.2 Faktor Risiko

Faktor risiko terjadinya kanker ovarium epithelial diringkas dalam tabel 1.

Tabel 1. Faktor risiko kanker ovarium epithelial (Hunn and Rodriguez, 2012)

Meningkat	Menurun	<i>Indeterminate</i>
<i>Herediter</i>	<i>Reproduksi</i>	Obat fertilitas
Riwayat kanker ovarium dalam keluarga	Multiparitas	Olahraga
Riwayat personal	Menyusui	Merokok
Perubahan dalam BRCA 1 atau BRCA2	<i>Hormonal</i>	
Sindrom Lynch	Kontrasepsi oral	
	Progestin	
<i>Reproduksi</i>	<i>Operasi</i>	
Usia	Histerektomi	
Nuligravid	Ligasi Tuba	
Infertilitas		
<i>Hormonal</i>		
Menarche usia dini		
Menopause terlambat		
Terapi pengganti hormon		
Estrogen		
Androgen		
<i>Inflamasi</i>		

Paparan bedak di peineal Endometriosis <i>Pelvic Inflammatory Disease</i> Pola hidup Obesitas		
--	--	--

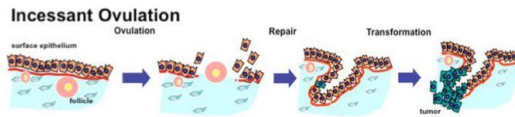
2.1.3 Patogenesis

Kanker epitel ovarium (KEO) diduga berasal dari transformasi maligna epitel permukaan ovarium, peritoneum, atau tuba falopi. Peristiwa transformasi molekuler yang tepat yang menyebabkan KEO tidak diketahui. Mutasi onkogen HER2, C-myc, Kras, Akt, dan gen penekan tumor p53 dianggap berperan dalam terjadinya KEO. Jalur molekuler yang mendasari perkembangan kanker juga tidak dipahami dengan baik. Sebagian besar penelitian sampai saat ini telah menunjukkan bahwa faktor-faktor yang terkait dengan reproduksi dan ovulasi memiliki dampak terbesar. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa mutasi somatik pada BRCA1, BRCA2 dan gen lain juga dapat menyebabkan perkembangan kanker. Beberapa teori untuk patogenesis KEO meliputi:

Meskipun penyebab dari kanker ovarium masih belum pasti, terdapat beberapa hipotesis untuk menjelaskan etiologi kanker ovarium yaitu:

a. Hipotesis incessant ovulation

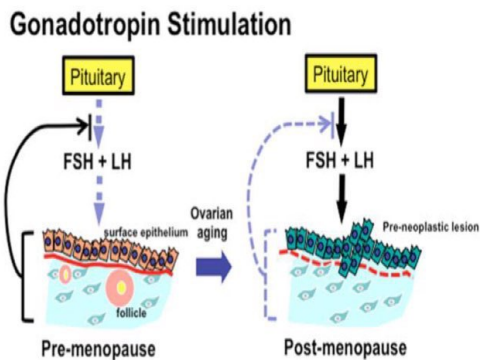
Teori ini pertama kali diperkenalkan oleh Fathalla pada tahun 1972. Perusakan dan perlukaan sel pada epitel ovarium yang terjadi pada setiap ovulasi memerlukan waktu untuk memperbaiki bentuk supaya dapat kembali seperti semula, tanpa periode istirahat yang adekuat proses perbaikan akan menjadi terganggu, hal ini dapat mencetuskan perubahan bentuk menjadi ganas. Setiap siklus haid perlukaan dan perbaikan sel dapat meningkatkan kemungkinan salah fungsi dari DNA *repair*. Proses ini mendasari kemungkinan terjadinya mutasi spontan (Berek, 2015, Busmar, 2006, Kramer dan Grenee, 2004).



Gambar 1. Hipotesis Ovaluasi Tanpa Hambatan. Pelepasan oosit merusak epitel permukaan ovarium dan membran basalis. Setelah terjadi ovulasi, sel epitel permukaan ovarium berproliferasi untuk memperbaiki luka, terjadi invaginasi permukaan ovarium dan kista inklusi, dan proliferasi yang mengarah pda sel prekursor yang membawa perubahan genetik. Peubahan genetik ini akan berkembang ke transformasi dan pembentukan kanker ovarium. (Rampersad, 2015)

b. Hipotesis gonadotropin

Peningkatan level gonadotropin dalam sirkulasi, meningkatkan risiko untuk terjadinya kanker ovarium. Menurut teori Cramer dan Welch bahwa peningkatan kadar gonadotropin menyebabkan ovarium mensekresi estrogen yang mana dapat menyebabkan proliferasi dan transformasi dari sel epitel ovarium. Keadaan ini dipercaya banyak terjadi pada awal postmenopause, dimana kanker ovarium juga banyak terjadi pada wanita dengan usia postmenopause (Berek, 2015, Busmar, 2006, Kramer dan Grenee, 2004).



Gambar 2. Stimulasi Gonadotropin. Pada perempuan pascamenopause, ovarium tidak lagi memproduksi hormon dan faktor, dan lingkaran umpan balik tidak ada. Kelenjar pituitari memproduksi gonadotropin yang berlebih yang menstimulasi dan mempromosikan transformasi sel epitel permukaan ovarium sehingga terjadi lesi preneoplastik. (Rampersad, 2015).

c. Hipotesis androgen

Teori ini pertama kali ditemukan oleh Risch 1998, berdasarkan pada sel epitel ovarium mengandung reseptor androgen yang dapat memberikan respon dari sinyal androgenik. Penelitian invitro mengatakan bahwa androgen dapat menstimulasi pertumbuhan dari sel epitel ovarium normal sama baiknya dengan pertumbuhan dari sel kanker ovarium, hal ini didukung oleh penelitian kasus kontrol, didapatkan kadar androgen yang tinggi (*androstenedion* dan *dehydroepiandrosterone*) pada wanita yang menderita kanker ovarium dibandingkan dengan kontrol. *Polycystic ovary syndrome* juga terdapat peningkatan kadar androgen yang diikuti dengan peningkatan risiko kanker ovarium (Berek, 2015, Busmar, 2006, Kramer dan Grenee, 2004).

d. Hipotesis progesteron

Progesterone mempunyai peranan protektif terhadap terjadinya kanker ovarium. Progesteron menginduksi terjadinya apoptosis sel epitel ovarium, sedangkan estrogen menghambatnya (Busmar, 2006).

e. Paritas

Penelitian menunjukkan bahwa wanita dengan paritas yang tinggi memiliki risiko terjadinya kanker ovarium yang lebih rendah dari pada *nullipara*, pada wanita yang mengalami 4 atau lebih kehamilan aterm, risiko

terjadinya kanker ovarium berkurang sebesar 40% jika dibanding *nulipara* (Busmar, 2006).

f. Pil kontrasepsi

Penelitian dari *center for disease control* menemukan penurunan risiko kanker ovarium sebesar 40% pada wanita usia 20-54 tahun, dimana efek protektif ini makin baik dengan makin lama wanita menggunakan pil kontrasepsi, bahkan efek protektif ini terus berlangsung hingga 10 tahun setelah pil dihentikan (Baziad, 2002, Busmar, 2006).

g. Talk

Pemakaian talk (*hydrous magnesium silicate*) pada daerah perineum dilaporkan meningkatkan risiko terjadinya kanker ovarium dengan risiko relatif 1.9 %; akan tetapi penelitian kohort prospektif yang mencakup 78.000 wanita ternyata tidak mendukung teori di atas (Busmar, 2006).

h. Ligasi tuba

Dengan pengikatan tuba akan menurunkan risiko terjadinya kanker ovarium dengan terputusnya akses talk atau karsinogen lainnya dengan ovarium (Busmar, 2006).

i. menopause

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. Pemakaian MHT dengan estrogen yang kemudian diikuti dengan pemberian progestin, ternyata masih menunjukkan meningkatnya risiko relatif menjadi 1.5 (Colombo, 2006, Busmar, 2006).

j. Obat-obat yang meningkatkan kesuburan

Obat – obat yang meningkatkan fertilitas seperti klomifen sitrat, yang diberikan secara oral, dan obat – obat gonadotropin yang diberikan dengan suntikan seperti *Follicle stimulating hormone* (FSH), kombinasi FSH dengan *Luteinizing hormone* (LH), akan menginduksi terjadinya ovulasi atau multipel ovulasi (Busmar, 2006).

k. Obesitas

Obesitas meningkatkan risiko kanker ovarium sebesar 1,3 kali dibandingkan dengan wanita dengan berat badan normal. Peningkatan kasus kanker ovarium mungkin berhubungan dengan mekanisme hormonal yang berkaitan dengan obesitas termasuk peningkatan estrogen, insulin dan insulin-like growth factor dan penurunan progesteron. Penggunaan HRT berhubungan dengan peningkatan risiko kanker ovarium sebanyak 24% dibandingkan dengan tanpa penggunaan HRT (Gardner, dkk., 2009). Insiden kanker ovarium tertinggi pada wanita kulit putih dan di negara-negara industri

barat. Wanita perokok memiliki risiko dua kali menderita kanker ovarium tipe musinus dibandingkan dengan wanita bukan perokok (Cannistra, 2004; Partheen, dkk., 2011).

I. Faktor herediter

Berdasarkan Studi Kanker ovarium genetik, faktor herediter memegang peranan \pm 5-10%, dikaitkan dengan *The breast-ovarian syndrome* dan *hereditary nonpoliposus colorectal cancer* (HNPCC) atau sindroma Lynch II. Sebagian besar disebabkan oleh mutasi BRCA-1 (*Breast Cancer gene-1*) \pm 90-95% dan HNPCC sebesar 5-10%. Mutasi gen BRCA1 (*carrier*), bersifat autosomal dominan, mempunyai risiko (40-60%) yang akan berkembang menjadi kanker ovarium selama masa hidupnya. HNPCC merupakan suatu autosomal dominan yang dihubungkan dengan DNA *missmatch repair* (Colombo, 2006, Busmar, 2006, Kramer dan Grene, 2004, Paley, 2001).

2.1.4 Manifestasi Klinis

Sebagian besar wanita dengan kanker ovarium memiliki gejala pelvis, abdomen, dan menstruasi yang tidak khas. Gejala seperti nyeri abdomen atau pelvis, frekuensi atau urgensi uri, peningkatan ukuran abdomen atau kembung, dan sulit makan atau perasaan kenyang. 90 persen wanita pada stadium awal dan 100 persen pasien stadium lanjut paling tidak memiliki satu gejala. Gejala tersering yang dirasakan yaitu pembesaran perut dan nyeri pada abdomen. (Berek, Hacker and Hengst, 2015)

Tanda yang paling penting adalah terabanya massa pelvis pada pemeriksaan fisik. Massa solid, ireguler, terfiksir sangat dicurigai sebagai keganasan ovarium. Sebagai tambahan, massa abdomen atas atau adanya asites semakin menguatkan diagnosis kanker ovarium. Efusi pleura juga bisa terjadi mengikuti terjadinya asites. (Berek, Hacker and Hengst, 2015)

2.1.5 Diagnosis

Dari semua prosedur yang digunakan untuk mendiagnosis kanker ovarium, ultrasound transvaginal merupakan yang paling dapat diandalkan untuk mengetahui lesi yang ada benigna atau maligna. CT scan dan MRI dapat digunakan untuk diagnosis banding antara kanker ovarium dan tumor gastrointestinal primer. Namun, kedua prosedur ini cenderung melewatkan kankertosis peritoneum dan mesenterium, yang sering terjadi pada kanker ovarium stadium lanjut. Sampai saat ini masih belum ada yang bisa menggantikan *surgical staging* sebagai baku emas untuk mendiagnosis kanker ovarium. (Borges and Schmalfeldt, 2011)

2.1.6 Stadium klinis kanker ovarium

Stadium kanker ovarium yang dipakai menurut FIGO(Prat, 2014, Zeppernick and Meinhold-Heerlein, 2014):

Stadium IA	Terbatas pada satu ovarium, kapsul intak, tidak ada tumor pada permukaan dan bilasan peritoneum / ascites.
Stadium IB	Terbatas pada kedua ovarium kapsul intak, tidak ada tumor pada permukaan dan bilasan peritoneum / ascites.
Stadium IC	Terbatas pada satu / kedua ovarium 1 <i>Surgical spill</i> Ruptur kapsul / tumor sebelum pembedahan atau tumor pada permukaan ovarium 2 3 Sel ganas pada bilasan peritoneum / ascites.
Stadium IIA	Penyebaran ke uterus atau tuba
Stadium IIB	Penyebaran ke organ pelvis lainnya
Stadium IIIA	Perluasan ke kelenjar limfe dan/atau metastasis mikroskopis diluar perlviv 1 Hanya positif pada kelenjar limfe retroperitoneal (i) Metastasis ≤ 10 mm (ii) Metastasis > 10 mm Mikroskopik ekstrapelvik dengan keterlibatan peritoneum 2
Stadium IIIB	Makroskopik ekstrapelvik peritoneal metastasis ≤ 2 cm. Ekstensi ke kapsula hepar/lien
Stadium IIIC	Makroskopik ekstrapelvik peritoneal metastasis > 2 cm. Ekstensi ke kapsula hepar/lien

Stadium IVA	Efusi pleura dengan sitologi positif
Stadium IVB	Metastasis ke parenkim hepar dan/atau lien. Metastasis ke organ ekstra abdomen (termasuk kelenjar limfe inguinal dan kelenjar limfe ekstra abdomen)

2.1.7 Tatalaksana

Pada dasarnya ada tiga bentuk pengobatan kanker ovarium: (1) Pembedahan; (2) Kemoterapi; dan (3) Radiasi (jarang digunakan). Pembedahan dianggap sebagai pengobatan andalan untuk kanker ovarium. Penanganan terutama didasarkan pada sub tipe histologis dan tahap diagnosis, yang ditentukan secara pembedahan dengan prosedur reduksi tumor termasuk histerektomi, pengangkatan ovarium, pengangkatan omentum, dan tempat penyakit lain yang layak untuk diangkat. Tujuan pembedahan adalah untuk mengurangi beban tumor menjadi tidak ada penyakit yang terlihat, meskipun status "optimal" diberikan jika tidak ada lesi residual yang lebih besar dari 1 cm. Namun, penelitian lain menunjukkan status cytoreduction maksimal untuk tumor kurang dari 3 cm. (Desai *et al.*, 2014)

2.1.8 Prognosis

Stadium tumor, usia, keadaan umum, dan tumor residual post operasi merupakan parameter independen dan signifikan dalam prognosis pasien kanker ovarium. (Burges and Schmalfeldt, 2011). Selain itu adanya asites dan

peningkatan trombosit preoperatif juga menjadi parameter yang dapat dikaitkan dengan prognosis kanker ovarium. (Ślabuszevska-józwiak *et al.*, 2015)

2.2 Trombosit

Ditemukan oleh Giulio Bizzozero pada tahun 1882, trombosit merupakan salah satu komponen darah tepi berperan dalam berbagai proses hemostasis dan pertahanan alami manusia.(Ghoshal and Bhattacharyya, 2014) Trombosit mempunyai karakter berbentuk bulat diskoid, berdiameter 2-4 μM , tidak mempunyai nukleus tetapi memiliki banyak vesikel dan granula. Kadar normal trombosit 150.000 - 400.000 sel setiap μL darah. Umur trombosit dalam darah adalah 5-10 hari.(Blair and Flaumenhaft, 2009, Hartwig, 2002)

Dalam trombosit dijumpai berbagai granula seperti: granula- α , granula padat, dan granula lisosomal. Granula- α merupakan granula yang terbanyak, berkisar 50-80 granula per butir trombosit dan menyusun 10 % dari volume platelet. Riset proteomik menunjukkan bahwa granula- α melepaskan ratusan protein yang diduga berperan penting pada proses penendalian darah, penyembuhan luka, peradangan, atherosclerosis, antimikrobal, angiogenesis, dan malignansi. Protein-protein tersebut dapat diperoleh apabila platelet telah teraktifasi.(Blair and Flaumenhaft, 2009, Hartwig, 2002)

2.2.1 Produksi Trombosit

Trombosit dihasilkan dalam sumsum tulang melalui fragmentasi sitoplasma megakariosit. Prekursor megakariosit-megakarioblast muncul melalui proses differensiasi dari sel induk hemopoietik. Megakariosit mengalami pematangan dengan replikasi inti endomitotik yang sinkron, memperbesar volume sitoplasma sejalan dengan penambahan lobus inti menjadi kelipatan duanya. Pada berbagai stadium dalam perkembangannya (paling banyak pada stadium inti delapan), sitoplasma menjadi granular dan trombosit dilepaskan. Produksi trombosit mengikuti pembentukan mikrovesikel dalam sitoplasma sel yang menyatu membentuk membran pembatas trombosit. Tiap megakariosit bertanggung jawab untuk menghasilkan sekitar 4000 trombosit. Interval waktu semenjak differensiasi sel induk manusia sampai produksi trombosit berkisar sekitar 10 hari. (Schulze and Shivdasani, 2005)

Trombopoietin adalah pengatur utama produksi trombosit dan dihasilkan oleh hati dan ginjal. Trombosit mempunyai reseptor untuk trombopoietin (C-MPL) dan mengeluarkannya dari sirkulasi, karena itu kadar trombopoietin tinggi pada trombositopenia akibat aplasia sumsum tulang dan sebaliknya. Trombopoietin meningkatkan jumlah dan kecepatan maturasi megakariosit. (Schulze and Shivdasani, 2005)

2.2.2 Trombositosis Sekunder

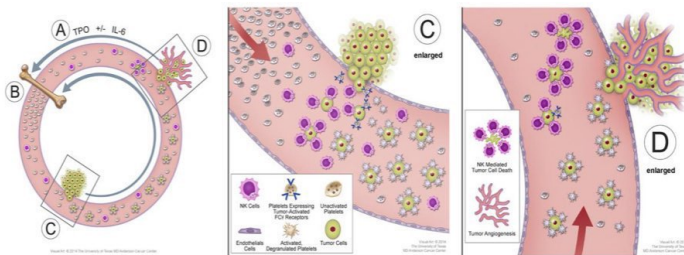
Batas nilai normal trombosit pada sebagian besar laboratorium adalah diantara 350,000/ μ L dan 450,000/ μ L. Keadaan dimana terjadi peningkatan kadar trombosit atau yang disebut trombositosis merupakan salah satu tanda klinis beberapa penyakit, termasuk kanker, dan trombositosis ini berkaitan dengan morbiditas dan mortalitas. (Kaushansky *et al.*, 2016)

Penyebab terjadinya trombositosis secara umum dikategorikan menjadi (1) klonal, termasuk trombositemia esensial dan keganasan myeloproliferatif lainnya, (2) familial, dan (3) reaktif atau sekunder. Inflamasi merupakan penyebab tersering terjadinya trombositosis sekunder. Ada banyak sitokin dan limfokin yang meningkat pada pasien yang mengalami inflamasi, namun IL-6 dan IFN- γ diyakini memiliki peran penting pada keadaan trombositosis pasien dengan inflamasi. (Kaushansky *et al.*, 2016)

2.2.3 Hubungan Trombositosis dan Rekurensi Kanker Ovarium

Sekitar 1 dari 3 wanita yang baru didiagnosis kanker ovarium memiliki kadar platelet lebih dari 450,000/ μ L. Sebagai tambahan, trombositosis juga berkaitan dengan beberapa gejala klinis yang agresif seperti stadium penyakit lanjut, meningkatnya kadar CA-125 serum preoperative, dan secara signifikan menurunkan *survival rate*. (Davis, Sood and Afshar-kharghan, 2014)

Kanker ovarium menyebabkan keadaan hiperkoagulasi yang berat. Sel tumor menginduksi platelet memproduksi trombin, menstimulasi kaskade koagulasi untuk menghasilkan faktor von Willebrand, serta menstimulasi reseptor yang diaktivasi oleh protease pada sel platelet dan endotel. (Davis, Sood and Afshar-kharghan, 2014)



Gambar 3. Siklus hubungan antara trombosit dan tumor (Lin, Afshar-kharghan and Schafer, 2016)

Sel tumor merangsang produksi trombopoetin (TPO), biasanya secara tidak langsung oleh elaborasi IL-6 atau sitokin lainnya. Sumsum tulang kemudian merespon stimulasi TPO dengan meningkatkan produksi trombosit dan melepaskan ke dalam sirkulasi; trombosit yang bersirkulasi diaktifkan baik melalui kontak langsung dengan sel-sel tumor melalui *tumor activated Fcy receptors* atau secara tidak langsung melalui pembentukan trombin agonis platelet yang kuat dalam lingkungan mikro tumor, dan menyebabkan trombosit

yang telah teraktivasi yang tertarik ke lokasi tumor menempel dan menyediakan "jubah pelindung" untuk sirkulasi sel tumor, melindungi mereka dari *natural killer cells*; dan trombosit semakin memudahkan metastasis dengan menambah ekstrasvasi sel tumor yang bersirkulasi. Trombosit juga dapat meningkatkan pertumbuhan tumor metastasis dengan melepaskan protein proangiogenik, termasuk *vascular endothelial growth factors* (VEGF), sehingga merangsang angiogenesis tumor. Lingkaran umpan balik positif semakin sempurna ketika tumor yang tumbuh dengan bantuan trombosit mensekresi lebih banyak sitokin stimulasi TPO.(Lin, Afshar-kharghan and Schafer, 2016)

Trombosit juga dapat berperan dalam kemoresistensi pada kanker ovarium. Trombosit meningkatkan kelangsungan hidup sel adenokanker kolon dan ovarium yang diobati dengan 5-fluorourasil dan paclitaxel. Efek ini terjadi akibat pelepasan kemokin RANTES, thrombospondin-1, TGF- β dan clusterin. *Platelet derived growth factor alpha* adalah reseptor tirosin kinase kelas III yang memainkan peran penting dalam pertumbuhan tumor dan kelangsungan hidup melalui penghambatan pensinyalan apoptosis. Sebagian besar tumor dengan kanker ovarium epitel telah dilaporkan untuk mengekspresikan PDGFR α (56-97%).(Davis, Sood and Afshar-kharghan, 2014)

Pada penelitian yang dilakukan oleh Chen dkk didapatkan adanya perbedaan kadar trombosit yang signifikan antara pasien kanker ovarium epithelial yang mengalami rekurensi dan yang tidak ($p < 0.001$). (Chen *et al.*, 2015). Penelitian lain yang dilakukan oleh Allensworth dkk didapatkan keadaan trombositosis sebelum operasi dikaitkan dengan peningkatan risiko rekurensi (HR 2,37 [95% CI 1,82, 3,09]). Trombositosis pra operasi secara independen terkait dengan *disease free survival* (DFS) yang lebih buruk pada kanker ovarium stadium awal (stadium I dan II) dengan peningkatan risiko rekurensi hampir 8 kali lipat (HR 7,90 [95% CI 2,49, 25,06]) Pada kanker ovarium stadium lanjut, trombositosis bukan merupakan prediktor independen dari peningkatan rekurensi setelah disesuaikan dengan faktor-faktor lain, (HR 1,31 [95% CI 0,99, 1,75]) (Allensworth *et al.*, 2013)

Beberapa mekanisme metastasis terkait dengan peningkatan kadar platelet melibatkan regulasi epitelial mesemkimal transisional (EMT). Hal ini mengakibatkan aktivasi dari *transforming growth factor* (TGF), *bone morphogenic protein*, *fibroblast growth factor*, *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *epidermal growthfactor receptor*, *hepatocyte growth factor* (HGF), Wnt/ β -catenin. Molekul-molekul tersebut teraktivasi akibat regulasi EMT, hal ini menyebabkan perubahan morfologi dan perubahan molekuler sel kanker, keadaan ini memfasilitasi perubahan sel yang berakibat pada peningkatan potensi metastasis sel kanker. Akibat lain dari regulasi EMT pada

sel kanker dengan melibatkan faktor transkripsi yang memberikan sinyal kepada *nuclear factor-Nk* meningkatkan mobilitas dari sel kanker dengan memberikan efek proteksi terhadap proses apoptosis dari sel imun. Penelitian terbaru membuktikan bahwa *nuclear factor-Nk* memainkan peran dalam efek proteksi sel kanker terhadap sel imun dan zat kemoterapi. Supresi terhadap *nuclear factor-Nk* ini menurunkan kemampuan metastasis sel kanker dibuktikan melalui penelitian *in vivo* dan *in vitro*. Bukti lain yang mengindikasikan bahwa platelet memberikan kontribusi dalam proses metastasis dinilai dari membandingkan kadar VEGF yang tinggi seiring dengan peningkatan kadar platelet pada penderita kanker dengan metastasis. (Antoni. 2014) (Mittal. 2018)

2.2.4 Hubungan Anemia, Leukositosis dan Rekurensi Kanker Ovarium

Selain trombosit, profil darah lain yang memiliki peranan terhadap rekurensi kanker ovarium adalah haemoglobin dan leukosit. Chen dkk menemukan bahwa ada hubungan yang signifikan antara anemia dan leukositosis dengan kejadian rekurensi kanker ovarium ($p=0.001$; $p=0.003$). Selain itu, anemia, leukositosis, dan trombositosis juga berkaitan dengan rendahnya angka *overall survival* dan *progression free survival* ($p<0.05$) (Chen *et al.*, 2015).

Alasan mengenai hubungan anemia dan rekurensi pada kanker ovarium masih tidak jelas. Keadaan hipoksia akibat anemia diperkirakan memiliki peran penting dalam progresivitas kanker. Keadaan anemia pada pasien kanker diperkirakan berkaitan dengan *paracrine signalling factors* yang mempengaruhi eritropoiesis, seperti sitokin IL-1 dan TNF α . (Jin Hwi *et al.*, 2011)(Chen *et al.*, 2015).

Penelitian yang dilakukan oleh Kyong A dkk menemukan bahwa kanker ovarium rekuren lebih sering terjadi pada wanita dengan leukositosis ($p < 0.0001$), rata-rata waktu rekurensi 27.2 bulan. Selain itu, angka kematian juga lebih tinggi pada kelompok yang mengalami leukositosis ($p < 0.0001$). (Kyeong A *et al.*, 2014)

Mekanisme terjadinya leukositosis pada kanker ovarium sampai saat ini masih belum jelas. Diperkirakan paraneoplastik leukositosis diakibatkan oleh peningkatan sitokin hematopoietik. Sitokin yang berperan antara lain *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF), *granulocyte macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), interleukin-6 (IL-6), dan interleukin-1 α . Dengan memproduksi kemokin, sitokin dan prostaglandin, tumor tidak hanya meningkatkan sel inflamasi (seperti neutrophil), tetapi juga memicu angiogenesis dan proliferasi sel. (Kyeong A *et al.*, 2014)

2.2.5 Efek Kemoterapi terhadap Profil Hematologi Rutin

Dalam penanganan kanker ovarium banyak hal yang bisa dilakukan, salah satunya adalah kemoterapi. Kemoterapi untuk kanker ovarium telah mengalami perkembangan. Pada tahun 1980-an dan 1990-an kombinasi cisplatin atau carboplatin dengan siklofosfamid menjadi lini utama. Saat ini telah berganti menjadi kombinasi carboplatin dan paclitaxel intravena yang diberikan tiap 3 minggu. (Matulonis, 2018)

Kombinasi obat kemoterapi ini dapat mengeradikasi sel kanker ovarium secara efektif, namun juga memiliki efek samping. Kombinasi carboplatin-paclitaxel menyebabkan terjadinya myelosupresi sehingga terjadi penurunan kadar haemoglobin, trombosit, dan leukosit. (Noviyani *et al.*, 2019). Pada penelitian yang dilakukan oleh Gunawan dan Winarto didapatkan bahwa terjadi penurunan kadar Hb dan *absolute neutrophil count* (ANC) pada pasien yang telah menjalani enam siklus kemoterapi (Gunawan and Winarto, 2017)

Noviyani dkk juga mendapatkan adanya penurunan kadar haemoglobin, platelet, dan leukosit setelah dilakukan 6 siklus kemoterapi. Hal ini terjadi karena paclitaxel menyebabkan myelosupresi dengan berikatan kuat pada mikrotubulus sel sumsum tulang, yang mencegah depolimerisasi. Proses ini nantinya menyebabkan inhibisi mitosis lalu apoptosis sel. Sedangkan cisplatin berikatan dengan DNA sel sumsum tulang sehingga menyebabkan kerusakan DNA selama replikasi. (Noviyani *et al.*, 2019)

2.2.6 Rekurensi

Sebagian besar penderita kanker ovarium akan mengalami rekurensi setelah pengobatan. Dari seluruh penderita yang mendapat pengobatan platinum-based, 50% akan mengalami remisi komplit secara klinis. Lima puluh persen dari penderita tersebut mengalami remisi komplit secara patologik pada laparotomy yang kedua. Pada pemantauan selanjutnya, 50 % dari penderita dengan remisi komplit patologik akan mengalami rekurensi, sehingga kesembuhan hanya didapatkan kira-kira 12% dari seluruh penderita yang diobati (Armstrong, 2002).

Penderita kanker ovarium yang mengalami rekurensi dibagi menjadi 2 golongan, yaitu (Markman, 2002):

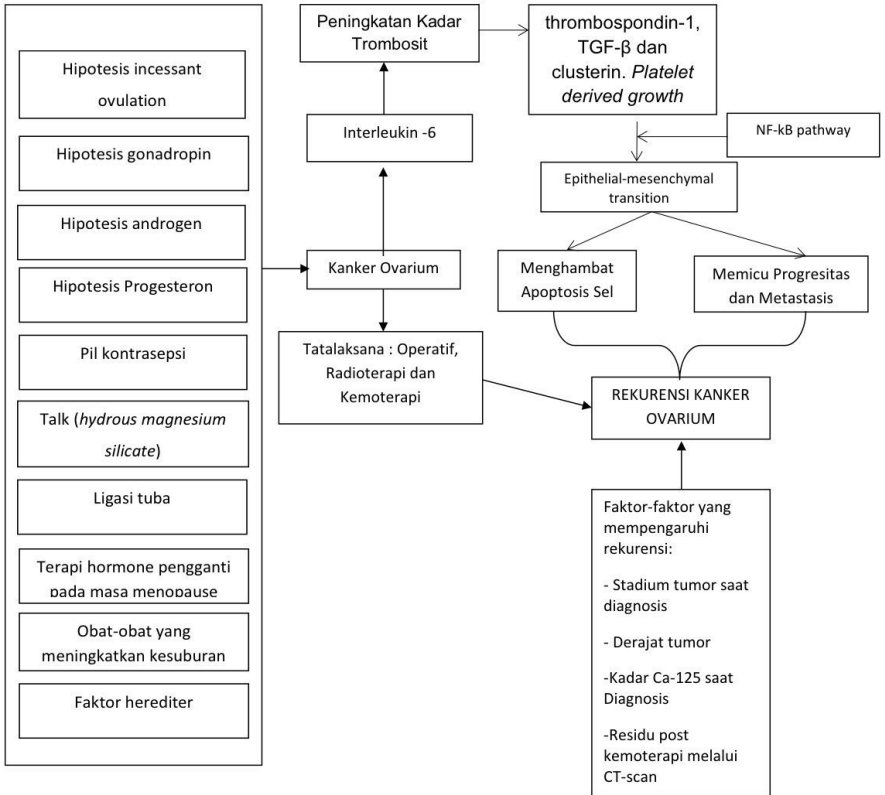
1. Platinum-sensitive : penderita dengan rekurensi yang terjadi lebih dari 6 bulan setelah menyelesaikan pengobatan.
2. Platinum refractory atau platinum resistant : penderita yang mengalami progresifitas selama pengobatan atau dengan interval bebas penyakit kurang dari 6 bulan.

Pilihan kemoterapi lini kedua pada kanker ovarium rekuren menurut NCCN tahun 2002 (National Comprehensive Cancer Network) adalah.2 :

1. Penderita platinum sensitive : Paclitaxel atau Platinum atau Paclitaxel + Platinum atau regimen rekuren.

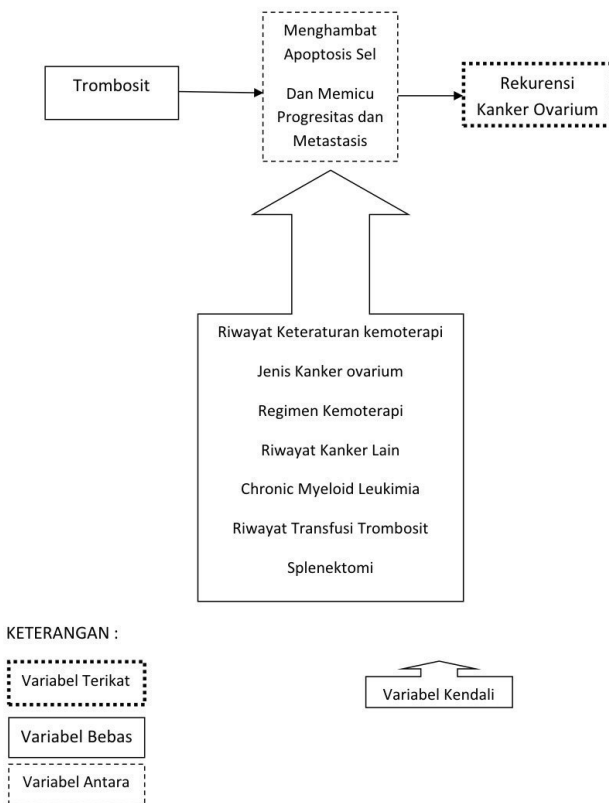
2. Penderita platinum refractory/resistant : rekuren regimen : Topotecan, Gemcitabine, Etoposide oral, Altretamine, alkylating agent, Vinorelbine, Liposomal doxorubicin, Taxane, Platinum , Tamoxifen, Radiasi

2.2.7 Kerangka Teori



Gambar 4. Kerangka Teori

2.2.8 Kerangka Konsep



2.2.9 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan peningkatan kadar trombosit dengan rekurensi kanker ovarium tipe epithelial

2.10 Identifikasi Variabel dan Definisi Operasional Variabel

Variable	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Usia	Usia penderita saat terdiagnosis kanker ovarium	Kalender	Menghitung usia penderita dalam tahun berdasarkan tanggal lahir sampai terdiagnosis kanker ovarium	(3) >60 (2) 51-60 (1) 41-50 (0) ≤40	Numerik
Paritas	Jumlah anak yang dilahirkan diatas usia kehamilan 20 minggu	Riwayat obstetrik	Menghitung jumlah anak penderita sampai terdiagnosis kanker ovarium	Nulipara : tidak pernah melahirkan anak di atas usia kehamilan 20 minggu Primipara : Melahirkan 1 anak diatas usia kehamilan 20 minggu Multipara : Melahirkan ≤ 3 anak diatas usia kehamilan 20 minggu Grandemultipara : Melahirkan > 3 anak diatas usia kehamilan 20 minggu	Kategorik
Index Massa Tubuh (IMT)	Pengukuran status gizi dengan satuan kg/m ²	Timbangan Dan Meteran	Menghitung berat badan dalam kilogram dibagi dengan tinggi badan dalam meter kuadrat	IMT menurut Kriteria Asia Pasifik (4) obesitas II ≥30 (3) obesitas I 25-29,9 (2) overweight 23-24,9 (1) normal 18,6 -22,9 (0)underweight ≤18,5	Kategorik

Stadium	Merupakan suatu tingkat penyebaran tumor, berdasarkan stadium FIGO 2014.	<i>Surgical staging</i>	Surgical staging Yang dilakukan oleh konsultan onkologi ginekologi	(1) Stadium 1 tumor terbatas pada ovarium (2) Stadium 2 tumor pada 1 atau 2 ovarium dengan perluasan ke pelvis (3) Stadium 3 tumor pada 1 atau 2 ovarium dengan perluasan ke rongga peritoneum di luar pelvis (4) Stadium 4 metastasis jauh	Kategorik
Menopause	Menopause adalah amenorea paling sedikit 12 bulan menurut speerof 2019	Anamnesis	Menghitung haid terakhir	(1) Menopause (0) belum menopause	Numerik
Kanker ovarium Rekuren	Penderita kanker ovarium yang mengalami pertumbuhan > 5 mm massa menurut kriteria RECIST setelah menjalani kemoterapi paclitaxel dan carboplatin sebanyak 3 hingga 6 siklus disebut karsinoma ovarium rekuren	<i>Clinical staging</i> / Cytoreduction	Histopatologi	(1) Rekuren (0) Tidak Rekuren	Numerik
Kanker ovarium Nonrekuren	Penderita kanker ovarium yang tidak mengalami pertumbuhan massa selama menjalani kemoterapi paclitaxel dan carboplatin sebanyak 6 siklus disebut karsinoma ovarium non rekuren	<i>Clinical staging</i> / Cytoreduction	Histopatologi	(1) Rekuren (0) Tidak Rekuren	Numerik

Hemoglobin (Hb)	Kadar protein di dalam eritrosit yang berfungsi mengangkut oksigen dari paru – paru ke seluruh tubuh	<i>Flowcytometer</i>	Pengujian ini menggunakan teknik <i>flowcytometri</i> kuantitatif untuk deteksi hemoglobin plasma manusia	Rendah < 12 gr/dl Normal 12-16 gr/dl Tinggi >16 gr/dl	Numerik
Leukosit	Protein yang diproduksi oleh sumsum tulang dan diedarkan ke seluruh tubuh melalui aliran darah berfungsi untuk menghasilkan antibodi .	<i>Flowcytometer</i>	Pengujian ini menggunakan teknik <i>flowcytometri</i> kuantitatif untuk deteksi leukosit plasma manusia	Leukopenia < 4 x 10 ³ u/L Normal 4 – 10 x 10 ³ u/L Leukositosis >10 x 10 ³ u/L	Numerik
Neutrofil	Protein yang diproduksi oleh sumsum tulang yang berperan dalam melawan infeksi	<i>Flowcytometer</i>	Pengujian ini menggunakan teknik <i>flowcytometri</i> kuantitatif untuk deteksi eritrosit plasma manusia	rendah < 50% Normal 50 – 70 % tinggi >70%	Numerik
Trombosit	Protein yang diproduksi oleh sumsum tulang yang berperan dalam proses pembekuan darah	<i>Flowcytometer</i>	Pengujian ini menggunakan teknik <i>flowcytometri</i> kuantitatif untuk deteksi trombosit plasma manusia	Trombositopenia < 150 x 10 ³ u/L Normal 150 – 400 x 10 ³ u/L Trombositosis > 400 x 10 ³ u/L	Numerik