

Ekspresi Protein p53 pada Infeksi Progressive dan Non Progressive Bentukan Pterygium oleh Virus Papiloma Orang Tipe 18

(Expression of p53 In Progressive and Non Progressive Type of Pterygium by Human Papilloma Virus Type 18 Infection)

Senyum Indrakila*, Wisnujono Soewono**, Kuntaman**

ABSTRACT

A pterygium is a triangular-shape growth consisting of bulbar conjunctiva epithelium and hypertrophied subconjunctival connective tissue, occurring medially and laterally in the palpebral fissure and encroaching onto the cornea. The research was aimed to describe and explain the expression of p53 protein in progressive and non progressive type of pterygium by Human Papilloma Virus (HPV) type 18 infection. This research was an analytic observational by cross sectional design, with 24 patients of pterygium since Febroary to October 2009 was classified into progressive and non progressive pterygium. The examining of PCR was used to detect positively infected by HPV type 18, was applied immunohistochemistry staining method to obserb and compare the expression of p53 on both types of pterygium. From our Polymerase Chain Reaction (PCR) examination, among 24 pterygium specimens, showed 21 (87.5%) were identified with HPV type 18 infection, of these, 19 samples (10 progressive and 9 non progressive pterygium) were further included in the study. Meanwhile 3 of those samples were excluded based on certain reasons. There were significant difference p53 expression between progressive and non progressive pterygium (mean 0.018995 vs 0.0041178, $p = 0.007$). This study concludes that the expression of p53 in a progressive pterygium was higher than non progressive pterygium. The progressivity of HPV type 18 infected pterygium was aggravated by increasing p53 expression.

Key words: Eye, Pterygium, Human Papilloma Virus (HPV) type 18, p53

PENDAHULUAN

Pterygium adalah pertumbuhan berbentuk segitiga yang terdiri dari epitel konjungtiva bulbi dan hipertrofi jaringan subkonjungtiva, yang muncul di sebelah nasal dan temporal fisura palpebra, dan tumbuh mendekati kornea. Bentuknya seperti sayap klasik (diambil dari bahasa Yunani *pterygos*, artinya sayap kecil) karena perluasan kronisnya ke arah kornea. Meskipun telah dijelaskan dan diketahui sebelum tahun 1000 SM, pterygium yang dianggap sederhana ini masih menjadi teka-teki ahli mata dalam hal patogenesisnya. Di negara barat pterygium tidak dianggap sebagai kondisi penyebab kebutaan, tetapi di banyak bagian negara berkembang, pterygium progresif masih menjadi penyebab kebutaan. Gejala-gejala pterygium dapat bervariasi, dari iritasi dan keringnya permukaan bola mata yang ringan hingga berkurangnya daya penglihatan dari astigmatisme irregular atau pengaburan axis visual.

Meskipun penyakit ini tampak tidak berbahaya, hingga saat ini pengobatan dan penanganan pterygium masih membingungkan (Tan, 2002).

Berdasar survei Perhimpunan Dokter Mata Indonesia tahun 1996, insiden pterygium di Indonesia yang terletak di daerah ekuator ini masih cukup tinggi, yaitu 13,1% dan pterygium menjadi penyebab morbiditas mata nomor dua setelah kelainan refraksi, yaitu refraksi 22,1%, sedangkan pterygium 13,9%.

Etiologi dan patogenesis terjadinya pterygium masih belum jelas. Telah dikemukakan beberapa hipotesis yang mencakup reaksi inflamasi, degenerasi primer kornea yang diikuti oleh proliferasi fibroblas, genetik, trauma, dan beberapa faktor alergi.

Pterygium masih menjadi masalah yang sulit karena risiko kekambuhan pascabedah yang masih tinggi dan sulit diatasi (Tan, 2002).

* Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

** Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Sejumlah penelitian epidemiologi membuktikan pemberian cahaya matahari secara kronis (ultraviolet B atau UV-B) merupakan faktor penting dalam perkembangan pterygium (Perdami, 2006; Piras *et al.*, 2003). UV B tampaknya mengaktifkan sejumlah virus seperti *Herpes Simplex Virus* (HSV), *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), dan *Human Papilloma Virus* (HPV) (Piras *et al.*, 2003).

Telah diungkap pula bahwa pterygium memiliki kemiripan dengan neoplasia dan dapat dianggap sebagai lesi neoplastik benigna (Spandidos *et al.*, 1997). HPV dikaitkan dengan patologi epitel di tempat lain, meliputi papilloma konjungtiva (McDonnell *et al.*, 1987, Mincione *et al.*, 1992) dan neoplasia epitelial konjungtiva (McDonnell *et al.*, 1992). Patologi ini bermanifestasi sebagai perubahan seperti pada ketebalan epitelial dan displasia. Beberapa penelitian yang ada menemukan HPV pada pterygium, meskipun hal ini masih kontroversial (Chen *et al.*, 2003; Detorakis *et al.*, 2001; Piras *et al.*, 2003, Gallagher *et al.*, 2001).

Di antara strain yang *high risk*, HPV 16 dan 18 adalah yang paling dekat diasosiasikan dengan kanker serviks. DNA HPV tipe 16 telah ditemukan pada lebih dari 50% karsinoma sel skuamosa, sementara DNA HPV tipe 18 ditemukan pada lebih dari 50% adenokarsinoma (Motoyama *et al.*, 2004).

Onkoprotein HPV, yaitu E6 dan E7 bersama-sama terbukti mengakibatkan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol melalui mekanisme kerja yang disebut model E6-p53 dan E7-pRb. Protein E6 bekerja menekan aktivitas p53, yaitu suatu protein yang berperan pada proses apoptosis. Sehingga apabila sel kehilangan aktivitas p53, maka sel akan mengalami pertumbuhan yang tidak terkontrol karena tidak terjadi apoptosis. (Maura & Keerti, 2003).

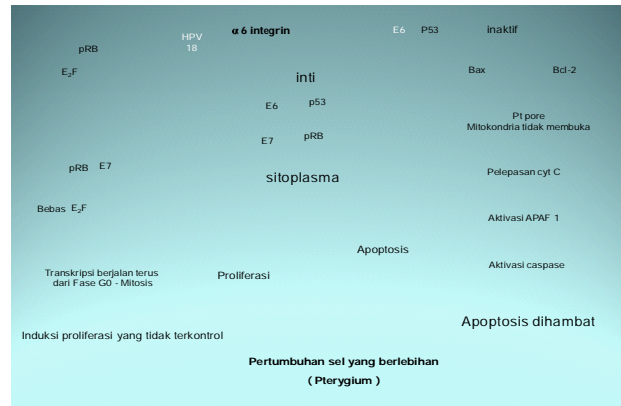
Selain kecenderungan menjadi progresif, pterygium seringkali kambuh setelah eksisi. Pterygium rekuren biasanya tumbuh lebih agresif dan membutuhkan operasi yang lebih rumit (Gans, 1996).

Dengan pengetahuan tentang peran onkoprotein E6 dari HPV, progresifitas, kekambuhan pascabedah dan sulitnya penanganan pterygium, membuka harapan bagi penulis untuk mengungkap patogenesis HPV tipe 18 sebagai penyebab pertumbuhan pterygium dan progresifitasnya, melalui peran protein E6 dalam ikatannya dengan p53.

Kerangka Konsep

Penjelasan Kerangka Konseptual

Protein E6 yang mengikat p53 bekerja menekan aktivitas p53, suatu protein yang berperan pada proses apoptosis. sehingga apabila sel kehilangan aktivitas p53



Gambar 1. Kerangka konsep.

(inaktif) maka BAX inaktif dan sebaliknya BCL2 menjadi aktif. Sehingga peran BAX dalam membuka *Permeability Transition* (PT) Pore di mitokondria tidak berfungsi. PT Pore akan tetap menutup karena peran dari BCL2. Sebagai rangkaian selanjutnya tidak akan terjadi pelepasan sitokrom C ke dalam sitosol, yang akhirnya tidak terbentuk kompleks dengan apoptosis-inducing factor 1 (APAF-1), prokaspase 9, dan ATP. Prokaspase 9 tidak diaktifkan menjadi kaspase 9, sehingga tidak ada yang memicu kaspase 3. Akibatnya tidak terjadi proses apoptosis.

Sehingga di tingkat molekuler terjadi interkoneksi antara ikatan E6-p53 dan E7-pRb. Dalam kondisi sel normal adanya kerusakan DNA di epitel konjungtiva (oleh agen kimiawi, UV, maupun virus) akan terjadi tiga proses mempertahankan integritas genom oleh p53 dan pRb melalui peningkatan transkripsi gen-gen sasaran, yaitu: 1) peningkatan protein p21 yang menghentikan siklus sel dengan menghambat kompleks siklin/CDK dan mencegah fosforilasi RB. Sehingga sel tidak masuk ke fase G1, 2) Menginduksi protein GADD45 untuk membantu perbaikan DNA, 3) BAX, memicu apoptosis. Dengan adanya ikatan onkoprotein E6 dan E7 HPV terhadap p53 dan pRb, ketiga proses tersebut besar kemungkinan tidak berjalan dengan baik sehingga sel yang rusak di konjungtiva akan mengalami proliferasi yang tidak terkontrol, dan memicu terbentuknya pterygium. Semakin besar kerusakan di tingkat seluler konjungtiva, akan semakin berat pula proliferasi sel epitel konjungtiva yang dihasilkan. Dengan bertambah tebalnya jaringan konjungtiva dan subkonjungtiva maka suplai darah ke jaringan tersebut semakin banyak (hiperemi). Sehingga jaringan di bawahnya akan tertutupi oleh penebalan dan hiperemi tersebut. Hal ini secara klinis akan menentukan progresivitas pterygium.

Dengan demikian tujuan dari penelitian ini adalah untuk menjelaskan ekspresi protein P53 yang menginfeksi secara progresive dan non progresive bentukan pterygium dari virus papilomaorang tipe 18.

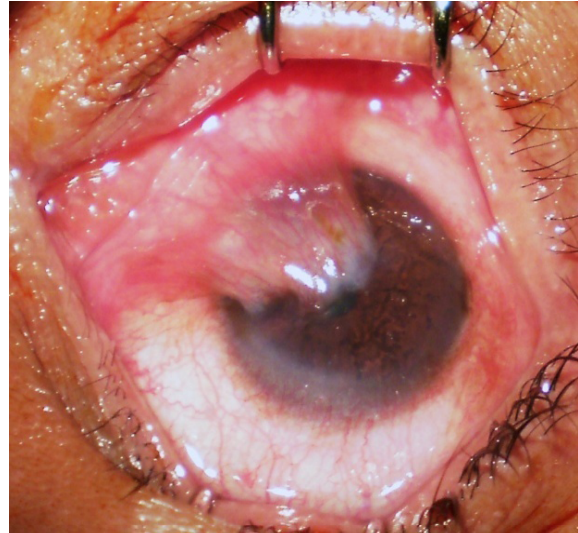
MATERI DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *Cross Sectional*. Selama bulan Februari sampai Oktober 2009 di RS Dr. Moewardi Surakarta berhasil dikumpulkan pasien pterygium sebanyak 24 orang, yang terdiri 17 penderita laki-laki dan 7 penderita wanita. Sampel penelitian adalah semua penderita pterygium yang diperiksa pada bulan Februari sampai Oktober 2009 (atau sampai besar sampel terpenuhi), dengan usia di atas 30 tahun, belum pernah dilakukan operasi pterygium, bersedia diikutsertakan dalam penelitian ini, dengan ditandai dengan penandatanganan *informed consent*.

Selanjutnya pasien dibagi menjadi 2 kelompok berdasar gambaran klinis pterygium yaitu tipe progresif dan non progresif, masing-masing 12 orang. Diawali dengan menyuntikkan anestesi lokal subkonjungtiva dengan lidokain 2% sehingga konjungtiva menggebung pada batas puncak pterygium di daerah limbus. Dibuat insisi pada titik pertengahan antara limbus dan lipatan semilunaris berbentuk segitiga. Hanya bagian badan dan puncak saja yang dieksisi dengan *Beaver blade*. Perdarahan sekitar limbus dirawat dengan kauter, dihindari terkena sklera. Selanjutnya dapat dilakukan penutupan luka dengan berbagai metode yang ada: McReynold, flap konjungtiva, konjungtival autograf atau metode yang lain.

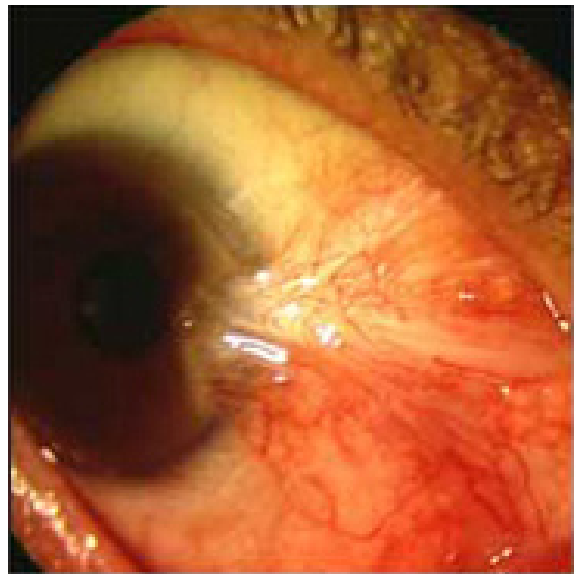
Pada saat operasi, jaringan pterygium dieksisi dengan ukuran minimal $\pm 4 \text{ mm}^2$, dan dibagi 2 untuk isolasi DNA HPV tipe 18 dengan PCR dan pemeriksaan Imunohistokimia (IHC) untuk melihat ekspresi p53. Untuk kepentingan pemeriksaan PCR jaringan pterygium yang didapat dari dua kelompok dimasukkan dalam tabung kecil kemudian dimasukkan kedalam termos es dan dibawa ke laboratorium Biomolekuler/*Institut of Tropical Diseases* Universitas Airlangga. Untuk keperluan pemeriksaan protein p53, jaringan pterygium dimasukkan ke dalam tube yang berisi formalin buffer, kemudian dibawa ke Laboratorium Patologi Anatomi FK UNS guna pemeriksaan imunohistokimia.

Analisis data dilakukan dengan uji beda mean dengan t test untuk membedakan perbedaan rerata kadar p53 antar kedua kelompok, dengan menggunakan program SPSS 17.



Gambar 2. Pterygium Progresif.

Keterangan: Pterygium progresif (T3). Korpus sangat tebal, jaringan ikat fibrovaskular banyak, pembuluh darah episklera tidak tampak. Korpus adalah daerah berbentuk segitiga yang kaya akan pembuluh darah dan berpangkal di daerah kantung.



Gambar 3. Pterygium Non Progresif.

Keterangan: Pterygium non progresif (stasioner/ T2). Korpus tipis dan pucat, karena jaringan ikat fibrosa dan vaskularisasi sedikit, pembuluh darah episklera tampak sebagian.

HASIL DAN DISKUSI

Tabel 1. Karakteristik Pasien Pterygium Berdasar Jenis Kelamin

No	Jenis Kelamin	Jumlah	Prosentase
1	Laki-laki	17	70,8%
2	Perempuan	7	29,2%
Jumlah		24	100%

Keterangan: Dapat dilihat bahwa dari 24 pasien pterygium, sebagian besar terdiri dari laki-laki yaitu 17 pasien (70,8%), dan perempuan hanya 7 pasien (29,2%).

Tabel 2. Karakteristik Pterygium Berdasar Progresivitasnya

No	Type Pterygium	Jumlah	Prosentase
1	Progresif	12	50%
2	Non Progresif	12	50%
Jumlah		24	100%

Keterangan: Dapat dilihat bahwa dari 24 pasien pterygium, 12 pasien (50%) menderita pterygium tipe progresif dan 12 pasien (50%) yang lain menderita pterygium tipe non progresif.

Tahap selanjutnya dilakukan pemeriksaan PCR terhadap 24 sampel pterygium. Pemeriksaan PCR ini bertujuan mendeteksi ada tidaknya Human papilloma Virus type 18. Pemeriksaan ini kami lakukan di *Institut of Tropical Diseases (ITD) Universitas Airlangga*.

Tabel 3. Hasil Pemeriksaan PCR

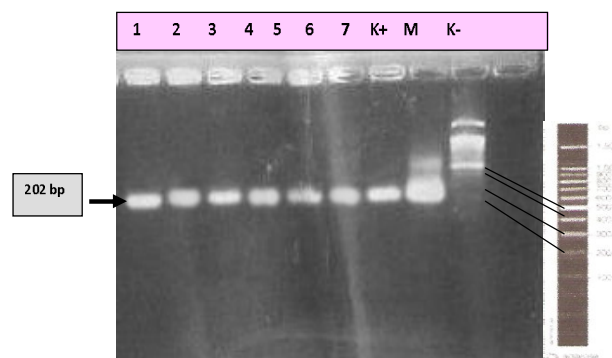
No	Type Pterygium	HPV type 18		Jumlah
		Positif	Negatif	
1	Progresif	10 (83,3%)	2 (16,7%)	12 (100%)
2	Non Progresif	11 (91,7%)	1 (8,3%)	12 (100%)
Jumlah		21 (87,5%)	3 (12,5%)	24 (100%)

Keterangan: Dapat dilihat bahwa 21(87,5%) dari 24 sampel pterygium terinfeksi HPV tipe 18. Sepuluh pada pterygium tipe progresif dan 11 pterygium tipe non progresif.

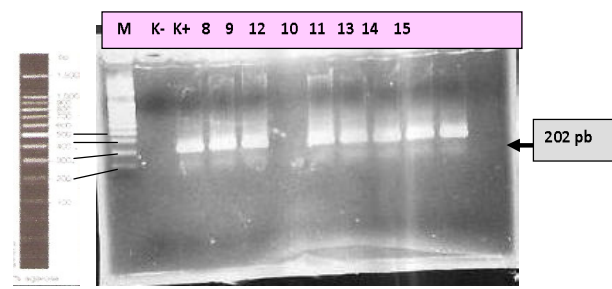
Terdapat 21 (87,5%) sampel pterygium yang terinfeksi HPV type 18 dapat dilihat pada pemeriksaan PCR pada gambar 4, 5, 6, 7, tetapi hanya 19 sampel yang diikutkan dalam pemeriksaan imunohistokimia, yaitu 10 sampel dari kelompok pterygium progresif dan 9 sampel dari kelompok pterygium non progresif. Jumlah ini didasarkan pada perhitungan sampel sebelum penelitian dan kelayakan

sampel yang telah direndam di dalam larutan buffer formalin untuk dilakukan pemeriksaan IHC.

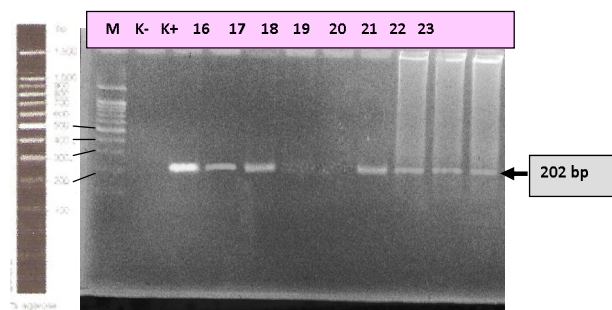
Interpretasi Hasil PCR



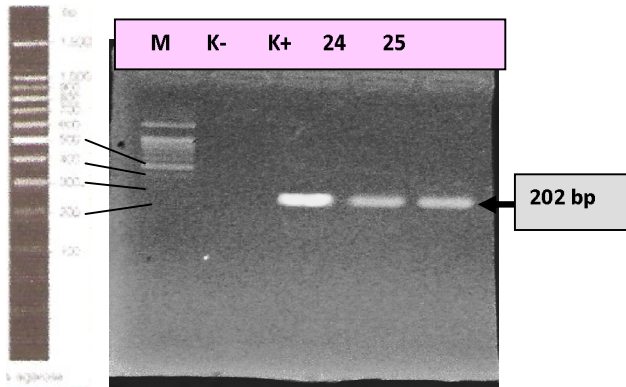
Gambar 4. Hasil Elektroforesis Sampel Pterygium 1-7. Keterangan: Lane 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 sampel pterygium positif HPV 18. M: Marker Ladder 100 bp; K+: Kontrol positif; K-:Kontrol negatif



Gambar 5. Hasil Elektroforesis Sampel Pterygium 8-15. Keterangan: Lane 8,9,10,11,12,13,14,15 sampel pterygium. M : Marker Ladder 100 bp; K+: Kontrol positif; K-: Kontrol negatif



Gambar 6. Hasil Elektroforesis Sampel Pterygium 16-23. Keterangan: Lane 16,17,18,19,20,21,22,23 sampel pterygium. M: Marker Ladder 100 bp; K+: Kontrol positif; K-: Kontrol negatif



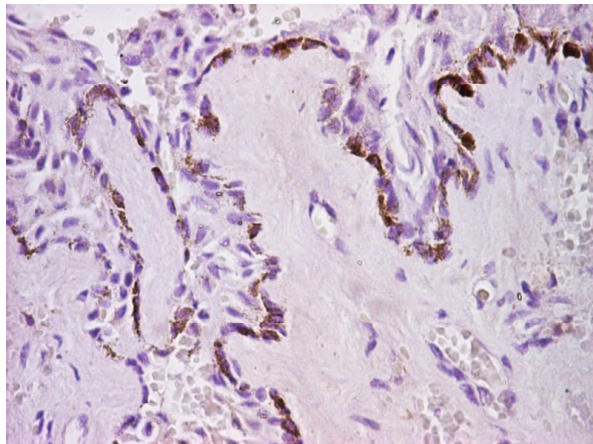
Gambar 7. Hasil Elektroforesis Sampel Pterygium 24–25.
Keterangan: Lane 24,25 sampel pterygium.
M: Marker Ladder 100 pb; K⁺: Kontrol positif;
K⁻: Kontrol negatif

Tahap pemeriksaan IHC

Pada tahap ini dilakukan pemeriksaan IHC terhadap 19 sampel yang positif terinfeksi HPV tipe 18. Pemeriksaan bertujuan melihat ekspresi protein p53 dari sel host (pterygium) yang terinfeksi HPV tipe 18.

Untuk kepentingan pemeriksaan digunakan antibodi monoklonal untuk p53.

Untuk setiap sampelnya dilakukan pengamatan/perhitungan sebanyak 9 lapang pandang dengan pembesaran 400×.



Gambar 8. Ekspresi p53 Positif pada Pengamatan IHC.
Keterangan: tampak adanya pewarnaan coklat padat pada inti, yang artinya didapatkan ekspresi p53 yang kuat pada sampel pterygium tersebut.

Tabel 4. Data & Rerata ekspresi p53

	Pterygium Progresif	Pterygium non Progresif
	P53	P53
Rerata	0,019	0,004
Standar Deviasi	0,013577	0,002461

Keterangan:

Nilai rerata p53 progresif adalah 0.019 dengan standar deviasi 0,013577. Sedang nilai rerata p53 non progresif adalah 0,004 dengan standar deviasi 0,002461.

Analisis dan Hasil Penelitian

Untuk melakukan uji perbedaan antar kedua rerata kedua Kelompok penelitian, dilakukan terlebih dahulu uji Normalitas data dengan menggunakan Uji Kolmogorov-Smirnov dengan $p > 0,05$, untuk menentukan bahwa data variabel setiap kelompok penelitian diperoleh berdistribusi normal atau tidak. Dari pengujian Kolmogorov-Smirnov ternyata setiap kelompok berdistribusi normal.

Uji Beda Antar Kedua Rerata

Uji beda rerata tiap variabel bebas antara dua kelompok p53 progresif dengan non progresif adalah sebagai berikut:

p53: NORMAL vs NORMAL, menggunakan uji t untuk 2 sampel bebas.

Hasil uji beda rerata antar kedua kelompok dapat dilihat pada tabel di bawah ini

Tabel 5. Hasil Uji Beda Antar Dua Rerata

Variabel	Mean		P
	Progresif	Non Progresif	
P53	0,018995	0,004118	P = 0,007

Berdasar uji beda rerata antar dua rerata pada tabel 5 didapatkan hasil terdapat perbedaan rerata p53 secara statistik bermakna antara p53 pada pterygium progresif dibanding dengan p53 pada pterygium non progresif. Pada kelompok p53 pada pterygium progresif memiliki rerata 0,018995 dengan standar deviasi 0,013578, lebih tinggi daripada kelompok p53 pada pterygium non progresif dengan rerata 0,0041178 dan standar deviasi 0,002461 ($t = 3,403$; $p = 0,007$).

Pterygium adalah pertumbuhan jaringan fibrovaskular berbentuk segitiga yang tumbuh dari arah konjungtiva menuju kornea pada daerah interpalpebra. Insiden pterygium cukup tinggi di Indonesia yang terletak di daerah ekuator, yaitu 13,1% (Perdami, 2006).

Selama penelitian didapatkan sampel pterygium sebanyak 24 pasien, 17 pasien (70,8%) adalah laki-laki, perempuan hanya 7 pasien (29,2%). Hal ini sesuai teori yang ada bahwa dugaan penyebab pterygium adalah paparan UV, sehingga sangat dimungkinkan laki-laki lebih banyak bekerja di luar rumah (terpapar sinar matahari), sehingga prevalensi terjadinya pterygium menjadi lebih tinggi dibandingkan wanita.

Pada penelitian ini 21(87,5%) dari 24 pterygium positif terinfeksi HPV tipe 18. Hasil tersebut jauh lebih tinggi dibandingkan penelitian-penelitian terdahulu yaitu penelitian oleh Piras (2003) dimana 22 dari 41 pterygium (54%) positif terinfeksi HPV, tapi ada satu penelitian di Italia yang mendapatkan 100% mengandung DNA HPV. Sehingga penelitian ini lebih menguatkan dugaan bahwa salah satu penyebab pertumbuhan pterygium adalah adanya infeksi oleh HPV tipe 18. Survei yang ada menunjukkan bahwa negara-negara yang dekat dengan equator memiliki risiko tinggi mengalami pterygium, dengan peningkatan risiko 36 kali lipat bagi orang yang terkena paparan sinar matahari secara intens (mereka yang tinggal pada 30° lintang selatan atau di bawahnya) selama lima tahun pertama kehidupannya. UV-B tampaknya mengaktifkan sejumlah virus, seperti HSV, HIV, dan HPV (Gallager *et al*, 2001; Piras *et al.*, 2003).

Sampai saat ini etiologi dan patogenesis pasti dari pterygium masih belum diketahui. Telah dikemukakan beberapa hipotesis yang mencakup reaksi inflamasi, degenerasi primer kornea yang diikuti oleh proliferasi fibroblas, dan beberapa faktor alergi.

Penelitian ini hanya dibatasi pada pterygium yang terinfeksi HPV tipe 18. Sehingga tidak mengintervensi konjungtiva untuk diinfeksi oleh HPV tipe 18 supaya menjadi pterygium, tetapi hanya diambil sampel pterygium yang terinfeksi HPV tipe 18 melalui metode pemeriksaan PCR, yaitu dengan melihat ada tidaknya DNA HPV tipe 18 pada pterygium yang dieksisi. Pemilihan HPV tipe 18 didasarkan pada analogi di bidang lain yaitu kanker leher rahim di bidang ginekologi dan kanker nasofaring di bidang THT. Pada kedua bidang tersebut penelitian-penelitian mengenai HPV tipe 18 sudah banyak diekspos. HPV tipe 18 adalah tipe yang sering menimbulkan keganasan dan sulit dalam penanganannya. Dari analogi dan penelitian yang ada, diduga HPV tipe 18 sebagai penyebab timbulnya

pterygium dan virus ini sangat menentukan progresifitas penyakitnya. Akan tetapi apakah HPV tipe 18 berdiri sendiri sebagai penyebab Pterygium, masih diperlukan kajian lebih mendalam.

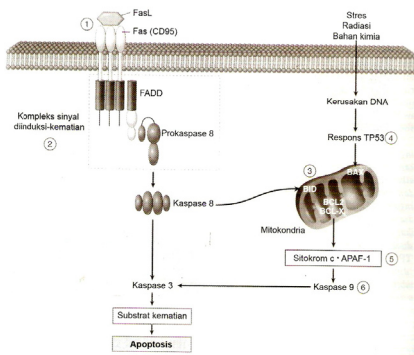
Bagaimana HPV tipe 18 menimbulkan pterygium? Hal ini tidak terlepas dari teori apoptosis dan proliferasi sel yang telah ada. Potensial onkogenik HPV dapat dikaitkan dengan produk dua protoonkogen virus, yaitu E6 dan E7. Secara bersama-sama keduanya berinteraksi dengan berbagai protein pengendali pertumbuhan yang dikode oleh onkogen dan gen penekan tumor. Protein E7 berikatan dengan pRb dan menggeser faktor transkripsi E2F yang secara normal diikat oleh pRb melalui proses hiperfosforilasi. Dengan diikatnya pRb oleh E7, maka E2F akan memicu sel untuk berproliferasi secara tak terkontrol, karena mekanisme pengeraman oleh pRb tidak berfungsi dengan baik.

P53 dapat menimbulkan efek antiproliferasi, tetapi tidak kalah penting gen ini juga mengendalikan apoptosis. Secara mendasar, p53 dapat dipandang sebagai suatu monitor sentral untuk stress, mengarahkan sel untuk memberikan tanggapan yang sesuai, baik berupa penghentian siklus sel maupun apoptosis.

P53 normal di dalam sel yang tidak mengalami stress memiliki waktu paruh yang pendek (20 menit). Waktu paruh yang pendek ini disebabkan oleh ikatan dengan MDM2, yaitu suatu protein yang mencari p53 untuk menghancurkannya. P53 mengalami modifikasi pasca transkripsi yang membebaskannya dari MDM2 dan meningkatkan waktu paruhnya. Selama proses pembebasan dari MDM2, p53 juga menjadi aktif sebagai faktor transkripsi.

Penghentian siklus sel yang diperantarai oleh p53 dapat dianggap sebagai respon primordial terhadap kerusakan DNA. Hal ini terjadi pada akhir fase G1 dan terutama disebabkan oleh transkripsi CDK1 dependen-p53CDKN1A. Gen CDKN1A, seperti telah dijelaskan, menghambat kompleks siklin/CDK dan mencegah fosforilasi RB yang penting agar sel dapat masuk ke fase G1. Penghentian siklus sel ini disambut baik karena "memberi nafas" bagi sel untuk memperbaiki kerusakan DNA. P53 membantu proses tersebut dengan menginduksi protein tertentu, seperti GADD45 (penghentian pertumbuhan dan kerusakan DNA), yang membantu perbaikan DNA. Apabila kerusakan DNA berhasil diperbaiki, p53 meningkatkan (upregulate) transkripsi MDM2, yang kemudian menekan (down-regulate) p53, sehingga hambatan terhadap siklus sel dapat dihilangkan. Apabila selama jeda kerusakan DNA tidak dapat diperbaiki, p53 normal memicu apoptosis. Protein ini melakukannya dengan memicu gen pencetus

apoptosis seperti BAX. Kejadian tersebut dapat dilihat pada *gambar 9*.



Gambar 9. Jalur Apoptosis.

Gambar 9 memperlihatkan rangkaian kejadian yang menyebabkan apoptosis oleh sinyal melalui reseptor kematian CD95 (Fas) dan oleh kerusakan DNA. Saat berikatan dengan ligannya, CD95L, CD95 mengalami trimerisasi, dan domain kematian sitoplasmanya menarik protein adaptor intrasel FADD. Protein ini merekrut prokaspase 8 untuk membentuk kompleks sinyal penginduksi-kematian. Prokaspase 8 diaktifkan oleh pemisahan menjadi dua subunit yang lebih kecil. Kaspase 8 mengaktifkan berbagai kaspase di hilir seperti kaspase 3, suatu kaspase eksekutor tipikal yang memecah DNA dan substrat lain yang menyebabkan kematian sel. Jalur lain apoptosis dipicu oleh kerusakan DNA. Mitokondria berperan penting di jalur ini dengan membebaskan sitokrom c, yang akhirnya membentuk kompleks dengan apoptosis-inducing factor 1 (APAF-1), prokaspase 9, dan ATP. Di dalam kompleks ini, prokaspase 9 diaktifkan menjadi kaspase 9, yang kemudian memicu kaspase 3 (di mana kedua jalur berpadu). Pembebasan sitokrom c diperkirakan merupakan kejadian kunci dalam apoptosis, dan hal ini dikendalikan oleh gen pada family BCL2. Beberapa anggota family ini (misal BCL2, BCL-XL) menghambat apoptosis dengan mencegah pembebasan sitokrom c, sedangkan yang lain, seperti BAD, BAX, dan BID, mencetuskan apoptosis dengan mendorong pelepasan sitokrom c. Efek proapoptosis dari P53 yang dipicu oleh kerusakan DNA tampaknya diperantarai oleh peningkatan sintesis BAX. Demikian juga, kaspase 8 mengaktifkan protein proapoptotik BID (**Robins**, 2003).

Pada kondisi adanya ikatan E6-p53, E6 akan bekerja menekan aktivitas p53, dimana p53 adalah protein yang berperan pada proses apoptosis. Sehingga apabila sel

kehilangan aktivitas p53 (inaktif), maka BAX inaktif dan sebaliknya BCL2 menjadi aktif. Sehingga peran BAX dalam membuka PT Pore dari mitokondria tidak berfungsi. PT Pore akan tetap menutup karena peran dari BCL2. Sebagai rangkaian selanjutnya tidak akan terjadi pelepasan sitokrom C ke dalam sitosol, yang akhirnya tidak terbentuk kompleks dengan apoptosis-inducing faktor 1 (APAF-1), prokaspase 9, dan ATP. Prokaspase 9 tidak diaktifkan menjadi kaspase 9, sehingga tidak ada yang memicu kaspase 3. Akibatnya tidak terjadi proses apoptosis.

SIMPULAN

Pada pterygium yang terinfeksi HPV tipe 18, ekspresi protein p53 pada pterygium tipe progresif secara signifikan lebih tinggi dibandingkan pada pterygium tipe non progresif. Progresifitas pterygium yang terinfeksi HPV tipe 18 ditentukan oleh tingginya ekspresi p53. Dengan terbuktinya adanya ekspresi p53 yang lebih tinggi pada pterygium tipe progresif, dapat memberikan inspirasi kepada sejawat dokter mata untuk memberikan terapi pterygium yang lebih komprehensif, yaitu selain metode operasi pterygium yang digunakan juga harus dipikirkan bagaimana cara menekan atau meng-eradikasi agen penyebabnya, yaitu virus HPV. Untuk mendukung hipotesa tersebut perlu diungkap jalur jalur molekuler yang berbeda mengenai patogenesis pterygium dan progresivitasnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Chen KH, Hsu WM, Cheng CC, and Li YS**, 2003. Lack of human papillomavirus in pterygium of Chinese patients from Taiwan, *Br J Ophthalmol*; 87: 1046–8.
- Detorakis ET, Drakonaki EE, Spandidos DA**, 2000. Molecular genetic alterations and viral presence in ophthalmic pterygium. *Int J Mol Med*; 6: 35–41.
- Gallagher MJ, Giannoudis A, Herrington CS, Hiscott P**, 2001. Human papillomavirus in pterygium, *Br J Ophthalmol*; 85: 782–4.
- Gans L**, 1996. Surgical treatment of pterygium. In: Belin MW, ed. *Focal points. Clinical modules for ophthalmologists*. San Francisco; American Academy of Ophthalmology: Vol. XIV, Number 12.
- Maura L, Gilson, Keerti V, Shah**, 2003. Role of Mucosal Human Papillomavirus in nongenital cancers, *Journal of the National Cancer Institute Monograph*, No. 31; 57–65.

- McDonnell PJ, McDonnell JM, Kesis T**, 1987. Detection of human papillomavirus tipe 6/112 DNA in conjunctival papilloma by in situ hybridisation with radioactive probes. *Human Pathol*; 18: 1115–9.
- McDonnell JM, McDonnell PJ, Yu Sun Y**, 1992. Human papillomavirus DNA in tissues and ocular surface swab of patients with conjunctival epithelial neoplasia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 33: 184–189.
- Mincione GP, Taddei GL, Wolovsky M et al.**, 1992. Detection of human papillomavirus (HPV) DNA tipe 6/11 in a conjunctival papilloma by in situ hybridization with biotinylated probes. *Pathologica*; 84: 483–8.
- Motoyama et al.**, 2004. The Role of Human Papilloma Virus in the Molecular Biology of Cervical Carcinogenesis. *Kobe J. Med. Sci.*, Vol. 50, No. 1, pp. 9–19.
- PERDAMI**, 2006. Panduan Manajemen Klinis Perdami. PP Perdami. Jakarta.
- Piras F, Moore PS, Ugalde J, Perra MT, Scarpa A, and Sirigu P**, 2003. Detection of human papillomavirus DNA in pterygium from different geographical regions, *Br J Ophthalmol*; 87: 864–6.
- Robins**, 2003. *Buku ajar patologi*. Ed.7: 185–238.
- Spandidos DA, Sourvinos G, Kiaris H, et al.**, 1997. Microsatellite instability and loss of heterozygosity in human pterygium. *Br J Ophthalmol*; 81: 493–6.
- Tan D, TangW, LiuY et al.**, 2000. Apoptosis and apoptosis related *gene expression in normal conjunctiva and pterygium*. *Br J Ophthalmol*; 84: 212–16.
- Tan D**, 2002. Pterygium in Ocular Surface Disease. Medical and surgical Management. Springer-Verlag New York., pp. 65–89.