

**JURNAL MEDIKA MOEWARDI**

**PELINDUNG**

Direktur RSUD Dr. Moewardi  
Dekan FK UNS Surakarta

**PENASEHAT**

Wakil Direktur Pelayanan RSUD Dr.  
Moewardi  
Wakil Direktur Umum RSUD Dr. Moewardi  
Wakil Direktur Keuangan RSUD Dr.  
Moewardi

**PENANGGUNG JAWAB**

Ka. Bag Pendidikan & Penelitian

**WAKIL PENANGGUNG JAWAB**

Ka. Sub Bag. Penelitian & Perpustakaan

**DEWAN REDAKSI**

Ketua :

Prof. Dr. YB Suparyatmo, dr. SpPK(K)

Anggota:

Prof. Dr. Y Priyambodo, dr. SpMK(K)

Dr. Sugiarto, dr., SpPD-FINASIM

Dr. Adi Prayitno, drg. M.Kes

Dr. Sri Sulistyowati, dr. SpOG(K)

Dr. Suharto Widjanarko, dr. SpU

[Endang Dewi Lestari, dr. SpA\(K\).MPH](#)

Prasetyadi Mawardi, dr., SpKK

**HUMAS**

Mulyati, SH. M.Kes

Gini Ratmanti, SKM. M.Kes

Dra. Anggita Pratami Langsa, MM

**SEKRETARIAT**

Moch Ari Sutejo

Leo Haryo Satyani, S.Sos

Wahyu Dwi Astuti

**Alamat Redaksi**

Bagian Pendidikan & Penelitian

RSUD Dr. Moewardi

Jl. Kol. Soetarto 132

Telp. (0271) 634634 Ext 153 Fax (0271)

666954 Surakarta

web

E-mail [medikamoewardi@yahoo.co.id](mailto:medikamoewardi@yahoo.co.id)

**KATA PENGANTAR**

Puji syukur terucap kehadiran Tuhan yang Maha Esa atas ijin-Nya untuk pertama kalinya RSUD Dr. Moewardi menerbitkan jurnal penelitian dengan judul "Jurnal Medika Moewardi"

Penyusunan awal jurnal ini diterbitkan oleh Bagian DIKLIT RSUD Dr. Moewardi, mengambil secara campuran beberapa penelitian yang telah dilakukan oleh Civitas Hospitalia RSUD Dr. Moewardi. dan telah kami daftarkan penerbitan jurnal ini ke PDII-LIPI untuk diterbitkan Nomor ISSN dengan nomor 2301-6736 pada tanggal 12 Juni 2012. Untuk penerbitan jurnal selanjutnya kami akan berusaha menyusun materi jurnal kasus perkasus yang berkaitan satu dengan lainnya.

Kami mohon maaf jika dalam penyusunan awal jurnal penelitian ini masih sangat banyak kekurangan dan perlu perbaikan oleh sebab itu kritik dan saran dari pembaca tetap kami harapkan demi perbaikan penerbitan berikutnya.

Redaksi

**SAMBUTAN DIREKTUR RSUD Dr. MOEWARDI  
DALAM PENERBITAN JURNAL MEDIKA MOEWARDI**

Assalamu'alaikum Wr. Wb.,

Puji syukur kita panjatkan ke Hadirat Allah Yang Maha Kuasa karena hanya atas perkenan dan ridhlo-Nya lah untuk pertama kalinya Jurnal Penelitian RSUD Dr. Moewardi (RSDM) dengan nama "Jurnal Medika Moewardi" telah dapat diterbitkan.

Penerbitan jurnal penelitian dimaksud adalah merupakan wujud dari tekad dan kepedulian yang besar kepada para peneliti di luar RSDM pada umumnya dan ilmuwan dan para peneliti di RSDM khususnya juga terhadap perkembangan dan kemajuan penelitian di RSDM untuk mendukung proses pendidikan dan mendukung kemajuan pelayanan di rumah sakit.

Oleh karena itu kami berharap diterbitkannya Jurnal Medika Moewardi ini dijadikan sebagai media untuk memajukan penelitian. Sehingga nantinya penelitian di RSDM ini benar-benar maju dan menjadi pusat penelitian terkemuka seiring dengan kemajuan yang diraih oleh RSDM sebagai World Class Hospital.

Jurnal Medika Moewardi ini diharapkan dapat mewujudkan penelitian profesional yang lebih terprogram dan terorganisir serta terpublikasi secara baik melalui media ini, sehingga dapat menjadi rujukan dan barometer penelitian rumah sakit di Indonesia.

Sejalan dengan itu manajemen RSDM senantiasa memberikan dukungan yang besar upaya-upaya peningkatan seluruh sumber daya dan kemampuan dengan memberikan fasilitas baik fisik maupun fasilitas lain. Dengan dukungan tersebut diharapkan RSDM dapat terus meningkatkan pelayanan yang berkelas dunia kepada masyarakat sehingga menjadi RS terdepan dan benar-benar menjadi pilihan masyarakat sesuai dengan visi yang telah dicanangkan.

Sekali lagi saya ucapkan selamat, semoga jurnal ini bermanfaat dan menjadi media sosialisasi penelitian bagi pelaku pendidikan dan pelayanan di RSDM.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Surakarta, Juni 2012

RSUD Dr. Moewardi

Direktur,

Drg. Basoeki Soetardjo, MMR

**DAFTAR ISI**

[Kata Pengantar](#)

[Pendahuluan](#)

Daftar Isi

<b>Korelasi tingkat ekspresi <i>Her2/neu</i> dan <i>pRb</i> antara benign prostatic hipeplasia dan adenicaecinoma prostat</b> .....	1
Perbedaan tingkat ekspresi p21 intra nukleus dan sitoplasmik pada <i>low dan high grade</i> karsinoma kolorektal .....	13
Ekspresi <i>reseptor mediated endocytosis (RME)</i> makrofag <i>mice BALB/C</i> meningkat setelah pemberian asetat miristic forbol ( <i>AMF</i> ) .....	22
Hubungan fiksasi intermaksiler dengan fungsi paru .....	27
Gejala klinis sebagai prediktor pada karsinoma sel basal .....	33

## PERBEDAAN DAN KORELASI TINGKAT EKSPRESI *Her2/neu* DAN *pRb* ANTARA *BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA* DAN ADENOKARSINOMA PROSTAT

<sup>1</sup>Benny M.A.Pardede, <sup>1</sup>Suharto Wijanarko, <sup>1</sup>Setya Anton Tusarawardaya,  
<sup>1</sup>Bimanggono Hernowo Murti, <sup>1</sup>Wibisono, <sup>2</sup>Dyah Ratna Budiani

<sup>1</sup>Bagian Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret /RSUD Dr Moewardi  
<sup>2</sup>Lab Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

### ABSTRAK

**Latar belakang :** *Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)* dan adenokarsinoma prostat (adCaP) merupakan kelainan pada prostat. Human Epidermal Receptor type 2 /neu (*Her-2/neu*) merupakan reseptor faktor pertumbuhan sel, keberadaannya di permukaan membran sel sangat mempengaruhi sinyal proliferasi sel. Pada beberapa keganasan didapatkan berhubungan dengan ekspresi *Her-2/neu*. Protein *Retinoblastoma (pRb)* merupakan tumor supresor gen. *Her-2/neu* dan *pRb* dapat dipakai sebagai salah satu indikator untuk menentukan keganasan, metode terapi serta prognosis.

**Tujuan penelitian :** Untuk mengetahui adanya perbedaan tingkat ekspresi *Her-2/neu*, *pRb*, dan korelasi positif tingkat ekspresi *Her-2/neu* dengan *pRb* antara BPH dan adCaP.

**Bahan dan cara:** Penelitian dilakukan 3 (tiga) bulan dengan jumlah sampel 18, (Sastroasmoro, 2002). Teknik pengambilan sampel, random (*probability sampling*) secara sistematis (*systematic sampling*) untuk sampel penderita BPH, sedangkan sampel penderita adCaP dengan non random (*non probability sampling*) secara *consecutive sampling*. Bahan diambil dari sediaan histopatologi penderita dengan diagnosis BPH dan adCaP dari koleksi Laboratorium Patologi Anatomi (PA) Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta dan Laboratorium PA RSDM tahun 2010. Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan rancangan *cross sectional*. Statistik menggunakan uji beda Mann-Whitney dan uji korelasi Spearman's Rho menggunakan software SPSS versi 15.

**Hasil penelitian :** Dengan uji perbedaan menurut Mann-Whitney didapatkan  $Z_{hitung}$  untuk *Her-2/neu* adalah -3.597 (signifikansi 0.000), untuk *pRb* adalah -3.284 (signifikansi 0.001). Dengan uji korelasi menurut Spearman's Rho didapatkan nilai untuk adCaP adalah 0.411 (signifikansi 0.272) dan untuk BPH adalah -0.263 (signifikansi 0.495).

**Simpulan .:** Terdapat perbedaan tingkat ekspresi *Her-2/neu* dan tingkat ekspresi *pRb* antara BPH dan adCaP. Tingkat ekspresi *Her-2/neu* pada BPH lebih rendah dibandingkan dengan adenokarsinoma prostat. Tidak ada korelasi positif antara tingkat ekspresi *Her-2/neu* dengan *pRb* pada BPH maupun pada adCaP.

Kata Kunci : *Her-2/neu*, *pRb*, *BPH*, dan *adenocarcinoma prostate*

## PENDAHULUAN

Prostat merupakan organ pria yang paling sering mengalami proses pembesaran jinak dan ganas. Angka kejadian BPH di Indonesia yang pasti belum pernah diteliti, tetapi sebagai gambaran di dua rumah sakit besar di Jakarta, yaitu Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) dan Rumah Sakit Sumberwaras selama 3 tahun (1994 – 1997) terdapat 1040 kasus. Beberapa tahun terakhir ini, adCaP merupakan keganasan tersering pada pria di Amerika Serikat, sedangkan di negara Asia insidensinya masih termasuk peringkat rendah. Data dari 13 Fakultas Kedokteran Negeri di Indonesia menunjukkan kanker prostat termasuk dalam 10 penyakit keganasan tersering pada pria, sedangkan di RSUD Dr Moewardi (RSDM) sendiri dari Januari 2001 sampai Desember 2002 dilakukan *Trans Urethral Resection of Prostate (TUR-P)* terhadap 231 pasien dengan 1,7% (4 orang) merupakan adCaP dan kasus adCaP pada periode 1 January 2000 – 31 Desember 2006 sebanyak 30 orang.

Kemajuan Ilmu pengetahuan dan teknologi di bidang kedokteran khususnya bidang biologi molekuler yang sangat pesat, mempengaruhi tatacara penanganan BPH dan karsinoma prostat (CaP), mulai dari deteksi dini, diagnostik, terapi, prediksi tingkat keganasan, prognosis dan penanganan tindak lanjut. Pemeriksaan imunohistokimia (IHC) dapat memberi informasi mengenai kandungan berbagai unsur protein didalam sel normal maupun neoplastik. Pemeriksaan IHC sebagai kelanjutan pemeriksaan rutin semakin meningkat penggunaannya, karena informasi berbagai ekspresi protein spesifik dalam sel neoplasma dapat dipakai sebagai salah satu indikator untuk menentukan keganasan, pemilihan metode terapi serta prognosisnya. Adapun diantara protein spesifik yang terdapat dalam sel neoplasma

adalah *Her2/neu* dan protein Retinoblastoma (*pRb*).

Beberapa penelitian telah menyelidiki ekspresi *Her2/neu* pada BPH dan CaP dengan hasil yang berlawanan mengenai frekuensi over ekspresi. *Her2/neu* diekspresikan normal dengan jelas pada sel epitelial prostat, terutama pada kompartemen sel basal. Beberapa peneliti telah melakukan studi metastatik CaP androgen-independen dan telah menemukan bahwa terdapat dua per tiga kasus yang mengekspresikan peningkatan level protein *Her2/neu*. Sedangkan gen *Rb* menghasilkan protein *Rb* (*pRb*). Ekspresi *pRb* pada CaP meningkat sejalan peningkatan siklus sel, sehingga semakin tinggi tingkat pembelahan sel, ekspresi *pRb* juga meningkat. Beberapa penelitan sebelumnya mendapati bahwa terjadi peningkatan ekspresi *pRb* pada CaP bila dibandingkan ekspresi *pRb* pada sel normal prostat dikarenakan adanya peningkatan ekspresi *pRb* yang progresif selama proses karsinogenesis CaP.

Berdasarkan uraian diatas maka dianggap perlu dilakukan penelitian untuk membuktikan perbedaan ekspresi protein *Her-2/neu* dan *pRb* pada BPH dan adCaP. Hasil penelitian diharapkan dapat dipergunakan sebagai salah satu indikator untuk menentukan perilaku biologis, tingkat keganasan, serta molekuler target terapi pada sel kanker yang menentukan langkah penanganan penderita selanjutnya.

## TUJUAN PENELITIAN

Mengetahui adanya perbedaan tingkat ekspresi *Her-2/neu*, *pRb*, dan korelasi positif tingkat ekspresi *Her-2/neu* dengan *pRb* antara BPH dan adCaP.

## BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan studi analitik observasional dengan rancangan *cross sectional*. Sediaan histopatologi penderita dengan diagnosis BPH dan adenokarsinoma prostat di ambil dari koleksi Laboratorium Patologi Anatomi (PA) Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta dan Laboratorium PA RSDM pada tahun 2010. Penelitian dilakukan selama 3 (tiga) bulan dengan jumlah 9 sampel tiap kelompok sehingga secara keseluruhan jumlah sampel 18, dihitung dengan menggunakan rumus Sastroasmoro, 2002. Teknik pengambilan sampling, yaitu teknik random (*probability sampling*) secara sistematis (*systematic sampling*) untuk sampel penderita penyakit BPH, sedangkan untuk sampel penderita penyakit adCaP menggunakan teknik pengambilan sampling non random (*non probability sampling*) secara *consecutive sampling*.

Kriteria Inklusi, sampel dari penderita BPH dan adCaP. Kriteria Eksklusi, BPH dengan penyakit keganasan yang lain dan adCaP dengan keganasan yang lain. Variabel Penelitian (a) variabel dependen : tingkat ekspresi *Her2/neu* dan *pRb*, (b) variabel independen : BPH dan adCaP.

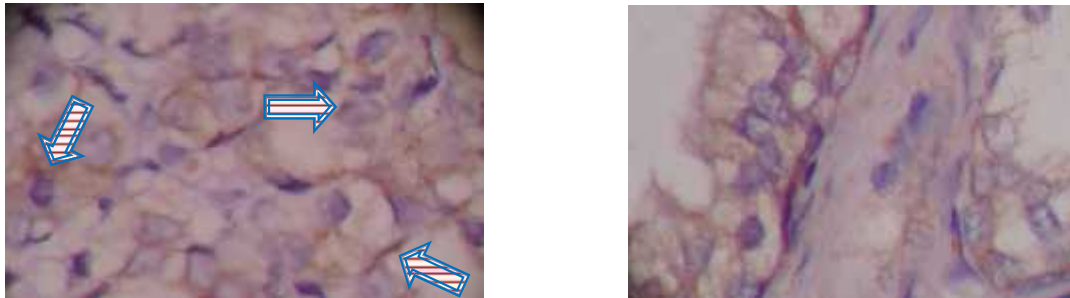
Pada penelitian ini pertama-tama dilakukan adalah pengumpulan sampel pasien yang menderita BPH dan adCaP pada medio bulan Januari sampai dengan bulan Juni tahun 2010 di RS Dr. Moewardi Solo. Kemudian sampel yang berupa blok parafin dengan gambaran BPH dan adCaP dilakukan pemeriksaan patologi anatomi (PA) yang konvensional. Sesuai besar sampel, kriteria inklusi - eksklusi, spesimen diproses dan ditentukan nilai ekspresi *Her2/neu* dan *pRb*. Kemudian dilakukan analisis statistik, untuk

mendukung/penguat hipotesis bahwa adanya perbedaan yang signifikan terhadap hubungan semakin tinggi ekspresi *Her2/neu* sebagai *epidermal growth factor receptor* berhubungan positif dengan semakin tingginya ekspresi *pRb* pada BPH dengan semakin tinggi ekspresi *Her2/neu* sebagai *epidermal growth factor receptor* berhubungan positif dengan semakin tingginya ekspresi *pRb* pada

Setelah tingkat ekspresi *Her2/neu* dan *pRb* yang ditunjukkan dalam skala prosentase telah didapat maka selanjutnya dianalisis. Sebelum dilakukan analisis, perlu dilakukan uji prasyarat analisis yaitu uji normalitas dengan menggunakan rumus Kolmogorov Smirnov Test. Setelah uji normalitas, kemudian dilakukan analisis data dengan ketentuan sebagai berikut: jika distribusi data normal, maka rencana analisis data menggunakan analisis uji-*t* untuk perbedaan tingkat ekspresi *Her-2/neu* antara BPH dan adCaP, perbedaan tingkat ekspresi *pRb* antara BPH dan adCaP. Sedangkan rencana analisis data sebagai penguat hasil penelitian menggunakan analisis Korelasi dan regresi untuk hubungan positif antara tingkat ekspresi *Her-2/neu* dengan *pRb* pada BPH dan hubungan positif antara tingkat ekspresi *Her-2/neu* dengan *pRb* pada adCaP. Jika distribusi data tidak normal, maka rencana analisis data menggunakan analisis uji Mann-Whitney untuk perbedaan tingkat ekspresi *Her-2/neu* antara BPH dan adCaP, perbedaan tingkat ekspresi *pRb* antara BPH dan adCaP. Sedangkan rencana analisis data sebagai penguat hasil penelitian menggunakan analisis Korelasi Spearman Rho untuk hubungan positif antara tingkat ekspresi *Her-2/neu* dengan *pRb* pada BPH dan hubungan positif antara tingkat ekspresi *Her-2/neu* dengan *pRb* pada adCaP.

## HASIL PENELITIAN

### *Her-2/neu* pada adCaP dan BPH



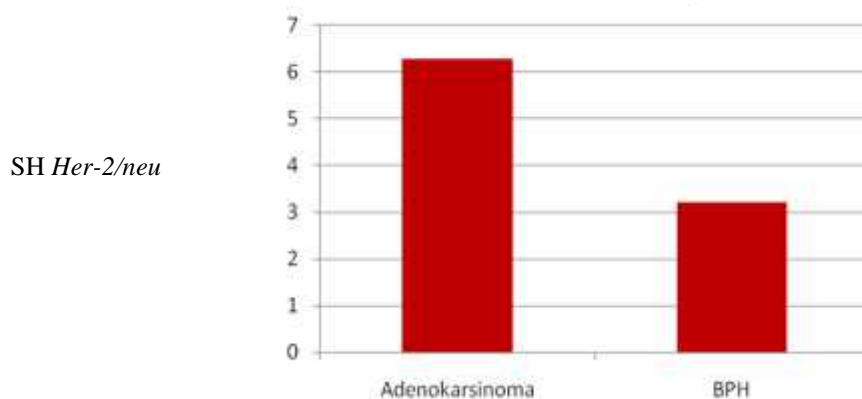
**Gambar 1.** Hasil pengecatan IHC dengan Mo Ab *-Her-2/neu* pada adCaP (kiri) dan BPH (kanan). Tanda panah menunjukkan membrane sel yang positif kuat dengan warna coklat tua. (perbesaran 400x)

**Tabel 1.** Skor Histologis *Her-2/neu* pada adCaP dan BPH

No	Kelompok	Skor Histologis <i>Her-2/neu</i>	SD
1	Adenokarsinoma Prostat	6,27	1,004
2	BPH	3,22	0,541

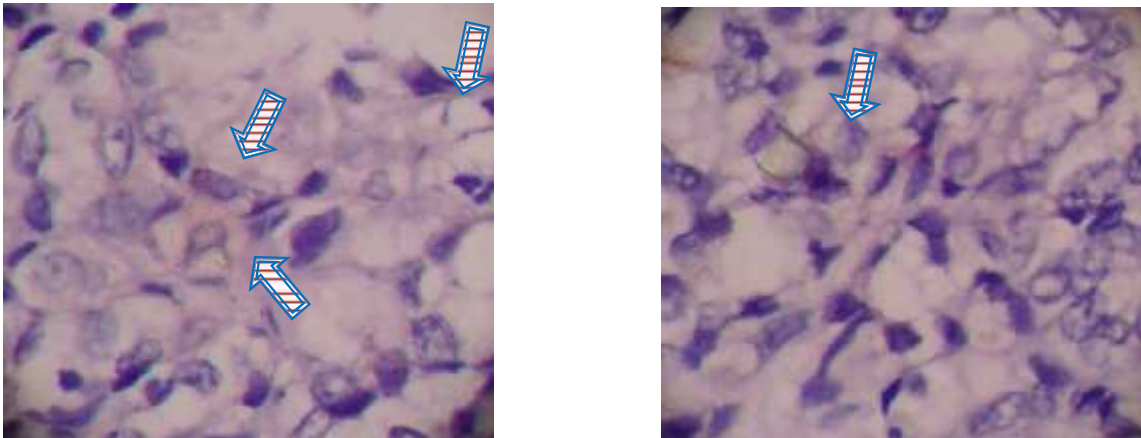
adCaP memiliki tingkat ekspresi *Her-2/neu* dengan skor histologis maksimum adalah 7,89 dan minimum 5,00. Skor rata-rata adalah 6,27 dan standar deviasi 1,004. BPH memiliki tingkat ekspresi *Her-2/neu*

dengan skor histologis maksimum adalah 4,11 dan minimum 2,00. Skor rata-rata adalah 3,22 dan standar deviasi 0,541. Skor histologis *Her-2/neu* lebih tinggi pada adCaP dibandingkan pada BPH.



**Grafik 1.** Perbandingan Rata-rata skor histologis *Her-2/neu* antara adCaP dan BPH

**pRb pada adCaP dan BPH**

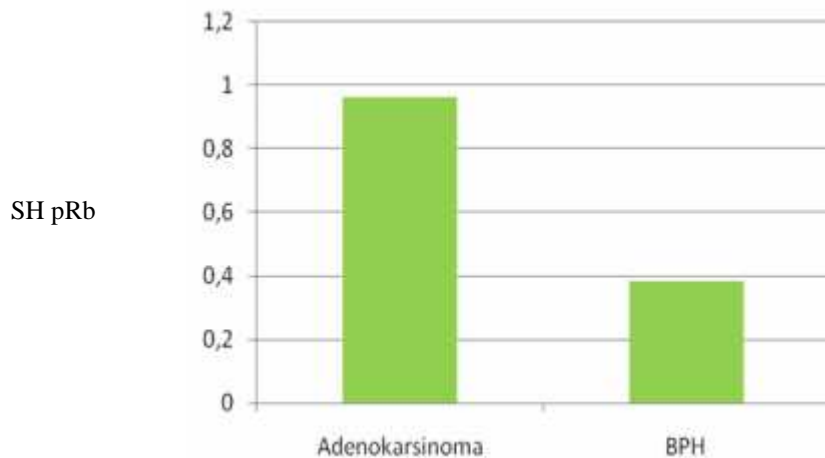


**Gambar 2.** Hasil pengecatan IHC dengan Mo Ab *pRb* pada Adenokarsinoma prostat (kiri) dan BPH (kanan). Tanda panah menunjukkan membran sel yang positif kuat dengan warna coklat tua. (perbesaran 400x)

**Tabel 2.** Skor Histologis *pRb* pada adCaP dan BPH

No	Kelompok	Skor Histologis <i>pRb</i>	SD
1	adCaP	0,9633	0,1100
2	BPH	0,3844	0,3865

adCaP memiliki tingkat ekspresi *pRb* dengan skor histologis maksimum adalah 1,00 dan minimum 0,67. Skor rata-rata adalah 0,9633 dan standar deviasi 0,11. BPH memiliki tingkat ekspresi *pRb* dengan skor histologis maksimum adalah 1,00 dan minimum 0,00. Skor rata-rata adalah 0,3844 dan standar deviasi 0,3865. Skor histologis *pRb* lebih tinggi pada adCaP dibandingkan pada BPH.



**Grafik 2.** Perbandingan Rata-rata skor histologis *pRb* antara adCaP dan BPH



### Uji Prasyarat Analisis *Her-2/neu* pada adCaP dan BPH

Distribusi data skor histologis *Her-2/neu* dari hasil penelitian dilakukan uji normalitas data dengan metode Kolmogorov-Smirnov Test dengan hasil sebagaimana tabel di bawah ini.

**Tabel 3.** Hasil uji normalitas data Skor Histologis *Her-2/neu* pada adCaP dan BPH

Research Group	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	statistic	Df	Sig	statistic	Df	sig
<i>Her-2/neu adCaP</i>	0,162	9	0,200*	0,951	9	0,699
<i>Her-2/neu BPH</i>	0,308	9	0,014	0,774	9	0,010

Hasil uji Kolmogorov-Smirnov Tes data *Her-2/neu* untuk kelompok sampel Adenokarsinoma Prostat sebesar = 0,162 dengan signifikansi = 0,200. Karena harga signifikansi sebesar 0,200 lebih besar dari taraf signifikansi 0,05 maka  $H_0$  diterima. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa distribusi atau penyebaran data normal.

Hasil uji Kolmogorov-Smirnov Tes data *Her-2/neu* untuk kelompok sampel *BPH* sebesar = 0,308 dengan signifikansi = 0,014. Karena harga signifikansi sebesar 0,014 lebih kecil dari taraf signifikansi 0,05 maka  $H_0$  ditolak. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa distribusi atau penyebaran data tidak normal.

### Uji Prasyarat Analisis *pRb* pada adCaP dan BPH

**Tabel 4.** Hasil uji normalitas data Skor Histologis *pRb* pada adCaP dan BPH

Research Group	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	statistic	df	Sig	statistic	df	sig
<i>pRb adCaP</i>	0,519	9	0,000	0,390	9	0,000
<i>pRb BPH</i>	0,285	9	0,034	0,824	9	0,038

Hasil uji Kolmogorov-Smirnov Tes data *pRb* untuk kelompok sampel adCaP sebesar = 0,519 dengan signifikansi = 0,000. Karena harga signifikansi sebesar 0,000 lebih kecil dari taraf signifikansi 0,05 maka  $H_0$  ditolak. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa distribusi atau penyebaran data tidak normal.

Hasil uji Kolmogorov-Smirnov Tes data *pRb* untuk kelompok sampel BPH sebesar = 0,285 dengan signifikansi = 0,034. Karena harga signifikansi sebesar 0,034 lebih kecil dari taraf signifikansi 0,05 maka  $H_0$  ditolak. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa distribusi atau penyebaran data tidak normal.

### Perbedaan tingkat ekspresi *Her-2/neu* antara BPH dan adCaP

**Tabel 5.** Hasil Uji Mann-Whitney data Skor Histologis *Her-2/neu* pada adCaP dan BPH

Group Statistics					
	Research Group	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
HER-2	adCaP	9	6,2711	1,00390	0,33463
	BPH	9	3,2200	0,54095	0,18032

Test Statistics(b)	
	HER-2
Mann-Whitney U	0,000
Wilcoxon W	45,000
Z	-3,597
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,000
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	0,000(a)

Hasil uji Mann-Whitney diperoleh  $Z_{hitung}$  sebesar -3,597 dengan signifikansi sebesar 0,000. Karena signifikansi sebesar 0,000 < 0,05, maka  $H_0$  ditolak. Dengan

demikian dapat disimpulkan terdapat perbedaan *Her-2/neu* yang signifikan pada kedua kelompok sampel, adCaP dan BPH.

### Perbedaan tingkat ekspresi pRb antara BPH dan adCaP

**Tabel 6.** Hasil uji *-t* data Skor Histologis *pRb* pada adCaP dan BPH

Group Statistics					
	Research Group	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
pRb	adCaP	9	0,9633	0,11000	0,03667
	BPH	9	0,3844	0,38646	0,12882

Test Statistics(b)	
	pRb
Mann-Whitney U	6,000
Wilcoxon W	51,000
Z	-3,284
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,001
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	0,001(a)

Hasil uji Mann-Whitney diperoleh  $Z_{hitung}$  sebesar -3,284 dengan signifikansi

sebesar 0,001. Karena signifikansi sebesar 0,001 < 0,05, maka  $H_0$  ditolak. Dengan

demikian dapat disimpulkan terdapat perbedaan ekspresi pRb yang signifikan pada kedua kelompok sampel.

### Analisis Korelasi Non Parametrik tingkat ekspresi *Her-2/neu* dengan pRb pada adCaP

Analisis korelasi antara tingkat *Her-2/neu* dengan pRb pada kelompok sampel

adCaP dilakukan dengan menggunakan analisis uji korelasi Spearman's rho. Uji korelasi tersebut digunakan karena distribusi data tidak normal dan variasi data tidak homogen.

Hasil analisis korelasi Spearman's rho dapat dilihat pada tabel di bawah ini:

**Tabel 7.** Hasil analisis Korelasi data Skor Histologis *Her-2/neu* dengan pRb pada adCaP  
**Correlation**

		<i>Her-2/neu</i>	pRb
Spearman's rho	<i>Her-2/neu correlation coefficient</i>	1,000	0,411
	<i>sig.(2-tailed)</i>	-	0,272
	<i>N</i>	9	9
<i>pRb</i>	<i>correlation coefficient</i>	0,411	1,000
	<i>sig.(2-tailed)</i>	0,272	-
	<i>N</i>	9	9

Hasil analisis diperoleh harga koefisien korelasi Spearman's rho (R) sebesar 0,411 dengan signifikansi sebesar 0,272. Karena harga signifikansi sebesar  $0,272 > 0,05$  maka

$H_0$  diterima. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara *Her-2/neu* dengan pRb pada kelompok sampel adCaP.

### Analisis Korelasi Non Parametrik tingkat ekspresi *Her-2/neu* dengan pRb pada BPH.

**Tabel 8.** Hasil analisa Korelasi data Skor Histologis *Her-2/neu* dengan pRb pada BPH.

		<i>Her-2/neu</i>	pRb
Spearman's rho	<i>Her-2/neu correlation coefficient</i>	1,000	0,263
	<i>sig.(2-tailed)</i>	-	0,495
	<i>N</i>	9	9
<i>pRb</i>	<i>correlation coefficient</i>	-0,263	1,000
	<i>sig.(2-tailed)</i>	0,495	-
	<i>N</i>	9	9

Hasil analisis diperoleh harga koefisien korelasi Spearman's rho (R) sebesar -0,263 dengan signifikansi sebesar 0,495. Karena harga signifikansi sebesar  $0,495 > 0,05$  maka  $H_0$  diterima. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara *Her-2/neu*

dengan pRb pada kelompok sampel BPH. Tanda negatif pada nilai koefisien korelasi (R) menunjukkan bahwa terdapat hubungan negatif antara *Her-2/neu* dengan pRb pada kelompok sampel BPH tetapi tidak signifikan.

## DISKUSI

Pada penelitian ini digunakan sampel sebanyak 18 sediaan blok parafin yang dicetak pada gelas objek. Tiap sampel dibuat menjadi 2 buah. Sehingga sampel terbagi dalam empat kelompok, yaitu *Her2/neu* pada BPH, *pRb* pada BPH, *Her2/neu* pada adCaP, serta *pRb* pada adCaP. Terhadap keempat kelompok ini dilakukan pemeriksaan IHC yang ditunjukkan dalam skala prosentase sel tumor positif intensitas imunostaining. Hasil pemeriksaan dimasukkan dalam tabulasi data dan dilakukan analisa data dengan menggunakan analisis statistik uji-*t* dilakukan sebagai analisis penguat untuk mengetahui perbedaan tingkat ekspresi *Her-2/neu* antara BPH dan adCaP serta untuk mengetahui perbedaan tingkat ekspresi *pRb* antara BPH dan adCaP. Sedangkan analisis statistik korelasi dilakukan sebagai analisis penguat untuk mengetahui hubungan positif antara tingkat ekspresi *Her2/neu* dengan *pRb* pada BPH serta penguat untuk mengetahui hubungan positif antara tingkat ekspresi *Her2/neu* dengan *pRb* pada adCaP.

Dari data yang telah didapat selanjutnya dilakukan analisis uji hipotesis menggunakan uji-F dengan  $F_{hitung}$  sebesar 6,851 dengan signifikansi 0,019. Dan pada uji-*t* diperoleh nilai  $t_{hitung}$  sebesar 8,027 dengan signifikansi sebesar 0,000. Maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan yang signifikan ekspresi *her-2/neu* pada BPH dan adCaP.

Pada penelitian ini didapatkan peningkatan ekspresi *Her-2/neu* pada seluruh sampel adCaP dan BPH. Di mana dari makna kualitatif skor sitologi dari nilai mean didapatkan bahwa adCaP positif sedang (6,27) dan BPH positif lemah (3,22). Dari hasil disimpulkan bahwa ekspresi *Her-2/neu* pada adCaP sangat tinggi dibandingkan BPH. Dan setelah dilakukan uji statistik didapatkan bahwa tingkat ekspresi *Her-2/neu* pada BPH

berbeda nyata dengan tingkat ekspresi *Her-2/neu* pada adCaP.

Hasil di atas sesuai dengan hipotesa pertama, yaitu : Terdapat perbedaan tingkat ekspresi *Her-2/neu* antara BPH dan adCaP. Tingkat ekspresi *Her-2/neu* pada BPH lebih rendah dibandingkan dengan adenokarsinoma prostat.

Keganasan dari adCaP mengekspresikan *Her-2/neu* sangat tinggi sesuai dengan tingginya proses pembelahan sel prostat yang malignant dibandingkan dengan BPH yang merupakan proses pembelahan sel prostat yang jinak berupa hiperplasia.

Dari data yang telah didapat selanjutnya dilakukan analisis uji hipotesis menggunakan uji-F dengan  $F_{hitung}$  sebesar 27,208 dengan signifikansi 0,000. Dan pada uji-*t* diperoleh nilai  $t_{hitung}$  sebesar 4,322 dengan signifikansi sebesar 0,002. Maka dapat disimpulkan terdapat perbedaan ekspresi *pRb* yang signifikan pada BPH dan adCaP.

Pada penelitian ini didapatkan peningkatan ekspresi *pRb* pada seluruh sampel adCaP dan BPH. Di mana dari makna kualitatif skor sitologi dari nilai mean didapatkan bahwa adenokarsinoma prostat adalah negatif (0,963) dan BPH juga negatif (0,384). Dari hasil disimpulkan bahwa ekspresi *pRb* pada adCaP lebih tinggi dibandingkan BPH dengan makna kualitatif skor sitologi keduanya negatif. Dan setelah dilakukan uji statistik didapatkan bahwa tingkat ekspresi *pRb* pada BPH berbeda nyata dengan tingkat ekspresi *pRb* pada adCaP.

Hasil di atas sesuai dengan hipotesa kedua, yaitu : Terdapat perbedaan tingkat ekspresi *pRb* antara BPH dan adenokarsinoma prostat. Tingkat ekspresi *pRb* pada adCaP lebih tinggi dibandingkan dengan BPH.

Keganasan dari adenokarsinoma prostat mengekspresikan *pRb* sangat tinggi sesuai dengan tingginya proses pembelahan sel prostat yang malignant dibandingkan dengan BPH yang merupakan proses pembelahan sel prostat yang jinak berupa hiperplasia.

Dari data yang telah didapat selanjutnya dilakukan analisis uji hipotesis menggunakan uji korelasi dengan analisis Spearman's Rho dengan harga Spearman's Rho sebesar 0,411 dengan signifikansi 0,272 (lebih besar dari 0,05). Maka dapat disimpulkan tidak ada hubungan yang signifikan antara *her-2/neu* dengan *pRb* pada sampel BPH.

Hasil di atas tidak sesuai dengan hipotesa ketiga, yaitu : Adanya korelasi positif antara tingkat ekspresi *Her-2/neu* dengan *pRb* pada BPH.

Proses hiperplasia prostat mengekspresikan *Her-2/neu* lebih tinggi dari *pRb*. Kemungkinan *pRb* yang diekspresikan adalah dominan yang hiperfosforilase, tetapi proliferasi tetap berlanjut. Hal ini terjadi, karena proses proliferasi sel berlangsung bukan saja karena terlepasnya *E2F* dari ikatannya dengan *pRb*. Tetapi regulasi gen yang memicu makin meningkatnya proliferasi sel sangat banyak, antara lainnya *-catenin*, *TCF*, *CDK2*, *STAT 3,5*, *NF- $\kappa$ B*, *CREB*, dan masih banyak yang lainnya. Sehingga perlu dilakukan penelitian supresor gen yang lain di mana diharapkan ekspresinya signifikan meningkat.

Dari data yang telah didapat selanjutnya dilakukan analisis uji hipotesis menggunakan uji korelasi dengan analisis Spearman's Rho dengan harga Spearman's Rho sebesar -0,263 dengan signifikansi 0,495 (lebih besar dari 0,05). Maka dapat

disimpulkan tidak ada hubungan yang signifikan antara *her-2/neu* dengan *pRb* pada sampel adCaP.

Hasil di atas tidak sesuai dengan hipotesa keempat, yaitu : Adanya korelasi positif antara tingkat ekspresi *Her-2/neu* dengan *pRb* pada adCaP

Proses hiperplasia prostat mengekspresikan *Her-2/neu* jauh lebih tinggi dari *pRb*. Walaupun proses proliferasi malignant dengan ekspresi *Her-2/neu* sangat tinggi, tetapi kemungkinan *pRb* yang diekspresikan adalah dominan yang hiperfosforilase, tetapi proliferasi malignant tetap berlanjut. Hal ini terjadi karena proses proliferasi sel berlangsung bukan saja karena terlepasnya *E2F* dari *pRb*. Tetapi regulasi gen yang memicu makin meningkatnya proliferasi sel sangat banyak, antara lainnya *-catenin*, *TCF*, *CDK2*, *STAT 3,5*, *NF- $\kappa$ B*, *CREB*, dan masih banyak yang lainnya. Sehingga perlu dilakukan penelitian supresor gen yang lain di mana diharapkan.

## SIMPULAN

Ekspresi *Her-2/neu* dan *pRb* pada adCaP lebih tinggi bila dibandingkan dengan ekspresi *Her-2/neu* dan *pRb* pada BPH. Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan : terdapat perbedaan tingkat ekspresi *Her-2/neu* dan tingkat ekspresi *pRb* antara BPH dan adCaP. Tingkat ekspresi *Her-2/neu* pada BPH lebih rendah dibandingkan dengan adenokarsinoma prostat. Tidak ada korelasi positif antara tingkat ekspresi *Her-2/neu* dengan *pRb* pada BPH maupun pada adCaP.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Aetna, 2008, *Herceptin (Trastuzumab), Clinical Policy Bulletin* No :0313.
2. Buckingham L., Flaws, M.L., *Molecular Diagnostics, Fundamentals, Methods and Clinical Applications*; 2007, FA Davis Co. Philadelphia, pp:335-7.
3. Bertram, John S., *The Molecular Biology of Cancer, Molecular Aspects of Medicine* 21; 2001, 167-223.
4. David I. Quinn, Susan MH., Robert LS., *Molecular Markers of Prostate Cancer Outcome, European Journal of Cancer* 41; 2005, 858-887.
5. Douglas EJ., *Carcinoma Of The Prostate. In: Emil AT, Jack WM, editors. Smith's General Urology. 13<sup>th</sup> ed. California: Prentice-Hall International Inc; 1991. p. 392-408.*
6. Endi Prilansa M., Widjanarko S., *JURI Vol 16 no 12009: 25 - 28, Penanganan Karsinoma Prostat Di RSUD Dr Moewardi Surakarta selama Januari 2000 – Desember 2006.*
7. Joan Carles.l., *Her-2/neu Expression in Prostate Cancer: A Dynamic Process?*; 2004, *Vol. 10, 4742–4745,*
8. Jonathan I. Izawa, Colin P.N. Dinney, *The role of angiogenesis in prostate and other urologic cancers: a review, Canadian Medical Association or its licensors*; 2001,
9. Joseph O.F., Cheryl T.L., Howard I.S., *Cancer Of The Prostate. In: Vincent TD, Samuel H, Steven AR, editors. Cancer: Principles And Practice Of Oncology. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 1322-76.*
10. La Thangue, N.B., *The Retinoblastoma gene Product and Its Relatives, In : Oncogenes and Tumour Suppressors, Editors : Peters G., Vousden K.H., Oxford University Press, New York; 1997, pp. 233 – 60.*
11. Lodish, *Molecular cell biology Harvey* 5 ed; 2010,- New York : W. H. Freeman and Co., 2003, 973 : 0-7167-4366-3
12. Netter's, *Atlas of Human Anatomy*; 2002.
13. Oelke, M., *Benign Prostatic Hyperplasia, Pocket Guidelines, European Association of Urology*; 2010, pp. 84-91
14. Pecorino, L., *Molecular Biology of Cancer, Mechanisms, Targets and Therapeutics, Oxford University Press*; 2005, pp:69-93.
15. Purnomo, Basuki B., *Dasar-dasar Urologi, edisi kedua*; 2008, FK Unibraw, Malang : 7-8, 69 – 85 & 175 – 180..
16. Sastroasmoro, S., Ismael, S., *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis, Edisi ke-2*; 2002, Sagung Seto, Jakarta.
17. Setyahadi H., Tusarawardaya S.A., Widjanarko S., *Penelitian retrospektif deskriptif dalam BPH di RSUD Dr Moewardi Surakarta tahun 2001 – 2002.*
18. Shengli, C., *Cell Cycle and Tumor Suppressor Genes, Charles Cai Tech, edit Tom Beron*; 2001, pp. 1 – 3.
19. Sjamsuhidajat R., Wim dJ., *Buku Ajar Ilmu Bedah. Ed Revisi*; 2002, Jakarta: EGC; p. 1064-8
20. Thomas A.S., John E.M., *Adenocarcinoma Of The Prostate. In: WB. Saunders Staff, editors. Campbell's Urology. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB. Saunders Company; 1992. p. 1159-214.*

21. Tjarta, A., *Neoplasia in : Patologi I (Umum)*; 2002, Sagung Seto, Jakarta, hal : 171 – 239.
22. Wein A.J., *Campbell-Walsh Urology*, 9<sup>th</sup> ed; 2007, WB Saunders Co, Chapter 75.
23. Yan Shi, *The Journal of Urology: Her2/neu expression in Prostate Cancer: High Level of Expression Associated with Exposure to Hormone Therapy and Androgen Independent*, by American Urological Association, Inc;. 2001, Vol. 166, 1514–1519.
24. Yuwono T., *Biologi Molekular*; 2005, Penerbit Erlangga, Jakarta.

**Perbedaan tingkat ekspresi p21 intra nukleus dan sitoplasmik  
pada *low* dan *high grade* karsinoma kolorektal**

**<sup>1</sup>Andreas Wahyudi, <sup>1</sup>Ida Bagus Metria, <sup>2</sup>Ambar Mudigdo, <sup>3</sup>Dyah Ratna Budiani**  
**<sup>1</sup>Bagian / SMF Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret / RSUD Dr. Moewardi**  
**<sup>2</sup>Lab Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret / RSUD Dr. Moewardi**  
**<sup>3</sup>Lab Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret**

**ABSTRAK**

Karsinoma kolorektal merupakan keganasan ketiga terbanyak di dunia dan kesembilan di Indonesia. Dari evaluasi data Departemen Kesehatan Republik Indonesia, didapatkan angka kejadian 1,8 setiap 100.000 penduduk. Protein 21 (p21) adalah suatu *tumor suppressor protein* yang pada kondisi normal, berada di intra nukleus, memiliki efek utama penghentian siklus sel dan repair Deoxyribo Nucleic Acid (DNA). Sedangkan pada karsinoma kolorektal, terjadi fosforilasi p21 yang menyebabkan penurunan ekspresi p21 intra nukleus yang menyebabkan penurunan kemampuan fungsi di atas dan terjadi translokasi p21 ke sitoplasma yang menyebabkan kegagalan apoptosis. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui perbedaan tingkat ekspresi p21 intra nukleus dan sitoplasmik pada *Low* dan *High grade* karsinoma kolorektal.

Sampel penelitian diambil secara konsekutif sampling, berupa blok parafin dari penderita kasus baru yang belum pernah mendapat terapi lain, yang telah difiksasi dengan formalin buffer pH = 7,2, dan terdiagnosa karsinoma kolorektal *Low grade* 7 sampel dan *High grade* 7 sampel. Studi observasional analitik dengan rancangan *cross sectional*. Data yang diperoleh dilakukan uji normalitas data, dilanjutkan dengan uji hubungan menggunakan *t test* bila sebaran data normal dan uji Mann-Whitney bila tidak normal.

Didapatkan perbedaan yang signifikan antara tingkat ekspresi p21 intra nukleus pada *Low* dan *High grade* ( $p= 0,023$ ), dan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara tingkat ekspresi p21 sitoplasmik pada *Low* dan *High grade* ( $p= 0,275$ ).

***Kata kunci*** : tingkat ekspresi p21 intranukleus/sitoplasmik, low/high grade, karsinoma kolorektal



## PENDAHULUAN

Karsinoma kolorektal merupakan keganasan ketiga terbanyak di dunia dan menyebabkan 655.000 kematian per tahun. Tahun 2008, Amerika memperkirakan ada 148.840 kasus karsinoma kolorektal dengan tingkat kematian sebesar 33,57 % per tahun (Deiry, 2007). Dari evaluasi data Departemen Kesehatan Republik Indonesia, didapatkan angka kejadian 1,8 setiap 100.000 penduduk (Sjamsuhidajat, 1986). Berdasarkan data histopatologik kanker di Indonesia tahun 1996 dan 1999, karsinoma kolorektal menempati urutan ke-9 yaitu sebanyak 3,11% dan 3,33 %.

Karsinogenesis adalah proses multistep yang sangat kompleks di mana banyak perubahan harus bertepatan untuk mengubah sel normal menjadi sel ganas. Beberapa kategori gen yang terlibat biasanya diatur dalam jaringan untuk menjaga ketat keseimbangan antara pertumbuhan/pergantian sel, kematian sel, replikasi DNA, dan perbaikan mismatch. Gangguan bermakna pada keseimbangan antara onkogen, promotor proliferasi sel, dan gen supresor tumor, penghambat pertumbuhan berlebihan, menghasilkan gangguan pertumbuhan yang memungkinkan terjadinya sel-sel ganas (Maingot's, 2007). Karsinoma kolorektal berasal dari sel epitel yang mengalami displasia, berkembang menjadi adenoma, terus berkembang seiring proses inisiasi, promosi, progresi sampai terjadi karsinoma invasif. Tahapan-tahapan ini dianggap sebagai dasar terjadinya karsinoma kolorektal (KKAK, 1996, Alfred, 1997; Kodner, 1999).

Ekstensi karsinoma kolorektal diklasifikasikan dengan sistem grading secara histopatologis yaitu *low* dan *high grade*, merupakan penilaian kuantitatif dari differensiasi sel kanker dihubungkan dengan sejauh mana sel tersebut menyerupai sel normal, semakin jauh menyerupai prognosisnya semakin buruk.

p21 adalah suatu protein penekan tumor (*Tumor Suppressor Protein*) yang dianggap sebagai efektor terkuat dari p53. Melalui pemeriksaan imunohistokimia dapat diketahui bahwa pada kondisi normal p21 berada di dalam nukleus, memiliki fungsi utama dalam penghentian siklus sel (*cell cycle arrest*), dengan cara berikatan dengan kompleks Cyclin-Cyclin Dependent Kinase (CDK) (Abukhdeir dan Park, 2005), serta induksi repair

DNA dengan cara berikatan dengan Proliferasi Cell Nuclear Antigen (PCNA) sehingga proses transkripsi DNA melambat, memberi kesempatan untuk repair (Foruin *et al*, 1996; Moldovan, Pfander & Jentsch 2007). Pada beberapa malignansi dilaporkan terjadi fosforilasi p21 intra nukleus, yang menyebabkan translokasi p21 ke sitoplasma, dan berikatan dengan Apoptosis Signal Regulating Kinase-1 (ASK-1) sehingga 2 fungsi biologis p21 pada nukleus tersebut diatas tidak dapat diperankan lagi, serta menyebabkan inaktivasi proses apoptosis pada jalur Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK). Keadaan ini menyebabkan prognosis menjadi semakin buruk (Xia *et al*, 2004; Zan *et al*, 2007)

Berdasarkan hal tersebut di atas, penulis mengadakan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui perbedaan tingkat ekspresi p21 intra nukleus dan sitoplasmik pada *low* dan *high grade* karsinoma kolorektal.

## BAHAN DAN CARA

Studi observasional analitik dengan rancangan *cross sectional*. Tempat penelitian adalah di Laboratorium Patologi Anatomi FK UNS Surakarta dengan waktu penelitian bulan Mei - Juni 2011. Sampel penelitian diambil secara konsekutif sampling, dimana subjek yang memenuhi kriteria dimasukkan dalam penelitian sampai kurun waktu tertentu, sehingga jumlah subyek yang diperlukan terpenuhi (Sastroasmoro, 2002). Berdasar rumus di atas didapatkan hasil n minimal 7. Dilakukan pengambilan besar sampel 7 untuk setiap kelompok sehingga secara keseluruhan jumlah sampel adalah 14 sediaan. Kriteria inklusi, blok parafin dari penderita kasus baru yang belum pernah mendapat terapi lain, yang difiksasi dengan formalin buffer pH = 7,2, dan terdiagnosa karsinoma kolorektal. Kriteria eksklusi

Blok parafin yang rusak.

Variabel Penelitian : (a) Variabel terikat :  
(1) tingkat ekspresi p21 intra nukleus adalah jumlah sel karsinoma kolorektal yang mengekspresikan protein p21 di nukleusnya, setelah dilakukan pengecatan imunohistokimia.  
(2) Tingkat ekspresi p21 sitoplasmik adalah jumlah sel karsinoma kolorektal yang mengekspresikan protein p21 di sitoplasmanya, setelah dilakukan

pengecatan imunohistokimia. (b) Variabel bebas : (1) *Low Grade* menurut WHO, (2) *High Grade* menurut WHO. Skala Pengukuran Data : (1) Tingkat ekspresi p21 : skala pengukuran numerik, (2) Grading histopatologi : skala pengukuran ordinal (*low* dan *high*). Analisis Data : data yang diperoleh dilakukan uji normalitas data, jika berdistribusi normal di lakukan uji hubungan dengan *t test*, tetapi bila berdistribusi tidak normal dengan tes Mann-Whitney.

## HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian didapatkan dari 14 sampel, dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok Terdiagnosa Karsinoma Kolorektal dengan grading histopatologi *Low Grade* sejumlah 7 sampel dan *High Grade* sejumlah 7 sampel. Hasil penghitungan IDS tingkat ekspresi p21 pada kelompok Karsinoma Kolorektal *Low grade* dan *High grade* menurut lokalisasinya tercantum pada tabel 1 dan tabel 2.

Dari tabel 1. tampak bahwa tingkat ekspresi p21 intra nukleus lebih tinggi pada *Low grade* dibandingkan dengan *High grade* pada semua sampel. Sedangkan dari tabel 2. tampak bahwa tingkat ekspresi p21 sitoplasmik lebih tinggi pada *High grade* dibandingkan dengan *Low grade* pada semua sampel.

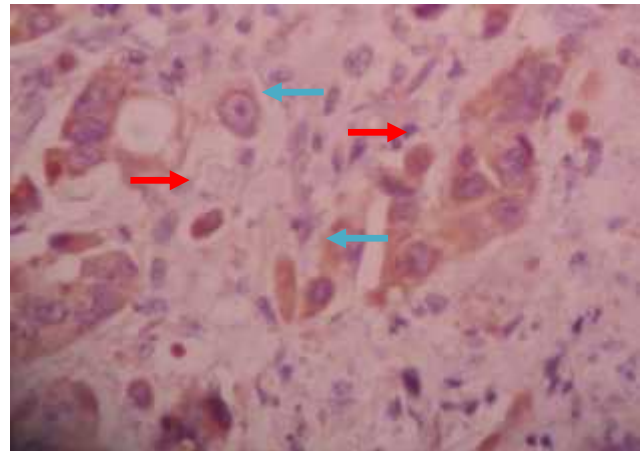
### Hasil Uji Normalitas

Dari uji normalitas data dengan menggunakan uji Kolmogorof-Smirnov untuk 2 sampel, didapatkan bahwa data yang diperoleh berdistribusi normal ( $S = 0,20$ )

### Hasil Uji Beda

Data yang diperoleh berdistribusi normal, maka dilakukan uji beda dengan menggunakan *t test*. Didapatkan perbedaan yang signifikan antara tingkat ekspresi p21 intra nukleus pada *low grade* dan *high grade* karsinoma kolorektal ( $p = 0,023$ ), dan tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara tingkat ekspresi p21 sitoplasmik pada *low grade* dan *high grade* karsinoma kolorektal ( $p = 0,27$ )

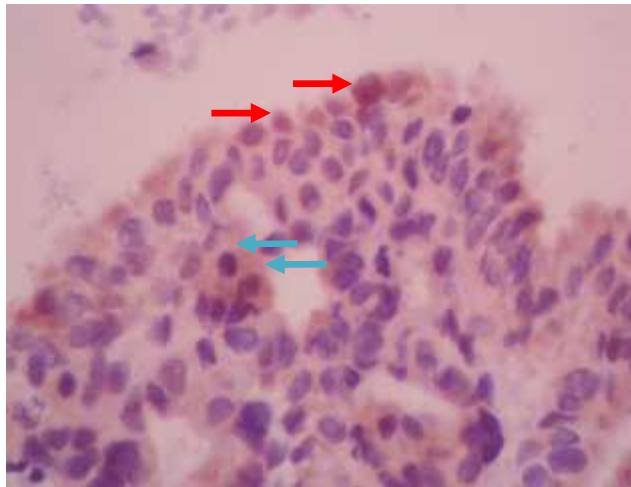
**Gambar 1.** Ekspresi p21 intra nukleus dan sitoplasma pada High Grade



**Tabel 1.** IDS ekspresi p21 intra nukleus

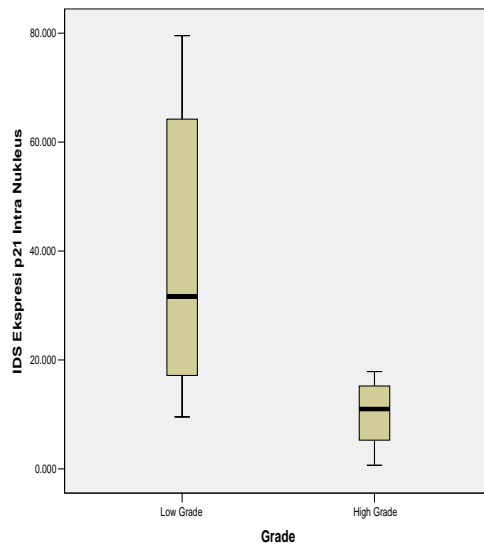
No sampel	Low grade	High grade
1	38,66	0,66
2	9,55	8,77
3	31,66	17,88
4	19,44	13,44
5	14,88	11
6	69,55	1,77
7	79,55	17

**Gambar 2.** Ekspresi p21 intra nukleus dan sitoplasma pada Low Grade



Keterangan : Intra nukleus (→) (red arrow)  
 Sitoplasmik (→) (blue arrow)

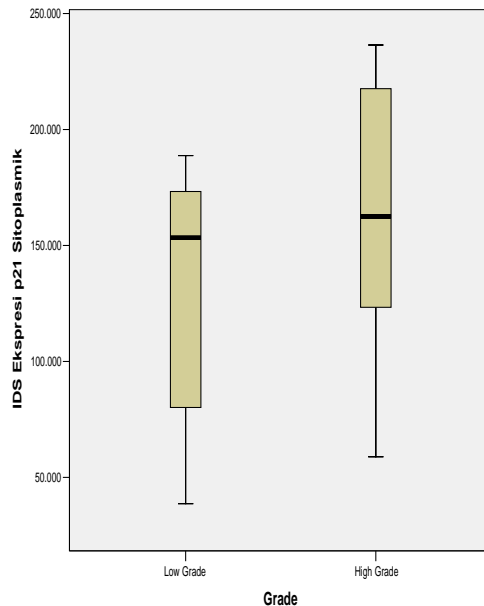
**Tabel 3.** Diagram Boxplot ekspresi p21 intra nukleus *low* dan *high grade*



**Tabel 2.** IDS ekspresi p21 sitoplasmik

No sampel	Low grade	High grade
1	0	58,88
2	63,33	112,889
3	97	133,778
4	153,33	162,55
5	167,77	217,44
6	178,77	217,77
7	188,77	236,44

**Tabel 4.** Diagram Boxplot ekspresi p21 sitoplasmik *low* dan *high grade*



## PEMBAHASAN

p21 adalah suatu protein tumor suppressor (*Tumor Suppressor Protein*) yang dianggap sebagai efektor terkuat dari p53 yang telah terbukti memiliki peran penting dalam menghentikan proses proliferasi sel sekiranya terdapat rangsangan yang dapat mengganggu kelangsungan propagasi DNA normal (Harper et al, 1995; Abukhdeir dan Park, 2005). Melalui pemeriksaan imunohistokimia dapat diketahui bahwa pada kondisi normal p21 berada di dalam nukleus, memiliki fungsi utama penghentian siklus sel (*cell cycle arrest*), dengan cara berikatan dengan kompleks Cyclin-CDK (Abukhdeir dan Park, 2005), dan induksi repair DNA dengan cara berikatan dengan PCNA sehingga proses transkripsi DNA melambat, memberi kesempatan untuk repair (Foruin et al, 1996; Moldovan, Pfander & Jentsch 2007). Sedangkan pada kondisi malignansi dapat terjadi kerusakan jalur PTEN yang menyebabkan p21 intra nukleus difosforilasi oleh AKT, ditransport ke sitoplasma dan berikatan dengan ASK-1, sehingga terjadi penurunan tingkat ekspresi p21 intra nukleus dan peningkatan tingkat ekspresi p21 sitoplasmik. Hal ini mengakibatkan fungsi p21 intra nukleus sebagai *tumor suppressor protein* pada jalur PTEN tidak dapat lagi mengimbangi laju progresivitas sel kanker, dan ikatan p21 sitoplasmik dengan ASK-1 menyebabkan inaktivasi proses apoptosis pada jalur MAPK yang semakin menambah laju progresivitas sel kanker sehingga prognosisnya memburuk (Xia et al, 2004; Zan et al, 2007).

Ekstensi karsinoma kolorektal diklasifikasikan dengan sistem grading secara histopatologis yaitu *Low* dan *High grade*, yang merupakan penilaian kualitatif dari differensiasi sel kanker dihubungkan dengan sejauh mana sel tersebut menyerupai sel normal, semakin sedikit yang menyerupai semakin tinggi progresifitasnya, menjadikan prognosisnya memburuk.

Hipotesis penelitian ini adalah terdapat perbedaan tingkat ekspresi p21 intra nukleus pada *Low* dan *High grade* karsinoma kolorektal, dan terdapat perbedaan tingkat ekspresi p21 sitoplasmik pada *Low* dan *High grade* karsinoma kolorektal. Dari hasil penelitian, terdapat perbedaan yang signifikan antara tingkat ekspresi p21 intra nukleus pada *Low* dengan *High grade* karsinoma kolorektal ( $p = 0,023 < 0,05$ ). Namun

tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara tingkat ekspresi p21 sitoplasmik pada *Low* dengan *High grade* karsinoma kolorektal ( $p = 0,275 > 0,05$ ).

Dari penelitian yang dilakukan didapatkan hasil bahwa tingkat ekspresi p21 intra nukleus lebih tinggi pada *Low grade* dibandingkan dengan *High grade* pada semua sampel. Data menunjukkan bahwa semakin tinggi *gradenya* semakin menurun tingkat ekspresi p21 intra nukleus. Hal ini dapat dijelaskan karena pada keganasan dapat terjadi gangguan pada jalur PTEN yang menyebabkan p21 intra nukleus terfosforilasi oleh AKT dan ditransport keluar ke sitoplasma sehingga terjadi penurunan tingkat ekspresi p21 intra nukleus (Xia et al, 2004; Zan et al, 2007). Kemudian dilakukan uji beda pada data ini menggunakan *t test*, didapatkan perbedaan yang signifikan antara tingkat ekspresi p21 intra nukleus pada *Low* dan *High grade* karsinoma kolorektal ( $p = 0,023 < 0,05$ ). Perbedaan yang signifikan ini dapat terjadi karena data menunjukkan adanya perbedaan penurunan ekspresi yang cukup besar antara tingkat ekspresi p21 intra nukleus *Low grade* dengan tingkat ekspresi p21 intra nukleus pada *High grade* sehingga ketika dibandingkan secara statistik didapatkan perbedaan yang signifikan.

Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa tingkat ekspresi p21 sitoplasmik lebih tinggi pada *High grade* dibandingkan dengan *Low grade* pada semua sampel. Data menunjukkan bahwa semakin tinggi *gradenya* semakin meningkat tingkat ekspresi p21 sitoplasmik. Keberadaan ekspresi p21 di sitoplasmik ini dapat dijelaskan bahwa pada keganasan dapat terjadi gangguan pada jalur PTEN (Sato et al, 2000, Martini et al, 2002). Jalur PTEN-PI3K adalah salah satu jalur regulasi proliferasi sel yang merespons sinyal proliferasi dari luar sel. Keseimbangan dari jalur ini sangat bergantung pada ekspresi PTEN normal. Penurunan ekspresi PTEN akan mengaktifasi sinyal pertumbuhan yang dimediasi oleh AKT melalui PIP3, dan AKT-1 ini akan memfosforilasi p21 intra nukleus menyebabkan translokasi p21 ke sitoplasma (Engelman et al, 2007). Setelah dilakukan uji beda pada data ini dengan menggunakan *t test* tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara tingkat ekspresi p21 sitoplasmik pada *Low* dan *High grade* karsinoma kolorektal ( $p = 0,275 > 0,05$ ). Ini dapat terjadi karena meskipun translokasi p21 intra

nukleus ke sitoplasma dialami oleh kedua kelompok, karsinoma kolorektal ini, namun translokasi p21 pada *Low grade* tidak sebanyak *High grade* sehingga data menunjukkan adanya perbedaan peningkatan ekspresi yang tidak terlalu besar antara tingkat ekspresi p21 sitoplasmik *Low grade* dengan tingkat ekspresi p21 sitoplasmik pada *High grade* sehingga ketika dibandingkan secara statistik tidak didapatkan perbedaan yang signifikan.

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui perbedaan tingkat ekspresi p21 intra nukleus dan sitoplasmik pada *Low* dan *High grade* karsinoma kolorektal dan dapat diambil manfaatnya baik teoritik maupun aplikatif. Dari hasil penelitian menunjukkan semakin tinggi *grade* semakin besar penurunan tingkat ekspresi p21 intra nukleus dan peningkatan tingkat ekspresi p21 sitoplasmik. Ini membuktikan bahwa pada karsinoma kolorektal, dimana pada tingkat biomolekular terjadi gangguan jalur PTEN yang menyebabkan fosforilasi p21 intra nukleus oleh AKT sehingga terjadi translokasi p21 ke sitoplasma dan berikatan dengan ASK-1 pada jalur MAPK, semakin tinggi *gradenya* semakin menurun tingkat ekspresi p21 intra nukleus dan semakin meningkat tingkat ekspresi p21 sitoplasmik karena semakin banyak p21 intra nukleus yang terfosforilasi. Hal ini selain akan lebih menurunkan fungsinya di nukleus sebagai suatu *tumor supressor protein* yang berperan dalam *cell cycle arrest* dan induksi *repair* DNA yang berakhir pada akumulasi kerusakan DNA, juga ikatan p21 sitoplasmik dengan ASK-1 akan lebih meningkatkan resistensinya terhadap apoptosis bahkan inaktivasi jalur apoptosis (Asada *et al*, 1999; Lin *et al*, 2007; Zhan *et al*, 2007). Ini semua meningkatkan progresifitas sel kanker yang dapat memperburuk prognosis.

Bila dibandingkan hasil penelitian ini dengan penelitian Hari (2010) tentang perbedaan tingkat ekspresi p21 intra nukleus dan sitoplasmik pada endometrioma dan karsinoma ovarii, nampak bahwa tingkat ekspresi p21 sitoplasmik jauh lebih tinggi pada *Low grade* ( *mean rank* =  $121,28 \pm 70,26$  ) dan *High grade* ( *mean rank* =  $162,82 \pm 65,27$  ) pada karsinoma kolorektal dibandingkan pada endometrioma ( *mean rank* =  $12,25$  ) dan karsinoma ovarii ( *mean rank* =  $7,50$  ). Keberadaan ekspresi p21 sitoplasmik pada keganasan kolorektal pada penelitian ini memperkuat hasil

penelitian-penelitian sebelumnya bahwa pada karsinoma kolorektal, proses fosforilasi p21 intra nukleus yang menyebabkan translokasi p21 intra nukleus ke sitoplasma merupakan proses kunci dari penurunan tingkat ekspresi p21 intra nukleus dan peningkatan tingkat ekspresi p21 sitoplasmik.

Sebagai tambahan informasi, dari hasil penelitian-penelitian lain sebelumnya (Cheng J.D,*et al*,1999; Ropponen K.M *et al*,1999; Viale G,*et al*,1999; Zirbes T.K,*et al*,2000; Pasz-Walczak G,*et al*,2000; Prall F,*et al*,2004; Mitomi H,*et al*,2007) didapatkan bahwa pada penderita karsinoma kolorektal dengan ekspresi p21 intra nukleus (+) mempunyai *overall survival*, *disease free survival* dan *relaps free survival* yang lebih baik. Juga didapatkan respons khemoterapi dengan 5FU yang lebih baik dibandingkan dengan penderita karsinoma kolorektal dengan ekspresi p21 intra nukleus (-) (Violetta Sulzyc-Bielicka *et al*,2011). Ini disebabkan oleh karena pada penderita karsinoma kolorektal dengan ekspresi p21 intra nukleus (+) dengan pemberian khemoterapi 5FU yang terjadi adalah usaha bersama penghentian siklus dan proliferasi sel kanker yang dilakukan oleh p21 intra nukleus pada fase G1-S dengan 5FU pada fase S, sehingga terjadi kegagalan replika DNA sel kanker baru dan sel kanker lama mengalami apoptosis. Sedangkan pada penderita dengan ekspresi p21 intra nukleus (-) mungkin yang terjadi adalah p21 intra nukleusnya mengalami proses fosforilasi yang menyebabkan translokasi p21 intra nukleus ke sitoplasma, sehingga pada pemberian khemoterapi 5FU usaha penghentian siklus dan proliferasi sel kanker hanya dilakukan oleh 5FU pada fase S. Pada penelitian ini didapatkan hasil tingkat ekspresi p21 sitoplasmik yang tinggi pada *Low* dan *High grade* karsinoma kolorektal. Oleh sebab itu tingkat ekspresi dan lokalisasi p21 pada sel karsinoma kolorektal saat ini sangat penting diketahui dalam kaitannya untuk penggunaan khemoterapi 5FU pada karsinoma kolorektal yang lebih akurat dan responsif, sehingga perlu dilakukan terlebih dahulu pemeriksaan rutin tingkat ekspresi p21 dan lokalisasinya sebagai prediktor respons khemoterapi dan prognosis. Diharapkan juga di masa mendatang terjadinya proses fosforilasi oleh AKT pada p21 intra nukleus yang menyebabkan p21 intra nukleus translokasi ke sitoplasma ini dapat dicegah jangan sampai terjadi sehingga p21 tetap di intra nukleus dan dapat menjalankan

fungainya dalam siklus sel. Untuk itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai proses fosforilasi ini terutama hal-hal yang bisa menghambat prosesnya. Sehingga bila kelak ditemukan cara yang dapat mencegah proses fosforilasi p21 intra nukleus, tentunya akan memperbaiki prognosis dan menjadi pemikiran baru dalam pencapaian terapi karsinoma kolorektal yang lebih baik dari yang ada selama ini.

## KESIMPULAN

Terdapat perbedaan tingkat ekspresi p21 intra nukleus pada *Low* dan *High grade* karsinoma kolorektal, dimana semakin tinggi *grade* semakin turun tingkat ekspresinya. Dan terdapat perbedaan tingkat ekspresi p21 sitoplasmik pada *Low* dan *High grade* karsinoma kolorektal, dimana semakin tinggi *grade* semakin tinggi tingkat ekspresinya.

## KEPUSTAKAAN

1. Abukhdeir AM, Park BH 2005, 'p21 and p27: roles in carcinogenesis and drug Resistance', *Expert Rev Mol Med*, vol. 10, ed. 19.
2. Aguda B.D., 2006. *Oncogene and Tumor Suppressor gene networks in cell cycle checkpoints, Apoptosis & cell Survival*.
3. Alfred, M, C., Bruce, D, M., 1997., *Cancer of The Colon*,. In : *Cancer, Principles & Practice of Oncology*,. 5<sup>th</sup> Ed., Editors : Devita. V, T., Lippincott-Raben., USA. pp. 1144- 1185.
4. Allen, J,I., 1995., *Molecular Biology of Colorectal Cancer : a Clinician's View*, *Perspect Colon Rectal Surgery*,. 8: 181 m- 202.
5. Arief T.Q.M., 2004, *Pengantar Metodologi Penelitian untuk Ilmu Kesehatan*, Cetakan Kedua, Penerbit CSGF, Klaten
6. Asada M, Takayuki Yamada, Hidenori Ichijo, Domenico Delia, Kohei Miyazono, Kenji Fukumuro, Shuki Mizutani 1999, 'Apoptosis inhibitory activity of cytoplasmic p21Cip1/WAF1 in monocytic differentiation', *EMBO Journal*, vol.18, No. 5, pp. 1223-1234.
7. Ashariati, A., 2004., *Adjuvant Chemotherapy of Colorectal Cancer*,. In: *Recent advances and Challenges In General Surgeons in Indonesia*,. Surabaya, Bloom J, Amador V,
8. Bartolini F, DeMartino G, Pagano M 2003, 'Proteasome Mediated Degradation of p21 via N-Terminal Ubiquitylation' *Cell*, October 3, vol. 115, pp. 71-82.
9. Bruce blumberg., 2000. *Oncogenes and Cancer*. BioSci 145 A lecture 18. Page 1 - 15
10. Carolyn, C., Compton., 2005., *The Staging of Colorectal Cancer: 2004 and Beyond*,. *Ca Cancer Journal for Clinicians*,. Vol. 54. No. 6. pp. 295 - 308.
11. Cheng JD, Werness BA, Babb JS, Meropol NJ. Paradoxical correlations of cyclin dependent kinase inhibitors p21waf1/cip1 and p27kip1 in metastatic colorectal carcinoma. *Clin Cancer Res*. 1999;5: pp1057-1062.
12. Chumakov PM 2007, 'Versatile Functions of p53 Protein in Multicellular Organisms', *Biochemistry (Mosc)*, December, vol. 72, no. 13, pp. 1399-1421.
13. Cirinaone E. *Rectal Cancer*. <http://www.emedicine.com> diakses tanggal 3/3/2011
14. Collier HA 2000, 'Expression analysis with oligonucleotide microarrays reveals that MYC regulates genes involved in growth, cell cycle, signaling, and adhesion', *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 97, pp. 3260-3265.
15. Compton C.C., 2005, *The Staging of Colorectal Cancer : 2004 and Beyond*, *Ca Cancer Journal for Clinicians*, Vol. 54. No. 6, pp. 295 - 308
16. Deiry W.S. *Colon Cancer, Adenocarcinoma*. <http://www.emedicine.com> diakses pada tanggal 23/3/2011
17. Enge M, Bao W, Hedstrom E, Jackson SP, Moumen A, Selivanova G 2009, 'MDM2-Dependent Downregulation of p21 and hnRNP K Provides a Switch between Apoptosis and Growth Arrest Induced by Pharmacologically Activated p53', *Cancer Cell*, March, vol. 15, pp. 171-183.
18. Engelman R W, Jackson RJ, Coppola D, Wharton W, Cantor AB, Pledger WJ 2007, 'Loss of Nuclear p21Cip1/WAF1 During Neoplastic Progression to Metastasis in irradiated p21 Hemizygous Mice', *Exp Mol Pathol*, June, vol. 82, no. 3, pp. 234- 244.
19. Evans T 1983, 'Cyclin: a protein specified by maternal mRNA in sea urchin eggs that is

- destroyed at each cleavage division', *Cell*, vol. 33, pp. 389-396.
19. Gangopadhyay S.B., Abraham J., Lin Y.P., Benchimol S., 1997. *The Tumour Suppressor gene p53*. Oncogenes and Tumor Suppressors. Oxford University Press; p:261-280
  20. Gartel AL, Radhakrishnan SK 2005, 'Lost in Transcription: p21 Repression, Mechanisms, and Consequences', *Cancer Res*, vol. 65, no. 10, pp. 3980-85.
  21. Ghobrial I.M., Witzig T.E., Adjei A.A., 2005. *Targeting Apoptosis Pathways in Cancer Therapy*. CA Cancer J Clin; 55:178-194
  22. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, Wingo PA 2000, 'Cancer statistics, 2000. CA', *Cancer J Clin*, vol. 50, pp. 7-33.
  23. Harbour JW, Dean DC 2000, 'The Rb/E2F pathway: expanding roles and emerging paradigms', *Genes Dev*, vol. 14, pp. 2393-2409.
  24. Harper 1995, 'Inhibition of Cyclin-dependent Kinases by p21', *Mol Bio Cell*, April, vol. 6, pp. 387-400
  25. Hassan I. Colon, Adenocarcinoma. <http://www.emedicine.com> diakses tanggal 23/3/ 2011
  26. Helena, R, C., Kirby, I, B., 1997,. *Tumors of the Colon*, In: *Maingot's Abdominal Operations*,. Volume II, Tenth edition , Appleton & Lange, USA, pp.1281-1301
  27. Huang J, Perez-Burgos L, Placek BJ, Sengupta R, Richter M, Dorsey JA, Kubicek S, Opravil S, Jenuwein T, Berger SL 2006, 'Repression of p53 activity by Smd2- mediated methylation', *Nature*, vol. 444, pp. 629-632.
  28. Javelaud D, Besançon F, 'CDKN1A (cyclin-dependent kinase inhibitor 1A). Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. April 2001, <<http://AtlasGeneticsOncology.org/Genes/CDKN1AID139.html>>
  29. Joseph TJ, Zaika A, Moll UM 2003, 'Nuclear and cytoplasmic degradation of endogenous p53 and HDM2 occurs during down-regulation of the p53 response after multiple types of DNA damage', *FASEB Journal*, vol. 17, pp. 1622-1630
  30. Kelompok Kerja Adenokarsinoma Kolorektal. 2006., *Panduan Pengelolaan Adeno karsinoma Kolorektal*,. pp. 1-56.
  31. KM Ropponen et al, *p21/WAF1 expression in human colorectal carcinoma: association with p53, transcription factor AP-2 and prognosis*, in : *British Journal of Cancer* (1999) 81(1), pp 133-140
  32. Kodner, I,J., Robert, D, F., 1999.. *Colon, Rectum, and Anus*,. In : *Principles of Surgery*, 7<sup>th</sup> Ed., Vol. 2., Editors : Seymour I. Schwartz., McGraw-Hill Health Professions Division., NBew York., USA., pp. 1265 - 1380.
  33. Leonart ME, Vidal F, Gallardo D, Fuertez MD, Rojo F, Cuatrecasas M et all , 2006, *New p53 Related Genes in Human Tunord: Significant down reguatin in Colon and Lung Carcinoma* .Onkology reports;16:603-608 Lew DJ, Dulic V, Reed SI 1991, 'Isolation of three novel human cyclins by rescue of G1 cyclin (Cln) function in yeast', *Cell*, vol. 66, pp. 1197-1206.
  34. Lin PY, Fosmire SP, Park SH, Park JY, Baksh S, Modiano JF, Weiss RH 2007, Attenuation of PTEN increases p21 stability and cytosolic localization in kidney cancer cells: a potential mechanism of apoptosis resistance', *Molecular Cancer* vol. 6 pp. 16.
  35. Mendhelson J, Howley PM, Israel MA, Liotta LA 2001, '*The Molecular Basis of Cancer*', Saunders, New York.
  36. Mitomi H, Ohkura Y, Fukui N, Kanazawa H, Kishimoto I, Nakamura T, Yokoyama K, Sada M, Kobayashi K, Tanabe S, Saigenji K. *P21WAF1/CIP1 expression in colorectal carcinomas is related to Kras mutations and prognosis*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007;19:pp 883-889.
  37. Murti, B., 1996,, *Penerapan Metode Statistik Nonparametrik untuk Ilmu-ilmu Kesehatan*, Gramedia Pustaka Utama, Jakarta, hal:37
  38. Nakanishi Y, Pei XH, Takayama K, Bai F, Izumi M, Kimotsuki K, Inoue K, Minami T, Wataya H, Hara N 2000, 'Polycyclic aromatic hydrocarbon carcinogens increase ubiquitination of p21 protein after the stabilization of p53 and the expression of p21', *Am J Respir Cell Mol Biol*. vol. 22, no. 6, pp. 747-54.
  39. Peccorino L 2005, '*Molecular Biology of Cancer. Mechanisms, Targets, and Therapeutics*', Oxford University Press, USA
  40. Pines J. 1997. *Tumor Suppressors and Cell Cycle Control*. *Oncogenes and Tumor Suppressors*. Oxford University Press; p:189-214. Prabhu S 1997, 'Regulation of the expression of cyclin-dependent kinase

- inhibitor p21 by E2A and Id proteins', *Mol Cell Biol*, vol. 17, pp. 5888-5896.
41. Prall F, Ostwald C, Nizze H, Barten M. *Expression profiling of colorectal carcinomas using tissue microarrays: cell cycle regulatory proteins p21, p27, and p53 as immunohistochemical prognostic markers in univariate and multivariate analysis. Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2004;12: pp111-121.
  42. Pusztai L., et al., 1996, *Cell Proliferation in Cancer ; Regulatory Mechanisms of Neoplastic Cell growth*, Oxford University Press, New York
  43. Sato T.,Koseki T.,Yamato K.,Saiki K.,Konishi K.,Yoshikawa M., et all.2002.p53- Independent Expression of P21<sup>CIP1/WAF1</sup> in Plasmacytic Cells During G2 Cells Cycle Arrest Induced by *Actinobacillus actinomycetemcomitans* Cyto Lethal Distending Toxin.*Infection and Immunity*;70:528-534
  44. Shengli C., 2001, *Cell Cycle and Tumor Suppressor Genes*, Charles Cai Tech, edit Tom Beron, pp. 1 - 36
  45. Shalkow J. *Colorectal Tumor*. <http://www.emedicine.com> diakses tanggal 23/3/2011
  46. Sjamsuhidayat, R., Wim, D, J., 1997., *Buku Ajar Ilmu Bedah*,. EGC., Jakarta., pp. 876-99
  47. Soetamto, W, P., 2004., *Pembedahan Karsinoma Kolon dan Rektum*,. In : Recent Advance and Challenges in General Surgeon in Indonesia., pp. 12-19.
  48. Somasundaram K 1997, 'Arrest of the cell cycle by the tumour-suppressor BRCA1 requires the CDK- inhibitor p21WAF1/CiP1', *Nature*, vol. 389, pp. 187-190.
  49. Sudigdo, S,A., Ismael, S., 2002., *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*,. ed. 2., Sagung Seto., Jakarta,
  50. Tannock, I.E. Hil, R.P. 1998, . *The Basic Science of Oncology*, 3rd Edition, Mc Graw Hill, Singapore.
  51. Teich N.M., 1997, *Oncogenes and Cancer*, In : Cellular and Molecular Biology of Cancer 3<sup>rd</sup> Ed, Editors : Franks L.M., Teich N.M., Oxford University Press, New York, pp. 169 - 201
  52. Tim Skripsi FK UNS., 2007, *Buku Panduan Skripsi*, Fakultas kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta
  53. Tjarta, A., 2001. *Neoplasia : In Patologi Umum*,. Sagung Seto., Jakarta., pp. 198 -199
  54. Viale G, Pellegrini C, Mazzarol G, Maisonneuve P, Silverman ML, Bosari S. 21WAF1/ CIP1 expression in colorectal carcinoma correlates with advanced disease stage and p53 mutations. *J Pathol*. 1999; pp 187:302-307
  55. Walhaut AJM 1997, 'c-Myc/Max heterodimers bind cooperatively to the E-box Sequences located in the first intron of the rat ornithine decarboxylase (ODC) gene', *Nucleic Acids Research*, vol. 25, No. 8 pp. 1493-1501.
  56. Wongpalee S.,2006. *RNA interfere (RNAi) Screening of non coding RNAs (ncRNA) Essential for Cancer Cell Proliferation*.
  57. Wolf J.C, Ginn P.E, HomerB, Fox L.E, Kurzman I.D., 1997 *Immunohistochemical Deecion of p53 Tumor Suppressor Gene Protein in Canine Epithelial Colorectal Tumors*.*Vet Pathol*;34:394-404
  58. Yuwono T., 2005, *Biologi Molekular*, Penerbit Erlangga, Jakarta
  59. Zhan J, Easton JB, Huang S, Mishra A, Xiao L, Lacy ER, Kriwacki RW, Houghton PJ 2007, 'Negative Regulation of ASK1 by p21Cip1 Involves a Small Domain That Includes Serine 98 That Is Phosphorylated by ASK1 In Vivo', *Mol Cell Biol*, Vol. 27, No. 9, pp. 3530-3541.
  60. Zhang Z, Wang H, Li M, Agrawal S, Chen X, Zhang R 2004, 'MDM2 Is a Negative Regulator of p21WAF1/CIP1, Independent of p53', *J Biol Chem*, vol. 279, No.16, April 16, pp. 16000 - 16006.
  61. Zhou BP 2001, 'Cytoplasmic localization of p21Cip1/WAF1 by Akt-induced phosphorylation in HER-2/neu-overexpressing cells', *Nat Cell Biol*, vol. 3 pp. 245- 252.
  62. Zirbes TK, Baldus SE, Moenig SP, Nolden S, Kunze D, Shafizadeh ST, Schneider PM, Thiele J, Hoelscher AH, Dienes HP. *Prognostic impact of p21/waf1/cip1 in colorectal cancer*. *Int J Cancer*.2000;89:14-18.
  63. Anonim,2002.*The Central Role of p53 Cell-Cycle Arrest, DNA Repair and Apoptosis Following UV Irradiation*.<http://www.expertreviews>.





**Eksresi *Reseptor mediated endocytosis (RME)* makrofag *mice BALB/C* meningkat setelah pemberian asetat miristic forbol (AMF)**

Adi Prayitno

Bagian Ilmu Penyakit Gigi dan Mulut FK- UNS / RSUD Dr. Moewardi.

**Abstrak**

Adanya *reseptor-mediated endocytosis (RME)* berarti agar terjadi selektivitas dan efektifitas dalam menangkap makromolekul. Kinase C protein (KCP) yang dapat diekspresikan oleh hampir semua sel adalah protein yang penting dalam alur sinyal transduksi yang berperan dalam sejumlah aktivitas sel. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui peningkatan ekspresi *RME* setelah pemberian aktivator KCP - asetate miristik forbol (AMF) yang ditandai dengan jumlah *C. albicans* yang menempel pada permukaan sel makrofag.

Kultur makrofag peritoneal mencit *BALB/c* diberi perlakuan dengan memberikan AMF dari kadar 5 ng/ml sampai 100 ng/ml selama 10 menit. Kemudian segera dimasukkan *C. albicans* dan diamati setiap 30 menit selama 120 menit. Rancangan penelitian yang digunakan adalah rancangan sama subyek. Data yang dikumpulkan berupa banyaknya *C. albicans* yang menempel pada permukaan sel makrofag dianalisis dengan uji statistik *Anova* (satu jalan) untuk memperlihatkan perbedaan diantara perlakuan-perlakuan

Test statistik memperlihatkan perbedaan yang bermakna pada banyaknya *C. albicans* yang menempel pada permukaan sel makrofag setelah pemberian berbagai macam kadar AMF ( $p < 0,001$ ). Semakin tinggi kadar AMF yang diberikan, maka semakin banyak KCP yang aktif, semakin banyak *RME* yang terbentuk, semakin banyak *C. albicans* yang menempel pada permukaan sel makrofag. Penelitian menunjukkan bahwa AMF dapat meningkatkan ekspresi *RME* pada makrofag. Saran yang dapat diberikan bahwa penelitian lebih jauh tentang KCP, terutama pada makrofag, sangat dianjurkan.

Kata Kunci : AMF; RME; KCP; Fagositosis.

## PENDAHULUAN

Keberadaan *receptor-mediated endocytosis* (RME) itu artinya untuk selektivitas dan efektivitas penangkapan makromolekul yang mungkin berada dalam konsentrasi yang sangat rendah dalam cairan ekstraseluler. Reseptor dimiliki oleh sel untuk menangkap berbagai macam tipe substrat, termasuk hormon, *growth factors*, enzim-enzim, dan protein plasma. Makromolekul di luar sel yang telah terkumpul dan menempel pada permukaan sel atau membran plasma akan membentuk cekungan kedalam sel yang diartikan bahwa RME telah menjadi pengikat yaitu reseptor di daerah tersebut pada membran plasma, yang dikenal dengan sebutan *coated pit*. Beberapa reseptor terkumpul dalam *coated pits* pada waktu yang lama dengan konsentrasi yang tetap di membran plasma. <sup>(1)</sup>

Kinase C protein (KCP) adalah famili protein yang dibedakan pada *phospholipid-dependent kinases* - nya dan dibagi kedalam 3 kategori berdasarkan struktur dan kepentingan kofaktornya. Kinase C protein sebagai isoenzyme sangat berperan dalam alur sinyal transduksi. Kinase C protein sangat berperan dalam pertumbuhan sel, diferensiasi, metabolisme dan aktivasi transkripsi, dimana sebagian besar tidak diketahui dengan pasti. <sup>(1, 2, 3)</sup>

Ester phorbol adalah alkohol polisiklik yang merupakan derivat dari *croton oil*. Ester ini sangat karsinogenik dan diketahui sebagai *tumor promoters*. Ester phorbol akan mengaktifasi KCP karena kemiripannya dengan *diacylglycerol* (DAG). Aktivasi ester phorbol adalah persisten, karena sangat mirip dengan DAG dan tidak dengan segera didegradasi. <sup>(1, 2)</sup>

## BAHAN DAN CARA

### Tahap Persiapan - Kultur Sel

Makrofag yang didapatkan dari rongga peritoneal mencit BALB/c dikerjakan dengan cara seperti yang dilakukan oleh Colligan, dkk. dengan beberapa modifikasi. <sup>(4, 5)</sup> Makrofag didapat dengan menggunakan semprit suntik 10 ml dan jarum 25G. Hasil yang didapat ditampung dalam tabung pemusing ukuran 25 ml dan disimpan dalam es. Kultur makrofag dilakukan pada piring kultur dengan diameter 20 mm. Makrofag

dibagikan ke dalam sumur piring kultur sehingga tiap sumur berisi rata-rata 1000 sel. Untuk memudahkan pengecatan maka pada dasar sumuran terlebih dahulu diletakkan gelas penutup sebelum sel dimasukkan. Selanjutnya medium kultur Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 (Sigma Chem. Co. St. Louis, USA) dimasukkan ke dalam sumuran sebanyak 10 ml. Penggantian medium dilakukan setiap 24 jam sekali dan diinkubasi pada suhu kamar.

### Pengaruh AMF sebagai aktivator KCP

Sebelum diberi perlakuan maka medium kultur diambil dan kultur sel dicuci dengan *PBS-10F* (PD : 137 nM-NaCl, 3 nM-KCl, 7 nM-Phosphat Buffer, pH 7,4) dan selanjutnya diberi AMF (Sigma Chem. Co., St. Louis, USA) selama 10 menit dari kadar 5 ng/ml hingga 100 ng/ml pada temperatur kamar. Setelah AMF di buang dan dibersihkan dengan *PBS-10F*, ditambahkan *C. albicans* kira-kira 200 sel tiap sumur dan diamati setiap 30 menit selama 120 menit. <sup>(6)</sup>

Setelah waktu pengamatan selesai maka gelas penutup yang ada di dasar sumuran yang ada kultur selnya diambil dan dilakukan pengecatan dengan *Giemsa* (MERCK). Mikroskop *Nikkon* yang dilengkapi dengan alat foto digunakan untuk mendokumentasikan hasilnya dengan perbesaran kelipatan 100 yaitu setiap 30 menit selama 120 menit. <sup>(1)</sup>

### Cara analisis

Penelitian ini dilakukan di laboratorium. Sebagai variabel tidak tergantung adalah konsentrasi AMF. Sebagai variabel tergantungnya adalah banyaknya *C. albicans* yang menempel pada membran permukaan sel makrofag. Dan sebagai variabel terkontrolnya adalah waktu pengamatan yang dilakukan setiap 30 menit. Data yang dikumpulkan berupa banyaknya *C. albicans* yang melekat pada membran permukaan makrofag dianalisa dengan *Anova* (satu jalan) untuk mengetahui perbedaan pada masing-masing perlakuan. <sup>(7)</sup>

## HASIL PENELITIAN

### Tahap persiapan - Kultur sel

Disarankan menggunakan mencit yang berumur 7-9 bulan demi untuk mendapatkan

makrofag yang representatif. Penggunaan *laminarflow* dan selalu memakai sarung tangan serta penutup mulut sangat disarankan demi untuk menjaga sterilitas pekerjaan.

### Pengaruh AMF sebagai aktivator KCP

Banyaknya *C. albicans* yang menempel pada permukaan sel makrofag dapat dilihat pada Tabel 1 dan Gambar 1 berikut ini.

**Tabel 1.** Banyaknya *C. albicans* (sel) yang menempel pada membran permukaan makrofag pada berbagai macam konsentrasi AMF.

Konsentrasi AMF (ngr/ml)	Rerata (# setelah 30 menit)	Rerata (# setelah 120 menit)
0	1,3	10
5	3,1	10,1
25	3,6	11,5
50	4,5	13,7
100	5,6	15,2

Note : **ng/ml** : nanogram per mililiter.  
# : jumlah total sel *C. albicans* yang melekat pada permukaan membran sel makrofag .

### Analisis Statistik

Analisa data menggunakan *Anova* (satu jalan) didapatkan perbedaan yang sangat signifikan pada berbagai macam kadar AMF ( $p < 0,001$ ).

Adjuvans rata-rata bisa didapatkan 10.000 sel per mencit, sedang dengan Thyoglycolate bisa didapatkan hingga 10.000.000 sel per mencit. (4)

Menggunakan mencit berumur 7-9 bulan, karena pada umur tersebut mencit telah dianggap dewasa dengan demikian sel-sel imunokompetennya juga telah memadai demi untuk mendapatkan makrofag yang representatif. Proses kultur sangat mengharapakan ruang yang steril sehingga penggunaan *laminarflow* dan selalu memakai sarung tangan serta penutup mulut sangat disarankan.

## PEMBAHASAN

### Tahap persiapan - Kultur sel.

*Pinocytosis* and *macropinocytosis* berhubungan dengan masuknya cairan dan molekul solubel ke dalam sel yang ditandai dengan meningkatnya aktivitas metabolisme sel tersebut. Proses fagositosis meliputi khemotaksis, menangkap-memakan makromolekul (dengan membentuk fagosom), mencerna (dengan membentuk lisosom sekunder dan berlangsungnya degradasi secara enzimatik) dan mengeluarkannya kembali yang telah dalam bentuk patikel-partikel kecil yang *non antigenic*. (8, 9).

Untuk mendapatkan sel makrofag yang lebih banyak dapat digunakan *Adjuvans* seperti *Freuns Adjuvans Incomplete* maupun *Complete* atau pun *Thyoglycolate*. Dengan

### Pengaruh AMF sebagai KCP

Beberapa sel mempunyai mekanisme untuk memasukkan bahan-bahan kebutuhannya dari lingkungan luar sel ke dalam gelembung sitoplasmik yang berasal dari pelelukan membran plasma. Dengan adanya *RME* maka makromolekul yang spesifik akan berikatan dengan *RME* yang terproyeksi pada permukaan luar dari membran plasma. (2)

Semua KCP mempunyai *amino-terminal regulatory domain* (20-70 kD) yang merupakan sisi

pengikat untuk untuk ester forbol. *Domain* ini terbagi atas *carboxyl-terminal catalytic domain* (kira-kira 45 kD) yang terdiri dari pengikat Adenosin Tri Phosphat (ATP) dan sisi pengikat substrat dimana keduanya dihubungkan oleh *flexible hinge region*.<sup>(1, 2, 3, 10, 11)</sup> KCP konvensional tergantung kalsium dan DAG atau ester forbol sebagai kofaktornya, sedangkan KCP Novel hanya tergantung pada DAG atau ester forbol. KCP Atipikal tidak tergantung kalsium maupun DAG untuk aktivitas maksimalnya.<sup>(3)</sup>

### Analisis Statistik

Dari hasil penelitian diatas didapatkan ada perbedaan yang sangat bermakna pada banyaknya *C. albicans* yang menempel pada permukaan membran makrofag mencit BALB/c setelah pemberian berbagai macam kadar AMF ( $p < 0,001$ ). Hal tersebut menunjukkan semakin tinggi kadar AMF yang diberikan, maka semakin banyak KCP yang aktif, semakin banyak RME

yang terbentuk, semakin banyak *C. albicans* yang menempel pada permukaan sel makrofag.

### KESIMPULAN

AMF dapat meningkatkan ekspresi RME pada makrofag.

Saran yang dapat dikemukakan adalah penelitian lebih lanjut mengenai KCP, terutama pada makrofag sangat disarankan

### UCAPAN TERIMAKASIH

Kami ucapkan terimakasih kepada Lembaga Biologi Molekuler - Eijkman -Jakarta, Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gajah Mada dan penghargaan khusus kami berikan kepada Prof. DR. dr. Noerhayati Soeripto, DTM&H.

### KEPUSTAKAAN

1. Swanson, J.A. "Phorbol Ester Stimulate Macropinocytosis and Solute Flow Through Macrophages". *Journal of Cell Science*. 1989, 94, 135-142.
2. Karp, G. "Cell and Molecular Biology. Concepts and Experiments". John Wiley & Sons. Inc. New York-Singapore. 1996, 287-336 and 649-693.
3. Jaken, S. Protein Kinase C Isoenzymes and Substrates. *Current Biology Ltd*. Vol. 8: 1996, 168-173.
4. Coligan, J.E., Kruisbeek, A.M., Marquillies, D.A., Shevach, E.M., Strober, W., Coico, R. *Current Protocols in Immunology*. John Wiley & Sons. Inc. USA. 1994, Unit 11 and 14.
5. Adi Prayitno, JB Suparyatmo. Changes of BALB/c Mice Macrophages Mobility After Protein Kinase C Inhibitor Administration. *Indon. J. of Clin. Pathol*. Volume 8; Number 1, 2000, 18-22.
6. Machmoud, A.A.F. Mononuclear phagocytes and Resistance. *Immunology and Molecular Biology of Parasitic infection*, Edited by Kenneth, S.W., M.D., Black Well Scientific Publication, Boston. 1993, 23-24.
7. Tjokronegoro A, Utomo B, Rukmono B, Dasar-dasar Metodologi Riset Ilmu Kedokteran, Departemen Pendidikan dan Kebudayaan, Konsorsium Ilmu Kedokteran, Jakarta, 1981.
8. Male, D. *Immunology and Illustrated Outline*. 2nd. ed., Mosby. London. 1994, 49-52 and 89-98.
9. William, J.W., Ernest, B., Allan, J.E., and Wayne R.R. *Hematology*. 2nd. ed. Mc Grow Hill Book Company, A Blakistone Publication, New York-St. Louis-San-Francisco-Auckland-Sydney-Tokyo-Toronto. 1977. p.851-860.
10. Toullec, D., Pianetti, P., Coste, H., Belleverque, P., Grand-Perret, T., Ajakene, M., Baudet, V., Boissin, P., Boursier, E., Lariolle, F., Duhamel, L., Charon, T. and Kirilovski, J. The

- 
11. Bisindolylmaleimide GF 109203X is A Potent and Selective Inhibitor of Protein Kinase C. The American Society for Biochemistry and Molecular Biology Inc., USA. 1991, 15771.
  12. Bit, R.A., Davis, P.D., Elliot, L.H., Haris, W., Hill, C.H., Keech, E., Kumar, H., Lawton, G., Maw, A., Nixon, J.S., Vesey, D.R., Wadsworth, J. and Wilkinson, S.E.. Inhibitor Protein Kinase C. 3. Potent and Highly Selective Bisindolylmaleimides by Conformational Restriction. J. Med. Chem. 199; 336, 21-29.

---

**Corelation beetwen intramaxilar fixation and pulmo function**

**Pradipto Subiyantoro**

**Deptartemen of Dental and Oral, Faculty of Medicine, University of Sebelas Maret/Dr. Muwardi  
Distric Hospital.**

**Abstrac**

Ten patient with jaw fracture were treated with inter maxillary fixation. Using spirometer MERA EV, the effect of intermaxillary fixation on FEV1 and FVC ratio were compared during and after intermaxillary fixation. If the FEV1 and FVC was less than 75%, it was regarded as an airway obstruction.

The result showed a significant different of the FEV1 and FVC ratio between during and after intermaxillary fixation, the ratio of FEV1 and FVC reached 64,9%.

In conclusion there was a decrease in pulmonary function and that treatment with intermaxillary fixation might have clinical disadvantage if the patient had pulmonary impairment.

Key word : Intermaxillary fixation, FEV1 and FVC ratio.

## PEDAHULUAN

Pemakaian fiksasi intermaksiler pada tindakan bedah mulut sering digunakan. Hal ini mempunyai kerugian antara lain terjadi kerusakan jaringan periodontal, penurunan berat badan, kontrol higiene mulut yang sulit. Selain kelainan lokal dapat menyebabkan kelainan sistemik antara lain respiratory areest (Fischer, 1982).

Menurut Hollowell & Suratt (1989), selama mengunyah dan berbicara kontraksi m.maseter akan menutup mulut. Penutupan mulut akan memperpanjang jarak antar rahang dan os hiod, sehingga memperlebar rongga jalan napas atas. Sauerland (1981) menunjukkan bahwa penutupan mulut menghasilkan protusi rahang dan ini membantu proses respirasi. Hoolowell & Suratt (1989) menganggap m.maseter mempunyai fungsi sebagai otot tambahan pernapasan. Hasil penelitiannya menunjukkan aktivitas m.maseter membuat tekanan jalan napas atas menjadi negatif.

Pada pemakaian fiksasi intermaksiler gigi dalam oklusi sentris (Mc Gregor, 1972; Bloch, 1978; Sweet, 1983), pada keadaan ini mandibula bergerak ke kranial dan ke depan sehingga m.geniohioid akan mengangkat os hiod ke anterior dan kranial dan melebarkan jalan napas atas (Lunteren et al. 1987). Pelebaran jalan napas ini menimbulkan perluasan ruang rugi anatomis dan ini menyebabkan udara ekspirasi terkumpul sehingga merupakan keadaan obstruksi (Davidson, 1985). Apabila penutupan rahang ini berjalan dalam waktu lama maka pelebaran jalan napas ini meningkat supply darah ke mukosa. Tekanan udara yang meningkat pada dinding mukosa, jalan napas akan menyebabkan hipersekresi dan akumulasi mukus di jalan napas dan menimbulkan obstruksi (So, 1985; West, 1990; Cherniack et al., 1972; Comrue et al. 1955).

Pengaruh pergerakan mandibular terhadap jalan napas terlihat pada penelitian Riley, (1990) dan Almost, (1987) yaitu melakukan maxillary, mandibular, hiod advancement pada 40 pasien untuk menghilangkan obstructive sleep apneu. Alvares et al. (1987) melaporkan bahwa mandibular advancement yang dikombinasikan dengan horizontal advancement genioplasty telah menghilangkan obstructive sleep apneu. Sedang popovic dan Samit (1983) melaporkan

adanya obstruksi jalan napas pada tindakan vestibuloplasty dan penurunan dasar mulut. Penelitian Hellzing (1989) mendapatkan bahwa perubahan diameter faring mempunyai hubungan dengan ekstensi kepala. Menurut Wenzel et al. (1989) pada penelitian 52 pasien yang dilakukan koreksi progenimandibula, ternyata didapatkan perubahan postur kepala dan volume nasofaring. Hoffstein (1988) melihat adanya hubungan antara volume paru, Maximal Expiratory Flow (MEF), Forced Expiratory Volume One Second (FEV1) dengan luas trachea pada orang normal. Smith et al. (1989) meneliti bahwa fiksasi intermaksiler dapat menyebabkan hipoksida dan perlu pemberian oksigen. William & Cawood (1990) meneliti hubungan antara oklusi dengan fungsi paru pada volunter yang memerankan fiksasi intermaksiler ternyata ada perbedaan pada rasio FEV1 dan FVCnya, Mid Inspiratory Flow (MIF) dan Peak Expiratory Flow (PEF)nya.

Test fungsi paru dilakukan dengan spirometer. Alat ini merupakan alat ukur yang telah dibakukan oleh American College Association dan American Thoracic Society, yang terdiri dari mouth piece untuk meniup udara ekspirasi lewat mulut dan tabung berkapasitas lebih dari 7 liter dan dihubungkan dengan jarum yang dapat bergeser secara vertikal diatas kertas grafik yang bergerak secara horizontal selama 10 detik untuk menggambarkan kurva flow volume (Miller, 1987). Spirometer MERA EV yang digunakan pada penelitian ini adalah suatu modifikasi alat tersebut diatas. Tes fungsi paru ini adalah tes yang berhubungan dengan ventilasi (Price & Wilson, 1984) dan ini menghasilkan data kuantitas pernapasan yaitu berupa jumlah udara yang dikeluarkan dan dihirup (Aditama et al. 1987; Price & Wilson, 1984; Gal, 1990). Kelainan ventilasi ini bersifat obstruktif atau restriktif. Ini diketahui dengan mengukur rasio FEV1 dan FVC (West, 1990). Kelainan obstruktif merupakan kelainan yang berhubungan dengan kemampuan ekspirasi dan restriktif berhubungan dengan kemampuan inspirasi (Price dan Wilson, 1984).

Pernapasan dipengaruhi oleh resistensi jalan napas dalam hal ini adalah resistensi non elastik yaitu gesekan aliran udara yang disebabkan oleh viscositas saluran. Bila ada obstruksi maka resistensi aliran udara akan



meningkat (Price & Wilson, 1984). Untuk mengukur resistensi yaitu mengukur volume ekspirasi dengan spirometer berapa jumlah udara yang dikeluarkan dalam waktu standart. Spirometer ini hanya dapat menentukan kelainan yang bersifat obstruktif atau restriktif, tidak membuat diagnosis yang lebih spesifik (Wilkins, 1988).

## BAHAN DAN CARA

Subyek penelitian 10 penderita dengan fraktur rahang yang dilakukan fiksasi intermaksiler. Sampel terdiri dari 2 kelompok yaitu kelompok yang difiksasi intermaksiler dan kelompok yang tidak dengan fiksasi intermaksiler yang memenuhi kriteria inklusi berusia antara 15 sampai 50 tahun, dan kriteria eksklusi gemuk menurut indeks masa tubuh (Rippi, 1987) dan perokok menurut klasifikasi Baric et al (1982) yang dapat diketahui dari daftar pertanyaan yang sudah dibuat. Kelompok pertama dan kelompok kedua adalah orang yang sama sehingga rancangan penelitiannya adalah

perlakuan sama subjek atau rancangan eksperimental sampel seri yang merupakan modifikasi rancangan pengamatan seri (Praktiknya, 1986). Jenisnya adalah eksperimental kuasi.

Dengan spirometer dapat diukur Force Vital Capacity (FVC) dan Force Expiratory Volume One Second (FEV1) yang diambil selama fiksasi dan segera setelah fiksasi dilepas. Rasio FEV1 dan FVC normalnya adalah 75-85% (Williams & cawood, 1990; West, 1990, Comroe et al, 1955; Gal 1990). Apabila rasio FEV1 dan FVC kurang dari 75% berarti terjadi obstruksi. Hasil penelitian dianalisis dengan paired t test (Praktiknya, 1986).

## HASIL PENELITIAN

Selama periode Juni sampai November 1994 didapatkan 10 kasus fraktur rahang yang dirawat dengan fiksasi intermaksiler dan semuanya dengan open reduction. Rata-rata penderita berumur 27,5 tahun dan berat badan 48-60 kg dengan tinggi badan 158-168 cm (Tabel 1).

Tabel 1. Kisaran dan rata-rata berat badan, tinggi, umur penderita.

Variabel	Kisaran	Rata-rata	std dev
Berat badan (kg)	48-60	54,10	4,18
Tinggi badan (cm)	158-168	162,70	2,98
Umur (tahun)	22-36	27,5	4,17

Forced Vital Capacity (FVC) sebelum fiksasi diperoleh 3093,5 + 789,1 ml dan setelah fiksasi dilepas 2865,5 + 282,8 ml menunjukkan tidak ada perbedaan FVC. FEV1 selama fiksasi 1953,7 + 336,3 ml dan setelah fiksasi dibuka

2488,3 + 553,6 ml menunjukkan adanya perbedaan bermakna. Rasio FVC dan FEV1 didapatkan 64,9 + 12,1 % selama fiksasi 86,1 + 4,7% setelah fiksasi dibuka menunjukkan adanya perbedaan bermakna (tabel 2).

Tabel 2. Hasil pengukuran FVC, FEV1 & rasio FEV1/ FVC dan perhitungan statistik.

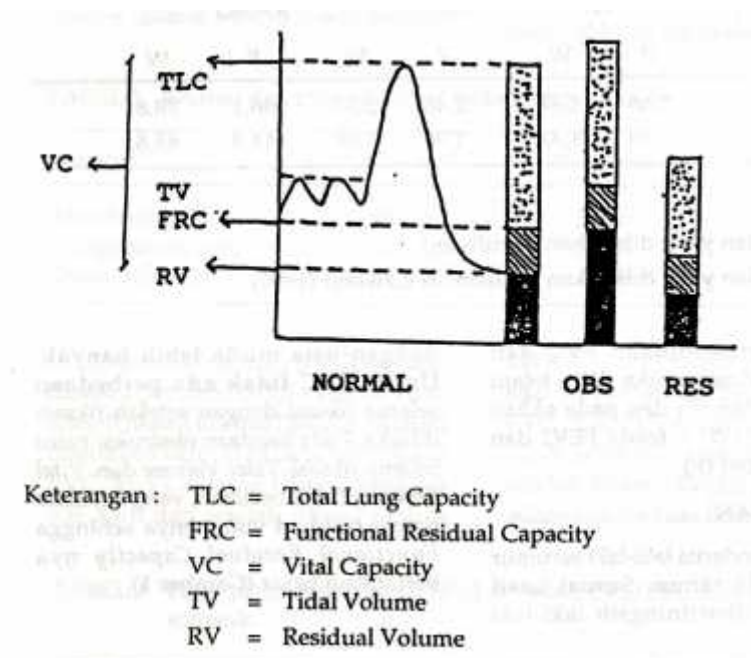
Fiksasi	FVC	FEV1	FEV1 / FVC
Selama	3093,5 + 789,1	1953,7 + 336,3	64,9 + 12,1
Setelah	2865,5 + 282,8	2488,3 + 553,6	86,1 + 4,7
	t 1,97 p 0,81	t 3,06 p 0,013	t 6,04 p 0,000

Apabila hasil ini dibandingkan dengan hasil yang diperoleh Williams & Cawood (1190) pada tabel 3.

Hasil perbandingan FVC dan FEV1 pada oklusi terbuka (W) > tetapi rasio (W) < dari (P) dan pada oklusi tertutup FVC (W) > tetapi FEV1 dan Rasio (W) < dari (p).

### PEMBAHASAN

Semua penderita laki-laki berumur 22 sampai 36 tahun. Sesuai hasil penelitian Prihartiningsih laki-laki dengan usia muda lebih banyak. Untuk FVC tidak ada perbedaan selama fiksasi dengan setelah fiksasi dibuka. Pada keadaan obstruksi yaitu selama fiksasi Tidal Volume dan Vital Capacity tidak berubah, yang berubah hanya residual volumenya sehingga Function Residual Capacity nya bertambah besar (Gambar 1).



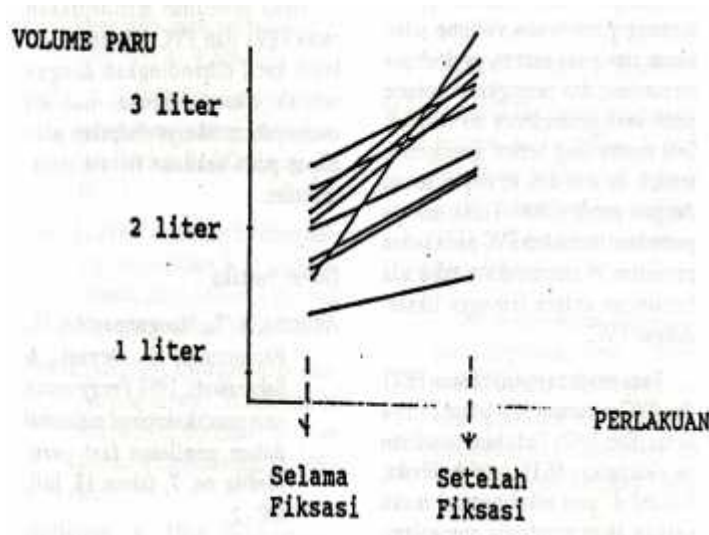
Gambar 1. Volume normal paru dan perubahannya bila ada kelainan obstruksi (OBS) dan restriksi (RES)

Forced Expiratory one second (FEV1) selama dan setelah fiksasi ada perbedaan bermakna, FEV1

setelah fiksasi dibuka lebih besar volumenya dibanding dengan selama fiksasi. Selama

difiksasi udara tidak dapat dikeluarkan seluruhnya karena terjadi obstruksi, sehingga setelah fiksasi dibuka maka udara lebih banyak

dapat dikeluarkan pada saat ekspirasi (Gambar 2).



Gambar 2. pengaruh selama fiksasi dan setelah fiksasi terhadap Force Expiratory Volume

Rasio FEV1 dan FVC berbeda bermakna saat difiksasi dengan setelah fiksasi dibuka yaitu 64,9% pada saat difiksasi dan 86,1% pada saat dibuka. Hal ini menunjukkan bahwa saat difiksasi terjadi obstruksi jalan napas. Pada keadaan ini kerja otot meningkat.

Bila hasil penelitian ini dibandingkan dengan perolehan Williams & Cawood (1990) ada perbedaan perlakuan yaitu, disini tidak dilakukan fiksasi intermaksiler dalam jangka waktu lama, tetapi yang diukur sama yaitu FEV1, FVC dan rasio FEV1 dan FVC. Pada kedua penelitian ini tidak ada perbedaan terhadap hasil FVC, FEV1 dan rasio, hanya besar volumenya yang berbeda yaitu 4,37 liter sebelum dan 4,37 liter sesudah pada penelitian Williams dan pada hasil penelitian ini didapatkan angka 3,09 liter selama dan 2,86 liter setelah fiksasi dibuka secara statistik hasil kedua penelitian ini tidak ada perbedaan bermakna. Perbedaan pada besarnya angka tersebut dapat terjadi karena otot yang aktif pada saat fiksasi telah mengalami kelelahan, sehingga kekuatan untuk melakukan ekspirasi menurun. Pada keadaan istirahat free way space,

bila difiksasi maka gigi dalam keadaan oklusi sehingga otot mulut menjadi aktif. Hal ini diperkuat dengan penelitian Lunteren (1987) tentang penurunan volume jalan napas atas pada saat m.genioglossus memanjang dan peningkatan volume pada saat genioglossus memendek. Saat memanjang berarti genioglossus tertarik ke atas dan ke depan sesuai dengan gerak oklusi. Tidak adanya perbedaan bermakna FVC pada kedua penelitian ini menunjukkan tidak ada hubungan antara lamanya fiksasi dengan FVC.

Pada keadaan restriksi rasio FEV1 dan FVC mencapai 90% tetapi TV nya turun (Rab, 1982). Pada hasil penelitian ini didapatkan 86,1% setelah dibuka, hal ini di atas nilai normal maka seakan akan penderita mengalami penyakit paru restriktif. Hal ini terjadi karena 2 sampel mencapai angka diatas 90% sehingga rata-rata yang dihasilkan cukup tinggi, karena vital capacity nya normal maka penderita ini tidak mengalami penyakit paru restriktif. Pada penyakit paru restriktif, rasio yang tinggi disertai dengan vital capacity yang rendah. Pada

anamnesis kedua sampel ini adalah olahragawan.

Menurut Price & Wilson (1984) volume residu paru (FRC) akan berkurang pada gangguan restriktif atau obstruktif tetapi penurunan akan lebih besar pada gangguan obstruktif. Kalau terjadi penurunan sampai di bawah pernapasan di bawah cc dan berakibat hipoksemia yang akan menyebabkan terjadinya respiratory arres.

### **KESIMPULAN**

Hasil penelitian menunjukkan rasio FEV1 dan FVC selama fiksasi lebih kecil dibandingkan dengan setelah fiksasi dibuka. Hal ini menunjukkan adanya obstruksi jalan napas pada keadaan fiksasi intermaksiler.

### **KEPUSTAKAAN**

1. Aditama, Y.T., Mangunnagoro, H., Facurrodji, H., Depari., & Saharawati. 1987 Penggunaan arus puncak ekspirasi maksimal dalam penilaian faal paru. Medika no. 7, tahun 13, Juli, 670-2.
2. Baric, J.M., Alman, J.E., Feldman, H.S., Chaunchey, H. H. 1982 Influence of cigarrete, pipe and cigars smoking, removable partial denture and age on oral leucopakia, Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol 54 (4), 424-29.
3. Bloch, B. 1978 Fraktur dan dislokasi, Yayasan Esensia Medika, Jogjakarta.
4. Comroe, J. H., Forster, R.E., Dubois, A.B. Briscoe, W.A., & Carlsen., 1955, The Lung : Clinical Physiologi and pulmonary function tes, 2nd edition, Year Book Medical Publisher Inc, Chicago.
5. Davidson, C. 1985 A practice of anesthesia, 5 edition, P.G. Publishing Pte Ltd, Singapore, 3-124.

## Gejala klinis sebagai prediktor pada karsinoma sel basal (Penelitian Pendahuluan)

**Ratih Pramuningtyas, Prasetyadi Mawardi, Indah Julianto**  
*Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, RS Dr. Moewardi Surakarta, Fakultas Kedokteran  
Universitas sebelas Maret Surakarta*

### Abstrak

Karsinoma Sel Basal (KSB) adalah tumor kulit yang mempunyai insidensi 75% dari seluruh kanker kulit. KSB jarang menyebabkan kematian, tetapi morbiditasnya tinggi. Diagnosis klinis merupakan deteksi awal kecurigaan KSB, oleh karena itu diperlukan kriteria-kriteria spesifik yang dapat membantu tegaknya diagnosis secara klinis. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui gejala klinis sebagai prediktor pada KSB.

Sepuluh pasien baru dengan tumor kulit yang berobat ke poliklinik kulit dan kelamin RS Dr. Moewardi diikuti dalam penelitian deskriptif ini. Diagnosa secara klinis menggunakan kriteria klinis dari *Keratinocyte carcinoma* dalam *A cancer Journal For Clinicians* tahun 2011 (*translucent appearance*, *Teleangiectasi*, *tepi meninggi*, *eritema dengan perdarahan*, *pigmentasi*, dan *scarlike appearance*). Pemeriksaan histopatologis dikerjakan sebagai *gold standar*.

Dari 10 subjek, seluruhnya memiliki gambaran histopatologis yang sesuai dengan KSB. Pada pemeriksaan klinis, pigmentasi ditemukan pada semua subjek, sedangkan teleangiectasi, tepi meninggi, eritema dengan perdarahan dan ditemukan pada 9 subjek. Gambaran *translucent appearance* hanya ditemukan pada 6 orang. Sedangkan *scarlike appearance* tidak ditemukan pada semua subjek. Sehingga kriteria klinis dari *Keratinocyte carcinoma* dalam *A cancer Journal For Clinicians* tahun 2011 dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis secara klinis.

**Kata kunci :** *Karsinoma sel Basal, Kriteria Diagnosis Klinis*

## PENDAHULUAN

Karsinoma sel Basal (KSB) adalah neoplasma ganas yang berasal dari sel non keratinisasi yang berasal dari lapisan basal epidermis.<sup>1</sup> Merupakan tumor kulit yang paling sering ditemukan pada populasi kulit putih.<sup>2</sup> KSB menyumbang sekitar 75 % dari semua kanker kulit. Angka kematiannya sangat rendah, tetapi KSB kadang kala tumbuh secara agresif menyebabkan destruksi jaringan yang luas.<sup>3</sup> Levi et al melaporkan bahwa insidensi KSB di Swiss Canton of Vaud anatar tahun 1976-1998 adalah 75.1 pada 100.000 laki-laki dan 66.1 pada 100.000 perempuan. Insiden KSB meningkat sesuai usia dan lebih banyak terjadi pada pria dibandingkan pada wanita, meskipun dengan adanya perubahan pola hidup perbedaan jenis kelamin menjadi kurang bermakna.<sup>4</sup>

Basalioma merupakan karsinoma *low-grade* dimana secara klinis sering ditemukan pada area yang terpapar sinar matahari dan tidak menimbulkan masalah dalam diagnosis klinis. Namun sejak penampakan KSB bervariasi sesuai dengan pola histologisnya, dan lokasinya kadang tidak seperti biasa, diagnosis tidak selalu tercapai secara klinis.<sup>5</sup> KSB kadang kala sulit untuk dibedakan dengan lesi epitelial jinak maupun ganas.<sup>2</sup> Diagnosis banding antara basal sel karsinoma dengan lesi kulit yang lain sangatlah penting, dan dapat berakibat morbiditas yang serius jika tumor tidak terdiagnosa.<sup>6</sup> Variabilitas dalam presentasi klinis dan persamaan dengan jenis kanker kulit non-melanoma dan dermatosis papulosquamosa pada beberapa pasien mungkin membuat diagnosis sulit ditegakkan bahkan untuk dermatologis yang berpengalaman.<sup>7</sup> Oleh karena itu dibutuhkan metode diagnosis yang objektif dan non infasif untuk screening lesi yang dicurigai ganas.

Beberapa metode diagnosis awal kecurigaan KSB menggunakan cara non invasif telah dilaporkan. Diantaranya menggunakan *Skin self-Examination Performance, Color and histogram Measure* untuk mendeteksi area semitranslusen, *electric Impedance Measurement, Transepidermal water loss (TEWL)* dan *Laser Doppler*.<sup>7-9</sup>

Kecurigaan awal KSB adalah melalui anamnesis dan pemeriksaan fisik. Sehingga diagnosis secara klinis merupakan cara deteksi yang penting, oleh karena itu diperlukan kriteria kriteria spesifik yang dapat membantu tegakny 34 diagnosis secara klinis. Pada penelitian ini dicoba untuk mengetahui gejala klinis yang sering kali muncul pada kasus KSB sehingga dapat digunakan sebagai prediktor pada KSB.

## BAHAN DAN CARA:

Sepuluh pasien baru dengan tumor kulit yang berobat ke poliklinik kulit dan kelamin RS Dr. Moewardi diikuti dalam penelitian deskriptif ini. Diagnosa secara klinis menggunakan tanda-tanda klinis yang sering dijumpai menurut *Keratinocyte carcinoma* dalam *A cancer Journal For Clinicians* tahun 2011 yaitu *translucent appearance*, Teleangiectasi, tepi meninggi, eritema dengan perdarahan, pigmentasi, dan *scarlike appearance*.<sup>10</sup> Setiap pasien diperiksa serial oleh 3 dokter yang berbeda (Interobserver). Pemeriksaan histopatologis dikerjakan sebagai *gold standar* dan hasilnya dibaca oleh ahli histopatologi.

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Klinis

Translusensi	:	Tampak transparan seperti lilin / mutiara
Teleangiectasi	:	Pembuluh darah kapiler yang tampak ireguler, tersebar dan berkelok-kelok
<i>Raised border</i>	:	Tepi lebih tinggi daripada bagian tengah
Eritem dengan erosi	:	Perubahan warna kulit menjadi kemerahan disertai diskontinuitas epidermis tanpa riwayat trauma
Pigmentasi	:	Berwarna hitam atau coklat, berbintik-bintik maupun homogen
<i>Scarlike appearance</i>	:	Lesi kulit tampak seperti skar

## HASIL PENELITIAN

Penelitian ini melibatkan 10 subjek, 6 perempuan dan 4 laki-laki dimana sebanyak 9

orang memiliki lesi di bagian wajah antara lain hidung, pipi, dan dahi serta 1 orang di leher. Seluruhnya dilakukan pemeriksaan secara klinis dan dikonfirmasi dengan hasil histopatologis. Hasil dari diagnosa secara klinis ditemukan pigmentasi pada semua subjek. Teleangiectasi,

*Raised Border*, dan eritema dengan erosi ditemukan pada 9 subjek. Gambaran translusensi hanya ditemukan pada 6 orang. Sedangkan *scarlike appearance* tidak ditemukan pada semua subjek.

Tabel 2. Frekuensi kemunculan gejala klinis

Kriteria Klinis	Jumlah	Presentasi
Translusensi	6	60 %
Teleangiectasi	9	90 %
Raised border	9	90 %
Eritem dengan erosi	9	90 %
Pigmentasi	10	100 %
Scarlike appearance	-	-

Pemeriksaan histopatologis dilakukan sebagai *gold standard* pemeriksaan. Ekspertisi hasil dilakukan oleh spesialis patologi anatomi dengan hasil seluruh subjek memiliki gambaran histopatologis yang sesuai dengan KSB.

## PEMBAHASAN

Karsinoma sel basal merupakan tumor ganas yang jarang sekali bermetastase, terdiri dari sel yang mirip dengan sel pada bagian basal epidermis.<sup>11</sup> Jika tidak segera diterapi, karsinoma sel basal akan menyebar secara lokal, menghasilkan kerusakan jaringan substansial yang menyebabkan gangguan fungsi dan kosmetik.<sup>1</sup>

Karsinoma sel basal lebih sering dijumpai pada orang kulit putih daripada kulit berwarna dan paparan sinar matahari yang lama dan kuat berperan dalam perkembangannya. KSB biasanya muncul setelah usia lebih dari 40 tahun, walaupun dapat juga dijumpai pada anak dan remaja walaupun jarang.

Predileksi kanker ini adalah daerah muka yang terpajan sinar matahari. Daerah yang paling sering terkena adalah sudut bibir dan dahi. Dari penelitian yang dilakukan di Indonesia ternyata terdapat predileksi sebagai berikut : pipi dan dahi 50%, Hidung dan lipatan hidung 28 %, Mata dan Sekitarnya 17 %, bibir 5 %.<sup>12,13</sup> Hal ini sesuai dengan penelitian diatas dimana 90 % subjek memiliki lesi di daerah wajah.

Beberapa peneliti mengatakan bahwa terjadinya KSB merupakan gabungan pengaruh sinar matahari, tipe kulit, warna kulit dan faktor

predisposisi lainnya. Peningkatan radiasi sinar ultraviolet dapat menginduksi terjadinya keganasan kulit pada manusia melalui efek imunologik dan efek karsinogenik. Transformasi sel menjadi ganas akibat radiasi diperkirakan berhubungan dengan terjadinya perubahan pada DNA yaitu terbentuknya *photo product* yang disebut *dimer pirimidin* yang diduga berperan dalam pembentukan tumor. Reaksi sinar ultraviolet menyebabkan efek terhadap proses karsinogenik pada kulit antara lain induksi timbulnya sel kanker, menghambat *immunosurveillance* dengan menginduksi limfosit T spesifik untuk tumor tertentu.<sup>1,14</sup>

Karsinoma sel basal pada umumnya mudah didiagnosis secara klinis. Meskipun pemeriksaan secara klinis adalah yang paling mudah dikerjakan dan digunakan, ketelitian dan ketepatan pemeriksaan klinis sering tidak diketahui. Ketepatan dalam pemeriksaan klinis dapat didiskripsikan pada inter dan intra observer. Ketepatan perkiraan harus dihasilkan dengan cara *blinding*, tetapi lesi berubah seiring perbedaan waktu sehingga intraobserver harus dievaluasi dari gambar dari lesi kulit dinilai pada dua waktu yang berbeda. Pada penelitian sebelumnya tentang akurasi diagnostik klinis diperoleh hasil 3% dari lesi yang dinilai jinak terbukti ganas dan 40% dari yang diduga keganasan adalah jinak. Dalam penelitian mengenai sensitivitas secara keseluruhan untuk diagnosis klinis Non Melanoma Skin Cancer (NMSC) adalah 56%

sampai 90%, dan spesifisitas 75% sampai 90%, dengan nilai tertinggi untuk diagnosis KSB.<sup>15</sup>

Lesi pada KSB terdiri dari satu atau beberapa nodul kecil seperti lilin, semitranslusen berbentuk bundar dengan bagian tengah lesi cekung dan bisa mengalami ulserasi dan perdarahan. Sedangkan tepi meninggi dengan gambaran seperti mutiara merupakan tanda khas pada tumor ini. Pada lesi kulit sering dijumpai tanda-tanda kerusakan seperti teleangiectasi dan atrofi. Hal ini sesuai dengan penelitian diatas dimana sebagian besar gejala klinis muncul pada semua individu seperti teleangiectasi, tepi meninggi, pigmentasi dan eritem yang disertai erosi.<sup>1,14</sup>

Pada penelitian oleh Goldberg, Pigmen melanin dapat ditemukan secara histopatologi pada sebanyak 30 % kasus KSB. KSB tipe pigmented lebih sering ditemukan pada orang-orang berkulit gelap. Secara klinis, warna biru-hitam pada karsinoma sel basal adalah pigmen yang luas dalam tumor dan pada lokasi melanin pada kulit serta efek tyndal. Pigmentasi dapat membantu diagnosa ke arah KSB.<sup>16</sup> Pada penelitian ini, gambaran pigmentasi ditemukan pada seluruh subjek.

Gambaran klinis translusensi, *jelly-like appearance* yang sering ditemukan pada KSB dengan mata telanjang, berguna untuk membantu diagnosa KSB. Pada penelitian Stocker menunjukkan bahwa gambaran translusensi dapat membantu deteksi awal KSB dengan angka akurasi yang tinggi. Sedangkan pada penelitian ini gambaran translusensi hanya didapatkan pada 70 % subjek. Hal ini mungkin dikarenakan translusensi lebih mudah dilihat pada tahap awal KSB, sedangkan subjek yang diteliti bervariasi lama perjalanan klinisnya.<sup>9</sup> Pada subjek, sebanyak 6 subjek menunjukkan gambaran translusensi.

Sifat-sifat histopatologis pada KSB sangat bervariasi tetapi pada umumnya mempunyai inti yang besar, oval atau memanjang dengan sedikit sitoplasma. Sel pada KSB mirip dengan sel basal pada stratum basal epidermis hanya rasio antara inti dan sitoplasma lebih besar atau tidak tampak adanya jembatan antar sel. Inti dari sel KSB lebih seragam dan tidak tampak gambaran anaplastik.<sup>17</sup>

## KESIMPULAN

Berbagai teknologi diagnostik yang luas banyak tersedia untuk diagnosis noninvasif dari NMSC. Standar acuan berupa biopsi kulit dan penilaian histopatologi bagaimanapun tidak/belum tergantung. kriteria klinis dari *Keratinocyte carcinoma* dalam *A cancer Journal For Clinicians* tahun 2011 dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis secara klinis, walaupun masih harus diuji sensitivitas serta spesivitasny. Banyak teknologi yang menawarkan akura 36 penegakan diagnosa KSB, terutama sebagai suplemen untuk diagnosis klinis. Untuk itu berbagai tes diagnostik klinis masih memerlukan penelitian yang lebih besar dan independen.

## KEPUSTAKAAN

1. Carucci JA, Leffell DJ. Basal cell carcinoma, Dalam : Freedberg IM, Elsen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz S, *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*, 7th ed, New York, McGrawHill. 2008;2029-35
2. Bakis S, Irwig L, Wood G, Wong D. Exfoliative cytology as a diagnostic test for basal cell carcinoma: a meta-analysis, *British Journal of Dermatology*, 2004, 150 : 829-36.
3. Tili CMLJ, Steensel MAM, Krekels GAM. Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma, *British Journal of Dermatology*, 2005, 152 : 1108-24
4. Christenson LJ, Borrowman TA, Vachen CM, Tollefson MM, Otley CC, Weaver AL, Roenigk RK, Incidence of basal cell and squamous cell carcinomas in a population younger than 40 years, *JAMA*, 2005, 294 : 681-90
5. Solano JG, Rojo BG, Sanchez C, Romero MS, Guillermo MP, Basal cell carcinoma : cytologic and immunocytochemical findings in fine-needle aspirates, *Diagnostic Cytopathology*, Vol 18 : 403-8
6. Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, Zalaudek I, Soyer HP, Sera F, Avramidis M, Deambrosis K, Fargnoli MC, Peris K. Dermatoscopy of basal cell carcinoma : Morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis, *Journal American Academy of Dermatology*, 2010, 62 : 67 - 75
7. Kuzmina N, Talme T, Lapins J, Emtestam L, Non-invasive preoperative assessment of basal Cell carcinoma of nodular and superficial



- types. *Skin Research and Technology*, 2005, 11 : 196 – 200
8. Robinson JK, Fisher SG, Turrisi RJ, Predictors of skin self-examination performance. *Cancer*, 2002, 95 : 135 – 146
  9. Stoecker WV, Gupta K, Shrestha B, Wronkiewieckz, Chowdhury R, stanley RJ, Jin Xu, Moss RH, Celebi ME, Rabinovitz HS, Oliviero M, Malters, JM, Kolm I, Detection of Basal Cell Carcinoma Using Color and Histogram Measure of Semitranslucent Areas, *Skin Research and Technology*, 2009, 15 : 283 – 87
  10. Albert MR. and Weinstock MA, Keratinocyte Carcinoma, *CA a Cancer Journal for Clinician*, 2011, 53 : 292-302
  11. Mackie RM, Quinn AG, Basal Cell Carcinoma, Dalam : Burns T, Breathnach S, Christopher G, *Rook's Text Book Of Dermatology*, 7th, Blackwell Publishing, 2004, 36.19
  12. Arnold HL, et al, *Andrew's disease of The Skin*, 9<sup>th</sup> ed, WB Saunders co, 2000, 820 – 829
  13. Habib TB, *Clinical dermatology*, 3<sup>rd</sup> ed, Mosty Missaouri, 1996, 649 – 59
  14. Jayanta K, Widjaya HR, et al. Penanganan karsinoma sel basal dalam : Perkembangan onkologi dan bedah kulit di Indonesia. Kumpulan Makalah Lengkap PIT V Perdoski. Semarang, 2000
  15. Mogensen M, Gregor BE, Jemec. Diagnosis of Nonmelanoma Skin Cancer/Keratinocyte Carcinoma: A Review of Diagnostic Accuracy and Technologies. *Dermatology Surgery*. 2007 ; 33:1158–74
  16. Goldberg LH, Friedman RH, Silapunt S, Pigmented speckling as a Sign of Basal Cell Carcinoma, *Dermatology Surgery*, 2004, 30 : 1553-55
  17. Lever WF. *Histopathology of the skin*. 6<sup>rd</sup> ed. JB Lippincot Company. 1983 : 362-574

**PEDOMAN PENULISAN NASKAH**

## Persyaratan Umum

1. Naskah yang diterima merupakan karya orisinal, yang hanya diperuntukan Buletin Diklit dan belum pernah dipublikasikan pada media lain. (Kecuali Abstrak atau dipresentasikan dalam pertemuan ilmiah).
2. Naskah yang masuk buletin Diklit ini dikaji secara ilmiah oleh para mitra bestari (peer reviewer) yang ditunjuk. Redaksi berhak melakukan editing tanpa mengurangi substansi atau isi makalah.
3. Naskah yang masuk tidak dikembalikan, kecuali atas permintaan penulis. Untuk penulis kelompok/team, urutan nama penulis sudah mendapat persetujuan seluruh penulis.
4. Naskah dikirimkan dalam bentuk softcopy dalam bentuk CD atau disket dengan program MS Word dan disertai 2 (dua) hardcopy.
5. Pencantuman nama penulis berdasarkan kontribusi yang bermakna dalam hal peran sertanya pada grand design, konsep, analisis, penulisan atau suntingan yang dipublikasikan. Apabila ada perubahan dalam pencantuman nama penulis diberikan secara tertulis dengan disertai persetujuan seluruh penulis.
6. Seluruh pernyataan dalam makalah ini merupakan tanggung jawab penulis.

## Abstrak dan Kata Kunci

Abstrak dibuat dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris dengan jumlah maksimal 200 kata tidak terstruktur dan maksimal 250 kata untuk abstrak yang terstruktur. Untuk naskah penelitian abstrak berisi tentang latar belakang, tujuan, metode, hasil yang utama dan kesimpulan inti. Abstrak harus dibuat secara ringkas dan jelas sehingga memungkinkan dipahami tentang berbagai aspek yang baru dan penting tanpa harus membaca keseluruhan makalah atau naskah. Kata Kunci dicantumkan di bawah abstrak terdiri dari 3-10 kata.

## Gambar/Foto

Gambar atau foto dicetak dalam kertas mengkilat, hitam putih, dengan format ukuran 3 R atau 4 R. Keterangan gambar atau foto diletakkan di bagian belakang dengan tulisan pinsil.

## Referensi

Daftar rujukan mengacu pada aturan penulisan Vancouver yang telah diperbarui sesuai dengan aturan yang baku. Dilakukan urutan kepustakaan sesuai urutan kemunculan dalam keseluruhan teks, tidak menurut abjad. Nama penulis dicantumkan semua apabila kurang dari 6 orang, apabila lebih dari 6 orang tulis keenam nama penulis pertama kemudian disertai oleh *et al.*. Jumlah rujukan dibatasi maksimal 30 buah dengan mempertimbangkan :

- ) Usia referensi tidak lebih dari 10 (sepuluh) tahun.
- ) Bila rujukan berupa jurnal, singkatan harus memenuhi Index Medicus.

## Kriteria Naskah

1. Naskah Asli merupakan hasil penelitian orisinal dalam ilmu kedokteran maupun ilmu kesehatan lain pada umumnya. Format naskah meliputi : Pendahuluan yang berisi latar belakang masalah dan tujuan penelitian. Bahan dan cara : berisis disan penelitian, tempat dan waktu, populasi dan sampel, pengukuran dan analisis data. Hasil : dapat dikemukakan dalam bentuk tabel, grafik maupun tekstural. Diskusi berisi tentang pembahasan mengenai hasil penelitian yang ditemukan. Kesimpulan : berisi pendapat penulis berdasarkan hasil penelitian, ditulis secara lugas dan relevan dengan hasil penelitian.
2. Tinjauan Pustaka merupakan naskah review dari jurnal maupun buku teks mengenai berbagai hal mutakhir dalam ilmu kesehatan atau ilmu kedokteran.
3. Laporan Kasus : berisi paparan kasus yang ditemukan di klinik atau di lapangan yang merupakan kasus yang jarang atau menarik. Format penulisan Laporan Kasus meliputi : Pendahuluan, Laporan Kasus dan Diskusi.

## Alamat Pengiriman Naskah :

Jurnal Medika Moewardi : Bagian Diklit RSUD Dr. Moewardi Jalan Kol.Soetarto 132 Telp. (0217)634634 Ext 153 Fax. (0217) 666954 E-mail : medikamoewardi@yahoo.co.id

Kepastian naskah dimuat atau ditolak akan diberitahukan secara tertulis. Penulis yang naskahnya dimuat akan mendapat bukti pemuatan sebanyak satu eksemplar.