



GREEN MEDICAL JOURNAL

ARTIKEL RISET

URL artikel: <http://greenmedicaljournal.umi.ac.id/index.php/gmj>

Ekspresi Gen P53 Pada Pterigium Primer Dan Pterigium Rekuren

Ratih Natasha Maharani^{1,*}, Siti Rukiah Syawal², Halimah Pagarra³, Arifin Seweng⁴

^{1,2,3} Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin

⁴ Departemen Biostatistik dan Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Hasanuddin

Email Penulis Korespondensi (*): ratih_natasha@yahoo.com

(081354831071)

ABSTRAK

Tujuan penelitian untuk mengetahui dan membandingkan ekspresi P53 mutan pada pterigium primer dan pterigium rekuren. Metode Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional cross sectional study dengan 19 sampel pterigium primer dan 19 sampel pterigium rekuren. Data diperoleh dengan cara pengambilan jaringan pterigium kemudian dilakukan pemeriksaan imunohistokimia. Hasil Penelitian ini dilakukan selama 5 bulan dengan 19 sampel pterigium primer dan 19 sampel pterigium rekuren. Dari keseluruhan data menunjukkan bahwa P53 ekspresi pterigium primer dan rekuren rata-rata 191,6 sementara ada 38,3 untuk pterigium primer dan 344,8 untuk pterigium rekuren. Ada perbedaan yang signifikan antara ekspresi P53 primer dan P53 ekspresi pterigium berulang dengan ($P = 0,000$). Kesimpulannya tidak ada perbedaan signifikan pada ekspresi P53 berdasarkan stadium pterigium meskipun ada kecenderungan ekspresi P53 semakin kecil dengan meningkatnya stadium pterigium.

Kata kunci: Ekspresi p53; pterigium primer; pterigium rekuren; imunohistokimia

PUBLISHED BY :

Fakultas Kedokteran

Universitas Muslim Indonesia

Address :

Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI)

Makassar, Sulawesi Selatan.

Email :

greenmedicaljournal@umi.ac.id

Phone :

+62 82293330002

ABSTRACT

The purpose of the present study was to identify and compare the mutant P53 expression in primary and recurrent pterygium. The method of the study was observational analytic cross-sectional study with 19 samples of primary pterygium and 19 samples recurrent pterygium. Data obtained with pterygium tissue sampling then performed with immunohistochemical examination. Results The Study was conducted for 5 month with 19 samples of primary pterygium and 19 samples of recurrent pterygium. From the overall data shown that P53 expression of primary and recurrent pterygium average 191.6 while there is 38.3 for primary pterygium and 344.8 for recurrent pterygium. There were significant differences between the expression of P53 of primary and P53 expression of recurrent pterygium with ($P = 0.000$). Conclusions is There was no significant difference in the mean expression of P53 according to the stage of pterygium although there was a tendency of P53 expression of getting smaller with increasing stage of pterygium.

Keywords: P53 Expression, primay pterygium, reccurent pterygium, immunohistochemical.

PENDAHULUAN

Pterigium adalah satu dari beberapa kondisi mayor yang mengancam penglihatan di negara berkembang.¹ Pterigium merupakan pertumbuhan epitel konjungtiva bulbi dan jaringan ikat subkonjungtiva pada mata dan dapat mengganggu penglihatan.² Pada tingkat lanjut, pterigium berpotensi menimbulkan kebutaan dan membutuhkan operasi kompleks untuk rehabilitasi visual secara penuh. Pterigium adalah salah satu kondisi tersering yang ditemui di daerah dekat ekuator, terutama di daerah subtropis.

Distribusi pterigium tersebar di seluruh dunia, tetapi lebih banyak di daerah iklim panas dan kering yang merupakan karakteristik dari daerah di sekitar khatulistiwa.¹ Di populasi, prevalensi pterigium bervariasi, mulai 1,2% di daerah perkotaan pada penduduk berkulit putih, sampai 23,4% pada populasi berkulit hitam di Barbados. Prevalensi pterigium di Indonesia pada kedua mata didapatkan 3,2% sedangkan pterigium pada satu mata 1,9% dengan prevalensi yang meningkat dengan bertambahnya umur.² Di Sulawesi Selatan, pterigium menduduki peringkat kedua dari sepuluh macam penyakit utama dengan insidens sekitar 8,2%. Hasil yang sama diperoleh oleh Syamsu N, dimana kasus pterigium pada pekerja di luar ruangan sebanyak 73,52% dibandingkan pada pekerja di dalam ruangan sebanyak 26,48% dari seluruh sampel. Sedangkan hasil survei kebutaan dan kesehatan mata oleh Sirlan dan Agustian di Jawa Barat tahun 2005, pterigium dengan angka prevalensi 19,3% mendominasi angka morbiditas mata bersama kelainan refraksi (58%) dan katarak (22,8%) pada populasi kelompok umur 40 tahun ke atas.

Tingkat kekambuhan pada pasca ekstirpasi di Indonesia berkisar 35 % - 52 %.³ Data di RSCM angka kekambuhan pterigium mencapai 65,1 % pada penderita dibawah umur 40 tahun dan sebesar 12,5 % diatas 40 tahun. Pterigium rekuren mempunyai definisi penting oleh karena pterigium berulang tanpa harus menyerang kornea, hanya memvisualisasikan perubahan konjungtiva seperti kongesti pembuluh darah dan penebalan, perubahan itu akan cukup untuk memperingati kita dari awal kekambuhan baru. Masalah lainnya adalah interval dari operasi pertama dan kekambuhan. Sekitar 90% dari kekambuhan terjadi antara bulan pertama dan ketiga, meskipun kasus telah dilaporkan

dilebih dari 1 tahun setelah pengobatan awal. Banyak cara yang dapat dilakukan untuk mencegah pterigium menimbulkan masalah, antara lain dengan menghindari faktor-faktor yang dapat memperburuk kondisi seperti kekeringan, debu, angin, dan sinar Ultraviolet, dan melakukan tindakan bedah eksisi atas indikasi.² Terjadi disolusi membran Bowman yang diikuti oleh invasi kornea superfisial. Akibatnya fungsi barrier limbus rusak sehingga konjungtiva yang mengalami inflamasi dan degenerasi dapat dengan mudah menjalar melewati limbus menuju kornea dan membentuk jaringan pterigium di daerah interpalpebra.²

Karakteristik seperti tumor ditemukan pada pterigium. Diantaranya adalah gambaran histologi seperti displasia ringan dan invasi lokal dan karakteristik klinis dari tingkat kekambuhan tinggi. Baru-baru ini, Dushku dan Reid serta Tan dkk melaporkan ekspresi P53 yang tinggi dalam epitel yang melapisi pterigium dan mengemukakan tentang adanya mutasi gen P53 pada pterigium. Mereka menyimpulkan pterigium itu adalah gangguan pertumbuhan dimana mutasi P53 memiliki peran. Selain itu, ketidakstabilan mikrosatelit dan hilangnya heterozigositas, merupakan dua temuan umum pada jaringan tumor, mendukung hipotesis bahwa pterigium adalah lesi neoplastik jinak.⁴ Peranan P53 penting untuk mengatur pembelahan sel dan mencegah pembentukan tumor. Dengan pemeriksaan imunohistokimia prevalensi yang dilaporkan pewarnaan positif P53 pada pterigium berkisar antara 7,9% sampai 100%.⁵

Melihat tingginya angka kejadian pterigium yang menempati urutan kedua dari 10 penyakit mata utama di Sulawesi Selatan dan rekurensi pasca operasi yang dilaporkan bervariasi antara 35%-52%. Selain itu peranan P53 sebagai tumor supresor dimana pterigium sendiri dikenal sebagai perubahan neoplastik. Selama ini belum ada laporan hasil penelitian tentang P53 pada pterigium di Makassar untuk itu diperlukan satu penelitian mengenai P53 baik pada pterigium primer maupun pterigium rekuren. Berdasarkan uraian di atas, timbul permasalahan pada penelitian ini yaitu apakah terdapat perbedaan ekspresi p53 mutan pada pterigium primer dengan pterigium rekuren.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik *observational cross sectional* yang menilai perbandingan ekspresi P53 pada pterigium primer dan pterigium rekuren. Penelitian dilakukan di Balai Kesehatan Mata Makassar (BKMM). Penelitian akan dilakukan dari bulan Maret 2015. Populasi penelitian adalah penderita pterigium yang menjalani operasi eksisi/ pengangkatan pterigium di BKMM. Sampel penelitian ini adalah anggota populasi yang dipilih secara *consecutive sampling* (sampel dipilih sesuai dengan urutan yang akan diberikan tindakan operasi dan memenuhi kriteria, sampel terpilih kemudian ditentukan kelompoknya secara random (*randomized sample-group allocation*)).

Sampel dalam penelitian ini sebanyak 38 orang subjek penderita. Setelah pemasangan speculum, lidocain 20 % diinjeksikan ke corpus pterigium, kaput pterigium dilepaskan dari kornea dengan menggunakan pisau. Jaringan fibrovaskuler yang terletak dibawah konjungtiva secara hati – hati dilepaskan dan digunting menggunakan gunting tenotomi, sklera dan kornea dibersihkan dari sisa

pterigium dengan menggunakan kuret. Ukuran dari sclera yang terekspos diukur dengan caliper, selanjutnya *conjunctivolimbal autograft* dengan ukuran yang sesuai diambil di konjungtiva superior. Pada akhir pembedahan, diberikan injeksi gentamisin dan dexamethason 2 mg secara subkonjungtival. berikan salep mata antibiotik dan mata ditutup dengan bebat mata. Pasca operasi seluruh pasien mendapatkan terapi topikal tetes mata C. Polydex 6 x 1 tetes dan di tapering-off dalam waktu satu bulan, terapi oral amoksisilin tablet 3 kali 500 mg selama 5 hari, dan Natrium diklofenak tablet 2 kali 50 mg selama 3 hari. Untuk jaringan pterigium dimasukkan ke dalam tabung yang berisi buffered formalin kemudian di Laboratorium Patologi Anatomi dilakukan pengecatan dengan antibody primer (DO-7). Data yang terkumpul dikelompokkan berdasarkan tujuan dan jenis data, kemudian dipilih metode statistik yang sesuai. Pengolahan dan uji data statistik dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak program computer SPSS. Penilaian hasil uji hipotesis dinyatakan: tidak bermakna bila $P > 0,05$ dan bermakna bila $P < 0,05$.

HASIL

Telah dilakukan penelitian analitik *observational cross sectional* yang menilai perbandingan ekspresi P53 pada pterigium primer dan pterigium rekuren di Balai Kesehatan Mata Makassar (BKMM) selama kurun waktu 3 bulan dan diperoleh 38 orang subjek penderita Pterigium yang terdiri atas laki-laki sebanyak 20 orang (52,6%) dan perempuan sebanyak 18 orang (47,4%).

Karakteristik sampel dapat menggambarkan distribusi jenis kelamin, umur, jenis pterigium, stadium dan skor P53. Umur dikelompokkan menjadi kelompok berusia <40 tahun sebanyak 4 orang (10,5%) dan kelompok ≥ 40 tahun sebanyak 34 orang (89,5%). Jenis Pterigium dibagi menjadi kelompok yaitu pterigium primer sebanyak 19 orang (50%) dan pterigium rekuren sebanyak 19 orang (50%). Didapatkan sebaran umur subyek adalah 25 tahun – 78 tahun dengan mean (rerata) 54 ± 12 tahun. Visus (logmar) mempunyai rentang antara 0,00 – 1,00 dengan rerata $0,50 \pm 0,20$, sedangkan ekspresi P53 mempunyai rentang antara 5 – 714 dengan rerata 192 ± 196 . Karakteristik umum subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik umum subyek penelitian

| Karakteristik | Variabel | n | (%) |
|--------------------------|-------------------|----|------|
| Jenis Kelamin | Laki-laki | 20 | 52,6 |
| | Perempuan | 18 | 47,4 |
| Umur | <40 tahun | 4 | 10,5 |
| | ≥ 40 tahun | 34 | 89,5 |
| Jenis Pterigium | Pterigium primer | 19 | 50,0 |
| | Pterigium rekuren | 19 | 50,0 |
| Stadium Pterigium Primer | 2 | 12 | 63,2 |

| | | | |
|---------|---|----|------|
| | 3 | 5 | 26,3 |
| | 4 | 2 | 10,5 |
| Rekuren | | 19 | 100 |

Keterangan n= jumlah sampel

Berdasarkan tabel 2 uji statistik menggunakan Mann-Whitney test, terdapat perbedaan signifikan rerata ekspresi P53 antara pterigium primer dengan rekuren ($p < 0,001$). Ekspresi P53 signifikan lebih tinggi pada pterigium rekuren (344,8) dibandingkan pterigium primer (38,3).

Tabel 2. Ekspresi P53 pada Pterigium Primer dan Rekuren

| Jenis | n | Mean | SD | P |
|-------------------|----|-------|-------|-------|
| Pterigium Primer | 19 | 38,3 | 29,6 | 0,000 |
| Pterigium Rekuren | 19 | 344,8 | 169,1 | |

Mann- Whitney test

Berdasarkan tabel 3 uji statistik menggunakan Chi Square test yang menggambarkan tentang hubungan Skor P53 dengan Jenis Pterigium. terdapat hubungan signifikan antara skor P53 dengan jenis Pterigium ($P < 0,001$). Persentase Skor +3 (42,1 %) dan +4 (52,6%) signifikan lebih tinggi pada pterigium rekuren dibandingkan pada pterigium primer. Sedangkan pada Pterigium Primer terlihat persentase skor +1 (78,9%) dan skor +2 (15,8%) lebih tinggi pada pterigium primer dibandingkan yang rekuren.

Tabel 3. Hubungan Skor P53 dengan Jenis Pterigium

| Skor P53 | Jenis | | | | P |
|----------|------------------|--------|-------------------|--------|-------|
| | Pterigium Primer | | Pterigium Rekuren | | |
| | n | % | n | % | |
| Skor +1 | 15 | 78,9 % | 0 | 0,0 % | 0,000 |
| Skor +2 | 3 | 15,8 % | 1 | 5,3 % | |
| Skor +3 | 1 | 5,3 % | 8 | 42,1 % | |
| Skor +4 | 0 | 0,0 % | 10 | 52,6 % | |
| Total | 19 | 100,0% | 19 | 100,0% | |

Chi Square test

Berdasarkan tabel 4 uji statistik menggunakan Kruskal-Wallis test, tidak terdapat perbedaan signifikan rerata ekspresi P53 menurut stadium ($p > 0,05$), walaupun terlihat pola ekspresi P53 semakin kecil dengan meningkatnya stadium.

Tabel 4. Ekspresi P53 menurut Stadium Pterigium

| Stadium | n | Mean | SD | P |
|-----------|----|------|------|-------|
| Stadium 2 | 12 | 44,0 | 32,7 | 0,603 |
| Stadium 3 | 5 | 32,0 | 25,1 | |
| Stadium 4 | 2 | 20,0 | 15,6 | |

Kruskal-Wallis test

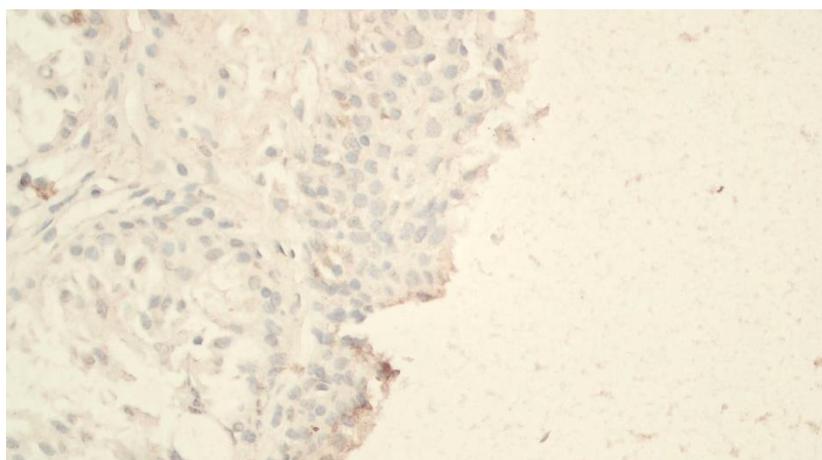
Berdasarkan tabel uji statistik menggunakan Chi Square test di bawah, tidak terdapat hubungan signifikan antara Skor P53 dengan Stadium Pterigium ($p > 0,05$)

Tabel 5. Hubungan Skor P53 dengan Stadium Pterigium

| Skor P53 | Stadium | | | | | | p |
|----------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-------|
| | Stadium 2 | | Stadium 3 | | Stadium 4 | | |
| | n | % | n | % | n | % | |
| Skor +1 | 10 | 83,3 % | 4 | 80,0 % | 1 | 50,0 % | 0,058 |
| Skor +2 | 2 | 16,7 % | 1 | 20,0 % | 0 | 0,0 % | |
| Skor +3 | 0 | 0,0 % | 0 | 0,0 % | 1 | 50,0 % | |
| Total | 12 | 100,0% | 5 | 100,0% | 2 | 100,0% | |

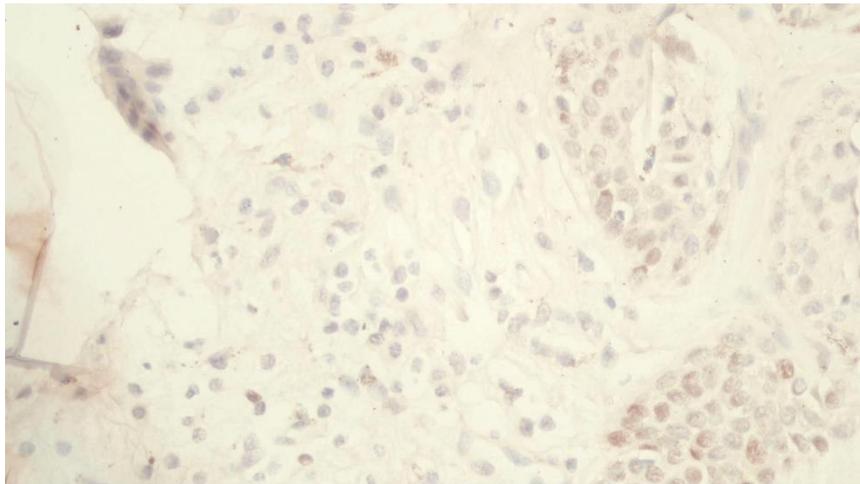
Chi Square test

Gambar 1 menunjukkan hasil pemeriksaan imunohistokimia pterigium primer dengan pewarnaan Haematoxylin & Eosin dan pembesaran 100x pterigium primer yang dinilai dengan skor +1 (0-25%) yang didapatkan dari sel positif yang berwarna merah dibagi dengan jumlah keseluruhan sel.



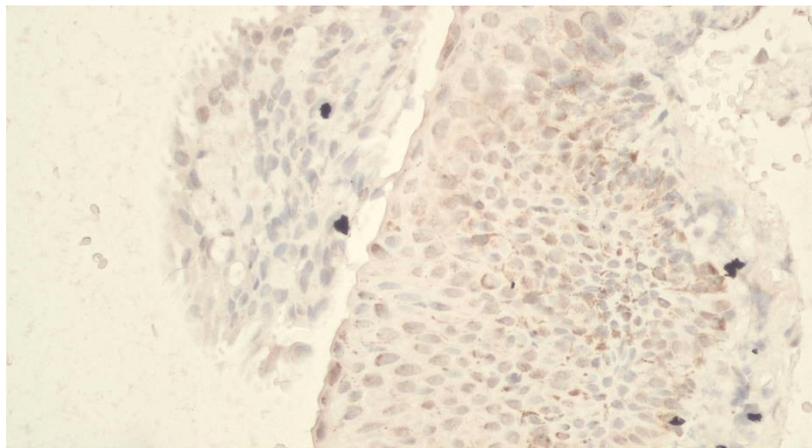
Gambar 1. Hasil pemeriksaan imunohistokimia pterigium primer dengan pewarnaan Haematoxylin & Eosin dan pembesaran 100x

Gambar 2 menjelaskan pterigium primer yang dinilai dengan skor +2 (26%-50%) yang didapatkan dari sel positif yang berwarna merah dibagi dengan jumlah keseluruhan sel.



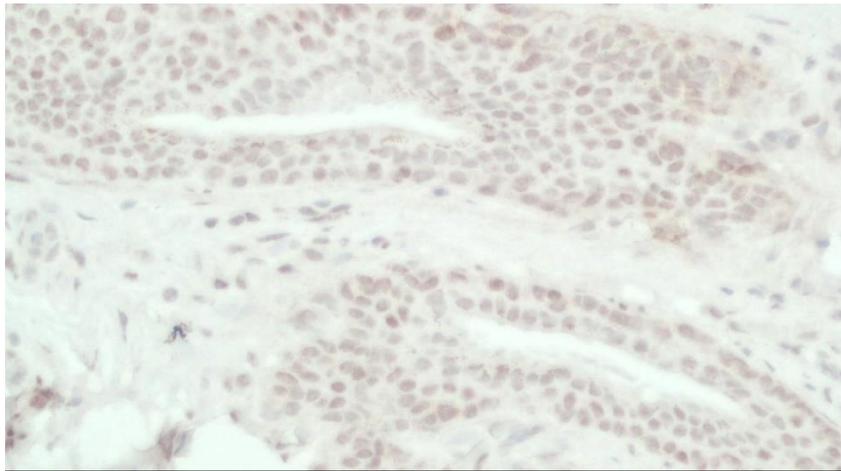
Gambar 2. Pterigium primer yang dinilai dengan skor +2 (26%-50%) yang didapatkan dari sel positif yang berwarna merah dibagi dengan jumlah keseluruhan sel

Gambar di bawah menjelaskan pterigium rekuren yang dinilai dengan skor +3 (51%-75%) yang didapatkan dari sel positif yang berwarna merah dibagi dengan jumlah keseluruhan sel.



Gambar 3. Pterigium rekuren yang dinilai dengan skor +3 (51%-75%) yang didapatkan dari sel positif yang berwarna merah dibagi dengan jumlah keseluruhan sel

Pada pterigium rekuren yang dinilai dengan skor +4 (76%-100%) yang didapatkan dari sel positif yang berwarna merah dibagi dengan jumlah keseluruhan sel.



Gambar 4. Pterigium rekuren yang dinilai dengan skor +4 (76%-100%) yang didapatkan dari sel positif yang berwarna merah dibagi dengan jumlah keseluruhan sel

PEMBAHASAN

Pterigium adalah salah satu kondisi tersering yang ditemui di daerah ekuator, terutama di daerah subtropis. Di Sulawesi Selatan sendiri pterigium menduduki peringkat kedua dari sepuluh jenis penyakit utama dengan insidens sekitar 8,2%. Beberapa patofisiologi yang diduga berhubungan dengan terjadinya pterigium yaitu hereditas, faktor genetik, radiasi sinar ultraviolet (UV) dan virus. Beberapa DNA virus seperti herpes simpleks virus dan human papilloma virus dimana akibat radiasi sinar ultraviolet menyebabkan mutasi tumor suppressor gen P53 yang kemudian memfasilitasi proliferasi abnormal dari epitel limbus kornea.⁶

Hal yang serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Liu L. dkk pada penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit di Shenyang China yang meneliti tentang prevalensi dan faktor resiko pterigium bahwa prevalensi pterigium lebih banyak didapatkan pada laki-laki dibandingkan pada perempuan, ini disebabkan karena laki-laki lebih banyak menghabiskan sebagian besar waktu mereka untuk kegiatan di luar ruangan dan lebih sering terpapar sinar ultra violet.⁷ Ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Wanzhen Jiao. dkk yang dilakukan di Rumah sakit Mata Shandong, China dimana peneliti meneliti tentang prevalensi dan faktor resiko pterigium pada pasien dewasa muda di pedesaan provinsi Shandong, China bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan antara prevalensi pterigium pada laki-laki dengan perempuan, karena di daerah pedesaan di Shandong bertani merupakan sumber ekonomi mereka maka mayoritas penduduk di Shandong bekerja sebagai petani baik laki-laki maupun perempuan.⁸ Penelitian Syamsu N melaporkan bahwa perempuan lebih banyak dibandingkan laki-laki ini disebabkan karena kesadaran pasien terutama keluhan kosmetik yang merupakan problem utama yang dirasakan pada perempuan, disamping itu perempuan juga lebih mempunyai waktu yang cukup untuk memeriksakan dirinya ke dokter atau Rumah Sakit.⁴

Keterbatasan penelitian adalah pada pterigium rekuren tidak diketahui jenis operasi yang telah dilakukan sebelumnya dan adanya faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian rekurensi pterigium.

KESIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan signifikan pada ekspresi P53 berdasarkan stadium pterigium meskipun ada kecenderungan ekspresi P53 semakin kecil dengan meningkatnya stadium pterigium dan dianjurkan penelitian kohort untuk melihat ekspresi P53 pada pterigium primer yang dilakukan eksisi dan conjungktival autograft hingga terjadinya rekuren dan diperlukan penelitian lanjut untuk mengetahui hubungan antara ekspresi P53 dengan stadium pterigium.

DAFTAR PUSTAKA

1. Saerang. (2013). Vascular Endothelial Growth Factor Air Mata sebagai Faktor Risiko Tumbuh Ulang Pterigium. *J Indon Med Assoc* Volum: 63.
2. Erry et al. (2011). Distribusi dan Karakteristik Pterigium di Indonesia. *Buletin Penelitian Sistem Kesehatan*. Buletin Penelitian Sistem Kesehatan.
3. Ekantini et al. (2006). Successful of czemak modification and sclera merest methods with application of mitomycin c in primary pterygium. *Kumpulan makalah Kongres Nasional 32 Perdami*. Medan.
4. Soo et al. (2005). The Involvement of adult stem cells originated from Bone marrow in the pathogenesis of pterygia. *Yonsei Medical Journal*.
5. Tsai et al. (2005). p53 Expression in pterigium by immunohistochemical analysis: a series report of 127 cases and review of the literature. *Cornea*.
6. Aminlari et al. (2010). Management of Pterigium. *Ophthalmic Pearls*.
7. Liu et al. (2013). Geographical prevalence and risk factors for pterygium: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*.
8. Wanzhen et al. (2014). Prevalence and Risk Factors for Pterygium in Rural Older Adults in Shandong Province of China: A Cross-Sectional Study. *Hindawi Journal*.