

Hubungan Kadar CA-125 Dengan Subtipe Epitel Tumor Ganas Ovarium Pada Penderita Yang Dirawat Di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang Tahun 2013-2016

Rikka Wijaya¹, Krisna Murti², Zen Hafy³

1. Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Jl. Dr. Moh. Ali Komp. RSMH, Palembang, 30126, Indonesia
2. Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Jl. Dr. Moh. Ali Komp. RSMH, Palembang, 30126, Indonesia
3. Bagian Histologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Jl. Dr. Moh. Ali Komp. RSMH, Palembang, 30126, Indonesia

Email: rikkawijayajf@gmail.com

Abstrak

Karsinoma ovarium tipe epitel merupakan 75% dari semua kasus tumor ovarium. Di dunia kanker ovarium merupakan keganasan ginekologi peringkat ketiga dari keganasan saluran genital pada wanita. Tumor *marker* keganasan ovarium tipe epitel adalah CA-125 yang ditemukan meningkat pada hampir semua kasus tumor ovarium (80%). Diduga terdapat perbedaan peningkatan kadar CA-125 pada berbagai subtipe epitel tumor ganas ovarium yaitu serosum (37,5%), endometrioid (50%), musinosum (62,5%), *undifferentiated* (84,3%) dan *clear cell* (100%). Tujuan penelitian ini untuk mengetahui hubungan kadar CA-125 dengan subtipe tumor ganas epitel ovarium pada penderita yang dirawat di RSUP Mohammad Hoesin Palembang. Penelitian ini menggunakan studi observasional analitik dengan desain *cross sectional*. Populasi penelitian adalah semua penderita subtipe epitel tumor ganas ovarium yang melakukan pemeriksaan kadar CA-125 di Bagian Patologi Anatomi RSMH Palembang sejak Januari 2013 sampai September 2016. Dari 61 sampel berbagai subtipe epitel tumor ganas ovarium yang didominasi subtipe serosum (32,8%), diikuti subtipe musinosum (26,2%), disusul oleh subtipe endometrioid (19,7%), *clear cell* (14,8%), *borderline* musinosum (4,9%) dan subtipe brenner (1,6%). Kadar CA-125 meningkat dijumpai delapan kali lipat (88,5%) lebih banyak dibanding subjek dengan kadar normal (11,5%). Hasil uji *one-way ANOVA* menunjukkan tidak terdapat perbedaan antara kadar CA-125 dengan masing-masing subtipe epitel tumor ganas ovarium. Hasil uji statistik *Chi-square* menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar CA-125 dengan subtipe tumor ganas epitel ovarium. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar CA-125 dengan subtipe tumor ganas epitel ovarium di RSMH Palembang.

Kata Kunci: *Tumor ovarium, subtipe epitel tumor ganas ovarium, tumor marker ovarium, Cancer Antigen 125.*

Abstract

Ovarian epithelial tumors account for the majority of all ovarian tumors 75% and their malignant forms represent more than 90% of ovarian cancers. Ovarian cancer is a gynecologic malignancy ranks third in the malignancy of female genital tract worldwide. CA-125 a tumor marker of malignant ovarian epithelial tumor increased in almost all cases of ovarian tumors (80%). It is expected that there was difference in increasing concentration of CA-125 at subtype of ovarian epithelial malignant tumor, namely serous (37,5%), endometrioid (50%), mucinous (62,5%), undifferentiated (84,3%) and clear cell (100%). The aim of this study was to examine the relation between serum levels of CA-125 with subtype malignant epithelial ovarian tumor in patients treated at RSUP Mohammad Hoesin Palembang from 2013-2016. An analytical observational study with cross-sectional design was performed. All ovarian epithelial malignant tumors of patients diagnosed at the Pathology Department of RSMH Palembang from January 2013 to September 2016 are considered as study population. Sixty one samples were collected with various subtypes of malignant ovarian tumor dominated by serous subtype (32,8%), followed by mucinous (26,2%), endometrioid (19,7%), mucinous borderline (4,9%) and brenner (1,6%). Subjects with increased level of CA-125 were eight time more than (88,5%) those of normal level (11,5%). The one-way ANOVA test showed no difference between the levels of CA-125 with subtypes of ovarian epithelial malignant tumors. Similarly, Chi-square statistical test revealed no significant correlation between the levels of CA-125 with subtypes of ovarian epithelial malignant tumors. There is no significant correlation between serum levels of CA-125 with subtypes of ovarian epithelial malignant tumors in RSMH Palembang.

Keywords: *ovarian tumor, subtype of ovarian epithelial malignant tumor, ovarian tumor marker, Cancer Antigen 125*

1. Pendahuluan

Tumor ganas atau yang disebut juga dengan kanker adalah pertumbuhan sel yang abnormal sehingga membentuk suatu lesi dengan pertumbuhan jaringannya yang melebihi dari batas normal. Tumor ganas dapat timbul dimana saja, dan dapat menyebar ke jaringan sekitarnya¹. Tumor ganas ovarium tipe epitel merupakan tumor yang berasal dari lapisan permukaan epitel². Di dunia kanker ovarium merupakan keganasan ginekologi peringkat ketiga dari keganasan saluran genital pada wanita³. Di Rumah Sakit Umum Dr. Mohammad Hoesin Palembang pada tahun 2011 insiden karsinoma ovarium menempati urutan ketiga sebagai keganasan terbanyak pada wanita setelah karsinoma payudara dan leher rahim⁴. Menurut estimasi global 225.000 kasus baru yang terdeteksi setiap tahun, dan 140.000 orang setiap tahunnya meninggal akibat penyakit tumor ganas ovarium⁵. Di Indonesia kanker ovarium menempati peringkat kedua kematian dari keganasan saluran genital pada wanita setelah kanker servix³.

Tumor ganas ovarium berdasarkan histopatologi dan klasifikasi menurut WHO dibagi menjadi 3 kategori, yaitu tumor ganas ovarium epitel, tumor ganas ovarium germinal, tumor ganas ovarium *sex cord-stromal*⁶. Sekitar 90% kanker ovarium merupakan tipe epitel, sehingga secara umum kanker ovarium dianggap sebagai tipe epitel⁴. Karsinoma ovarium tipe epitel merupakan 75% dari semua kasus kanker ovarium⁷.

Serum antigen karbohidrat 125 (CA-125) adalah tumor marker yang paling banyak digunakan dalam mendiagnosis kanker ovarium, namun kadar CA-125 belum dianggap sebagai marker yang ideal⁸. Kadar CA-125 sering disebut juga sebagai "*Gold Standard*" untuk diagnosis kanker ovarium⁹.

Peningkatan kadar CA-125 pada rekurensi kanker ovarium terjadi jauh sebelum munculnya gejala klinis. Namun ternyata

angka *survival* pada pasien yang terdeteksi dini mengalami rekurensi tidak berbeda secara signifikan, sehingga terapi dini dari rekurensi penyakit masih menjadi kontroversi¹⁰. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan Kadar CA-125 dengan subtipe epitel tumor ganas ovarium di Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang pada tahun 2013-2016.

2. Metode Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain pengambilan data *cross sectional*. Penelitian ini dilakukan di bagian Patologi Anatomi, Patologi Klinik dan Rekam Medik Umum RSMH Palembang, dari bulan September-November 2016.

Populasi pada penelitian ini adalah penderita subtipe epitel tumor ganas ovarium yang melakukan pemeriksaan kadar CA-125 yang didapatkan dari data rekam medik pasien tumor ganas ovarium yang dirawat di Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang dari Januari 2013 sampai September 2016. Data rekam medik dengan diagnosa yang masih meragukan (belum pasti atau masih berupa dianognosa banding) di eklsusi dari penelitian ini.

Data yang digunakan dalam penelitian ini merupakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medik pasien yang melakukan pemeriksaan histopatologi di bagian Patologi Anatomi RSMH Palembang pada tahun 2013 sampai tahun 2016. Dari data tersebut diambil data yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data yang diambil yaitu hasil Patologi Anatomi dan kadar CA-125. Subjek penelitian adalah semua penderita yang memeriksakan diri ke Departemen Patologi Anatomi Rumah Sakit Mohammad Hoesin Palembang dengan kriteria inklusi pasien terdiagnosis subtipe epitel tumor ganas ovarium secara histopatologi yang memiliki data rekam medik lengkap. Setelah kriteria subjek terpenuhi,

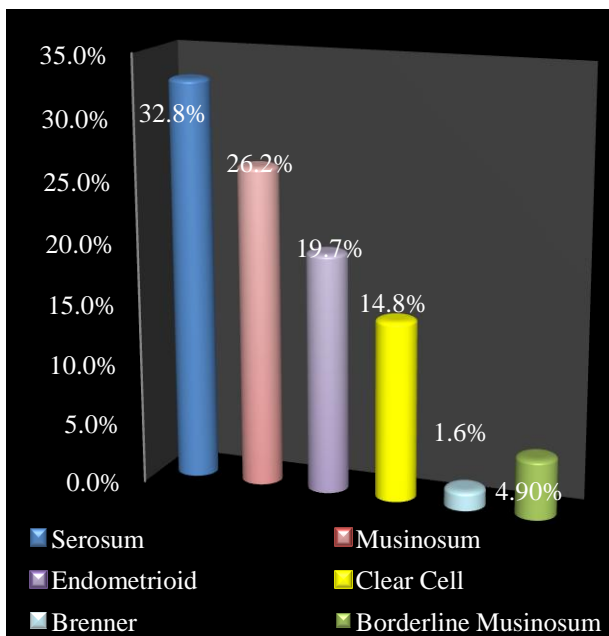
dilakukan pengambilan data untuk variabel-variabel penelitian yang diperlukan.

Analisis data dilakukan dengan menggunakan program SPSS 22.0. Dalam penelitian ini dilakukan analisis univariat dan analisis bivariat (uji *Chi-Square Test* dan uji *one-way ANOVA test*). Hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel dan narasi.

3. Hasil Penelitian

Distribusi 61 subjek penelitian berdasarkan sub tipe epitel tumor ganas ovarium yang dideritanya pada penelitian (Gambar 1). Sub tipe epitel tumor ganas ovarium terbanyak yaitu sub tipe serosum dengan jumlah 20 (32,8%), yang kedua terbanyak sub tipe musinosum sebanyak 16 (26,2%), disusul oleh sub tipe endometrioid sebanyak 12 (19,7%), *clear cell* sebanyak 9 (14,8%) *borderline musinosum* sebanyak 3 (4,9%) dan yang paling jarang ditemukan yaitu sub tipe *Brenner* 1 (1,6%) hanya sebanyak satu subjek.

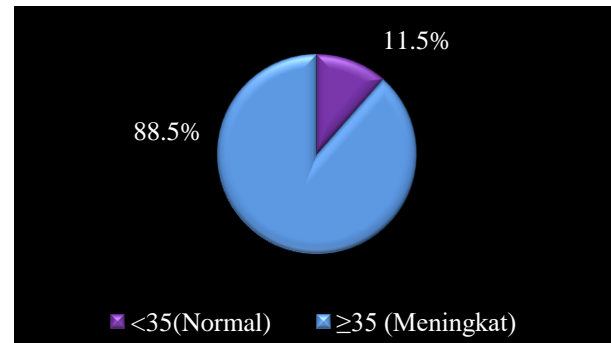
Gambar 1. Distribusi Penderita Sub tipe Epitel Tumor Ganas Ovarium



Pada penelitian ini yang diperiksa adalah kadar CA-125 pada penderita tumor ganas ovarium dengan *cut off* yaitu <35 U/mL. Kadar normal <35 U/mL dan meningkat ≥ 35 U/mL.

Distribusi subjek terhadap Kadar CA-125 pada tumor ganas ovarium didapatkan sebanyak 7 (11,5%) subjek dengan kadar CA-125 normal dan sebanyak 54 (88,5%) subjek dengan kadar CA-125 meningkat (Gambar 2).

Gambar 2. Distribusi Kadar CA-125 pada Penderita Tumor Ganas Ovarium



Distribusi subjek berdasarkan sub tipe epitel tumor ganas ovarium. Pada sub tipe serosum ditemukan 2 subjek dengan kadar CA-125 <35 U/mL (13,04-20,72 U/mL) dengan nilai rerata 16,88 dan didapatkan 18 subjek dengan kadar ≥ 35 U/mL (37,98-36303,00 U/mL) dengan nilai rerata 3255,88 U/mL. Selanjutnya, sub tipe musinosum sebanyak 1 subjek dengan kadar CA-125 <35 U/mL (19,28 U/mL) dan sebanyak 15 subjek mempunyai kadar ≥ 35 (51,47-432,40 U/mL) dengan nilai rerata 156,42 U/mL. Endometrioid ditemukan 1 subjek dengan nilai CA-125 <35 U/mL (6,07 U/mL) dan sebanyak 11 subjek mempunyai kadar CA-125 ≥ 35 U/mL (64,52-1094,00 U/mL) dengan nilai rerata 1087,66 U/mL. Sedangkan *clear cell carcinoma* dijumpai sebanyak 1 subjek <35 U/mL (19,83 U/mL) dan 8 subjek ≥ 35 U/mL (47,99- >5000,00 U/mL) dengan nilai rerata 969,67 U/mL, Penderita sub tipe *Brenner* hanya ditemukan 1 subjek dengan nilai tertinggi 37,14 U/mL sedangkan *borderline musinosum* ditemukan 2 subjek <35 U/mL (5,32-32,31 U/mL) dan 1 subjek ≥ 35 U/mL (51,47).

Tabel 1. Distribusi Nilai CA-125 Berdasarkan Subtipe Epitel Tumor Ganas Ovarium

Subtipe	Kadar CA-125					
	<35 U/mL			≥35 U/mL		
	n	Range	Rerata	n	Range	Rerata
Serosum	2	113,04-20,72	16,88	1	37,98-36303,00	3255,88
Musinosum	1	19,28	-	1	51,47-432,40	156,42
Endometrioid	1	6,07	-	1	64,52-1458,00	528,73
Clear cell	1	19,83	-	8	47,99->5000	969,67
Brenner	-	-	-	1	37,14	-
Borderline Musinosum	2	15,32-32,31	23,81	1	51,47	-

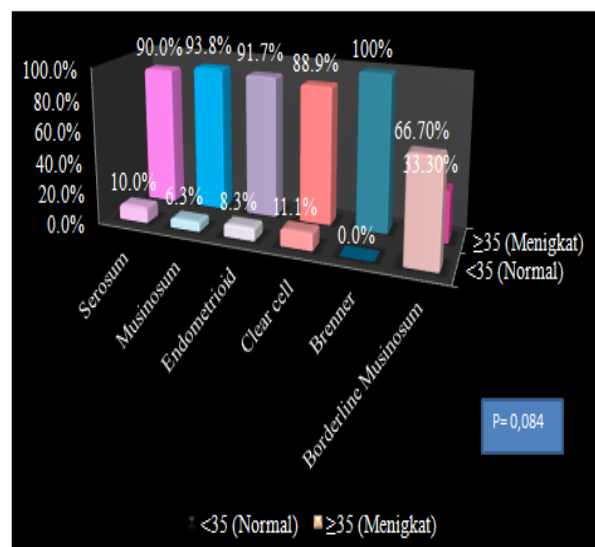
Distribusi subjek (Tabel 3) Distribusi subjek berdasarkan subtipe epitel tumor ganas ovarium dapat dilihat tabel 7. Pada subtipe serosum didapatkan nilai rerata (0,900) dan standar deviasi (0,3078), musinosum nilai rerata (0,842) dan standar deviasi (0,3746), endometrioid nilai rerata (0,917) dan standar deviasi (0,2887), clear cell rerata (0,889) dan standar deviasi (0,3333), borderline musinosum nilai rerata (0,333) dan standar deviasi (0,5774).

Tabel 3. Distribusi Nilai Rata-rata CA-125 Berdasarkan Subtipe Epitel Tumor Ganas Ovarium

Subtipe Epitel	CA-125
	Rerata (U/ml)
Serosum	0,900 ± sd 0,3078
Musinosum	0,938 ± sd 0,2500
Endometrioid	0,917 ± sd 0,2887
Clear cell	0,889 ± sd 0,3333
Borderline Musinosum	0,333 ± 0,5774

Dari 20 subjek subtipe serosum terdapat 2 subjek dengan kadar CA-125 tergolong normal (<35 U/mL) dan 18 subjek lainnya mempunyai kadar yang meningkat (CA-125 ≥35 U/mL). Selanjutnya dari 16 subjek subtipe musinosum terdapat 1 subjek dengan kadar CA-125 normal dan 15 subjek dengan kadar CA-125 meningkat. Sementara itu dari 12 subjek subtipe endometrioid didapatkan 1 subjek mempunyai kadar CA-125 tergolong normal dan 11 subjek dengan kadar meningkat. Dari 9 subjek subtipe clear cell didapatkan 1 subjek mempunyai kadar CA-125 normal dan 8 subjek mempunyai kadar CA-125 meningkat. Sedangkan subtipe Brenner hanya ditemukan 1 subjek dengan kadar CA-125 tergolong meningkat. Dari 3 subjek subtipe borderline musinosum didapatkan 2 subjek dengan kadar CA-125 normal dan 1 subjek dengan kadar meningkat. Hasil uji statistik dengan menggunakan *Chi-square* didapatkan *p value* 0,084 yang menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar CA-125 terhadap subtipe epitel tumor ganas ovarium (Gambar 3).

Gambar 3. Hubungan Kadar CA-125 dengan Subtipe Epitel Tumor Ganas Ovarium menggunakan uji *Chi-square test*



Berdasarkan hasil uji *one-way ANOVA*, didapatkan nilai $p > 0,05$, maka dapat

disimpulkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara kadar CA-125 dengan masing-masing sub tipe epitel tumor ganas ovarium (Tabel 3).

Tabel 3. Hubungan Kadar CA-125 dengan Sub tipe Epitel Tumor Ganas Ovarium menggunakan Uji one-way ANOVA

Sumber Variansi	Sums of Squares (SS)	df	Mean Square (MS)	Fh	Sig
Antar Kelompok	6,066	1	6,066	3,293	0,075
Dalam Kelompok	108,688	59	1,842		
Total	6,197	60			

Keterangan: SS (jumlah kuadrat), MS (kuadrat rerata), P (probabilitas ($p < 0,05$)), df (derajat kebebasan, Fh (nilai F hitung).

4. Pembahasan

Sub tipe epitel tumor ganas ovarium terbanyak yaitu sub tipe serosum dengan jumlah 20 (32,8%), yang kedua terbanyak sub tipe musinosum sebanyak 16 (26,2%), disusul oleh sub tipe endometrioid sebanyak 12 (19,7%), *clear cell* sebanyak 9 (14,8%) *borderline* musinosum sebanyak 3 (4,9%) dan yang paling jarang ditemukan yaitu sub tipe *Brenner* 1 (1,6%). Sama halnya penelitian di RSAM Bandar Lampung periode 2009-2013 tumor ganas epitel ditemukan sebanyak 16 kasus (66,7%). Sub tipe epitel yang paling sering ditemukan serosum (20,8%), musinosum dan *clear cell* (16,7%) dan endometrioid (12,5%)¹¹. Dari hasil penelitian Scully pada tahun 1998 sub tipe serosum juga ditemukan paling banyak, yaitu 75%, musinosum (20%) dan endometrioid (2%), sedangkan tipe *clear cell* dan *Brenner* masing-masing kurang dari 1%¹².

Secara umum sub tipe serosum tumor ganas ovarium sering menyebar ke kelenjar getah bening regional, tetapi metastasis limfogen dan hematogen yang jauh jarang terjadi¹². Sub tipe ini merupakan keganasan epitel ovarium yang tersering ditemukan mudah tersebar di kavum abdomen dan pelvis. Pada irisan penampang tumor nampak gambaran kistik dan solid. Pada sub tipe serosum dengan *borderline* dan *maligna* memiliki lebih banyak area padat, papil sedikit atau tidak ada, dan badan psamoma tidak mudah ditemukan¹³. Sub tipe *Brenner* merupakan keganasan ovarium yang sangat jarang.

CA-125 merupakan salah satu antigen tumor ganas ovarium tipe epitel¹⁴. Glikoprotein transmembran dengan berat molekul tinggi yang dihasilkan oleh epitel *coelomic* (peritoneum, perikardium, dan sel-sel mesothelial pleura) dan epitel berasal mullerian, termasuk dari tuba fallopi, endometrium, dan endoserviks, yang dilaporkan memiliki sensitivitas dan spesifisitas tertinggi antara penanda tumor untuk keganasan ovarium¹⁵. Kadar normal CA-125 adalah 35 IU/ml. Pada 90% penderita dengan tumor ganas ovarium epitel ditemukan kadar CA-125 lebih dari 35 IU/ml¹⁶.

Penelitian ini menggunakan *cut off* kadar CA-125 yaitu < 35 U/mL. Kadar CA-125 dikatakan normal jika < 35 U/mL dan dikatakan meningkat jika ≥ 35 U/mL berdasarkan nilai referensi dari Patologi Klinik RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang. Pada penelitian ini didapatkan 11,5% kasus dengan kadar CA-125 < 35 U/mL dan 88,5% kasus dengan kadar CA-125 ≥ 35 U/mL. Hal ini sesuai pemeriksaan kadar CA-125 yang diperiksa di laboratorium Patologi Klinik RSU Dr. Sutomo, yang mendapatkan 17 subjek dengan kanker ovarium tipe epitel, 12 diantaranya menunjukkan adanya kenaikan kadar CA-125 serum diatas 35 U/mL dan 5 subjek < 35 U/mL⁴. Hasil yang berbeda kemungkinan disebabkan adanya perbedaan umur, tipe histopatologi, perbedaan stadium,

ukuran tumor, adanya nekrosis, dan metastasis invasi di luar ovarium¹⁷.

Hasil penelitian di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang tahun 2013-2016 menunjukkan kadar CA-125 pada penderita subtype serosum dengan kadar terendah yaitu 13,04 U/mL dan kadar tertinggi adalah 30672,00 U/mL yang juga merupakan kadar tertinggi diantara subtype lainya dengan nilai rerata 3255,88 U/mL. Pada subtype musinosum didapatkan kadar terendah yaitu 19,28 U/mL dan kadar yang tertinggi 432,40 U/mL dengan nilai rerata 156,42 U/mL. Kadar CA-125 pada subtype endometrioid yaitu 6,07 U/mL kadar ini paling terendah diantara subtype lainya dan kadar tertinggi 1458,00 U/mL dengan nilai rerata 528,73 U/mL. Pada subtype *clear cell* didapatkan kadar terendah yaitu 19,83 U/mL dan kadar tertinggi >5000,00 U/mL dengan nilai rerata 969,67 U/mL. *Borderline* musinosum didapatkan kadar terendah yaitu 15,32 U/mL dan kadar tertinggi 51,47. Sedangkan pada subtype tumor *brenner* didapatkan kadar CA-125 tertinggi yaitu 37,14 U/mL. Dari nilai rata-rata didapatkan masing-masing subtype epitel tumor ganas ovarium tidak terdapat perbedaan signifikan dengan kadar CA-125, sehingga sukar digunakan sebagai acuan untuk memprediksi korelasi yang sangat lemah dalam menentukan diagnosa subtype epitel tumor ganas ovarium. Hasil penelitian di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru tahun 2009-2013 kadar CA-125 dengan subtype musinosum terendah 4,26 IU/mL dan tertinggi >600 IU/mL, serosum terendah 4 IU/mL dan tertinggi >600, *clear cell* terendah 283,49 IU/mL dan tertinggi >600 IU/mL, endometrioid terendah 4 IU/mL dan tertinggi >600 IU/mL¹⁶.

CA-125 adalah antigen dengan berat molekul 200-100 kDa dan merupakan glikoprotein yang diekspresikan oleh tumor ovarium epitel¹⁸. Glikoprotein yang dikenal sebagai antibody monoklonal murine OC 125 dikenal sebagai penanda untuk keganasan¹⁹. Kadar CA-125 (MUC-16) diekspresikan pada level rendah didalam *airway epithelium* normal. kadar CA-125 meningkat pada kanker

ovarium karena CA-125 dihasilkan oleh epitel coelomic, yang termasuk didalamnya adalah mesotel dan jaringan mullerian sedangkan non-epitel secara umum tidak mengekspresikan glikoprotein atau mengekspresikan namun hanya dalam kadar yang rendah².

Uji statistik *Chi-square* ($p=0,084$) menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar CA-125 terhadap subtype epitel tumor ganas ovarium. CA-125 merupakan tumor marker yang sensitif tetapi kurang spesifik untuk mendeteksi adanya kanker ovarium tipe epitel⁴. Hal ini bisa disebabkan oleh faktor usia, derajat stadium, jenis histopatogi dan metastasis keganasan ovarium yang didapatkan. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Mulawardhana, dari hasil uji statistik bahwa tidak ada kesepakatan hasil yang bermakna antara pemeriksaan kadar CA-125 serum dengan hasil Patologi Anatomi dalam menentukan diagnosa kanker ovarium dengan $p=0,482$ ($>0,05$). Berdasarkan hasil penelitian uji *one-way* ANOVA, nilai ($p>0,05$) maka dapat disimpulkan tidak terdapat perbedaan signifikan antara kadar CA-125 dengan masing-masing subtype epitel tumor ganas ovarium. Hal ini sesuai dengan penelitian Panjaitan, nilai CA-125 berdasarkan tipe histopatologinya, didapati tidak ada perbedaan jumlah yang bermakna antara subtype musinosum dan serosum²⁰. Peningkatan serum CA-125 juga dijumpai berhubungan dengan kelainan yang bukan berasal dari ginekologi yaitu tuberkulosis, sirosis hepar, dan juga kondisi fisiologi yaitu kehamilan, dan menstruasi²¹.

5. Simpulan

Hasil penelitian ini tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar CA-125 dengan subtype epitel tumor ganas ovarium. Selain itu, tidak terdapat perbedaan antara kadar CA-125 dengan masing-masing subtype epitel tumor ganas ovarium. Kejadian ini dapat disebabkan beberapa faktor kemungkinan adanya

perbedaan umur, ukuran tumor,derajat, stadium, tipe histopatologi,adanya nekrosis, dan metastasis invasi diluar ovarium.

Ucapan Terima Kasih

Peneliti mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada dr. Krisna Murti, M.Biotech, Sp.PA, PhD dan Dr.dr. Zen Hafy, S.Ag, M.Biomed atas bimbingan yang telah diberikan sehingga penelitian ini dapat berjalan secara lancar. Peneliti juga mengucapkan banyak terima kasih kepada dr. Rizal Sanif, SpOG(K), MARS dan dr. Aida Farida, Sp.PA sebagai penguji atas kritik dan saran yang telah diberikan.

Daftar Acuan

1. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pusat Data dan Informasi (Infodatin) 2015. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, Indonesesia, hal 1-5.
2. Rancourt C, I. Matte., D. Iane., A. Piche. 2012. The Role of MUC16 Mucin (CA125) in the pathogenesis Ovarium Cancer.
3. Globocan. 2012. Estimated Cancer Incidence, Mortality And Prevalence worldwide in 2012.
4. Mulawardhana, P., B. Askandar., Soehatno. 2011. Perbandingan antara HE4, CA-125 dan Kombinasi HE4 & CA-125 sebagai Tumor Marker pada Pasien Kanker Ovarium Tipe Epitel Majalah Obstetri & Ginekologi. 19(2).
5. Razi, S., M. Ghoncheh., A. M Hafshejani., H. Aziznejhad., M. Mohammadian and H. Salehiniya. 2015. The Inciden and Mortality of ovarian Cancer and Their Relationship with the Human Development Index in Asia. hal 628.
6. World Health Organization. 2014. Epithel Ovarian Cancer. Union for International Cancer Control 2014 Review of Cancer Medicines on the WHO List of Essential Medicines, hal. 2.
7. American College of Obstetricians and Gynecologist. 2015. Salpingectomy for Ovarian Cancer Prevention. Committee Opinion. 125(620).
8. Hamed E. O., H. Ahmed., O. B. Sedeek., A. M. Mohammed., A. A. Abd-Alla and H. M. A. Ghaffa. 2013. Significance of HE4 Estimation in Comprarison with CA 125 in Diagnosis of Ovarian Cancer and Assessment of Treatment Response. Diagnostic Pathology. 8 (11).
9. Gupta, D. and Lis, C.G. 2009. Role of CA-125 in predicting ovarian cancer survival – a review of the epidemiological literature. 2:13
10. Kobayashi, E., Y. Ueda., S. Matsuzaki., T. Yokoyama., T. Kimura., K. Yoshino., M. Fujita., T. Kimura., and T. Enomoto. 2012. Biomarker for screening, diagnosis, and monitoring of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 21 (11).
11. Arania, R., Indri. W. 2015. Karakteristik Pasien Kanker Ovarium di Rumah Sakit Dr. H. AbdulMoeloek.5 (9).
12. Rambe, R, I., Aswiyanti, A., Adrial. 2014. Profil Tumor Ganas Ovarium di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Periode Januari 2011 Sampai Desember 2012. 3 (1).
13. Jihong, L., 2011. Tumor Ganas Ovarium. Dalam: Desen,W. Buku Ajar Onkologi Klinis Edisi II. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
14. Jayasaputra, M., Freddy, W, W., Max, R, Rarung. 2016. Mesothelin dan Ca125 dalam Memprediksi Keganasan Ovarium. 4 (2).
15. Ushan, E.P., T. B. Askandar., BUDIONO. 2015. Perbandingan Uji Diagnostik Mesothelin Serum dengan CA-125 pada Kanker Ovarium Tipe Epitel. 9 (2).
16. Ferdiansyah. T., A. Sofian., dan Fatmawati. 2014. Hubungan Tumor Marker CA125 dengan Sifat dan Tipe Sel

- Tumor Ovarium di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru Baru.
17. Cambruzzi, E. R. D. Lima, S. L. Teixeira, K. L. Pêgas, 2014. The relationship between serum levels of CA 125 and the degree of differentiation in ovarian neoplasms. 50 (1).
 18. Sturgeon, C. M., M. J. Duffy., U. H. Stenman., H. Lilja., N. Brümer., D. W. Chan., R. Babaian., J. R. R. C. Bast., B. Dowell., F. J. Esteva., C. Haglund., N. Harbeck., D. F. Hayes., M. Holten-Andersen., G. G. Klee., R. Lamerz., L. H. Looijenga., R. Molina ., H.J. Nielsen., H. Rittenhouse., A. Semjonow., L. E. M. Shih., P. Sibley., G. Sölétormos., C. Stephan., L. Sokoll., B. R. Hoffman., E. P. Diamandis. 2008. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. 54 (12).
 19. Azis, M. F, Andrijono, Saifuddin AB. 2006. Acuan Nasional Onkologi Ginekologi. Yayasan Binas Pustaka Sarwono Prawirohardjo FKUI. 1st Ed. Jakarta, hal. 468-527
 20. Panjaitan, H. 2015. Hubungan Indeks Resiko Keganasan dengan Jenis Histopatologi Tumor Epitel Ganas Ovarium di RSHAM 2011-2014. hal 3.
 21. Anastasi, E., T. Granato., R. Falzarano., P. Storelli., A. Ticino., L. Frati., P. B. Panici., and M. G. Porpora. 2013. The use of HE4, CA125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer.6(44).