

DAFTAR ISI

Sampul Depan.....	i
Sampul Dalam.....	ii
Prasyarat Gelar.....	iii
Persetujuan.....	iv
Penetapan Panitia Penilai Disertasi.....	v
Ucapan Terima Kasih	vi
Ringkasan.....	xi
Summary.....	xiii
Abstrak.....	xv
Abstract.....	xvi
Daftar Isi	xvii
Daftar Tabel	xx
Daftar Gambar	xxi
Daftar Lampiran.....	xxiii
Daftar Singkatan	xxiv
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Rumusan Masalah	7
1.3. Tujuan Penelitian.....	7
1.3. Tujuan Umum.....	7
1.3. Tujuan Khusus	7
1.3. Manfaat Penelitian.....	8
1.3. Manfaat Teoritis	8
1.3. Manfaat Praktis.....	8
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	9
2.1. Kanker Serviks	9
2.2. Kemoterapi	19
2.3. Kemoterapi pada kanker serviks	24
2.4. Cisplatin.....	28

2.5. Mekanisme resistensi cisplatin	47
2.6. Heat shock protein	58
2.7. Imaging kanker serviks	62
2.8. Penilaian apoptosis	64
2.9. Respon Terapi	66
2.10. Immunohistokimia	67
BAB 3. KONSEP PENELITIAN DAN HIPOTESIS	70
3.1. Kerangka Konsep	70
3.2. Keterangan Kerangka Konsep	71
3.3. Hipotesis	72
BAB 4. METODE PENELITIAN	73
4.1. Desain Penelitian	73
4.2. Tempat Penelitian	73
4.3. Subyek Penelitian	73
4.4. Sampel Penelitian	74
4.5. Variabel Penelitian	75
4.6. Pengambilan sampel	75
4.7. Pemeriksaan Histopatologi	75
4.8. Pengiriman sampel	77
4.9. Alur penelitian	77
4.10. Pengolahan data	78
4.11. Batasan operasional	78
4.12. Alat dan bahan	82
4.13. Kelaikan etik	83
BAB 5. HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS	84
5.1. Data Penelitian	84
5.2. Hasil Penelitian	85
5.2.1 Karakteristik Pasien	85
5.2.2 Ekspresi CTR1, ERCC1 dan HSP70	86
5.2.3 Ekspresi CTR1, ERCC1 dan HSP70 dan Histopatologi	92
5.2.4 Volume tumor	93

5.2.5 Respon terapi.....	95
5.2.6 Hubungan Ekspresi CTR1 dengan Respon Terapi.....	96
5.2.7 Hubungan Ekspresi ERCC1 dengan Respon Terapi	96
5.2.8 Hubungan Ekspresi HSP70 dengan Respon Terapi	97
5.2.9 Hubungan CTR1, ERCC1 dan HSP70 dengan Respon Terapi.....	97
BAB 6. PEMBAHASAN.....	99
6.1. Respon Terapi.....	100
6.2. Ekspresi CTR1.....	103
6.3. Ekspresi ERCC1	106
6.4. Ekspresi HSP70	109
6.5. Hubungan CTR1, ERCC1, dan HSP70 dengan Respon Terapi	114
6.6. Nilai Kebaruan Penelitian.....	115
6.7. Keterbatasan Penelitian	116
BAB 7. PENUTUP	117
7.1. Kesimpulan.....	117
7.2. Saran.....	117
DAFTAR PUSTAKA	118
LAMPIRAN.....	141

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Stadium Kanker Serviks	13
Tabel 2.2. Rekomendasi terapi kanker serviks	14
Tabel 2.3. Perbedaan apoptosis dan nekrosis.....	39
Tabel 2.4. Faktor stimulus apoptosis	40
Tabel 2.5. Hsp dan fungsinya dalam apoptosis.....	58
Tabel 5.1. Karakteristik pasien	85
Tabel 5.2. Hubungan Jenis Histopatologi dan umur.....	86
Tabel 5.3. Hubungan Jenis Histopatologi dan paritas.....	86
Tabel 5.4. Ekspresi CTR1, ERCC1 dan HSP70	87
Tabel 5.5. Ekspresi CTR1 dan Jenis Histopatologi	92
Tabel 5.6. Ekspresi ERCC1 dan Jenis Histopatologi.....	93
Tabel 5.7. Ekspresi Hsp70 dan Jenis Histopatologi.....	93
Tabel 5.8. Volume Tumor sebelum dan sesudah kemoterapi.....	94
Tabel 5.9. Frekuensi Volume tumor sebelum dan sesudah terapi	94
Tabel 5.10. Frekuensi respon terapi berdasarkan kriteria RECIST	95
Tabel 5.11. Respon terapi menurut histopatologi	95
Tabel 5.12. Ekspresi CTR1 dan respon terapi berdasarkan RECIST	96
Tabel 5.13. Ekspresi ERCC1 dan respon terapi berdasarkan RECIST	96
Tabel 5.14. Ekspresi HSP70 dan respon terapi berdasarkan RECIST	97
Tabel 5.15. Analisis hubungan ekspresi CTR1, ERCC1, HSP70 dengan respon terapi	97

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Siklus sel	21
Gambar 2.2. Struktur Kimia Cisplatin	28
Gambar 2.3. Proses <i>aquation</i> cisplatin setelah masuk ke dalam sel	29
Gambar 2.4. Proses Cisplatin masuk dan keluar sel	32
Gambar 2.5. Ikatan Cisplatin di dalam sel.....	33
Gambar 2.6. Mekanisme perbaikan DNA.....	34
Gambar 2.7. Tahap tahap Nucleotide Excision Repair	35
Gambar 2.8. Mekanisme perbaikan Cisplatin-DNA adduct	36
Gambar 2.9. Mekanisme MMR	37
Gambar 2.10. HMG box dan kompleks cisplatin-DNA	38
Gambar 2.11. Mekanisme apoptosis melalui jalur intrinsik dan ekstrinsik	41
Gambar 2.12. Ilustrasi jalur sinyal TNF reseptor	43
Gambar 2.13. Peran Mitokondria Dalam Apoptosis.....	44
Gambar 2.14. Kaskade Caspase.....	45
Gambar 2.15. Kaskade cisplatin sampai pada apoptosis	46
Gambar 2.16. Mekanisme Kerja Cisplatin	47
Gambar 2.17. Gambar skematik CTR1.....	50
Gambar 2.18. Peran transporter pada cisplatin influx dan efflux	52
Gambar 2.19. Tahap perbaikan kerusakan DNA akibat cisplatin	53
Gambar 2.20. Susunan domain ERCC1 dan XPF	54
Gambar 2.21. Model Kompleks ERCC1-XPF-DNA	55
Gambar 2.22. Kemoterapi dan Induksi Apoptosis.....	61
Gambar 2.23. Gambar MRI kanker serviks	64
Gambar 2.24. Gambar metode immunohistokimia.....	68
Gambar 5.1. Gambar kontrol positif CTR1	88
Gambar 5.2. Gambar ekspresi CTR1 rendah	88

Gambar 5.3. Gambar ekspresi CTR1 tinggi.....	89
Gambar 5.4. Gambar kontrol positif ERCC1.....	89
Gambar 5.5. Gambar ekspresi ERCC1 rendah	90
Gambar 5.6. Gambar ekspresi ERCC1 tinggi.....	90
Gambar 5.7. Gambar kontrol positif HSP70.....	91
Gambar 5.8. Gambar ekspresi HSP70 rendah	91
Gambar 5.9. Gambar ekspresi HSP70 tinggi.....	92



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Surat Kelaikan Etik	135
Lampiran 2. <i>Information to Consent</i>	136
Lampiran 3. Surat Persetujuan.....	138
Lampiran 4. Kemoterapi Cisplatin.....	139
Lampiran 5. Perhitungan Statistik.....	140



DAFTAR SINGKATAN

AIF	:	<i>Apoptosis inducing factor</i>
Apaf-1	:	<i>Apoptotic protease activating factor 1</i>
CAD	:	<i>Caspase-activated Dnase</i>
Caspase	:	<i>cysteine dependent aspartate-specific proteases</i>
CDDP	:	<i>cis-diamminedichloroplatinum(II)</i>
CDK	:	<i>Cyclin- dependent kinase</i>
CR	:	<i>Complete Response</i>
CTR1	:	<i>Copper transporter 1</i>
DFS	:	<i>Disease free survival</i>
Diablo	:	<i>Direct IAP binding protein with low pI</i>
DNA	:	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
EORTC	:	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
ERCC1	:	<i>excision repair cross-complementation group 1</i>
ESMO	:	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FADD	:	<i>Fas-associated death domain</i>
FIGO	:	<i>Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique</i>
GF	:	<i>Growth fraction</i>
GOG	:	<i>Gynecologic Oncology Group</i>
HPV	:	<i>Human Papilloma Virus</i>
HSP	:	<i>Heat shock protein</i>
IAP	:	<i>Inhibitor apoptosis</i>
IVP	:	<i>Intravenous pyelography</i>
KSS	:	<i>Karsinoma sel skuamous</i>
LVSI	:	<i>Lymph vascular space involvement</i>
MRI	:	<i>Magnetic resonance imaging</i>
NACT	:	<i>Neoadjuvant chemotherapy</i>
NCCN	:	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>

NCI	:	<i>National Cancer Institute</i>
NERR	:	<i>Nucleotide excision repair</i>
PD	:	<i>Progressive Disease</i>
PR	:	<i>Partial Response</i>
PTP	:	<i>Membrane permeability transition pore</i>
RECIST	:	<i>response evaluation criteria in solid tumours</i>
RHPPL	:	<i>Radical hysterectomy – pelvic and paraaortic lymphadenectomy</i>
RNA	:	<i>Ribonucleic acid</i>
SD	:	<i>Stable Disease</i>
SMAC	:	<i>Second mitochondria derived activator caspase</i>
TNF α	:	<i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
TNFR	:	<i>Tumor Necrosis Factor Receptor</i>
TRADD	:	<i>TNFR-associated death domain</i>
TRAIL	:	<i>Tumor necrosis faktor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand</i>
TSG	:	<i>Tumor suppressor gene</i>
YSR	:	<i>5 Years survival rate</i>