

Hubungan Ekspresi *Cyclooxygenase-2* (Cox-2) dengan Invasi Limfovaskuler, Infiltrasi Sel Radang dan Stadium Kanker Serviks

Andi Ahmed Onterio,¹ Syahrul Rauf,¹ Nugraha Utama Pelupessy,¹ Rina Masadah,² Isharyah Sunarno,¹ Nasrudin Andi Mappaware,¹ Sharvianty Arifuddin¹

¹Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makasar Indonesia

²Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makasar Indonesia

Korespondensi: Andi Ahmad Onterio, Email: drahmedonterio@gmail.com

Abstrak

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan Ekspresi COX-2 dengan *Lymphovascular Space Invasion* (LVSI), Infiltrasi sel radang dan stadium kanker serviks.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* di Rumah Sakit Pendidikan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin. Pengambilan sampel menggunakan teknik total sampling dengan data pemeriksaan kadar COX-2 pada 50 hasil biopsi dan hasil operasi pada kasus kasus kanker serviks melalui pemeriksaan imunohistokimia. Data dianalisis dengan uji chi-square dengan tingkat kepercayaan 95%.

Hasil: Hasil penelitian diperoleh ada hubungan signifikan antara ekspresi COX-2 dan stadium kanker serviks dengan nilai $p < 0,05$. Ekspresi COX-2 tidak berhubungan signifikan dengan *Lymphovascular Space Invasion* dan infiltrasi sel radang dengan nilai $p > 0,05$. Ekspresi COX-2 juga tidak berhubungan signifikan dengan paritas, pendidikan, pekerjaan, penggunaan kontrasepsi oral kombinasi ≥ 5 tahun, mitra seksual, dan riwayat merokok dengan nilai $p > 0,05$.

Kesimpulan: Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi stadium kanker serviks maka semakin tinggi ekspresi COX-2, sehingga pemeriksaan ekspresi COX-2 dapat dijadikan sebagai pertanda keganasan pada serviks, selain itu ditemukan LVSI dan infiltrasi sel radang tidak memiliki pengaruh terhadap ekspresi COX-2.

Kata kunci: *Cyclooxygenase-2*, kanker serviks, stadium

The Correlation Cyclooxygenase-2 (Cox-2) Expression and Lymphovascular Invasion, Inflammatory Cell Infiltration and Cervical Cancer Stage

Abstract

Objective: This study is objected to find out the correlation between COX-2 expression and Lymphovascular Space Invasion, inflammatory cell inflation and cervical cancer stage.

Method: This study uses cross sectional design at educational hospital of Hasanuddin University. COX-2 level examination was performed on 50 biopsy and surgery result on cervical cancer cases through immunohistochemistry. Data were analyzed using chi-square test with significant level of 95%.

Results: Study result indicated that significant correlation is found between COX-2 expression and cervical cancer stage with p value < 0.05 . No significant correlation is found between COX-2 expression and Lymphovascular Space Invasion and inflammatory cell inflation with p value > 0.05 . No correlation also is found between COX-2 expression and parity, education, profession, combination oral contraception uses 5 years, sexual partner and smoking history with p value > 0.05 .

Conclusion: Based on our results it can be concluded that the higher the stage of cervical cancer in line with the expression of COX-2 and examination of COX-2 expression can be used as a marker of cervical malignancy, besides that LVSI and inflammatory cell infiltration not affected on COX-2 expression.

Key words: *Cyclooxygenase-2*, Cervical Cancer, Stage.

Pendahuluan

Kanker serviks merupakan kanker ginekologi terbanyak pada perempuan di dunia pada tahun 2018.¹ Dinas Kesehatan Sulawesi Selatan menyatakan kasus kanker serviks tahun 2018 sebanyak 683 kasus.² Dalam beberapa penelitian dijelaskan bahwa terdapat hubungan erat antara ekspresi *Cyclooxygenase-2* (COX-2) dan infiltrasi sel mast, neutrofil, eosinofil, makrofag, limfosit CD3+ yang berkaitan dengan patomekanisme dari kanker serviks. *Tumor-infiltrating lymphocytes* (TIL) berperan pada tumor ganas seperti kanker serviks dan dapat menjadi parameter imunologi dalam menilai prognosis pasien kanker.³ TIL dapat mengekspresikan faktor-faktor yang memicu limfangiogenesis dan angiogenesis, sehingga sel kanker dapat menyebar melalui limfatik ke kelenjar getah bening atau biasa disebut dengan Lymph-Vascular Space Invasion (LVSI), yaitu adanya sel karsinoma di dalam pembuluh limfatik dan/atau darah.⁴ Prostaglandin E2 penting dalam memodifikasi lingkungan mikro tumor untuk menginduksi respon imun.

Prostaglandin E2 menginduksi perubahan keseimbangan sitokin, menekan proliferasi limfosit sebagai respon terhadap stimulasi mitogen dan menghambat fungsi sel dendritik dan merusak aktivitas sitolitik TIL, sehingga menjelaskan alasan mengapa ekspresi COX-2 dan TIL berkorelasi dengan prognosis yang buruk.⁴

Cyclooxygenase (COX) merupakan enzim utama konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin. COX-2 dikaitkan dengan promotor tumor dan respon inflamasi. Telah dilaporkan bahwa overekspresi COX-2 dikaitkan dengan inhibisi apoptosis dan respon imun *host*, serta peningkatan potensi metastasis dan neoangiogenesis. COX-2 telah dikaitkan dengan parameter agresivitas tumor dan prognosis buruk pada beberapa tumor.⁵ Pada karsinoma serviks,

COX-2 berperan dalam berbagai proses penekanan apoptosis yang diinduksi oleh PGE2 yang mengakibatkan peningkatan protein anti apoptosis *B-cell Lymphoma 2* (BCL2), menekan ekspresi protein proapoptosis *BCL-2 Associated X Protein* (BAX) dan melemahkan sinyal Nitrit Oksida (NO), meningkatkan angiogenesis melalui peningkatan level PGE2 diikuti oleh peningkatan *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), endothelin-1 dan produksi *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF). Peningkatan kemampuan invasi sel tumor melalui ekspresi *Cluster of Differentiation 44* (CD44) serta produksi mutagen melalui metabolisme asam arakidonat.⁶

Sebuah penelitian di New York yang mendapatkan tingginya ekspresi COX-2 pada 12 dari 13 kasus kanker serviks.⁷ Penelitian di Semarang mendapatkan tingginya ekspresi COX-2 pada 16 dari 20 kasus kanker serviks residif.⁸ Dalam penelitian lain di Jerman yang menilai hubungan antara ekspresi COX-2 dengan invasi limfovaskuler diperoleh ekspresi COX-2 lebih sering terjadi pada pasien kanker serviks dengan metastasis ke kelenjar limfe dibandingkan dengan pasien kanker serviks tanpa metastasis.⁹ Studi lain di Serbia mendeteksi tingginya ekspresi COX-2 pada 26 dari 46 kasus kanker serviks berdasarkan stadium IB-IIA.¹⁰

Berdasarkan berbagai penelitian yang telah dilakukan, ekspresi COX-2 dikaitkan memiliki peran yang penting pada patogenesis kanker serviks. Informasi dan data mengenai hubungan ekspresi COX-2 pada kanker serviks masih minim di Indonesia terutama di Makassar sehingga hubungannya dapat dianalisis lebih lanjut.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik *cross sectional* pada tahun 2020-2021 dan telah memperoleh persetujuan oleh Komite Etik Penelitian

Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Populasi penelitian berupa hasil operasi kanker serviks yang dilakukan di Rumah Sakit Pendidikan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin dengan spesimennya yang diperiksa di Laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Pendidikan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin. Kriteria inklusi yaitu: pasien yang terdiagnosis kanker serviks secara klinis dan slide serta blok parafin hasil Patologi Anatomi yang utuh. Adapun kriteria eksklusi yaitu: Pasien dengan riwayat infeksi sekunder, diatebes melitus dan penyakit autoimun, pasien dengan kanker lain selain kanker serviks dan pasien dengan penggunaan steroid.

Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik total sampling dengan jumlah sampel minimal yang harus dipenuhi dihasilkan dengan rumus seperti berikut:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 (2\sigma^2)}{d^2}$$

Keterangan:

n = Jumlah sampel minimum kanker serviks
 $Z_{1-\alpha/2}$ = Kesalahan tipe I, ditetapkan 10 % dengan hipotesis dua arah (1,28)

d = Kesalahan absolut yang dapat ditoleransi 5% (0.05)

σ = Harga varian di populasi (5,9)

Sehingga nilai n pada penelitian ini adalah :

$$n1 = \frac{1,28^2(2x4,5^2)}{0,05^2} = 45,67$$

(dibulatkan menjadi 46)

Selanjutnya pengambilan sampel penelitian dilakukan dengan menelusuri data rekam medis dan laporan hasil pemeriksaan patologi pasien kanker serviks dari 1 Januari 2020 sampai 31 Desember 2021. Kemudian rekam medis, nomor laboratorium, identitas pasien, dan kontak pasien dicatat. Kemudian dilakukan pencarian blok parafin, dilakukan

penilaian ulang untuk melihat kelayakan blok parafin dan diambil blok parafin yang layak sesuai dengan jumlah sampel. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi selanjutnya di-*follow up* melalui rekam medis dan wawancara via telepon untuk mengetahui variabel faktor risikonya.

Pembuatan preparat mikroskopis dilakukan dengan blok parafin yang dipotong setebal 4 μ m di atas kaca preparat dan dilapisi L-polysine. Kaca preparat dicelupkan dalam *waterbath* dan dikeringkan di atas *hot plate* suhu 60^o C selama 1 jam. Dilakukan deparafinasi preparat jaringan dan dimasukkan ke dalam larutan blocking endogen peroksida dan direndam serta dicuci kembali setelahnya. Selanjutnya preparat dimasukkan ke dalam *decloaking* berisi larutan *Antigen Retrieval Decloaking Chamber*, lalu *slide* diletakkan ke dalam *rack holder* dan dimasukkan ke dalam *decloaking* dan diatur waktu pemanasan selama 40 menit pada suhu 95^o C. Setelah itu preparat jaringan disimpan pada suhu ruangan lalu dicuci dalam larutan PBS, preparat ditandai dengan memberi lingkaran di sekitar jaringan. Kemudian preparat diatur pada baki *slide* dan ditetesi dengan *Background Sniper* lalu diinkubasi selama 30 menit, lalu ditiriskan dan ditetesi antibodi *monoclonal rabbit anti COX-2 (clone MD144R; Medaysis, Livermore, USA)* dan diinkubasi selama 1 jam pada suhu ruangan. Selanjutnya preparat jaringan ditetesi dengan *Trekkie Universal* dan *Trekkavidin-HRP* dan didiamkan selama 30 menit dan dicuci dengan PBS kembali.

Sambil menunggu waktu pencucian, dibuat larutan DAB dengan cara dicampurkan kromogen DAB. Kemudian preparat jaringan yang sudah berwarna coklat akan direndam ke dalam air lalu dengan Hematoxylin Meyer dan kembali dicuci dengan air mengalir. Preparat jaringan didehidrasi dengan alkohol 70%, alkohol 80% dan alkohol 96%, kemudian dilakukan *clearing* dengan larutan Xylol I, Xylol II dan Xylol III lalu

dikeringkan, ditetesi entelan dan ditutup dengan *deck glass*.

Interpretasi hasil imunohistokimia dilakukan dengan menilai protein COX-2 secara semikuantitatif yang diamati dengan mikroskop cahaya olympus CX33. Penghitungan dilakukan pada seluruh sel tumor mulai dari tumor dengan ekspresi COX-2 terkuat. Interpretasi ekspresi COX-2 dilakukan oleh peneliti dan spesialis Patologi Anatomi. Penilaian ekspresi COX-2 dibuat berdasarkan analisis persentase sel tumor yang positif dan intensitas pewarnaan. Ekspresi COX-2 diberi skor 0 (< 6%), +1 (6-25%), +2 (26-50%), dan +3 (51-75%), dan +4 (76-100%) dari seluruh sel-sel tumor. Intensitas pengecatan diberi skor 0 (negatif), 1 (lemah), 2 (sedang), dan 3 (kuat). Jumlah skor dari sel tumor dicatat dan intensitas warna pengecatan antara 0-7. Untuk menyimpulkan hasil dari IHC COX-2 yaitu skor dengan jumlah lebih dari atau sama dengan 3 (≥ 3) dianggap positif, sedangkan skor kurang dari 3 dianggap negatif.¹¹

Data yang terkumpul kemudian diolah dengan komputer menggunakan program *Statistical Program for Social Science* (SPSS), karakteristik sampel disajikan secara deskriptif dengan menggunakan narasi dan tabel. Hubungan ekspresi COX-2 dengan invasi limfovaskuler, infiltrasi sel radang, dan stadium kanker serviks diuji dengan analisis *Chi-square*. Tingkat kemaknaan (α) pada $p < 0.05$. Presisi data ditentukan dengan nilai *CI* 95%.

Hasil

Penelitian ini berhasil memenuhi standar minimal sampel penelitian, yaitu sebanyak 50 orang penderita kanker serviks yang menjalani pemeriksaan dan terapi di Rumah Sakit Pendidikan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin. Karakteristik umum sampel penelitian dan hubungan karakteristik sampel berdasarkan stadiumnya disajikan pada Tabel

1.

Berdasarkan tabel 1 karakteristik umum sampel penelitian didapatkan hasil paritas, pendidikan, pekerjaan, usia hubungan seks pertama, penggunaan kontrasepsi oral kombinasi ≥ 5 tahun, mitra seksual, dan riwayat merokok tidak terdapat hubungan yang signifikan dan menunjukkan bahwa kedua kelompok mempunyai karakteristik yang homogen.

Hubungan antara ekspresi COX-2 pada pasien kanker serviks dengan LVSI, infiltrasi sel radang dan stadium kanker serviks. Hasil analisis statistik disajikan pada Tabel 2.

Tabel 2 menunjukkan bahwa ekspresi COX-2 positif maupun negatif, sebagian besar mempunyai LVSI yang negatif sebanyak 89.7% untuk ekspresi COX-2 positif dan sebanyak 10.3% untuk ekspresi COX-2 negatif. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara ekspresi COX-2 dan LVSI dengan nilai $p = 0.934$ (> 0.05). Ekspresi COX-2 positif maupun negatif sebagian besar mempunyai infiltrasi sel radang ringan yaitu sebanyak 95.7% untuk ekspresi COX-2 positif dan sebanyak 4.3% untuk ekspresi COX-2 negatif. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi COX-2 dan Infiltrasi sel radang dengan nilai $p = 0.095$ (> 0.05). Ekspresi COX-2 positif maupun negatif sebagian besar kanker serviks stadium lanjut yaitu sebanyak 93.6% untuk ekspresi COX-2 positif dan sebanyak 3.4% untuk ekspresi COX-2 negatif. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara ekspresi COX-2 dengan stadium kanker serviks dengan nilai $p = 0.001$ (< 0.05).

Pembahasan

Penelitian dilakukan pada perempuan dengan diagnosis kanker serviks. Subjek penelitian ini terdiri atas ibu dengan

Tabel 1 Karakteristik Umum Sampel Penelitian

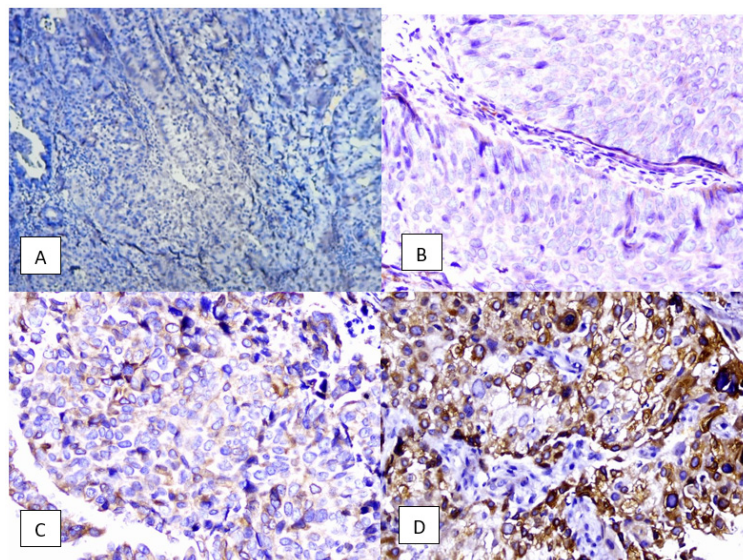
	Stadium awal (n=3)		Stadium lanjut (n=47)		p
	n	%	n	%	
Paritas					
Nulipara/Primipara	1	33,3	15	40,54	0,425
Multipara	2	66,7	32	59,46	
Pendidikan					
Rendah	1	33,3	22	46,8	0,674
Tinggi	2	66,7	25	53,2	
Pekerjaan					
Bekerja	3	100	43	91,5	-
Tidak bekerja	0	0	4	8,5	
Usia Hubungan Seksual Pertama					
<19 tahun	1	33,3	8	17,0	0,342
>19 tahun	2	66,7	39	83,0	
Penggunaan Kontrasepsi Oral					
Kombinasi \geq 5 tahun					
Ya	1	33,3	6	12,8	0,180
Tidak	2	66,7	41	87,2	
Mitra Seksual					
Tunggal	2	66,7	41	87,2	0,827
Multi	1	33,3	6	12,8	
Riwayat Merokok					
Ya	1	33,3	4	8,5	0,473
Tidak	2	66,7	43	91,5	

Keterangan: uji *chi-square*

Tabel 2 Hubungan antara Ekspresi COX-2 dengan LVSI, Infiltrasi Sel Radang dan Stadium Kanker Serviks

	Ekspresi COX-2				Total		p
	Positif		Negatif		n	%	
	n	%	n	%			
LVSI							
Positif (n=8)	7	87,5	1	12,5	8	100	0,934
Negatif (n=29)	26	89,7	3	10,3	29	100	
Tidak ada data (n=13)	12	92,3	1	7,7	13	100	
Infiltrasi Sel Radang							
Padat (n=16)	15	93,7	1	6,3	16	100	0,095
Ringan (n=23)	22	95,7	1	4,3	23	100	
Tidak ada data (n=11)	8	72,7	3	27,3	11	100	
Stadium							
Awal (n=3)	1	33,3	2	66,7	3	100	0,001*
Lanjut (n=47)	44	93,6	3	3,4	47	100	

Keterangan: uji chi-square ; *p <0,05



Gambar 1 Hasil Pulasan Immunohistokimia Ekspresi COX-2 A. Negatif, B. Intensitas Lemah, C. Intensitas Sedang, D. Intensitas Kuat

multipara (59.46%), paritas tinggi dikaitkan berhubungan positif dengan kanker serviks. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa paritas dapat menyebabkan trauma pada serviks yang menyebabkan perkembangan kanker, perubahan hormonal selama kehamilan menyebabkan perubahan sel serviks, serta berkaitan dengan durasi penggunaan kontrasepsi oral yang lebih lama sehingga meningkatkan perkembangan kanker serviks.¹² Selain itu, Penelitian sebelumnya melaporkan bahwa ibu dengan pendidikan tinggi (≥ 12 tahun) berisiko terkena kanker serviks 1/9 kali lebih rendah dibandingkan dengan pendidikan rendah < 12 tahun. Pendidikan memengaruhi keputusan melakukan deteksi dini kanker serviks (*pap smear*), serta menurunkan risiko kanker serviks yang dikaitkan dengan kepatuhan terhadap pengobatan.¹³ Subjek penelitian ini didominasi oleh perempuan yang aktif bekerja (95%), paparan zat kimia di tempat kerja dikaitkan dapat memicu kanker serviks.¹⁴ Dari karakteristik sampel penelitian ditemukan sampel kebanyakan tidak menggunakan kontrasepsi oral kombinasi ≥ 5 tahun. Penelitian lain melaporkan bahwa insiden kanker setelah 5 tahun pemakaian kontrasepsi oral kombinasi 4 kali lebih tinggi daripada bukan pengguna kontrasepsi oral. Subjek penelitian ini rata – rata memiliki mitra seksual yang bersifat tunggal. Jumlah pasangan tambahan selain istri merupakan faktor risiko kanker serviks.^{15,16} Selain itu, subjek penelitian ini ditemukan rata – rata tidak memiliki riwayat merokok, tetapi semakin banyak bukti penelitian yang menunjukkan bahwa perokok pasif juga dapat menjadi faktor risiko kanker serviks. Mekanisme biologis yang menghubungkan perokok pasif dengan neoplasma serviks yaitu merokok terus-menerus dapat melemahkan fungsi kekebalan tubuh, sehingga meningkatkan risiko infeksi HPV. HPV dianggap sebagai faktor penyebab paling penting untuk kanker serviks.¹⁷

Penelitian ini menunjukkan bahwa LVSI tidak memiliki pengaruh terhadap ekspresi COX-2. Hasil ini sejalan dengan penelitian Listinawati *et al.*, bahwa invasi limfovaskular terdapat pada 78% kasus kanker serviks tetapi tidak berhubungan dengan ekspresi COX-2.¹⁸ Hasil serupa dilaporkan oleh Ferrandina *et al.*, bahwa tidak ada hubungan yang ditemukan antara kadar COX-2 dan keterlibatan invasi limfovaskular pada kanker serviks.⁵ LVSI merupakan adanya sel karsinoma di dalam pembuluh limfatik dan/atau darah. LVSI telah dikenal luas sebagai faktor risiko kanker serviks.¹⁹ Pada penelitian ini, tidak adanya hubungan ekspresi COX-2 dengan LVSI menunjukkan kemungkinan tidak adanya efek COX-2 pada perkembangan tumor pada kanker serviks. Pada penelitian ini banyak faktor yang membuat sehingga ekspresi COX-2 pada pasien kanker serviks tidak berbeda signifikan berdasarkan LVSI yaitu adanya perbedaan demografis karakteristik sampel penelitian, adanya perbedaan penggunaan antibodi primer, adanya variasi sistem skoring COX-2 dan terdapat 12 kasus kanker serviks yang tidak ada data LVSI.

Hasil temuan ini menunjukkan bahwa infiltrasi sel radang tidak memiliki pengaruh terhadap ekspresi COX-2. Hal ini berbanding terbalik dengan penelitian Naghshvar *et al.*, melaporkan bahwa ada hubungan erat antara ekspresi COX-2 dan infiltrasi sel mast, neutrofil, eosinofil, makrofag, limfosit CD3+.²⁰ Listinawati *et al.*, melaporkan hasil berbeda bahwa infiltrasi sel radang yang padat pada 72% kasus kanker serviks dan adanya hubungan yang bermakna dengan positifitas ekspresi COX-2.¹⁸ Overekspresi COX-2 dapat menyebabkan invasivitas kanker ke membran basal, stroma, penetrasi ke pembuluh darah, dan metastasis, yang dimediasi oleh *matrix metalloproteinase* (MMP) seperti MMP-1,2 dan 9. Selain itu, karsinogenesis berhubungan dengan immunosupresi karena faktor *colony-stimulating* yang disekresikan oleh sel kanker mengaktifasi monosit dan makrofag yang

menghasilkan sintesis prostaglandin (PG) E2 oleh COX-2. Prostaglandin (PG) E2 menekan imun dengan menghambat produksi limfokin dan *tumor necrosis factor*, proliferasi sel T dan B dan aktivitas sitotoksik sel *natural killer*⁶. Pada penelitian ini banyak faktor yang membuat sehingga ekspresi COX-2 pada pasien kanker serviks tidak berbeda signifikan berdasarkan infiltrasi sel radang yaitu adanya perbedaan demografis karakteristik sampel penelitian, adanya perbedaan penggunaan antibodi primer, adanya variasi sistem skoring COX-2. Disimpulkan bahwa ada faktor non-inflamasi lain yang menentukan tingkat ekspresi COX-2.

Ekspresi COX-2 pada pasien kanker serviks berbeda signifikan berdasarkan stadium. Hasil sejalan dengan hasil *review* oleh Huang *et al* yang menyatakan bahwa ada hubungan yang signifikan ekspresi COX-2 dengan stadium FIGO kanker serviks.²¹ Ferradina *et al*, juga melaporkan ada kecenderungan positif COX-2 untuk meningkat dari stadium I melalui stadium II ke stadium III dan IV, namun peningkatan tersebut tidak signifikan secara statistik. Hasil ini menunjukkan bahwa pada kanker serviks, COX-2 lebih terkait erat dengan penyebaran tumor lokal daripada metastasis nodus, berbeda dari penelitian lain pada kanker usus besar dan lambung.⁵

Simpulan berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan maka dapat disimpulkan bahwa semakin tinggi stadium kanker serviks maka semakin positif ekspresi COX-2, sehingga pemeriksaan ekspresi COX-2 dapat dijadikan sebagai pertanda tingkat keparahan atau prognosis yang buruk pada serviks. Selain itu, LVSI dan infiltrasi sel radang ditemukan tidak memiliki pengaruh terhadap ekspresi COX-2. Sebagai saran kedepannya diperlukan penelitian *multicenter* dengan sampel yang lebih besar untuk menguji hubungan ekspresi COX-2 dan mendapatkan gambaran yang lebih jelas tentang hubungan ekspresi COX-2 dengan kanker serviks.

Daftar Pustaka

1. GBD 2019 Cancer Risk Factors Collaborators. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010-19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 400, 563–591 (2022).
2. Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan. *Profil Kesehatan*. (2019).
3. Taylor K. Screening for early cervical cancer. *Radiology*; 192(1):1-10. (1994).
4. Gisterek I, Frydecka I, Swiatoniowski G, Fidler S, Kornafel J. Tumour-infiltrating CD4 and CD8 T lymphocytes in breast cancer. *Rep Pract Oncol Radiother*. 13:205-8. (2008).
5. Ferrandina, G. *et al*. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in tumour and stroma compartments in cervical cancer: clinical implications. *Br J Cancer* 87, 1145–1152 (2002).
6. Divvela, A. K. C., Challa, S. R. & Tagaram, I. K. Pathogenic Role of Cyclooxygenase-2 in Cancer. *JOURNAL OF HEALTH SCIENCE* 56, 502–516 (2010).
7. Kulkarni, S. *et al*. Cyclooxygenase-2 is overexpressed in human cervical cancer. *Clin Cancer Res* 7, 429–434 (2001).
8. Subandini, S. R. & Gondhowiardjo, S. A. Ekspresi Siklo-oksigenase-2 (COX-2) pada Kanker Serviks: Tinjauan Khusus Hubungannya dengan Terjadinya Kekambuhan Lokal.
9. Hoellen, F. *et al*. Expression of cyclooxygenase-2 in cervical cancer is associated with lymphovascular invasion. *Oncol Lett* 12, 2351–2356 (2016).
10. Mandic A, Knezevic SU, Kapiel TI, Malenkovic G. Cyclooxygenase-2 Expression in Cervical Cancer. *Oncology Institute of Vojvodina. Serbia :Vojnosanit Pregl* 997-1005. (2014).
11. Klimek, M. *et al*. Role of cyclooxygenase-2 in cervical cancer. *Arch Med Sci* 5, 303–

- 307 (2009).
12. Tekalegn, Y. et al. High parity is associated with increased risk of cervical cancer: Systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Womens Health (Lond)* 18, 17455065221075904 (2022).
 13. World Health Organization. *Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice.* (World Health Organization, 2014).
 14. Brito-Marcelino, A., Duarte-Tavares, R. J., Marcelino, K. B. & Silva-Neto, J. A. Cervical cancer related to occupational risk factors: review. *Rev Bras Med Trab* 18, 103–108 (2020).
 15. Frumovitz. *Invasive cervical cancer: Epidemiology, risk factors, clinical manifestations, and diagnosis.* (2020).
 16. Finn, O. J. & Edwards, R. P. Human Papillomavirus Vaccine for Cancer Prevention. (2009) doi:10.1056/NEJMe0907480.
 17. Su, B. et al. The relation of passive smoking with cervical cancer. *Medicine (Baltimore)* 97, e13061 (2018).
 18. Listinawati, L., Sulastri, H., Wresnindyatsih, W. & Azhar, M. B. Hubungan antara Ekspresi Cyclooxygenase-2 dengan Derajat Histopatologi dan Invasi Limfovaskular Karsinoma Sel Skuamosa Serviks. *Majalah Kedokteran Sriwijaya* 46, 211–215 (2014).
 19. Du, W. et al. Preoperative Prediction of Lymphovascular Space Invasion in Cervical Cancer With Radiomics –Based Nomogram. *Frontiers in Oncology* 11, (2021).
 20. Naghshvar, F., Torabizadeh, Z., Emadian, O., Enami, K. & Ghahremani, M. Correlation of cyclooxygenase 2 expression and inflammatory cells infiltration in colorectal cancer. *Pak J Biol Sci* 12, 98–100 (2009).
 21. Huang, M., Chen, Q., Xiao, J., Liu, C. & Zhao, X. Prognostic significance of cyclooxygenase-2 in cervical cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 132, 363–373 (2013).
 22. Saldivar, J. S., Lopez, D., Feldman, R. A., Tharappel-Jacob, R., de la Rosa, A., Terreros, D., & Baldwin, W. S. COX-2 overexpression as a biomarker of early cervical carcinogenesis: A pilot study. *Gynecologic Oncology*, 107(1 SUPPL.). (2007).
 23. Martey, C. A. et al. Cigarette smoke induces cyclooxygenase-2 and microsomal prostaglandin E2 synthase in human lung fibroblasts: implications for lung inflammation and cancer. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 287, L981-991 (2004).
 24. García-Quiroz, J., Vázquez-Almazán, B., García-Becerra, R., Díaz, L. & Avila, E. The Interaction of Human Papillomavirus Infection and Prostaglandin E2 Signaling in Carcinogenesis: A Focus on Cervical Cancer Therapeutics. *Cells* 11, 2528 (2022).
 25. Ebrahim, A. H. et al. Galectins in cancer: carcinogenesis, diagnosis and therapy. *Ann Transl Med* 2, 88 (2014).