

**PERAN EKSPRESI PROTEIN BCL-2, HSP-70, CASPASE-3, DAN KI-67
SEBAGAI FAKTOR PROGNOSIS RESPONS RADIOTERAPI
TERHADAP PENURUNAN UKURAN TUMOR PADA
KANKER SERVIKS STADIUM IIB-IIIIB**

DISERTASI

**Disusun untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan Mencapai Gelar Doktor
Program Studi Ilmu Kedokteran**



Oleh
Hermawan Udiyanto
NIM : T501208006

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN (S-3)
PASCASARJANA
UNIVERSITAS SEBELAS MARET
SURAKARTA
2020**

**PERAN EKSPRESI PROTEIN BCL-2, HSP-70, CASPASE-3, DAN KI-67 SEBAGAI
FAKTOR PROGNOSIS RESPONS RADIOTERAPI TERHADAP PENURUNAN
UKURAN TUMOR PADA KANKER SERVIKS STADIUM IIB-IIIb**

DISERTASI

Oleh

HERMAWAN UDIYANTO
NIM T501208006

Komisi Promotor

Nama

Promotor

Prof. Dr. Ambar Mudigdo, dr., Sp.PA (K)
NIP. 19490317 197609 1 001

Ko Promotor I

Prof. Dr. Sri Sulistyowati, dr., Sp. OG(K)
NIP. 196208221989122001

Ko Promotor II

Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr., Sp. PD-KGH.,
FINASIM
NIP. 194807191976091001

TTD

Telah dinyatakan memenuhi syarat
Pada tanggal

Kepala Program Studi Ilmu Kedokteran S3
Pascasarjana UNS





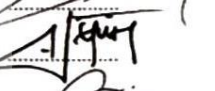
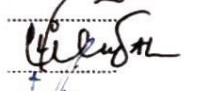


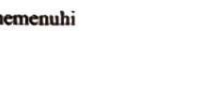


Prof. Dr. Soetrisno, dr., Sp. OG(K)
NIP. 195303311982021003

**PERAN EKSPRESI PROTEIN BCL-2, HSP-70, CASPASE-3, DAN KI-67 SEBAGAI
FAKTOR PROGNOSIS RESPONS RADIOTERAPI TERHADAP PENURUNAN
UKURAN TUMOR PADA KANKER SERVIKS STADIUM IIB-IIIIB**

DISERTASI

Oleh
HERMAWAN UDIYANTO
NIM T501208006

TIM PENGUJI

No	Nama Terang	Jabatan	TTD
1.	Prof. Dr. Ir. Ahmad Yunus, M.S. NIP. 196107171986011001	Ketua Penguji	
2.	Prof. Drs. Sutarno, M.Sc., Ph.D. NIP. 19600809 1986121001	Sekretaris Penguji	
3.	Prof. Dr. Reviono, dr., Sp.P(K) NIP. 196510302003121001	Anggota Penguji	
4.	Prof. Dr. Soetrisno, dr., Sp. OG(K) NIP. 195303311982021003	Anggota Penguji	
5.	Prof. Dr. Ambar Mudigdo, dr., Sp. PA (K) NIP. 19490317 197609 1 001	Anggota Penguji	
6.	Prof. Dr. Sri Sulistyowati, dr., Sp. OG(K) NIP. 196208221989122001	Anggota Penguji	
7.	Prof. Dr. Bambang Purwanto, dr., Sp. PD-KGH, FINASIM NIP. 194807191976091001	Anggota Penguji	
8.	Vitri Widyarningsih, dr., MS., PhD NIP. 198204232008012011	Anggota Penguji	
9.	Brian Wasita, dr., P.hD., Sp. PA NIP. 197907222005011003	Anggota Penguji	
10.	Dr. Risyia Cilmiaty AR., drg., M.Si., SpKG NIP. 195807101986102001	Anggota Penguji	
11.	Prof. Suhatno, dr., SpOG (K)	Anggota Penguji	

Telah dipertahankan di hadapan penguji
Pada Ujian Terbuka Promosi Doktor Universitas Sebelas Maret dan dinyatakan telah memenuhi
syarat pada tanggal 24 Juli 2020



PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PUBLIKASI ISI DISERTASI

Saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa :

Disertasi saya yang berjudul : **PERAN EKSPRESI PROTEIN BCL-2, HSP-70, CASPASE-3, DAN KI-67 SEBAGAI FAKTOR PROGNOSIS RESPONS RADIOTERAPI TERHADAP PENURUNAN UKURAN TUMOR PADA KANKER SERVIKS STADIUM IIB-IIIB** ini adalah karya penelitian saya sendiri dan bebas plagiat, serta 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 secara tertulis digunakan sebagai acuan dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber acuan serta daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti terdapat plagiat dalam karya ilmiah ini, saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan perundang undangan (Permendiknas Nomer 17 tahun 2010).

Publikasi sebagian atau keseluruhan isi disertasi pada jurnal atau forum ilmiah harus menyertakan tim promotor sebagai *author* dan Program Studi Ilmu Kedokteran (S-3) Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret sebagai institusinya. Apabila saya melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, 24 Juli 2020
Mahasiswa



Hermawan Udiyanto
NIM : T501208006

ABSTRAK**PERAN EKSPRESI PROTEIN BCL-2, HSP-70, CASPASE-3, DAN KI-67
SEBAGAI FAKTOR PROGNOSIS RESPONS RADIOTERAPI
TERHADAP PENURUNAN UKURAN TUMOR PADA
KANKER SERVIKS STADIUM IIB-IIIB**

Hermawan Udiyanto

Latar Belakang :

Kanker serviks adalah penyakit keganasan pada serviks. Terapi utama kanker serviks stadium lanjut adalah radiasi. Radioterapi bertujuan untuk mengeliminasi sel kanker melalui proses apoptosis yang melibatkan protein yang menghambat atau menunjang proses apoptosis diantaranya Bcl-2, Hsp-70, Ki-67, dan Caspase-3. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menganalisis peran ekspresi protein Bcl-2, Hsp-70, Ki-67, dan Caspase-3 sebagai faktor prognosis respons radioterapi terhadap penurunan ukuran tumor pada kanker serviks uteri stadium IIB-IIIB.

Metode:

Penelitian ini merupakan penelitian analitik kohort prospektif pada penderita kanker serviks IIB-IIIB yang mendapat radioterapi dari bulan Juni 2019 hingga Desember 2019 di RS Dr Moewardi dengan jumlah subjek 40 pasien. Subjek penelitian dilakukan pemeriksaan histopatologi dan imunohistokimia Bcl-2, Hsp-70, Ki-67, dan Caspase-3 sebelum pemberian radioterapi. Penilaian perubahan ukuran tumor serviks dilakukan sebelum dan setelah pemberian radioterapi menggunakan pemeriksaan USG transabdominal.

Hasil :

Ekspresi protein Bcl-2 yang rendah ($<52,5\%$) dan Ki-67 yang rendah (<65) merupakan faktor prognosis respons radioterapi yang baik terhadap penurunan ukuran volume tumor tetapi tidak bermakna secara statistik. Hasil yang didapat sesuai dengan hipotesis yang ada, tetapi dikarenakan keterbatasan penelitian hasil ini tidak menunjukkan hasil yang bermakna secara statistik. Ditemukan hubungan yang signifikan pada ekspresi Hsp-70 rendah ($\leq 92,5\%$) dan Caspase-3 tinggi ($\geq 55\%$) dengan perubahan volume tumor sebagai faktor prognosis yang baik dimana Hsp-70 memiliki sensitivitas 100,0% dan spesifitas 62,9%, serta Caspase-3 memiliki sensitivitas 97,1% dan spesifitas 40,0%.

Kesimpulan:

Ekspresi protein Hsp-70 rendah ($\leq 92,5\%$) dan Caspase-3 tinggi ($\geq 55\%$) berperan sebagai faktor prognosis yang baik terhadap respons radioterapi kanker serviks stadium IIB-IIIB dan bermakna secara statistik.

Kata Kunci : Bcl-2, Hsp-70, Ki-67, Caspase-3, Radioterapi, Kanker Serviks

ABSTRACT**THE ROLE OF EXPRESSION OF PROTEIN BCL-2, HSP-70, CASPASE-3,
AND KI-67 AS A PROGNOSIS FACTOR OF RADIOTHERAPY
RESPONSE TO DECREASE OF TUMOR SIZE IN
CERVIX CANCER STADIUM IIB-IIIIB**

Hermawan Udiyanto

Background :

Cervical cancer is a malignant disease of the cervix. The main therapy for advanced cervical cancer is radiation. Radiotherapy aims to eliminate cancer cells through the process of apoptosis involving proteins that inhibit or support the process of apoptosis including Bcl-2, Hsp-70, Ki-67, and Caspase-3. The purpose of this study was to analyze the role of Bcl-2, Hsp-70, Ki-67, and Caspase-3 protein expression as prognostic factors for radiotherapy response to tumor size reduction in cervical cancer stage IIB-IIIIB.

Methods :

This study is a prospective cohort analytic study in patients with cervical cancer IIB-IIIIB who received radiotherapy from June 2019 to December 2019 at Dr. Moewardi Hospital with a total of 40 patients. The research subjects protein expression of Bcl-2, Hsp-70, Ki-67, and Caspase-3 were histopathological and immunohistochemical examined before radiotherapy. Assessment of changes in the size of cervical tumors is carried out before and after administration of radiotherapy using transabdominal ultrasound examination.

Result :

Low Bcl-2 protein expression (<52.5%) and low Ki-67 (<65) are prognostic factors for a good radiotherapy response to tumor size reduction but are not statistically significant. The results obtained are in accordance with the existing hypothesis, but due to the limitations of the study these results do not show statistically meaningful results. Significant relationship was found in the expression of low Hsp-70 (<92.5%) and high Caspase-3 (> 55%) with changes in tumor volume as a good prognosis factor where Hsp-70 has a sensitivity of 100.0% and specificity of 62.9%, and Caspase-3 have a sensitivity of 97.1% and a specificity of 40.0%.

Conclusion:

Low Hsp-70 protein expression (<92.5%) and high Caspase-3 (> 55%) act as good prognostic factors for radiotherapy response to stage IIB-IIIIB cervical cancer and are statistically significant.

Keywords: Bcl-2, Hsp-70, Ki-67, Caspase-3, Radiotherapy, Cervix Cancer

PRAKATA

Puji syukur Alhamdulillahilabbil'alamin penulis panjatkan kehadiran Allah SWT atas segala limpahan kasih sayang, rahmat dan hidayah-Nya sehingga penyusunan disertasi yang berjudul **"PERAN EKSPRESI PROTEIN BCL-2, HSP-70, CASPASE-3, DAN KI-67 SEBAGAI FAKTOR PROGNOSIS RESPONS RADIOTERAPI TERHADAP PENURUNAN UKURAN VOLUME TUMOR PADA KANKER SERVIKS STADIUM IIB-IIIB"** ini dapat penulis selesaikan. Penelitian ini untuk memenuhi sebagian persyaratan dalam menyelesaikan Program Doktor Ilmu Kedokteran (S-3) Fakultas Kedokteran (FK) Universitas Sebelas Maret (UNS).

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus dan penghargaan yang setinggi tingginya kepada :

1. Prof. Dr. Jamal Wiwoho, S.H., M.Hum., selaku Rektor Universitas Sebelas Maret yang telah memberikan kemudahan penulis dalam melaksanakan pendidikan Program Doktor Ilmu Kedokteran (S-3) Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
2. Prof. Drs. Sutarno, M.Sc., Ph.D, sebagai Direktur Program Pascasarjana Universitas Sebelas Maret beserta staf atas kebijakannya yang telah mendukung dalam penulisan disertasi ini.
3. Prof. Dr. Reviono, dr., Sp.P(K)., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, yang telah memberikan kemudahan dan dukungan kepada penulis selama menjalani pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran (S-3) Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
4. Dr. dr. Cahyono Hadi, Sp.OG (K) sebagai direktur Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Dr. Moewardi, Surakarta beserta seluruh jajaran staf direksi yang telah memberi kemudahan dan dukungan kepada kami selama pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran (S-3) Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.

5. Prof. Dr. Soetrisno, dr., Sp.OG(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran (S-3) Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret yang telah memberikan bimbingan, semangat dan pengarahan dalam penyusunan disertasi ini.
6. Prof. Dr. Ambar Mudigdo, dr., Sp.PA (K) selaku Promotor yang telah memberikan dukungan, bimbingan, dan pengarahan dalam penyusunan disertasi ini.
7. Prof. Dr. Sri Sulistyowati, dr., Sp.OG (K) selaku Co-Promotor I yang telah memberikan dukungan, bimbingan, dan pengarahan dalam penyusunan disertasi ini.
8. Prof. Dr. dr. HM. Bambang Purwanto, SpPD-KGH, FINASIM selaku Co-Promotor II yang telah memberikan dukungan, bimbingan, dan pengarahan dalam penyusunan disertasi ini.
9. Prof. Suhatno, dr., Sp.OG(K) selaku penguji luar yang telah memberikan saran dan masukan dalam penyusunan disertasi ini.
10. Brian Wasita, dr., P.hD., Sp.PA. sebagai pakar dalam disertasi yang telah memberikan saran dan masukannya untuk penyusunan disertasi ini, dan membantu dalam pemeriksaan di bagian Patologi Anatomi RSUD Dr. Moewardi/ Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
11. Vitri Widyaningsih, dr., MS., Ph.D sebagai pakar dalam yang telah memberikan saran dan masukannya untuk penyusunan disertasi ini, dan membantu dalam analisis statistik disertasi ini.
12. Dr. Risya Cilmiaty A.R. drg., M.Si., Sp.KG. sebagai staf Program Studi Ilmu Kedokteran (S-3) Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret yang telah memberikan saran dan masukannya untuk penyusunan disertasi ini.
13. Eric Edwin Yuliantara dr., SpOG (K) sebagai Kepala Bagian Obstetri dan Ginekologi RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang telah memberikan ijin, dorongan semangat, dan bantuan selama melaksanakan pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran (S-3) Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.

14. Dr. Rita Budianti, dr., Sp.Rad. (K) Onk.Rad staf bagian Radioterapi Rumah Sakit Dr. Moewardi Surakarta yang telah membantu melakukan pelaksanaan radioterapi pada subjek penelitian ini.
15. Hendrik, dr., Sp.Onk.Rad, M.Kes bagian Radioterapi Rumah Sakit Dr. Moewardi Surakarta yang telah membantu melakukan pelaksanaan radioterapi pada subjek penelitian ini.
16. Sulistyani Kusumaningrum, dr., Sp.Rad, M.Sc. staf bagian Radiologi Rumah Sakit Dr. Moewardi Surakarta yang telah membantu melakukan pemeriksaan radiologi pada subjek penelitian ini.
17. Seluruh Staf Pengajar Obstetri dan Ginekologi FK UNS/ RSUD Dr. Moewardi Surakarta: Prof. Dr. dr. KRMT. Tedjo Danudjo O, Sp. OG (K), Prof. Dr. dr. Hj. Sri Sulistyowati, Sp. OG (K), Prof. Dr. dr. H. Soetrisno, Sp. OG (K), Dr. dr. H. Abkar Raden, Sp. OG (K), dr. H. Rustam Sunaryo, Sp. OG (K), dr. H. Glondong Suprpto, Sp. OG (K), dr. H. Wuryatno, Sp. OG (K), Dr. dr. H. Supriyadi Hari R, Sp. OG (K), Dr. dr. H. Teguh Prakosa, Sp. OG (K), Dr. dr. Heru Priyanto, Sp. OG (K), dr. Hj. Eriana Melinawati, Sp. OG (K), Dr. dr. H. Abdurahman Laqif, Sp. OG (K), Dr. dr. Hj. Uki Retno B, Sp. OG (K), dr. Darto, Sp. OG (K), dr. Wisnu Prabowo, Sp. OG (K), dr. Affi Angelia R, Sp. OG (K) M.Kes, Dr. dr. H. Muh. Adrianes Bachnas, Sp. OG (K), dr. Eric Edwin Y, Sp. OG (K), dr. Asih Anggraeni, Sp. OG (K), dr. Nutria Widya Purna A, Sp. OG (K), M.Kes, dr. Yudhistya Ngudi Insan K, Sp. OG, dr. Hafi Nurina Sari, Sp. OG, M.Kes, dr. Robert Ridwan, Sp. OG yang telah memberi dukungan dalam segala bentuk sehingga penulis bisa menyelesaikan penulisan disertasi.
18. Seluruh jajaran direksi dan staf Rumah Sakit Dr. Moewardi Surakarta yang telah memberikan kemudahan dan dukungan serta sebagai tempat pelaksanaan penelitian dan pengambilan subjek penelitian ini.
19. Segenap dosen Program Doktoral Universitas Sebelas Maret yang telah membekali ilmu pengetahuan yang sangat berarti bagi peneliti.

20. Orang tua tercinta, Prof. Dr. H. Soeharno. T.S. S.U (Alm) dan Hj. Sri Daryati (Alm), serta seluruh saudara yang telah memberikan dorongan baik moril maupun materiil selama menjalani Pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran (S-3) Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
21. Istri tercinta, dr. Hj. Niarna Lusi, Sp.PD yang telah dengan sabar memberikan dukungannya sehingga bisa menyelesaikan pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran (S-3) Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
22. Anak – anakku tercinta, dr. Hillan Akbar, Afif Ramadhan S.Ked., dan Muhammad Fata Nurrahman atas kesabaran dan doanya dalam mendukung pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran (S-3) Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
23. Seluruh teman sejawat seperjuangan peserta didik pendidikan Program Studi Ilmu Kedokteran (S-3) Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret yang telah memberikan dukungan dan bantuan kepada penulis selama menjalani pendidikan ini.
24. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu-persatu, yang telah membantu penulis baik dalam menjalani pendidikan maupun dalam menjalani pendidikan maupun dalam persiapan penelitian ini.

Penulis menyadari bahwa dalam penulisan disertasi ini masih terdapat banyak kekurangan, untuk itu penyusun mohon maaf dan sangat mengharapkan saran serta kritik dalam rangka perbaikan penulisan disertasi ini.

Surakarta, 24 Juli 2020

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	i
HALAMAN SUSUNAN TIM PENGUJI.....	ii
PERNYATAAN ORISINALITAS DAN PUBLIKASI ISI DISERTASI	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT.....	v
PRAKATA.....	vi
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xv
DAFTAR SINGKATAN.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang.....	1
B. Keaslian Penelitian.....	6
C. Rumusan Masalah.....	9
D. Tujuan Penelitian.....	10
E. Manfaat Penelitian.....	11
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	12
A. Landasan Teori.....	12
1. Kanker serviks.....	12
2. Patobiologi.....	13
3. Karsinogenesis.....	15
4. Gejala dan Tanda-tanda Kanker Serviks.....	18
5. Stadium Kanker Serviks.....	19
6. Penyebaran Kanker Serviks.....	21
7. Tatalaksana kanker serviks uteri.....	23
8. Prognosis Kanker Serviks.....	25
9. Apoptosis.....	25
10. Protein Bcl-2.....	41
11. <i>Heat Shock Protein</i> (Hsp).....	45
12. Protein Caspase.....	55
13. Protein Ki-67.....	62
14. Radioterapi.....	66
B. Kerangka Teori.....	78
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS.....	80
A. Kerangka Konseptual Penelitian.....	80
B. Hipotesis penelitian mayor.....	81
C. Hipotesis penelitian minor.....	81
BAB IV METODE PENELITIAN.....	82
A. Tempat dan Waktu Penelitian.....	82
1. Tempat penelitian.....	82

2. Waktu penelitian	82
B. Bahan dan Alat Penelitian.....	82
C. Tatalaksana Penelitian	83
1. Jenis, Karakteristik Penelitian, dan Rancangan Penelitian.....	83
2. Populasi, Subjek Penelitian, dan Besar Subjek	83
3. Cara Pengambilan Subjek	85
4. Variabel Penelitian	86
5. Prosedur Penelitian.....	89
6. Analisis data Penelitian	94
7. Pembiayaan	94
8. Kelaikan etik	94
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	95
A. Hasil Penelitian	95
1. Karakteristik Subjek Penelitian	95
2. Mencari Titik potong, sensitivitas dan Spesifisitas Ekspresi Protein Bcl-2, Hsp-70, Caspase-3, dan Ki-67 untuk mengetahui Risiko Tidak Respons terapi (Penurunan ukuran Tumor <70%) Terhadap Hasil Radioterapi.....	99
3. Hubungan Ekspresi Protein Bcl-2 terhadap Perubahan Ukuran Tumor Berdasarkan Hasil ROC.	105
4. Hubungan Ekspresi Protein Hsp-70 terhadap Perubahan Ukuran Tumor Berdasarkan Hasil ROC.	106
5. Hubungan Ekspresi Protein Caspase-3 terhadap Perubahan Ukuran Tumor Berdasarkan Hasil ROC.	107
6. Hubungan Ekspresi Protein Ki-67 terhadap Perubahan Ukuran Tumor Berdasarkan Hasil ROC.	108
B. Pembahasan.....	109
1. Karakteristik Epidemiologi Penelitian	109
2. Pendekatan Prinsip Ontologi	111
3. Pendekatan Prinsip Epistemologi.....	118
4. Pendekatan Prinsip Aksiologi	125
5. Kebaruan Penelitian	126
6. Keterbatasan Penelitian	127
BAB VI SIMPULAN DAN SARAN.....	128
A. Kesimpulan	128
B. Saran	129
DAFTAR PUBLIKASI HASIL PENELITIAN DISERTASI	130
DAFTAR PUSTAKA	131
LAMPIRAN.....	146

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Sistem Penetapan Stadium Klinik Kanker Serviks berdasarkan FIGO 2018	20
Tabel 5.1. Karakteristik subjek penelitian.....	96
Tabel 5.2. Hasil Penentuan AUC, sensitivitas, spesifisitas dan <i>cut off point</i> ekspresi protein Bcl-2, Hsp-70, Caspase-3 dan Ki-67 untuk mengetahui risiko tidak respons terapi (penurunan ukuran tumor \leq 70%) terhadap Hasil Radioterapi	100
Tabel 5.3 Hubungan ekspresi protein Bcl-2 terhadap Perubahan Ukuran Tumor Berdasarkan Hasil ROC.....	105
Tabel 5.4. Hubungan ekspresi protein Hsp-70 terhadap Perubahan Ukuran Tumor Berdasarkan Hasil ROC.....	106
Tabel 5.5 Hubungan Ekspresi Protein Caspase-3 terhadap Perubahan Ukuran Tumor Berdasarkan Hasil ROC.....	107
Tabel 5.6 Hubungan ekspresi protein Ki-67 terhadap Perubahan Ukuran Tumor Berdasarkan Hasil ROC.....	108

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Proses Utama pada Karsinogenesis.....	16
Gambar 2.2. Tahapan perkembangan kanker.....	18
Gambar 2.3. Perubahan ultrastruktur pada nekrosis dan apoptosis.	28
Gambar 2.4. Deteksi OM dan IM	32
Gambar 2.5. Peraturan MOMP oleh anggota keluarga Bcl-2 dan ROS.....	34
Gambar 2.6. Jalur ekstrinsik dan jalur intrinsik aktivasi Caspase-3.	36
Gambar 2.7. Skema <i>Apoptosis Pathway</i>	39
Gambar 2.8. Mekanisme yang berperan terjadinya kekebalan terhadap apoptosis dan karsinogenesis.	41
Gambar 2.9. Gambaran skematis dari keluarga protein Bcl-2.	43
Gambar 2.10. (A) Representasi skematik dari fungsi regulasi Hsp	53
Gambar 2.10. (B) Representasi skematik dari fungsi regulasi Hsp	54
Gambar 2.11. Struktur domain dan klasifikasi dari Caspase-mamalia.	56
Gambar 2.12. Jalur aktivasi Caspase-3	58
Gambar 2.13. Keterlibatan Caspase-3 dalam jalur apoptosis	61
Gambar 2.14. Fase Proliferasi Siklus Sel	63
Gambar 2.15. Skema respons seluler terhadap radiasi.....	71
Gambar 2.16. Jalur ekstrinsik mekanisme apoptosis.	73
Gambar 3.1. Kerangka Konsep	80
Gambar 5.1. Kurva ROC untuk menentukan <i>cut off point</i> Ekspresi Protein Bcl-2, Hsp-70, Caspase-3, dan Ki-67.	99
Gambar 5.2. Analisis probabilitas <i>cut off point</i> sensitivitas dan Spesifisitas pemeriksaan Ekspresi Protein Bcl-2 terhadap perubahan ukuran tumor $<70\%$ dengan sensitivitas 80,0% dan spesifisitas 65,7%.....	101
Gambar 5.3. Analisis probabilitas <i>cut off point</i> sensitivitas dan Spesifisitas pemeriksaan Ekspresi Protein Hsp-70 terhadap perubahan ukuran tumor $\leq 70\%$ dengan sensitivitas 100% dan spesifisitas 62,9%.....	102
Gambar 5.4. Analisis probabilitas <i>cut off point</i> sensitivitas dan Spesifisitas pemeriksaan Ekspresi Protein Caspase-3 terhadap perubahan ukuran tumor ≤ 70 dengan sensitivitas 97,1% dan spesifisitas 40,0%.....	103
Gambar 5.5. Analisis probabilitas <i>cut off point</i> sensitivitas dan Spesifisitas pemeriksaan ekspresi protein Ki-67 terhadap perubahan ukuran tumor $\leq 70\%$ dengan sensitivitas 60,0% dan spesifisitas 54,3%.....	104

Gambar 5.6 Pengecatan imunohistokimia Bcl-2.....	105
Gambar 5.7 Pengecatan imunohistokimia Hsp-70.....	106
Gambar 5.8 Pengecatan imunohistokimia Caspase-3	107
Gambar 5.9 Pengecatan imunohistokimia Ki-67	108



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Lembar Kelaikan Etik (<i>Ethical Clearance</i>)	146
Lampiran 2. Surat Ijin Penelitian.....	147
Lampiran 3. Lembar Cek Plagiasi Menggunakan Aplikasi Turnitin	148
Lampiran 4. Lembar <i>Informed Consent</i> Pengambilan Biopsi Pasien.....	149
Lampiran 5. Lembar <i>Informed Consent</i> Pemberian Radioterapi.....	151
Lampiran 6. Lembar <i>Standard Operational Procedure</i> Pemberian Radioterapi Eksternal	153
Lampiran 7. Lembar <i>Standard Operational Procedure</i> Pemberian Radioterapi Brakhiterapi	157
Lampiran 8. Lembar Data Karakteristik Penelitian.....	160
Lampiran 9. Lembar Data Ekspresi Protein Bcl-2, Hsp-70, Ki-67, dan Caspase-3	162
Lampiran 10. Lembar Data Ukuran Tumor.....	163
Lampiran 11. Kurva ROC	164
Lampiran 12. Perhitungan <i>Crosstabs</i>	166
Lampiran 13. Analisis Uji <i>Chi-Square</i> Bcl-2 dengan Perubahan Volume Tumor.....	167
Lampiran 14. Analisis Uji <i>Chi-Square</i> Hsp-70 dengan Perubahan Volume Tumor.....	168
Lampiran 15. Analisis Uji <i>Chi-Square</i> Caspase-3 dengan Perubahan Volume Tumor.....	169
Lampiran 16. Analisis Uji <i>Chi-Square</i> Ki-67 dengan Perubahan Volume Tumor.....	170
Lampiran 17. <i>Letter of Acceptance</i> dan Abstrak dalam Prosiding ICO-HELIX 2019	171
Lampiran 18. <i>Letter of Acceptance</i> dan Naskah Publikasi dalam Bali Medical Journal.....	174

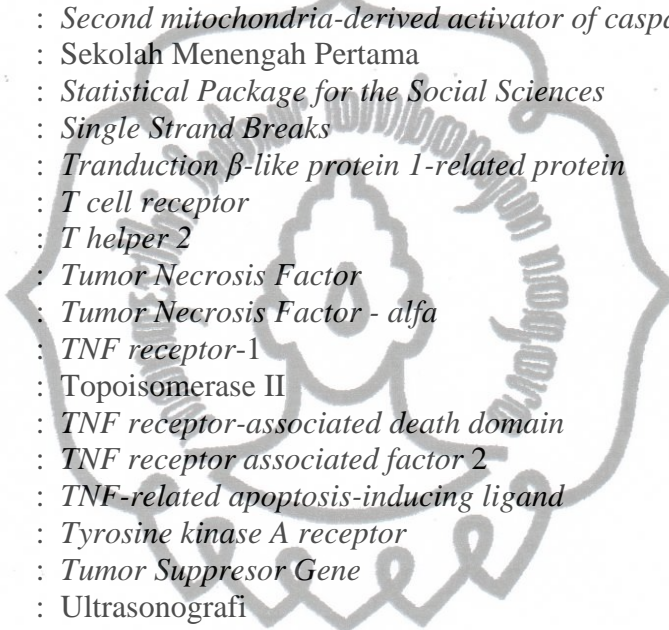
DAFTAR SINGKATAN

ABD	: <i>ATP-binding domain</i>
ADK	: <i>Adenylate Kinase</i>
AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
AIF	: <i>Apoptosis Inducing Factor</i>
Akt	: Nama lain dari <i>Protein Kinase B</i>
Amp	: <i>Adenosine monophosphate</i>
ANT	: <i>Adenine Nukleotida Transporter</i>
Apaf-1	: <i>Apoptosis Activating Factor -1</i>
Ask1	: <i>Apoptosis Signal-Regulating Kinase 1</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
AUC	: <i>Area Under Curve</i>
Bad	: <i>Bcl-2 associated death</i>
BAG	: <i>Bcl2-associated athano gene</i>
BAG-1	: <i>Bcl2-associated athano gene 1</i>
BAG-3	: <i>Bcl2-associated athano gene 3</i>
Bak	: <i>Bcl-2 antagonist killer</i>
Bax	: <i>Bcl-2 associated X protein</i>
Bcl	: <i>B cell lymphoma</i>
Bcl2A1	: <i>B cell lymphoma 2-related protein A1</i>
Bcl-2	: <i>B cell lymphoma 2</i>
Bcl-B	: <i>B cell lymphoma 2-like protein 10</i>
Bcl-W	: <i>Bcl-2 like 2 protein</i>
Bcl-X _L	: <i>Bcl-2 related protein, long isoform</i>
Bcl-X _S	: <i>Bcl-2 related protein, short isoform</i>
Bfl-1	: <i>Bcl-2 protein family, A1</i>
BH	: <i>Bcl-2 homology</i>
BH1	: <i>Bcl-2 homologous 1</i>
BH3	: <i>Bcl-2 homologous 3</i>
BH4	: <i>Bcl-2 homologous 4</i>
BID	: <i>BH3 interacting domain death</i>
Bik	: <i>Bcl-2 interacting killer</i>
Bim	: <i>B-cell lymphoma 2 interacting mediator of cell death</i>
Bip	: <i>Bax-inhibiting peptide</i>
Bmf	: <i>Bcl-2 modifying factor</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
Bok	: <i>Bcl-2-related ovarian killer</i>
BP	: <i>Blocking Peptide.</i>
BSEP	: <i>Bile salt export protein</i>
CAD	: <i>Caspase Activated DNase</i>
CaRD	: <i>Caspase recruitment domain</i>
Caspase	: <i>Cysteine-Aspartic Acid Protease</i>

CBP	: <i>CREB binding protein</i>
CD95	: <i>Cluster of Differentiation 95</i>
CDK	: <i>Cyclin Dependent Kinase</i>
c-FLIP	: <i>Cellular FLICE-like Inhibitory Protein</i>
CHIP	: <i>Carboxy terminus of Hsc70 interacting protein</i>
CI	: <i>Confidence Interval</i>
CIS	: <i>Carcinoma in situ</i>
CJO	: <i>Crista Junction Opening</i>
CL	: <i>Cardiolipin</i>
Cm	: <i>Centimeter</i>
c-myc	: <i>Sekuens DNA proto onkogen myelocytomatosis</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
CpG	: <i>Cytosine--phosphate diester—guanine</i>
Cpp32	: <i>Nama lain caspase-3</i>
CT Scan	: <i>Computed Tomography Scan</i>
CYS126	: <i>Protein Sistein 126</i>
Cys-285	: <i>Protein Sistein 285</i>
DAB	: <i>Diaminobenzidine</i>
dATP	: <i>Deoksiadenosin trifosfat</i>
Daxx	: <i>Nama lain dari death-associated protein 6</i>
DED	: <i>Death effector domain</i>
DFE-45	: <i>DNA Fragmentation Factor-45</i>
DFS	: <i>Waktu bebas penyakit</i>
DIABLO	: <i>Direct IAP Binding protein with Low pI</i>
DISC	: <i>Death-inducing signalling complex</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
DNAse	: <i>Deoxyribonucleases</i>
DR	: <i>Death Receptor</i>
DR5	: <i>Death Receptor 5</i>
DSB	: <i>Double Strand Breaks</i>
EDTA	: <i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
EGFR	: <i>Estimated glomerular filtration rate</i>
EndoG	: <i>Endonuklease G</i>
ER	: <i>Endoplasma Intrinsik</i>
eV	: <i>Electron Volt</i>
FADD	: <i>Fas-Associative Death Domain</i>
Fase G	: <i>Fase Growth</i>
Fase G2	: <i>Fase Growth 2</i>
Fase G0	: <i>Fase Growth 0</i>
Fase M	: <i>Fase Mitosis</i>
Fase S	: <i>Fase Sintesa</i>
FasL	: <i>Fas Ligand</i>
FaSR	: <i>Fas Receptor</i>
FIGO	: <i>Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique</i>
FLIP	: <i>FLICE (FADD-Like IL- beta-converting enzyme)- inhibitory protein</i>

GATA-1	: Faktor transkripsi dengan kemampuan untuk berpasangan terhadap sekuens DNA “GATA”
GE	: <i>General Electric</i>
GF	: <i>Growth factor</i>
GOG	: <i>Gynecologic Oncology Group</i>
GRP78	: <i>78 kDa Glucose-regulated protein</i>
GTP	: <i>Guanosine-5'-triphosphate</i>
Gy	: <i>Grays</i>
HDAC3	: <i>Histone deacetylase 3</i>
HIP	: <i>Hsp70 interacting protein</i>
His-237	: Protein Histidin 237
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HOP	: <i>Hsp70-Hsp90 Organizing Protein.</i>
HPV	: <i>Human Papilloma Virus</i>
Hrk-P	: Harakiri protein
HSPA12B	: <i>Heat Shock Protein Family A (Hsp70) Member 12B</i>
Hsp-27	: <i>Heat Shock Protein 27</i>
Hsp-40	: <i>Heat Shock Protein 40</i>
Hsp-60	: <i>Heat shock protein 60</i>
Hsp-70	: <i>Heat Shock Protein 70</i>
Hsp-90	: <i>Heat shock protein 90</i>
HtrA2	: <i>High temperature requirement protein A2</i>
IAP	: <i>Inhibitor apoptosis protein</i>
IAPs	: <i>Inhibitors of apoptosis proteins</i>
IBM	: <i>International Business Machines</i>
ICAD	: <i>Inhibitor Caspase Activated DNase</i>
IgH	: <i>Immunoglobulin heavy locus</i>
IKK	: <i>I-kBa kinase</i>
IM	: <i>Intercellular Membrane</i>
IMS	: <i>Intermembrane Mitochondria Space</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh
ING	: <i>Inhibitors of growth</i>
IRT	: Ibu Rumah Tangga
JNK	: c-Jun N-terminal kinase
kDa	: kilo Dalton
Kg	: kilo gram
KSS	: Karsinoma sel skuamosa
M	: meter
MAPK	: <i>mitogen-activated protein kinase</i>
MCF-7	: <i>Michigan Cancer Foundation -7</i>
Mcl-1	: <i>Myeloid cell leukemia-1</i>
MDM2	: <i>Murine Double Minute Onkogen</i>
MEF	: <i>Mouse embryo fibroblast</i>
Mg	: Miligram
miR15	: <i>Micro RNA 15</i>
miR16	: <i>Micro RNA 16</i> <i>commit to user</i>

Mm	: milimeter
MMR	: <i>Mismatch Repair</i>
MOMP	: <i>Mitochondrial outer membrane permeabilization</i>
MRI	: <i>Magnetic resonance imaging</i>
mRNA	: <i>Messenger RNA</i>
mtDNA	: <i>Mitochondrial DNA</i>
mtHsp-70	: <i>Mitochondrial Hsp-70</i>
mTOR	: <i>Mammalian target of rapamycin</i>
MVP	: <i>Major Vault Protein</i>
NCoR	: <i>Nuclear Corepressor</i>
NER	: <i>Nucleotide-Excision Repair</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor – Kappa B</i>
NK cell	: <i>Natural killer cell</i>
NLS	: <i>Nuclear localization sequence</i>
nm	: Nano meter
NM23-H1	: <i>Non-metastatic protein 23 homolog 1</i>
Noxa	: Nama lain dari BH-3
OM	: <i>Outer Membrane</i>
OMI	: Nama lain dari HtrA2
OMM	: <i>Outer Mitochondrial Membrane</i>
OPA1	: <i>Optic protein atrophy 1</i>
OR	: <i>Odds Ratio</i>
OS	: <i>Overall Survival</i>
p	: probabilitas
P12	: Protein 12
P17	: Protein 17
P21	: Protein 21
P53	: Protein 53
PBD	: <i>Peptide-binding domain</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffered Saline</i>
pH	: <i>potential of Hydrogen</i>
PI3K	: <i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>
PIDD	: <i>p53-inducible death domain</i>
PKC	: Protein kinase C
PNS	: Pegawai Negri Sipil
pRb	: Protein retinoblastoma
PT	: Perguruan Tinggi
PT Pori	: <i>Permeability transition pore</i>
Pt	: Platinum
PUMA	: <i>The p53 upregulated modulator of apoptosis</i>
Ras	: Salah satu bentuk protein onkogen p21
Rb	: <i>Retinoblastoma gene product</i>
RE	: Retikulum Endoplasma
RECIST	: <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
RI	: Republik Indonesia
RIP	: <i>Receptor-interacting protein</i>



RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar.
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
ROC	: <i>Receiver Operating Characteristics</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
RSU PKU	: Rumah Sakit Umum Pusat Kesehatan Umum
SD	: Sekolah Dasar
SET	: Senyawa Energi Tinggi
SiRNA	: <i>Small interfering RNA</i>
SMA	: Sekolah Menengah Atas
SMAC	: <i>Second mitochondria-derived activator of caspase</i>
SMP	: Sekolah Menengah Pertama
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SSB	: <i>Single Strand Breaks</i>
TBLR1	: <i>Transduction β-like protein 1-related protein</i>
TCR	: <i>T cell receptor</i>
Th2	: <i>T helper 2</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TNF α	: <i>Tumor Necrosis Factor - alfa</i>
TNFR1	: <i>TNF receptor-1</i>
Topo II	: <i>Topoisomerase II</i>
TRADD	: <i>TNF receptor-associated death domain</i>
TRAF2	: <i>TNF receptor associated factor 2</i>
TRAIL	: <i>TNF-related apoptosis-inducing ligand</i>
TrkA	: <i>Tyrosine kinase A receptor</i>
TSG	: <i>Tumor Suppresor Gene</i>
USG	: <i>Ultrasonografi</i>
VDAC	: <i>Voltage-Dependent Anion-Selective Channel</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>