



UNIVERSITAS INDONESIA



**ANALISIS KETAHANAN HIDUP 5 TAHUN PENDERITA  
KANKER OVARIUM EPITHELIAL DENGAN  
KADAR SERUM ALBUMIN SEBAGAI FAKTOR  
PROGNOSTIK DI RS KANKER DHARMAIS JAKARTA  
TAHUN 1996-2004**

**Dieta Nurrika  
NPM : 0806442815**

No. KEMAS :	
No. M. : 7437/10	
Tgl. Pengantar : 03/08/10	
Disetujui :	
Disetujui :	

**FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MASYARAKAT  
DEPOK  
JUNI 2010**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**ANALISIS KETAHANAN HIDUP 5 TAHUN PENDERITA  
KANKER OVARIUM EPITHELIAL DENGAN  
KADAR SERUM ALBUMIN SEBAGAI FAKTOR  
PROGNOSTIK DI RS KANKER DHARMAIS JAKARTA  
TAHUN 1996-2004**

**TESIS**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar  
Magister Kesehatan Masyarakat**

**Dieta Nurrika  
NPM : 0806442815**

**FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN MASYARAKAT  
KEKHUSUSAN BIostatistik dan KEPENDUDUKAN  
DEPOK  
JUNI 2010**

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI  
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dieta Nurrika  
NPM : 0806442815  
Program Studi : Ilmu Kesehatan Masyarakat  
Departemen : Biostatistik dan Kependudukan  
Fakultas : Kesehatan Masyarakat  
Jenis karya : Tesis

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul :

**“Analisis Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Ovarium Epithelial dengan Kadar Serum Albumin sebagai Faktor Prognostik di RS Kanker Dharmais Jakarta Tahun 1996-2004”**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Depok

Pada tanggal : 15 Juni 2010

Yang menyatakan



(Dieta Nurrika)

## ABSTRACT

Name : Dieta Nurrika  
Study Program : Public Health Sciences  
Judul : 5 Years Survival Analysis on Epithelial Ovarian Cancer  
Patients and Albumin as Prognostic Factor at the Dharmais  
Cancer Hospital Jakarta 1996-2004

Ovarian cancer is one of the largest cause of death in women. It is often referred to as the silent killer because the symptoms remain unseen to the patient. The number of ovarian cancer cases varies in each country. For example, the rate of ovarian cancer in countries such as Asia and Africa lower rather than in most industrialized countries like Europe and North America. Rate of Epithelial ovarian cancer in women ages 45-49 was 16.4 cases per 100,000 people. The risk of being diagnosed increases with age. The risk more than doubles in women 60 and over with 40 cases per 100,000, and the highest rate at 61 cases to 100,000 is in the age group of women 80-84. Currently, information regarding ovarian cancer in Indonesia is limited, but Dharmais Cancer Hospital found about 30 new cases of ovarian cancer every year.

The purpose of this study is to determine the probability of serum albumin levels in the survivors of epithelial ovarian cancer at Dharmais Cancer Hospital in Jakarta in 1996-2004. Design study is retrospective cohort using secondary data epithelial ovarian cancer patients at Dharmais Cancer Hospital. The study uses observations of 48 patients from the time of their diagnosis until they are cured, their death or they lost to follow up.

The data were analyzed using survival analysis. The results shows that overall probability five-year survival in patients with epithelial ovarian cancer at the Dharmais Cancer Hospital Jakarta in 1996-2004 is 26.2%. the probability of patients surviving five years on the serum albumin with  $\geq 3.6$  mg / dl was 36.1% which is higher than those of patients with serum albumin  $< 3.6$  mg / dl at 15.7%. After controlled by stage of the cancer, the ascites and hemoglobin levels of the patients with an albumin level of  $< 3.6$  mg / dl had a risk of death 7.979 times higher than with an albumin level  $\geq 3.6$  mg / dl.

Keywords: Ovarian Cancer, Albumin, Survival.

KARYA INI KUPERSEMBAHKAN KEPADA

SUAMI TERCINTAKU .. KAMALUDDIN LATIEF, M. Epid

ORANG TUAKU ..

AYAHANDA H. TJUTJU PRIHATNA §

IBUNDA HJ. IIS SITI NURROHMAH

AYAH§IBU MERTUA.. ABDUL LATIEF MAJID (ALMARHUM) §

HJ. NUKIMA YUSUF

SAUDARA - SAUDARAKU DI BANDUNG, TANAH GROGOT § MAKASSAR

## KATA PENGANTAR

Tidak ada kata yang pantas, selain mengucapkan syukur Alhamdulillah ke hadirat Allah SWT, atas karunia, rahmat dan izin-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul Analisis Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Ovarium Epithelial dengan Kadar Seru Albumin sebagai Faktor Prognostik di RS Kanker Dharmas Jakarta tahun 1996-2004 . Tidak hanya sekedar butuh *perjuangan* tapi juga *keikhlasan* dalam mengerjakannya.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada DR. drg. Indang Trihandini, M.Kes, sebagai pembimbing yang dalam kesibukannya telah meluangkan waktu dengan penuh kesabaran, pengertian dalam membimbing dan memberikan pemikiran – pemikiran yang positif dan "*advance*" dari awal proses penulisan tesis ini sampai selesai. Terima kasih tak terhingga untuk kesempatan penelitian yang telah ibu berikan.

Selanjutnya penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga juga kepada :

1. Dekan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, Ketua Departement Biostatistik dan Kependudukan beserta seluruh dosen yang telah memberikan ilmu kepada penulis, serta kepada seluruh karyawan dalam lingkungan civitas akademika FKM – UI.
2. dr.Resna A Soerawidjaja, MScPH dan Riksa Wibawa Resna, S.Kp, MARS untuk kesempatan dan keleluasaan waktu selama penulis mengikuti pendidikan. dr.Maryantoro Oemardi, SpPD, KE, yang senantiasa mengevaluasi perkembangan pendidikan penulis, terima kasih untuk buku-bukunya dok...
3. dr. Bambang Dwipoyono, SpOG yang banyak memberikan arahan dan juga banyak memberikan masukan-masukan dalam penyelesaian tesis ini.
4. Prof.DR.dr.Kusharisupeni, MSc dan dr.M.Soemanadi, SpOG yang telah memberikan masukan-masukan untuk kesempurnaan tesis ini.
5. Ms.Nicky, Ms.Sarah, Mr.Matt and Ms.Rocky thanks you so much to teaching me and corrected my english.

6. Rekan - rekan seangkatan khususnya peminatan Biostatistik 2008: Bu Lin (teman seperjuang dari awal pembuatan, pengumpulan data hingga finalisasi tesis ini), Mbak Tince, Mbak Parmi, Mbak Kathy, Pa'Is, Pak Mamat, Pak Dedi, Pak Giri dan Pak Dikno, yang selalu saling mengingatkan dan memberikan dorongan motivasi serta bantuan moril sehingga tetap bersemangat dalam menyelesaikan tesis ini. Terima kasih untuk kebersamaan yang indah.
7. Ibu Warni dan seluruh staf rekam medik RS Kanker Dharmais yang telah direpotkan selama pengambilan data, Insya Allah kebaikan ini akan tergantikan...Amiin.
8. Adc Widya (yang selalu ringan tangan membantu hal-hal kecil namun sangat penting), Empi, Mbak Lilis dan Pak Amir, semoga jalinan silaturahmi kita akan semakin kuat. Bu Chi, untuk kerjasama dan pengertiannya yang tidak ternilai selama penulis mengikuti pendidikan. Semoga kita akan selalu menjadi partner yang kompak selamanya...Amiin.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga kepada Ayahanda H.Tjutju Prihatna dan Ibunda Hj.Iis Siti Nurrohmah yang telah susah payah tetapi penuh keikhlasan dalam membesarkan, mendidik dan mendoakan penulis. Semoga Allah SWT membalas keikhlasan beliau. Ayah dan Ibu Mertua Abdul Latief Majid (Almarhum) dan Ibunda Hj. Nukima Yusuf yang memberikan motivasi, doa dan dukungan selama ini. Saudara – saudaraku di Bandung, Kaltim dan Sulsel.

Secara khusus penulis sampaikan terima kasih untuk kesabarannya kepada suami tercinta Kamaluddin Latief, M.Epid yang senantiasa memberikan semangat dan doa, serta telah memberikan inspirasi, motivasi kepada penulis selama mengikuti pendidikan.

Dengan segala keterbatasan, penulis berharap tesis ini dapat bermanfaat di masa yang akan datang..amiin.

Depok, 15 Juni 2010

Penulis

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>ABSTRAK</b>	iii
<b>ABSTRACT</b>	iv
<b>PENGESAHAN</b>	v
<b>PERNYATAAN ORISINALITAS</b>	vi
<b>KATA PENGANTAR</b>	vii
<b>DAFTAR ISI</b>	ix
<b>DAFTAR TABEL</b>	xiii
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	xiv
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	xv
<b>DAFTAR SINGKATAN</b>	xvi
<b>BAB I      PENDAHULUAN</b>	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah .....	4
1.3. Pertanyaan Penelitian .....	5
1.4. Tujuan Penelitian .....	5
1.4.1. Tujuan Umum .....	5
1.4.2. Tujuan Khusus .....	5
1.5. Manfaat Penelitian .....	6
1.6. Ruang Lingkup Penelitian .....	6
<b>BAB II     TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1. Kanker.....	7
2.2. Ovarium .....	7
2.3. Kanker Ovarium .....	8
2.4. Gejala Kanker Ovarium .....	10
2.5. Faktor Prognostik Kanker Ovarium.....	12

2.5.1. Faktor Karakteristik Demografi .....	12
2.5.1.1. umur.....	12
2.5.1.2. Status Pernikahan .....	13
2.5.1.3. Tingkat Pendidikan .....	13
2.5.1.4. Status Pekerjaan .....	14
2.5.2. Faktor Karakteristik Klinis .....	14
2.5.2.1. Serum Albumin .....	14
2.5.2.2. Stadium Kanker .....	16
2.5.2.3. Jenis Histologi .....	18
2.5.2.4. Derajat Diferensiasi Sel .....	19
2.5.2.5. Residual Tumor .....	19
2.5.2.6. Asites .....	20
2.5.2.7. Transferrin .....	20
2.5.2.8. Haemoglobin .....	21
2.5.2.9. Keadaan Umum ( <i>Performance Status</i> ).....	21
2.6. Analisis Ketahanan Hidup .....	22
2.6.1. Pengertian Analisis Ketahanan Hidup .....	22
2.6.2. Tujuan dan Manfaat Analisis Ketahanan Hidup ....	23
2.6.3. Data Sensor .....	23
2.6.4. Metode Analisis Ketahanan Hidup .....	24
2.7. Kerangka Teori .....	28
<b>BAB III KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS DAN DEFINISI OPERASIONAL</b>	
3.1. Kerangka Konsep .....	29
3.2. Hipotesis .....	30
3.3. Definisi Operasional .....	30
<b>BAB IV METODOLOGI PENELITIAN</b>	
4.1. Rancangan Penelitian .....	33
4.2. Lokasi dan Waktu Penelitian .....	33
4.3. Populasi dan Sampel Penelitian .....	33
4.3.1. Populasi .....	33
4.3.2. Sampel .....	33

4.3.3. Kriteria Inklusi.....	35
4.3.4. Kriteria Eksklusi .....	35
4.4. Pengumpulan Data.....	35
4.5. Manajemen Data.....	36
4.6. Analisa Data.....	36
<b>BAB V HASIL PENELITIAN</b>	
5.1. Gambaran Data Penelitian .....	38
5.2. Keterbatasan Penelitian .....	40
5.2.1. Keterbatasan Rancangan Penelitian .....	40
5.2.2. Keterbatasan Data Sekunder .....	40
5.3. Karakteristik Pasien Kanker Ovarium .....	41
5.3.1. Umur .....	42
5.3.2. Status Pernikahan .....	42
5.3.3. Tingkat Pendidikan .....	42
5.3.4. Status Pekerjaan .....	42
5.3.5. Asites .....	42
5.3.6. Albumin .....	43
5.3.7. Stadium Kanker .....	43
5.3.8. Keadaan Umum Penderita .....	43
5.3.9. Haemoglobin Saat Didiagnosis .....	43
5.4. Status penderita .....	43
5.5. Waktu Ketahanan Hidup Pasien dengan Kanker Ovarium Epithelial .....	44
5.6. Hasil Analisis dengan Metode Kaplan Meier .....	44
5.6.1. Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Responden dengan Kanker Ovarium Epithelial .....	45
5.6.2. Albumin saat Didiagnosis .....	47
5.6.3. Umur .....	48
5.6.4. Status Pekerjaan .....	48
5.6.5. Status Pernikahan .....	48
5.6.6. Tingkat Pendidikan .....	49
5.6.7. Stadium .....	49

5.6.8. Asites .....	50
5.6.9. Keadaan Umum .....	50
5.6.10. Haemoglobin .....	51
5.7. Analisis Stratifikasi .....	51
5.8. Asumsi Proportional Hazard .....	53
5.9. Analisis Cox Regression .....	53
5.9.1. Albumin .....	54
5.9.2. Status Pernikahan .....	54
5.9.3. Umur .....	55
5.9.4. Tingkat Pendidikan .....	55
5.9.5. Status Pekerjaan .....	55
5.9.6. Stadium .....	55
5.9.7. Asites .....	55
5.9.8. Keadaan Umum .....	56
5.9.9. Jenis Histologi .....	56
5.9.10. Diferensiasi .....	56
5.6.10. Haemoglobin .....	56
5.10. Analisis Multivariat .....	56
5.10.1. Uji Interaksi .....	57
5.10.2. Model Akhir .....	58
<b>BAB VI PEMBAHASAN</b>	
6.1. Probabilitas Ketahanan Hidup 5 Tahun .....	62
6.2. Albumin dan Probabilitas Ketahanan Hidup 5 Tahun .....	63
6.3. Stadium Kanker dan Probabilitas Ketahanan Hidup 5 Tahun .....	63
6.4. Asites dan Probabilitas Ketahanan Hidup 5 Tahun .....	64
6.5. Haemoglobin .....	65
<b>BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
7.1. Kesimpulan .....	66
7.2. Saran .....	67

**DAFTAR REFERENSI**

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Gejala dan Tanda Klinis Kanker Ovarium .....	11
Tabel 2.2.	Ketahanan Hidup 5 Tahun Berdasarkan Stadium Penyakit .....	18
Tabel 2.3.	Persentasi Keganasan Ovarium: Epithel berdasarkan jenis Histologi	18
Tabel 2.4.	<i>Performance Status</i> menurut Skala Karnofsky dan WHO .....	22
Tabel 3.1.	Definisi Operasional .....	30
Tabel 5.1.	Distribusi Frekuensi Karakteristik Demografi dan Klinis Pasien Kanker Ovarium Epithelial .....	41
Tabel 5.2.	Distribusi Frekuensi Status Penderita .....	44
Tabel 5.3.	Ukuran Statistik Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun .....	44
Tabel 5.4.	Waktu Ketahanan Hidup Penderita Kanker Ovarium .....	45
Tabel 5.5.	Distribusi Penderita Meninggal dan Sensor .....	46
Tabel 5.6.	Uji Asumsi Proportional Hazard .....	53
Tabel 5.7.	Nilai HR, 95% CI dan Nilai $p$ Ketahanan Hidup 5 Tahun .....	54
Tabel 5.8.	Kandidat Model Multivariat Ketahanan Hidup 5 Tahun .....	57
Tabel 5.9.	Hasil Uji Interaksi Ketahanan Hidup 5 Tahun .....	58
Tabel 5.10.	Model Akhir Multivariat .....	58
Tabel 5.11.	Sensitivitas, Spesifisitas, HR dan CI 95% .....	60

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1.	Penampang Ovarium .....	7
Gambar 2.2.	Albumin, Sel Darah dan Cell Tumor .....	15
Gambar 2.3.	Kerangka Teori .....	28
Gambar 3.1.	Kerangka Konsep .....	29
Gambar 5.1.	Skema Pengambilan Data .....	39
Gambar 5.2.	Probabilitas Ketahanan Hidup 5 Tahun .....	46
Gambar 5.3.	Probabilitas Ketahanan Hidup 5 Tahun berdasarkan Albumin .....	47
Gambar 5.4.	Probabilitas Ketahanan Hidup 5 Tahun berdasarkan Stadium .....	49
Gambar 5.5.	Probabilitas Ketahanan Hidup 5 Tahun berdasarkan Albumin Stratifikasi Stadium .....	52
Gamabr 5.6.	Grafik Hazard Ratio dan 95 % <i>Confidence Interval</i> .....	61

## DAFTAR LAMPIRAN

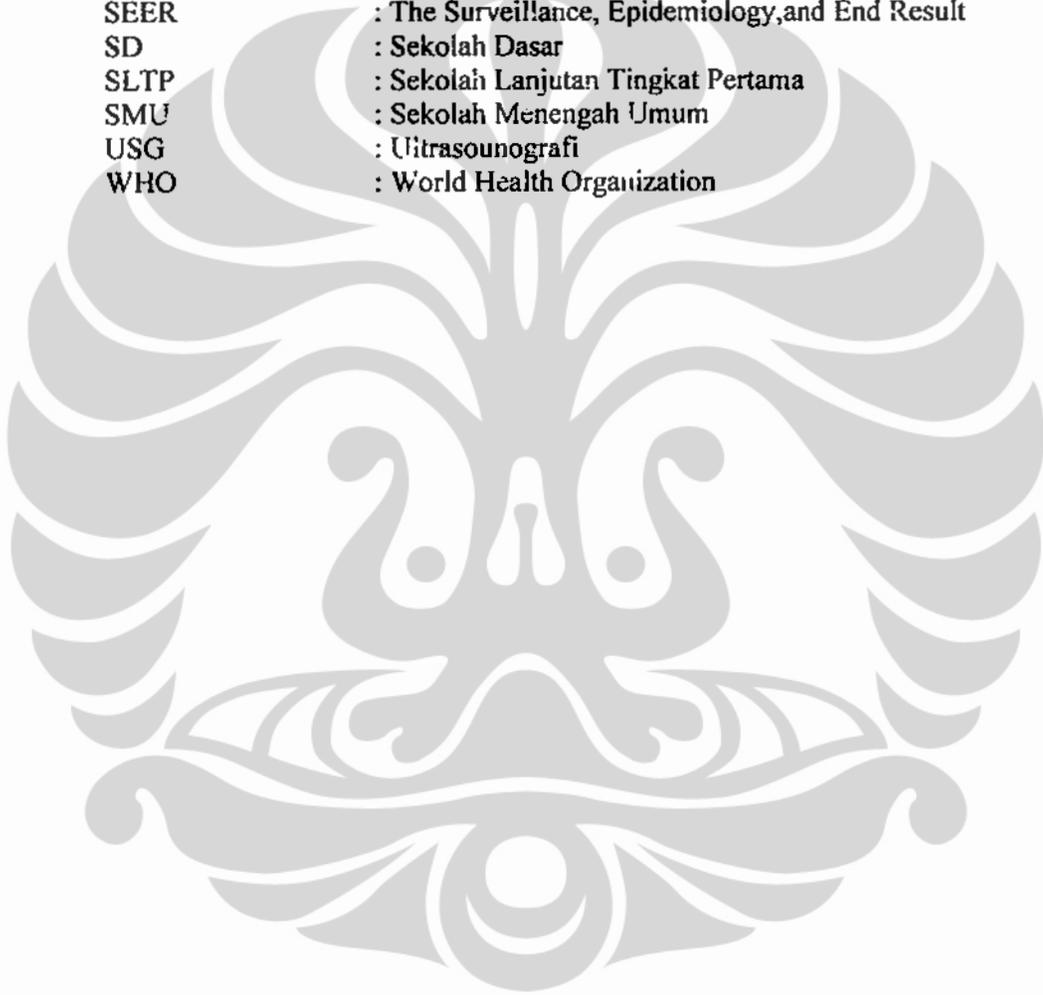
Lampiran 1. Kuesioner

Lampiran 2. Surat Izin Penelitian



## DAFTAR SINGKATAN

CI	: Confidence Interval
Depkes	: Departemen Kesehatan
FIGO	: Federation International of Gynecologies and Obstetricians
Hb	: Haemoglobin
HR	: Hazard Ratio
KU	: Keadaan Umum
SEER	: The Surveillance, Epidemiology, and End Result
SD	: Sekolah Dasar
SLTP	: Sekolah Lanjutan Tingkat Pertama
SMU	: Sekolah Menengah Umum
USG	: Ultrasounografi
WHO	: World Health Organization



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Sektor kesehatan Indonesia terus berjuang untuk mencapai sasaran-sasaran penting. Saat ini Indonesia dihadapkan pada dua masalah ganda yaitu disatu sisi penyakit menular merupakan masalah kesehatan masyarakat, namun disisi lain penyakit tidak menular seperti diabetes, penyakit kardiovaskuler, stroke dan kanker juga semakin meningkat (Depkes, 2006).

Salah satu penyakit tidak menular dengan jumlah total kasus secara umum semakin meningkat adalah penyakit kanker. Jumlah kematian akibat kanker diproyeksikan akan meningkat 45% tahun 2007-2030 (dari 7.9 juta untuk 11.5 juta kematian) ([www.who.int](http://www.who.int), 2000). Angka insidens untuk seluruh kasus kanker ovarium dilaporkan Surveillance Epidemiology, and End Results (SEER) adalah sebesar 16.23 kasus per 100.000 wanita (Gupta et.al, 2009). Di Indonesia diperkirakan terdapat 100 penderita kanker dari 100.000 penduduk (Bustan, 1997).

Salah satu kanker yang sering menimbulkan kematian terbanyak pada wanita adalah kanker ovarium. Kanker ini disebut pula sebagai *silent killer*, karena tidak memberikan keluhan yang khas (asimtomatik) sehingga pasien baru datang pada stadium lanjut (Reznek, Rodney; Husband, Janet, 2007). Di Amerika Serikat kanker ovarium adalah penyebab kematian kelima pada wanita setelah kanker paru, kanker payudara, kanker kolorektal dan kanker pankreas (Kosary, 2007). Pada tahun 2001 diperkirakan jumlah penderita kanker ovarium sebanyak 23.400 orang dan yang diperkirakan meninggal sebanyak 13.900 orang (Nasdaldy, 2007).

Kanker ovarium yang paling sering ditemui adalah jenis kanker ovarium epithelial (85%-90%), jenis kanker ini umumnya terjadi pada wanita dengan usia diatas 50 tahun (Sanusi *et.al*, 2000; Copeland, 2007), dan kejadiannya akan mulai terjadi pada saat usia 45-49 tahun, yang memiliki rate 16,4 kasus per 100.000, tingkat kejadiannya meningkat secara dramatis seiring dengan penambahan usia.

Insidens kanker ovarium bervariasi pada setiap negara. Tingkat insiden tinggi di sebagian besar negara-negara industri Eropa dan Amerika Utara. Di negara-negara Asia dan Afrika pada umumnya insiden kanker ovarium rendah. Insiden kanker ovarium epitelial pada kelompok usia 45-49 tahun adalah 16,4 kasus per 100.000, tingkat kejadian akan semakin meningkat seiring pertambahan usia. Pada usia 60 tahun, meningkat lebih dari dua kali yaitu sekitar 40 kasus per 100.000, dengan angka insiden tertinggi 61 kasus per 100.000 pada usia 80-84 tahun (Copeland, 2007). Data kanker ovarium di Indonesia belum diketahui secara pasti, namun sebagai gambaran, di RS Kanker Dharmais ditemukan kira-kira 30 penderita setiap tahun (Nasdaldy, 2007).

Penentuan faktor prognosis pada kanker ovarium sangat penting dilakukan sebagai bahan evaluasi dan pengobatan. Banyak faktor yang dinyatakan sebagai faktor prognosis penyakit kanker ovarium diantaranya adalah umur, keadaan umum pasien, stadium kanker, jenis histologi, derajat diferensiasi, residual tumor, asites, *performance* status (keadaan umum), jenis histology, kadar serum albumin, perubahan berat badan selama kemoterapi dan status gizi (Sergio Pecorelli, *et.al*, 2006; Gupta *et.al*, 2009; Clark TG *et.al*, 2001).

Pasien penderita kanker ovarium 19% hingga 22% terdeteksi pada stadium I, dan 60-70% pada stadium lanjut. Hal ini menyebabkan keterlambatan dalam pengobatan sehingga ketahanan hidup penderita semakin rendah (Pdpersi dalam Junita Sari, 2008). Situs rumah sakit Kanker Dharmais menyebutkan pada stadium lanjut gejala yang terjadi pada penderita kanker ovarium berhubungan dengan asites (penimbunan cairan dalam rongga perut) penyebaran ke omentum (lemak perut) dan organ-organ di dalam rongga perut lain seperti usus dan hati.

Prevalensi kurang gizi pada pasien kanker ovarium dilaporkan lebih dari 67%, hal ini disebabkan karena adanya gangguan gizi pada pasien kanker. Disisi lain peningkatan *energi expenditure*, dapat pula mempengaruhi status gizi pasien kanker. Penelitian dengan menggunakan kalorimetri menunjukkan besarnya penggunaan energi expenditure pada pasien kanker (Bernard *et.al*, 1986). Maskoep (2006) menyebutkan penyebab malnutrisi pada penderita kanker adalah multifaktorial dan merupakan masalah yang signifikan karena berbagai mekanisme yang melibatkan tumor, respon tumor, dan terapi antikanker, terutama

Universitas Indonesia

bagi pasien yang didiagnosis dengan kanker ovarium. Malnutrisi telah dikaitkan dengan sejumlah konsekuensi klinis, termasuk mengurangi kualitas hidup, penurunan respon pasien terhadap pengobatan, peningkatan risiko toksisitas kemoterapi-induksi, dan penurunan ketahanan hidup penderita kanker, tidak terkecuali kanker ovarium. Pada kanker ovarium, status gizi buruk dan cachexia diyakini disebabkan oleh efek metabolik pembesaran massa tumor dan gangguan pencernaan. Kekurangan gizi pada pasien kanker dapat mempengaruhi hasil pengobatan, oleh sebab itu intervensi tepat waktu untuk menilai dan meningkatkan status gizi pada pasien tersebut sangat penting (Gupta, 2009).

Penentuan status nutrisi pada penderita kanker dapat dilakukan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik dengan pemeriksaan antropometri dan pemeriksaan laboratorium. Kadar serum albumin adalah indikator prognostik penting serta merupakan parameter yang umum digunakan untuk menilai status gizi pada penyakit seperti penyakit jantung dan kanker. Kadar serum albumin telah digambarkan sebagai prognosa independen terhadap ketahanan hidup dalam kanker paru-paru, kanker pankreas, kanker lambung, kanker kolorektal, dan kanker payudara. Namun, bukti literatur untuk menunjukkan peran albumin serum sebagai prognosa dalam kanker ovarium belum banyak diketahui (Gupta, 2009). Albumin merupakan komponen yang membentuk setengah protein plasma. Penurunan konsentrasi kadar serum albumin berhubungan dengan kekurangan gizi. Kadar serum albumin yang rendah memprediksi prognosis yang buruk pada pasien kanker, selain itu hipoalbumin dapat menyebabkan terjadinya remodelling luka dan adanya edema pada pasien kanker. Kadar albumin yang rendah secara kronis dapat diikuti dengan masa *hospital stay* yang lebih panjang, penyembuhan luka yang buruk, infeksi dan meningkatkan mortalitas (Maskoep, 2006).

Angka kelangsungan hidup 5 tahun penderita kanker ovarium stadium lanjut hanya kira-kira 20-30%, adapun angka kelangsungan hidup apabila kanker diobati dari stadium awal mencapai 85% (Nasdaldy, 2007). Data pada penderita kanker ovarium yang didiagnosis di RS Kanker Dharmas tahun 1993 – 2005 menunjukkan probabilitas ketahanan hidup 3 tahun adalah sebesar 51% dan probabilitas ketahanan hidup di 5 tahun pertama (data tahun 1993 – 2003) adalah sebesar 39% (Junita Sari, 2008).

Universitas Indonesia

Penelitian Gupta et.al (2008) didapatkan bahwa rata-rata kelangsungan hidup pada pasien dengan status gizi baik adalah 20,3 bulan sementara untuk pasien dengan status gizi sedang sampai buruk adalah 9,8 bulan ( $p = 0,03$ ). Dalam penelitiannya yang lain (Gupta et.al, 2009) menyebutkan penderita kanker ovarium dengan kadar serum albumin  $\geq 3.6$  g/dl memiliki probabilitas ketahanan hidup 5 tahun sebesar 23% dengan median ketahanan hidup sebesar 23.3 bulan sedangkan penderita dengan kadar serum albumin  $\leq 3.5$  g/dl memiliki probabilitas ketahanan hidup 5 tahun sebesar 10% dengan median ketahanan hidup 7.3 bulan ( $p < 0.001$ ).

Di Indonesia sampai saat ini, penelitian probabilitas ketahanan hidup penderita kanker ovarium epitelial khususnya yang berkaitan dengan kadar serum albumin belum dilakukan. Hal ini membuat peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tersebut.

## 1.2. Rumusan Masalah

Kanker ovarium merupakan penyebab kematian urutan kedua dari seluruh kanker ginekologi. Biasanya pasien baru datang pada stadium lanjut dikarenakan tidak menimbulkan keluhan (asimtomatik). Angka kelangsungan hidup 5 tahun penderita kanker ovarium stadium lanjut hanya kira-kira 20-30%, sedangkan sebagian besar penderita (60-70%) ditemukan dalam keadaan stadium lanjut, namun angka kelangsungan hidup akan meningkat apabila kanker diobati dari stadium awal hingga mencapai 85%.

Kadar kadar serum albumin adalah parameter yang umum digunakan untuk menilai status gizi dalam penyakit yang mengancam nyawa seperti penyakit jantung dan kanker. Kadar kadar serum albumin telah digambarkan sebagai prognosa independen terhadap ketahanan hidup dalam kanker paru-paru, kanker pankreas, kanker lambung, kanker kolorektal, dan kanker payudara. Namun, bukti literatur untuk menunjukkan peran albumin serum sebagai prognosa dalam kanker ovarium belum banyak diketahui. Di Indonesia sampai saat ini, penelitian probabilitas ketahanan hidup penderita kanker ovarium epitelial dengan kadar serum albumin belum dilakukan. Hal ini membuat peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tersebut.

Universitas Indonesia

Hasil penelitian Gupta (2009) menunjukkan bahwa rata-rata kelangsungan hidup pada penderita dengan kadar serum albumin  $\geq 3.6$  g/dl lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang memiliki kadar serum albumin  $\leq 3.5$ .

### **1.3. Pertanyaan Penelitian**

Berapa probabilitas kadar serum albumin terhadap ketahanan hidup penderita kanker ovarium epithelial di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta Tahun 1996-2004?

### **1.4. Tujuan Penelitian**

#### **1.4.1. Tujuan Umum**

1.4.1.1. Mengetahui probabilitas kadar serum albumin terhadap ketahanan hidup penderita kanker ovarium epithelial di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta tahun 1996 - 2004.

1.4.1.2. Mendapatkan perpotongan kadar kadar serum albumin yang dihubungkan dengan modelling.

#### **1.4.2. Tujuan Khusus**

1.4.2.1. Didapatkan probabilitas ketahanan hidup penderita kanker ovarium epithelial di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta tahun 1996 - 2004.

1.4.2.2. Didapatkan kadar kadar serum albumin dengan probabilitas ketahanan hidup penderita kanker ovarium epithelial di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta tahun 1996 - 2004.

1.4.2.3. Didapatkan karakteristik demografi dan karakteristik klinis dengan probabilitas ketahanan hidup penderita kanker ovarium epithelial di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta tahun 1996 - 2004.

1.4.2.4. Didapatkan besar risiko kematian yang ditimbulkan kadar serum albumin sebelum dan sesudah memperhitungkan karakteristik demografi dan karakteristik klinis penderita kanker ovarium epithelial di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta tahun 1996-2004.

1.4.2.5. Didapatkan besaran beberapa perpotongan kadar kadar serum albumin penderita kanker ovarium epithelial di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta tahun 1996-2004.

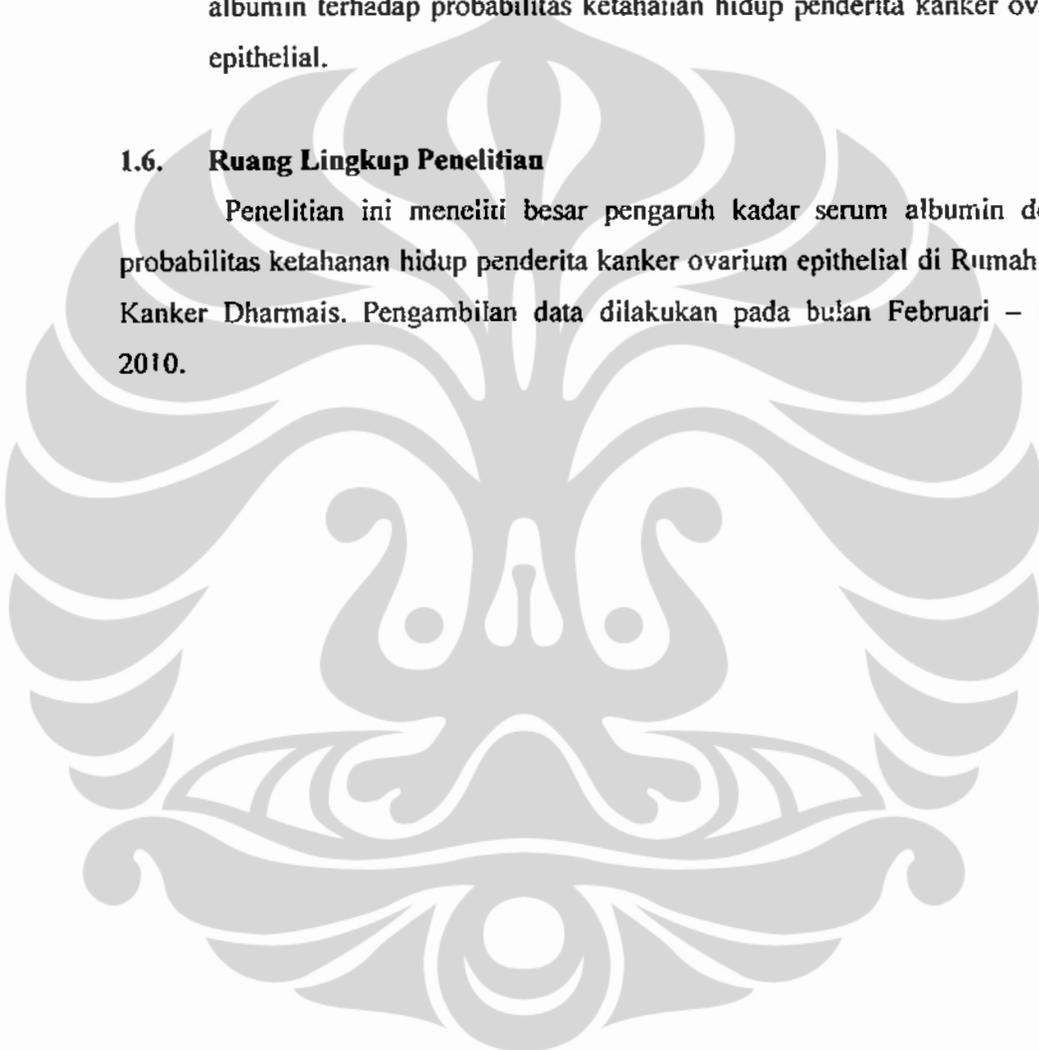
Universitas Indonesia

### **1.5. Manfaat Penelitian**

- 1.5.1. Bagi Rumah Sakit Dharmais penelitian ini diharapkan bermanfaat untuk evaluasi penanganan pada pasien kanker ovarium khususnya tipe epitelial.
- 1.5.2. Bagi Peneliti, hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan pengetahuan terutama yang berkaitan dengan pengaruh kadar serum albumin terhadap probabilitas ketahanan hidup penderita kanker ovarium epitelial.

### **1.6. Ruang Lingkup Penelitian**

Penelitian ini meneliti besar pengaruh kadar serum albumin dengan probabilitas ketahanan hidup penderita kanker ovarium epitelial di Rumah Sakit Kanker Dharmais. Pengambilan data dilakukan pada bulan Februari – Maret 2010.



## BAB II

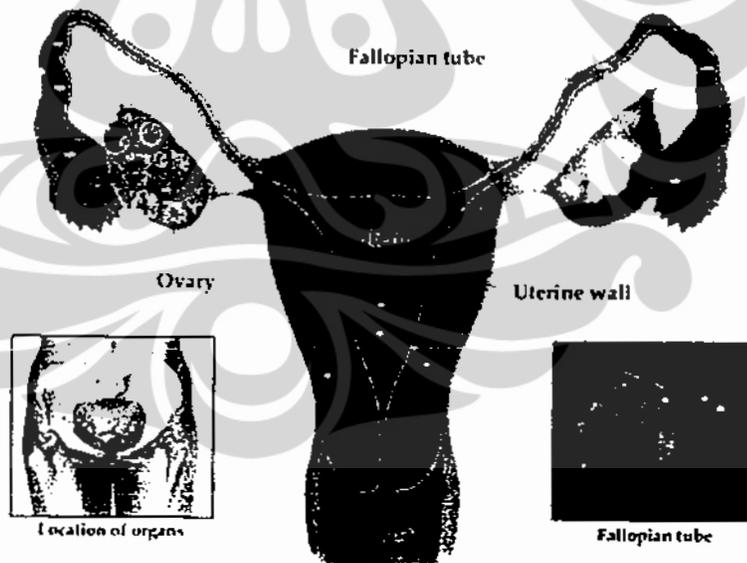
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Kanker

Kanker adalah kumpulan sel abnormal yang tumbuh tanpa terkendali. Pertumbuhan ini akan mendesak dan merusak pertumbuhan sel-sel normal. Sel-sel ini merusak jaringan tubuh sehingga mengganggu fungsi organ tubuh yang terkena. Kanker disebut juga *Neoplasma Maligna*. *Neoplasma* adalah massa jaringan yang dibentuk oleh sel-sel kanker, sedangkan *Maligna* berarti ganas (Bustan, 1997).

#### 2.2. Ovarium

Ovarium (indung telur) adalah salah satu organ sistem reproduksi wanita, yang berbentuk lonjong, rata dan padat. Sistem reproduksi terdiri dari ovarium, tuba falopi, uterus dan vagina. Kedua ovarium terletak di kedua sisi uterus dalam rongga pelvis dengan panjang sekitar 1,5 – 2 inchi dan lebar < 1 inchi (Moore, 2001).



Sumber : Bidus Michael (2007)

Gambar 2.1. Penampang Ovarium

Ovarium memiliki dua fungsi yaitu:

1. Menyimpan ovum (telur) yang dilepaskan satu setiap bulan, ovum akan melalui tuba fallopi tempat fertilisasi dengan adanya sperma kemudian memasuki uterus, jika terjadi proses pembuahan (fertilisasi) ovum akan melekat (implantasi) dalam uterus dan berkembang menjadi janin (fetus), ovum yang tidak mengalami proses fertilisasi akan dikeluarkan dan terjadi menstruasi dalam waktu 14 hari setelah ovulasi.
2. Memproduksi hormon estrogen dan progesteron, kedua hormon ini berperan terhadap pertumbuhan jaringan payudara dan mengatur siklus menstruasi.

### 2.3. Kanker Ovarium

Kanker ovarium dibentuk oleh pertumbuhan sel yang abnormal dan tidak terkendali. Kadang-kadang kanker dapat menyebar lebih luas di daerah *abdomen* melalui aliran darah atau sistem getah bening, lalu tumbuh dan membentuk tumor sekunder, dan kadangkala dapat menyebar ke organ lain. Sel kanker dalam ovarium juga dapat berasal dari metastasis organ lainnya terutama sel kanker payudara dan kanker kolon tapi tidak dapat dikatakan sebagai kanker ovarium. Penyebab kanker ovarium tidak diketahui secara pasti. Ciri-ciri pasien yang terbukti berhubungan dengan kanker ovarium epitelial antara lain ras kulit putih, menopause pada usia yang lebih tua, riwayat kanker ovarium atau endometrium pada keluarga dan interval ovulasi yang panjang. Sekitar 1 % dari kanker ovarium epitelial adalah karena keturunan, dimana dua atau lebih kerabat garis pertama pernah mempunyai penyakit kanker (Berek, 2001).

Kanker ovarium merupakan penyebab kematian terbesar dibandingkan dengan kanker genitalia wanita yang lain. Insiden kanker ovarium bervariasi pada setiap negara. Tingkat insiden tinggi di sebagian besar negara-negara industri Eropa, Amerika Utara, dan Oceania, di mana perempuan relatif memiliki sedikit anak (kecuali di Italia, Jepang, dan Spanyol). Kanker ovarium umumnya rendah di negara-negara Asia dan Afrika dengan tingkat kesuburan yang lebih tinggi. Jumlah kanker ovarium juga bervariasi di antara kelompok-kelompok etnis yang berbeda dalam suatu negara tertentu (Bartlett, 2000). Di Amerika Serikat 22.220

kasus kanker ovarium terdiagnosa setiap tahunnya, dan sekitar 16.210 dilaporkan meninggal karena penyakit ini (Copeland, 2007). Insiden kanker ovarium di Inggris didapatkan lebih 5000 kasus setiap tahunnya, dengan jumlah kematian 4.275 setiap tahunnya (Zweemer *et.al*, 2000). Di Indonesia, insidens kanker ovarium belum diketahui secara pasti, sebagai gambaran di Rumah Sakit Kanker Dharmais ditemukan kira-kira 30 penderita setiap tahun (Nasdaldy, 2007).

Kanker epithelial ovarium umumnya terjadi pada wanita dengan usia diatas 50 tahun. Dimulai pada kelompok usia 45-49 tahun, yang memiliki rate 16,4 kasus per 100.000, tingkat kejadiannya meningkat secara dramatis seiring dengan pertambahan usia. Setelah usia 60 tahun, meningkat lebih dari dua kali, yaitu sekitar 40 kasus per 100.000. Tingkat insiden tertinggi ditemukan pada kelompok usia 65-85 tahun, dengan angka tertinggi 61 kasus per 100.000 pada kelompok usia 80-84 tahun. Penderita kanker ovarium terbanyak ditemukan pada kelompok usia 60-64 tahun. Lebih dari sepertiga kasus, terjadi pada pasien dengan usia 65 tahun atau lebih. Pada diagnosa awal, lansia perempuan lebih cenderung terdeteksi sebagai stadium lanjut dibandingkan dengan wanita usia muda, dengan ketahanan hidup 5 tahun sebesar 28,4% pada wanita usia tua dan 56,6% pada perempuan dengan usia muda (Copeland, 2007).

Klasifikasi histopatologi pada neoplasma ovarium primer terdiri dari (Berek, 2001) :

1. Berasal dari sumber epithelial koelomik (80 % - 85%).
  - a. Tumor serosa
  - b. Tumor musinosa
  - c. Tumor endometrioid
  - d. Tumor sel jernih
  - e. Tumor Brenner
  - f. Karsinoma yang tidak berdiferensiasi
  - g. Karsinosarkoma dan tumor mesodermal campuran
2. Berasal dari sel germinal (10 % - 15%).
  - a. Teratoma

Teratoma matang (Teratoma padat pada orang dewasa, kista dermoid, struma ovarii, neoplasma ganas yang merupakan akibat sekunder dari jarainganteratomatosa) dan teratoma yang belum matang.

- b. Disgerminoma
  - c. Tumor sinus endodermis
  - d. Karsinoma embrional
  - e. Gonadoblastoma
  - f. Tumor sel germinal campuran
3. Berasal dari stroma-gonad khusus ( 3 % - 5 %)
    - a. Tumor sel teka granulosa (tumor sel granulosa dan tekoma)
    - b. Tumor Sertoli-Leydig (arenoblastoma dan tumor sertoli)
    - c. Ginandroblastoma
    - d. Tumor sel lipid
  4. Berasal dari mesenkim yang nonspesifik (tidak sampai 1%)
    - a. Fibroma, hemangioma, leiomioma, lipoma
    - b. Limfoma
    - c. Sarkoma

Di Amerika sebagian besar (85%-90%) kanker ovarium tipe malignant adalah jenis epithelial, yang dapat dikelompokkan kedalam type histologi predominant yaitu serous cystadenocarcinoma 42%, mucinous cystadenocarcinoma 12% dan Endometrioid carcinoma 15% (Copeland, 2007). Penelitian yang dilakukan di RS Kanker Dharmas tahun 2008, dengan menggunakan data rekam medis tahun 1993-2005 menyebutkan bahwa jenis histologi mucinosa memiliki proporsi terbesar yaitu sebanyak 28.4% pada ketahanan hidup 3 tahun, sedangkan pada ketahanan hidup 5 tahun pada jenis histologi yang sama diperoleh proporsi sebesar 32.1% (Junita Sari, 2008).

#### 2.4. Gejala Kanker Ovarium

Kanker ovarium disebut sebagai "*The Silent Killer*" karena bersifat asimtomatik. Semakin dini kanker ovarium ditemukan dan mendapatkan pengobatan, harapan hidup yang diperoleh akan semakin baik. Pada stadium awal,

kanker ovarium menunjukkan gejala klinis yang tidak spesifik, biasanya ditemukan secara kebetulan pada saat pemeriksaan rutin. Pada stadium lanjut biasanya dijumpai gejala-gejala nyeri atau pembengkakan pada rongga abdomen, rasa mual, muntah dan hilang nafsu makan (Berek, 2001).

**Tabel 2.1. Gejala dan Tanda Klinis Kanker Ovarium**

Gejala dan Tanda	Frekuensi Relatif
1. Pembesaran perut	xxxx
2. Nyeri perut	xxx
3. Gejala-gejala dyspepsia	xx
4. Gangguan buang air kecil/besar	xx
5. Penurunan berat badan	xx
6. Gangguan haid	xx
7. Pembesaran kelenjar inguinal	x

Sumber : Copeland, 2007

Metode pemeriksaan yang sekarang ini digunakan untuk mendeteksi kanker ovarium adalah (Ari, 2008):

1. Pemeriksaan *pelvic* dan rektal : termasuk perabaan uterus dan ovarium untuk mengetahui bentuk dan ukuran yang abnormal, meskipun pemeriksaan rektovaginal tidak dapat mendeteksi stadium dini kanker ovarium.
2. Ultrasonografi (USG): Dengan gelombang ultrasound untuk membedakan gambaran jaringan sehat, kista dan bentuk tumor padat, melalui abdomen ataupun pervaginam, dimana mampu mendeteksi keganasan dengan keluhan asimtomatik tapi ketepatan pada stadium dini rendah.
3. Penanda tumor CA-125: Pemeriksaan darah CA-125 digunakan untuk menilai kadar CA-125 dimana meningkat pada kanker ovarium, wanita dengan kanker ovarium stadium lanjut terjadi peningkatan CA-125 ( $>35\mu/ml$ ) sekitar 80% walaupun ketepatan pemeriksaan ini baru mencapai 50 % pada stadium dini, pada wanita premonopause, kehamilan, endometriosis, fibroid uterine, penyakit gangguan fungsi hati dan kista ovarium juga terjadi peningkatan kadar CA-125.

*National Cancer Institute* dan *Food and Drug Administration* melakukan penelitian gabungan untuk mendeteksi kanker ovarium secara dini. Deteksi yang dilakukan adalah seperti pemeriksaan serum glikoprotein dalam serum CA-125, *manual pelvic examination*, *cytologic detection*, transvaginal ultrasound, abdominal ultrasound dan identifikasi protein proteomik. Hasil penelitian didapatkan bahwa identifikasi protein proteomik lebih efektif dibandingkan dengan cara lainnya meskipun ditemukan adanya positif palsu, sehingga penelitian ini merekomendasikan untuk melakukan penelitian ulang dengan sampel yang lebih besar (National Cancer Institute, 2002).

## 2.5. Faktor Prognostik Kanker Ovarium

Faktor prognostik adalah faktor yang memprediksi hasil akhir suatu penyakit. Hasil akhir tersebut dapat berupa penyakit residif ataupun kematian. Faktor prognostik diklasifikasikan berasal dari (Pecorelli *et.al*, 2006) :

### 2.5.1. Faktor Karakteristik Demografi

#### 2.5.1.1. Umur

Kanker ovarium epithelial terutama terlihat pada perempuan berusia lebih dari 50 tahun. Diawali pada kelompok usia 45-49 tahun, yang memiliki kasus sebesar 16,4 kasus per 100.000 orang, insiden ini meningkat drastis seiring dengan meningkatnya usia. Kenaikan meningkat dua kali lipat setelah usia 60 tahun yaitu sekitar 40 kasus per 100.000. Insiden tertinggi ditemukan dalam kelompok usia 65-85 tahun, yaitu meningkat menjadi 61 kasus per 100.000, ditemukan dalam kelompok usia 80-84 tahun. Jumlah terbesar dari pasien kanker ovarium epithelial ditemukan dalam kelompok usia 60-64 tahun. Lebih sepertiga dari kasus-kasus yang terjadi pada pasien 65 tahun atau lebih. Perempuan tua lebih mungkin untuk masuk kedalam stadium lanjut kanker ovarium dibandingkan perempuan yang lebih muda, dan 5 tahun relatif survival rate untuk lansia perempuan setengah tingkat (28,4%) yang diamati pada perempuan muda dari 65 tahun (56,6%) (Copeland, 2007).

Hasil penelitian Junita Sari (2008) yang dilakukan di RS Kanker Dharmas menyebutkan bahwa angka ketahanan hidup 3 tahun penderita kanker

ovarium pada kelompok umur  $\leq 49$  tahun adalah sebesar 64%, pada kelompok umur 50 sampai 59 tahun adalah 34%, dan penderita dengan kelompok umur  $\geq 60$  tahun probabilitas ketahanan hidup sebesar 23 %.

#### **2.5.1.2. Status Pernikahan**

Menurut undang-undang nomor 1 tahun 1974 pengertian pernikahan adalah ikatan lahir batin antara seorang pria dengan seorang wanita sebagai suami istri. Junita Sari (2008) dalam penelitiannya menyatakan bahwa probabilitas ketahanan hidup pada penderita kanker ovarium epithelial dengan status menikah, belum menikah dan janda secara berturut-turut adalah sebesar 44%, 25% dan 45%.

#### **2.5.1.3. Tingkat Pendidikan**

Pendidikan dalam arti formal merupakan proses penyampaian bahan/materi pendidikan kepada sasaran pendidikan (anak didik) guna mencapai perubahan tingkah laku. Pendidikan merupakan usaha yang dilakukan secara sadar untuk memberi pengaruh positif terhadap perkembangan anak didik, dengan cara memberikan pengalaman dan pengetahuan (Notoatmodjo, 2003).

Tingkat pendidikan seringkali dihubungkan dengan tingkat pengetahuan individu, semakin tinggi tingkat pendidikan individu semakin tinggi pula tingkat pengetahuan individu tersebut. Tingkat pendidikan yang rendah mengakibatkan kurangnya pengetahuan dalam menghadapi masalah. Seseorang yang mempunyai pengetahuan dan informasi yang banyak tentang suatu penyakit akan melakukan tindakan yang positif dalam menanggapi kesehatannya yaitu kecepatan dalam mencari dan mengobati penyakit sesuai dengan metode kesehatan yang sesuai.

Junita Sari (2008) pada penelitiannya di Rumah Sakit Kanker Dharmas menyebutkan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pada penderita kanker ovarium epithelial dengan tingkat pendidikan terakhir perguruan tinggi adalah sebesar 49%, penderita dengan tingkat pendidikan terakhir SMU sebesar 47%, penderita dengan tingkat pendidikan terakhir SLTP/SD memiliki probabilitas ketahanan hidup sebesar 27%.

#### 2.5.1.4. Status Pekerjaan

Status pekerjaan berhubungan secara tidak langsung dengan status sosial ekonomi. Status sosial ekonomi walaupun secara tidak langsung, namun dapat mempengaruhi ketahanan hidup pada orang dengan kanker ovarium. Penderita kanker ovarium dengan status sosial ekonomi tinggi memberikan kemungkinan lebih banyak menggunakan layanan kesehatan yang memadai.

Hasil penelitian Junita Sari (2008) menyebutkan bahwa probabilitas ketahanan hidup penderita kanker ovarium epitelial dengan status bekerja adalah sebesar 46% dengan median 49 bulan, sedangkan penderita dengan status tidak bekerja sebesar 36% dengan median 6 bulan.

### 2.5.2. Faktor Karakteristik Klinis

#### 2.5.2.1. Kadar serum albumin

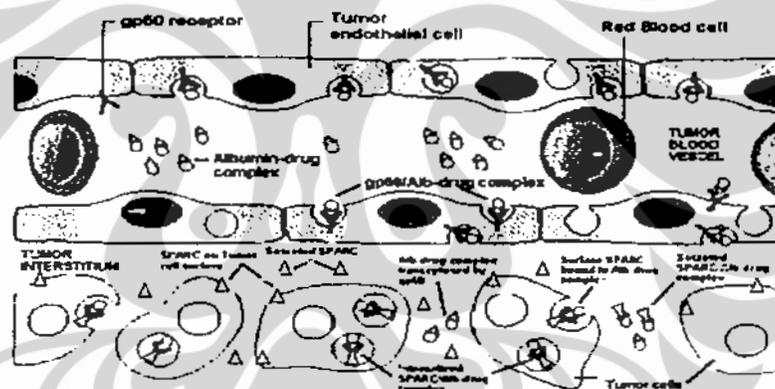
Albumin merupakan komponen protein, yang membentuk lebih dari setengah protein plasma. Albumin disintesa oleh hepar dan dapat meningkatkan tekanan osmotik yang dibutuhkan untuk mempertahankan cairan vaskular. Oleh sebab itu albumin juga digunakan sebagai tes dalam penilaian yang dapat membantu penilaian fungsi ginjal dan saluran pencernaan (Kee, 1997).

Albumin mengangkut berbagai zat, termasuk bilirubin, asam lemak, logam, ion, hormon, dan obat-obatan eksogen. Referensi rentang nilai serum 3,5-4,5 g / dL, dengan kadar tubuh total 300-500 g. Sintesis terjadi hanya di sel hati dengan laju sekitar 15 g / hari pada orang sehat, tetapi angka dapat bervariasi secara signifikan dengan berbagai tipe stress fisiologis. Waktu paruh albumin sekitar 21 hari, dengan tingkat penurunan sekitar 4% per hari. Hipoalbuminemia merupakan masalah umum pada pasien dengan kondisi medis akut dan kronis. Pada saat masuk rumah sakit, 20% dari pasien termasuk hipoalbuminemia (Peralta, 2010).

Albumin merupakan protein plasma yang berfungsi untuk mempertahankan tekanan osmotik plasma agar tidak terjadi asites, membantu metabolisme dan transportasi berbagai obat-obatan dan senyawa endogen dalam tubuh terutama substansi lipofilik (fungsi metabolit, pengikatan zat dan *transport carrier*), Anti-inflamasi, membantu keseimbangan asam basa karena banyak

memiliki anoda bermuatan listrik, antioksidan dengan cara menghambat produksi radikal bebas eksogen oleh leukosit polimorfonuklear, mempertahankan integritas mikrovaskuler sehingga dapat mencegah masuknya kuman-kuman usus ke dalam pembuluh darah, agar tidak terjadi peritonitis bakterialis spontan, memiliki efek antikoagulan dalam kapasitas kecil melalui banyak gugus bermuatan negatif yang dapat mengikat gugus bermuatan positif pada antitrombin III (*heparin like effect*).

Kadar serum albumin adalah indikator prognostik penting serta merupakan parameter yang umum digunakan untuk menilai status gizi pada penyakit seperti penyakit jantung dan kanker. Kadar serum albumin telah digambarkan sebagai prognosa independen terhadap ketahanan hidup dalam kanker paru-paru, kanker pankreas, kanker lambung, kanker kolorektal, dan kanker payudara. Namun, bukti literatur untuk menunjukkan peran albumin serum sebagai prognosa dalam kanker ovarium belum banyak diketahui (Gupta, 2009).



Gambar 2.2. Albumin, Sel Darah dan Cell Tumor

Albumin merupakan komponen yang membentuk setengah protein plasma. Penurunan konsentrasi kadar serum albumin berhubungan dengan kekurangan gizi. Kadar serum albumin yang rendah memprediksi prognosis yang buruk pada pasien kanker, selain itu hipoalbumin dapat menyebabkan terjadinya remodelling luka dan adanya edema pada pasien kanker. Kadar serum albumin yang rendah secara kronis dapat diikuti dengan masa *hospital stay* yang lebih panjang, penyembuhan luka yang buruk, infeksi dan meningkatkan mortalitas (Maskoep, 2006).

panjang, penyembuhan luka yang buruk, infeksi dan meningkatkan mortalitas (Maskoep, 2006).

Peningkatan cairan ekstraselluler, pembedaian, trauma, sepsis, penyakit hati dan ginjal dapat menurunkan kadar serum albumin. Kadar serum albumin kurang dari 3 g/dl akan berdampak pada meningkatnya angka kesakitan dan kematian pasien rawat inap. Kadar 2,8-3,5 g/dl menunjukkan depleksi ringan, kadar 2,1-2,7 g/dl menandakan depleksi sedang dan kadar serum albumin kurang dari 2,1 g/dl menunjukkan depleksi yang berat (Bernard, 1986).

Hasil penelitian (Gupta *et.al*, 2009) menyebutkan penderita kanker ovarium dengan kadar serum albumin  $\geq 3.6$  g/dl memiliki probabilitas ketahanan hidup 5 tahun sebesar 23% dengan median ketahanan hidup sebesar 23.3 bulan sedangkan penderita dengan kadar serum albumin  $\leq 3.5$  g/dl memiliki probabilitas ketahanan hidup 5 tahun sebesar 10% dengan median ketahanan hidup 7.3 bulan ( $p < 0.001$ ).

#### 2.5.2.2. Stadium Kanker

Angka kematian karena kanker ovarium semakin meningkat seiring dengan peningkatan stadium kanker. Menurut FIGO (Federation International of Gynecologies and Obstetricians) stadium kanker ovarium terdiri dari stadium I – IV yaitu sebagai berikut :

**STADIUM I** : pertumbuhan terbatas pada ovarium

1. Stadium 1a : pertumbuhan terbatas pada suatu ovarium, tidak ada asites yang berisi sel ganas, tidak ada pertumbuhan di permukaan luar, kapsul utuh.
2. Stadium 1b : pertumbuhan terbatas pada kedua ovarium, tidak asites, berisi sel ganas, tidak ada tumor di permukaan luar, kapsul intak.
3. Stadium 1c : tumor dengan stadium 1a dan 1b tetapi ada tumor di permukaan luar atau kedua ovarium atau kapsul pecah atau dengan asites berisi sel ganas atau dengan bilasan peritoneum positif.

**STADIUM II** : Pertumbuhan pada satu atau dua ovarium dengan perluasan ke panggul.

1. Stadium 2a : perluasan atau metastasis ke uterus dan atau tuba
2. Stadium 2b : perluasan jaringan pelvis lainnya

3. Stadium 2c : tumor stadium 2a dan 2b tetapi pada tumor dengan permukaan satu atau kedua ovarium, kapsul pecah atau dengan asites yang mengandung sel ganas dengan bilasan peritoneum positif.

**STADIUM III** : Tumor mengenai satu atau kedua ovarium dengan implant di peritoneum di luar pelvis dan atau retroperitoneal positif. Tumor terbatas dalam pelvis kecil tetapi sel histologi terbukti meluas ke usus besar atau omentum.

1. Stadium 3a : tumor terbatas di pelvis kecil dengan kelenjar getah bening negatif tetapi secara histologi dan dikonfirmasi secara mikroskopis terdapat adanya pertumbuhan (*seedling*) dipermukaan peritoneum abdominal.
2. Stadium 3b : tumor mengenai satu atau kedua ovarium dengan implant dipermukaan peritoneum dan terbukti secara mikroskopis, diameter melebihi 2 cm, dan kelenjar getah bening negatif.
3. Stadium 3c : implant di abdomen dengan diameter > 2 cm dan atau kelenjar getah bening retroperitoneal atau inguinal positif.

**STADIUM IV** : pertumbuhan mengenai satu atau kedua ovarium dengan metastasis jauh. Bila efusi pleura dan hasil sitologinya positif dalam stadium 4, begitu juga metastasis ke permukaan liver.

Angka kematian karena kanker ovarium semakin meningkat seiring dengan peningkatan stadium kanker. Stadium klinik berperan penting untuk menentukan luasnya penyakit kanker dan sangat menentukan dalam prognosis serta ketahanan hidup penderita kanker, angka ketahanan hidup 5 tahun stadium I sampai IV sebesar 80% - 15% (Dimitrios, 2005).

Hasil penelitian Junita Sari (2008) di RS Kanker Dharmas menyebutkan bahwa probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita dengan stadium I sebesar 61,9%, stadium II sebesar 50%, stadium III sebesar 16,7% dan stadium IV sebesar 6%, sedangkan ketahanan hidup 3 tahun penderita dengan stadium awal adalah sebesar 83% dan stadium lanjut sebesar 73%.

**Tabel 2.2. Ketahanan Hidup 5 Tahun Berdasarkan Stadium Penyakit 1990-1992**

Stadium	n	Ketahanan Hidup
		(%)
IA	342	86.9
IB	49	71.3
IC	352	79.2
IIA	64	66.6
IIB	92	55.1
IIC	136	57.0
IIIA	129	41.1
IIIB	137	24.9
IIIC	1193	23.4
IV	360	11.1

Sumber : Copeland, 2007

### 2.5.2.3. Jenis Histologi

Histologi utama dari kanker ovarium epitelial adalah serosa, musinosa, endometriod, sel jernih (mesonefroid), Brenner dan tak berdiferensiasi.

**Tabel 2.3. Persentasi Keganasan Ovarium Epitel Berdasarkan Jenis Histologi**

Jenis	%
Serosa	35-40
Endometrioid	15-25
Musinosa	6-10
Sel Jernih	5
Brenner	< 1
Tak Berdiferensiasi	15-30

Sumber : Berck, 2001

Hasil penelitian Junita Sari (2008) yang dilakukan di Rumah Sakit Kanker Dharmas menyebutkan bahwa berdasarkan jenis histologi probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pada jenis endometrioid adalah 46%, muscinosa 67%, serous/seromusinosum sebesar 30%, penderita dengan jenis histologi clear cell tidak ada yang bertahan hidup sampai 5 tahun, dan penderita dengan jenis histologi adenocarcinoma sebesar 10%. Median ketahanan hidup pada endometrioid sebesar 49 bulan, muscinosa lebih dari 60 bulan,

serous/scromusinosum sebesar 6 bulan, clear cell 17 bulan dan adenocarcinoma sebesar 11 bulan.

#### 2.5.2.4. Derajat Diferensiasi Sel

Derajat keganasan kanker ovarium memiliki hubungan yang erat dengan derajat diferensiasi sel kanker. Kosary (2007), data SEER di 12 wilayah di Amerika Serikat tahun 1988-2001, menyebutkan angka ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker ovarium dengan derajat diferensiasi sel baik adalah sebesar 82,6%, diferensiasi sel sedang sebesar 54,9% dan diferensiasi sel buruk sebesar 35,3%.

Hasil penelitian Junita Sari (2008) yang dilakukan di RS Kanker Dharmais menyebutkan bahwa angka ketahanan hidup 3 tahun penderita kanker ovarium pada derajat diferensiasi baik adalah sebesar 66%, derajat diferensiasi sedang sebesar 61%, derajat diferensiasi buruk sebesar 26% dan derajat diferensiasi sel yang tidak dinyatakan sebesar 54%. Sedangkan pada ketahanan hidup 5 tahun, penderita kanker ovarium dengan derajat diferensiasi sedang memiliki risiko kematian lebih kecil 0,28 kali (95% CI 0,02 – 3,44) dibandingkan penderita dengan derajat diferensiasi baik.

#### 2.5.2.5. Residual Tumor

Residu tumor atau tumor sisa merupakan salah satu faktor prognostik yang penting pada kanker ovarium. Pada pembedahan, ovarium sedapt mungkin diangkat dalam keadaan utuh. Namun jika tumor sudah menyebar ke organ lain, prinsip sitoreduksi harus tetap dilakukan dengan seminimal mungkin meninggalkan residu tumor. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa penderita yang menjalani operasi sitoreduksi dengan volume sisa tumor sedikit, memiliki ketahanan hidup lebih lama dibandingkan dengan penderita yang memiliki sisa tumor yang besar. Angka ketahanan hidup 5 tahun penderita dengan residu tumor kurang dari 1 cm memiliki angka ketahanan hidup sebesar 30%, sedangkan pada residu tumor lebih dari 1 cm angka ketahanan hidup 5 tahun sebesar 4 % (Azis, 2006; Rasjidi, 2007).

Hasil penelitian Junita Sari (2008) menyebutkan pada analisis ketahanan hidup 5 tahun ditemukan probabilitas ketahanan hidup penderita kanker ovarium epitelial dengan residual tumor pada saat operasi  $< 2$  cm adalah sebesar 50%, penderita dengan residual tumor  $\geq 2$  cm adalah sebesar 21 % dan pada penderita dengan residual tumor tidak dinyatakan adalah sebesar 67 %. Median ketahanan hidup pada penderita dengan residual tumor  $< 2$  cm sebesar 49 bulan, pada penderita dengan residual  $\geq 2$  cm sebesar 11 bulan, dan pada penderita dengan residual tumor tidak dinyatakan sebesar  $> 60$  bulan.

#### **2.5.2.6. Asites**

Asites adalah suatu keadaan terdapatnya kelebihan cairan di dalam rongga peritoneal (Azis, 2006). Asites terjadi karena adanya penurunan kadar serum albumin dalam tubuh sehingga mengakibatkan cairan dari pembuluh vaskular keluar ke jaringan-jaringan (Kee, 1997).

Adanya asites dan volume asites menandakan prognosis yang kurang baik bagi penderita kanker ovarium. Penelitian yang dilakukan di Nottingham University Hospitals (Ayantunde, 2007) menyebutkan bahwa median survival seseorang dengan asites adalah 5,6 bulan, sedangkan penderita kanker ovarium tanpa asites adalah 17-52 bulan. Penelitian Junita Sari (2008) yang dilakukan di Rumah Sakit Kanker Dharmas menunjukkan bahwa median ketahanan hidup penderita yang tidak disertai dengan asites adalah lebih dari 60 bulan, sedangkan penderita dengan asites memiliki ketahanan hidup 16 bulan, adapun ketahanan hidup pasien dengan kondisi asites tidak dinyatakan adalah sebesar lebih dari 60 bulan.

#### **2.5.2.7. Transferrin**

Transferrin merupakan  $\beta$  globulin yang disintesis hati dan berfungsi sebagai transportasi zat besi di dalam plasma. Kadar serum transferrin normal berkisar antara 250 – 300 mg/dl (Bernard, 1986).

#### 2.5.2.8. Haemoglobin

Haemoglobin(Hb) adalah suatu substansi protein dalam sel-sel darah merah yang terdiri dari zat besi, yang merupakan pembawa oksigen. Nilai Hb normal untuk wanita dewasa adalah 12-16 g/dl. Nilai Hb yang tinggi dapat disebabkan karena hernokonsentrasi akibat dehidrasi, adapun rendahnya nilai Hb berhubungan dengan masalah klinis seperti anemia, kanker, penyakit-penyakit ginjal dan pemberian cairan intravena yang berlebihan (Kee, 1997).

Kadar Hb rendah merupakan komplikasi yang sering terjadi pada penderita kanker, hal ini dapat terjadi sebagai efek langsung dari kanker, akibat produksi zat-zat tertentu yang dihasilkan oleh sel kanker (Sariadj Kar, 2005).

30%-32% dari pasien dengan kanker menderita anemia. Hal ini dapat berhubungan dengan proses penyakit itu sendiri atau diakibatkan oleh pengobatannya, yaitu kemoterapi atau radioterapi. Faktor yang terkait dengan anemia itu diantaranya mencakup gangguan metabolisme besi dan katabolisme pasien dengan beban tumor (Obermair *et.al*, 1998).

Hubungan antara hemoglobin dengan kualitas hidup meningkat seiring dengan peningkatan kadar haemoglobin. Hasil *review* yang dilakukan oleh Caro *et.al* (2001) terhadap angka kematian dari pasien-pasien yang dihubungkan dengan kadar haemoglobin, didapatkan bahwa secara umum adanya penurunan kadar Hb meningkatkan angka kematian sampai 65%. Hasil penelitian Obermair *et.al* (1998) dikatakan bahwa Probabilitas ketahanan hidup penderita kanker dengan tingkat haemoglobin *pretreatment* < 12 g/dl adalah 38,5% dan 52,3% untuk pasien dengan tingkat hemoglobin *pretreatment* > 12 g / dL (log rank test,  $p = 0,008$ ).

#### 2.5.2.9. Keadaan Umum (*Performance Status*)

Status penampilan pasien merefleksikan tingkat efektivitas pasien dan seberapa jauh penyakit kanker berdampak pada penderita. Keadaan umum penderita digunakan sebagai parameter penting untuk menetapkan pengobatan individual pasien. Nilai keadaan umum pasien membantu klinisi untuk menetapkan apakah kemoterapi yang diberikan akan memperbaiki atau memperburuk keadaan umum pasien.

Junita Sari (2008) dalam penelitiannya menyebutkan bahwa ketahanan hidup pada penderita kanker ovarium epithelial dengan keadaan umum setelah operasi baik adalah sebesar 47%, penderita dengan keadaan umum kategori sedang adalah 26%, dan penderita dengan dengan keadaan umum lemah probabilitas ketahanan hidupnya sebesar 21%. Median ketahanan hidup pada penderita dengan kategori baik sebesar 49 bulan, penderita dengan keadaan sedang sebesar 13 bulan, dan penderita dengan keadaan umum lemah hanya sebesar 6 bulan.

Keadaan umum (*performance status*) dinilai menurut skala karnofsky dan WHO :

**Tabel 2.4. Penilaian Tampilan (*Performance Status*) Menurut Skala Karnofsky dan WHO**

Nilai, Skala Karnofsky	Nilai Skala WHO	Keterangan
90-100	0	Aktivitas normal
70-80	1	Ada keluhan, masih aktif dapat mengurus diri sendiri
50-60	2	Cukup aktif, kadang-kadang memerlukan bantuan
30-40	3	Kurang aktif, perlu perawatan
10-20	4	Tidak dapat meninggalkan tempat tidur, perlu rawat di rumah sakit

## 2.6. Analisis Ketahanan Hidup

### 2.6.1. Pengertian Analisis Ketahanan Hidup

Analisis ketahanan hidup adalah kumpulan beberapa prosedur statistik yang digunakan untuk menganalisis data dengan variabel outcome adalah waktu hingga munculnya suatu kejadian (*time to event*). Waktu (*time*) dalam analisis survival adalah dapat berupa tahun, bulan, minggu, atau hari dari awal pengamatan subjek sampai terjadinya suatu kejadian (*event*), sedangkan event dapat berupa kematian, kesakitan, kekambuhan ataupun kesembuhan. Sering kita mengetahui tentang waktu survival individu tetapi tidak mengetahui secara pasti waktu survivalnya. Hal ini dikenal dengan sebutan sensor. Dikatakan sensor bila suatu studi berakhir tetapi tidak muncul kejadian yang diinginkan, subjek yang

diteliti mengundurkan diri dari penelitian, atau subjek hilang dari pengamatan (Kleinbaum, 2005).

Dua terminologi yang dipertimbangkan pada analisis surviva adalah *survivor function* (fungsi survive) yang dinotasikan dengan  $S(t)$  dan *hazard function* (fungsi hazard) yang dinotasikan dengan  $h(t)$ , dengan sifat *survivor function* sebagai berikut (Kleinbaum, 2005):

- a. Probabilitas untuk survive selalu akan menurun dengan berjalannya waktu
- b. Pada awal pengamatan, probabilitas untuk survive selalu = 1  $\square S(0)=1$
- c. Bila waktu pengamatan tak terhingga (lama sekali), maka probabilitas untuk survive akan = 0  $\square S(\infty) = 0$

### 2.6.2. Tujuan dan Manfaat Analisis Ketahanan Hidup

Analisis Survival mempunyai beberapa tujuan yaitu (Kleinbaum, 2005) :

- Memperkirakan dan menginterpretasikan fungsi survivor atau hazard dari data survivor, misalnya kanker, mati, post operasi dan lain-lain.
- Membandingkan fungsi survivor atau fungsi hazard.
- Menilai hubungan variabel-variabel explanatory dengan waktu ketahanan.

Analisis survival juga dapat digunakan untuk :

- Mengidentifikasi rate suatu kejadian yang dialami penduduk dalam periode waktu tertentu.
- Memperkirakan probabilitas ketahanan suatu kejadian menurut waktu.
- Meyimpulkan status kesehatan penduduk.
- Dapat membandingkan ketahanan suatu kejadian antar kelompok.

### 2.6.3. Data Sensor

Pada umumnya analisis survival harus mempertimbangkan suatu masalah yang disebut dengan sensor. Kadangkala sangat sulit untuk mengetahui berapa lama tepatnya waktu subjek sampai pada suatu kejadian tertentu, biasanya disebut

sensor. Dengan kata lain sensor terjadi ketika kita mempunyai beberapa informasi tentang survival time individu tetapi tidak diketahui dengan pasti *survival time* pada individu tersebut. Sensot biasanya terjadi karena :

1. Subjek tidak mengalami kejadian (*event*) sampai *study* berakhir.
2. Subjek hilang dari pengamatan (*lost to follow up*).
3. Subjek keluar dari studi karena kematian atau suatu peristiwa namun bukan karena kejadian yang diteliti (*withdraws*).

#### 2.6.4. Metode Analisis Ketahanan Hidup

Secara umum metode analisis survival yang sering dipakai adalah metode tabel kehidupan (*life tabel/actuarial*), metode product limit (Kaplan Meier) dan model resiko proporsional cox.

##### 1. Metode life table

Penggunaan metode ini dengan cara menentukan interval waktu yang diinginkan. Syarat dan asumsi yang harus dipenuhi pada metode ini adalah saat awal pengamatan harus jelas dan berskala nominal dikotom (dianggap sebanding dengan pengukuran katagorikal), *lost to follow up* harus independen terhadap efek. Asumsi yang berlaku pada metode ini adalah subjek yang hilang pada pertengahan interval dan probabilitas bertahan hidup pada periode lain (Kleinbaum, 2005). Untuk menentukan probabilitas bertahan hidup, dapat dilakukan dengan beberapa langkah:

- a. Menghitung probabilitas yang mengalami kejadian untuk setiap interval waktu, yaitu:

$$q_t = e \cdot n_t$$

$q_t$  = Probabilitas terjadinya event pada interval waktu  $t$

$e$  = Jumlah terjadinya event selama waktu  $t$

$n$  = Jumlah subjek pada awal interval waktu  $t$

- b. Menghitung probabilitas bertahan hidup untuk setiap interval waktu

$$p_t = 1 - q_t$$

$p_t$  = probabilitas subjek yang survive yang survive sejak studi dimulai dari waktu  $t$

- c. Menghitung kumulatif probabilitas bertahan hidup untuk tiap interval waktu

$$S_t = p_0 p_1 p_2 \dots p_t$$

- d. Menghitung standar error pada kumulatif probabilitas survival

$$Se(S_t) = S_t \sqrt{\sum_{i=0}^t \frac{q_i}{n_i - e_i}}$$

## 2. Metode Kaplan Meier

Metode Kaplan Meier sering digunakan untuk menganalisis ketahanan hidup. Berbeda dengan metode actuarial, analisis Kaplan Meier tidak mengelompokkan probabilitas ketahanan hidup ke dalam interval – interval waktu, tetapi dihitung tepat pada saat event terjadinya sehingga penghitungan probabilitas ketahanan hidup lebih pasti.

Analisis Kaplan Meier menggunakan asumsi sebagai berikut:

- a. Subjek yang menarik diri dari penelitian secara rata – rata memiliki event yang sama dengan subjek yang bertahan selama pengamatan.
- b. Perbedaan waktu mulainya masuk dalam pengamatan antar subjek tidak mempengaruhi risiko (probabilitas) terjadinya event.

Perkiraan ketahanan hidup dapat dihitung dengan langkah – langkah:

- a. Membuat daftar kapan terjadi dan menghitung jumlah subjek yang beresiko pada setiap waktu failure (kegagalan).
- b. Menghitung probabilitas kegagalan yang meninggal pada setiap waktu kegagalan  $q_i = d_i/n_i$ , dimana  $l$  adalah kegagalan waktu.
- c. Menghitung probabilitas ketahanan hidup pada setiap waktu kegagalan  $p_i = 1 - q_i$ .
- d. Menghitung kumulatif probabilitas ketahanan hidup setiap waktu kegagalan.

$$S_i = p_1, p_2, p_3$$

- e. Menghitung standar error pada kumulatif probabilitas pada setiap waktu kegagalan

$$Se(S_i) = \sqrt{\sum \frac{d_i}{n_i(n_i - d_i)}}$$

Dalam metode Kaplan Meier penghitungan kemaknaan hubungan 2 variabel dilakukan dengan menggunakan uji log rank, yaitu dengan membandingkan jumlah kejadian yang diharapkan.

3. Cox Proportional Hazard model merupakan metode matematika yang paling populer digunakan dalam menganalisa data survival. Alasan kenapa model Cox Proportional Hazard sering digunakan yaitu:
- Dapat mengestimasi hazard ratio tanpa perlu diketahui  $h_0(t)$  atau baseline hazard function
  - Dapat mengestimasi  $h_0(t)$ ,  $h(t,x)$  dan fungsi survivor meskipun  $h_0(t)$  tidak spesifik
  - Cox hampir sama dengan hasil model parametric, formula dari model Cox Proportional Hazard yaitu :

$$h(t, x) = h_0(t) \exp \left[ \sum_{i=1}^p \beta_i x_i \right]$$

$h_0(t)$  = baseline hazard function

$x$  = explanatory/variabel predictor

Pada model Cox Proportional Hazard ada asumsi yang harus dipenuhi atau dikenal sebagai Proportional hazard (PH) assumption yaitu hazard ratio yang membandingkan dua kategori dari predictor adalah konstan (proportional) pada setiap satuan waktu. Apabila asumsi ini tidak terpenuhi maka model yang dipakai adalah regresi cox dengan time dependent covariat atau extended cox model.

Ada 3 cara untuk menilai asumsi proportional hazard yaitu:

a. Teknik graphic, merupakan teknik yang dengan cepat dapat dilihat hasilnya dan mudah dilakukan, caranya:

a. Membandingkan perkiraan kurva survivor  $-\ln(-\ln)$  dari perbedaan variable – variable yang diteliti. Jika gambar kurvanya parallel maka asumsi proportional hazardnya terpenuhi.

b. Membandingkan kurva survivor observed dengan predicted. Jika kurva observed dan predictednya berdekatan maka asumsi proportional hazardnya terpenuhi.

b. Time dependent variable

Ada 3 strategi untuk menguji asumsi proportional hazard dalam test ini :

1. One at a time dengan formula :

$$h(t, X) = h_0(t) \exp [\beta X + \delta X \times g(t)]$$

2. Beberapa prediktor yang simultan

$$h(t, x) = h_0(t) \exp \left( \sum_{i=1}^p \beta_i \chi_i + \sum_{i=1}^p \delta_i \chi_i g_i(t) \right)$$

3. Mengetahui variabel prediktor setelah prediktor lain di adjust

c. Tes Goodness of Fit (GOF)

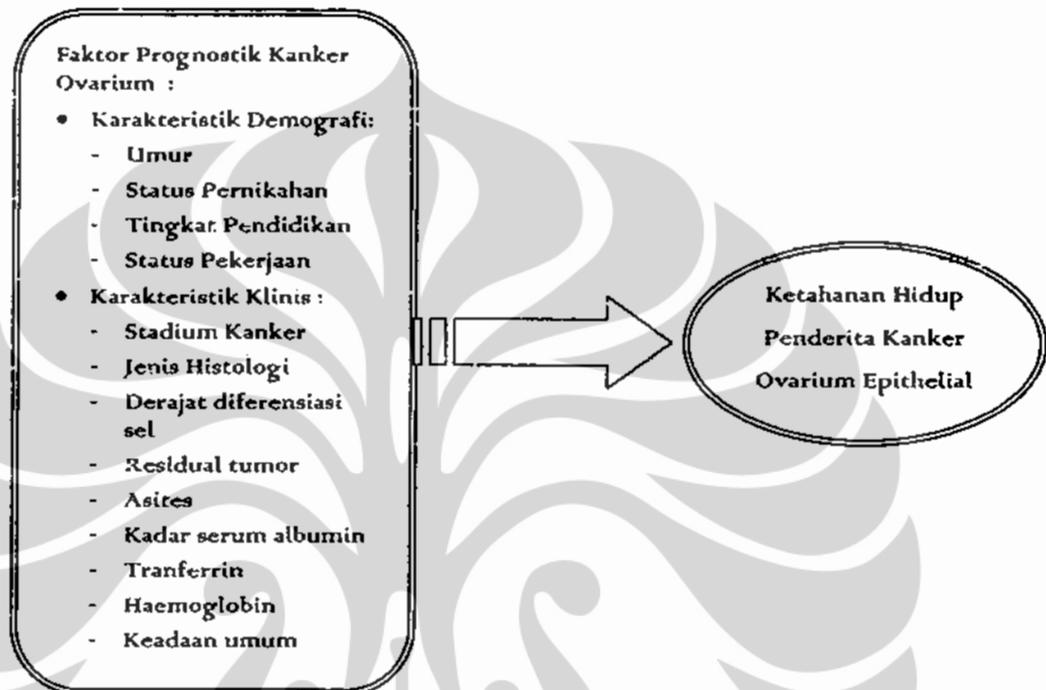
Tes ini digunakan pada penelitian dengan sampel besar dengan uji Z atau uji kai kuadrat yang dapat dihitung untuk masing-masing variabel pada model yang di adjust.

Formula dari model cox proportional hazard yaitu :

$$h(t, x) = h_0(t) \exp \left( \sum_{i=1}^p \beta_i \chi_i \right)$$

## 2.7. Kerangka Teori

Berdasarkan beberapa literatur, maka disusun kerangka teori sebagai berikut (Pecorelli et.al, 2006: Gupta et.al, 2009):



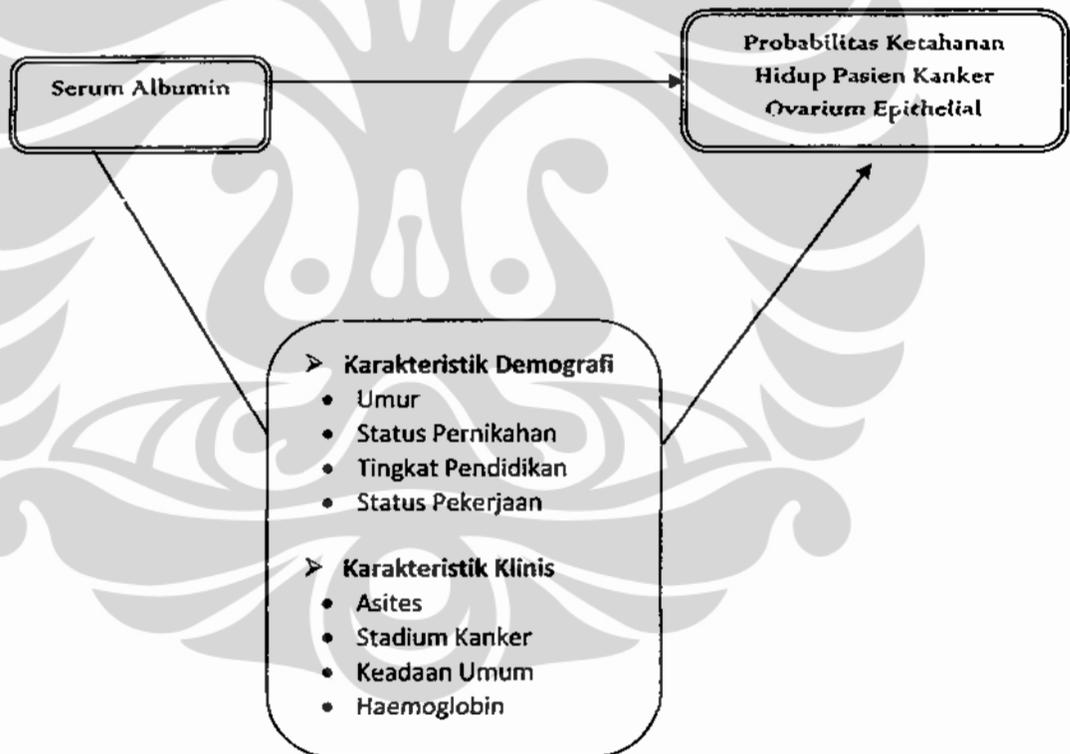
Sumber : Pecorelli, 2006

**Gambar 2.3. Kerangka Teori**

**BAB III**  
**KERANGKA KONSEP, DEFINISI OPERASIONAL**  
**DAN HIPOTESIS**

**3.1. Kerangka Konsep**

Berdasarkan kerangka teori, diambil beberapa variabel untuk melihat probabilitas ketahanan hidup pasien kanker ovarium epithelial. Beberapa variabel tersebut berupa variabel main independen yaitu: serum albumin, variabel kovariat yaitu: umur, status pernikahan, tingkat pendidikan, status pekerjaan, asites, stadium kanker, keadaan umum pasien dan haemoglobin, sedangkan variabel dependen adalah probabilitas ketahanan hidup pasien kanker ovarium epithelial di RS Dharmais Jakarta 1996 – 2004.



**Gambar 3.1. Kerangka Konsep**

### 3.2. Hipotesis Penelitian

Probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pada pasien kanker ovarium epithelial dengan serum albumin  $\geq 3.6$  g/dl lebih tinggi dibandingkan pasien kanker dengan serum albumin  $< 3.6$  g/dl.

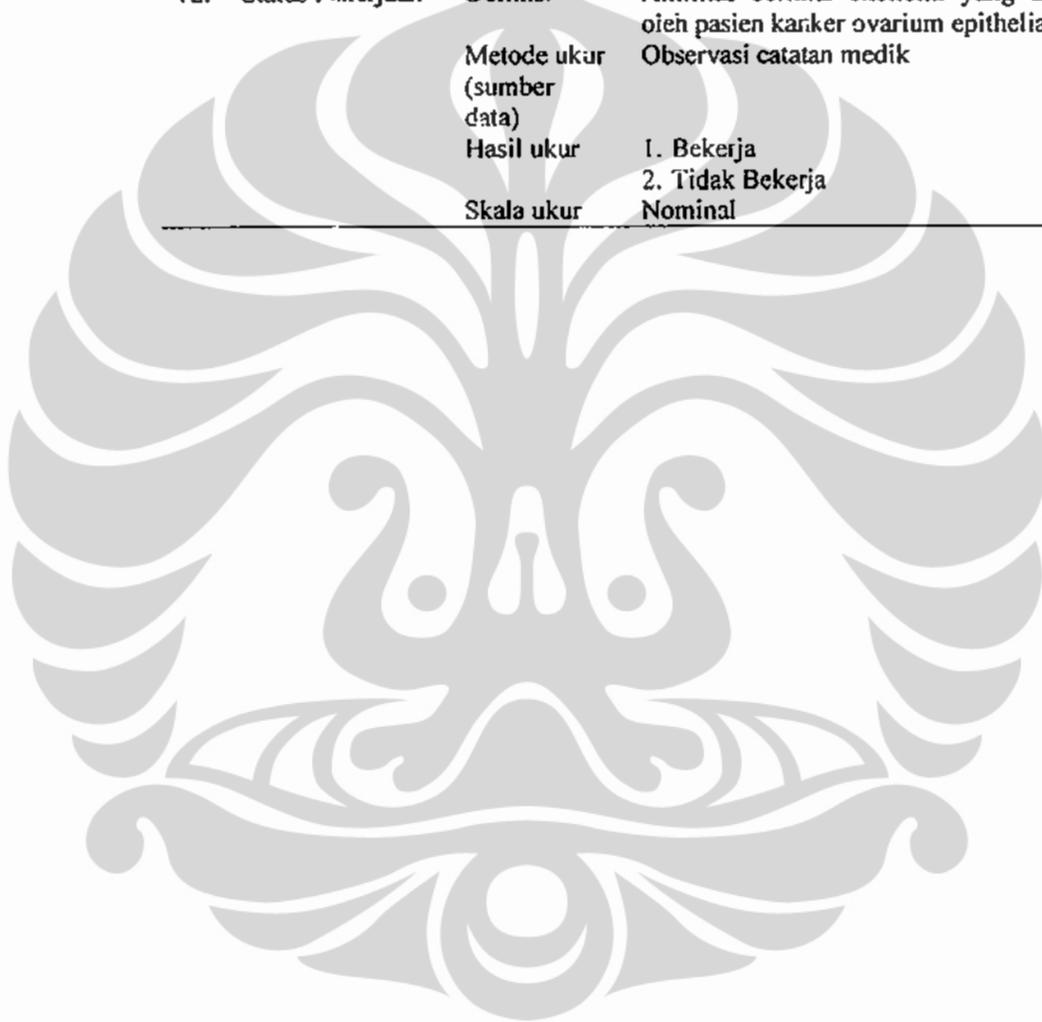
### 3.3. Definisi Operasional

**Tabel 3.1. Definisi Operasional**

No	Variabel	Keterangan	
I	Dependen	Definisi	Lama pasien kanker ovarium epithelial bertahan hidup sejak mendapat pengobatan hingga saat ini. Status kehidupan pasien kanker ovarium selama 5 tahun pengamatan adalah pasien dinyatakan meninggal bila ada surat keterangan meninggal pada catatan rekam medik yang dikeluarkan pihak RS Kanker Dharmas. Pasien dinyatakan sebagai sensor bila pasien masih hidup pada akhir pengamatan 5 tahun serta masih meneruskan pengobatan di RS Kanker Dharmas atau status kehidupan pasien baik pada data atau melalui penelusuran telepon tidak diketahui/tidak jelas.
1.	Ketahanan hidup 5 tahun pasien kanker ovarium epithelial	Metode ukur (sumber data)	Data rekam medik dan media komunikasi (telepon)
		hasil ukur	0. Hidup atau hilang dari pengamatan (Sensor) 1. Meninggal (event)
		Skala ukur	Nominal
II	Independen	Definisi	Kadar serum albumin saat pasien didiagnosis pertama kali.
2.	Serum Albumin saat di diagnosis	Metode ukur (sumber data)	Observasi catatan medik
		Hasil ukur	1. $\geq 3,6$ g/dl 2. $< 3,6$ g/dl
		Skala ukur	Nominal
III. Kovariat		Definisi	Derajat penyebaran kanker pada pasien kanker ovarium epithelial berdasarkan surgical staging.
3.	Stadium Kanker saat didiagnosis	Metode ukur (sumber data)	Observasi catatan medik
		Hasil ukur	1. Stadium III 2. Stadium IV
		Skala ukur	Nominal

No	Variabel	Keterangan	
4.	Asites saat didiagnosis	Definisi	Suatu keadaan bertumpuknya cairan dalam rongga perut.
		Metode ukur (sumber data)	Observasi catatan medik
		Hasil ukur	1. Tidak terdapat Asites 2. Terdapat Asites
		Skala ukur	Nominal
5.	Umur saat didiagnosis	Definisi	Usia pasien kanker ovarium epithelial pada awal pengobatan di RS Kanker Dharmais
		Metode Ukur (Sumber Data)	Observasi catatan medik
		Hasil Ukur	1. $\leq 49$ Tahun 2. $> 49$ Tahun
		Skala Ukur	Nominal
8.	Keadaan Umum	Definisi	Keadaan umum pasien kanker ovarium epithelial setelah operasi.
		Metode ukur (sumber data)	Observasi catatan medik
		Hasil Ukur	1. Baik 2. Sedang
		Skala Ukur	Nominal
9.	Haemoglobin saat didiagnosis	Definisi	Kadar haemoglobin pasien kanker ovarium epithelial saat didiagnosis pertama kali.
		Metode ukur (sumber data)	Observasi catatan medik
		Hasil ukur	1. $\geq 12$ g/dl 2. $< 12$ g/dl
		Skala ukur	Nominal
10.	Status Pernikahan	Definisi	Status pernikahan pasien kanker ovarium epithelial saat mendapat pengobatan.
		Metode ukur (sumber data)	Observasi catatan medik
		Hasil ukur	1. Menikah 2. Tidak Menikah
		Skala ukur	Nominal

No	Variabel	Keterangan	
11.	Tingkat Pendidikan	Definisi	Jenjang pendidikan formal terakhir yang diikuti pasien kanker ovarium epithelial.
		Metode ukur (sumber data)	Observasi catatan medik
		Hasil ukur	1. Pendidikan Tinggi 2. Pendidikan rendah
		Skala ukur	Nominal
12.	Status Pekerjaan	Definisi	Aktifitas bernilai ekonomi yang dilakukan oleh pasien kanker ovarium epithelial
		Metode ukur (sumber data)	Observasi catatan medik
		Hasil ukur	1. Bekerja 2. Tidak Bekerja
		Skala ukur	Nominal



## BAB IV

### METODOLOGI PENELITIAN

#### 4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan studi longitudinal yaitu kohort retrospektif dengan menggunakan data sekunder pasien kanker ovarium epithelial di Rumah Sakit Kanker Dharmais. Pengamatan dilakukan sejak subjek pertama kali didiagnosa menderita kanker ovarium epithelial di RS Kanker Dharmais, hingga terjadinya peristiwa tertentu. Penggunaan desain penelitian ini bertujuan untuk melihat waktu terjadinya suatu *event* (sembuh, meninggal atau hilang dari pengamatan) pada pasien kanker ovarium epithelial. Data yang dianalisis adalah data pasien kanker ovarium epithelial sejak tahun 1996-2004.

#### 4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta karena rumah sakit ini merupakan rujukan khusus untuk penanganan pasien kanker di Indonesia. Pengambilan dilakukan pada bulan Februari-Maret 2010.

#### 4.3 Populasi dan Sampel Penelitian

##### 4.3.1 Populasi

Populasi pada penelitian ini adalah semua pasien kanker ovarium epithelial yang mendapat pengobatan di R.S Kanker Dharmais Jakarta.

##### 4.3.2 Sampel

Sampel pada penelitian ini adalah semua pasien kanker ovarium epithelial di R.S Kanker Dharmais mulai tahun 1996 sampai tahun 2004.

Untuk kebutuhan analisis, diperlukan perhitungan jumlah sampel minimal yang harus dipenuhi dengan menggunakan rumus sampel (Lemeshow, 1998) :

$$n = \frac{[Z_{1-\alpha/2}\sqrt{2\bar{\lambda}^2} + Z_{1-\beta}\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2}]^2}{[\lambda_1 - \lambda_2]^2}$$

Keterangan :

- n : Jumlah Sampel  
 $\alpha$  : Derajat Kemaknaan sebesar 5%  
 $1 - \alpha$  : Interval kepercayaan sebesar 95%  
 $1 - \beta$  : Kekuatan uji sebesar 90%  
 $\lambda_1$  : Insiden kematian pasien kanker ovarium epithelial terhadap ketahanan hidup pada kelompok 1 (serum albumin  $\geq 3.6$  g/dl)  
 $\lambda_2$  : Insiden kematian pasien kanker ovarium epithelial terhadap ketahanan hidup pada kelompok 2 (serum albumin  $< 3.6$  g/dl)

Dari penelitian sebelumnya yang telah dilakukan oleh Gupta et.al pada tahun 2009 didapatkan :

1. Probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pada pasien kanker dengan serum albumin  $\geq 3.6$  g/dl adalah sebesar 23%.
2. Probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pada pasien kanker dengan serum albumin  $\leq 3.6$  g/dl adalah sebesar 10%.

Berdasarkan data diatas maka dihitung nilai  $\lambda_1$  dan  $\lambda_2$  :

$S(t) = e^{-\lambda_1 \cdot t}$	$S(t) = e^{-\lambda_2 \cdot t}$	$\bar{\lambda} = \frac{\lambda_1 + \lambda_2}{2}$ $\bar{\lambda} = 0,18$
$0,77 = e^{-\lambda_1 \cdot 5}$	$0,9 = e^{-\lambda_2 \cdot 5}$	
$\ln(0,77) = \ln(e^{-\lambda_1 \cdot 5})$	$\ln(0,9) = \ln(e^{-\lambda_2 \cdot 5})$	
$\ln(0,77) = -\lambda_1 \cdot 5$	$\ln(0,9) = -\lambda_2 \cdot 5$	
$\lambda_1 = 0,26$	$\lambda_2 = 0,10$	

Maka akan diperoleh jumlah sampel :

$$n = \frac{[1,64\sqrt{2*(0,18)^2} + 1,28\sqrt{0,26^2 + 0,1^2}]^2}{[0,267 - 0,10]^2}$$

$$n = 24$$

Dari hasil perhitungan jumlah sampel minimal, didapatkan sebanyak 24 orang dari tiap kelompok serum albumin, yaitu 24 orang serum albumin  $\geq 3.6$  g/dl dan 24 orang serum albumin  $< 3.6$  g/dl. Sehingga jumlah total sampel minimal sebanyak 48 orang.

#### 4.3.3. Kriteria Inklusi

Dari populasi penelitian diambil sampel yang sebelumnya harus memenuhi kriteria inklusi dalam penelitian, yaitu :

1. Pasien adalah kasus baru kanker ovarium yang didiagnosa selama Januari 1996 sampai Desember 2004.
2. Pasien kanker ovarium mendapatkan pengobatan hanya di Rumah Sakit Kanker Dharmais sesuai dengan prosedur penatalaksanaan pengobatan yang ditetapkan.

#### 4.3.4. Kriteria Eksklusi

Sampel yang tidak memenuhi syarat dalam penelitian akan dikeluarkan, dengan kriteria eksklusi yaitu:

1. pasien kanker ovarium epitelial yang mengalami gangguan fungsi ginjal, hati dan malnutrisi yang terjadi karena sebab lain.
2. Pencatatan rekam medik tidak lengkap (tidak ada data mengenai albumin)

#### 4.4. Pengumpulan Data

Data diperoleh dari data sekunder catatan rekam medik pasien kanker ovarium epitelial di RS Kanker Dharmais baik dari rawat jalan maupun rawat inap mulai tahun 1996 – 2004.

#### 4.5. Manajemen Data

Dalam Pengolahan data ada beberapa hal yang harus dilakukan terlebih dahulu, langkah-langkah tersebut adalah sebagai berikut:

##### 1. *Editing*

Adalah proses penyuntingan data dan memastikan data yang dikumpulkan telah lengkap artinya form isian telah terisi dengan lengkap dan jelas, sesuai, konsisten dan relevan. Bila terdapat kejanggalan atau hal yang meragukan, kalau dipandang perlu maka dilakukan pengecekan ulang untuk melengkapi dan memperbaiki pengisian.

##### 2. *Coding*

Adalah proses pemberian kode pada form isian untuk mempermudah dalam proses entry dan mempermudah proses pengolahan dan analisis data.

##### 3. *Entry*

Adalah proses memasukkan data penelitian yang telah melalui tahap *editing* dan *coding* dalam program computer menggunakan *software computer*.

##### 4. *Cleaning*

Adalah tahapan pembersihan data yang sudah di entry dengan mengecek kembali hasil *entry* untuk mengetahui apakah terdapat missing data serta untuk mengetahui konsistensi data.

#### 4.6. Analisis Data

Data dianalisis dengan menggunakan *software computer* SPSS versi 16. Untuk memperoleh gambaran karakteristik subjek penelitian dibuat tabel distribusi frekuensi untuk masing-masing variabel penelitian ini. Perbedaan dan besarnya perbedaan probabilitas ketahanan hidup 5 tahun antar kategori dalam tiap variabel independen dianalisis dengan *Kaplan Meier*, juga dilakukan penghitungan nilai hazard ratio dari masing-masing kategori dalam tiap variabel independen.

Sebelum variabel kandidat model masuk dalam analisis multivariat, terlebih dahulu dilakukan uji *proportional hazard*. Uji tersebut dilakukan untuk mengetahui apakah variabel kandidat model dapat dianalisis dengan uji regresi

cox proportional hazard atau variabel kandidat mempunyai risiko kematian yang konstan terhadap waktu, sehingga dalam analisis harus menggunakan extended regresi cox (time dependent covariat).

Uji interaksi dilakukan untuk mengetahui apakah variabel independen utama memiliki efek modifikasi (interaksi) dengan variabel independen lain. Uji interaksi dilakukan dengan melihat nilai uji statistik yaitu jika nilai  $p < 0.05$ , maka disimpulkan ada interaksi antara kedua variabel. Pada analisis akan dihasilkan model regresi cox sebagai berikut :

$$H_t = h_0(5 \text{ tahun}) = H(t) = h_0(t) * e^{(\beta_1 \times 1) + (\beta_2 \times 2) + (\dots) + (\beta_i \times i)}$$

Hasil penelitian akan didapatkan nilai *Hazard Ratio* (risiko kematian) satu kelompok dibanding dengan kelompok lain. Interpretasi HR sama dengan interpretasi terhadap OR. Interpretasi HR (Kleinbaum, 2005) :

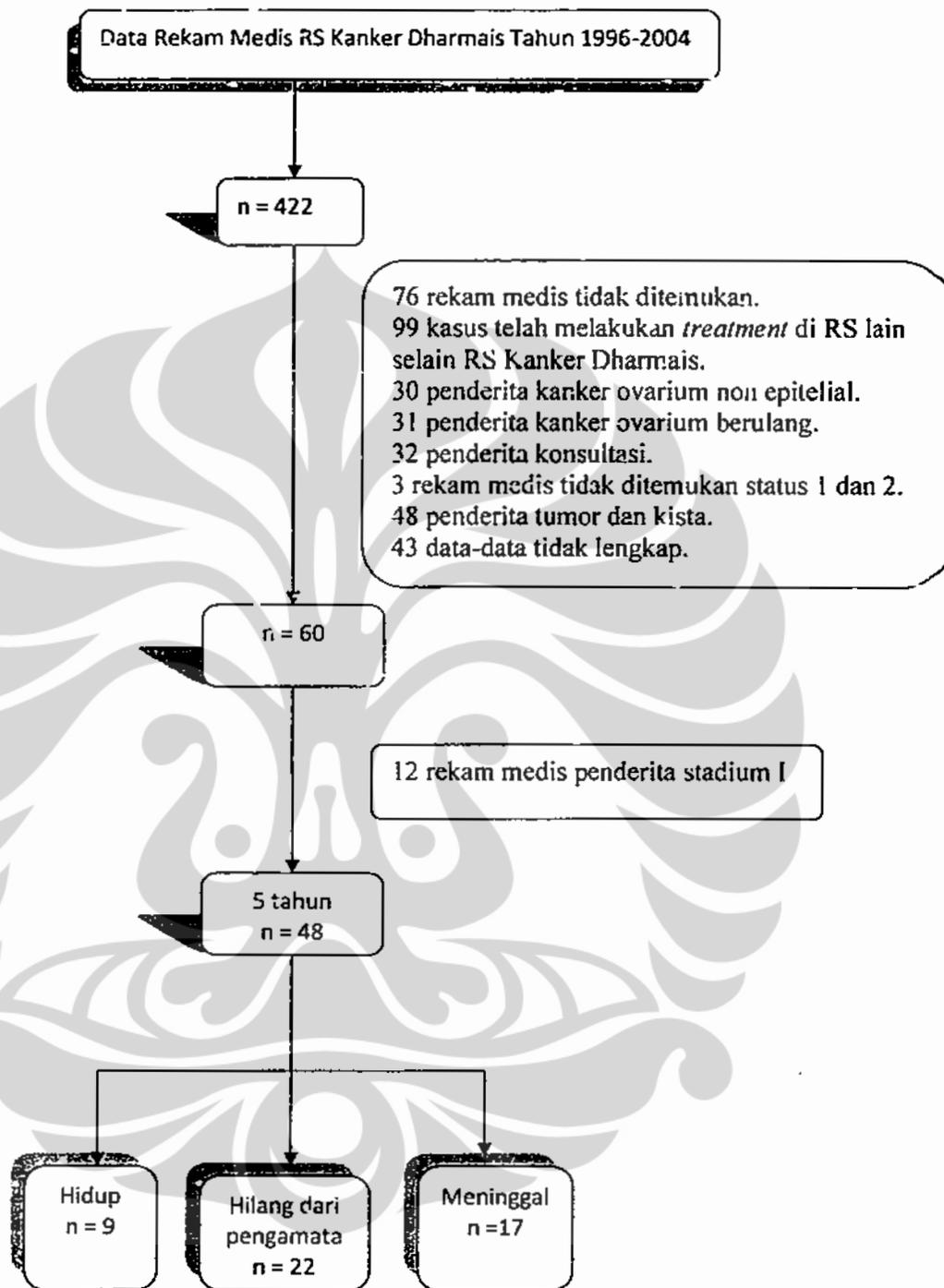
1. HR = 1 → Tidak ada perbedaan waktu untuk terkena hazard antara kelompok tereksposed dengan kelompok tidak tereksposed.
2. HR = 10 → Waktu terkena hazard pada kelompok yang tereksposed lebih cepat 10 kali dibandingkan waktu hazard kelompok tidak tereksposed.
3. HR = 1/10 → Waktu terkena hazard pada kelompok yang tereksposed lebih cepat 1/10 kali dibandingkan waktu hazard kelompok tidak tereksposed.

## BAB V HASIL PENELITIAN

### 5.1. Gambaran Data Penelitian

Rumah Sakit Kanker Dharmais adalah rumah sakit rujukan khusus penyakit kanker di Indonesia yang melayani penderita kanker dari seluruh wilayah di Indonesia. Jumlah kunjungan dengan permasalahan kanker ovarium pada periode tahun 1996-2004 sebanyak 422 kasus. Berdasarkan jumlah penderita selama periode waktu tersebut sebanyak 76 rekam medis tidak ditemukan. 99 kasus dengan permasalahan kanker ovarium telah melakukan treatment di RS lain selain RS Kanker Dharmais, 30 kasus penderita kanker ovarium non epithelial, 31 kasus penderita kanker ovarium berulang, 32 kasus melakukan konsultasi, 3 buah rekam medis tidak ditemukan status 1 dan 2, 48 kasus penderita tumor dan kista serta 43 kasus rekam medis tidak memiliki data yang lengkap sesuai dengan yang diperlukan dalam penelitian. Berdasarkan hal tersebut didapatkan rekam medis sebanyak 60 orang dengan catatan rekam medis yang sesuai dengan kriteria inklusi, dari jumlah tersebut sebanyak 12 orang penderita kanker ovarium stadium I, sehingga berdasarkan data tersebut sebanyak 48 orang dapat diikuti selama 5 tahun.

Sebanyak 48 orang dapat diikuti selama 5 tahun, dari jumlah tersebut diketahui 5 orang telah meninggal di RS Kanker Dharmais sesuai dengan surat keterangan meninggal yang ada dalam rekam medis. Penderita yang masih hidup dan melanjutkan pengobatan di RS Kanker Dharmais hingga akhir pengamatan 5 tahun adalah 9 orang dan sebanyak 34 orang tidak terdapat status kehidupannya, sehingga dilakukan penelusuran melalui media komunikasi (telepon) untuk mendapatkan keterangan status kehidupannya. Hasil melalui penelusuran telepon tersebut, diketahui 12 orang sudah meninggal, sisanya 22 orang dinyatakan hilang dari pengamatan dengan alasan tidak memiliki telepon yang bisa dihubungi, nomor yang tertera pada rekam medis tidak dapat dihubungi dan nomor yang ditinggalkan salah. Meskipun dinyatakan hilang dari pengamatan tetapi kelompok tersebut tetap memiliki kontribusi waktu hingga sebelum penderita hilang dari pengamatan, kemudian masih dapat dihitung probabilitas ketahanan hidupnya.



**Gambar 5.1. Skema Pengambilan Data**

## 5.2. Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian yang menggunakan data sekunder diperlukan penelaahan yang lebih teliti, karena penggunaan data sekunder mempunyai keterbatasan diantaranya keterbatasan pada rancangan penelitian dan keterbatasan pada data itu sendiri.

### 5.2.1. Keterbatasan Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian ini adalah studi kohort, dengan membatasi masa pengamatan selama 5 tahun (60 bulan). Selain karena faktor keganasan penyakit, penetapan 5 tahun pengamatan juga berdasarkan indikator yang lazim digunakan untuk mengevaluasi ketahanan hidup penderita kanker. Pada penelitian ini terdapat keterbatasan dalam mengklasifikasikan waktu ketahanan hidup (60 bulan), sehingga waktu ketahanan hidup penderita yang melakukan pengobatan kurang dari 1 bulan tidak dapat diketahui. Untuk dapat mengetahui hal tersebut waktu ketahanan hidup sebaiknya dibuat lebih spesifik dengan menggunakan satuan. Dilihat dari nilai *Confidence Interval*, secara umum memiliki rentang yang lebar, hal ini dapat disebabkan karena jumlah sampel yang sangat kecil.

Dilihat dari nilai OR, pada penelitian ini memiliki nilai yang lebih rendah dibandingkan dengan penelitian sebelumnya. Hal ini disebabkan karena besarnya sampel yang hilang dari pengamatan (45%) dengan alasan tidak diketahui status akhir kehidupannya dan tidak dapat dicari melalui telepon dikarenakan tidak memiliki telepon, no telepon yang diberikan salah, pindah rumah atau kembali ke daerah asal penderita.

### 5.2.2. Keterbatasan Data Sekunder

Data penelitian ini merupakan data rekam medis penderita kanker ovarium epithelial di RS Kanker Dharmas tahun 1996-2004. Hasil pengumpulan data memperlihatkan bahwa pada sejumlah variabel terdapat data yang missing (tidak diisi) sehingga kelengkapan data dinilai kurang, seperti pada variabel tingkat pendidikan dan keadaan asites (ditemukan penderita yang tidak dinyatakan ada atau tidak ada asites).

Penentuan *cut off point* kadar albumin berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Gupta (2009) pada penderita kanker yang didiagnosis di *Cancer Treatment Centers America*.

### 5.3. Karakteristik Penderita Kanker Ovarium Epithelial di RS Kanker Dharmais Jakarta Tahun 1996 – 2004

**Tabel 5.1. Distribusi Frekuensi Karakteristik Demografi dan Klinis Penderita Kanker Ovarium Epithelial di RS Kanker Dharmais Jakarta Tahun 1996-2004**

Variabel	Kategori	Total	
		n	%
<b>I. Karakteristik Demografi</b>			
1. Umur	≤ 49 tahun	27	56.2
	> 49 Tahun	21	43.8
2. Status Perkawinan	Menikah	35	72.9
	Tidak Menikah	13	27.1
3. Tingkat Pendidikan	Tinggi	11	22.9
	Rendah	37	77.1
4. Status Pekerjaan	Bekerja	15	31.2
	Tidak Bekerja	33	68.8
<b>II. Karakteristik Klinis</b>			
1. Albumin	≥ 3.6 mg/dl	21	43.8
	< 3.6mg/dl	27	56.2
2. Asites	Tidak Asites	15	31.2
	Asites	33	68.8
3. Stadium Kanker	Stadium III	36	75.0
	Stadium IV	12	25.0
4. Keadaan Umum	Baik	12	25.0
	Sedang	36	75.3
5. Hb saat didiagnosis	≥ 12 g/dl	17	35.4
	< 12 g/dl	31	64.6

Pada analisis digambarkan karakteristik data setiap variabel, baik variabel dependen maupun variabel independen seperti pada tabel 5.1. variabel penelitian terdiri dari serum albumin saat didiagnosis sebagai variabel independen utama dan variabel kovariat yang terdiri dari karakteristik demografi (umur saat didiagnosis, status perkawinan, tingkat pendidikan, status pekerjaan) dan karakteristik klinis (asites, stadium kanker, keadaan umum penderita, haemoglobin saat didiagnosis).

### 5.3.1. Umur Saat Didiagnosis

Distribusi umur penderita dengan kanker ovarium epithelial pada saat didiagnosis rata-rata berumur 48.25 tahun, median 49 dan standar deviasi 11.5. Umur termuda 24 tahun dan umur tertua adalah 69 tahun. Umur penderita dengan kanker ovarium epithelial dikelompokkan menjadi 2 yaitu umur  $\leq 49$  tahun dan  $> 49$  tahun. Distribusi frekuensi umur tertinggi adalah pada penderita dengan umur  $\leq 49$  yaitu sebanyak 56.2%.

### 5.3.2. Status Pernikahan

Status pernikahan penderita dengan kanker ovarium di RS Kanker Dharmais didapatkan bahwa penderita dengan status menikah memiliki proporsi yang paling tinggi yaitu sebesar 72.9%, sedangkan untuk status tidak menikah sebesar 27.1%.

### 5.3.3. Tingkat Pendidikan

Distribusi frekuensi tingkat pendidikan menunjukkan bahwa sebesar 77.1 % penderita dengan kanker ovarium epithelial di RS Kanker Dharmais memiliki tingkat pendidikan rendah (SD-SMA) dan 22.9% berpendidikan tinggi (Akademik/Universitas).

### 5.3.4. Status Pekerjaan

Berdasarkan data status pekerjaan penderita dengan kanker ovarium epithelial di RS Dharmais diketahui bahwa 68.8% penderita tidak bekerja dan sebanyak 31.2 % penderita berstatus sebagai pekerja.

### 5.3.5. Asites

Distribusi frekuensi variabel asites terlihat bahwa dari 48 penderita terlihat penderita dengan kondisi asites memiliki proporsi yang paling tinggi yaitu sebesar 68.8% (33 orang) dan penderita dengan kanker ovarium yang tidak disertai asites sebanyak 31.2%.

### 5.3.6. Albumin

Distribusi frekuensi variabel albumin diketahui bahwa proporsi penderita dengan albumin  $\geq 3.6$  mg/dl adalah sebesar 43.8 %.

### 5.3.7. Stadium Kanker

Variabel stadium kanker menunjukkan hasil bahwa dari 48 orang penderita yang datang ke RS Kanker Dharmais pada tahun 1996-2004 sebesar 75.0% terdiagnosa dengan stadium III dan sebanyak 25% pada stadium IV.

### 5.3.8. Keadaan Umum Penderita

Variabel keadaan umum dari data penderita dengan kanker ovarium epithelial untuk ketahanan hidup 5 tahun terlihat bahwa proporsi terbesar adalah penderita dengan keadaan umum sedang sebanyak 75.3%, dan 25% penderita dengan keadaan umum baik.

### 5.3.9. Haemoglobin Saat Didiagnosis

Hasil analisis univariat variabel haemoglobin saat didiagnosa untuk ketahanan hidup 5 tahun terlihat bahwa proporsi penderita kanker ovarium epithelial dengan kadar haemoglobin  $< 12$  g/dl lebih tinggi yaitu sebesar 64.6 % dibandingkan dengan penderita yang memiliki kadar haemoglobin  $\geq 12$  g/dl (35.4%).

### 5.4. Status Penderita

Dalam metoda analisis ketahanan hidup, status ketahanan hidup penderita dinilai dalam dua hal yaitu hidup atau hilang dari pengamatan (sensor) dan meninggal. Penderita dikatakan hidup atau hilang dari pengamatan (sensor) bila penderita sampai akhir pengamatan 5 tahun masih hidup, penderita telah pindah dari alamat yang tercatat pada rekam medik, nomor telepon tidak aktif atau tidak dapat dihubungi dan penderita tidak memiliki nomor telepon yang bisa dihubungi.

Penderita dimasukkan kedalam kelompok meninggal jika dalam catatan rekam medik penderita ditemukan surat keterangan kematian dari RS Kanker Dharmais yang menyatakan penderita meninggal atau pada saat penelusuran melalui media komunikasi (telepon) diketahui bahwa penderita telah meninggal.

**Tabel 5.2. Distribusi Frekuensi Status Penderita Kanker Ovarium Epithelial di RS Kanker Dharmais Jakarta Tahun 1996-2004**

Variabel	Kategori	Total	
		n	%
Status Penderita	Hidup/Sensor	31	64.6
	Meninggal	17	35.4
	Total	48	100

Dari tabel 5.2 diketahui bahwa penderita dengan status hidup/sensor memiliki proporsi yang lebih tinggi (64.6 %) dibandingkan penderita dengan status meninggal (35.4%).

### 5.5. Waktu Ketahanan Hidup Penderita Kanker Ovarium Epithelial

Waktu ketahanan hidup 48 penderita dengan kanker ovarium epithelial di RS Kanker Dharmais didapatkan rata-rata ketahanan hidup 5 tahun adalah 13,77 bulan, median 6.00 bulan dan standart deviasi 17.35 (Tabel 5.3).

**Tabel 5.3. Ukuran Statistik Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita dengan Kanker Ovarium Epithelial di RS Kanker Dharmais Jakarta Tahun 1996-2004**

Ukuran Statistik	Waktu Dalam Bulan
Mean	13.77
Median	6.00
Standart Deviasi	17.35

### 5.6. Hasil Analisis dengan Metode Kaplan Meier

Pada penelitian ini digunakan analisis Kaplan Meier untuk mengetahui estimasi probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pada penderita dengan kanker ovarium epithelial di RS Kanker Dharmais. Analisis dengan metode Kaplan Meier menghitung probabilitas ketahanan hidup tepat pada saat *event* terjadi sehingga perhitunga probabilitas ketahanan hidup dapat diukur dengan lebih pasti.

**Tabel 5.4. Waktu Ketahanan Hidup Penderita Kanker Ovarium Epithelial di RS Kanker Dharmais**

Variabel	Ketahanan Hidup 5 Tahun (%)	<i>p value</i> (Log Rank Test)
<b>Ketahanan Hidup Keseluruhan</b>	<b>26.2</b>	
<b>1. Albumin</b>		
- $\geq 3.6$ g/dl	36.1	
- $< 3.6$ g/dl	15.7	0.025
<b>2. Stadium Kanker</b>		
- Stadium III	37.9	
- Stadium IV	0	0.026
<b>3. Asites</b>		
- Asites	28.7	
- Tidak Asites	16.7	0.428
<b>4. Umur</b>		
- $\leq 49$ Tahun	52.7	
- $> 49$ Tahun	0	0.134
<b>5. Keadaan Umum</b>		
- Baik	18.2	
- Sedang	29.1	0.368
<b>6. Haemoglobin</b>		
- $\geq 12$ g/dl	21.7	
- $< 12$ g/dl	27.8	0.247
<b>7. Status Pernikahan</b>		
- Menikah	25.5	
- Tidak Menikah	27.4	0.822
<b>8. Pendidikan</b>		
- Pendidikan Tinggi	21.8	
- Pendidikan Rendah	31.5	0.893
<b>9. Status Pekerjaan</b>		
- Bekerja	31.2	
- Tidak Bekerja	19.4	0.566

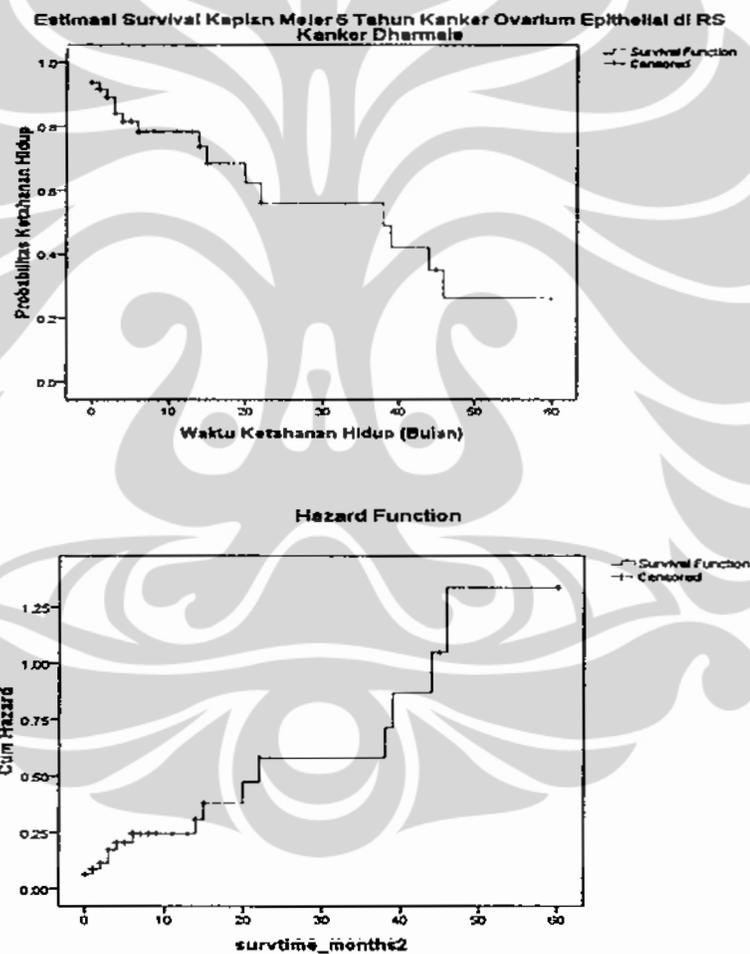
#### 5.6.1. Waktu Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Ovarium Epithelial di RS Kanker Dharmais

Dari 48 jumlah penderita kanker ovarium epithelial di RS Kanker Dharmais dalam penelitian ini diketahui bahwa sebanyak 31 orang (64.6%) masuk dalam kelompok sensor, dari kelompok sensor tersebut yang diketahui masih hidup sebanyak 9 orang (18.8%). Penderita yang meninggal dan sensor pada interval setiap bulan pengamatan dapat dilihat pada tabel dibawah ini :

**Tabel 5.5. Distribusi Penderita Meninggal dan Sensor pada Interval setiap bulan Pengamata di RS Kanker Dharmais**

Waktu Pengamatan (Bulan)	Jumlah	Event	Survival (%)
0	48	9	76
10	39	2	67
20	37	2	54
30	35	2	41
40	33	2	26
50	31	0	26

Gambar 5.2 menunjukkan probabilitas ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker.

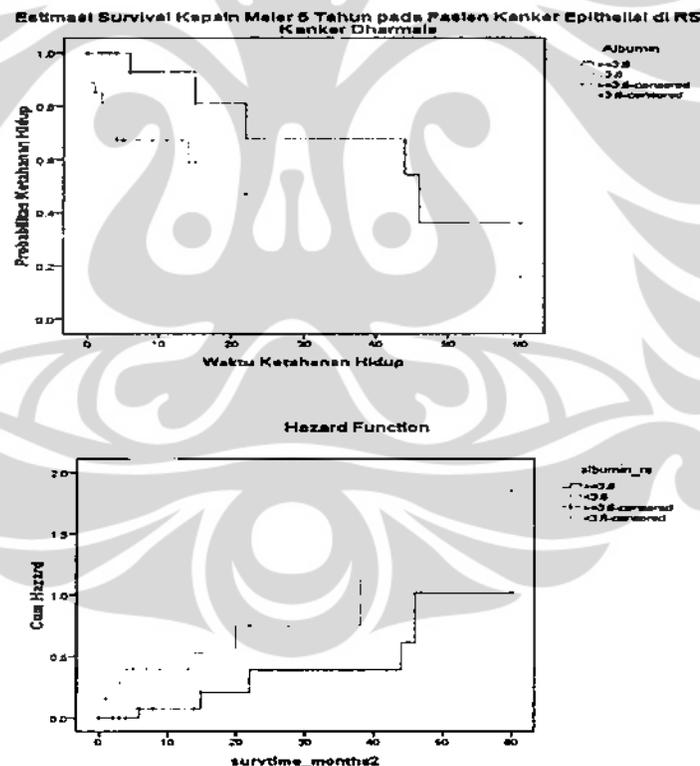


**Gambar 5.2. Probabilitas Ketahanan Hidup 5 Tahun dengan Kanker Ovarium Epithelial di RS Kanker Dharmais Jakarta Tahun 1996-2004**

Ketahanan hidup penderita dengan kanker ovarium epithelial secara keseluruhan pada bulan ke 0 sampai dengan 1 sebesar 93.8 %, angka ketahanan hidup ini menurun menjadi 26.2% pada bulan ke-46 hingga bulan ke-60 dengan median 38 bulan.

### 5.6.2. Albumin Saat Didagnosis dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun

Hasil analisis ketahanan hidup berdasarkan kadar albumin menunjukkan probabilitas ketahanan hidup penderita dengan nilai albumin  $\geq 3.6$  mg/dl pada bulan ke-6 sebesar 92.9%, probabilitas ketahanan hidup ini mengalami penurunan ketika memasuki bulan ke-46 hingga bulan ke-60 (5 tahun), yaitu menjadi 36.1% dengan median 46 bulan. Penderita dengan kadar albumin  $< 3.6$  mg/dl probabilitas ketahanan hidupnya pada 0 bulan adalah sebesar 88.9%, dan sebesar 15.7 % untuk probabilitas pada bulan ke-39 hingga bulan ke-60 dengan median 20 bulan ( $p = 0.025$ ).



**Gambar 5.3. Probabilitas Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Ovarium Epithelial di RS Kanker Dharmais Jakarta Tahun 1996-2004 berdasarkan Albumin saat Didagnosis**

### 5.6.3. Umur dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun

Probabilitas ketahanan hidup penderita dengan kanker ovarium epithelial di RS Kanker Dharmas pada kelompok usia  $\leq 49$  tahun pada bulan ke-0 adalah sebesar 92.6% sedangkan probabilitas ketahanan hidup pada bulan ke-44 hingga bulan ke-60 (5 tahun) sebesar 52.7%. Hasil yang berbeda diperoleh pada kelompok penderita dengan umur  $> 49$  tahun, pada kelompok ini ketahanan hidup penderita pada bulan ke-0 sebesar 95.2% namun probabilitas ketahanan hidup pada bulan ke-46 sampai dengan bulan ke-60 tidak terlihat pada kelompok ini (0%) artinya bahwa pada penderita dengan kelompok umur  $> 49$  tahun tidak ada yang bertahan hidup sampai 5 tahun dengan median 20 bulan. Hasil analisis dengan log rank didapatkan nilai *p value* sebesar 0.134. Median secara keseluruhan adalah sebesar 38 bulan.

### 5.6.4. Status Pekerjaan dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun

Probabilitas ketahanan hidup baik pada penderita yang berstatus bekerja ataupun tidak bekerja memperlihatkan tidak adanya perbedaan pada waktu 0 bulan (93%), perbedaan probabilitas ketahanan hidup terlihat pada bulan ke-44 hingga bulan ke-60 (5 tahun) pada kelompok bekerja yaitu sebesar 31.2 % dengan median 38 bulan, sedangkan penderita dengan kanker ovarium epithelial berdasarkan status tidak bekerja pada bulan ke-46 sampai dengan bulan ke-60 memiliki probabilitas sebesar 19.4% dengan median 39 bulan (nilai  $p = 0.566$ ).

### 5.6.5. Status Pernikahan dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun

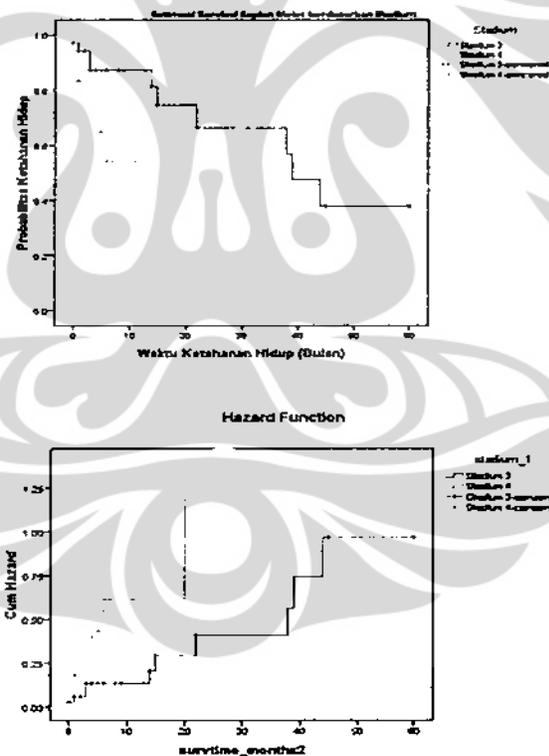
Probabilitas ketahanan hidup 5 tahun berdasarkan status pernikahan dengan menggunakan metode Kaplan Meier didapatkan bahwa probabilitas antara penderita yang berstatus menikah dengan yang tidak menikah menunjukkan hasil yang tidak jauh berbeda yaitu pada kelompok menikah probabilitas ketahanan hidup pada bulan ke-0 adalah sebesar 94.3% sedangkan pada kelompok tidak menikah pada bulan yang sama menunjukkan probabilitas sebesar 92.3%. selanjutnya pada kelompok menikah probabilitas ketahanan hidup sebesar 24.5% ditunjukkan pada bulan ke 46-60 (median 38 bulan), dan sebesar 27.4% pada

kelompok tidak menikah ketika memasuki bulan ke 44-60 (median 44 bulan), dengan nilai  $\lambda = 0.795$ .

#### 5.6.6. Tingkat Pendidikan dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun

Hasil analisis penderita dengan tingkat pendidikan tinggi pada bulan ke-0 memiliki probabilitas ketahanan hidup sebesar 90%, probabilitas ketahanan hidup ini menurun menjadi 21.8% pada saat memasuki bulan ke 46 hingga akhir pengamatan 5 tahun dengan median 38 bulan. Pada tingkat pendidikan rendah didapatkan hasil probabilitas ketahanan hidup pada bulan ke-0 sebesar 94.6%, sedangkan pada bulan ke-44 hingga akhir pengamatan atau bulan ke-60 (5 tahun) probabilitas kehidupan penderita dengan kanker ovarium epithelial adalah sebesar 31.5% (median 39 bulan), dengan nilai  $p$  sebesar 0.893.

#### 5.6.7. Stadium dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun



**Gambar 5.4. Probabilitas Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Ovarium Epithelial di RS Kanker Dharmais Jakarta Tahun 1996-2004 berdasarkan Stadium Kanker**

Hasil analisis ketahanan hidup 5 tahun penderita dengan kanker ovarium epitelial berdasarkan stadium menunjukkan bahwa penderita dengan stadium III pada bulan ke-0 memiliki probabilitas ketahanan hidup yaitu sebesar 97.2% sedangkan probabilitas ketahanan hidup pada bulan ke-44 hingga bulan ke-60(5 tahun) menurun menjadi 37.9% (median 39 bulan).

Hasil yang didapat pada penderita dengan stadium IV menunjukkan, pada kelompok ini ketahanan hidup penderita pada bulan ke-0 adalah sebesar 83.3% namun probabilitas ketahanan hidup pada bulan ke-46 sampai dengan bulan ke-60 tidak terlihat pada kelompok ini (0%) artinya bahwa pada penderita dengan stadium IV pada penelitian ini tidak ada yang bertahan hidup hingga akhir pengamatan 5 tahun (median 20 bulan) ( $p = 0.026$ ).

#### **5.6.8. Asites dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun**

Probabilitas ketahanan hidup penderita pada kondisi asites menunjukkan hasil bahwa penderita dengan kanker ovarium baik yang tidak disertai dengan asites maupun yang disertai dengan asites pada bulan ke-0 memiliki ketahanan hidup mencapai 93.3%. Pada saat memasuki bulan ke-46 hingga 60 penderita yang tidak disertai asites memiliki probabilitas ketahanan hidup sebesar 28.7%, sedangkan penderita yang disertai dengan asites pada bulan ke-44 hingga bulan terakhir pengamatan (bulan ke-60) memiliki probabilitas ketahanan hidup sebesar 28.7% dengan median 16.7 bulan ( $p = 0.428$ ).

#### **5.6.9. Keadaan Umum dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun**

Probabilitas ketahanan hidup penderita dengan kanker ovarium epitelial berdasarkan keadaan umum menunjukkan penderita yang memiliki keadaan umum baik probabilitas ketahanan hidup pada bulan ke-0 adalah sebesar 83.3%, dan pada bulan ke-44 hingga bulan ke-60 probabilitas ketahanan hidup penderita menjadi hanya sebesar 18.2% (median 38 bulan). Penderita dengan keadaan umum sedang memiliki probabilitas ketahanan hidup sebesar 97.2% pada bulan ke-0 dan sebesar 29.1% pada bulan ke-46 sampai dengan bulan ke-60 (nilai  $p = 0.368$ ) dan median 39 bulan.

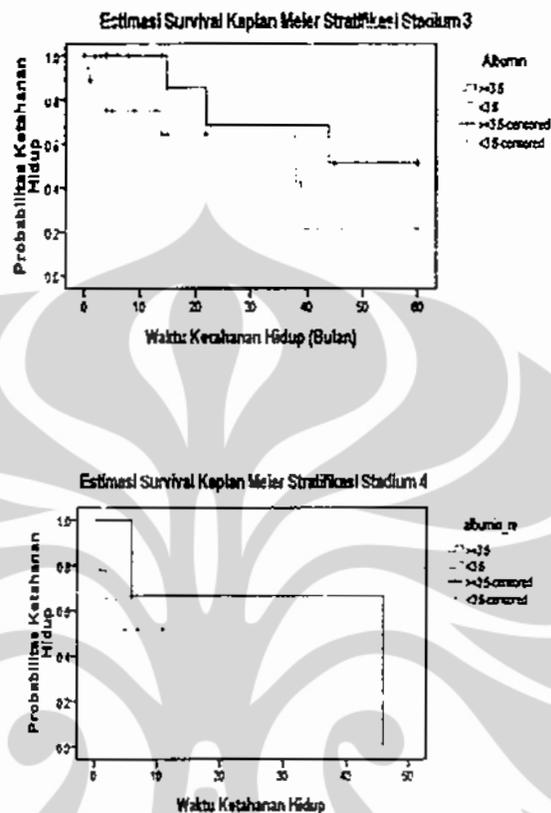
#### 5.6.10. Haemoglobin dengan Ketahanan Hidup 5 Tahun

Probabilitas ketahanan hidup penderita dengan kadar haemoglobin  $\geq 12$  g/dl pada bulan ke-0 adalah sebesar 93.8%. kemudian mulai bulan ke-20 sampai dengan bulan ke-60 probabilitas ketahanan hidup turun menjadi 21.7% dengan median 15 bulan. Begitupula dengan penderita yang memiliki kadar haemoglobin  $< 12$  g/dl pada bulan ke-0 sampai dengan 1 memiliki probabilitas ketahanan hidup yang cukup tinggi yaitu 90.3%, probabilitas ketahanan hidup menjadi 27.8% pada saat memasuki bulan ke-46 sampai dengan bulan ke-60 ( $p = 0.247$ ) dengan median 44 bulan.

#### 5.7. Analisis Stratifikasi

Analisis stratifikasi dalam penelitian ini dilakukan untuk melihat ada tidaknya kecenderungan *potential confounder* terhadap ketahanan hidup. Dalam analisis stratifikasi ini akan dilihat pengaruh albumin setelah distratifikasi dengan stadium.

Hasil analisis dengan stratifikasi didapatkan penderita dengan kadar albumin  $\geq 3.6$  mg/dl pada stadium III probabilitas ketahanan hidup pada bulan ke 15 adalah sebesar 85.7%, sedangkan pada stadium IV probabilitas ketahanan hidup pada bulan ke 1 hanya sebesar 66.7%. pada akhir masa pengamatan (60 bulan) diketahui bahwa penderita dengan kadar albumin  $\geq 3.6$  mg/dl pada stadium III dan IV probabilitas ketahanan hidup secara berturut-turut adalah sebesar 51.4 % dan 0 % (Gambar 5.6).



**Gambar 5.5. Probabilitas Ketahanan Hidup 5 Tahun Pasien dengan Kanker Ovarium Epithelial di RS Kanker Dharmais Jakarta Tahun 1996-2004 berdasarkan Albumin stratifikasi Stadium**

Pada penderita dengan kadar albumin  $< 3.6$  mg/dl probabilitas kehidupan pada stadium III maupun IV saat bulan ke 0 secara berturut-turut sebesar 94.4% dan 77.8 %, adapun pada akhir pengamatan probabilitas ketahanan hidup adalah sebesar 21.5% dan 0% dengan nilai  $p = 0.039$ .

Hasil analisis dengan menggunakan *cox regression* pada penderita kanker ovarium epithelial stadium III dengan kadar albumin  $< 3.6$  mg/dl memiliki risiko kematian sebesar 3.283 kali ( $p$  value = 0.092, 95% CI 0.825-13.066) dibandingkan pada penderita dengan kadar albumin  $\geq 3.6$  mg/dl dan penderita kanker epithelial stadium IV yang memiliki kadar albumin  $< 3.6$  mg/dl berisiko

sebesar 3.035 ( $p$  value = 0.318, 95% CI 0.344-26.778) dibandingkan pada penderita dengan kadar albumin  $\geq 3.6$  mg/dl.

### 5.8. Asumsi Proportional Hazard (Time Dependent)

Uji *asumsi: proportional Hazard* dalam analisis ketahanan hidup dilakukan untuk memastikan bahwa variabel-variabel dalam penelitian ini tidak berinteraksi dengan waktu atau berbentuk *proportional hazard*, sehingga dalam analisis selanjutnya dapat ditentukan apakah penelitian ini dapat dinilai dengan *regresi cox* saja atau harus menggunakan *Extended regresi cox*, suatu variabel dikatakan tidak memenuhi asumsi *proportional hazard* jika nilai  $p < 0.05$ .

Berdasarkan tabel 5.6 diketahui bahwa seluruh variabel *proprtional* terhadap *baseline hazard*, artinya *hazard ratio* adalah tetap (konstant) terhadap satu satuan waktu (tidak bergantung pada waktu) sehingga semua variabel dalam penelitian ini bersifat *proportional hazard*, oleh sebab itu pada langkah selanjutnya uji yang dapat digunakan adalah *regresi cox*.

**Tabel 5.6. Uji Asumsi Proportional Hazard Penderita dengan Kanker Ovarium Epithelial di RS Kanker Dharmais Jakarta Tahun 1996-2004**

Variabel	Hazard Ratio	P value	95% CI
T_COV_*albumin	5.908	0.361	0.901-1.039
T_COV_*umur	1.057	0.098	0.990-1.125
T_COV_*stadium	0.985	0.641	0.925-1.049
T_COV_*asites	1.025	0.409	0.966-1.088
T_COV_*ku	1.001	0.974	0.942-1.064
T_COV_*hb	0.452	0.532	0.949-1.090

### 5.9. Analisis Cox Regression

Analisis *cox regression* dilakukan untuk mengetahui besarnya pengaruh albumin terhadap ketahanan hidup 5 tahun pada penderita kanker ovarium epithelial dengan pengontrolan terhadap variabel *potential counfounder*.

**Tabel 5.7. Nilai HR, 95% CI dan Nilai p, Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita dengan Kanker Ovarium Epithelial di RS Kanker Dharmais Jakarta Tahun 1996-2004**

Variabel	p value	HR	95% CI	Variabel	P value	HR	95% CI
<b>1. Albumin</b>		1					
- $\geq 3.6$ mg/dl							
- $< 3.6$ mg/dl	<b>0.034*</b>	3.205	1.092-9.405	Albumin		1	
				- $\geq 3.6$ mg/dl			
				- $< 3.6$ mg/dl	0.073	2.814	0.906-8.738
<b>2. Umur</b>		1		Albumin		1	
- $\leq 49$ tahun				- $\geq 3.6$ mg/dl			
- $> 49$ tahun	0.429	1.530	0.533-4.397	- $< 3.6$ mg/dl	0.031	3.556	1.120-11.289
<b>3. Status Pernikahan</b>		1		Albumin		1	
- Menikah				- $\geq 3.6$ mg/dl			
- Tidak Menikah	0.590	1.395	0.416-4.686	- $< 3.6$ mg/dl	0.033	3.269	1.101-9.708
<b>4. Tingkat Pendidikan</b>		1		Albumin		1	
- Pendidikan Tinggi				- $\geq 3.6$ mg/dl			
- Pendidikan Rendah	0.739	0.836	0.291-2.400	- $< 3.6$ mg/dl	0.032	3.402	1.111-10.416
<b>5. Status Pekerjaan</b>		1		Albumin		1	
- Bekerja				- $\geq 3.6$ mg/dl			
- Tidak Bekerja	0.693	1.228	0.443-3.403	- $< 3.6$ mg/dl	<b>0.034*</b>	3.350	1.098-10.222
<b>6. Stadium</b>		1		Albumin		1	
- Stadium 3				- $\geq 3.6$ mg/dl			
- Stadium 4	<b>0.034*</b>	2.977	1.084-8.177	- $< 3.6$ mg/dl	<b>0.004*</b>	7.187	1.888-27.353
<b>7. Asites</b>		1		Albumin		1	
- Tidak Asites				- $\geq 3.6$ mg/dl			
- Asites	<b>0.016*</b>	4.180	1.309-13.349	- $< 3.6$ mg/dl	0.049	3.128	1.005-9.735
<b>8. Keadaan Umum</b>		1		Albumin		1	
- Sedang				- $\geq 3.6$ mg/dl			
- Buruk	0.897	0.932	0.320-2.712	- $< 3.6$ mg/dl	<b>0.019*</b>	3.772	1.241-11.166
<b>9. Haemoglobin</b>		1		Albumin		1	
- $\geq 12$ gr/dl				- $\geq 3.6$ mg/dl			
- $< 12$ gr/dl	<b>0.113*</b>	2.328	0.151-1.223	- $< 3.6$ mg/dl			

\* = Variabel yang masuk kandidat model multivariat awal

### 5.9.1. Albumin

Hasil analisis didapatkan risiko kematian pada penderita kanker ovarium dengan kadar albumin  $\geq 3.6$  mg/dl dibandingkan dengan albumin  $< 3.6$  mg/dl memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker ovarium epithelial dengan kadar albumin  $< 3.6$  mg/dl memiliki risiko kematian 3.205 kali (95% CI 1.092-9.405) dibandingkan pada albumin  $\geq 3.6$  mg/dl.

### 5.9.2. Status Pernikahan

Analisis ketahanan hidup 5 tahun dengan menggunakan cox regresi memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker ovarium dengan status tidak menikah mempunyai risiko kematian sebesar 1.395 kali (95% CI 0.416-4.686) dibandingkan penderita dengan status menikah.

### 5.9.3. Umur saat Didiagnosis

Untuk analisis ketahanan hidup 5 tahun pada analisis bivariat variabel umur penderita saat didiagnosis dengan menggunakan cox regresi memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker ovarium epithelial dengan kelompok umur > 49 tahun memiliki risiko kematian 1.530 kali (95% CI 0.533-4.397) dibandingkan penderita dengan kelompok umur  $\leq$  49 tahun.

### 5.9.4. Tingkat Pendidikan

Analisis bivariat pada tingkat pendidikan memperlihatkan hasil bahwa penderita dengan tingkat pendidikan rendah mempunyai risiko kematian sebesar 0.836 kali (95% CI 0.324-2.673) dibandingkan penderita dengan pendidikan tinggi.

### 5.9.5. Status Pekerjaan

Untuk analisis ketahanan hidup 5 tahun pada analisis bivariat variabel status pekerjaan penderita menggunakan cox regresi memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker ovarium epithelial dengan status tidak bekerja memiliki risiko kematian 1.228 kali (95% CI 0.443-3.403) dibandingkan penderita dengan status bekerja.

### 5.9.6. Stadium

Hasil analisis bivariat ketahanan hidup 5 tahun dengan menggunakan cox regresi yang dilakukan untuk mengetahui risiko kematian pada penderita kanker ovarium stadium III dibandingkan dengan stadium IV memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker ovarium epithelial stadium IV memiliki risiko kematian 2.977 kali (95% CI 1.084-8.177) dibandingkan pada stadium III.

### 5.9.7. Asites

Pada hasil analisis bivariat asites, ditemukan bahwa pada penderita dengan kanker ovarium epithelial yang disertai dengan asites memiliki risiko kematian 4.180 kali (95% CI 1.309-13 349) dibandingkan dengan penderita yang tidak disertai dengan asites (tabel 5.7).

### 5.9.8. Keadaan Umum

Analisis ketahanan hidup 5 tahun dengan menggunakan regresi cox memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker ovarium epithelial dengan keadaan umum buruk memiliki risiko kematian 0.932 kali (95% CI 0.320-2.712) dibandingkan penderita dengan keadaan umum sedang.

### 5.9.9. Jenis Histologi

Penderita kanker ovarium epithelial dengan jenis histologi adenocarcinoma memiliki risiko kematian 2.371 kali (95% CI 0.876-6.420) dibandingkan dengan penderita dengan jenis histologi bukan adenocarcinoma (yaitu jenis histologi musinosum, endometroid dan clear cell).

### 5.9.10. Diferensiasi

Pada hasil analisis bivariat variabel derajat diferensiasi sel diketahui bahwa pada penderita kanker ovarium epithelial dengan diferensiasi sel buruk memiliki risiko kematian lebih besar 9.137 kali (95% CI 2.025 -41.236) dibandingkan penderita dengan diferensiasi sedang.

### 5.9.11. Haemoglobin

Hasil analisis bivariat ketahanan hidup 5 tahun dengan menggunakan cox regresi yang dilakukan untuk mengetahui risiko kematian pada penderita kanker ovarium dengan kadar haemoglobin  $\geq 12$  gr/dl dibandingkan dengan haemoglobin  $< 12$  gr/dl memperlihatkan hasil bahwa penderita kanker ovarium epithelial dengan kadar albumin  $< 12$ gr/dl memiliki risiko kematian 2.328 kali (95% CI 0.151-1.223) dibandingkan pada penderita kanker dengan haemoglobin  $\geq 12$  gr/dl.

## 5.10. Analisis Multivariat

Analisis multivariat dalam penelitian ini dilakukan untuk menilai besarnya hubungan antara variabel independen (albumin) dengan variabel dependen (ketahanan hidup 5 tahun) setelah dikontrol dengan variabel perancu yaitu status pernikahan, umur, tingkat pendidikan, status pekerjaan, stadium, asites, keadaan umum, jenis histologi, diferensiasi sel dan haemoglobin. Pada

analisis ini digunakan multivariat regresi cox untuk memperoleh pemodelan yang tepat dengan melakukan beberapa tahap pemodelan.

Langkah pertama yang dilakukan dalam analisis ini adalah menentukan variabel kandidat model yang ditentukan dari uji bivariat cox regresi. Berdasarkan hasil analisis bivariat pada Tabel 5.8 dibawah ini diketahui bahwa albumin, status pernikahan, tingkat pendidikan, status pekerjaan, asites dan keadaan umum penderita, tidak dapat menjadi kandidat untuk dianalisis pada tingkat multivariat karena mempunyai nilai *p value* > 0.25. Variabel yang memenuhi syarat untuk diikutkan dalam model adalah variabel stadium, asites dan haemoglobin.

**Tabel 5.8. Kandidat Model Multivariat Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita dengan Kanker Ovarium Epithelial di RS Kanker Dharmais Jakarta Tahun 1996-2004**

Variabel Independen	<i>p value</i>	HR	95% CI
Albumin	0.034	3.205	1.092-9.405
Stadium	0.034	2.977	1.084-8.177
Asites	0.016	4.180	1.309-13.349
Haemoglobin	0.113	2.328	0.151-1.223

#### 5.10.1. Uji Interaksi

Setelah mendapatkan variabel kandidat model multivariat, langkah selanjutnya adalah melakukan uji interaksi, hal ini dilakukan pada variabel yang diduga secara substansi berinteraksi. Dalam penelitian ini analisis interaksi dilakukan penilaian efek modifikasi (interaksi) antara variabel independen utama yaitu albumin dengan variabel independen lain (kovariat) yaitu stadium, histologi, diferensiasi sel dan haemoglobin. Uji interaksi dilakukan dengan melihat nilai uji statistik yaitu jika nilai  $p < 0.05$ , maka disimpulkan ada interaksi antara kedua variabel.

Pengujian interaksi yang dilakukan antara albumin\*stadium, albumin\*asites, dan albumin\*haemoglobin tidak diperoleh nilai  $p < 0.05$ , sehingga disimpulkan tidak ada variabel kovariat yang berinteraksi dengan variabel independen utama, dengan demikian model fit yang dihasilkan adalah model tanpa variabel interaksi, dapat dilihat pada tabel berikut :

**Tabel 5.9. Hasil Uji interaksi Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita dengan Kanker Ovarium Epithelial di RS Kanker Dharmais Jakarta Tahun 1996-2004**

Model	<i>P value</i>	HR	95% CI
Albumin	0.003	7.979	2.017-31.558
Asites	0.025	3.726	1.182-11.746
Haemoglobin	0.077	2.715	0.899-8.203
Stadium kanker	0.040	2.893	1.052-7.955

Tabel 5.9 diatas juga merupakan model baku emas dari ketahanan hidup 5 tahun penderita kanker ovarium epithelial di RS Kanker Dharmais Jakarta.

### 5.10.2. Model Akhir Multivariat

Analisis multivariat bertujuan mendapatkan model untuk perkiraan ketahanan hidup 5 tahun pada penderita kanker ovarium epithelial. Berdasarkan hasil uji statistik didapatkan model akhir multivariat sama dengan model baku emas, variabel yang masuk kedalam model akhir adalah variabel albumin sebagai independen utama, stadium kanker, asites dan haemoglobin.

**Tabel 5.10. Model Akhir Hasil Analisis Multivariat Ketahanan Hidup 5 Tahun Penderita Kanker Ovarium Epithelial di RS Kanker Dharmais Jakarta Tahun 1996-2004**

Variabel	B	<i>p value</i>	HR	95% CI
<b>1. Albumin</b>				
- $\geq 3.6$ mg/dl			1	
- $< 3.6$	2.077	0.003	7.979	2.017-31.558
<b>2. Stadium Kanker</b>				
- Stadium III			1	
- Stadium IV	1.315	0.025	3.726	1.182-11.746
<b>3. Asites</b>				
- Tidak Asites			1	
- Asites	0.999	0.077	2.715	0.899-8.203
<b>4. Haemoglobin</b>				
- $\geq 12$ g/dl			1	
- $< 12$ g/dl	1.062	0.040	2.893	1.052-7.955

Berdasarkan tabel 5.10 diatas model akhir analisis ketahanan hidup 5 tahun diatas dapat diinterpretasikan sebagai berikut:

1. Penderita kanker ovarium epithelial dengan kadar albumin < 3.6 mg/dl memiliki risiko kematian sebesar 7.979 kali (95% CI 2.017-31.558) dibandingkan penderita dengan albumin  $\geq$  3.6 mg/dl setelah memperhitungkan stadium kanker, asites dan kadar haemoglobin.
2. Penderita kanker ovarium epithelial dengan stadium kanker IV memiliki risiko kematian sebesar 3.726 kali (95% CI 1.182-11.746) dibandingkan penderita dengan stadium III setelah memperhitungkan kadar albumin, asites dan kadar haemoglobin.
3. Penderita kanker ovarium epithelial dengan asites memiliki risiko kematian sebesar 2.715 kali (95% CI 0.899-8.203) dibandingkan dengan penderita tidak asites setelah memperhitungkan kadar albumin, stadium kanker dan kadar haemoglobin.
4. Penderita kanker ovarium epithelial dengan kadar haemoglobin < 12 g/dl memiliki risiko kematian sebesar 2.893 kali (95% CI 1.052-7.955) dibandingkan penderita dengan kadar haemoglobin  $\geq$  12 g/dl setelah memperhitungkan kadar albumin, stadium kanker dan asites.

Hasil akhir pemodelan dengan analisis multivariat ketahanan hidup 5 tahun: penderita dengan kanker ovarium epithelial adalah :

$$H_t = h_0 (5 \text{ tahun}) \exp^{(2.077 \text{ Albumin}) + (1.315 \text{ stadium kanker}) + (0.999 \text{ asites}) + (1.062 \text{ haemoglobin})}$$

Berdasarkan model akhir diatas dapat diketahui probabilitas kehidupan 5 tahun penderita kanker ovarium. Nilai  $h_0(t)$  didapatkan dari perhitungan dengan menggunakan software SPSS. Sebagai contoh jika seorang penderita kanker ovarium datang ke rumah sakit dengan kondisi :

- kadar serum albumin < 3.6 mg/dl
- stadium 4
- asites
- kadar haemoglobin < 12 g/dl

Dapat diketahui pada bulan ke 0 memiliki peluang kehidupan sebesar 91.9%, namun demikian memasuki bulan ke 11 peluang kehidupan lebih rendah yaitu menjadi 70.38%.

Namun jika penderita kanker ovarium datang ke rumah sakit dengan kondisi :

- kadar serum albumin  $\geq 3.6$  mg/dl
- stadium 3
- tidak asites
- kadar haemoglobin  $< 12$  g/dl

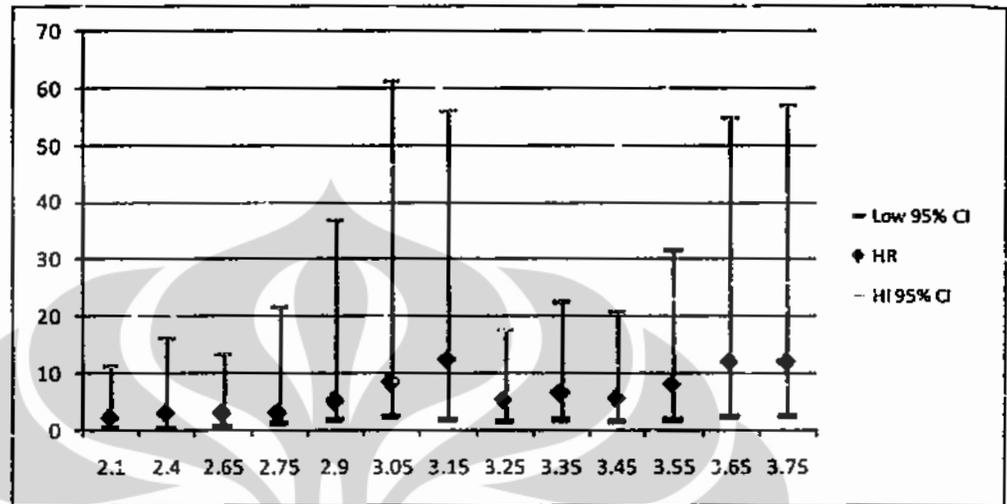
Dapat diketahui peluang kehidupan 1 tahun (60 bulan) adalah sebesar 48%.

Dalam penelitian ini, *Cut off point* kadar albumin menggunakan *cut off point* penelitian yang dilakukan oleh Gupta (2009) pada penderita kanker yang didiagnosis di *Cancer Treatment Centers America*. *Cut off point* dapat dilihat dari nilai sensitivitas dan spesifisitas, berikut adalah tabel nilai kadar albumin beserta sensitivitas, spesifisitas, hazard ratio dan 95% CI :

**Tabel 5.11. Sensitivitas, Spesifisitas, HR dan CI 95 % Kadar Albumin**

Kadar Serum Albumin	Sensitivitas (%)	Spesifisitas (%)	HR	CI 95%	
				Batas Bawah	Batas Atas
2.1	96.8	11.8	2.238	0.446	11.218
2.4	93.5	11.8	3.064	0.584	16.083
2.65	90.3	17.6	3.057	0.704	13.268
2.75	90.3	23.5	5.152	1.235	21.498
2.9	90.3	29.4	8.43	1.931	36.809
3.05	90.3	35.3	12.199	2.432	61.192
3.15	83.9	35.3	10.497	1.972	55.877
3.25	77.4	41.2	5.258	1.56	17.724
3.35	74.2	47.1	6.557	1.901	22.609
3.45	58.1	52.9	5.6	1.521	20.622
3.55	51.6	70.6	7.979	2.017	31.558
3.65	41.9	76.5	11.823	2.547	54.885
3.75	35.5	76.5	11.935	2.508	56.802

Berdasarkan tabel diatas diketahui variasi nilai perpotongan kadar serum albumin beserta nilai hazard ratio dari masing-masing perpotongan.



**Gambar 5.6. Hazard Ratio dan 95 % Confidence Interval Ketahanan Hidup Penderita Kanker Ovarium Epithelial di RS Kanker Dharmais berdasarkan Kadar Albumin**

Berdasarkan gambar 5.6 diatas dapat diketahui nilai *hazard ratio* dari masing-masing perpotongan. Nilai *hazard ratio* yang baik adalah yang memiliki selang *confidence interval* tidak terlalu lebar.

## BAB VI PEMBAHASAN

Desain penelitian ini merupakan desain kohort retrospektif dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien dengan kanker ovarium epithelial di Rumah Sakit Kanker Dharmais. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh albumin terhadap ketahanan hidup 5 tahun kanker ovarium epithelial yang didiagnosis di RS Kanker Dharmais tahun 1996-2004.

### 6.1. Probabilitas Ketahanan Hidup 5 Tahun

Hasil analisis data responden dengan kanker ovarium epithelial yang didiagnosis di RS Kanker Dharmais tahun 1996-2004 menunjukkan probabilitas ketahanan hidup 5 tahun secara keseluruhan pada kanker ovarium stadium III dan IV adalah 26.2%. Mandic et.al (2001) dalam penelitiannya mengukur ketahanan hidup 3 tahun pada pasien kanker ovarium menunjukkan hasil yang sama dengan penelitian ini, yaitu probabilitas ketahanan hidup 3 tahun pasien dengan kanker ovarium adalah sebesar 27%.

Hasil ini lebih rendah dibandingkan hasil penelitian Junita Sari, 2008 yang menyebutkan bahwa ketahanan hidup 5 tahun kanker ovarium epithelial di RS Kanker Dharmais sebesar 39%. Tingginya angka ketahanan hidup yang dihasilkan dalam penelitian tersebut dimungkinkan karena dalam penelitiannya melibatkan seluruh responden baik responden dengan stadium I,II,III ataupun IV, sementara dalam penelitian ini hanya responden dengan stadium III dan IV.

Rendahnya angka ketahanan hidup dalam penelitian ini dapat disebabkan oleh klasifikasi waktu ketahanan hidup yang kurang spesifik yaitu dalam hitungan bulan, sehingga penderita yang menjalani pengobatan kurang dari 1 bulan dikelompokkan kedalam 0 bulan dan waktu ketahanan hidup tidak dihitung. Selain itu jumlah penderita yang hilang dari pengamatan sangat besar yaitu 45.83% sehingga tidak dapat diketahui dengan jelas status akhir kehidupannya.

## 6.2. Albumin dan Probabilitas Ketahanan Hidup 5 Tahun

Hasil penelitian ini didapatkan bahwa albumin pada responden kanker ovarium epithelial dengan serum albumin  $< 3.6$  mg/dl memiliki risiko kematian sebesar 7.979 kali dengan  $p = 0.003$  (95% CI 2.017-31.558) dibandingkan dengan responden yang memiliki serum albumin  $\geq 3.6$  mg/dl. Hasil stratifikasi terhadap stadium pada penelitian ini, mendapatkan pasien dengan kadar albumin  $< 3.6$  mg/dl pada stadium 3 memiliki probabilitas ketahanan hidup kehidupan sebesar 21.5%.

Penelitian sejalan dengan penelitian Gupta (2009) bahwa probabilitas ketahanan hidup responden dengan serum albumin  $< 3.6$  mg/dl adalah sebesar 20.3%. Penelitian Ayantunde et.al (2007) didapatkan bahwa subjek dengan serum albumin  $< 3$  mg/l berhubungan dengan rendahnya angka ketahanan hidup dengan  $p = 0.025$ . Penelitian Gupta (2009) setiap peningkatan serum albumin sebanyak 1 gm/dl dapat meningkatkan probabilitas ketahanan hidup sebesar 0.39 kali (95% CI 0.0.29-0.53)

Albumin bermanfaat dalam pembentukan jaringan sel baru, sehingga albumin dimanfaatkan untuk mempercepat pemulihan jaringan sel tubuh yang terbelah, misalnya karena operasi, pembedahan, atau luka bakar. Selain itu albumin berfungsi mengangkut molekul-molekul kecil melalui plasma dan cairan sel. Penurunan albumin serum akan mengakibatkan cairan dari pembuluh vaskular keluar jaringan yang dapat menyebabkan edema ataupun ascites.

## 6.3. Stadium Kanker dan Probabilitas Ketahanan Hidup 5 Tahun

Hasil penelitian ini mendapatkan bahwa angka probabilitas ketahanan hidup responden dengan kanker ovarium adalah 0% artinya bahwa pada responden dengan stadium IV pada penelitian ini tidak ada yang bertahan hidup hingga akhir pengamatan 5 tahun. Adapun risiko kematian responden pada stadium IV adalah sebesar 2.715 kali dengan  $p = 0.025$  (95% CI 1.182-11.746) dibandingkan dengan stadium III. Stanojevic (2004), menyebutkan bahwa ketahanan hidup 5 tahun pada responden dengan stadium IV adalah sebesar  $< 5\%$ .

Hasil penelitian Junita Sari (2008) di RS Kanker Dharmas di dapatkan responden kanker ovarium epithelial dengan stadium lanjut memiliki risiko

kematian sebesar 4.02 kali (95% CI 1.24 -12.99) dibandingkan pada stadium awal dengan probabilitas yang ketahanan hidup 5 tahun pada stadium: IV sebesar 5%.

Clark et.al (2001) dalam penelitiannya mendapatkan risiko kematian orang dengan kanker ovarium pada kelompok stadium II+IV adalah sebesar 3.029 kali dibandingkan pada orang dengan kanker ovarium stadium II dan I. Bozas et.al (2006), dalam hasil penelitiannya bahwa risiko kematian orang dengan kanker ovarium pada IIC-IV adalah sebesar 3.35 kali dibandingkan pada stadium IIA-IIB. Hasil penelitian lain menyebutkan risiko kematian kanker ovarium pada stadium IV sebesar 2.6 kali dibandingkan dengan pada kelompok stadium II dan III (Gupta, 2009).

Perbedaan hasil penelitian ini dimungkinkan karena responden dalam penelitian ini adalah pasien dengan stadium kanker III dan IV, sementara pada penelitian lain melibatkan responden dengan stadium kanker I dan II. Menurut klasifikasi FIGO, stadium I dan II termasuk dalam stadium kanker awal sedangkan stadium III dan IV merupakan stadium lanjut, sehingga hasil yang didapat tidak dapat dibandingkan, namun jika dilihat dari probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pada stadium IV hampir semua mendapatkan hasil yang sama yaitu probabilitas  $\leq 5\%$ .

Perbedaan dapat pula terjadi karena penelitian ini perhitungan proporsi sampel berdasarkan nilai kadar albumin sedangkan pada penelitian yang telah dilakukan di RS Dharmais Jakarta perhitungan proporsi sampel berdasarkan stadium kanker.

#### **6.4. Asites dan Probabilitas Ketahanan Hidup 5 Tahun**

Penelitian mendapatkan hasil bahwa pasien kanker ovarium epithelial yang disertai asites memiliki risiko kematian sebesar 2.715 kali ( $p = 0.077$ , 95% CI 0.899-8.203) dibandingkan dengan pasien yang tidak disertai dengan asites dengan probabilitas ketahanan hidup sebesar 28.7% (median 39 bulan). Penelitian sejalan dengan penelitian Junita Sari (2008) yang dilakukan di RS Kanker Dharmais probabilitas ketahanan hidup pasien kanker ovarium epithelial dengan asites sebesar 28%. Penelitian yang dilakukan di Nottingham University Hospitals (Ayantunde, 2007) menyebutkan bahwa median survival seseorang

dengan asites adalah 5,6 bulan, sedangkan penderita kanker ovarium tanpa asites adalah 17,52 bulan.

Adanya asites menandakan prognosis yang kurang baik bagi penderita kanker ovarium. Asites dapat terjadi karena turunnya kadar albumin dalam tubuh. Pengurangan kadar albumin dapat mempercepat terjadinya penimbunan cairan.

#### 6.5. Haemoglobin dan Ketahanan Hidup 5 Tahun

Hasil penelitian didapatkan probabilitas ketahanan hidup sebesar 21.7% dan 27.8% untuk penderita dengan kadar haemoglobin  $< 12$  g/dl dan  $\geq 12$ g/dl. Penderita kanker ovarium epithelial dengan kadar haemoglobin  $< 12$  g/dl memiliki risiko kematian sebesar 2.893 kali (95% CI 1.052-7.955) dibandingkan penderita dengan kadar haemoglobin  $\geq 12$  g/dl.

Penelitian berbeda dengan hasil penelitian Hasil penelitian Obermair et.al (1998) dikatakan bahwa Probabilitas ketahanan hidup penderita kanker dengan tingkat haemoglobin *pretreatment*  $< 12$  g/dl adalah 38,5% (log rank test,  $p = 0,008$ ) dengan risiko kematian sebesar 1.83 kali (95% CI 1.13-2.95) dibandingkan penderita dengan kadar  $\geq 12$  g/dl. Hasil *review* beberapa penelitian yang dilakukan Caro et.al (2001) terhadap angka kematian dari pasien-pasien yang dihubungkan dengan kadar haemoglobin, didapatkan bahwa secara umum penurunan kadar Hb meningkatkan angka kematian hingga 65%. Perbedaan hasil penelitian ini mungkin disebabkan karena terbatasnya jumlah sample pada penelitian ini dibandingkan penelitian lain.

## BAB VII

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1. Kesimpulan

Dari hasil analisa dan pembahasan pada tiap variabel penelitian, maka dapat ditarik beberpa kesimpulan :

- 7.1.1. Probabilitas ketahanan hidup 5 tahun secara keseluruhan pada pasien kanker ovarium epitelial di Rumah Sakit Kanker Dharmais Jakarta tahun 1996 – 2004 adalah sebesar 26.2%.
- 7.1.2. Probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pasien pada kadar serum albumin  $\geq$  3.6 mg/dl adalah sebesar 36.1 % lebih tinggi dibandingkan dengan ketahanan hidup pasien pada kadar serum albumin  $<$  3.6 mg/dl yaitu sebesar 15.7% .
- 7.1.3. Probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pasien kanker ovarium epitelial tidak berhubungan dengan karakteristik demografi pasien. Probabilitas ketahanan hidup 5 tahun pada karekteristik klinis yaitu keadaan tidak asites, pasien dengan stadium III, keadaan umum pasien baik dan haemoglobin  $\geq$  12 g/dl secara berturut-turut adalah 28.7%, 37.9%, 18.2% dan 21.7%.
- 7.1.4. Pasien dengan kadar albumin  $<$  3.6 mg/dl memiliki risiko kematian 3.205 kali dibandingkan pada albumin  $\geq$  3.6 mg/dl. Pasien dengan asites berisiko sebesar 4.180 dibandingkan dengan pasien tidak asites. Pasien dengan kadar haemoglobin  $<$  12 g/dl memiliki risiko kematian sebesar 2.328 kali dibandingkan pasien dengan kadar haemoglobin  $\geq$  12 g/dl. Pada stadium IV risiko kematian pasien kanker ovarium epitelial adalah sebesar 2.977 kali dibandingkan pada stadium III.
- 7.1.5. Model Akhir:  
Setelah memperhitungkan stadium kanker, asites dan haemoglobin pasien kanker ovarium epitelial dengan kadar albumin  $<$  3.6 mg/dl memiliki risiko kematian sebesar 7.979 kali. Pasien kanker ovarium epitelial dengan stadium kanker IV memiliki risiko kematian sebesar 3.726 kali

setelah memperhitungkan kadar albumin, asites dan haemoglobin. Pasien kanker ovarium epithelial dengan asites memiliki risiko kematian sebesar 2.715 kali setelah memperhitungkan kadar albumin, stadium kanker dan haemoglobin. Haemoglobin memiliki risiko kematian sebesar 2.893 kali setelah memperhitungkan kadar albumin, stadium kanker dan haemoglobin. Hasil akhir pemodelan dengan analisis multivariat ketahanan hidup 5 tahun pasien dengan kanker ovarium epithelial adalah :

$$Ht = h_0 (5 \text{ tahun}) \exp^{(2.077 \text{ Albumin}) + (-1.315 \text{ stadium kanker}) + (0.999 \text{ asites}) + (1.062 \text{ hb})}$$

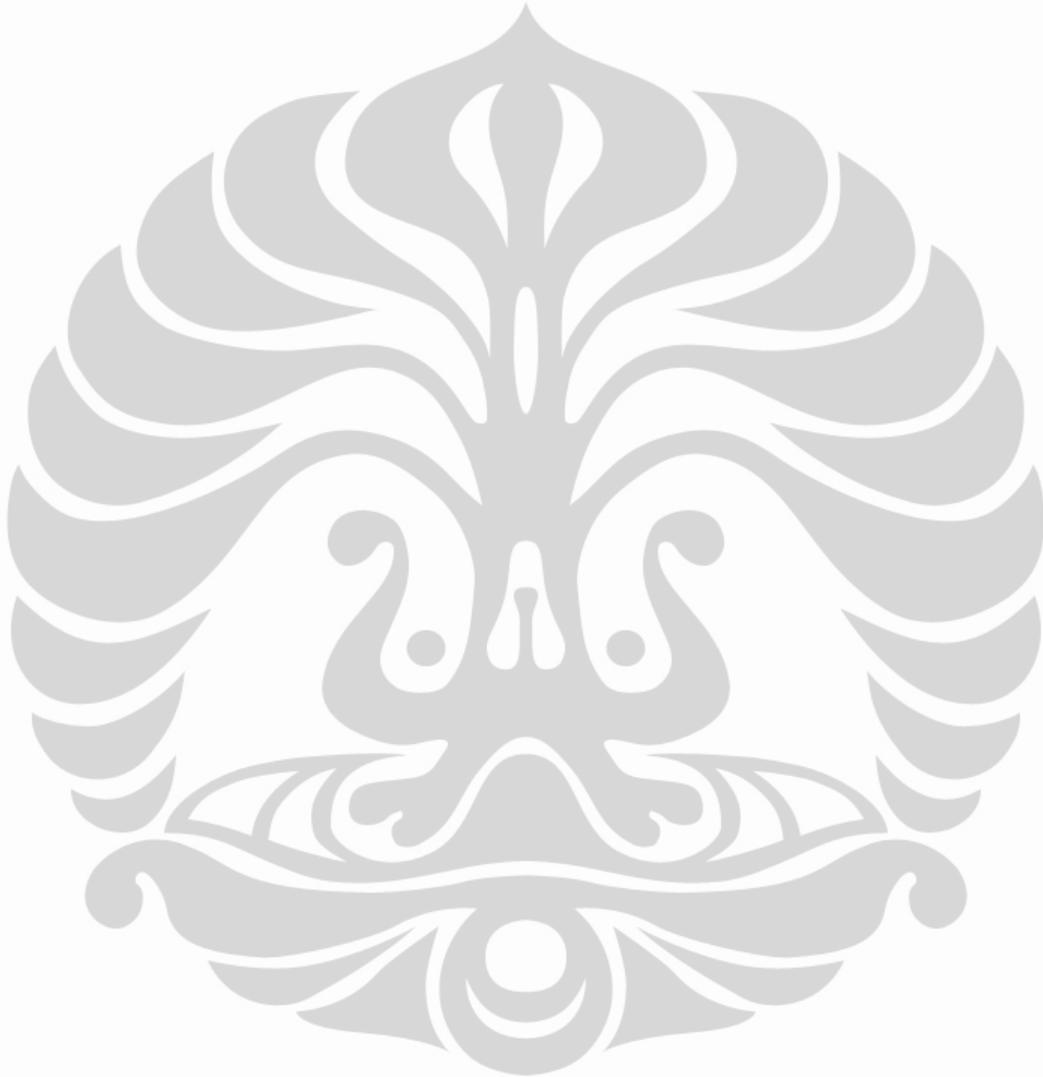
## 7.2. Saran

### 7.2.1. Rumah sakit kanker dharmais

- a. Memperbaiki kadar serum albumin pasien yang memiliki kadar albumin < 3.6 mg/dl, salah satunya melalui pengelolaan makan pasien di rumah sakit dan memberikan penyuluhan kepada keluarga pasien agar turut berpartisipasi memantau asupan makan pasien yaitu makanan tinggi protein untuk membantu peningkatan kadar albumin pasien yang dapat berguna bagi ketahanan hidup pasien.
- b. Perbaiki kelengkapan rekam medik pasien, dalam hal ini lembaran hasil patologi anatomi, dicantumkan secara lengkap mengenai diferensiasi sel dan jenis histologi kanker. Catatan yang lengkap dapat meningkatkan kualitas data rekam medik dan hasil penelitian, sehingga hasil penelitian dapat digunakan untuk mengembangkan penanganan penyakit khususnya kanker ovarium.
- c. Manajemen penyimpanan data rekam medis yang lebih baik, terutama pada penderita yang sudah meninggal, karena walaupun pasien sudah tidak aktif menjalani pengobatan namun data yang tercatat dalam rekam medis dapat digunakan untuk kepentingan penelitian dimana hasil penelitian dapat digunakan untuk pengembangan ilmu pengetahuan.

### 7.2.2. Peneliti selanjutnya

Penelitian dapat dilanjutkan dengan menggunakan analisis yang berbeda dengan memperhatikan perubahan nilai kadar albumin selama pasien melakukan pengobatan.



## DAFTAR REFERENSI

- Ayatunde, A.A. et al (2007). Pattern and Prognostic Factors in Patients with Malignant Ascites: a Retrospective study. *Annals of Oncology*.
- Bernard Marie A; Jacobs Danny; Rombeau John L.(1986). Nutritional and Metabolic Support of Hospitalized Patients. W B Saunders Company.
- Banks Emily.(2000). The Epidemiology of Ovarian Cancer. Dalam Bartlett John M. *Methods in Molecular medicine, Ovarian Cancer Methods and Protocol*. Humana Press.
- Berek, JS.(2006). Epithelial Ovarian Cancer. Chapter 11. Williams & Wilkins Baltimore.
- Bidus Michael A, Zahn Christopher M, Rose G Scott. (2007). Germ Cell, Stromal and Other Ovarian Tumors. Dalam Creasman Disaia, *Clinical Gynecologic Oncology, Epithelial Ovarian Cancer*. Seventh Edition. Mosby Elsevier.
- Bustan, M.N.(1997). *Epidemiologi Penyakit Tidak Menular*. Rineka Cipta. Jakarta.
- Caro, J. Jaime; Salas, Maribel; Ward, Alexandra; Goss, Glenwood.(2001). Anemia As An Independent Prognostic Factor For Survival In Patients With Cancer A Systematic, Quantitative Review. American Cancer Society.
- Clark TG, Stewart ME, Altman DG, Gabra H, Smyth JF. (2001). A Prognostic Model for Ovarian Cancer. *British Journal of Cancer*.  
<<http://www.bjcancer.com>>
- Copeland, Larry J.(2007). Epithelial Ovarian Cancer. Dalam Creasman, *Clinical Gynecologic Oncology*, seventh edition, Mosby Elsevier.
- Digant Gupta, Christopher G Lis, Pankaj G Vashi, Carolyn A Lammersfel.(2009). Impact of improved nutritional status on survival in ovarian cancer. *Support Care Cancer*. Springer.
- Digant Gupta, Carolyn A Lammersfeld, Pankaj G Vashi, Sadie L Dahlk, Christopher G Lis.(2008). Can subjective global assessment of nutritional status predict survival in ovarian cancer?. *Journal of Ovarian Research* .
- Dimitrios, P. et.al.(2005). The Role of Neoadjuvant Chemotherapy in the Treatment of Advanced Ovarian Cancer. *Oncology*; 68:64-70.

Universitas Indonesia

- Elmasry K, Simon A (2007). Epidemiology of Ovarian Cancer, dalam Reznick R. Cancer of Ovary. Cambridge.
- Helda, Khusun; Ray, Yip; Werner, Schultink; Drupadi H. S; Dillon.(1999). World Health Organization Hemoglobin Cut-Off Points For The Detection Of Anemia Are Valid For An Indonesian Population. The Journal Nutrition.
- Junita Sari, Ubiet.(2008). Tesis: Kajian Epidemiologi Ketchanan Hidup 3 dan 5 tahun Penderita Kanker Ovarium Epithelial Pengaruh Stadium RSKD Jakarta Tahun 1993-2005. Program Studi Epidemiologik, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Depok.
- Kee Joyce L.(1997). Pemeriksaan Laboratorium dan Diagnosis denga Implikasi Keperawatan. Penerbit buku kedokteran Jakarta.
- Kleinbaum,D.G, Klein Miittchel.(2005). Statistic for Biology and Health Survival Analysis : A Self-Learning Text. Second Edition. Springer Science+Businness Media,Inc. New York.
- Kosary,C.L (2007). Cancer Survival among Adults:U.S.SEER Program, 1988-2001. Cancer of the Ovary. <http://www.seer.cancer.gov>.
- Lind, M; Vernon, C; Cruickshank, D; Wilkinson, P; Littlewood, T; Stuart, N; Jenkinson. C; P, Grey-Amante; Doll, H; Wild, D.(2002). The level of haemoglobin in anaemic cancer patients correlates positively with quality of life.British Journal of Cancer. 86, 1243 – 1249
- Lemeshow,S.(1997). Adequacy of Sample Size in Health Studies. World Health Organization. John Wiley&Sons Ltd.
- Machin, David; Cheung Yin Bu; Parmar, Mahes K.B.(2006). Survival Analysis: a practical approach. John Wiley & Sons Ltd.
- Mandic, Aljosa; Tesic Marija; Vujkov Tamara; Novta Nikola; Rajovic Jelka. (2001). Ovarian Cancer Stage III/IV: Poor Prognostic Factors. *Archive of Oncology* 2001;9(1):13-16, Institute of Oncology Sremska Kamenica, Yugoslavia.
- Maskoep WI.(2006). Terapi Nutrisi Pada Penderita Kanker.Pusat Pengembangan Paliatif dan Bebas Nyeri RSUD Soetomo-FK UNAIR SURABAYA.
- M\*Jose Safont, Andres Poveda.(2007). Current Status Of Cytotoxic Drug Treatment Of Non-Epithelial Ovarian Tumors. *Journal of Gynecologic Oncology*; 12:20=25
- Murti, B.(1997). Prinsip dan Metode Riset Epidemiologi. Gajah Mada University Press. Yogyakarta

Universitas Indonesia

Nasdaldy.(2007). Penanganan Kanker Ovarium. Divisi Kanker Ginekologi, RS Kanker Dharmais

National Cancer Institute.(2002). [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com). Februari, 2002.

Notoatmodjo, Soekidjo.(2003). Ilmu Kesehatan Masyarakat. Rineka Cipta. Jakarta

Obermair, Andreas; Handisurya, Alessandra; Kaider, Alexandra; Sevelde, Paul; Ko, Heinz; Gitsch, Gerald.(1998). Carcinoma Patient A Prospective Review American Cancer Society.

Ovarian Cancer .(2009).  
[http://hcd2.bupa.co.uk/fact\\_sheets/html/ovarian\\_cancer.html](http://hcd2.bupa.co.uk/fact_sheets/html/ovarian_cancer.html) Akses 22 November 2009, Pukul 06.39.

Ovarian Cancer: Coping With Malnutrition and Wasting.(2008).  
<http://ovariancancer.about.com/od/livingwithcancer/a/malnutrition.htm> akses 23 Desember 2009, pukul 17.45 WIB.

Penuntun Diet.(2006). Penerbit P.T Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.

Pecorelli *et.al.*(2006).

---

Rangkuman Eksekutif Kajian Pengeluaran Publik Indonesia untuk Sektor Kesehatan.(2008).

Rothman, K.J., Greenland, S.(1998). Modern Epidemiology. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia.

Sahil, M Fauzie.(2007). Penatalaksanaan Kanker Ovarium Pada Wanita Usia Muda dengan Mempertahankan Fungsi Reproduksi, Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar Tetap dalam Bidang Ilmu Onkologi Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan.

Sanusi Fatai A, Paul C, Barton Desmon PJ.(2000). Non-epithelial Ovarian Cancers, *The Obstetrician &Gynaecologist* Vol 2 No.2.

Schottenfeld, David; Fraumeni, Joseph F.(2006).Cancer Epidemiology and Prevention, Third Edition. Oxford University Press.

Shylasree T.S. *et.al.*(2006). Survival in Ovarian Cancer in Waler: Prior to Introduction of all Wales Guidelines. *International Journal Gynecology Cancer*.

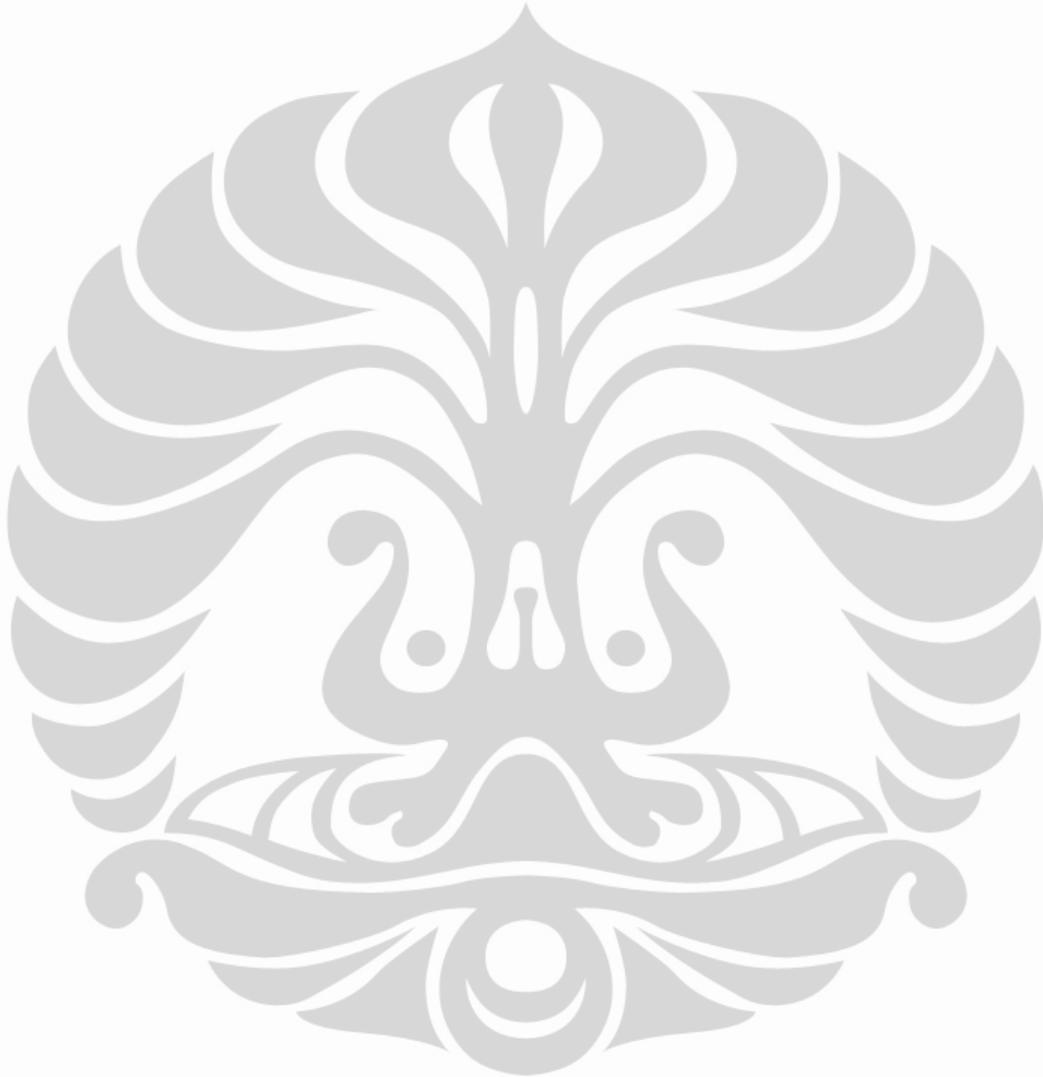
Underwood,E.C. (1999). Patologi Umum dan Sistemik edisi 2. Penerbit Buku Kedokteran EGC,Jakarta.

Universitas Indonesia

Zorica, Stanojeviæ: Gorana, Ranëiæ; Stojan, Radiæ1; Nata'a Potiæ-Zeëevæ1;  
Biljana Ðorðeviæ: Milan Markoviæ; Ilinka Todorovska.(2004). Pathogenesis of  
malignant ascites in ovarian cancer patients. Arch Oncol 2004;12(2):115-8.

Supariasa I Dewa Nyoman, Bakri B, Fajar I.(2002). Penilaian Status Gizi.  
Penerbit Buku Kedokteran EGC Jakarta.

[www.who.int](http://www.who.int) akses 30 September 2009.



**Universitas Indonesia**

## DAFTAR REFERENSI

- Bernard Marie A; Jacobs Danny; Rombeau John L.(1986). Nutritional and Metabolic Support of Hospitalized Patients. W B Saunders Company.
- Banks Emily.(2000). The Epidemiology of Ovarian Cancer. Dalam Bartlett John M. Methods in Molecular medicine, Ovarian Cancer Methods and Protocol. Humana Press.
- Bidus Michael A, Zahn Christopher M, Rose G Scott. (2007). Germ Cell, Stromal and Other Ovarian Tumors. Dalam Creasman Disaia, Clinical Gynecologic Oncology, Epithelial Ovarian Cancer. Seventh Edition. Mosby Elsevier.
- Bustan, M.N.(1997).Epidemiologi Penyakit Tidak Menular. Rineka Cipta. Jakarta.
- Caro, J. Jaime; Salas, Maribel; Ward, Alexandra;Goss,Glenwood.(2001). Anemia As An Independent Prognostic Factor For Survival In Patients With Cancer A Systematic, Quantitative Review. American Cancer Society.
- Clark TG, Stewart ME, Altman DG, Gabra H, Smyth JF. (2001). A Prognostic Model for Ovarian Cancer. British Journal of Cancer.  
<<http://www.bjcancer.com>>
- Copeland, Larry J.(2007). Epithelial Ovarium Cancer. Dalam Creasman, Clinical Gynecologic Oncology, seventh edition, Mosby Elsevier.
- Digant Gupta, Christopher G Lis, Pankaj G Vashi, Carolyn A Lammersfel.(2009). Impact of improved nutritional status on survival in ovarian cancer. Support Care Cancer. Springer.
- Digant Gupta, Carolyn A Lammersfeld, Pankaj G Vashi, Sadie L Dahlk, Christopher G Lis.(2008). Can subjective global assessment of nutritional status predict survival in ovarian cancer?. Journal of Ovarian Research .
- Dimitrios, P. et.al.(2005). The Role of Neoadjuvant Chemotherapy in the Treatment of Advanced Ovarian Cancer. Oncology; 68:64-70.
- Elmasry K, Simon A. (2007). Epidemiology of Ovarian Cancer, dalam Reznak R. Cancer of Ovary. Cambridge.
- Helda, Khusun; Ray, Yip; Werner, Schultink; Drupadi H. S; Dillon.(1999). World Health Organization Hemoglobin Cut-Off Points For The Detection Of Anemia Are Valid For An Indonesian Population. The Journal Nutrition.

Universitas Indonesia

Junita Sari, Ubiet.(2008). Tesis: Kajian Epidemiologi Ketahanan Hidup 3 dan 5 tahun Penderita Kanker Ovarium Epithelial Pengaruh Stadium RSKD Jakarta Tahun 1993-2005. Program Studi Epidemiologik, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Indonesia, Depok.

Kee Joyce L.(1997). Pemeriksaan Laboratorium dan Diagnosis dengan Implikasi Keperawatan. Penerbit buku kedokteran Jakarta.

Kleinbaum,D.G, Klein Miittelhel.(2005). Statistic for Biology and Health Survival Analysis : A Self-Learning Text. Second Edition. Springer Science+Business Media,Inc. New York.

Lind, M; Vernon, C; Cruickshank, D; Wilkinson, P; Littlewood, T; Stuart, N; Jenkinson, C; P, Grey-Amante; Doll, H; Wild, D.(2002).The level of haemoglobin in anaemic cancer patients correlates positively with quality of life.British Journal of Cancer. 86, i243 – 1249

Lemeshow,S.(1997). Adequacy of Sample Size in Health Studies. World Health Organization. John Wiley&Sons Ltd.

Kosary, C.L.(2007). Cancer Survival among Adult : U.S. SEER Program, 1988-2001. Cancer of the Ovary, [http:// www.seer.cancer.gov](http://www.seer.cancer.gov).

Machin, David; Cheung Yin Bu; Parmar, Mahes K.B.(2006). Survival Analysis: a practical approach. John Wiley & Sons Ltd.

Mandic, Aljosa; Tesic Marija; Vujkov Tamara; Novta Nikola; Rajovic Jelka. (2001). Ovarian Cancer Stage III/IV: Poor Prognostic Factors. *Archive of Oncology 2001;9(1):13-16, Institute of Oncology Sremska Kamenica, Yugoslavia.*

Maskoep WI.(2006). Terapi Nutrisi Pada Penderita Kanker.Pusat Pengembangan Paliatif dan Bebas Nyeri RSUD Dr. Soetomo-FK UNAIR SURABAYA.

Majose Safont, Andres Poveda.(2007). Current Status Of Cytotoxic Drug Treatment Of Non-Epithelial Ovarian Tumors. *Journal of Gynecologic Oncology; 12:20--25*

Murti, B.(1997). Prinsip dan Metode Riset Epidemiologi. Gajah Mada University Press. Yogyakarta

Nasdaldy.(2007). Penanganan Kanker Ovarium. Divisi Kanker Ginekologi, RS Kanker Dharmais

National Cancer Institute.(2002). [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com). Februari, 2002.

Notoatmodjo, Soekidjo.(2003). Ilmu Kesehatan Masyarakat. Rineka Cipta. Jakarta

Universitas Indonesia

Obermair, Andreas; Handisurya, Alessandra; Kaider, Alexandra; Sevelde, Paul; Ko, Heinz; Gitsch, Gerald.(1998). Carcinoma Patient A Prospective Review , American Cancer Society.

Ovarian Cancer .(2009).  
[http://hcd2.bupa.co.uk/fact\\_sheets/html/ovarian\\_cancer.html](http://hcd2.bupa.co.uk/fact_sheets/html/ovarian_cancer.html) Akses 22 November 2009, Pukul 06.39.

Ovarian Cancer: Coping With Malnutrition and Wasting.(2008).  
<http://ovariancancer.about.com/od/livingwithcancer/a/malnutrition.htm> akses 23 Desember 2009, pukul 17.45 WIB.

Penuntun Diet.(2006). Penerbit P.T Gramedia Pustaka Utama, Jakarta.

Pecorelli *et.al.*(2006).

Rangkuman Eksekutif Kajian Pengeluaran Publik Indonesia untuk Sektor Kesehatan.(2008).

Rothman, K.J., Greenland, S.(1998). Modern Epidemiology. Lippincott-Raven Publishers. Philadelphia.

Sahil, M Fauzie.(2007). Penatalaksanaan Kanker Ovarium Pada Wanita Usia Muda dengan Mempertahankan Fungsi Reproduksi, Pidato Pengukuhan Jabatan Guru Besar Tetap dalam Bidang Ilmu Onkologi Ginekologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, Medan.

Sanusi Fatai A, Paul C, Barton Desmon PJ.(2000). Non-epithelial Ovarian Cancers, The Obstetrician &Gynaecologist Vol 2 No.2.

Schottenfeld, David; Fraumeni, Joseph F.(2006).Cancer Epidemiology and Prevention, Third Edition. Oxford University Press.

Shylasree T.S. *et.al.*(2006). Survival in Ovarian Cancer in Waler: Prior to Introduction of all Wales Guidelines. International Journal Gynecology Cancer.

Zorica, Stanojeviæ; Gorana, Ranèiæ; Stojan, RadiæI; Nata'a Potiæ-Zeèeviael; Biljana Ðorðeviaæ; Milan Markoviaæ; Ilinka Todorovska.(2004). Pathogenesis of malignant ascites in ovarian cancer patients. Arch Oncol 2004;12(2):115-8.

Supariasa I Dewa Nyoman, Bakri B, Fajar I.(2002). Penilaian Status Gizi. Penerbit Buku Kedokteran EGC Jakarta.

[www.who.int](http://www.who.int) akses 30 September 2009.

Universitas Indonesia

## FORM ISIAN PENELITIAN

i.	Register RS			-			-		
ii	Tanggal Masuk RS			-			-		
ii.	Nama								
iii.	Kewarganegaraan								
iv.	Suku Bangsa								
iv.	<b>Alamat Tetap</b>								
	Jalan	:							
	RT/RW	:							
	Kecamatan	:							
	Kelurahan	:							
	Kota/Kab	:							
	Telepon	:							
v.	<b>Alamat Sementara di Jakarta (Bila Penderita dari Luar Kota)</b>								
	Jalan	:							
	RT/RW	:							
	Kecamatan	:							
	Kelurahan	:							
	Kota/Kab	:							
	Telepon	:							

BAGIAN A. IDENTITAS RESPONDEN	
A1. Status kawin	0. Kawin 1. Belum Kawin 2. Janda
A2. Tanggal Lahir	

A3. Umur	..... Thn
A4. Tingkat Pendidikan	0. Tidak sekolah 1. SD 2. SLTP 3. SLTA 4. Akademi 5. Universitas 6. Lainnya, _____ 8. Tidak tahu
A5. Status Pekerjaan	0. Bekerja 1. Tidak Bekerja 2. Lainnya, _____
A6. Gejala umum pasien saat masuk RS	
A7. Stadium	0. Stadium I 1. Stadium II 2. Stadium III 3. Stadium IV
A8. Umur Menarche	..... Thn
A9. Status Menopause	0. Tidak 1. Ya
A10. Umur Menopause	..... Thn
A11. Riwayat Kontrasepsi	0. Ya 1. Tidak
A12. Jenis Kontrasepsi	0. Oral 1. Suntik

Form Isian Penelitian Ca Ovarium Epithelial

	2. IUD 3. Kontrasepsi Mantap 4. Susuk 5. Lainnya _____
A13. Berapa lama menggunakan kontrasepsi	..... Thn
A14. Riwayat Menyusui	G. Ya 1. Tidak
A15. Lama Menyusui	..... Bulan
A16. Paritas	0. Tidak punya anak 1. Punya anak $\geq$ 1 2. Lainnya _____
A17. Jumlah Anak	_____ Orang
A18. Abortus	0. Tidak 1. Ya
A19. Riwayat Kehamilan	0. Pernah hamil _____ kali 1. Tidak Pernah hamil
A20. Berat Badan saat didiagnosis	_____ Kg
A21. Tinggi Badan saat didiagnosis	_____ cm
A22. Asites	0. Tidak ada asites 1. Ada asites _____ cc 2. Lainnya, _____
A23. Keadaan umum penderita sesudah operasi	0. Baik 1. Sedang 2. Buruk
A24. Jenis Histologi	0. Endometroid 1. Mucinososa 2. Serosa/seromusinosum 3. Clear Cell/papiler 4. Adenocarcinoma
A25. Derajat Diferensiasi Sel	0. Baik 1. Sedang 2. Buruk 3. Lainnya, _____

A26. Jenis Terapi	
-------------------	--

<b>BAGIAN B. LABORATORIUM SAAT DIDIAGNOSIS</b>	
B1. Albumin saat didiagnosis	_____ mg/dl
B2. Haemoglobin saat didiagnosis	_____ g/dl
B2. Hematokrit	_____ %
B4. Protein saat didiagnosis	_____ mg/dl

<b>BAGIAN C. STATUS AKHIR PASIEN</b>	
C1. Tanggal Follow-up Terakhir	- - - - -
C2. Tanggal Selesai Pengobatan	- - - - -
C3. Status Kelengkapan Pengobatan	0. Lengkap 1. Tidak Lengkap 2. Lainnya, _____
C4. Status Kehidupan Penderita Sekarang	0. Hidup 1. Meninggal (Lanjut ke pertanyaan C3,C4) 2. Hilang dari Follow up
C3. Tanggal Meninggal	- - - - -
C4. Tanggal Hilang dari Follow-up	- - - - -



"DHARMAIS"  
(PUSAT KANKER NASIONAL)



No. DL 02 03/4/9051/09  
Lamp.  
Hal. Persetujuan Ijin Penelitian

Jakarta, Oktober 2009

Kepada Yth.

Ketua Peneliti,  
**Dr.drg.Indang Trihandini,Mkes**  
Ketua Departemen Biostatistik  
FKM-Universitas Indonesia

Menjawab surat saudara tanggal 25 Agustus 2009, tentang izin melakukan penelitian dengan menggunakan data pasien dengan judul proposal penelitian : " **Studi Modeling Terapan Klasifikasi Tumor Ovarium Berbasis Pattern Recognition menggunakan data individu dan Medical Image** ", maka dengan ini kami beritahukan bahwa kami dapat menyetujui dan memberikan ijin untuk melakukan kegiatan tersebut di RS.Kanker Dharmais, untuk kelancaran kegiatan Penelitian tersebut kami menunjuk narasumber di RS.Kanker Dharmais, yaitu :

Nama : dr.Bambang Dwipoyono,SpOG  
Jabatan : Timja Ginekologi

Mengingat yang bersangkutan sudah masuk dalam anggota tim peneliti dengan judul diatas.

Demikian atas perhatiannya kami ucapkan terima kasih.

Direksi RS.Kanker "Dharmais"  
Direktur SIM dan Pendidikan



Dr. **Abdullah Widjanarko,Sp.PD, KHOM**  
NIP. 195009231979101001

Tembusan kepada :

1. Yth. Ka.Bagian Penelitian & Pengembangan
2. Yth. Dr.Bambang Dwipoyono,SpOG
3. Yth. Ka.Bidang Medical Record
4. Arsip





UNIVERSITAS INDONESIA  
FAKULTAS KESEHATAN MASYARAKAT  
DEPARTEMEN BIostatistik DAN KEPENDUDUKAN  
Telepon : (021) 786 3473 – Fax. (021) 787 1636

### SURAT KETERANGAN

No. 140 /PT.02.Biost/FKMUI/2009

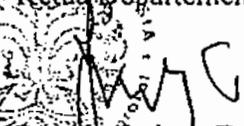
Yang bertandatangan dibawah ini Ketua Departemen Biostatistik & Kependudukan Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia menerangkan bahwa :

Nama : Dieta Nurika  
NPM : 0806442815  
Program Studi : Pasca Sarjana Ilmu Kesehatan Masyarakat  
Peminatan : Biostatistik

Nama : Iin Ira Kartika  
NPM : 0806443061  
Program Studi : Pasca Sarjana Ilmu Kesehatan Masyarakat  
Peminatan : Biostatistik

Adalah benar anggota tim penelitian "Studi Modeling Terapan Klasifikasi Tumor Ovarium Berbasis Pattern Recognition menggunakan data individu dan Medical Image" yang diketuai oleh Dr. drg. Indang Trihandini, M.Kes yang ditugaskan untuk melakukan penelitian di RS Kanker Dharmais Jakarta.

Demikian surat keterangan ini diberikan, agar dipergunakan sebagaimana mestinya

Depok, 29 Oktober 2009  
Ketua Departemen,  
  
Dr. drg. Indang Trihandini, M.Kes  
NIP 1961 0813 1989 112 001