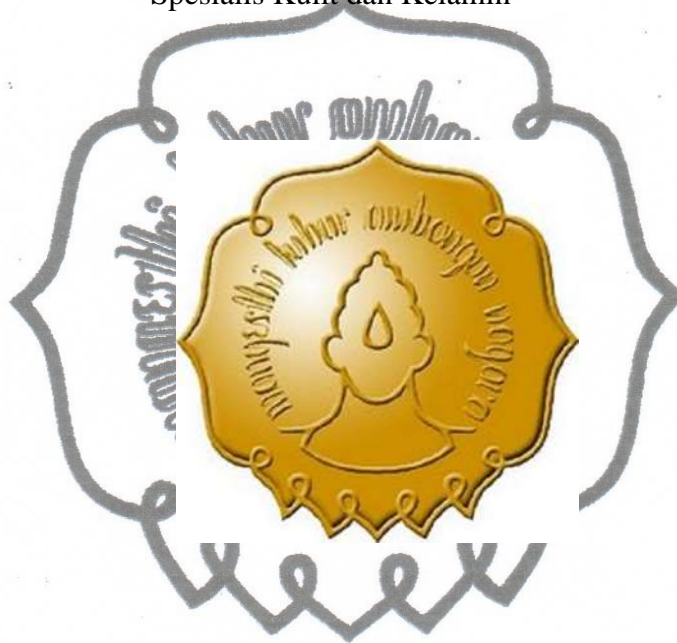


HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI P63 DENGAN AGRESIVITAS KARSINOMA SEL BASAL BERDASARKAN GAMBARAN HISTOPATOLOGIK

TESIS

Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan memperoleh mencapai gelar Dokter
Spesialis Kulit dan Kelamin



Oleh :

Dr. Muhammad Risman

S201408004

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN KULIT DAN KELAMIN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET SURAKARTA
2019**

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI P63 DENGAN AGRESIVITAS
KARSINOMA SEL BASAL BERDASARKAN GAMBARAN
HISTOPATOLOGIK**



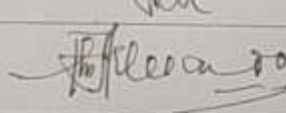
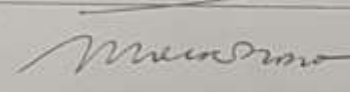
TESIS

Oleh:

Muhammad Risman

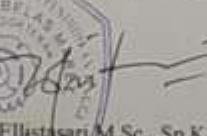
S201408004

Telah berhasil dipertahankan di hadapan dewan penguji dan diterima sebagai persyaratan untuk menempuh gelar dokter spesialis kulit dan kelamin pada Program Pendidikan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin di Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

Jabatan	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
Pembimbing I	DR. Dr. Prasetyadi Mawardi, Sp.KK (K) NIP. 19611210 199003 1 005		21/5/2019
Pembimbing II	Dr. Arie Kusumawardani, Sp.KK NIP. 19750718 201001 2 001		21/5/2019
Penguji I	Dr. dr. Indah Julianto, Sp.KK (K) NIK. 19480801 2016 2 001		21/5/2019
Penguji II	DR.dr. Moerbono Mochtar, Sp.KK (K) NIK. 19490219 2016 1 001		21/5/2019

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin


Dr. Endra Yustin Ellastagari M.Sc., Sp.KK (K)
19750926 201001 2 007

PERNYATAAN KEASLIAN DAN PERSYARATAN PUBLIKASI

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa :

1. Tesis yang berjudul : “HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI P63 DENGAN AGRESIVITAS KARSINOMA SEL BASAL BERDASARKAN GAMBARAN HISTOLOGIS” ini adalah karya penelitian saya sendiri dan tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang tertulis dengan acuan yang disebutkan sumbernya, baik dalam naskah karangan dan daftar pustaka. Apabila ternyata di dalam naskah tesis ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur plagiarasi, maka saya bersedia menerima sanksi, baik tesis beserta gelar magister saya dibatalkan serta di proses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.
2. Publikasi sebagian atau keseluruhan isi tesis pada jurnal atau forum ilmiah harus menyertakan tim promotor sebagai *author* dan PPs UNS sebagai institusinya. Apabila saya melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, Agustus 2018

Mahasiswa,

Muhammad Risman

S201408004

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur kehadirat Allah SWT penulis panjatkan atas segala limpahan nikmat, taufik dan hidayahNya sehingga penelitian dan penulisan tesis dengan judul “Hubungan Antara Ekspresi P63 Dengan Agresivitas Karsinoma Sel Basal Berdasarkan Gambaran Histologis” pada Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta ini dapat terselesaikan. Shalawat beserta salam senantiasa kita sampaikan kepada Nabi Besar Muhammad SAW beserta para keluarga dan sahabatnya. Teriring doa, semoga tesis ini dapat memberi manfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Penulis menyadari bahwa dalam proses penyelesaian tesis ini telah melibatkan berbagai pihak, baik secara langsung maupun tidak langsung, perorangan maupun lembaga yang telah memberikan kontribusi dalam penyelesaian penyusunan tesis ini. Untuk itu dalam kesempatan ini penulis ucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang penulis hormati: Dr. dr. Prasetyadi Mawardi, Sp.KK (K), selaku pembimbing I dan dr. Arie Kusumawardani, Sp.KK., selaku pembimbing II yang telah meluangkan waktu untuk membimbing, memberikan petunjuk, wawasan, saran dan memotivasi penulis dalam pelaksanaan penelitian hingga penulisan tesis.

Terimakasih yang tak terhingga dan penghargaan yang setinggi-tingginya penulis haturkan kepada yang terhormat:

1. Prof. Dr. Ravik Karsidi, M.Si., selaku Rektor Universitas Sebelas Maret Surakarta.
2. Prof. DR. dr. Hartono, M.Si. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.
3. Prof. DR. dr. Harijono Kariosentono, Sp.KK (K) selaku Guru Besar Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang telah meluangkan dan memberikan waktu, perhatian, saran dan motivasi kepada Penulis.
4. dr. Nugrohoaji Dharmawan, M.Kes, Sp.KK selaku Kepala Bagian SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSDM dan pembimbing II atas kesediannya meluangkan waktu, perhatian, saran, dan motivasi kepada penulis.

5. dr. Endra Yustin Ellista Sari, M.Sc, Sp.KK (K) selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta atas saran dan motivasi kepada penulis.
6. Dr. dr. Prasetyadi Mawardi, Sp.KK (K) selaku pembimbing I atas kesediannya meluangkan waktu, perhatian, bantuan, saran, dan motivasi kepada penulis.
7. Dr. dr. Indah Julianto, Sp.KK (K) selaku penguji I atas kesediannya meluangkan waktu, perhatian, saran, masukan, dan motivasi kepada penulis dalam penyelesaian tesis ini. Terimakasih yang tak terhingga penulis haturkan atas bantuan dalam penelitian ini yang dokter berikan.
8. Dr. dr. Moerbono Mochtar, Sp.KK (K) selaku penguji II atas kesediannya meluangkan waktu, perhatian, saran, masukan, dan motivasi kepada penulis dalam penyelesaian tesis ini.
9. Seluruh staf pengajar Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSDM/Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin: Prof. Dr. dr. Harijono Kariosentono, Sp.KK (K), Dr. dr. Indah Julianto, Sp.KK (K), Dr. dr. Moerbono Mochtar, Sp.KK (K), Dr. dr. Prasetyadi Mawardi, Sp.KK (K), dr. Muh. Eko Irawanto, Sp.KK, dr. Nugrohoaji Dharmawan, M.Kes, Sp.KK, dr. Arie Kusumawardani, Sp.KK, dr. Endra Yustin Ellista Sari, M.Sc, Sp.KK, dr. Nurrachmat Mulianto, M.Sc, Sp.KK; dr. Suci Widhiati, M.Sc, Sp.KK; dr. Triasari Oktaviana, M.Sc, Sp.KK; dr. Ammarilis Murastami, Sp.KK; dan dr. Kusuma Dewi, M.Sc, Sp.KK yang telah memberikan dukungan, saran dan masukan kepada peneliti.
10. Rekan-rekan Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta atas segala motivasi, dukungan, semangat dan doa kepada penulis.
11. Seluruh staf perawat poliklinik Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSDM atas pengertian, bantuan dan kerjasamanya selama proses penelitian berjalan serta dukungan dan motivasi yang diberikan kepada penulis.
12. Seluruh supporting staf administrasi Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin atas bantuan dan kerjasamanya kepada penulis.
13. dr. Brian Wasita, Sp.PA, PhD atas waktu yang telah diberikan untuk membimbing, memberikan masukan dan bantuannya dalam penelitian ini.

14. dr. Novan Adi Setyawan, Sp.PA atas bimbingan, masukan, dan motivasinya kepada penulis.
15. Pimpinan, Ibu Erna, Bapak Tito, dan seluruh staf Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret atas bimbingan, kerjasama, dan bantuannya dalam penelitian ini.
16. Pimpinan, Ibu Asih, dan seluruh staf Laboratorium RSUD dr. Moewardi atas kerjasama, motivasi dan bantuan yang diberikan kepada penulis.
17. Ayahanda tercinta Tjartono dan Ibunda tercinta Turnengsih (Alm) beserta Ayahanda mertua tercinta Mazlan dan Ibunda mertua tercinta Deliawan Harahap yang selalu memberikan doa, dukungan dan semangat yang tiada henti-hentinya kepada penulis, sehingga penulis berhasil menyelesaikan pendidikan di Program Studi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
18. Istri tercinta dr. Merliana Debyanti, dan buah hati tercinta Muhammad Dzaki Akbar dan Fatima Risna Kamila yang selalu memberikan doa, pengertian, cinta, kasih sayang, kesabaran, motivasi, semangat dan dukungan yang tiada henti dan sangat berarti bagi penulis.
19. Para pasien penelitian yang sudah bekerjasama digunakan sampel preparatnya sehingga penelitian ini bisa terselesaikan.
20. Semua pihak yang tidak bisa penulis disebutkan satu persatu, yang telah memberikan bantuan dan masukan kepada penulis.

Jazakallahu khairan katsira, terima kasih yang sebesar-besarnya penulis ucapkan untuk semua pihak yang tersebut diatas. Semoga Allah SWT membalas semuanya.

ABSTRAK

Latar Belakang

Karsinoma sel basal (KSB) merupakan jenis kanker kulit yang tersering di Dunia. Karsinoma sel basal agresif dengan pertumbuhan yang destruktif dapat menyebabkan morbiditas yang tinggi. Pada sebuah penelitian terbaru, ditemukan bahwa ekspresi p53 didapatkan lebih tinggi pada KSB dengan pertumbuhan agresif. Gen p63 memiliki struktur dan fungsi yang mirip dengan p53.

Tujuan

Untuk mengetahui hubungan antara ekspresi p63 dengan agresivitas KSB berdasarkan gambaran histopatologik.

Metode Penelitian

Rancangan penelitian yang digunakan adalah observasional analitik dengan menggunakan rancangan *cross-sectional*. Sampel penelitian ini berupa spesimen lesi kulit dari penderita KSB yang dilakukan pemeriksaan histopatologik. Ekspresi p63 diukur berdasarkan pemeriksaan imunohistokimia. Data dianalisis statistik menggunakan uji komparatif non parametris *Pearson's chi square* ($\alpha=0,05$).

Hasil

Jumlah subjek pada penelitian ini sebanyak 45 sampel pasien KSB. Usia paling banyak terdapat pada kelompok usia 61-70 tahun (31,1%). Pasien KSB wanita lebih banyak dibandingkan pria (rasio pria:wanita adalah 1:1,8). Pekerjaan paling banyak adalah ibu rumah tangga (37,8%). Diameter tumor paling banyak berukuran ≥ 2 cm (60%). Tempat predileksi KSB paling banyak terdapat pada regio *midface* (57,8%). Subtipe KSB paling banyak adalah tipe nodular (31,1%). Tipe KSB agresif didapatkan 29 sampel (64,44%), sedangkan non agresif 16 sampel (35,56%). Ekspresi p63 kategori kuat didapatkan pada 93,3% sampel (26 pasien KSB agresif dan 16 pasien KSB non agresif). Sedangkan ekspresi p63 yang tidak kuat didapatkan pada 3 sampel (6,7%) yang terdapat pada kategori KSB agresif. Dari analisis data menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna antara ekspresi p63 terhadap agresivitas KSB ($p>0,05$).

Kesimpulan

Tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara ekspresi p63 dan agresivitas KSB.

Kata kunci: *agresivitas, karsinoma sel basal, p63*

ABSTRACT

Introduction

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common skin cancer in the world. Aggressive BCC with destructive growth cause high morbidity. In recent study, p53 expression was found high in aggressive BCC. p63 gen has similiar structure and function with p53.

Aim

To know the relation between p63 expression with aggressiveness of BCC based on histopathology finding.

Methods

The study design was analytic-observational using cross sectional setting. Subject of study was skin lesion specimen from BCC patient based on histopathology and immunohistochemistry examination. Using Pearson chi square as non-parametric comparative test in data analysis.

Result

The number of study was 45, with highest age distribution was 61-70 y.o. group (41,1%), women was higher with 1,8:1 in ratio. The highest profession was in housewife group (37,8%). Most common size of tumor was in more and equal to 2 cm group (60%) and most often predilection was in midface regio (57,8%), with most common findinh was nodular subtype. Aggressive type was found in 29 subjects (64,44%), non aggressive was 16 subjects (36,56%). Strong P63 expression in aggressive BSS was 93.3 % (26 subjects in aggressive BCC and 16 subjects in non aggressive BCC), not-strong P63 expression was in 3 subjects (6.7%) in aggressive BCC. From data analysis showed that there was not significant relation between P63 expression with aggressiveness BCC ($p>0.05$).

Conclusion

There was not significant relation between P63 expression with aggressiveness of BCC

Keyword: *aggressiveness, basal cell carcinoma, p63*

DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	I
Lembaran Pengesahan.....	ii
Pernyataan Keaslian dan Persyaratan Publikasi.....	iii
Kata Pengantar	iv
Abstrak.....	vii
Daftar Isi.....	ix
Daftar Tabel.....	xii
Daftar Gambar.....	xiii
Daftar Lampiran.....	xiv
Daftar Singkatan.....	xv
BAB I.....	1
PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Rumusan Masalah.....	3
C. Tujuan Penelitian.....	4
D. Manfaat Penelitian.....	4
E. Keaslian Penelitian.....	4
BAB II.....	7
LANDASAN TEORI	7
A. Definisi Karsinoma Sel Basal.....	7
B. Epidemiologi Karsinoma Sel Basal.....	7
C. Klasifikasi Karsinoma Sel Basal.....	8
1. Klasifikasi Klinis.....	8
a. Karsinoma Sel Basal Tipe Nodular.....	8
b. Karsinoma Sel Basal Tipe Superfisial.....	9
c. Karsinoma Sel Basal Tipe Morfeaformis.....	9
2. Klasifikasi Histopatologik.....	10
a. Karsinoma Sel Basal Tipe Nodular.....	11
b. Karsinoma Sel Basal Tipe Superfisial.....	11
c. Karsinoma Sel Basal Tipe Morfeaformis.....	11
d. Karsinoma Sel Basal Tipe Infiltratif.....	11

e. Karsinoma Sel Basal Tipe Mikronodular.....	12
f. Karsinoma Sel Basal Tipe Basoskuamosa.....	12
D. Etiopatogenesis.....	12
E. Peran p63 dalam Perkembangan Kanker.....	15
F. Diagnosis.....	20
G. Prognosis.....	22
H. Hipotesis.....	22
I. Kerangka Teori.....	23
J. Kerangka Konsep Penelitian.....	24
BAB III.....	25
METODE PENELITIAN.....	25
A. Rancangan Penelitian.....	25
B. Tempat dan Waktu Penelitian.....	25
C. Subjek Penelitian.....	25
1. Populasi Penelitian.....	25
2. Sampel Penelitian.....	25
a. Besar Sampel	25
b. Teknik Pengambilan Sampel	26
D. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	27
1. Kriteria Inklusi.....	27
2. Kriteria Eksklusi.....	27
E. Variabel Penelitian.....	27
F. Definisi Operasional.....	27
G. Alat dan Bahan Penelitian.....	29
H. Cara Pengukuran Hasil Imunohistokimia.....	29
I. Analisis Statistik.....	29
J. Kelaikan Etika.....	29
K. Alur Penelitian.....	31
BAB IV.....	32
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	32
A. Hasil Penelitian.....	32
1. Data Demografik Pasien.....	33

2. Data Klinikopatologik Pasien.....	35
3. Hubungan Antara Ekspresi p63 dengan Agresivitas KSB.....	37
B. Pembahasan.....	37
1. Data Demografik pasien.....	38
a. Usia Pasien.....	38
b. Jenis Kelamin.....	39
c. Pekerjaan.....	39
2. Data Klinikopatologik Pasien.....	40
a. Ukuran Diameter Tumor.....	40
b. Lokasi Predileksi Tumor.....	41
c. Subtipe KSB.....	42
3. Hubungan Antara Ekspresi p63 dengan Agresivitas KSB.....	43
BAB V.....	45
KESIMPULAN DAN SARAN.....	46
A. Kesimpulan.....	46
B. Saran.....	46
DAFTAR PUSTAKA.....	47

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1. Keaslian penelitian.....	5
Tabel 2.1. Prediktor utama risiko kekambuhan dan metastasis KSB.....	21
Tabel 4.1. Data demografik pasien.....	33
Tabel 4.2. Data klinikopatologik.....	35
Tabel 4.3. Hubungan antara ekspresi p63 dengan agresivitas KSB.....	37



DAFTAR GAMBAR

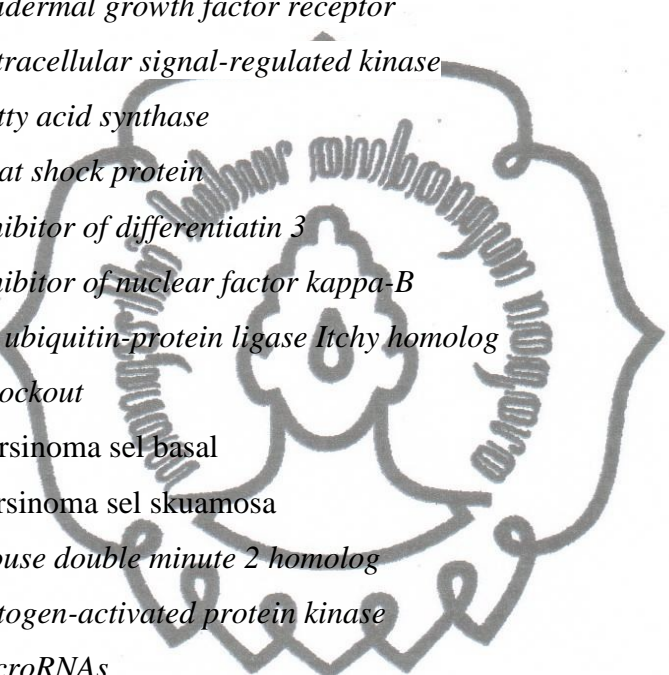
Gambar 2.1. Sinyal <i>Sonic Hedgehog</i> (SHH) dan patogenesis dari KSB.....	13
Gambar 2.2. Kerusakan akibat induksi sinar UV menyebabkan konversi p53 <i>wild-type</i> menjadi p53 mutant yang tidak menimbulkan penghentian siklus sel sehingga terjadi proliferasi sel yang bisa mengarah menjadi keganasan.....	14
Gambar 2.3. Kerangka teori hubungan antara ekspresi p63 dengan agresivitas KSB..	23
Gambar 2.3. Bagan Kerangka Konsep Penelitian.....	24
Gambar 4.1. Karakteristik agresivitas KSB menurut kelompok umur.....	34
Gambar 4.2. Karakteristik agresivitas KSB menurut gender.....	34
Gambar 4.3. Karakteristik agresivitas KSB menurut pekerjaan.....	34
Gambar 4.4. Karakteristik agresivitas KSB menurut diameter tumor.....	36
Gambar 4.5. Karakteristik agresivitas KSB menurut predileksi tumor.....	36
Gambar 4.6. Karakteristik agresivitas KSB menurut sub tipe KSB.....	36

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Gambaran histopatologik KSB berdasarkan literatur.....	53
Lampiran 2. <i>Ethical Clearance</i>	55
Lampiran 3. Foto hasil pewarnaan imunohistokimia ekspresi p63.....	56
Lampiran 4. Data mentah pasien.....	58
Lampiran 5. Hasil uji statistik.....	60



DAFTAR SINGKATAN



C/EBP	: <i>CCAAT-enhancer-binding proteins</i>
CD44	: <i>Cluster of Differentiation 44</i>
CKI	: <i>Cyclin kinase inhibitor</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
E-Cadherin	: <i>Epithelial cadherin</i>
EGFR	: <i>Epidermal growth factor receptor</i>
ERK	: <i>Extracellular signal-regulated kinase</i>
FASN	: <i>Fatty acid synthase</i>
HSP70	: <i>Heat shock protein</i>
Id-3	: <i>Inhibitor of differentiatin 3</i>
IKK beta	: <i>Inhibitor of nuclear factor kappa-B</i>
ITCH	: <i>E3 ubiquitin-protein ligase Itchy homolog</i>
KO	: <i>Knockout</i>
KSB	: <i>Karsinoma sel basal</i>
KSS	: <i>Karsinoma sel skuamosa</i>
MDM2	: <i>Mouse double minute 2 homolog</i>
MEK	: <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
miRs	: <i>microRNAs</i>
N4BPI	: <i>Nedd4-binding partner 1</i>
NF-kB	: <i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
P21	: <i>Protein 21</i>
P53	: <i>Protein 53</i>
P63	: <i>Protein 63</i>
P73	: <i>Protein 73</i>
PI3K	: <i>Phosphatidyl inositol-3 kinase</i>
PTCH1	: <i>Protein patched homolog 1</i>
RACK1	: <i>Receptor of-activated protein C kinase 1</i>
Rb	: <i>Retinoblastoma</i>
SMO	: <i>Smoothed</i>
SUMO2	: <i>Small ubiquitin-related modifier 2</i>

TA : *Transactivating*
UV : Ultra violet
Wnt : *Wingless/integrated*
 ΔN : Delta N

