

TESIS

**HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN-8 (IL-8) PADA NEOPLASMA
OVARIUM TIPE JINAK DAN TIPE GANAS EPITELIAL**

*The Correlation between Interleukin-8 (IL-8) Level and Ovarian
Neoplasm of Benign and Epithelial Malignant Types*



OLEH:

dr. Surya Setiawan

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

2023

**HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN-8 (IL-8) PADA NEOPLASMA
OVARIUM TIPE JINAK DAN TIPE GANAS EPITELIAL**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh

dr. Surya Setiawan

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
BIDANG ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

2023

TESIS

**HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN-8 (IL-8) PADA NEOPLASMA OVARIUM
TIPE JINAK DAN TIPE GANAS EPITELIAL**

Disusun dan diajukan oleh:

dr. SURYA SETIAWAN

Nomor Pokok: C055182002

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis dan dinyatakan telah
memenuhi syarat

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp.OG, Subsp.Onk
NIP 19730831200604

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. Masita Fujiko, Sp.OG, Subsp.KFM
NIP 111080861

Ketua Program Studi
FK Universitas Hasanuddin

Dr. dr. Nugraha Utama P, Sp.OG, Subsp.Onk
NIP 197406242006041009

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin

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

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : dr. Surya Setiawan
NIM : C055182002
Program Studi : Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul:

HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN-8 (IL-8) PADA NEOPLASMA OVARIIUM TIPE JINAK DAN TIPE GANAS EPITELIAL

dengan ini menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya ilmiah yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa makalah ini adalah hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Agustus 2023



dr. Surya Setiawan

PRAKATA

Dengan memanjatkan puji syukur kehadirat 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 kadar Interleukin-8 (IL-8) pada neoplasma ovarium tipe jinak dan tipe ganas epitelial 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 Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp.OG, Subsp.Onk sebagai pembimbing I, Dr.dr. Masita Fujiko, Sp.OG, Subsp. KFM sebagai pembimbing II, dan sebagai pembimbing statistik Dr. dr. Siti Nur Asni, Sp.OG 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. Eddy R. Moeljono, Sp.OG, Subsp. FER dan dr.Irma Savitri Ch. R, 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(K); Ketua Program Studi Dr. dr. Nugraha U.P, Sp.OG(K), Sekretaris Program studi Dr. dr. Imam Ahmadi Farid, Sp.OG(K) 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. dr. Efendi Lukas, Sp.OG, Subsp. KFM yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi atas bantuan dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
4. 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 Huseng Setiawan dan Hanisa, dan Istri saya Ulina Rahma Asri, saudara-saudara, dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa serta pengertiannya selama penulis mengikuti Pendidikan.
7. Seluruh teman angkatan saya SUKSES 8 obgin Januari 2019
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, Agustus 2023

ABSTRAK

HUBUNGAN KADAR INTERLEUKIN-8 (IL-8) PADA NEOPLASMA OVARIUM TIPE JINAK DAN TIPE GANAS EPITELIAL

Surya Setiawan, Sharvianty Arifuddin, Masita Fujiko

Departemen Obstetri dan Ginekologi, Program Pendidikan Dokter Spesialis-1,
Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

Latar Belakang:

Kanker ovarium menjadi permasalahan global dimana merupakan jenis kanker kedelapan yang paling sering terjadi pada wanita. Sitokin IL-8 proinflamasi telah ditetapkan sebagai sitokin imunoregulatori. Sel-sel kanker ovarium terus menerus mengeluarkan sitokin yang meningkatkan tumorigenitas. Penelitian ini bertujuan untuk melakukan pemeriksaan IL-8 sebagai prognosis keganasan ovarium tipe epitel prabedah.

Metode: Penelitian ini studi observasional dengan menggunakan desain *cross-sectional*. Sampel penelitian ini adalah pasien neoplasma ovarium yang menjalani pembedahan di RS. Dr. Wahidin Sudirohusodo dan jejaringnya. Pengambilan sampel dilakukan dengan *consecutive random sampling*. Pengukuran serum IL-8 diukur dengan menggunakan metode ELISA. Data dianalisis dengan uji chi square.

Hasil: Nilai rata rata IL -8 pada neoplasma ovarium ganas 152,43 ($p < 0,05$). nilai RMI untuk membagi neoplasma ovarium kistik tipe ganas dan tipe tidak ganas. Pada kelompok RMI < 200 didapatkan nilai rata – rata kadar IL – 8 adalah 103.21pg/ml, sedangkan pada kelompok RMI > 200 didapatkan nilai rata – rata kadar IL – 8 adalah 148,9 pg/ml ($p < 0,05$). Pada kelompok CA – 125 yang tidak normal (> 35 u/ml) mempunyai kadar IL – 8 124,16 pg/ml. Kemudian dilakukan uji Analisa statistic didapatkan nilai $p > 0,05$ sehingga kadar CA - 125 tidak bermakna secara statistic terhadap IL – 8.

Kesimpulan: Pada penelitian ini disimpulkan bahwa kadar IL – 8 meningkat pada neoplasma ovarium kistik tipe ganas dan skor RMI, dan tidak terdapat hubungan antara peningkatan kadar IL – 8 dengan peningkatan CA – 125.

Kata kunci: interleukin-6, keganasan, neoplasma ovarium

ABSTRACT

SURYA SETIAWAN. *The Correlation between Interleukin-8 (IL-8) Level and Ovarian Neoplasm of Benign and Epithelial Malignant Types* (supervised by Sharvianty Arifuddin and Masita Fujiko).

The ovarian cancer is a global problem and is the eighth most common type of cancer in women. The proinflammatory IL-8 cytokine has been established as an immunoregulatory cytokine. The ovarian cancer cell continuously secretes the cytokine which increases its tumorigenicity This was the observational research with the cross-sectional design. The research samples were the ovarian neoplasm patients who underwent the surgery in Dr. Wahidin Sudrohusodo hospital and the networking hospitals. The samples were selected using the consecutive random sampling technique. The IL-8 serum was measured using the ELISA method. Data were analysed using Chi-square test. The research result indicates that IL-8 serum level is found to be associated with the staging and histopathological results in the ovarian neoplasm with the significant elevation of IL-8 level at the mean score of 146.10 pg/ml ($p = 0.05$), malignant RMI with the mean score of 148.91 pg/ml. ($p > 0.05$), and the cytology containing the malignant cell with the mean score of 167.68 pg/ml ($p > 0.05$), these findings are not statistically significant. It can be concluded that the IL-8 level is significantly increased in the ovarian neoplasm with the advanced stage and histopathological result of the epithelial type.

Key words: *interleukin-8, malignancy, ovarian neoplasm*

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN.....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Neoplasma Ovarium	6
1. Pendahuluan	6
2. Angka Kejadian	7

3.	Etiologi.....	8
4.	Faktor-faktor Risiko	10
5.	Karsinogenesis.....	13
6.	Patogenesis	17
7.	Klasifikasi dan Stadium	20
B.	Interleukin-8	25
1.	Sitokin.....	25
2.	Interleukin-8.	27
3.	Tumor Ovarium dan Interleukin-8.....	28
4.	Jalur sinyal IL-8 serta respon selular.....	30
5.	Kemungkinan Translasional.....	34
6.	Peran kemotaksis IL-8 pada supresor sel yang berasal dari myeloid.....	38
C.	Kerangka Teori	40
D.	Kerangka konsep	41
E.	Hipotesis	42
F.	Definisi Operasional.....	42

BAB III METODE PENELITIAN

A.	Desain Penelitian	48
B.	Waktu dan Tempat Penelitian.....	48
C.	Populasi, Sampel dan Teknik Pengambilan Sampel	48
D.	Kriteria sampel penelitian.....	51
a.	Kriteria inklusi.....	51

b. Kriteria Eksklusi	51
E. Metode Pengumpulan Data	52
F. Analisis Data	54
G. Alur Penelitian.....	55
H. Izin Penelitian Dan Kelayakan Etik Penelitian	56
I. Waktu Penelitian.....	56
J. Personalia Penelitian.....	56
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil.....	57
B. Pembahasan.....	62
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	
A. Kesimpulan	76
B. Saran	76
DAFTAR PUSTAKA	77
LAMPIRAN	82

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
1	Hipotesis-hipotesis tentang suseptibilitas fisiologik terhadap kanker ovarium	9
2	Gambaran sub tipe histologi neoplasma ovarium epitel	21
3	Perbedaan tumor tipe I dan tipe II	23
4	Stadium neoplasma ovarium menurut FIGO tahun 2014	24
5	Definisi Operasional	42
6	Karakteristik sampel penelitian	57
7	Gambaran Interaksi Karakteristik dengan Kadar IL-8	59
8	Perbandingan kadar IL-8 antara neoplasma ovarium tipe jinak dan tipe ganas	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
1	Anatomi ovarium	6
2	Model karisinogenesis ovarium (Landen, 2008)	14
3	Model dualistik pada karsinogenesis ovarium. HG(<i>High Grade</i>), LG (<i>Low Grade</i>), SET (<i>Solid Pseudoendometrioid transitional</i>)	16
4	Pola penyebaran neoplasam ovarium (Romero dan Bast, 2012)	19
5	Subtipe histologi kanker ovarium dan klasifikasi neoplasma ovarium epitel berdasarkan grade dan tipe histologi tumor (Rojas, 2016)	21
6	Subtype histologi kanker ovarium dan klasifikasi neoplasma ovarium epitel berdasarkan karakteristik molekuler dan patologi klinis (Rojas, 2016)	22
7	Jalur sinnyaling IL-8 (Alfaro et al., 2017)	31
8	Peran sinyaling IL-8 pada lingkungan mikro tumor (Alfaro et al., 2017)	33
9	Kerangka teori	40
10	Kerangka konsep	41
11	Alur penelitian	54

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
1	Naskah penjelasan untuk mendapatkan persetujuan dari subjek penelitian (informasi untuk subyek)	81
2	Formulir persetujuan mengikuti penelitian setelah mendapat penjelasan (informed consent)	83
3	Case report form	85
4	Rekomendasi persetujuan etik	89
5	Surat Izin Penelitian	90

DAFTAR ARTI SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan keterangan
INASGO	<i>Indonesia Society Of Gynecologic Oncology</i> (Perkumpulan Ginekologi Okologi Indonesia)
FIGO	<i>The International Federation Of Gynecologi And Obstetrics</i> (Federasi Internasional Ginekologi Dan Obstetri)
BRCA 1	Breast Cancer Gene 1
BRCA 2	Breast Cancer Gene 2
OSE	Ovarium Surface Epithelium
FSH	Folikel Stimulasi Hormon
LH	Luteal Hormon
PCOS	Polikistik Ovarian Sindrom
NHW	Non-Hispanik White (Wanita Kulit Putih)
AKT	Aktin
PTEN	Phosphatase And Tensin Homolog
KRAS	Kristen Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
BRAF	B-Raf Proto-Oncogene Serine/Threonine Kinase
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
FAK	Focal Aghesion Kinase
LMP	Low Malignant Potential
TP53	Tumor Protein 53
MMP	Matrix Metalloproteinase
HG	High-Grade
LG	Low-Grade
SET	Solid Pseudoendometrioid Transitional
Inf- γ	Interferon- γ
TNF	Tumor necroting factor
TGF- β	Tumor growth factor- β
IL-4	Interleukin-4
IL-10	Interleukin-10

IL-8

Interleukin-8

IL-13

Interleukin-13

CXCR1

CXCR2

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Neoplasma ovarium baru diperkirakan mencapai 250.000 kasus dan menyebabkan 152.000 kematian setiap tahunnya (Ferlay et al., 2015). Prevalensi tertinggi kanker ini terdapat di Eropa timur (11,4 per 100.000) dan Eropa Tengah (6 per 100.000). Meskipun insiden neoplasma ovarium di Cina rendah (4,1 per 100.000), dengan jumlah populasinya yang besar diperkirakan terdapat 52.000 kasus baru yang menyebabkan 22.500 kematian pada tahun 2015 (Chen, 2016). Data statistik dari *American Cancer Society* menyatakan insiden kematian akibat neoplasma ovarium di dunia sekitar 5% dari seluruh penyakit keganasan pada perempuan dan menempati peringkat kelima penyebab kematian akibat kanker, setelah kanker paru, mammae, kolorektal dan pankreas (Siegel et al, 2016).

Indonesian Society of Gynecologic Oncology (INASGO) selama tahun 2014-2015 di Indonesia menemukan 743 (13%) neoplasma ovarium dari 5.545 kasus ginekologi onkologi yang menempati peringkat kedua setelah kanker serviks. Bila dibandingkan dengan tahun 2013-2014, terdapat 758 (18%) neoplasma ovarium dari 4.089 total kasus ginekologi onkologi (INASGO, National Data).

Sebagian besar penderita neoplasma ovarium terdiagnosis pada stadium lanjut (FIGO stadium III - IV) sehingga yang dapat bertahan hidup

hingga 5 tahun sekitar 30% (Reich, 2011). Meskipun pengobatan terbaru penyakit ini terus berkembang, namun angka kelangsungan hidup tidak berubah. Pada tahun 2016, di Amerika Serikat walaupun neoplasma ovarium telah di diagnosis lebih awal tapi diperkirakan terdapat 22.280 kasus neoplasma ovarium yang menyebabkan 14.280 kematian (Siegel, 2016). Oleh sebab itu, pemahaman mengenai patogenesis molekul neoplasma ovarium diperlukan sehingga target terapi terbaru ataupun biomarker untuk mendeteksi dini neoplasma ovarium dapat diidentifikasi. (Schwartz et al., 2002).

Neoplasma ovarium disebabkan oleh berbagai faktor. Faktor risiko meliputi faktor risiko yang tidak dapat diubah dan faktor risiko yang dapat dicegah untuk mengurangi risiko kanker ovarium. Faktor risiko neoplasma ovarium antara lain umur, riwayat menstruasi, usia menarche dan menopause, paritas, karakteristik kehamilan, usia persalinan lebih tinggi, penyakit radang panggul, endometriosis, penggunaan kontrasepsi, terapi sulih hormon, perawatan infertilitas, genetik berupa riwayat keluarga, mutasi BRCA, Sindrom Lynch, gaya hidup berupa nutrisi dan diet, obesitas dan aktivitas fisik, alkohol, kafein, rokok, dan faktor risiko lainnya berupa laktasi dan status sosial ekonomi yang lebih rendah. (Momenimovahed, et al.,2019).

Interleukin-8 pada awalnya digambarkan sebagai kemokin yang fungsi utamanya sebagai daya tarik leukosit infamasi polimorfonuklear yang bekerja pada CXCR1/2. Baru-baru ini telah ditemukan bahwa tumor

sangat sering menduplikasi produksi kemokin ini, yang dalam konteks ganas memberikan fungsi pro-tumor yang berbeda. Di laporkan, termasuk angiogenesis, sinyaling survive sel-sel induk kanker dan daya tarik sel myeloid. (Alfaro C, at al. 2017)

Ditemukan bahwa kadar interleukin-8 meningkat pada cairan kista ovarium, asites dan jaringan tumor dari kanker ovarium. Peningkatan ekspresi interleukin-8 berkorelasi dengan prognosis yang buruk dari kelangsungan hidup. Penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa proliferasi sel yang distimulasi Interleukin-8 berhubungan dengan distribusi siklus sel yang meningkatkan protein Cylin D1 dan Cylin B1 yang mengaktifkan PI3K/Akt dan Raf/MEK/ERK, sedangkan IL-8 meningkatkan invasi sel neoplasma ovarium berhubungan dengan peningkatan aktivitas dan ekspresi MMP-2 dan MMP-9. Data (wang.y dkk, 145-55, 2012) menunjukkan bahwa sekresi IL-8 oleh neoplasma ovarium mempromosikan perilaku sel-sel ganas melalui induksi pensinyalan molekul intraselular.

Beberapa penelitian menunjukkan peningkatan IL-8 pada pasien dengan kanker ovarium, serta meningkat pada pasien yang mengalami metastasis. IL-8 diharapkan dapat menjadi salah satu penentu prognosis pada NOK yang menjadi ganas. Di Indonesia, penelitian tentang IL-8 pada pasien neoplasma ovarium bahkan karsinoma ovarium belum banyak diteliti, sehingga peneliti tertarik melakukan penelitian dengan judul “perbandingan kadar Interleukin-8 antara neoplasma ovarium tipe jinak dan tipe ganas epithelial”.

B. Rumusan Masalah

Apakah ada perbedaan antara kadar interleukin-8 dengan neoplasma ovarium tipe jinak dan tipe ganas epithelial ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Menganalisis perbandingan antara kadar interleukin-8 dan neoplasma ovarium tipe jinak dan tipe ganas epithelial

2. Tujuan khusus

- a. Mengukur kadar IL-8 dan neoplasma ovarium tipe jinak
- b. Mengukur kadar IL-8 dan neoplasma ovarium tipe ganas epithelial
- c. membandingkan kadar IL-8 pada pasien dengan neoplasma ovarium tipe jinak dan tipe ganas epithelial

D. Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi umum pada akademisi, klinisi, dan mengenai perbandingan kadar IL-8 antara neoplasma ovarium tipe jinak dan tipe ganas epithelial.
2. Memberi informasi ilmiah tentang kadar interleukin-8 pada pasien dengan neoplasma ovarium tipe jinak dan tipe ganas epithelial.

3. Menjadi dasar untuk penelitian lanjutan khususnya dalam meneliti faktor lain yang mempengaruhi kejadian neoplasma ovarium.
4. Memberikan informasi ilmiah dalam memahami dasar imunologi neoplasma ovarium sehingga dapat di kembangkan menjadi metode diagnosis dan terapi

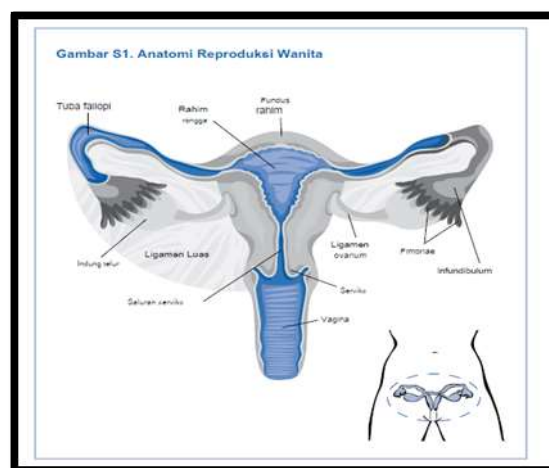
BAB II

TINJAUAN PUTAKA

A. NEOPLASMA OVARIUM

1. Pendahuluan

Ovarium adalah sepasang kelenjar reproduksi, masing-masing berukuran seperti buah anggur, terletak di kedua sisi uterus (gambar 1). Ovarium menghasilkan sel telur yang berjalan melalui tuba fallopi ke dalam uterus. Dimana fungsi dari sel telur sebagai reproduksi pada wanita pramenopause. Ovarium merupakan sumber utama dari hormon estrogen dan progesteron yang menjaga kesehatan sistem reproduksi wanita (Ligament B. Special Section : Ovarian Cancer. 2018).



Gambar 1. Anatomi ovarium

Tiga jenis utama neoplasma ovarium adalah tipe epithelial yang mencakup 90% kasus, sel germinal 3% dan *sex cord-stromal* 2%. Kanker

epithelial dibagi menjadi tumor serosa sekitar 62%, endometrioid 10%, musinosa 6%. Proses perkembangan tumor ovarium tipe epithelial telah lama membingungkan peneliti. Karena pemahaman biologis telah berkembang, sub epithelial semakin dicirikan sebagai penyakit dengan jalur molekuler, faktor risiko dan pengobatan yang berbeda. Tumor ovarium tipe serosa sebagian besar merupakan karsinoma serosa tipe *high-grade* yang ditandai dengan keterlibatan kedua ovarium, perilaku agresif, diagnosis stadium akhir dan kelangsungan hidup yang rendah. Bukti yang terkumpul menunjukkan bahwa tumor ini sebenarnya berasal dari sel tuba fallopi sebagai lesi awal mikroskopik yang kemudian bermigrasi ke ovarium dan atau peritoneum. (Ligament B. Special Section: Ovarian Cancer. 2018;28-43).

2. Angka kejadian

Neoplasma ovarium baru diperkirakan mencapai 250.000 kasus dan menyebabkan 152.000 kematian setiap tahunnya (Ferlay et al., 2015). Prevalensi tertinggi kanker ini terdapat di Eropa timur (11,4 per 100.000) dan Eropa Tengah (6 per 100.000). Meskipun insiden neoplasma ovarium di Cina rendah (4,1 per 100.000), dengan jumlah populasinya yang besar diperkirakan terdapat 52.000 kasus baru yang menyebabkan 22.500 kematian pada tahun 2015 (Chen, 2016).

Wanita berisiko mengalami neoplasma ovarium 1:75 sepanjang hidupnya dan risiko kematian penyakit ini 1:100. Neoplasma ovarium

khususnya terjadi pada stadium akhir dengan survival rate relatifnya 5 tahun hanya 29%. Stadium I terdiagnosis pada 15% kasus jika survival rate untuk 5 tahun sebesar 92%. Survival rate 5 tahun secara keseluruhan umumnya antara 30-40% di seluruh dunia dan hanya meningkat sedikit (2-4%) sejak tahun 1995 (Allemani et al., 2015). Variasi di negara-negara dengan populasi besar seperti China juga hampir sama secara global disertai insiden dan mortalitas kanker ini lebih tinggi pada negara-negara berkembang, daerah urban versus daerah yang kurang berkembang dan pedesaan (Wei et al., 2015) sedangkan insiden dan mortalitas neoplasma ovarium di negara-negara maju seperti negara-negara di Amerika Utara dan Eropa telah menurun secara bertahap sejak tahun 1990an. Sebaliknya, di negara-negara miskin dengan pertumbuhan ekonomi baru dan perubahan gaya hidup terjadi peningkatan insiden dan mortalitas neoplasma ovarium seperti di Cina (Teng et al., 2016). Selain dampaknya terhadap kesehatan yang cukup signifikan, etiologi neoplasma ovarium juga belum dipahami sepenuhnya.

3. Etiologi

Ovarium dikelilingi oleh lapisan tunggal sel-sel mesotelium peritoneal, yang berasal dari perkembangan lapisan rongga tubuh dan dapat mengalami transformasi metaplastik menjadi lebih terdiferensiasi. Tidak seperti kebanyakan tipe keganasan, transformasi epitel menjadi maligna sangat terdiferensiasi dan dapat berdiferensiasi pada banyak tipe

sel pada duktus mullerian, termasuk sel-sel pada tuba falopi, uterus, serviks, dan stroma ovarium (Landen, 2008).

Terdapat beberapa hipotesis tentang proses fisiologis yang mendasari peningkatan risiko transformasi dari epitel ovarium pada 90% neoplasma ovarium tipe epitel yang komponen genetiknya tidak diketahui (Tabel 1). Hal lain yang penting adalah transformasi maligna epitel ovarium juga berperan pada 10% kasus pada wanita yang rentan secara genetik mengidap neoplasma ovarium tipe epitel melalui BRCA atau mutasi perbaikan genetik yang tidak sesuai (Landen, 2008).

Tabel 1. Hipotesis-hipotesis tentang suseptibilitas fisiologik terhadap kanker ovarium

Hipotesis	Mekanisme	Bukti penelitian
Ovulasi yang tidak terputus (<i>incessant ovulation</i>)	Kerusakan OSE selama ovulasi disertai perbaikan sel-sel epitel yang rentan terhadap mutasi	Risiko neoplasma ovarium epitel menurun dengan menurunnya menstruasi seperti kehamilan, laktasi dan penggunaan kontrasepsi pil
Stimulasi gonadotropin	Efek stimulasi dari FSH dan LH yang memicu pertumbuhan, meningkatkan pembelahan sel dan mutasi	Risiko neoplasma ovarium epitel meningkat dengan infertilitas, PCOS; risiko menurun dengan kontrasepsi pil progesteron-only; FSH menyebabkan up-regulation sebagian besar onkogen dan memicu pertumbuhan pada hewan uji

Stimulasi hormonal	Tingginya kadar androgen pada lingkungan mikro tumor yang memicu karsinogenesis sedangkan progestin menurunkan karsinogenesis	Kondisi dengan kadar androgen tinggi (PCOS, hirsutisme, jerawat) meningkatkan risiko kanker ovarium, androgen merupakan hormon dominan pada kista; penggunaan progestin menurunkan risiko neoplasma ovarium tipe epitel, menginduksi apoptosis OSE
Inflamasi	Kerusakan OSE disertai ovulasi menginduksi inflamasi yang memicu suseptibilitas sel terhadap rekonstruksi dan mutasi	Risiko dapat diturunkan dengan penggunaan NSAID; bedak tabur atau asbestos meningkatkan risiko; mediator-mediator inflamasi melimpah dalam tumor

4. Faktor-faktor risiko

Berbagai faktor reproduksi, genetik dan lingkungan berhubungan dengan terjadinya atau berisiko menyebabkan neoplasma ovarium (Schorge et al., 2008).

a. Ras/etnik

Selama 2010-2014 tingkat kejadian neoplasma ovarium secara keseluruhan pada wanita kulit putih non-hispanik (NHW) 12 per 100.000 wanita adalah 30% lebih tinggi dibandingkan orang kulit hitam non hispanik. Meskipun demikian wanita kulit hitam memiliki angka kematian tertinggi kedua, kemungkinan karena sebagian datang pada stadium lanjut

saat di diagnosa dan kemungkinan lebih lama mendapat penanganan dan terapi yang optimal.

b. Usia

Usia rata-rata untuk diagnosis neoplasma ovarium adalah 63 tahun yang berarti separuh wanita berusia 63 atau lebih muda saat di diagnosis. Distribusi usia neoplasma ovarium bervariasi menurut jenis tumor dan ras/etnis. Untuk gabungan semua wanita insiden meningkat pada akhir usia 70 tahun untuk tumor epitel, pada usia 50 tahun untuk *sex cord-stromal* dan pada usia 15-19 tahun untuk tipe germinal sel tumor. Insiden tertinggi pada tipe epitel pada wanita NHW sampai 40-50 tahun dan kejadian tipe sex cord stromal tertinggi pada wanita kulit hitam sekita usia 30 tahun.

c. Riwayat keluarga

Risiko neoplasma ovarium meningkat sekita empat kali lipat pada wanita dengan keluarga inti (saudara, orang tua) yang memiliki riwayat penyakit neoplasma ovarium dan sekitar dua kali lipat bagi mereka yang memiliki riwayat penyakit neoplasma ovarium pada bukan keluarga inti. Risiko meningkat sekitar 70% pada wanita dengan keluarga inti yang memiliki riwayat kanker payudara,

d. Riwayat penyakit

Wanita dengan riwayat kanker payudara sekitar 30% lebih mungkin dapat berkembang menjadi neoplasma ovarium dan hampir lima kali lebih mungkin jika terdiagnosa sebelum usia 40 tahun. Sebagian besar risiko neoplasma ovarium pada wanita dengan riwayat kanker payudara disebabkan oleh mutasi pada *BRCA1* dan *BRCA2*

e. Faktor reproduksi dan hormonal

Perempuan yang pernah mengalami kehamilan sampai melahirkan memiliki risiko lebih rendah terkena neoplasma ovarium dibandingkan mereka yang tidak pernah melahirkan risiko berkurang sekitar 40% untuk kelahiran pertama dan 14% untuk setiap kelahiran berikutnya. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa melahirkan di usia yang lebih tua (30 tahun atau lebih) mengurangi risiko.

Penggunaan kontrasepsi oral menurunkan risiko neoplasma ovarium yang substansial dengan manfaat yang lebih besar. Risiko neoplasma ovarium berkurang sekitar 35% pada perempuan yang menggunakan kontrasepsi oral selama 5-9 tahun. Pada ligasi tuba fallopi, risiko neoplasma ovarium menurun sekitar 30%, dan pengangkatan tuba fallopi (salpingektomi) mengurangi risiko lebih dari 60% sehingga mungkin direkomendasikan untuk pencegahan neoplasma ovarium pada wanita

yang menopause dan sedang menjalani operasi organ panggul atau histerektomi.

f. Berat badan berlebih

Badan internasional penelitian kanker menyimpulkan kelebihan berat badan sedikit meningkatkan risiko neoplasma ovarium tipe epitel. Risiko neoplasma ovarium meningkat sekitar 10% untuk setiap 6 kg dari indeks massa tubuh.

g. Merokok

Merokok meningkatkan risiko neoplasma ovarium musinosa dan menurunkan risiko endometrioid dan tumor sel jinak. Pada perokok aktif risiko neoplasma ovarium musinosa meningkat sekitar 80% terutama untuk tumor dengan kanker *borderline*

h. Diet dan kebiasaan pribadi

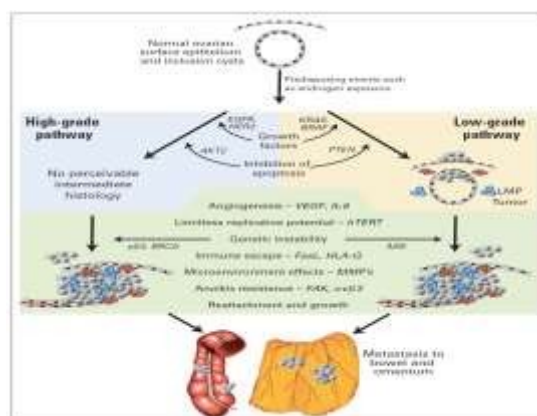
Pola makan (diet) dan rendahnya aktivitas fisik dikaitkan dengan risiko sekitar 30% lebih tinggi terkena neoplasma ovarium tipe epitel.

5. Karsinogenesis

Sebagian besar bukti tentang perubahan genetik atau protein pada neoplasma ovarium berdasarkan penelitian pada kanker stadium akhir. Pada sebagian besar keganasan, sel kanker harus mengatasi banyak

mekanisme protektif untuk berkembang menjadi klinis tumor yang jelas. Mekanisme ini meliputi proliferasi yang tidak terkendali, inhibisi apoptosis, angiogenesis, invasi stroma, pemisahan dan survival yang jauh dari tumor primer, dan implantasi dan pertumbuhan dalam jaringan baru.

Peningkatan pengetahuan tentang mekanisme genetik awal pada neoplasma ovarium memberikan pemahaman yang lebih baik tentang faktor-faktor yang menginduksi perubahan keganasan pada jaringan epitel normal ovarium. Jaringan epitel normal ovarium yang terpapar oleh proses-proses fisiologis dapat menjadi predisposisi untuk perubahan keganasan seperti paparan androgen berkepanjangan. Perubahan karakteristik menjadi keganasan terutama melalui mutasi atau perubahan genetik meliputi pertumbuhan sel tidak terkontrol, resistensi terhadap signal anti-pertumbuhan, inhibisi apoptosis, tidak terdeteksi oleh sistem imunitas tubuh, replikasi sel tanpa batas dan invasi pada membran basal.



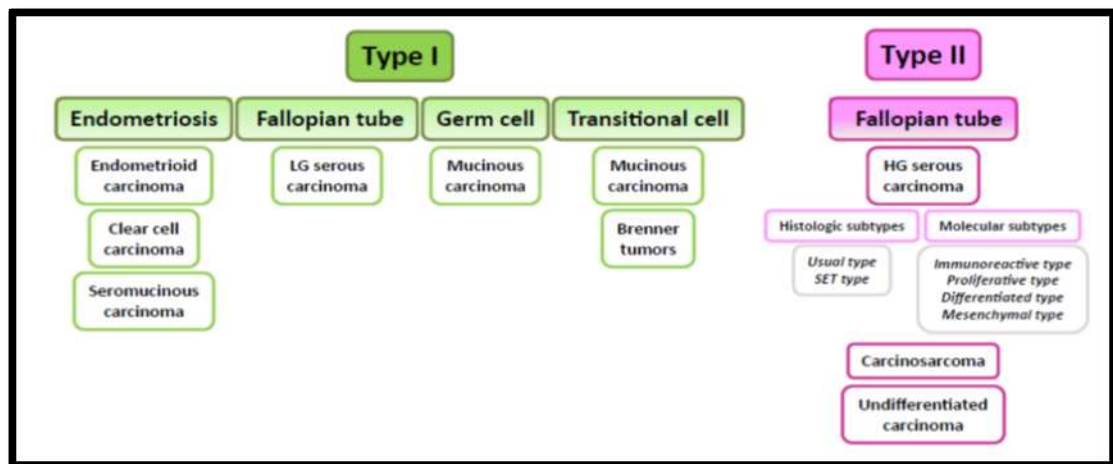
Gambar 2. Model karsinogenesis ovarium (Landen, 2008)

Protein-protein spesifik (AKT, PTEN, KRAS, BRAF, VEGF, FAK) secara signifikan mempengaruhi perbedaan tipe histologi dan karakteristik

kanker ovarium. Contohnya, jika mutasi menyebabkan pertumbuhan dan resistensi apoptosis terjadi awal sebelum terjadi invasi dan metastasis maka terjadi subtipe patologik intermediet seperti mutasi KRAS pada tumor low malignant potential (LMP). Mutasi yang menyebabkan ketidakstabilan genetik seperti p53 yang terjadi awal akan menjadi predisposisi mutasi untuk sel-sel lainnya dan progresi yang cepat menjadi metastasis seperti yang terjadi pada tumor high-grade malignancies. Faktor-faktor lingkungan sel yang mendukung seperti produksi matrix metalloproteinase (MMP) oleh fibroblast, infiltrasi dari sel-sel inflamasi dan proliferasi sel-sel endotel untuk angiogenesis sama pentingnya dengan mutasi pada sel-sel tumor untuk perkembangan dan metastasisnya (Gambar 2), (Landen, 2008).

Kemajuan terbaru dalam pemahaman tentang neoplasma ovarium menghasilkan konseptualisasi model dualistik karsinogenesis ovarium epitel (Gambar 3). Sistem ini membagi neoplasma ovarium epitel menjadi dua kategori yaitu tumor tipe I dan II berdasarkan dua jalur utama karsinogenesis. Tumor tipe I meliputi *low grade serous, low grade endometrioid, clear cell, mucinous and malignant Brenner tumour*, dipostulasikan berkembang dari progresi bertahap lesi prekursor jinak seperti tumor borderline atau endometriosis, yang mencerminkan sekuens adenoma-karsinoma pada kanker kolon. Tumor-tumor ini umumnya tidak menimbulkan nyeri, seringkali muncul pada stadium awal dan stabil secara genetik. Meskipun demikian, *clear cell carcinoma* yang termasuk

tipe I juga termasuk dalam kategori tumor intermediet. Tumor tipe I secara umum tidak memiliki mutasi TP53 meskipun setiap subtype morfologi tumor menunjukkan perbedaan profil molekuler yang dicirikan oleh mutasi pada jalur signaling sel yang spesifik



Gambar 3. Model dualistik pada karsinogenesis ovarium. HG, high-grade; LG, low-grade; SET, solid pseudoendometrioid transitional (Kurman, 2016).

Tumor tipe II meliputi high grade serous, high grade endometrioid dan *undifferentiated carcinoma* merupakan tumor yang sangat agresif di mana sebagian besar terdapat pada stadium lanjut. Tumor tipe II berhubungan dengan mutasi Tp53 tetapi jarang memunculkan mutasi pada tipe I. Beberapa tumor tipe II (khususnya high grade serous carcinoma) berhubungan dengan inaktivasi BRCA melalui mutasi gen atau

promoter metilasi. Tumor tipe II berasal dari epitel fimbria dari tuba fallopi (Lim, 2013; Kurman, 2016).

6. Patogenesis

Meskipun banyak penelitian telah dilakukan untuk mengetahui patogenesis dari kanker ovarium, sampai saat ini belum diketahui secara pasti penyebab dari kanker ovarium. Namun, para ahli memiliki beberapa teori tentang patogenesis kanker ovarium, antara lain teori incessant ovulation, inflamasi dan gonadotropin (Karst, A.M & Drapkin, R, 2010).

Teori *incessant ovulation* menganggap neoplasma ovarium berasal dari epitel permukaan ovarium sendiri. Saat terjadinya ovulasi, terjadi trauma pada epitel permukaan ovarium yang perlu penyembuhan. Selama siklus reproduksi wanita, proses tersebut terus terulang. Selama proses tersebut epitel permukaan ovarium rentan mengalami kerusakan DNA dan transformasi. Selain itu, seiring dengan bertambahnya usia, permukaan ovarium membentuk invaginasi pada tromakortikal. Invaginasi tersebut dapat menyebabkan epitel permukaan terperangkap ke dalam stroma dan menjadi kista inklusi. Akibat paparan hormon-hormon ovarium, kista inklusi tersebut dapat berproliferasi dan jika disertai kerusakan DNA akan mengarah menjadi suatu keganasan. Hal ini berhubungan dengan faktor risiko kanker ovarium, dimana semakin dini wanita mengalami menstruasi dan semakin tua usia menopause serta tidak pernah hamil meningkatkan frekuensi terjadinya kanker ovarium. Sebaliknya, berbagai kondisi yang

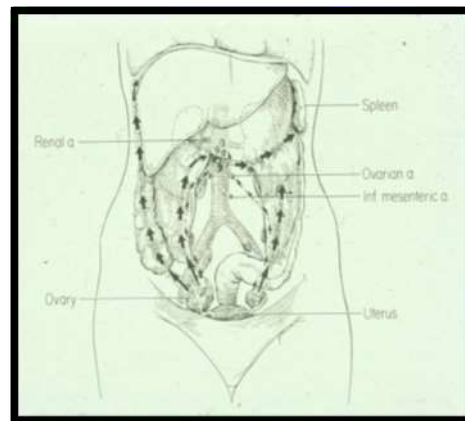
menekan faktor ovulasi seperti kehamilan dan menyusui menurunkan frekuensi terjadinya neoplasma ovarium (Schorge *et al.*, 2008; Karst, A.M & Drapkin, R, 2010).

Teori kedua adalah teori inflamasi. Hal ini didasarkan pada penelitian dimana angka kejadian neoplasma ovarium meningkat pada wanita yang mengalami infeksi atau radang panggul. Menurut teori ini, berbagai karsinogen dapat mencapai ovarium melalui saluran genitalia (Kumar, *Vet al.*, 2010).

Teori ketiga adalah teori gonadotropin. Adanya kadar gonadotropin yang tinggi yang berkaitan dengan lonjakan yang terjadi selama ovulasi dan hilangnya gonadal, *negative feedback* pada menopause serta kegagalan ovarium prematur memegang peranan penting dalam perkembangan kanker ovarium. Pada penelitian yang dilakukan oleh Cramer dan Welch ditemukan hubungan antara kadar gonadotropin dan estrogen. Adanya sekresi gonadotropin dalam jumlah yang tinggi ternyata mengakibatkan stimulasi estrogen pada epitel permukaan ovarium. Hal tersebut diduga berperan dalam proses terjadinya neoplasma ovarium (Kumar, *Vet al.*, 2010).

Faktor lain yang berperan dalam patogenesis neoplasma ovarium adalah faktor genetik. Neoplasma ovarium terjadi akibat dari akumulasi perubahan genetik yang mengarah ke transformasi keganasan yang berasal dari kista jinak kemudian bermodifikasi menjadi tumor yang berpotensi keganasan rendah dan pada akhirnya berkembang menjadi

neoplasma ovarium invasif. Pada jenis tumor tersebut ditemukan mutasi dari K-ras, H-ras dan N-Ras. Seorang perempuan yang dilahirkan dengan mutasi BRCA hanya memerlukan satu “hit” pada allel pasangannya yang normal untuk menghentikan produk BRCA yang memiliki fungsi *tumor suppressor gene* sehingga kanker yang berkaitan dengan BRCA biasanya akan muncul sekitar 15 tahun lebih awal dari pada kasus-kasus kanker yang bersifat sporadik. Setelah itu, *BRCA-related ovarian cancer* nampaknya memiliki patogenesis molekuler yang berbeda, memerlukan terjadinya inaktivasi p53 untuk dapat berkembang (Schorge et al., 2008). Sama dengan kanker yang muncul dari lokasi lain, neoplasma ovarium epitel menyebar melalui pembuluh darah dan limfatik ke nodus dan organ lain termasuk hati dan jika pasien mampu bertahan hidup lebih lama penyebaran dapat muncul di paru dan otak.



Gambar 4. Pola penyebaran neoplasma ovarium (Romero dan Bast, 2012)

Gambaran khas neoplasma ovarium adalah kemampuan untuk menyebar ke kavum abdomen, membentuk nodul pada permukaan

peritoneum parietal dan visceral termasuk omentum. Blokade limfatik diafragmatik mencegah aliran keluar cairan proteinaceous dari kavum peritoneal, menyebabkan akumulasi cairan ascites pada kanker stadium akhir (Romero dan Bast, 2012; Novaks E, 2007).

7. Klasifikasi dan Stadium

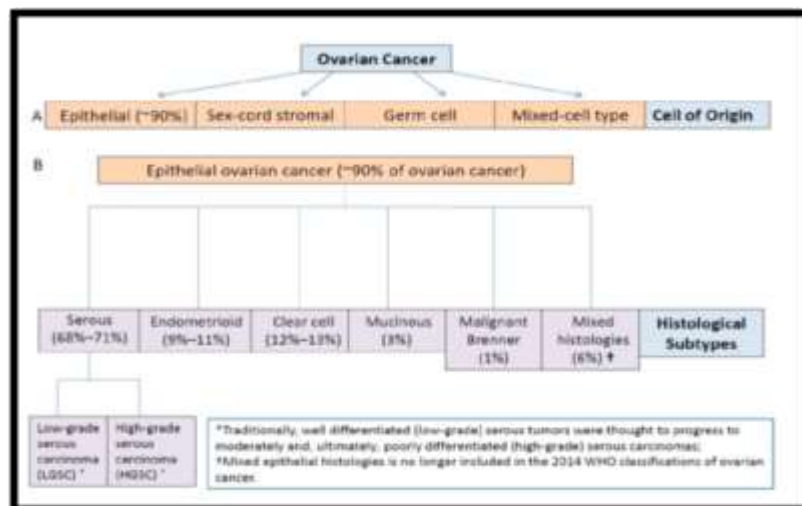
Neoplasma ovarium epitel merupakan penyakit heterogen disertai sub tipe histologi berdasarkan perbedaan asal selnya patogenesis perubahan molekuler, ekspresi gen dan prognosisnya. Diperkirakan 90% neoplasma ovarium merupakan kanker ovarium epitel (Gambar 5). Terdapat 5 sub tipe histologis neoplasma ovarium yaitu high-grade serous (HGSC 70%), endometrioid (EC 10%), clear cell (CCC 10%), mucinous (MC 3%) dan low-grade serous carcinoma (LGSC 5%) (Rojas, 2016). Perbedaan sub tipe histologis ditunjukkan pada tabel 2 (Cannistra, 2004). HGSC merupakan tipe kanker ovarium yang paling umum dijumpai dan agresif yang berkembang dari LGSC yang terdiferensiasi baik. Akan tetapi, kemajuan saat ini dalam karakterisasi molekuler tumor yang berhubungan dengan karakteristik molekuler dan patologi klinis neoplasma ovarium menunjukkan neoplasma ovarium epitel dikelompokkan atas 2 tipe tumor yang berbeda (Gambar 6) (Rojas, 2016). Tipe I menunjukkan mutasi pada KRAS, BRAF, ARID1A, PTEN, PIK3CA, CTNNB1 and PPP2R1A sedangkan pada tipe II terdapat mutasi TP53 dan

abnormalitas BRCA. Tabel 3. menunjukkan perbedaan kedua tipe tumor ini meliputi subtype histologik sampai prekursor lesinya (Kurman, 2016).

Tabel 2. Gambaran subtype histologi neoplasma ovarium epitel

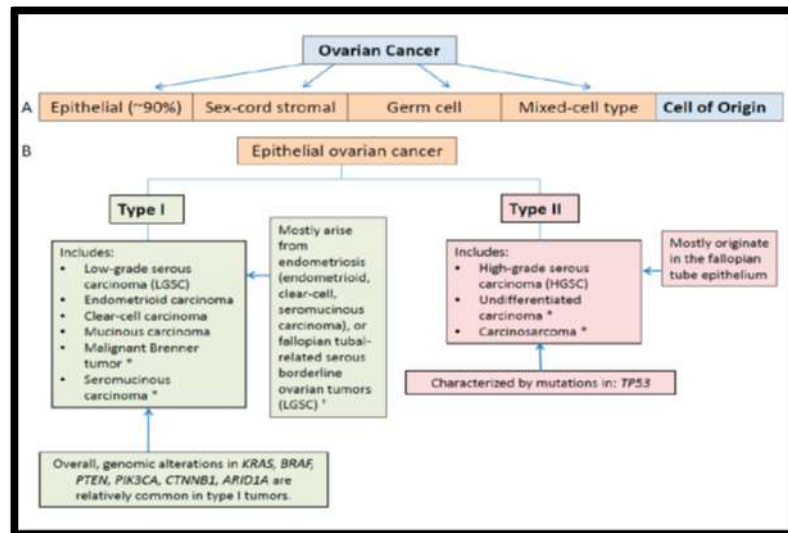
Hystologic types	Features
Papillary serous	Jenis knker ovarium tipe epithelia yang paling umum, mungkin mengandung badan psammoma dan sering dikaitkan dengan peningkatan kadar CA-125, gambaran histlogi yang identik dngan kanker serosa peritoneum primer.
Endometrioid	Dikaitkan dengan endometriosis, kanker uterus primer yan terpisah dengan gambaran histology yang serupa atau keduanya apat terjadi dengan penyakit stadium awal pada pasien yang lebih muda, meskipun penyakit lajut juga mungkin terjadi.
Mucinous	(jarang); kadar CA-125 mungkinn tidak meningkat secara nyata seperti kanker ovarium clear cel, relaitf resisten thradadp kemoterapi biasanya tidak terkait dengan mutasi garis germinal BRCA 1 atau BRCA 2 diagnosis banding termasuk penyakit metastasis dari kanke primer apendiks erutama jika keterlibatan ovarium bilateral dapat dikaitkan dengan pseudomiksoa peritonei.
Clear-cell	Jenis kankr ovarium yang paling kemoresisten, ditandai degas el tumor berbentuk hobnail dengan sitoplasma bersih, kadag-kadang di kaitkan dengan endometriosis, hiperkalsemi yang dimediasi humoral atau keduanya.

5.



Gambar (A) Subtipe histologi

kanker ovarium, **(B)** klasifikasi neoplasma ovarium epitel berdasarkan grade dan tipe histogis tumor (Rojas, 2016)



Gambar 6. **(A)** Subtipe histologi kanker ovarium, **(B)** Klasifikasi neoplasma ovarium epitel berdasarkan karakteristik molekuler dan patologi klinis (Rojas, 2016)

Tujuan utama penentuan stadium (staging) pada neoplasma ovarium adalah untuk memastikan prognostik dan tumor penderita yang secara spesifik menentukan pengobatan yang adekuat dan membantu pertukaran informasi di antara klinis dengan memberikan terminologi standar. Stadium pada kanker ovarium, tuba fallopi dan peritoneum diperoleh melalui prosedur staging yang menyeluruh dan lengkap selama tindakan operasi dan diikuti dengan pemeriksaan patologi peritoneum. Tabel 4. Menunjukkan staging neoplasma ovarium berdasarkan kriteria FIGO 2014 (Zeppernck, 2014).

Tabel 3. Perbedaan tumor tipe I dan tipe II

Tumor	Precursor site of origin	Potential precursor lesion	Immediate precursor
Invasive LGSC	Fallopian tube	Papillary tubal hyperplasia	Atypical proliferative tumor/noninvasive LGSC
Endometrioid	Endometrium	Endometriosis	Atypical proliferative tumor
Clear cell	Endometrium	Endometriosis	Atypical proliferative tumor/noninvasive
Seromucinous	Endometrium	Endometriosis	Atypical proliferative tumor/noninvasive
Mucinous	Tuboperitoneal junction	Transitional epithelium	Atypical proliferative tumor/intraepithelial carcinoma
Mucinous	Ovarian	Mature teratoma	Mucinous epithelium
Brenner	Tuboperitoneal junction	Transitional epithelium	Transitional epithelium
HGSC	Fallopian tube	STIC	STIC
Undifferentiated carcinoma	? Fallopian tube	? STIC	? STIC
Carcinosarcoma	Fallopian tube	STIC	STIC
Primary peritoneal carcinoma	Fallopian tube	STIC	STIC

?, possible; HGSC, high-grade serous carcinoma; LGSC, low-grade serous carcinoma; STIC, serous tubal intraepithelial carcinoma.

Pada saat operasi, kemungkinan keganasan juga dapat diprediksi dengan memperhatikan beberapa penampilan makroskopis dari tumor ovarium seperti terlihat pada tabel 5. Tumor-tumor malignan pada ovarium terbagi menjadi 3 tipe yaitu (Cannistra, 2004) :

- a. Tipe epithelial yaitu tumor maligna ovarium yang terjadi di sel-sel epitel ovarium (sel-sel ovarium sebelah dalam) dan merupakan jumlah kasus terbanyak penyebab tumor ganas ovarium (sekitar 90%).
- b. Tipe germinal yaitu tumor malignan ovarium yang terjadi di sel-sel telur yang berada di dalam ovarium. Terdapat sekitar 3% kasus tumor germinal baik tumor ovarium jinak maupun yang ganas.

- c. Tipe stromal yaitu tumor malignan ovarium yang terjadi di sel-sel jaringan ikat ovarium yang menghasilkan hormon estrogen dan progesteron. Tumor ganas stromal ini menyebabkan kasus tumor ovarium jinak dan ganas sekitar 6%.

Tabel 4. Stadium neoplasma ovarium menurut FIGO tahun 2014

Stadium	Keterangan
I	Tumor terbatas pada ovarium atau tuba falopi
IA	Tumor terbatas pada 1 ovarium (kapsul utuh) atau tuba falopi; tidak ada tumor pada permukaan ovarium atau tuba falopi; tidak ada sel gana pada cairan asites atau bilasan peritoneum
IB	Tumor terbatas pada kedua ovarium (kapsul utuh) atau tuba falopi; tidak ada tumor pada permukaan ovarium atau tuba falopi; tidak ada sel ganas pada cairan asites atau bilasan peritoneum
IC	Tumor terbatas pada 1 atau kedua ovarium atau tuba falopi dengan salah satu dari berikut ; IC1 : tumpahanbedah selama intraoperative IC2 : kapsul pecah sebelum operasi pada tumor ovarium atau permukaan tuba falopi IC3 : sel ganas pada cairan asites atau bilasan peritoneum
II	Tumor melibatkan 1 atau kedua ovarium atau saluran tuba dengan ekstensi panggul (di bawah tepi panggul) atau kanker peritoneal primer
IIA	Ekstensi dan / atau implan pada uterus dan / atau tuba falopi dan / atau ovarium
IIB	Perluasan ke jaringan intraperitoneal panggul lainnya
III	Tumor melibatkan 1 atau kedua ovarium atau tuba falopi, atau kanker peritoneum primer, dengan penyebaran yang dikonfirmasi secara sitologi atau histologi ke peritoneum di luar panggul dan / atau metastasis ke kelenjar getah bening retroperitoneal
IIIA1	Kelenjar getah bening retroperitoneal positif (terbukti secara sitologi atau histologi) IIIA1(i) : Metastasis hingga 10 mm dalam dimensi terbesar IIIA1(ii) : Metastasis lebih dari 10 mm dalam dimensi terbesar

- IIIA2** Keterlibatan peritoneal ekstra-pelvis secara mikroskopis (di atas tepi panggul) dengan atau tanpa kelenjar getah bening retroperitoneal positif
 - IIIB** Metastasis secara makroskopik peritoneal di luar pelvis hingga 2 cm dalam dimensi terbesar, dengan atau tanpa metastasis ke kelenjar getah bening retroperitoneal (termasuk perluasan tumor ke kapsul hati dan limpa tanpa keterlibatan parenkim dari salah satu organ)
 - IIIC** Metastasis makroskopik peritoneal di luar pelvis lebih dari 2 cm dalam dimensi terbesar, dengan atau tanpa metastasis ke kelenjar getah bening retro-peritoneal (termasuk perluasan tumor ke kapsul hati dan limpa tanpa keterlibatan parenkim dari salah satu organ)
 - IV** Metastasis jauh tidak termasuk metastasis peritoneal
 - IVA** Efusi pleura dengan sitologi positif
 - IVB** Metastasis parenkim dan metastasis ke organ ekstra-abdomen (termasuk kelenjar getah bening inguinalis dan kelenjar getah bening di luar rongga abdomen)
-

B. INTERLEUKIN-8

1. Sitokin

Sitokin berasal dari bahasa Yunani yaitu *cyto* yang artinya sel dan *kinos* yang artinya gerakan. Secara harfiah sitokin merupakan salah satu dari sejumlah zat yang disekresikan oleh sel-sel tertentu dari sistem kekebalan tubuh yang membawa sinyal antara sel-sel lokal, sehingga memiliki efek pada sel-sel lain (Wang Y dan Xu RC, 2012).

Sitokin meliputi kemokin, interferon, interleukin, limfokin dan tumor *Necrosis Factor*. Sitokin diproduksi oleh berbagai sel termasuk sel-sel kekebalan tubuh seperti makrofag, limfosit B, limfosit T dan sel mast, endotel fibroblast dan berbagai sel stroma (Lackie, 2010). Sitokin dihasilkan sebagai respon terhadap stimulus sistem imun. Sitokin bekerja

dengan mengikat reseptor-reseptor membrane spesifik yang kemudian membawa sinyal ke sel melalui second messenger (tirosin kinase), untuk mengubah aktivitasnya (ekspresi gen). respon-respon terhadap sitokin diantaranya meningkatkan atau menurunkan ekspresi protein-protein membrane termasuk respon-respon sitokin, proliferasi dan sekresi molekul-molekul efektor (Horst,2013). Sitokin bias bereaksi pada sel-sel yang mensekresikannya disebut juga aksi autokrin atau pada sel-sel terdekat dari sel-sel yang mensekresikannya disebut parakrin. Sitokin bias juga bereaksi secara sinergis jika dua atau lebih sitokin bereaksi secara bersama-sama atau secara antagonis jika aktivitas sitokinnya berlawanan.

Sitokin diklasifikasikan berdasarkan sel yang mensekresikan dan fungsinya.

- a. Berdasarkan sel yang mensekresikannya sitokin diklasifikasikan sebagai :
 - Limfokin (sitokin yang dihasilkan limfosit)
 - Monokin (sitokin yang dihasilkan monosit)
 - Kemokin (sitokin dengan aktivitas kemotaktik)
 - Interleukin (sitokin yang dihasilkan oleh satu leukosit dan bereaksi pada leukosit lainnya)
- b. Berdasarkan fungsi, sitokin dapat diklasifikasikan sebagai :
 - Tipe 1 (Inf- γ , TNF)
 - Tipe 2 (TGF- β , IL-4, IL-10, IL-13) yang mendukung respon antibody

2. Interleukin-8

Interleukin merupakan kelompok sitokin (disekresi hormone) yang pertama kali diekspresikan oleh sel darah putih (leukosit). Fungsi dari sistem kekebalan tubuh tergantung pada interleukin. Mayoritas interleukin disintesis oleh helper CD4+, lymphocytes T, monosit, makrofag dan sel endotel. Interleukin mempromosikan pengembangan dan diferensiasi sel T, sel B dan sel-sel hematopoetik. Peran interleukin di dasarkan pada sinyal dari beberapa jenis sel yang berbeda. Mereka berinteraksi untuk mengontrol sistem kekebalan tubuh (Xie, 2001).

Interleukin-8 adalah hormon golongan kemokin berupa polipeptida dengan massa sekitar 8-10 kDa yang digunakan untuk proses dasar pengikatan heparin, peradangan dan perbaikan jaringan (Hedges JC, Singer CA, Gerthoffer WT, 2008). IL-8 diproduksi oleh berbagai macam sel, termasuk monosit, neutrofil, sel T, fibroblast, sel endothelial dan sel epithelial (Xie, 2001).

IL-8 memiliki banyak reseptor pada permukaan membran yang mampu mengikatnya. Reseptor yang paling sering dipelajari adalah CXCR1 dan CXCR2. Ekspresi dan afinitas untuk IL-8 berbeda antara reseptor. Toll-like reseptor adalah reseptor dari sistem kekebalan tubuh bawaan. Reseptor ini mengenali pola antigen seperti LPS pada bakteri

gram negative. Melalui rantai reaksi biokimia, sekresi IL-8 merupakan mediator penting dari reaksi kekebalan tubuh dalam respon sistem kekebalan tubuh bawaan. Sel target utama dari IL-8 adalah granulosit, neutrofil, sel endotel, makrofag, sel mast, dan keratinosit.

Peran IL-8 sebagai faktor kemotaktik neutrofil memiliki dua fungsi utama, pertama menginduksi reaksi kemotaksis dalam sel target, terutama neutrofil dan granulosit dan menyebabkan sel tersebut bermigrasi ke tempat angiogenesis. Dalam sel target IL-8 menginduksi serangkaian respon fisiologis yang diperlukan untuk migrasi dari fagositosis seperti peningkatan kandungan Ca^{2+} , intraseluler eksositosis. Selain itu IL-8 diyakini memainkan peran dalam pathogenesis neoplasma ovarium tipe ganas. Produksi IL-8 yang berlebihan selalu dikaitkan dengan penyakit peradangan seperti asma, *leprosy*, *psoriasis*. IL-8 juga dapat menginduksi perkembangan tumor sebagai salah satu efek angiogenik yang ditimbulkan selain vaskularisasi. Dari beberapa kemokin yang memicu kemotaksis neutrofil, IL-8 merupakan *chemoattractant* yang terkuat. Sesaat setelah terpicu neutrofil menjadi aktif dan berubah bentuk oleh karena aktivasi integrin dan sitoskeletonaktin.

3. Tumor ovarium dan interleukin-8

Interleukin-8 (IL-8) yang juga disebut sebagai CXCL8 merupakan sebuah chemokin CXC proinflamatorik. Transkripsi gen IL-8 mengkode protein asam amino 99 yang selanjutnya diproses sehingga menghasilkan

protein sinyaling kompeten asam amino 77 pada sel non-imun atau asam amino 72 pada monosit dan makrofag. Ekspresi IL-8 utamanya diregulasi oleh protein aktivator dan/atau aktifitas transkripsional yang dimediasi oleh faktor-KB nuklear, walaupun didapatkan juga respon hormon tambahan dan NF-IL-6 pada promoter gen IL-8. Ekspresi IL-8 diketahui diregulasi oleh sejumlah stimuli berbeda termasuk sinyaling inflamatorik (misalnya *tumor necrosis factor* α , IL-1 β), stress kimia dan lingkungan (misalnya paparan terhadap zat kemoterapi dan hipoksia) serta hormon steroid (misalnya androgen, estrogen, dan dexametasone) (Waugh, 2008).

Efek biologis IL-8 dimediasi melalui ikatan IL-8 dengan sel 2 permukaan reseptor *Gprotein-coupled* yang disebut sebagai CXCR1 dan CXCR2. Reseptor tersebut memiliki kesamaan struktural yang sangat mirip, menunjukkan bahwa gennya berasal dari duplikasi genetika. Sinyal ditransmisikan sepanjang membran melalui perubahan konformasi yang diinduksi oleh ligan, mengekspos isotop pada loop intraselular dan ujung carboxy-terminal reseptor yang meningkatkan coupling ke protein G heterometrik fungsional. Secara klasik, respon chemotaktik yang terinduksi sebagai respon terhadap chemokin CXC menurun jika terdapat toksin pertussis, menunjukkan bahwa G α_i merupakan *G protein coupled* predominan untuk keluarga / kelompok reseptor tersebut. Respon tertentu yang dipromosikan oleh IL-8 tidak sensitif terhadap toksin pertussis, namun menunjukkan bahwa reseptor-reseptor tersebut dapat dicouple dan diaktivasi oleh protein G α lainnya yang belum diketahui. Copling G

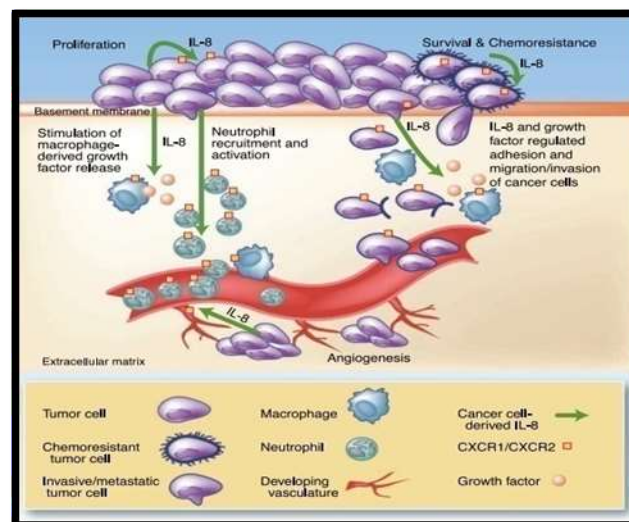
protein tersebut dapat dijelaskan diferensial ekspresi spesifik sel dari protein $G\alpha$ yang mempengaruhi keseimbangan afinitas antara reseptor dengan pool / kumpulan protein G intraselular. Selain itu, banyaknya jalur sinyaling yang diaktivasi oleh CXCR1 dan CXCR2 juga dapat diketahui berdasarkan pentingnya subunit $G\beta\gamma$ dalam sinyaling ke efektor primer, serta adanya temuan bahwa GPCR dapat memberikan sinyal melalui jalur *non-G protein-dependent* (Waugh, 2008).

CXCR1 dan CXCR2 juga menunjukkan farmakologi *ligand-binding* yang unik/berbeda. Reseptor CXCR1 hanya diaktivasi sebagai respon ikatan IL-8 dengan *granulocyte chemotactic protein-2*. Sebaliknya, CXCR2 diaktivasi oleh berbagai chemokin CXC seperti onkogen *growth-related* ($GRO\alpha$, β , dan γ) *neutrophil-activating peptide*, dan *granulocyte chemotactic protein-2*. Perbedaan farmakologi serta potensial redundan reseptor kemokin tersebut merupakan pertimbangan penting dalam mendesain strategi terapeutik untuk mengurangi efek sinyaling CXC-chemokin dalam mikroenvironment tumor (Waugh, 2008).

4. Jalur sinyaling IL-8 serta respon selular

Beberapa jalur sinyaling yang sudah diketahui yang menginduksi downstream reseptor IL-8 yang menekankan pentingnya chemokin tersebut dalam meningkatkan progresi kanker. Banyak penelitian telah menunjukkan overekspresi IL-8 oleh sel tumor, seringkali terinduksi sebagai respon terhadap intervensi kemoterapeutik atau stress lingkungan

seperti hipoksia. Peningkatan sintesis dan sekresi IL-8 dari sel tumor memiliki dampak luas terhadap mikroenvironment tumor karena ciri khusus ekspresi reseptor CXCR1 dan CXCR2 pada sel kanker, sel endotel, dan makrofag neutrofil/tumor. Jalur sinyaling utama yang teraktivasi pada tipe sel tersebut sebagai respon terhadap IL-8 dan potensi signifikansi sinyaling IL-8 dalam memodulasi komunikasi antara tipe sel berbeda dalam lingkungan mikro tumor ditunjukkan dalam gambar 4 (Waugh, 2008).



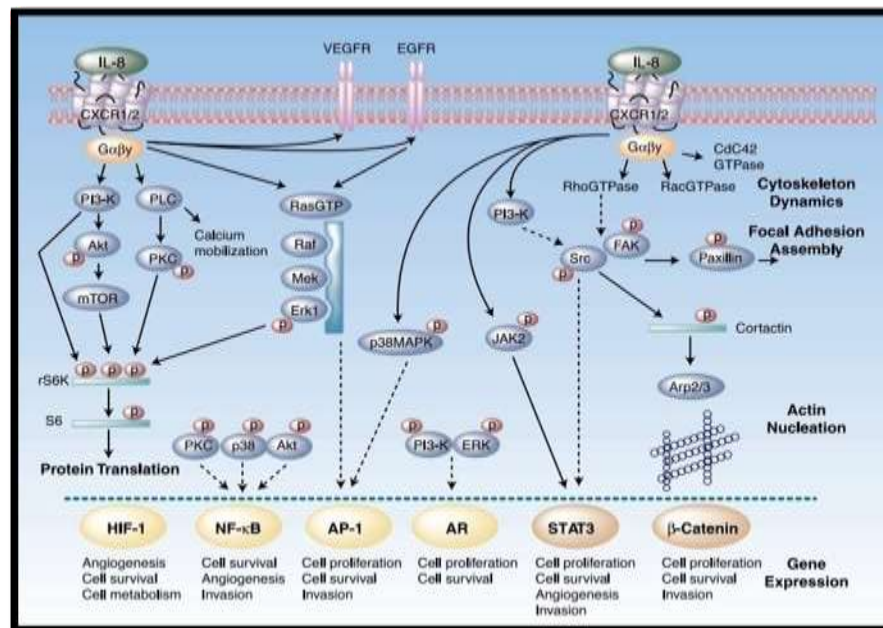
Gambar 7. Jalur sinyaling IL-8 (Alfaro et al., 2017).

Aktivasi serine/threonine kinase. Phosphatidyl-inositol-3 kinase merupakan salah satu target utama heterotrimetrik subunit G α i dan $\beta\gamma$. Lipid/protein kinase tersebut teridentifikasi sebagai salah satu efektor utama chemotaksis neutrofil *IL-8-promoted*, mengakibatkan peningkatan fosforilasi substrat serine/threonine kinase, PKB/Akt. Peningkatan ekspresi

dan aktifitas Akt telah dideteksi dalam berbagai bentuk kanker, dan peranannya dalam memodulasi survival sel, angiogenesis, serta migrasi sel membuat kinase tersebut target terapeutik penting pada kanker. Aktivasi Akt oleh sinyaling IL-8 telah didapati dalam berbagai sel kanker. Penelitian yang dilakukan oleh laboratorium kami menunjukkan bahwa sinyaling IL-8 tidak hanya menginduksi aktivasi Akt, namun juga meningkatkan ekspresi Akt pada sel kanker prostat *androgen-independent* (Waugh, 2008).

Diagram sistematis (gambar 5) yang menggambarkan serangkaian jalur sinyaling yang teraktivasi setelah stimulasi reseptor CXCR1 dan/atau CXCR2 oleh IL-8. Setelah aktivasi protein G kecil heterotrimetrik, sinyaling IL-8 meningkatkan aktivasi efektor primer *phosphatidyl-inositol-3-kinase* atau *phospholipase C*, menyebabkan aktivasi Akt, PKC, mobilisasi kalsium dan/atau rangkaian sinyaling MAPK. Jalur sinyaling tersebut diketahui meningkatkan translasi protein (kiri) dan meregulasi serangkaian aktifitas faktor transkripsi (bawah). *Garis lurus*, faktor transkripsi yang aktivitasnya teregulasi positif oleh sinyaling IL-8 menggunakan berbagai *assay reporter*. Pada kasus transducer sinyal serta aktivator *transcription 3* (STAT3) dan β -catenin, sinyaling IL-8 diketahui meningkatkan faktor-faktor translokasi nuklear tersebut; namun aktivasi transkripsional setiap faktor tetap ditunjukkan. *Garis putus-putus*, perkiraan jalur sinyaling IL-8 dalam meregulasi aktifitas faktor transkripsi. Selain itu, sinyaling IL-8 mengaktivasi kelompok RhoGTPase serta mengaktivasi sejumlah tyrosine

kinase non-repsetor (misalnya kelompok kinase Src dan FAK) yang meregulasi arsitektur cytoskeleton sel dan interaksinya dengan lingkungan ekstraselular disekitarnya (kanan) (Vaugh, 2008).



Gambar 8. Peran sinyaling IL-8 pada lingkungan mikro tumor (Alfaro et al., 2017).

IL-8 yang berasal dari tumor memiliki kapasitas untuk menghasilkan efek mendalam terhadap mikroenvironment tumor. Sebagai contoh, sekresi IL-8 dari sel kanker dapat meningkatkan proliferasi dan survival sel kanker melalui jalur sinyaling autocrin. Selain itu, IL-8 dari tumor akan mengaktifasi sel endotel dalam vaskulatur tumor menyebabkan angiogenesis dan menginduksi infiltrasi chemotaktik neutrofil ke dalam daerah tumor. Walaupun IL-8 dapat meningkatkan invasi dan migrasi sel, kapasitas IL-8 dalam menginduksi makrofag tumor untuk mensekresikan

faktor pertumbuhan tambahan akan makin meningkatkan laju proliferasi sel dan invasi sel kanker di daerah tumor. Berbagai efek sinyaling IL-8 pada tipe sel yang berbeda dalam mikroenvironment tumor menunjukkan bahwa targeting sinyaling chemokin CXC (termasuk IL-8, namun bukan hanya itu) memiliki peranan penting untuk menghambat progresi penyakit dan membantu sensitisasi tumor terhadap zat chemoterapeutik dan biologis (Waugh, 2008).

5. Kemungkinan Translasional

Ekspresi reseptor IL-8 pada sel kanker, sel endotel, neutrofil, dan makrofag tumor menunjukkan bahwa sekresi IL-8 dari sel kanker mungkin memiliki efek mendasar pada lingkungan mikro tumor (Gambar 5). Sebagai konsekuensi telah menginduksi banyak jalur sinyaling yang telah disebutkan di atas, aktivasi reseptor IL-8 pada sel endotel diketahui akan menyebabkan respon angiogenesis, menginduksi proliferasi, survival, dan migrasi sel endotel vaskular. Selain itu, ekspresi IL-8 intratumor dianggap sebagai regulator utama rekrutment neutrofil infiltrat ke dalam mikroenvironment tumor, yang kemungkinan akan menyebabkan promosi/peningkatan metastasis. Ekspresi CXCR1 dan CXCR2 pada sel kanker dasar serta sel kanker pada jaringan biopsi juga menunjukkan bahwa sel kanker menjadi subjek efek autokrin/parakrin sinyaling IL-8, yang telah dihubungkan dengan stimulasi, proliferasi, migrasi dan invasi sel, serta belakangan ini dianggap membantu sel kanker menghindari

apoptosis stress-induced. Sesuai dengan predisposisi efek yang diindikasikan dalam penelitian *in vitro*, ekspresi IL-8 diketahui berhubungan dengan angiogenesis, tumorigenesitas, dan potensi metastasis kebanyakan kanker padat pada xenograft dan model orthotopik *in vivo*. Selain itu, penelitian lainnya mengindikasikan bahwa kadar IL-8 intratumoral juga dapat meningkatkan kolonisasi lesi metastatik. Misalnya, IL-8 dari tumor diketahui dapat menginduksi diferensiasi dan aktivasi osteoclast, yang menjadi dasar karakteristik metastasis osteolitik sel ca. mamma yang terdiseminasi ke dalam tulang. Inhibisi efek sinyaling IL-8 tersebut dalam mikroenvironment tumor mungkin memiliki potensi terapeutik dalam memodulasi progresi penyakit (Waugh, 2008).

Targeting sinyaling IL-8 dalam kompartemen sel kanker juga dapat membantu sensitisasi sel kanker terhadap kemoterapi konvensional dan strategi terapi terbaru. Paparan terhadap berbagai zat kemoterapi (misalnya *5-fluorouracil*, *adriamycin*, *dacarbazine*, *paclitaxel*) diketahui dapat menginduksi ekspresi dan sekresi IL-8 dalam sel kanker. Baru-baru ini kami mendapati bahwa zat kemoterapi juga menginduksi regulasi transkripsional IL-8 dan reseptor gen IL-8, sehingga meningkatkan kadar sinyaling IL-8 autokrin/parakrin yang dialami oleh sel. Karena sinyaling IL-8 *coupled* serangkaian dengan regulasi transkripsi gen dari kelompok Bcl-2 dan IAP serta protein inhibitorik caspase-8 alami, c-FLIP, kami mendapati bahwa inhibisi sinyaling IL-8 dengan obat akan mensensitisasi sel kanker prostat terhadap obat-obatan yang merusak DNA seperti oxaliplatin dan

agonis reseptor kematian sel seperti TRAIL. Selain itu, kami telah mengkararakteristikan potensiasi sinyaling IL-8 autokrin/parakrin dalam sel kanker prostat jika terpapar hipoksia. Inhibisi sinyaling IL-8 akibat hipoksia diketahui dapat menghentikan ekspresi gen antitotipotik dan mengembalikan sensitifitas sel kanker hipoksik tersebut terhadap etoposide. Induksi sinyaling IL-8 nampaknya merupakan respon adaptif sel kanker yang digunakan untuk mengatasi stress lingkungan atau stress kimiawi. Sensitisasi sel kanker tersebut untuk mengalami apoptosis ketika terjadi hambatan sinyaling IL-8 pada tingkat reseptor IL-8 atau pada titik utama jalur sinyaling downstream IL-8 menunjukkan relevansi terapeutik targeting sinyaling IL-8 dalam memodulasi respon tumor rata-rata terhadap terapi konvensional dan terapi terbaru (Waugh, 2008).

Pengembangan antibodi monoklonal *humanized* terhadap IL-8 (misalnya ABX-IL-8) memungkinkan beberapa penelitian menentukan efek penekanan sinyaling IL-8 terhadap progresi dan perkembangan tumor. Pemberian ABXIL-8 ditunjukkan dapat mengurangi pertumbuhan kanker buli-buli pada model xenograft serta mengurangi potensi tumorigenik dan metastasis A375SM dan TXM-13 pada model xenograft. Pemberian ABX-IL-8 juga diketahui mempotensiasi sensitifitas xenograft melanoma terhadap dacarbazine, sesuai dengan peranan chemokin tersebut dalam memfasilitasi chemoresistensi dalam penelitian *in vitro*. Baru-baru ini, digunakan strategi RNA *iposome-encapsulated small Interfering* untuk menekan ekspresi IL-8 dalam xenograft tumor ovarium. Akibatnya, tumor

yang diterapi dengan strategi *IL-8-targeted small interfering* menunjukkan tanda-tanda retardasi pertumbuhan, penurunan densitas mikrovessel, dan yang paling penting peningkatan respon terhadap taxane, docetaxel. Oleh karena itu, supresi sinyaling IL-8 dalam mikroenvironment tumor memiliki prognosis yang baik untuk menghambat progresi tumor dan meningkatkan sensitifitas terhadap zat kemoterapi pada beberapa jenis tumor padat (Waugh, 2008).

Namun targeting ekspresi IL-8, baik melalui antibiotik atau strategi RNA *small interfering* gagal menangani efek sinyaling chemokin CXC lainnya dalam mikroenvironment tumor. Misalnya, kami mendapati bahwa zat kemoterapi juga menginduksi peningkatan ekspresi GRO α . Hampir sama dengan IL-8, GRO α merupakan sebuah chemokin proangiogenik dan diketahui dapat menginduksi ekspresi protein antipoptotik dalam sel kanker. Strategi targeting IL-8 tidak akan mengganggu efek sinyaling GRO α (atau chemokin CXC lainnya) dalam mikroenvironment tumor. Oleh karena itu, strategi *receptor-targeted* yang mengeliminasi fungsi lain sinyaling chemokin mungkin lebih berguna dibanding zat-zat yang hanya mengurangi efek IL-8. Saat ini banyak literatur baru mengenai inhibitor molekul kecil sinyaling CXCR1/2 dengan sifat farmakokinetik yang tepat yang memungkinkan aplikasinya pada model hewan preklinik/dalam tahap percobaan. Karena zat-zat tersebut menunjukkan beberapa selektifitas reseptor, penggunaannya juga dapat membantu membandingkan keuntungan terapeutik relatif targeting reseptor CXCR2 jika dibandingkan

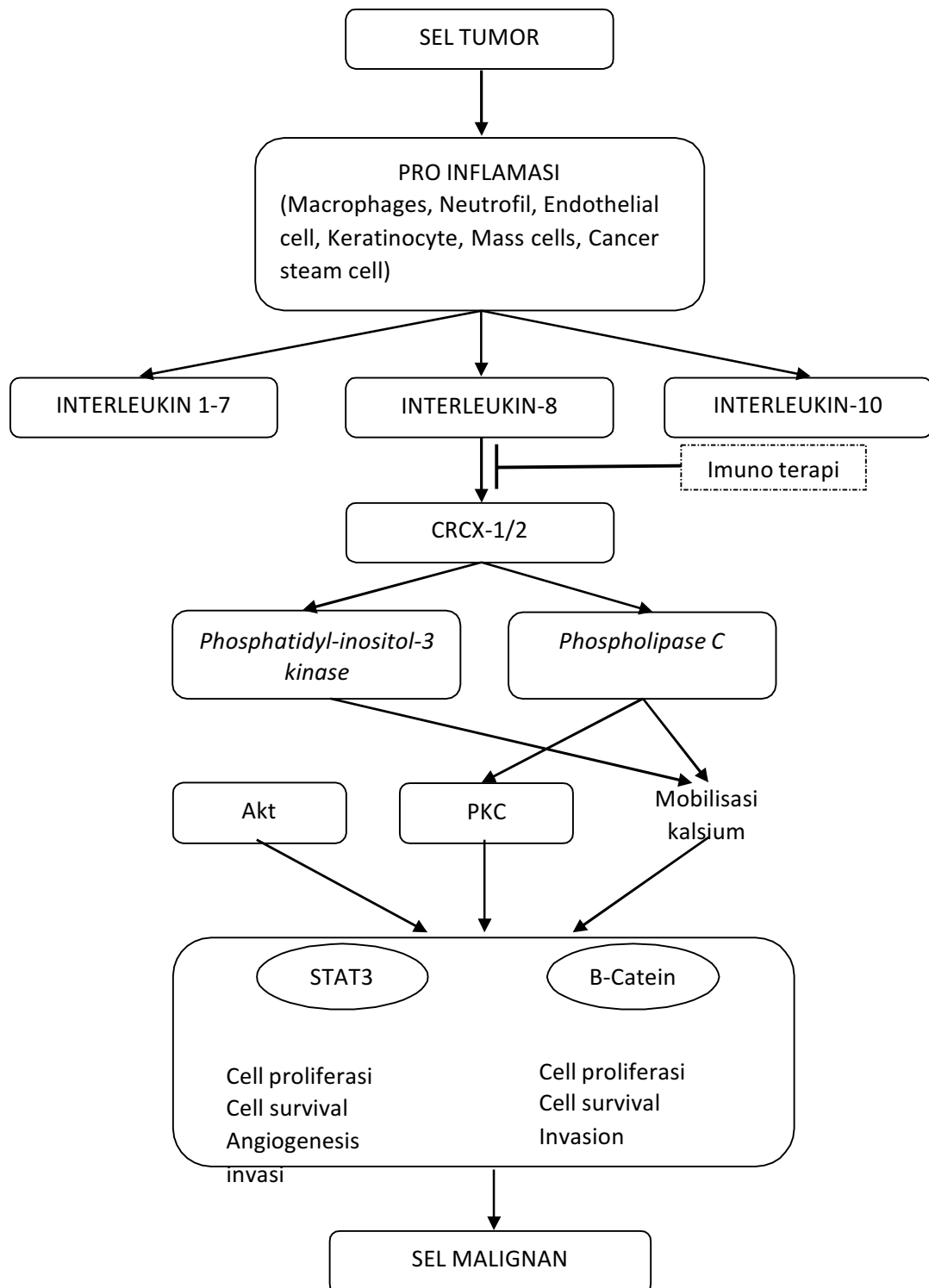
dengan *dual targeting* reseptor CXCR1 dan CXCR2 pada sel-sel dalam mikroenvironment tumor. Selain itu, penting bagi penelitian preklinik tersebut untuk menentukan potensi efek samping dan toksisitas antagonis reseptor chemokin, mengingat peranan utama sinyaling CXCR1 dan CXCR2 dalam memodulasi fungsi neutrofil (Waugh, 2008).

6. Peran kemotaksis IL-8 pada supresor sel yang berasal dari myeloid

Sel-sel yang berasal dari turunan myeloid terbentuk dari sumsum tulang dari sel-sel progenitor myeloid yang kemudian bersirkulasi dalam darah dan dapat bermigrasi ke organ perifer. Monosit dapat berdiferensiasi menjadi makrofag atau sel dendrite. Dalam kondisi patologis diferensiasi ontogenik dari precursor hemopoetik ini berubah dan menghasilkan diferensiasi dan sirkulasi populasi heterogen leukosit myeloid imatur yang berperan menekan sel T dan secara kolektif *myeloid derived suppressor* (MDSC). MDSC ini bersama dengan *tumor associated macrophages* (TAM_s) diyakini memainkan peran penting dalam perkembangan tumor. Pasien kanker sering datang dengan peningkatan MDSC dalam sirkulasi dan tingkat MDSC berkorelasi dengan tahap klinis dan prognosis. Bukti eksperimental yang baru-baru ini diterbitkan menunjukkan bahwa IL-8 menarik MDSC ke lingkungan mikro tumor. (Carlos Alfaro, 2017)

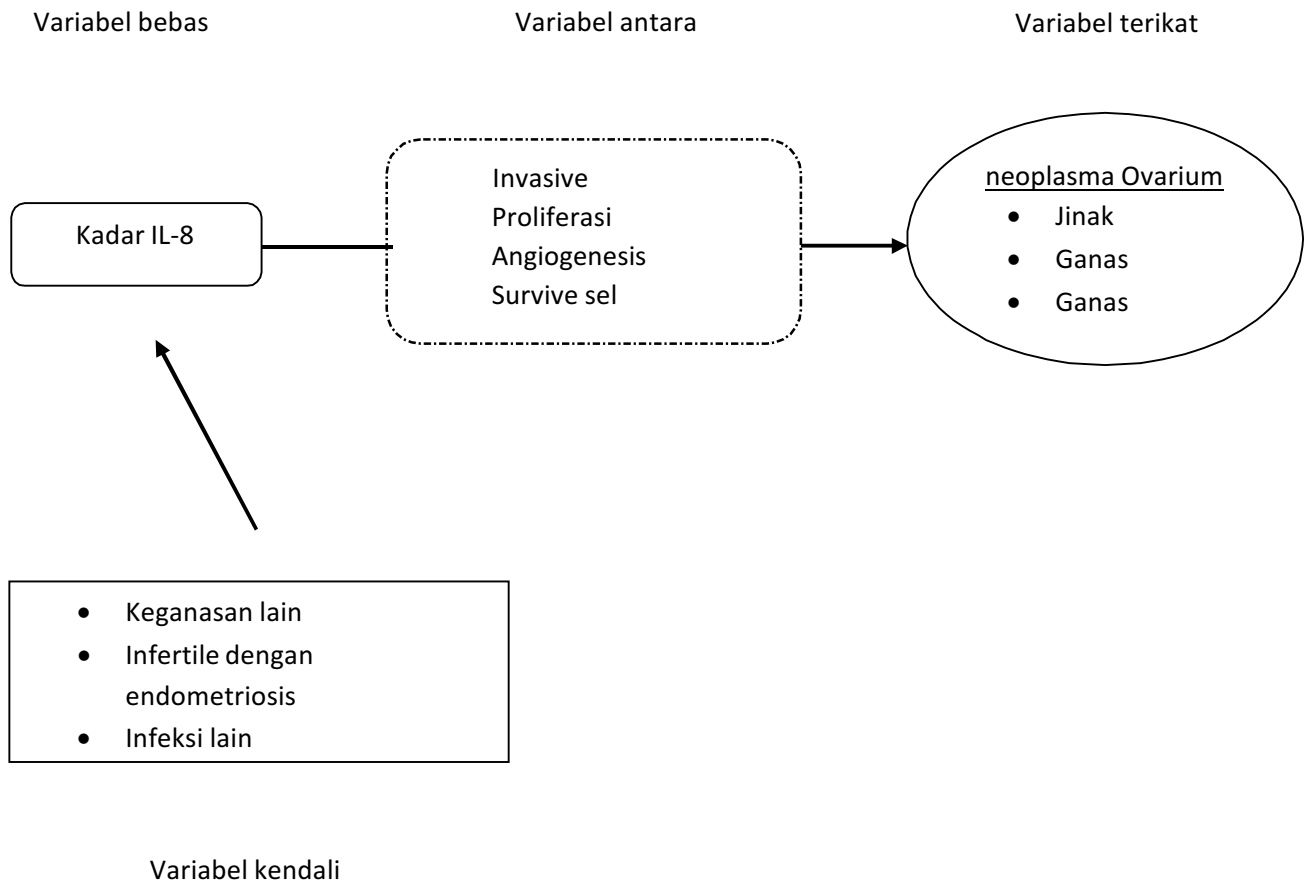
Interleukin-8 secara signifikan mempercepat inflamasi terkait karsinogenik kolon dan lambung melalui peningkatan MDSC. Ekspresi IL-8 secara signifikan lebih tinggi pada berbagai jenis kanker dibandingkan dengan jaringan sehat. Sejalan dengan ini, konsentrasi IL-8 yang tinggi telah terdeteksi dalam serum pasien kanker dan kadar IL-8 berkorelasi dengan ukuran, stadium dan prognosis tumor kumulatif. Selain itu, hubungan langsung antara konsentrasi IL-8 serum yang tinggi dan perkembangan penyakit telah dilaporkan pada pasien mammae, kolon, ovarium, dan kanker prostat. (Carlos Alfaro, 2017)

C. KERANGKA TEORI



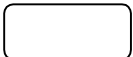
Gambar 9. Kerangka teori

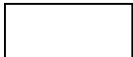
D. Kerangka Konsep





Gambar 10. Kerangka konsep

Keterangan :

 : variabel bebas

 : variabel kendali

 : variabel terikat

 : variabel antara

E. Hipotesis

Kadar Interleukin-8 terekspresi meningkat pada neoplasma ovarium

F. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Cara Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Neoplasma ovarium	Suatu massa atau tumor pada ovarium yang mengandung sel-sel ganas yang ditentukan berdasarkan pemeriksaan melalui pemeriksaan blok paraffin di bagian Patologi Anatomi.	Pemeriksaan Blok paraffin	Menilai gambaran diferensiasi sel menggunakan sample blok paraffin yg dilihat dengan mikroskop pembesaran 40x,100xdan,400x	1. Jinak 2. Ganas (epitelial)	Kategorik
Keganasan lain	Keganasan lain yang dimaksud adalah pada pasien yang menderita penyakit keganasan selain kanker ovarium,	Anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnesis : Tanya jawab secara verbal dan di dokumnetasikan tentang penyakit keganaan yang di derita • Pemeriksaan fisik : dilakukan pemeriksaan tubuh mulai dari kepala sampai kaki • Pemeriksaan penunjang : dilakukan pemeriksaan USG, CT-scan atau MRI 	1. Kanker payudara 2. Kanker kolon	Kategorik

Endometriosi	Dimana kelenjar endometrial dan storma berada di luar kavum uteri	Anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnesis : dismenorea • Pemeriksaan pelvic • Pemeriksaan penunjang : USG dan MRI • Laparoscopy 	<ul style="list-style-type: none"> • Endometriosis • Bukan endometriosis 	Kategori
Infeksi	Dimana ditemukanya tanda infeksi (kalor, dolor, tumor, rubor, funsio malesa)	Anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnesis : ditanyakan demam, riwayat demam, bengkak, nyeri, warna kemerahan • Pemeriksaan fisik : ditemukanya benjolan, warna kemerahan, nyeri pada perabaan, hilangnya fungsi • Pemeriksaan penunjang : pengukuran suhu menggunakan thermometer pada daerah axilla. <p>Pemeriksaan laboratorium darah rutin</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Suhu > 37,5 2. WBC > 10.000 	Numerik
IL-8	IL-8 merupakan chemokin CXC proinflamasi yang aktifasinya menyebabkan respon angiogenesis, menginduksi	<i>ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)</i>	Pengujian ini menggunakan teknik <i>immunoassay enzim sandwich</i> kuantitatif untuk deteksi kuantitatif IL-8 manusia.	Diukur dengan satuan pg/mL	Numerik

	proliferasi, survive dan migasi sel endotel vaskular terhadap kanker.				
Usia	Dinyatakan dalam tahun lengkap, mulai dari saat lahir sampai dengan ulang tahun terakhir	Rekam medis	Hasil catatan usia dari data rekamedis dalam tahun	1. < 35 tahun 2. ≥ 35 tahun	Kategorik
Paritas	Jumlah anak yang viable (berat badan ayi >1000 gram atau usia kehamilan >28 minggu) yang pernah dilahirkan baik lahir hidup atau lahir mati	Rekam medis	Hasil catatan di lembar integritas	Rekam medis : <ul style="list-style-type: none"> • Nulipara • Primipara • Multiparitas 	kategorik
Stadium	Derajat perkembangan sel-sel kanker ovarium	Staging FIGO2014	Hasil pemeriksaan histopatologi	<ul style="list-style-type: none"> • Stadium 1 • Stadium 1A • Stadium 1B • Stadium 1C • Stadium 1C1 • Stadium 1C2 • Stadium 1C3 • Stadium II • Stadium II A • Stadium II B • Stadium III • Stadium III A • Stadium III 	kategori

				A1	
				<ul style="list-style-type: none"> • Stadium III A2 • Stadium III B • Stadium III C • Stadium IV • Stadium IV A • Stadium IV B 	
Indeks masa tubuh (IMT)	IMT merupakan cara pengukuran berat badan yang disesuaikan dengan tinggi badan,	IMT WHO Asia Pasifik	Berat tubuh individual (dalam kilogram) dibagi dengan kuadrat tinggi badan (dalam meter) (Kg/m^2)	<ul style="list-style-type: none"> • Berat badan kurang ($<18,5\text{kg}/\text{m}^2$) • Normal ($18,5-22,9\text{ kg}/\text{m}^2$) • Berat badan lebih ($\geq 23\text{ kg}/\text{m}^2$) • Obesitas tipe 1 ($25 - 29,9\text{ kg}/\text{m}^2$) • Obesitas tipe 2 ($\geq 30\text{ kg}/\text{m}^2$) 	Kategorik
Trombosit/Platelet	Trombosit atau keping sel darah merupakan salah satu pemeran utama dalam proses pembekuan darah.	Jumlah trombosit dalam darah	Rekam medis Hasil laboratorium	<ul style="list-style-type: none"> • Trombositopenia ($\leq 150.000/\mu\text{L}$) • Normal ($150.000 - 450.000/\mu\text{L}$) • Trombositosis ($>450.000/\mu\text{L}$) 	Numerik
Leukosit	Kadar leukosit serum prabedah yang menjadi penanda leukosit	Jumlah leukosit dalam darah	Hasil laboratorium	<ul style="list-style-type: none"> • Normal ($< 10 \times 10^3/\mu\text{L}$) • Leukositosis ($>10 \times 10^3/\mu\text{L}$) 	Kategorik

Kadar hemoglobin (Hb)	Haemoglobin adalah metaloprotein di dalam sel darah merah yang berfungsi sebagai pengangkut oksigen dari paru-paru ke seluruh tubuh	Jumlah hemoglobin dalam darah	<ul style="list-style-type: none"> • Rekamis • Hasil laboratorium 	<ul style="list-style-type: none"> • Anemia (< 12 gr/dL) • Normal (12-14 gr/dL) 	Kategorik
RMI	Sistem penilaian dari kombinasi berbagai fitur klinis yaitu status menopause, pemeriksaan USG dan kadar ca-125	Anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang (USG dan pemeriksaan serum)	RMI dihitung sebagai fungsi dari skor USG (U), status menopause (M) dan kadar ca-125 dengan rumus $RMI = U \times M \times Ca-125$	<ul style="list-style-type: none"> • <200 • >200 	Kategorik
Kadar CA-125	Jenis protein yang bias dijadikan salah satu penanda kanker ovarium	Pemeriksaan serum darah	<ul style="list-style-type: none"> • Rekam medis • Hasil laboratorium 	<ul style="list-style-type: none"> • <35 U/mL • >35 U/mL 	kategorik
Riwayat kanker dalam keluarga	Riwayat ada tidaknya anggota keluarga pasien yang menderita kanker	Rekam medis	Anamnesis	<ul style="list-style-type: none"> • ada • tidak ada 	kategorik
Riwayat pemakaian kontrasepsi	Kontrasepsi adalah menghindari terjadinya kehamilan akibat pertemuan sel telur matang dengan sel sperma	Rekam medis	Anamnesis	<ul style="list-style-type: none"> • kontrasepsi : • hormonal • non-hormonal • tidak menggunakan hormonal 	Kategorik-numerik
Usia menarche	Usia pasien saat pertama kali mengalami	Rekam medis	Lembar integrase	<ul style="list-style-type: none"> • < 12 tahun • > 12 tahun 	kategorik

menstruasi
