

**HUBUNGAN EKSPRESI GEN *CYCLOOXYGENASE-2* (COX-2)
DENGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGIK KANKER SERVIKS**

THE CORRELATION BETWEEN *CYCLOOXYGENASE-2* (COX-2)
GENE EXPRESSION AND HISTOPATHOLOGICAL FEATURES
OF CERVICAL CANCER

**AYU FATMAWATI
C055192003**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
DEPARTEMEN ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**



HUBUNGAN EKSPRESI GEN *CYCLOOXYGENASE-2* (COX-2) DENGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGIK KANKER SERVIKS

Tesis

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program
Pendidikan Dokter Spesialis dan mencapai sebutan Spesialis Obstetri dan
Ginekologi

Disusun dan diajukan Oleh

AYU FATMAWATI

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
DEPARTEMEN ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**



TESIS**HUBUNGAN EKSPRESI GEN CYCLOOXYGENASE-2 (COX-2)
DENGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGIK KANKER SERVIKS**

Disusun dan diajukan oleh:

AYU FATMAWATI**Nomor Pokok: C055192003**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk
dalam rangka Penyelesaian
Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 04 Desember 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Pembimbing Utama

Prof. Dr. dr. H. Syahrul Rauf, Sp. OG, Subsp. Onk
NIP : 19621161989031003

Pembimbing Pendamping

dr. Johnsen Mailoa, Sp. OG, Subsp. Obginsos
NIP : 19580311987031006

Ketua Program Studi

Graha Utama P, Sp. OG, Subsp. Onk
NIP. 197406242006041009

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M. Kes, Sp. PD-KGH, Sp. GK.
NIP. 196805301996032001



**PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA**

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul “ **HUBUNGAN EKSPRESI GEN *CYCLOOXYGENASE-2 (COX-2)* DENGAN GAMBARAN HISTOPATOLOGIK KANKER SERVIKS** adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi Pembimbing Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp. OG, Subsp. Onk Sebagai Pembimbing Utama dan dr. Johnsen Mailoa, Sp. OG, Subsp. Obginsos sebagai Pembimbing Pendamping. Karya Ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber Informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka ini

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, Maret 2024


AYU FATMAWATI



PRAKATA

Dengan memanjatkan puji syukur kehadiran Tuhan YME atas segala berkat, rahmat, dan karunia, serta perlindungan-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis bertujuan untuk memberikan informasi ilmiah tentang **Hubungan Ekspresi Gen *Cyclooxygenase-2* (COX-2) dengan Gambaran Histopatologik Kanker Serviks** dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya dalam pengembangan ilmu pengetahuan dan penanganan pasien khususnya dalam bidang Obstetri dan Ginekologi. Penulis menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, baik isi maupun tata bahasanya, dengan demikian segala kritik yang membangun sangat diharapkan untuk perbaikan tesis ini.

Penulis dengan tulus menyampaikan ucapan terima kasih **kepada Prof. Dr. dr. H. Syahrul Rauf, Sp.OG, Subsp.Onk** selaku pembimbing utama, **dr. Johnsen Mailoa, Sp.OG, Supsp.Obginsos** sebagai pembimbing II, **Dr. dr. Rina Masadah, Sp.PA (K), M.Phil, DFM** sebagai Pembimbing III dan sebagai pembimbing statistik **dr. Rudy B. Leonardy, Sp.OG, Subsp.Obginsos** atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih penulis juga sampaikan kepada Dr. dr. Trika Irianta, Sp.OG, Subsp. Urogin Re dan Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp.OG, Subsp. Onk sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih kepada :

1. Ketua Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG, Subsp.Onk**; Ketua Program Studi **Dr. dr. Nugraha U.P, Sp.OG, Subsp.Onk** Sekretaris Program studi **Dr. dr. Imam Ahmadi Farid, Sp.OG, Subsp. Urogin, Re** dan seluruh staf pengajar beserta pegawai



di bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNHAS yang memberikan arahan, dukungan, dan motivasi selama pendidikan.

2. Penasehat Akademik **dr. Suzanna S. Pakasi, Sp.OG, Subsp.Obginsos** yang telah mendidik dan memberi ilmu, arahan, masukan dan semangat kepada penulis dalam menjalani Pendidikan dokter spesialis obstetric dan ginekologi.
3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi atas bantuan dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
4. Paramedis Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit pendidikan dan jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
5. Pasien dan keluarga pasien yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.
6. Kedua orang tua saya yang tercinta **dr. H. Zamri Amin, Sp.OG** dan **Ibunda Farida**, dan **Suami dr. Pangeran Abdul Azis Salam**, dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa serta pengertiannya selama penulis mengikuti Pendidikan.
7. Seluruh teman angkatan saya Obgin Januari 2020
8. Semua pihak yang namanya tidak tercantum, namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Akhir kata, Semoga tesis ini bermanfaat dalam perkembangan ilmu Obstetri dan Ginekologi di masa mendatang.

Makassar, Maret 2024

Ayu Fatmawati



ABSTRAK

AYU FATMAWATI. *Hubungan Ekspresi Gen Cyclooxygenase-2 (COX-2) dengan Gambaran Histopatologik Kanker Serviks* (dibimbing oleh Syahrul Rauf, Johnsen Mailoa, Rina Masadah, dan Rudy B. Leonardy).

Kanker serviks meningkat secara merata di negara berkembang dan maju di seluruh dunia dan 85 persen kasus kanker serviks terlihat di negara terbelakang seperti Indonesia. Hormon pertumbuhan prostaglandin dan promotor tumor semuanya menyebabkan enzim *cyclooxygenase-2* (COX-2) yang terkait dengan respons peradangan. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa ekspresi COX-2 meningkat pada pasien dengan metastasis dan prognosis yang buruk, serta pada lesi prainvasif, kanker serviks stadium awal, dan kanker serviks stadium lanjut. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi hubungan antara ekspresi COX-2 dan gambaran histologi pada kanker serviks. Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* yang dilakukan di RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan baru terdiagnosis kanker serviks berdasarkan hasil biopsi antara 1 Januari 2020 sampai 31 Desember 2021 menjadi subjek penelitian. Nilai signifikansi dianggap signifikan jika $P < 0,05$ selama analisis data dengan menggunakan *Statistical Program for Social Science* (SPSS) versi 24. Berdasarkan temuan penelitian yang melibatkan 52 sampel, ditemukan bahwa semua pasien yang meninggal adalah primipara dan 63,5% di antaranya memiliki tipe histologis SCC dengan 71,4% di antaranya memiliki ekspresi COX-2 positif ($P < 0,05$). Proporsi ekspresi COX-2 akan meningkat dengan stadium yang lebih tinggi dan diferensiasi yang buruk ($P < 0,05$). Ditemukan juga bahwa COX-2 diekspresikan secara positif di semua sel nekrotik ($P < 0,05$). Terdapat hubungan antara stadium FIGO, tipe histologi, derajat diferensiasi, dan nekrosis sel terhadap ekspresi COX-2 pada pasien kanker serviks signifikan secara statistik. Namun demikian, tidak terdapat hubungan antara LVSI dan mitosis sel terhadap ekspresi COX-2.

Kata kunci: kanker serviks, COX-2, imunohistokimia



ABSTRACT

AYU FATMAWATI. *Correlation Between Cyclooxygenase-2 (COX-2) Gene Expression and Histopathological Features of Cervical Cancer* (supervised by Syahrul Rauf, Johnsen Mailoa, Rina Masadah, and Rudy B. Leonardy)

Cervical cancer is increasing equally in developing and developed nations worldwide. 85 percent of cases of cervical cancer are seen in underdeveloped nations like Indonesia. Growth hormones, prostaglandins, and tumour promoters all cause the enzyme cyclooxygenase-2 (COX-2), which is linked to an inflammatory response. Previous research demonstrated that COX-2 expression was upregulated in patients with metastases and a poor prognosis, as well as in preinvasive lesions, early-stage cervical cancer, and advanced cervical cancer. This study aims to evaluate the association between COX-2 expression and histology in cervical cancer. This research was a cross-sectional study, conducted at the Hasanuddin University Hospital in Makassar. Patients who met the inclusion criteria and had recently been diagnosed with cervical cancer based on the findings of a biopsy from 1st January, 2020 and 31st December, 2021 were the research subjects. A significance value was regarded significant if $P < 0.05$ during the data analysis using the Statistical Program for Social Science (SPSS) version 24. The sample involved 52 patients. The results show that all patients who have passed away are primiparas. 63.5% of them have the histological type of SCC, with 71.4% of them having positive COX-2 expression ($P < 0.05$). The proportion of COX-2 expression will increase with higher stage and poorly differentiation ($P < 0.05$). It is also discovered that COX-2 is positively expressed in all of the necrotic cells ($P < 0.05$). There is a correlation between FIGO stage, histological type, degree of differentiation, and cell necrosis on COX-2 expression in significant cervical cancer patients, but there is no correlation between LVSI and cell mitosis on COX-2 expression.

Keywords: cervical cancer, COX-2, immunohistochemistry



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMBUNG.....	i
HALAMAN JUDUL	ii
PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR ARTI SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan umum	3
1.3.2 Tujuan khusus	3
1.3.3 Hipotesis Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat keilmuan.....	4
1.4.2 Manfaat aplikasi	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Struktur dan Fungsi Serviks	5
2.1.1. Anatomi serviks.....	5
2.1.2 Fungsi serviks.....	6
2.2 Kanker Serviks.....	7
2.2.1 Pengertian kanker serviks	7
2.2.2 Klasifikasi stadium	8
2.2.3 Tipe histologi.....	9
2.2.4 Derajat diferensiasi.....	12
2.2.5 Diagnosis dan gejala kanker serviks.....	13
2.2.6 Patogenesis kanker serviks.....	14
2.2.7 Faktor risiko kanker serviks.....	16



2.2.8 Penatalaksanaan kanker serviks	16
2.3 Cyclooxygenase-2	17
2.3.1 Pengertian Cyclooxygenase-2	17
2.3.2 COX-2 pada kanker serviks	18
2.3.3 Mekanisme COX-2 pada kanker serviks.....	20
2.4 Kerangka Teori	23
2.5 Hipotesis	25
2.6 Kerangka Konsep	26
2.7 Definisi Operasional.....	26
BAB III METODE PENELITIAN	30
3.1 Rancangan Penelitian	30
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	30
3.3 Populasi Penelitian	30
3.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	30
3.4.1 Sampel Penelitian.....	30
3.4.2 Cara Pengambilan Sampel	30
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi	32
3.5.1 Kriteria Inklusi	32
3.5.2 Kriteria Eksklusi	32
3.6 Cara Kerja.....	33
3.7 Ijin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i>	35
3.8 Alur Penelitian.....	36
3.9 Pengolahan dan Analisis Data	37
3.10 Aspek Etis.....	37
3.11 Personalia Penelitian.....	37
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	38
BAB V PEMBAHASAN.....	47
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	51
DAFTAR PUSTAKA.....	52
Lampiran 1	59
Lampiran 2.....	60
Lampiran 3	61
Lampiran 4	62
Lampiran 5	63
Lampiran 6	64



DAFTAR TABEL

Nomor	halaman
Tabel 2.1 Klasifikasi Stadium	8
Table 2.2 Penatalaksanaan kanker serviks	16
Tabel 2.3 Definisi Operasional	26
Tabel 4.1 Karakteristik dasar sampel penelitian	39
Tabel 4.2 Analisis variable terhadap kesintasan	40
Tabel 4.3 Hubungan faktor Resiko terhadap ekspresi COX-2 pada Kanker serviks.....	40
Tabel 4.3 Hubungan stadium dan temuan histopatologi (tipe diagnosis, LVSI, derajat diferensiasi, mitosis dan nekrosis) terhadap ekspresi COX-2 pada kanker serviks	44



DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
Gambar 2.1	Anatomi serviks	5
Gambar 2.2	Histologi (a) Epitel Skuamosa serviks normal, (b) Mikroskopis karsinoma sel skuamosa non cerratinizng, (c) Karsinoma sel skuamosa	10
Gambar 2.3	Histologi adenokarsinoma (a) berdiferensiasi buruk, (b). berdiferensiasi sedang, (c) berdiferensiasi baik	11
Gambar 2.4	Histologi karsinoma sel adenoskuamosa	12
Gambar 2.5	Patogenesis kanker serviks	15
Gambar 2.6	Metabolisme asam arakidonat oleh COX-2	17
Gambar 2.7	Biosintesis prostaglandin E2 dan efeknya pada sel	21
Gambar 2.8	Kerangka Teori	23
Gambar 2.9	Kerangka Konsep	25
Gambar 3.1	Alur Penelitian	36
Gambar 4.1	Hasil pulasan immunohistokimia ekspresi COX-2, A. Negatife, B. Intesitas lemah, C. Intensitas sedang, D. Intensitas kuat	45



DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1	Naskah penjelasan untuk responden	59
2	Formulir persetujuan mengikuti penelitian setelah mendapat penjelasan (<i>informed consent</i>)	60
3	Formulir Penelitian (kuesioner)	61
4	Rekomendasi persetujuan etik	62
5	Surat izin	63
6	Tabel induk	64



DAFTAR ARTI SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan keterangan
AA	<i>Arachidonat Acid</i>
AC	Adenocarcinoma
ASC	Atypical Squamous Cell
BAX	<i>B-Cell Lymphoma-2 Assosiated X Protein</i>
BCL	<i>B-Cell Lymphoma-2</i>
BNO-IVP	Blaas Nier Overzicht Intravena Pyelography
CD 44	Cluster Differentiation
CIN	<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i>
COX-1	Cyclooxygenase 1
COX-2	Cyclooxygenase 2
COX	Cyclooxygenase
CT-Scan	Computer Tomography Scan
DNA HPV	Deoxyribonucleic acid <i>human papilloma virus</i>
EBRT	External Beam Radiation Therapy
EGF	<i>Epidermal Growth Factor</i>
FIGO	The International Federation Of Gynecology And Obstetrics
HPV	<i>human papilloma virus</i>
IHC	immunohistokimia
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
IL-12	Interleukin-12
IL-1 β	Interleukin-1 beta
IHC	<i>Immunohistochemistry</i>
KIS	Karsinoma In Situ
KGB	Kelenjar Getah Bening
LVSI	Lhym Vascular Space Invation
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NSAID	<i>Non steroid anti inflammation drugs</i>
N/S	Nukleus/Sitoplasma
PET Scan	Position Emission Tomography
PGE2	Prostaglandin E2
PGJ2	Prostaglandin J2
PGH2	Prostaglandin H2
PPAR	Peroxisome proliferation-activated receptors
P2PL	Pengendalian penyakit dan penyehatan lingkungan
RT	Radioterapi
RSPTN	Rumah Sakit Pendidikan Tinggi Negeri
SCJ	Skuamokolumnar junction
SCC	Squamous Cell Carcinoma
TNF- α .	Tumor Necroting Factor – Alfa
	Tumor Nodul Metastasis
	Ultrasonography
	Vascular Endothelial Growth Factor
	Word Health Organization



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker serviks merupakan beban global yang jumlah kasusnya terus meningkat baik di negara berkembang maupun negara maju. Pada tahun 2012 kanker serviks menyebabkan angka kematian tahunan sebesar 266.000 dan terdapat 528.000 kasus baru. Kanker serviks menyebabkan kematian di negara-negara berpenghasilan rendah, menengah maupun negara-negara berpenghasilan tinggi. Secara global kanker serviks terbanyak keempat pada perempuan (Mailinh Vu dan et al., 2018). Sebagian besar kanker serviks (85%) terjadi di negara-negara berkembang seperti Indonesia (Andriono, 2010).

Berdasarkan data riset kesehatan dasar Indonesia tahun 2013 kanker serviks dan kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan prevalensi tertinggi di Indonesia yaitu kanker serviks sebesar 98.692 (0,8%) kasus dan kanker payudara sekitar 61.682 (0,5%) kasus. Provinsi kepulauan Riau, Maluku utara, dan D.I. Yogyakarta memiliki prevalensi kanker serviks tertinggi yaitu sebesar 1,5% sedangkan prevalensi kanker serviks di Sulawesi Selatan diperkirakan terdapat 3.400 kasus (Pusat Data dan Informasi, 2015).

Berdasarkan survailans rutin yang merupakan laporan tahunan penyakit tidak menular untuk kanker serviks baik rawat jalan maupun rawat inap yang terdapat di Sulawesi Selatan pada tahun 2010 tertinggi pada Kabupaten Enrekang sebanyak 127 kasus kemudian Makassar menempati urutan ketiga sebanyak 60 kasus setelah Kabupaten Bone dengan 83 kasus. Pada tahun 2011 Kabupaten Enrekang masih menempati urutan tertinggi sebanyak 25 kasus dan urutan kedua Makassar sebanyak 18 kasus. Sedangkan data dari RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo tercatat sebanyak 512 pasien yang dirawat dengan kanker serviks terhitung dari tahun 2017 sampai 2019 (Mardiyah Kadir & Fitriani, 2019).



Hampir semua kanker serviks disebabkan oleh infeksi persisten oleh *human papilloma virus* (HPV) dimana yang paling umum adalah HPV tipe 16 dan 18. Kasus infeksi HPV yang persisten menjadikan kanker serviks terjadi dalam

jangka waktu yang lama (rata-rata 7-10 tahun), dimana lesi pre-kanker dapat di deteksi dini (Senkomago dan et al., 2017).

Cyclooxygenase (COX) adalah suatu enzim utama yang mengkatalisis sintesis prostaglandin dari asam arakidonat. Terdapat berbagai isoform dari COX, tetapi yang paling banyak dipelajari adalah COX-1 dan COX-2. *Cyclooxygenase-1* (COX-1), secara konstitutif diekspresikan di sebagian besar jaringan, dan *Cyclooxygenase-2* (COX-2), diinduksi oleh faktor pertumbuhan, prostaglandin, dan promotor tumor serta dikaitkan dengan respon inflamasi. Telah dilaporkan bahwa overekspresi COX-2 dikaitkan dengan inhibisi apoptosis dan *host* respon imun, serta peningkatan potensi metastasis dan neoangiogenesis. Dalam hal ini, tidak mengherankan bahwa COX-2 telah dikaitkan dengan parameter agresivitas tumor dan hasil klinis yang tidak baik pada beberapa tumor padat (Ferrandina *et al.*, 2002).

Eksresi COX-2 sebelumnya ditunjukkan meningkat pada lesi preinvasif, kanker serviks stadium dini dan stadium lanjut, dan peningkatan regulasinya terutama terjadi pada pasien dengan metastasis dan prognosis yang buruk. Menurut data klinis, beberapa penelitian telah melaporkan bahwa tingginya kadar ekspresi COX-2 dikaitkan dengan insidensi invasi parametrium dan metastasis kelenjar getah bening yang tinggi pada kanker serviks. Selain itu, data epidemiologis menunjukkan bahwa inhibitor COX-2 dapat memiliki efek pada karsinogenesis (Hoellen *et al.*, 2016).

COX-2 juga telah diteliti berhubungan dengan invasi pada limfovaskular namun ekspresi dari COX-2 ini tidak berhubungan dengan staging tumor ataupun grading pada penelitian yang dilakukan oleh Hoellen et al (2016). Penelitian lain menghubungkan antara COX-2 terhadap metastase, Stadium FIGO ukuran tumor, dan infiltrasi pada parametrium. Selain itu ekspresi COX-2 pada karsinoma squamous serviks tidak berhubungan dengan grading tumor. Namun penelitian Chen et al (2003) melaporkan bahwa terjadi peningkatan ekspresi COX-2 pada karsinoma serviks yang diferensiasi baik namun penelitian ini menggunakan adenocarcinoma sebagai sampel yang berbeda dengan penelitan



rapa penelitian lain menemukan korelasi COX-2 dengan ukuran tumor ungan tumor/stroma dan stadium FIGO, Penelitian yang dilakukan oleh

Mancana et al (2003) Giordano G et al (2011) dan Khunnamornong et al (2009) menyatakan tidak ada hubungan antara keduanya.

Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan ekspresi COX-2 pada pasien dengan stadium dini hingga stadium lanjut pada kanker serviks. *Cyclooxygenase-2* diharapkan dapat menjadi salah satu pentu biomarker prediksi risiko kanker serviks. Namun sangat sedikit penelitian yang membahas mengenai perbandingan *Cyclooxygenase-2* (COX-2) terhadap stadium, tipe histologi dan derajat diferensiasi kanker serviks.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian diatas sampai saat ini belum diketahui hubungan yang jelas tentang COX-2 dengan kanker serviks. Oleh karena itu dengan penelitian kami meneliti bagaimana hubungan antara Ekspresi *Cyclooxygenase-2* (COX-2) dengan kanker serviks ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.1.3 Tujuan umum

Tujuan umum penelitian adalah untuk mengetahui hubungan antara ekspresi COX-2 dengan Kanker Serviks

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menilai hubungan ekspresi *Cyclooxygenase-2* (COX-2) dengan stadium kanker serviks
2. Menilai hubungan ekspresi *Cyclooxygenase-2* (COX-2) dengan tipe histologi kanker serviks.
3. Menilai hubungan ekspresi *Cyclooxygenase-2* (COX-2) dengan Mitosis pada kanker serviks
4. Menilai hubungan ekspresi *Cyclooxygenase-2* (COX-2) dengan Nekrosis pada kanker serviks
5. Menilai hubungan ekspresi *Cyclooxygenase-2* (COX-2) dengan LVSI pada kanker serviks



nilai hubungan ekspresi *Cyclooxygenase-2* (COX-2) dengan derajat diferensiasi pada kanker serviks

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Keilmuan

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara stadium, tipe histologi, mitosis, nekrosis, LVSI dan derajat diferensiasi dengan ekspresi *Cyclooxygenase-2* (COX-2) pada pasien kanker serviks.
2. Memberikan tambahan informasi mengenai ekspresi *Cyclooxygenase-2* (COX-2) dalam patogenesis kanker serviks.
3. Sebagai data dasar dan acuan bagi penelitian selanjutnya mengenai ekspresi *Cyclooxygenase-2* (COX-2) pada kanker serviks.

1.4.2 Manfaat Aplikasi

1. Ekspresi *Cyclooxygenase-2* (COX-2) berpotensi sebagai biomarker dalam mendeteksi progresivitas dari kanker serviks.
2. Membantu klinisi dalam memutuskan biomarker yang lebih baik untuk digunakan dalam mendeteksi progresivitas kanker serviks.



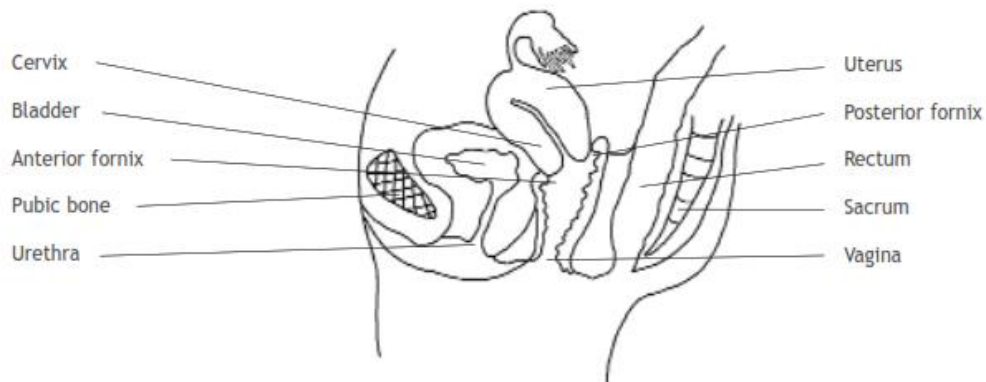
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Struktur dan Fungsi Serviks

2.1.1 Anatomi serviks

Serviks merupakan struktur anatomis berbentuk silindris berupa saluran di bawah uterus (House dan Feltovich, 2018). Ujung serviks yang berada di bagian superior vagina disebut portio. Mean panjang serviks sekitar 3,5 cm dengan diameter 2 cm (Roth, 2012), sedangkan menurut Martyn, McAuliffe dan Wingfield (2014), mean panjang serviks sepanjang 3-4 cm dan diameter 2,5 cm. Serviks terdiri dari ektoerviks dan endoserviks (Martyn, McAuliffe dan Wingfield, 2014).



Gambar 2.1 Anatomi serviks (IARC, 2020)

Ukuran dan bentuk serviks bervariasi bergantung pada usia, paritas, dan status menstruasi. Serviks difiksasi oleh ligamen kardinal dan uterosakral, yang terletak antara bagian lateral dan posterior serviks dan dinding os pelvis. Bagian yang menonjol ke arah vagina melalui disebut portio vaginalis. Portio vaginalis terbuka ke dalam vagina melalui lubang yang disebut os eksternal.

Pada perempuan multipara, serviks berukuran besar dan os eksternal terbuka seperti celah. Pada perempuan nulipara, os eksternal berbentuk seperti lubang melingkar kecil di tengah serviks. Bagian dari serviks yang terletak di luar os eksternal disebut ektoerviks. Ektoerviks adalah bagian dari serviks yang terlihat pada pemeriksaan inspekulo. Kanal endoserviks menghubungkan serviks ke vagina dan memanjang dari os internal ke os eksternal. Endoserviks memiliki panjang yang berbeda-beda bergantung usia dan



status hormon perempuan. Kanal endoserviks paling panjang terdapat pada kelompok usia reproduktif, berkisar antara 6-8 mm (IARC, 2020).

Bagian superior vagina yang berada di sekitar portio serviks disebut fornix vagina. Bagian fornix antara serviks dan dinding vagina lateral disebut fornix lateral; bagian antara dinding anterior dan posterior vagina dan serviks masing-masing disebut fornix anterior dan posterior. Stroma serviks terdiri dari jaringan fibromuskular, limfatik, dan saraf yang menginervasi serviks yang membentuk plexus. Vaskularisasi serviks berasal dari arteri iliaka interna melalui cabang serviks dan vagina dari arteri uterus. Pembuluh limfatik dari serviks mengalir ke nodus iliaka komunis, eksterna dan interna, nodus parametrium. Inervasi serviks berasal dari plexus hipogastrik. Endoserviks memiliki ujung saraf sensorik yang luas, sedangkan ektoserviks memiliki sedikit ujung saraf sensorik. Oleh karena itu, prosedur seperti biopsi, elektrokoagulasi dan krioterapi dapat digunakan tanpa anestesi lokal pada sebagian besar perempuan. Serviks dilapisi oleh epitel kolumnar (glandular) pada kanalis endoservikal dan epitel stratifikatum skuamosa non-kreatinisasi pada ektoserviks. Epitel stratifikatum skuamosa nonkeratinisasi dan kolumnar berbatasan pada junctio skuamokolumnar (SCJ) (IARC, 2020).

2.1.2 Fungsi serviks

Serviks harus tetap tertutup sepanjang kehamilan agar terjadi pertumbuhan dan perkembangan janin selama kehamilan, dan kemudian terbuka sepenuhnya saat aterm untuk memungkinkan keluarnya janin (House dan Feltovich, 2018; Felix dan Amezcua, 2009). Serviks berfungsi untuk melindungi uterus. Serviks normal secara embriologis berasal dari segmen bawah dari duktus mullerian yang menyatu. Pada periode perinatal dan bayi, serviks seluruhnya ditutupi oleh epitel kelenjar mukosa. Pada saat usia anak dan remaja, epitel skuamosa muncul pada perlahan serviks sebagai hasil dari fusi duktus Mullerian dan sinus urogenital sehingga junctio skuamokolumnar menjadi semakin dekat dengan os



ks (Felix dan Amezcua, 2009).

ra fisiologis, serviks berfungsi sebagai barrier antara cavum uterum dan vagina dengan mencegah masuknya bakteri, namun memungkinkan masuknya spermatozoa secara optimal ke dalam saluran genital

atas untuk membuahi ovum (Felix dan Amezcua, 2009). Serviks berfungsi sebagai *barrier* fisik yang penting bagi uterus selama kehamilan. Serviks mengalami perubahan struktural yang cukup besar sehingga dapat melebar dan mengeluarkan janin pra dan pasca persalinan (Parkinson dan Noakes, 2019).

Serviks berperan pada proses masuknya sperma dari vagina ke saluran reproduksi bagian atas. Pada serviks normal, mukus serviks yang disekresikan memiliki sifat fisikokimia yang memudahkan pergerakan sperma. Malformasi kongenital dan trauma pada serviks dapat mengganggu kemampuan serviks untuk menghasilkan mukus normal (Barbieri, 2019).

Serviks berperan dalam mencegah naiknya patogen dari vagina ke dalam uterus dan memungkinkan pergerakan sperma ke saluran Fallopi. Secara anatomis, serviks memungkinkan sperma masuk ke dalam uterus melalui kanalis endoserviks dengan menghasilkan mukus untuk memudahkan masuknya sperma. Secara imunologis, serviks mampu membedakan antara patogen dan sperma serta mencegah masuknya patogen melalui sekresi mukus pada os serviks (Martyn, McAuliffe dan Wingfield, 2014).

2.2 Kanker Serviks

2.2.1 Pengertian kanker serviks

Kanker serviks adalah penyakit menular seksual yang disebabkan oleh infeksi *human papillomavirus* (HPV) tipe onkogenik. DNA HPV onkogenik ditemukan di lebih dari 95% kanker serviks invasif di seluruh dunia. Kanker serviks adalah penyebab utama kematian akibat kanker di negara-negara berkembang karena tingkat infeksi HPV yang tinggi dan kurangnya tes Pap smear serviks yang komprehensif terhadap perempuan yang rentan. Vaksinasi terhadap HPV mencegah terjadinya lesi displastik serviks di antara perempuan belum terinfeksi jenis HPV spesifik vaksin (Ibeanu, 2011).



2.2.2 Klasifikasi stadium

Klasifikasi stadium kanker serviks dijelaskan sebagai berikut (*Internasional Federasi of Gynecologi and Obstetrics* (FIGO) stadium kanker serviks, 2018):

Tabel 2.1 Klasifikasi Stadium Kanker Serviks

Stadium	Keterangan
I	Karsinoma terbatas pada serviks
1A	karsinoma invasif yang hanya dapat di diagnosis dengan mikroskop dengan kedalaman invasi maksimum 5 mm
1A1	Invasi stroma < 3 mm kedalaman
1A2	Invasi stroma > 3 mm dan kedalaman <5mm
1B	Karsinoma invasif dengan kedalaman invasif \geq 5mm (lebih besar dari stadium IA) lesi terbtas pada serviks uteri.
1B1	Karsinoma invasif kedalaman invasi stroma \geq 5mm dan dimensi terbesar \leq 2 cm
1B2	Karsinoma invasif > 2 cm dan dimensi terbesar \leq 4cm
1B3	Karsinoma invasif \geq cm dalam dimensi terbesar
II	Karsinoma serviks menginvasi diluar rahim, tetapi belum meluas 1/3 bagian bawah vagina atau ke dinding panggul
IIA	Keterlibatan terbatas pada 2/3 bagian atas vagina tanpa invasi parametrium
IIA1	Karsinoma invasif dengan ukuran terbesar < 4 cm
IIA2	Karsinoma invasif dengan ukuran terbesar > 4cm
IIB	Invasif parametrium tetapi tidak sampai ke dinding panggul
III	Karsinoma melibatkan sepertiga bagian bawah vagina dan atau meluas ke dinding panggul dan atau menyebabkan hidronefrosis atau ginjal tidak berfungsi dan atau melibatkan kelenjar getah bening panggul dan atau paraaorta
IIIA	Karsinoma melibatkan 1/3 bagian bawah vagina, tanpa perluasan ke dinding panggul
	Perluasan ke dinding panggul dan atau hidronefrosis atau ginjal yang tidak berfungsi (kecuali diketahui karena penyebab lain)



IIIC	Keterlibatan kelenjar getah bening panggul dan atau paraaorta (termasuk mikrometastasis), terlepas dari ukuran dan luas tumor
IIIC1	Hanya metastasis kelenjar getah bening di panggul
IIIC2	Metastasis kelenjar getah bening paraaorta
IV	Karsinoma telah meluas melampaui panggul sejati atau telah melibatkan (bukti biopsi) mukosa kandung kemih atau rektum
IVA	Penyebaran ke organ yang berdekatan
IVB	Menyebar ke organ yang jauh

2.2.3 Tipe histologi

Pemeriksaan histopatologi adalah pemeriksaan dan penilaian secara mikroskopis sel kanker berdasarkan jumlah sel yang mengalami mitosis, kemiripan dengan sel asal, homogenitas sel, dan proliferasi malignan sel epitel di stroma atau serviks. Penentuan tipe histopatologi kanker serviks sangat diperlukan dalam menentukan tipe kanker serviks. Selain itu, diagnosis berdasarkan jenis histopatologi kanker serviks dapat digunakan untuk perencanaan terapi dan juga sebagai data awal yang dibutuhkan untuk informasi kesehatan pasien (Hasugian, Lubis dan Doan, 2020).

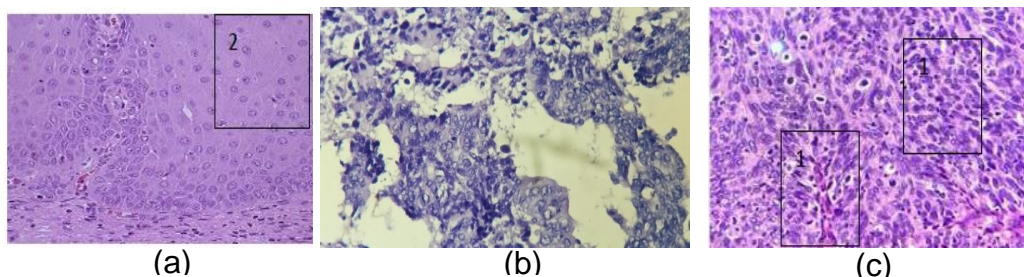
Tipe histologi kanker serviks dapat diamati berdasarkan gambaran struktur sel dengan bentuk ireguler dan persebaran yang rumit. Gambaran histologi mempunyai beberapa komponen yaitu: latar belakang, epitel skuamosa (nukleus dan sitoplasma), dan stroma. Dari beberapa komponen tersebut, nukleus dan sitoplasma merupakan informasi terpenting yang untuk di diagnosis. Epitel skuamosa memberikan informasi diagnostik terkait keadaan sel normal ataupun tidak normal. Sel yang tidak normal ditunjukkan dengan pembesaran nukleus, struktur sel dengan perkembangan tidak terkontrol, bentuk sel ireguler, besarnya rasio nukleus dibandingkan sitoplasma, banyaknya variasi bentuk nukleus. Sedangkan sel normal ditunjukkan dengan rasio antara nukleus dan sitoplasma 1:6, bentuk sel reguler, struktur sel tidak bervariasi dan nukleus yang ekromatik. Gambaran histologi serviks mempunyai empat warna yang yaitu latar belakang gambar (putih), nukleus (ungu), sitoplasma (merah muda) dan stroma (merah muda tua) (Rahmadwati, 2014).



Tipe histologi kanker serviks menurut klasifikasi histopatologi WHO 2014 yaitu (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020):

1. Tumor dan prekursor sel skuamosa
 - a. Lesi intraepitel skuamosa
 - 1) Lesi intraepitel skuamosa derajat rendah
 - 2) Lesi intraepitel skuamosa derajat tinggi
 - b. Karsinoma sel skuamosa
2. Prekursor dan tumor glandular
 - a. Adenokarsinoma in situ
 - b. Adenokarsinoma

Hasugian *et al.* menemukan tiga jenis kanker serviks di RSUD Dr Pirngadi Medan, yaitu karsinoma sel skuamosa (55,5%), adenokarsinoma (38,8%) dan karsinoma adenoskuamosa (5,5%) (Hasugian, Lubis dan Doan, 2020). Karsinoma sel skuamosa secara histopatologi merupakan tumor sel epitel skuamosa, yaitu sel datar dan menutupi leher uterus, dan merupakan jenis keganasan yang paling umum (World Health Organization, 2014).



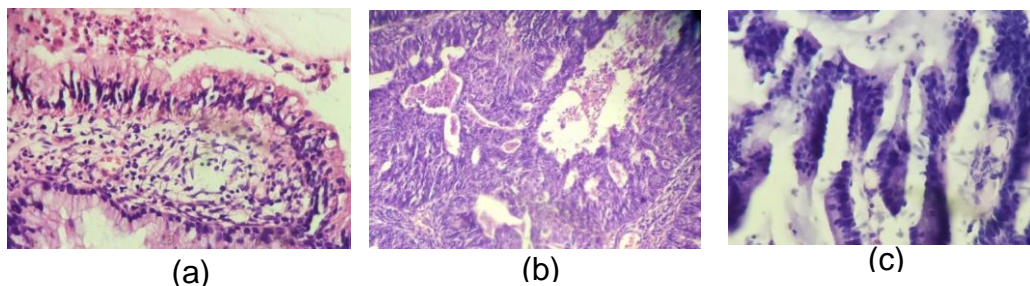
Gambar 2.2 Histologi (a) Epitel Skuamosa serviks normal, (b) Mikroskopis karsinoma sel skuamosa non keratinisasi, (c) Karsinoma sel skuamosa (Hasugian, Lubis dan Doan, 2020)

Karsinoma sel skuamosa memberikan gambaran sebagai berikut: pada karsinoma sel skuamosa non-keratinisasi, terjadi proliferasi sel epitel pipih; invasi stroma oleh limfosit; nukleus membesar; aktivitas mitosis abnormal; kromatin kasar; dan tidak ditemukan massa keratin (non keratinisasi). Hal ini sejalan teori bahwa karsinoma sel skuamosa non keratinisasi merupakan gambaran *nest-like* dari karsinoma sel skuamosa tanpa mutiara keratin (*keratin pearl*); terjadi i sel-sel epitel pipih; invasi stroma oleh limfosit; nukelus berbentuk oval nbesar; aktivitas mitosis abnormal; dan kromatin kasar atau tampak npal. Sebaliknya, sel epitel skuamosa normal memiliki rasio N/S (sitoplasma) yang normal, tidak ada invasi stroma oleh limfosit; tidak ada



metastasis; nukleus normal dengan morfologi sel memiliki bentuk dan ukuran yang hampir sama dan reguler (Hasugian, Lubis dan Doan, 2020).

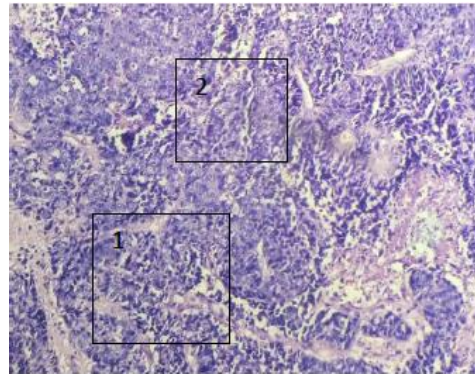
Adenokarsinoma merupakan jenis kanker serviks yang sering terjadi dan berada di urutan kedua paling banyak terjadi setelah karsinoma sel skuamosa (World Health Organization, 2014). Adenokarsinoma terbagi menjadi tiga tingkat diferensiasi sel, yaitu: jenis adenokarsinoma berdiferensiasi buruk (Grade 3) sebagai jenis yang paling ganas; adenokarsinoma berdiferensiasi sedang (Grade 2); dan adenokarsinoma berdiferensiasi baik (Grade 1) (Hasugian, Lubis dan Doan, 2020).



Gambar 2.3 Histologi adenokarsinoma (a) berdiferensiasi buruk, (b). berdiferensiasi sedang, (c) berdiferensiasi baik (Hasugian, Lubis dan Doan, 2020)

Gambar 2.3 menunjukkan bahwa inti adenokarsinoma membesar dan memanjang, dengan kromatin kasar dan gelap; dan musin sitoplasma menunjukkan aktivitas mitosis yang tidak normal. Adenokarsinoma berdiferensiasi buruk adalah jenis adenokarsinoma yang paling ganas. Jenis kanker ini ditandai dengan berkembangnya sel epitel berbentuk bulat dengan tampakan *signet ring cell appearance*; sitoplasma eosinofilik dan stroma dengan infiltrasi jaringan ikat oleh sel leukosit polimorfonuklear (Hasugian, Lubis dan Doan, 2020).





Gambar 2.4 Histologi karsinoma sel adenoskuamosa (Hasugian, Lubis dan Doan, 2020)

Keterangan: 1. kelenjar endoserviks, 2. Proliferasi sel epitel ekto-serviks

Gambar 2.4 merupakan histologi dari karsinoma adenoskuamosa. Karsinoma adenoskuamosa termasuk dalam jenis tumor epitel campuran, karena adanya campuran antara jenis karsinoma sel skuamosa dan jenis adenokarsinoma. Karsinoma sel adenoskuamosa terdiri atas proliferasi kelenjar endoserviks dan sel epitel ekto-serviks; nukleus membesar; dan kromatin kasar (*crude chromatin*). Kelenjar endoserviks merupakan salah satu komponen adenokarsinoma. Sedangkan proliferasi sel epitel ekto-serviks merupakan salah satu komponen karsinoma sel skuamosa. Pada karsinoma adenoskuamosa, kelenjar endoserviks dan proliferasi sel epitel ekto-serviks bercampur dalam satu jaringan (Hasugian, Lubis dan Doan, 2020).

2.2.4 Derajat diferensiasi

Diferensiasi sel tumor didefinisikan sebagai gambaran perkembangan sel kanker dibandingkan dengan sel normal, dan dikategorikan menjadi tumor yang berdiferensiasi baik, berdiferensiasi sedang dan berdiferensiasi buruk (Matovelo *et al.*, 2012). Matsuo *et al.* menyatakan bahwa derajat tumor terdiri dari grade 1 (berdiferensiasi baik), grade 2 (berdiferensiasi sedang), dan grade 3 (berdiferensiasi buruk) (Matsuo *et al.*, 2018).



Salah satu penilaian diferensiasi sel yang paling umum digunakan adalah sistem Broders yang terdiri dari tiga derajat berdasarkan jumlah sel atipia nukleus, dan mitosis sel. Derajat 1 yaitu lesi yang

berdiferensiasi baik menunjukkan sel skuamosa matur dengan banyak keratin, jembatan interselular, sedikit pleomorfisme, dan tingkat mitosis yang rendah (Fu, 2003). Derajat 1 tampak sebagai sekumpulan sel tumor mirip keratinosit dengan karakteristik keratinisasi yang mudah terlihat (keratin berlapis atau sitoplasma) (Brambs *et al.*, 2019).

Derajat 2 memiliki rasio nukleus-sitoplasma yang lebih tinggi, pleomorfisme nukleus yang lebih besar, batas sel yang kurang jelas dan aktivitas mitosis yang tinggi. Derajat 3 yaitu lesi berdiferensiasi buruk menunjukkan sedikit diferensiasi skuamosa, tingkat mitosis yang tinggi, dan atipia nukleus berat (Fu, 2003).

Derajat histologi atau diferensiasi tumor menurut Kemenkes RI dan penilaian menurut sistem penilaian WHO berdasarkan derajat keratinisasi, pleomorfisme seluler dan nukleus, serta frekuensi mitosis dikelompokkan menjadi empat kategori yaitu (Padma *et al.*, 2017; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020):

- a. Gx : Derajat tidak dapat ditentukan
Grade x mempunyai derajat keratinisasi 0-5%, pleomorfisme inti ekstrim, dan jumlah mitosis > 5.
- b. G1 : Diferensiasi baik
Grade 1 mempunyai derajat keratinisasi > 50%, pleomorfisme inti sedikit, dan jumlah mitosis 0-1.
- c. G2 : Diferensiasi sedang
Grade 2 mempunyai derajat keratinisasi 20%-50%, pleomorfisme inti sedang, dan jumlah mitosis 2-3.
- d. G3 : Diferensiasi buruk
Grade 3 mempunyai derajat keratinisasi 5%-20%, pleomorfisme inti banyak, dan jumlah mitosis 3-4.

2.2.5 Diagnosis dan Gejala Kanker Serviks

Diagnosis kanker serviks secara dini dan terapi yang efektif dapat secara signifikan meningkatkan angka harapan hidup pasien dan menurunkan angka mortalitas kanker serviks. Memahami dan mendeteksi gejala kanker serviks ini dapat membantu dalam diagnosis dini kanker serviks. Gejala kanker serviks antara lain: menstruasi tidak teratur, perdarahan intermenstrual (antar atau perdarahan vagina abnormal pasca koitus, nyeri pinggang, nyeri



tungkai atau panggul, kelelahan, penurunan berat badan, kehilangan nafsu makan, keputihan, dan edema pada salah satu tungkai (WHO, 2019). Presentasi klinis pada tahap awal kanker serviks sering asimtomatik dan dapat didiagnosis setelah pemeriksaan rutin atau pemeriksaan pelvis. Gejala edema tungkai bawah dan nyeri panggul menunjukkan adanya invasi dinding pelvis. Pasase urin melalui vagina adalah gejala fistula vesikovaginal dan menunjukkan invasi ke kandung kemih, sedangkan feses melalui vagina adalah gejala fistula rektovaginal dan menunjukkan invasi ke rektum (Cohen *et al.*, 2019).

Diagnosis kanker serviks ditegakkan berdasarkan anamnesis dan pemeriksaan klinis. Pemeriksaan klinis meliputi inspeksi, kolposkopi, biopsi serviks, sistoskopi, rektoskopi, USG, BNO-IVP, foto toraks dan *bone scan*, CT scan atau MRI, serta PET scan. Kecurigaan metastasis ke kandung kemih atau rektum harus dilakukan pemeriksaan lanjutan dengan biopsi dan pemeriksaan histopatologi. Konisasi dan amputasi serviks dianggap sebagai pemeriksaan klinis. Khusus pemeriksaan sistoskopi dan rektoskopi dilakukan hanya pada kasus dengan stadium IB2 atau lebih. Stadium kanker serviks didasarkan atas pemeriksaan klinis (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

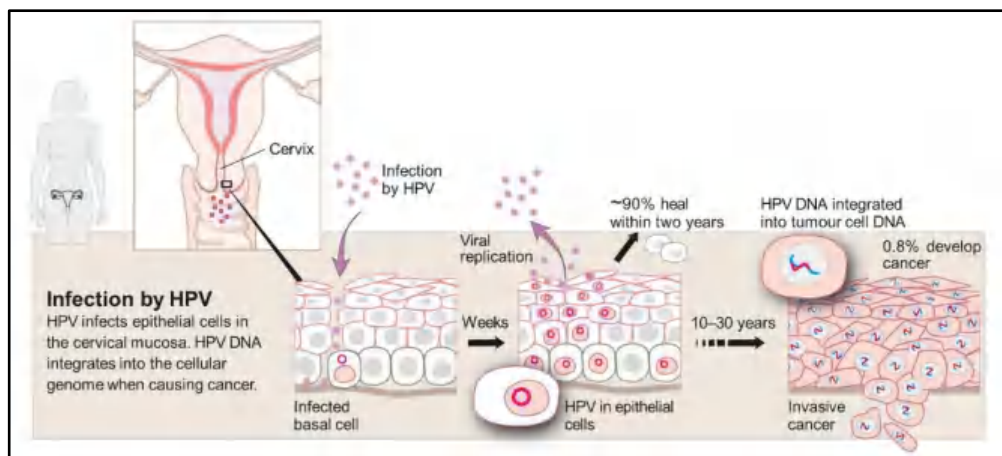
2.2.6 Patogenesis Kanker Serviks

Karsinoma serviks berasal dari *junctio skuamokolumnar*, dapat melibatkan sel skuamosa luar, sel kelenjar bagian dalam, atau keduanya. Lesi prekursor yaitu displasia atau *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN) atau adenokarsinoma in situ, yang selanjutnya dapat menjadi kanker invasif. Proses ini bisa sangat lambat. Studi longitudinal telah menunjukkan bahwa pada pasien dengan kanker serviks in situ yang tidak diobati, 30% hingga 70% akan mengalami karsinoma invasif dalam 10 hingga 12 tahun. Namun, pada sekitar 10% pasien, lesi dapat berkembang dari in situ menjadi invasif dalam periode kurang dari 1 tahun. Ketika menjadi invasif, tumor menembus membran basalis dan menyerang stroma serviks. Perkembangan tumor pada serviks dapat menyebabkan ulserasi, tumor eksofitik, atau infiltrasi luas pada jaringan di bawah serviks, seperti kandung kemih atau rektum (Health Professional Version, 2019).



patogenesis kanker serviks akibat *Human Papilloma Virus* (HPV) dijelaskan berikut. HPV masuk ke dalam sel basal, yang terletak pada membran melalui mikro-abrasi pada epitel serviks. Dalam beberapa minggu setelah

infeksi, gen awal E1, E2, E4, E5, E6, dan E7 diekspresikan dan virus bereplikasi. Replikasi berlanjut di bagian atas epitel, dan gen-gen akhir L1, L2, dan E4 diekspresikan. Virus yang dikeluarkan dapat menyebabkan infeksi baru, sedangkan 90% dari jaringan yang terinfeksi sembuh dalam 2 tahun. Setelah 10-30 tahun, infeksi persisten serta lesi yang tidak diterapi berhubungan dengan integrasi genom HPV ke dalam DNA inang, setelah terjadi gangguan ekspresi E2 dan upregulasi ekspresi onkogen E6 dan E7 (Stark dan Zivkovic, 2018).



Gambar 2.5 Patogenesis kanker serviks (Stark dan Zivkovic, 2018)

Kelainan epitel serviks diamati sesegera mungkin setelah terdeteksi HPV pertama kali. Tanda klinis paling sering dari infeksi HPV persisten adalah *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN). Derajat diferensiasi CIN meliputi: CIN derajat 1, CIN derajat 2 dan CIN derajat 3. Ketiga derajat CIN dapat sembuh spontan, bahkan CIN 3. Secara diagnostik, karakterisasi CIN 3 lebih dapat direproduksi secara signifikan daripada CIN derajat 1 dan CIN derajat 2.

CIN 1 dianggap sebagai lesi derajat rendah. CIN mengacu pada perubahan seluler atipikal ringan di sepertiga bawah (basal 1/3) dari epitel serviks (Stark dan Zivkovic, 2018). CIN 2 dianggap sebagai lesi derajat tinggi berdasarkan pada perubahan seluler atipikal sedang terbatas pada dua pertiga basal epitel dengan tetap mempertahankan maturasi sel epitel. CIN 3 juga dianggap lesi derajat tinggi berdasarkan pada perubahan seluler atipikal. CIN 1, CIN 2 dan CIN 3

an fase prakanker yang terlibat dalam perkembangan kanker serviks. Segahan CIN 3 menjadi langkah yang diperlukan dalam pencegahan serviks (Stark dan Zivkovic, 2018).



2.2.7 Faktor Risiko Kanker Serviks

Penyebab kanker serviks adalah HPV (Human Papilloma Virus) sub tipe onkogenik, terutama sub tipe 16 dan 18. Faktor risiko terjadinya kanker serviks antara lain: aktivitas seksual pada usia muda, berhubungan seksual dengan lebih dari satu pasangan, multiparitas, kondisi sosioekonomi rendah, penggunaan pil KB, penyakit menular seksual, gangguan imunitas, status merokok, durasi merokok, dan jumlah merokok, immunosupresi (misalnya, setelah transplantasi organ atau gangguan imunodefisiensi seperti HIV), riwayat infeksi menular seksual, dan riwayat displasia vulva atau vagina terkait HPV (Cohen *et al.*, 2019; Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

2.2.8 Tatalaksana Kanker Serviks

Penatalaksanaan kanker serviks ditentukan berdasarkan tingkat penyakitnya. Operasi dilakukan pada stadium awal (IA-IIA), radiasi dapat diberikan pada stadium awal atau lanjut tetapi masih terbatas dipanggul, sedangkan kemoterapi diberikan pada stadium lanjut, sudah menyebar jauh atau dapat diberikan bila terjadi residif atau kekambuhan (Berek *et al*, 2018).

Tabel 2.2 Penatalaksanaan kanker serviks

Stadium FIGO	Tatalaksana
IA1	Konisasi atau hsitektomi radikal tipe I
IA1 (dengan invasi ruang limfovaskular)	Trakektomi radikal atau hsitektomi radikal tipe II dengan limfadenektomi pelvik
IA2	Trakektomi radikal atau histerektomi radikal tipe III dengan limfadenektomi pelvik
IB1	Trakektomi radikal atau histerektomi radikal tipe III dengan Limfadenetomi pelvik
Beberapa IB2	atau kemoradiasi
IIA1	Kemoradiasi
IB2	
IIA2	
IIB sampai IVA	Kemoradiasi atau pelvik eksenterasi
IVB	Kemoterapi paliatif dan atau radioterapi paliatif atau perawatan suportif

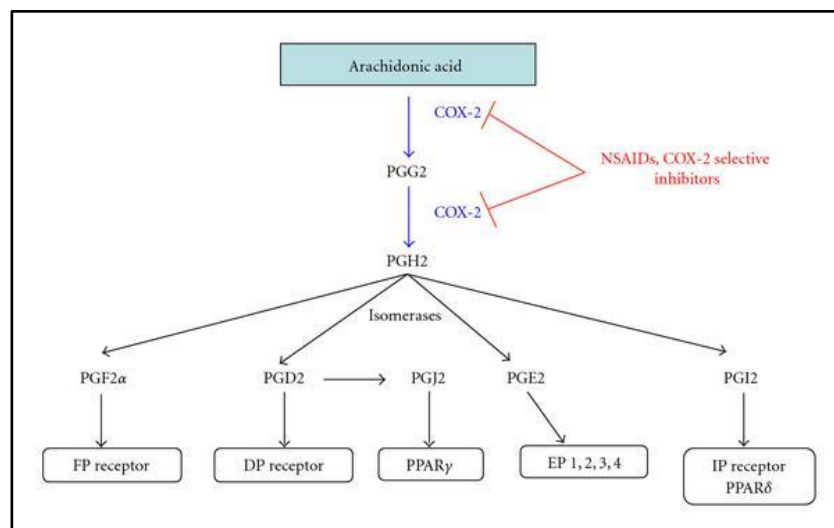


1.3 Cyclooxygenase-2

2.3.1 Pengertian Cyclooxygenase-2

Cyclooxygenase-2 (COX-2) adalah bentuk enzim yang mengkatalisis sintesis prostanoïd, termasuk prostaglandin E2 (PGE2), mediator utama dari inflamasi dan angiogenesis. COX-2 diekspresikan secara berlebihan dalam sel kanker dan berhubungan dengan pertumbuhan tumor progresif, serta resistensi sel kanker terhadap kemoterapi dan radioterapi konvensional (Pang, Hurst dan Argyle, 2016).

Cyclooxygenase (atau prostaglandin H synthases), biasa disebut sebagai COX, adalah kelompok mieloperoksidase yang terletak di sisi lumen retikulum endoplasma dan membran nukleus, yang mengkatalisis tahap biosintesis prostaglandin dari asam arakidonat. Enzim ini bekerja dengan dua reaksi berpasangan. Pertama adalah konversi asam arakidonat yang dilepaskan dari membran plasma oleh fosfolipase A2 menjadi prostaglandin G2 oleh aktivitas siklooksigenase. Reaksi kedua dimediasi oleh aktivitas peroksidase dan mengubah prostaglandin G2 menjadi prostaglandin H2. Metabolisme asam arakidonat oleh COX-2 dan respon yang terlibat disajikan pada Gambar 2.6 (Sobolewski *et al.*, 2010).



Gambar 2.6 Metabolisme asam arakidonat oleh COX-2 (Sobolewski *et al.*, 2010)

in: COX-2, cyclooxygenase-2; PG, prostaglandin; FP, reseptor prostaglandin F; tor prostaglandin D; EP, reseptor prostaglandin E; IP, reseptor prostaglandin I; septor yang diaktifkan proliferasi peroksisom; NSAID, obat anti inflamasi l.



Prostaglandin bekerja melalui reseptor yang berbeda-beda untuk memediasi efeknya. PGE2 mampu berikatan dengan empat reseptor yaitu prostaglandin E2 reseptor 1, 2,3 dan 4 (EP1, 2, 3, dan 4). Reseptor ini tidak memiliki afinitas ligan yang sama dan ekspresinya bergantung pada jaringan. Reseptor yang berbeda dikaitkan dengan jalur intraseluler yang berbeda. Sebagian besar reseptor ini terlokalisir di membran plasma tetapi reseptor inti *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPAR) juga dapat berikatan dengan prostaglandin J2 (PGJ2) (Sobolewski *et al.*, 2010).

COX-2 adalah isoform yang dapat diinduksi dan diregulasi oleh faktor pertumbuhan dan berbagai sitokin seperti IL-1 β , IL-6, atau TNF- α . Dengan demikian, COX-2 diekspresikan secara berlebihan selama inflamasi. Gen COX-2 terletak pada kromosom 1 dan promotornya memunculkan respons NF κ B serta respons yang bergantung pada sitokin (yaitu, IL6). Selain itu, COX-2 menyebabkan terjadinya ekstensi C-terminal dan menyediakan situs pengikatan yang berbeda untuk NSAID. Hal tersebut membuat COX-2 menjadi target yang lebih disukai dari NSAID dibandingkan dengan COX-1, dan COX-2 dapat dihambat oleh NSAID dengan dosis yang lebih rendah (Sobolewski *et al.*, 2010).

2.3.2 COX-2 pada Kanker Serviks

Prostaglandin terlibat dalam aktivitas inflamasi, karsinogenesis, pertumbuhan tumor. Inflamasi dan proses molekuler telah diteliti menjadi aspek penting dalam perkembangan tumor. COX-2 merupakan enzim kunci yang berkaitan dengan metabolisme prostaglandin, sangat penting dalam proses neoplastik dan berfungsi sebagai faktor prognostik untuk keganasan tumor. COX-2 telah terbukti berhubungan dengan karsinogenesis. COX-2 dilaporkan meningkat ekspresinya pada sel epitel kanker, termasuk pada sel kanker di usus besar, lambung, esofagus, paru-paru, hati, pankreas, prostat, ovarium, payudara dan serviks (Ristimaki *et al.*, 2002). Pada kanker serviks, HPV merupakan faktor risiko utama karsinogenesis. Dengan demikian, COX-2 telah dibuktikan meningkat dalam kondisi inflamasi akibat virus, sebagai pemicu karsinogenesis pada kanker

Peningkatan COX-2 berhubungan dengan aktivasi jalur COX-landin E2 oleh protein onkogenik virus (HPV subtype 16, onkoprotein an E7) (Parida dan Mandal, 2014).



Studi pada 123 pasien dengan kanker serviks skuamosa invasif menunjukkan bahwa ekspresi COX-2 secara signifikan berhubungan dengan invasi limfovaskular. Hubungan antara ekspresi COX-2 dengan invasi limfovaskular menunjukkan kemungkinan efek COX-2 pada perkembangan tumor pada kanker serviks. Sedangkan, hubungan antara ekspresi COX-2 dan derajat diferensiasi tumor, ukuran tumor, stadium FIGO, metastasis jauh atau infiltrasi parametrium tidak ditemukan pada kanker serviks (Hoellen *et al.*, 2016). Studi oleh Chen *et al.* pada tahun 2003 melaporkan adanya peningkatan ekspresi COX-2 pada karsinoma serviks yang terdiferensiasi baik (Chen *et al.*, 2003). Penelitian pada 70 kasus kanker serviks (20 in-situ, 42 sel skuamosa invasif, dan 8 kasus adenokarsinoma) menunjukkan bahwa karsinoma sel skuamosa invasif mempunyai ekspresi COX-2 lebih tinggi daripada karsinoma in-situ. Adenokarsinoma menunjukkan ekspresi COX-2 yang kuat dan terdapat hubungan positif antara ekspresi COX-2 dengan emboli limfovaskular (Bandyopadhyay *et al.*, 2011).

COX-2 pada kanker serviks telah terbukti diekspresikan dalam epitel displastik dan karsinoma invasif. Jumlah dan intensitas pewarnaan COX-2 positif telah terbukti meningkat dengan peningkatan derajat keparahan displasia (Farley *et al.*, 2004). Tetapi ekspresi COX-2 lebih rendah pada karsinoma in-situ dibandingkan dengan karsinoma invasif (Kim *et al.*, 2005). Dai *et al.* melaporkan bahwa ekspresi COX-2 positif pada 45% kasus CIN (Dai *et al.*, 2005). Dursun *et al.* melaporkan bahwa ekspresi COX-2 positif sebesar 25% pada CIN 3 dan sebesar 55% pada karsinoma sel skuamosa invasif. COX-2 dilaporkan sebagai *biomarker* perkembangan karsinoma sel skuamosa serviks (Dursun *et al.*, 2007). Bandyopadhyay menemukan bahwa ekspresi COX-2 positif lebih rendah pada CIN (20%) dibandingkan karsinoma sel skuamosa invasif (66,6%) dan hasil tersebut mempunyai perbedaan ekspresi COX-2 yang signifikan (Bandyopadhyay *et al.*, 2011).

Listinawati *et al.* (2014) dalam penelitiannya melaporkan bahwa pasien kanker serviks mempunyai derajat histopatologi diferensiasi buruk (derajat 2 dan ar 78% dan diferensiasi baik sebesar 22%. Derajat histopatologi kanker tersebut berhubungan dengan ekspresi COX-2. Invasi limfovaskular n pada 78% kasus, namun invasi limfovaskular tidak berhubungan ekspresi positif COX-2. Ekspresi COX-2 paling tinggi terdapat pada



kanker serviks dengan derajat atau diferensiasi buruk dan ekspresi COX-2 semakin menurun pada derajat atau diferensiasi baik.

Huang, Chen dan Xiao (2013) melaporkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara ekspresi COX-2 dan semua parameter klinikopatologis berupa tingkat tumor, ukuran tumor, stadium FIGO, dan tipe histologi, namun tidak berhubungan signifikan pada derajat diferensiasi tumor. Ekspresi berlebihan COX-2 menjadi faktor prognostik yang tidak menguntungkan pada kanker serviks. Ferrandina *et al.* (2002) melaporkan bahwa nilai kepadatan terintegrasi (*integrated density values/IDV*) COX-2 terbukti berhubungan positif secara signifikan dengan volume tumor dan tipe histologi, sedangkan nilai kepadatan terintegrasi COX-2 di stroma tumor menunjukkan hubungan negatif secara signifikan dengan volume tumor dan tipe histologi. Persentase kasus dengan rasio nilai kepadatan terintegrasi COX-2 tumor/stroma yang tinggi meningkat dari 44,0% pada stadium I, menjadi 55,6% pada stadium II, menjadi 83,3% pada kasus stadium III - IV. Rasio nilai kepadatan terintegrasi COX-2 tumor/stroma yang lebih tinggi ditemukan pada stadium III-IV dibandingkan kasus stadium I – II dan lebih tinggi pada adenokarsinoma dan karsinoma adenoskuamosa dibandingkan karsinoma sel skuamosa.

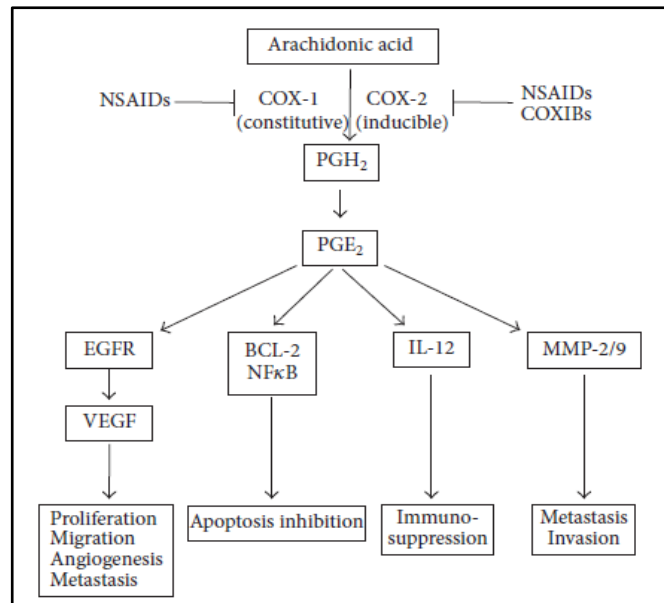
2.3.3 Mekanisme COX-2 pada Kanker Serviks

COX-2 merupakan salah satu mediator inflamasi utama yang dideregulasi pada banyak kanker termasuk pada sel kanker (Pang, Hurst dan Argyle, 2016). Penelitian terhadap 100 kasus kanker serviks di India menunjukkan bahwa terdapat hubungan signifikan antara ekspresi COX-2 dengan inflamasi. Data menunjukkan bahwa induksi COX-2 dapat berperan dalam meningkatnya inflamasi serviks dan karsinogenesis. Ekspresi COX-2 yang tinggi dapat diterapi dengan penghambat COX-2 (Jain dan et al., 2020).

Peningkatan ekspresi COX-2 dan PGE2, telah terbukti berhubungan terbalik dengan usia hidup pasien. Semakin tinggi ekspresi COX-2 dan PGE2, maka usia hidup pasien menjadi semakin pendek (Sicking *et al.*, 2014). Studi logi, klinis, dan praklinis telah ditunjukkan bahwa penghambatan PGE2 melalui penggunaan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) atau obat COX-2 spesifik dapat mengurangi risiko pengembangan kanker *et al.*, 2012).



COX-2 berperan penting dalam kanker. Siklooksigenase adalah enzim yang diperlukan untuk konversi metabolik asam arakidonat menjadi prostaglandin, termasuk PGE₂, mediator utama inflamasi dan angiogenesis yang ditampilkan pada Gambar 2.7 (Pang, Hurst dan Argyle, 2016).



Gambar 2.7 Biosintesis prostaglandin E2 dan efeknya pada sel (Pang, Hurst dan Argyle, 2016)

Asam arakidonat dilepaskan dari membran sel dan diubah menjadi PGH₂ melalui aktivitas enzim COX. COX-1 secara terus menerus diekspresikan dalam berbagai sel, menghasilkan tingkat prostaglandin yang rendah yang bersifat sitoprotektif dan mempertahankan homeostasis. Sebaliknya, COX-2 tidak ada di sebagian besar sel dan diinduksi oleh sejumlah rangsangan inflamasi. PGH₂ dengan cepat diubah menjadi PGE₂. PEG₂ mempunyai peran utama dalam perkembangan kanker dengan merangsang proliferasi sel tumor, migrasi, angiogenesis, resistensi apoptosis, invasi, dan metastasis. NSAIDS dan penghambat COX-2 secara farmakologis dapat memblokir aktivitas enzim COX (Pang, Hurst dan Argyle, 2016).



Enzim siklooksigenase terdiri dari dua jenis yaitu COX-1 dan COX-2. COX-1 merupakan protein terikat membran yang terletak terutama di daerah retikulum endoplasma dan selubung inti. COX-1 merupakan enzim *housekeeping* yang diperlukan untuk menjaga prostaglandin pada tingkat basal

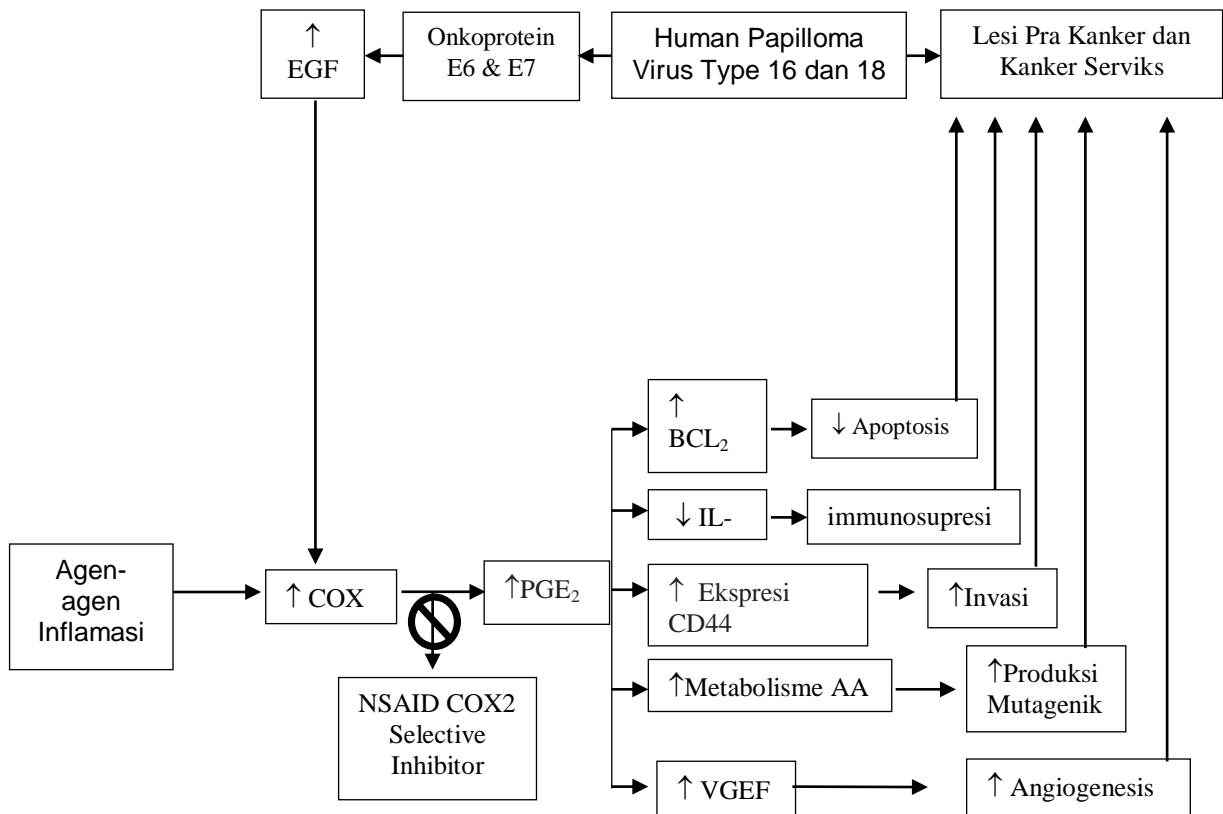
dan diekspresikan di sebagian besar jaringan. COX-1 berfungsi untuk menjaga homeostasis internal dengan berperan pada proses agregasi trombosit, sitoproteksi mukosa lambung, menjaga fungsi otot polos pada pembuluh darah, dan menjaga fungsi ginjal. Sebaliknya, COX-2 tidak terdeteksi di jaringan dan organ yang sehat. Pada dewasa, COX-2 ditemukan hanya di sistem saraf pusat, ginjal, vesikel, dan plasenta, sedangkan pada janin, ditemukan di jantung, ginjal, paru-paru, dan kulit. COX-2 dapat diinduksi dan dapat dengan cepat diupregulasi sebagai respon terhadap berbagai agen proinflamasi, termasuk sitokin, mitogen, dan promotor tumor, terutama dalam sel yang terlibat dalam inflamasi, nyeri, demam, penyakit Alzheimer, osteoarthritis, atau pembentukan tumor (Pang, Hurst dan Argyle, 2016).

Dalam kondisi normal, inflamasi akut merupakan respon *self-limiting*. Penurunan stimulus inflamasi menyebabkan inhibisi umpan balik oleh sitokin spesifik seperti interleukin-1 (IL-1) dan IL-6 yang kemudian menyebabkan produksi ekspresi COX-2 dan PGE2 berhenti dan respon inflamasi mereda. Namun, dengan stimulus proinflamasi yang terus menerus, ekspresi COX-2 secara kontinu menyebabkan transisi dari inflamasi akut menjadi kronis (Pang, Hurst dan Argyle, 2016).

COX-2 berperan dalam berbagai tahap perkembangan kanker, dengan meningkatkan proliferasi sel yang bermutasi sehingga mendukung perkembangan tumor, mempengaruhi kematian sel dan mempengaruhi efikasi terapi antikanker. COX-2 terlibat dalam proses terjadinya metastasis, misalnya, dengan mempengaruhi apoptosis yang disebabkan oleh anoikis (apoptosis yang diinduksi oleh pelepasan sel dari matriks ekstraseluler) (Pang, Hurst dan Argyle, 2016).



2.4 Kerangka Teori



Gambar 2.8. Kerangka Teori

Keterangan : COX-2 : Cyclooxygenase-2, PGE₂ : Prostaglandin, BCL₂ : B-cell Lymphoma 2, AA : Arachidonat Acid, VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor, EGF : Epidermal Growth Factor, CD 44 : Cluster Differentionn 44, IL 12 : Interleukin 12, NSAID : Non Steroid Anti Inflammation Drugs

2.5 Hipotesis

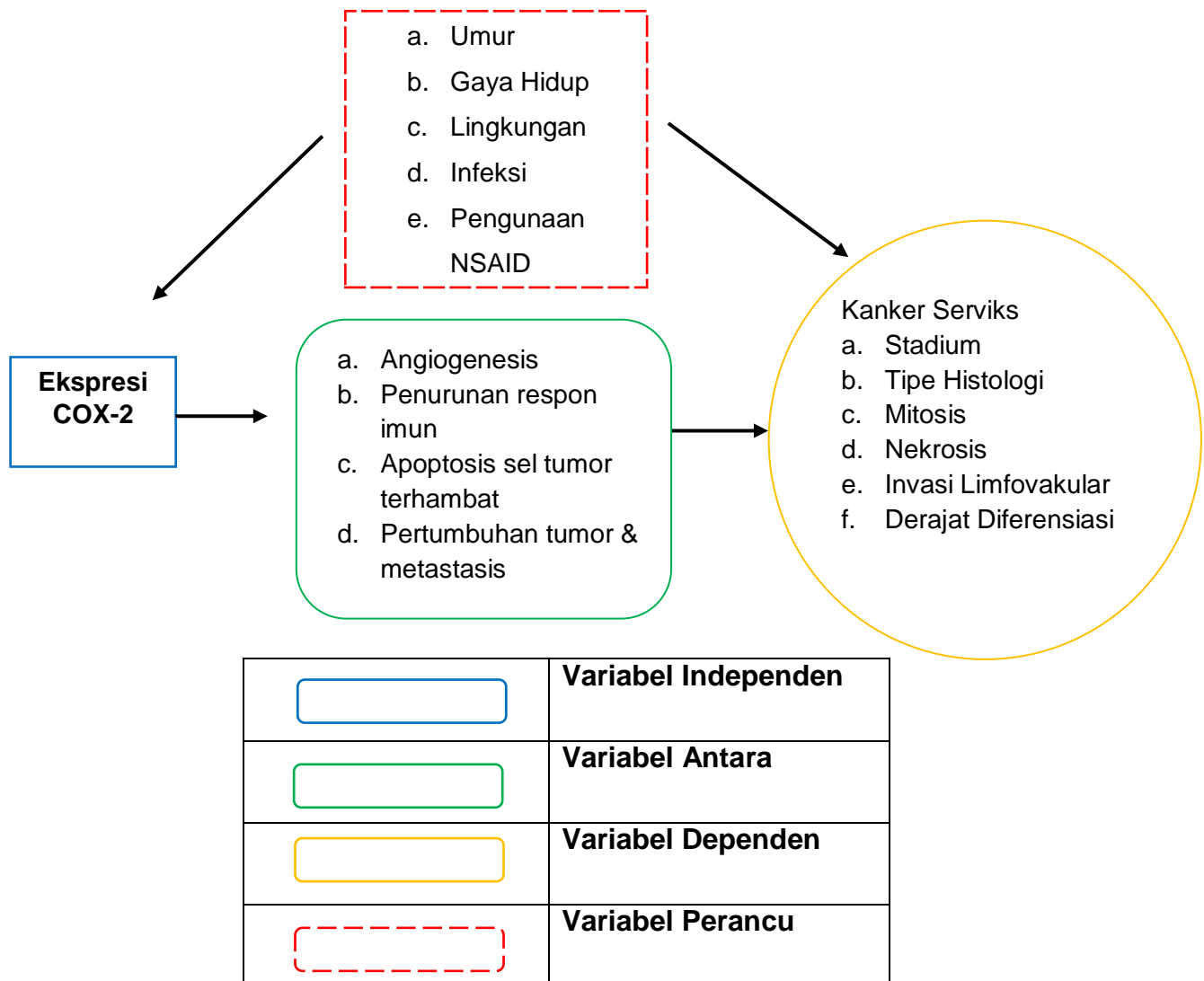
1. Semakin tinggi stadium kanker serviks maka semakin tinggi ekspresi COX-2
2. Terdapat hubungan antara tipe histologi kanker serviks terhadap ekspresi COX-2
3. Semakin tinggi derajat diferensiasi kanker serviks semakin positif ekspresi COX-2
4. Terdapat hubungan antara mitosis sel kanker serviks terhadap ekspresi COX-2



5. Terdapat hubungan antara nekrosis sel kanker serviks terhadap ekspresi COX-2
6. Terdapat hubungan antara LVSI kanker serviks terhadap ekspresi COX-2



2.6 Kerangka Konsep



Gambar 2.9 Kerangka Konsep



2.7 Definisi operasional

Tabel 2.3 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Ekspresi COX-2	Enzim yang dapat diinduksi yang mengkatalisis sintesis prostanoid, termasuk prostaglandin E2 (PGE2), mediator utama inflamasi dan angiogenesis	Hasil Pemeriksaan IHC	Positif (Jumlah persentase sel tumor yang positif dan intensitas pewarnaan ≥ 3) Negatif (Jumlah persentase sel tumor yang positif dan intensitas pewarnaan < 3)	Kategorik
Stadium Kanker serviks	Suatu tingkat penyebaran kanker berdasarkan stadium FIGO (FIGO, 2019)	Pemeriksaan klinis Ultrasonografi Rontgen thorax CT-Scan abdomen Histopatologi	I II III IV	Kategorik
Tipe histologi	Hasil penilaian histopatologi berupa penilaian mikroskopik sel kanker serviks	Histopatologi	a. Sel skuamosa (SCC) b. Adenokarsinoma (AC) c. Adenoskuamosa (ASC)	Kategorik
	Hasil pemeriksaan histopatologi yang menggambarkan	Histopatologi	a. Well differentiated b. Moderately differentiated c. Poorly differentiated	Kategorik



	perubahan mana sel kanker dibandingkan sel normal			
Mitosis	Hasil pemeriksaan hispatologi yang menggambarkan adanya pembelahan sel kanker	Histopatologi	a. 0-9/ 10LPB b. 10-19/ 10LPB c. ≥ 20 / 10LPB	Kategorik
Nekrosis	Hasil pemeriksaan histopatologi yang menggambarkan adanya sel-sel yang mempunyai aktivitas yang sangat rendah dan akhirnya mengalami kematian	Histopatologi	a. Positif b. Negatif	Kategorik
Invasi limfovaskular (LVSI)	Adanya kanker diruang limfatik dan/atau vaskuler didalam serviks	Histopatologi	a. Positif b. Negatif c. Null (tidak dicantumkan dari hasil pemeriksaan)	Kategorik
Paritas	Jumlah anak yang pernah dilahirkan	Rekam medis	Nulipara/Primipara/Multipara	Kategorik



Penggunaan Kontrasepsi Oral	Penggunaan pil kombinasi selama lebih dari 5 tahun	Rekam medis dan wawancara via telepon	Ya Tidak	Kategorik
Mitra Partner Seksual	Jumlah pasangan seksual	Rekam medis dan wawancara via telepon	Tunggal Multi	Kategorik
Pendidikan	Lamanya Pendidikan yang tertera dalam rekam medis	Rekam Medis	Pendidikan rendah : ≤ 9 tahun Pendidikan tinggi : > 9 tahun	Kategorik
Pekerjaan	Aktivitas yang dilakukan manusia untuk menghidupi diri sendiri, orang lain atau memenuhi kebutuhan	Rekam medis	Bekerja Tidak bekerja	Kategorik
Umur	Lama hidup sampel penelitian berdasarkan tanggal lahir dari sejak lahir hingga terdiagnosis kanker serviks, yang tertera dalam rekam medis	Rekam Medis	Keseluruhan usia sampel ditentukan nilai minimum, maksimum, mean dan mediannya	Numerik



Usia hubungan seksual pertama	Dimana usia pertama kali pasien melakukan hubungan seksual	Anamnesis, Rekam medis dan wawancara via telepon	<19 tahun >19 tahun	Numerik
--------------------------------------	--	--	------------------------	---------

