

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker serviks merupakan kanker ginekologi tersering pada wanita dan merupakan penyebab kematian nomor satu di negara berkembang.¹ Di Amerika Serikat, setiap tahun sekitar 11.000 wanita menderita kanker serviks invasif, dan sekitar 4.000 di antaranya meninggal dunia.² Di Indonesia, kanker serviks menempati urutan pertama yaitu sebanyak 16% dari jenis kanker yang banyak menyerang perempuan. Dalam tiga dasawarsa terakhir, setiap satu jam perempuan Indonesia meninggal dunia karena kanker serviks.

Tingginya angka kematian kanker serviks akibat terlambatnya penanganan, di mana sekitar 70% pasien datang dengan kondisi stadium lanjut.³

Stadium kanker serviks yang saat ini ditentukan secara klinis berkaitan kuat dengan penanganan dan prognosis. Sementara itu, stadium kanker serviks berkaitan dengan potensi invasi dan metastasis dimana baku emasnya adalah pemeriksaan histopatologik.²

Terapi dari kanker serviks ditentukan berdasarkan stadium dari penyakit. Umumnya pada stadium awal secara efektif dilakukan tindakan pembedahan, baik *simple hysterectomy* maupun histerektomi radikal, sedangkan pada stadium lanjut radioterapi merupakan pilihan utama.⁴

Pengamatan respon setelah terapi radiasi dilakukan dengan pemeriksaan klinis maupun radiologis sehingga dapat dinilai respon komplrit ataupun respon tidak komplrit yang di dalamnya termasuk respon parsial, respon progresif dan stabil.⁵

Respon radiasi sangat berpengaruh terhadap stadium kanker, ukuran dan indeks apoptosis dari tumor. Duenas dkk (2010) menyatakan bahwa sebanyak 70% pasien kanker serviks stadium IIB mendapat respon komplrit, diikuti sebanyak 50,0% stadium IIA, dan 40% pada stadium IIIB, dan sangat kurang pada stadium IVA.⁶ Tetapi bagaimanapun penelitian terhadap stadium dengan respon radiasi belum banyak dilakukan.

Menurut Joo-Young Kim dkk menyebutkan bahwa indeks apoptosis yang tinggi berhubungan dengan buruknya lokal kontrol pada pasien kanker serviks dengan jenis histopatologi karsinoma sel skuamosa.⁷ HPV (*Human Papilloma Virus*) merupakan penyebab utama dari timbulnya kanker serviks merupakan virus DNA famili papillomaviridae. Virus HPV mempunyai protein E6 yang sangat berhubungan dengan perkembangan kanker serviks, dengan cara membuat fungsi protein 53 (p53) sebagai tumor supresor gen menjadi tidak aktif,⁸ sehingga terjadi degradasi p53 melalui jalur *ubiquitin-dependent proteolytic system*,⁹ yang menyebabkan tidak terjadinya proses apoptosis dan meningkatkan pertumbuhan dan perkembangan kanker serviks.¹⁰

P53 merupakan suatu polipeptida yang diekspresikan atau dikode oleh gen p53 yang berperan dalam menjaga keutuhan sel atau integritas genom melalui proses transkripsi dan translasi. Gen p53 tersebut

merupakan suatu gen penekan tumor atau supresor tumor. Fungsi p53 pada suatu keadaan kerusakan DNA adalah membuat agar siklus sel berhenti / *G1 arrest*, untuk memperbaiki DNA (*DNA repair*) ataupun melalui proses apoptosis.¹¹

P53 berhubungan dengan radiosensitifitas pada terapi radiasi. Apabila terjadi degradasi fungsi p53 maka proses karsinogenesis berjalan tanpa kontrol. P53 yang mengalami mutasi ini (p53 mutan) juga akan kehilangan fungsinya sebagai tumor supresor dalam proses apoptosis, sehingga respon radiasi yang terjadi menjadi jelek dan mengakibatkan suatu keadaan radioresisten.¹¹

Penelitian menunjukkan pengaruh dari p53 terhadap luaran pasien dengan kanker serviks. Pada penelitian Hausen dkk sebelumnya menunjukkan bahwa p53 mutan secara signifikan dapat menyebabkan lokal kontrol pasien dengan kanker serviks yang ditatalaksana dengan radioterapi dapat semakin buruk.⁸ Oleh karena itu, ekspresi p53 juga dapat dipakai sebagai indikator prognosis molekuler untuk menilai baik perkembangan keberhasilan terapi kanker serviks.¹² Wootipoom dkk mengatakan terdapat ekspresi yang berlebihan dari p53 yang dapat di deteksi pada pemeriksaan imunohistokimia, yang mengindikasikan prognosis yang buruk pada beberapa keganasan.¹³

Sedangkan menurut Hanprasertpong dkk menyatakan ekspresi p53 dengan pewarnaan imunohistokimia tidak memiliki makna prognostik yang signifikan pada pasien karsinoma sel skuamosa stadium awal yang ditatalaksana dengan histerektomi radikal .¹⁴

Sehubungan dengan hal tersebut di atas, maka melalui tesis ini dilakukan penelitian mengenai perbedaan ekspresi p53 terhadap respon terapi radiasi pada kanker serviks dan juga dilakukan penilaian mengenai perbedaan ekspresi p53 terhadap, stadium, jenis histologi skuamous sel karsinoma, jenis differensiasi sel, dan jumlah apoptosis. Pada penelitian ini p53 yang diperiksa adalah p53 tipe mutan hal ini dikarenakan p53 tipe wild bersifat tidak stabil. Penelitian ini dilakukan pada jaringan kanker serviks sebelum terapi radiasi. Penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan atau tambahan pemikiran dalam rangka mendukung pengembangan ide terhadap prediksi respon terapi pada kanker serviks.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka rumusan masalah pada penelitian ini adalah: Bagaimana perbedaan ekspresi p53 terhadap respon terapi radiasi pada kanker serviks.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk melihat perbedaan ekspresi p53 terhadap respon terapi radiasi pada kanker serviks.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk melihat distribusi frekuensi kanker serviks berdasarkan karakteristik (stadium, jenis histologi karsinoma sel skuamosa, jenis differensiasi sel, jumlah apoptosis, dan respon terapi radiasi).
2. Untuk melihat perbedaan ekspresi p53 pada pasien kanker serviks terhadap stadium kanker serviks.

3. Untuk melihat perbedaan ekspresi p53 pada pasien kanker serviks terhadap jenis histologi kanker serviks.
4. Untuk melihat perbedaan ekspresi p53 pada pasien kanker serviks terhadap jenis differensiasi kanker serviks.
5. Perbedaan jumlah apoptosis sel kanker terhadap respon terapi radiasi.
6. Untuk melihat perbedaan ekspresi p53 pada pasien kanker serviks terhadap jumlah apoptosis pada kanker serviks.
7. Untuk melihat perbedaan ekspresi p53 pada pasien kanker serviks terhadap respon terapi radiasi.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Metodologis

Hasil penelitian ini di harapkan dapat menjadi data dasar penelitian selanjutnya yang terkait dengan peran berbagai faktor yang dapat mempengaruhi respon terapi radiasi pada kanker serviks.

1.4.2 Manfaat Klinis

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan sebagai salah satu pertanda awal terhadap keberhasilan respon terapi radiasi pada pasien kanker serviks, dalam rangka mendukung pengembangan ide mengenai respon terapi pada kanker serviks di Bagian Obgin RSUP H. Adam Malik.