



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**EKSPRESI *GLUCOSE TRANSPORTER* (GLUT) -1 SEBAGAI  
PENANDA IMUNODIAGNOSTIK PADA TUMOR OVARIUM  
Serosum *BORDERLINE* DAN GANAS**

**TESIS**

**FLORINDA ILONA  
1306491916**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
DEPARTEMEN PATOLOGI ANATOMIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA  
JAKARTA  
JULI 2018**



**UNIVERSITAS INDONESIA**

**EKSPRESI *GLUCOSE TRANSPORTER* (GLUT) -1 SEBAGAI  
PENANDA IMUNODIAGNOSTIK PADA TUMOR OVARIUM  
Serosum *BORDERLINE* DAN GANAS**

**TESIS**

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Spesialis  
Patologi Anatomi**

**FLORINDA ILONA  
1306491916**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
DEPARTEMEN PATOLOGI ANATOMIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA  
JAKARTA  
JULI 2018**

## **HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS**

**Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri,  
dan semua sumber baik yang dikutip maupun yang dirujuk  
telah saya nyatakan dengan benar**

**Nama : Florinda Ilona**

**NPM : 1306491916**

**Tanda Tangan :**

**Tanggal : 02 Juli 2018**








## HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh:

Nama : Florinda Iona  
NPM : 1306491916  
Program Studi : Patologi Anatomik  
Judul tesis : Ekspresi *Glucose Transporter* (GLUT)-1 sebagai Penanda Imunodiagnostik pada Tumor Ovarium Serosum *Borderline* dan Ganas.

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Spesialis Patologi Anatomik pada Program Studi Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

### DEWAN PENGUJI

Pembimbing : dr. Hartono Tjahjadi, SpPA(K)	(  )
Pembimbing : Dr. Drs. Kusmardi, MS	(  )
Penguji : Dr. dr. Hj. Primariadewi R, MM, SpPA(K)	(  )
Penguji : DR. dr. Lisnawati, SpPA(K)	(  )
Penguji : DR. dr. Diah Rini Handjari, SpPA(K)	(  )
Penguji : dr. Tantri Hellyanti, SpPA	(  )
Penguji : dr. Nur Rahadiani, PhD, SpPA	(  )

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 02 Juli 2018

Ketua Program Studi  
Patologi Anatomik FKUI



DR. dr. Diah Rini Handjari, SpPA(K)

Ketua Departemen  
Patologi Anatomik FKUI



DR. dr. Lisnawati, SpPA(K)

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadiran Allah SWT, atas rahmat dan karuniaNya, penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “Ekspresi *Glucose Transporter (GLUT)*-1 sebagai Penanda Imunodiagnostik pada Tumor Ovarium Serosum *Borderline* dan Ganas” Tesis ini merupakan salah satu persyaratan dalam menyelesaikan Program Pendidikan Spesialis I Program Studi Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Ucapan terimakasih dan penghargaan penulis sampaikan kepada dr. Hartono Tjahjadi, SpPA(K) dan Dr. Drs. Kusmardi, MS selaku pembimbing atas masukan, nasehat dan dukungan yang luar biasa dalam penyelesaian tesis ini.

Penulis juga menghaturkan terima kasih kepada Dr. dr. Lisnawati, Sp.PA(K) selaku Kepala Departemen Patologi Anatomik FKUI/RSCM, Dr. dr. Diah Rini Handjari, Sp.PA(K) dan dr. Tantri Hellyanti, SpPA selaku Ketua dan Sekretaris Program Studi Pendidikan Spesialis I Patologi Anatomik, , dr. Nur Rahadiani, PhD, Sp.PA selaku koordinator penelitian dan Dr. dr. Hj. Primariadewi Rustamadji, MM, Sp.PA(K) selaku dosen penguji, atas motivasi serta masukan-masukan yang berharga bagi penyempurnaan tesis ini.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada seluruh guru besar, supervisor, staf dan karyawan Departemen Patologi Anatomik yang telah membimbing dan membantu penulis dalam masa pendidikan, serta seluruh rekan-rekan PPDS Patologi Anatomik FKUI atas dukungan dan motivasinya selama ini.

Terima kasih pula penulis ucapkan kepada suami tercinta dr Dody Kurniadi dan putra putriku Lody Achmad Fardaviansha dan Khanza Aurelia Dinda, mutie terkasih Mutia Elvina Sesunan,SH serta adik dan kakak tersayang, dr Ayesha Devina, SpKJ dan Andre Trisandy, SH, MH atas segala dukungan, kerelaan, kesetiaan, pengertian dan kesabaran serta doa-doa yang selalu mengiringi hingga penulis mampu menyelesaikan pendidikan ini.

Harapan penulis, semoga tesis ini dapat memberikan kontribusi dalam pengembangan ilmu kedokteran dan bermanfaat. Akhir kata, penulis mohon maaf atas segala kesalahan yang mungkin tidak sengaja dilakukan.

Jakarta, Juli 2018

Penulis

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

=====

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Florinda Ilona  
NPM : 1306491916  
Program Studi : Program Pendidikan Spesialis I Patologi Anatomi  
Departemen : Patologi Anatomi  
Fakultas : Kedokteran  
Jenis karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya saya yang berjudul:

### **Eksresi *Glucose Transporter* (GLUT)-1 sebagai Penanda Imunodiagnostik pada Tumor Ovarium Serosum *Borderline* dan Ganas**

Beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini, Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmediakan/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/ pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada tanggal : 02 Juli 2018

Yang menyatakan,



Florinda Ilona

## ABSTRAK

Nama : Florinda Ilona  
Program Studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis I Patologi Anatomik  
Judul : Ekspresi *Glucose Transporter* (GLUT)-1 sebagai Penanda Imunodiagnostik pada Tumor Ovarium Serosum *Borderline* dan Ganas

**Latar belakang:** Frekuensi tumor ovarium serosum ganas menempati urutan tertinggi dari seluruh keganasan ovarium di dunia barat (80-85%), sesuai dengan arsip Departemen Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI)/Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) selama 10 tahun (2004-2013), sebanyak 200 kasus (21,4%) dari seluruh keganasan ovarium. GLUT-1 dapat digunakan sebagai penanda perangai biologik tumor ovarium serosum. Tujuan penelitian ini membandingkan ekspresi GLUT-1 pada tumor ovarium serosum *borderline* dan ganas serta faktor risiko.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan metode potong lintang. Sampel terdiri atas 17 kasus untuk masing masing kelompok tumor ovarium serosum *borderline* dan ganas. Dilakukan pulasan GLUT-1 dengan penilaian berdasarkan intensitas dan jumlah sitoplasma dan/atau membran sel yang terpulas. Dilakukan penghitungan *histoscore* dan persentase setiap kasus dan dinilai ekspresi GLUT-1 berdasarkan titik potong kemudian dikelompokkan menjadi ekspresi rendah dan tinggi.

**Hasil:** Pulasan GLUT-1 ekspresi rendah sama banyak dengan ekspresi tinggi. Sebagian besar kelompok tumor ovarium serosum *borderline* menunjukkan ekspresi rendah. Kelompok tumor ovarium serosum ganas sebagian besar menunjukkan ekspresi tinggi. Perbedaan ekspresi GLUT-1 antara tumor ovarium serosum *borderline* dan ganas, secara statistik bermakna ( $p < 0,001$ ) dan stadium klinik berhubungan dengan ekspresi GLUT-1 ( $p < 0,001$ ).

**Kesimpulan:** Ekspresi GLUT-1 pada tumor ovarium serosum ganas lebih tinggi dibandingkan tumor ovarium serosum *borderline*.

**Kata kunci:** Tumor ovarium serosum, perangai biologik, GLUT-1.

## ABSTRACT

*Name* : Florinda Ilona  
*Study Program* : Anatomical Pathology, Faculty of Medicine, University  
of  
Indonesia  
*Title* : Glucose Transporter (GLUT)-1 Expression as  
Immunodiagnostic Marker in Serous Borderline and  
Malignant Tumours of the Ovary.

**Background** : The frequency of serous malignant tumors of ovary occupies the highest order of all ovarian malignancies in the western world (80-85%), in accordance with Department of Anatomical Pathology, Faculty of Medicine University of Indonesia / Cipto Mangunkusumo hospital datas, for 10 years (2004-2013), as many as 200 cases (21.4%) of all ovarian malignancies. GLUT-1 can be used as a marker in differentiating biological behaviour of serous ovarian tumor. The aim of the study was to compare expression of GLUT-1 in serous borderline and malignant tumours of the ovary.

**Methods** : This was cross-sectional study. Sample consists of 17 cases for each group, serous borderline and malignant tumor of ovary, stained with GLUT-1 antibody. Quantification was based on the intensity and distribution of cytoplasm and/or cell membrane. The appraisal was done with estimating histoscore and percentage of each case. Calculation result was assessed by GLUT-1 expression, based on the point of intersection and then grouped into low and high expression.

**Result** : The GLUT-1 low expression results are equal with high expression. Low grade expression found in majority cases of serous borderline ovarian tumors group. Groups of serous malignant ovarian tumors largely exhibit high expression. These differences in Glut-1 expression among the borderline and malignant cases, are statistically significant ( $p < 0,001$ ) and clinical stage also associated with GLUT-1 expression ( $p < 0,001$ ).

**Conclusion** : Expression of GLUT-1 in serous malignant ovarian tumors is higher than serous borderline ovarian tumors.

**Keywords** : Serous ovarian tumor, biological behaviour, GLUT-1



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS .....	ii
LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
KATA PENGANTAR .....	iv
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH .....	v
ABSTRAK .....	vi
DAFTAR ISI .....	viii
DAFTAR TABEL .....	x
DAFTAR GAMBAR .....	xi
DAFTAR SINGKATAN .....	xii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiii
<b>BAB 1 PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Identifikasi Masalah .....	4
1.3 Pertanyaan Penelitian .....	5
1.4 Tujuan Penelitian .....	5
1.4.1 Tujuan Umum .....	5
1.4.2 Tujuan Khusus .....	5
1.5 Hipotesis .....	5
1.6 Manfaat Penelitian .....	5
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>7</b>
2.1 Tumor Ovarium Serosum .....	7
2.1.1 Epidemiologi .....	7
2.1.2 Patogenesis dan Patofisiologi .....	7
2.2 Klasifikasi Berdasarkan Perangai Biologik tumor Ovarium Serosum .....	11
2.3 Klasifikasi Menurut <i>International Federation od Gynaecology and Obstetrics</i> (FIGO) dan Sistem Tumor, Nodul dan Metastasis (TNM) .....	14
2.4 Metabolisme Glukosa .....	16
2.4.1 Metabolisme Glukosa pada Tumor Ganas .....	16
2.5 <i>Glucose Transporter</i> .....	17
2.5.2 Ekspresi <i>Glukose Transporter</i> pada Tumor Ganas .....	19
2.5.3 <i>Glucose Transporter</i> (GLUT)-1 sebagai Faktor Diagnosis dan Prognosis .....	20
2.5.4 <i>Glucose Transporter</i> (GLUT)-1 sebagai Terapi Target pada Kanker .....	21
2.6 Kerangka Teori .....	22
2.7 Kerangka Konsep .....	23
<b>BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN .....</b>	<b>24</b>
3.1 Desain Penelitian .....	24
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	24
3.3 Populasi Penelitian .....	24
3.4 Sampel Penelitian .....	24
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	25

3.5.1 Kriteria Inklusi .....	25
3.5.2 Kriteria Eksklusi .....	25
3.6 Variabel Penelitian .....	25
3.6.1 Variabel Bebas .....	25
3.6.2 Variabel Tergantung .....	25
3.7 Definisi Operasional .....	26
3.8 Alur Penelitian .....	27
3.9 Bahan dan Cara Kerja .....	28
3.9.1 Pemilihan Sampel .....	28
3.9.2 Prosedur Pulasan Imunohistokimia GLUT-1 .....	28
3.9.3 Penilaian Ekspresi Imunohistokimia GLUT-1 .....	28
3.10 Pengolahan Data .....	30
<b>BAB 4 HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>31</b>
4.1 Demografik dan Karakteristik Dasar .....	31
4.2 Perbandingan <i>H-score</i> GLUT-1 pada tumor ovarium serosum <i>borderline</i> dan tumor ovarium serosum ganas .....	33
4.3. Penentuan Titik Potong <i>H-score</i> Ekspresi GLUT-1 .....	33
4.4. Ekspresi GLUT-1 pada Tumor Ovarium Serosum .....	34
4.5. Hubungan antara Ekspresi GLUT-1 dengan Beberapa Faktor .....	36
<b>BAB 5 PEMBAHASAN .....</b>	<b>38</b>
5.1. Demografik dan Karakteristik Dasar .....	38
5.2. Ekspresi GLUT-1 pada Tumor Ovarium Serosum .....	40
<b>BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>42</b>
6.1. Kesimpulan .....	42
6.2. Saran .....	42

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Patogenesis LGSC dan HGSC .....	9
Tabel 2.2 Gambaran Histopatologi Tumor Ovarium Serosum Berdasarkan Perangai Biologiknya .....	11
Tabel 2.3 Penetapan Stadium Klinis Berdasarkan Kalsifikasi FIGO tahun 2014 .....	14
Tabel 2.4 Ekspresi GLUT-1 Terhadap Jaringan .....	18
Tabel 4.1 Demografik dan Karakteristik Dasar Sampel Penelitian .....	32
Tabel 4.2 Perbedaan Ekspresi GLUT-1 pada Tumor Ovarium Serosum <i>Borderline</i> dan Tumor Ovarium Serosum Ganas .....	33
Tabel 4.3 Ekspresi GLUT-1 pada Tumor Ovarium Serosum .....	34
Tabel 4.4. Hubungan antara Ekspresi GLUT-1 dengan Faktor Risiko .....	37

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Histogenesis Tumor Ovarium Epitelial .....	8
Gambar 2.2	Onkogenesis Tumor Ovarium Serosum Ganas .....	10
Gambar 2.3	Histologik Tumor Ovarium Serosum .....	14
Gambar 2.4	Perbedaan Metabolisme Glukosa pada Sel Normal dan Sel Kanker ..	17
Gambar 2.5	Struktur Glucose Transporter-1 .....	18
Gambar 2.6	Ekspresi GLUT-1 .....	19
Gambar 2.7	Penilaian Positifitas Ekspresi GLUT-1 .....	20
Gambar 4.1	Jumlah Kasus Tumor Ovarium Serosum di Departemen PA FKUI/RSCM .....	31
Gambar 4.2	Kurva ROC H-Score GLUT-1 .....	34
Gambar 4.3	Diagram Titik Potong .....	34
Gambar 4.4	Ekspresi GLUT-1 pada Tumor Ovarium Serosum .....	35
Gambar 4.5	Ekspresi GLUT-1 pada Tumor Ovarium Serosum <i>Borderline</i> .....	36
Gambar 4.6	Ekspresi GLUT-1 pada Tumor Ovarium Serosum Ganas .....	36

## DAFTAR SINGKATAN

Asetil KoA	asetil koenzim a
ATP	adenosine triphosphate
AUC	area under the curve
FADH <sub>2</sub>	flavin adenine dinucleotide
GLUT	glucose transporters
HGSC	high grade serous carcinoma
H-score	histoscore
LDH	laktat dehidrogenase
LGSC	low grade serous carcinoma
NADH	nicotinamide adenine dinucleotide
PDH	pyruvate dehydrogenase
PK	pyruvat kinase
TCA	tricarboxylic acid
VEGF	vascular endothelial growth factor
ROC	receiver operating characteristic
SBT	serous borderline tumor
SGLT	sodium-dependent glucose transporter

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Data Induk Sampel Penelitian .....	46
Lampiran 2	Sebaran Nilai H-score GLUT-1 pada Tumor Ovarium Serosum <i>Borderline</i> dan Ganas .....	49
Lampiran 3	Perbedaan Ekspresi GLUT-1 pada Tumor Ovarium Serosum <i>Borderline</i> dan Ganas .....	50
Lampiran 4	Titik Potong H-score Ekspresi GLUT-1 .....	51
Lampiran 5	Kontrol Positif (Adenokarsinoma kolon) dengan Pulasan GLUT-1 .....	53
Lampiran 6	Kontrol Negatif .....	54
Lampiran 7	Pulasan Imunohistokimia GLUT-1 pada Kasus Tumor Ovarium Serosum <i>Borderline</i> .....	55
Lampiran 8	Pulasan Imunohistokimia GLUT-1 pada Kasus Tumor Ovarium Serosum Ganas .....	56
Lampiran 9	Analisis Statistik Variabel Ekspresi GLUT-1 dengan Tumor Ovarium Serosum .....	57
Lampiran 10	Analisis Statistik Variabel Ekspresi GLUT-1 dengan Umur .....	58
Lampiran 11	Analisis Statistik Variabel Ekspresi GLUT-1 dengan Ukuran Tumor .....	59
Lampiran 12	Analisis Statistik Variabel Ekspresi GLUT-1 dengan Stadium Klinik .....	60
Lampiran 13	Analisis Statistik Variabel Ekspresi GLUT-1 dengan Bilateralitas .....	61
Lampiran 14	Daftar Riwayat Hidup .....	62
Lampiran 15	Surat Ijin Penelitian dari Kepala Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM .....	63
Lampiran 16	Surat Ijin Pelaksanaan Penelitian (SIPP) .....	64
Lampiran 17	Surat Keterangan Lolos Kaji Etik .....	65

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Tumor ganas epitelial ovarium tercatat sekitar 90% dari seluruh keganasan ovarium.<sup>1-6</sup> Tumor ganas epitelial ovarium menjadi keganasan ginekologi yang paling mematikan disebabkan oleh beberapa faktor seperti gejala klinik yang tidak spesifik, terbatasnya biomarker, diagnosis yang baru bisa ditegakkan pada stadium lanjut, tipe histologik yang resisten terhadap obat yang mengurangi tingkat kesembuhan jangka panjang, dan prognosisnya.<sup>1-5</sup>

Data statistik dari Globocan tahun 2012, menunjukkan terdapat 14,1 juta kasus keganasan di seluruh dunia. Keganasan ovarium menempati urutan ke-18 dari keganasan tersering berdasarkan organ serta urutan ketujuh keganasan tersering pada wanita<sup>7</sup> dan tumor ovarium ganas serosum menempati urutan tertinggi di dunia barat berkisar 80-85% dari seluruh keganasan ovarium.<sup>1-5</sup> Menurut data Badan Registrasi Kanker tahun 2013, dari 16 pusat patologi di Indonesia, tumor ovarium ganas menempati urutan ke delapan dari seluruh keganasan tersering berdasarkan organ dan urutan ketiga keganasan tersering pada wanita di Indonesia,<sup>8</sup> data ini sesuai dengan data arsip Departemen Patologi Anatomik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI)/Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) selama 10 tahun (2004-2013), menunjukkan tumor ovarium serosum ganas menempati urutan pertama yaitu sebanyak 200 kasus (21,4%) dari seluruh keganasan ovarium.

Tumor epitelial ovarium merupakan jenis tumor ovarium yang paling banyak dan berasal dari epitel permukaan ovarium.<sup>4,5</sup> Menurut *World Health Organization* (WHO) tahun 2014, tumor epitelial ovarium terdiri atas jenis serosum, musinosum, endometrioid, sel jernih, brenner, seromusinosum dan karsinoma tidak berdiferensiasi, sementara klasifikasi tumor ovarium berdasarkan perangai biologik dibagi menjadi jinak, *borderline* dan ganas<sup>4,9-11</sup>

Angka kejadian tumor ovarium meningkat pada dekade ketiga dan mencapai puncak pada dekade ketujuh, umumnya ditemukan pada wanita pasca menopause (rata-rata berumur 56 tahun), dengan median umur 60-65 tahun pada

adenokarsinoma ovarium.<sup>6</sup> Risiko yang tinggi terutama ditemukan pada wanita dengan ras kaukasia dan risiko terendah pada wanita berkulit hitam.<sup>6,12</sup> Setiap tahunnya di seluruh dunia ditemukan sekitar 225.000 kasus baru yang didiagnosis sebagai karsinoma ovarium, 140.000 kasus diantaranya menyebabkan kematian dan sebagian besar didiagnosis sebagai *high grade serous carcinoma* (HGSC). Tumor ovarium serosum ganas dibagi menjadi 2 varian yaitu *low grade serous carcinoma* (LGSC) dan HGSC, keduanya memiliki perbedaan dalam histogenesis. LGSC sebagian besar mengalami mutasi gen pada KRAS, BRAF dan ERBB2, sementara terdapat mutasi gen TP53 pada mayoritas kasus HGSC.<sup>12</sup>

Diperlukan kehati-hatian dalam menegakkan diagnosis tumor ovarium dengan tepat. Diagnosis yang berlebihan harus dihindari karena menyangkut implikasi klinis dalam menentukan tata laksana pasien selanjutnya.<sup>13</sup> Stadium tumor berdasarkan *International Federation of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO) maupun jenis tumor serta perangai biologik tumor berdasarkan WHO, keduanya berperan penting dalam menentukan terapi penderita.<sup>14</sup>

Pasien dengan keganasan ovarium biasanya terdiagnosis saat stadium lanjut, hal ini berhubungan dengan gejala klinik yang tidak jelas dan belum tersedianya prosedur deteksi dini yang dapat diandalkan, sehingga sulit untuk menegakkan diagnosis pada stadium awal. Penanda tumor pada tumor epitelial ovarium kebanyakan belum memberikan hasil yang memuaskan, baik sensitivitas maupun spesifisitasnya sehingga diperlukan penanda lain untuk dapat meningkatkan akurasi saat *screening*.<sup>10</sup>

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa metabolisme glukosa pada sel tumor lebih tinggi bila dibandingkan dengan sel normal. Glukosa diperlukan untuk menunjang tingginya kebutuhan metabolisme dan pertumbuhan yang cepat dari sel-sel tumor dalam lingkungan hipoksik. Glukosa ditranspor dari darah menuju sel melewati membran sel, melalui jalur aktif yang diatur oleh sekelompok protein yaitu *glucose transporters* (GLUT) yang terdiri atas 14 jenis (GLUT-1 hingga GLUT-14),<sup>10</sup> Jenis-jenis *glucose transporters* ini memiliki perbedaan pada afinitas glukosa, alokasi jaringan dan kontrol fisiologi. Membran sel darah merah, endotel kapiler otak, ginjal, kolon dan perineurium saraf tepi secara normal mengekspresikan GLUT-1 pada pulasan imunohistokimia.<sup>10,15</sup>



Terdapat peningkatan ekspresi GLUT-1 sebagai mediator *basal glucose uptake* pada tumor epitelial, dimana terdapat korelasi antara ekspresi GLUT-1 dan progresifitas tumor.<sup>11,15,16</sup>

Regulasi GLUT-1 meningkat pada keadaan konsentrasi oksigen menurun dan hipoksia. Ekspresi GLUT-1 juga meningkat bersama protein-protein lain yang memiliki kemampuan dalam membantu *survival* sel tumor dalam lingkungan yang tidak menguntungkan dan pada peningkatan metabolisme glukosa.<sup>10</sup> Beberapa penelitian telah membuktikan bahwa terdapat peningkatan ekspresi mRNA dan *transporter GLUT* pada ekstrak sel kanker manusia dari berbagai sumber, termasuk gastrointestinal, otak, payudara, kepala dan leher, hepatoseluler, karsinoma hipofaring, *non-small cell carcinoma*, karsinoma gaster, karsinoma serviks dan karsinoma sel skuamosa oral.<sup>15,16</sup>

Terdapat peningkatan ekspresi GLUT-1 yang nyata secara gradual dari tumor ovarium *borderline* ke tumor ovarium ganas. Peningkatan ekspresi GLUT-1 juga terjadi dari tumor ovarium ganas dengan diferensiasi baik ke diferensiasi buruk. Data ini mendukung bahwa ekspresi GLUT-1 mungkin berhubungan dengan transformasi maligna pada tumor ovarium epitelial dalam menyokong peningkatan kebutuhan metabolisme glukosa sel tumor.<sup>10,15</sup>

Beberapa studi melaporkan bahwa tumor ganas ovarium yang mengekspresikan GLUT-1 dengan kuat memiliki kesintasan yang pendek, walaupun belum ditemukan korelasinya<sup>11,17,18</sup> namun tumor yang mengekspresikan GLUT-1 cenderung menunjukkan respon yang baik terhadap kemoterapi, sehingga dapat dijadikan sebagai faktor prognostik yang dapat memperkirakan respon pasien terhadap kemoterapi.

Tingginya metabolisme glukosa pada sel karsinoma berhubungan dengan overekspresi *transmembrane glucose transporter proteins* yang memberikan ekspresi pada karsinoma ovarium primer sehingga dapat menjadi alat bantu diagnostik maupun prognostik pada karsinoma ovarium.<sup>10,17,19,20.</sup>

Pada penelitian ini, dipilih kasus tumor ovarium serosum dengan pertimbangan, merupakan keganasan ovarium terbanyak dan tumor ovarium terbanyak kedua setelah tumor ovarium musinosum dari seluruh jenis tumor epitelial ovarium di RSCM/FKUI, disamping itu belum banyak ditemukan

publikasi penelitian mengenai hubungan tumor ovarium serosum dengan ekspresi GLUT-1.

## 1.2. Identifikasi Masalah

WHO tahun 2014 membagi tumor ovarium serosum berdasarkan perangai biologik menjadi jinak, *borderline* (varian klasik dan varian mikropapiler) dan ganas yang terdiri atas LGSC dan HGSC. Pembagian ini berdasarkan banyaknya sel yang berproliferasi, derajat atipia inti dan adanya/tidaknya invasi stroma.<sup>12</sup>

Klasifikasi perangai biologik berperan penting karena berhubungan dengan terapi dan prognosis, sehingga diagnosis yang ditegakkan harus menyertakan perangai biologik tumor. Perangai biologik tumor ovarium khususnya tumor ovarium *borderline* dan tumor ovarium ganas penting, karena keduanya memiliki terapi yang berbeda. Terapi pada tumor ovarium *borderline* dan ganas berupa *surgical staging* pada stadium awal, dan *debulking* atau sitoreduksi pada tumor ovarium ganas stadium lanjut, yang dilanjutkan dengan kemoterapi.<sup>6</sup>

Kesulitan dalam menentukan perangai biologik terutama pada tumor *borderline*, antara lain disebabkan gambaran morfologinya berbatasan dengan tumor ovarium jinak dan ganas, ditambah adanya keterlibatan kelenjar getah bening serta implan peritoneal non invasif pada tumor ovarium serosum.<sup>3</sup> Sementara WHO sebagai acuan standar, tidak menyebutkan lebih rinci mengenai kriteria perangai biologik tersebut, sehingga menimbulkan subjektivitas. Diperlukan alat bantu/penanda lain untuk mengkonfirmasi perangai biologik tumor ovarium khususnya pada kasus-kasus sulit.

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa pemeriksaan GLUT-1 dapat membantu meningkatkan akurasi diagnosis tumor ovarium epitelial, terutama dalam menentukan perangai biologik *borderline* dan ganas, yang masih sering dijumpai kesulitan dalam praktek sehari-hari, disamping itu terdapat variabel-variabel klinikopatologi yang berperan dalam prognosis dan ekspresi GLUT-1.<sup>10,16</sup>

### **1.3. Pertanyaan Penelitian**

1. Bagaimana ekspresi GLUT-1 pada tumor ovarium serosum *borderline* dan ganas?
2. Apakah terdapat hubungan bermakna antara ekspresi GLUT-1 dengan tumor ovarium serosum *borderline* dan ganas?
3. Faktor-faktor apa saja yang berpengaruh terhadap ekspresi GLUT-1?

### **1.4. Tujuan Penelitian**

#### **1.4.1. Tujuan umum**

Menganalisis dan membandingkan ekspresi GLUT-1 pada tumor ovarium serosum berdasarkan perangai biologiknya

#### **1.4.2. Tujuan khusus**

1. Menganalisis ekspresi GLUT-1 pada tumor ovarium serosum *borderline* dan ganas serta mengevaluasi nilai diagnostik GLUT-1 dengan pemeriksaan imunohistokimia.
2. Mengetahui hubungan antara ekspresi GLUT-1 dengan usia, stadium klinik, ukuran tumor, dan bilateralitas.

### **1.5. Hipotesis**

1. Ekspresi GLUT-1 pada tumor ovarium serosum ganas lebih tinggi dibandingkan tumor ovarium serosum *borderline*.
2. Beberapa faktor, seperti usia, stadium klinik, ukuran tumor, dan bilateralitas berhubungan dengan ekspresi GLUT-1 pada tumor ovarium serosum.

### **1.6. Manfaat Penelitian**

#### **1. Dalam bidang akademis**

Penelitian ini diharapkan mendapatkan dapat memberikan informasi mengenai peran GLUT-1 pada tumor ovarium serosum.

#### **2. Dalam bidang profesi**

Dapat membantu patolog dalam meningkatkan akurasi diagnosis pada tumor ovarium serosum berdasarkan perangai biologiknya khususnya pada kasus-

kasus sulit, sehingga dapat membantu klinisi dalam tata laksana pasien selanjutnya.

### **3. Dalam bidang penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan untuk penelitian selanjutnya.

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Tumor ovarium serosum.

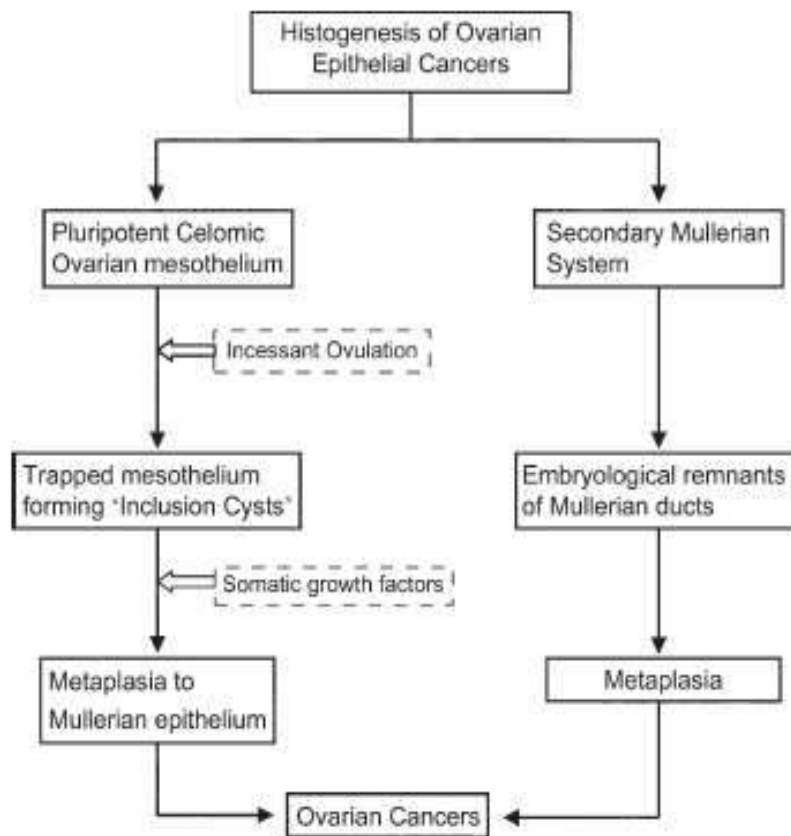
##### 2.1.1. Epidemiologi.

Tumor ganas ovarium merupakan keganasan ginekologi yang paling mematikan dari seluruh keganasan ovarium, menyumbang sebesar 3% dari seluruh jenis kanker pada wanita, dan merupakan penyebab kelima dari kematian akibat kanker pada wanita di Amerika Serikat,<sup>20</sup> sebagian besar didiagnosis sebagai HGSC<sup>1,5,12</sup> Lalwani *et al.*<sup>5</sup> menyebutkan bahwa HGSC merupakan keganasan ovarium tersering yaitu lebih dari 50% dari seluruh keganasan ovarium atau sebanyak 90% dari seluruh tumor ganas ovarium serosum, sementara LGSC hanya sekitar 5-10% dari seluruh tumor ganas ovarium.<sup>21</sup> dengan frekuensi terbanyak pada usia 40-60 tahun.<sup>12</sup> Data arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM selama 10 tahun (2004-2013), tumor ovarium serosum ganas menempati urutan pertama yaitu sebanyak 200 kasus (21,4%) dari seluruh keganasan ovarium.

##### 2.1.2. Patogenesis dan patofisiologi

Karsinogenesis tumor ovarium berasal dari epitel (*coelomic*) permukaan ovarium yang mengalami metaplasia mullerian.<sup>12</sup> Permukaan pluripoten mesothelium berdiferensiasi menjadi berbagai sub tipe histologis sesuai teori ovulasi yang tak henti yang menyatakan bahwa ovulasi berulang menyebabkan mesothelium terperangkap di ovarium dan membentuk kista inklusi. Sel epitel yang melapisi kista inklusi mensekresi *somatic growth factors* yang dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya mutagenesis dan menyebabkan terjadinya tumor ovarium epitelial.<sup>5,22</sup> Teori lain yaitu *secondary müllerian system* mengatakan, perkembangan tumor ganas ovarium dari sisa sel yang mengalami diferensiasi müllerian bermanifestasi menjadi tumor dengan sub tipe histologis yang berbeda-beda, seperti yang identik/mirip dengan tuba falopi (serosum), endometrium (endometrioid), endoserviks (mucinosum), dan epitel vagina (sel jernih). *Secondary müllerian system* terdiri atas sisa-sisa embriologi dari duktus

proksimal mullerian yang berada di dalam hilum ovarium, adneksa dan pelvis (Gambar 2.1).<sup>5</sup>



**Gambar 2.1.** Histogenesis tumor ovarium epitelial.<sup>5</sup>

Tumor ovarium serosum jinak/kistadenoma serosum terjadi dari ekspansi epitel yang hiperplastik dengan transformasi klonal/neoplastik, bukan disebabkan oleh mutasi KRAS maupun BRAF.<sup>12</sup>

Tumor ovarium serosum *borderline /serous borderline tumor* (SBT), sulit didefinisikan dalam satu konsep dengan alasan (1). merupakan kelompok tumor yang unik, memiliki perangai yang berbeda dengan tumor jenis histologi lainnya. (2) dapat tampak sebagai tumor stadium tinggi, kadang-kadang dapat melibatkan kelenjar getah bening, dan memiliki risiko bertransformasi menjadi LGSC.<sup>12</sup>

Pada beberapa penelitian, dilaporkan bahwa SBT dapat berasal dari kistadenoma atau epitel permukaan ovarium.<sup>5,23</sup> Sekitar 50% SBT varian klasik maupun varian mikropapiler terjadi karena adanya mutasi KRAS (s/d 36% kasus) dan BRAF (33-50%) pada stadium awal, yaitu saat terjadinya kistadenoma.<sup>23</sup>

Kistadenoma yang tumbuh menjadi SBT adalah kistadenoma yang berbatasan dengan SBT (tidak terjadi pada kistadenoma murni tanpa SBT). Pada SBT terjadi perubahan DNA yang sangat sedikit, sehingga dapat disimpulkan SBT memiliki gen yang stabil, kebanyakan disebabkan hilangnya kromosom 1p36. Umumnya terdapat aktivasi tumor supresor (DUSP4 dan SERPINA5) pada SBT yang menghambat pertumbuhan tumor secara invasif dan metastasis. Hilangnya tumor supresor berkontribusi dalam terjadinya transformasi SBT menjadi LGSC.<sup>5,12</sup>

SBT varian klasik dan SBT varian mikropapiler memiliki kemiripan morfologi, namun terdapat perbedaan pada tingkat molekuler. Keduanya memberikan ekspresi gen yang berbeda. Tidak terdapat perbedaan ekspresi gen SBT varian mikropapiler dengan LGSC.<sup>12</sup>

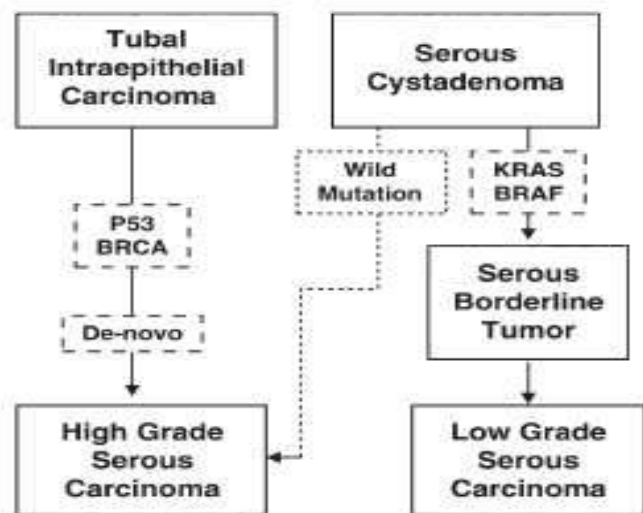
LGSC memberikan ekspresi yang tinggi terhadap PAX2 (tipikal pada epitel tuba bersilia namun tidak ditemukan pada epitel permukaan ovarium), hal ini menjelaskan kemungkinan LGSC berasal dari sistem müllerian sekunder.<sup>5</sup> Pada LGSC sering ditemukan gambaran epitel jinak dan *borderline* sekaligus dalam satu tumor, hal ini memberi kesan bahwa LGSC berasal dari progresifitas adenoma-*borderline*-karsinoma dengan karakteristik adanya perubahan pada jalur RASRAF.<sup>5</sup> Analisa *exome sequencing* menunjukkan bahwa pada LGSC terdapat mutasi somatik yang lebih rendah dibandingkan kanker jenis lain dan kebanyakan terjadi akibat mutasi KRAS, BRAF ( $\pm$  50-60%) dan ERBB2 (jalur tipe I). LGSC bersifat indolen dan memiliki prognosis yang lebih baik dibanding HGSC.<sup>5,12,24</sup> KRAS, BRAF, and ERBB2 merupakan *upstream regulator* dari *mitogen-activated protein kinase* (MAPK). Mutasi gen-gen ini mengaktifkan signal jalur transduksi MAPK sehingga terjadi proliferasi yang tidak terkontrol. Mutasi TP53 jarang terjadi pada LGSC (8%).<sup>24</sup>

**Tabel 2.1.** Patogenesis LGSC dan HGSC<sup>24</sup>

	LGSC	HGSC
Lesi prekursor	Adenofibroma/kistadenoma → SBT → SBT varian mikropapiler → LGSC	Karsinoma intraepitelial tuba
Tingkat kelabilan kromosom	Rendah	Tinggi
Mutasi gen	KRAS, BRAF, ERBB2	TP53
Pertumbuhan tumor	Lambat, bertahap	Cepat

Pada HGSC terjadi mutasi gen TP53 dan ketidakstabilan gen akibat banyaknya perubahan kromosom (jalur tipe II). Lesi prekursor belum diketahui sehingga sering dikatakan sebagai *de novo*.<sup>12</sup> Beberapa studi mengatakan HGSC berasal dari karsinoma intraepitelial tuba falopii yang tumbuh pada ujung fimbriae kemudian menempel/implan di ovarium dan menyerupai tumor primer ovarium pada pemeriksaan makroskopik, namun sebagian kecil HGSC berasal dari ovarium.<sup>5,24</sup>

Predisposisi herediter pada HGSC kebanyakan mutasi BRCA1 (17q21.31) dan BRCA2 (13q13.1). Mutasi BRCA1 berisiko menjadi tumor ganas ovarium (20-65%) dengan usia rata-rata 49-53 tahun sedangkan BRCA2 berisiko lebih rendah (11-37%) dengan usia rata-rata saat terdiagnosis 55-58 tahun. Baik BRCA1 dan BRCA 2 berhubungan dengan tumor ganas ovarium yang secara morfologi menunjukkan HGSC.<sup>5</sup>



**Gambar 2.2.** Onkogenesis tumor ovarium serosum ganas.<sup>5</sup>

Beberapa studi epidemiologi menyebutkan adanya korelasi antara peningkatan risiko tumor ovarium epitelial dengan peningkatan siklus ovulasi (subtipe non musinosum). Faktor lain meliputi pemakaian bedak pada area genital (tipe serosum invasif dan musinosum), infertilitas, asbestosis, iradiasi pelvis, virus, diet tinggi lemak, konsumsi laktosa, menarche pada usia lebih lanjut, dan menopause pada usia lebih muda. Terjadinya tumor ganas ovarium dapat dihindari dengan menurunkan siklus ovulasi antara lain dengan multiparitas, laktasi dalam



waktu yang lama (melindungi dari subtipe musinosum, serosum dan endometrioid) dan kontrasepsi oral (melindungi dari 4 subtipe tumor ovarium, terutama tumor ovarium endometrioid dan sel jernih), dan melakukan ligasi tuba.<sup>5,6</sup>

## 2.2. Klasifikasi berdasarkan perangai biologik tumor ovarium serosum.

Klasifikasi tumor ovarium serosum berdasarkan perangai biologik dibagi menjadi jinak, *borderline* (varian klasik dan varian mikropapiler) dan ganas. Tumor ganas ovarium serosum dibagi menjadi dua tipe berdasarkan morfologi dan genetik molekular yaitu LGSC dan HGSC. Pembagian perangai biologik tumor ovarium ini berdasarkan banyaknya sel yang berproliferasi, derajat atipia inti dan ada/tidaknya invasi stroma (Tabel 2.2). Klasifikasi perangai biologik ini memegang peranan penting karena berhubungan dengan terapi dan prognosis, sehingga diagnosis yang ditegakkan harus menyertakan perangai biologik tumor.<sup>5,12</sup>

**Tabel 2.2.** Gambaran histopatologi tumor ovarium serosum berdasarkan perangai biologiknya<sup>12</sup>

<b>Tumor ovarium serosum</b>	
<b>Jinak</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Kista atau papiler yang dilapisi epitel kuboid-kolumnar selapis atau bertumpuk menyerupai epi tel tuba falopii dapat disertai dengan silia.</li> <li>2. Proliferasi epitel &lt;10% area tumor, tanpa atipia inti sel atau atipia inti ringan</li> <li>3. Stroma fibrous yang prominent → adenofibroma</li> </ol>
<b>Borderline</b>	<p><b>Varian Klasik</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Struktur papiler bercabang dan bertingkat dari ukuran besar menjadi kecil (<i>hierarchical branching pattern</i>) dengan ujung sel yang terlepas (<i>detached tufts</i>).</li> <li>2. Proliferasi epitel &gt;10% area tumor.</li> <li>3. Struktur papiler dilapisi epitel kuboid kolumnar selapis</li> </ol>

hingga bertumpuk (dapat > 4 lapis), dapat disertai silia.

4. Dapat ditemukan hobnail dengan sitoplasma eosinofilik atau jernih, kadang dengan anak inti, atipia inti ringan hingga sedang,
5. Tanpa invasi stroma.
6. Mitosis jarang.

**Catatan:**

- Fokus mikropapiler : lesi papiler tidak bertingkat dengan ukuran linear terbesar <5 mm dengan atipia inti dibawah LGSC.
- Mikroinvasi : fokus invasi stroma dengan ukuran linear terbesar < 5 mm.

**Varian mikropapiler / Karsinoma serosum *low grade* non invasif**

1. Ditemukan pertumbuhan mikropapiler konfluen dengan ukuran linear terbesar > 5 mm. Atipia inti yang lebih berat daripada serous *borderline* tumor varian klasik.
2. Struktur papiler tidak bertingkat yang ukuran tinggi 5x dari lebarnya dengan stroma minimal. Rasio inti dan sitoplasma yang tinggi dapat disertai anak inti. Inti lebih atipik dan mitosis lebih banyak dibandingkan tumor serosum *borderline* varian klasik.
3. Dapat ditemui pola kribriiform pada bagian permukaan, kadang ditemukan pola kribriiform dengan/tanpa gambaran kelenjar berbentuk celah sempit (*slit like*) tanpa struktur mikropapiler.

**Ganas**

**Karsinoma serosum *low grade* /*Low grade serous carcinoma* (LGSC)**

1. Variasi gambaran invasi dapat berupa *single cell*, sarang-sarang kecil iregular, mikro/ makro papiler yang infiltratif di stroma
2. Inti atipia ringan-sedang.
3. Dapat disertai anak inti.
4. Sel kecil berukuran seragam atau pleomorfik ringan.
5. Nekrosis sangat jarang/hampir tidak pernah ditemukan

**Karsinoma serosum *high grade/ High grade serous carcinoma (HGSC)***

1. Struktur solid dengan celah sempit, papiler, kribriiform, glandular.
2. Variasi ukuran inti antar sel tumor >3x.
3. Mitosis >12 /10 LPB.
4. Makronukleoli dan kromatin kasar.
5. Nekrosis sering ditemukan.

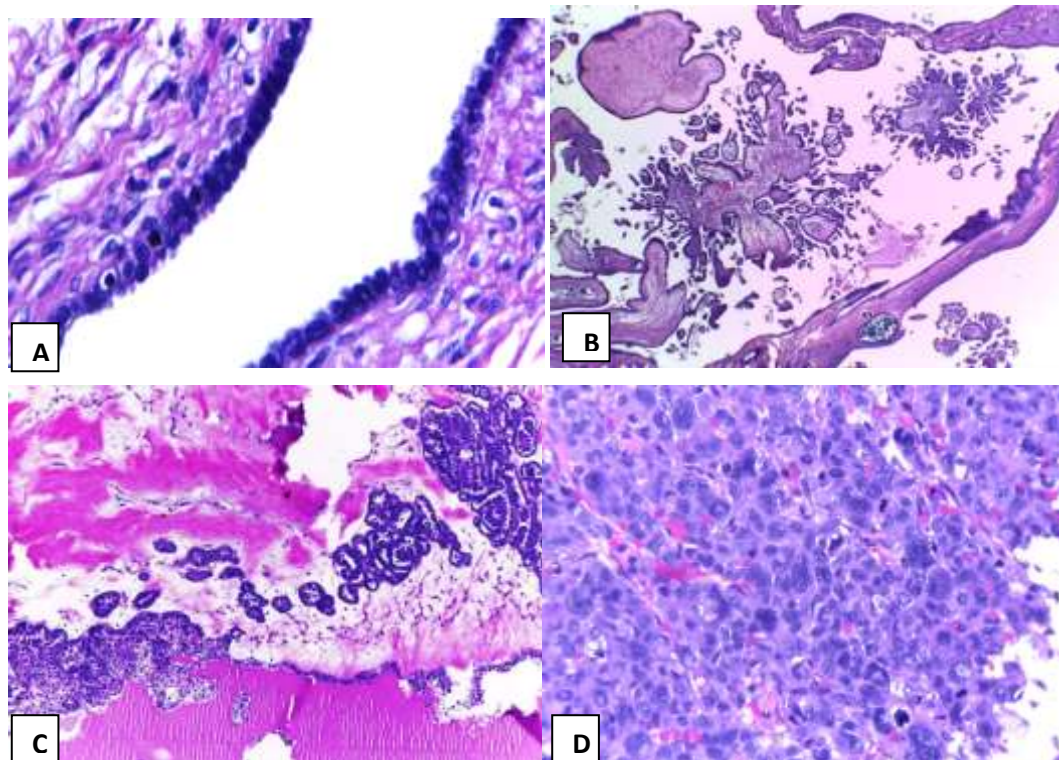
---

SBT dapat disertai dengan implan peritoneal invasif dan non invasif (35% kasus) serta melibatkan kelenjar getah bening (27% kasus). SBT dengan implan invasif dapat menjadi LGSC dan memiliki prognosis yang lebih buruk.

Kasus LGSC hanya 10% dari seluruh tumor ovarium ganas serosum, dengan usia rerata 62.6 tahun, bilateralitas terjadi pada sekitar 74-77% kasus. LGSC menunjukkan respon yang rendah terhadap kemoterapi *platinum based neoadjuvant*. Terdapat 30% kasus LGSC rekuren yang seringkali menjadi kemoresisten. Kesintasan 5 tahun pada pasien LGSC sekitar 40%–56%.<sup>5</sup>

Usia rerata pasien HGSC adalah 63 tahun. Bilateralitas kerap terjadi pada HGSC (84% kasus). HGSC umumnya memiliki kemampuan tumbuh dengan pesat, agresif dan diagnosis awal ditegakkan pada stadium lanjut.<sup>5,12</sup> Ditemukan penyebaran tumor ke peritoneal pada sekitar 85% kasus tumor ovarium ganas serosum. Jarang ditemukan adanya penyebaran tumor hingga ke mediastinum, otak, hati dan paru. Awalnya HGSC menunjukkan respon yang baik terhadap kemoterapi *platinum-based* (80%), namun sekitar 70% terjadi rekurensi.<sup>5</sup>

Tumor ovarium ganas epitelial sulit ditegakkan diagnosisnya pada stadium awal, hal ini disebabkan gejala yang tidak spesifik serta belum ditemukan penanda tumor yang dapat mendeteksi penyakit pada stadium awal. Saat ini, diagnosis tumor ovarium ganas ditegakkan dengan menilai kombinasi antara klinik, temuan radiologi serta CA-125. Banyak biomarker baru yang diteliti sebagai alat bantu diagnostik maupun sebagai terapi,<sup>5</sup> diantaranya adalah GLUT -1.



**Gambar 2.3.** Histologik tumor ovarum serosum. A. Tumor ovarium serosum jinak (HE 100x). B. Tumor ovarium serosum *borderline* (HE 40x). C. *Low grade serous carcinoma* (HE 40x). D. *High grade serous carcinoma*(HE 400x)

### 2.3. Klasifikasi menurut *International Federation of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO) dan sistem tumor, nodul, dan metastasis (TNM).<sup>25</sup>

*International Federation of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO) dan sistem tumor, nodul, dan metastasis (TNM) membagi tumor ovarium menjadi 4 stadium untuk tujuan terapi dan prognosis.

**Tabel 2.3.** Penetapan stadium klinis berdasarkan klasifikasi FIGO tahun 2014<sup>25</sup>

FIGO		
<b>Tumor primer (T)</b>		
T1	I	Lesi tumor terbatas pada ovarium (satu atau dua)
T1a	IA	Tumor terbatas pada satu ovarium; kapsul intak, tidak terdapat tumor pada permukaan ovarium; tidak terdapat sel ganas dalam asites atau cairan peritoneal.
T1b	IB	Tumor terbatas pada dua ovarium; kapsul intak, tidak terdapat tumor pada permukaan ovarium; tidak terdapat sel ganas dalam

		asites atau cairan peritoneal.
	IC	Tumor terbatas pada satu/dua ovarium dengan salah satu dari berikut ini: <i>Surgical spill</i>
T1c	IC1	Ruptur kapsul
	IC2	Sel ganas dalam asites atau cairan peritoneal
	IC3	
T2	II	Tumor ditemukan pada satu/dua ovarium dengan perluasan ke pelvik.
T2a	IIA	Perluasan dan/atau implan pada uterus dan/atau tuba.
T2b	IIB	Perluasan hingga dan/atau implan pada jaringan pelvik intra peritoneal.
T3	III	Tumor ditemukan pada satu/dua ovarium yang telah menyebar ke peritoneum diluar pelvis dengan konfirmasi sitologi atau histologi dan/atau metastasis ke kelenjar getah bening retroperitoneal.
T3a	IIIA1	Positif pada kelenjar getah bening retroperitoneal (dibuktikan dengan sitologi atau histologi)
	IIIA1(i)	Metastasis hingga 10 mm pada dimensi terbesar.
	IIIA1(ii)	Metastasis > 10 mm pada dimensi terbesar.
	IIIA2	Keterlibatan ekstrapelvik (di atas tepi pelvik) peritoneal secara mikroskopik dengan /tanpa metastasis ke kelenjar getah bening retroperitoneal
T3b	IIIB	Metastasis peritoneum di luar pelvik hingga 2 cm pada dimensi terbesar secara makroskopik, dengan /tanpa metastasis ke kelenjar getah bening retroperitoneal.
T3c	IIIC	Metastasis peritoneum di luar pelvik lebih dari 2 cm pada dimensi terbesar secara makroskopik, dengan /tanpa metastasis ke kelenjar getah bening retroperitoneal (termasuk ke kapsul hati dan limpa tanpa keterlibatan parenkim)
<b>Kelenjar getah bening regional (N)</b>		
<i>TNM</i>	<i>FIGO</i>	
NX		Kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai
N0		Tanpa metastasis kelenjar getah bening regional

N1	IIC	Metastasis kelenjar getah bening regional
<b>Metastasis jauh (M)</b>		
<i>TNM</i>	<i>FIGO</i>	
M0		Tanpa metastasis jauh
M1	IVA	Efusi pleura dengan sitologi positif
	IVB	Metastasis parenkim dan organ di luar abdomen (termasuk kelenjar getah bening inguinal dan kelenjar getah bening diluar rongga abdomen)

Stadium tumor berdasarkan FIGO maupun jenis tumor serta perangai biologik tumor berdasarkan WHO, keduanya berperan penting dalam menentukan terapi penderita.<sup>14</sup>

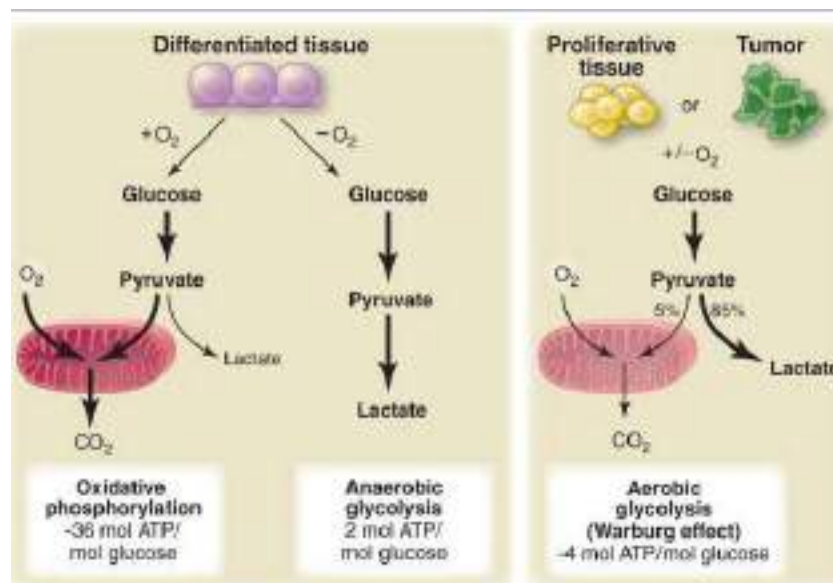
## 2.4. Metabolisme glukosa

Kebanyakan sel-sel pada mamalia bergantung terhadap suplai glukosa sebagai prekursor glikoprotein, trigliserid dan glikogen serta sebagai sumber utama energi metabolik. Glukosa merupakan senyawa hidrofilik yang tidak dapat melewati membran lipid bilayer melalui difusi sederhana, sehingga diperlukan protein untuk mentranspor glukosa ke dalam sitosol.<sup>26</sup> Glukosa ditranspor menuju sel melalui dua kelas *hexose transporters*, yaitu SGLT (*sodium-dependent glucose transporter*) dan GLUT. SGLT mengangkut glukosa melawan gradien konsentrasi dengan memanfaatkan gradien sodium-elektrokimia sedangkan GLUT mengangkut glukosa sesuai gradien konsentrasi,<sup>27</sup> diekspresikan di membran sel pada hampir semua tipe sel. Pada sel normal, dengan adanya oksigen, glukosa dirubah menjadi karbon dioksida dengan oksidasi piruvat glikolitik dalam siklus asam tricarboxylic mitokondria (TCA). Reaksi ini menghasilkan NADH (nikotinamida adenin dinukleotida), yang kemudian memicu fosforilasi oksidatif untuk memaksimalkan produksi ATP, dengan produksi laktat minimal.<sup>28,29</sup> Hanya dalam keadaan anaerob, sel menghasilkan sejumlah besar laktat.

### 2.4.1. Metabolisme glukosa pada tumor ganas.

Pada tumor ganas terjadi peningkatan glikolisis dengan hasil akhir sejumlah besar laktat meskipun terdapat oksigen, fenomena ini disebut efek

Warburg atau glikolisis aerob. Observasi ini pertama kali dipublikasikan oleh Otto Warburg, *et al.* pada tahun 1924. Dalam hipotesis awalnya, Warburg menyebutkan bahwa sel kanker mengalami defek pada mitokondria yang menyebabkan gangguan respirasi aerobik diikuti oleh peningkatan glikolisis disertai dengan proliferasi sel kanker. Namun beberapa penelitian setelahnya menyebutkan, bahwa fungsi mitokondria tidak terganggu pada sebagian besar sel kanker.<sup>29</sup> Glikolisis aerob menghasilkan ATP dengan efisiensi yang lebih rendah, namun kecepatan metabolisme glukosa lebih cepat bila dibandingkan dengan fosforilasi oksidatif.<sup>29,30</sup> Hal ini diperlukan untuk mendukung pertumbuhan sel tumor, yang dimediasi oleh protein *glucose transporter* (GLUT).<sup>26,31</sup>



**Gambar 2.4.** Perbedaan metabolisme glukosa pada sel normal dan sel kanker.<sup>29</sup>

## 2.5. *Glucose transporter.*

LeFevre pada tahun 1948 untuk pertama kalinya menyatakan bahwa, terdapat komponen spesifik di membran plasma sel yang berfungsi untuk mengangkut glukosa melewati lapisan lemak. GLUT menyediakan energi untuk mengangkut glukosa melewati membran sel yang hidrofobik, searah dengan gradien konsentrasi. GLUT terdiri atas 500 asam amino dan diperkirakan memiliki 12 transmembran-*spanning* alpha heliks dan N-linked oligosakarida tunggal.



**Gambar 2.5.** Struktur *Glucose transporter-1*<sup>32</sup>

GLUT terdiri atas 14 jenis (GLUT-1 hingga GLUT-14) yang tiap jenisnya memiliki perbedaan afinitas (Tabel 2.4). GLUT-1 merupakan *Glucose transporter* pertama yang diidentifikasi, dikenal juga sebagai *solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 1* (SLC2A1), merupakan protein *uniporter* yang pada manusia dikode oleh gen SLC2A1.<sup>27,28,33</sup> Pada jaringan normal, jumlah GLUT-1 terbatas, terutama diekspresikan pada sel darah merah dan sel endotel pada barrier sawar darah otak.<sup>33,34</sup>

**Tabel 2.4.** Ekspresi GLUT terhadap jaringan.<sup>26</sup>

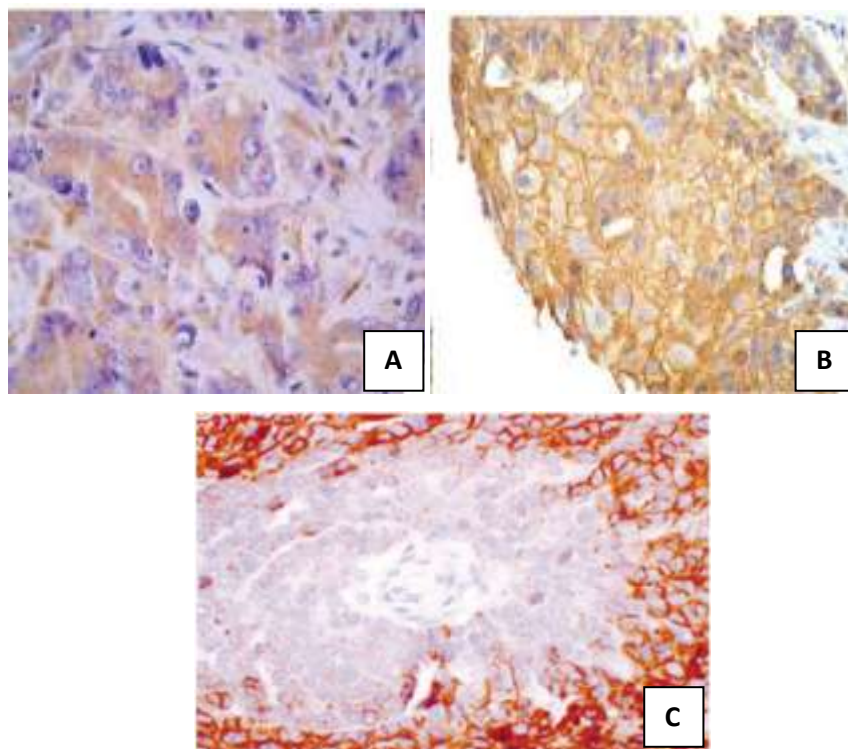
Protein	Alias	Ekspresi	Fungsi	Referensi
GLUT1		Banyak jaringan. (terutama di otak dan eritrosit)	Basal uptake	Mueckler <i>et al</i> , 1985
GLUT2		Hepar, sel islet pankreas, retina	Glukosa sensing	Fukumoto <i>et al</i> , 1988 Watanabe <i>et al</i> , 1999
GLUT3		Otak	Suplemen GLUT1 dalam jaringan dengan kebutuhan energi tinggi	Kayano <i>et al</i> , 1988
GLUT4		Otot, lemak, jantung	Insulin responsive	Fukumoto <i>et al</i> , 1988
GLUT5		Usus, testis, ginjal, eritrosit	Transport fruktosa	Kayano <i>et al</i> , 1990, Concha <i>et al</i> , 1997
GLUT6	GLUT9	Lien, leukosit, otak		Doerge <i>et al</i> , 2000
GLUT7		Hepar		Joost&Thorens, 2001
GLUT8	GLUTX1	Testis, otak		Doerge <i>et al</i> , 2000a
GLUT9	GLUTX	Hepar, ginjal		Phay <i>et al</i> , 2000
GLUT10		Hepar, pankreas		McVie-Wylie <i>et al</i> , 2001



GLUT11	GLUT10	Jantung, otot	Doege <i>et al</i> , 2001
GLUT12	GLUT8	Jantung, prostat	Rogers <i>et al</i> , 1998
Pseudogene	GLUT6		Kayano <i>et al</i> , 1990

### 2.5.2. Ekspresi *glucose transporter* pada tumor ganas.

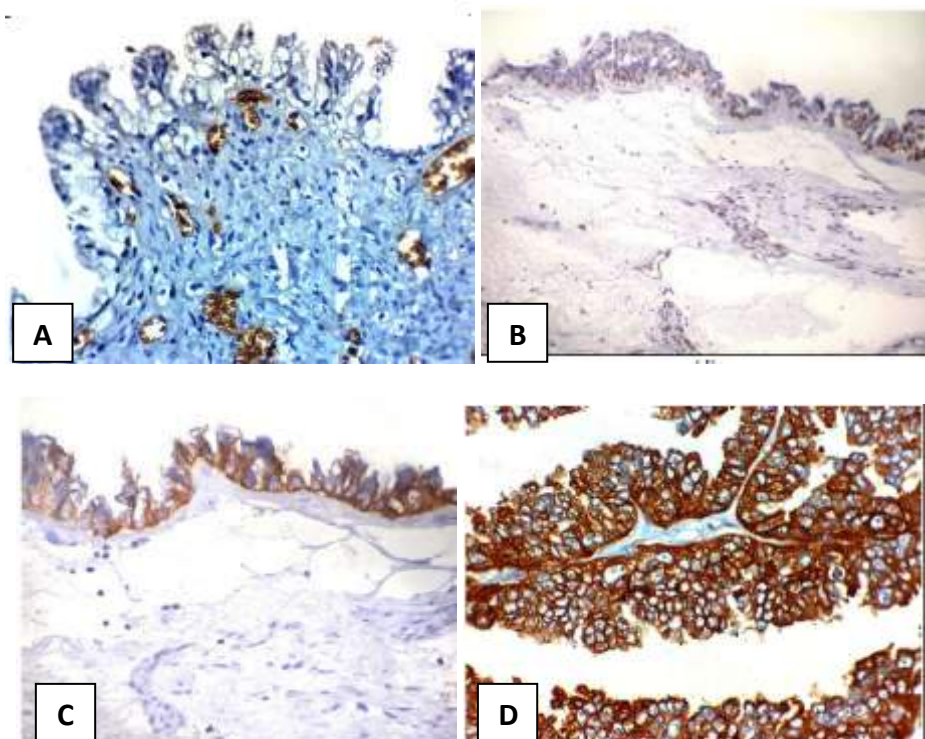
Sejumlah studi melaporkan, terdapat peningkatan ekspresi GLUT-1 pada kanker dan berhubungan dengan progresifitas tumor.<sup>27,35,36</sup> Sementara pada sel epitel normal dan tumor jinak, ekspresi GLUT-1 tidak terdeteksi.<sup>31,34, 37</sup> Medina *et al*.<sup>26</sup> menyatakan bahwa laktat dapat menyebabkan translokasi GLUT-1 dan GLUT-4 ke membran plasma pada sel jantung yang diisolasi.



**Gambar 2. 6.** A-B. Ekspresi GLUT-1 dengan positivitas pada sitoplasma dan membran sel.<sup>28</sup> C. Positif kuat fokal pada daerah tumor yang jauh dari pembuluh darah<sup>15</sup>

Ada kemungkinan bahwa pembentukan asam laktat pada tumor berhubungan dengan translokasi *transporter* ke membran plasma yang menyebabkan peningkatan kebutuhan glukosa oleh sel-sel tersebut. Kebutuhan energi ini dipenuhi oleh asupan gula yang meningkat yang dicapai dengan peningkatan ekspresi *glucose transporter* dan peningkatan translokasi transporter ke membran plasma.<sup>11</sup> Peningkatan ekspresi GLUT-1 diaktivasi secara transkripsi oleh hipoksia.<sup>33</sup> hal ini selaras dengan penelitian Cantuaria *et al*.<sup>15</sup> yang menyebutkan bahwa sebagian besar tumor ovarium yang terpulsa dengan GLUT-

1 menunjukkan positif kuat fokal pada daerah yang jauh dari pembuluh darah, hal ini mengesankan bahwa sel dengan hipoksia memberikan ekspresi yang tinggi terhadap GLUT-1 (gambar 2.6), sehingga GLUT-1 dapat digunakan sebagai penanda intrinsik untuk mendeteksi adanya hipoksia endogen pada tumor, meskipun belum diketahui pasti mekanismenya.<sup>34</sup>



**Gambar 2.7.** Penilaian positività ekspresi GLUT-1 berdasarkan penelitian Elsabateeny dkk: A. Negatif (0), tampak sel-sel eritrosit memberikan ekspresi positif, B. Positif lemah (+1), C. Positif sedang (+2), D. Positif kuat (+3).<sup>10</sup>

### 2.5.3. *Glucose Transporter (GLUT)-1 sebagai Faktor Diagnosis dan Prognosis*

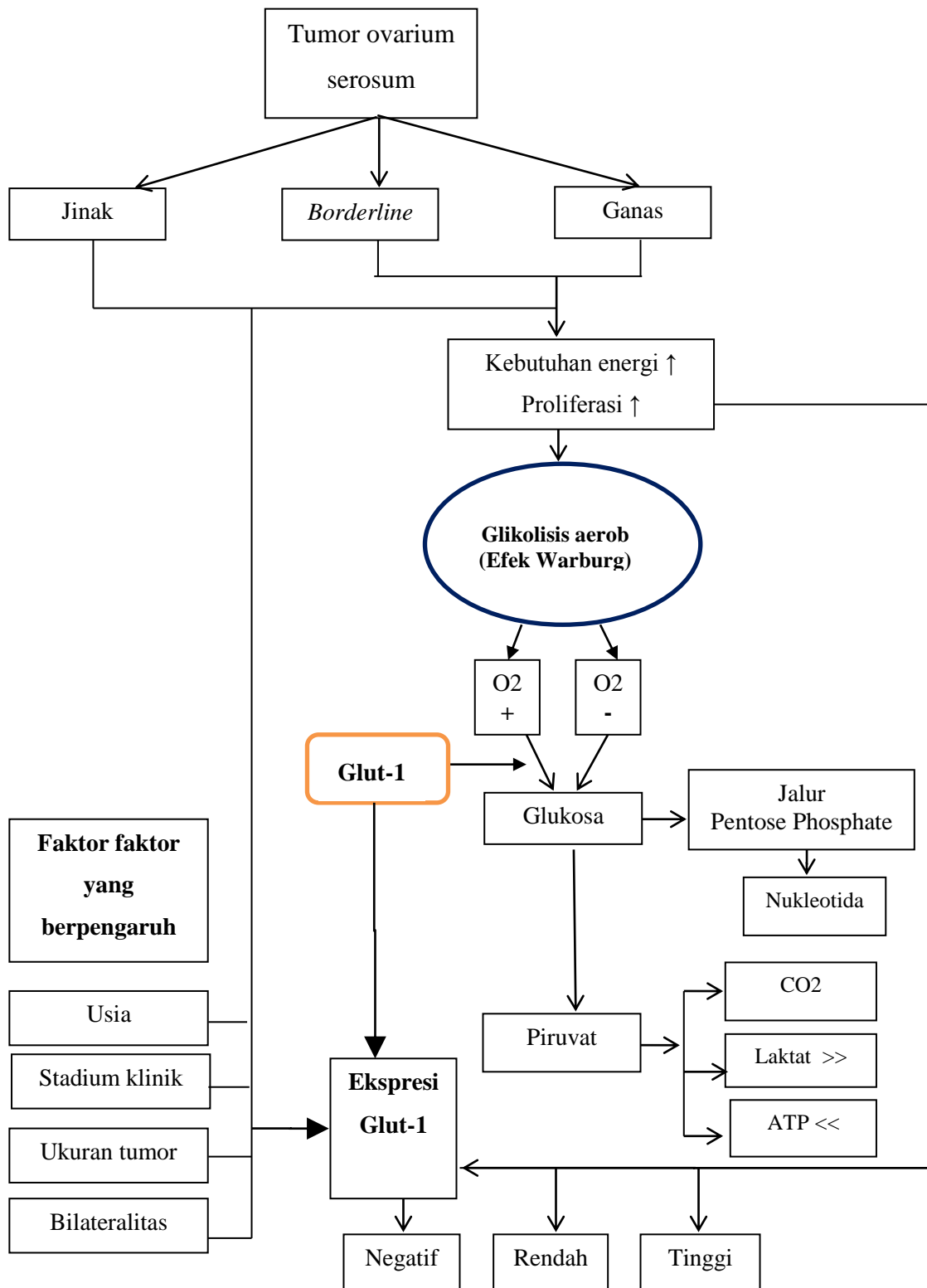
Beberapa studi menyatakan, terdapat hubungan antara ekspresi GLUT-1 dengan pertumbuhan tumor dan prognosis yang buruk.<sup>37,38,39</sup> Terdapat peningkatan ekspresi GLUT-1 yang nyata secara gradual dari tumor ovarium jinak, *borderline* dan tumor ovarium ganas, hal ini berhubungan dengan transformasi maligna pada tumor ovarium epitelial.<sup>15,35,36</sup> Peningkatan ekspresi GLUT-1 juga terjadi dari tumor ovarium ganas dengan diferensiasi baik ke diferensiasi buruk.<sup>10, 31</sup> Pada beberapa penelitian disebutkan bahwa tumor ganas ovarium yang mengekspresikan GLUT-1 dengan kuat memiliki kesintasan yang pendek, walaupun belum ditemukan korelasinya<sup>11,17,18,31</sup> namun tumor yang mengekspresikan GLUT-1 cenderung menunjukkan respon yang baik terhadap

kemoterapi, sehingga dapat dijadikan sebagai faktor diagnostik sekaligus prognostik yang dapat memperkirakan respon pasien terhadap kemoterapi.  
10,17,19,20,31.

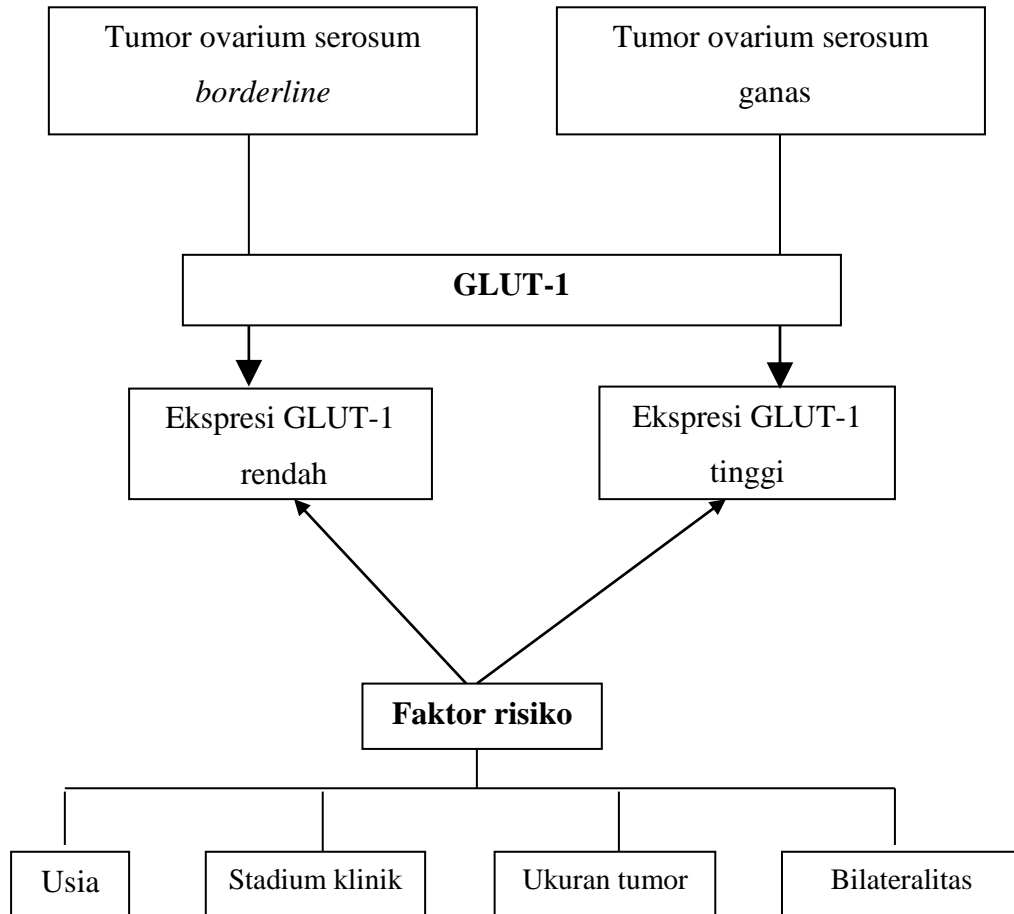
#### **2.5.4. *Glucose Transporter (GLUT)-1* sebagai terapi target pada kanker.**

Beberapa penelitian menyebutkan bahwa target potensial pada terapi kanker dapat melalui jalur metabolik yang melibatkan metabolisme glukosa. Aktivasi protoonkogen (seperti Myc), jalur sinyal (seperti PI3K), dan faktor transkripsi (seperti HIF-1), serta inaktivasi tumor supressor (seperti p53) dapat menyebabkan efek Warburg pada sel kanker. Diperlukan persyaratan selektif agar terdapat perbedaan antara sel tumor dan sel normal yang berproliferasi. Beberapa protein dan enzim yang mengalami overekspresi pada beberapa jenis kanker dapat merupakan kandidat terapi target kanker diantaranya GLUT-1, HKII, phosphoglycerate dehydrogenase (PHGDH), LDH-A dan PKM2.<sup>30</sup> Yu, *et al*<sup>34</sup> menyebutkan bahwa pertumbuhan sel tumor dapat ditekan dengan menghambat transkripsi GLUT-1, dan memungkinkannya menjadi pilihan terapi baru pada kanker ovarium.

## 2.6. Kerangka teori



## 2.7. Kerangka Konsep



## BAB 3 METODOLOGI PENELITIAN

### 3.1. Desain Penelitian

Desain penelitian yang dipilih adalah studi analitik potong lintang.

### 3.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI)/ Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) pada bulan Januari 2018 – Mei 2018.

### 3.3. Populasi penelitian

Populasi target pada penelitian ini adalah penderita tumor ovarium serosum yang telah dilakukan oovorektomi pada tahun 2013 hingga 2017 di RSCM. Populasi terjangkau penelitian ini adalah sediaan dengan gambaran histopatologik tumor ovarium serosum *borderline* dan tumor ovarium serosum ganas yang didiagnosis di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM Januari 2013-Desember 2017. Kode topografi dan morfologi sesuai dengan *International Classification of Disease-10* (ICD-10). Kode topografi ovarium adalah C56.9. Kode morfologi tumor ovarium serosum *borderline* M8441/1 dan tumor ovarium serosum ganas M8441/3.

### 3.4. Sampel Penelitian

Pemilihan sampel dilakukan secara *consecutive sampling* untuk sampel tumor ovarium serosum *borderline* serta random sampling untuk sampel tumor ovarium serosum ganas.

Perkiraan besar sampel dihitung dengan menggunakan rumus penelitian :

$$N1=N2= \left[ \frac{(Z\alpha+Z\beta)S}{x_1-x_2} \right]^2 = \left[ \frac{(1.64+0.84)5}{3} \right]^2 = 17$$

Keterangan :

$N$  = Jumlah minimal kasus untuk tiap kelompok

$Z\alpha = 1,64$

Power ( $\beta$ ) = 80% sehingga  $Z\beta = 0,84$

$S$  = Simpang baku gabungan penelitian sebelumnya

$X_1 - X_2$  = selisih rerata yang dianggap bermakna (*clinical judgement*) = 3

Dari perhitungan rumus di atas didapatkan  $N_1 = N_2 = 17$ , sehingga jumlah sampel minimal yang diperlukan untuk 2 kelompok sebanyak 34 sampel atau masing-masing sebanyak 17 sampel untuk tiap kelompok.

### **3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

#### **3.5.1. Kriteria inklusi**

Kasus tumor ovarium yang dilakukan oovorektomi pada Januari 2013 hingga Desember 2017 di RSCM dengan diagnosis histopatologik tumor ovarium serosum *borderline* dan ganas.

#### **3.5.2. Kriteria eksklusi**

- Kasus-kasus dengan slaid yang tidak adekuat/ suboptimal,
- Kasus-kasus yang slaid tidak dapat ditemukan di arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM.
- Kasus-kasus yang setelah dinilai ulang tidak masuk dalam kriteria diagnosis tumor ovarium serosum *borderline* dan ganas.
- Kasus yang tidak didapatkan bloknya atau kondisi blok tidak layak digunakan untuk pemulasan GLUT-1.

### **3.6 Variabel Penelitian**

**3.6.1. Variabel bebas:** kelompok kasus tumor ovarium serosum dengan perangai biologik *borderline* dan ganas.

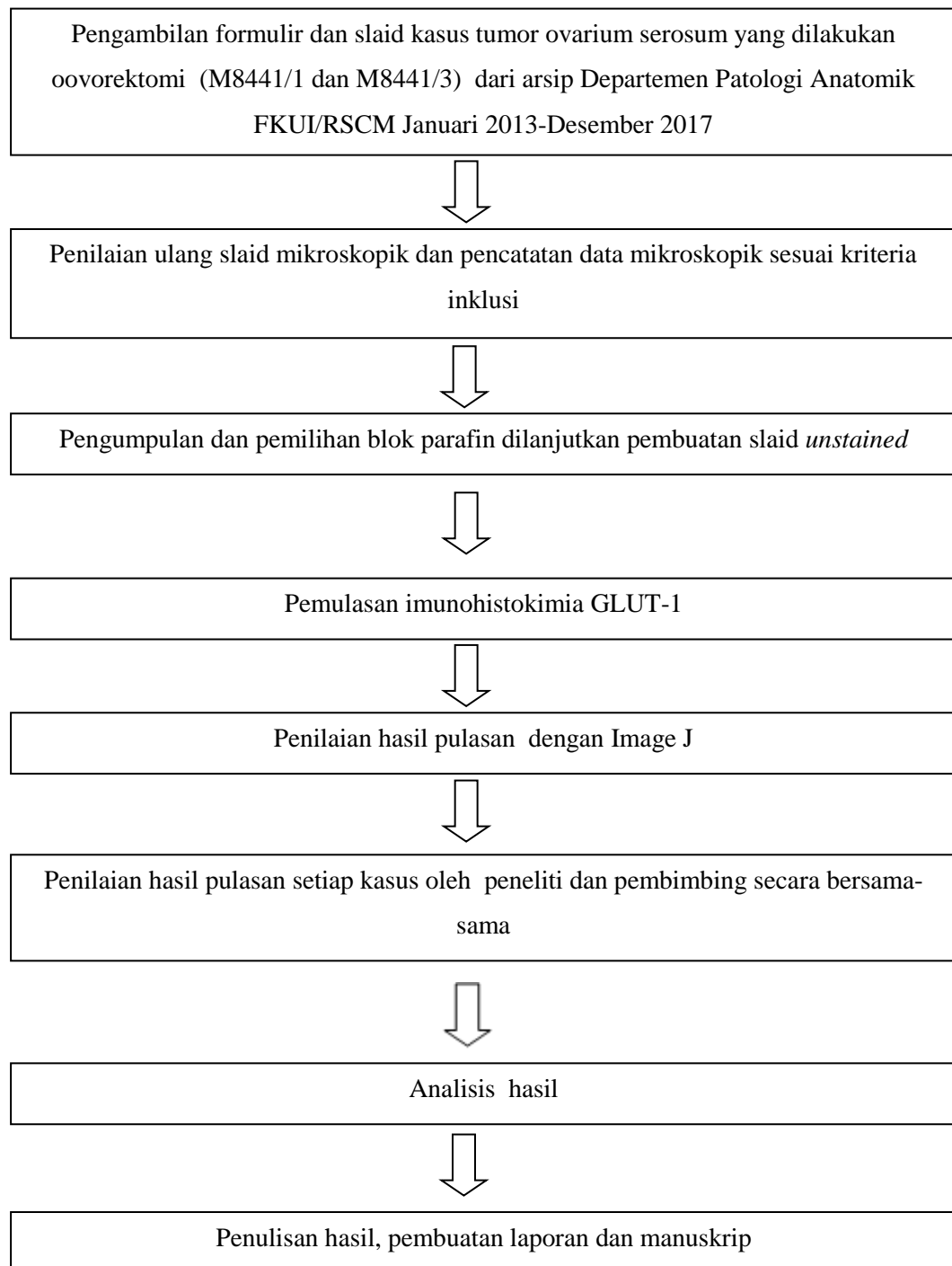
**3.6.2. Variabel tergantung:** ekspresi GLUT-1 pada tumor ovarium.

### 3.7. Definisi Operasional

1. Tumor ovarium serosum adalah salah satu jenis tumor ovarium epitelial yang berasal dari epitel permukaan ovarium, yang mengalami metaplasia mulerian.<sup>12</sup>
2. Tumor ovarium *borderline* adalah tumor ovarium serosum yang memiliki sifat intermediate (diantara jinak dan ganas), cenderung tumbuh dengan pola eksofitik pada permukaan ovarium tanpa invasi stroma, dengan karakteristik pertumbuhan papiler.<sup>40-42</sup>
3. Tumor ovarium serosum ganas adalah suatu keganasan, spektrum terakhir dari tumor ovarium serosum ditandai dengan adanya invasi stroma.<sup>43</sup>
4. Ukuran tumor adalah dimensi terbesar tumor primer, diambil dari formulir.
5. Pulasan GLUT-1 dilakukan pada tumor primer ovarium serosum baik untuk kelompok perangai biologik ganas maupun kelompok perangai biologik *borderline*. Penilaian ekspresi GLUT-1 dinilai berdasarkan intensitas pewarnaan pada membran dan/atau sitoplasma sel tumor.<sup>15</sup>



### 3.8. Alur Penelitian



### 3.9. Bahan dan Cara Kerja

#### 3.9.1. Pemilihan sampel

Dilakukan pengumpulan formulir dan sediaan dengan diagnosis tumor ovarium serosum yang telah dilakukan oovorektomi dari arsip Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM periode Januari 2013-Desember 2017, dengan kode topografi C56.9 dan kode morfologi tumor ovarium serosum *borderline* M8441/1 serta kode morfologi tumor ovarium serosum ganas M8441/3. Semua sampel kemudian dilakukan penilaian ulang slaid H&E untuk memilih kasus yang memenuhi kriteria inklusi. Seluruh kasus yang memenuhi kriteria inklusi merupakan tumor primer yang berasal dari ovarium, selanjutnya dicatat dalam sebuah tabel induk berisi data-data yang terdiri atas nomor Patologi Anatomi, usia, ukuran tumor, bilateralitas, stadium klinik diagnosis klinik, dan diagnosis histopatologi. Selanjutnya dibuat slaid *unstained* dari blok parafin untuk mewakili tiap kasus yang dipilih dan dilakukan pemeriksaan imunohistokimia GLUT-1.

#### 3.9.2. Prosedur pulasan imunohistokimia GLUT-1

Dilakukan pembuatan slide *unstained* dari blok parafin untuk selanjutnya dilakukan pemeriksaan imunohistokimia GLUT-1. Jaringan yang telah menjadi blok parafin dipotong setebal 3-5  $\mu\text{m}$  dengan menggunakan mikrotom, diletakkan pada kaca benda yang telah dilapisi *poly-L-lysine*. Tiap slaid diidentifikasi dengan memberi nomor sampel dan jenis antibodi yang akan dipulas, selanjutnya dilakukan preparasi sediaan dengan pemanasan di atas *slide warmer/ hot plate* 30 menit dengan suhu 58<sup>0</sup>C. Tahapan selanjutnya adalah deparafinisasi dengan menggunakan xylol bertingkat (xylol I, II, III) selama masing-masing lima menit, dilanjutkan dengan rehidrasi dengan alkohol menurun, bertahap dimulai dari alkohol 100%, alkohol 96% dan 70%, masing-masing selama 5 menit, kemudian slaid dicuci dengan air mengalir selama lima menit.

Setiap slaid dilakukan *blocking* dengan endogen peroksida 1,5% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dalam methanol kurang lebih selama 10 menit, kemudian dicuci dengan air mengalir selama 5 menit. *Pretreatment* dilakukan dengan *antigen retrieval procedure* dengan Tris-EDTA pH 9,0 menggunakan *decloaking chamber* dengan suhu 96<sup>0</sup>C selama 10 menit, kemudian angkat dan dinginkan. Dicuci dengan PBS

pH 7,4 selama 3 menit, selanjutnya jaringan ditandai dengan *Pap-pen*. *Blocking* dilakukan dengan *super block* selama 15 menit, kemudian *super block* dibuang, diinkubasi dengan antibodi primer yaitu GLUT-1 (Abcam/EPR3915) dengan dilusi 1: 500 selama 30 menit. Sediaan dicuci dengan menggunakan PBS pH 7,4 selama 3 menit. Dilakukan inkubasi dengan *Ultra Tek Anti-Polyvalent* selama 15 menit, dicuci dengan PBS pH 7,4 selama 3 menit, inkubasi dengan *Ultra Tek HRP* selama 10 menit pada suhu ruang. Selanjutnya dilakukan pencucian ulang dengan PBS pH 7,4 selama 3 menit, diinkubasi dengan campuran 1 ml *betazoid DAB substrate buffer* selama 5 menit dengan 1 tetes *betazoid DAB chromogen* selama 3 menit, dicuci dengan air mengalir selama 5 menit. *Counterstained* dengan *Hematoxillin Mayer* dilakukan selama 1 menit, dicuci dengan air mengalir selama 5 menit. Lalu lakukan *Blueing* dengan Lithium carbonat selama 10 detik, cuci dengan air mengalir selama 5 menit, dehidrasi dengan alkohol konsentrasi meningkat bertahap, dimulai dari alkohol 70%, 96% sampai ethanol masing-masing selama 5 menit. *Clearing* dengan xylol I-II masing-masing 5 menit. Kontrol negatif adalah jaringan yang dilakukan pulasan imunohistokimia tanpa menggunakan antibodi primer GLUT-1. Kontrol positif yang digunakan adalah jaringan adenokarsinoma kolon. Terakhir ditutup dengan cairan penutup (*aqueous mounting media*) dan *cover glass*.

### 3.9.3 Penilaian ekspresi imunohistokimia GLUT-1

Ekspresi imunohistokimia GLUT-1 dinilai berdasarkan intensitas dari membran dan/atau sitoplasma sel tumor serta persentase positivitas dari masing-masing sel tumor sesuai definisi operasional.<sup>28</sup> Penghitungan ekspresi dilakukan secara bersama-sama oleh peneliti dan pembimbing tanpa melihat diagnosis sebelumnya.

Pengamatan dilakukan dengan menggunakan mikroskop Leica DM1000 perbesaran 400 kali pada daerah tumor yang terpulas dengan baik, kemudian ditandai dan difoto pada beberapa tempat yang paling banyak ditemukan bagian yang terpulas positif atau daerah yang pulasan positifnya paling kuat, sampai diperoleh 500 sel tumor. Selanjutnya diproses menggunakan program komputer *Image-J* dan dihitung dengan menggunakan *cell counter*, kemudian dilakukan penghitungan nilai *histoscore (H-score)* terlebih dahulu secara semikuantitatif.

Penilaian intensitas ekspresi GLUT-1 dibagi menjadi 4 kategori ekspresi, yaitu intensitas negatif/tidak terwarnai (0), positif lemah (+1), positif sedang (+2), dan positif kuat (+3) mengacu pada penelitian Elbasateeny dan Cantuaria, dkk yang menilai ekspresi GLUT-1 pada tumor ovarium.<sup>10,15</sup> Setelah dilakukan penilaian terhadap 500 sel pada setiap kasus, dicari rata-rata area positif dengan menggunakan rumus H score :  $[1 \times (\% \text{cells} +1) + 2 \times (\% \text{cells} +2) + 3 \times (\% \text{cell}+3)]$  dan dihitung persentase masing-masing kasus. Selanjutnya dilakukan penentuan titik potong untuk mengelompokkan skor GLUT-1 menjadi ekspresi rendah dan ekspresi tinggi dengan menggunakan kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) dan dihitung sensitivitas serta spesifisitasnya.

### 3.10 Pengolahan Data

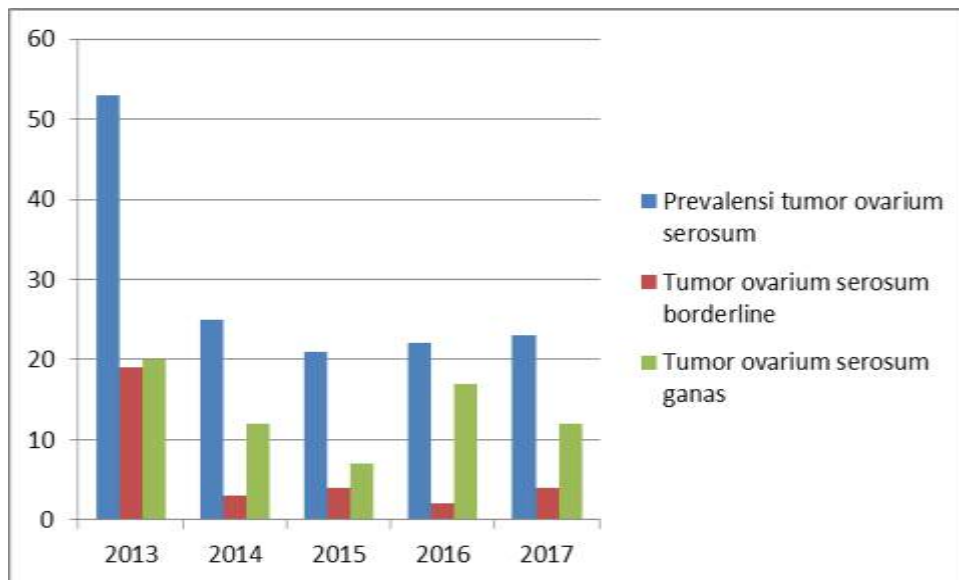
Analisis dilakukan dengan menggunakan program SPSS 22.0. Sebaran data diukur dengan menggunakan tes *Saphiro Wilk*. Data intensitas ekspresi GLUT-1 disajikan dalam bentuk data numerik yang selanjutnya dikategorisasikan menjadi dua kelompok yaitu ekspresi rendah dan ekspresi tinggi, kemudian dianalisis dan dihubungkan dengan perangai biologik tumor ovarium serosum, beserta faktor-faktor, meliputi usia, ukuran tumor, stadium klinis, dan bilateralitas dengan menggunakan uji Pearson *chi square*. Variabel yang tidak memenuhi syarat, dianalisis dengan uji alternatif Fisher's *exact*. Nilai  $p < 0,05$  dinyatakan bermakna secara statistik.

## BAB 4 HASIL PENELITIAN

### 4.1 Demografik dan Karakteristik Dasar

Sampel penelitian dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok tumor ovarium serosum *borderline* dan kelompok tumor ovarium serosum ganas. Pemilihan sampel dilakukan secara *cosecutive sampling* pada tumor ovarium serosum *borderline* dan *random sampling* pada tumor ovarium serosum ganas yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu kasus tumor ovarium serosum yang telah dilakukan oovorektomi pada tahun 2013 hingga 2017 di RSCM dengan gambaran histopatologik tumor ovarium serosum *borderline* dan tumor ovarium serosum ganas.

Jumlah kasus tumor ovarium serosum selama periode tahun 2013 hingga 2017 adalah sebanyak 144 kasus. Kasus tumor ovarium serosum *borderline* sebanyak 32 kasus dan kasus tumor ovarium serosum ganas sebanyak 68 kasus (Gambar 4.1).



**Gambar 4.1.** Jumlah kasus tumor ovarium serosum selama 5 tahun di Departemen PA FKUI/RSCM

Jumlah rata-rata kasus tumor ovarium serosum selama 5 tahun sebanyak 28,8 kasus per tahun. Rata-rata kasus tumor ovarium serosum *borderline* sebanyak 6,4 kasus (22,2%) dan rata-rata tumor ovarium serosum ganas sebanyak

13,6 kasus (47,2%). Angka kejadian tumor ovarium serosum terbanyak adalah pada tahun 2013 yaitu sebanyak 53 kasus dan paling sedikit pada tahun 2015 sebanyak 21 kasus. Angka kejadian tumor ovarium serosum *borderline* dan tumor ovarium serosum ganas juga terbanyak ditemukan pada tahun 2013 yaitu sebanyak 19 kasus dan 20 kasus.

**Tabel 4.1.** Demografik dan Karakteristik Dasar sampel penelitian

Variabel	Tumor ovarium serosum			
	<i>Borderline</i>		Ganas	
	Jumlah	Persentase	Jumlah	Persentase
<b>Usia</b> (19-77 tahun)				
< 55 tahun	14	41	9	26
≥ 55 tahun	3	10	8	23
<b>Ukuran tumor</b>				
<10 cm	0	0	5	15
≥ 10 cm	17	50	12	35
<b>Stadium klinik</b>				
1	9	26	4	12
2	1	3	2	6
3	7	21	11	32
<b>Lokasi tumor</b>				
Unilateral	7	21	6	18
Bilateral	10	29	11	32

Pada penelitian ini, sebagian besar sampel berusia di bawah 55 tahun, yaitu sebanyak 23 kasus (67%), 14 kasus diantaranya merupakan kasus tumor ovarium serosum *borderline*, sedangkan kelompok usia di atas 55 tahun sebanyak 11 kasus (33%), didominasi oleh kasus tumor ovarium serosum ganas yaitu sebanyak 8 kasus (23%).

Ukuran tumor terbanyak pada penelitian ini adalah kelompok ukuran tumor lebih dari 10 cm yaitu sebanyak 29 kasus. Ukuran tumor yang terkecil adalah 4,5 cm dan ukuran tumor terbesar yang ditemukan adalah 25 cm (diukur dari dimensi terbesar tumor).

Stadium tiga merupakan kelompok stadium klinik terbanyak dalam populasi sampel yaitu sebanyak 18 kasus, disusul oleh kelompok stadium satu

sebanyak 13 kasus dan yang terkecil merupakan kelompok stadium dua yaitu sebanyak tiga kasus.

Keterlibatan ovarium bilateral pada penelitian ini sebanyak 21 kasus, 10 kasus ditemukan pada kelompok tumor ovarium serosum *borderline* dan 11 kasus terdapat dalam kelompok tumor ovarium serosum ganas.

#### 4.2. Perbandingan *H-score* GLUT-1 pada tumor ovarium serosum *borderline* dan tumor ovarium serosum ganas

Penilaian ekspresi GLUT-1 pada sel-sel tumor menggunakan rumus *H-score*. Median *H-score* tumor ovarium serosum *borderline* didapatkan sebesar 111 (61-227) dan tumor ovarium serosum ganas sebesar 262 (128-299). Selanjutnya dilakukan analisis uji statistik *Mann-Whitney*, didapatkan perbedaan bermakna dengan nilai  $p < 0,001$ . Hasil yang didapatkan terdapat nilai median *H-score* lebih tinggi pada tumor ovarium serosum ganas dibandingkan dengan tumor ovarium serosum *borderline* (Tabel 4.2).

**Tabel 4.2.** Perbedaan ekspresi GLUT-1 pada tumor ovarium serosum *borderline* dan ganas.

Diagnosis histopatologik	N	Ekspresi GLUT-1 Median (minimum-maksimum)	Nilai p
Tumor ovarium serosum <i>borderline</i>	17	111 (61-227)	<0,001*
Tumor ovarium serosum ganas	17	262 (128-299)	

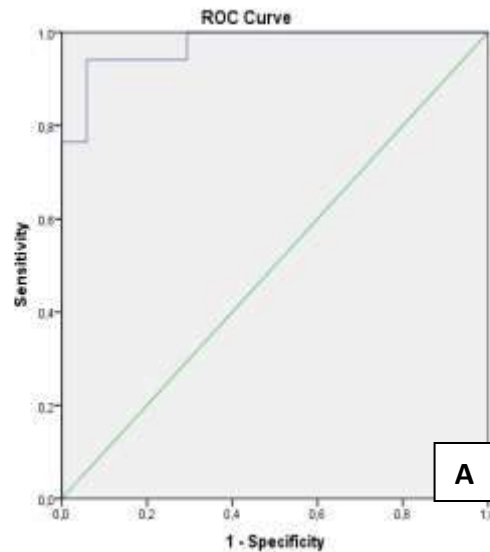
\*Uji *Mann Whitney*

#### 4.3. Penentuan Titik Potong *H-score* Ekspresi GLUT-1

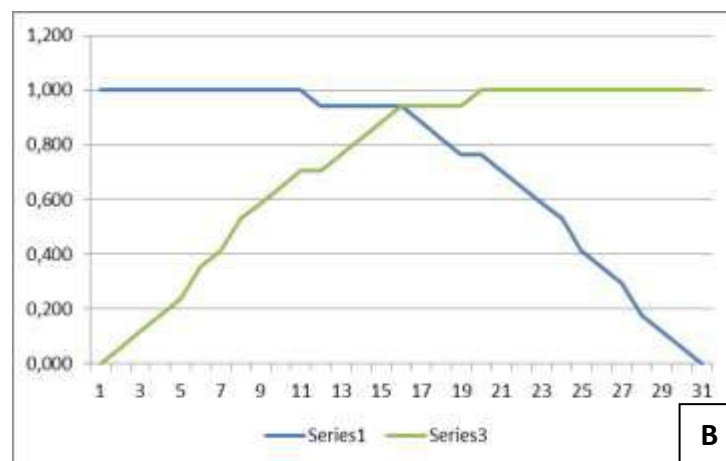
Ekspresi GLUT-1 dibagi menjadi dua kategori yaitu ekspresi rendah dan ekspresi tinggi dengan menetapkan titik potong berdasarkan analisis kurva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) dengan sensitivitas dan spesifisitas yang optimal. Penilaian ekspresi rendah termasuk ekspresi GLUT-1 negatif hingga positif sedang sementara ekspresi tinggi adalah ekspresi GLUT-1 positif kuat.

Pada penelitian ini nilai *area under the curve* (AUC) atau nilai diskriminasi 0,972 (IK 95%, 0,926 – 1,000) dengan nilai  $p < 0,001$ . Nilai diskriminasi tersebut tergolong baik. Analisis kurva ROC didapatkan titik potong

H-score GLUT-1 yang optimal adalah 190,5, dengan sensitivitas 94,1% dan spesifisitas 82,4%. Nilai H-score dibagi berdasarkan titik potong menjadi ekspresi rendah ( $<190,5$ ) dan ekspresi tinggi ( $\geq 190,5$ ) (Gambar 4.2 dan 4.3).



**Gambar 4.2.** Kurva ROC *H-score* GLUT-1

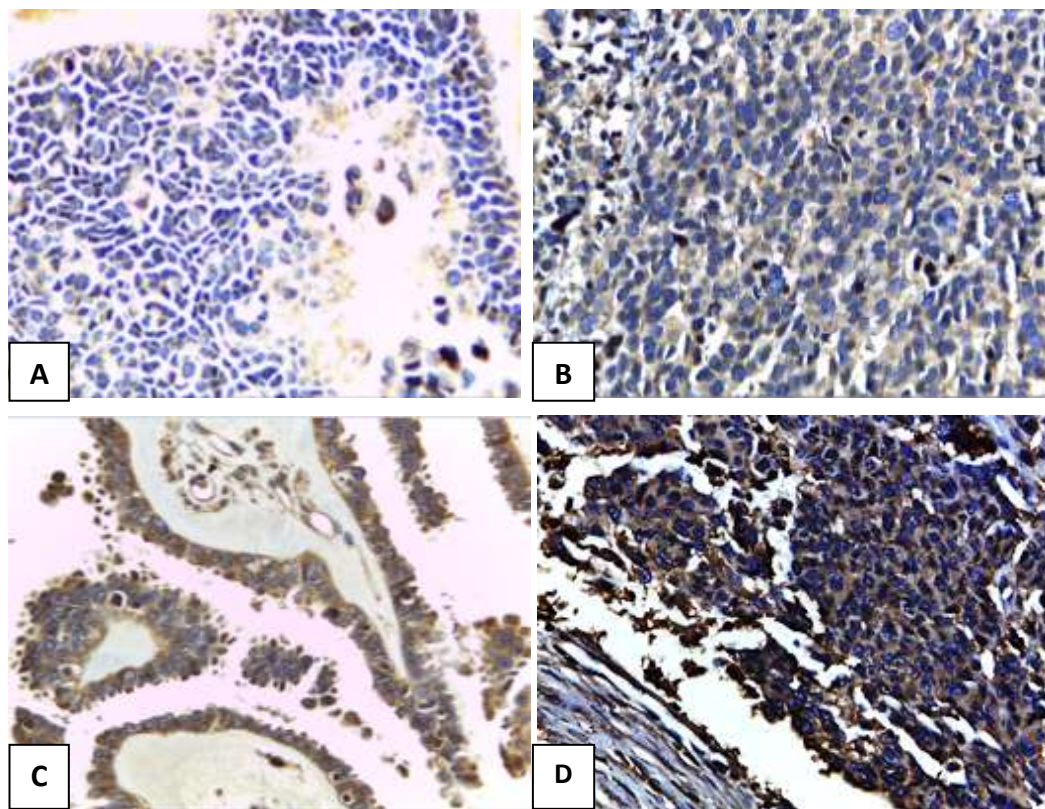


**Gambar 4.3.** Diagram titik potong GLUT-1

#### 4.4. Ekspresi GLUT-1 pada tumor ovarium serosum

Ekspresi GLUT-1 dihitung berdasarkan intensitas pulsan pada membran dan/atau sitoplasma sel tumor dan jumlah sel tumor yang terpulas (Gambar 4.4).





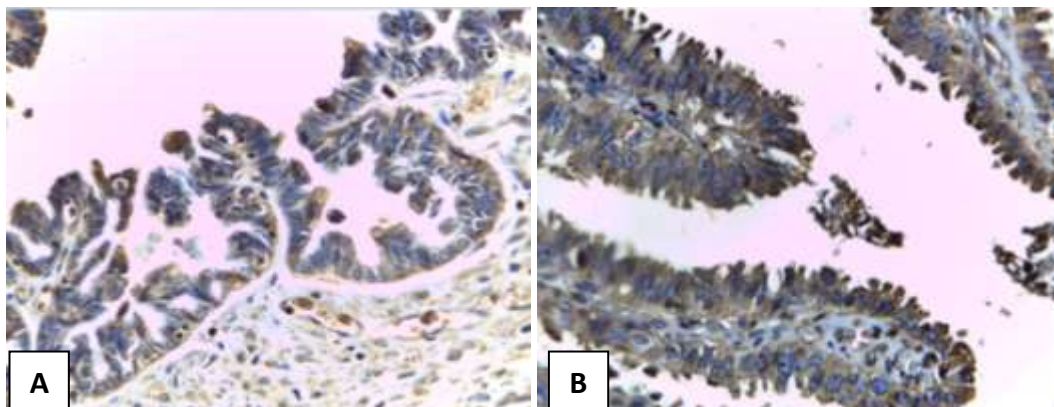
**Gambar 4.4.** Ekspresi GLUT-1 pada tumor ovarium serosum A. Ekspresi negatif (400x). B. Positif lemah (400x). C. Positif sedang (400x). D. Positif kuat (400x).

Sebagian besar kelompok tumor ovarium serosum *borderline* menunjukkan ekspresi rendah terhadap GLUT-1, hanya 1 kasus ditemukan ekspresi tinggi terhadap GLUT-1. Pada kelompok tumor ovarium serosum ganas ditemukan 14 kasus ekspresi tinggi dan 3 kasus ekspresi rendah. Contoh hasil pulasan GLUT-1 terlihat pada gambar 4.5 dan 4.6. Terdapat hubungan bermakna antara ekspresi GLUT-1 dengan tumor ovarium serosum *borderline* dan ganas ( $p < 0,001$ ) (Tabel 4.3).

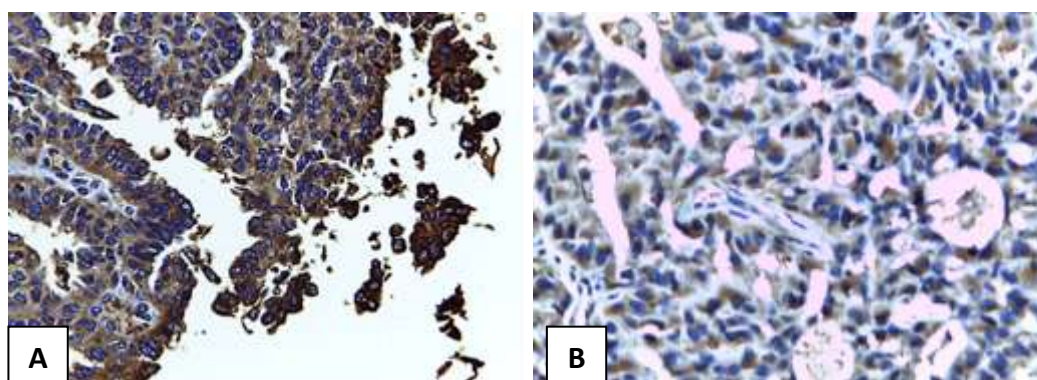
**Tabel 4.3.** Ekspresi GLUT-1 pada tumor ovarium serosum

Ekspresi GLUT-1	Tumor ovarium serosum		Nilai p
	<i>Borderline</i>	Ganas	
Rendah	16	3	<0,001**
Tinggi	1	14	

\*Uji Fisher's *exact*



**Gambar 4.5.** Ekspresi GLUT-1 pada tumor ovarium serosum *borderline*. A. Ekspresi rendah (400x). B Ekspresi tinggi (400x).



**Gambar 4.6.** Ekspresi GLUT-1 pada tumor ovarium serosum ganas. A. Ekspresi tinggi (400x). B Ekspresi rendah (400x).

#### 4.5. Hubungan antara Ekspresi GLUT-1 dengan Beberapa Faktor.

Pada penelitian ini, selain untuk mengetahui hubungan ekspresi GLUT-1 dengan perngai biologik tumor ovarium serosum, juga menghubungkan ekspresi GLUT-1 dengan beberapa faktor seperti usia, ukuran tumor, stadium klinik dan lokasi tumor.

Tabel 4.4 menunjukkan variabel-variabel independen yang dihubungkan dengan ekspresi GLUT-1. Setiap variabel dilakukan analisis statistik dengan menggunakan uji Pearson *chi-square* dan variabel yang tidak memenuhi syarat, dianalisis dengan uji alternatif Fisher's *exact*. Hubungan dianggap bermakna jika nilai  $p < 0,05$ .

**Tabel 4.4.** Hubungan antara ekspresi GLUT-1 dengan beberapa faktor.

Variabel	Ekspresi imunohistokimia GLUT-1		Nilai p
	Rendah	Tinggi	
<b>Usia</b>			
< 55 tahun	15	8	0,151**
≥ 55 tahun	4	7	
<b>Ukuran tumor</b>			
<10 cm	1	5	0,066**
≥ 10 cm	18	10	
<b>Stadium klinik</b>			
1	11	2	<0,001**
2	1	2	
3	7	11	
<b>Lokasi tumor</b>			
Unilateral	7	6	0,851*
Bilateral	12	9	

\*Uji Pearson *Chi square*, \*\*Uji Fisher's *exact*

Sebanyak 15 kasus dalam kelompok usia di bawah 55 tahun menunjukkan ekspresi GLUT-1 yang rendah (44,1%). Kelompok ekspresi tinggi sebagian besar juga berusia di bawah 55 tahun. Analisis statistik menunjukkan bahwa usia tidak berhubungan dengan ekspresi GLUT-1 ( $p=0,151$ ).

Ukuran tumor terbanyak adalah lebih dari 10 cm dengan jumlah terbanyak terdapat pada kelompok dengan ekspresi GLUT-1 yang rendah yaitu sebanyak 18 kasus (52,9%). Secara statistik ukuran tumor tidak berhubungan dengan ekspresi GLUT-1 ( $p=0,066$ ).

Stadium tiga merupakan stadium terbanyak pada penelitian ini, sebagian besar mengekspresikan GLUT-1 yang tinggi yaitu sebanyak 11 kasus (32,3%). Terlihat bahwa stadium klinik berhubungan dengan ekspresi GLUT-1 ( $p<0,001$ ).

Terdapat keterlibatan ovarium bilateral pada sebagian besar sampel penelitian ini yaitu sebanyak 21 kasus dan 12 kasus diantaranya mengekspresikan GLUT-1 yang rendah. Hasil analisis statistik tidak menunjukkan hubungan bermakna antara bilateralitas tumor dengan ekspresi GLUT-1 ( $p=0,851$ ).

## BAB 5

### PEMBAHASAN

#### 5.1. Demografik dan Karakteristik Dasar

Diagnosis tumor ovarium serosum umumnya ditegakkan pertama kali pada usia 40-60 tahun dengan *mean* usia 42 tahun pada tumor ovarium serosum *borderline*.<sup>12</sup> Pada penelitian ini, usia dikelompokkan menjadi dua kelompok yaitu kurang dari 55 tahun dan lebih atau sama dengan 55 tahun. Rerata usia 47 tahun. Usia termuda 19 tahun dan usia tertua adalah 77 tahun, keduanya ditemukan dalam kelompok kasus tumor ovarium serosum *borderline*. Kelompok usia di bawah 55 tahun, 15 kasus diantaranya menunjukkan ekspresi GLUT-1 yang rendah (44,1%). Analisis statistik menunjukkan bahwa usia tidak berhubungan dengan ekspresi GLUT-1 ( $p=0,151$ ).

Jones *et al.*<sup>6</sup> dalam studinya mengatakan bahwa angka kejadian tumor ovarium meningkat pada dekade ketiga dan mencapai puncak pada dekade ketujuh, umumnya ditemukan pada wanita pasca menopause. Penelitian Elbasateeny, *et al*<sup>10</sup> menyebutkan bahwa tidak terdapat hubungan antara ekspresi GLUT-1 dengan usia ( $p>0,05$ ).

Ukuran tumor pada penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok yaitu kurang dari 10 cm dan lebih atau sama dengan 10 cm. Pengelompokan ini mengacu kepada penelitian Kim *et al.*<sup>20</sup> Sebagian besar sampel merupakan kelompok ukuran tumor lebih dari 10 cm, yaitu sebanyak 29 kasus, 17 kasus diantaranya merupakan kelompok tumor ovarium serosum *borderline* dan mengekspresikan GLUT-1 yang rendah yaitu sebanyak 18 kasus (53%). Ukuran tumor yang terkecil adalah 4,5 cm, ditemukan dalam kelompok tumor ovarium serosum ganas. Ukuran tumor terbesar merupakan kasus tumor ovarium serosum *borderline*, yaitu berukuran 25 cm. Secara statistik ukuran tumor tidak berhubungan dengan ekspresi GLUT-1 ( $p=0,066$ ), sesuai dengan penelitian Kim *et al.*<sup>20</sup> mengenai hubungan antara ekspresi GLUT-1 pada tumor ovarium ganas dengan prognosis, menyatakan bahwa tidak ada hubungan antara ukuran tumor dengan ekspresi GLUT-1 ( $p=0,934$ ).

*International Federation of Gynaecology and Obstetrics* (FIGO) dan sistem tumor, nodul, dan metastasis (TNM) membagi tumor ovarium menjadi empat stadium, namun pada penelitian ini hanya ditemukan tiga stadium yaitu stadium satu, stadium dua dan stadium tiga. Dalam penelitian ini, sebagian besar sampel ditemukan dalam stadium tiga, yaitu sebanyak 18 kasus dan 11 kasus diantaranya merupakan kelompok dengan kasus tumor ovarium serosum ganas dan mayoritas mengekspresikan tinggi terhadap GLUT-1, yaitu sebanyak 11 kasus (35,4%), hal ini dapat berhubungan dengan progresifitas dan agresifitas sel tumor. Secara statistik, stadium klinik berhubungan dengan ekspresi GLUT-1 ( $p < 0,001$ ).

Penelitian Elbasateeny *et al.*<sup>10</sup> membagi stadium klinik menjadi dua kelompok yaitu stadium satu dan stadium dua dalam satu kelompok, dan kelompok lainnya dengan stadium tiga dan stadium empat. Hasil penelitiannya antara lain, terdapat peningkatan ekspresi GLUT-1 yang lebih kuat pada tumor dengan stadium tinggi (stadium tiga dan empat) dan secara signifikan bermakna secara statistik ( $p = 0,005$ ). Hasil yang sama juga disampaikan Cai *et al.*<sup>44</sup> dalam penelitiannya yang mendapatkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi GLUT-1 dengan stadium berdasarkan FIGO ( $P < 0,05$ ).

Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian oleh Rudolwski *et al.*<sup>19</sup> Cho *et al.*<sup>20</sup> dan Kim *et al.*<sup>37</sup> yang menyatakan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara stadium klinik dengan ekspresi GLUT-1. Namun Kim *et al.*<sup>20</sup> menyebutkan bahwa secara statistik terdapat hubungan antara nekrosis tumor ( $p = 0,038$ ) dan mitosis ( $p = 0,07$ ).

Tumor ovarium serosum *borderline*, pada 1/3 kasus ditemukan pada kedua ovarium (bilateral), namun bilateralitas lebih sering ditemukan pada tumor ovarium serosum ganas.<sup>12</sup> Pada penelitian ini keterlibatan ovarium bilateral sebanyak 21 kasus (62%), 10 kasus ditemukan pada kelompok tumor ovarium serosum *borderline* dan 11 kasus terdapat dalam kelompok tumor ovarium serosum ganas.

Dari 21 kasus yang melibatkan ovarium bilateral, 12 kasus diantaranya menunjukkan ekspresi GLUT-1 yang rendah. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa bilateralitas tumor tidak berpengaruh terhadap ekspresi GLUT-1 ( $p = 0,851$ ).

## 5.2. Ekspresi GLUT-1 pada Tumor Ovarium Serosum

Beberapa studi menyatakan, terdapat hubungan antara ekspresi GLUT-1 dengan pertumbuhan tumor dan prognosis yang buruk.<sup>37,38,39</sup> Hal ini sesuai dengan penelitian Centuaria *et al*<sup>31</sup> yang menyatakan bahwa terdapat peningkatan ekspresi GLUT-1 pada tumor ovarium ganas dengan diferensiasi buruk dibandingkan dengan diferensiasi baik (27.6% vs 8.7%; p= 0.08).

Penelitian ini membagi populasi target menjadi dua kelompok yaitu penderita tumor ovarium serosum *borderline* dan tumor ovarium serosum ganas, masing-masing berjumlah 17 sampel. Pada kelompok tumor ovarium serosum ganas, hanya terdapat 2 kasus LGSC, karena keterbatasan sampel dan 15 kasus HGSC. Pulasan imunohistokimia GLUT-1 pada penelitian ini dinilai positif jika terwarnai coklat pada membran dan/atau sitoplasma sel tumor, kemudian penilaian menggunakan rumus *H-score*. Sejauh pengetahuan kami, belum ditemukan publikasi penelitian mengenai ekspresi GLUT-1 terhadap tumor ovarium serosum yang menggunakan *H-score*.

Dilakukan analisis uji statistik *Mann-Whitney* untuk melihat perbedaan ekspresi GLUT-1 pada tumor ovarium serosum *borderline* dan tumor ovarium serosum ganas. Didapatkan perbedaan bermakna dengan nilai  $p < 0,001$ . Nilai median *H-score* lebih tinggi pada tumor ovarium serosum ganas dibandingkan dengan tumor ovarium serosum *borderline*.

Selanjutnya dilakukan penentuan titik potong, kemudian dikelompokkan skor GLUT-1 menjadi ekspresi rendah dan ekspresi tinggi dengan menggunakan kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC). Didapatkan nilai *area under the curve* (AUC) atau nilai diskriminasi 0,972 (IK 95%, 0,926 – 1,000) dengan nilai  $p < 0,001$ . Nilai diskriminasi tersebut tergolong baik. Analisis kurva ROC didapatkan titik potong *H-score* GLUT-1 yang optimal adalah 190,5, dengan sensitivitas 94,1% dan spesifisitas 82,4%. Nilai *H-score* dibagi berdasarkan titik potong menjadi ekspresi rendah ( $< 190,5$ ) dan ekspresi tinggi ( $\geq 190,5$ ) terhadap GLUT-1. Untuk mempermudah dalam aplikasi sehari-hari maka titik potong tersebut dirubah dalam persentase dan didapatkan  $\geq 63,5\%$ , merupakan nilai ekspresi yang tinggi jika terpulas pada sitoplasma dan/atau membran sel tumor. Dibandingkan dengan baku emas (diagnosis histopatologi) maka didapatkan nilai



sensitivitas sebesar 94,1%, spesifisitas 82,4%, nilai prediksi positif 84,2%, nilai prediksi negatif 93,3%, dan akurasi diagnostik sebesar 88,2%, angka ini menunjukkan bahwa pulasan imunohistokimia GLUT-1 memiliki akurasi yang tinggi dalam menentukan perangai biologik tumor ovarium serosum.

Hasil yang didapatkan adalah ekspresi rendah terhadap GLUT-1 sama banyak dengan ekspresi tinggi. Kelompok tumor ovarium serosum *borderline* sebagian besar menunjukkan ekspresi rendah terhadap GLUT-1, termasuk 1 kasus tumor ovarium serosum *borderline* varian mikropapiler stadium satu, hanya 1 kasus ditemukan ekspresi tinggi terhadap GLUT-1, yaitu kasus tumor ovarium serosum *borderline* varian klasik, stadium tiga. Terdapat satu kasus diskrepansi yang setelah dinilai ulang oleh peneliti bersama pembimbing, menjadi SBT, sebelumnya didiagnosis dengan LGSC. Kasus tersebut dimasukkan ke dalam kelompok SBT dan memberikan hasil ekspresi rendah terhadap GLUT-1.

Pada kelompok tumor ovarium serosum ganas ditemukan 14 kasus ekspresi tinggi dan tiga kasus ekspresi rendah yaitu dua kasus dengan diagnosis HGSC, stadium satu dan satu kasus LGSC stadium tiga. Secara statistik terdapat hubungan bermakna antara ekspresi GLUT-1 dengan jenis perangai biologik tumor ( $p < 0,001$ ). Hipotesis penelitian ini yang menyatakan ekspresi GLUT-1 pada tumor ovarium serosum ganas lebih tinggi dibandingkan SBT terbukti, namun demikian pada perhitungan statistik masih menggunakan uji *two tail*.

Centuaria *et al.*<sup>15</sup> menyebutkan bahwa terdapat peningkatan ekspresi GLUT-1 yang progresif dari tumor ovarium *borderline* ke tumor ovarium ganas derajat tinggi. Pada penelitian tersebut, terdapat peningkatan ekspresi GLUT-1 yang signifikan pada tumor ovarium ganas dibandingkan dengan tumor ovarium *borderline* ( $p = 0,000$ ), pulasan GLUT-1 dengan ekspresi positif kuat terdapat pada 36% kasus tumor ovarium ganas dibandingkan kasus tumor ovarium *borderline* yaitu sebanyak 0% . Hal senada juga disampaikan oleh Elbasateeny *et al.*<sup>10</sup> dan Cai *et al.*<sup>44</sup> , secara statistik terdapat perbedaan ekspresi GLUT-1 secara signifikan, diantara kasus tumor ovarium jinak, *borderline* dan ganas  $p = 0,000$  dan  $p < 0,05$ . Terdapat peningkatan intensitas pulasan GLUT-1 yang progresif pada tumor invasif dibandingkan dengan *borderline*.<sup>10</sup>

## **BAB 6**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **6.1. Kesimpulan**

1. Terdapat perbedaan ekspresi GLUT-1 pada tumor ovarium serosum *borderline* dan tumor ovarium serosum ganas, dimana tumor ovarium serosum ganas memiliki ekspresi GLUT-1 lebih tinggi dibandingkan tumor ovarium serosum *borderline*.
2. Secara statistik terdapat hubungan bermakna antara ekspresi GLUT-1 dengan tumor ovarium serosum *borderline* dan ganas.
2. Faktor yang berpengaruh terhadap ekspresi GLUT-1 pada tumor ovarium serosum adalah stadium klinik.

#### **6.2 Saran**

1. Pemeriksaan imunohistokimia GLUT-1 dapat dilakukan terutama pada kasus-kasus sulit dalam menentukan perangai biologik tumor ovarium serosum *borderline* dan ganas.
2. Perlu penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan GLUT-1 pada tumor ovarium serosum ganas derajat rendah (LGSC) dan tumor ovarium serosum *borderline* varian mikropapiler serta ovarium epitelial jenis lainnya seperti musinosum, seromusinosum, endometrioid, sel jernih dan brenner.



## DAFTAR PUSTAKA

1. Almeida BG, Bacchi CE, Carvalho JP, Ferreira CR, Carvalho FM. The role of intratumoral lymphovascular density in distinguishing primary from secondary mucinous ovarian tumors. *Clinics*. 2014;69(10):660-5.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. Cancer incidence and mortality worldwide. Lyon: IARC Press, 2014.
3. Przybycin CG, Soslow RA. Typing of ovarian carcinomas: an update. *Elsevier*. 2011:165-77.
4. Prat J. Ovarian serous and mucinous epithelial-stromal tumors. In: Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, Bentley RC, Russel P, Anderson MC, eds. *Pathology of the female reproductive tract*. UK:Elsevier. 2009:634-51.
5. Lalwani N, Prasad SR, Vikram R, Shanbhogue AK, Huettner PC, Fasih N. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment. *Radiographics*. 2011;31:625–46.
6. Jones LL. Ovarian tumours : an overview. *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. 2004;8:110-4.
7. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med*. 2017;14:9-32.
8. Badan registrasi kanker perhimpunan dokter spesialis patologi indonesia. *Kanker di Indonesia tahun 2013: Data histopatologik*. Jakarta 2013.
9. Longacre TA, Bell DA, Malpica A, Prat J, Ronnett BM, Seidman JD, et al. Mucinous tumours. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. *WHO classification of tumours of female reproductive organs*. Lyon. IARC. 2014;4:25-8.
10. Elbasateeny SS, Abdelwahab MM, Ibrahem MA, Harera IS. Immunohistochemical expression of GLUT-1 in epithelial ovarian tumors: correlation with the clinicopathological factors and tumors proliferative marker PCNA. *Int.J.Adv.Res*.2017.5 (1).789-800.
11. Tsukioka M, Matsumoto Y, Noriyuki M, Yoshida C, Nobeyama H, Yoshida H, et al. Expression of glucose transporters in epithelial ovarian carcinoma: correlation with clinical characteristics and tumor angiogenesis. *Oncology reports*. 2007;18(2):361-7.
12. Seidman JD, Bell DA, Crum CP, Gilks CB, Kurman RJ, Levine DA, et al. Serous tumours. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, eds. *WHO classification of tumours of female reproductive organs*. Lyon. IARC. 2014;4:25-8.
13. Hauptmann S, Friedrich K, Redline R, Avril S. Ovarian borderline tumors in the 2014 WHO classification: evolving concepts and diagnostic criteria. *Virchows Arch*. 2017;470:125–42.
14. Herlein IM, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293:695–700.
15. Cantuaria G, Magalhaes A, Penalver M, Angioli R, Braunschweiger P, Gomez-Marin O, et al. Expression of GLUT-1 glucose transporter in

- borderline and malignant epithelial tumors of the ovary. *Gynecologic oncology*. 2000;79(1):33-7.
16. Kurokawa T, Yoshida Y, Kawahara K, Tsuchida T, Okazawa H, Fujibayashi Y, et al. Expression of GLUT-1 glucose transfer, cellular proliferation activity and grade of tumor correlate with [F-18]-fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography in epithelial tumors of the ovary. *International journal of cancer*. 2004;109(6):926-32
  17. Szablewski L. Expression of glucose transporters in cancers. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2013;1835(2):164-9.
  18. Lamkin DM, Spitz DR, Shahzad MMK, Zimmerman B, Lenihan DJ, DeGeest K. Glucose as a prognostic factor in ovarian carcinoma. *Cancer*. 2009;115(5):1021-7.
  19. Rudlowski C, Moser M, Becker AJ, Rath W, Buttner R, Schroder W, et al. GLUT-1 mRNA and protein expression in ovarian borderline tumors and cancer. *Oncologi*. 2004;66:404-10.
  20. Kim K, Park WY, Kim JY, Sol MY, Shin DH, Park DY, Choi KU. Prognostic relevance of the expression of CA IX, GLUT-1, and VEGF in ovarian epithelial cancers. *Korean journal of pathology*. 2012;46(6):532-40.
  21. Grisham RN. Low grade serous carcinoma of the ovary. *Oncology*. 2016;30:650-2
  22. Kellenberger LD, Bruin IJE, Greenaway J, Campbell NE, Moorehead RA, Holloway AC, et al. The role of dysregulated glucose metabolism in epithelial ovarian cancer. *Hindawi publishing corporation*. 2010;115:1-13.
  23. Shih IM, Kurman RJ. Molecular pathogenesis of ovarian borderline tumors: new insights and old challenges. *Clin Cancer Res*. 2005;11(20):7273-9.
  24. Russell VR, Shih IM, Kurman RJ. Ovarian low grade and high grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular, biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol*. 2009;16:267-82.
  25. Prat J. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol*. 2015;26(2):87-9.
  26. Medina RA, Owen GI. Glucose transporters: expression, regulation and cancer. *Biol. Res*. 2002;35(1):9-26.
  27. Maria L. Macheda, Rogers S, Best JD. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *J Cell.Physiol*. 005;202:654-62.
  28. Carvalho KC, Cunha IW, Rocha RM, Ayala FR, Cajaiba MM, Begnami MD, et al. GLUT1 expression in malignant tumors and its use as an immunodiagnostic marker. *Clinics*. 2011;66(6):965-72.
  29. Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. 2009;324(5930):1029-33.
  30. Hamanaka RB, Chandel NS. Targeting glucose metabolism for cancer therapy. *Journal of Experimental Medicine*. 2012;209(2):211-5.
  31. Cantuaria G, Guilherme, Fagotti A, Ferrandina G, Magalhaes A, Nadji M, et al. GLUT-1 expression in ovarian carcinoma association with survival and response to chemotherapy. *American Cancer Society*. 2001;92:1144-50
  32. Deng D, Xu C, Sun P, Wu J, Yan C, Hu M et al. Crystal structure of the human glucose transporter GLUT1. *Nature international journal of science*. 2014;510:121-5..

33. Wang J, Ye C, Chen C, Xiong H, Xie B, Zhou J, et al. Glucose transporter GLUT1 expression and clinical outcome in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;15171:1-12.
34. Yu XJ, Song JC, Du J, Shi YQ, Liu YX, Shen Y. GLUT-1 and its regulating factor HIF-1 $\alpha$  expression in epithelial ovarian tumors: GLUT-1 is associated with molecular typing and grade of epithelial ovarian cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10(4):4479-87.
35. Kalir T, Wang BY, Goldfischer M, Haber RS, Reder I, Demopoulos R. Immunohistochemical staining of GLUT1 in benign, borderline, and malignant ovarian epithelia. *Cancer*. 2002;94(4):1078-82.
36. Liao ND, Chiang TA, Lee WY. (2013). Glucose transporter 1 protein detected by enzyme-linked immunosorbent assay and immuno cytochemistry. *Cancer cytopathology*. 2013;121(12):695-702.
37. Cho H, Lee YS, Kim J, Chung JY, Kim JH. Overexpression of glucose transporter-1 (GLUT-1) predicts poor prognosis in epithelial ovarian cancer. *Cancer investigation*. 2013;31:607-13.
38. Zhang D, Wang Y, Dong L, Huang Y, Yuan J, Ben W, et al. Therapeutic role of EF24 targeting glucose transporter 1-mediated metabolism and metastasis in ovarian cancer cells. *Cancer science*. 2013;104(12):1690-6.
39. Semaan A, Munkarah AR, Arabi H, Bandyopadhyay S, Seward S, Kumar S. Expression of GLUT-1 in epithelial ovarian carcinoma: correlation with tumor cell proliferation, angiogenesis, survival and ability to predict optimal cytoreduction. *Gynecologic oncology*. 2011;121:181-6.
40. Dorland. *Dorland's pocket medical dictionary*. Elsevier health sciences. 2012; 29:196
41. Mills SE. *Histology for pathologist*. Lippincott Williams & Wilkins. 2012;4:650-766.
42. Muzio BD, Weerakkody Y. Borderline ovarian serous cystadenoma. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/borderline-ovarian-serous-cystadenoma>.
43. Skandhan AKP, Radswiki. Ovarian serous cystadenocarcinoma. Available from: <https://radiopaedia.org/articles/ovarian-serous-cystadenocarcinoma>.
44. Cai Y, Zhai JJ, Feng BB, Duan XZ, He XJ. Expression of glucose transporter protein 1 and p63 in serous ovarian tumor. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014;40(7):1925-30.

**Lampiran 1. Data Induk Sampel Penelitian**

No	Usia	Ukuran Tumor	Bilatera- litas	Stadium klinik	Diagnosis klinik	Diagnosis PA	H score	Ekspresi GLUT-1
1	21	13	Ya	1	NOK susp maligna	Tumor serosum borderline bilateral	112	Rendah
2	63	24	Tidak	1	NOK susp maligna	Tumor serosum borderline ovarium kanan	91	Rendah
3	36	11	Ya	3	NOK susp maligna	Tumor serosum borderline bilateral	157	Rendah
4	30	12	Tidak	3	Susp Ca ovarium advanced stage	Tumor serosum borderline ovarium kiri	131	Rendah
5	38	16,5	Ya	2	NOK susp maligna dg pneumonia DD/TB relaps	Tumor serosum borderline bilateral	111	Rendah
6	53	14	Tidak	3	NOP dengan bagian kistik	Tumor serosum borderline ovarium kanan	111	Rendah
7	33	19	Tidak	1	NOK (ovarium kanan)	Tumor serosum borderline ovarium kanan	61	Rendah
8	39	20	Ya	3	NOK curiga ganas	Tumor serosum borderline bilateral	227	Tinggi
9	24	17	Tidak	1	NOK permagna kiri susp musinosum	Tumor serosum borderline ovarium kiri	95	Rendah
10	45	15,5	Ya	3	NOK multilokular papiliferum ovarium kanan susp maligna	Tumor serosum borderline ovarium bilateral	70	Rendah
11	49	10	Ya	1	Kista endometriosis bilateral	Tumor serosum borderline ovarium bilateral	106	Rendah
12	69	16	Tidak	1	NOK curiga ganas	Ca serosum low grade kiri. (Review ulang: SBT kiri)	97	Rendah
13	54	25	Ya	3	Ca ovarium advance stage post neoadjuvan kemo	Tumor serosum borderline dengan fokus-fokus mikroinvasi ovarium bilateral	136	Rendah
14	37	13	Ya	1	NOK dengan bagian padat ovarium kiri	Tumor serosum borderline dengan mikroinvasi ovarium bilateral	118	Rendah

No	Usia	Ukuran Tumor	Bilateralitas	Stadium klinik	Diagnosis klinik	Diagnosis PA	H score	Ekspresi GLUT-1
15	77	12,5	Ya	1	Kista ovarium borderline bilateral	Tumor serosum <i>borderline</i> varian mikropapiler ovarium bilateral	184	Rendah
16	33	13	Ya	3	NOK susp maligna (musinosum)	Tumor serosum <i>borderline</i> ovarium bilateral	97	Rendah
17	19	19	Tidak	1	NOK pasca neoadjuvan kemoterapi	Tumor serosum <i>borderline</i> ovarium kiri	113	Rendah
18	58	8	Ya	3	Ca ovarium Std IIC	High grade carcinoma ovarium bilateral sugestif tipe serosum	279	Tinggi
19	60	7	Tidak	3	Ca ovarium residif	Karsinoma serosum high grade ovarium kanan	228	Tinggi
20	38	11,5	Ya	3	Ca ovarium advance stage	Adenocarcinoma papiler serosum bilateral diferensiasi baik-buruk	262	Tinggi
21	52	20	Ya	1	NOK suspek maligna	Karsinoma serosum high grade ovarium bilateral	128	Rendah
22	55	11	Ya	3	Ca ovarium advance stage, post NAC 3x	Low grade serous carcinoma ovarium bilateral	188	Rendah
23	52	18	Ya	1	Ca ovarium clinically early stage	Karsinoma serosum high grade ovarium bilateral	246	Tinggi
24	51	4,5	Tidak	3	Ca ovarium residif	Adenocarcinoma serosum high grade	269	Tinggi
25	65	20	Ya	3	Neoplasma ovarium kistik dengan bagian padat susp maligna	Karsinoma serosum high grade ovarium bilateral	248	Tinggi
26	56	11	Tidak	3	Serosus <i>borderline</i> ovarian tumor residif dengan asites	Karsinoma serosum low grade yang dapat berasal dari ovarium	211	Tinggi
27	38	17	Ya	1	Ca ovarium	Karsinoma serosum ovarium	189	Rendah
28	64	11	Tidak	2	Ca ovarium	Karsinoma serosum ovarium	256	Tinggi

29	40	20	Ya	3	Neoplasma ovarium kistik susp maligna	Karsinoma serosum high grade ovarium bilateral	271	Tinggi
<b>No</b>	<b>Usia</b>	<b>Ukuran Tumor</b>	<b>Bilateralitas</b>	<b>Stadium klinik</b>	<b>Diagnosis klinik</b>	<b>Diagnosis PA</b>	<b>H score</b>	<b>Ekspresi GLUT-1</b>
30	55	24	Tidak	2	Ca advanced stage	Karsinoma serosum high grade ovarium kiri	265	Tinggi
31	41	7	Ya	3	NOP bilateral suspek maligna	Karsinoma serosum high grade bilateral	266	Tinggi
32	49	11	Tidak	3	Adeno carcinoma ovarium kanan	Adenocarcinoma ovarium kanan	262	Tinggi
33	55	14	Ya	3	Ca ovarium stadium IIIC	Adenocarcinoma ovarium kanan	299	Tinggi
34	48	9	Ya	1	Neoplasma ovarium kistik suspek maligna	Tumor serosum papiliferum derajat tinggi ovarium bilateral	269	Tinggi

**Lampiran 2.** Sebaran Nilai H-score GLUT-1 pada Tumor Ovarium Serosum  
Borderline dan Ganas

			<b>Descriptives</b>	
	Jenis_tumor		Statistic	Std. Error
Hscore	karsinoma serosum	Mean	244,53	9,930
		95% Confidence Interval for Mean		
		Lower Bound	223,48	
		Upper Bound	265,58	
		5% Trimmed Mean	247,98	
		Median	262,00	
		Variance	1676,265	
		Std. Deviation	40,942	
		Minimum	128	
		Maximum	299	
		Range	171	
	Interquartile Range	50		
	Skewness	-1,583	,550	
	Kurtosis	3,034	1,063	
	borderline serosum	Mean	118,65	9,822
		95% Confidence Interval for Mean		
		Lower Bound	97,83	
		Upper Bound	139,47	
		5% Trimmed Mean	115,83	
		Median	111,00	
		Variance	1639,993	
		Std. Deviation	40,497	
Minimum		61		
Maximum		227		
Range		166		
Interquartile Range	38			
Skewness	1,333	,550		
Kurtosis	2,315	1,063		

**Tests of Normality**

	Jenis_tumor	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Hscore	karsinoma serosum	,220	17	,028	,850	17	,011
	borderline serosum	,212	17	,040	,889	17	,045

**Lampiran 3.** Perbedaan Ekspresi GLUT-1 pada Tumor Ovarium Serosum *Borderline* dan Ganas.

**Mann-Whitney Test**

Ranks				
	jenis	N	Rank	Sum of Ranks
h score	sbt	17	9,47	161,00
	ca	17	25,53	434,00
	Total	34		

**Test Statistics<sup>a</sup>**

	h score
Mann-Whitney U	8,000
Wilcoxon W	161,000
Z	-4,703
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: jenis

b. Not corrected for ties.



#### Lampiran 4. Titik Potong H-score Ekspresi GLUT-1

##### Case Processing Summary

Jenis_tumor <sup>a</sup>	Valid N (listwise)
Rendah <sup>b</sup>	19
Tinggi	15

Larger values of the test result variable(s) indicate stronger evidence for a positive actual state.

- The test result variable(s): Hscore has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group.
- The positive actual state is karsinoma serosum.

##### Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Hscore

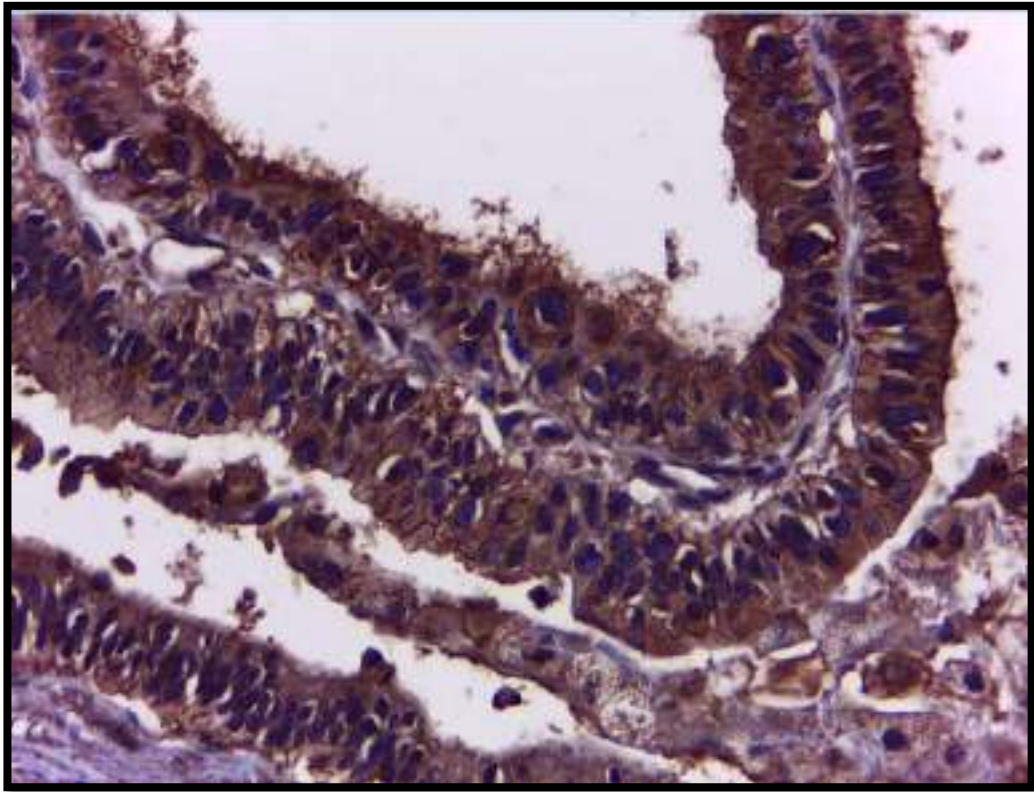
Area	Std. Error <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,972	,023	,000	,926	1,000

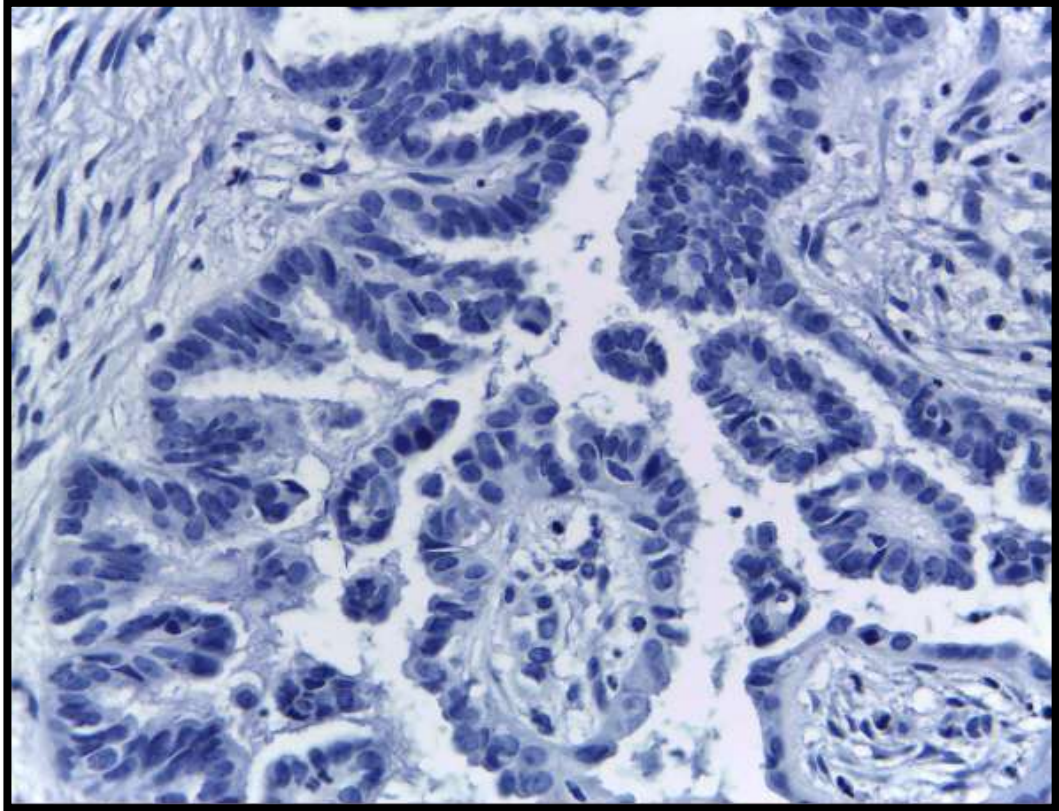
- Under the nonparametric assumption
- Null hypothesis: true area = 0.5

Tabel Titik Potong ROC

<b>Coordinates of the Curve</b>		
Test Result Variable(s):		
Positive if Greater Than or Equal To <sup>a</sup>	Sensitivity	Spesificity
60,00	1,000	0,000
65,50	1,000	0,059
80,50	1,000	0,118
93,00	1,000	0,176
96,00	1,000	0,235
101,50	1,000	0,353
108,50	1,000	0,412
111,50	1,000	0,529
112,50	1,000	0,588
115,50	1,000	0,647
123,00	1,000	0,706
129,50	0,941	0,706
133,50	0,941	0,765
146,50	0,941	0,824
170,50	0,941	0,882
190,50	0,941	0,824
199,00	0,882	0,941
206,00	0,824	0,941
219,00	0,765	0,941
227,50	0,765	1,000
237,00	0,706	1,000
247,00	0,647	1,000
252,00	0,588	1,000
259,00	0,529	1,000
263,50	0,412	1,000
265,50	0,353	1,000
267,50	0,294	1,000
270,00	0,176	1,000
275,00	0,118	1,000
289,00	0,059	1,000
300,00	0,000	1,000

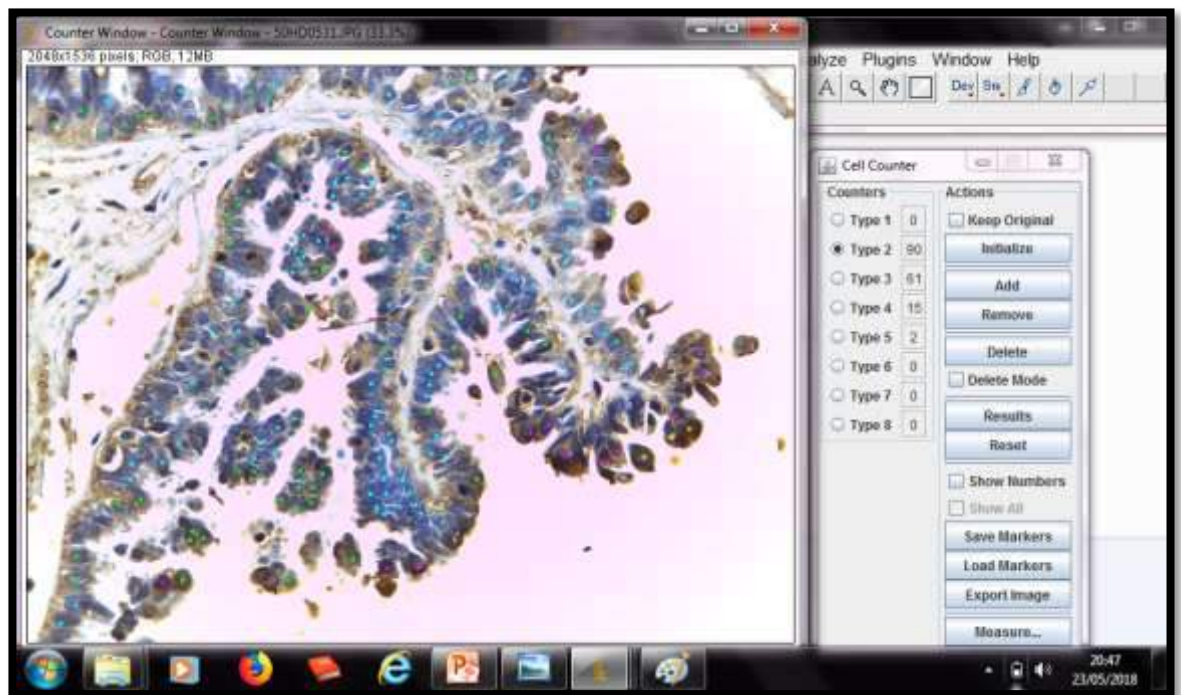
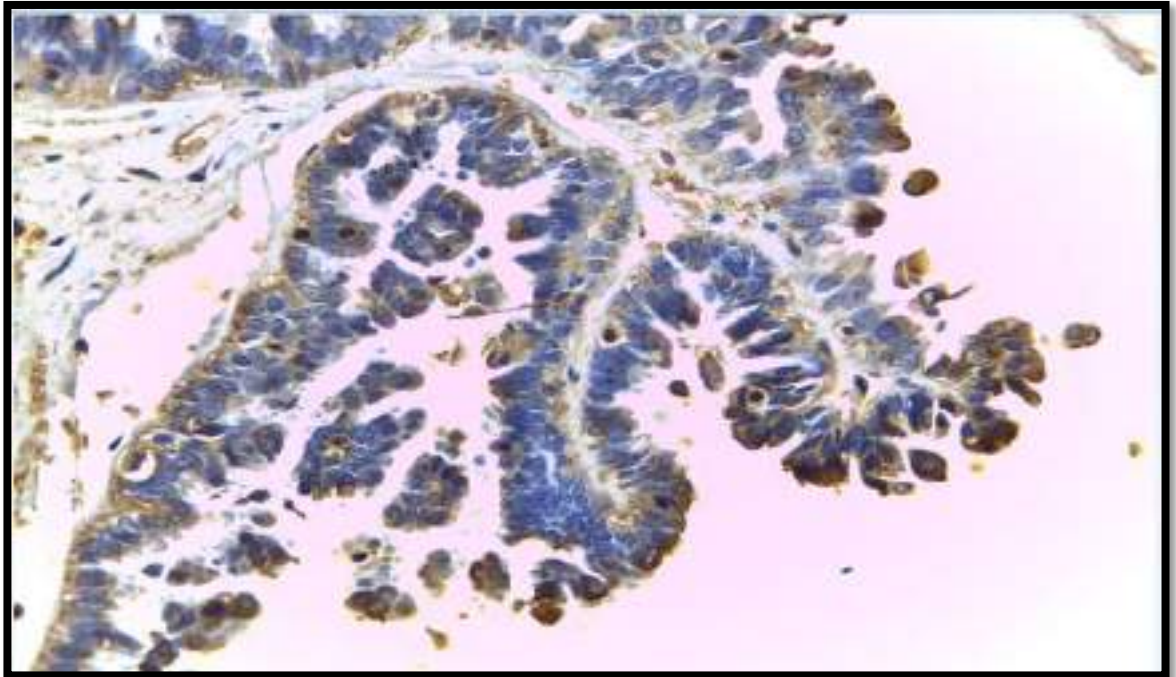
**Lampiran 5.** Kontrol Positif (Adenokarsinoma kolon) dengan Pulasan GLUT-1



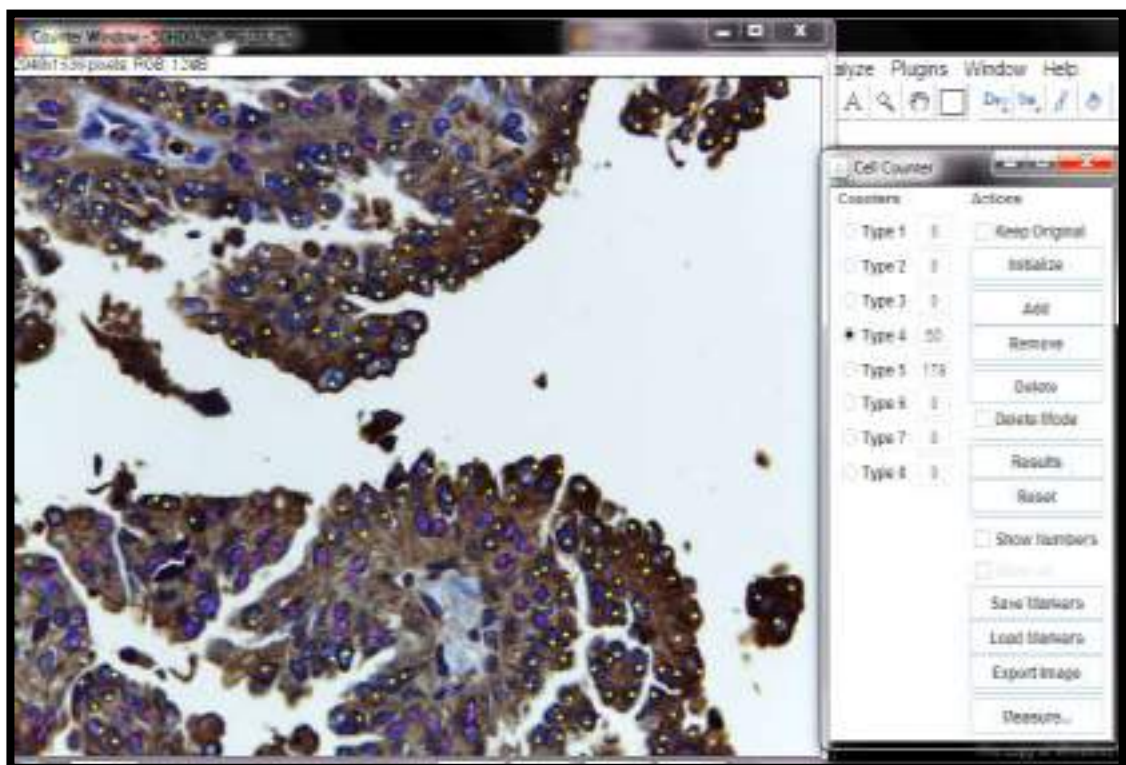
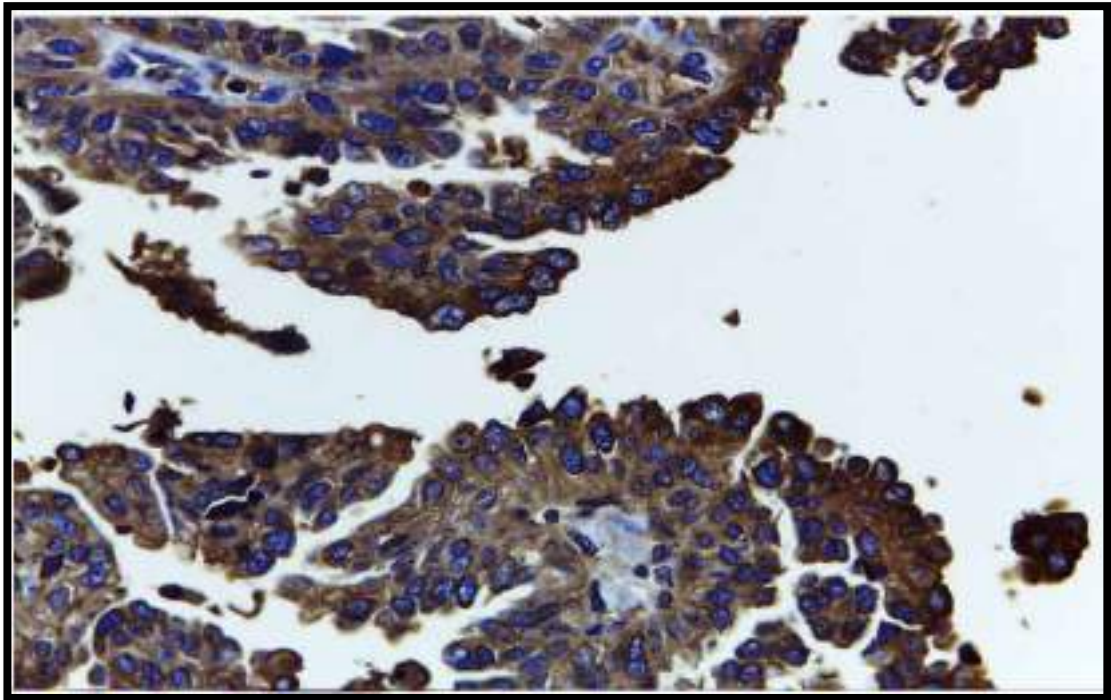
**Lampiran 6. Kontrol Negatif**



**Lampiran 7.** Pulasan Imunohistokimia GLUT-1 pada Kasus Tumor Ovarium Serosum *Borderline*.



**Lampiran 8.** Pulasan Imunohistokimia GLUT-1 pada Kasus Tumor Ovarium Serosum Ganas.



**Lampiran 9.** Analisis Statistik Variabel Ekspresi GLUT-1 dengan Tumor Ovarium Serosum

**IHK\_Glut1 \* Jenis\_tumor Crosstabulation**

Count

		Jenis_tumor		Total
		karsinoma serosum	borderline serosum	
IHK_Glut1	tinggi	14	1	15
	rendah	3	16	19
Total		17	17	34

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	20,161 <sup>a</sup>	1	,000		
Continuity Correction <sup>b</sup>	17,179	1	,000		
Likelihood Ratio	23,212	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	19,568	1	,000		
N of Valid Cases	34				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,50.

b. Computed only for a 2x2 table

### Lampiran 10. Analisis Statistik Variabel Ekspresi GLUT-1 dengan Umur

#### Umur \* IHK\_Glut1 Crosstabulation

Count

		IHK_Glut1		Total
		tinggi	rendah	
Umur	>=55	7	4	11
	<55	8	15	23
Total		15	19	34

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	2,513 <sup>a</sup>	1	,113		
Continuity Correction <sup>b</sup>	1,479	1	,224		
Likelihood Ratio	2,522	1	,112		
Fisher's Exact Test				,151	,112
Linear-by-Linear Association	2,439	1	,118		
N of Valid Cases	34				

a. 1 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,85.

b. Computed only for a 2x2 table



**Lampiran 11.** Analisis Statistik Variabel Ekspresi GLUT-1 dengan Ukuran Tumor

**ukuran\_baru \* IHK\_Glut1 Crosstabulation**

Count

		IHK_Glut1		Total
		tinggi	rendah	
ukuran_baru	<10	5	1	6
	>10	10	18	28
Total		15	19	34

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	4,545 <sup>a</sup>	1	,033		
Continuity Correction <sup>b</sup>	2,818	1	,093		
Likelihood Ratio	4,757	1	,029		
Fisher's Exact Test				,066	,046
Linear-by-Linear Association	4,411	1	,036		
N of Valid Cases	34				

a. 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,65.

b. Computed only for a 2x2 table

## Lampiran 12. Analisis Statistik Variabel Ekspresi GLUT-1 dengan Stadium Klinik

### Stadium \* IHK\_Glut1 Crosstabulation

Count

		IHK_Glut1		Total
		tinggi	rendah	
Stadium	stad 1	2	11	13
	stad 2	2	1	3
	stad 3	11	7	18
Total		15	19	34

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Monte Carlo Sig. (2-sided)		Monte Carlo Sig. (1-sided)		
				Significance	95% Confidence Interval	Significance	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound	Lower Bound	Upper Bound	
Pearson Chi-Square	7,080 <sup>a</sup>	2	,029	,000 <sup>b</sup>	,000	,084		
Likelihood Ratio	7,624	2	,022	,059 <sup>b</sup>	,000	,138		
Fisher's Exact Test	7,134			,000 <sup>b</sup>	,000	,084		
Linear-by- Linear Association	6,005 <sup>c</sup>	1	,014	,000 <sup>b</sup>	,000	,084	,000 <sup>b</sup>	,000
N of Valid Cases	34							

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,32.

b. Based on 34 sampled tables with starting seed 2000000.

c. The standardized statistic is -2,450.

### Lampiran 13. Analisis Statistik Variabel Ekspresi GLUT-1 dengan Bilateralitas

#### Bilateralitas \* IHK\_Glut1 Crosstabulation

Count

		IHK_Glut1		Total
		tinggi	rendah	
Bilateralitas	Unilateral	6	7	13
	Bilateral	11	10	21
Total		17	17	34

#### Chi-Square Tests<sup>c</sup>

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	,125 <sup>a</sup>	1	,724	1,000	,500	
Continuity Correction <sup>b</sup>	,000	1	1,000			
Likelihood Ratio	,125	1	,724	1,000	,500	
Fisher's Exact Test				1,000	,500	
Linear-by-Linear Association	,121 <sup>d</sup>	1	,728	1,000	,500	,259
N of Valid Cases	34					

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6,50.

b. Computed only for a 2x2 table

c. For 2x2 crosstabulation, exact results are provided instead of Monte Carlo results.

d. The standardized statistic is -,348.

**Lampiran 14.** Daftar Riwayat Hidup**DAFTAR RIWAYAT HIDUP**

Nama : Florinda Ilona  
Tempat lahir : Medan  
Tanggal lahir : 22 Oktober 1976  
Suami : dr. Dody Kurniadi  
Anak : Lody Achmad Fardaviansha  
Khanza Aurelia Dinda  
Email : [florinda.ilona@gmail.com](mailto:florinda.ilona@gmail.com)

**RIWAYAT PENDIDIKAN**

1995 – 2002 : Fakultas Kedokteran Universitas Trisakti  
1992 – 1995 : SMUN 1 Jakarta  
1989 – 1992 : SMP Xaverius I Jambi  
1983 – 1989 : SD Budi Murni Medan

**Lampiran 15.** Surat Ijin Penelitian dari Kepala Departemen Patologi Anatomi  
FKUI/RSCM



**UNIVERSITAS INDONESIA**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**

Departemen Patologi Anatomi  
Jl. Salemba Raya No.6  
Tromol Pos 3225, Jakarta 10002  
Telp. 62 21 319 05 888 Fax. 62 21 319 34 465  
Email : patologi.anatomik@rscm.co.id  
www.fk.ui.ac.id

Nomor : *93* /UN2.F1.D/PA/PPM.00.02/2018  
Perihal : *Permohonan izin penelitian*

Kepada Yth.  
**dr. Florinda Ilona**  
PPDS Departemen Patologi Anatomi FKUI RSCM  
Jakarta

Sehubungan dengan surat Saudara perihal permohonan izin penelitian, dengan ini disampaikan beberapa hal sebagai berikut :

1. Pada prinsipnya kami dapat memberikan izin untuk penelitian di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM. Penelitian dilakukan oleh peserta PPDS Departemen Patologi Anatomi FKUI an **dr. Florida Ilona** dengan judul penelitian "*Hubungan antara Ekspresi Glucose Transporter (GLUT)-1 dengan Perangai Biologi Tumor Ovarium Serosum*".
2. Untuk teknis pelaksanaannya mohon agar yang bersangkutan berhubungan dengan **Sekretariat Penelitian (Sdri. Sifa / lis)**, **Koordinator Penelitian (dr. Nur Rahadiani, PhD, SpPA)**, **Pembimbing Penelitian (dr. Hartono Tjahjadi, SpPA(K))** dan **Bagian Keuangan (Sdri. Riska)** untuk menyelesaikan biaya administrasi penelitian.

Demikian yang dapat kami sampaikan, atas perhatian dan kerjasama yang baik diucapkan terima kasih.

Jakarta, *28* Maret 2018  
Ketua Departemen  
  
**Dr. dr. Lisnawati, SpPA(K)**  
NIP. 19670510 199203 2 003

**Tembusan :**

1. Sekretaris/Koord. Adm. & Keu
2. Koordinator Penelitian
3. Pembimbing Penelitian
4. PJ Keuangan
5. Arsip

**Lampiran 16. Surat Ijin Pelaksanaan Penelitian (SIPP)**



**UNIVERSITAS INDONESIA**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**

Departemen Patologi Anatomi  
Jl. Salemba Raya No.6  
Tromol Pos 3225, Jakarta 10002  
Telp. 62 21 319 05 888 Fax. 62 21 319 34 465  
Email : patologi.anatomik@rscm.co.id  
www.fk.ui.ac.id

**SURAT IZIN PELAKSANAAN PENELITIAN**  
**(SIPP)**

No. 60/UN2.F1.D/PA/PPM.SIPP.00.02/2018

Dengan ini dinyatakan bahwa :

Nama : dr. Florinda Ilona  
Bagian/Instansi Asal : PPDS Departemen Patologi Anatomi  
FKUI/RSCM  
Judul Penelitian : *"Hubungan antara Ekspresi Glucose  
Transporter (GLUT)-1 dengan Perangai  
Biologi Tumor Ovarium Serosum"*

Telah memenuhi segala prasyarat administratif kerjasama/bantuan penelitian dengan Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo.

Untuk itu kepada peneliti tersebut di atas diberi izin untuk memulai pelaksanaan kegiatan penelitian di Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dengan jenis pekerjaan administratif/laboratorik berupa :

**IHK tanpa AB Sekunder dengan pendampingan : 34 slide, kontrol (+) : 5 slide, kontrol (-) : 34 slide, Optimasi : 3 slide, pencarian slide : 34 slide, pencarian blok : 34 blok, pendampingan 2 kali**

Selama kegiatan penelitian, peneliti akan dibimbing oleh Staf Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia : **dr. Hartono Tjahjadi, SpPA(K)**

Teknisi yang membantu :

- **Bagian Laboratorium Imunologi (Sdr. Deni S)**
- **Bagian Arsip : Sdri Supriyati / Vitria**
- 

Jakarta, 22 Maret 2018  
Koordinator Penelitian  
Departemen Patologi Anatomi FKUI/RSCM

**dr. Nur Rahadiani, PhD, SpPA**  
NIP. 1980032 020140 4 2002

Tindakan :

1. Koordinator Penelitian
2. Kepala Laboratorium
3. Pembimbing Penelitian
4. Teknisi Laboratorium
5. PJ Keuangan
6. Arsip

## Lampiran 17. Surat Keterangan Lolos Kaji Etik



UNIVERSITAS INDONESIA  
FAKULTAS KEDOKTERAN

Gedung Fakultas Kedokteran UI  
Jl. Salemba Raya No.6, Jakarta 10430  
PO.Box 1358  
T. 62.21.3912477, 31930371, 31930373,  
3922977, 3927360, 3153236  
F. 62.21.3912477, 31930372, 3157288  
E. humas@fk.ui.ac.id, office@fk.ui.ac.id  
fk.ui.ac.id

Nomor: 0325 /UN2.F1/ETIK/2018

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK

*ETHICAL APPROVAL*

Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul:

*The Ethics Committee of the Faculty of Medicine, University of Indonesia, with regards of the Protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the research protocol entitled:*

**"Hubungan antara Ekspresi *Glucose Transporter* (GLUT)-1 dengan Perangai Biologik Tumor Ovarium Serosum".**

No. protokol: 18-04-0392

Peneliti Utama  
*Principal Investigator*

: dr. Florinda Ilona

Nama Institusi  
*Name of the Institution*

: Patologi Anatomik FKUI-RSCM

dan telah menyetujui protokol tersebut di atas  
*and approves the above mentioned protocol*



16 APR 2018

Ketua  
Chairman

**Prof. dr. Rita Sita Sitorus, SpM(K), PhD**

- \* *Ethical approval* berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan.
- \*\* Peneliti berkewajiban
  1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian.
  2. Memberitahukan status penelitian apabila
    - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik, penelitian masih belum selesai, dalam hal ini *ethical approval* harus diperpanjang.
    - b. Penelitian berhenti di tengah jalan.
  3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*).
  4. Peneliti tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum protokol penelitian mendapat lolos kaji etik dan sebelum memperoleh *informed consent* dari subyek penelitian.
  5. Menyampaikan laporan akhir, bila penelitian sudah selesai.
  6. Cantumkan nomor protokol ID pada setiap komunikasi dengan KEPK FKUI-RSCM.

Semua prosedur persetujuan dilakukan sesuai dengan standar ICH-GCP.  
All procedure of Ethical Approval are performed in accordance with ICH-GCP standard procedure.