

**EKSPRESI HIF-1 α PADA KANKER OVARIUM EPITELIAL:
PERDEDAAN ANTARA KASUS DENGAN ENDOMETRIOSIS DAN
TANPA ENDOMETRIOSIS*****HIF-1 α Expression in Epithelial Ovarian Cancer: Differences between Cases
with and without Endometriosis*****Rahmi Ramadhani¹, Aswiyanti Asri^{2*}, Tofrizal³, Yenita⁴, Puja Agung⁵,
Husna Yetti⁶****^{1,2,3,4,5,6}Universitas Andalas*****Email: aswiyanti.asri@gmail.com****Abstract**

Ovarian cancer is a cancer that grows in the ovaries where epithelial ovarian carcinoma is the most common type. Endometriosis is one of the risk factors for ovarian cancer. Understanding the microenvironment and mechanisms of endometriosis-related ovarian cancer carcinogenesis is needed to improve treatment and patient prognosis. Hypoxia is one of the microenvironments in endometriosis that can promote ovarian cancer through HIF-1 α activation. HIF-1 α activation can induce target genes involved in carcinogenesis and other intracellular signaling pathways. Research on HIF-1 α with endometriosis-related ovarian cancer is still very limited and no one has compared it between groups with endometriosis and groups without endometriosis. This study aims to determine the differences in HIF-1 α expression in epithelial ovarian cancer with endometriosis (EAOC) and without endometriosis (non-EAOC). The design of this observational analytical study with a cross-sectional design. The population of this study was all cases of epithelial ovarian cancer diagnosed in the Anatomic Pathology Laboratory of M. Djamil Padang Hospital from January 2024 to June 2025. A total of 34 cases of epithelial ovarian cancer were sampled, with a proportion of 17 EAOC cases and 17 non-EAOC cases taken by consecutive sampling. Slides that had been stained with hematoxyline and eosine (HE) were reevaluated for classification, type, grading, and staging. Paraffin blocks were collected for further HIF-1 α immunohistochemistry (IHK) examination to analyze protein expression semiquantitatively (Immunoreactivity score). High HIF-1 α expression was considered if the IRS score was 4-12. Statistical data analysis used the Chi-square test. Results: The results of the study found that the majority of EAOC patients were aged 41-50 years with an average age of 45 years, the most common parity status was multiparous, the most common type of endometriosis was endometriotic cyst (endometrioma), the most common histopathological type was type I, the most common histopathological grade was high grade, and the most common stage was early stage. There was no significant difference between HIF-1 α expression in EAOC and non-EAOC ($p = 1.000$), as well as staging ($p = 0.086$). However, there was a significant relationship between HIF-1 α expression and histopathological type ($p = 0.034$) and grading ($p = 0.001$) of epithelial ovarian cancer. High HIF-1 α expression plays a greater role in the progression and aggressiveness of epithelial ovarian cancer, while its role in tumorigenesis and carcinogenesis still requires further research.

Keywords: Epithelial ovarian cancer, endometriosis, EAOC, non-EAOC, HIF-1 α

Abstrak

Kanker ovarium adalah kanker yang tumbuh di ovarium dimana jenis karsinoma ovarium epitelial merupakan jenis yang terbanyak. Endometriosis merupakan salah satu faktor

risiko terjadinya kanker ovarium. Pemahaman terhadap lingkungan mikro dan mekanisme karsinogenesis kanker ovarium terkait endometriosis ini diperlukan agar talalaksan dan prognosis pasien lebih baik. Hipoksia merupakan salah satu lingkungan mikro pada endometriosis yang dapat mendorong terjadinya kanker ovarium melalui aktivasi HIF-1 α . Pengaktifan HIF-1 α . dapat menginduksi gen target yang terlibat dalam karsinogenesis serta jalur pensinyalan intraseluler lainnya. Penelitian mengenai HIF-1 α dengan kanker ovarium terkait endometriosis ini masih sangat terbatas dan belum ada yang membandingkannya antara kelompok dengan endometriosis dan kelompok tanpa endometriosis penelitian: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan ekspresi HIF-1 α pada kanker ovarium epitelial dengan endometriosis (EAOC) dan tanpa endometriosis (non-EAOC). Rancangan penelitian analitik observasional dengan desain cross sectional. Populasi penelitian ini adalah semua kasus kanker ovarium epitelial yang telah didiagnosis di laboratorium Patologi Anatomi RS M. Djamil Padang periode Januari 2024 - Juni 2025. Sampel digunakan sebanyak total 34 kasus kanker ovarium epitelial dengan proporsi 17 kasus EAOC dan 17 kasus non-EAOC diambil secara consecutive sampling. Slaid yang telah terwarnai hematoxyline dan eosine (HE) direvaluasi klasifikasi, tipe, grading dan staging-nya. Blok parafin dikumpulkan untuk selanjutnya dilakukan pemeriksaan imunohistokimia (IHK) HIF-1 α untuk menganalisis ekspresi protein secara semikuantitatif (Immunoreactivity score) Ekspresi tinggi HIF-1 α jika skor IRS 4-12. Analisis data secara statistik menggunakan uji Chi-square. Hasil: Hasil penelitian mendapatkan mayoritas pasien EAOC berusia 41-50 tahun dengan rerata usia 45 tahun, status paritas terbanyak multipara, jenis endometriosis yang paling banyak adalah kista coklat, tipe histopatologis terbanyak adalah tipe I, derajat histopatologis terbanyak adalah high grade, stadium terbanyak adalah early stage. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara ekspresi HIF-1 α pada EAOC dan non-EAOC ($p=1,000$), begitupun juga dengan staging ($p=0,086$). Tetapi terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi HIF-1 α dengan tipe histopatologis ($p=0,034$) dan grading ($p=0,001$) kanker ovarium epitelial. Ekspresi tinggi HIF-1 α lebih berperan pada progresivitas dan agresivitas pada kanker ovarium epitelial, sedangkan perannya pada tumorigenesis dan karsinogenesis masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Kata Kunci: Kanker ovarium epitelial, endometriosis, EAOC, non-EAOC, HIF-1 α

PENDAHULUAN

Kanker ovarium merupakan keganasan yang sering ditemukan pada organ reproduksi perempuan.¹ Insiden kanker ovarium menempati urutan ke-8 dari semua keganasan terbanyak pada perempuan di dunia dan terbanyak ke-8 penyebab kematian akibat kanker.² Prevalensi di Indonesia sendiri diperkirakan sekitar 829 kasus baru pada tahun 2002.³ Berdasarkan data Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Anatomi Indonesia tahun 2014-2024 insiden karsinoma ovarium di Padang (Sumatera Barat) sekitar 100 kasus per tahun. Insiden karsinoma ovarium ini merupakan keganasan ke-4 tersering pada perempuan di kota Padang.⁴

Endometriosis sering disebut sebagai salah satu faktor risiko terjadinya kanker ovarium.⁵ Studi epidemiologi sebelumnya menyebutkan bahwa adanya hubungan antara insiden endometriosis dengan kejadian kanker ovarium melalui mekanisme tertentu, salah satunya adalah lewat jalur pensinyalan HIF-1 α .⁶ *Hypoxia Inducible Factor 1-alpha* adalah faktor transkripsi utama yang diaktifkan saat sel mengalami hipoksia.⁷ Saat terjadi kondisi hipoksia, HIF-1 α tidak dihancurkan, lalu masuk ke inti sel dan mengaktifkan gen target.⁸ Gen yang diaktifkan HIF-1 α dapat banyak sekali seperti gen yang terlibat dalam angiogenesis, inflamasi, autofagi dan apoptosis, bahkan dapat mengaktifkan jalur pensinyalan karsinogenesis seperti

PI3K/Akt/mTor.⁹

Hubungan endometriosis dengan HIF-1 α sendiri tidak terlepas dari kondisi lingkungan mikro lesi endometriosis yang hipoksia akibat suplai darah yang tidak adekuat pada jaringan ektopik endometrium.¹⁰ Selain itu HIF-1 α dapat berinteraksi dengan jalur pensinyalan lain seperti PI3K/Akt/mTor yang telah dikenal terlibat dalam karsinogenesis kanker ovarium.¹¹ Beberapa penelitian pendahulu yang telah meneliti hubungan HIF-1 α dengan kanker ovarium diantaranya adalah Asis *et al.* pada tahun 2023, Varga *et al.* pada tahun 2022, dan Markov *et al.* pada tahun 2024.^{12,13,14} Tetapi dari penelitian tersebut belum ada yang menganalisis perbedaan ekspresi HIF-1 α pada kanker ovarium epitelial dengan endometriosis (EAOC) dan tanpa endometriosis (non-EAOC).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan ekspresi HIF-1 α pada EAOC dan non-EAOC. Selain itu dilihat juga hubungan ekspresi HIF-1 α ini dengan tipe histopatologis, *grading*, dan *staging* kanker ovarium epitelial.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Sampel sebanyak total 34 kasus dengan proporsi 17 kasus EAOC dan 17 kasus non-EAOC yang diambil secara teknik *consecutive sampling* di laboratorium Patologi Anatomi RS M.Djamil Padang. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi adalah data lengkap berupa status rekam medis, slaid, dan blok paraffin. Kriteria eksklusi adalah kasus yang tidak mempunyai kelengkapan data rekam medis, slaid dan blok paraffin. Kasus yang dikumpulkan selama periode Januari 2024 – Juni 2025 dan telah lolos uji kaji etik komite etik RS M. Djamil Padang.

Peneliti melakukan *review* ulang slaid untuk klasifikasi, tipe, *grading*, dan *staging*. Blok paraffin yang representatif dipilih untuk pemeriksaan IHC HIF-1 α . Pemotongan blok paraffin dengan ketebalan 3 μ m yang akan dilanjutkan dengan proses deparafinisasi, rehidrasi dan antigen retrieval dengan metode pemanasan. Antibodi primer yang digunakan HIF-1 α (Rabbit, Bond DAKO, dilusi 1:50).

Ekspresi HIF-1 α dinilai secara semikuantitatif pada inti dan sitoplasma sel tumor. Penilaian tersebut dengan rumus IRS (*immunoreactive score*) yaitu perkalian *percentage of positive cell* (PP) dengan skor 0,1,2,3,4 (0, 1= $\leq$ 10%, 2= 11-50%, 3=51-80%, 4= >81%) dan *staining intensity* (SI) dengan skor 0,1,2,3 (skor 0=negatif, 1=lemah, 2= sedang, 3= kuat). Nilai IRS adalah 0 – 12, selanjutnya ditentukan interpretasinya yaitu IRS 0-3= rendah, IRS 4-12= tinggi. Analisis statistik univariat berupa distribusi frekuensi usia, status perkawinan, paritas, tipe histopatologis, *grading*, *staging*, dan ekspresi HIF-1 α . Analisis bivariat uji *Chi-square* untuk menentukan hubungan antar variabel dengan $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Klinikopatologis

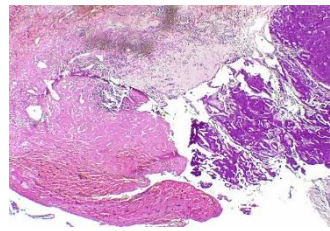
Hasil penelitian seperti pada Tabel 1 didapatkan mayoritas pasien EAOC paling banyak ditemukan pada usia 41-50 tahun dengan rerata usia pasien 45,6 tahun, sedangkan pada non-EAOC ditemukan pada usia >50 tahun. Seluruh pasien dengan status kawin. Status paritas terbanyak multipara, jenis endometriosis yang terbanyak adalah kista coklat, tipe histopatologis terbanyak adalah tipe I. Derajat histopatologis terbanyak adalah *high grade*, stadium terbanyak ditemukan pada

early stage.

Tabel 1. Karakteristik Klinikopatologis

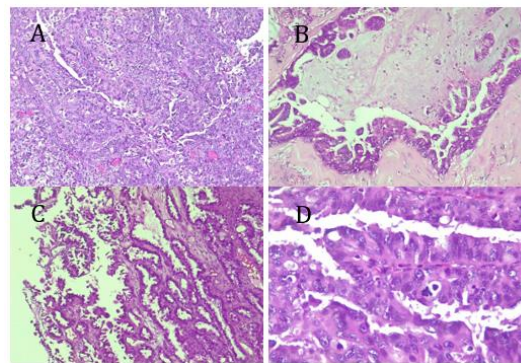
Karakteristik	EAOC n=17(%)	non-EAOC n=17 (%)
Usia		
≤ 30 tahun	0 (0)	4 (23,5)
31-40 tahun	1 (5,9)	1 (5,9)
41-50 tahun	9 (52,9)	5 (29,4)
>50 tahun	7 (41,2)	7 (41,2)
Status Perkawinan		
Kawin	17 (100)	17 (100)
Tidak Kawin	0 (0)	0 (0)
Status Paritas		
Nulipara (0)	4 (23,5)	0 (0)
Primipara (1)	1 (5,9)	1 (5,9)
Multipara (2-4)	10 (58,8)	14 (82,3)
Grande Multipara (≥5)	2 (11,8)	2 (11,8)
Jenis Endometriosis		
Kista Coklat	7 (41,2)	0 (0)
Adenomiosis	7 (41,2)	0 (0)
Kista Coklat+Adenomiosis	2 (11,8)	0 (0)
Endometriosis Eksterna	1 (5,8)	0 (0)
Tipe Histopatologis		
Endometrioid	6 (35,3)	1 (5,9)
<i>Clear Cell</i>	4 (23,5)	3 (17,7)
<i>Mucinous</i>	5 (29,4)	9 (52,9)
Serous	2 (11,8)	4 (23,5)
Tipe Histopatologis		
Tipe I	11 (64,7)	12 (70,6)
Tipe II	6 (35,3)	5 (29,4)
Grading		
<i>Low</i>	4 (23,5)	4 (23,5)
<i>High</i>	13 (76,5)	13 (76,5)
Staging		
<i>Early</i>	12 (70,6)	14 (82,3)
<i>Advanced</i>	5 (29,4)	3 (17,7)
Ekspresi <i>HIF1-α</i>		
Tinggi	14 (82,3)	12 (70,6)
Rendah	3 (17,7)	5 (29,4)

Jenis endometriosis yang sering menyertai EAOC adalah kista coklat seperti pada Gambar 1.



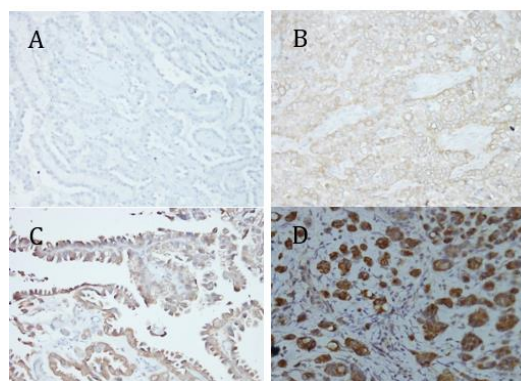
Gambar 1. Gambaran kista coklat pada EAOC

Tipe histopatologis (Gambar 2) yang paling banyak ditemukan pada kelompok EAOC adalah endometrioid (35,3%) diikuti *mucinous* (29,4%) dan *clear cell* (23,5%). Pada kelompok non-EAOC, tipe *mucinous* ditemukan paling banyak (52,9%) diikuti oleh serous (23,5%).



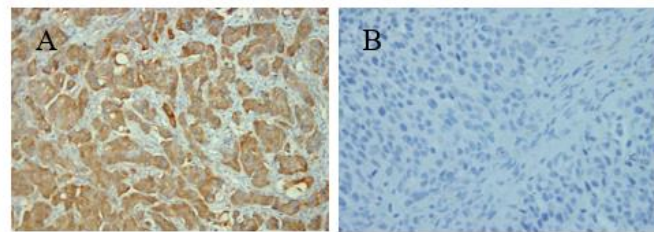
Gambar 2. Tipe Histopatologis Karsinoma Ovarium Epitelial: A. Karsinoma Ovarium Endometrioid, HE, 200x B. Karsinoma Ovarium Musinosum, HE, 200x C. Karsinoma Ovarium Sel Jernih, HE, 200x D. Karsinoma Ovarium Serosum, HE,400x.

Hasil pewarnaan imunohistokimia HIF-1 α dapat dilihat pada Gambar 3. Berdasarkan proporsi sel tumor positif terwarnai skor 1 ($\leq 10\%$), skor 2 (11-50%) dan skor 3 (51-80%), sedangkan ekspresi negatif HIF-1 α adalah skor 0. Berdasarkan intensitas pewarnaan ekspresi HIF-1 α negatif (skor 0), lemah (skor 1), sedang (skor 2), dan kuat (skor 3).



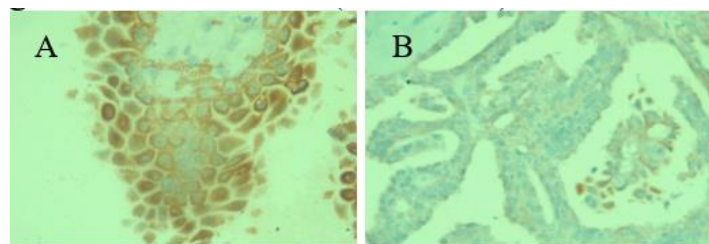
Gambar 3. Perbandingan Ekspresi HIF-1 α (A) skor 0 = negatif, (B) skor 1 = lemah, (C) skor 2 = sedang (D) skor 3 = kuat, perbesaran 400x.

Perbandingan ekspresi HIF-1 α pada kelompok EAOC dan non-EAOC dapat dilihat pada gambar dibawah ini (Gambar 4).



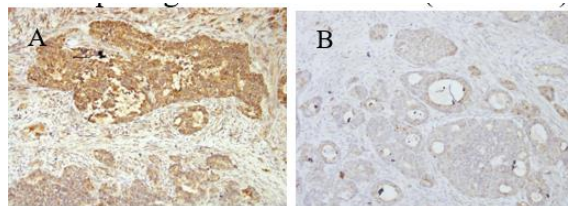
Gambar 4. Ekspresi HIF-1 α pada karsinoma endometrioid (A) EAOc, 400x (B) non-EAOc, 400x.

Perbandingan Ekspresi HIF-1 α pada karsinoma ovarium epitelial tipe I dan tipe II dapat dilihat pada gambar dibawah ini (Gambar 5).



Gambar 5. Ekspresi HIF-1 α pada (A) karsinoma sel jernih (Tipe I), 400x. (B) karsinoma serosum *high grade* (Tipe II), 400x.

Perbandingan Ekspresi HIF-1 α pada karsinoma ovarium epitelial *high grade* dan *low grade* dapat dilihat pada gambar dibawah ini (Gambar 6).



Gambar 6. Ekspresi HIF-1 α pada karsinoma ovarium endometrioid (A) *high grade*, 400x. (B) *low grade*, 400x.

Hubungan Ekspresi HIF-1 α dengan EAOc dan non-EAOc

Hasil penelitian seperti pada Tabel 2 didapatkan baik pada EAOc maupun non-EAOc HIF-1 α sama-sama terekspresi tinggi yakni masing-masing sebesar 82,3% dan 70,6%. Hasil analisis uji *Chi-square* menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara ekspresi HIF-1 α pada EAOc dan non-EAOc ($p=1,000$)

Tabel 2 Analisis hubungan ekspresi HIF-1 α pada EAOc dan non-EAOc

Ekspresi HIF-1 α	EAOc		Non EAOc		p
	f	%	f	%	
Tinggi	14	82,3	12	70,6	1.000
Rendah	3	17,7	5	29,4	

Hubungan Ekspresi HIF-1 α dengan Tipe Histopatologis

Hasil penelitian seperti pada Tabel 3 terlihat bahwa ekspresi HIF-1 α tinggi hanya ditemukan pada tipe I, sedangkan pada tipe II seluruhnya menunjukkan ekspresi rendah. Hasil analisis uji *Chi-square* menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi HIF-1 α dengan tipe histopatologis kanker ovarium epitelial. ($p=0,034$).

Tabel 3 Analisis hubungan ekspresi HIF-1 α dengan tipe histopatologis

Ekspresi HIF-1 α	Tipe Histopatologis				p
	Tipe I		Tipe II		
	f	%	f	%	
Tinggi	8	34,8	0	0	0,034
Rendah	15	65,2	11	100	
Total	23	100	11	100	

Hubungan Ekspresi HIF-1 α dengan Grading

Hasil penelitian seperti pada Tabel 4 didapatkan semua kasus dengan ekspresi HIF-1 α yang tinggi ditemukan pada *grading* tinggi/ *high grade*, sedangkan semua kasus dengan ekspresi HIF-1 α rendah terdapat pada *grading* rendah/ *low grade*. Hasil analisis uji *Chi-square* menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi HIF-1 α dengan derajat histopatologis/ *grading* kanker ovarium epitelial. (p=0,001)

Tabel 4 Analisis hubungan ekspresi HIF-1 α dengan grading

Ekspresi HIF-1 α	Grading Histopatologis				p
	Low		High		
	f	%	f	%	
Rendah	8	100	0	0	0,001
Tinggi	0	0	26	100	
Total	8	100	26	100	

Hubungan Ekspresi HIF-1 α dengan Staging

Hasil penelitian seperti pada Tabel 5 didapatkan bahwa ekspresi HIF-1 α tinggi ditemukan lebih banyak pada stadium awal/ *early stage* yakni sebesar 69,2%. Sedangkan pada stadium akhir/ *advanced stage* tidak satupun ditemukan kadar ekspresi HIF-1 α yang rendah, semuanya ditemukan dengan ekspresi HIF-1 α yang tinggi yakni sebanyak 8 kasus. Hasil analisis uji *Chi-square* menunjukkan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara ekspresi HIF-1 α dengan *staging* histopatologis kanker ovarium epitelial. (p=0,086).

Tabel 5 Analisis hubungan ekspresi HIF-1 α dengan staging

Ekspresi HIF-1 α	Staging Histopatologis				p
	Early		Advanced		
	f	%	f	%	
Rendah	8	30,8	0	0	0,086
Tinggi	18	69,2	8	100	
Total	26	100	8	100	

Karakteristik Klinikopatologis

Penelitian ini mendapatkan mayoritas EAOc terdiagnosis pada usia 41-50 tahun, dengan puncak insiden pada usia 45 tahun. Hal ini sejalan dengan penelitian He *et al.* yang juga menemukan mayoritas pasien EAOc terdiagnosis pada usia premenopause dan perimenopause (sekitar 45-55 tahun).¹⁵ Hal ini sesuai dengan teori dimana pada fase perimenopause, kadar estrogen berfluktuasi, estrogen yang relatif masih tinggi tetapi tanpa keseimbangan progesteron, ditambah dengan stress oksidatif dan mutasi gen.¹⁶

Puncak insiden sedikit lebih muda dari non-EAOc. Hal ini sejalan dengan Samartzis *et al.* (2020 EAOc 48,3 vs 53,9), Barreta *et al.* (2018, 5,5 tahun lebih awal).^{17,18} Endometriosis diperkirakan :mempercepat munculnya karsinoma, selain itu faktor deteksi penyakit juga lebih cepat karena pasien sudah dikenal menderita endometriosis sebelumnya sejak usia reproduktif.¹⁹ Endometriosis juga dikenal

sebagai penyakit *Estrogen dependent* muncul selama periode hormonal masih aktif.^{20,21}

Pada penelitian ini status paritas terbanyak adalah multipara. Hal ini sejalan Asis *et al.* (2023) kasus terbanyak pada multipara.¹⁰ Berbeda dengan Barreta *et al.* (2018) menemukan terbanyak pada nullipara (56,5%), sedangkan He *et al.* (2017) menemukan terbanyak pada primipara.^{15,18} Perbedaan ini mungkin dikarenakan perbedaan geografis, ras, dikombinasi dengan faktor genetik, lingkungan, status endometriosis persisten/rekuren.²¹

Penelitian ini mendapatkan jenis endometriosis yang terbanyak adalah kista coklat. Hal ini sejalan dengan beberapa penelitian di Indonesia (Hasby *et al.*, Hidayat *et al.*, Pramaesti *et al.*: kista coklat merupakan bentuk endometriosis terbanyak pada ovarium, ditandai dengan kista yang berisi perdarahan lama yang tebal menyerupai coklat dimana perdarahan ini dari pem.mikroskopis tampak sbg *hemosiderin laden macrophage*.^{22,23,24} Sedikit berbeda dengan penelitian Aimagambetova *et al.* pada tahun 2025 di Kazakhstan yang mendapatkan jenis endometriosis yang terbanyak adalah endometriosis eksterna.²⁵

Penelitian ini mendapatkan tipe histopatologis terbanyak pada EAOc adalah endometrioid (35,3%), diikuti *mucinous* (29,4%) dan *clear cell* (23,5%). Hal ini sejalan dengan penelitian Markov *et al.* yang menemukan terbanyak pada endometrioid dan *clear cell*. Sedangkan pada non-EAOc tipe histopatologis terbanyak ditemukan pada *mucinous* (52,9%) dan *serous* (23,5%). Hal ini sejalan dengan Asis *et al.* dan Varga *et al.* yang juga menemukan tipe terbanyak pada *mucinous*(42,8%) dan *serous* (43,8%).^{10,12,26}

Penelitian ini mendapatkan tipe terbanyak pada tipe I. Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan memang tipe I yang lebih berhubungan dengan endometriosis sehingga dapat disimpulkan bahwa hipoksia memang berperan lebih besar pada karsinoma yang berkembang dari endometriosis (jalur *stepwise progression*).^{27,28,29}

Penelitian ini mendapatkan mayoritas kasus adalah *high grade*. Hal ini sejalan dengan Asis *et al.* yang juga menemukan terbanyak pada *high grade* sebanyak 44 kasus (61,1%). Begitu juga dengan Lee *et al.* menemukan terbanyak pada *high grade* terutama pada *clear cell* dan *serous*. Penelitian Markov *et al.* menemukan pola ekspresi HIF-1 α yang kuat terbanyak pada sel tumor dengan derajat diferensiasi (*poorly differentiated / high grade*).^{10,27,26}

Penelitian ini mendapatkan mayoritas pasien ditemukan pada *early stage*. Hal ini sejalan dengan Lee *et al.* yang juga menemukan sebagian besar pasien berada pada *early stage* sementara Asis *et al.* menemukan mayoritas pasien terbanyak pada *advanced stage*. Hal ini bisa saja disebabkan oleh adanya perbedaan proporsi sampel.^{10,27}

Penelitian ini mendapatkan tidak ada perbedaan ekspresi HIF-1 α antara EAOc dan non-EAOc. Terdapat hubungan yang bermakna ekspresi HIF-1 α dengan *grading* dan tipe histopatologis tetapi tidak bermakna untuk *staging*. Hal ini menunjukkan bahwa HIF-1 α bukan hanya diekspresikan pada kanker ovarium yang berasosiasi dengan endometriosis, tetapi juga pada tipe non-EAOc. Aktivasi jalur molekuler onkogenik (seperti PI3K/AKT/mTOR) atau inaktivasi gen supresor tumor (p53) dapat mengaktivasi HIF-1 α meskipun kadar oksigen adekuat. Beberapa studi juga melaporkan bahwa *high grade serous carcinoma* yang umumnya termasuk non-EAOc, justru sering memperlihatkan ekspresi HIF-1 α tinggi karena

proliferasi cepat, mutasi genetik yang luas, serta mikro lingkungan tumor yang sangat hipoksik. Tingginya ekspresi HIF-1 α tidak spesifik hanya untuk EAO, tetapi merupakan fenomena umum pada berbagai sub tipe kanker ovarium yang berperan dalam angiogenesis, invasi, dan resistensi terhadap kemoterapi.^{28,29}

Karakteristik biologis tipe I yang sering berkembang dari lesi prekursor seperti endometriosis dan berada dalam lingkungan mikro yang kronis hipoksik serta inflamasi. Pada sel jernih khususnya banyak studi melaporkan ekspresi HIF-1 α tinggi karena adaptasi metabolik terhadap hipoksia merupakan ciri khasnya. Sejalan dengan penelitian Lee *et al.* juga menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna ekspresi HIF-1 α dengan *grading* (*p value*=0,001). Markov *et al.* juga mendapatkan pada sel tumor dengan derajat diferensiasi (*poorly diff / high grade*) menunjukkan ekspresi HIF-1 α yang kuat.²⁷ Pada tumor *grade* tinggi (*poorly differentiated*) biasanya proliferasi sel sangat cepat sehingga suplai oksigen tidak mencukupi dan timbul kondisi hipoksia yang nantinya akan mengaktivasi HIF-1 α . *Grade* tinggi juga berkaitan dengan mutasi jalur onkogenik (misalnya p53, PI3K/AKT/mTOR) yang bisa meningkatkan HIF-1 α walaupun oksigen cukup. Hubungan signifikansi ini menunjukkan bahwa HIF-1 α berperan dalam *agresivitas tumor ovarium* makna klinisnya jika HIF-1 α meningkat seiring kenaikan *grade* maka HIF-1 α bisa dipertimbangkan sebagai marka prognosis dimana ekspresi tinggi mengindikasikan tumor lebih agresif dengan potensi *outcome* klinis lebih buruk. Sejalan dengan penelitian Lee *et al.* yang mendapatkan tidak terdapat hubungan yang bermakna ekspresi HIF-1 α dengan *staging* (*p value* = 0,51). Begitu juga dengan Asis *et al.* yang menemukan terdapat hubungan yang bermakna ekspresi HIF-1 α signifikan dengan *staging* (*p value* = 0,037). *Staging* FIGO menggambarkan luas penyebaran, bukan kondisi lingkungan mikro (hipoksia). *Staging* FIGO lebih menilai luas invasi dan metastasis, sedangkan HIF-1 α mencerminkan aktivitas seluler akibat hipoksia dan regulasi metabolik. Hal ini bisa saja tidak berjalan paralel karena tumor stadium awal bisa sangat hipoksik sehingga menunjukkan ekspresi HIF-1 α tinggi. Tumor stadium lanjut bisa memiliki area yang sudah mengalami nekrosis luas sehingga sel-sel yang masih viabel dengan ekspresi HIF-1 α justru berkurang. Kedua bisa dikarenakan jumlah sampel per stadium yang tidak seimbang, dimana pada *early stage* didapatkan jumlah kasus sebesar 76,5% dibandingkan *advanced stage* hanya sebesar 23,5%.^{29,30,31}

KESIMPULAN DAN SARAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi HIF-1 α berhubungan dengan derajat diferensiasi sel tumor yang lebih tinggi (*high grade*) dan cenderung muncul pada stadium awal (*early stage*). Hal ini menunjukkan HIF-1 α lebih berperan pada agresivitas dan progresivitas pada kanker ovarium epitelial, sedangkan perannya pada tumorigenesis dan karsinogenesis masih memerlukan penelitian lebih lanjut. Saran untuk penelitian lanjutan yang meneliti topik yang sama agar menilai hubungan ekspresi HIF-1 α dengan tipe histopatologis yang lebih spesifik seperti jenis endometrioid dan sel jernih yang memang terkait endometriosis.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Asther. (2025). WHO classification of tumours online. female genital tumours (5th edition). endometriosis and related conditions// endometriosis and derived tumours. international agency for research on cancer.
- [2] Huang. (2022). Worldwide burden, risk factors, and temporal trends of ovarian cancer: a global study. *cancers*.
- [3] Cabasag. (2022). Ovarian cancer today and tomorrow: a global assessment by world region and human development index using globocan 2020. *Int J Cancer*.
- [4] Kemenkes RI. (2024). Rencana Kanker Nasional 2024-2034: Strategi Indonesia Dalam Upaya Melawan Kanker. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- [5] Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Anatomi. (2011). Kanker di indonesia tahun 2011 data histopatologik. Jakarta: Direktorat Jendral Pelayanan Medik Departemen Kesehatan dan Yayasan Kanker Indonesia.
- [6] IJ Rowlands. (2022). Global epidemiological data on endometriosis. *Spinger Nature*.
- [7] Rahmioglu. (2024). Endometriosis: disease mechanism and health disparities. *Bulletin of the WHO*.
- [8] Dai. (2024). Hypoxia and the endometrium: an indispensable role for hif-1 α as theurapeutic strategies. redox biology. *Elsevier*.
- [9] Chen. (2024). Advances in research on malignant transformation of endometriosis-associated ovarian cancer. mini review. *Frontiers in Oncology*.
- [10] Asis. (2023). Research: association hypoxia inducible factors-1 alpha (hif-1 α) levels and epithelial ovarian cancer (eoc). *Indonesian Journal of Obstetric and Gynecology Science*, 6 (1).
- [11] Lee. (2007). Over expression of hypoxia-inducible factor 1-alpha in ovarian clear cell carcinoma. *Gynecologic Oncologic*, 311-317.
- [12] Varga. (2022). Research: predictive factors of endometriosis progression into ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research*, 15, 5.
- [13] Andreou. (2023). Prognostic factors influencing survival in ovarian cancer patients: a 10-year retrospective study. *Cancers*.
- [14] Chen. (2024). Review: new insights about endometriosis- associated ovarian cancer: pathogenesis, risk factors, prediction and diagnosis and treatment. *Frontiers in Oncology*.
- [15] He. (2017). Research: predictive factors of ovarian carcinoma for women with endometrioma aged 45 years and older in China. *Journal of Ovarian Research*.
- [16] Hablase. (2024). The “road” to malignant transformation from endometriosis to endometriosis-associated ovarian cancer (eaocs): an mtor-centred review. *Cancers*.
- [17] Samartzis. (2020). Endometriosis-Associated Ovarian Carcinoma: Insights into Pathogenesis Diagnostic and Therapeutic Targets-A Narrative Review. *Annal of Translational Medicine*.

- [18] Barreta. (2018). Endometriosis-associated ovarian cancer population characteristics and prognosis. *International Journal of Gynecological Cancer*, 28 (7).
- [19] WHO. (2020). Female genital tumours. who classifications of tumours 5th edition. *International Agency for Research on Cancer*, 4.
- [20] Priyanto. (2025). Analysis of the malignancy risk of endometriosis and ovarian cancer related to endometriosis-associated ovarian cancer: a histopathological review and genetic mutation. research article. *Journal of South Asian Federation of Obstetric and Gynaecology*.
- [21] WHO. (2025). Endometriosis: world health organization fact-sheets.
- [22] Hasby. (2015). Penelitian: Ekspresi Hypoxia Inducible Factor-1 α pada Jaringan Endometriosis. *Jurnal Kedokteran Universitas Sumatera Utara*.
- [23] Pramesti. (2020). Karakteristik klinikopatologis penderita endometriosis di RSUP Sanglah Denpasar. *Jurnal Medika Udayana*.
- [24] Hidayat. (2019). Karakteristik penderita endometriosis dan adenomiosis di RSUP dr. M. Djamil Padang. *J Obgin Emas*.
- [25] Aimagambetova. (2025). Epidemiology of endometrium Kazakhstan: a natural population based cohort analysis (2014-2019) using data from the national health care system.
- [26] Markov. (2024). Original Article: Expression of hif-1 α , ki67, sma and e-cadherin in endometriosis, endometrial and ovarian carcinoma. *Folia Medica*, 66 (1).
- [27] Lee. (2007). Over expression of hypoxia-inducible factor 1-alpha in ovarian clear cell carcinoma. *Gynecologic Oncologic*, 311-317.
- [28] Adilbayeva. (2024). Review: pathogenesis of endometriosis and endometriosis-associated cancers. *International Journal of Molecular Science*, 25, 7624.
- [29] Steinbuch. (2024). Review: endometriosis- associated ovarian cancer: from molecular pathologies to clinical relevance. *International Journal of Molecular Science*, 25, 4306.
- [30] Michael. (2013). Review: endometriosis-associated ovarian cancer: a review of pathogenesis. *International Journal of Molecular Science*, 14.
- [31] Pavaleanu. (2018). Original Article: Immunohistochemical profile of endometriosis- associated ovarian cancer. *Research and Clinical Medicine*, II (II).