

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Karsinoma ovarium merupakan keganasan ginekologi ketujuh yang paling umum dengan menyumbang 2,5 % dari seluruh keganasan yang terjadi pada Wanita dan 5 % dari penyebab utama kematian wanita pada keganasan ginekologi (T. Arora et al., 2018). Pada tahun 2019, dilaporkan sebanyak 294.422 kasus baru dan 198.412 kematian akibat karsinoma ovarium (Afrooz et al., 2022). Sedangkan, Menurut Globocan pada tahun 2018, 295.414 wanita didiagnosis menderita kista ovarium, dan dapat berubah menjadi suatu keganasan. Meningkatkan deteksi dini dan pencegahan merupakan prioritas saat ini (Lindsey et al., 2019). Sebagian besar tidak menunjukkan gejala pada stadium awal, sehingga sekitar 70% wanita terdiagnosis ketika penyakit ini sudah pada stadium lanjut sehingga menyebabkan prognosis yang buruk pada penderita (T. Arora et al., 2018). Secara umum, kasus karsinoma ovarium di Indonesia terdapat sekitar 7.47% dari seluruh keganasan yang ada meskipun data terkait epidemiologi pada regional tertentu tidak ada (Gondhowiardjo et al., 2021).

Risiko Karsinoma ovarium meningkat seiring bertambahnya usia dan mencapai puncak antara usia 50 dan 80 tahun (Zheng et al., 2018). Faktor risiko lain terjadinya Karsinoma ovarium antara lain kondisi menopause, riwayat keluarga, gen *BRCA1* dan *BRCA2*, sindrom Lynch II, infertilitas, nuliparitas, menarke dini (Momenimovahed et al., 2019). Kasus terkait familial atau genetik hanya mencakup 10% hingga 15% pasien, sementara sebagian besar kasus bersifat idiopatik. Hampir semua tumor ovarium jinak dan ganas berasal dari salah satu dari tiga jenis sel yaitu sel epitel, sel stroma dan sel germinal. Di negara maju, lebih dari 90 % Karsinoma ovarium berasal dari epitel (Brett M. et al., 2017).

Kondisi patobiologi Karsinoma ovarium berhubungan dengan inflamasi. Karsinoma memiliki mekanisme bertahan dengan memproduksi sitokin yang mendukung terjadinya *microenvironment* yang tepat untuk pertumbuhan Karsinoma. Faktor angiogenesis merupakan kondisi yang dimanipulasi sel Karsinoma untuk mencukupi pertumbuhannya (Browning et al., 2018). Metastasis juga merupakan kondisi yang diinduksi akibat terjadinya inflamasi melalui mekanisme produksi enzim yang merusak matriks ekstraseluler (Savant et al., 2018).

Penelitian terkait Karsinoma ovarium dilakukan untuk melakukan skrining dengan biomarker yang ada bertujuan menentukan instrumen diagnostik yang praktis, sensitif dan spesifik (Gupta et al., 2019). Dua tes yang digunakan secara klinis untuk mendeteksi Karsinoma ovarium saat ini adalah antigen Karsinoma serum 125 (CA 125) dan USG transvaginal. Keduanya memiliki keterbatasan spesifisitas dan sensitivitas (Whitwell et al., 2020). Biomarker yang murah dan mudah didapat dapat dijadikan alat prediktor Karsinoma ovarium yang berkaitan dengan *stage* sehingga dapat menentukan rencana terapi dan prognosis (Dalal et al., 2018).

Prokalsitonin merupakan suatu penanda inflamasi yang tersedia secara luas. Dapat menjadi salah satu penanda Karsinoma ovarium yang diduga akibat pada Karsinoma ovarium (Grill et al., 2020). Kondisi ini berkaitan dengan inflamasi pada pasien dengan Karsinoma Ovarium. (Savitri & Askandar, 2021) akibat infeksi menjadi tantangan dalam peran prokalsitonin sebagai biomarker (El Haddad et al., 2018). Biomarker ini merupakan salah satu biomarker diagnostik yang baik pada kondisi inflamasi akut maupun kronik (Cleland et al., 2018). Biomarker ini juga digunakan pada pasien yang menderita Karsinoma paru, Karsinoma



kolorektal dan Karsinoma prostat mengalami peningkatan bermakna kadar prokalsitonin plasma (Canat et al., 2018; Kajikawa et al., 2021; Miyake et al., 2021).

C-reactive protein atau CRP adalah penanda inflamasi yang disintesis di hepar. CRP merupakan suatu penanda inflamasi akut dan kronik yang sangat sensitif terutama pada kondisi infeksi dan autoimun (Nehring & Patel, 2017). CRP dapat menjadi salah satu penanda yang menjadi faktor risiko terjadinya Karsinoma ovarium. Kadar CRP juga meningkat pada beberapa jenis Karsinoma diantaranya Kanker paru-paru, payudara, gastrointestinal, esofagus dan menjadi faktor risiko mortalitas (Y. Li et al., 2017; Liu et al., 2017). Patofisiologi inflamasi kronik pada Karsinoma ovarium berkaitan dengan inflamasi terkait Karsinoma akibat sitokin proinflamasi yang disintesis oleh Karsinoma sehingga menginduksi hepar memproduksi CRP (J. Li et al., 2017; Peres et al., 2019). Mengingat bahwa CRP merupakan penanda peradangan yang sangat sensitif sehingga dapat dijadikan data biospesimen sebelum diagnosis, memastikan hubungan sementara antara CRP dan risiko kejadian Karsinoma Ovarium (Peres et al., 2019).

Oleh karena itu, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Savitri, dkk mengenai Peran Prokalsitonin sebagai Faktor Prognostik Independen Preoperatif pada Pasien Karsinoma Ovarium di RSUD DR. Sutomo Surabaya dan Penelitian mengenai Tingginya Kadar Protein C-Reaktif dikaitkan dengan Peningkatan Risiko Karsinoma Ovarium membuktikan adanya hubungan positif antara C-Reaktif Protein dan risiko Karsinoma Ovarium pada wanita dengan konsentrasi CRP yang sangat tinggi, namun penelitian-penelitian tersebut belum bisa dijadikan patokan dan acuan untuk mempergunakan prokalsitonin dan C- reaktif protein sebagai faktor prediktor pada Karsinoma Ovarium sehingga akan dilakukan penelitian lebih lanjut apakah Peran Prokalsitonin dan C-Reaktif Protein dapat dijadikan sebagai prediktor Karsinoma ovarium.

1.2. Teori

1.2.1. Karsinoma ovarium

Definisi

Karsinoma ovarium merupakan Karsinoma yang berasal dari jaringan ovarium, tuba falopi dan peritoneum yang sama. Karsinoma ovarium yang terbanyak adalah tipe epitelial yang terdiri dari *low grade serous carcinoma*, *high grade serous carcinoma*, *endometrioid carcinoma*, *clear cell carcinoma* dan *mucinous carcinoma*. Tipe epitelial yang tersering adalah tipe serous. Diagnosis dan *staging* Karsinoma ovarium mengikuti pedoman *Federation of Gynecology and Obstetrics* (T. Arora et al., 2022; Henderson et al., 2018a).

Epidemiologi

Karsinoma ovarium merupakan penyebab kematian akibat Karsinoma kelima di Amerika Serikat dan ke-10 pada keganasan ginekologi ketujuh pada perempuan di seluruh dunia (T. Arora et al., 2022; b). Sebagian besar perempuan terdiagnosis pada usia setelah 45 tahun puncak usia terjadinya Karsinoma ovarium adalah sekitar 50-79 tahun (N. g et al., 2018). Diperkirakan pada tahun 2020 terdapat 21.750 kasus baru dan 13.940 kasus Karsinoma dengan perkiraan kematian 13.940 kasus. Sekitar 13.940 kasus Karsinoma ovarium pada kasus metastasis dengan *survival rate* 5 tahun 30,2% kasus yang didiagnosis pada stadium awal dengan *survival rate* 5 tahun 60,2% (T. Arora et al., 2022; Siegel et al., 2020).



Etiologi dan perjalanan penyakit

Karsinoma ovarium merupakan kondisi multifaktorial. Kondisi ini paling banyak mengenai perempuan pascamenopause dan berkaitan dengan usia yang berkaitan dengan insidensi, *stage* lanjut dan *survival rate* 5 tahun yang menurun. Paritas berperan sebagai faktor protektif terjadinya Karsinoma ovarium dengan meningkatnya paritas risiko Karsinoma ovarium menurun (Momenimovahed et al., 2019).

Riwayat keluarga menderita Karsinoma ovarium atau Karsinoma payudara juga merupakan faktor risiko terjadinya Karsinoma ovarium. Hal ini berkaitan dengan kondisi mutasi genetik yang terjadi pada gen BRCA 1 atau BRCA 2. Pasien dengan riwayat penyakit radang panggul juga berisiko menderita Karsinoma ovarium. Hal ini terkait dengan terjadinya inflamasi pada ovarium (Jia et al., 2018).

Teori incessant ovulation

Pasien dengan Karsinoma ovarium memiliki keterkaitan dengan kondisi *microenvironment* Karsinoma yang sebelumnya dipenuhi hormon yang terus-menerus menyebabkan rangsangan terhadap epitel permukaan ovarium dengan mengalami ovulasi secara kontinyu (Kroeger Jr & Drapkin, 2017). Kondisi ini menyebabkan transformasi seluler akibat kerusakan pada tingkat DNA melalui mekanisme *repair* repetitif. Kondisi ini juga dipengaruhi oleh stres oksidatif yang terjadi pada tingkat seluler sehingga menjadikan kerusakan DNA permanen pada epitel ovarium (Saed et al., 2017).

Faktor hormonal

Kondisi hormonal menyebabkan perubahan pola pertumbuhan epitel ovarium. Estrogen berkaitan dengan pertumbuhan abnormal seluler. Perubahan hormonal yang terjadi pada epitel ovarium menyebabkan terjadinya inflamasi pada *microenvironment* Karsinoma ovarium. Selain itu, estrogen merupakan sinyal potensiasi pertumbuhan sel Karsinoma ovarium (Koushik et al., 2017).

Faktor genetik

Genetik merupakan faktor utama terjadinya Karsinoma ovarium dengan terjadinya mutasi pada gen BRCA 1 atau BRCA 2. Secara genetik mutasi pada BRCA 1 dan BRCA 2 menyebabkan terjadinya efek antiapoptosis pada sel abnormal pada epitel ovarium. Potensi ini berhubungan dengan kemampuan Karsinoma ovarium untuk menghindari sel imun dengan mengurangi ekspresi antigen (Ye et al., 2021).

Patogenesis

Patogenesis Karsinoma serosa telah menemukan bahwa sebagian besar sub tipe *high grade* dapat timbul dari ujung fimbriasi tuba fallopi. Permukaan ovarium dalam posisi dekat dengan fimbria. Oleh karena itu, sel Karsinoma tuba intraepitel berkontak dengan permukaan ovarium dan menggantikan parenkim ovarium. Karsinoma ovarium jenis *mucinous* non epitel-stroma permukaan yang sering terjadi. Dibutuhkan pemeriksaan karsinoma ovarium merupakan penyakit primer atau metastasis. Tumor bar dan menghasilkan musin di rongga peritoneum (Savitri & Askandar,



Diagnosis dan staging

Manifestasi klinis

Pasien dengan Karsinoma ovarium datang dengan keluhan massa pelvis dengan ascites dan distensi abdomen. Pada pemeriksaan didapatkan abdomen dalam kondisi distensi yang tidak nyeri, massa yang teraba dan adanya asites. Pada pemeriksaan kardiovaskuler didapatkan takikardi, trombus vena dalam, oedema pada ekstremitas bawah. Pada pemeriksaan thoraks dapat ditemukan penurunan suara napas akibat efusi pleura terutama yang kanan. Pada pemeriksaan panggul terdapat massa adneksa dan dapat didapatkan pembesaran kelenjar getah bening inguinal ataupun serviks (Orr & Edwards, 2018). Kondisi hormonal pada Karsinoma ovarium mempengaruhi perkembangan penyakit. Hal ini disebabkan korelasinya terhadap ovulasi dan onset menopause yang lama (*incessant ovulation*) (Bulun et al., 2019; Schüler-Toprak et al., 2018)

Imaging

Wanita yang dicurigai dengan Karsinoma ovarium berdasarkan gejala klinis atau massa panggul harus menjalani ultrasonografi transvaginal yang dapat menilai arsitektur ovarium dan vaskularisasi, membedakan massa kistik ginekologi dari massa padat, dan mendeteksi adanya asites. Sensitivitas dan spesifisitas untuk membedakan lesi jinak dan lesi adneksa maligna pada ultrasonografi transvaginal adalah 86% hingga 94%, dan 94% hingga 96%.

RMI adalah sistem penilaian yang berasal dari formula yang menggabungkan status menopause dengan nilai serum CA-125 dan variabel USG. Skor USG ditugaskan untuk fitur berikut yang menunjukkan keganasan: adanya lesi kistik multilokular, area padat, lesi bilateral, asites, dan metastasis intraabdomen. *Risk Malignancy Index* (RMI) memberikan penilaian kuantitatif risiko malignan. RMI adalah sistem penilaian yang berasal dari formula yang menggabungkan status menopause dengan nilai serum CA-125 dan variabel USG. Skor USG ditugaskan untuk fitur berikut yang menunjukkan keganasan: adanya lesi kistik multilokular, area padat, lesi bilateral, asites, dan metastasis intraabdomen. Kehadiran masing-masing parameter sebelumnya menambah 1 poin ke skor USG. Varian RMI didasarkan pada multiplikasi dari skor USG dengan nilai perkalian yang diberikan untuk status menopause dan tingkat CA-125. Untuk RMI 4, ukuran tumor ditambahkan (Campos et al., 2016).

Tabel 1.1 Varian RMI

VARIAN RMI	SKOR USG (U)	SKOR MENOPAUSE (M)	UKURAN TUMOR (S) (mm) (ukuran diameter terbesar)
RMI (UxMxCa125)	U= 0 (0 parameter) U= 1 (1 parameter) U= 2 (≥ 2 parameter)	M = 1 (premenopause) M = 3 (postmenopause)	Tidak diaplikasikan
RMI2 (UxMxCa125)	U= 1 (0 atau 1 parameter) U= 2 (≥ 2 parameter)	M = 1 (premenopause) M = 4 (postmenopause)	Tidak diaplikasikan
RV	U= 1 (0 atau 1 parameter) U= 3 (≥ 2 parameter)	M = 1 (premenopause) M = 3 (postmenopause)	Tidak diaplikasikan
(I	U= 1 (0 atau 1 parameter)	M = 1 (premenopause)	S=1 (<70) S=1 (≥ 70)

Staging

Tabel 1.2 Staging Karsinoma Ovarium

Sistem <i>staging</i> FIGO 2014 untuk Karsinoma ovarium		
Stadium		TNM
I	Pertumbuhan tumor terbatas pada ovarium	T1-N0-M0
IA	Pertumbuhan tumor terbatas pada satu ovarium (kapsul utuh); tidak ada tumor pada permukaan luar ovarium; tidak ada sel ganas pada asites atau bilas peritoneum	T1a
IB	Pertumbuhan tumor terbatas pada dua ovarium (kapsul utuh); tidak ada tumor pada permukaan luar ovarium; tidak ada sel ganas pada asites atau bilas peritoneum	T1b
IC	Pertumbuhan tumor terbatas pada satu atau kedua ovarium, dengan adanya salah satu dibawah:	T1c
IC1	Kapsul pecah selama/ karena operasi	T1c1
IC2	Kapsul pecah sebelum operasi atau adanya tumor pada permukaan luar ovarium	T1c2
IC3	Adanya sel ganas pada asites atau bilas peritoneum	T1c3
II	Tumor mengenai satu atau dua ovarium disertai perluasan ke panggul	T2-N0-M0
IIA	Perluasan dan/ atau implantasi pada uterus dan/ atau tuba	T2a
IIB	Perluasan pada organ panggul lainnya	T2b
IIC	Tumor stadium IIA atau IIB, dengan adanya sel ganas pada asites atau bilas peritoneum	T2c
III	Tumor mengenai satu atau dua ovarium dengan adanya penyebaran ke peritoneum di luar panggul dan/ atau adanya metastase kelenjar getah bening retroperitoneal	
IIIA1	Metastase kelenjar getah bening retroperitoneal saja	T1/T2-N1-M0
IIIA1(i)	Metastase dengan ukuran diameter terbesar ≤ 10 mm	
IIIA1(ii)	Metastase dengan ukuran diameter terbesar > 10 mm	
	e mikroskopis peritoneal di luar panggul dengan atau enjar getah bening retroperitoneal yang positif	T3a2-N0/N1-M0
	e makroskopis peritoneal di luar panggul dengan terbesar ≤ 2 cm dengan atau tanpa kelenjar getah troperitoneal yang positif	T3b-N0/N1-M0



IIIC	Metastase peritoneum di luar panggul dengan diameter terbesar > 2 cm dengan atau tanpa adanya metastase kelenjar getah bening retroperitoneal yang positif (termasuk penyebaran tumor ke kapsul hepar dan lien tanpa keterlibatan parenkim organ tersebut)	T3c- N0/N1- M0
IV	Metastase jauh di luar rongga peritoneum	AnyT- AnyN- M1
IVA	Efusi Pleura dengan sitologi positif	
IVB	Metastase parenkim dan organ di luar abdomen (termasuk kelenjar getah bening inguinal dan di luar rongga abdomen)	

1.2.2. Inflamasi dan Karsinoma ovarium

Perjalanan penyakit terjadinya Karsinoma ovarium sangat dipengaruhi oleh kondisi inflamasi. Kondisi inflamasi diciptakan pada *microenvironment* Karsinoma untuk memicu sintesis sitokin proinflamasi yang menyebabkan banyak faktor pertumbuhan bagi sel Karsinoma. Mekanisme lain yang terinduksi adalah metastasis melalui aktivasi enzim yang mendegradasi matriks ekstraseluler. Selain itu, kondisi inflamasi di sekitar sel Karsinoma ini memicu terjadinya angiogenesis yang menguntungkan Karsinoma dalam mendapat suplai oksigen dan makanan (Savant et al., 2018).

Inflamasi yang terjadi pada Karsinoma ovarium diaktivasi oleh *Toll-like receptor* (TLR) yang berhubungan dengan aktivasi jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) dan c-Jun N-terminal kinase (JNK) dan faktor transkripsi lain. Kondisi aktivasi berlangsung kronik dan menjadi jalur aktivasi faktor transkripsi dan pertumbuhan Karsinoma ovarium (Braicu et al., 2019; Dou et al., 2019).

Inflamasi pada Karsinoma ovarium memiliki mekanisme serupa dengan Karsinoma pada umumnya. Kerusakan akibat pertumbuhan sel Karsinoma merupakan salah satu penyebab terjadinya inflamasi pada Karsinoma ovarium. Mediator inflamasi berkontribusi terhadap perkembangan karsinoma ovarium, metastasis, dan angiogenesis. Sel Karsinoma Ovarium menghasilkan ROS, Kemokin, Sitokin, dan Growth Factor yang dapat menyebabkan rekrutmen sel imun seperti Sel Dentrik, NK sel, Makrofag, dan T-regulatory sel yang menghasilkan sitokin tambahan sehingga mengakibatkan inflamasi atau peradangan kronis. (Savant et al., 2018).

1.2.3. Prokalsitonin

Prokalsitonin merupakan deret 116 asam amino yang disintesis oleh sel C tiroid (Cleland & Eranki, 2021). Prokalsitonin merupakan suatu penanda inflamasi sistemik terutama oleh kondisi infeksi bakterial. Keunikan prokalsitonin adalah sifatnya yang tidak meningkat pada kondisi infeksi virus (He et al., 2021; Memar et al., 2017). *C-reactive protein* (CRP) dibandingkan dengan prokalsitonin lebih spesifik pada infeksi bakterial sedangkan CRP tidak mendiferensiasi infeksi



ai normal Prokalsitonin adalah <0,05 ng/ml (Quadir & Britton, 2018).
omeostasis normal, pre-prokalsitonin disintesis oleh sel C tiroid dan
adi prokalsitonin dengan terputusnya sekuens 25 asam amino oleh
onin merupakan produk akhir peptida ini dengan regulasi oleh enzim
1. Pada kondisi normal, kadar kalsitonin lebih rendah dari 0,05 mg/mL.
dapat mencapai 100 hingga 1000 kali sebagai respon terhadap endotoksin

dan/atau sitokin seperti interleukin 6 (IL-6) dan *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α). Sintesis prokalsitonin dapat terjadi di hepar, pankreas, ginjal, paru, usus dan leukosit. Kondisi unik lain meskipun diinduksi oleh sitokin proinflamasi peningkatan TNF- α akibat infeksi virus justru menurunkan respon sintesis prokalsitonin (Cleland & Eranki, 2021).

Prokalsitonin selain meningkat pada kondisi infeksi akut juga meningkat pada kondisi seperti luka bakar, karsinoma (Karsinoma sel C medula, Karsinoma paru, Karsinoma tiroid) kondisi imunoterapi menggunakan agen proinflamasi, gangguan fungsi hati, pasien dengan penyakit ginjal kronik pasien dengan dialisis peritoneal dan syok kardiogenik (Kajikawa et al., 2021; Nardone et al., 2021; Tan et al., 2021; Trimboli & Giovannella, 2018).

1.2.4. Hubungan prokalsitonin dengan Karsinoma ovarium

Karsinoma ovarium merupakan kondisi neoplasma ganas yang memiliki patobiologi invasif (Ghoneum et al., 2018). Kondisi ini menyebabkan Karsinoma ovarium memiliki kemampuan untuk melakukan pertumbuhan dan penyebaran yang lebih kompleks. *Microenvironment* pada Karsinoma berkaitan dengan kondisi inflamasi yang terjadi sebagai respon bertahan dan bertumbuh melalui mekanisme proliferasi, angiogenesis dan antiapoptosis (Chang et al., 2017; Hagemann et al., 2007; Harrington & Annunziata, 2019).

Kondisi inflamasi yang terjadi dapat memicu sintesis prokalsitonin sebagai bagian dari respon tubuh terhadap Karsinoma ovarium. Kondisi ini dapat dijelaskan dengan peningkatan prokalsitonin pada Karsinoma memicu kekebalan tumor terhadap imunitas adaptif yang berlangsung selama Karsinoma terus beradaptasi terhadap lingkungannya (Dharmajaya & Sari, 2021; Ghoneum et al., 2018). Prokalsitonin dapat meningkat akibat terjadinya inflamasi di *microenvironment* Karsinoma dan dapat pula sebagai respon terhadap kondisi infeksi. Kondisi inflamasi akibat infeksi menjadi tantangan dalam peran prokalsitonin sebagai prediktor Karsinoma (El Haddad et al., 2018).

Prokalsitonin dapat digunakan sebagai pemeriksaan skrining awal terjadinya Karsinoma ovarium. Mekanisme kerusakan jaringan akibat terjadinya perubahan *microenvironment* dan kerusakan jaringan. Hal ini berkaitan dengan sitokin proinflamasi yang dikeluarkan secara akut oleh neutrofil dan meningkatkan respon imun *innate* (Muqaku et al., 2020). Selain itu, peningkatan prokalsitonin memiliki rentang nilai yang cukup besar, sehingga dapat dengan mudah membedakan peningkatan dengan penyebab infeksi. Peningkatan ini memberikan ruang diagnostik bagi diagnostik pasien dengan Karsinoma solid seperti ovarium (Aziz et al., 2018).

1.2.5. C-reactive protein (CRP)



Optimized using
trial version
www.balesio.com

n atau CRP merupakan protein pentamer yang disintesis hepar yang ilkin 6 (IL-6). CRP merupakan protein fase akut pada kondisi inflamasi ring & Patel, 2017). Kondisi homeostasis normal CRP memiliki peran antiinflamasi (Del Giudice & Gangestad, 2018; Jungen et al., 2019).

n dapat meninggi pada saat akut dan menurun segera setelah kondisi nir (Ticinesi et al., 2017). Namun pada kondisi inflamasi akut yang ang kadar CRP tidak langsung menurun dan tetap tinggi sesuai dengan

kondisi inflamasi kronik yang berlangsung (Rasmussen et al., 2019). Kondisi infeksi maupun non infeksi dapat menjadi sebab terjadinya peningkatan CRP. Perempuan dan usia tua memiliki kadar CRP yang lebih tinggi dari populasi normal. Kondisi seperti penyakit kardiovaskuler dan serebrovaskuler, penyakit autoimun, trauma serta diabetes dapat meningkatkan nilai CRP. Nilai normal CRP 0,3 - 1 mg/L (Nehring & Patel, 2017).

Kebanyakan tumor solid memberikan gambaran peningkatan CRP sebagai faktor prognostik perioperatif. Kondisi ini berkaitan dengan respon imunitas pasien sebelum dan setelah pengangkatan tumor. Peningkatan nilai CRP berkorelasi dengan peningkatan mortalitas (Shrotriya et al., 2018).

Peningkatan kadar CRP pada Karsinoma solid berkaitan dengan respon imun *innate* dan kerusakan jaringan. Kondisi ini dipicu mutasi yang terus berlangsung pada pertumbuhan seluler Karsinoma. Selain itu, *microenvironment* Karsinoma mendukung terjadinya inflamasi kronik yang berkembang menjadi lingkungan yang menguntungkan tumor untuk akses vaskularisasi (Zhu et al., 2022). Inflamasi dan tumorigenesis memiliki keterkaitan yang erat akibat terjadinya peningkatan CRP (M. Wang et al., 2017).

1.2.6. Hubungan CRP dengan Karsinoma ovarium

Kadar CRP pada Karsinoma ovarium *stage* lanjut mengalami peningkatan lebih dari 10 mg/mL. Hal ini diduga akibat produksi sitokin yang meningkat pada stadium lanjut sehingga stimulasi CRP pada hepar juga meningkat dan memberikan gambaran peran protein fase akut pada karsinogenesis (J. Li et al., 2017). Pada penelitian lain menunjukkan peningkatan risiko Karsinoma ovarium dengan kadar CRP lebih dari 5 mg/mL. Mekanisme yang di duga terkait dengan peningkatan CRP pada Karsinoma ovarium adalah *incessant ovulation* (Zeng et al., 2016). Kondisi ini dipengaruhi kondisi *microenvironment* Karsinoma ovarium yang banyak menyekresikan sitokin proinflamasi. Inflamasi kronik yang berkepanjangan dan kerusakan seluler menginduksi produksi CRP (J. Li et al., 2017). Selain itu, peningkatan CRP juga berkaitan dengan faktor risiko terjadinya Karsinoma ovarium sehingga membentuk siklus yang kembali meningkatkan CRP secara kontinu dan menjadi inflamasi kronik. Sedangkan inflamasi akut terjadi akibat kerusakan jaringan akibat pertumbuhan sel Karsinoma (Peres et al., 2019).

Angiogenesis juga merupakan faktor yang menyebabkan terjadinya peningkatan CRP. Angiogenesis merangsang terbentuknya faktor pertumbuhan dan inflamasi pada *microenvironment* Karsinoma ovarium (Y. Wang et al., 2020). Respon imun adaptif pada kondisi Karsinoma yang aktif melakukan pembelahan sel menyebabkan terjadinya peningkatan pengenalan terhadap reseptor baru Karsinoma. Respon imun adaptif ini mengeluarkan sitokin yang mengaktifasi proses sitotoksik dan menyebabkan kerusakan jaringan (Munn, 2017).

1.2.7. Rumusan masalah

Apakah kadar prokalsitonin dan *C-reactive protein* (CRP) darah dapat menjadi prediktor pada pasien Karsinoma Ovarium?

1.3.

1



gan kadar Prokalsitonin dan C-Reaktif Protein sebagai Prediktor pada

1.3.2. Tujuan khusus

1. Mengukur *cut off*, sensitivitas dan spesifitas kadar prokalsitonin dan C-Reaktif Protein sebagai prediktor Karsinoma ovarium.
2. Melihat perbedaan kadar prokalsitonin dan C-Reaktif Protein pada pasien karsinoma ovarium dengan berdasarkan tipe Histologi, Histopatologi, Grading, Stadium, dan Metastasis.
3. Menganalisis keselarasan peningkatan antara prokalsitonin dan C-Reaktif Protein pada Karsinoma ovarium.
4. Mengetahui hubungan kadar Prokalsitonin dan C-Reaktif Protein pada Kista Ovarium

1.4. Manfaat penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat baik bagi pasien, peneliti, institusi, dan ilmu pengetahuan. Manfaat yang diharapkan berupa:

1.4.1 Manfaat teoritis

1. Dari segi ilmu pengetahuan penelitian ini dapat memberi informasi mengenai penggunaan prokalsitonin dan *C-reactive protein* (CRP) sebagai prediktor Karsinoma ovarium dan hubungan inflamasi sebagai patofisiologi perjalanan penyakit Karsinoma ovarium.
2. Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai dasar penelitian selanjutnya terkait penatalaksanaan Karsinoma ovarium terutama hubungannya dengan faktor prediktor.

1.4.2 Manfaat klinis

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan acuan dalam menentukan kebijakan penilaian diagnostik Karsinoma ovarium berdasarkan pemeriksaan prokalsitonin dan *C-reactive protein* (CRP). Penelitian ini diharapkan mendapatkan alternatif prediktor Karsinoma ovarium yang dapat digunakan secara praktis dalam menentukan langkah terapeutik standar Karsinoma ovarium.
2. Dengan adanya faktor prediktor ditambah dengan penunjang imaging dan laboratorium akan meningkatkan *5 years survival rate* pasien dengan Karsinoma ovarium.

1.5. Hipotesis penelitian

Semakin tinggi kadar prokalsitonin dan C-Reaktif Protein, maka semakin besar kemungkinan terjadinya Karsinoma Ovarium



BAB II

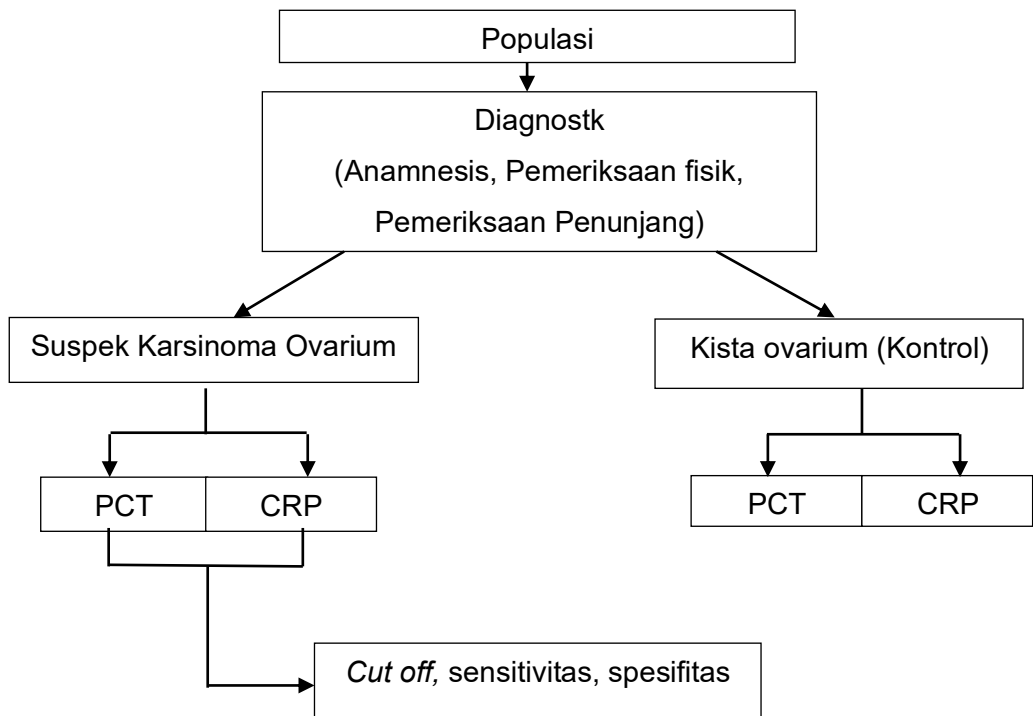
METODE PENELITIAN

2.1 Jenis penelitian dan rancangan penelitian yang digunakan

2.1.1 Jenis penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional menggunakan desain *cross sectional* untuk mengetahui kadar prokalsitonin dan *C-reactive protein* (CRP) yang dapat menjadi prediktor Karsinoma Ovarium.

2.1.2 Rancangan penelitian



Gambar 1. Rancangan penelitian

2.2 Populasi, subjek dan jumlah minimal subjek

2.2.1 Populasi



ada penelitian ini adalah seluruh pasien yang terdiagnosis Suspek ovarium dan kista ovarium di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin dan Rumah Sakit Ibnu

2.2.2 Penghitungan jumlah sampel

Penghitungan jumlah subjek pada penelitian korelasi menggunakan jumlah sampel kategorik *cross sectional*. Jumlah subjek pada penelitian dihitung sebagai berikut:

$$n_1 = n_2 = \frac{Z^2 p(1-p)}{d^2}$$

n = jumlah subjek

p = proporsi Karsinoma ovarium pada populasi perempuan = 0,025

Z = deviasi standar normal pada α dengan signifikansi 0,05 = 1,96

d = perbedaan 5% bermakna

$$n_1 = n_2 = \frac{1,96^2 0,025(1 - 0,025)}{0,05^2}$$

$$N_1 = N_2 \sim 37.4 \sim 40 \text{ orang}^*$$

*nilai minimum setiap kelompok, perbedaan jumlah tidak mempengaruhi hasil

Dari perhitungan rumus besar subjek diatas didapatkan jumlah minimal subjek 80 orang, 40 Karsinoma ovarium dan 40 pada kelompok kista ovarium. Subjek penelitian dipilih hingga tercapai nilai minimum subjek (*consecutive sampling*).

2.2.3 Subjek

Subjek pada penelitian ini adalah seluruh pasien yang terdiagnosis Karsinoma ovarium dan kista ovarium di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo, Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin dan Rumah Sakit Ibnu Sina hingga jumlah pasien mencukupi sejak penelitian ini dimulai. Terdiri dari 80 orang, 40 Karsinoma ovarium dan 40 pada kelompok kista ovarium.

2.2.4 Kriteria inklusi dan eksklusi

Kriteria inklusi:

1. Pasien berusia ≥ 12 tahun dan telah menarke.
2. Bersedia menjalani prosedur diagnostik Karsinoma ovarium dan Kista Ovarium.
3. Pasien terdiagnosis Suspek Karsinoma Ovarium dengan hasil RMI >200 dicurigai keganasan dan imaging yang menunjang ke arah keganasan.
4. Pasien terdiagnosis Kista Ovarium berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium Ca-125 serta imaging yang menunjang diagnostik
5. Diagnosis dan *staging* dilakukan oleh dokter penanggung jawab pasien Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo, Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin dan Rumah Sakit Ibnu Sina.

Kriteria eksklusi:



sinoma ovarium yang telah menjalani tindakan terapeutik berupa prosedur apapun kemoterapi.
 tanda infeksi lainnya berdasarkan klinis dan hasil laboratorium yang g
 penyakit keganasan lain selain Karsinoma Ovarium yang dibuktikan dengan pemeriksaan yang dimiliki pasien atau data dari rekam medis.
 ta ovarium yang telah menjalani tindakan operatif

2.3 Variabel penelitian

- 2.3.1 Variabel bebas
Kadar prokalsitonin dan C-Reaktif Protein
- 2.3.2 Variabel terikat
Karsinoma ovarium dan kista ovarium (kontrol)
- 2.3.3 Definisi operasional variabel

Tabel 2.1 Definisi operasional variabel

Variabel	Batasan Operasional	Cara Pemeriksaan	Alat Ukur	Skala
Karsinoma ovarium	Tumor primer yang terjadi di ovarium baik kistik ataupun solid dengan hasil histopatologi keganasan berdasarkan klasifikasi histopatologi	Pemeriksaan klinis, pencitraan, tumor marker	Pemeriksaan Histopatologi	Ordinal
Kista ovarium	Tumor primer yang terjadi di ovarium dalam bentuk kistik ataupun solid dengan hasil histopatologi jinak berdasarkan klasifikasi histopatologi	Pemeriksaan klinis, pencitraan, tumor marker	Pemeriksaan Histopatologi	Ordinal
Prokalsitonin	Prohormon dari hormon kalsitonin, dapat dihasilkan oleh berbagai jenis sel dan banyak organ sebagai respon terhadap rangsangan pro-inflamasi. Nilai kadar normal prokalsitonin <0,05 ng/ml	Laboratorium sesuai Metode ELISA	Human PCT ELISA Kit (Elabscience)	Nominal
<i>C-reactive protein</i> (CRP)	<i>C-reactive protein</i> atau CRP merupakan protein pentamer yang disintesis hepar yang diinduksi oleh interleukin 6 (IL-6). CRP merupakan protein fase akut pada kondisi inflamasi atau infeksi. Immunoassay ser nephelometry adalah metode untuk mengukur kadar CRP. Nilai kadar normal CRP <0,5 mg/dl.	Laboratorium sesuai Metode ELISA	High Sensitivity C-Reactive (hs-CRP) ELISA	Nominal



Tipe Histologis	Tipe sel tumor berdasarkan klasifikasi histopatologi	Laboratorium Patologi Anatomi post operasi	Pemeriksaan histopatologi	Ordinal
Usia	Lama hidup subjek penelitian (tahun) dari sejak lahir sampai penelitian dilakukan	Anamnesis	Kuesioner	Nominal
Paritas	Jumlah anak yang pernah dilahirkan	Anamnesis	Kuesioner	Ordinal
Status Pekerjaan	Kegiatan setiap hari yang dijadikan sumber penghasilan oleh subjek penelitian	Anamnesis	Kuesioner	Ordinal
Penggunaan Kontrasepsi	Alat yang digunakan subjek penelitian untuk mencegah kehamilan	Anamnesis	Kuesioner	Ordinal
Menopause	Kondisi berakhirnya menstruasi secara permanen, dihitung sejak seorang wanita tidak mengalami menstruasi selama 12 bulan	Anamnesis	Kuesioner	Ordinal

2.3.4 Lokasi

Penelitian akan dilaksanakan di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo, Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin dan Rumah Sakit Ibnu Sina.

2.3.5 Waktu penelitian

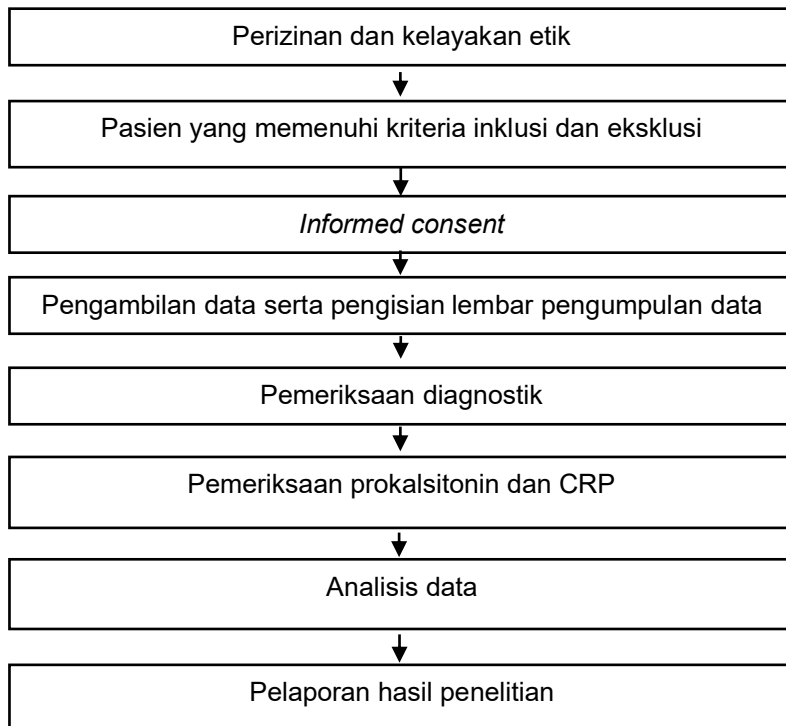
Penelitian ini dilakukan setelah pembuatan proposal disetujui. Total durasi penelitian berlangsung selama satu tahun dari Maret 2023 hingga Maret 2024.

2.4 Prosedur penelitian

1. Seluruh pasien atau keluarganya yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan dijelaskan mengenai tujuan, prosedur dan manfaat penelitian serta dimintakan persetujuan atau penolakan mengikuti penelitian.
2. Prosedur diagnostik serta pemeriksaan dilakukan oleh Departemen Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Wahidin Sudirohusodo, Rumah Sakit Pendidikan Universitas Ibnu Sina. Lembar pengisian data anamnesis, pemeriksaan radiologi, hasil *staging*, laboratorium pada kuisisioner penelitian. Penelitian dilakukan dan melakukan tabulasi data. Digunakan *software* SPSS 26.



2.5 Kerangka operasional



Gambar 2. Kerangka operasional

2.6 Cara mengolah dan analisis data

Perbedaan kadar prokalsitonin dan *C-reactive protein* (CRP) pada pasien dengan Karsinoma ovarium dan Kista Ovarium disajikan secara deskriptif dan dianalisis.

1. Analisis deskriptif digunakan untuk melihat karakteristik subjek penelitian yang akan dijabarkan dalam bentuk frekuensi dan persentase untuk data nominal (Karsinoma ovarium: Karsinoma ovarium dan kista ovarium; *cut off* prokalsitonin dan CRP) dan dalam bentuk rerata simpang baku untuk data numerik (prokalsitonin dalam nanogram/mililiter (ng/mL); CRP dalam miligram/mililiter (mg/mL)).
2. Nilai *cut off*, sensitivitas dan spesifitas prokalsitonin dan CRP dijadikan sebagai stratifikasi risiko Karsinoma ovarium terhadap kista ovarium.
3. Melakukan analisis deskriptif ulang berdasarkan nilai *cut off* prokalsitonin dan CRP.
4. Normalitas data akan diuji dengan menggunakan uji Kolmogorof-Smirnoff. Bila sebaran data menggunakan uji T tidak berpasangan sedangkan uji Mann-Whitney akan digunakan bila data yang didapatkan memiliki penyebaran yang tidak normal pada uji beda Karsinoma ovarium dan kista ovarium terhadap kadar prokalsitonin dan CRP. Uji Chi-square digunakan untuk membandingkan hubungan antara kelompok kategorik Karsinoma ovarium dan kista ovarium terhadap nilai *cut-off* prokalsitonin dan CRP bila memenuhi



jika memenuhi syarat dan uji *Fischer Exact* bila syarat *Chi square* tidak terpenuhi. Nilai $p < 0,05$ menunjukkan adanya perbedaan statistik yang bermakna.

2.7 Aspek Etis

Sebelum penelitian ini dilakukan, peneliti meminta kelayakan etik (*ethical clearance*) dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Semua subjek yang ikut serta dalam penelitian ini :

Diberikan penjelasan tentang latar belakang, maksud dan tujuan penelitian.

Diberikan kebebasan untuk memilih, apakah bersedia mengikuti penelitian ini atau tidak. Kepada ibu yang bersedia ikut dalam penelitian ini, diminta mengisi dan menandatangani surat persetujuan.

Penelitian ini tetap mengutamakan pelayanan dan selalu mengindahkan cara-cara etik yang berlaku.

2.8 Personalia Penelitian

Pelaksana	: dr. Angga Dewi Umar Wahyu
Pembantu pelaksana	: Sejawat PPDS Obgin FK-UNHAS
Pembimbing I	: Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, SpOG, Subsp, Onkologi
Pembimbing II	: dr. Susiawaty, SpOG, Subsp, Obginsos
Pembimbing statistik	: Prof. Dr.dr. St. Maisuri t. Chalid, Sp. OG, Subsp.KFM
Penyanggung I	: Dr. dr. Nugraha Utama Peluppessy, SpOG, Subsp, Onkologi
Penyanggung II	: dr. Irma Savitri, SpOG, Subsp, Onkologi

2.9 Anggaran Penelitian

Semua biaya yang diperlukan dalam penelitian ini seluruhnya ditanggung oleh peneliti.

