

KARYA AKHIR

ANALISIS EKSPRESI CYCLOOXYGENASE 2 (COX-2) DAN Ki-67 PADA KARSINOMA SKUAMOUS DAN ADENOKARSINOMA SERVIKS UTERI

*ANALYSIS OF CYCLOOXYGENASE 2 (COX-2) AND Ki - 67 EXPRESSION IN
SQUAMOUS CARCINOMA AND ADENOCARCINOMA OF THE CERVIX
UTERINE*



DISUSUN OLEH

DELY DIANA

C075191001

Pembimbing I : Dr.dr.Rina Masadah, M.Phil.,Sp.PA(K), DFM
Pembimbing II : dr. Mahmud Ghaznawie, Ph.D, Sp.PA(K)
Pembimbing Statistik : Dr. dr. Suryani Tawali, MPH
Penguji I : dr. Ni Ketut Sungowati, SP.PA(K)
Penguji II : dr. Upik Miskad, Ph.D, Sp.PA(K)

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
ILMU PATOLOGI ANATOMIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2023

**ANALISIS EKSPRESI CYCLOOXYGENASE-2 (COX-2) DAN
Ki-67 PADA KARSINOMA SKUAMOUS DAN
ADENOKARSINOMA SERVIKS UTERI**

KARYA AKHIR

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Patologi Anatomi

Disusun dan diajukan oleh:

DELY DIANA

C075191001

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
ILMU PATOLOGI ANATOMI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

KARYA AKHIR

**ANALISIS EKSPRESI CYCLOOXYGENASE 2 (COX-2) DAN
Ki67 PADA KARSINOMA SKUAMOUS DAN
ADENOKARSINOMA SERVIKS**

Disusun dan diajukan oleh :

DELY DIANA

C075191001

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis
Program Studi Ilmu Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 18 November 2023
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama

Dr. dr. Rina Masadah, M.Phil., Sp.P.A(K)
NIP. 19670429 199202 2 002

Pembimbing Pendamping

dr. Mahmut Ghaznawie, Ph.D, Sp.P.A(K)
NIP. 19511029 198103 1 004

Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Anatomi

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

Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin



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

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

NAMA : DELY DIANA

NIM : C075191001

PROGRAM STUDI : PPDS ILMU PATOLOGI ANATOMIK FAKULTAS
KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN

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 dikemudian hari terbukti bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain. Saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 01 Desember 2023

Yang menyatakan


Dely Diana

PRAKATA

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, hanya berkat rahmatnya tesis ini dapat diselesaikan dengan baik.

Penulisan tesis ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Anatomi.

Dalam penelitian dan penulisan tesis ini, penulis mendapatkan banyak bantuan dari berbagai pihak, dan karena itu ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya disampaikan kepada:

1. Dr.dr.Rina Masadah, M.Phil.,Sp.PA(K), DFM, sebagai pembimbing pertama, atas segala perhatian dan bimbingannya, serta koreksi dan masukan selama proses penelitian sampai penyusunan tesis ini.
2. dr. Mahmud Ghaznawie, Ph.D, Sp.PA(K), sebagai pembimbing kedua dalam penelitian ini yang memberikan bimbingannya dan mendorong penulis hingga menyelesaikan tesis ini.
3. Dr. dr. Suryani Tawali, MPH, yang ditengah kesibukannya yang sangat padat, masih menyempatkan diri untuk membimbing dan membantu dalam metodologi penelitian dan analisis statistik.
4. dr. Upik Miskad, Ph.D, Sp.PA(K), sebagai penguji dalam tesis dan Kepala Program Studi Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas segala bimbingan, masukan dan support dalam penyelesaian tesis ini.
5. dr. Ni Ketut Sungowati, SP.PA(K), sebagai penguji dalam tesis ini yang selalu membimbing dan memberikan masukan dalam penulisan tesis ini.
6. Mama Sara Sarwom dan Mama Susance Sarwom yang selalu mendoakan dan memberikan semangat hingga selesainya tesis ini.
7. Untuk semua sanak keluarga yang tidak dapat disebutkan satu persatu, atas bantuan dan doa bagi penulis.

8. Sahabat rasa saudara kandung, dr. Novalia E.P Tiert, Sp.PD, dr Asmirani Sudin, dr. Agnes Dyah Christinahadi, dr. Mutmainnah, atas semangat kebersamaan dan system support yang luar biasa bagi penulis.
9. Seluruh teman-teman residen yang memang diatur Tuhan menjadi bagian dalam proses penulisan tesis ini.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini banyak memiliki kekurangan baik dari segi materi maupun segi penulisan, karenanya saran dan kritik yang membangun akan menjadi bahan masukan untuk perbaikan di masa mendatang. Tak lupa penulis memohon maaf yang sebesar-besarnya apabila dalam penulisan ini terdapat hal yang tidak berkenan.

Makassar, Desember 2023

Dely Diana

ABSTRAK

DELY DIANA. Analisis Ekspresi Cyclooxygenase-2 (COX-2) dan Ki-67 Pada Karsinoma Skuamosus dan Adenokarsinoma Serviks Uteri.

Kanker serviks, keganasan yang lazim di kalangan wanita secara global, bermanifestasi dalam berbagai sub tipe histologis, terutama karsinoma skuamosa dan adenokarsinoma. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pola ekspresi dari Cyclooxygenase 2 (COX-2) dan Ki-67, dua biomarker utama yang terkait dengan proliferasi dan inflamasi, pada karsinoma skuamosa dan adenokarsinoma serviks uterus.

Sampel jaringan dari pasien yang didiagnosis dengan karsinoma skuamosa dan adenokarsinoma serviks uterus diperoleh dan dianalisis secara imunohistokimia untuk mengetahui tingkat ekspresi COX-2 dan Ki-67. Analisis statistik dilakukan untuk menilai ekspresi biomarker dan parameter klinikopatologi seperti umur, tipe histologi dan diferensiasi.

Temuan kami menunjukkan pola ekspresi COX-2 dan Ki-67 yang berbeda pada karsinoma skuamosa dan adenokarsinoma. Karsinoma skuamosa menunjukkan tingkat ekspresi COX-2 yang lemah demikian juga dengan adenokarsinoma. Ekspresi Ki-67 menunjukkan peningkatan pada karsinoma skuamosus dan adenokarsinoma serviks yang mengindikasikan peningkatan aktivitas proliferasi yang tinggi.

Selain itu, korelasi diamati antara ekspresi biomarker dan fitur klinikopatologi, dengan ekspresi COX-2 yang terkait dengan derajat diferensiasi tumor dan ekspresi Ki-67 yang berkorelasi dengan derajat diferensiasi tumor yang lebih tinggi.

Ekspresi COX-2 dan Ki-67 pada karsinoma skuamosa dan adenokarsinoma menggarisbawahi potensi kegunaannya sebagai indikator prognostik dan target terapeutik. Menargetkan jalur yang berbeda ini dapat menawarkan strategi pengobatan yang disesuaikan untuk pasien dengan sub tipe histologis kanker serviks yang berbeda.

Sebagai kesimpulan, penelitian ini menunjukkan karakteristik ekspresi COX-2 dan Ki-67 pada karsinoma skuamosa dan adenokarsinoma serviks uterus, memberikan wawasan tentang intervensi terapeutik dan prognostik.

ABSTRACT

DELY DIANA. Analysis of Cyclooxygenase-2 (COX-2) and Ki-67 Expression in Squamous Carcinoma and Adenocarcinoma of Uterine Cervix.

Cervical cancer, a prevalent malignancy among women globally, manifests in various histologic subtypes, especially squamous carcinoma and adenocarcinoma. This study aimed to evaluate the expression patterns of Cyclooxygenase 2 (COX-2) and Ki-67, two major biomarkers associated with proliferation and inflammation, in squamous carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix.

Tissue samples from patients diagnosed with squamous carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix were obtained and analyzed immunohistochemically for the expression levels of COX-2 and Ki-67. Statistical analysis was performed to assess biomarker expression and clinicopathologic parameters such as age, histologic type and differentiation.

Our findings showed different expression patterns of COX-2 and Ki-67 in squamous carcinoma and adenocarcinoma. Squamous carcinoma showed a weak level of COX-2 expression as well as adenocarcinoma. Ki-67 expression showed an increase in squamous carcinoma and cervical adenocarcinoma indicating a high increase in proliferation activity.

In addition, correlations were observed between biomarker expression and clinicopathological features, with COX-2 expression associated with higher degrees of tumor differentiation and Ki-67 expression correlating with higher degrees of tumor differentiation.

The expression of COX-2 and Ki-67 in squamous carcinoma and adenocarcinoma underscores their potential utility as prognostic indicators and therapeutic targets. Targeting these different pathways may offer customized treatment strategies for patients with different histological subtypes of cervical cancer.

In conclusion, this study demonstrates the characteristics of COX-2 and Ki-67 expression in squamous carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix, providing insights into therapeutic and prognostic interventions.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	I
LEMBAR PENGESAHAN.....	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.
PRAKATA	II
ABSTRAK	VII
ABSTRACT.....	VIII
DAFTAR ISI	IX
DAFTAR TABEL	XI
DAFTAR GAMBAR.....	XII
BAB I LATAR BELAKANG MASALAH	1
1.1 Rumusan Masalah	4
1.2 Tujuan Penelitian.....	4
1.2.1 Tujuan Umum	4
1.2.2 Tujuan Khusus.....	4
1.3 Hipotesis	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Perubahan Keganasan pada Serviks	6
2.1.1 Etiologi	6
2.1.2 Patogenesis kanker serviks	7
2.1.3 Grading Lesi Prekanker Serviks	9
2.1.4 Staging Kanker Serviks	11
2.2 Cyclooxygenase2 (COX2)	14
2.3 Ki67	19
2.4 Kerangka Teori	22
BAB III KERANGKA KONSEP	23
3.1 Konsep Penelitian	23
BAB IV METODE PENELITIAN.....	24
4.1 Desain Penelitian	24

4.2	Tempat Dan Waktu Penelitian	24
4.3	Populasi Penelitian	24
4.4	Sampel Dan Cara Pengambilan Sampel.....	24
4.5	Perkiraan Jumlah Sampel Minimal	25
4.6	Kriteria Inklusi dan Eksklusi	25
4.6.1	Kriteria Inklusi	25
4.6.2	Kriteria Eksklusi	26
4.7	Cara Kerja.....	26
4.7.1	Alokasi Subyek	26
4.7.2	Prosedur Pewarnaan Hematoxylin-Eosin.....	26
4.7.3	Prosedur Pewarnaan Imunohistokimia.....	27
4.7.4	Interpretasi Hasil Pewarnaan Imunohistokimia	28
4.8	Definisi Operasional.....	28
4.8.1	Definisi Operasional.....	28
4.8.2	Kriteria Objektif	29
4.9	Pengolahan dan Analisis Data.....	30
4.10	Alur Penelitian.....	31
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN		32
5.1	Hasil Penelitian.....	32
5.2	Pembahasan	41
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....		45
6.1	Kesimpulan	45
6.2	Saran.....	45
DAFTAR PUSTAKA.....		46
LAMPIRAN		48

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Karakteristik Sampel Karsinoma Serviks (n=75)	31
Tabel 5.2. Analisis hubungan antara ekspresi COX2 dengan derajat diferensiasi pada karsinoma skuamous dan adenocarcinoma serviks	34
Tabel 5.3 Analisis hubungan antara ekspresi COX2 dengan derajat diferensiasi pada karsinoma skuamous dan adenocarcinoma serviks	36
Tabel 5.4 Analisis hubungan antara ekspresi COX2 dengan tipe histologi	37
Tabel 5.5 Analisis hubungan antara ekspresi Ki67 dengan derajat diferensiasi pada karsinoma skuamous dan adenocarcinoma serviks	38

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Patogenesis kanker serviks (Cohen et al. 2019).	9
Gambar 2. COX Pathway	16
Gambar 3. Tipe Histologi Karsinoma Serviks. Karsinoma skuamous serviks(A), Adenokarsinoma serviks (B). <i>Objective 10x</i> <i>B. Objective 20x</i>	33
Gambar 4. Ekspresi COX-2 dan Ki67	33

BAB I

LATAR BELAKANG MASALAH

Kanker serviks uteri merupakan kanker ke empat dari urutan keganasan ginekologi pada wanita di seluruh dunia setelah kanker payudara, kolorektal, dan paru-paru. Data pada *The Global Cancer Observatory 2020* menunjukkan terdapat 604 127 (6,5%) kasus baru yang terdeteksi pada tahun 2020 di dunia, dengan 341 831 (7,7%) kasus kematian setiap tahunnya. Sebaran kasus kanker serviks dilaporkan paling banyak di wilayah Asia dengan insidensi 58,2%. Diantara kasus baru kanker serviks di Asia tahun 2020, Indonesia berada di urutan ke tiga setelah India (35,2%) dan Cina (31,2) yaitu 10,4%. Di Indonesia kanker serviks berada pada urutan ke dua (17,2%) setelah kanker payudara (30,8%) dengan mortalitas 19,1 per 100.000 kasus (Globocan 2020).

Kematian akibat kanker serviks terutama disebabkan karena rendahnya deteksi dini sekitar 70 % pasien kanker serviks dideteksi pada stadium lanjut. Hal ini sangat disayangkan, karena kanker serviks dapat ditemukan pada tahap sebelum kanker (lesi prakanker) dengan metode Inspeksi Visual Asam Asetat (IVA) atau Pap smear. Angka kematian dan tingginya biaya kesehatan dapat dikurangi dengan deteksi dini yang efektif (Kemenkes RI. 2021).

Sebagian besar kanker serviks terjadi pada daerah *squamocolumnar junction* serviks, dimana perubahan metaplasia sering terjadi selama kehidupan seksual aktif. Angka kejadian meningkat pada kelompok usia 30-34 tahun dan mencapai puncak pada usia 50-54 tahun. Faktor resiko utama untuk karsinoma serviks termasuk infeksi virus (Human Immunodeficiency Virus, Virus Herpleks Simpleks), aktivitas seksual dini dan berganti-ganti pasangan terutama dengan riwayat infeksi menular seksual (Agrawal et al. 2021)

Jenis histologis kanker serviks yang paling sering adalah karsinoma sel skuamosa (75-90%), diikuti oleh adenokarsinoma (10-25%) dari

semua kasus. Infeksi persisten dengan human papillomavirus (HR-HPV) risiko tinggi tipe 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58, dan 35 adalah faktor penyebab dalam perkembangan kanker serviks. Beberapa laporan menjelaskan bahwa HPV16 lebih sering terjadi pada karsinoma sel skuamous, dan HPV18 dan HPV45 pada adenokarsinoma. (Campos-Parra et al. 2022)

Jenis histologis ini relevan dalam hal prognosis pasien; yaitu pengobatan didasarkan pada pembedahan untuk penyakit dini dan kemoradioterapi untuk penyakit lanjut. Beberapa penelitian melaporkan bahwa adenokarsinoma memiliki prognosis yang lebih buruk daripada pasien karsinoma sel skuamous. Namun penelitian lain melaporkan bahwa tidak ada perbedaan dalam tingkat kelangsungan hidup 5 tahun antara pasien karsinoma sel skuamous dan adenokarsinoma serviks. (Campos-Parra et al. 2022)

Mekanisme sistem pertahanan tubuh terhadap sel kanker perlu menjadi perhatian khusus, dimana sel imunitas tubuh memainkan peranan penting dalam proses angiogenesis, prometastasis, dan infiltrasi limfosit pada sel kanker. Literatur telah menunjukkan korelasi yang kuat antara peradangan kronis dan perkembangan kanker karena peradangan kronis berkontribusi pada perkembangan lebih dari 15% keganasan. Banyak faktor peradangan yang berperan dalam karsinogenesis termasuk siklooksigenase 2 (COX 2) (Ye et al. 2020).

Cyclooxygenase (COX) adalah enzim yang bertanggung jawab untuk peradangan, mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin dan tromboksan. Prostaglandin adalah senyawa lipid aktif yang disintesis pada mamalia dari asam arakidonat bebas oleh dua isoenzim, cyclooxygenase (COX)-1 dan cyclooxygenase (COX)-2. COX-1 dianggap sebagai housekeeping enzyme diekspresikan di sebagian besar jaringan normal. Sedangkan COX-2, enzim kunci yang terkait dengan metabolisme prostaglandin, sangat penting dalam proses neoplastik dan berfungsi sebagai faktor prognostik untuk keganasan. COX-2 berhubungan dengan karsinogenesis, terutama dengan

neoangiogenesis dan perkembangan sel tumor. Inhibitor COX-2 telah dikembangkan untuk mencegah perkembangan kanker dan memberikan respon terhadap agen sitotoksik serta radiasi.

Cyclooxygenase-2 (COX-2) dan faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) adalah protein seluler yang diregulasi oleh HPV E5. COX-2 dan VEGF, diinduksi oleh jalur pensinyalan EGFR yang diaktifkan oleh onkoprotein E5. Akibatnya, onkoprotein E5 juga menginduksi angiogenesis pada karsinogenesis serviks, yang merupakan tahapan penting dalam pertumbuhan tumor dan metastasis.(De Freitas, Coimbra, and Leitão 2014)

Ki67 adalah protein inti yang diekspresikan selama pembelahan sel dari fase G1 ke fase M, yang membuatnya menjadi penanda imunohistokimia yang berguna untuk proliferasi sel. Laju proliferasi sel tumor merupakan faktor penting dalam penentuan prognosis berbagai penyakit neoplastik. Selain sebagai parameter mitosis, penilaian imunohistokimia Ki67 (LI) adalah metode yang paling banyak digunakan dan hemat waktu serta biaya untuk menentukan proliferasi sel (Menon et al. 2019). Ekspresi protein Ki-67 yang abnormal biasanya menunjukkan proliferasi sel yang abnormal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekspresi Ki-67 tidak terdeteksi pada jaringan serviks normal, tingkat positif ekspresi Ki-67 meningkat secara signifikan dengan meningkatnya derajat lesi serviks (Shi et al. 2019).

Antigen Ki-67 adalah protein inti yang terkait dengan proliferasi sel, yang diekspresikan pada semua fase siklus sel (G1, S, G2/M) dan dikodekan oleh gen MKI67. Peningkatan ekspresi Ki-67 pada epitel serviks karena pelepasan faktor transkripsi E2F (dimediasi oleh HPV E7). Ki-67 dianggap sebagai penanda proliferasi pada sel basal, tetapi juga pada sel skuamosa intermediet dan superfisial, karena menunjukkan hubungan dengan tingkat CIN yang berbeda dan infeksi HPV(De Freitas, Coimbra, and Leitão 2014)

Penelitian ini merupakan pertama dilakukan dengan mengambil sampel penderita lesi serviks di Makassar. Penelitian ini penting dilakukan untuk melihat ekspresi COX2 dan Ki67 pada karsinoma sel skuamous serviks dan adenokarsinoma serviks.

1.1 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah diatas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut: bagaimana pola ekspresi siklooksigenase 2 (COX 2) dan Ki67 pada karsinoma skuamous dan adenokarsinoma serviks?

1.2 Tujuan Penelitian

1.2.1 Tujuan Umum

Menilai ekspresi cyclooxygenase 2 (COX 2) dan Ki67 pada karsinoma skuamous dan adenokarsinoma serviks.

1.2.2 Tujuan Khusus

1. Menentukan ekspresi cyclooxygenase 2 (COX 2) pada karsinoma skuamous dan adenokarsinoma serviks.
2. Membandingkan skor ekspresi siklooksigenase 2 (COX 2) pada karsinoma skuamous dan adenokarsinoma serviks.
3. Menentukan ekspresi Ki67 pada karsinoma skuamous dan adenokarsinoma serviks.
4. Membandingkan skor ekspresi Ki67 pada karsinoma sel squamous serviks dan adenokarsinoma serviks.

1.3 Hipotesis

1. Terdapat perbedaan skor antara ekspresi siklooksigenase 2 (COX 2) pada karsinoma sel squamous serviks dan adenokarsinoma serviks.
2. Terdapat perbedaan skor antara ekspresi Ki67 pada karsinoma sel squamous serviks dan adenokarsinoma serviks.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Memberikan informasi ilmiah tentang pola ekspresi siklooksigenase 2 (COX 2) dan Ki67 pada karsinoma sel squamous serviks dan adenokarsinoma serviks.
2. Meningkatkan pemahaman mengenai siklooksigenase 2 (COX 2) dan Ki67 serta perannya dalam pathogenesis perkembangan dari karsinoma sel squamous serviks dan adenokarsinoma serviks.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Perubahan Keganasan pada Serviks

2.1.1 Etiologi

Human Papiloma Virus (HPV) sejauh ini merupakan faktor terpenting dalam perkembangan kanker serviks. HPV adalah virus DNA yang dikelompokkan ke dalam risiko onkogenik tinggi dan rendah berdasarkan genotipenya. Ada 15 HPV berisiko tinggi yang saat ini diidentifikasi, tetapi HPV-16 menyumbang hampir 60% kasus kanker serviks, dan HPV-18 menyumbang 10% kasus lainnya; jenis HPV lainnya berkontribusi kurang dari 5% kasus, secara individual. HPV juga terlibat dalam karsinoma sel skuamosa yang timbul di banyak tempat lain, termasuk vagina, vulva, penis, anus, tonsil, dan lokasi orofaringeal lainnya (Kumar, Abbas 2020).

Seperti yang telah disebutkan di atas, sebagian besar perubahan keganasan yang terjadi pada serviks disebabkan oleh Human Papiloma Virus (HPV). Sebagian besar infeksi HPV tidak menunjukkan gejala klinis dan akan hilang dalam beberapa bulan oleh respon imun tubuh. Apabila tidak dapat dieliminasi beberapa akan menunjukkan perubahan Menjadi Squamous Intraeithelial Lession (SIL) yang merupakan tanda awal terjadinya keganasan pada serviks. Infeksi HPV ini hampir selalu ditemukan pada keganasan dari serviks dan sangat berhubungan dengan usia pertama kali melakukan hubungan seksual, berhubungan dengan berganti-ganti pasangan atau pasangan seksual berisiko tinggi, hubungan sesama jenis, imunosupresi (mis., setelah transplantasi organ atau kelainan imunodefisiensi seperti HIV), riwayat infeksi menular seksual, riwayat terkait HPV displasia vulva atau vagina. (Cohen et al. 2019)

Faktor resiko lainnya seperti merokok telah dikaitkan dengan perkembangan kanker serviks. Ada beberapa kemungkinan mekanisme yang dapat menjelaskan hubungan antara kanker serviks dan merokok.

Salah satunya adalah sekresi produk sampingan asap rokok, termasuk nikotin dan kotinin, pada mukosa serviks pengguna tembakau dan wanita yang secara pasif terpapar asap rokok. Mekanisme lain adalah pengaruh produk asap rokok terhadap jumlah dan distribusi efektor imun dan sel pengatur seperti sel Langerhans pada serviks. (Kurman, R. J., Ellenson, L. H., & Ronnett 2019)

Multiparitas dan penggunaan kontrasepsi oral kombinasi juga sebagai faktor risiko yang signifikan untuk perkembangan prekursor kanker serviks dan kanker serviks invasif. Risiko kanker serviks pada wanita yang menggunakan kontrasepsi oral menunjukkan kanker serviks invasive meningkat dengan meningkatnya durasi penggunaan kontrasepsi. Peningkatan jumlah kehamilan dikaitkan dengan peningkatan risiko CIN 3. (Kurman, R. J., Ellenson, L. H., & Ronnett 2019)

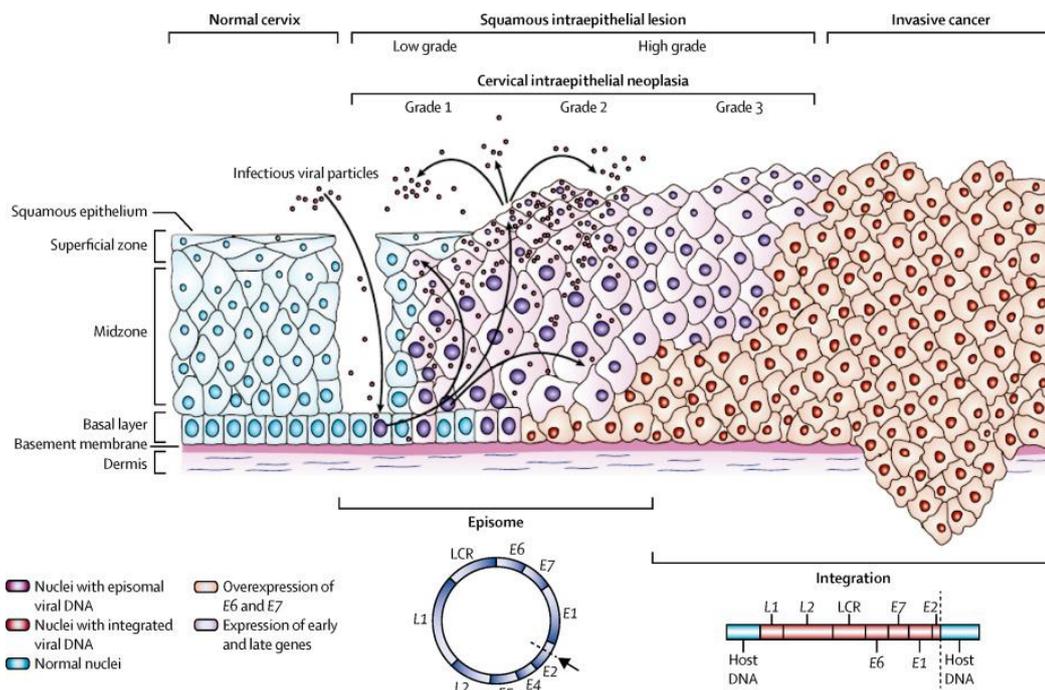
2.1.2 Patogenesis kanker serviks

Infeksi persisten HPV meningkatkan risiko perkembangan lesi prekursor serviks dan karsinoma serviks. Infeksi HPV yang produktif dan persisten memerlukan masuknya virus ke dalam sel epitel basal yang belum matang. Akibatnya, permukaan yang ditutupi dengan epitel skuamosa yang matang dan utuh, seperti ektoserviks, vagina, vulva, biasanya resisten terhadap infeksi HPV. Area di saluran genital wanita yang rentan terhadap infeksi, di mana virus dapat mengakses sel basal, dan sel skuamosa metaplastik di skuamokolumnar junction. Serviks, dengan area epitel metaplastik skuamosa yang relatif besar, sangat rentan terhadap infeksi HPV. (Kumar, Abbas 2020)

Kemampuan HPV untuk bertindak sebagai karsinogen tergantung pada protein virus E6 dan E7, yang mengganggu aktivitas protein penekan tumor utama, p53 dan RB, masing-masing. Meskipun HPV menginfeksi sel skuamosa yang belum matang, replikasi virus terjadi pada sel skuamosa yang matang. Biasanya, sel-sel yang lebih matang ini ditangkap di G1 fase siklus sel, tetapi mereka terus maju secara aktif melalui siklus sel ketika terinfeksi HPV, yang

menggunakan mesin sintesis DNA sel inang untuk mereplikasi genomnya sendiri. Protein E7 virus mengikat bentuk RB yang terhipofosforilasi (aktif) dan mendorong degradasinya melalui jalur proteasome, dan juga mengikat dan menghambat p21 dan p27, dua penghambat kinase dependen cyclin yang penting. Penghapusan kontrol ini tidak hanya meningkatkan perkembangan siklus sel, tetapi juga merusak kemampuan sel untuk memperbaiki kerusakan DNA. Cacat perbaikan DNA pada sel yang terinfeksi diperburuk oleh protein E6 yang dikodekan oleh subtype HPV risiko tinggi, yang mengikat p53 dan mendorong degradasinya oleh proteasom. Selain itu, E6 up mengatur ekspresi telomerase, yang mengarah pada keabadian seluler. Efeknya adalah peningkatan proliferasi sel yang rentan untuk memperoleh mutasi tambahan yang dapat menyebabkan perkembangan kanker. (Kumar, Abbas 2020)

Selain protein HPV E6 dan E7 sangat penting untuk sifat transformasi HPV, peran protein E5 dalam perkembangan kanker serviks telah semakin dieksplorasi. Aktivitas onkoprotein ini mendukung perkembangan tumor, terutama pada tahap awal penyakit, karena gen E5 dihapus setelah DNA virus diintegrasikan ke dalam genom inang. Ada banyak mekanisme di mana E5 disertakan yang melibatkan berbagai jalur untuk proliferasi sel, angiogenesis, dan apoptosis. Salah satu aktivitasnya termediasi E5 yang paling terkenal adalah interaksinya dengan reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), yang menyebabkan proliferasi sel. (De Freitas, Coimbra, and Leitão 2014)



Gambar 1 Patogenesisi kanker serviks (Cohen et al. 2019).

2.1.3 Grading Lesi Prekanker Serviks

Cervical Intraepithelial Neoplasia dibagi menjadi derajat 1-3 atau ringan, sedang dan berat. CIN 3 tidak hanya mencakup displasia berat tetapi juga karsinoma insitu serviks. Lesi intraepithelial dapat juga dibagi menjadi lowgrade squamous intraepithelial lesion dan high grade squamous intraepithelial lesion. [Click or tap here to enter text.](#)

CIN 1- mild sqamous dysplasia. Lesi ini disebabkan oleh infeksi HPV yang menyebabkan proliferasi sel pada sepertiga bawah dari epitel. Pada lapisan tersebut, sel tampak lebih besar dan kehilangan polarisasi, tetapi pada duapertiga atas masih dapat dibedakan dan masih tampak tadanya maturasi. Sel tampak membesar dan hiperkromatik. Pada duapertiga bawah sel tampak memiliki rasio inti sitoplasma yang meningkat. Pada sepertiga atas, perbesaran sel tampak adanya koilositosis. Koilositosis tampak sebagai sitoplasma yang jernih dan mengandung inti yang hiperkromatik dengan kontur yang ireguler. Inti

tampak berada ditengah. Mitosis dapat ditemukan tetapi terbatas pada lapisan basal dan tidak tampak adanya atipia.

CIN2- moderate squamous dysplasia. Pada lesi ini tampak adanya sel atipik dan kehilangan polaritas sel pada duapertiga bawah lapisan epitel. Pada sepertiga atas tampak lapisan epitel yang masih baik dengan adanya maturasi squamous yang baik. Inti tampak membesar, atipik, hiperkromatik. Mitosis terbatas pada sepertiga lapisan bawah epitel. Mitosis yang abnormal dapat ditemukan.

CIN3-severe squamous dysplasia/carcinoma insitu. Epitel tidak tampak adanya maturasi. Dari bawah sampai atas mengandung sel-sel atipik yang memiliki rasio inti sitoplasma yang meningkat. Basaloid sel tampak memiliki inti spindel atau bentuk yang irregular dengan inti yang hiperkromatik dan besar, tidak beraturan dan tanpa adanya polarisasi. Aktifitas mitosis banyak dan ditemukan pada semua lapisan sell. Permukaan tampak mengalami fokal parakeratosis atau hiperkeratosis. Mitosis abnormal sering ditemukan.

Karsinoma skuamous serviks dibagi menjadi 3 grade. Grade 1-well differentiated squamous cell carcinoma. Ditandai dengan tumor yang tersusun dari sel skuamous epitel normal dengan adanya pembentukan massa keratin lamelar dan masih adanya intercellular bridge. Tumor memiliki sitoplasma eosinophilic. Inti tampak sedikit atipia dengan adanya nukleoli prominent dan mitosis. Grade 2-moderately differentiated squamous cell carcinoma. Tumor tersebut tersusun dari sel yang memiliki sitoplasma dan inti yang pleomorfik. Differensiasi skuamous dari sel masih dapat dikenali dengan sebagian pembentukan keratin pearls masih tampak dan adanya sel yang mengalami keratinisasi. Mitosis dapat mudah diidentifikasi. Grade 3-poorly differentiated squamous cell carcinoma. Tumor tersebut tersusun dari sel dengan rasio inti sitoplasma yang tinggi, tampak adanya pleomorfisme inti dan mitosis yang banyak. Tidak tampak adanya pembentukan mutiara tanduk. Kadang-kadang tumor yang berbentuk spindel ditemukan yang menyerupai sarcoma.^{4,5}

2.1.4 Staging Kanker Serviks

Klasifikasi staging digunakan untuk menentukan luas atau ekstensi kanker dan nilai prognostik dari pasien. Sistem prognostik yang digunakan untuk keganasan pada serviks yaitu menggunakan sistem TNM yang dibuat oleh *The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) (Female Genital Tumours: Who Classification of Tumours 2020)*.

Stage 1 : Karsinoma yang terbatas pada serviks uteri (ekstensi ke korpus uterus dapat diabaikan)

- IA. Karsinoma invasif didiagnosis hanya dengan mikroskop, dengan kedalaman invasi maksimum 5mm
 - IA1. Invasi stroma tidak lebih dari 3,0 mm kedalamannya
 - IA2. Invasi stroma lebih atau sama dengan 3 mm dan kurang dari 5mm
- IB. Karsinoma invasif dengan invasi terdalam lebih atau sama dengan 5mm (lebih dari IA), lesi terbatas pada serviks uteri.
 - IB1. Karsinoma invasif dengan kedalaman invasi stromal lebih atau sama dengan dari 5mm dan kurang dari 2 cm pada dimensi terluas
 - IB2. Karsinoma invasif lebih dari 2 cm dan kurang dari 4 cm pada dimensi terluas.
 - IB3. Karsinoma invasif lebih atau sama dengan 4cm pada bagian terluas

Stage II : Karsinoma yang menginvasi uterus, tetapi tidak meluas ke sepertiga bawah vagina atau dinding pelvis.

- IIA. Keterlibatan terbatas pada duapertiga atas vagina tanpa keterlibatan parametrial
 - IIA1. Karsinoma invasif yang kurang dari 4 cm pada dimensi terbesar
 - IIA2. Karsinoma invasif dengan ukuran 4 cm atau lebih pada dimensi terbesar.

- IIB. Dengan keterlibatan parametrium tetapi tidak sampak ke dinding pelvis

Stage III : Karsinoma melibatkan sepertiga bawah dinding vagina dan/atau meluas ke dinding pelvis dan/atau menyebabkan hydronephrosis atau tidakberfungsinya ginjal dan/atau melibatkan pelvis dan/atau limphonode para aorta

- IIIA. Karsinoma melibatkan sepertiga dinding bawah vagina, tanpak ekstensi ke dinding pelvis
- IIIB. Meluas ke dinding pelvis dan atau hydronephrosis atau ginjal yang tidak berfungsi
- IIIC. Keterlibatan pelvis dan/atau limphnode paraaorta, terlepas dari ukuran tumor dan perluasan
 - IIIC1. Hanya metastasis ke kelenjar getah bening pelvis.
 - IIIC2. Metastasis ke kelenjar getah bening para aorta

Stage IV : Karsinoma telah meluas ke rongga pelvis atau melibatkan (dibuktikan dengan biopsi) mukosa dari bladder atau rektum.

- IVA. Menyebar ke organ sekitar
- IVB. Menyebar ke organ jauh

2.1.5 Tipe Kanker Serviks

Squamous Epithelial Tumours

Mimic Of Squamous Precursor Lesions:

- Squamous Metaplasia
- Atrophy Of The Uterine Cervix

Squamous Cell Tumors And Precursors

- Condyloma Acuminatum
- Squamous Intraepithelial Lesion of The Uterine Cervix
- Squamous Cell Carcinoma, HPV-Associated, Of The Uterine Cervix
- Squamous Cell Carcinoma, HPV-Independent, Of The Uterine Cervix
- Squamous Cell Carcinoma NOS

Glandular Tumor And Precursors

Of The Uterine Cervix

Benign Glandular Lesions

- Endocervical Polyp
- Mullerian Papilloma Of The Uterine Cervix
- Nabothian Cyst
- Tunnel Cluster
- Microglandular Hyperplasia
- Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia
- Diffuse Laminar Endocervical Hyperplasia
- Mesonephric Remnants and Hyperplasia
- Arias – Stella Reaction Of The Uterine Cervix
- Endocervicosis Of The Uterine Cervix
- Tuboendometrioid Metaplasia
- Ectopic Prostate Tissue

Adenocarcinoma

- Adenocarcinoma In Situ, HPV-Associated, Of The Uterine Cervix
- Adenocarcinoma, HPV-Associated, Of The Uterine Cervix
- Adenocarcinoma In Situ, HPV-Independent, Of The Uterine Cervix
- Adenocarcinoma, HPV-Independent, Gastric Type, Of The Uterine Cervix
- Adenocarcinoma, HPV-Independent, Clear Cell Type, Of The Uterine Cervix
- Adenocarcinoma, HPV-Independent, Mesonephric Type, Of The Uterine Cervix
- Other Adenocarcinoma Of The Uterine Cervix

Other Epithelial Tumors	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma Of The Uterine Cervix - Adenosquamous and Mucoepidermoid Carcinoma Of The Uterine Cervix - Adenoid Basal Carcinoma Of The Uterine Cervix - Carcinoma Of The Uterine Cervix, Unclassifiable
Mixed Epithelial and Mesenchymal Tumours	<p>Mixed epithelial and mesenchymal tumorurs</p> <ul style="list-style-type: none"> - Adenomyoma Of The Uterine Cervix - Adenomsarcoma Of The Uterine Cervix
Germ Cell Tumors	Germ Cell Tumours Of The Uterine Cervix

2.2 Cyclooxygenase2 (COX2)

Cyclooxygenase (COX) adalah enzim yang bertanggung jawab untuk pembentukan mediator biologis penting yang disebut prostanoid, termasuk prostaglandin, prostasiklin dan tromboksan. COX berperan dalam mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin. Saat ini ada 2 COX isoenzim yang dikenal, yaitu COX-1 dan COX-2.

Asam arachidonate merupakan suatu asam lemak tak jenuh ganda (Polyunsaturated Fatty Acid) dengan 20 atom karbon (4 rantai ganda) yang terutama berasal dari asam linoleate makanan dan terdapat di dalam tubuh, terutama dalam bentuk ester sebagai suatu komponen fosfolipid membrane sel. Asam arachidonate dilepaskan dari fosfolipid ini melalui fosfolipase sel yang telah diaktifkan oleh rangsang mekanik, kimiawi atau fisik, atau oleh mediator peradangan seperti C5a (Kumar, Abbas 2020)

Proses metabolisme AA terjadi melalui 1 atau 2 jalur utama, yakni; siklooksigenase yang mensintesis leukotriene dan lipoksin.

Asam arakidonat dilepaskan dari membran fosfolipid oleh fosfolipase A2 (PLA2) dan kemudian dimetabolisme oleh enzim COX-1

dan COX-2 menjadi prostaglandin H₂ (PGH₂). PGH₂ diubah oleh isomerase spesifik (PGDS, PGES, PGFS dan PGIS) dan TXA sintase menjadi berbagai prostaglandin (PGE₂, PGD₂, PGF₂γ, PGI₂) dan tromboksan A₂ (TxA₂). Semua prostaglandin ini (PGE₂, PGD₂, PGF₂, PGI₂ dan TxA₂) bekerja melalui reseptor berpasangan G-protein spesifik relatif (GPCR) untuk memediasi efeknya, yang disebut sebagai reseptor EP, DP, FP, IP dan TP.

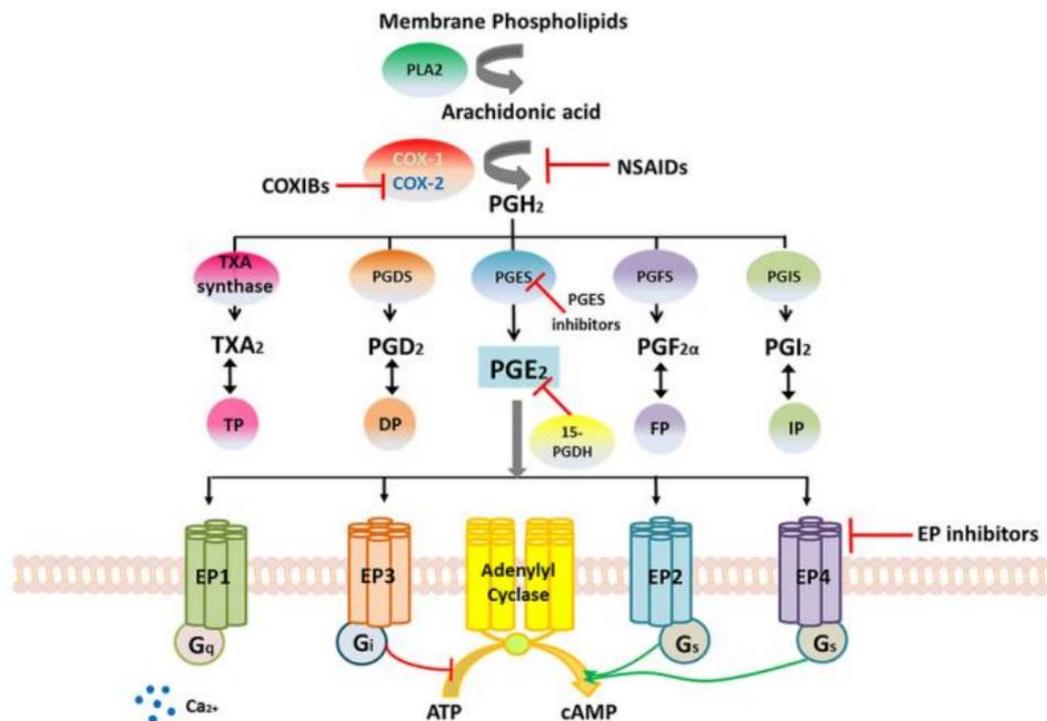
Enzim COX adalah enzim utama dalam sintesis eikosanoid dan ada dalam dua isoform: COX-1 dianggap diekspresikan di mana-mana, sedangkan COX-2 diekspresikan terutama dalam sel inflamasi dan diregulasi pada inflamasi kronis dan akut. COX-1 terletak pada kromosom manusia 9 dan COX 2 terletak pada kromosom 1. PG yang diproduksi oleh COX-1 sangat penting untuk menjaga integritas mukosa lambung, agregasi trombosit normal dan fungsi ginjal, sedangkan PG yang diturunkan oleh COX-2 berkontribusi pada perkembangan kanker dan metastasis. Ekspresi COX-2 dirangsang oleh faktor pertumbuhan yang berbeda, sitokin dan prostaglandin, yang berhubungan dengan respon inflamasi dan dilihat sebagai faktor prognostik untuk keganasan. Selanjutnya, peningkatan regulasi COX-2 dan PGE₂ telah diidentifikasi pada banyak kanker manusia dan lesi prakanker, dan obat penghambat COX menunjukkan efek perlindungan pada kanker kolorektal dan kanker payudara.

Tiga sintase berbeda yang berkontribusi pada tesis PGE₂ terdiri dari PGE synthase-1 mikrosomal (mPGES 1), mPGES-2 dan cytosolic PGE synthase (cPGES). Ada dua jalur biosintetik PGE₂ yang terpisah: jalur cPLA₂-COX-1-cPGES dan cPLA₂-COX-2-mPGES. COX-2 terkait dengan mPGES sangat penting untuk biosintesis PGE₂ tertunda, yang mungkin terkait dengan inflamasi, demam, osteogenesis, dan kanker. mPGES-1 terutama bertanggung jawab untuk meningkatkan kadar PGE₂ selama peradangan dan karsinogenesis, dan peningkatan kadar mPGES-1 di sejumlah kanker pada manusia, seperti colon, paru-paru, pankreas,

serviks, prostat dan karsinoma skuamosa kepala dan leher (Ye et al. 2020).

PGE2 adalah prostaglandin yang banyak terdapat pada manusia dan dikenal sebagai mediator utama dalam inflamasi. Fungsi PGE2 terutama difasilitasi oleh ikatan reseptor EP dan protein-G pada membran (EP1-EP4) dengan berbagai jalur pensinyalan. EP1 digabungkan ke protein G alpha q (Gq) untuk memobilisasi Ca^{2+} intraseluler, EP2 dan EP4 berikatan dengan protein G alpha stimulator (Gs) untuk mengaktifkan adenilil siklase (AC), dan EP3 terutama digabungkan ke protein G alpha inhibitor (Gi) untuk menekan AC. Reseptor EP3 juga dapat berikatan dengan protein G12/13, menghasilkan aktivasi protein G kecil Rho. Setelah mengikat reseptornya, PGE2 dapat dikatalisis oleh 15-hidroksi-prosta glandin dehidrogenase (15-PGDH) menjadi 15-keto PGE2 yang tidak aktif.

Dalam perkembangan kanker, EP1 memediasi migrasi sel tumor, invasi dan adaptasi terhadap lingkungan hipoksia; EP2 menginduksi angiogenesis dan menekan respon imun anti tumor; EP4 dapat memediasi migrasi sel tumor, metastasis, serta meningkatkan metilasi DNA yang menyimpang. Peran EP3 dalam karsinogenesis masih belum jelas dengan efek yang bertentangan pada sel kanker yang berbeda (Ye et al. 2020) (De Freitas, Coimbra, and Leitão 2014).



Gambar 2 COX Pathway

Sintesis COX-2, PGE₂, EP₂, EP₄ dan cyclic adenosine monophosphate (cAMP) meningkat dalam jaringan kanker serviks dibandingkan dengan di serviks yang sehat, menunjukkan bahwa PGE₂ dapat mengatur fungsi sel neoplastik melalui EP₂/ reseptor EP₄.

Eksresi tinggi COX-2 dan PGE₂ telah ditemukan pada karsinoma serviks. COX-2 diekspresikan secara berlebihan dalam berbagai jenis neoplasma serviks seperti neoplasia intraepitel serviks (CIN), adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa, menyiratkan bahwa ekspresi COX-2 sangat terkait dengan perkembangan karsinoma serviks. Banyak penelitian menunjukkan bahwa COX-2 berkontribusi pada karsinogenesis dan perkembangan kanker serviks

Prostaglandin adalah senyawa lipid aktif yang disintesis pada mamalia dari asam arakidonat bebas oleh dua isoenzim, siklooksigenase (COX)-1 dan -2. COX-1 dan -2 memiliki fungsi biologis yang beragam. Prostaglandin, selain aktivitas inflamasinya, terlibat dalam karsinogenesis dan pertumbuhan tumor. COX-2, enzim kunci yang terkait dengan

metabolisme prostaglandin, sangat penting dalam proses neoplastik dan berfungsi sebagai faktor prognostik untuk keganasan. COX-2 berhubungan dengan karsinogenesis, terutama dengan neoangiogenesis dan perkembangan tumor. Peningkatan ekspresi COX2 telah ditunjukkan pada sel kanker epitel, termasuk kanker usus besar, lambung, esofagus, paru-paru, hati, pankreas, prostat, ovarium, payudara dan serviks (Hoellen et al. 2016).

Peradangan kronis yang dimediasi oleh COX2 dikaitkan dengan karsinogenesis dan perkembangan kanker yang disebabkan oleh berbagai factor termasuk infeksi bakteri dan iritasi kimia. Semakin lama peradangan berlanjut, semakin tinggi resiko karsinogenesis, selain itu neoplasia dapat disebabkan oleh mediator inflamasi yang menginduksi mutase preneoplastic, simulasi angiogenesis dan resistensi terhadap apoptosis. Mediator inflamasi dapat mengaktifkan molekul pensinyalan yang terlibat dalam peradangan dan karsinogenesis seperti COX2.

Pada kanker serviks, human papillomavirus (HPV) merupakan faktor risiko utama karsinogenesis. Dengan demikian, konsep peningkatan COX2, dalam lingkungan peradangan virus, sebagai pemicu karsinogenesis pada kanker serviks. Aktivasi jalur COX-2/ prostaglandin E2 oleh protein onkogenik virus (subtipe HPV 16, onkoprotein E5, E6 dan E7) dikaitkan dengan peningkatan ekspresi COX-2.

Cyclooxygenase-2 (COX-2), faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) adalah protein seluler yang diregulasi oleh HPV E5. COX-2 adalah enzim yang mengkatalisis konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin dan eikosanoid lainnya, menyebabkan tanggapan berbagai sel seperti regulasi siklus sel, penghambatan apoptosis, deposisi matriks ekstrasellular dan angiogenesis. COX-2 berperan dalam berbagai jenis kanker melalui tahapan yang berbeda dari asal karsinoma. VEGF adalah anggota keluarga sitokin yang memainkan peran penting dalam angiogenesis fisiologis dan patologis, serta limfangiogenesis. Kedua protein, COX-2 dan VEGF, diinduksi oleh jalur pensinyalan EGFR yang

diaktifkan oleh onkoprotein E5. Akibatnya, onkoprotein E5 juga menginduksi angiogenesis pada karsinogenesis serviks, yang merupakan tahapan penting dalam pertumbuhan tumor dan metastasis.(De Freitas, Coimbra, and Leitão 2014)

2.3 Ki67

Protein Ki-67 pada awalnya diinisiasi oleh antibodi monoklonal Ki67 359 kDa, yang diperoleh dengan mengimunisasi tikus dengan sel limfoma Hodgkin, yang pertama kali ditemukan oleh Gerdes et al pada tahun 1991. Nama Ki-67 pertama kali didefinisikan berdasarkan kota asalnya (Kiel) dan jumlah klon asli (yaitu klon ke-67). Antigen awalnya tidak dikarakterisasi dan oleh karena itu diberi nama Ki-67. Ki-67, protein pengikat inti DNA yang diekspresikan pada semua vertebrata adalah penanda proliferasi yang banyak digunakan untuk menilai tumor. Ki-67 dapat ditemukan pada fase G1, S dan G2 dari siklus sel dan tidak ditemukan dalam siklus istirahat fase G0 yang menunjukkan perannya sebagai penanda proliferasi sel di banyak sel kanker. Indeks pelabelan Ki-67 ditentukan oleh imunohistokimia (IHC) pada blok parafin dan persen frekuensi positif menunjukkan hasil pasien. Indeks Ki-67 yang tinggi umumnya menunjukkan prognosis yang buruk pada kondisi klinis(Menon et al. 2019).

Ki67 adalah protein inti yang diekspresikan selama pembelahan sel dari fase G1 ke fase M, yang membuatnya menjadi penanda imunohistokimia yang berguna untuk proliferasi sel. Laju proliferasi sel tumor merupakan faktor penting dalam penentuan prognosis berbagai penyakit neoplastik. Selain penghitungan mitosis, penilaian imunohistokimia indeks pelabelan Ki67 (LI) adalah metode yang paling banyak digunakan dan hemat waktu serta biaya untuk menentukan proliferasi sel (Raap et al. 2017).

Ki-67 adalah protein inti dan nukleolar non-histone yang dikodekan oleh pemetaan gen MKI-67 ke kromosom 10q26.2 pada manusia dan

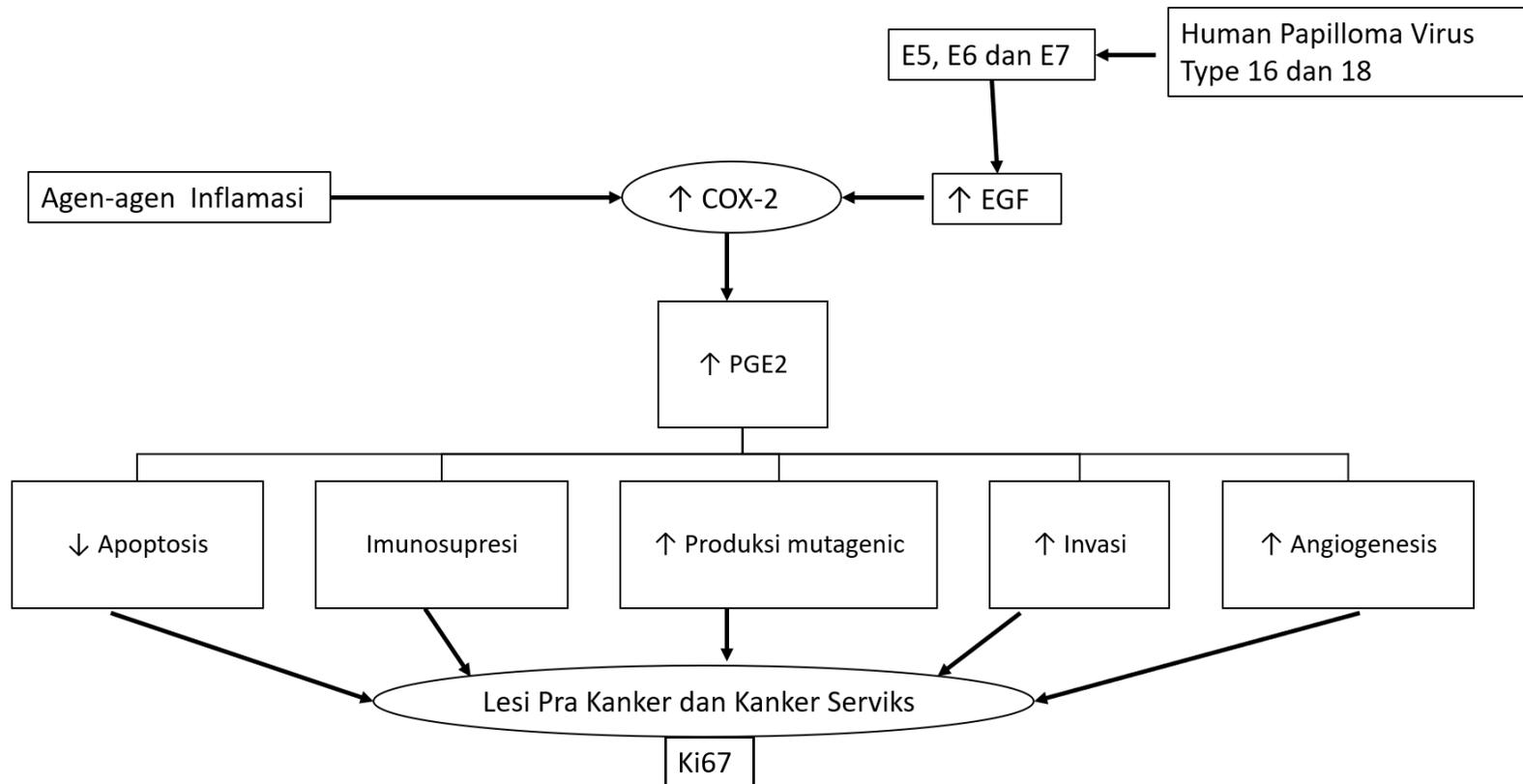
memiliki jumlah ekson total 16. Gen Ki-67 terdiri dari dua isoform protein berbeda yang dihasilkan oleh splicing alternatif dari precursor mRNA dengan atau tanpa ekson 7 dengan berat molekul 320 kDa dan 359 kDa (Menon et al. 2019).

Ki-67 terutama terlokalisasi di wilayah perinukleolar pada fase G1. Selama interfase Ki-67 berada di komponen fibriler padat dari nukleolus. Selama mitosis terjadi pecahnya nucleolus sehingga pola pewarnaannya difus menunjukkan hubungannya dengan kromatin. Saat terjadi kondensasi kromosom tempat Ki-67 ditemukan pada lapisan perichromosomal bersama dengan protein nukleolar lainnya seperti nukleofosmin (B23), fibrillarin, nukleolin, dan perichromonuclein. Lapisan perichromosomal berfungsi sebagai pelindung membran atau pelikel di sekitar kromosom yang berfungsi sebagai platform selama perakitan nukleolus. Sebuah fitur penting dari Ki-67 adalah untuk melokalisasi komponen nukleolar granular ke kromosom mitosis dan karena itu memainkan peran penting dalam pemisahan nukleolar antara sel anak. Para peneliti mengklaim bahwa Ki-67 berfungsi sebagai surfactant yang memungkinkan motilitas kromosom dan interaksinya dengan spindle mitosis sehingga mencegah kromosom runtuh menjadi massa kromatin setelah rusaknya membran inti. Studi telah menunjukkan bahwa Ki-67 memiliki peran dalam transkripsi rRNA. Fitur-fitur ini selama biogenesis ribosom mungkin dapat menjelaskan hubungan antara proliferasi sel dan ekspresi Ki-67. Laporan terbaru menunjukkan bahwa Ki-67 tidak secara langsung berkorelasi dengan proliferasi sel namun terlibat dalam pepadatan heterokromatin dan pengorganisasian yang mungkin dilakukan oleh kompleks metilasi histon yang diperlukan untuk pemeliharaan heterokromatin (Menon et al. 2019).

Antigen Ki-67 adalah protein inti yang terkait dengan proliferasi sel, yang diekspresikan pada semua fase siklus sel (G1, S, G2/M) dan dikodekan oleh gen MKI67. Peningkatan ekspresi Ki-67 pada epitel serviks karena pelepasan faktor transkripsi E2F (dimediasi oleh HPV E7).

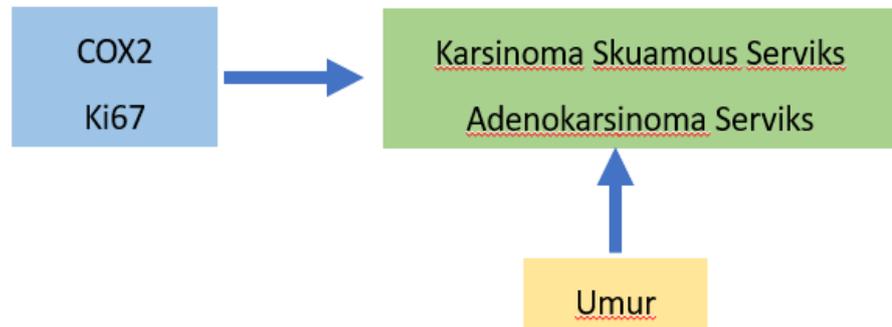
Korelasi overekspresi Ki-67 dengan peningkatan ekspresi siklin D dan E dan penurunan ekspresi penekan tumor p21 dan p27. Ki-67 dianggap sebagai penanda proliferasi pada sel basal, tetapi juga pada sel skuamosa intermediet dan superfisial, karena menunjukkan hubungan dengan tingkat CIN yang berbeda dan infeksi HPV. (De Freitas, Coimbra, and Leitão 2014)

2.4 Kerangka Teori



BAB III
KERANGKA KONSEP

3.1 Konsep Penelitian



Keterangan:

Variable Bebas

Variable Terikat

Variabel kontrol