

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.)	Vol. 20	No. 2	Hal. 73-169	Surabaya Maret 2014	ISSN 0854-4263
---	---------	-------	-------------	------------------------	-------------------

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

**Susunan Pengelola Jurnal Ilmiah Patologi Klinik Indonesia
(*Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*)**
Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia Masa Bakti 2013–2016
(surat keputusan pengurus pusat PDSPATKLIN Nomor 008/PP-PATKLIN/III/2014)

Pelindung:

Ketua Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Ketua:

Puspa Wardhani

Wakil Ketua:

Maimun Zulhaidah Arthamin

Sekretaris:

Dian Wahyu Utami

Bendahara:

Bastiana Bermawi

Anggota:

Osman D. Sianipar

Penelaah Ahli:

Riadi Wirawan, AAG. Sudewa, Rustadi Sosrosuhardjo, Rahayuningsih Dharma, Mansyur Arif

Penelaah Pelaksana:

Prihatini, July Kumalawati, Ida Parwati, Tahono, FM. Judajana, Krisnowati, Nurhayana Sennang Andi Nanggung, Aryati, Purwanto AP, Jusak Nugraha, Sidarti Soehita, Maimun Zulhaidah Arthamin, Endang Retnowati, Noormartany, Edi Widjajanto, Budi Mulyono, Adi Koesoema Aman, Uleng Bahrun, Ninik Sukartini, Kusworini Handono, JB. Soeparyatmo, M. Yolanda Probahoosodo, Rismawati Yaswir

Berlangganan:

3 kali terbit per tahun

Anggota dan anggota muda PDSPATKLIN mulai Tahun 2011 gratis setelah melunasi iuran

Bukan Anggota PDSPATKLIN: Rp 175.000,-/tahun

Uang dikirim ke alamat:

Bastiana Bermawi dr, SpPK

Bank Mandiri KCP SBY PDAM No AC: 142-00-1079020-1

Alamat Redaksi:

d/a Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr. Soetomo Jl. Mayjend. Prof. Dr Moestopo 6–8 Surabaya.

Telp/Fax. (031) 5042113, 085-733220600 E-mail: majalah.ijcp@yahoo.com

Akreditasi No. 66/DIKTI/KEP/2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

Metode <i>Bromcresol Green</i> (BCG) dan <i>Bromcresol Purple</i> (BCP) pada Sirosis Hati yang Mendapat Infus Albumin (<i>Bromcresol Green (BCG) and Bromcresol Purple (BCP) Methods in Liver Cirrhosis Patients Receiving Albumin Infusion</i>)	
Miftahul Ilmiah, Leonita Anniwati, Soehartini	73–79
Angka FIB-4 dan <i>Highly Active Anti Retroviral Therapy</i> di antara Pasien Pengidap Infeksi HIV (<i>FIB-4 Score and Highly Active Anti Retroviral Therapy Among HIV Infected Patients</i>)	
Liliana A, Noormartany, Sugianli AK	80–84
Hubungan Antara Umur, Umur Mulai Sakit, Lama Sakit dengan LED, CRP, DAS28-led di Arthritis Reumatoid (<i>Associations Between Age, Age at Onset, Disease Duration with ESR, CRP, DAS28-esr in Rheumatoid Arthritis</i>)	
J. Soeroso, FM. Judajana	85–92
Bakteri Patogen Aerob dan Uji Kepekaannya di Ruang Bedah Pusat (<i>Testing of Aerobic Pathogenic Bacteria in Central Operating Rooms</i>)	
Agustini, Nurhayana Sennang, Benny Rusli	93–96
Rusip Sehubungan Profil Lipid dalam Keadaan Hiperkolesterolemia (<i>Rusip Related to the Lipid Profile in Hypercholesterolemia</i>)	
Indranila KS, Satrianugraha MD	97–102
Rerata Volume Trombosit, Hitung Leukosit dan Trombosit di Apendisitis Akut (<i>Mean Platelet Volume, White Blood Cell and Platelet Count in Acute Appendicitis</i>)	
Jayadi Festiawan, Nurhayana Sennang, Ibrahim Abdul Samad	103–106
Simvastatin Generik (<i>Generic Simvastatin</i>)	
DAP Rasmika Dewi, DG. Diah Dharma Santhi, DM Sukrama, AA. Raka Karsana	107–110
Genotipe dan Subtipe Virus Hepatitis B Penderita yang Terinfeksi Kronik Aktif (<i>Genotypes and Subtypes of Hepatitis B Virus in Chronic Active Hepatitis B Infection</i>)	
Gondo Mastutik, Juniastuti, Ali Rohman, Mochamad Amin, Poernomo Boedi Setiawan	111–115
Peramalan Sepsis Akibat Procalcitonin Terkait Keluaran Hasil Klinis (<i>The Prediction of Sepsis Due to Procalcitonin Related to Clinical Outcome</i>)	
Umi S. Intansari, Nunung Dartini, Kismardhani	116–121
Kadar TGF- β 1 Plasma dan Limfosit-T CD4 ⁺ di Penderita yang Terinfeksi HIV Stadium I (<i>Plasma Levels of TGF-β1 and CD4⁺ T-lymphocytes Stage I HIV-Infected Patients</i>)	
Alberthina, Endang R, Erwin AT	122–127
Sari Etanol, Etil Asetat Alang-alang (<i>Imperata Cylindrica</i>) terhadap Superoxide Dismutase (SOD) (<i>Ethanol Extract and Ethyl Acetate of Alang-alang (Imperata Cylindrica) on Superoxide Dismutase (SOD)</i>)	
St Khaerunnisa, Sutji Kuswarini, Suhartati, Lina Lukitasari, Ira Humairah, Reza Arta BN, Gwenny IP	128–132

Sekuens Terawetkan Terkait HIV-1 (<i>Conserved Sequences and HIV-1</i>) Efrida, Andani Eka Putra	133-140
Pengaruh Merokok Sigaret pada Pemeriksaan Resisten Aspirin (<i>Effects of Cigarette Smoking on Laboratory Aspirin Resistance</i>) D.I.S Siregar, Z. Lubis, H. Hariman	141-146
Kadar Kalium di Packed Red Cells Simpanan (<i>Potassium Levels in Stored Packed Red Cells</i>) Angeline Sutjianto, Asvin Nurulita, Fitriani Mangarengi	147-149
Keabsahan Engrailed-2 di Kanker Prostat (<i>Validity of Engrailed-2 in Prostate Cancer</i>) Elsa Yulius, Ida Parwati, Anna Tjandrawati, Dewi Kartika T	150-153
TELAAH PUSTAKA	
Petanda Biologik Terkini Lupus Nefritis (<i>Update Biomarkers of Lupus Nephritis</i>) Hani Susianti, Kusworini Handono	154-159
LAPORAN KASUS	
Pemeriksaan CKMB dan Hs-troponin T pada Pasien Infark Jantung dengan Peningkatan Segmen Non-ST (<i>Examination of CKMB and High Sensitive Troponin T in Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction Patients</i>) AK. Salim, M. Suryaatmadja, Hanafi DA	160-167
INFO LABORATORIUM MEDIK TERBARU	168-169

Ucapan terimakasih kepada penyunting Vol 20 No. 2 Maret 2014

Puspa Wardhani, Kusworini Handono, Riadi Wirawan, Maimun Zulhaidah Arthamin,
Sidarti Soehita, Jusak Nugraha, Prihatini, Purwanto AP, AAG. Sudewa

KEABSAHAN ENGRAILED-2 DI KANKER PROSTAT

(Validity of Engrailed-2 in Prostate Cancer)

Elsa Yulius, Ida Parwati, Anna Tjandrawati, Dewi Kartika T

ABSTRACT

Prostate cancer is one of the most common malignancy of males found worldwide including in Asia, and is the second most common cause of male death in Western countries. Specific cause of prostate cancer is not yet elucidated, but there are several risk factors as well. The diagnosis of prostate cancer is confirmed by digital rectal examination (DRE), prostate-specific antigen (PSA), and a biopsy with trans-rectal ultrasonography (TRUS). However, the sensitivity of DRE and PSA examinations are low and not good enough to detect prostate cancer. Currently there is a new test called Engrailed-2 (EN2) examination with enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) micro method. The test is simple and uninvasive one. This study is aimed to know the validity of urinary EN2 protein level measurement to detect prostate cancer by analysing. This study was conducted at Dr. Hasan Sadikin Hospital Bandung between November 2012 until March 2013. This study was a diagnostic test with cross sectional design. The subjects of study were men whom suspected to have prostate cancer by DRE, PSA value (≥ 4 ng/mL) and TRUS biopsy. Urinary EN2 protein levels were measured using ELISA micro method. Statistical analysis used Mann-Whitney test, table 2×2 and ROC curve. In this study there are 50 subjects, where the result of positive biopsy for prostate cancer were found on 17 subjects and the negative were on 33 subjects. The study results on cut off value of >0.7 ng/mL gave the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, and accuracy of 94.12%, 63.64%, 57.1%, 95.5% and 74%, respectively. In conclusion of this study, that the urinary EN2 protein level examination using ELISA micro method has the high sensitivity and moderate specificity, thus these procedure primarily can be used for the screening of prostate cancer.

Key words: Biopsy, cut off, EN2, prostate cancer, validity

ABSTRAK

Kanker prostat merupakan keganasan di laki-laki yang paling sering ditemukan di seluruh dunia, termasuk di Asia dan menyebabkan kematian nomor dua terbanyak kelompok tersebut di negara barat. Penyebab khas kanker prostat belum diketahui pasti, tetapi ada beberapa faktor bahaya yang terkait. Diagnosis kanker prostat ditetapkan melalui *digital rectal examination* (DRE), pengukuran kadar *prostate-specific antigen* (PSA) dan biopsi *trans-rectal ultrasonography* (TRUS). Namun pemeriksaan DRE dan PSA memiliki kepekaan rendah, sehingga kurang dapat mendeteksi kanker prostat. Saat ini telah ada pemeriksaan baru yaitu yang terkait kadar protein *Engrailed-2* (EN2) di air kemih dengan metode mikro *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA). Pemeriksaan ini mudah dan tidak invasif. Tujuan penelitian untuk mengetahui keabsahan pemeriksaan kadar protein EN2 air kemih dengan menganalisisnya yang terkait penyakit tersebut. Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung antara bulan November 2012–Maret 2013. Bentuk penelitian adalah ujian diagnostik dengan rancangan potong lintang. Subjek penelitian adalah terduga kanker prostat berdasarkan pemeriksaan DRE, kadar PSA (≥ 4 ng/mL) dan biopsi TRUS. Kadar protein EN2 air kemih diukur dengan metode mikro ELISA. Analisis statistik menggunakan uji *Mann-Whitney*, tabel 2×2 dan kurva ROC. Hasil biopsi TRUS di 50 subjek didapatkan yang positif kanker prostat 17 pasien/penderita dan yang bukan 33 orang. Telitian di nilai *cut off* $>0,7$ ng/mL didapatkan kepekaan 94,12%, kekhasan 63,64%, nilai duga positif 57,1%, nilai duga negatif 95,5% dan ketelitian 74%. Simpulan, pemeriksaan kadar protein EN2 air kemih metode mikro ELISA memiliki kepekaan tinggi dan kekhasan sedang, sehingga diperkirakan dapat digunakan untuk uji saring terutama bagi kanker prostat.

Kata kunci: Biopsi, cut off, EN2, kanker prostat, keabsahan

PENDAHULUAN

Kanker prostat merupakan salah satu keganasan bagi laki-laki yang paling sering ditemukan di seluruh dunia, termasuk di Asia dan menyebabkan kematian nomor dua terbanyak untuknya di negara barat.¹ Kasus baru kanker prostat di dunia diperkirakan pada tahun 2012 sebesar 241.740 dengan angka kematian sebanyak 28.170. Kasus baru kanker prostat di Asia pada tahun 2008 sebanyak 12 kasus per 100.000 penduduk dengan angka kematian sebanyak 5,6 kasus

per kelompok tersebut.^{2,3} Data menurut *International Agency for Research on Cancer* (IARC) pada tahun 2002, di Indonesia kanker prostat merupakan keganasan terbanyak keempat yang menyerang laki-laki dengan kasus baru tujuh (7) per 100.000 penduduk dengan angka kematian sebanyak 4,4 kasus per kelompok tersebut.⁴ Penyebab kejadian kanker prostat yang khas belum diketahui pasti. Faktor bahaya kejadian kanker prostat antara lain dapat disebabkan oleh genetik dan epigenetik, suku bangsa, diet, metabolisme

Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin Bandung. E-mail: elsayulius@yahoo.com

hormon androgen, merokok dan kegemukan. Kejadian kanker prostat beragam di setiap suku bangsa.^{5,6}

Diagnosis kanker prostat saat ini ditetapkan melalui *digital rectal examination (DRE)*, pengukuran kadar *prostate-specific antigen (PSA)* dan biopsi prostat *trans-rectal ultrasonography (TRUS)*. Pemeriksaan kadar *PSA* digunakan sebagai petanda kanker prostat diagnosis awal, pemantauan respons pengobatan dan memperkirakan hasil akhirnya. Namun pemeriksaan kadar *PSA* sebagai penanda kanker prostat memiliki nilai kepekaan yang rendah. Kadar *PSA* dapat meningkat pula pada keadaan bukan kanker seperti *benign prostatic hyperplasia (BPH)* dan prostatitis.^{7,8} Hal tersebut menyebabkan kegunaan pemeriksaan kadar *PSA* untuk penanda dini kanker prostat masih diperdebatkan, oleh karena itu diperlukan petanda baru kanker prostat untuk mengatasi kelemahan diagnostik tersebut.

Bose dkk¹ tahun 2005 mendapatkan penanda baru yaitu protein *Engrailed-2 (EN2)* untuk kanker prostat. Morgan dkk⁹ tahun 2010 meneliti untuk mendeteksi protein *EN2*. Di telitian tersebut didapatkan bahwa protein *EN2* diekspresikan dan disekresikan oleh kelenjar prostat penderita kanker terkait, yang tidak ditunjukkan maupun digetahkan oleh kelenjar prostat yang sehat. Pemeriksaan kadar protein *EN2* pada penelitian ini memiliki kepekaan 73% dan kekhasan 80%, *cut off* 1,5 ng/mL terhadap baku emas terkait histopatologis.

Pemeriksaan protein *EN2* metode mikro ELISA untuk mendeteksi kanker prostat memiliki kelebihan antara lain pengerjaannya mudah, dan tidak bersifat invasif, karena bahan periksaan ialah air kemih. Protein *EN2* dalam air kemih stabil selama empat (4) hari bila disimpan pada suhu ruang.^{9,10}

Berdasarkan hal tersebut dan karena belum ada publikasi penelitian tentang protein *EN2* di Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin (RSHS) Bandung maka para peneliti ini tertarik untuk mengetahui hasil periksaan protein *EN2* dalam mendeteksi kanker prostat terhadap baku emas periksaan histopatologis (biopsi *TRUS*) dengan menganalisis keabsahannya.

METODE

Penelitian dilakukan antara bulan November 2012–Maret 2013. Pemeriksaan kadar protein *EN2* metode mikro ELISA dilakukan di Divisi Immunologi Departemen Patologi Klinik RSHS. Patokan kesertaan subjek penelitian ini adalah penderita yang didiagnosis terduga kanker prostat di Departemen Bedah Urologi RSHS, yaitu berdasarkan pemeriksaan *DRE*. Pada pemeriksaan didapatkan kelenjar prostat membesar dan berbenjol kecil, kadar *PSA* ≥ 4 ng/mL dan

menjalani biopsi prostat dengan *TRUS*. Patokan ketidaksertaan subjek penelitian ini adalah bahan periksaan yang *gross* hematuri. Bentuk penelitian ini adalah uji diagnostik dengan rancangan potong lintang. Melalui pemeriksaan histopatologi variabel penelitian ini terdiri dari yang bebas *Engrailed-2* dan bergantung. Analisis statistik awal dilaksanakan menggunakan uji normalitas dengan *Kolmogorov-Smirnov* untuk menguji datanya apakah bersebaran normal atau tidak. Bila data bersebaran normal, maka digunakan analisis tolak ukur menggunakan uji *independent-t*. Apabila data bersebaran tidak normal, maka digunakan analisis non tolak ukur uji *Mann Whitney*. Data yang telah dikumpulkan tersebut lebih lanjut diolah dan hasil uji statistik yang diperoleh dianggap bermakna bila nilai $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1 memperlihatkan ciri dasar subjek penelitian berdasarkan umur, gejala klinis, riwayat penyakit kanker prostat dalam keluarga, faktor kebahayaan, kadar *PSA* dan volume tumor. Subjek penelitian sebanyak 50 orang dengan hasil biopsi yang positif kanker prostat sebanyak 17 terteliti, dan yang hasil negatif bukan kanker sebanyak 33 orang. Gambar 1 memperlihatkan kurva *ROC* kadar protein *EN2*. Kurva *ROC* menunjukkan bahwa dengan nilai *cut off* kadar protein *EN2* $> 0,7$ ng/mL didapatkan nilai *area under curve (AUC)* 0,822.

Peneliti memilih nilai *cut off* kadar protein *EN2* air kemih $> 0,7$ ng/mL sebagai uji saring untuk mendeteksi kanker prostat. Hubungan antara pemeriksaan kadar protein *EN2* air kemih metode mikro ELISA dan baku emas histopatologi dapat dilihat di Tabel 2 bawah ini.

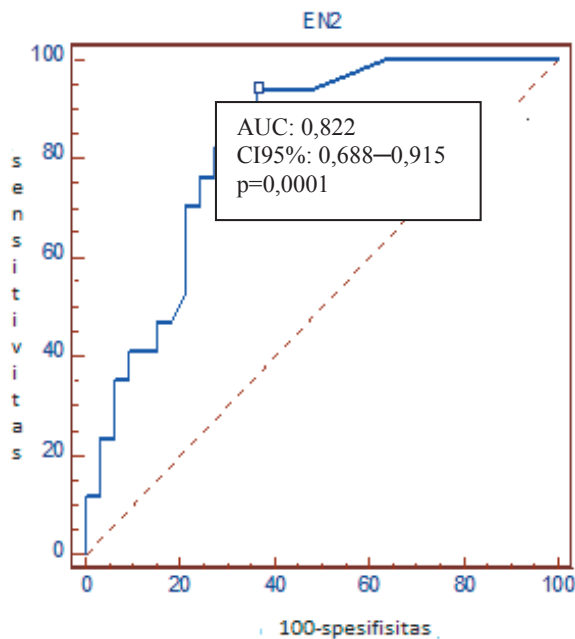
Tabel 2 memperlihatkan hasil analisis periksaan kadar protein *EN2* air kemih di nilai *cut off* $> 0,7$ ng/mL didapatkan kepekaan 94,12%, kekhasan 63,64%, nilai dugaan positif (NDP) 57,1%, yang negatif (NDN) 95,5% dan ketelitiannya 74%. Nilai $p = 0,001$ menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara kadar protein *EN2* air kemih dan hasil biopsi positif (kanker prostat).

Penelitian ini melengkapi kajian *EN2* yang belum banyak disiarkan. Didasari ciri subjek, umur merupakan salah satu faktor yang berpengaruh terhadap kejadian kanker prostat. Rerata (SD/SB) umur subjek penelitian kelompok biopsi positif 64,4 (7,8). Kanker prostat jarang didiagnosis di laki-laki yang lebih muda dari usia 50 tahun, terhitung hanya 2% dari semua kasus. Kanker prostat bersifat pertumbuhan yang lambat. Menurut Metcalfe dkk¹¹ pada tahun 2008 didapatkan rerata (SD/SB) umur laki-laki dengan kanker prostat di Asia Selatan sebesar

Tabel 1. Ciri subjek penelitian

Variabel	Kelompok biopsi (+) n=17	Kelompok biopsi (-) n=33	p
Umur (tahun)			
Rerata (SD/SB)	64,4 (7,8)	66,4 (8,7)	0,414
Umur golongan (tahun)			
45–54	2 (11,8%)	3 (9,1%)	
55–64	4 (23,5%)	6 (18,2%)	
65–74	11 (64,7%)	16 (48,5%)	
≥75	0	8 (24,2%)	
Gejala klinis			
Sulit berkemih	17 (100%)	33 (100%)	
Suku Sunda dan Jawa	17 (100%)	33 (100%)	
Riwayat kanker prostat keluarga	0 (0%)	0 (0%)	
Riwayat merokok			
Ya	16 (94,1%)	28 (84,8%)	0,339
IMT			
Rerata (SD/SB)	22,6 (3,6)	21,4 (2,7)	0,202
Kadar PSA (ng/mL)			
Median	26,7	17,3	0,019
rentang	8,9–1207,0	4,6–437,5	
Volume tumor (USG) (cc)			
Median	44,2	55,0	0,362
Rentang	23,0–177,0	22,9–95,3	

Keterangan: n=jumlah subjek, SD/SB=Standar Deviasi/Simpang Baku, USG=Ultrasonografi, IMT=Indeks Masa Tubuh, PSA=Prostate Specific Antigen. Uji Mann-Whitney kecuali umur dan IMT menggunakan uji independent-t



Gambar 1. Kurva ROC dan nilai cut off kadar protein EN2 air kemih

Tabel 2. Keabsahan kadar protein EN2 air kemih nilai cut off >0,7 ng/mL dibandingkan dengan pemeriksaan histopatologis

	Histopatologis		Jumlah keseluruhan	p
	Biopsi (+)	Biopsi (-)		
EN2 (ng/mL)				
Positif (>0,7)	16	12	28	0,001
Negatif (≤0,7)	1	21	22	
Jumlah keseluruhan	17	33	50	

Keterangan: p bermakna bila <0,05, Biopsi (+)=kanker prostat, Biopsi (-)=bukan kanker prostat/BPH

69 (9,2) Penelitian Hirsch dkk¹² pada tahun 2011 menunjukkan bahwa median umur kejadian kanker prostat adalah 68 tahun dan 63% terdiagnosis kanker prostat setelah umur 65 tahun.

Riwayat keluarga yang menderita kanker prostat sebenarnya merupakan faktor kebahayaan kejadian kanker prostat. Namun, semua subjek pada penelitian ini menyangkal ada riwayat keluarga yang menderita kanker prostat. Ketidaktahuan ini terjadi karena subjek penelitian tidak mengetahui ada keluarganya yang menderita kanker prostat, atau kemungkinan bila ada keluarga yang menderita kanker prostat tetapi sudah meninggal dunia. Untuk tujuan penyelidikan pengaruh keturunan sebagai faktor kebahayaan, maka kanker prostat dapat dibagi menjadi tiga (3) kelompok yaitu jarang terdapat, terkait keluarga dan diturunkan.⁵

Kebiasaan merokok memperbesar kebahayaan kanker prostat yang terjadi akibat ada senyawa karsinogen kadmium yang terkandung dalam asap rokok. Pada penelitian ini kebiasaan merokok didapatkan di kelompok biopsi positif maupun negatif, sehingga perlu dipantau yang ketat. Karena kemungkinan kelompok biopsi negatif dapat menjadi positif untuk kanker prostat dalam beberapa masa waktu ke depan. Penelitian Rohrmann dkk¹³ pada tahun 2007 menunjukkan bahwa belum ada temuan yang berhubungan jelas antara perokok dan kejadian kanker prostat.

Pada penelitian ini subjek penelitian memiliki nilai indeks masa tubuh (IMT) rerata 21,8, yang termasuk dalam berat badan normal. Berdasarkan hasil analisis uji chi-kuadrat menunjukkan tidak terdapat perbedaan nilai IMT yang bermakna antara subjek kelompok biopsi positif dengan yang negatif. Hsing dkk¹⁴ pada tahun 2007 meneliti hubungan antara IMT dewasa dan kebahayaan kanker prostat menyimpulkan tidak ada hubungan antara IMT dan kebahayaan kanker prostat.

Enam belas subjek penelitian biopsi positif menunjukkan kadar protein EN2 >0,7 ng/mL, sedangkan 21 terteliti yang negatif menunjukkan kadar

protein EN2 $\leq 0,7$ ng/mL. Protein EN2 diekspresikan oleh kanker prostat, tetapi keadaan tersebut tidak ditunjukkan oleh jaringan prostat yang normal.

Sebanyak satu subjek penelitian biopsi positif, tetapi pemeriksaan kadar protein EN2 $\leq 0,7$ ng/mL, hasil ini menunjukkan negatif palsu. Subjek penelitian ini berkadar protein EN2 0,5 ng/mL, tetapi hasil biopsi TRUS positif untuk prostat adenokarsinoma. Setelah ditelusur, subjek ini prostatnya dipotong (diprostektomi) dan diperiksa terkait histopatologis, didapatkan hasil berupa BPH. Jadi kadar protein EN2 yang merendah di subjek ini sesuai dengan keadaan jaringan prostat yang tidak mengalami keganasan tertentu.

Dua belas dari 33 subjek penelitian biopsi negatif, tetapi pemeriksaan kadar protein EN2 $> 0,7$ ng/mL hasil ini menunjukkan positif palsu. Keadaan yang dapat menyebabkan ada positif palsu pada pemeriksaan EN2 di antaranya infeksi saluran kemih (ISK). Penelitian Morgan dkk¹⁵ pada tahun 2013 menganalisis ekspresi protein EN2 di kanker kandung kemih, dan ternyata protein EN2 terdapat dalam saluran *urothelial*.

Subjek penelitian dengan ISK pada penelitian ini tidak dikeluarkan, karena hampir semua subjek penelitian menggunakan kateter air kemih yang memungkinkan bakteri penyebab ISK masuk. Kemungkinan lain positif palsu terjadi adalah kanker prostat terdapat daerah peralihan atau kornu anterior zona perifer, juga ada kemungkinan kanker masih dalam tahap awal, sehingga tidak terdeteksi pada pemeriksaan biopsi TRUS. Di samping itu dapat dikarenakan ada faktor pengganggu di metode ELISA, yaitu *human anti mouse antibody* (HAMA).

Telitian pemeriksaan kadar protein EN2 ini berkeabsahan berupa kepekaan 94,12%, kekhasan 63,64%, NDP 57,1%, NDN 95,5% dan ketelitian 74%. Keterbatasan penelitian ini adalah karena subjek dengan ISK tidak dipilah, dan penelitian ini tidak menggunakan baku emas pemeriksaan histopatologi prostat prostatektomi, melainkan biopsi TRUS yang hanya mendapatkan sejumlah kecil bagian tersebut.

SIMPULAN DAN SARAN

Pemeriksaan kadar protein EN2 air kemih metode mikro ELISA terhadap baku emas pemeriksaan histopatologis (biopsi TRUS) nilai *cut off* $> 0,7$ ng/mL bernilai keabsahan berupa kepekaan 94,12%, kekhasan 63,64%, NDP 57,1%, NDN 95,5%, dan ketelitian 74%. Pemeriksaan kadar protein EN2 air kemih metode mikro ELISA memiliki kepekaan tinggi dan kekhasan sedang, sehingga dapat digunakan terutama untuk uji saring kanker prostat.

Didasari telitian ini, maka disarankan: Pemeriksaan kadar protein EN2 metode mikro ELISA dengan bahan

pemeriksaan air kemih dapat digunakan sebagai pilihan pemeriksaan penunjang di penderita terduga kanker prostat, terutama di daerah yang tidak memiliki sarana pemeriksaan histopatologis. Uji saring dapat dilakukan pada usia ≥ 65 tahun; Perlu penelitian lebih lanjut dengan memperhatikan faktor perancu, seperti infeksi saluran kemih; Perlu penelitian lebih lanjut dengan menggunakan pemeriksaan histopatologis prostat yang diperoleh dari pemotongan prostat sebagai baku emas.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bose SK, Bullard RS, Donald CD. Oncogenic role of engrailed-2 (en-2) in prostate cancer cell growth and survival. *Transl Onco.* 2008; 3: 37–43. Epub 2008/01/01.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010; 127 (12): 2893–917. Epub 2011/02/26.
3. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62 (1): 10–29. Epub 2012/01/13.
4. Parkin D, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2005; 55 (2): 74–108.
5. Abouassaly R, Thompson I, Platz E, Klein E. Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer. In: Wein A, Kavoussi L, Novick A, Partin A, Peters C, editors. *Campbell-Walsh Urology.* 10 Ed., Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012; 2704–25.
6. Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol.* 2012; 4: 1–11. Epub 2012/02/01.
7. Pinthus J, Pacik D, Ramon J. Diagnosis of Prostate Cancer. In: Ramon J, Denis L, editors. *Prostate Cancer, Berlin Heidelberg, Springer, 2007; 92–105.*
8. Tenke P, Horti J, Balint P, Kovacs B. Prostate Cancer Screening. In: Ramon J, Denis L, editors. *Prostate Cancer, Berlin Heidelberg, Springer, 2007; 75–88.*
9. Morgan R, Boxall A, Bhatt A, Bailey M, Hindley R, Langley S, et al. Engrailed-2 (EN2): a tumor specific urinary biomarker for the early diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2011; 17 (5): 1090–8. Epub 2011/03/03.
10. Pandha H, Sorensen KD, Orntoft TF, Langley S, Hoyer S, Borre M, et al. Urinary engrailed-2 (EN2) levels predict tumour volume in men undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *BJU Int.* 2012; 110 (6 Pt B): E287–92. Epub 2012/05/16.
11. Metcalfe C, Patel B, Evans S, Ibrahim F, Anson K, Chingwundoh F, et al. The risk of prostate cancer amongst South Asian men in southern England: the PROCESS cohort study. *BJU Int.* 2008; 102 (10): 1407–12. Epub 2008/06/11.
12. Hirsch J, Johnson CL, Nelius T, Kennedy R, Riese W, Filleur S. PEDF inhibits IL8 production in prostate cancer cells through PEDF receptor/phospholipase A2 and regulation of NFkappaB and PPARgamma. *Cytokine.* 2011; 55 (2): 202–10. Epub 2011/05/17.
13. Rohrmann S, Genkinger JM, Burke A, Helzlsouer KJ, Comstock GW, Alberg AJ, et al. Smoking and risk of fatal prostate cancer in a prospective U.S. study. *Urology.* 2007; 69 (4): 721–5. Epub 2007/04/21.
14. Hsing AW, Sakoda LC, Chua S, Jr. Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86 (3): s843–57. Epub 2008/02/13.
15. Morgan R, Bryan RT, Javed S, Launchbury F, Zeegers MP, Cheng KK, et al. Expression of Engrailed-2 (EN2) protein in bladder cancer and its potential utility as a urinary diagnostic biomarker. *Eur J Cancer.* 2013; 49 (9): 2214–22. Epub 2013/02/26.