

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1.Latar belakang

Keratosi seboroik merupakan tumor jinak epidermal yang sering ditemui pada usia di atas 50 tahun dan dapat mengenai laki-laki atau perempuan. Biasanya dimulai dengan lesi datar, berwarna coklat muda sampai tua, berbatas tegas dengan permukaan halus atau hiperkeratotik. Keratosi seboroik bisa dijumpai di semua bagian tubuh, namun lebih sering mengenai daerah yang terpapar sinar matahari terutama wajah dan tubuh bagian atas.^{1,2}

Kebanyakan pasien yang datang untuk terapi keratosi seboroik karena alasan kosmetik dan iritasi lokal, terutama pada lesi yang multipel dan mengenai daerah wajah. Lesi keratosi seboroik kadang-kadang harus dibedakan dengan lesi tumor kulit lainnya, baik jinak ataupun ganas. Keratosi seboroik yang berwarna gelap, dapat menyerupai melanoma maligna, sehingga pada kasus yang meragukan ini perlu dilakukan pemeriksaan histopatologi untuk memastikan diagnosis.³

Chellamaiah, dkk. (Madras, 2017) mendapatkan insiden keratosi seboroik 14% dari seluruh tumor kulit pada daerah kepala dan leher.⁴ Sementara penelitian yang dilakukan oleh Rajeev S, dkk. (India, 2017) terdapat 84 kasus keratosi seboroik (42%) dari 200 orang pasien yang berusia diatas 60 tahun dan ini merupakan tumor jinak terbanyak kedua setelah *cherry angioma*.⁵ Di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2014-2017 terdapat 29,7% kasus keratosi seboroik dari total 266 kasus tumor jinak kulit (non publikasi).

Sampai saat ini penyebab pasti dari keratosis seboroik masih belum jelas, walaupun risikonya meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Genetik, paparan sinar matahari dan infeksi diduga sebagai faktor penyebab timbulnya keratosis seboroik.⁶ Rekurensi juga dapat terjadi setelah pengangkatan dari keratosis seboroik, namun sampai saat ini belum ada laporan tentang persentase rekurensi pada keratosis seboroik.³

Keratosis seboroik juga diduga berhubungan dengan keganasan, terutama karsinoma sel basal. Ishida, dkk. (Jepang, 2011) melaporkan sebuah kasus karsinoma sel basal yang muncul pada lesi keratosis seboroik, dan terdapat peningkatan ekspresi protein p53 yang diperiksa secara imunohistokimia.⁷ Bedir, dkk. (Turki, 2014) juga melaporkan sebuah kasus karsinoma sel basal pada keratosis seboroik dan mendapatkan peningkatan ekspresi protein p53.⁸ Sehingga diduga terdapat hubungan patogenesis antara karsinoma sel basal dengan keratosis seboroik.^{7,8}

Infeksi *Human papillomavirus* (HPV) diduga memiliki peranan dalam timbulnya keratosis seboroik.^{6,9} Gushi A, dkk. (Jepang, 2003) mendapatkan 91,3% dari lesi keratosis seboroik mengandung HPV.¹⁰ Li, dkk. (Cina, 2004) mendapatkan 42 dari 55 (76%) kasus keratosis seboroik mengandung HPV yang diperiksa dengan PCR. Pada penelitian ini HPV 20 merupakan yang terbanyak, diikuti oleh HPV 23 dan HPV 5.¹¹ Sementara Lally, dkk. (Jerman 2010) mendapatkan 52,4% dari keratosis seboroik terinfeksi HPV, dan tipe terbanyak HPV 4, 65, 6,15, 1, 38 dan 95.¹² Jeong, dkk. (Korea, 2007) mendapatkan 37,5% keratosis seboroik mengandung DNA HPV, dan tipe terbanyak HPV tipe 20, 23, 5, 16, 17, 22, 25 dan 37.¹³

Human papillomavirus merupakan virus DNA yang dapat menginfeksi epitel mukosa dan epitel kulit. Virus HPV termasuk *Papoviridae* yang memiliki rantai ganda yang mempunyai sifat *host* spesifik, dengan karakteristik struktur kapsid *ikosahedral, nonenveloped*, ukuran 52-55 nm, tipe dan struktur asam nukleatnya sirkuler. Berdasarkan protein kapsid L1, HPV dikelompokkan menjadi lima genera: alpha, beta, gamma, mu, dan nu. Kebanyakan dari HPV pada kulit termasuk genus beta dan gama. Saat ini terdapat 40 HPV tipe beta dan 50 HPV tipe gamma yang sudah diisolasi.^{14,15,16}

Hubungan antara HPV dengan keganasan sudah terbukti pada keganasan di servik, penis, vulva, vagina, anus, orofaring dan karsinoma sel skuamous pada leher dan wajah. Namun hubungan HPV dengan keganasan pada kulit, masih terus diteliti. Infeksi HPV memiliki peranan dalam fase awal karsinogenesis kulit dan memiliki efek yang sinergis dengan sinar ultraviolet, sehingga virus akan banyak ditemukan di lesi pre maligna. Peranan HPV pada keganasan kulit, pertama kali ditemukan pada epidermodisplasia verusiformis yang menjadi karsinoma sel skuamous.¹⁷ Penelitian yang dilakukan oleh Conic, dkk. (California, 2016), mendapatkan 162 kasus karsinoma sel skuamosa yang berasal dari keratosis dan diduga HPV memiliki peranan dalam terjadinya hal ini.¹⁸

Protein p53 merupakan sebuah protein yang dihasilkan oleh *tumor supresor gen* p53. Aktivasi p53 terjadi sebagai respon dari berbagai stres pada sel, sehingga p53 dapat dikatakan sebagai penjaga genom serta dapat menghambat ekspansi dan proliferasi berbagai sel yang rusak.¹⁹ Protein p53 terdapat hampir pada semua sel, dan pada kondisi normal konsentrasi protein p53 rendah dan tidak dapat dideteksi.

Aktivasi dari protein p53 menggambarkan mutasi dari gen p53, sehingga terjadi akumulasi protein p53 dan dapat dideteksi secara imunohistokimia.²⁰

Berdasarkan pemeriksaan secara imunohistokimia ekspresi protein p53 pada jaringan dapat memberikan hasil negatif dan positif. Negatif jika tidak ada sama sekali, positif jika terdapat sel yang terwarnai coklat.¹⁹ Pada keratosi seboroik terjadi perubahan ekspresi p53 dan Bcl-2, meskipun tidak ada kerusakan pada kromosom.⁶ Naruke, dkk. (Jepang, 2008) mendapatkan perubahan dari p53 sebagai respon kerusakan DNA pada keratosi seboroik sebanyak 60%.¹⁹ Protein p53 dapat dideteksi pada semua keratosi seboroik dan hal ini menggambarkan adanya kerusakan DNA. Protein p53 akan memicu sel memasuki fase G1 dalam siklus sel untuk memperbaiki kerusakan DNA dan terjadinya proses apoptosis.²¹ Brown, dkk. (Amerika Serikat, 2016) melakukan pemeriksaan protein p53 secara imunohistokimia pada karsinoma sel skuamosa, keratosi seboroik, dan veruka vulgaris. Pada penelitian ini terdapat ekspresi p53 pada semua lesi keratosi seboroik dan beberapa keratosi seboroik menunjukkan peningkatan ekspresi p53.²²

Sivars, dkk. (Swedia, 2015) mendapatkan hubungan infeksi HPV dengan ekspresi p53 pada tumor di kepala dan leher. Pada tumor dengan HPV positif dan ekspresi p53 yang rendah prognosinya akan lebih baik dibandingkan dengan tumor dengan HPV positif dan ekspresi p53 yang tinggi.²³ Hay, dkk. (Portland, 2016) juga mendapatkan hubungan infeksi HPV dengan protein p53 pada karsinoma sel skuamosa di daerah vulva. Adanya HPV dan protein p53 menggambarkan prognosis yang jelek pada pasien dengan karsinoma sel skuamosa dan kemungkinan rekuren.²⁴

Sampai saat ini, sudah ada penelitian yang membuktikan adanya infeksi HPV dan ekspresi protein p53 pada keratosis seboroik, namun sepengetahuan penulis belum ada penelitian yang menghubungkan keduanya di Indonesia maupun di Luar Negeri, sehingga hal ini mendorong penulis untuk melakukan penelitian untuk melihat hubungan HPV dengan peningkatan ekspresi protein p53 pada keratosis seboroik.

1.2.Rumusan masalah

1. Berapakah angka kejadian HPV pada keratosis seboroik?
2. Berapakah angka kejadian peningkatan ekspresi protein p53 pada keratosis seboroik?
3. Apakah terdapat hubungan antara HPV dengan peningkatan ekspresi protein p53 pada keratosis seboroik?

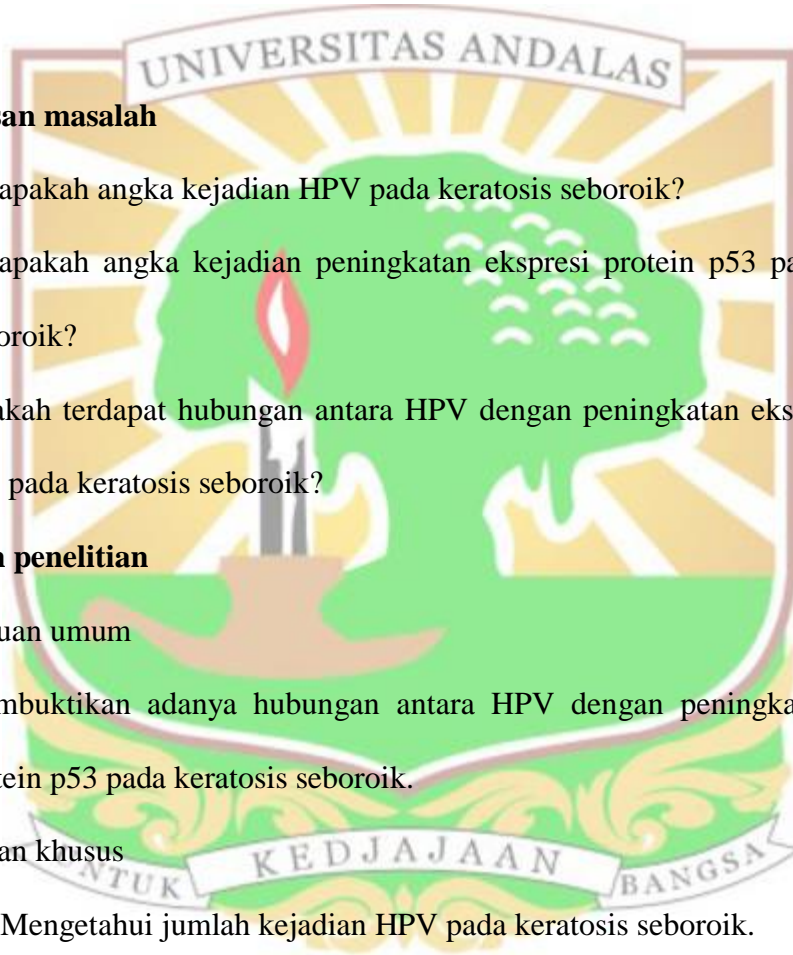
1.3.Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Membuktikan adanya hubungan antara HPV dengan peningkatan ekspresi protein p53 pada keratosis seboroik.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui jumlah kejadian HPV pada keratosis seboroik.
2. Mengetahui jumlah kejadian peningkatan ekspresi protein p53 pada keratosis seboroik.
3. Membuktikan hubungan antara HPV dengan peningkatan protein p53 pada keratosis seboroik.



1.4. Manfaat penelitian

1.4. 1 Manfaat penelitian di bidang ilmu pengetahuan

1. Sebagai data dasar epidemiologi tentang HPV dan gambaran peningkatan ekspresi protein p53 pada keratosis seboroik
2. Sebagai data dasar untuk penelitian selanjutnya.

1.4. 2 Manfaat untuk praktisi kesehatan.

Informasi bagi praktisi kesehatan, jika pada keratosis seboroik terdapat HPV dan peningkatan ekspresi p53, dalam terapi perlu tindakan yang lebih dalam, misalnya elektrokauter dengan kuretase.

1.4. 3 Manfaat untuk masyarakat

Informasi bagi masyarakat, jika dari hasil penelitian terdapat hubungan HPV dengan peningkatan ekspresi protein p53 pada keratosis seboroik, perlu segera diterapi dan kontrol teratur.

