

Faktor Risiko Kejadian Tumor Trofoblas Gestasional Pasca Evakuasi Molahidatidosa Di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung Periode Agustus 2013 – Agustus 2018

Indah Permata Noer Islami, Dodi Suardi, Hanom Husni Syam, Mulyanusa A. Ritonga,
Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/
RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung
Korepondensi: *drindah87@gmail.com*

Abstrak

Tujuan: Penelitian bertujuan mengetahui faktor risiko kejadian TTG pasca evakuasi, untuk memprediksi penderita molahidatidosa yang berkembang menjadi TTG atau kembali normal.

Metode: Menggunakan studi *case control* retrospektif dalam waktu 1 Agustus 2013 - 1 Agustus 2018. Populasi penelitian, penderita molahidatidosa yang datang dan dirawat pada Obstetri dan Ginekologi RSUP Hasan Sadikin.

Hasil: Terdapat 59 pasien *high risk*, dan 67 pasien *low risk*. Probabilitas $<0,05$ terdapat hubungan signifikan antara usia dengan kejadian TTG. Probabilitas 0,031, terdapat hubungan signifikan antara paritas dengan kejadian TTG. Dengan uji Fisher Exact terdapat hubungan bermakna antara kadar β HCG praevakuasi dengan kejadian TTG (p value $=<0,001$), dan hubungan bermakna antara gambaran PA dengan kejadian TTG (p value $=<0,001$). Dengan uji Spearman Correlation terdapat hubungan yang bermakna antara kadar β HCG Praevakuasi dengan gambaran PA (p value $<0,001$).

Kesimpulan: Terdapat hubungan yang bermakna antara usia, paritas, BHCG, Patologi Anatomi, dengan kejadian TTG pasca evakuasi molahidatidosa. Dari analisis multivariat dengan uji regresi logistic didapatkan bahwa BHCG dan PA yang merupakan faktor risiko TTG.

Kata Kunci: Molahidatidosa, Tumor Trofoblas Gestasional

Risk Factors Trofoblas Tumor of Post Evacuation Of Hydatidiform Mole in Dr. Hasan Sadikin General Hospital Bandung Period August 2013–August 2018 Period

Abstract

Objective: This study aims to determine the risk factors for GTT events after HM evacuation, used to predict patients who will develop into GTT or return to normal.

Methods: Case control study (retrospective) was conducted from August 1st 2013 – August 1st 2018. Population of this study was all patients with HM who came and treated at the RSHS Obstetrics and Gynecology Department.

Result: There are 59 high risk, 67 low risk patients. The probability value is 0.015, (<0.05) there is a significant relation between age and the incidence of GTT. The probability value of 0.031, there is a significant relationship between parity and the incidence of GTT. Fisher Exact test, significant relation between pre-evacuated β HCG levels and GTT events (p value $= <0,001$), and significant relation between Pathology Anatomy result and GTT events (p value $=<0,001$) was found. Spearman Correlation test, there was significant relation between levels of β HCG pre-evacuation with Pathology Anatomy result (p value $<0,001$).

Conclusion: There is a significant relation between age, parity, BHCG, Pathology Anatomic result, and the incidence of GTT after evacuation of HM. From multivariate analysis with logistic regression test, it was found that BHCG and pathology anatomic were risk factors for GTT.

Key words: Molahidatidosa, Gestational Trophoblast Tumor.

Pendahuluan

Molahidatidosa adalah bentuk paling umum dari penyakit trofoblas gestasional (PTG). Molahidatidosa merupakan kehamilan abnormal yang sebagian atau seluruh vili korialisnya mengalami degenerasi berupa gelembung yang menyerupai anggur.¹ Pada molahidatidosa kehamilan tidak berkembang menjadi janin yang sempurna, melainkan berkembang menjadi keadaan patologik.³ Molahidatidosa dapat bersifat ganas atau jinak. Frekuensi molahidatidosa umumnya di wanita Asia lebih tinggi (1 per 120 kehamilan) daripada wanita di negara Barat (1 per 2.000 kehamilan).⁴ Di Indonesia, molahidatidosa dianggap sebagai penyakit yang penting dengan insiden yang tinggi (data RS di Indonesia, 1 per 40 persalinan), faktor risiko banyak, penyebaran merata serta sebagian besar data masih berupa *hospital based*.²

Ada beberapa teori yang telah diajukan untuk menerangkan patogenesis molahidatidosa. Menurut Hertig dan Mansell yang menjadi sebab ialah tidak sempurnanya peredaran darah fetus (*fetal blood circulatory inadequacy*). Fenomena ini terjadi pada ovum yang patologik, yaitu hasil pembuahan embrionya mati atau tidak ada pada umur kehamilan 3-5 minggu. Seharusnya pada saat ini peredaran darah khorion dari fetus sudah sempurna, tetapi pada molahidatidosa tidak demikian halnya. Sel-sel trofoblas mendapat makanan dari ibu melalui ruang intervillus dan mengirim cairan kedalam vili. Karena peredaran darah vili tidak berfungsi, maka terjadilah penimbunan cairan dalam jaringan mesenkim dari vili dan terbentuklah kista-kista kecil. Perubahan ini berlangsung terus menerus sehingga akhirnya terbentuklah molahidatidosa.^{1,5,6}

Bila seorang pasien pasca molahidatidosa mengalami kehamilan lagi, maka pengawasan tindak lanjut sudah tidak perlu lagi, karena wanita tersebut sudah dianggap sehat. Bila terjadi keganasan, hal tersebut bukan

disebabkan oleh molahidatidosa yang dulu, tetapi sebagai akibat persalinan terakhir. Terdapat teori yang mengatakan bahwa pada molahidatidosa kadang-kadang ada sejumlah sel trofoblas yang seolah-olah tidur (*dorman cells*) untuk beberapa saat. Adanya kehamilan (pengaruh estrogen) justru mengaktifkan kembali sel-sel tersebut. Jadi koriokarsinoma yang timbul bukan dari kehamilan terakhir melainkan dari mola sebelumnya.^{5,6}

Oleh karena itu perlu dilakukan pemeriksaan pasca evakuasi molahidatidosa dalam menentukan potensi terjadinya keganasan (Tumor Trofoblas Gestasional-TTG). TTG merupakan suatu keadaan penyakit dengan bukti klinik adanya invasif atau koriokarsinoma. Keganasan pascaevakuasi molahidatidosa terjadi berkisar 15-20%. Keganasan pasca mola berkembang sangat cepat dengan jumlah mortalitas yang cukup tinggi yaitu sebesar 31-51%.^{7,9} Risiko terjadinya keganasan pasca evakuasi mola belum diketahui dengan jelas. Beberapa variabel demografi, klinis dan laboratorium telah diteliti sebagai variabel risiko keganasan seperti usia, paritas, besar uterus, terdapat kista lutein, gambaran histopatologi dan juga kadar β -human chorionic gonadotropin (β -HCG) praevakuasi. Hingga saat ini masih diteliti lebih jauh variabel mana yang besar peranannya didalam terjadinya keganasan.^{10,12} Pada penelitian Lurai JR, Deep JP dkk dan Loh KY dkk melaporkan bahwa variabel faktor risiko keganasan pascaevakuasi adalah gambaran histopatologi dengan proliferasi berlebih, besar uterus, terdapat kista lutein >6 cm dan kadar β -HCG praevakuasi >100.000 mIU/mL.^{10,11,12}

Kadar β -HCG merupakan petanda tumor ganas yang sangat penting pada pengamatan setelah terapi penyakit trofoblas. Penanda tumor β -HCG merupakan bagian yang sangat penting pada penatalaksanaan penyakit trofoblas gestasional. Sel trofoblas meliputi sitotrofoblas, sinsitiotrofoblas dan *intermediate* trofoblas. Sel sitotrofoblas dapat

berdiferensiasi menjadi sintitiotrofoblas dan juga dapat berdiferensiasi menjadi intermediate trofoblas. Sel sintitiotrofoblas merupakan sel yang memproduksi hormon antara lain β -HCG. Pada awal kehamilan normal, konsentrasi β -HCG dalam serum meningkat pesat seiring dengan peningkatan ukuran trofoblastik^{13,14}

Pada pasca evakuasi molahidatidosa, temuan klinis involusi uterus yang cepat, regresi kista ovarium, dan penghentian perdarahan adalah tanda-tanda meyakinkan untuk terjadinya remisi, namun yang pasti perlu ditindaklanjuti pemeriksaan β -HCG kuantitatif setiap 1-2 minggu sampai 3 minggu berturut-turut sampai menunjukkan tingkat normal.^{10,11}

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor risiko kejadian Tumor Trofoblas Gestasional (TTG) pasca evakuasi molahidatidosa, sehingga dapat digunakan untuk memprediksi penderita molahidatidosa yang akan berkembang menjadi TTG (Tumor Trofobals Gestasional) atau kembali normal.

Metode

Menggunakan studi *case control* retrospektif dalam periode 1 Agustus 2013-1 Agustus 2018. Populasi penelitian, penderita molahidatidosa yang datang dan dirawat di ruang rawat inap Obstetri dan Ginekologi RSHS. Kriteria inklusi, pasien molahidatidosa yang berkembang menjadi TTG (kasus), pasien molahidatidosa yang mengalami regresi (kontrol), data rekam medis pasien terisi lengkap dan dapat ditemukan. Kriteria eksklusi, pasien molahidatidosa yang ditatalaksana dengan histerektomi. Besaran sampel dalam penelitian adalah semua penderita molahidatidosa periode 1 Agustus 2013 sampai 1 Agustus 2018 yang datang dan dirawat pada Bagian /Departemen Obstetri dan Ginekologi RSHS/Fakultas Kedokteran UNPAD Bandung. Sampel kemudian akan

dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok kasus dan kelompok kontrol. Kelompok kontrol adalah kelompok molahidatidosa yang mengalami regresi dan kelompok kasus adalah kelompok molahidatidosa yang berkembang menjadi TTG. Pengambilan sampel dalam penelitian ini menggunakan data *medical record* pasien molahidatidosa yang memenuhi kriteria inklusi penelitian dari 1 Agustus 2013 – 1 Agustus 2018. Data penelitian dikumpulkan dalam suatu formulir penelitian yang telah disiapkan kemudian dilakukan *entry data* dengan menggunakan *software* SPSS versi. 21.0. Untuk karakteristik sampel digambarkan secara deskriptif. Dilakukan analisis bivariat dengan menggunakan *Chi Square test* dan analisis multivariat dengan Regresi logistik.

Hasil

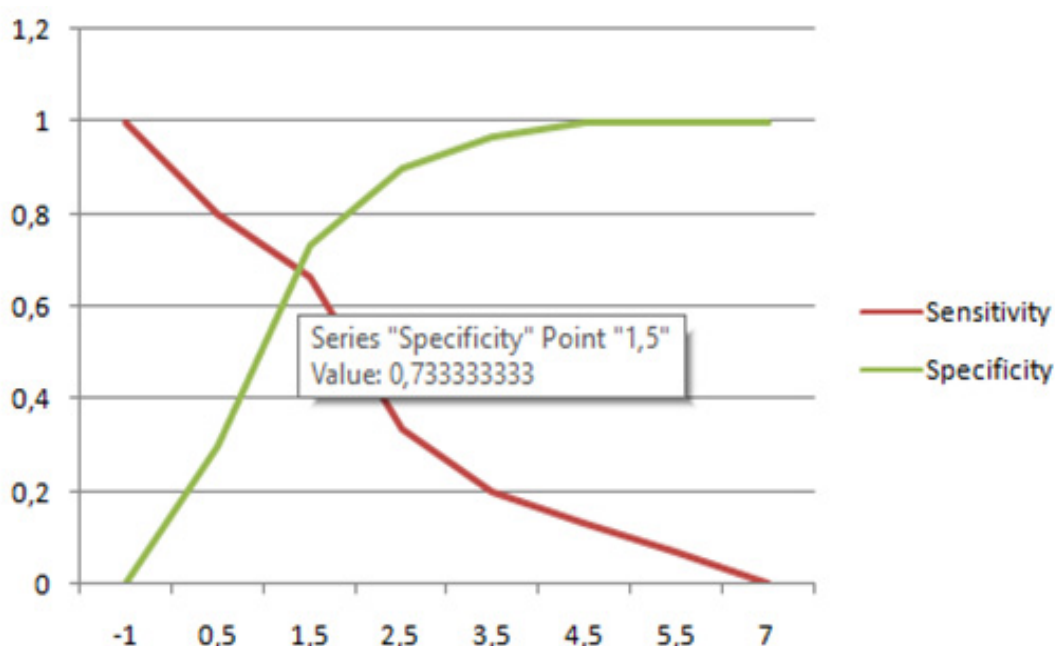
Terdapat sejumlah pasien *high risk*, dan pasien *low risk*, dengan total 45. Probabilitas 0,015 ($< 0,05$) terdapat hubungan signifikan antara usia dengan kejadian tumor trofoblas.

Probabilitas 0,031, terdapat hubungan signifikan antara paritas dengan kejadian tumor trofoblas.

Dengan uji *Fisher Exact* didapatkan terdapat hubungan bermakna antara kadar β HCG praevakuasi dengan kejadian TTG (OR=48,6 p value =0,000), dan hubungan bermakna antara gambaran PA dengan kejadian TTG (OR=56,00 p value=0,000). Nilai OR gambaran PA terhadap kejadian TTG adalah 56,00. Dengan uji *Spearman Correlation* terdapat hubungan yang bermakna antara kadar β HCG Praevakuasi dengan gambar an PA (OR= 6,85 p value $< 0,001$).

Tabel 1 Hubungan Usia dengan Kejadian Tumor Trofoblas Gestasional pada Pasien Molahidatidosa

Karakteristik	Molahidatidosa		Total	OR* (CI 95%)	p value*
	TTG	Non TTG			
Usia (tahun)					
≥ 29,5 tahun	11	10	21	5,500	0,025
< 29,5 tahun	4	20	24	(1,393-21,715)	
Total	15	30	45		



Gambar 1 Kurva Perpotongan Sensitivitas, Spesifisitas, Paritas Pasien Molahidatidosa Yang Berkembang Menjadi TTG

Tabel 2 Hubungan Kadar β HCG Praevakuasi dengan Kejadian Tumor Trofoblas Gestasional pada Pasien Molahidatidosa

Karakteristik	Molahidatidosa		Total	OR* (CI 95%)	p value*
	TTG	Non TTG			
Kadar βHCG Praevakuasi					
• ≥134.182,5	14	2	16	196,000	0,000
• < 134.182,5	1	28	29	(16,337-2351,532)	
Total	15	30	45		

* Fisher Exact test, p = 0,05

Tabel 3 Hubungan Kadar β HCG Praevakuasi dengan Gambaran Patologi Anatomi (PA) pada Pasien Molahidatidosa

Karakteristik	Gambaran Patologi Anatomi		Total	OR* (CI 95%)	p value*
	Proliferasi sedang-berat	Proliferasi ringan			
Kadar βHCG					
Praevakuasi	15	1	16		
• $\geq 134.182,5$	5	24	29	72 (7,651 – 677,575)	<0,001
• $< 134.182,5$					
Total	20	25	45		

* Uji Spearman Correlation, p = 0,05

Tabel 4. Faktor- Faktor Risiko Tumor Trofoblas Gestasional (TTG)

Variabel	Unadjusted*		Adjusted**	
	OR	p value	OR	p value
Kadar β HCG	196,000	0,000	77,008	0,004
Gambaran PA	56,000	0,000	7,423	0,227
Paritas	5,500	0,024	5,025	0,295
Usia	5,500	0,025	0,813	0,890

Dari uji Regresi Logistik pada tabel 13 didapatkan kesimpulan bahwa kadar β HCG praevakuasi berpengaruh secara signifikan terhadap kejadian TTG dimana kadar β HCG Praevakuasi $\geq 134.182,5$ mIU/ml secara signifikan lebih berisiko 77 kali berkembang menjadi TTG dibandingkan pasien dengan kadar β HCG Praevakuasi $< 134.182,5$ mIU/ml (OR = 77,008, P value =0,004). Sedangkan usia, paritas dan gambaran PA memiliki hubungan namun tidak signifikan (OR = > 1, p value < 0,05).

Pembahasan

Pada penelitian ini didapatkan dari 45 pasien molahidatidosa, yang berkembang menjadi TTG (Tumor Trofoblas Gestasional) sebanyak 15 pasien (33,3%). Jumlah ini relatif lebih tinggi jika dibandingkan dengan angka kejadian Tumor Trofoblas Gestasional pasca molahidatidosa di Indonesia pada penelitian sebelumnya yang berkisar antara 11,47 – 29,3%. Rerata usia pasien TTG

pada penelitian ini sebesar $35,13 \pm 10,01$ (rentang usia 17-50), dengan analisis statistik didapatkan perbedaan signifikan rerata usia pasien molahidatidosa dengan pasien molahidatidosa yang berkembang menjadi TTG dimana rerata usia pasien TTG lebih tinggi. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Azis dan kawan-kawan yang mendapatkan angka kejadian mola invasif, koriokarsinoma pada penderita diatas 35-40 tahun jelas meningkat. Dengan analisis bivariat didapatkan pasien molahidatidosa dengan usia $\geq 29,5$ tahun secara signifikan lebih berisiko 5,5 kali berkembang menjadi TTG dibandingkan pasien dengan usia $< 29,5$ tahun. Hasil ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan Soeharyono dimana pasien dengan usia ≥ 35 tahun 6,6 kali berisiko untuk terjadi penyakit trofoblast. Namun, penelitian yang dilakukan Curry tidak mendapatkan hubungan yang bermakna antara umur dengan keganasan pascamola. Golongan darah pasien pada penelitian ini baik pada kelompok TTG maupun non TTG

hampir sama banyak persentase terbanyak pada golongan darah B dilanjutkan dengan golongan darah A kemudian golongan darah O namun tidak ditemukan golongan darah AB dikedua kelompok.

Hubungan antara paritas (graviditas) dengan keganasan pascamola tidak jelas. Ada yang mendapatkan bahwa risiko tinggi pada paritas yang tinggi, sedangkan penulis lain tidak menemukan hubungan antara paritas dan risiko timbulnya keganasan pascamola.^{51,52} Pada penelitian ini didapatkan hasil pasien molahidatidosa dengan paritas $\geq 1,5$ lebih berisiko 5,5 kali berkembang menjadi TTG dibandingkan pasien dengan paritas $< 1,5$ dimana hasil analisis statistik menunjukkan hubungan yang bermakna. Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar β HCG praevakuasi sebesar $515286,4 \pm 346728,0$ mIU/ml.

Kemudian kadar β HCG Praevakuasi dibagi menjadi $\geq 134.182,5$ mIU/ml dan $< 134.182,5$ mIU/ml. Dengan analisis bivariat didapatkan hasil pasien molahidatidosa dengan kadar β HCG Praevakuasi $\geq 134.182,5$ mIU/ml secara signifikan lebih berisiko 196 kali berkembang menjadi TTG dibandingkan pasien dengan kadar β HCG Praevakuasi $< 134.182,5$ mIU/ml. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Goldstein dan Berkowitz yang menyimpulkan bahwa titer hCG praevakuasi yang tinggi diatas 100.000 SI/l merupakan faktor risiko tinggi untuk terjadinya keganasan.

Pada penelitian ini didapatkan hasil pasien molahidatidosa dengan gambaran PA proliferasi sedang-berat secara signifikan lebih berisiko 56 kali berkembang menjadi TTG dibandingkan pasien dengan gambaran PA proliferasi ringan. Kami melakukan analisis dengan uji *Spearman Correlation* untuk mencari hubungan antara kadar β HCG Praevakuasi dengan hasil gambaran PA pada pasien molahidatidosa. Dari hasil uji *Spearman Correlation* didapatkan hasil bahwa terdapat hubungan antara kadar β HCG Praevakuasi dengan hasil gambaran PA

kadar β HCG Praevakuasi $\geq 134.182,5$ mIU/ml secara signifikan lebih berisiko 72 kali memiliki gambaran PA dengan proliferasi sedang-berat dengan *p value* $< 0,001$.

Dengan uji multivariat didapatkan variabel yang merupakan faktor risiko untuk terjadinya tumor trofoblas gestasional adalah kadar β HCG Praevakuasi $\geq 134.182,5$ mIU/ml sedangkan variabel lain bukan merupakan faktor risiko karena memiliki hubungan namun tidak bermakna. Hasil yang didapatkan sedikit berbeda dengan penelitian Lurain JR dan Loh KY dkk yang melaporkan bahwa variabel faktor risiko keganasan pascaeвакуasi adalah gambaran histopatologi dengan proliferasi berlebih, besar uterus, terdapat kista lutein > 6 cm dan kadar β -HCG praevakuasi > 100.000 mIU/mL.

Saran

Dilakukan penelitian lanjutan yang serupa dengan menyertakan populasi sampel yang lebih banyak dan waktu yang lebih lama. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai data untuk melakukan penelitian lanjutan lainnya dalam hal pencegahan sebelum terjadinya keganasan pasca molahidatidosa.

Daftar Pustaka

1. Martaadisoebrata D. Molahidatidosa dalam Buku Pedoman Pengelolaan Penyakit Trofoblas Gestasional. Jakarta: EGC; 2005: 7–41.
2. Pradjatmo H, Dasuki D, Dwianingsih EK, Triningsih E. Malignancy risk scoring of hydatidiform moles. Asian Pac J Cancer P. vol 16. 2015:2441–5.
3. Hidayat YM, Gandamihardja S, Krisnadi SR. Hubungan kadar β HCG Praevakuasi, Gambaran Histopatologi dan Kista Lutein dengan Performa β HCG pada Penderita Molahidatidosa yang Berkembang

- Menjadi PTG dan kembali Normal. MKB vol 46 No 4. 2014 :247-52.
4. Andrijono A. Deteksi Dini Penyakit Trofoblas Ganas dalam Deteksi Dini Penyakit Kanker. Jakarta : FKUI ; 2004: 130–3.
5. Khismawan, Saleh AZ, Sanif R, Theodorus. Ketepatan Prediksi Penyakit Trofoblas Ganas dengan Menggunakan Skoring Faktor Risiko pada Molahidatidosa. Palembang; Tesis Fakultas Kedokteran Unsri. 2003.
6. Paradinas FJ, Hancock BW, Newland ES, Berkowitz RS. Gestasional trophoblastic disease. 1st ed. London : Chapman & Hall Medical; 1997:44-76.
7. Soper JT. Gestasional trophoblastic disease. Am College Obstet Gynecol. 2006;108(1): 176–87.
8. Muminhodzic L, Bogdonavic G, Ljuca D, Babovic A. Epidemiological factors and pathomorphologic characteristics of hydatidiform mole. J Health Sci. 2013;3(2): 129–37.
9. Seckl MJ, Sebire MJ, Berkowitz RS. Gestasional trophoblastic disease. Lancet. 2010;376:717–29.
10. Lurain JR. Gestasional trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestasional trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(6):531–9.
11. Deep JP, Sedhai LB, Napit J, Pariyar J. Gestasional trophoblastic disease. J Chitwan Medical College. 2013;3(4):4–11.
12. Loh KY, Sivalingam N, Suryani MY. Gestasional trophoblastic disease. Med J Malaysia. 2004;59(5):697–703.
13. Cole LA. Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunit and metabolites. Clin Chem. 1997;43:2233–43
14. Shih IM, Kurman RJ. Molecular basis of gestasional trophoblastic disease. Curr Mol Med 2002;2:1–1