Hubungan Kadar Trombosit Dan Neutrofil Antara Kanker Ovarium Tipe Epitelial Rekuren dan Nonrekuren

Hendra Santoso, Syahrul Rauf, Masita Fujiko
Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Indonesia
Korespondensi: Hendra Santoso, Email: hendra125santoso95@yahoo.com

Abstrak
Tujuan: Menganalisis hubungan kadar trombosit dan neutrofil 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 yang diambil berupa usia, paritas, status menopause, serta hasil laboratorium darah rutin saat sebelum kemoterapi dan pasca kemoterapi 6 kali. Data diuji dengan analisis independent sample t test, uji Mann Whitney, analisis korelasi, serta analisis regresi logistik biner.
Hasil: Terdapat hubungan yang signifikan antara kadar trombosit dan neutrofil terhadap rekurensi kanker ovarium ($p<0,05$). Persamaan regresi logistik y= -1,488 + 1,132 x trombosit pasca operasi + 0,961 x Neutrofil. Nilai OR (95% CI) kadar trombosit sebesar 3,102 (1,357–7,092). Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara leukosit dan hemoglobin dengan rekurensi kanker ovarium ($P>0,05$).
Kesimpulan: Kadar trombosit dan netrofil memiliki korelasi terhadap rekurensi kanker ovarium. Kadar leukosit dan hemoglobin tidak berkaitan dengan rekurensi kanker ovarium.
Kata kunci: kanker ovarium, kemoterapi, rekuren, trombosit, netrofil

Correlation between Platelet and Neutrophil Levels in Recurrence Epithelial Ovarian Cancer

Abstract
***Objective**: To analyze the relationship between platelet and neutrophil 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 taken were age, parity, menopausal status, laboratory results of routine blood examination carried out before and after chemotherapy six times. Data were tested by independent sample t-test, Mann Whitney test, correlation analysis, and binary logistic regression analysis.*
***Results**: There was a statistically significant relationship between platelets and neutrophils with ovarian cancer recurrence ($p<0.05$). The logistic regression equation y= -1.488 + 1.132 x postoperative platelets + 0.961 x neutrophils. The OR (95% CI) for platelet levels was 3.102 (1.357–7.092). There was no significant relationship between leukocytes and hemoglobin with ovarian cancer recurrence ($P>0.05$).*
***Conclusion**: Platelet and neutrophil levels are associated with ovarian cancer recurrence. Leukocyte and hemoglobin levels were not associated with ovarian cancer recurrence.*

***Key words**: ovarian cancer, chemotherapy, recurrence, platelets*

Pendahuluan

Kanker ovarium merupakan kanker ginekologi urutan kedua dan penyebab kematian terbanyak di Amerika Serikat dengan 22.240 kasus baru dan 14.070 kematian. Menurut data di RS Kanker Dharmais tahun 2010–2013 di Indonesia penyakit ini menempati urutan keempat berdasarkan jumlah kasus baru dan jumlah kematian.[1,2]

Pada tahun 2040 diperkirakan angka kematian kanker ovarium akan meningkat secara signifikan. Meningkatnya angka kematian penyakit ini disebabkan oleh pertumbuhan tumor yang tidak bergejala serta tidak adanya skrining yang memadai. Alasan yang tiu penderita datang dengan diagnosis stadium akhir. Penyebab kematian juga sering oleh karena tingkat rekurensi yang tinggi.[1]

Rekurensi kanker ovarium terjadi lebih dari 60% pada pasien dengan stadium lanjut setelah terapi pembedahan dan kemoterapi.[3]

Kejadian yang paling banyak ditemukan pada kanker ovarium yang rekuren adalah terjadinya kemoresistensi. Peran trombosit terhadap hal ini telah dibuktikan oleh penelitian Hu et al. pada tahun 2020 yang memperlihatkan peningkatan jumlah trombosit ditemukan berkaitan dengan tingkat rekurensi yang lebih tinggi serta dengan penurunan respons terhadap kemoterapi. Trombositosis sebelum pengobatan dan penurunan kadar trombosit pada akhir pengobatan primer berkorelasi dengan kelangsungan hidup yang buruk.[4]

Penelitian Allensworth et al. pada 578 sampel kanker ovarium didapatkan trombositosis pada 278 sampel pada stadium awal kanker ovarium, yang menyebabkan peningkatan risiko rekurensi hingga 8 kali lipat.5 Hal ini mendorong alasan pemeriksaan kadar trombosit diharapkan dapat menjadi suatu nilai prediktor rekurensi kanker ovarium. Berdasarkan hal tersebut, peneliti ingin mengetahui hubungan kadar trombosit terhadap rekurensi kanker ovarium sebelum dan sesudah dilakukan kemoterapi 6 siklus.

Metode

Penelitian ini merupakan studi observasi case control di Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin dari 1 Mei 2020 sampai 31 Januari 2021.

Populasi merupakan wanita dengan diagnosis kanker ovarium tipe epitelial yang dikonfirmasi secara histopatologi pasca operasi. Dilakukan pengambilan data primer berupa usia, paritas, status menopause.

Pengukuran variabel hasil laboratorium darah rutin diambil pada saat sebelum dilakukan kemoterapi, dan diukur kembali setelah dilakukan 6 kali kemoterapi. Pasien kemudian dibagi menjadi kanker ovarium tipe epitelial rekuren dan tidak rekuren, berdasarkan *response evaluation criteria in solid tumors* (RECIST)

Kriteria eksklusi penelitian yaitu pernah menjalani kemoterapi atau radiasi sebelum pembedahan (neoadjuvan), menderita kondisi medis yang berhubungan dengan kelainan jumlah trombosit : pasca bedah, ITP, penyakit mieloproliferatif (leukemia), pasca operasi lien, menderita keganasan lain selain kanker ovarium epitelial, mengonsumsi obat-obatan yang mempengaruhi kadar trombosit (contoh aspirin, clopidogrel), dan data rekam medis pasien kanker ovarium tidak ditemukan atau tidak lengkap.Jumlah sampel minimal dalam penelitian ini ditentukan dengan menggunakan rumus:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^{2} p(1-p)}{d^{2}}$$

Keterangan: n = besar sampel minimum, Z2α = nilai distribusi normal baku (tabel Z) pada α tertentu, p = nilai proporsi di populasi, d = kesalahan (absolut) yang dapat ditolerir/ presisi.

Berdasarkan rumus diatas, maka didapatkan jumlah sampel sebesar 74 sampel.

Dengan memperhitungkan angka drop-out sebesar 10% maka total jumlah sampel yang diperlukan dalam penelitian ini adalah 80 sampel.

Prosedur penelitian dengan melakukan wawancara terhadap pasien kanker ovarium tipe epitelial setelah kemoterapi 6 kali yang mengalami rekuren dan tidak rekuren, dibuktikan dengan hasil pemeriksaan penunjang, hasil patologi anatomi, dan hasil pemeriksaan fisik oleh konsultan onkologi ginekologi sebagai subjek penelitian.

Perbandingan kadar hemoglobin, lekosit, netrofil, dan trombosit sebelum dan setelah kemoterapi diuji dengan analisis independent sample t test dan Mann-Whitney, analisis korelasi, serta analisis regresi logistik biner dengan tingkat kemaknaan $p<0,05$. Pengolahan data dilakukan dengan SPSS 24.0. Penelitian dilaksanakan berdasarkan surat rekomendasi persetujuan etik 297/ UN4.6.4.5.31/PP36/2020 yang diberikan oleh Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin, dan BLU Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo.

Hasil

Didapatkan 117 pasien wanita dengan diagnosis kanker ovarium. Usia subyek penelitian antara 21 tahun sampai 71 tahun dengan rerata usia 50.14±10.06 tahun. Kelompok rentang usia 51-60 tahun didapatkan paling banyak pada populasi sampel penelitian ini sekitar 41.4%. Pasien dengan kanker ovarium stadium III (63.1%) didapatkan paling banyak pada penelitian ini, sedangkan stadium IV (2.7%) adalah stadium yang paling sedikit. Pada penelitian ini juga didapatkan 75 penderita dengan kanker ovarium tidak rekuren (67.6%) dan 42 penderita kanker ovarium rekuren (32.4%) (Tabel 1).

Berdasarkan jenis data, maka dilakukan analisis uji normalitas untuk menentukan jenis analisis parametrik/non-parametrik yang akan digunakan; *Independent-t test/Mann-Whitney* test dilakukan untuk membandingkan kadar trombosit, leukosit, neutrofil, dan hemoglobin berdasarkan rekurensi kanker ovarium, Hasil uji statistik dianggap signifikan jika nilai $p<0,05$.

Tabel 1 Distribusi Karakteristik Umum Sampel Penelitian

Karakteristik	n (%) / Mean ± SD
Usia	50.14±10.06 tahun
<40 tahun	19 (16.2%)
41-50 tahun	39 (33.3%)
51-60 tahun	47 (40.2%)
>60 tahun	12 (10.3%)
IMT	22.04±4.42 kg/m^2
Underweight	29 (24.8%)
Normal	60 (51.3%)
Overweight	21 (17.9%)
Obese 1	7 (6.0%)
Paritas	
Nullipara	7 (6.0%)
Primipara	8 (6.8%)
Multipara	96 (82.1%)
Grandemultipara	6 (5.1%)
Trombosit	376.16 ± 128.67
Leukosit	10.13 ± 77.57
Neutrofil	65.94 ± 13.03
Hemoglobin	11.15 ± 2.44
Menopause	
Ya	58 (49.6%)
Tidak	59 (50.4%)
Stadium	
I	23 (19.7%)
II	17 (14.5%)
III	74 (63.2%)
IV	3 (2.6%)
Kanker ovarium	
Rekuren	42 (35.9%)
Non-rekuren	75 (64.1%)

Tabel 2 Kadar Trombosit, Leukosit, Neutrofil, dan Hemoglobin Berdasarkan Rekurensi Kanker Ovarium

Variabel	Kanker Ovarium		p
	Rekuren (n=42)	Non-rekuren (n=75)	
Trombosit	423.85 ± 137.08	349.45 ± 116.31	**0.004
Leukosit	11.61 ± 11.79	9.30 ± 3.91	**0.173
Neutrofil	69.37 ± 12.71	64.02 ± 12.90	*0.033
Hemoglobin	11.31 ± 1.74	11.06 ± 2.77	**0.896

*Independent-t test; **Mann-whitney test

Total	117 (100.0%)

Sumber: Data primer

Hasil pada Tabel 2 didapatkan perbedaan kadar trombosit yang signifikan, yaitu rata-rata kadar trombosit lebih tinggi pada kanker ovaium rekuren dibandingkan kanker ovarium tidak rekuren (p<0,05). Tidak terdapat perbedaan kadar leukosit pada kedua kanker ovarium rekuren dan tidak rekuren (p>0,05). Terdapat rata-rata kadar neutrofil yang lebih tinggi pada kanker ovarium rekuren dibandingkan kanker ovarium tidak rekuren (p<0,05). Tidak terdapat perbedaan kadar hemoglobin pada kanker ovarium rekuren dan tidak rekuren (p>0,05).

Tabel 3 Kadar trombosit, leukosit, neutrofil, dan hemoglobin berdasarkan stadium kanker ovarium

Variabel	Stadium	
	r	p
Trombosit	0.302	*0.001
Leukosit	0.179	*0.053
Neutrofil	0.279	*0.002
Hemoglobin	-0.116	*0.214

*Spearman test

Hasil perbandingan berdasarkan stadium kanker pada Tabel 3 diperoleh bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara kadar trombosit dengan stadium kanker ovarium (p<0,05) dengan kekuatan hubungan yang lemah (r=0.302) yang berarti bahwa kadar trombosit berkorelasi positif dengan stadium kanker ovarium. Dengan kata lain semakin tinggi kadar trombosit akan didapatkan stadium kanker ovarium yang semakin tinggi. Hal ini sebanding pada analisis kadar neutrophil yang juga memiliki korelasi positif (r=0.279), yaitu semakin tinggi kadar neutrophil, maka stadium kanker ovarium semakin tinggi.

Tabel 4 Uji regresi logistik faktor yang berpengaruh terhadap rekurensi kanker ovarium

Variabel Independent	*p	OR	95% CI
Trombosit	0.007	3.102	1.357 – 7.092
Leukosit	0.855	1.091	0.430 – 2.771
Neutrofil	0.035	2.614	1.069 – 6.396

*Logistic Regression test

Tabel 4 memperlihatkan hasil analisis uji regresi logistik (uji Wald) berdasarkan faktor yang berpengaruh terhadap rekurensi kanker ovarium. Setelah dilakukan analisis bivariat (independent t-test & Mann-Whitney test) Hasil perbandingan menunjukkan nilai p ≤0.25. Analisis multivariat (uji regresi logistik) menunuukkan hasil analisis sebagai berikut: 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 x trombosit pasca operasi + 0,961 x Neutrofil. Nilai OR (95%vCI) kadar trombosit dan neutrofil berturut-turut adalah 3,102 (1,357–7,092) dan 2,614 (1,069–6,396)

yang berarti bahwa kadar trombosit memiliki kemungkinan 3,1 kali dibandingkan neutrofil untuk terjadinya rekurensi kanker ovarium, dan neutrofil memiliki kemungkinan 2,6 kali dibandingkan trombosit untuk terjadinya rekurensi kanker ovarium. Namun nilai OR memenuhi atau lebih besar dari nilai OR minimal (1,5) yang dianggap secara klinis berhubungan dengan kemungkinan kejadian rekurensi kanker ovarium. Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara leukosit dengan rekurensi kanker ovarium (P>0,05).

Pembahasan

Penelitian ini dilakukan dengan mengambil sampel sebanyak 42 orang penderita kanker ovarium rekuren dan 75 penderita kanker ovarium non rekuren. Karakteristik pasien kanker ovarium lebih banyak ditemukan pada usia diatas 50 tahun. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hu et al, di mana kanker ovarium lebih sering menyerang perempuan usia tua yakni diatas 50 tahun dibandingkan usia muda.[4] Penelitian yang dilakukan oleh Yanti et al juga menyebutkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara menopause dan kejadian kanker ovarium di mana Usia rentang 50- 55 tahun merupakan masa terjadinya menopause pada wanita.[6]

Pada penelitian ini ditemukan bahwa kanker ovarium paling banyak didiagnosa pada saat stadium III dan IV. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Cozzi *et al.* pada tahun 2016 di mana persentase kanker ovarium lebih banyak didapatkan pada stadium lanjut yakni stadium III dan stadium IV, hal ini disebabkan karena pada stadium awal kanker ovarium pasien tidak mengeluhkan gejala apapun sehingga pasien tidak menyadari adanya tumor.[7] Pada penelitian ini adalah, ternyata terdapat 20,7% pasien yang terdiagnosis pada stadium awal, angka ini merupakan angka yang cukup tinggi, sehingga penelitian lebih lanjut tentang faktor apa saja yang menyebabkan pasien dapat terdiagnosis lebih dini perlu dipertimbangkan.

Analisis Bivariat kadar trombosit, leukosit, neutrofil, dan hemoglobin berdasarkan rekurensi kanker ovarium

Berdasarkan hasil penelitian ini, terdapat perbedaan kadar trombosit yang signifikan antara kanker ovarium rekuren dan nonrekuren, di mana pada kanker ovarium rekuren didapatkan rerata kadar trombosit yang lebih tinggi daripada kanker ovarium nonrekuren (lihat Tabel 2)**.** Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Hu et al, di mana trombositosis pada saat pre-kemoterapi mengindikasikan rekurensi dan prognosis buruk dalam pengobatan kanker ovarium.[6] Selain itu penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Miller pada tahun 2011 di mana kadar trombosit yang tinggi sebelum intervensi pengobatan berbanding lurus dengan kadar CA-125 dan berkaitan erat dengan kejadian kanker ovarium yang rekurensi dan relap.[8]

Trombosityangtinggidapatmemengaruhi evolusi kanker melalui mekanisme yang perlindungan sel tumor dari sistem imunitas dan mempercepat pertumbuhan tumor dengan pembentukan neovaskularisasi. Trombosit juga meningkatkan produksi faktor pertumbuhan dan enzim, seperti asam lisofosfatidat, metaloproteinase matriks, timidin fosforilase, dan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) yang berperan dalam angiogenesis, ekstravasasi sel tumor, dan invasi dan metastasis sel tumor.

Tromobositosis menyebabkan peningkatan level serum thrombopoietin dan interleukin-6 (IL-6) di mana trombopoietin dan IL-6 diduga mengganggu potensi kemoterapi taxane. Pada suatu studi tikus model EOC (*epithelial ovarian cancer*), penurunan IL-6 membuat EOC lebih sensitif terhadap kemoterapi. Secara mekanis,

TGFβR1 dan COX-1 juga berperan dalam trombositosis paraneoplastik EOC.[9-11]

Trombostosis yang terjadi pada pasien dengan kanker ovarium rekuren pada penelitian ini diduga karna trombosit dapat berkontribusi dalam terjadinya kemoresistensi. Peningkatan ekspresi *trombosit-derived growth factor receptor alpha* (PDGFRα). *Trombosit 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 epitelial telah dilaporkan untuk mengekspresikan PDGFRα (56-97%).[17]

Trombosit terlibat dalam angiogenesis dengan melepaskan senyawa platelet alpha granules, peningkatan kadar trombosit melibatkan regulasi e*pithelial mesenchymal transition* (EMT). Hal ini mengakibatkan aktivasi dari *transforming growth factor* (TGF), b*one morphogenic protein, fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor* (VEGF), *epidermal growth factor receptor, hepatocyte growth factor* (HGF).

Molekul-molekul tersebut teraktivasi akibat regulasi EMT, hal ini menyebakan 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 imunHal tersebut menyebabkan kejadian rekurensi kanker ovarium lebih tinggi pada pasien dengan trombositosis dibandingkan dengan trombosit yang normal. Adanya fluktuasi jumlah trombosit selama pengobatan dikaitkan dengan peran trombosit dalam prediksi kekambuhan tumor dan evaluasi terapi. Trombositosis mengakibatkan kemoresistensi terhadap pengobatan kemoterapi serta mendorong sel kanker lebih agresif.[13,14] Pada penelitian ini terdapat perbedaan kadar neutofil yang signifikan pada tipe rekurensi karsionoma ovarium di mana kanker ovarium eiptelial rekuren didapatkan rerata jumlah neutrofil yang lebih tinggi dibandingkan non-rekuren**.**

Adanya peningkatan neutrofil pada kanker ovarium pada penelitian ini diduga karena sel kanker akan mengeluarkan kemokin inflamasi yang akan menarik leukosit seperti neutrofil dan meningkatkan proliferasi dari sel kanker serta metastasis. Sitokin pro-inflamasi menginduksi migrasi, diferensiasi, dan aktivitas sel penyaji antigen dan mungkin mempengaruhi kelangsungan hidup pasien kanker. Leukosit dalam hal ini neutrofil yang menginfiltrasi tumor bisa menghasilkan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), IL-8 dan metaloproteinase matriks yang memediasi invasi tumor dan angiogenesis. Selain itu infiltrasi neutrofil akan meningkatkan prostaglandin dan NO, yang diproduksi oleh siklooksigenase-2 dan sintese NO yang berperan dalam progresivitas dan rekurensi kanker ovarium.[15] Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara kadar leukosit dan rekurensi kanker ovarium disebabkan karena jumlah sampel yang kecil, namun pada kanker ovarium rekuren didapatkan kadar leukosit yang lebih tinggi. Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Kyong *et al.* 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 ($p<0.0001$).[16] Mekanisme pasti yang bertanggung jawab atas terjadinya kanker ovarium dan leukositosis sebelum pengobatan masih belum jelas. Namun leukositosis paraneoplastic diduga disebabkan oleh

peningkatan produksi sitokin hematopoietik. Beberapa sitokin hematopoietik telah diidentifikasi dalam berbagai keganasan, termasuk *Colony-stimulating factor* (G-CSF), *granulocytemacrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), interleukin-6 (IL-6), dan interleukin-1a. Sitokin ini dapat merangsang leukositosis dan meningkatkan perkembangan tumor dengan cara parakrin. Peningkatan kadar IL-6 dikaitkan dengan prognosis dan rekurensi yang buruk. Dengan meningkatnya produksi kemokin, sitokin, dan prostaglandin, sel kanker tidak hanya dapat merekrut sel inflamasi (seperti neutrofil), tetapi juga merangsang angiogenesis dan proliferasi sel sehingga meningkatkan progresivitas dari kanker.[17] Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar hemoglobin dan rekurensi kanker ovarium namun dapat dilihat bahwa rerata kadar hemoglobin 11g/dl di mana pasien mengalami anemia untuk kedua kelompok baik kanker ovarium rekuren maupun non rekuren. Penjelasan yang mungkin terjadinya dikarenakan sel kanker memiliki aktivitas yang mengganggu metabolisme zat besi dan merangsang hemolisis ekstrakorpuskular secara signifikan, anemia yang diamati mungkin juga terkait dengan faktor pensinyalan parakrin yang mempengaruhi eritropoiesis, seperti sitokin pro-inflamasi interleukin-1 dan faktor nekrosis tumor α.

Sebuah penelitian menunjukkan bahwa pada kanker terjadi peningkatan ekspresi erythropoietin (Epo) dan erythropoietin ekspresi reseptor (Epo-R) yang memiliki keterlibatan dalam pertumbuhan dan angiogenesis pada kanker endometrium peningkatan ekspresi mRNA yang menyebabkan peningkatan progresivitas dari sel kanker dan tingkat rekurensi.[18,19]

Kadar trombosit, leukosit, neutrofil, dan hemoglobin berdasarkan stadium kanker ovarium

Pada tabel 3, didapatkan hubungan yang signifikan antara kadar trombosit dengan Stadium Kanker ovarium di mana semakin tinggi nilai kadar trombosit akan didapatkan stadium Kanker ovarium eiptelial yang semakin tinggi. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Canztler di mana nilai trombosit yang tinggi lebih banyak didapatkan pada pasien dengan stadium 3 dan 4.

Adanya peningkatan trombosit pada stadium kanker ovarium yang lebih tinggi dikarenakan sel kanker menghasilkan sitokin inflamasi yakni interleukin-6 (IL-6). IL-6 mendorong produksi trombopoietin (TPO) secara langsung dari sel kanker dan juga hati. Kemudian trombopoietin akan merangsang produksi dan pelepasan trombosit dari sumsum tulang. Trombosit menyebabkan terjadinya proliferasi, invasi, angiogenesis, migrasi, dan metastasis sel kanker melalui pelepasan faktor pertumbuhan, mitogen, metabolit, dan protease yang meningkatkan progresifitas sel kanker. Trombosit juga dapat bertindak sebagai tempat inisiasi untuk metastasis dan membentuk agregat untuk melindungi dari sistem kekebalan tubuh.[20]

Trombositosis merupakan reaksi terhadap perkembangan klinis suatu tumor dan merupakan penyebab otonom dari peningkatan dinamika tumor secara biologis. Trombosit juga berperan dalam pembentukan metastasis neoplasma di mana sel neoplasma memiliki mekanisme dalam mengaktifkan trombosit yang menutupi determinan antigen dari sel neoplasma sehingga sel terlindungi dari respons imunologis. Selain itu, trombositosis menyebabkan terjadinya peningkatan VEGF (*vascular endothelial growth factor*) yang merupakan factor angiogenesis untuk memvaskularisasi sel kanker.[21]

Peningkatan kadar platelet melibatkan regulasi epitelial mesenkim transisional (EMT). Peningkatan jumlah trombosit pada stadium lanjut kanker ovarium mengakibatkan aktivasi dari *transforming*

growth factor (TGF), *bone morphogenic protein*, *fibroblast growth factor* di mana molekul-molekul tersebut teraktivasi akibat regulasi EMT, hal ini menyebakan perubahan morfologi dan perubahan molekuler sel kanker dan memicu terjadinya metastasis. Akibat lain dari regulasi EMT pada sel kanker dengan melibatkan faktor transkripsi yang memberikan sinyal kepada *nuclear factor-Nk* meningkatkan mobilitas dari sel kanker.[22]

Trombosit memiliki mekanisme dalam angiogenesis dengan melepaskan senyawa alphagranules, transisi *epitel-to-mesenkim* yang meningkatkan aktivitas invasi dan ekstravasasi sel tumor, metastasis oleh melindungi sel tumor terhadap sel *Natural Killer* (sel yang berperan dalam melisisikan sel tumor dan penangkapan sel tumor untuk metastasis di jaringan target. Hal tersebut menyebabkan kejadian rekurensi kanker ovarium lebih tinggi pada pasien dengan trombositosis dibandingkan dengan trombosit yang normal. Adanya fluktuasi jumlah trombosit selama pengobatan dikaitkan dengan peran trombosit dalam prediksi rekurensi kanker ovarium dan evaluasi terapi. Trombositosis mengakibatkan kemoresistensi.[14]

Pada penelitian ini didapatkan semakin tinggi kadar neutrofil berbanding lurus dengan peningkatan stadium Kanker ovarium epitelial. Penelitian ini sejalan dengna regresi multivariat yang dilakukan oleh Simoes et al pada tahun 2019 dimama kadar trombosit, neutrofil-limfosit ratio memiliki hubungan yang signifikan terhadap stadium kanker ovarium. Hal ini terjadi karena infiltrasi neutrophil berperan dalam perkembangan kanker melalui sekresi interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), faktor nekrosis tumor α (TNF-α) dan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF). VEGF merupakan faktor proangiogenik yang berkontribusi terhadap perkembangan kanker terutama melalui angiogenesis. Selain itu, produksi sitokin angiogenesis yang efektif, faktor pertumbuhan endotel vaskular, juga dipromosikan oleh peningkatan neutrofil, oleh karena itu, pertumbuhan kanker semakin meningkat. Secara umum, rasio relatif dari peningkatan neutrofil dan penurunan limfosit dapat menjadi penanda ilmiah untuk mengevaluasi respons inflamasi sistemik dan hasil individu.[23]

Pada penelitian ini, tidak terdapat hubungan yang signifikan antara kadar leukosit dan rekurensi kanker ovarium karena jumlah sampel yang sedikit dan masih membutuhkan penelitian dengan sampel yang lebih banyak, namun dapat diketahui bahwa kanker ovarium rekuren memiliki kadar leukosit yang lebih tinggi sebagai respons inflamasi terhadap tumor yang terjadi dengan pelepasan neutrofil sitokin inflamasi, leukositik dan mediator fagositik lainnya akan menyebabkan kerusakan pada DNA seluler, menghambat apoptosis dan meningkatkan angiogenesis di sekitar kanker daerah, yang akan menghasilkan pertumbuhan tumor, perkembangan, dan metastasis sehingga memperberat stadium kanker ovarium.[24]

Uji regresi logistik faktor yang berpengaruh terhadap rekurensi kanker ovarium

Menurut tabel 4. Regresi logistik faktor yang berpengaruh terhadap rekurensi kanker ovarium, pada penelitian ini didapatkan hubungan yang signifikan trombosti dengan rekurensi kanker ovarium. Inflamasi merupakan penyebab paling sering terjadinya trombositosis. 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 inflamasi yang diakibatkan oleh sel kanker.[25]

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak dilakukannya analisis faktor perancu seperti residual tumor dan riwayat keluarga yang memiliki peran dalam risiko terjadinya

kanker ovarium. Pada penelitian ini juga tidak dilakukan *follow up* pada pasien untuk melihat *5 year survival* pada setiap kelompok pasien baik kanker ovarium rekuren maupun non rekuren untuk mengetahui hubungan kadar trombosit dengan angka harapan hidup. Dibutuhkan penelitian lanjutan untuk megetahui nilai *cut-off* dari trombosit, leukosit, dan hemoglobin di setiap kelompok rekuren dan non rekuren. Simpulan berdasarkan penelitian ini didapatkan kesimpulan terdapat hubungan signifikan kadar trombosit dengan rata-rata 423.85 ± 137.08 dam nilai P 0.004, terdapat hubungan yang signifikan kadar neutrofil dengan rata-rata 69.37 ± 12.71 dan nilai P 0.033 pada pasien dengan rekurensi kanker ovarium tipe epitelial. Tidak terdapat hubungan yang signifikan kadar leukosit dan hemoglobin terhadap rekurensi kanker ovarium.

Daftar Pustaka

1. Siegel, R. L., Miller, K. D. and Jemal, A. 2018. Cancer statistics, 2018," CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018. doi: 10.3322/caac.21442.
2. Kementerian Kesehatan. Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan. Situasi Penyakit Kanker," Pusat Data dan Informasi. 2015. doi: ISSN 2088 - 270X.
3. Salani, R., Neuberger, I., Kurman, R.J., dan Bristow, R.E. Chang, H.W., Wang, T.L., dan Shinh, L.M. Expression of extracellular matrix proteins in ovarian serous tumors. Int J. Gynecol pathol. 2007; 26(2): 141−146.
4. Hu, Z., Li, Z., Ma, Z., Curtis, C. Multi-cancer analysis of clonality and the timing of systemic spread in paired primary tumors and metastases. Nature genetics. 2020; 52: 701−708.
5. Allensworth, S. K. et al. Evaluating the prognostic significance of preoperative thrombocytosis in epithelial ovarian cancer, 2014; 130(3), pp. 499–504. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.05.038. Evaluating.
6. Yanti DAM, Sulistianingsih A. Determniant Factors of Ovarium Cancer in Abdoel Moelok Hospital Lampung in 2015. Ejournal UMM. 2016. Volume 2 (7).
7. Cozzi, G.D., Samuel, J.M., Fadiel, A.B. Thresholds and timing of pre-operative thrombocytosis and ovarian cancer survival: analysis of laboratory measures from electronic medical records. BMC Cancer, 2016; 16:612.
8. Gajjar, K, Ogden, G, Mujahid, MI, dan Razyi, K. Research Article: Symptoms and Risk Factors of Ovarian Cancer: A Survey in Primary Care. International Scholarly Research Network (ISRN) Obstetrics and Gynecology. [serial online] 2012:1−6.
9. Miller, A.B. Morgan, L.L., Udasin, I., Davis, D.L. Cancer epidemiology update, following the 2011 IARC evaluation of radiofrequency electromagnetic fields (Monograph 102). Environment Res. 2018; 167: 673−683.
10. Radziwon-Balicka A, et al. Trombosits increase survival of adenocarcinoma cells challenged with anticancer drugs: mechanisms and implications for chemoresistance. British Journal of Pharmacology. 2012;167(4):787–804.
11. Aminian A, KF, Mirsharifi R, Alibakhshi A, Dashti H, Jahangiri Y, Safari S, Ghaderi H, Noaparast M, Hasani SM, Mirsharifi A. Significance of kadar trombosit in esophageal carcinomas. Saudi J Gastroenterol. 2011;17(2):134–137
12. Cho MS, et al. Trombosits increase the proliferation of ovarian cancer cells. Blood. 2012.
13. Matsuo K, Nishimura M, Komurov K et al. Trombosit-derived growth factor receptor alpha (PDGFRα) targeting and relevant biomarkers in ovarian carcinoma.

Gynecol Oncol, 2014: 132:166–175.
14. Eggemann H, Ehricke J, Ignatov T, Fettke F, Semczuk A, Costa SD, et al. Kadar trombosit after kemoterapi is a predictor for outcome for ovarian Cancer patients. Cancer Investig. 2015;33(5):193–6. https://doi.org/10.3109/ 07357907.2015.1020384.
15. Henriksen, J.R., Nederby, L., Donskov, F. *et al.* Prognostic significance of baseline T cells, B cells and neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in recurrent ovarian cancer treated with kemoterapi. *J Ovarian Res* 13, 59 (2020). https://doi.org/10.1186/s13048-020-00661-4.
16. Murta M and Candido E. Systemic Leukocyte Alterations in Cancer and their Relation to Prognosis. The Open Cancer Journal, 2008, 2, 53-58 53.
17. Kyeong A, S. et al. The prognostic significance of preoperative leukocytosis in epithelial ovarian carcinoma : A retrospective cohort study', Gynecologic Oncology. Elsevier Inc., 2014: 132(3), pp. 551–555. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.01.010.
18. Nasser SM, Choudry UH, Nielsen GP, Ott MJ. A leukemoid reaction in a patient with a dedifferentiated liposarcoma. Surgery 2001;129:765–7.
19. Dicato M, Plawny L, Diederich M (2010). Anemia in cancer. Ann Oncol, 21, 167-72.
20. Canzler, U. et al. Prognostic role of thrombocytosis in rekuren ovarian cancer: a pooled analysis of the AGO Study Group', Archives of Gynecology and Obstetrics, 2020. doi: 10.1007/s00404-020-05529-y.
21. Menter, D.G.; Tucker, S.C.; Kopetz, S.; Sood, A.K.; Crissman, J.D.; Honn, K.V. Trombosits and cancer: A casual or causal relationship: Revisited. Cancer Metastasis Rev. 2014, 33, 231–269. [CrossRef] [PubMed]
22. Demers M, Ho-TinNoe B, Schatzberg D, Yang JJ, Wagner DD. Increased efficancy of breast cancer kemoterapi in thrombocytopenic mice. Cancer Res. 2011; 71(5): 1540–1509.
23. Eggemann H, Ehricke J, Ignatov T, Fettke F, Semczuk A, Costa SD, et al. Kadar trombosit after kemoterapi is a predictor for outcome for ovarian Cancer patients. Cancer Investig. 2015;33(5):193–6. https://doi.org/10.3109/ 07357907.2015.1020384.
24. Hanahan, D.H., dan Weinberg, R.A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Review, 2011; 144(5).
25. Noviyani, R. et al. (2019) 'Effect of paclitaxel-cisplatin kemoterapi towards hemoglobin , trombosit , and leukocyte levels in epithelial ovarian cancer patients', 9(01), pp. 104–107. doi: 10.7324/JAPS.2019.90115.