

**KADAR SUPEROXIDE DISMUTASE (SOD) DENGAN
STADIUM DAN TIPE HISTOPATOLOGI KANKER OVARIUM
TIPE EPITELIAL**

**LEVELS OF SUPEROXIDE DISMUTASE(SOD) WITH THE
STAGE AND HISTOPATHOLOGICAL TYPE OF EPTIHELIAL
OVARIAN CANCER**

KARINA GOYSAL



**DEPARTEMEN ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1**

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

**KADAR SUPEROXIDE DISMUTASE (SOD) DENGAN STADIUM DAN
TIPE HISTOPATOLOGI KANKER OVARIUM TIPE EPITELIAL**

Tesis

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan program pendidikan dokter
spesialis dan mencapai gelar spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

KARINA GOYSAL

Kepada

**DEPARTEMEN ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 UNIVERSITAS
HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

TESIS**KADAR SUPEROXIDE DISMUTASE DENGAN STADIUM DAN TIPE
HISTOPATOLOGI KANKER OVARIUM TIPE EPITELIAL**

Disusun dan diajukan oleh :

KARINA GOYSAL**Nomor Pokok : C055172002**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 21 Maret 2022

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

**Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp. OG, Subsp. Onk.**
NIP. 19621116 198903 1 003**Dr. dr. Nugraha Utama P, Sp. OG, Subsp. Onk**
NIP. 19740624 200604 1 009

Ketua Program Studi

**Dr. dr. Nugraha Utama P, Sp. OG, Subsp. Onk**
NIP. 19740624 200604 1 009Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp. GK**
NIP. 196805301996032001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Karina Goysal

Nomor Pokok : C055172002

Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul
**KADAR SUPEROXIDE DISMUTASE DENGAN STADIUM DAN TIPE
HISTOPATOLOGI KANKER OVARIUM TIPE EPITELIAL**

adalah karya ilmiah saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah tesis ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diterbitkan sebelumnya, kecuali yang tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian di dalam naskah tesis dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur penjiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut dan diproses sesuai dengan hukum yang berlaku.

Makassar, 21 Maret 2022

Yang menyatakan,



Karina Goysal

PRAKATA

Dengan memanjatkan puji syukur ke khadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat, karunia dan perlindungan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan spesialis pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis bermaksud memberikan informasi ilmiah tentang kadar superoxide dismutase (SOD) dengan stadium dan tipe histopatologi kanker ovarium.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, SpOG(K) sebagai pembimbing I dan Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, SpOG(K) sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada dr. Firdaus Hamid, PhD, Sp.MK sebagai pembimbing statistik yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam bidang statistik dan pengolahan data dalam penelitian ini. Terima kasih penulis juga sampaikan kepada Dr. dr. A. Sharvianty Arifuddin, SpOG(K) dan dr. David Lotisna, SpOG(K) sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Ketua Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, SpOG(K), Ketua Program Studi Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, SpOG(K) dan seluruh staf pengajar beserta pegawai yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi selama pendidikan.
2. Penasihat akademik Dr. dr. A. Sharvianty Arifuddin, SpOG(K) yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi atas bantuan dan kerjasamanya selama proses Pendidikan
4. Tenaga didik Departemen Obstetri dan Ginekologi atas bantuan dan kerjasamanya selama proses Pendidikan
5. Paramedis Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
6. Pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.
7. Terima kasih yang tulus kepada kedua orang tua Yudy Goysal dan Lenny Maria Lisal, saudara-saudaraku Krisna Goysal dan Kristio Goysal serta keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa serta pengertiannya selama penulis

mengikuti pendidikan.

8. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis memberikan manfaat dalam perkembangan Ilmu Obstetri dan Ginekologi di masa mendatang.

Makassar, 21 Maret 2022

Karina Goysal

ABSTRAK

KARINA GOYSAL. *Kadar Superoxide Dismutase dengan Stadium dan Tipe Histopatologi Kanker Ovarium Tipe Epitelial* (dibimbing oleh Syahrul Rauf, Nugraha Utama Pelupessy, dan Firdaus Hamid).

Superoxide dismutase (SOD) merupakan enzim penting yang berfungsi mengeliminasi radikal superoksida (ROS) dan merupakan kunci antioksidan pada sel aerobik dalam perkembangan sel-sel kanker ovarium. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar SOD dengan stadium dan jenis histopatologi pada kanker ovarium. Penelitian ini menggunakan studi potong lintang yang dilaksanakan selama Januari sampai dengan Desember 2021 di RS Wahidin Sudirohusodo, RS Universitas Hasanuddin, RSIA Siti Khadijah I, RSI Faisal, RS Ibnu Sina, RS Awal Bros, dan RS Grestelina Makassar. Pemeriksaan kadar SOD dilakukan di lima puluh jaringan ovarium dari subjek penelitian yang terdiagnosis kanker ovarium dengan metode ELISA. Hasil penelitian yang diperoleh adalah kadar SOD minimum 1,11 ng/mL, sedangkan kadar maksimum 70,04 ng/mL. Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar SOD berdasarkan stadium dan jenis histopatologi kanker ovarium ($p>0,05$). Kadar SOD minimum terdapat di penderita dengan tipe histopatologi serosa, sedangkan kadar maksimum didapatkan dari penderita bertipe histopatologi musinosa.

Kata kunci: *superoxide dismutase*, histopatologi kanker ovarium. stadium kanker ovarium



ABSTRACT

KARINA GOYSAL. *Levels of Superoxide Dismutase (SOD) with The Stage and Histopathological Type of Epithelial Ovarian Cancer* (Supervised by Syahrul Rauf, Nugraha Utama Pelupessy, and Firdaus Hamid).

Superoxide dismutase (SOD) is an important enzyme that eliminate the superoxide radicals (ROS) and is a key antioxidant in aerobic cells during the development of ovarian cancer cells. This study aims to determine the correlation between SOD levels with the stage and type of histopathology in ovarian cancer. This cross sectional study was conducted from January to December 2021 at Dr. RSUP Wahidin Sudirohusodo, Hasanuddin University Hospital, Siti Khadijah I Hospital, Faisal Hospital, Ibnu Sina Hospital, Awal Bros Hospital, and Grestelina Hospital in Makassar. Examination of SOD levels was carried out on 50 ovarian tissues from subjects diagnosed with ovarian cancer using the ELISA method. The results show the minimum SOD level is 1.11 ng/mL whereas the maximum level is 70.04 ng/mL. There is no significant difference between SOD levels based on the stadium and stage of histopathological type of ovarian cancer (all $p > 0.05$). The minimum SOD level observes in subjects with serous histopathological type whereas the maximum level observes in subjects with mucinous histopathological type.

Keywords : superoxide dismutase, histopathological ovarian cancer, stage ovarian cancer



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Kanker ovarium	6
B. Superoxide Dismutase (SOD) dan Kanker Ovarium	27
C. Kerangka teori	35

D. Kerangka konsep	36
E. Hipotesis	36
F. Defenisi Operasional	37
BAB III	METODE PENELITIAN
A. Rancangan penelitian	39
B. Lokasi dan waktu penelitian	39
C. Populasi, teknik dan besar sampel penelitian	39
D. Kriteria sampel penelitian	40
E. Metode pengumpulan data	41
F. Alur penelitian	43
G. Aspek etis	44
H. Waktu penelitian	44
I. Personalia penelitian	44
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN
A. HASIL	45
B. PEMBAHASAN	52
BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN
A. KESIMPULAN	64
B. SARAN	64
DAFTAR PUSTAKA	65
LAMPIRAN	72

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
1	Perbandingan gambaran klinikopatologi dari tumor tipe I dan tipe II dari karsinoma ovarium serosa	12
2	Distribusi karsinoma ovarium tipe epitelial berdasarkan stadium	23
3	Stadium kanker ovarium berdasarkan FIGO (2014)	24
4	Kesintasan hidup 5 tahun berdasarkan stadium pada pasien kanker ovarium	26
5	Kesintasan hidup 5 tahun kanker ovarium tipe epitelial berdasarkan FIGO (2006)	27
6	Faktor prognosis untuk kanker ovarium	27
7	Definisi operasional penelitian	37
8	Karakteristik subyek penelitian	46
9	Kadar SOD berdasarkan karakteristik sampel penelitian	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
1	Diagram peran mutasi BRCA pada pembentukan tumor (Hoffman et al., 2016)	10
2	Gambaran dua jenis tumorigenesis (Shih le & Kurman, 2004)	13
3	Proses pembentukan karsinoma ovarium serosa (Shih le & Kurman, 2004)	16
4	Staging kanker ovarium berdasarkan FIGO (Hoffman et al., 2016)	25
5	Oksidan dan antioksidan utama pada kanker (Saed, 2018)	29
6	Kerangka teori	35
7	Kerangka konsep	36
8	Kurva standar SOD	42
9	Alur penelitian	43
10	Kadar SOD pada subyek penelitian	48
11	Kadar SOD berdasarkan stadium kanker ovarium	51
12	Kadar SOD berdasarkan tipe histopatologi kanker ovarium	52

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
1	Naskah penjelasan untuk responden (subyek)	72
2	Formulir persetujuan mengikuti penelitian setelah mendapat penjelasan (informed consent)	74
3	Formulir penelitian	76
4	Rekomendasi persetujuan etik	79
5	Surat izin penelitian	81
6	Data Penelitian	82

DAFTAR ARTI LAMBANG/SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan keterangan
1O2	Singlet Oxygen
APST	Atypical proliferative serous tumor
BRAF	B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
BRCA1	Breast Cancer Gene 1
BRCA2	Breast Cancer Gene 2
CA 125	Cancer Antigen 125
CAT	Catalase
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DPI	Diphenyleneiodonium
ELISA	Enzyme-Linked immunosorbent assay
EOC	Epithelial Ovarian Cancer
FIGO	Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique
GPx	Glutathione Peroxidase
GSH	Glutathione
GSR	Glutathione reductase
GST	Glutathione S-transferase
H2O2	Hydrogen peroxide
HGSC	High Grade Serous Carcinoma
HGSOC	High Grade Serous Ovarian Carcinoma
HO	Hydroxyl
HOCl	Hypochlorous acid
IMT	Index Massa Tubuh
INASGO	Indonesian Society of Gynecologic Oncology
iNOS	Inducible nitric oxide synthase
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
MC	Mucinous Carcinome
MPS	Myeloperoxidase
MPSC	Micropapillary serous carcinoma
NAD(P)H	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NSAIDs	Nonsteroid Antiinflammatory Drugs
O3	Ozone
RNS	Reactive Nitrogen Species
RO	Alkoxy
ROS	Reactive Oxygen species
SOD	Superoxide Dismutase
TSG	Tumor Supressor Gene
USG	Ultrasonografi
XO	Xanthine oxidase

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker ovarium merupakan keganasan ginekologi yang masih mendapat perhatian karena angka mortalitas yang tinggi baik di negara maju maupun di negara berkembang. Hal ini disebabkan masih banyak penderita ditemukan tanpa gejala yang nyata hingga terdiagnosis saat stadium lanjut (Hippisley & Coupland, C, 2012).

Di Dunia, Pada tahun 2008 kanker ovarium terdiagnosis pada 225.000 perempuan dengan kematian 140.000 penderita. Di Negara maju seperti di Amerika, merupakan kanker penyebab kematian terbanyak dalam tumor ginekologi, demikian halnya di negara berkembang merupakan kanker terbanyak ketiga dalam tumor ginekologi dengan insiden 5,0 per 100.000 dan angka kematian 3,1 per 100.000 (Chen & Berek, 2017). Di Indonesia, kanker ovarium menempati kanker terbanyak keempat berdasarkan estimasi Jumlah Kasus Baru dan Jumlah Kematian di RS Kanker Dharmais Tahun 2010 – 2013 (Kementrian Kesehatan RI, 2015)

Kanker ovarium tipe epitelial merupakan suatu penyakit yang bersifat heterogen secara histopatologi, biologi molekuler dan luaran klinis. Terapi dari kanker ini sendiri mencakup kombinasi operasi sitoreduktif dan kemoterapi. Meski demikian, 75% pasien dengan stadium lanjut akan mengalami relaps setelah 18 bulan dengan *5 years survival ratenya* mencapai 50%. (Saed, Morris & Fletcher, 2018).

Patomekanisme kanker ovarium sampai saat ini belum jelas namun dikaitkan dengan hipotesis trauma ovulasi, hipotesis gonadotropin dan reaksi inflamasi yang berkaitan dengan proliferasi seluler dan stress oksidatif. Stress oksidatif mengakibatkan terbentuknya radikal bebas yang mungkin berkontribusi pada akumulasi kerusakan DNA sehingga terjadi mutasi DNA. Radikal bebas merupakan karsinogen yang potensial dan dihasilkan melalui metabolisme sel sehat, sel rusak, karsinogen, pengobatan dengan kemoterapi dan radiasi. Radikal bebas juga secara langsung mengaktifkan onkogen, pertumbuhan sel abnormal dan mengganggu sistem imun. (Saed, Morris & Fletcher, 2018)

Superoxide dismutase (SOD) merupakan enzim penting yang berfungsi untuk mengeliminasi radikal superoksida dan merupakan kunci antioksidan pada sel aerobik. Konsumsi oksigen seluler sangatlah esensial dalam proses fosforilasi oksidatif selama generasi ATP di dalam mitokondria, dan metabolisme seluler ini mengakibatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS). Akumulasi ROS jika tidak dikoreksi akan mengakibatkan kerusakan pada biomolekul penting seperti membran lipid, protein dan DNA. Selanjutnya, akumulasi yang memanjang pada kadar yang tinggi dapat mengakibatkan kerusakan seluler irreversibel dan kematian sel. Defisiensi dari SOD atau inhibisi dari aktivitas enzim dapat mengakibatkan akumulasi O_2^- pada sel dan mengarah pada kematian sel, sehingga inhibisi SOD dapat menjadi langkah baru untuk membunuh sel kanker (Saed, Morris & Fletcher, 2018).

Dalam kaitannya dengan peran SOD terhadap prognosis metastasis kanker ovarium, inhibisi SOD dapat membunuh sel kanker ganas melalui mekanisme yang dimediasi oleh radikal bebas serta SOD juga sebagai target terapi pada penatalaksanaan kanker (Hilleman, 2001). Pada studi lain diketahui aktivitas SOD rendah pada pembentukan sel kanker awal, membuat SOD menjadi kandidat yang rasional untuk preventif kanker (Robbins, 2014). Selain itu, SOD juga berperan penting terhadap resistensi beberapa agen kemoterapi seperti Cisplatin (Brown, et al., 2009; Kim, et al., 2010; Belotte, et al., 2015).

Sebuah studi di India yang menilai status antioksidan dengan mengestimasi kadar SOD eritrosit pada tumor ovarium berbagai stadium memperoleh kadar SOD eritrosit yang rendah pada peningkatan stadium kanker ovarium (Bandeboche and Melinkeri, 2011). Dalam studi lain, SOD mitokondrial (SOD2) bersifat protumorigenik dan prometastatik pada tumor ovarium jenis *clear cell*. Inhibisi ekspresi SOD2 mengurangi pertumbuhan tumor ovarium *clear cell* dan metastasisnya (Hemachandra et al., 2015). Studi di Mesir mendapatkan bahwa tingkat serum preoperatif dari SOD dan antioksidan GPX berkaitan dengan tumor stadium lanjut (Asma et al., 2017). Berdasarkan studi-studi yang sudah dilakukan, SOD berperan yang penting pada patogenesis kanker ovarium sehingga fungsinya sebagai biomarker prognosis dari suatu kanker ovarium dapat dianalisis lebih lanjut.

B. Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara kadar SOD dengan stadium dan jenis histopatologi kanker ovarium?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan kadar SOD dengan stadium dan jenis histopatologi kanker ovarium

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui kadar SOD berdasarkan stadium kanker ovarium
- b. Mengetahui kadar SOD berdasarkan jenis histopatologi kanker ovarium
- c. Menentukan hubungan kadar SOD dengan stadium dan jenis histopatologi kanker ovarium

D. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi mengenai hubungan kadar SOD dengan stadium dan jenis histopatologi kanker ovarium. Hasil studi ini diharapkan dapat memberikan referensi terhadap SOD sebagai salah satu biomarker yang dapat digunakan untuk menilai stadium dan jenis histopatologi kanker ovarium.
2. Sebagai bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya mengenai kadar SOD sebagai prognosis kanker ovarium.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Ovarium

1. Definisi dan epidemiologi

Kanker ovarium adalah tumor ganas yang ditemukan di ovarium. Kasus baru kanker ovarium diperkirakan 192.000 kasus setiap tahunnya di dunia. Pada tahun 2008, diperkirakan terdapat 225.000 perempuan didiagnosis kanker ovarium, dan 140.000 perempuan meninggal karena penyakit ini. Kanker ovarium jenis epitel adalah penyebab kematian paling banyak kedua akibat kanker ginekologi di Negara-negara maju. Insidennya kanker ini 9,4 per 100.000 perempuan dan tingkat mortalitasnya sebesar 5,1 per 100.000. Pada negara berkembang, kanker ovarium merupakan keganasan ginekologi terbanyak ketiga sedangkan kanker serviks adalah yang tertinggi dengan insiden 5 per 100,000 dan mortalitas 3.1 per 100,000 (Busmar, 2006; Moore, et al., 2010).

National Cancer Registry Indonesian Society of Gynecology Oncology (INASGO) melaporkan sampai bulan Oktober 2011 telah tercatat 299 kasus kanker ovarium dari 1266 kasus keganasan ginekologi pada tahun 2011 di Indonesia. Kanker ovarium menduduki peringkat kedua keganasan ginekologi pada perempuan setelah kanker serviks (Oncology ISOG, 2015).

Usia rata-rata penderita kanker ovarium epitelial di Amerika adalah 63 tahun. Sekitar 30% neoplasma ovarium pada perempuan pasca menopause bersifat ganas tetapi hanya 7% tumor ovarium epitelial pada pasien premenopause yang ganas (Berek, 2007). Dari seluruh karsinoma ovarium, 90-95% adalah karsinoma ovarium tipe epitelial termasuk tumor *borderline*. Kelompok lainnya adalah tipe non epitelial, meliputi sel tumor germinal, sel tumor granulosa, dan tumor *sex cord stromal*. Dari kelompok tersebut, kanker ovarium epitelial jenis serosum mencakup 44,4%, musinosum 19,7%, endometrioid 10,3%, *clear-cell* 5,1%, dan *mixed epithelial malignant* 0,85% (Busmar, 2006).

2. Etiologi dan Faktor Risiko

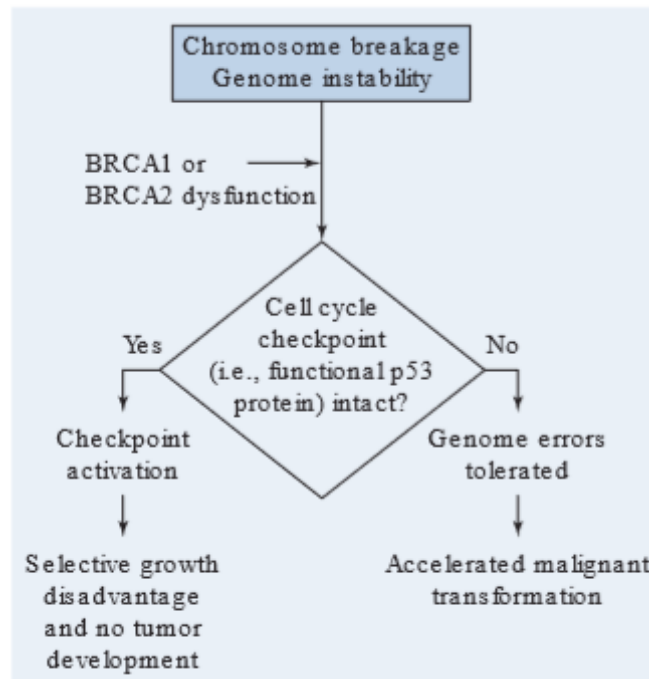
Etiologi dan patogenesis keganasan ovarium belum diketahui dengan pasti tetapi terdapat beberapa hipotesis, yaitu hipotesis trauma ovulasi, dan hipotesis gonadotropin dengan kadar yang tinggi dalam waktu lama (persisten) dan reaksi inflamasi yang berkaitan dengan proliferasi seluler dan stress oksidatif. Trauma ovulasi diduga menyebabkan kerusakan sel-sel epitel ovarium sehingga mengakibatkan kerusakan DNA yang diikuti terganggunya fungsi mekanisme perbaikan DNA dan TSG (*tumor suppressor gene*). Hipotesis gonadotropin didasarkan oleh pembentukan kista inklusi yang kemudian berkembang karena stimulasi estrogen akibat tingginya gonadotropin.

Hipotesis reaksi inflamasi berkaitan dengan proliferasi seluler dan stress oksidatif menyebabkan terbentuknya radikal bebas yang mungkin berkontribusi terhadap kerusakan DNA, protein, dan lipid. Kerusakan DNA menyebabkan mutasi DNA sehingga tubuh akan melakukan perbaikan DNA yang rusak. Inflamasi kronik menyebabkan kematian sel sehingga tubuh berkompensasi dengan pembelahan sel. Pembelahan sel yang diakselerasi akan memudahkan kesalahan pembentukan DNA, memudahkan terjadinya mutasi, meningkatkan sitokin, dan faktor pertumbuhan.

Faktor-faktor yang diduga menjadi faktor risiko kanker ovarium meliputi herediter, riwayat reproduksi, hormonal, inflamasi, gaya hidup dan ras kulit putih. Faktor herediter dikaitkan dengan riwayat keluarga kanker payudara atau ovarium, perubahan *BRCA1* atau *BRCA2* dan Lynch syndrome. Lebih dari 90% perempuan yang mempunyai riwayat keluarga kanker ovarium mempunyai mutasi gen *BRCA1* atau *BRCA2* (gambar 1). Oleh karena itu, seluruh perempuan dengan anggota keluarga mempunyai kanker payudara atau kanker ovarium sebelum menopause (sebelum usia 50 tahun) sebaiknya menjalani konseling genetika. Kemudian dinilai apakah sebaiknya dilakukan pemeriksaan gen *BRCA1* dan *BRCA2*. Gen *BRCA1* berlokasi di kromosom 17q21, dan berisiko tinggi untuk kanker payudara (45-85%), dan kanker ovarium (20-45%). Gen *BRCA2* berlokasi di kromosom 13q12, dan lebih sedikit peluangnya dibandingkan gen *BRCA1* untuk berkembang menjadi kanker payudara (30-50%), dan

kanker ovarium (10-20%). Kedua gen diturunkan secara autosomal dominan, dan seorang karier mempunyai peluang 50% untuk menurunkan gennya pada anak-anaknya. Akan tetapi, tidak semua orang dengan mutasi gen ini akan mengalami kanker payudara atau kanker ovarium sehingga manifestasinya dapat muncul pada beberapa generasi berikutnya (Hoffman et al., 2016).

Riwayat reproduksi berkaitan dengan usia lanjut, nulligravida dan Infertilitas, hal ini berhubungan dengan stimulasi berulang dari epitel permukaan ovarium mengakibatkan transformasi keganasan. Faktor hormonal yang berpengaruh usia menarke, menopause terlambat, terapi sulih hormone (OR 1,15-1,27), estrogen dan androgen, induksi ovulasi (OR 27). Faktor inflamasi berkaitan dengan penggunaan talk daerah perineum, endometriosis (OR 4) dan penyakit radang panggul. Faktor gaya hidup berkaitan dengan obesitas, merokok 20 bungkus pertahun (OR 2,7). Sementara itu, faktor risiko yang menurunkan risiko kanker ovarium adalah tubektomi, kontrasepsi oral (OR 0,29-0,4), dan penggunaan *Nonsteroid Antiinflammatory Drugs* (NSAIDs) (Schorge et al., 2008).



Gambar 1. Diagram peran mutasi BRCA pada pembentukan tumor (Hoffman et al., 2016).

3. Morfologi dan pathogenesis tumor ovarium epithelial

Secara historis, perubahan morfologi dan molekuler awal dalam tumorigenesis ovarium telah menjadi suatu *blackbox*. Meskipun relatif mudah untuk melakukan biopsi pada lesi awal untuk karsinoma serviks dan endometrium, hal ini sulit dilakukan pada karsinoma ovarium karena lokasinya di dalam rongga panggul. Sejak diperkenalkannya prosedur salpingo-ooforektomi profilaksis pada tahun 1995 untuk pembawa *BRCA1/2*, lesi awal karsinoma serosa derajat tinggi di HBOC dapat dengan mudah diidentifikasi. Namun, identifikasi STIC ekstra-ovarium sebagai lesi prekursor dalam kasus tersebut telah menyebabkan pergeseran paradigma dari teori sistem Müllerian sekunder untuk OSE menjadi salah satu

"penyakit impor". Meskipun demikian, banyak rahasia dalam *blackbox* ini, termasuk asal seluler dari karsinoma serosa derajat tinggi terutama mereka tanpa STIC, karsinoma serosa derajat rendah, dan karsinoma musinosa dan dasar biologis untuk keragaman morfologi yang diamati pada penyakit ini. Studi molekuler lebih lanjut diperlukan untuk menjawab pertanyaan-pertanyaan yang tersisa sehubungan dengan patogenesis tumor ovarium epitelial (EOT).

3.1 Karsinoma Ovarium Serosa

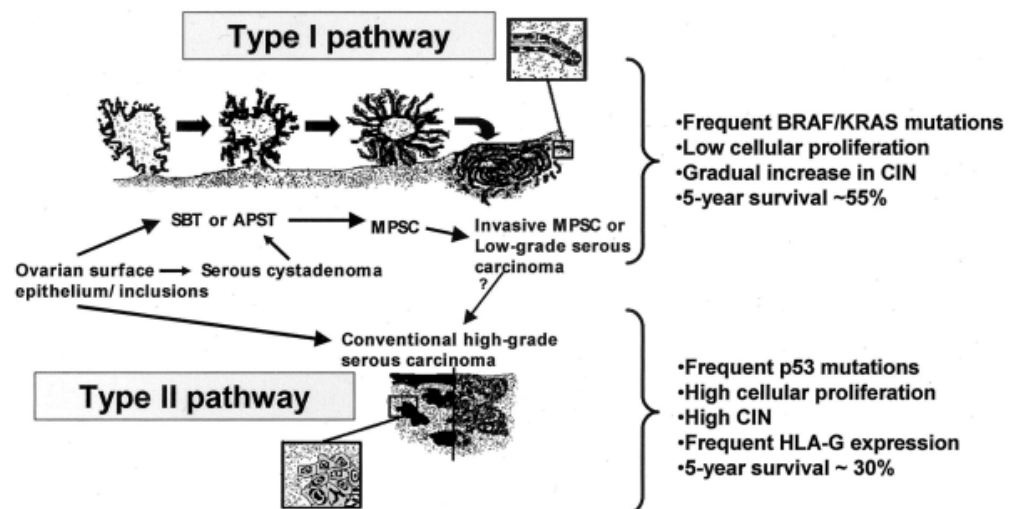
Tumor ovarium serosa adalah tumor epitel permukaan yang paling sering, berdasarkan penelitian klinikopatologi dan biomolekular, disusun sebuah model yang menggambarkan perjalanan penyakit karsinoma ovarium serosa. Pada model ini, tumor epitel permukaan diklasifikasikan menjadi tumor tipe I dan tipe II yang berhubungan dengan dua jenis perjalanan pembentukan tumor (tabel 1). Tumor tipe I cenderung menjadi neoplasma derajat rendah yang muncul dari tumor borderline, sedangkan tipe II adalah neoplasma derajat tinggi yang lesi prekursorinya secara morfologi belum dapat diidentifikasi sehingga disebut perkembangan *de novo* (Shih le & Kurman, 2004). Tumor tipe I terdiri juga dari karsinoma musinosa, karsinoma endometrioid, tumor Brenner maligna, dan karsinoma sel jernih.

Tabel 1. Perbandingan gambaran klinikopatologi dari tumor tipe I dan tipe II dari karsinoma ovarium serosa

	Frekuensi	Gambaran histologi	Lesi prekursor	Klinis	Respon terhadap kemoterapi
Derajat rendah	25% karsinoma serosa	<i>Micropapillary architecture</i> ; inti derajat rendah; indeks mitotik rendah	Kistadenoma serosa Tumor atipikal proliferatif serosa (borderline)	Indolen, progresi lambat, kesintasan 5 tahun 55%	Tidak baik
Derajat tinggi	75% karsinoma serosa	Sarang padat dengan masa; inti derajat tinggi; indeks mitotik tinggi	Tidak diketahui; mungkin dari epitel permukaan ovarium atau kista inklusi (de novo)	Agresif, progresif cepat, kesintasan 5 tahun 30%	Baik

Tumor tipe I berhubungan dengan perubahan molekular yang jarang ditemukan pada tumor tipe II, seperti mutasi BRAF dan KRAS untuk tumor serosa, mutasi KRAS untuk tumor musinosa, mutasi β -catenin dan PTEN serta ketidakstabilan mikrosatelit dari tumor endometrioid (gambar 2). Mutasi onkogenik BRAF, KRAS, dan ERBB2 menyebabkan aktivasi MAPK (*mitogen activated protein kinase*), jalur transduksi yang memainkan peranan penting dalam transmisi signal pertumbuhan terhadap inti dan berperan dalam transformasi neoplasia. Proses pembentukan tumor tipe I menyerupai perjalanan adenoma-karsinoma pada kanker kolonrektal, dan ditandai dengan lesi prekursor yang dikenali, yaitu kistadenoma, tumor proliferatif atipikal, dan karsinoma noninvasif. Tumor proliferatif atipikal dan

karsinoma noninvasif dikombinasikan menjadi satu kategori, disebut borderline. Tumor serosa borderline jarang berhubungan dengan karsinoma serosa invasif, sedangkan tumor musinosa borderline berkaitan erat dengan karsinoma musinosa invasif.



Gambar 2. Gambaran dua jenis tumorigenesis (Shih le & Kurman, 2004)

Tumor tipe II meliputi karsinoma serosa derajat tinggi, tumor mesodermal campuran maligna (karsinosarkoma), dan karsinoma tidak berdiferensiasi. Tumor ini adalah 90% dari seluruh karsinoma serosa. Terdapat data yang terbatas mengenai perubahan molekular pada tumor tipe II, kecuali mutasi p53 yang sering pada karsinoma serosa derajat tinggi dan tumor mesodermal campuran maligna (karsinosarkoma). Tumor ini ditandai dengan ketidakstabilan genetik, dan mutasi p53. Tumor tipe II ini muncul secara langsung dari epitel permukaan atau kista inklusi dan bermetastasis pada awal perjalanan penyakitnya (Kurman, 2008).

Tumor serosa derajat rendah disebut MPSC (*micropapillary serous carcinoma*), yang berasal dari APST (*atypical proliferative serous tumour*). APST dan MPSC termasuk dalam tumor borderline atau potensi maligna rendah. APST merupakan gambaran jinak, sedangkan MPSC merupakan karsinoma noninvasif. Transisi histologi dari adenofibroma dan APST menjadi noninvasif MPSC terjadi pada 75% kasus. Penemuan histopatologi menunjukkan bahwa transisi morfologi dan biologi awalnya berasal dari kistadenoma serosa jinak atau adenofibroma menjadi APST, yang bertransformasi menjadi MPSC noninvasif, dan kemudian menjadi MPSC invasif.

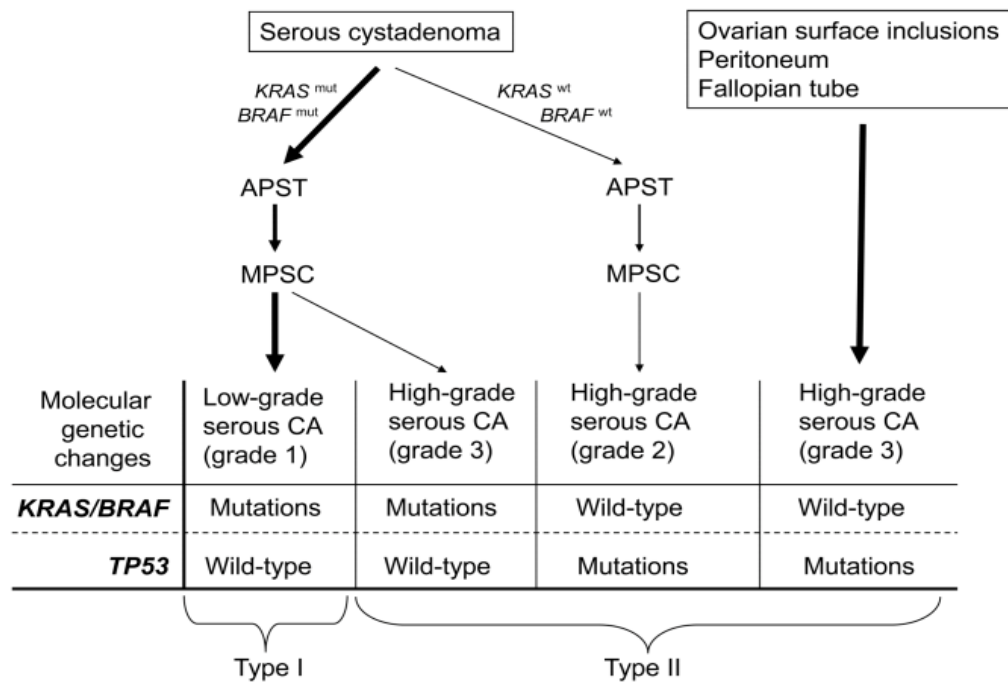
Hal tersebut dibuktikan dengan beberapa pengamatan morfologi. Karsinoma serosa derajat rendah invasif berhubungan dengan MPSC noninvasif pada 75% kasus. Tingkat diferensiasi dari tumor noninvasif adalah menengah antara APST dan MPSC noninvasif. Invasi fase awal yang sebenarnya pada APST atau MPSC noninvasif menyerupai karsinoma serosa derajat rendah. MPSC noninvasif mempunyai frekuensi yang lebih tinggi untuk invasif implantasi dibandingkan APST, dan secara histologi identik dengan karsinoma serosa derajat rendah.

Karsinoma serosa derajat rendah dan APST atau MPSC noninvasif ditandai dengan mutasi gen KRAS, BRAF, atau ERBB2, yang terjadi pada dua pertiga kasus. KRAS, BRAF, dan ERBB2 adalah regulator peningkat dari MAPK (*mitogen-activated protein kinase*). Mutasi pada gen

apapun yang menyebabkan peningkatan MAPK akan menghasilkan proliferasi yang tidak terkontrol.

Sementara itu, tumor derajat tinggi mengalami mutasi p53 pada 80% kasus. Hal ini dibuktikan dengan peningkatan imunopositif p53 pada epitel ovarium dari perempuan kanker ovarium. Mutasi dan atau heterozigot TP53 telah diidentifikasi pada karsinoma stadium awal dan kista inklusi ovarium, termasuk mutasi identik pada epitel dan karsinoma. Sepuluh persen dari karsinoma ovarium adalah herediter. Duabelas sampai 15% perempuan dengan karsinoma ovarium, dan sekitar 15% karsinoma serosa, terbukti mempunyai mutasi BRCA1 atau BRCA2. Sebagian besar mutasi BRCA menyebabkan karsinoma ovarium derajat tinggi.

Terdapat sekitar 2% karsinoma serosa derajat tinggi berhubungan dengan tumor borderline serosa. Meskipun demikian, hanya sangat sedikit tumor derajat tinggi berasal dari APST, MPSC noninvasif, atau karsinoma serosa derajat rendah. Tumor derajat tinggi yang berasal dari tumor derajat rendah tidak berbeda secara morfologi dengan tumor yang berasal dari tipe II (Shih le & Kurman, 2004; Kurman et al 2008; Vang, Shih & Kurman, 2009).



Gambar 3. Proses pembentukan karsinoma ovarium serosa (Shih le & Kurman, 2004).

3.2 Karsinoma *clear cell*

Karakteristik morfologis karsinoma *clear cell* adalah kompleks papila multipel, dengan membran basal hialin padat yang memperluas inti papila ini, disertai badan hialin. Gambaran mitosis lebih jarang dibandingkan karsinoma ovarium jenis lainnya. Seperti kasus untuk karsinoma endometrioid, terdapat hubungan erat antara endometriosis dengan karsinoma *clear cell*, Koeksistensi adenofibroma atau tumor *borderline* dengan karsinoma *clear cell* juga pernah ditemukan, yang berbeda dari karsinoma yang berasal dari endometriosis.

Hepatocyte nuclear factor-1 β (HNF-1 β) mengalami upregulasi pada

tumor *clear cell*, termasuk tumor jinak, tumor borderline, dan karsinoma, dan dengan demikian sebagian besar karsinoma *clear cell* positif untuk HNF1- β . Faktor transkripsi ini diekspresikan pada endometrium sekretorik dan gestasional pertengahan-lanjut dengan reaksi Arias-Stella, yaitu endometriosis atipikal dan inflamatorik, serta karsinoma *clear cell*. HNF-1 β mengatur beberapa gen seperti *dipeptidyl peptidase IV* (terlibat dalam kontrol sintesis glikogen), *glutathione peroksidase 3*, dan *annexin A4*. Fakta bahwa HNF-1 β penting dalam kontrol banyak gen yang terlibat dalam metabolisme glukosa dan glikogen menunjukkan bahwa peningkatan regulasi faktor ini mungkin bertanggung jawab atas karakteristik morfologis yang khas dari karsinoma *clear cell*, yaitu, sitoplasma yang kaya glikogen dengan tampilan yang jelas (*clear*).

Mutasi yang melibatkan pensinyalan PI3K/PTEN sangat sering ditemukan pada karsinoma *clear cell*, dengan *PIK3CA* dilaporkan pada 20-25% tumor dan *PTEN* pada 8% tumor. Baru-baru ini, ditemukan hampir setengah dari karsinoma *clear cell* membawa *ARID1A* dan kekurangan protein BAF250. Terjadinya mutasi somatik *PTEN* dan *ARID1A* dalam subset kista endometrioid ovarium, baik di dalam jaringan tumor dan endometriosis yang berdekatan, tetapi tidak di lokasi endometriosis yang jauh, menunjukkan perubahan molekuler yang sama antara karsinoma *clear cell* dan karsinoma endometrioid ovarium dan lesi prekursor lainnya yang dicurigai. Temuan ini juga menunjukkan bahwa *PTEN* dan *ARID1A* terjadi lebih awal selama transformasi maligna endometriosis.

Karsinoma *clear cell* tampaknya tidak berbagi perubahan genetik lain dengan karsinoma endometrioid. Defek pada jalur pensinyalan Wnt dan ketidakstabilan mikrosatelit, tidak ditemukan dengan frekuensi yang tinggi pada tumor ini.

3.4.4 Karsinoma Musinosa

Meskipun tumor musinosa terhitung sekitar 10-15% dari EOT, hampir semuanya jinak, dengan sisanya merupakan keganasan tumor borderline. Tumor biasanya menunjukkan gambaran kistik dan multilokular; tumor yang besar dan unilateral cenderung merupakan lesi primer, sedangkan tumor metastatik biasanya lebih kecil dan bilateral. Karsinoma musinosa ovarium primer biasanya terbatas pada ovarium, dan jika metastasis eksternal ke ovarium, terutama dari saluran pencernaan, harus disingkirkan secara teliti, hanya 3-4% karsinoma ovarium yang biasanya ditemukan untuk jenis musinosa. Sel-sel tumor musinosa mungkin menyerupai sel-sel pilorus lambung, usus, atau endoserviks. Baru-baru ini, tumor musinosa dengan sel yang menyerupai epitel endoserviks telah diklasifikasikan sebagai kategori terpisah dari tumor seromusinosa yang berhubungan dengan endometriosis atau karsinoma serosa derajat rendah. Asal tumor musinosa, termasuk kista inklusi atau OSE, tidak dikarakterisasi dengan baik, tetapi hubungan beberapa tumor musinosa dengan teratoma menunjukkan bahwa beberapa mungkin berasal dari sel germinal. Data terbaru menunjukkan bahwa sarang sel transisi (Walthard), yang berhubungan dengan tumor Brenner, ditemukan pada perbatasan tuba-mesotelial yang

mungkin juga merupakan asal dari tumor ini. Karsinoma musinosa seringkali heterogen. Sifat jinak, borderline, non-invasif, dan invasif mungkin dapat ditemukan bersamaan dalam satu tumor, menunjukkan bahwa perkembangan tumor dimulai dari sifat jinak ke borderline dan dari borderline menjadi karsinoma.

Mutasi *KRAS* sering terjadi pada karsinoma musinosa dan dianggap sebagai kejadian tumorigenik awal. Tumor musinosa ovarium umumnya imunoreaktif untuk sitokeratin 7 (CK7), sedangkan tumor metastatik asal adenokarsinoma kolorektal biasanya CK7 negatif tetapi positif untuk CK20. Tumor musinosa mengekspresikan beberapa gen musin (*MUC2*, *MUC3*, dan *MUC17*) terlepas dari asal jaringannya, serta gen tambahan yang merupakan penanda diferensiasi intestinal, seperti *caudal-type homeobox transcription factors CDX1* dan *CDX2* dan *LGALS4*. *LGALS4* adalah molekul adhesi permukaan sel intestinal yang ditekan secara berlebihan dalam spektrum tumor musinosa, termasuk karsinoma intestinal, tetapi tidak dapat dideteksi pada OSE normal. Namun, ini diekspresikan secara berlebihan pada semua tumor musinosa ovarium, termasuk tumor jinak, borderline, dan ganas, yang menunjukkan bahwa ekspresi berlebih dari *LGALS4* dikaitkan dengan langkah awal dalam patogenesis molekuler jenis kanker ini.

KRAS, *BRAF*, dan *CDKN2A* (yang mengkode *p16/INK4a*) kadang bermutasi dalam tumor musinosa, dengan jalur RAS/RAF dan *p16/INK4a* diyakini merupakan kontributor penting untuk patogenesis molekulernya.

Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan persentase yang tinggi dari karsinoma musinosa mungkin memiliki *TP53* (50-70%). Meskipun terdapat kesamaan, tetapi lebih rendah (10-20%), frekuensi *TP53* pada tumor jinak dan borderline, tingginya prevalensi *TP53* pada karsinoma musinosa menunjukkan bahwa p53 menyimpang juga berkontribusi pada fenotipe invasif sebagai peristiwa akhir dalam proses tumorigenik. Menariknya, karsinoma musinosa tidak memiliki instabilitas genom luas yang sama terlihat pada karsinoma serosa derajat tinggi yang membawa *TP53* , menunjukkan bahwa efek mutasi p53 berbeda dalam dua jenis EOT ganas ini

4. Diagnosis

Diagnosis dilakukan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik abdomen, pemeriksaan panggul, pemeriksaan USG dengan doppler, dan pemeriksaan penanda tumor. Pada stadium awal umumnya tidak ditemukan tanda dan gejala yang khas, seperti dispepsia, perut membesar, ataupun benjolan di perut. Jika massa membesar, gejala yang timbul adalah akibat dari penekanan massa pada organ rongga pelvis atau abdomen seperti konstipasi. Pada stadium lanjut, gejala yang timbul adalah penurunan berat badan, malaise, dan fatigue. Pada pemeriksaan fisik ditemukan adanya nyeri abdomen, dispepsia, obstruksi. Pada pemeriksaan pelvis ditemukan adanya massa abdomen, dan nyeri pelvis. Massa abdomen yang padat, ireguler, terfiksir dinding

panggul perlu dipikirkan sebagai keganasan (Himpunan Onkologi Indonesia, 2011; Andrijono; 2009).

Pemeriksaan penanda tumor adalah CA125, dan CEA, sedangkan pasien dengan usia muda, diperiksa pula AFP, dan LDH. Pemeriksaan penunjang lain adalah CT-scan, MRI, dan *kolon inloop*. Pemeriksaan *kolon inloop* adalah pemeriksaan endoskopi pada rektum dan kolon untuk mendiagnosis adanya infiltrasi tumor ke kolon.

Berdasarkan pembagian karsinoma serosa menjadi dua kelompok, diketahui bahwa sifat dan perkembangan kedua tipe ini berbeda. Skrining dengan pemeriksaan pelvis dan ultrasonografi transvaginal berperan dalam tumor tipe I karena berkembang secara perlahan dari prekursor (tumor borderline) dan tetap berada dalam ovarium ketika membesar. Bagaimanapun, tumor tipe I ini hanya 25% dari karsinoma ovarium sehingga skrining dengan pemeriksaan pelvis dan ultrasonografi transvaginal tidak adekuat. Oleh karena itu, skrining dengan metode tersebut untuk deteksi tumor tipe I dinilai tidak efektif.

Tumor tipe II yang derajat tinggi dan tumbuh dengan cepat dilakukan skrining dengan penanda tumor, yaitu CA125, dan ultrasonografi transvaginal, tetapi skrining dengan metode-metode tersebut tidak membantu deteksi pada stadium awal. Tumor tipe ini secara genetik tidak stabil dan menyebar secara cepat dari ovarium ke ekstraovarium sehingga deteksi tumor ini ketika masih di ovarium (stadium I) adalah

sangat penting. Lebih lanjut, sejumlah tumor tipe II berkembang di tuba falopii dan peritoneum serta melibatkan ovarium secara sekunder. Deteksi awalnya sulit karena tidak ada lesi prekursor awal.

Saat ini, sitoreduksio optimal telah bergeser dari <2 cm menjadi <1,5 cm, dan menjadi <1 cm. Dengan semakin kecilnya sitoreduksi, kesintasan hidup akan meningkat. Oleh karena itu, sangat penting dilakukan skrining pada stadium I untuk mendeteksi karsinoma ovarium minimal, yaitu didefinisikan dengan batas 1 cm secara mikroskopik (Shih le & Kurman, 2004).

Skrining kanker ovarium hingga saat ini masih diperdebatkan karena beberapa alasan sebagai berikut.

- a. Kegagalan untuk mengidentifikasi lesi prekursor atau kejadian molekular sebelum transformasi maligna;
- b. Hanya sejumlah kecil yang benar-benar stadium awal, lebih banyak mendeteksi karsinoma derajat tinggi daripada stadium awal;
- c. Prevalensi rendah pada populasi umum sehingga membutuhkan waktu lama untuk penelitian kohort;
- d. Morbiditas operasi berhubungan dengan pemeriksaan skrining positif dan mortalitas tinggi sehingga membutuhkan pemeriksaan dengan spesifisitas dan sensitivitas tinggi.

Metode untuk deteksi kanker ovarium pada stadium awal mengalami beberapa hambatan, yaitu karsinoma ovarium derajat tinggi menyebar ke ekstraovarium pada awal perkembangannya. Selain itu, banyak kanker ovarium tidak mulai di ovarium, contohnya adalah mutasi BRCA. Diagnosis pasti keganasan ovarium dilakukan melalui prosedur pembedahan yang bertujuan untuk diagnosis, penetapan stadium, dan terapi. Selain itu, dilakukan pula pemeriksaan histopatologi melalui pemeriksaan potong beku saat pembedahan yang mempunyai sensitivitas 96-99%, spesifisitas 66-93%, akurasi untuk diagnosis keganasan 95%, diagnosis jinak 95%, dan diagnosis tumor borderline 79% (Shih le & Kurman, 2008; Kurman, et al., 2009).

5. Stadium

Kanker ovarium dibagi dalam stadium secara operasi berdasarkan pola penyebarannya. Sekitar sepertiga pasien berdasarkan operasi terdiagnosis stadium I atau II.

Tabel 2. Distribusi karsinoma ovarium tipe epitelial berdasarkan stadium

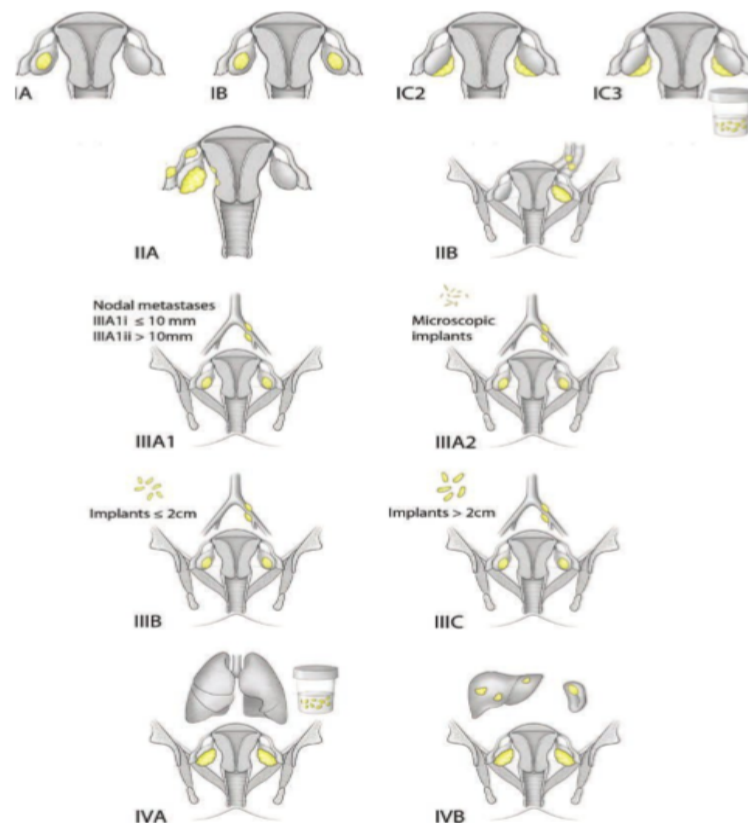
Stadium berdasarkan FIGO	Persentase
I	28
II	8
III	50
IV	13

Berdasarkan FIGO, kanker ovarium diklasifikasikan sebagai berikut :

Tabel 3. Stadium kanker ovarium berdasarkan FIGO (2014)

Stadium	Keterangan
I	<p>Tumor terbatas pada ovarium</p> <p>IA. Tumor terbatas pada satu ovarium, kapsul tumor utuh, tidak ada pertumbuhan di permukaan tumor, tidak ada sel tumor cairan asites ataupun pada bilasan cairan di rongga peritoneum.</p> <p>IB. Tumor terbatas pada dua ovarium, tidak ada pertumbuhan tumor pada permukaan kapsul, tidak ada sel tumor cairan asites ataupun pada bilasan cairan di rongga peritoneum.</p> <p>IC. Tumor terbatas pada satu atau dua ovarium</p> <p>IC1. Kapsul tumor pecah saat operasi.</p> <p>IC2. Kapsul tumor ruptur sebelum operasi atau terdapat tumor di permukaan ovarium.</p> <p>IC3. Sel-sel ganas di asites atau bilasan peritoneum.</p>
II	<p>Tumor pada satu atau dua ovarium dengan perluasan di pelvis atau tumor peritoneum primer</p> <p>IIA. Tumor meluas dan atau implan ke uterus dan atau ke tuba falopii.</p> <p>IIB. Tumor meluas ke jaringan atau organ pelvis lainnya.</p>
III	<p>Tumor pada satu atau dua ovarium disertai dengan perluasan tumor pada rongga peritoneum di luar pelvis dengan atau tanpa metastasis ke kelenjar getah bening regional.</p> <p>IIIA. Kelenjar getah bening retroperitoneal positif dan atau metastasis mikroskopik diluar pelvis.</p> <p>IIIA1. Kelenjar getah bening retroperitoneal saja yang positif.</p> <p>IIIA1(i). Metastasis \leq 10 mm. IIIA1(ii). Metastasis $>$ 10 mm.</p> <p>IIIA2. Keterlibatan ekstrapelvis (diatas rongga pelvis), mikroskopik \pm kelenjar getah bening retroperitoneal positif.</p> <p>IIIB. Metastasis makroskopik di luar pelvis dengan lesi metastasis yang kurang atau sama dengan 2 sentimeter \pm kelenjar getah bening retroperitoneal positif. Meliputi perluasan ke kapsul hati atau limpa.</p>

Stadium	Keterangan
III	IIIC. Metastasis makroskopik di luar pelvis dengan besar lesi metastasis yang lebih dari 2 sentimeter ± metastasis ke kelenjar getah bening regional. Meliputi perluasan ke kapsul hati atau limpa.
IV	Metastasis jauh (diluar rongga peritoneum) IVA. Efusi pleura dengan sitologi positif. IVB. Metastasis hepar dan atau parenkim limpa, metastasis ke organ ekstraabdomen (meliputi kelenjar getah bening inguinal dan kelenjar getah bening diluar rongga abdomen).



Gambar 4. Staging kanker ovarium berdasarkan FIGO (Hoffman et al., 2016).

6. Prognosis

Kesintasan hidup pada stadium awal lebih baik daripada stadium lanjut. Secara keseluruhan, kesintasan hidup 5 tahun dari kanker ovarium tipe epitelial adalah 50%, jauh lebih rendah dibandingkan kanker uterus (80%), atau kanker serviks (70%). Untuk lebih jelas, dapat dilihat pada tabel berikut ini. Sementara itu, berdasarkan FIGO, kesintasan hidup 5 tahun dapat dilihat pada tabel setelahnya (Shorge, et al., 2008).

Tabel 4. Kesintasan hidup 5 tahun berdasarkan stadium pada pasien kanker ovarium

Stadium	Kesintasan hidup 5 tahun (%)
Seluruh stadium	36 – 42
Stadium I	70 – 100
Stadium II	55 – 63
Stadium III	10-27
Stadium IV	3 – 15

Stadium berdasarkan operasi adalah variabel yang paling penting, tetapi kesintasan relatif juga bervariasi tergantung usia. Secara khusus, perempuan dengan usia kurang dari 65 tahun, mempunyai kesintasan hidup dua kali dibandingkan perempuan usia lebih dari 65 tahun. Karier mutasi BRCA juga mempunyai prognosis yang lebih baik karena sensitivitas terhadap kemoterapi platinum yang lebih baik. Faktor prognosis dijelaskan lebih lengkap pada tabel berikut ini (Schorge, 2008).

Tabel 5. Kesintasan hidup 5 tahun kanker ovarium tipe epithelial berdasarkan FIGO (2006)

Stadium	Kesintasan hidup 5 tahun (%)
Stadium I	86
Stadium II	70
Stadium III	34

Tabel 6. Faktor prognosis untuk kanker ovarium

Status klinis baik
Jenis sel selain sel musinosa dan <i>clear cell</i>
Tumor diferensiasi baik
Volume penyakit lebih kecil sebelum operasi debulking
Tidak adanya asites
Volume residu yang lebih kecil setelah operasi sitoreduktif
Kemoterapi membantu memperpanjang kesintasan hidup

B. Superoxide Dismutase (SOD) dan Kanker Ovarium

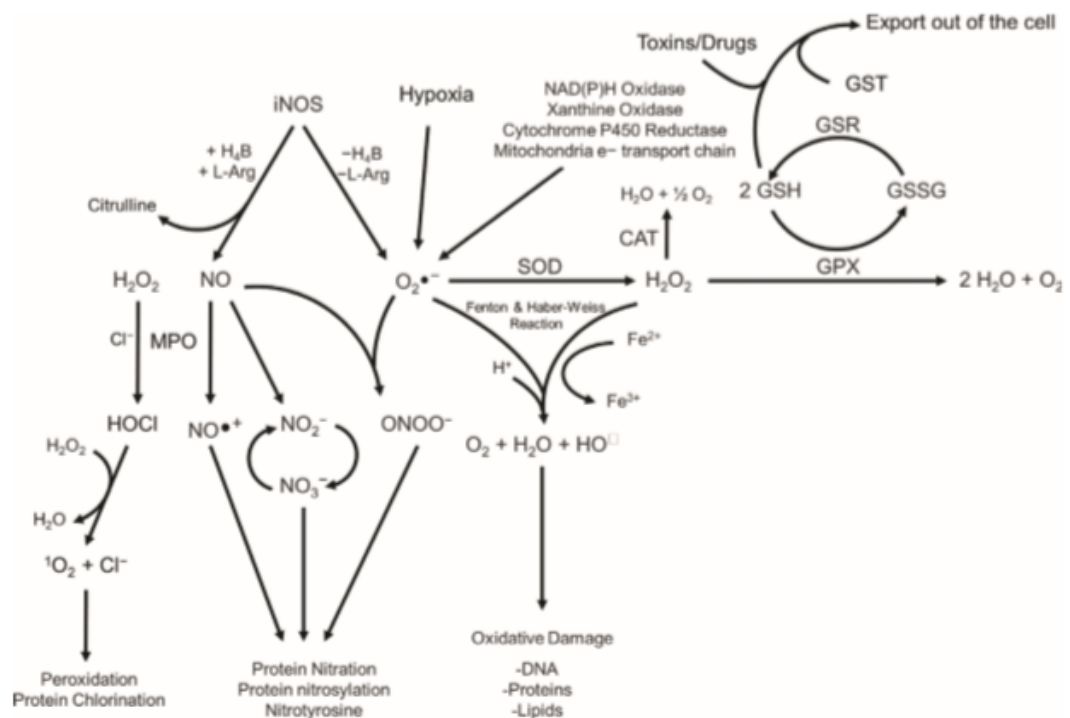
1. Stress Oksidatif dan Superoxide Dismutase

Homeostasis, keseimbangan antara produksi dan eliminasi oksidan, dipertahankan oleh mekanisme yang melibatkan enzim oksidan dan antioksidan serta molekul. Jika keseimbangan ini berubah, akan terjadi keadaan dimana stress oksidatif bertambah dan mengubah kunci biomolekul dan sel pada organisme hidup. Molekul oksidan dibagi menjadi 2 kelompok utama, turunan oksigen atau molekul yang mengandung nitrogen. Molekul turunan oksigen, juga dikenal sebagai *reactive oxygen species* (ROS), terdiri atas : radikal bebas, seperti *hydroxyl* (HO[•]), *superoxide* (O²⁻), *peroxyl* (RO₂[•]), dan *alkoxyl* (RO[•]), demikian juga agen

yang mengoksidasi seperti *hydrogen peroxide* (H_2O_2), *hypochlorous acid* (HOCl), *ozone* (O_3) dan *singlet oxygen* (O_2) yang dapat dikonversikan menjadi radikal. Nitrogen mengandung oksidan, juga dikenal sebagai *reactive nitrogen species* (RNS), berasal dari *nitric oxide* (NO) yang diproduksi di mitokondria akibat respon dari hipoksia. Paparan inflamasi, infeksi, karsinogen, dan toksin merupakan sumber utama dari ROS dan RNS, *in vivo*. RNS dan ROS juga dapat diproduksi dari berbagai macam enzim seperti sitokrom P450, lipoksigenase, siklooksigenase, *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NAD(P)H) *oxidase complex*, *xanthine oxidase* (XO), dan *peroxisomes*.

Untuk menjaga keseimbangan redoks, ROS dan RNS dinetralisasi oleh berbagai macam sistem enzim penting seperti *superoxide dismutase* (SOD), *catalase* (CAT), *glutathione S-transferase* (GST), *glutathione* (GSH), *thioredoxin* bersama dengan *thioredoxin reductase*, *glutaredoxin*, *glutathione peroxidase* (GPX), dan *glutathione reductase* (GSR). SOD mengkonversi O_2^- menjadi H_2O_2 , kemudian dikonversi menjadi air oleh CAT. *Glutathione S-transferase* terlibat dalam detoksifikasi karsinogen dan xenobiotik dengan mengkatalisasi konjugasi keduanya ke GSH yang akan mencegah ekspulsi dari sel. Rasio *GSH-to-oxidized-GSH* (GSH/GSSG) merupakan indikator yang baik pada kapasitas *buffering redox* seluler. Pada peningkatan stress oksidatif, kompleks GSH/GSSG dikenal menstimulasi aktivitas dari *GS-X-MRP1 efflux pump*, yang mengeluarkan

toksin dari sel. Mekanisme ini telah diketahui pada perkembangan resistensi obat kemoterapi.



Gambar 5. Oksidan dan antioksidan utama pada kanker (Saed, 2018).

2. Modulasi Stress Oksidatif dan Kanker

Sel kanker terus terpapar stress oksidatif pada tingkat yang tinggi secara kontinyu karena glikolisis aerobik yang meningkat (*Warburg effect*), sebuah proses metabolisme sel kanker. Sel kanker mencetuskan beberapa adaptasi kritis yang penting untuk kelangsungan hidupnya seperti supresi apoptosis, perubahan metabolisme glukosa, dan stimulasi angiogenesis. Depleksi oksigen karena lingkungan hipoksik secara signifikan menstimulasi mitokondria untuk memproduksi ROS dan RNS pada tingkat yang tinggi yang berfungsi untuk mengaktifkan HIF-1 α dan mempromosikan

kelangsungan sel pada lingkungan tersebut secara konsekuen. (Saed, 2018)

Enzim pro-oksidan seperti *myeloperoxidase* (MPO), *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) dan NAD(P)H oksidase telah terkait dengan inisiasi, progresi, survival dan peningkatan risiko kanker seperti : payudara, ovarium, paru, prostat, kandung kemih, kolorektal dan melanoma maligna. Ekspresi enzim pro-oksidan dan kunci tersebut ditemukan berubah berdasarkan tipe histologi dan *grade* dari tumor. Antioksidan juga berkaitan dengan inisiasi, progresi, survival dan peningkatan risiko kanker seperti paru, kepala dan leher, serta kanker prostat. Ekspresi GSR dan GPX, enzim antioksidan kunci, juga dilaporkan berubah menjadi berbagai macam tipe kanker. Aktivitas dan ekspresi SOD, enzim antioksidan kuat, telah dilaporkan berkurang pada karsinoma kolorektal, pankreas, paru, gaster, ovarium dan payudara. Ekspresi dan aktivitas CAT yang juga merupakan enzim antioksidan kunci, dilaporkan berkurang pada kanker payudara, kandung kemih, dan paru, namun meningkat pada kanker otak. Enzim antioksidan memiliki peran kritis dalam menjaga keseimbangan redox pada lingkungan stress, dan kemudian, perubahan dari keseimbangan ini dapat memberikan lingkungan unik dan kompleks pada kelangsungan sel kanker. (Saed, 2018)

Dalam modulasi terhadap stress oksidatif, telah diteliti bahwa terapi *Diphenyleneiodonium* (DPI) terhadap sel EOC yang menghambat produksi ROS yang dimediasi oleh NAD(P)H oksidase, secara signifikan

menurunkan tingkat SOD₃ dan HIF-1 α mRNA serta protein, dalam waktu 30 menit setelah terapi bersama dengan peningkatan apoptosis. Kebanyakan *NAD(P)H oxidase-generated O²⁻* digunakan untuk memproduksi H₂O₂ oleh reaksi nonenzimatik atau *SOD-catalyzed*. Hidrogen peroksida berperan sebagai prekursor dari radikal *toxic hydroxyl* dan bersifat sangat destruktif terhadap sel dan jaringan. Ekspresi dari SOD3 dilaporkan meningkatkan respon stress oksidatif pada sel kanker ovarium. Telah ditemukan bahwa overekspresi gen SOD3 secara signifikan menekan metastasis kanker paru dan menghambat pertumbuhan melanoma tumor B16-F1 pada tikus. Namun demikian, pada studi kontroversial, ditemukan bahwa inhibisi SOD secara selektif menginduksi apoptosis leukemia dan sel kanker ovarium. (Saed, 2018)

Dalam keadaan hipoksik, terjadi overekspresi SOD3 dan telah dilaporkan secara signifikan menginduksi ekspresi HIF-1 α pada tumor melalui mekanisme yang tidak diketahui, tingkat yang relatif stabil dari O²⁻ dan stabilisasi dari HIF-1 α telah ditemukan berperan dalam mekanisme ini. Inhibisi dari NAD(P)H oksidase dan reduksi dari tingkat O²⁻ dapat mendestabilisasi HIF-1 α dan meningkatkan apoptosis dengan menurunkan tingkat SOD3. Sehingga bias disimpulkan bahwa penurunan stress oksidatif, yang mungkin melalui inhibisi *NAD(P)H oxidase-generated O²⁻*, menginduksi apoptosis pada sel kanker ovarium dan dapat berperan sebagai target potensial untuk terapi kanker. Efek ini berperan pada

modulasi enzim kunci yang merupakan pusat pengendalian keseimbangan reduksi oksidasi seluler (Saed, 2018).

3. Superoxide Dismutase dan Kanker

Selama beberapa tahun semakin banyak penelitian yang menunjukkan bahwa SOD memiliki peran penting dalam banyak aspek dari kanker pada manusia. Meskipun ketiga SOD melakukan reaksi enzimatik yang sama dari SOD, SOD memiliki peran yang sangat berbeda pada kanker sesuai dengan lokalisasi selulernya. (Meixia, 2016)

SOD ditemukan pada sel aerobik yang merupakan produk dari metabolisme oksigen. Pada mamalia ditemukan tiga jenis SOD yang berbeda : SOD-1 (Cu/Zn SOD), SOD-2 (MnSOD), dan SOD ekstraseluler/ SOD-3 (Cu/Zn SOD pada ekstraseluler). SOD-1 adalah bentuk intraseluler utama SOD (80% dari total protein SOD) terutama di sitosol tetapi pada penelitian lainnya SOD-1 juga ditemukan diseluruh sel termasuk di intermembrane mitokondrial dan nucleus. SOD-2 secara eksklusif terlokalisasi dalam matriks mitokondria (MM), sedangkan SOD-3 adalah bentuk yang disekresikan yang terutama terkait dengan matriks ekstraseluler. (Meixia, 2016)

SOD-1 pada kanker tampaknya memiliki peran paradoks. Di satu sisi, hilangnya SOD-1 meningkatkan ROS yang secara alami dianggap menyebabkan kerusakan DNA secara oksidatif dan meningkatkan karsinogenesis. Di sisi lain, kanker diketahui memiliki kandungan ROS yang tinggi dan menjadi semakin bergantung pada antioksidan aktif seperti SOD-

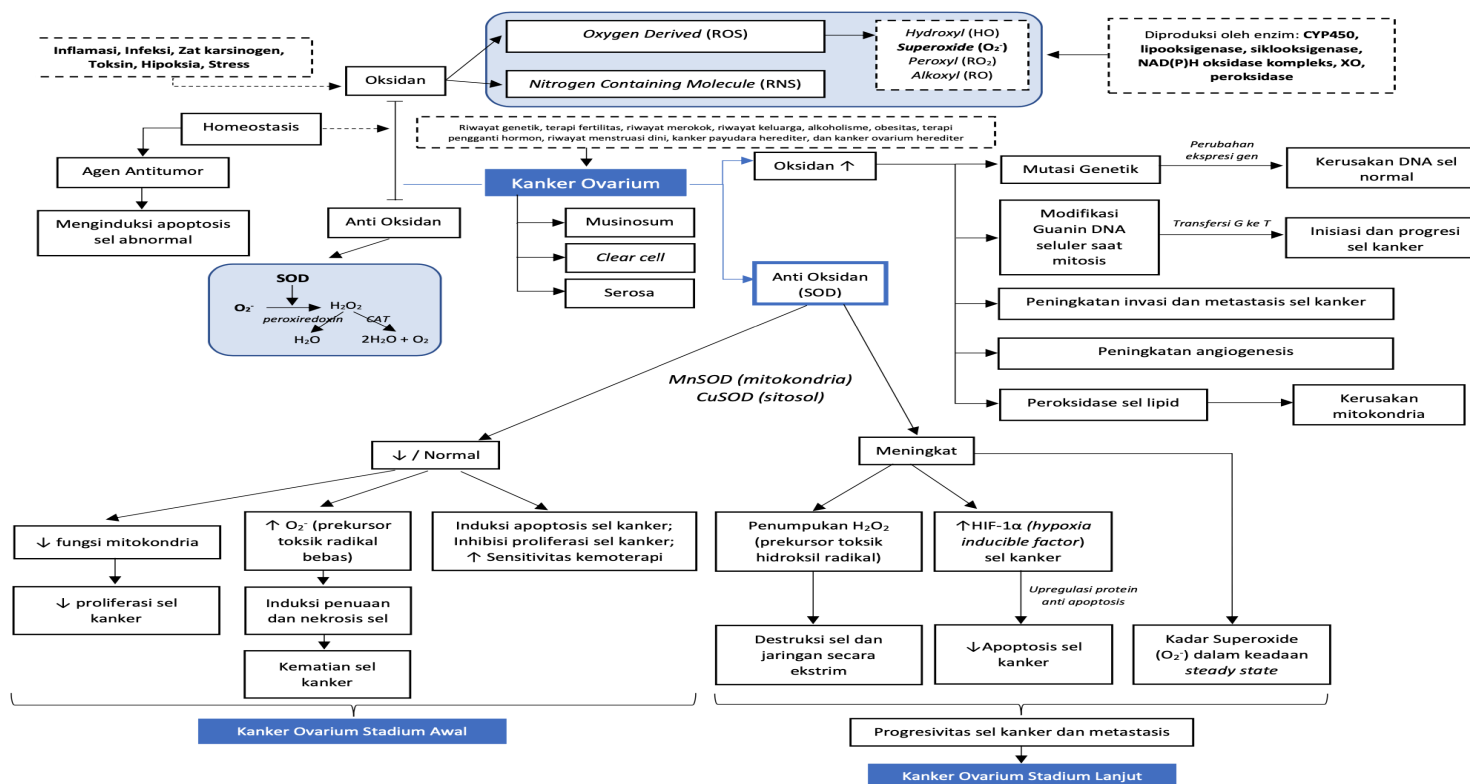
1 untuk mencegah kerusakan sel yang berlebihan dan apoptosis selama perkembangan tumor. Ekspresi berlebih dari SOD-1 telah diamati pada karsinoma paru dan payudara. Analisis SOD-1 pada tumor mammae manusia mengungkapkan bahwa SOD-1 terlokalisasi di sitoplasma serta nukleus pada kanker payudara. Sebuah pengamatan menunjukkan bahwa SOD-1 pada stadium akhir kanker menunjukkan efek pro-onkogenik daripada supresi tumor, berkaitan dengan gagasan diatas, sebuah studi in-vitro menunjukkan bahwa SOD-1 sangat penting untuk kanker paru dan leukemia dengan knockdown atau inhibisi pada SOD-1 berpotensi menghambat pertumbuhan garis sel adenokarsinoma paru yang didorong oleh K-Ras onkogenik dan *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR). (Meixia, 2016)

SOD-2 menunjukkan heterogenitas yang cukup besar dalam ekspresi dan aktivitas pada sel kanker berdasarkan stadium dan/atau tipe tumor. Pengurangan ekspresi SOD-2 cenderung lebih rendah pada stadium awal yang dikaitkan dengan inisiasi tumor yang konsisten dengan pengurangan antioksidan yang dikaitkan dengan peningkatan ROS dan kerusakan DNA genomik akibat oksidatif yang dikaitkan dengan karsinogenesis. Sebaliknya, tingkat SOD-2 umumnya lebih tinggi pada stadium akhir, terutama pada tumor metastasis. SOD-2 menjadi antioksidan yang lebih kompleks dikaitkan dengan peningkatan dari SOD-2 sebagai penggerak onkogenik spesifik dalam keseluruhan system redoks. Penelitian menyebutkan, penurunan. SOD-1 terbukti menyebabkan

peningkatan kompensasi dari SOD-2 di beberapa sel kanker payudara. Kadar SOD-2 dalam sel kanker menopang aliran H₂O₂ yang berasal dari mitokondria, menyebabkan peralihan metabolisme dari respirasi mitokondria ke glikolisis, sebuah fenomena yang sering terlihat pada kanker manusia yang dikenal sebagai efek Warburg. Telah diketahui bahwa kadar SOD-2 secara umum tinggi dikaitkan dengan kanker invasif dan metastasis. (Meixia, 2016)

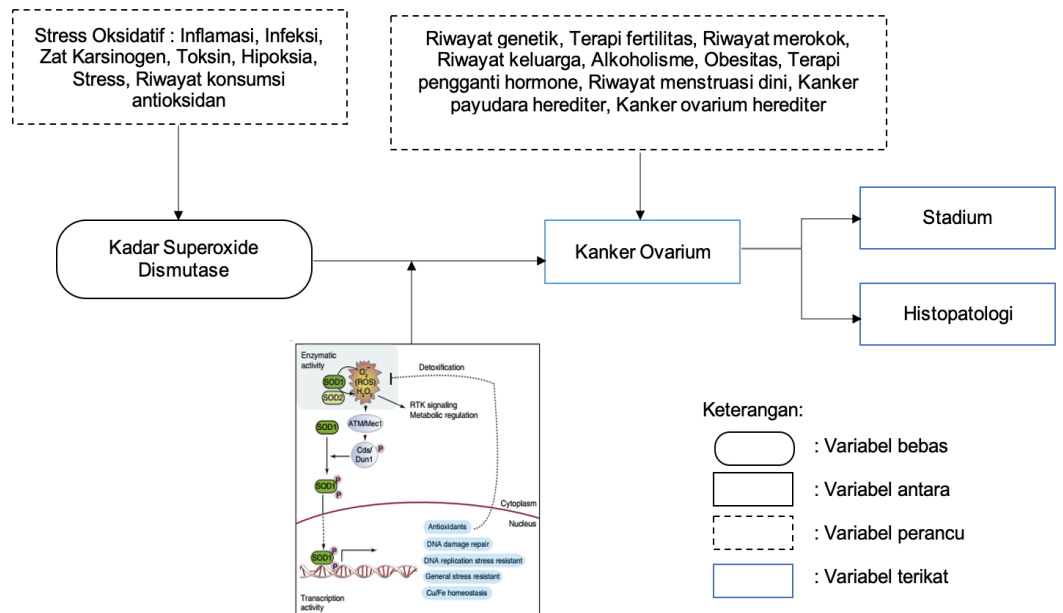
Dibandingkan dengan dua SOD intraseluler, peran SOD-3 dalam kanker kurang dipahami dengan baik. Konsensus umum dari beberapa penelitian menyebutkan bahwa tingkat SOD-2 yang berkurang pada kanker manusia, memiliki efek pro-tumorigenik. Down regulation SOD-3 diperiksa pada karsinoma paru dan mammae dan ditemukan perubahan transkripsi DNA, sebagai contoh ekspresi SOD-3 menurun pada adenokarsinoma ductus pancreas (PDA) yang berkorelasi pada prognosis yang buruk. Ekspresi berlebihan SOD-3 menyebabkan akumulasi hipoksia dari hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α dalam sel PDA. Induksi faktor hipoksia menyebabkan VEGF diratkan oleh SOD-3. Karena SOD-3 bekerja pada ekstraseluler, ada kemungkinan bahwa efek pada kanker terjadi pada lingkungan mikro yang menjelaskan kenapa SOD-3 berbeda dengan SOD-1 dan SOD-2 pada metastasis kanker. (Meixia, 2016)

C. Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka teori

D. Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka konsep.

E. Hipotesis

1. Kadar SOD lebih tinggi pada kanker ovarium stadium lanjut
2. Kadar SOD berhubungan terhadap jenis histologi kanker ovarium

F. Defenisi Operasional

Tabel 7. Defenisi operasional penelitian

Variabel penelitian	Defenisi operasional	Metode – skala ukur	Teknik analisis
Kanker ovarium tipe epitelial	Perkembangan sel-sel tumor berasal dari sel-sel epitel ovarium melalui pemeriksaan histopatologik rutin	<i>Surgical Staging</i> dan pemeriksaan histopatologi	Kategorik - numerik
Superoxide dismutase (SOD)	Antioksidan intraseluler	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Jaringan epitel ovarium ▪ Metode ELISA 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Independent t- test ▪ Anova test ▪ Kruskal Wallis test ▪ Spearman correlation test
Umur ibu	Dinyatakan dalam tahun lengkap, mulai dari saat lahir sampai dengan ulang tahun terakhir	Rekam medis	Numerik
Paritas	Jumlah anak yang viabel (berat badan bayi >500 gram atau usia kehamilan >20 minggu) yang pernah dilahirkan baik lahir hidup atau lahir mati	Rekam medis : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Nulipara ▪ Primipara ▪ Multiparitas 	Kategorik
Tipe histologi	Penilaian mikroskopis tipe sel kanker ovarium	Pemeriksaan histopatologi : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Serosa ▪ Musinosa ▪ Clear cell 	Kategorik
Stadium	Derajat perkembangan sel-sel kanker ovarium	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Staging scoring FIGO 2014 ▪ Pemeriksaan histopatologi 	Kategorik
Indeks massa tubuh (IMT)	Berat tubuh individual (dalam kilogram) dibagi dengan kuadrat tinggi badan (dalam meter)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pengukuran tinggi (meter) dan berat badan (kilogram) ▪ Underweight ($\leq 18,5$ kg/m²) ▪ Normal (18,5–22,9 kg/m²) ▪ <i>Overweight</i> (23–24,9 kg/m²) ▪ obesitas tipe 1 (25–29,9 kg/m²) ▪ obesitas tipe 2 (≥ 30 kg/m²) 	Kategorik

Trombosit/platelet	Jumlah trombosit dalam darah	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rekam medis ▪ Pemeriksaan laboratorium rutin : ▪ ≤150.000/ μL ▪ 150.000 – 450.000/ μL ▪ >450.000/ μL 	Numerik
Kadar hemoglobin (Hb)	Jumlah hemoglobin dalam darah	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rekam medis ▪ Pemeriksaan laboratorium rutin : ▪ Anemia : <12 g/dL ▪ Normal : ≥12-16 g/dL 	Kategorik
Kadar CA125	Indikator perkembangan sel-sel tumor	Pemeriksaan serum darah : <ul style="list-style-type: none"> ▪ <35 U/mL ▪ ≥35 U/mL 	Kategorik
Riwayat pemakaian kontrasepsi	Riwayat pemakaian metode kontrasepsi sebelum terdiagnosis kanker ovarium dan lamanya penggunaan	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rekam medis ▪ Anamnesis ▪ Jenis kontrasepsi : DMPA, implan, IUD, pil atau tidak menggunakan ▪ Lama penggunaan : < 5 tahun atau ≥5 tahun 	Kategorik - Numerik
Riwayat kanker ovarium dalam keluarga	Riwayat ada tidaknya anggota keluarga pasien yang juga menderita kanker ovarium	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anamnesis ▪ Rekam medis 	Kategorik
Konsistensi tumor	Konsistensi dominan dari tumor ovarium yang diambil sebagai sampel penelitian	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Melihat jaringan ovarium post operatif secara langsung ▪ Jenis Konsistensi : Kistik, padat, dan campuran 	Kategorik