

Research Article

**Expression of Ki-67 has Correlation with the Degree and Size
of Endometriosis Cysts**

Ruswana Anwar, Muhammad Alif, Adhi Pribadi

*Departement of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine,
Padjadjaran University, Hasan Sadikin Hospital
Jl. Pasteur No. 38 Bandung 40161 Indonesia
Email: ruswana_anwar@yahoo.com*

Abstract

Endometriosis is one of the most common gynecological problem. Cells resulted in chronic inflammation and progressive, proliferative, invasive and even infiltrating an area that resembles the character of the malignancy. Ki-67 is an antigen on the cell nucleus that is found only in actively dividing cells. Expression of Ki-67 are associated with an aggressive tumor and metastasis. This study aims to determine the level of Ki-67 expression correlation with stage and size of the endometriosis cyst. Methods research is observational analytic cross cut method on 56 paraffin blocks of patients who have been diagnosed with endometriosis and had performed a laparotomy or laparoscopic surgery in Dr Hasan Sadikin Hospital. The results showed a significant relationship between the level of expression of Ki-67 with endometriosis cyst size ($p < 0.001$) with a fairly strong relationship (0.55) according to statistics based on criteria Guilford. Moreover the results also showed a significant relationship between the level of expression of Ki-67 with endometriosis stage ($p < 0.001$) with a fairly close relationship (0.564) according to statistics based on criteria Guilford. It can be concluded that the expression of Ki-67 associated with cyst size and stage of endometriosis.

Keywords: *Ki-67, endometriosis stage, endometriosis cyst*

Research Article

Ekspresi Ki-67 Berkorelasi dengan Derajat dan Ukuran Kista Endometriosis

Ruswana Anwar, Muhammad Alif, Adhi Pribadi

*Departemen Obstetri Ginekologi, Fakultas Kedokteran,
Universitas Padjadjaran-Rumah Sakit Hasan Sadikin,
Jl. Pasteur No. 38 Bandung 40161 Indonesia
Email: ruswana_anwar@yahoo.com*

Abstrak

Endometriosis merupakan salah satu masalah ginekologi yang sering ditemukan. Penyebabnya bersifat multifaktorial dengan patogenesis yang belum jelas. Sel regurgitasi darah haid yang berisi sel endometrium mengakibatkan peradangan kronis dan bersifat progresif, proliferasif, infiltratif bahkan invasif ke daerah sekitar yang menyerupai karakter keganasan. Ki-67 merupakan antigen pada inti sel yang hanya ditemukan pada sel yang aktif membelah. Ekspresi Ki-67 yang tinggi berhubungan dengan agresivitas suatu tumor dan metastasis. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui tingkat korelasi ekspresi Ki-67 dengan stadium dan ukuran kista endometriosis. Metode penelitian adalah observasional analitik dengan metode potong silang pada 56 parafin blok pasien yang telah didiagnosis endometriosis dan telah dilakukan operasi laparotomi maupun laparoskopi di RS Hasan Sadikin. Hasil penelitian menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara tingkat ekspresi Ki-67 dengan ukuran kista endometriosis ($p < 0,001$) dengan keeratan hubungan yang cukup kuat (0,55) menurut statistik berdasarkan kriteria Guilford. Selain itu hasil penelitian juga menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara tingkat ekspresi Ki-67 dengan stadium endometriosis ($p < 0,001$) dengan keeratan hubungan yang cukup kuat (0,564) menurut statistik berdasarkan kriteria Guilford. Dari hasil tersebut dapat disimpulkan bahwa ekspresi Ki-67 berhubungan dengan ukuran kista dan stadium endometriosis.

Kata kunci: Ki-67, stadium endometriosis, kista endometriosis

Research Article

Pendahuluan

Endometriosis merupakan salah satu masalah umum yang paling sering ditemukan dalam bidang ginekologi yang menyerang wanita pada usia reproduksi dari semua etnis dan kelompok sosial. Insidensinya masih belum diketahui dengan pasti, tetapi diperkirakan 5-10% dari populasi umum menderita endometriosis.¹ Prevalensi penyakit ini juga belum diketahui dengan pasti karena penegakan diagnosis penyakit ini masih memerlukan pembuktian secara histopatologis yang didapat dari hasil operasi. Didasarkan pada prevalensi endometriosis seluruh dunia, maka diduga lebih dari 70 juta wanita di dunia menderita endometriosis.²⁻³

Kelainan pada endometriosis disebabkan oleh pertumbuhan jaringan menyerupai endometrium yang responsif terhadap hormon ovarium selama siklus haid dan mengalami peluruhan dan perdarahan pada akhir siklus. Gejala klinis pertama pada wanita dengan endometriosis adalah nyeri pelvik dan yang paling sering terjadi adalah nyeri haid (dismenorea). Nyeri tersebut timbul karena melimpahnya darah ke dalam rongga pelvis sehingga merangsang peritoneum dan kontraksi uterus akibat meningkatnya kadar prostaglandin yang dihasilkan oleh jaringan endometriosis itu sendiri. Dismenorea umumnya bersifat sekunder atau merupakan dampak lanjutan dismenorea primer.²⁻³

Etiologi dan mekanisme mengenai perkembangan endometriosis belum diketahui dengan pasti. Beberapa teori mengenai etiologi endometriosis telah dikemukakan, namun belum dapat menjawab keseluruhan mengenai perkembangan endometriosis. Hal tersebut dikarenakan keterlibatan beberapa faktor, yaitu faktor anatomi, imunologi, hormonal, dan genetik.²⁻⁴

Klasifikasi endometriosis yang saat ini sering dipakai didasarkan pada kriteria anatomis (penderajatan menurut pembedahan) dan histopatologis. Klasifikasi ini tidak berhubungan dengan nyeri pelvik atau luaran reproduksi.⁵⁻⁶ Upaya diagnosis noninvasif telah banyak dikembangkan seperti USG, CT-scan dan MRI, namun semuanya menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang kurang memuaskan dan hanya bermanfaat pada kasus lanjut. Oleh karena itu, banyak kasus endometriosis yang luput diketahui, sehingga penyakit terus berkembang dan berakhir dengan komplikasi yang lebih berat.^{2,4}

Proliferasi merupakan kunci untuk menandakan tingkat progresivitas suatu tumor. Salah satu penanda biokimia untuk menentukan tingkat proliferasi yaitu Ki-67 melalui pemeriksaan imunohistokimia. Ki-67 merupakan protein penanda proliferasi sel. Saat interfase, antigen dapat dideteksi pada inti, seperti halnya pada fase mitosis, protein tersebut berada pada permukaan kromosom. Protein Ki-67 tampak pada semua fase aktif pembelahan sel (G1, S, G2, dan mitosis) tetapi tidak tampak pada fase istirahat (G0). Hal tersebut membuat Ki-67 sebagai penanda yang baik untuk menentukan fraksi pertumbuhan pada sel.⁷⁻⁸

Research Article

Jaringan endometriosis memiliki tingkat proliferasi yang tinggi. Proliferasi berhubungan dengan progresivitas penyakit yang ditandai dengan kemampuan untuk membentuk massa yang besar seperti kista endometriosis dan invasi ke jaringan sekitar yang ditandai dengan derajat penyakit atau stadium. Ekspresi Ki-67 dilaporkan meningkat pada penyakit lainnya yang memiliki tingkat proliferasi yang tinggi.

Metode

Sampel penelitian adalah bahan baku tersimpan berupa blok parafin sediaan kista endometriosis hasil operasi kistektomi maupun salpingooforektomi baik laparotomi/laparoskopi di bagian Obstetri Ginekologi RS Hasan Sadikin Bandung sebanyak 56 sampel.

Blok parafin dari kista endometriosis dibuat sediaan histopatologi dan diwarnai dengan pulasan imunohistokimia Ki-67. Sediaan yang memunculkan imunoekspresi positif dengan Ki-67 diperiksa di bawah mikroskop cahaya merk Olympus CX21 untuk melihat tingkat ekspresi ki-67 menggunakan perbesaran 400x, dicuplik lima lapang pandang dan dihitung tiap seratus sel. Pulasan imunohistokimia menggunakan antibody Ki-67 protein (*Biocare medical*).

Penentuan korelasi antara peningkatan kadar ekspresi Ki-67 dengan ukuran kista dan stadium endometriosis digunakan uji korelasi *Gamma* apabila variabelnya setara sedangkan uji korelasi Somers'd untuk dua variabel tidak setara. Setelah melalui uji hipotesis dan hasilnya menunjukkan signifikansi, maka untuk menentukan keeratan hubungan digunakan kriteria Guilford, sebagai berikut:

- $\geq 0,00 \rightarrow < 0,20$: hubungan yang sangat rendah dan bisa diabaikan
- $\geq 0,20 \rightarrow < 0,40$: hubungan yang rendah
- $\geq 0,40 \rightarrow < 0,70$: hubungan yang sedang
- $\geq 0,70 \rightarrow < 0,90$: hubungan yang kuat
- $\geq 0,90 \rightarrow 1,00$: hubungan yang sangat kuat

Hasil

Pada penelitian ini terdapat 56 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil pengumpulan data berupa umur, paritas, pasien yang didiagnosis kista endometriosis yang telah dilakukan operasi kistektomi maupun salpingooforektomi baik per laparotomi ataupun per laparotomi, ukuran kista saat operasi, kemudian blok parafin kista endometriosis tersebut diperiksa ekspresi Ki-67 di laboratorium Patologi Anatomi RS Hasan Sadikin. Hasil penelitian ditunjukkan dalam Tabel 1 hingga Tabel 4.

Research Article

Tabel 1 Karakteristik Pasien Kista Endometriosis menurut Umur dan Paritas

	Umur (tahun)	Paritas
Rerata (SB)	35,50 (7,54)	1,18 (1,22)
Minimum	19	0
Maksimum	49	5
Rentang	30	5

Tabel 2 Ukuran Kista dan Ki-67 pada Kista Endometriosis

	Ukuran kista (cm)	Ki-67 (%)
Rerata (SB)	8,96 (5,68)	35,71 (30,63)
Minimum	2	10
Maksimum	29	90
Rentang	27	80

Tabel 3 Analisis Korelasi antara Kadar Ekspresi Ki-67 dengan Ukuran Kista Endometriosis

	Ukuran kista (cm)		Koefisien korelasi	Nilai p
	<6 cm	>6 cm		
Ki-67			0,550	<0,001*
Ringan	14 (50%)	14 (50%)		
Sedang	2 (10%)	18 (90%)		
Berat	0 (0%)	8 (100%)		

Keterangan: *analisis korelasi Somers'd

Tabel 4 Hubungan antara Kadar Ekspresi Ki-67 dengan Stadium Endometriosis

	Stadium endometriosis		Koefisien korelasi	Nilai p
	III	IV		
Ki-67			0,564	<0,001*
Ringan	20 (71,4%)	8 (28,6%)		
Sedang	6 (30%)	14 (70%)		
Berat	0 (0%)	8 (100%)		

Keterangan: *analisis korelasi Somers'd

Tabel 1 menunjukkan data deskriptif subjek penelitian, yaitu umur dan paritas pasien. Variabel usia pasien memiliki rentang usia antara 19-49 tahun dengan rerata 35,50 tahun, sedangkan variabel paritas pasien memiliki rentang mulai 0 hingga 5 dengan rerata 1,18.

Tabel 2 memperlihatkan distribusi data deskriptif pada variabel ukuran kista dan ekspresi Ki-67. Ukuran kista memiliki rentang antara 2-29 cm dengan rerata 8,96 cm, sedangkan ekspresi Ki-67 memiliki rentang 10-80% dengan rerata 35,71%.

Research Article

Tabel 3 menunjukkan tabel silang antara ukuran kista dengan Ki-67. Hasil analisis dengan menggunakan uji statistik analisis korelasi Somers'd dengan derajat kepercayaan 95% menunjukkan korelasi bermakna dengan nilai $p < 0,001$. Hal tersebut menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi Ki-67 dengan ukuran kista. Dari kriteria di atas maka keeratan hubungan antara Ki-67 dan ukuran kista sebesar 0,55 atau dapat diinterpretasikan sebagai hubungan yang cukup kuat (moderat) menurut kriteria Guilford.

Tabel 4 menunjukkan tabel silang antara stadium endometriosis dengan Ki-67. Hasil analisis menggunakan uji statistika analisis korelasi Somers'd dengan derajat kepercayaan 95% menunjukkan kemaknaan dengan nilai $p < 0,001$. Hal ini menunjukkan adanya hubungan bermakna antara Ki-67 dengan stadium endometriosis. Setelah melalui pengujian hipotesis dan menunjukkan signifikansi maka untuk menentukan keeratan hubungan digunakan Kriteria Guilford (1956). Berdasarkan kriteria tersebut maka keeratan hubungan antara Ki-67 dengan stadium endometriosis sebesar 0,564 dianggap moderat.

Diskusi

Hasil penelitian menunjukkan bahwa adanya hubungan bermakna antara tingkat ekspresi Ki-67 dengan ukuran kista endometriosis. Penelitian mengenai hal ini belum pernah dilakukan, namun penelitian serupa pernah dilakukan untuk mencari hubungan antara Ki-67 dengan ukuran tumor seperti tumor payudara. Penelitian ini dilakukan terhadap derajat endometriosis III dan IV karena umumnya derajat I dan II sangat sulit terdiagnosis karena pasien endometriosis yang datang ke RS telah mengalami gejala nyeri yang umumnya disebabkan oleh kondisi endometriosis yang telah lanjut.

Penelitian prospektif yang dilakukan pada pasien kanker payudara yang diberikan pengobatan dengan kemoterapi dan hormonal menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang sangat erat antara Ki-67 dengan ukuran tumor payudara. Pada penelitian tersebut Ki-67 digunakan sebagai indeks proliferasi untuk menunjukkan keberhasilan terapi. Kadar Ki-67 yang rendah menunjukkan tingkat proliferasi yang rendah dan regresi tumor setelah pemberian terapi.⁸

Hubungan Ki-67 terhadap respons kemoterapi sangat jelas terlihat. Lima dari enam penelitian melaporkan nilai Ki-67 dapat memprediksi respons terapi pada pasien kanker payudara. Nilai Ki-67 yang tinggi dihubungkan dengan respons terapi yang baik. Penilaian respons secara klinik dinilai dari ukuran pengecilan tumor, sedangkan penilaian respons histopatologi berdasarkan gradasi tumor. Perubahan nilai Ki-67 yang tinggi dihubungkan dengan respons terapi yang cukup baik, namun secara keseluruhan memberikan prognosis yang buruk. Walaupun demikian, respons klinis yang baik terutama secara patologi memiliki respons

Research Article

komplis, dihubungkan dengan prognosis jangka panjang yang baik. Hal tersebut menunjukkan bahwa diperlukannya stratifikasi menurut tingkat atau nilai Ki-67 yang akan meningkatkan perbaikan prognosis terhadap respons klinis dengan neoadjuvan kemoterapi.⁹

Penelitian Gejman dkk¹⁰ terhadap pasien adenoma pituitari menunjukkan bahwa kadar ekspresi Ki-67 yang tinggi berhubungan dengan beberapa faktor diantaranya ukuran tumor. Pada penelitian tersebut diketahui ekspresi Ki-67 yang tinggi memiliki spesifisitas yang tinggi terhadap tingkat progresivitas tumor.

Peningkatan kadar ekspresi Ki-67 pada kista endometriosis menunjukkan bahwa endometriosis memiliki tingkat proliferasi yang tinggi. Hal tersebut disebabkan sel endometrium yang tumbuh di luar kavum memicu proses peradangan dan sel endometrium tersebut melakukan invaginasi sehingga terbentuk massa kistik. Proses peradangan yang kronik dan progresif memiliki kemampuan untuk membentuk massa invasif yang besar sehingga mengakibatkan pertumbuhan massa berupa kista endometriosis yang besar.¹¹

Hasil penelitian juga menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara ekspresi Ki-67 dengan stadium endometriosis. Hasil analisis dengan menggunakan uji statistika Sommers'd diperoleh nilai $p < 0,001$ dengan keeratan hubungan yang cukup kuat menurut kriteria Guilford. Semakin tinggi stadium endometriosis semakin tinggi ekspresi Ki-67. Keadaan tersebut sesuai dengan penelitian Li dkk¹² yang menyatakan hubungan antara stadium endometriosis dengan ekspresi Ki-67. Pada penelitian tersebut ekspresi Ki-67 berbeda tiap stadium.

Pada stadium awal, tingkat ekspresi Ki-67 cukup rendah. Hal tersebut membuktikan bahwa pada stadium awal tingkat proliferasi, infiltrasi dan invasi sangat rendah yang tergambar pada temuan saat operasi yaitu lesi endometriosis superfisial dan perlengketan yang tidak hebat. Pada stadium III dan IV terlihat adanya korelasi positif antara stadium endometriosis dengan ekspresi Ki-67. Hal tersebut menunjukkan bahwa proliferasi sangat penting pada progresivitas penyakit.¹¹⁻¹²

Pada derajat penyakit yang lebih lanjut, maka akan ditemukan lesi endometriosis yang lebih dalam, perlengketan yang hebat, dan obliterasi daerah cavum douglas. Sesuai dengan etiopatogenesis endometriosis, sel endometrium yang mencapai tempat implantasinya di luar kavum uteri, baik melalui haid *retrograde*, limfogen maupun hematogen, maka sel tersebut akan mulai melekat dan melakukan invasi baik pada ovarium ataupun daerah peritoneum, invasif akan semakin dalam oleh adanya vaskularisasi serta pengeluaran sitokin.¹¹

Pada stadium endometriosis lanjut, proliferasi akan meningkat. Hal tersebut terlihat dari ekspresi Ki-67 yang tinggi. Jika kemampuan proliferasi sel meningkat maka sel tersebut akan mengadakan pertumbuhan yang tak terkendali seperti tumor. Sel tersebut akan menyerang

Research Article

jaringan sekitar sehingga kemudian terjadi perlekatan yang akan mengakibatkan distorsi organ³,

11

Penelitian menunjukkan bahwa ekspresi Ki-67 bergantung pada siklus haid. Penelitian tersebut menyatakan bahwa pada sel endometrium normal, aktivitas proliferasi sel meningkat saat fase proliferasi siklus haid dan menurun pada fase sekresi siklus haid. Sel endometriosis menunjukkan sedikit penurunan aktivitas proliferasi sel namun kurang bermakna berdasarkan statistik. Di samping itu, penelitian Li dkk¹² menunjukkan bahwa terdapat perbedaan aktivitas proliferasi sel pada lesi endometriosis. Aktivitas proliferasi sel meningkat pada fase akhir proliferasi dari siklus haid dan pada fase tengah sekresi dan akhir sekresi.

Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa aktivitas proliferasi sel endometriosis bergantung pada siklus haid. Hasil penelitian tersebut sesuai dengan hasil yang ditemukan oleh peneliti. Salah satu subjek penelitian menunjukkan kadar ekspresi yang rendah namun memiliki ukuran kista yang besar dan berada pada stadium lanjut. Hal tersebut merupakan suatu temuan yang menunjukkan adanya kemungkinan lain yang terjadi pada endometriosis kaitannya dengan aktivitas proliferasi. Oleh karena itu dibutuhkan penelitian lanjutan mengenai patogenesis dan segala faktor terkait endometriosis untuk dapat melengkapi teori yang telah ada.

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian maka dapat disimpulkan bahwa terdapat korelasi positif antara tingkat ekspresi Ki-67 dengan ukuran kista dan stadium endometriosis.

Daftar Pustaka

1. Guo SW. Recurrence of endometriosis and its control. *Hum Rep.* 2009;15(4):441-61.
2. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Eng J Med.* 2010;362(25):2389-98.
3. Bulun SE. Endometriosis. *N Eng J Med* 2009;360(3):268-79.
4. Leyland N, Casper R, Laberge P, Singh SS. Endometriosis: mechanisms of disease. *J Obs Gynecol Can.* 2010; 244:1-26.
5. deZiegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet* 2010;376:730-8.
6. Jacob T, Hadisaputra W. Penanganan endometriosis: panduan klinis dan algoritma. Jakarta: Sagung Seto; 2009.
7. Wiesner FG, Magener A, Fasching PA, Wesse J, Bani MR, Rauh C. Ki-67 as a prognostic molecular marker in routine clinical use in breast cancer patient. *Breast.* 2009;18(2):135-41.
8. Bairey O. Role and prognostic significance of the Ki-67 index in non-Hodgkin's lymphoma. *EJCMO.* 2010; 2(2):113-9.
9. Isola JJ, Helin HJ, Helle MJ, Kallioniemi OP. Evaluation of cell proliferation in breast carcinoma. *Cancer.* 2000; 65(5):1180-4.
10. 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.
11. Kahyaoglu I, Kahyaoglu S, Moraloglu O, Zegeroglu S, Sut N, Batioglu S. Comparison of Ki-67 proliferative index between eutopic and ectopic endometrium: a case control study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2012;51(3):393-6.
12. Li SF, Nakayama K, Masuzawa H, Fujii S. The number of proliferating cell nuclear antigen positive cells in endometriotic lesions differs from that in the endometrium. *Pathol Anat Histopathol* 1993;423(4):257-63.