

TESIS

HUBUNGAN EKSPRESI PROTEIN Ki-67 DENGAN KADAR CA-125 PADA PENDERITA KISTA ENDOMETRIOSIS



dr. Singgih Reffian Dwi Laksono
04052722125005

PROGRAM STUDI SPESIALIS OBSTETRI DAN GINEKOLOGI I
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RSUP Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2024

TESIS

HUBUNGAN EKSPRESI PROTEIN Ki-67 DENGAN KADAR CA-125 PADA PENDERITA KISTA ENDOMETRIOSIS

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh
gelar Spesialis Obstetri dan Ginekologi**



**dr. Singgih Reffian Dwi Laksono
04052722125005**

**PROGRAM STUDI SPESIALIS OBSTETRI DAN GINEKOLOGI I
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA
RSUP Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG
2024**

HALAMAN PENGESAHAN

HUBUNGAN EKSPRESI PROTEIN Ki-67 DENGAN KADAR CA-125 PADA PENDERITA KISTA ENDOMETRIOSIS

TESIS

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh
gelar Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Oleh :

dr. Singgih Reffian Dwi Laksono

NIM : 04052722125005

Palembang, 19 November 2024

Disetujui Oleh :

Pembimbing I

dr. Fatimah Usman, Sp. OG, Subsp. FER


NIP. 19720727 200212 2006


(.....)

Pembimbing II

dr. Iskandar Zulqarnain, Sp. OG, Subsp. FER

NIP. 19560817 198403 1002


(.....)

Pembimbing III

dr. Wresnindvatsih, Sp.PA, Subsp.O.G.P(K), M. Kes

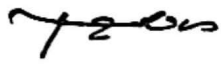
NIP. 19710802 200212 2001


(.....)

Pembimbing IV

dr. Theodorus, M. Med. Sc

NIP. 19600915 198903 1005


(.....)

Mengetahui,

Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi
dan Kepala Sekolah Kedokteran Universitas Sriwijaya



dr. Irawan Sustradinata, Sp.O.G, Subsp. Onk., MARS, S.H.

NIP. 19681018 199603 1002

HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa tesis ini dengan judul "**HUBUNGAN EKSPRESI PROTEIN Ki-67 DENGAN KADAR CA-125 PADA PENDERITA KISTA ENDOMETRIOSIS**" telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Studi Spesialis Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 19 November 2024.

Palembang, November 2024
Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Berupa Tesis

Ketua

1. **Dr. dr. Peby Maulina Lestari, Sp.O.G, Subsp. KfM**
NIP 19790222 200912 2001

(.....)

Sekretaris

2. **dr. Ratih Krisna, Sp.O.G, Subsp. Urogin-Re**
NIP 19730627 200212 2002

(.....)

Anggota

3. **Dr. dr. Herivadi Manan, Sp.O.G, Subsp. FER, MARS**
NIP 19581119 198712 1001
4. **dr. Rizal Sanif, Sp.O.G, Subsp. Onk, Ph.D, MARS**
NIP 19621005 198903 1006
5. **dr. Azhari, Sp.O.G, Subsp. Obginsos**
NIP 19540808 198303 1001

(.....)

(.....)

(.....)

Mengetahui,

Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

dr. Irawan Sastradinata, Sp.O.G, Subsp. Onk., MARS, S.I.
NIP 19681018 199603 1002

Koordinator Program Studi
Pendidikan Spesialis Obstetri dan Ginekologi
Universitas Sriwijaya



Dr. dr. Peby Maulina Lestari, Sp.O.G, Subsp. K.Fm
NIP 19790222 200912 2001

HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Singgih Reffian Dwi Laksono

NIM : 04052722125005

Judul : Hubungan Ekspresi Protein Ki-67 dengan Kadar CA-125 pada Penderita
Kista Endometriosis

Menyatakan bahwa Tesis saya merupakan hasil karya sendiri didampingi Tim Pembimbing dan bukan merupakan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Tesis ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari pihak mana pun.



Palembang, November 2024



dr. Singgih Reffian Dwi Laksono

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Kuasa atas berkat Rahmat dan kasih sayang-Nya semata sehingga Penulis dapat menyelesaikan Tesis “**HUBUNGAN EKSPRESI PROTEIN Ki-67 DENGAN KADAR CA-125 PADA PENDERITA KISTA ENDOMETRIOSIS**” ini. Penulis menyadari bahwa Tesis ini masih memiliki kekurangan dan kelemahan. Oleh karena itu, Penulis memohon dengan segala kerendahan hati agar Pembaca dapat memberi masukan atas kelemahan yang ada pada tulisan ini.

Dalam melaksanakan Tesis ini, Penulis ingin mengucapkan pernyataan terima kasih atas bantuan dan bimbingan tak terhingga yang telah diberikan oleh berbagai pihak:

1. Rektor Universitas Sriwijaya dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah memberikan kesempatan bagi Penulis untuk mendalami ilmu di Universitas Sriwijaya, terkhusus pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi
2. Direktur RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang dan Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis pada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah memfasilitasi Penulis selama menempuh pendidikan
3. Ketua KSM Obstetri dan Ginekologi RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang, Dr. dr. Patiyus Agustiansyah, Sp.O.G, Subsp. Onk., MARS, beserta Ketua Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, dr. Irawan Sastradinata, Sp.O.G, Subsp. Onk., MARS, S.H.
4. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Dr. dr. Peby Maulina Lestari, Sp.O.G, Subsp. K.Fm

5. Para Guru Besar dan seluruh staf pengajar di Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya yang telah membimbing Penulis selama menjalani pendidikan
6. dr. Fatimah Usman, Sp. OG, Subsp. FER, dr. Iskandar Zulqarnain, Sp. OG, Subsp. FER, dr. Wresnindyatsih, Sp.PA, Subsp.O.G.P(K), M. Kes, dan dr. Theodorus, M. Med. Sc yang telah membimbing penyusunan Tesis oleh Penulis
7. Dr. dr. Peby Maulina Lestari, Sp.O.G, Subsp. KFm, dr. Ratih Krisna, Sp.O.G, Subsp. Urogin-Re, Dr. dr. Heriyadi Manan, Sp.O.G, Subsp. FER, MARS, dr. Rizal Sanif, Sp.O.G, Subsp. Onk, Ph.D, MARS dan dr. Azhari, Sp.O.G, Subsp. Obginsos yang telah memberikan masukan dan koreksi demi kesempurnaan Tesis ini
8. Laboratorium Patologi Anatomi RSMH Palembang atas bantuan dan kerja samanya yang memungkinkan pelaksanaan pemeriksaan yang diperlukan.
9. Terimakasih kepada Orang tua yang telah melahirkan, membesarkan, mendidik, mendukung, dan mendoakan penulis dengan tulus dan ikhlas, serta kakak dan adik-adik yang selalu ada mendukung saya hingga tahap ini.
10. Terima kasih kepada istri tersayang Fitri Aslami, dan anak-anak tercinta Cheryl Aqueena Ellysia dan Chiara Fredella Felicia yang selalu mendukung, mendoakan, dan memotivasi dari awal hingga sampai tahap ini.
11. Teman-teman PPDS Obgin Unsri Januari 2021 dan kerabat Penulis yang tidak dapat disebutkan satu per satu, atas bantuan dan dukungan dalam penyusunan karya tulis ini.

Semoga Tesis ini mendatangkan manfaat bagi seluruh pihak yang membacanya. Semoga Tuhan Yang Maha Kuasa memberikan limpahan Rahmat untuk kita semua.

Palembang, November 2024



dr. Singgih Reffian Dwi Laksono

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademika Universitas Sriwijaya, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Singgih Reffian Dwi Laksono
NIM : 04052722125005
Program Studi : Obstetri dan Ginekologi
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis
Judul : Hubungan Ekspresi Protein Ki-67 dengan Kadar CA-125 pada Penderita Kista Endometriosis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Sriwijaya **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty Rights*)** atas karya ilmiah dengan judul di atas beserta perangkat yang ada jika diperlukan. Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Universitas Sriwijaya berhak untuk menyimpan, mengalihmediakan, mengelola dalam pangkalan data (*database*), merawat, dan memublikasikan tugas akhir saya dengan tetap mencantumkan nama saya sebagai **Penulis/Pencipta dan Pemilik Hak Cipta**.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Palembang, November 2024

Yang menyatakan,



dr. Singgih Reffian Dwi Laksono

ABSTRAK

HUBUNGAN EKSPRESI PROTEIN Ki-67 DENGAN KADAR CA-125 PADA PENDERITA KISTA ENDOMETRIOSIS

Latar belakang: Kadar *Cancer Antigen-125* (CA-125) serum meningkat sesuai dengan derajat endometriosis. Pada stadium endometriosis lanjut, proliferasi sel juga akan meningkat yang ditandai dengan tingginya ekspresi protein Ki-67. Peningkatan kemampuan proliferasi sel dapat mengakibatkan pertumbuhan yang tidak terkontrol, seperti yang terlihat pada tumorigenesis. Penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan hubungan antara tingkat ekspresi protein Ki-67 dan kadar CA-125 pada pasien yang didiagnosis dengan endometriosis.

Metode: Penelitian deskriptif dalam bentuk serial kasus dengan desain uji korelasi ini melibatkan 30 wanita yang didiagnosis kista endometriosis berdasarkan pemeriksaan ultrasonografi dan histopatologis di bagian Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Umum Provinsi dr. Mohammad Hoesin Palembang dalam periode April 2023-September 2024. Dilakukan analisis deskriptif untuk menilai karakteristik sosiodemografi dan karakteristik klinis sampel penelitian. Dilakukan uji korelasi Spearman untuk mengetahui korelasi antara ekspresi protein Ki-67 dengan kadar CA-125 serta korelasi antara ekspresi protein Ki-67 dan skor endometriosis berdasarkan *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM).

Hasil: Didapatkan hasil rerata usia pasien endometriosis adalah $35,4 \pm 6,33$ tahun, dengan mayoritas sampel memiliki tingkat pendidikan rendah (70%), nullipara (56,7%) dengan rerata paritas $0,87 \pm 1,14$, dan indeks massa tubuh normal (56,7%) dengan rerata $24,88 \pm 4,63$ kg/m². Ditemukan hubungan korelasi positif sedang bermakna antara kadar CA-125 dengan ekspresi protein Ki-67 ($r=0,401$; $p=0,028$). Selain itu, tidak ditemukan korelasi yang bermakna antara kadar Ki-67 dengan skor ASRM ($r=0,235$; $p=0,211$).

Simpulan: Peningkatan Kadar CA-125 dapat digunakan untuk memprediksi agresivitas penyakit kista endometriosis karena berkorelasi dengan peningkatan ekspresi protein Ki-67. Namun tidak didapatkan korelasi yang bermakna antara ekspresi Ki-67 dengan skor ASRM.

Kata kunci: protein Ki-67, kadar CA-125, ASRM, kista endometriosis, korelasi

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN Ki-67 PROTEIN EXPRESSION AND CA-125 LEVELS IN ENDOMETRIOSIS CYST PATIENTS

Background: Serum Cancer Antigen-125 (CA-125) levels increase in proportion to the severity of endometriosis. In advanced stages of endometriosis, cellular proliferation also increases, as indicated by high Ki-67 protein expression. Increased cell proliferation ability can result in uncontrolled growth, as seen in tumorigenesis. This study aims to elucidate the relationship between Ki-67 protein expression levels and CA-125 levels in patients diagnosed with endometriosis.

Methods: This descriptive study in the form of case series with a correlation test design involved 30 women diagnosed with endometriosis cysts based on ultrasonography and histopathological examination at the Obstetrics and Gynecology Department of Dr. Mohammad Hoesin General Hospital in Palembang during the period from April 2023 to September 2024. Descriptive analysis was conducted to assess the sociodemographic and clinical characteristics of the study samples. Spearman's correlation test was performed to determine the correlation between Ki-67 protein expression and CA-125 levels, as well as the correlation between Ki-67 protein expression and endometriosis scores based on the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) staging.

Results: The average age of the endometriosis patients was 35.4 ± 6.33 years, with the majority having low educational levels (70%), being nulliparous (56.7%), with an average parity of 0.87 ± 1.14 , and a normal body mass index (56.7%) with an average of 24.88 ± 4.63 kg/m². A moderate positive significant correlation was found between CA-125 levels and Ki-67 protein expression ($r = 0.401$; $p = 0.028$). Additionally, no significant correlation was found between Ki-67 expression and ASRM score ($r = 0.235$; $p = 0.211$).

Conclusion: Increased CA-125 levels can be used to predict the aggressiveness of endometriosis cyst disease as they correlate with increased Ki-67 protein expression. However, no significant correlation was found between Ki-67 expression and the ASRM score.

Keywords: Ki-67 protein, CA-125 levels, ASRM, endometriosis cyst, correlation

RINGKASAN

HUBUNGAN EKSPRESI PROTEIN Ki-67 DENGAN KADAR CA-125 PADA PENDERITA KISTA ENDOMETRIOSIS

Karya tulis ilmiah berupa Tesis, Oktober 2024

Singgih Reffian Dwi Laksono; dibimbing oleh Fatimah Usman, Iskandar Zulqarnain,
Wresnindyatsih, Theodorus

Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

xvi + 65 halaman; 6 gambar; 8 tabel; 13 lampiran

Kadar *Cancer Antigen-125* (CA-125) serum meningkat sesuai dengan derajat endometriosis. Pada stadium endometriosis lanjut, proliferasi sel juga akan meningkat yang ditandai dengan tingginya ekspresi protein Ki-67. Jika kemampuan proliferasi sel meningkat maka sel tersebut akan menyebabkan pertumbuhan yang tak terkendali seperti tumor. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi kadar CA-125 dengan nilai ekspresi protein Ki-67 pada pasien endometriosis.

Penelitian deskriptif dalam bentuk serial kasus dengan desain uji korelasi ini melibatkan 30 wanita yang didiagnosis kista endometriosis berdasarkan pemeriksaan ultrasonografi dan histopatologis di bagian Obstetri dan Ginekologi Rumah Sakit Umum Provinsi dr. Mohammad Hoesin Palembang dalam periode April 2023-September 2024. Dilakukan analisis deskriptif untuk menilai karakteristik sosiodemografi dan karakteristik klinis sampel penelitian. Dilakukan uji korelasi Spearman untuk mengetahui korelasi antara ekspresi protein Ki-67 dengan kadar CA-125 serta korelasi antara ekspresi protein Ki-67 dan skor endometriosis berdasarkan *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM).

Didapatkan hasil rerata usia pasien endometrosis adalah $35,4 \pm 6,33$ tahun, dengan mayoritas sampel memiliki tingkat pendidikan rendah (70%), nullipara (56,7%) dengan rerata paritas $0,87 \pm 1,14$, dan indeks massa tubuh normal (56,7%) dengan rerata $24,88 \pm 4,63$ kg/m². Ditemukan hubungan korelasi positif sedang bermakna antara kadar CA-125 dengan ekspresi protein Ki-67 ($r= 0,401$; $p= 0,028$). Selain itu, tidak ditemukan korelasi yang bermakna antara kadar Ki-67 dengan skor ASRM ($r= 0,235$; $p= 0,211$).

Peningkatan Kadar CA-125 dapat digunakan untuk memprediksi agresivitas penyakit kista endometriosis karena berkorelasi dengan peningkatan ekspresi protein Ki-67. Namun tidak didapatkan korelasi yang bermakna antara ekspresi Ki-67 dengan skor ASRM.

Kata kunci: protein Ki-67, kadar CA-125, ASRM, kista endometriosis, korelasi

Kepustakaan: 60 (2000-2023)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS	iv
KATA PENGANTAR	v
HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIRUNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
RINGKASAN	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Manfaat Penelitian	3
1.5. Hipotesis Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1. Endometriosis	5
2.1.1. Definisi	5
2.1.2. Epidemiologi	5
2.1.3. Etiopatogenesis.....	6
2.1.4. Diagnosis klinis	9
2.1.5. Klasifikasi.....	13
2.1.6. Tatalaksana.....	15
2.2. Kadar Ca-125 sebagai Biomarker Endometriosis.....	22
2.2.1. Peran Ca-125 sebagai Tumor Marker.....	22
2.2.2. Sensitifitas dan Spesifisitas Kadar Ca-125	22
2.2.3. Peran Kadar Ca-125 dan Derajat Endometriosis	23
2.3. Protein Ki-67.....	26
2.3.1. Protein Ki-67 sebagai Tumor Marker Proliferasi Sel.....	26

2.3.2. Struktur Protein Ki-67	27
2.3.3. Ekspresi Protein Ki-67 sebagai Indikator Proliferasi Sel.....	28
2.3.4. Ekspresi Protein Ki-67 dan Proliferasi Sel Endometriosis	29
2.3.5. Hubungan Ekspresi Protein Ki-67 dan Kadar CA-125	33
2.4. Kerangka Teori	35
2.5. Kerangka Konsep.....	36
BAB III METODE PENELITIAN.....	37
3.1. Jenis Penelitian.....	37
3.2. Waktu dan Tempat Penelitian	37
3.3. Populasi dan Sampel	37
3.3.1. Populasi	37
3.3.2. Sampel	37
3.3.3. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	37
3.3.4. Besar Sampel	38
3.3.5. Teknik Pengambilan Sampel.....	38
3.4. Variabel Penelitian	39
3.5. Definisi Operasional.....	39
3.6. Alat dan Bahan	40
3.7. Cara Kerja	40
3.8. Proses Pulasan Imunohistokimia Protein Ki-67.....	41
3.9. Parameter Keberhasilan.....	42
3.10. Pengolahan, Penyajian, dan Analisis Data.....	42
3.11. Alur Penelitian	43
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	44
BAB V PEMBAHASAN	49
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	59
6.1. Kesimpulan.....	59
6.2. Saran	59
DAFTAR PUSTAKA	60

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Gejala endometriosis sesuai lokasi implan Endometrium	10
Tabel 2.2. Frekuensi gejala yang sering terjadi pada penderita Endometriosis	11
Tabel 2.3. Pengobatan Medikamentosa pada endometriosis	17
Tabel 2.4. Level serum CA-125 berdasarkan derajat endometriosis	26
Tabel 2.5. Definisi Operasional	39
Table 4.1. Karakteristik Sosiodemografi Sampel Penelitian	43
Table 4.2. Karakteristik Klinis Sampel Penelitian.....	44
Table 4.3. Korelasi antara Ekspresi Ki-67, Kadar CA-125 dan skor ASRM.....	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Sistem Klasifikasi Endometriosis berdasarkan American Society of Reproductive Medicine.....	14
Gambar 2.2. Level CA-125 dari Total Sampel Penelitian	24
Gambar 2.3. Tingkat ekspresi Ki-67 selama fase yang berbeda pada siklus Sel	28
Gambar 2.4. Pemeriksaan imunohistokimia Ki-67 menggunakan Antibodi	32
Gambar 4.1. Grafik Korelasi Ekspresi Protein Ki-67 dan Kadar Ca-125	45
Gambar 4.2. Grafik Korelasi Ekspresi Protein Ki-67 dan skor ASRM	46

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Sertifikat GCP pembimbing.....	65
Lampiran 2. Keterangan layak etik.....	66
Lampiran 3. Izin penelitian.....	67
Lampiran 4. Surat pernyataan selesai pengambilan data.....	68
Lampiran 5. Surat keterangan selesai pengambilan data.....	69
Lampiran 6. Konsultasi pembimbing.....	70
Lampiran 7. Persetujuan pembimbing tesis.....	71
Lampiran 8. Pernyataan keaslian karya ilmiah.....	72
Lampiran 9. Data penelitian.....	73
Lampiran 10. <i>Log output</i> analisis data.....	74
Lampiran 11. Lembar <i>informed consent</i>	78
Lampiran 12. Contoh Ekspresi Protein Ki-67 Sampel Penelitian.....	82
Lampiran 13. <i>Curriculum vitae</i> peneliti.....	83

DAFTAR SINGKATAN

CA-125	: Cancer Antigen 125
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
Ki-67	: Marker of Proliferation Ki-67
VEGF	: Vascular endothelial growth factor
TNF	: Tumour Necrosis Factor
HLA	: Human Leukocyte Antigens
ROS	: Reactive Oxygen Species
NSAID	: Non-steroidal anti-inflammatory drugs
COX	: Cyclooxygenase
OCP	: Oral contraceptive pills
IUD	: Intrauterine Device
FDA	: Food and Drug Administration
AKDR-LNG	: Alat Kontrasepsi Dalam Rahim-Levonorgestrel
GnRH	: Gonadotropin-releasing hormone
LH	: Luteinizing hormone
FSH	: Follicle-stimulating hormone
IL-1	: Interleukin
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology
mRNA	: Messenger ribonucleic acid
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
TNM	: Tumor, Node, Metastasis

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. LATAR BELAKANG

Endometriosis merupakan penyakit ginekologi kronis yang ditandai dengan adanya jaringan mirip endometrium yang tumbuh di luar rahim dan berhubungan dengan nyeri panggul dan infertilitas. Jaringan endometrium ektopik biasanya terletak di panggul tetapi dapat muncul di mana saja di tubuh. Lokasi yang paling prevalen adalah ovarium, cul-de-sac anteroposterior, ligamentum uterosakral dan ligamentum *wide*, saluran tuba, kolon sigmoid, serta apendiks. Tiga jenis utama endometriosis yaitu peritoneal, infiltrasi dalam, dan ovarium. Sebagai kelainan yang terkait-estrogen, lesi ektopik mengalami siklus pertumbuhan dan perdarahan sesuai dengan siklus menstruasi. Penyakit ini menunjukkan gejala dan tanda-tanda klinis berspektrum luas dan rentan terhadap kekambuhan dan mengalami progresivitas.¹

Endometriosis menyerang setidaknya 10% wanita usia reproduksi, namun ditemukan pada sekitar 40% wanita infertil dan mencapai 90% wanita dengan nyeri panggul. Trias klasik gejala endometriosis yaitu dismenore, dispareunia, dan infertilitas, yang menimbulkan kecurigaan klinis untuk gangguan ini.²

Baku emas untuk diagnosis penyakit endometriosis adalah evaluasi hasil pembedahan, baik laparoskopi atau laparotomi, dan berdasarkan sistem skoring yang telah dikembangkan untuk menilai luasnya penyakit. Stadium endometriosis yang berat dapat menyebabkan perlengketan panggul yang luas dan perubahan anatomi panggul, selanjutnya dapat menimbulkan keluhan nyeri dan infertilitas. Namun, pada wanita dengan penyakit ringan, risiko timbulnya nyeri sangat rendah.³

Cancer Antigen-125 (CA-125) merupakan salah satu biomarker serum yang umum digunakan untuk membantu mendiagnosis endometriosis dan telah lama diteliti. Sejak lebih dari 20 tahun yang lalu penelitian meta-analisis telah menunjukkan peningkatan kadar CA-125 pada pasien dengan

endometriosis terutama dengan stadium yang paling lanjut. Penelitian lebih lanjut telah menunjukkan bahwa kadar CA-125 juga bervariasi sesuai gejala klinis dan stadium endometriosis berdasarkan *American Society for Reproductive Medicine* dan berfluktuasi selama siklus menstruasi.⁴

Penanda proliferasi sel, yang dikenal sebagai protein Ki-67, adalah protein antigenik yang terlokalisasi di dalam inti sel, secara eksklusif hadir dalam sel yang mengalami pembelahan aktif. Peningkatan tingkat ekspresi Ki-67 berkorelasi dengan agresivitas sel tumor dan proses metastasis. Aktivitas proliferasi berfungsi sebagai indikator penting untuk menilai tingkat perkembangan tumor. Protein Ki-67 dapat dideteksi di semua fase aktif siklus sel (G1, S, G2, dan mitosis), namun tidak ada selama fase diam (G0). Selama interfase, antigen dapat diidentifikasi di dalam nukleus, sedangkan pada fase mitosis, protein terletak di permukaan kromosom. Karakteristik ini menjadikan Ki-67 biomarker yang efektif untuk mengevaluasi fraksi pertumbuhan dalam populasi seluler.⁵

Jaringan yang terkait dengan endometriosis menunjukkan tingkat proliferasi seluler yang nyata. Proliferasi ini terkait dengan kemajuan penyakit, yang ditandai dengan kapasitas untuk menghasilkan massa yang cukup besar, dicontohkan oleh kista endometriotik, serta infiltrasi jaringan yang berdekatan, yang menunjukkan derajat atau stadium penyakit..

Berdasarkan penyelidikan empiris yang dilakukan oleh Laila et al., disimpulkan bahwa konsentrasi CA-125 serum menunjukkan peningkatan yang sebanding dengan tingkat keparahan endometriosis. Sebaliknya, penelitian yang dilakukan oleh Kahyaoglu dkk. menunjukkan bahwa pada stadium lanjut endometriosis, proliferasi seluler juga meningkat. Fenomena ini dibuktikan dengan peningkatan ekspresi protein Ki-67. Secara kolektif, temuan ini menjelaskan bahwa pada fase lanjut endometriosis, peningkatan kadar CA-125 bersamaan dengan peningkatan Ki-67 yang dinyatakan dalam konteks patologi endometriosis. Jika kapasitas untuk proliferasi seluler ditingkatkan, sel-sel dapat menunjukkan pertumbuhan yang tidak berkurang mirip dengan perilaku neoplastik. Sel-sel ini akan menyusup ke jaringan yang berdekatan, menyebabkan adhesi yang menghasilkan distorsi morfologis organ yang terlibat.^{25,26}

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui korelasi kadar CA-125

dengan nilai ekspresi protein Ki-67 pada pasien endometriosis. Diharapkan apabila didapatkan korelasi peningkatan kadar CA-125 dan nilai ekspresi protein Ki-67 pada pasien kista endometriosis maka dapat digunakan untuk menentukan agresivitas penyakit endometriosis dan bahkan resiko rekurensi penyakit endometriosis.

1.2. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut, maka meneliti merumuskan masalah sebagai berikut :

Apakah terdapat hubungan antara nilai ekspresi protein Ki-67 dan kadar CA-125 pada penderita kista endometriosis?

1.3. TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk menilai adakah hubungan antara nilai ekspresi protein Ki-67 dan kadar CA-125 pada penderita kista endometriosis.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui nilai ekspresi protein Ki-67 pada penderita kista endometriosis
2. Mengetahui peran peningkatan ekspresi protein Ki-67 sebagai pemeriksaan dalam menentukan agresivitas penyakit kista endometriosis.

1.4. MANFAAT PENELITIAN

1.4.1. Manfaat Akademis

Penelitian ini bermanfaat di bidang obstetri guna mengetahui hubungan nilai ekspresi protein Ki-67 dan kadar CA-125 pada penderita kista endometriosis.

1.4.2. Manfaat Bagi Klinis

Penelitian ini bermanfaat bagi tenaga medis untuk menentukan agresivitas penyakit kista endometriosis melalui pemeriksaan ekspresi protein Ki-67.

1.4.3. Manfaat Bagi Masyarakat

Penelitian ini bermanfaat untuk meningkatkan kualitas pelayanan obstetri, dimana dengan mendeteksi agresivitas penyakit kista endometriosis lebih dini diharapkan dapat memberikan tatalaksana lebih dini sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas yang terjadi akibat rekurensi penyakit kista endometriosis.

1.5. HIPOTESIS

Hipotesis pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

H0 : Tidak terdapat hubungan antara nilai ekspresi protein Ki-67 dan kadar CA-125 pada penderita kista endometriosis.

H1 : Terdapat hubungan antara nilai ekspresi protein Ki-67 dan kadar CA-125 pada penderita kista endometriosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Taylor HS, Pal L, Seli E. Endometriosis. In : Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology And Infertility. 9th ed. New Haven: Wolters Kluwers; 2020.
2. Kodaman PH. Current strategies for endometriosis management. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2015: 1-15.
3. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet.* 2004; 364: 1789–99.
4. Hirsch M, Duffy JMN, Davis CJ, Plana MN, Khan KS. Diagnostic accuracy of cancer antigen 125 for endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *An int Journ of BJOG.* 2016: 1-8.
5. Wiesner FG, Magener A, Fasching PA, Wesse J, Bani MR, Rauh C, et al. Ki-67 as a prognostic molecular marker in routine clinical use in breast cancer patients. *The Breast* 18. 2009: 135–41.
6. Rodgers AK, Falcone T. Treatment strategies for endometriosis. *Expert Opin. Pharmacother.* 2008; 9(2): 243-55.
7. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2014; 10: 261–75.
8. Harada T. Endometriosis. In: Pathogenesis and treatment. New York: Springer; 2014.
9. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility : a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2012; 39: 535–49
10. Taylor HS. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *Am Med Assoc.* 2004; 292(1): 81-5.
11. Parasar P, Ozcan P, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, diagnosis and clinical management. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2017 March; 6(1): 34–41.
12. Overton C, Davis C, Mcmillan L, Shaw RW. An atlas of endometriosis. 3rd ed. London: Informa Healthcare; 2007.
13. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Jorge CC, Hooghe TD, Bie BD, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Rep.* 2014; 29(3): 400–12.

14. Capezzuoli T, Clemenza S, Sorbi F, Campana D, Vannuccini S, Chapron C, Petraglia F. Classification/staging systems for endometriosis: the state of the art. *Gynecol and Rep Endo Met.* 2020; 1(1):14-22.
15. Johnson NP, Hummelshoj L, Adamson GD, Keckstein J, Taylor HS, Abrao MA, et al. World Endometriosis Society consensus on the classification of endometriosis. *Hum Rep.* 2017; 32(2): 315–24.
16. Gandhi T, Bhatt H. Cancer Antigen 125. [Updated 2021 Aug 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021: 1-5
17. Bottoni P, Scatena R. The Role of CA 125 as tumor marker: biochemical and clinical aspects. *Med and Biol.* 2015; 867(14): 229-43.
18. Luqman S, Qazi F, Naeem S, Tasnim N. Association of CA-125 levels with the severity of endometriosis. *J Soc Obstet Gynaecol Pak.* 2020; 10(4): 228-32.
19. Amaral VFD, Ferriani RA, Silva MF, Nogueira AA, Rosa JS, Japur AC, et al. Positive correlation between serum and peritoneal fluid CA-125 levels in women with pelvic endometriosis. *Sao Paulo Med J.* 2006; 124(4): 223-7.
20. Laila R, Nasrin B, Shamim, Hoque MM. Correlation of CA-125 with different stages of endometriosis. *Bangabandhu Sheikh Mujib Med J,* 2018; 11(1): 41–44.
21. Li LT, Jiang G, Chen Q, Zheng JN. Ki-67 is a promising molecular target in the diagnosis of cancer (Review). *Molecular Med Rep.* 2015; 11: 1566-72.
22. Menon SS, Guruvayoorappan C, Shaktivel KM, Rasmi RR. Ki-67 protein as a tumour proliferation marker. *Clin Chimica Acta.* 2019; 491: 39–45.
23. Dzulkifli FA, Mashor MY, Jaafar H. An overview of recent counting methods for Ki67 IHC staining. *J of Biomed. & Clin. Sci.* Dec. 2018; 3(2): 10-17.
24. Sobocki M, Mrouj K, Camasses A, Perisis N, Nicolas E, Lieres D, Gerbe F, et al. The cell proliferation antigen Ki-67 organises heterochromatin. *eLife.* 2016; 5: 1-33.
25. Ciancio N, Galasso MG, Campisi R, Bivona L, Migliore M, Maria GUD. Prognostic value of p53 and Ki67 expression in fiberoptic bronchial biopsies of patients with non small cell lung cancer. *Multidisciplinary Resp Med.* 2012; 7(29); 1-6.

26. Kahyaoglu I, Kahyaoglu S, Moraloglu O, Zergeroglu S, Sut N, Batioglu S. Comparison of Ki-67 proliferative index between eutopic and ectopic endometrium: A case control study. *Taiwan J of Obstet & Gynecol.* 2012; 51: 393-6.
27. Anwar R, Alif M, Pribadi A. Expression of Ki-67 has correlation with the degree and size of endometriosis cysts. *J of Med and Health.* 2015; 1(1): 20-7.
28. Gejman R, Swearingen B, Hedley-Whyte ET. Role of Ki-67 proliferation index and p53 expression in predicting progression of pituitary adenomas. *Hum Pathol.* 2008; 39(5): 758-66.
29. Jonat W, Arnol N. Is the Ki-67 labelling index ready for clinical use?. *Annals of Onco.* 2011; 22(3): 500–2.
30. Tong G, Zhang G, Liu J, Zheng Z, Chen Y, Nui P, et al. Cutoff of 25% for Ki67 expression is a good classification tool for prognosis in colorectal cancer in the AJCC-8 stratification. *Oncology Rep.* 2020; 43: 1187-98.
31. Urruticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Of Clin Oncology.* 2005; 23(28): 7212-20.
32. Liang Q, Ma D, Gao RF, Yu KD. Effect of Ki-67 expression levels and histological grade on breast cancer early relapse in patients with different immunohistochemical-based subtypes. *Scientific Reports.* 2020; 10: 1-9.
33. Yalcin SE , Ocal I, Yalcin Y, Selim HS , Caltekin MD , Aydogmus H, et al. Evaluation of the Ki-67 proliferation index and urocortin expression in women with ovarian endometriomas. *Eurasian J Med.* 2017; 49: 107-12.
34. Babaier A, Mal H, Alselwi W, Ghatage P. Low-grade serous carcinoma of the ovary: The Current Status. *Diagnostics.* 2022; 12(458): 1-21.
35. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nature Rev Endocrinology.* 2019;15(11):666-682.
36. Matalliotakis IM, Arici A, Cakmak H, Goumenou AG, Koumantakis G, Mahutte NG. Familial aggregation of endometriosis in the Yale Series. *Archives Gynecol Obstet.* 2008;278(6):507-511.
37. Pavone ME, Malpani S, Dyson M, Bulun SE. Altered retinoid signaling

- compromises decidualization in human endometriotic stromal cells. *Reprod.* 2017;154(3):207-216.
38. Bishop LA, Gunn J, Jahandideh S, Devine K, Decherney AH, Hill MJ. Endometriosis does not impact live-birth rates in frozen embryo transfers of euploid blastocysts. *Fertility Sterility.* 2021;115(2):416-422.
39. Sachs MK, Makieva S, Dedes I, Kalaitzopoulos DR, El-Hadad S, Xie M, Velasco A, Stiller R, Leeners B. Higher miscarriage rate in subfertile women with endometriosis receiving unbiopsied frozen-warmed single blastocyst transfers. *Front Cell Dev Biol.* 2023;11(1):1092994.
40. Cardoso JV, Machado DE, da Silva MC, et al. Epidemiological profile of women with endometriosis: A retrospective descriptive study. *Revista Brasileira de Saude Materno Infantil.* 2020;20(4):1057-1067.
41. Jenabi E. The association between parity and the risk of endometriosis: a meta-analysis. *Erciyas Med J.* 2021; 43(3): 228–32.
42. Peterson CM, Johnstone EB, Hammoud AO, et al. Risk factors associated with endometriosis: Importance of study population for characterizing disease in the ENDO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(6):451.e1-451.e11.
43. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(6):659–67.
44. Tomassetti C, D’Hooghe T. Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51:25–33.
45. Haydardedeoglu B, Zeyneloglu HB. The impact of endometriosis on fertility. *Womens Health.* 2015;11:619–23.
46. Berlanda N, Alio W, Angioni S, et al. Impact of endometriosis on obstetric outcome after natural conception: a multicenter Italian study. *Archives Gynecol Obstet.* 2022;305(1):149-157.
47. Saraswat L, Ayansina DT, Cooper KG, et al. Pregnancy outcomes in women with endometriosis: a national record linkage study. *BJOG: Inter J Obstet Gynecol.* 2017;124(3):444-452.

48. Backonja U, Hediger ML, Chen Z, et al. Beyond Body Mass Index: Using Anthropometric Measures and Body Composition Indicators to Assess Odds of an Endometriosis Diagnosis. *J Women Health*. 2017;26(9):941-950.
49. Holdsworth-Carson SJ, Dior UP, Colgrave EM, et al. The association of body mass index with endometriosis and disease severity in women with pain. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*. 2018;10(2):79-87.
50. Tang Y, Zhao M, Lin L, Gao Y, Chen GQ, Chen S, Chen Q. Is body mass index associated with the incidence of endometriosis and the severity of dysmenorrhoea: a case-control study in China? *BMJ Open*. 2020 Sep 6;10(9):e037095.
51. Situmorang H, Lestari R, Gunardi ER. The Association between Endometriosis Appearance during Laparoscopic Surgery and Pain Characteristic in Pelvic Endometriosis. *Indonesian J Obstet Gynecol*. 2019;1(1):116-121.
52. Blank C, Deboever C, Decroos E, et al. Impaired implantation in endometriosis compared with couples with male subfertility after transfer of equal quality embryos: a matched cohort study. *Reprod BioMed*. 2021;42(1):165-174.
53. Kim SH, Choi YM, Choung SH, Jun JK, Kim JG, Moon SY. Vascular endothelial growth factor gene +405 C/G polymorphism is associated with susceptibility to advanced stage endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 2904-8.
54. Karimi-Zarchi M, Dehshiri-Zadeh N, Sekhavat L, Nosouhi F. Correlation of CA-125 serum level and clinico-pathological characteristic of patients with endometriosis. *Int J Reprod Biomed*. 2016;14(11):713-718.
55. Toki T, Kubota J, Lu X, Nakayama K. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* Immunohistochemical analysis of CA125, CA19-9, and Ki-67 in stage III or IV endometriosis: positive correlation between serum CA125 level and endometriotic epithelial cell proliferation. *C Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79(1):771-776.
56. Huisman MA, De Heer E, Grote JJ. Cholesteatoma epithelium is characterized by increased expression of Ki-67, p53 and p21, with minimal apoptosis. *Acta Otolaryngol* 2003; 123: 377-82

57. Bhanoori M, Arvind Babu K, Pavankumar Reddy NG, et al. The vascular endothelial growth factor (VEGF) +405G>C 5'-untranslated region polymorphism and increased risk of endometriosis in South Indian women: a case control study. *Hum Reprod* 2005; 20: 1844-9
58. Calcagno A, Grassi T, Mariuzzi L, et al. Expression patterns of Aurora A and B kinases, Ki-67 and the estrogen and progesterone receptors determined using an endometriosis tissue microarray model. *Human Reprod.* 2011;26(10):2731-2741.
59. Hu X, Zhang J, CaoY. Factors associated with serum CA125 level in women without ovarian cancer in the United States: a population-based study. *BMC Cancer.* 2022;22(544):1-14
60. Sasamoto N, Babic A, Rosner BA, Fortner RT, Vitonis AF, Yamamoto H, et al. Development and validation of circulating CA125 prediction models in postmenopausal women. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):116.