

## Hubungan antara Rasio Neutrofil-Limfosit Terhadap Kejadian Metastasis Intraperitoneal pada Pasien Karsinoma Mucinosum Ovari di RSUD Prof. Dr Margono Soekarjo Tahun 2017-2020

Endang Purwati,<sup>1</sup> Aditiyono,<sup>2</sup> M.Yamsun,<sup>3</sup> Vitasari Indriani,<sup>4</sup> Octavia Permatasari<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman

<sup>2</sup>Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman/  
RSUD Prof Dr Margono Soekarjo,<sup>3</sup> Departemen Bedah Onkologi Fakultas Kedokteran  
Universitas Jenderal Soedirman/RSUD Prof Dr Margono Soekarjo

<sup>4</sup>Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman/  
RSUD Prof Dr Margono Soekarjo, <sup>5</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman

Korepondensi: Endang Purwati, endang.purwati028@mhs.unsoed.ac.id

### Abstrak

**Tujuan:** Untuk mengetahui hubungan antara rasio neutrofil-limfosit terhadap kejadian metastasis intraperitoneal pada pasien karsinoma mucinosum ovari di RSUD Prof Dr. Margono Soekarjo

**Metode:** Penelitian analitik observasional dengan desain *cross-sectional* dilakukan pada 43 pasien karsinoma mucinosum ovari. Data diambil melalui rekam medis pemeriksaan laboratorium berupa neutrofil dan limfosit pre-operasi pertama tahun 2017-2020. Teknik pengambilan data menggunakan *consecutive sampling*. Data dianalisis secara statistik dengan uji *chi-square*

**Hasil:** Penelitian menunjukkan bahwa dari 43 pasien, didapatkan rerata usia pasien 51 tahun, mayoritas stadium IIIB (25%). Rasio Neutrofil Limfosit katagori rendah  $\leq 4,1$  (30%), Rasio Neutrofil Limfosit katagori tinggi  $>4,1$  (70%) serta rerata Rasio Neutrofil Limfosit 10.74. Nilai Rasio Neutrofil Limfosit pada pasien yang mengalami metastasis cenderung lebih tinggi daripada pasien yang tidak mengalami metastasis. Lokasi metastasis karsinoma mucinosum sebagian besar pada rongga pelvis. Analisis hubungan antara Rasio Neutrofil Limfosit dengan metastasis intraperitoneal secara statistik menunjukkan (CI:0.22-9.12,  $p = 0,000$ ;  $p \leq 0,05$ ).

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan antara rasio neutrofil-limfosit terhadap kejadian metastasis intraperitoneal pada karsinoma mucinosum ovari.

**Kata Kunci:** Karsinoma Mucinosum Ovari, Rasio Neutrofil-Limfosit, Metastasis Intraperitoneal

## Correlation between Neutrophil Lymphocytes Ratio With Metastases Intraperitoneal Of Mucinous Ovary Cancer in Hospital Prof Dr Margono Soekarjo 2017-2020

### Abstract

**Objective:** Purpose to determine the correlation between Neutrophils-Lymphocytes Ratio (NLR) with the metastases intraperitoneal of mucinous ovarian cancer patients in RSUD Prof Dr. Margono Soekarjo.

**Method:** This study uses observational analytic method with cross-sectional design. The subjects of this study were 43 patients with mucinous ovary cancer which data neutrophil and lymphocytes pre one surgery. The data source comes from secondary data taken from the medical record installation in the period 2017-2020 using consecutive sampling technique.

**Results:** This study showed that from 43 patients, the mean were aged 51 years. The majority were stage IIIB (25%). Neutrophil Lymphocyte Ratio low category  $\leq 4.1$  (30%), Neutrophil Lymphocyte Ratio high category  $>4.1$  (70%) and the mean Neutrophil Lymphocyte Ratio 10.74. The location of mucinous carcinoma metastases is mostly in the pelvic cavity. Analysis of the correlation between NLR with metastases intraperitoneal showed that statistically (CI:0.22-9.12,  $p = 0,000$ ;  $p \leq 0,05$ ).

**Conclusion:** There is correlation between Neutrophils-Lymphocytes Ratio (NLR) with the metastases intraperitoneal of mucinous ovarian cancer.

**Key words:** carcinoma mucinous ovary cancer, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), metastases intraperitoneal

## Pendahuluan

Kanker ovarium menjadi salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas wanita di dunia. Berdasarkan data dari Global Burden Cancer (2020) kasus baru kanker ovarium di Indonesia mencapai 14.896 kasus mewakili 7% dari total kasus kanker menempati urutan ke 3 setelah kanker payudara dan kanker serviks. Mortalitas kanker ovarium sebanyak 207.252.<sup>1</sup>both sexes, all ages Total: 396 914 Breast 65 858 (16.6% Tingginya angka mortalitas tersebut diakibatkan karena gejala tidak khas sering disebut *The Silent Killer*, sel-sel jaringan ganas di ovarium dapat menginfiltrasi jaringan sekitarnya sehingga menimbulkan metastasis.<sup>2</sup> Berdasarkan studi literatur 75% kasus paling banyak merupakan kanker tipe epitel.<sup>3</sup> Karsinoma musinosum ovarium merupakan salah satu tipe epitel yang sering memiliki prognosis buruk. Terdapat dua bentuk karsinoma musinosum ovarium sering ditemukan, yaitu bentuk primer dan sekunder atau metastasis.<sup>4</sup>

Inflamasi menjadi dasar patologi kejadian keganasan, ketika terjadi respon inflamasi akan menyebabkan iritasi pada sel, kemudian sel akan menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS) berfungsi sebagai efektor kimia inflamasi yang mendorong karsinogenesis. Peningkatan ROS dan RNS dalam jaringan inflamasi akan menyebabkan aktivasi onkogen dan/ inaktivasi tumor supresor gen. Apabila terjadi kerusakan DNA dalam sel kanker dapat menyebabkan respon inflamasi semakin parah serta timbulnya kanker.<sup>5</sup> Respon inflamasi dapat menyebabkan kerusakan DNA irreversibel dengan menghambat apoptosis sel kanker ovarium serta memicu angiogenesis.<sup>6</sup>

*Neutrophil-Lymphocyte Ratio* (NLR) merupakan parameter yang masih diteliti serta dapat dijadikan salah satu penanda respons inflamasi sistemik yang paling umum, dan telah digunakan untuk memprediksi hasil

patologis pada berbagai kanker. Selain itu, NLR merupakan indeks yang mudah dan hemat biaya dalam praktik klinis, sehingga NLR berpotensi digunakan sebagai biomarker yang menarik untuk prognostik pasien kanker ovarium.<sup>7</sup> Pada tahap perkembangan metastasis sel kanker, neutrofil memiliki peran sebagai *tumor promoting leukocyte* dalam kaskade metastasis sebagai efektor angiogenesis, menginduksi kebocoran sel tumor dan sel endotel ke dalam sirkulasi sehingga berperan dalam mengubah rute respon inflamasi menjadi menjadi respon terhadap tumor secara langsung.<sup>8</sup> Adanya infiltrasi limfosit menunjukkan adanya respon imun seluler anti tumor yang efektif. Penurunan limfosit dapat menekan limfokin yang seharusnya dapat mengaktivasi sel *Natural Killer* (NK) sehingga rendahnya nilai limfosit perifer menandakan respon imun terhadap tumor yang buruk sehingga meningkatkan kemungkinan metastasis.<sup>9</sup>

RSUD Prof Dr Margono Soekarjo Purwokerto merupakan salah satu rumah sakit rujukan pasien onkologi wilayah Jawa Tengah dan terdapat 65 kasus karsinoma musinosum ovari. Hal ini mendorong alasan pemeriksaan kadar neutrofil limfosit diharapkan dapat menjadi suatu nilai predictor petanda adanya metastasis kanker ovarium. Berdasarkan hal tersebut, peneliti ingin mengetahui hubungan antara rasio neutrofil-limfosit terhadap kejadian metastasis intraperitoneal di RSUD Prof Dr Margono Soekarjo Tahun 2017-2020

## Metode

Penelitian ini menggunakan desain observational cross-sectional yang dilakukan di Pusat Onkologi di RSUD Prof Dr Margono Soekarjo Purwokerto. Teknik pengambilan data dengan metode *consecutive sampling*. Total terdapat 43 sampel. Kriteria inklusi pada penelitian yaitu pasien karsinoma musinosum ovarium di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo dengan kurun waktu 1 Januari 2017 hingga

31 Desember 2020 yang memiliki rekam medis detail dan akurat dibuktikan dengan adanya pemeriksaan biopsi histopatologi (menunjukkan karsinoma musinosum ovarii) dan pemeriksaan hematologi (berupa neutrofil dan limfosit) pada saat pre-operasi pertama. Kriteria eksklusi yaitu, pasien dengan kanker ovarium tipe musinosum yang mengalami metastasis diluar intraperitoneal, adanya kelainan hematologis dan terdiagnosis suatu penyakit infeksi aktif lainnya (*Pelvic Inflammatory Disease, Covid-19*) serta data rekam medis tidak lengkap.

Sampel kemudian dilakukan pencatatan meliputi identitas (nama dan usia), stadium kanker ovarii, kadar neutrofil dan kadar limfosit pre-operasi pertama, serta hasil pemeriksaan patologi anatomi. Selanjutnya data diolah dan dikategorikan menjadi 2 kelompok yaitu kelompok non metastasis ( $NLR \leq 4,1$ ) dan kelompok metastasis ( $NLR >4,1$ ). Data kemudian diolah dengan Microsoft Excel versi 14.3.0 dan SPSS versi 25. Analisis univariat menggunakan statistik deskriptif dengan menampilkan frekuensi dan persentase parameter penelitian. Analisis bivariat menggunakan uji *chi-square*.

**Hasil**

**Analisis Univariat**

**Tabel 1 Karakteristik Usia Pasien**

Usia	Frekuensi	Persentase (%)
11-20	1	2,3
21-30	2	4,7
31-40	6	14,0
41-50	10	23,3
51-60	12	27,9
61-70	9	20,9
71-80	3	7,0
Total	43	100

Sumber : Rekam Medis RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo 2017-2020

Pada tabel 1 diperoleh hasil usia paling

banyak di diagnosis kanker ditemukan pada usia dekade 6 (51 – 60 tahun ) sebanyak 27,9% dibandingkan dengan pada dekade 2 (11-20 tahun) sebanyak 2,3%.

**Tabel 2 Distribusi Stadium Pasien Karsinoma Musinosum Ovarii**

Stadium	Frekuensi	Persentase (%)
Stadium I	2	5
Stadium IA	7	17
Stadium IC	4	9
Stadium IIB	10	23
Stadium IIIA	2	5
Stadium IIIB	11	25
Stadium IIIC	4	9
Stadium IV	1	2
Stadium IVA	2	5
Total	43	100

Sumber : Rekam Medis RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo 2017-2020

Dari tabel 2 menunjukkan pasien karsinoma musinosum ovarii paling banyak ditemukan pada stadium IIIB sebanyak 25% diikuti stadium IIB sebanyak 23%, stadium IA sebanyak 17%, dan paling sedikit ditemukan pada stadium IV sebanyak 2%.

**Tabel 3 Distribusi NLR Pasien Karsinoma Musinosum Ovarii**

NLR	Frekuensi	Persentase (%)
Non Metastasis ( $\leq 4,1$ )	13	30
Metastasis ( $>4,1$ )	30	70
Total	43	100

Sumber : Rekam Medis RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo 2017-2020

Pada tabel 3 pasien karsinoma musinosum ovarii hasil pemeriksaan laboratorium pada kelompok non metastasis  $NLR \leq 4,1$  sebanyak 30% sedangkan pada kelompok

metastasis NLR >4,1 sebanyak 70%.

**Tabel 4 Distribusi Metastasis Karsinoma Musinosum Ovari**

Metastasis/ Tidak Metastasis	Frekuensi	Persentase (%)
Metastasis Pelvic	14	32,6
Metastasis Prevesica	1	2,3
Metastasis Omentum	6	14,0
Metastasis Cavum Douglas	2	4,7
Metastasis Paracolica	1	2,3
Metastasis Ovarium Bilateral	1	2,3
Tidak Metastasis	18	41,9
Total	43	100

Sumber : Rekam Medis RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo 2017-2020

Pada tabel 4 menunjukkan secara keseluruhan karsinoma musinosum ovari paling banyak mengadakan metastasis ke pelvic sebanyak 32,6% diikuti metastasis omentum sebanyak 14% metastasis ke cavum douglas sebanyak 4,7% metastasis ke prevesica, paracolica dan ovarium bilateral sebanyak 2,3%.

#### Analisis Bivariat

Pada tabel 5 dapat dilihat bahwa nilai NLR kategori rendah  $\leq 4,1$  tidak mengalami metastasis sebanyak 12 pasien (92,3%) adapun yang mengalami metastastasis sebanyak 1 pasien (7,7%). Untuk NLR kategori tinggi  $> 4,1$  yang tidak mengalami metastasis sebanyak 6 pasien (20%) dan mengalami metastasis 24 orang (80%).

**Tabel 5 Hubungan antara NLR dengan metastasis**

NLR	Tidak Metastasis	Metastasis	P
$\leq 4,1$ (NLR Rendah)	12 (92,3%)	1 (7,7%)	0.000*
$> 4,1$ (NLR Tinggi)	6 (20%)	24 (80%)	

Uji stastitik SPSS

Secara statistik ada hubungan yang bermakna antara NLR dengan metastasis ( $p \leq 0,05$ ;  $p = 0,000$ ). Nilai statistik uji *pearson chi-square* 19.485.

#### Pembahasan

Penelitian ini dilakukan dengan mengambil sampel sebanyak 43 pasien karsinoma musinosum ovari. Karakteristik pasien karsinoma musinosum ovari lebih banyak ditemukan pada dekade keenam usia 51-60 tahun. Hasil ini selaras dengan penelitian yang dilakukan oleh Arianto tahun 2021 menunjukkan bahwa sebagian besar pasien kanker ovarium epitel 52% didiagnosis saat usia lebih dari 40 tahun.<sup>10</sup> Hasil serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Arora *et al* mengemukakan hasil bahwa terjadi peningkatan insiden karsinoma ovarium terlihat pada usia lebih dari 65 tahun, median usia penderita antara 50-79 tahun.<sup>11</sup> Studi tentang hubungan usia dekade keenam dengan terjadi karsinoma epitel ovarium masih belum jelas dan bervariasi namun berdasarkan studi oleh Momenimovahed *et al* menunjukkan faktor risiko terjadinya kanker ovarium seperti faktor demografi (usia) merupakan faktor predisposisi yang kemungkinan dapat diteliti lebih lanjut, juga faktor-faktor lain seperti faktor reproduksi, hormonal maupun genetik yang kemungkinan dapat berhubungan dengan usia.<sup>12</sup> Berdasarkan studi literatur lain yang mendasarinya seiring bertambahnya usia terjadi peningkatan trauma epitel permukaan ovarium dengan berulangnya ovulasi, akan tetapi usia bukan parameter yang tepat untuk dijadikan faktor penyebab terjadinya kanker

ovarium karena penyakit ini dapat mengenai segala usia. Hal ini mungkin dapat terjadi karena pola kehidupan pasien antara satu dengan yang lainnya berbeda.<sup>13</sup>

Pada penelitian ini ditemukan bahwa kanker ovarium paling banyak ditemukan pada saat stadium IIIB. Penelitian ini selaras dengan penelitian oleh Sinaga pada pasien kanker epitel ovarium sebagian besar stadium III (67,9%) dengan stadium I sebanyak 28,6%. Hal tersebut kemungkinan disebabkan karena banyak pasien yang datang berobat dalam kondisi stadium sudah lanjut karena pada stadium awal kanker ovarium 95% gejala asimtomatik.<sup>14</sup>

Hasil penelitian penulis didapatkan NLR katagori rendah  $\leq 4,1$  sebanyak 30% dan NLR katagori tinggi  $>4,1$  sebanyak 70%. Hal ini serupa penelitian Shower tahun 2019 bahwa pasien dengan NLR awal yang tinggi ( $\geq 4.1$ ) memiliki lebih banyak metastasis jauh pada awal dibandingkan pasien dengan NLR rendah ( $<4.1$ ) (nilai-p 0,045).<sup>15</sup> Pada penelitian Cho *et al* melaporkan bahwa NLR lebih besar pada pasien kanker ovarium rata-rata 6,02 daripada pasien dengan ginekologi jinak rata-rata, 2,55 atau kontrol sehat rata-rata, 1,98 (P  $<0,001$ ). Selain itu, mereka melaporkan sensitivitas dan spesifisitas NLR dalam mendeteksi kanker ovarium adalah 66,1% (95% CI: 59,52-72,68%) dan 82,7% (95% CI: 79,02-86,38%) (nilai *cut-off*, 2,60). Nilai NLR menunjukkan bahwa semakin tinggi tingkat keparahan penyakit, maka akan terjadi peningkatan.<sup>16</sup>

Pada penelitian ini secara keseluruhan paling banyak mengadakan metastasis ke pelvic 32,6%. Sedangkan pada penelitian Zayyan (2020) metastasis kanker ovarium mengenai ovarium bilateral sebanyak 80%. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut agar dapat terungkap faktor-faktor yang mempengaruhi metastasis.<sup>17</sup>

Berdasarkan hasil penelitian ini, terdapat hubungan antara NLR dengan kejadian metastasis intraperitoneal (lihat Tabel 5).

Hasil penelitian ini telah menunjukkan bahwa sebagian besar dari pasien kanker ovarium memiliki nilai NLR yang meningkat. Berdasarkan studi literatur nilai NLR yang tinggi sebagai tanda inflamasi sistemik. NLR dihitung menggunakan rasio jumlah neutrofil absolut perifer terhadap jumlah limfosit. Inflamasi menjadi dasar patologi kejadian keganasan. Inflamasi merupakan suatu respon fisiologis terhadap infeksi atau cedera jaringan yang melibatkan keluarnya mediator kimia inflamasi. Inflamasi dapat bersifat lokal, sistemik, akut dan kronis.<sup>18</sup> Inflamasi bertindak sebagai pertahanan adaptif terhadap infeksi atau cedera yang kebanyakan merupakan proses *self-limiting*, tetapi resolusi yang tidak adekuat dan sempurna dari respon inflamasi sering menyebabkan berbagai penyakit kronis termasuk terjadinya kanker.<sup>19</sup>

Neutrofil merupakan sel darah putih yang berperan dalam pertahanan pejamu dari invasi mikroorganisme. Neutrofil berfungsi untuk membantu penyembuhan luka akibat adanya invasi dari patogen. Tahap selanjutnya di lokasi terjadinya infeksi, neutrofil akan bekerja dengan memproduksi sitokin dan kemokin yang dapat mempengaruhi migrasi sel inflamasi dan mengubah respon imun serta mengalami degranulasi, dan melakukan fagositosis. Neutrofil aktif melepaskan proteinase ke dalam ekstraseluler, yang mengakibatkan kerusakan jaringan sekitar. Terjadinya inflamasi kronik berhubungan dengan faktor imunitas selular dan humoral yang akan menghasilkan sitokin Th-1 dan *immune suppressive cytokine*. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa inflamasi kronis berkaitan erat dengan adanya peningkatan mutasi seluler yang menginisiasi terjadinya kanker. Keterkaitan tersebut dikarenakan berbagai tahapan inflamasi terlibat dalam proses karsinogenesis, dan beberapa produk gen pro-inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-17, IL-18, *Matrix Metalloproteinase-9* (MMP-9), *Vascular*

*Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan COX-2 diidentifikasi memiliki peran penting pada penekanan laju apoptosis.<sup>20</sup> Produk gen pro-inflamasi tersebut diatur oleh faktor transkripsi *Nuclear factor kappa-B* (NF- $\kappa$ B) yang memiliki fungsi penting dalam proses penekanan apoptosis, merangsang proliferasi sel kanker, memicu proses angiogenesis, dan meningkatkan resiko metastasis. Sementara itu, penurunan limfosit dapat menekan limfokin yang seharusnya dapat mengaktivasi sel *Natural Killer* (NK) sehingga rendahnya nilai limfosit perifer menandakan respon imun terhadap tumor yang buruk sehingga meningkatkan kemungkinan metastasis.<sup>9</sup>

Metastasis merupakan proses penyebaran sel kanker dari satu organ atau jaringan tubuh ke organ atau jaringan tubuh lainnya. Terdapat beberapa jalur yang dapat menimbulkan terjadinya metastasis seperti jalur limfogen, jalur hematogen serta jalur pasif melalui pecahnya kista dengan tumpahan sel tumor yang dapat membentuk metastasis intraperitoneal.<sup>21</sup> Berdasarkan literatur, faktor salah satu terjadinya metastasis adanya tumpahan intraoperatif pecahnya sel kanker pada saat prosedur pembedahan. Pada individu yang memiliki resiko genetik kanker memungkinkan sel kanker lebih agresif untuk pecah dan menyebar. Pecahnya kapsul atau tumpahan sel kanker lebih sering terjadi pada operasi laparotomi daripada dalam operasi laparotomi (34,6% vs 6,6%). Proses terjadinya metastasis diawali adanya pertumbuhan sel kanker tumbuh secara lokal dan menginvasi kapsul serta organ disekitarnya kemudian menyebar melalui aliran limfa. Pada saat sel kanker mencapai permukaan eksternal kapsul, sel-sel mengalami eksfoliasi ke rongga peritoneal, dimana sel ini bebas bersirkulasi kemudian berimplantasi. Metastasis limfatik lokal dan regional dapat terjadi di uterus, tuba falopi, dan limfonodi pelvik.<sup>22</sup>

Metastasis kanker ovarium dapat terjadi melalui penyebaran pasif sel kanker. *Spill*

atau tumpahan sel kanker ovarium pra dan intra/pasca operasi dapat menjadi penyebab metastasis. Berdasarkan penelitian Yeung tahun 2015 menunjukkan bahwa jumlah neutrofil meningkat pada kanker ovarium akibat adanya neutrofil yang mengadakan ekstrasvasasi ke ekstrasvaskuler yang memicu sel tumor di jaringan melepaskan mediator kimiawi inflamasi yang mengakibatkan sel tumor terlepas dari koloninya. Faktor lain yang berpengaruh dalam proses metastasis adalah motilitas sel tumor dalam vaskuler yang diakibatkan teraktivasinya aktin dan miosin oleh mediator kimiawi yang dilepaskan oleh sel tumor yang berhubungan dengan kecukupan oksigenasi dan nutrisi sel tumor dalam vaskuler. Ketidakseimbangan antara produksi dan reabsorpsi dari cairan peritoneal, sehingga terjadi akumulasi cairan pada kavitas peritoneal. Mekanisme yang mendasari kejadian tersebut diduga akibat kegagalan drainase dari kavitas peritoneal dan peningkatan filtrasi pada kavitas peritoneal. Kegagalan drainase dari kavitas peritoneal berhubungan dengan obstruksi pembuluh limfatik oleh sel-sel kanker. Peningkatan filtrasi pada kavitas peritoneal dihubungkan dengan peningkatan kadar VEGF.<sup>23</sup> VEGF meningkatkan kemampuan adhesi sel dan meningkat kemampuan sel dalam melakukan migrasi yang berdampak pada proliferasi abnormal sehingga sel akan masuk menuju proses menuju transformasi ganas menyebabkan metastasis.<sup>24</sup>

Simpulan, hasil penelitian di RSUD Prof Dr Margono Soekarjo Tahun 2017 – 2020 usia terbanyak pasien karsinoma musinosum ovari 51-60 tahun, stadium IIIB paling sering ditemukan, nilai rasio neutrofil-limfosit pada pasien yang mengalami metastasis cenderung lebih tinggi (70%) daripada pasien yang tidak mengalami metastasis (30%). Lokasi metastasis karsinoma musinosum sebagian besar pada rongga pelvis. Hasil pengujian hipotesis menggunakan analisis chi-square disimpulkan bahwa terdapat hubungan

rasio neutrofil-limfosit terhadap kejadian metastasis intraperitoneal pada karsinoma musinosum ovari di RSUD Prof. Dr Margono Soekarjo tahun 2017-2020 ( $p = 0,000$ ;  $p \leq 0,05$ ).

### Saran dan Ucapan Terimakasih

Perlu adanya penelitian lebih lanjut mengenai parameter inflamasi lain untuk memprediksi terjadinya metastasis kanker ovarium

### Daftar Pustaka

1. GLOBOCAN. 2020. The Global Cancer Observatory. GLOBOCAN.
2. Nersesian S, Haley G, Jay T, Stephani R G dan Jeanette E B. Natural Killing the Silent Killer: NK Cell-Based Immunotherapy for Ovarian Cancer. *Frontiers in Immunology Journal*. 2019;10(1):1–16.
3. Wijayanti R, Krisna M dan Zen H. Hubungan Kadar CA-125 Dengan Subtipe Epitel Tumor Ganas Ovarium Pada Penderita Yang Dirawat Di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2013–2016. *Kedokteran Sriwijaya*. 2017;49(4):197–204.
4. Sumarni L, Hasrayati A dan Afiati. Imunoekspresi CK-7 dan CK-20 pada Karsinoma Musinosum Ovarium Primer di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung. *Jurnal Patologi*. 2018;27(1):45–48.
5. Rengganis dan Baratawidjaya. 2010. *Texbook Immunologi Dasar*. Surabaya: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia
6. Yildirim M, Busra D C dan Ayse F A. Differentiation between benign and malignant ovarian masses in the preoperative period using neutrophil-to lymphocyte and platelet-to lymphocyte ratios. *Molecular and Clinical Oncology*. 2015;3: 317–32.
7. Baert T, Joke V C, Lisa V, Pieter B, Annouscka L, Sileny H, S, et al. Influence of CA125, platelet count and neutrophil to lymphocyte ratio on the immune system of ovarian cancer patients. *Gynecologic Oncology*. 2018;150(1): 31–37.
8. Faria S S, Fernandes P C Jr, Marcelo J B S, Vladmir C L, Wagner F, Ruffo F J et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *E-cancer medical science*. 2016;10:702.
9. Liu H, Takanobut T, Akira T, Teruhiko K, Gyou M, Katsuya H, et al. The granulocyte/lymphocyte ratio as an independent predictor of Tumour growth, metastasis and progression: its clinical applications. *Molecular Medicine Reports*. 2008;1: 699–704.
10. Arianto A, Hermawan I dan Dik Pus. Profil Epithelial Ovarium Carcinoma (EOC) Di RS Dr. Karyadi Semarang. *e-jurnal Universitas Batam*. 2021;11(3):75–80.
11. Arora N, Aline T, Jessica NM, Michael RL dan Gillian E H J.N. Long-term Mortality Among Women With Epithelial Ovarian Cancer: a Population-Based Study in British Columbia, Canada. *Biomolecular Cancer Research*. 2018;18(1):1039.
12. Momenimovahed Z, Azita T, Safoura T dan Hamid S. Ovarian Cancer in The World Epidemiology and Risk Factors. *International Journal of Women's Health*. 2019;11(1):287–99.
13. Yoshikawa K, Takeshi F, Ryo U, Hiroaki M, Takuma W, Masura K et al. Age related differences in prognosis and prognostic factors among patients with epithelial ovarian cancer. *Molecular and clinical oncology*. 2018;9: 329–34.
14. Sinaga, R V. Rasio Platelet-Limfosit Preoperatif Sebagai Faktor Prognostik Kanker Ovarium Epitel [Thesis]. Sumatera Utara: Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara; 2015.
15. Shower O A, M Abu S, N Hirmas, A. Alhour, A Massad, B Alsibai et

- al. Hematologic Markers of Sistant Metastases and Poor Prognosis in Gynecological Cancers. *Biomolecular Cancer Research*. 2019;19(1):141.
16. Cho H B, Hye W H, Sang W K, Sung H K, Jae H K, Young T K et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyt ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother*. 2009;58:15–23.
17. Zayyan, Marliyya S. Risk Factors for Ovarian Cancer. London. IntechOpen. 2020.p. 1–27.
18. Kresno SB, 2010. *Texbook Ilmu Immunologi*. Edisi Kelima. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
19. Kundu J K, Surh Y J. Inflammation: Gearing the journey to cancer. *Mutation Research*. 2008;659:15–30.
20. Mendelsohn, J., Holley, P.M., Israel, M.A., Gray, J.W., Thompson, C.B. 2008. *The Molecular basis cancer*. 3ed Elsevier Saunders. Philadelphia: Elseiver.
21. Nuranna L, Jan H A, Sigit P, Nessyah F. Prevalence of Appendical Metastasis in Primary Surgery of Ovarian Epithelial Cancer. *Indonesian Journal Obstetri Gynecology*. 2020;8(2):117–120.
22. Lim C K, Kim D Y, Cho A, Choi J Y, Park J Y, Kim Y M. Role of minimally invasive surgery in early ovarian cancer. *Gland Surgery Journal*. 2021;10(3):1252–1259.
23. Yeung T.-L., Leung, C.S., Yip, K.-P., Yeung, C. L. A., Wong, S. T. C dan Mok, S.C.. Cellular and molecular processes in ovarian cancer metastasis. A Review in the Theme: Cell and Molecular Processes in Cancer Metastasis. *American Journal of Physiology*. 2015;309(7):444–456.
24. Widhihastuti YS, Cahyono K dan Syarifuddin, W. Hubungan Ekspresi Vascular Endothelial Growth Factor-A (VEGF A) dengan Derajat Histopatologi dan Potensi Metastasis Karsinoma Ovarium. *Jurnal Patologi Indonesia*. 2011;20(1):1-5.