

## Eksresi Protein p53 Mutan dan Ki-67 pada Kondiloma Akuminata dan Karsinoma Sel Skuamosa

Agustin Nurliani, Willy Sandhika

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga  
Surabaya

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Diagnosis kondiloma akuminata (KA) dan karsinoma sel skuamosa (KSS) dapat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan histopatologi. Sebagian besar kasus gambaran mikroskopik kondiloma akuminata dan karsinoma sel skuamosa berbeda nyata. Pada kasus tertentu seperti pada karsinoma sel skuamosa tipe *verrucous* dapat menyerupai kondiloma akuminata. Beberapa penelitian telah dikembangkan untuk membantu penegakan diagnosis dengan melihat ekspresi p53 mutan dan Ki-67 pada lesi-lesi tersebut. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui ekspresi protein p53 mutan dan Ki-67 dalam diagnosis kondiloma akuminata dan karsinoma sel skuamosa.

#### Metode

Penelitian yang dilakukan menggunakan desain *cross sectional*. Populasi penelitian adalah blok parafin dari sediaan kulit dengan diagnosis kondiloma akuminata, karsinoma sel skuamosa diferensiasi baik atau tipe *verrucous* yang diarsipkan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo periode Januari 2010-Desember 2012. Sampel penelitian terdiri dari 15 kasus KA dan KSS dari seluruh kasus yang ditemukan. Sampel dipulas menggunakan pulasan imunohistokimia dengan antibodi primer p53 dan Ki-67. Ekspresi p53 mutan dan Ki-67 dinilai berdasarkan jumlah inti sel yang tercatat dalam 100 sel. Perbedaan ekspresi p53 mutan dan Ki-67 pada KA dan KSS dianalisis dengan menggunakan uji statistik.

#### Hasil

Dari 15 kasus KA rerata usia penderita 36,07±12,30 tahun, dan 15 kasus KSS rerata usia penderita 49,93±15,65 tahun. Hasil uji statistik menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna ekspresi protein p53 mutan pada KA dan KSS ( $p=0,131$ ). Terdapat perbedaan yang bermakna ekspresi protein Ki-67 pada KA dan KSS ( $p=0,001$ ).

#### Kesimpulan

Eksresi protein Ki-67 dapat membedakan kondiloma akuminata dengan karsinoma sel skuamosa. Ekspresi protein p53 mutan tidak dapat membedakan kondiloma akuminata dengan karsinoma sel skuamosa.

**Kata kunci** : karsinoma sel skuamosa, Ki-67, kondiloma akuminata, p53 mutan.

### ABSTRACT

#### Background

The diagnosis of condyloma accuminata (CA) and squamous cell carcinoma (SCC) can be made based on histopathological examination. In most cases the microscopic picture of condyloma accuminata and squamous cell carcinoma clearly different. However, in certain cases such as SCC, verrucous type can form a picture that resembles condyloma accuminata. Several studies have been developed to assist in the diagnosis by looking at the expression of p53 mutant and Ki-67 proteins in these lesions. To analyze the differences in the expression of p53 mutant and Ki-67 proteins in condyloma accuminata and squamous cell carcinoma.

#### Methods

Analytical observational research with cross sectional approach. Population of this study was paraffin blocks from skin preparation with a diagnosis of condyloma accuminata and squamous cell carcinoma well differentiated and squamous cell carcinoma verrucous type stored in the Anatomical Pathology Laboratory Hospital Dr. Soetomo within the period January 2010 to December 2012. The samples used in this study were taken, respectively-each of the 15 cases from all cases were found. Paraffin blocks that met the criteria were stained with immunohistochemical method using antibody p53 and Ki-67. The degree of expression of p53 mutant and Ki-67 were assessed by quantity of cells was staining in 100 cells. Differences in the expression of p53 mutant and Ki-67 in condyloma accuminata and squamous cell carcinoma were analyzed using statistical tests.

#### Results

15 cases of condyloma accuminata mean patient age 36.07 ±12.30 years, and 15 cases of squamous cell carcinoma patients mean age 49.93 ±15.65 years. The test results showed statistically no significance in the expression of p53 mutant protein both condyloma accuminata and squamosa cell carcinoma ( $p=0.131$ ). There is a significant in the expression of Ki-67 in condyloma accuminata and squamosa cell carcinoma ( $p=0.001$ ).

#### Conclusion

Expression Ki-67 protein play a role in distinguishing condyloma accuminata with squamous cell carcinoma. Expression of protein p53 mutant protein do not play a role in differentiating condyloma accuminata with squamosa cell carcinoma. There was no relationship between the expression of protein p53 and Ki67 in condyloma accuminata and squamous cell carcinoma.

**Key words** : condyloma accuminata, Ki-67, p53 mutant, squamous cell carcinoma.

**PENDAHULUAN**

Kondiloma akuminata (KA) dan karsinoma sel squamous (KSS) merupakan bentuk neoplasma yang terjadi pada kulit dan mukosa. Infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV) terbukti berperan dalam terjadinya KA dan KSS. Infeksi HPV pada sel epitel dapat menghasilkan proliferasi sel yang tidak terkendali baik berupa tumor jinak seperti kondiloma akuminata, maupun tumor ganas seperti karsinoma sel squamous. Infeksi HPV sebagian akan mengalami regresi, tetapi sebagian lain akan menjadi infeksi persisten yang menjadi perhatian serius karena dapat mengarah pada terjadinya kanker.<sup>1-6</sup>

Protein E6 dari HPV mengikat p53. Protein E6 dari HPV 16/18 mempunyai afinitas lebih tinggi terhadap *tumor suppressor proteins* daripada protein E6 dari HPV 6/11. Perbedaan tersebut menjelaskan perbedaan kemampuan transformasi dari tipe-tipe virus untuk menimbulkan lesi jinak atau lesi ganas. Adanya ikatan antara protein E6 HPV dengan p53, mengakibatkan mutasi pada gen P53-nya. Protein p53 terbukti mengendalikan terjadinya proliferasi sel dan apoptosis dalam proses *carcinogenesis*. Apabila terjadi mutasi pada gen P53 maka akan terjadi perubahan pada protein produknya yang disebut protein p53 mutan, sehingga tidak mampu memicu pembentukan p21, mengakibatkan ikatan CDK-cyclin tidak dihambat sehingga siklus pembelahan berjalan terus. Secara tidak langsung mutasi P53 berperan dalam proliferasi sel yang tidak terkendali.<sup>7,8,9,10</sup>

Diagnosis kondiloma akuminata dan karsinoma sel skuamosa dapat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan histopatologi. Pada sebagian besar kasus gambaran mikroskopik KA dan KSS berbeda secara jelas. Akan tetapi pada kasus-kasus tertentu seperti pada KSS tipe *verrucous* dapat membentuk gambaran yang menyerupai kondiloma akuminata.<sup>4,5,6</sup>

Pada neoplasma ganas, ditandai dengan meningkatnya proliferasi sel yang berlebihan. Tumor jinak juga terjadi peningkatan proliferasi sel akan tetapi proliferasi ini masih terkendali, sedangkan pada neoplasma ganas terjadi proliferasi sel yang tidak terkendali jauh lebih tinggi dari pada tumor jinak. Protein Ki-67 dapat digunakan untuk mendeteksi proliferasi sel. Protein Ki-67 mendeteksi proliferasi sel baik pada sel normal maupun neoplasma.<sup>7,8,10</sup>

Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan ekspresi protein p53 mutan dan Ki-67 pada

KA dan KSS, dengan menggunakan tehnik imunohistokimia untuk mengetahui peran protein tersebut dalam membantu penegakan diagnosis dari KA dan KSS.

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui adanya peran ekspresi protein p53 mutan dan Ki-67 dalam penegakan diagnosis KA dan KSS.

**METODE PENELITIAN****Desain dan sampel penelitian**

Penelitian ini bersifat observasional analitik dengan desain *cross sectional*. Dilakukan di Departemen/SMF/Instalasi Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo dengan menggunakan blok parafin dengan diagnosis KA, KSS diferensiasi baik dan tipe *verrucous* pada regio anogenital, mulai 1 Januari 2010-31 Desember 2012.

**Penilaian ulang histopatologi**

Sediaan hematoksilin eosin (HE) dinilai ulang, dari blok parafin yang mengandung cukup sel tumor dibuat sediaan *poly-lysine coated-slides*, untuk dilanjutkan pewarnaan imunohistokimia.

**Pewarnaan imunohistokimia p53 dan Ki-67**

Dengan pulasan antibodi p53 biocare clone DO7 untuk manusia, *concentrated and prediluted monoclonal antibody* (Biocare, USA) yang dapat mengenali baik p53 wild tipe maupun p53 mutan dengan *control number*: 901-298-071410, dan antibodi Ki-67 untuk manusia, *concentrated and prediluted monoclonal antibody* (Biocare, USA) dengan *control number*: 901-325-120308.

**Interpretasi hasil**

Eksresi protein p53 dan Ki-67 dinilai secara visual dengan mikroskop cahaya binokular dan dibuat skor kuantitatif dengan menghitung jumlah sel yang terpulas intensitas sedang sampai kuat inti sel tumor pada pembesaran objektif 40x (lapangan pandang besar) pada *hot spot area* dalam 100 sel.

**Analisis data**

Perbedaan ekspresi protein p53 mutan pada KA dan KSS digunakan uji *t-test*. Perbedaan ekspresi Ki-67 pada KA dan KSS digunakan uji *Mann Whitney*.

**HASIL**

**Karakteristik sampel penelitian.**

Selama periode 1 Januari 2010 sampai 31 Desember 2012 didapatkan total 34 blok. Dari jumlah tersebut yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 30 blok yang diteliti. Hasil dari penelitian ini menganalisis 2 karakteristik yang ada, yaitu karakteristik dari penderita dan karakteristik dari KA dan KSS.

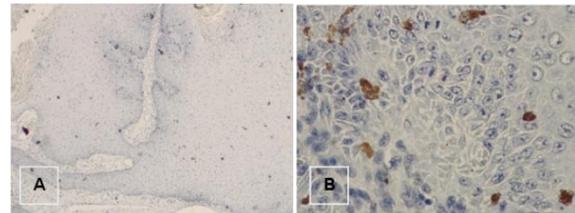
Tabel 1. Deskripsi sampel berdasarkan karakteristik penderita.

| Penilaian                             | Jumlah (%) |
|---------------------------------------|------------|
| Usia (tahun) kondiloma akuminata      |            |
| <30 tahun                             | 6 (40)     |
| 30-39 tahun                           | 2 (13,33)  |
| 40-49 tahun                           | 6 (40)     |
| 50-59 tahun                           | -          |
| > 60 tahun                            | 1 (6,67)   |
| Rata-rata : 36,07 tahun ± 12,30 tahun |            |
| Usia (tahun) karsinomasel skuamosa    |            |
| <30 tahun                             | 2 (13,33)  |
| 30-39 tahun                           | 1 (6,67)   |
| 40-49 tahun                           | 1 (6,67)   |
| 50-59 tahun                           | 6 (40)     |
| > 60 tahun                            | 5 (33,33)  |
| Rata-rata : 49,93 tahun ± 15,65 tahun |            |
| Jenis kelamin                         |            |
| Kondiloma akuminata                   |            |
| Laki-laki                             | 7 (46,7)   |
| Perempuan                             | 8 (53,3)   |
| Karsinomasel Skuamosa                 |            |
| Laki-laki                             | 6 (40,0)   |
| Perempuan                             | 9 (60,0)   |
| Lokasi                                |            |
| Laki-laki                             |            |
| Penis                                 | 8          |
| Skrotum                               | 3          |
| Perianal                              | 1          |
| Perempuan                             |            |
| Pubis                                 | 1          |
| Labia                                 | 6          |
| Vagina                                | 5          |
| Vulva                                 | 6          |

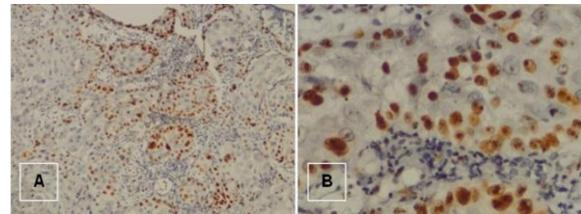
Uji analisis usia penderita dengan uji *t-test* terdapat perbedaan umur antara kondiloma akuminata dan karsinoma sel skuamosa ( $p=0,012$ ). Pada penelitian ini kedua lesi banyak ditemukan pada jenis kelamin perempuan. Uji *Chi Square* tidak ada perbedaan bermakna distribusi jenis lesi (jinak atau ganas) antara laki-laki dan perempuan ( $p=1,000$ ). Lokasi dari kedua lesi ini pada pria banyak ditemukan di penis dan pada perempuan banyak ditemukan pada labia dan vulva (Tabel 1).

Tabel 2. Rerata, standar deviasi, nilai minimum dan maksimum, dan nilai p dari Ekspresi protein Ki-67 pada KA dan KSS.

| Varia-bel | Lesi | Mean  | SD    | Mini-mum | Maksi-mum | P     |
|-----------|------|-------|-------|----------|-----------|-------|
| Ki67      | KA   | 13,87 | 21,72 | 3        | 82        | 0,001 |
|           | KSS  | 49,33 | 27,55 | 4        | 87        |       |
| Total     |      | 31,60 | 30,32 | 3        | 87        |       |



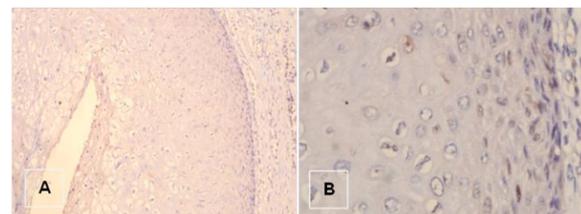
Gambar 1. Kondiloma akuminata. A. IHC Ki-67, 100x; B. IHC p53, 400x



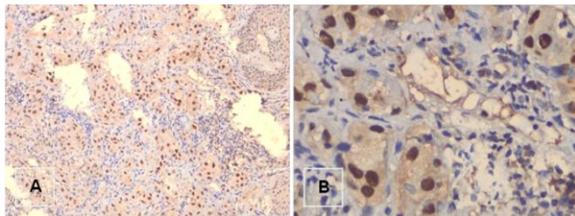
Gambar 2. Karsinoma sel skuamosa. A. IHC Ki-67, 100x; B. IHC Ki-67, 400x.

Tabel 3. Rerata, standar deviasi, nilai minimum dan maksimum, dan nilai p dari ekspresi protein p53 mutan pada KA dan KSS.

| Varia-bel | Lesi | Mean  | SD    | Mini-mum | Maksi-mum | P     |
|-----------|------|-------|-------|----------|-----------|-------|
| p53       | KA   | 7,80  | 3,95  | 2        | 17        | 0,131 |
|           | KSS  | 19,07 | 26,95 | 2        | 82        |       |
| Total     |      | 13,43 | 19,77 | 2        | 82        |       |



Gambar 3. Kondiloma akuminata. A. IHC p53, 100x; B. IHC p53, 400x.



Gambar 4. Karsinoma sel squamosa. A. IHC p53, 100x; B. IHC p53, 400x.

**DISKUSI**

Pada penelitian ini diambil sampel sebanyak 30 blok parafin yang terdiri dari 15 sampel dengan diagnosis KA dan 15 sampel dengan diagnosis KSS, umur penderita berada pada rentang 12 sampai 64 tahun, dengan rerata umur penderita pada kasus KA  $36,07 \pm 12,30$  tahun dan pada kasus KSS  $49,93 \pm 15,65$  tahun. Jumlah terbanyak untuk kasus KA berada pada rentang umur <30 tahun dan 40-49 tahun (6/15 atau 40%), KSS jumlah terbanyak ditemukan pada rentang usia 50-59 tahun. Uji *t-test* menunjukkan perbedaan umur antara penderita lesi jinak dan neoplasma ganas yang signifikan ( $p < 0,05$ ). Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Nassiri *et al* (2009), menunjukkan bahwa usia rerata penderita KA banyak ditemukan pada usia  $31,3 \pm 7,2$  tahun, merupakan usia reproduktif aktif. Pada penelitian Dornales *et al* (2009), KSS terjadi pada usia rerata  $67,6 \pm 8,3$  tahun yang merupakan usia dewasa tua.<sup>1,13</sup>

Pada penelitian ini menunjukkan tidak ada signifikansi distribusi jenis tumor (jinak atau ganas) antara laki-laki dan perempuan ( $p > 0,05$ ). Sesuai dengan penelitian dari Rochester mengatakan bahwa perbandingan insiden KA pada laki-laki dan wanita adalah 1:1,4 demikian pula penelitian Dornales *et al* (2009), secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara lesi jinak kulit (KA) yang mereka teliti dan neoplasma ganas kulit (KSS) terhadap jenis kelamin.<sup>13,14</sup>

Lokasi tersering penelitian ini pada KA dan KSS terjadi pada labia untuk wanita dan terjadi pada penis untuk pria. Kondiloma akuminata dapat timbul pada penis, genital wanita, dan di area anal. Begitu pula KSS dapat timbul pada area genital dan servikal, meskipun jarang namun dapat pula terjadi pada kutaneus.<sup>4,6,14</sup>

Pada penelitian ini didapatkan ekspresi protein p53 pada KA dengan rerata  $7,80 \pm 3,95$  dan pada KSS dengan rerata  $19,07 \pm 26,95$ . Dari

rerata ini ekspresi p53 mutan pada KSS lebih tinggi dibandingkan dengan ekspresi protein p53 mutan pada KA. Ekspresi protein p53 mutan pada KA hanya menunjukkan 2 kasus (13,3%) yang ekspresinya lebih dari 10%, sementara pada KSS terdapat 6 kasus (40%) yang ekspresinya lebih dari 10%. Dapat diartikan protein p53 mutan memiliki peranan penting dalam terjadinya karsinogenesis, dimana hampir 50% keganasan pada kulit disebabkan adanya mutasi pada gen p53. Sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Batinac *et al* (2003), pada penelitian mereka ekspresi protein p53 dapat menentukan derajat malignasi pada neoplasma kulit. Penelitian Zhang *et al* (2001), juga menunjukkan overekspresi protein p53 pada KSS penis. Kondiloma akuminata disebabkan oleh HPV dengan tipe 6 dan 11, tetapi dapat juga disebabkan oleh tipe HPV yang lain, antara lain tipe 16, 18, 31,33. Sebagian infeksi HPV akan mengalami regresi, tetapi sebagian akan menjadi infeksi persisten yang menjadi perhatian serius karena dapat mengarah pada terjadinya kanker. Protein E6 dari HPV mengikat p53. Protein E6 dari HPV 16/18 mempunyai afinitas lebih tinggi terhadap *tumor suppressor proteins* daripada protein E6 dari HPV 6/11. Perbedaan tersebut menjelaskan perbedaan kemampuan transformasi dari tipe-tipe virus untuk menimbulkan lesi jinak atau lesi ganas.<sup>5,10-12,15,16</sup>

Analisis statistik penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antara ekspresi p53 mutan pada KA dan KSS ( $p > 0,05$ ). Peran dari protein p53 pada KA dan KSS sama-sama berada pada tahap awal, menyebabkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna ini. Kondiloma akuminata diinfeksi oleh HPV, adanya ikatan protein p53 dan HPV E6 khususnya mempengaruhi progresivitas siklus sel dengan beberapa mekanisme yang berbeda. Salah satu mekanisme yang paling penting adanya degradasi *proteasome-dependent* tumor supressor protein p53 oleh E6AP ligaseselular ubiquitin. Adanya peningkatan aktivitas p53 disebabkan oleh adanya kerusakan DNA. Hal ini menyebabkan aktivasi (p21) atau represi (siklin, cdc2) mengarah ke siklus sel *arrest* dan apoptosis.<sup>5,17-19</sup>

Karsinoma sel skuamosa, merupakan penyakit neoplasma ditandai dengan adanya pertumbuhan sel yang tidak terkendali. Aktivasi protoonkogen dan inaktivasi tumor supresor gen merupakan kejadian genetik dan epigenetik

yang bertanggung jawab atas terjadinya transformasi neoplasia. Karsinogenesis pada kulit merupakan proses bertahap yang ditandai dengan adanya serangkaian kejadian genetik dan epigenetik yang menyebabkan adanya pertumbuhan sel diluar mekanisme kontrol normal. Perubahan perilaku tersebut terjadi karena sel mengekspresikan berbagai protein abnormal. Berbagai protein abnormal muncul karena sel yang bersangkutan mengalami mutasi atau kecacatan gen, khususnya gen-gen yang mengkode protein, yang sangat berperan pada pengaturan siklus pembelahan sel.<sup>1,7,8,10,13,17</sup>

Mutasi pada gen p53 akan terjadi perubahan pada protein produknya yang disebut protein p53 mutan. Protein p53 mutan mempunyai waktu paruh lebih lama, protein p53 mutan tidak menghambat pertumbuhan atau siklus sel pada fase G1 sehingga kerusakan DNA tidak dapat diperbaiki, dan mutasi akan menetap dalam sel yang membelah diri sehingga sel menuju transformasi malignansi. Disisi lain, p53 tidak mampu memicu aktivitas protein BAX, sehingga *pt-pore* pada membrane mitokondria tidak mampu membuka dan akhirnya sel tidak bisa diapoptosis.<sup>7,8,10,17</sup>

Banyak penelitian yang telah dilakukan dalam menilai ekspresi p53 baik pada KA dan KSS, penelitian Zekri *et al* (2005), membuktikan tidak terdapat hubungan antara ekspresi protein p53 dengan infeksi HPV berbagai subtype yang mereka teliti. Penelitian Zhang *et al* (2001), menilai imunoreaktif antigen dari HPV dan protein p53 pada KA dan KSS yang terjadi penis dengan menggunakan tehnik imunohistokimia. Kesimpulan yang didapatkan dari penelitian tersebut KA dengan infeksi HPV tipe *low risk* menunjukkan overekspresi protein p53 intensitas yang lebih rendah. Sebaliknya, terjadi overekspresi protein p53 dengan intensitas kuat pada KSS tidak berhubungan dengan infeksi HPV. Penelitian lain oleh Castren *et al* (1998), penelitian mereka didasarkan atas fenomena terjadi mutasi pada tumor suppressor gene p53 yang sering terjadi pada tumor epithelial. Sebagai kesimpulan dari penelitian mereka overekspresi p53 tidak menunjukkan adanya mutasi p53 pada KA, lesi pre ganas (bowen papulosis) atau lesi ganas (KSS) pada kelamin pria. Dapat disimpulkan dari penelitian mereka mutasi p53 tidak memiliki peranan dalam karsinogenesis yang terjadi pada penis. Pada

penelitian Kurvinen *et al* (1994), *Human papiloma virus* (HPV) sering dikaitkan dengan karsinoma serviks. Inaktivasi tumor produk gen supresor p53 dengan mengikat HPV dikodekan E6 protein dianggap sebagai jalur penting bagi kemajuan ganas dalam sel yang terinfeksi HPV. Untuk mengevaluasi keterlibatan inaktivasi p53 dalam pengembangan karsinoma genital, penelitian mereka mencoba menentukan keadaan gen p53 pada 20 lesi prakanker genital dan karsinoma, yang telah dipelajari sebelumnya untuk ekspresi protein p53 dan kehadiran HPV DNA. Tidak ditemukan mutasi yang terdeteksi di salah satu spesimen, termasuk tiga kasus dengan HPV negatif. Hasil ini menunjukkan inaktivasi fungsional p53 tidak selalu diperlukan untuk induksi transformasi keganasan di saluran kelamin, sehingga peristiwa genetik lainnya juga dapat secara signifikan berpartisipasi dalam genital karsinogenesis.<sup>16,20,21,22</sup>

Pada penelitian ini didapatkan ekspresi Ki-67 pada KA dengan rerata 13,87±21,72 dan KSS dengan rerata 49,33±27,55. Rerata ekspresi Ki-67 pada neoplasma ganas lebih tinggi dibandingkan dengan ekspresi Ki-67 pada lesi jinak. Ekspresi protein Ki-67 pada KA hanya menunjukkan 2 kasus (13,3%) yang ekspresinya lebih dari 20%, sementara pada Karsinoma sel skuamosa terdapat 12 kasus (80%) yang ekspresinya lebih dari 20%. Uji analisis menunjukkan hasil yang bermakna untuk ekspresi protein Ki-67 pada lesi jinak dan neoplasma ganas ( $p < 0,05$ ). Protein Ki-67 dapat digunakan sebagai marker yang dapat dipakai untuk membedakan antara KA dan KSS. Aktivitas proliferasi sel pada lesi jinak dan neoplasma ganas dapat ditentukan dengan cara menghitung indeks mitosis dan indeks protein Ki-67. Pemeriksaan imunohistokimia untuk mengukur Ki-67 merupakan metode yang paling sering digunakan untuk mengevaluasi proliferasi sel dan menentukan agresivitas tumor.<sup>8,13,10,23</sup>

Penelitian-penelitian sebelumnya menunjukkan peran Ki-67 dalam membedakan KA dan KSS. Pada penelitian Lu *et al* (1999), menunjukkan peran Ki-67 dengan metode IHC dalam membedakan lesi-lesi benign {(*Verruca Vulgaris* (VV), *Kerato Akantoma* (KA))}, pre-maligna {(*Actinic Keratosis* (AK), *Bowen Disease* (BD))} dan maligna *Skuamosa Cell Carcinoma* (SCC) yang terkait infeksi HPV. Pada penelitian tersebut Ki-67 terdeteksi pada semua jenis lesi kulit yang ada, dengan pola pengcatan dan

intensitas yang berbeda sesuai dengan proliferasi sel yang terjadi. Penelitian Pirog *et al* (2010), juga menunjukkan Ki-67 dapat berperan dalam membedakan anal intraepithelial neoplasia dan KA yang berhubungan dengan HPV infeksi. Penelitian lain dari Batinac *et al* (2003), menunjukkan Ki-67 merupakan indeks proliferasi sel yang bermakna dalam menentukan derajat keganasan pada lesi kulit. Penelitian lain dari Papadopoulos *et al* (2007), ekspresi Ki-67 ditemukan sebanding dengan grading KSS pada penis pasien yang diteliti.<sup>8,10,24</sup>

Mutasi Clonal p53 sering ditemukan pada keganasan dari serviks dan vulva yang tidak terinfeksi HPV, menyebabkan tingginya proliferasi sel, dan dapat dibuktikan dengan tingginya ekspresi protein Ki-67-nya.<sup>10,11,18,24</sup>

**KESIMPULAN**

Protein p53 mutan pada kondiloma akuminata dan karsinoma sel skuamosa tidak menunjukkan perbedaan. Protein Ki-67 dapat berperan dalam membedakan kondiloma akuminata dan karsinoma sel skuamosa.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. Soheila N, Sarlak M, Posh FBZ, Samiee SM, Rahimi F, Qaisari M. Polymerase Chain Reaction Study of Anogenital Condylomas for High Risk HPV Types. *Iranian J Dermatol*. 2009; 8: 52-5.
2. Egelkroun EM, Galloway DA. The Biology of Genital Human Papillomaviruses. In: Holmes KK, Sparling PF, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, editors. *Sexually Transmitted Disease* 4<sup>th</sup> edition. New York: Mc Graw Hills; 2008.
3. Lesnikova I, Lidang M, Hamilton-Dutoit S, Koch J. P16 as a diagnostic marker of cervical neoplasia: a tissue microarray study of 796 archival specimens. *Diagn Pathol*. 2009; 4: 22-5.
4. Xu X, Erickson LA, Elder DE. Diseases caused by Viruses. In: Elder, David E, editor-in-chief. *Lever's Histopathology of the Skin*. 10<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
5. Karl M, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, Grace M, Huh KW. Mechanism of Human Papillomavirus induced Oncogenesis. *J Virol*. 2004; 4: 11451-60.
6. Weedon D. Viral diseases. In: *Skin Pathology*. 2<sup>th</sup> edition. China: Saunders Elsevier; 2002.
7. Kumar, Abbas, Fausto. Cellular Adaptation, Cell Injury and Cell Death. In: Robbins and Contrans *Pathologic Basis of Diseases*. 8<sup>th</sup> edition. China: Saunders Elsevier; 2010.
8. Lu S, Tiekso J, Hietanen S, Syrjanen K, Havu VK, Syrjanen S. Expression of cell proteins p53, p21 (MAF-1), PCNA and Ki-67 in Benig, premalignant and Malignant Skin Lesions with Implicated HPV involvement. *Acta Derm Vener*. 1999; 79: 268-73.
9. Suidiana KI. *Patobiologi Molekuler Kanker*. Jakarta: Salemba Medika; 2008.
10. Batinac, Zamolo G, Jonjic N, Gruber F, Petrovecki M. P53 Protein Expression and Cell Proliferation in non Neoplastic and Neoplastic Proliferative Skin Diseases. *Tumori* 2004; 90: 120-7.
11. Kautsky LA, Kiavit NB. Genital Human Papillomavirus Infection. In: Holmes KK *et al*. *Sexually Transmitted Disease*. 4<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill Companies; 2008.
12. Lowy DR, Androphy EEJ Warts. In: Katz SJ, Goldsmith LA, Austin KF, Wolff K, Eisen AZ, Freedberg IM, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill Companies; 2008.
13. Dornales MT, Rodrigues MF, Machado DC, Gollner AM, Ferreira AP. Expression of cell proliferation and apoptosis biomarkers in skin skuamosa cell carcinoma and actinic keratosis. *Ann Bras Dermatol*. 2009; 84: 5-8.
14. Le Boit PE, Gunter B, Weedon D, Sarasin A. *World Health Organization Classifications of tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours*. Lyon: IARC Press; 2006.
15. Giglia-Mari G and Alain S. TP53 Mutations in Human Skin Cancers. *Hum Mut*. 2003; 21: 217-28.
16. Zhang XH, Sun GQ, Yang Y, Zhang TH. Human papillomavirus and p53 protein immunoreactivity in condylomata acuminatum and skuamosa cell carcinoma of penis. *Asian J Androl*. 2001; 3: 75-7.
17. Tommasino M, Accardi R, Caldeira S, Dong W, Malanchi I, Smet A, Zehbe I. The role TP53 in cervical carcinogenesis. *Hum Mut*. 2003; 21: 307-12.
18. Kurvinen K, Tervahauta A, Syrjanen S, Chang F, Syrjanen K. The state of the p53 gene in human papillomavirus (HPV)-

- positive and HPV-negative genital precancer lesions and carcinomas as determined by single-strand conformation polymorphism analysis and sequencing. *Anticancer Res.* 1994; 14(1A): 177-81.
19. Castren K, Vahakangas K, Heikkinen E, Ranki A. Absence of p53 mutations in benign and premalignant male genital lesions with over expressed p53 protein. *Int J Cancer.* 1998; 8: 674-78.
  20. Zekri AR, Bahnassy AA, Seif-Eldin WM, El-Din HMA, Madbouly MS, Zidan AZ, *et al.* Role of human papilloma virus (HPV) in common and genital warts and its relation to p53 expression. *J Egypt Nat Cancer Inst.* 2005; 4: 117-24.
  21. Papadopoulus O, Betsi E, Tsakistou G, Fangoulis M, Kouvatseas G, Anagnostakis D, Kouvidou CH. Expression of cyclin D1 and Ki-67 in skuamosa cell carcinoma of the penis. *Anticancer Res.* 2007; 27: 2167-74.
  22. Pirog EC, Quint KD, Yantiss RK. P16/CDKN2A and Ki-67 enhance the detection of anal intraepithelial neoplasia and condyloma and correlate with human papillomavirus detection by polymerase chain reaction. *Am J Surg Path.* 2010; 10: 1449-50.
  23. Stricker TP, Kumar V. Neoplasia. In Robins and Cotran *Pathologic Basis of Disease*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2010.
  24. Sequin NB, Lebbe C, Proby C, Storey A. Oncogenes, Tumor Suppressor Genes and Viral Carcinogenesis. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2008.