

# KARYA AKHIR

EXPRESSION OF CYCLOOXYGENASE-2 AND  $\beta$ -CATENIN IN NON ATYPICAL  
ENDOMETRIAL HYPERPLASIA, ATYPICAL ENDOMETRIAL HYPERPLASIA  
AND ENDOMETRIOID ENDOMETRIAL CARCINOMA

EKSPRESI CYCLOOXYGENASE-2 DAN  $\beta$ -CATENIN PADA HIPERPLASIA  
ENDOMETRIUM NON ATIPIK, HIPERPLASIA ENDOMETRIUM ATIPIK DAN  
KARSINOMA ENDOMETRIUM TIPE ENDOMETRIOID

ARIES MAULANA

C075201001



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1(Sp-1)  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI ANATOMIK FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023

**EKSPRESI CYCLOOXYGENASE-2 DAN  $\beta$ -CATENIN PADA  
HIPERPLASIA ENDOMETRIUM NON ATIPIK, HIPERPLASIA  
ENDOMETRIUM ATIPIK DAN KARSINOMA ENDOMETRIUM TIPE  
ENDOMETRIOID**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Patologi  
Anatomik

Disusun dan Diajukan Oleh

**ARIES MAULANA**

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1(Sp-1)  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI ANATOMIK FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : ARIES MAULANA

NIM : C075201001

Program Studi : Ilmu Patologi Anatomik

Menyatakan dengan sebenarnya, bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 28 Oktober 2023

Yang Menyatakan

(Aries Maulana)

## PRAKATA

Puji syukur kami panjatkan kehadiran Allah SWT, karena atas berkat dan rahmat-Nya, sehingga tesis ini dapat diselesaikan dengan baik.

Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Anatomi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Dalam penelitian dan penulisan karya akhir ini, penulis mendapat sangat banyak bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. **Dr. dr. Rina Masadah, M.Phil, Sp.PA(K)** sebagai pembimbing pertama dalam penelitian ini atas segala perhatian, bimbingan, dan dorongannya selama proses penelitian sampai penyusunan karya akhir ini, sehingga dapat terselesaikan dengan baik.
2. **Dr. dr. Berti J. Nelwan, M.Kes, Sp.PA(K)** sebagai pembimbing kedua yang selalu menyempatkan diri untuk membimbing dan mendorong penulis di tengah kesibukannya.
3. **Dr. dr. Suryani Tawali, MPH** yang banyak membimbing dan memberikan masukan kepada penulis dalam hal metodologi penelitian dan analisa statistik tesis ini.
4. Seluruh staf pengajar dibagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin tanpa terkecuali (khususnya **Prof. dr. Syarifudin Wahid, PhD, Sp.PA(K)**, **dr. Gunawan Arsyadi, Sp.PA(K)**, **dr. Cahyono Kaelan, PhD, Sp.PA(K), Sp.N(K)**, **dr. Djumadi Achmad, Sp.PA(K)**, **dr. Tarsisia Truly Djimahit, Sp.PA(K)**, **dr. Mahmud Ghaznawie, Ph.D, Sp.PA(K)**, **dr. Ni Ketut Sungowati, Sp.PA(K)**, **Dr. dr. Gatot S. Lawrence, Sp.PA(K)**, **dr.**

**Juanita, M.Kes, Sp.PA(K), dr. Upik A. Miskad, Ph.D, Sp.PA (K), dr. Muhammad Husni Cangara, PhD, Sp.PA, dr. Imeldy Prihatni Purnama, M.Kes, Sp.PA, dr. Wahyuni Sirajuddin, M.Kes, Sp.PA, dr. Amalia Yamin, M.Kes, Sp.PA, dr. Haslindah Dahlan, Sp.PA)** atas bimbingan selama penulis menjalani pendidikan maupun dalam penyusunan tesis ini.

5. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta didik pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Ilmu Patologi Anatomi Universitas Hasanuddin Makassar.
6. Kepala Pusat Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
7. Seluruh teman sejawat residen Patologi Anatomi atas semua bantuan, dukungan, doa dan persaudaraan yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan hingga menyelesaikan karya akhir ini.
8. Seluruh teknisi dan pegawai laboratorium Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo, Laboratorium Sentra Diagnostik Patologi Makassar dan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
9. Orang tua penulis, Alm. Aan Novian, Dede Amalia, Hj. Siti Halimah, H. Subiyanto, Istri penulis, dr. Jasa Nita Listiana, Anak penulis, Hygeae Ryuki Sambera de Verlos, Panacea Mizuki Arjasa de Verlos, beserta seluruh keluarga tercinta (Hendrik, S.Far, Apt, M.Far, Nurul Aini, S.Far, Apt, Farid Rahman, SSt-Ft, M.Or., Ftr., AIFO, Muhammad Ramli Lupiansyah, SST-FT, Riksa Rizkia Hidayah, Amd.Kep, dr. H. Andi Anwar Arsyad, M.Kes, Sp.KK, FINSADV, FAADV, dr. Ayu Rendasari M.Biomed-AAM, drg. Probo Damoro Putro, Alfat Naznin

Moris) dan sahabat-sahabat yang senantiasa mendukung, mendoakan dan menjadi sumber inspirasi serta semangat utama bagi penulis selama menjalani pendidikan.

10. Semua pihak yang telah membantu penulis, yang tidak dapat disebutkan satu per satu.

Penulis berharap agar karya akhir ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Patologi Anatomik di masa yang akan datang. Akhir kata, penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya atas segala khilaf dan salah mulai dari awal penelitian sampai akhir penulisan karya akhir ini.

Makassar, 28 Oktober 2023

Yang menyatakan

Aries Maulana

## ABSTRAK

**ARIES MAULANA.** Ekspresi Cyclooxygenase-2 dan  $\beta$ -Catenin Pada Hiperplasia Endometrium Non Atipik, Hiperplasia Endometrium Atipik Dan Karsinoma Endometrium Tipe Endometrioid. (Dibimbing oleh **Rina Masadah, Berti J Nelwan, Suryani Tawali**)

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis perbandingan ekspresi COX-2 dan  $\beta$ -catenin pada hiperplasia endometrium atipik, hiperplasia endometrium non atipik dan karsinoma endometrium tipe endometrioid

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, pada bulan Januari 2023 sampai Juli 2023. Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional*.

Sampel penelitian berasal dari sembilan puluh sediaan blok parafin hiperplasia endometrium non atipik, atipik dan karsinoma endometrium tipe endometrioid yang memenuhi kriteria. Kemudian dilakukan pewarnaan imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal COX-2 dan  $\beta$ -Catenin. Penilaian mikroskopik dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya.

Hasil dari penelitian ini dianalisis menggunakan uji kruskal-wallis, didapatkan perbedaan yang bermakna ekspresi COX-2 ( $p < 0,001$ ) antara kelompok hiperplasia endometrium non atipik dengan kelompok karsinoma endometrium tipe endometrioid, namun tidak berbeda bermakna ( $p > 0,061$ ) pada kelompok hiperplasia atipik. Berbeda halnya dengan ekspresi  $\beta$ -Catenin, didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,001$ ) pada kelompok hiperplasia non atipik dengan kelompok hiperplasia atipik dan tidak berbeda bermakna ( $p > 0,092$ ) pada kelompok karsinoma endometrium tipe endometrioid. Oleh karena itu COX-2 dan  $\beta$ -Catenin dapat memberikan nilai prediktif dalam penilaian perkembangan tumor endometrium.

**Kata Kunci** : COX-2,  $\beta$ -Catenin, Hiperplasia Endometrium, Karsinoma Endometrium tipe Endometrioid

## ABSTRACT

**ARIES MAULANA.** Expression of Cyclooxygenase-2 and  $\beta$ -Catenin in Non-Atypical Endometrial Hyperplasia, Atypical Endometrial Hyperplasia, and Endometrioid Endometrial Carcinoma. (Under the guidance of **Rina Masadah, Berti J Nelwan, Suryani Tawali**)

This study aimed to compare the expression of COX-2 and  $\beta$ -catenin in atypical endometrial hyperplasia, non-atypical endometrial hyperplasia, and endometrial carcinoma of endometrioid type.

The study was conducted at the Department of Pathology, Faculty of Medicine, Hasanuddin University, from January to July 2023. The study design was observational analytic with a cross-sectional design.

A total of 90 paraffin blocks of tissue from these three types of lesions were analyzed. Immunohistochemical staining was used to detect the expression of COX-2 and  $\beta$ -catenin in the cells of the lesions.

The results of the study were analyzed using the Kruskal-Wallis test. A significant difference in COX-2 expression ( $p < 0.001$ ) was found between the non-atypical endometrial hyperplasia group and the endometrial carcinoma of endometrioid type group, but not significantly different ( $p = 0.061$ ) in the atypical hyperplasia group. The expression of  $\beta$ -catenin was significantly higher in the atypical endometrial hyperplasia group ( $p < 0.001$ ) than in the non-atypical endometrial hyperplasia group. However, there was no significant difference in the expression of  $\beta$ -catenin between the endometrioid endometrial carcinoma group and the atypical endometrial hyperplasia group ( $p = 0.092$ ).

The authors concluded that the expression of COX-2 and  $\beta$ -catenin may be useful in predicting the progression of endometrial lesions to cancer.

**Keywords:** COX-2,  $\beta$ -Catenin, Endometrial Hyperplasia, Endometrioid Endometrial Carcinoma



## KARYA AKHIR

### EKSPRESI CYCLOOXYGENASE-2 DAN B-CATENIN PADA HIPERPLASIA ENDOMETRIUM NON ATIPIK, HIPERPLASIA ENDOMETRIUM ATIPIK DAN KARSINOMA ENDOMETRIUM TIPE ENDOMETRIOID

Disusun dan diajukan oleh :

dr. Aries Maulana

C075201001

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian

Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis

Program Studi Ilmu Patologi Anatomik

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 31 Oktober 2023

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Dr. dr. Rina Masadah, M.Phil, Sp.PA(K), DFM  
NIP. 19580128 198903 1 002

Pembimbing Pendamping

Dr. dr. Bert J Nelwan, M.Kes, Sp.PA(K), Sp.F, DFM  
NIP. 19670718 199903 1 002

Ketua Program Studi  
Ilmu Patologi Anatomik

dr. Upik A Miskad, PhD, Sp.PA(K)  
NIP. 19740330 200501 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haeran Rasyd, M.Kes, Sp.PD, K-GH, FINASIM, Sp.GK  
NIP. 19680830 1999603 2 001

## DAFTAR ISI

JUDUL	
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	
PRAKATA	
ABSTRAK	
LEMBAR PENGESAHAN	
DAFTAR ISI	
DAFTAR GAMBAR	
DAFTAR SINGKATAN	
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
1.4. Hipotesis Penelitian.....	4
1.5. Manfaat Penelitian .....	4
1.5.1. Manfaat Akademis .....	4
1.5.2. Manfaat Praktis.....	5
BAB II: TINJAUAN PUSTAKA.....	6
3.1. Hiperplasia Endometrium .....	6
3.1.1. Definisi .....	6
3.1.2. Klasifikasi .....	6
3.2. Tumorigenesis Karsinoma Endometrium .....	8
3.3. Cyclooxygenase-2.....	10
3.4. $\beta$ –catenin .....	10

3.5. Peran COX-2 dan $\beta$ -catenin pada hiperplasia endometrium atipik dan non atipik sebagai prediktor karsinoma endometrium tipe endometrioid .....	13
3.6. Kerangka Teori.....	14
BAB III : KERANGKA KONSEP.....	15
3.1. Konsep Penelitian .....	15
3.2. Definisi Operasional .....	15
3.3. Kriteria Objektif.....	16
BAB IV: METODOLOGI PENELITIAN.....	18
4.1. Desain Penelitian .....	18
4.2. Waktu dan Tempat Penelitian .....	18
4.3. Populasi Penelitian.....	18
4.4. Estimasi Besar Sampel.....	18
4.5. Kriteria Sampel.....	19
4.6. Prosedur Penelitian .....	20
4.7. Pengolahan dan Analisis Data .....	22
4.8. Alur Penelitian .....	23
BAB V : HASIL DAN PEMBAHASAN.....	24
5.1. Hasil Penelitian.....	23
5.1.1. Jumlah Sampel.....	23
5.1.2. Karakteristik Sampel.....	25
5.1.3. Analisis Perbandingan Karakteristik Usia antara 3 kelompok.....	28
5.1.4. Ekspresi COX-2 .....	29
5.1.5. Ekspresi $\beta$ -Catenin.....	30
5.1.6. Analisis Kualitatif COX-2 antara 2 kelompok.....	31
5.1.7. Analisis Perbandingan Ekspresi COX-2 antara 3 kelompok.....	31
5.1.8. Analisis Kualitatif $\beta$ -Catenin antara 2 kelompok.....	32
5.1.9. Analisis Perbandingan Ekspresi $\beta$ -Catenin antara 3 kelompok.....	33

5.2. Pembahasan.....37  
BAB VI: KESIMPULAN DAN SARAN.....43  
DAFTAR PUSTAKA.....45  
LAMPIRAN.....50

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 :	Gambaran mikroskopis hiperplasia endometrium non atipik	6
Gambar 2 :	Gambaran mikroskopis hiperplasia endometrium atipik	7
Gambar 3 :	Gambaran skematis terjadinya karsinoma endometrium	8
Gambar 4 :	Peran $\beta$ -catenin dalam sel	9
Gambar 5 :	Pewarnaan imunohistokimia $\beta$ -catenin dalam endometrium fisiologis	10
Gambar 6 :	<i>Consort diagram</i> sampel penelitian	22
Gambar 7 :	<i>Ekspresi protein COX-2 pada tiga kelompok</i>	34
Gambar 8 :	<i>Ekspresi protein <math>\beta</math>-Catenin pada tiga kelompok</i>	35

## DAFTAR SINGKATAN

COX-2	Cyclooxygenase-2
DKK1	DICKKOPF1 : Wnt Inhibitor (diinduksi progesteron)
WNT7A	Ligand kanonik : Antiproliferatif
WNT5A	Mediator pereduksi wnt signaling
SFRP1	Mediator pereduksi wnt signaling
FZD 10/9/6/4	Frizzled : Mediator pereduksi wnt signaling
WNT4	Protein koding, family dari gen WNT yanbg berperan penting dalam perkembangan jaringan
ECAD	E-Cadherin
TCF 7	Trancription factor 7
LEF1	Limfoid enhancer binding fact- 1
ROR1, ROR2	Reseptor tirosin kinase : Protein transmembran
MLH1	MutL homolog 1
MSH 2	MutS homolog 2
MSI	Microsatelite Instabiity
PTEN	Phosfatase & tensin homolog : Tumor suppresor
P53	Gen P53 : The Guardian of Genome
KRAS	Kirsten rat sarcoma virus : protoonkogen, protein penyandi KRAS
BAX	Family gen BCL-2 : Regulator apoptosis

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Karsinoma endometrium merupakan karsinoma terbanyak ke-5 di seluruh dunia, dengan tingkat tertinggi di negara maju, termasuk Amerika Serikat dan Eropa (Bakkum-gamez and Wentzensen, 2018; Bray, Ferlay and Soerjomataram, 2018). Insiden karsinoma endometrium di beberapa negara telah meningkat selama beberapa dekade terakhir (Lortet-tieulent *et al.*, 2018).

Data di Indonesia mencatat kejadian karsinoma endometrium berada pada urutan 14 dengan jumlah kasus baru sekitar 7.773 kasus (Globocan, 2020). Sedangkan menurut data statistik jumlah kunjungan Sentra Diagnosis Patologia Makassar (SDPM), Rumah Sakit DR. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan Rumah Sakit Pendidikan Unhas tahun 2022 mencatat 404 kasus dalam 5 tahun terakhir yang didiagnosa sebagai karsinoma endometrium dan menunjukkan kenaikan jumlah kasus setiap tahunnya.

Sekitar 75% wanita dengan karsinoma endometrium umumnya dapat bertahan hidup selama 5 tahun, karena rata-rata pasien merupakan perempuan yang telah didiagnosis pada tahap awal karena pendarahan dari jalan lahir yang tidak teratur (Colombo *et al.*, 2016). Dua subtipe klinis dari karsinoma endometrium telah diidentifikasi. Tipe I (terkait estrogen) termasuk karsinoma endometrium tipe endometrioid yang mewakili 80-90% karsinoma endometrium yang timbul dari hiperplasia endometrium atipik. Tipe II (tidak terkait estrogen) mewakili 10-20% sisanya termasuk karsinoma endometrium tipe serosa ataupun papiler, karsinoma endometrium tipe sel jernih (clear cell) dan varian histologis lainnya (Zhongfu, et al. 2016).

Hiperplasia endometrium dianggap sebagai salah satu prekursor karsinoma endometrium tipe endometrioid (tipe 1). Jika hiperplasia endometrium dapat diketahui sejak dini dan didukung oleh diagnosis histopatologi serta imunohistokimia, upaya pencegahan perkembangan menjadi karsinoma endometrium tipe endometrioid dapat dilakukan (Siegel, Miller and Jemal, 2018).

Hiperplasia endometrium merupakan perubahan abnormal pada sel kelenjar dan stroma endometrium yang dapat memiliki gambaran jinak maupun berubah menjadi ganas setelah beberapa tahun. Pada penelitian yang dilaporkan oleh Gusberg & Kaplan bahwa 20% dari pasien yang telah dilakukan histerektomi memiliki riwayat hiperplasia endometrium yang pada perkembangan tumorigenesisnya menjadi karsinoma endometrium tipe endometrioid dalam follow up selama 5-6 tahun (Hasna *et al.*, 2019).

Kurman *et al* melakukan evaluasi risiko perkembangan karsinoma endometrium tipe endometrioid dan menemukan bahwa sekitar 23% karsinoma endometrium tipe endometrioid kemungkinan berkembang dari hiperplasia endometrium atipik dan 2% berasal dari hiperplasia endometrium non atipik (Sarkar *et al.*, 2018), sehingga biopsi endometrium merupakan prosedur yang sangat penting untuk mendiagnosis suatu lesi premaligna maupun lesi ganas pada endometrium. Pemeriksaan biomarker spesifik untuk diagnosis dini karsinoma endometrium sangat diperlukan dan dapat dijadikan sebagai prediktor karsinoma endometrium.

Cyclooxygenase-2 (COX-2) merupakan enzim yang berada pada jalur biosintetik dari prostaglandin (PG), tromboksan dan prostasiklin dari asam arakhidonat. Anti COX-2 berfungsi untuk membatasi sintesis prostaglandin dari asam arakhidonat. Terdapat dua bentuk COX yaitu COX-1 dan COX-2. COX-2 teraktivasi selama proses inflamasi, nyeri dan kanker (Pistolesi *et al.*, 2007; Domingues *et al.*, 2015). Selama beberapa tahun terakhir, telah banyak studi mengenai COX-2 dalam keganasan endometrium (Landen *et al.*, 2003). Beberapa penelitian telah mengidentifikasi peningkatan ekspresi COX-2 pada karsinoma endometrium dengan peningkatan stadium FIGO dan telah menunjukkan hubungan antara COX-2 positif dan prognosis yang lebih buruk (Ferrandina *et al.*, 2002).

$\beta$ -catenin adalah protein multifungsi yang bertindak sebagai elemen kunci dalam dua jalur biologis, bersama dengan E-cadherin untuk membentuk kompleks cadherin-catenin yang memediasi adhesi seluler.  $\beta$ -catenin juga berfungsi sebagai onkogen pada jalur transduksi sinyal Wnt (Coopes and Henry, 2018 ; David, *et al.* 2006 ).



Hasil penelitian yang dilakukan oleh Sarkar et al, 2018 menyimpulkan bahwa variasi ekspresi  $\beta$ -catenin memainkan peran penting dalam patologi endometrium dan merupakan peristiwa yang relatif awal selama urutan tumorigenesis hiperplasia endometrium menjadi karsinoma endometrium tipe endometrioid. Perubahan ekspresi  $\beta$ -catenin pada hiperplasia endometrium atipik dan peningkatan derajat karsinoma endometrium dapat digunakan sebagai indikator prediktif serta prognostik.

Berdasarkan permasalahan diatas, maka peneliti telah melakukan studi mengenai ekspresi COX-2 dan  $\beta$ -catenin pada hiperplasia endometrium atipik, hiperplasia endometrium non atipik dan karsinoma endometrium tipe endometrioid.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Bagaimana ekspresi COX-2 dan  $\beta$ -catenin pada hiperplasia endometrium non atipik, hiperplasia endometrium atipik dan karsinoma endometrium tipe endometrioid?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Menganalisis ekspresi COX-2 dan  $\beta$ -catenin pada hiperplasia endometrium non atipik, hiperplasia endometrium atipik dan karsinoma endometrium tipe endometrioid

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Menganalisis karakteristik sampel pada kelompok penderita hiperplasia endometrium non atipik, hiperplasia endometrium atipik dan karsinoma endometrium tipe endometrioid
2. Membandingkan karakteristik sampel pada kelompok penderita hiperplasia endometrium non atipik, hiperplasia endometrium atipik dan karsinoma endometrium tipe endometrioid
3. Menganalisis ekspresi COX-2 pada kelompok penderita hiperplasia endometrium non atipik

4. Menganalisis ekspresi  $\beta$ -catenin pada kelompok penderita hiperplasia endometrium non atipik
5. Menganalisis ekspresi COX-2 pada kelompok penderita hiperplasia endometrium atipik
6. Menganalisis ekspresi  $\beta$ -catenin pada kelompok penderita hiperplasia endometrium atipik
7. Menganalisis ekspresi COX-2 pada kelompok penderita karsinoma endometrium tipe endometrioid
8. Menganalisis ekspresi  $\beta$ -catenin pada kelompok penderita karsinoma endometrium tipe endometrioid
9. Membandingkan ekspresi COX-2 pada kelompok penderita hiperplasia endometrium non atipik dengan kelompok penderita hiperplasia endometrium atipik dan kelompok penderita karsinoma endometrium tipe endometrioid.
10. Membandingkan ekspresi  $\beta$ -catenin pada kelompok penderita hiperplasia endometrium non atipik dengan kelompok penderita hiperplasia endometrium atipik dan kelompok karsinoma endometrium tipe endometrioid.

#### **1.4. Hipotesis Penelitian**

Hipotesis yang penelitian ini adalah:

Ekspresi COX-2 dan  $\beta$ -catenin lebih tinggi pada kelompok karsinoma endometrium tipe endometrioid dibandingkan dengan kelompok hiperplasia endometrium non atipik dan kelompok hiperplasia endometrium atipik.

#### **1.5. Manfaat Penelitian**

##### **1.5.1. Manfaat Akademis**

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai overekspresi COX-2 pada suatu lesi yang berpotensi menjadi ganas dikemudian hari.

2. Menambah wawasan ilmiah terkait peran  $\beta$ -catenin dalam proses tumorigenesis karsinoma endometrium tipe endometrioid.
3. Menjadi dasar penjelasan ilmiah yang dapat mengungkap salah satu jalur tumorigenesis transduksi sinyal wnt oleh  $\beta$ -catenin pada hiperplasia endometrium-karsinoma endometrium tipe endometrioid.

### **1.5.2. Manfaat Praktis**

1. Penelitian ini dapat menjadi alternatif (pertimbangan) pemeriksaan dalam memprediksi perkembangan tumorigenesis hiperplasia endometrium non atipik maupun hiperplasia endometrium atipik yang berpotensi menjadi karsinoma endometrium tipe endometrioid selain dari pemeriksaan radiologi dan analisa hormonal.
2. Penelitian ini dapat menjadi pembandingan penelitian sebelumnya mengenai hubungan ekspresi  $\beta$ -catenin terhadap derajat histopatologi karsinoma endometrium tipe endometrioid.
3. Penelitian ini dapat menjadi tambahan pengetahuan bagi masyarakat mengenai modalitas pemeriksaan laboratorium dan penegakkan diagnosa suatu penyakit di bagian patologi anatomik, khususnya penyakit traktus genitalia wanita (hiperplasia endometrium) melalui pemeriksaan imunohistokimia yang saat ini terus berkembang.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **3.1. Hiperplasia Endometrium**

##### **3.1.1. Definisi**

Hiperplasia endometrium adalah proliferasi kelenjar endometrium dengan ukuran dan bentuk yang tidak teratur disertai peningkatan rasio kelenjar/stroma dibandingkan dengan endometrium proliferasi (Parkash et al, 2015), (Sarkar et al., 2018 ; IARC, 2022).

Hiperplasia endometrium saat ini dianggap sebagai spektrum perubahan morfologis mulai dari perubahan jinak yang disebabkan oleh lingkungan hormonal yang abnormal hingga penyakit prakeganasan (Alianto, 2018).

Secara histologis, lesi ini menampilkan berbagai peningkatan kompleksitas arsitektur dan atipia inti (IARC, 2022). Hal ini memperlihatkan bahwa hiperplasia endometrium adalah prekursor paling penting dari karsinoma endometrium tipe endometrioid dan mendahului keganasan beberapa tahun sebelumnya. Sebagai konsekuensinya, diagnosis dan pengobatan pada lesi prakeganasan endometrium merupakan tujuan utama pencegahan karsinoma endometrium tipe endometrioid serta tantangan utama bagi ahli patologi dan ginekologi (Alianto, 2018).

##### **3.1.2. Klasifikasi**

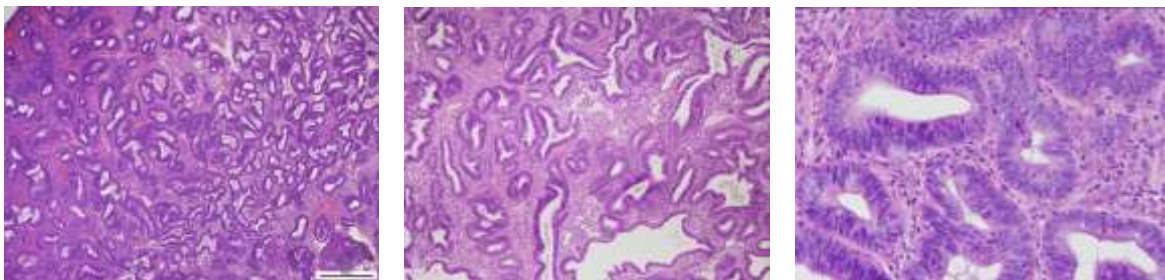
Menurut *Internasional Agency for Research on Cancer* (IARC, 2022), hiperplasia endometrium termasuk dalam kelompok endometrial epithelial tumor and precursor dan terbagi atas 2 entitas yaitu hiperplasia endometrium atipik/Endometrioid Intraepithelial Neoplasia (EIN) dan hiperplasia endometrium non atipik.

Sekitar 1,6% pasien yang didiagnosis dengan hiperplasia endometrium non atipik dapat berkembang menjadi karsinoma endometrium tipe endometrioid, sedangkan pasien yang didiagnosis hiperplasia endometrium atipik/EIN, diperkirakan sekitar 22% dapat berkembang menjadi karsinoma endometrium tipe endometrioid (Cormio et al., 2012; Alianto, 2018)

### 3.1.2.1. Hiperplasia endometrium Non Atipik

Hiperplasia endometrium non atipik didefinisikan sebagai proliferasi kelenjar endometrium dengan ukuran dan bentuk yang tidak teratur tanpa menunjukkan atipia inti yang signifikan (IARC, 2022).

Pada hiperplasia endometrium non atipik, morfologi kelenjar dapat berbentuk tubular dengan tipe kistik atau bersudut dan sel-sel epitel memiliki inti yang memanjang tanpa atipia dengan kontur halus, kromatin tersebar merata, dan anak inti berukuran kecil serta tidak menonjol. Beberapa hiperplasia endometrium non atipik mengalami tingkat proliferasi dan kepadatan glandular yang lebih besar, serta iregularitas arsitektur dari ukuran dan bentuk kelenjar (Alianto, 2018; *Robbins & Cotran pathologic basic and disease 10th, ed 2., 2021* ; IARC, 2022)

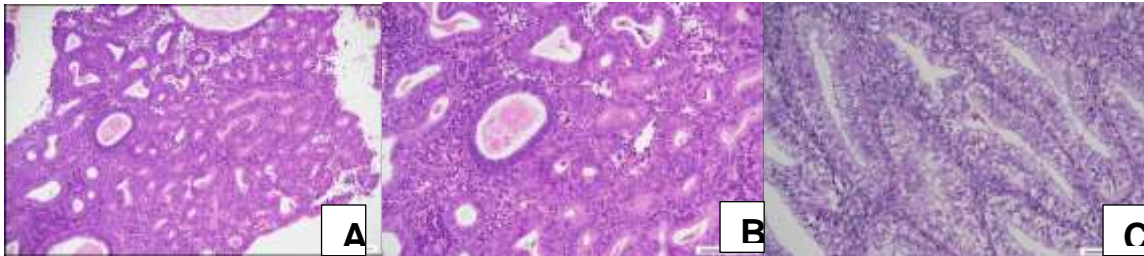


Gambar 1 : Hiperplasia endometrium non atipik. (A) Perubahan arsitektural (kelenjar bercabang dan melebar) dan penurunan jumlah stroma di antara kelenjar (B) Perubahan arsitektur meliputi percabangan kelenjar, kista, dan crowding (C) Sel-sel yang melapisi kelenjar berbentuk kolumnar dan pseudostratified, dengan inti berbentuk cerutu yang berorientasi tegak lurus terhadap membran basal.

### 3.1.2.2. Hiperplasia Endometrium Atipik/Endometrioid Intraepithelial Neoplasm

Hiperplasia endometrium atipik/Endometrioid intraepithelial neoplasm (EIN) didefinisikan sebagai perubahan simultan dari sitologi epitel kelenjar endometrium dan peningkatan jumlah kelenjar endometrium dibandingkan dengan stroma (arsitektur kelenjar yang penuh sesak) dan secara morfologis, berbeda dari kelenjar endometrium di sekitarnya (IARC, 2022). Berlawanan dengan hiperplasia endometrium non-atipik, sebagian besar kasus EIN memiliki arsitektur kompleks dengan kelenjar-kelenjar tersusun

rapat. Kelenjar-kelenjar cenderung sangat iregular pada ukuran dan bentuk. Lipatan papiler atau jonjot dengan gambaran *fibrovascular core* yang kurang dapat berproyeksi ke dalam lumen. Komponen stroma yang berkurang dalam EIN menyebabkan kelenjar berkelompok lebih banyak dengan konfigurasi saling membelakangi (*back to back*). Bahkan dengan kelompokkan kelenjar yang saling membelakangi, tiap kelenjar memiliki membran basalis dengan tepi stroma tipis yang memisahkan dari kelenjar-kelenjar yang berdekatan. Kelenjar-kelenjar yang memperlihatkan tidak adanya gambaran atipia bisa bercampur dengan kelenjar yang memiliki sel atipik (Alianto, 2018; *Robbins & Cotran pathologic basic and disease 10th, ed 2.*, 2021 ; IARC, 2022).



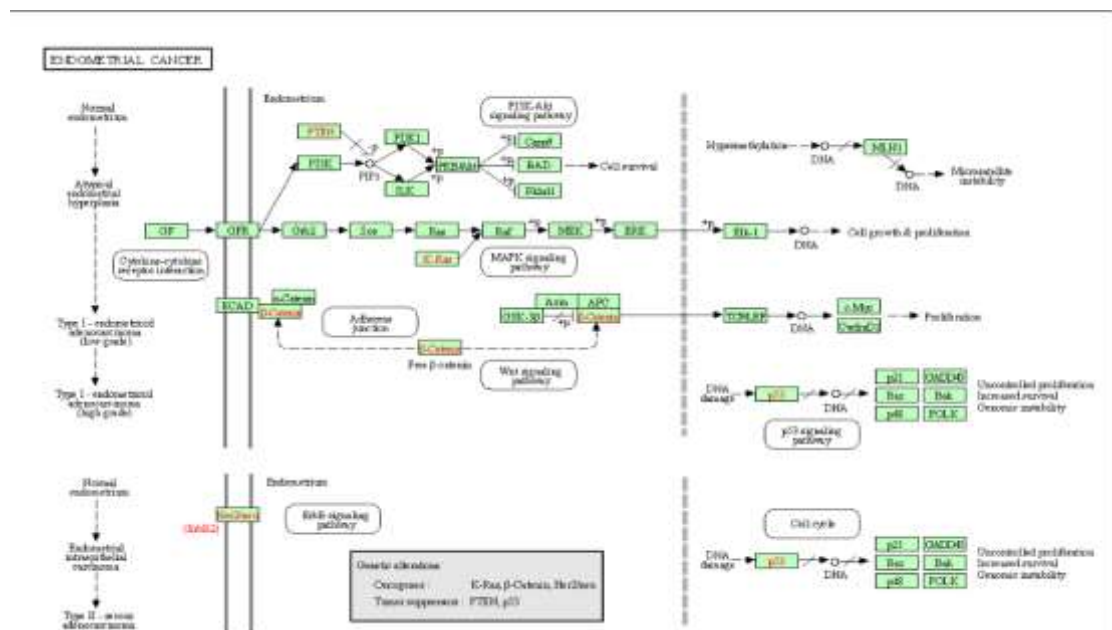
Gambar 2 : Hiperplasia endometrium atipik. (A) Kelenjar endometrium tersusun padat dengan sedikit stroma, membentuk lesi, (B) Gambaran inti dan sitoplasmik dari kelenjar-kelenjar padat berbeda dengan kelenjar non-atipikal yang terperangkap di tengah. Atipia seluler ditandai dengan hilangnya polaritas epitel kelenjar. Inti terdistribusi tidak teratur, tampak, membesar, dan sering vesikular, atau mungkin menunjukkan nukleolus yang berbeda. (C) Kelenjar atipikal, sitoplasma clear, inti membesar dan iregular dengan nukleoli yang atipik.

### 3.2. Tumorigenesis Karsinoma Endometrium tipe Endometrioid

Pada wanita dewasa, endometrium selalu mengalami modifikasi struktural sebagai respons terhadap fluktuasi hormonal dari siklus menstruasi. Kedua kelenjar dan stroma berproliferasi di bawah pengaruh hormon estrogen (fase proliferasi), sedangkan hormon progesteron mendorong diferensiasi (fase sekretori) (Coopes and Henry, 2018). Penipisan hormon saat menopause menyebabkan endometrium mengalami atrofi dan menipis, dengan penghentian siklus endometrium normal dan selanjutnya pensinyalan Wnt tidak

aktif dan proliferasi terjadi tidak terkendali (Puspitasari, Hoesin and Fauziah, 2014).

Hiperplasia muncul ketika siklus yang dikontrol ketat ini menjadi kacau, paparan estrogen yang tidak dilawan (*absolut/unopposed*) akan mengaktifkan jalur Wnt terus menerus sehingga akan menyebabkan proliferasi berlebihan pada jaringan endometrium yang lama-kelamaan akan memicu differensiasi dan mengaktifkan protoonkogen lainnya yang pada akhirnya akan menjadi sebuah karsinoma endometrium tipe endometrioid (Gambar 3) dan pada akhirnya dapat menginvasi lapisan miometrium (Ma, Ma and Wang, 2014; Puspitasari, Hoesin and Fauziah, 2014; Colombo *et al.*, 2016; Eritja *et al.*, 2017; Coopes and Henry, 2018; Hasna *et al.*, 2019; Manule *et al.*, 2019).



(<https://www.genome.jp/pathway/hsa05213>).

Gambar 3: Gambaran skematis terjadinya karsinoma endometrium yang dibedakan berdasarkan biologi dan perjalanan klinis. Karsinoma tipe I berhubungan dengan hiperestrogenisme melalui hubungan dengan hiperplasia endometrium, ekspresi reseptor estrogen dan progesteron yang sering dan usia yang lebih muda, sedangkan karsinoma tipe II tidak berhubungan dengan estrogen, berhubungan dengan endometrium atrofi, sering kekurangan reseptor estrogen dan progesteron dan usia yang lebih tua. Perbedaan morfologi pada kanker ini tercermin dalam profil genetik molekulernya dengan tipe I yang menunjukkan defek pada perbaikan ketidakcocokan

DNA dan mutasi pada PTEN, K-ras, dan  $\beta$ -catenin, dan tipe II menunjukkan aneuploidi, mutasi p53, dan amplifikasi/overekspresi dari Her2/neu.

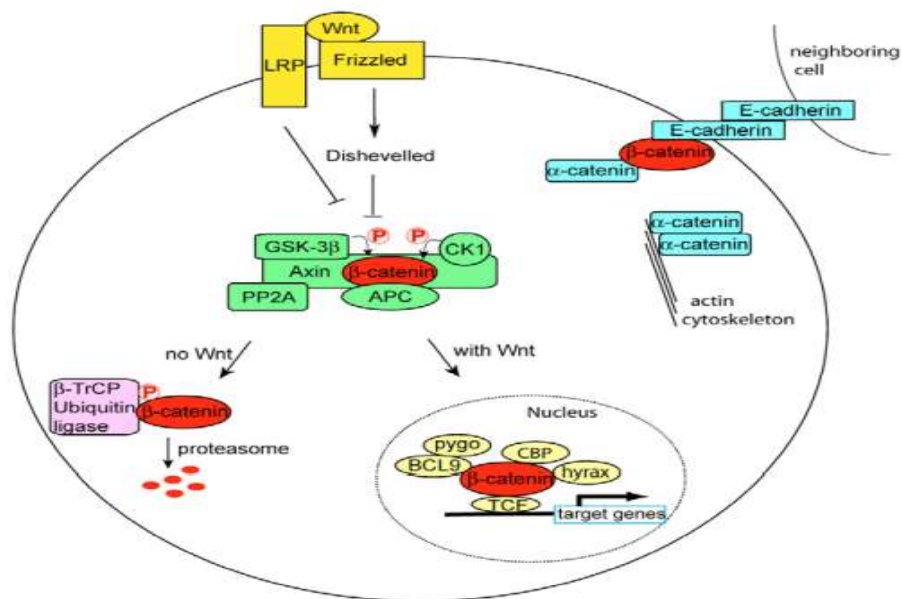
### 3.3. Cyclooxygenase-2

Cyclooxygenase (COX), disebut juga Prostaglandin-Endoperoxide Synthase (PTGS), merupakan enzim pada jalur biosintetik dari prostaglandin (PG), tromboksan dan prostasiklin dari asam arakhidonat. Terdapat dua bentuk COX yaitu COX-1 dan COX-2. COX-2 terangsang selama proses inflamasi, nyeri dan kanker. COX-2 mengandung bermacam-macam stimulasi seperti sitokin, hormon dan mitogen (Emelia Rahmadany, 2018). COX-2 merupakan faktor potensial yang penting pada angiogenesis tumor. Prostaglandin merupakan mediator sinyal transduksi yang penting dan terlibat dalam adesi selular, pertumbuhan dan diferensiasi sel. COX-2 secara konsisten terekspresi dalam pembentukan pembuluh darah baru dalam tumor (Juhamran, 2018). COX-2 memainkan peran kunci tidak hanya dalam pemeliharaan endometrium selama siklus menstruasi saja tetapi juga berperan dalam karsinogenesis karsinoma endometrium (Ohno *et al.*, 2005). Oleh karena itu, COX-2 mungkin menjadi faktor potensial yang mempengaruhi perkembangan karsinoma endometrium. Namun, penelitian yang menganalisis hubungan antara COX-2 pada lesi premaligna masih sangat terbatas.

### 3.4. $\beta$ -catenin

$\beta$  -catenin adalah protein multifungsi dengan berat molekul 92 kDa, yang dikode oleh gen CTNNB1, yang berinteraksi dengan *intracytoplasmic E-cadherin* yang menjaga integritas sel epitel protein, mengoordinasikan adhesi sel-sel, transkripsi gen dan memainkan peran penting baik di junctional adherens dan dalam transduksi sinyal Wnt (Eritja *et al.*, 2017 ; Xu and Kimelman, 2007 ; Coopes and Henry, 2018).  $\beta$  -catenin pertama kali diisolasi sebagai protein intraseluler yang merupakan domain pengikatan E-cadherin dengan sitoskeleton sel (Gambar 3).  $\beta$  -catenin sangat penting untuk fungsi normal rahim dan bertanggung jawab untuk memelihara homeostasis Endometrium (Kiewisz, Wasniewski and Kmiec, 2015 ; Coopes and Henry, 2018).





**Gambar 4. Peran  $\beta$ -catenin dalam sel.**  $\beta$ -catenin mengikat E-cadherin dan  $\beta$ -catenin pada junction. Di sekitar junction ini,  $\beta$ -catenin berikatan dengan aktin sebagai homodimer. Dengan tidak adanya pensinyalan Wnt,  $\beta$ -catenin bergabung dengan kompleks destruksi (hijau), di mana  $\beta$ -catenin difosforilasi oleh CK1 dan GSK-3, yang menyebabkan aktif di mana-mana oleh TrCP ubiquitin ligase dan selanjutnya didegradasi oleh proteasom. Dengan adanya sinyal Wnt,  $\beta$ -Catenin tidak terdegradasi dan bergerak ke nukleus, di mana ia berasosiasi dengan anggota pengikat DNA dari keluarga Tcf/LEF dan faktor transkripsi terkait lainnya (tidak semuanya ditunjukkan dalam gambar). Ini menghasilkan aktivasi gen target Wnt. Mutasi pada APC, axin atau  $\beta$ -catenin menyebabkan stabilisasi  $\beta$ -catenin terganggu dengan tidak adanya sinyal Wnt dan akibatnya terjadi peningkatan regulasi gen target Wnt.

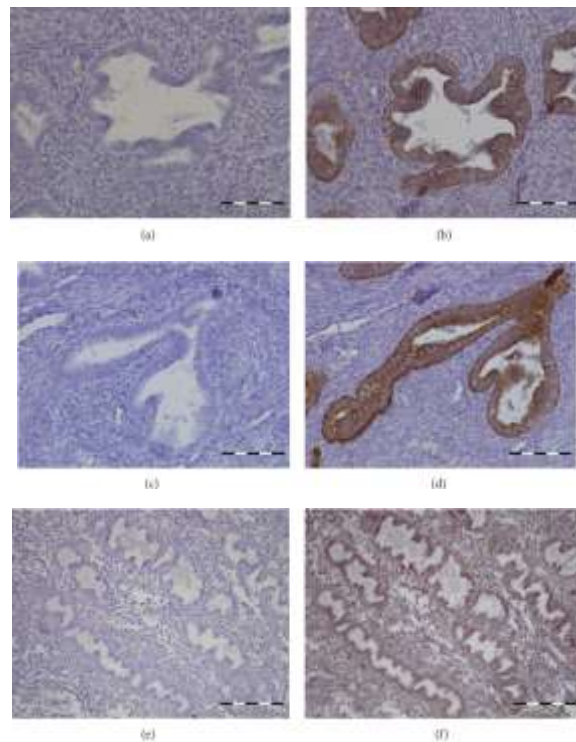
Penelitian menunjukkan bahwa  $\beta$ -catenin mengatur homodimerisasi  $\beta$ -catenin. Selain itu, ada kumpulan kecil dan dinamis  $\beta$ -catenin di sitosol dan nukleus yang bertanggung jawab untuk transduksi sinyal Wnt (Xu and Kimelman, 2007 ; Sarkar *et al.*, 2018).

WNT merupakan protein yang terlibat dalam proses fisiologis dan patologis seperti perkembangan embrio, penentuan jenis kelamin, transformasi keganasan, diferensiasi sel endotel, dan angiogenesis. Angiogenesis diperlukan untuk pembentukan dan remodeling sistem vaskular endometrium selama siklus menstruasi. gangguan proses diferensiasi epitel endometrium

dapat menyebabkan karsinoma yang kemudian diikuti dengan angiogenesis patologis (Kiewisz, Wasniewski and Kmiec, 2015 ; Coopes and Henry, 2018).

Protein wnt memainkan peran penting dalam banyak proses biologis, termasuk perkembangan embrio dan pemeliharaan sel induk dan deregulasi pensinyalan Wnt dikaitkan dengan berbagai penyakit, termasuk berbagai kanker (Kiewisz, Wasniewski and Kmiec, 2015 ; Xu and Kimelman, 2007 ; Sarkar *et al.*, 2018 ; Coopes and Henry, 2018).

Dalam jaringan endometrium manusia, imunoreaktivitas  $\beta$  -catenin diamati pada batas antara sel luminal dan kelenjar, sel epitel serta di stroma dan sel endotel. Contoh pewarnaan  $\beta$  -catenin positif dari endometrium fisiologis disajikan pada Gambar 4.



**Gambar 5** : Contoh pewarnaan imunohistokimia yang mengkonfirmasi keberadaan  $\beta$  -catenin dalam endometrium fisiologis. Pewarnaan positif  $\beta$  -catenin dari kelenjar endometrium, perbesaran 20x (b, d) dan 10x (f). Kontrol negatif perbesaran 20x (a, c) dan 10x (e).

### **3.5. Peran COX-2 dan $\beta$ -catenin pada hiperplasia endometrium non atipik dan hiperplasia endometrium atipik sebagai suatu spektrum terjadinya karsinoma endometrium tipe endometrioid**

Jalur sinyal Wnt adalah salah satu jalur transduksi sinyal terkonservasi yang paling evolusioner. Jalur pensinyalan Wnt mencakup jalur yang bergantung pada  $\beta$ -catenin (yaitu Wnt kanonik/ $\beta$ -catenin) dan jalur pensinyalan Wnt yang tidak bergantung pada  $\beta$ -catenin (yaitu Non-kanonik, seperti jalur Wnt/JNK, jalur Wnt/kalsium) ( Eritja *et al.*, 2017 ; Kiewisz, Wasniewski and Kmiec, 2015 ; Sarkar *et al.*, 2018 ; Coopes and Henry, 2018). Di antara jalur pensinyalan Wnt ini, jalur bergantung  $\beta$ -catenin dikaitkan dengan karsinoma endometrium manusia. Untuk jalur pensinyalan Wnt kanonik, efektor utama adalah faktor transkripsi  $\beta$ -catenin. Selama siklus menstruasi, estradiol dapat meningkatkan pensinyalan Wnt/ $\beta$ -catenin, dan aktivasi konstitutif dari pensinyalan Wnt/ $\beta$ -catenin akan menyebabkan hiperplasia endometrium, yang dapat berkembang lebih lanjut menjadi karsinoma endometrium ( Coopes and Henry, 2018 ; Sarkar *et al.*, 2018 ; Eritja *et al.*, 2017 ; Cormio *et al.*, 2012; Kiewisz, Wasniewski and Kmiec, 2015 ; Xu and Kimelman, 2007).

Di sisi lain, COX-2 secara konsisten terekspresi dalam pembentukan pembuluh darah baru dalam tumor (angiogenesis) COX-2 memainkan peran kunci tidak hanya dalam pemeliharaan endometrium selama siklus menstruasi saja tetapi juga berperan dalam karsinogenesis karsinoma endometrium (Ohno *et al.*, 2005) sehingga COX-2 akan terekspresi positif pada hiperplasia endometrium non atipik dan hiperplasia endometrium atipik dan dapat menjadi faktor pendukung yang berperan dalam tumorigenesis karsinoma endometrium tipe endometrioid.

### 1.5. Kerangka Teori

