

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Endometriosis didefinisikan sebagai adanya stroma endometrium ektopik dan epitel, penyakit yang relatif umum, mempengaruhi hingga 10% wanita usia reproduksi. Insidennya mencapai 50% di antara remaja yang mengalami nyeri panggul. Endometriosis dianggap sebagai lesi inflamasi jinak (tidak ganas atau non-neoplastik), yang bergantung pada estrogen yang ditandai dengan adanya jaringan endometrium ektopik yang tampak normal dan fungsional yang terdiri dari kelenjar dan stroma di luar rahim namun memiliki ciri-ciri seperti kanker seperti invasi lokal dan resistensi terhadap apoptosis. Penyakit ini sering dikaitkan dengan beberapa lesi yang dapat didistribusikan di seluruh peritoneum abdomen-panggul dan organ viseral.<sup>1</sup>

Berdasarkan data dari *World Health Organization*, endometriosis terjadi pada sekitar 10% (190 juta) wanita usia reproduksi di dunia. Angka kejadian endometriosis di dunia.<sup>2</sup> Jumlah kasus endometriosis di Indonesia didapatkan dari beberapa rumah sakit di Indonesia antara lain di RS Dr. Cipto Mangun Kusumo didapatkan  $\pm 69,5\%$  kasus endometriosis pada kelompok infertile, di RSUD Dr. Moewardi  $\pm 13,6\%$  kasus, dan daerah Surabaya di RSUD Dr. Soetomo  $\pm 37,2\%$  kasus pada kelompok infertile. Jumlah kasus di kota Padang yaitu pada RSUP Dr. M. Djamil Padang didapatkan  $\pm 46,1\%$  kasus endometriosis datang dengan keluhan infertile,  $87,7\%$  kasus sudah menikah,  $\pm 61,7\%$  kasus sudah menikah namun belum

pernah hamil, 54,6% kasus dilakukan laparatomi, dan 44,8% kasus dilakukan kistektomi.<sup>3,4</sup>

Rekurensi pada endometriosis ditemukan bervariasi pada tiap penelitian akibat definisi yang beragam. Rekurensi dapat diukur sebagai kekambuhan nyeri panggul yang dijelaskan oleh pasien (dismenore, dispareunia), kriteria klinis (massa panggul, nodulasi pada pemeriksaan atau citra) atau kekambuhan anatomi, persistensi dalam situasi infertilitas, peningkatan ulang penanda CA 125 setelah operasi, atau hanya didasarkan pada temuan bedah selama operasi ulang. Akibat definisi yang bervariasi ini, temuan kejadian rekurensi pada endometriosis memiliki rentang kejadian yang luas. Rekurensi pada endometriosis umum ditemukan dengan tingkat kejadian rekurensi secara umum berkisar 6 - 67% kasus, bahkan hingga 89,6% pada monitoring 2 tahun.<sup>5,6</sup> Penelitian oleh Vignali dkk menemukan tingkat rekurensi endometriosis yang dilaporkan sebagai kekambuhan nyeri pada rentang 3 tahun sebanyak 20,5% dan pada 5 tahun sebanyak 43,5% kasus, sedangkan tingkat rekurensi pada kekambuhan anatomi dalam periode yang sama pada rentang 3 tahun sebanyak 9% kasus dan pada 5 tahun sebanyak 28% kasus. Beberapa keadaan yang disebabkan oleh endometriosis diantaranya adhesi, kista ovarium, kerusakan pada saluran tuba atau ovarium yang menyebabkan infertilitas, dilakukannya tindakan pembedahan ulang akibat nyeri dan klinis berulang. Kejadian rekurensi pada endometriosis dan kasus endometriosis yang berat diperkirakan dapat meningkatkan kejadian komplikasi tersebut.<sup>7,8</sup>

*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog* (KRAS) adalah proto-onkogen (ID Gen: 3845) yang terletak pada kromosom 12 (12p12.1) dan terutama terlibat dalam respons seluler terhadap sinyal ekstraseluler. Mutasi KRAS

berkorelasi dengan diferensiasi musin pada berbagai kanker manusia, dan baru-baru ini, ditemukan pada proporsi yang tinggi dari kelompok kecil lesi musinosa papiler pada endometrium. KRAS sering bermutasi pada karsinoma musin ovarium dan karsinoma musinosa endometrium.<sup>10-12</sup> Endometriosis, khususnya endometriosis ovarium, adalah prekursor langsung dari sel dan endometrioid ovarium yang berkembang menjadi karsinoma ovarium, yang disebut sebagai *Endometriosis Ovarian Associated Cancer* (EOAC). Akan tetapi, studi tentang mutasi somatik pada endometriosis sebagian besar terbatas pada endometriosis dengan kanker ovarium yang terjadi bersamaan. Sejumlah kecil studi telah meneliti kandidat gen ovarium jinak (non-kanker), lesi endometriosis ovarium jinak (tidak terkait kanker) dan salah satu studi mengidentifikasi mutasi KRAS (p.G12C) pada satu lesi, dan yang lainnya mengidentifikasi mutasi PTEN pada 7 dari 34 lesi (21%).<sup>1,13</sup>

Beberapa penelitian telah memaparkan mengenai kejadian mutase KRAS pada endometriosis yang berkaitan dengan klasifikasi dan kekambuhannya. Orr dkk (2023) melakukan penelitian pada 122 subjek yang melakukan operasi endometriosis di pusat rujukan tersier antara tahun 2013 dan 2017 dengan durasi follow up 5-9 tahun. Pada penelitian tersebut didapatkan sebanyak 52,5% (64/112) lesi endometriosis dengan mutasi KRAS yang terdeteksi menggunakan PCR digital. Mutasi KRAS ditemukan lebih tinggi pada subjek dengan *deep infiltrating endometriosis* atau dengan subtype lesi endometrioma tunggal dan campuran dibandingkan subjek dengan lesi endometriosis superfisial. Mutasi KRAS dikaitkan dengan keparahan anatomis yang lebih besar dengan kesulitan operasi yang lebih meningkat. Selain itu penelitian ini juga menemukan tingkat rekurensi atau reoperasi yang lebih tinggi 1,66 kali dibandingkan endometriosis tanpa mutasi



KRAS.<sup>14</sup> Penelitian lainnya oleh Anglesio dkk (2017) menilai tingkat mutase gen pada 24 pasien dengan *deep infiltrating endometriosis* dan menemukan sebanyak 79% pasien (19 orang) mengalami mutasi somatik yaitu ARID1A, PIK3CA, KRAS atau PPP2R1A. Pemeriksaan *targeted Sequencing* dan PCR digital droplet mengidentifikasi mutasi KRAS pada 2 dari 3 pasien dan 3 dari 12 pasien, masing-masing, dengan mutasi pada epitel tetapi tidak pada stroma. Pada penelitian tersebut didapatkan tidak ada risiko transformasi maligna dari pasien yang mengalami ekspresi KRAS.<sup>1</sup>

Penelitian mengenai ekspresi KRAS pada penderita endometriosis belum ada dilakukan di Indonesia padahal angka mutasi ditemukan cukup tinggi pada endometriosis yang terkait dengan karakteristik dari endometriosis itu sendiri. Berdasarkan latar belakang diatas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul “Hubungan rekurensi dan klasifikasi endometriosis dengan kejadian ekspresi KRAS pada pasien endometriosis di RSUP Dr. M. Djamil Padang”.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Bagaimana hubungan rekurensi endometriosis dengan kejadian ekspresi KRAS pada pasien endometriosis di RSUP Dr. M. Djamil Padang?

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan rekurensi endometriosis dengan kejadian ekspresi KRAS pada pasien endometriosis di RSUP Dr. M. Djamil Padang?

### **1.3.2 Tujuan Khusus**

1. Mengetahui karakteristik rekurensi endometriosis di RSUP Dr. M. Djamil

Padang?

2. Mengetahui hubungan klasifikasi rekurensi endometriosis dengan kejadian ekspresi KRAS pada pasien endometriosis di RSUP Dr. M. Djamil Padang?

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat baik bagi pasien, peneliti, institusi, dan ilmu pengetahuan. Manfaat yang diharapkan berupa:

##### **1. Manfaat akademis**

Penelitian ini dapat menjadi sumber rujukan dan pemahaman tentang hubungan rekurensi dan klasifikasi endometriosis dengan kejadian ekspresi KRAS.

##### **2. Manfaat teoritis**

Dari segi ilmu pengetahuan penelitian ini dapat memberi informasi mengenai hubungan rekurensi dan klasifikasi endometriosis dengan kejadian ekspresi KRAS.

##### **3. Manfaat klinis**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat dijadikan acuan dalam menentukan kebijakan mengenai manajemen pasien endometriosis dengan dengan kejadian ekspresi KRAS.