



ISSN: 1412-1433

JURNAL
BIOSAINS
PASCASARJANA

Volume 14 Nomor 1 Januari 2012

J. Biosains
Pascasarjana

Vol. 14

No. 1

Hlm. 1-71

Surabaya
Januari 2012

ISSN
1412-1433

JURNAL BIOSAINS PASCASARJANA

Volume 14 Nomor 1 Januari 2012

DAFTAR ISI

1. Ekspresi β Catenin dan $\beta 4$ Integrin pada Karsinoma Sel Basal Agresif dan Non-Agresif
(The Expression of β Catenin and $\beta 4$ Integrin in Aggressive and Non-Aggressive Basal Cell Carcinoma)
Yulia Farida Yahya, Saut Sahat Pohan, Soetjipto, I Ketut Sudiana 1-11
2. Aplikasi Pola Spektrum Akustik Optik untuk Pendekslan Vibrasi Akustik pada Dental Plaque Biofilm
(Application Pattern of Speckle Acousto-Optic in Order for Detection Acoustic Vibration on Dental Plaque Biofilm)
Harmadi, Agus Rubiyanto, Muhamad Zainuddin, Suhariningsih 12-23
3. Mekanisme Pneumonitis Hipersensitif (HP) Akibat Pajanan Debu Penggilingan Padi pada Mencit (*Mus musculus*) BALB/C
*(Mechanism of Hypersensitivity Pneumonitis (HP) as a Result from the Exposure of Dust from Paddy Milling on Mice (*Mus musculus*) BALB/C)*
Isa Ma'rufi, Kuntoro, Soedjajudi Keman, JE. Palilingan 24-29
4. Model Pengasuhan Gizi Anak Balita Berdasarkan Penilaian Faktor Risiko
(Under Fives Nutritional Rearing Model Based on Risk Factors Approach)
Sri Umijati, Sri Kardjati, Ismoedijanto 30-39
5. Apoptosis Pneumosit Tipe I & II pada Syok Hipovolemik Perdarahan yang Diresusitas dengan LSBT
 Studi Eksperimental pada *Rattus Sprague Dawley*
(Apoptosis Pneumocyte Type I & II in LSBT Resuscitated Haemorrhagic Hypovolemic Shock Experimental Study on Rat Sprague Dawley)
Kohar Hari Santoso, HR. Eddy Rahardjo, Harjanto 40-47
6. Efek Pemberian Glutamin terhadap Aktivitas *Sucrase, Maltase, Lactase* dan Ekspresi *Spectrin, Clathrin* dalam Perbaikan Mikrovilli Ileum pada Tikus Malnutrisi
(The Effects of Glutamine on Sucrase, Maltase, Lactase Activity and Spectrin, Clathrin Expression in Repairing Microvilli Ileum in Rats Malnutrition)
Roeni Irawan, Sutijapto MS, Suhartono Taat Putra, Soetjipto 48-60
7. Peningkatan *L-type Calcium Channel*, Kalsium Intraseluler, Protease Activating Receptor-1 dan Heat Shock Protein-27 pada Uterus Kelinci New Zealand yang Dilakukan Pengobatan Modifikasi Surabaya (Kajian Biomolekul pada Penanganan Perdarahan Pascaoperasi Karena Atonia Uteri)
(The Increased Expression of L-Type Calcium Channel, Protease Activating Receptor-1 and Heat Shock Protein-27 and Density of Intracellular Calcium on Animal Model of New Zealand Rabbit Myometrium That Using Conservative Surgical Procedure of Surabaya Suture Compression Modification (Biomolecular Study in Conservative Surgical Management of PPH Due to Uterine Atony))
Agus Sulistyanto, Agus Abadi, Endung Joevarini, FM. Judajana 61-71

Ekspresi β Catenin dan $\beta 4$ Integrin pada Karsinoma Sel Basal Agresif dan Non-agresif

(The Expression of β Catenin and $\beta 4$ Integrin in Aggressive and Non-Aggressive Basal Cell Carcinoma)

Yulia Farida Yahya*, Saut Sahat Pohan**, Suetjipto**, I Ketut Suliana**

ABSTRACT

Aggressive basal cell carcinoma (BCC) is a high risk type of BCC which frequently locally aggressive and has been associated with greater subclinical depth of extension and a greater rate of local recurrence in BCC with aggressive histopathologic variants. Recently, the role of molecular biology in predicting aggressiveness of BCC has not been clear. The purpose of this study was to determine the expression of β catenin and $\beta 4$ integrin in aggressiveness of BCC, to analyze the expression of β catenin and $\beta 4$ integrin which are greater in aggressive BCC than non aggressive BCC. This study was an observational with cross sectional study from 58 primary BCC patients visited skin surgery/Tumor division Outpatient clinic M Hoesin General Hospital Palembang during period January 2008–December 2009 was involved. Characteristic primary BCC patient results were recorded. Skin biopsy from primary BCC lesion were taken and Histopathological examination for detection BCC subtype and Immunohistochemistry test for detection of β catenin and $\beta 4$ integrin was performed. The level of β catenin and $\beta 4$ integrin was measured quantitatively. Statistically data were analyzed by using the chi square, independent sample t test, and multiple logistic regression. The results of this study showed in primary BCC, there was a significant correlation between expression of β catenin and $\beta 4$ integrin in aggressive and non aggressive of BCC ($p < 0.05$), the expression of β catenin ($t = -3.006$, $p = 0.00$) and $\beta 4$ integrin ($t = -3.714$, $p = 0.00$) was significant greater in aggressive than non aggressive of BCC, there was significant correlation between expression of β catenin and $\beta 4$ integrin in aggressiveness of BCC (β catenin $p \leq 0.002$, $OR = 1.154$; $\beta 4$ integrin $p \leq 0.004$, $OR = 1.067$), which means the influence of β catenin a strong significant 1,154 time and $\beta 4$ integrin a strong significant 1,067 time in aggressiveness of BCC. The expression of β catenin and $\beta 4$ integrin were significantly greater in aggressive than non aggressive BCC, and there were significant correlation of β catenin and $\beta 4$ integrin in aggressiveness of BCC with the type of histopathology of BCC based on growth pattern.

Key words: β catenin, $\beta 4$ integrin, aggressive BCC, non aggressive BCC

PENDAHULUAN

Karsinoma sel basal (KSB) atau basalioma, epiteloma sel basal, ulkus rodent merupakan kanker kulit dengan karakteristik tumbuh lambat, non-agresif, invasif lokal sangat minimal, dengan terapi standar bedah eksisi menunjukkan hasil memuaskan, dengan prognosis baik (Walling *et al.*, 2004; Del Serdo *et al.*, 2007), menyerang orang lanjut usia (Lansia), terutama ditemui diwajah, laki-laki lebih sering dibanding perempuan (Rubin *et al.*, 2005). Ditemukan terbanyak pada orang Kaukasian, jarang pada orang Asia, di Taiwan insiden KSB kisaran 0,015%, di Indonesia sampai saat ini belum ada data akurat tentang insiden KSB primer. Penelitian deskriptif di Sub-bagian Tumor/Bedah Kulit RSUP Dr. M. Hoesin Palembang

menunjukkan ada peningkatan insiden KSB primer secara berturut-turut, penelitian sebelumnya menemukan insiden KSB 0,042% (Toruan and Maizal, 2000), penelitian Yahya (2008) didapatkan 0,11%, Yahya (2010) didapatkan 0,30%.

Berbagai penelitian faktor risiko diluhungkan dengan agresivitas KSB baik faktor risiko ekstrinsik maupun intrinsik, hanya di era genomik saat ini, agresivitas KSB terutama dipengaruhi faktor risiko intrinsik berupa disregulasi biologi molekuler. Hampir sebagian besar peneliti berpendapat gambaran histopatologi tipe KSB berdasarkan *growth pattern*, yang mempunyai hubungan dengan disregulasi biologi molekuler dan prognosis (Tili *et al.*, 2005), yang menggolongkan KSB risiko

* Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

** Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

tinggi/agresif atau risiko rendah/non-agresif (Vantuchova and Curik, 2006). KSB non-agresif, bersifat risiko rendah, non invasif, dengan bedah eksisi memberikan hasil menuaskan, prognosis baik, secara histopatologi termasuk KSB tipe noduler; sedangkan KSB agresif, bersifat risiko tinggi, invasif, mudah mengalami rekuren setempat/lokal dengan kisaran 12%, sedangkan berdasarkan pemeriksaan histopatologi tipe KSB agresif cenderung rekuren meningkat dengan cepat kisaran 65% (Adegboye et al., 2010), ada hubungan yang kuat secara signifikan dengan invasi dan infiltrasi ke jaringan sekitarnya secara subklinis, akan meningkatkan morbiditas dengan prognosis buruk (Walling et al., 2004), secara histopatologi termasuk KSB tipe superfisial, tipe infiltrat, tipe *morphea*, tipe metatipikal (Carr et al., 2007).

Sampai saat ini belum diketahui peranan biologi molekuler dalam memprediksi KSB agresif dan non-agresif, diduga peningkatan ekspresi p53 sebagai maska dalam memprediksi KSB agresif Ansarin et al., 2006), hanya hipotesis ini dibantah Cho (2001) pada penelitiannya di Korea (Cho et al., 2001). Meskipun masih merupakan kontroversi, penelitian pada model tikus transgenik, KSB berasal dari sel punca pada bulge folikel rambut dan *interfollicular epidermis* (IFE) (Donovan, 2009), sehingga diperkirakan KSB merupakan kanker sel punca (Taylor, 2000; Popova et al., 2009; Youssef et al., 2010). Penelitian pada kanker sel punca terbukti dalam perkembangannya mekanisme melalui *signal pathway multiple Wnt*, dengan β catenin berperan sentral (Watt, 2002; Reya and Clevers, 2005; Walter et al., 2007). Pemeriksaan *DNA labelling retaining cell* (LRC), pada kanker sel punca epidermis terbukti ekspresi β integrin meningkat (Trounson, 2004; Ambler and Muatta, 2009). Bagaimana ekspresi β catenin dan β integrin pada KSB agresif dan nonagresif sampai saat ini belum diketahui.

Secara histogenesi morfologi KSB menunjukkan berbagai tipe epitel berasal dari folikel rambut yang mengalami diferensiasi. Ternyata agresivitas KSB menunjukkan peralihan epitel normal ke tumor jinak dan ke tumor ganas yang pada perkembangannya melalui mekanisme *signaling pathways multiple genetic* (Kaur et al., 2006). Sampai saat ini mekanisme perkembangan dan agresivitas KSB masih merupakan kontroversi. Pada umumnya mekanisme perkembangan kanker melalui 3 fase yaitu fase inisiasi, fase promosi dan fase progresif (Hanahan and Weinberg, 2000). Dibuktikan pada epidermis tikus transgenik, KSB merupakan kanker sel punca epidermis, yang dalam perkembangan dan progresivitas, diawali dengan fase inisiasi, melalui aktifasi *signal pathways*

complex Wnt (Reya and Clevers, 2005; Walter et al., 2007). Pada fase promosi/fase progresif, secara biokimia aktifasi β integrin I mengaktifasi focal adhesin kinase (FAK), *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K) (Danen et al., 2001), adanya cooperate β integrin dengan β catenin yang stabil dalam sitoplasma sebagai *maintenance* (Lo Celso et al., 2003), selanjutnya memfosforilasi *mitogen activated protein kinase* (MAPK)/*extracellular regulated kinase* (ERK)/*c-Jun* kinase (JNK)/Ras menyebabkan proliferasi sel kanker. Secara biomekanik, terjadi fosforilasi *Rac-Rho like GTPase*, yang mempromosikan polimerisasi bagian lateral aktin sel kanker sehingga membentuk lamelopodia dan filopodia yang menyebabkan kontraksi sel kanker menghasilkan traksi sitoskeleton-F aktin yang kuat, diikuti kerutan membran basalis, terjadi migrasi dan invasi sel kanker (Rabinovits and Mercurio, 2006; Saadeddin et al., 2009). Bagaimana mekanisme ekspresi β catenin dan β integrin terhadap agresivitas KSB masih belum jelas.

Berdasarkan uraian di atas ditemukan permasalahan yaitu ada peningkatan ekspresi β catenin dan β integrin terhadap agresivitas KSB, sehingga perlu dilakukan penelitian lebih. Tujuan penelitian untuk menganalisis peningkatan ekspresi β catenin dan β integrin terhadap agresivitas KSB, yang bermanfaat dalam mengungkap ekspresi β catenin dan β integrin dalam memprediksi KSB agresif dan non-agresif, menambah konsep baru mekanisme perkembangan KSB serta bermanfaat sebagai penunjang diagnostik, sebagai faktor prognostik, dan menentukan modalitas pengobatan KSB agresif dan non-agresif.

MATERI DAN METODE

Jenis penelitian adalah observasional dengan rancangan *cross sectional study* dengan populasi penelitian adalah pasien KSB primer yaitu KSB yang muncul pertama kali di wajah yang dirujuk dan berobat ke divisi Tumor/Bedah Kulit Unit Rawat Jalan (URJ) RSUP M Hoesin Palembang. Sampel penelitian adalah pasien KSB primer berasal dari beberapa RS di Palembang dan RS Kabupaten di Sumatera Selatan yang dirujuk ke divisi Tumor/Bedah Kulit unit rawat jalan Kulit dan Kelamin RSUP M Hoesin Palembang, yang menyetujui *informed consent*, serta memenuhi kriteria penerimaan.

Besar sampel adalah pasien KSB primer yang memenuhi kriteria penerimaan sampel yang datang ke divisi Tumor/Bedah Kulit URJ RSUP M Hoesin Palembang. Berdasarkan perhitungan didapatkan besar sampel sebanyak 58 pasien KSB primer dan pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*.

Penelitian ini dilaksanakan di divisi Tumor/Bedah Kulit unit Rawat Jalan Kulit dan Kelamin RSUP

M. Hoesin Palembang, dilaksanakan selama 2 tahun, dari bulan Januari 2008 sampai Desember 2009. Dibuat blok parafin di Bag/Dep. Patologi FK Unstri – RSUP M. Hoesin Palembang, dilanjutkan pemeriksaan histopatologi dipulas dengan pewarnaan *haematoxylin-Eosin* (H&E) untuk mengetahui tipe KSB dan pemeriksaan IHK β catenin menggunakan antibodi monoklonal β catenin *human* (Santa-Cruz Biotechnology, Inc, Santa Cruz, California) dan mendekripsi ekspresi $\beta 4$ integrin menggunakan antibodi monoklonal $\beta 4$ integrin *human* (Santa Cruz Biotechnology Inc, Santa Cruz, California), dilanjutkan dengan menghitung secara kuantitatif jumlah sel pengekspresi β catenin dan $\beta 4$ integrin per sepuluh lapangan pandang berwarna coklat kuat. Pemeriksaan dilakukan ahli Imunohistokimia yang tidak mengetahui identitas subjek yang diperiksa, pemeriksaan dilakukan di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/SMF Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Data yang didapat dari penelitian ini dimasukkan dalam lembar pengumpul data dan dilakukan analisis statistik.

Pengolahan data menggunakan *statistical programme for social sciences* (SPSS) versi 16.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois) dianalisis secara statistik analitik ($p < 0,05$), dengan *chi-square test* menganalisis distribusi dan hubungan ekspresi β catenin dan $\beta 4$ integrin pada agresivitas KSB, *independent sample t test* menganalisis perbedaan ekspresi β catenin dan $\beta 4$ pada agresivitas KSB, *multiple logistic regression* dengan metode *Backward* menganalisis hubungan peranan ekspresi β catenin dan $\beta 4$ integrin pada agresivitas KSB.

HASIL DAN DISKUSI

Pada penelitian ini didapatkan pasien KSB primer sebanyak 58 orang dengan distribusi berdasarkan jenis kelamin, usia, pekerjaan, tipe kulit, durasi, ukuran lesi, lokasi dan gambaran klinis terhadap agresivitas KSB (tabel 1 dan 2).

Tabel 1. Distribusi pasien KSB primer berdasarkan jenis kelamin dan usia

Karakteristik pasien KSB	Frekuenyi
Jenis kelamin laki-laki	23 (39,6%)
Perempuan	35 (60,3%)
Usia 31–40 tahun	2 (3,4%)
41–50 tahun	17 (29,3%)
51–60 tahun	16 (27,6%)
61–70 tahun	17 (29,3%)
71–80 tahun	3 (5,1%)
81–90 tahun	3 (5,1%)

Distribusi pasien KSB primer (n=58) dengan perincian pasien laki-laki 23 (39,6%) dan perempuan 35 (60,3%), dengan perbandingan laki-laki:perempuan 3:5 → 1:1,5. Distribusi pasien KSB berdasarkan usia terbanyak, usia 61–70 tahun dan usia 41–50 tahun sama banyak sebanyak 17 pasien (29,3%), berurutan turut diikuti usia 51–60 tahun sebanyak 16 pasien (27,6%), usia 71–80 tahun dan usia 81–90 tahun sama banyak sebanyak 3 pasien (5,2%), dan usia 31–40 tahun sebanyak 2 pasien (3,4%). *Mean* 57 tahun, *Median* 58 tahun, *Mode* 60 tahun, *Range* 48 tahun, minimum 38 tahun, maksimum 86 tahun (tabel 1).

Tabel 2. Diagnosis KSB primer berdasarkan gambaran histopatologi

Gambaran Histopatologi	Frekuenyi n	Percentasi (%)	p_value
Tipe noduler	39	67,2	
Tipe pigmentred	4	6,9	
Tipe superfisial	6	10,3	$p = 0,00$
Tipe infiltrat	5	8,6	
Tipe metatipikal	3	5,2	
Tipe morpha	1	1,7	
Total	58	100	

❖ Diagnosis KSB primer (n = 58) berdasarkan gambaran histopatologi menunjukkan, terbanyak KSB non-agresif yaitu tipe noduler sebanyak 39 pasien (67,2%), diikuti tipe *pigmented* sebanyak 4 pasien (6,9%), KSB agresif menunjukkan terbanyak superfisial 6 pasien (10,3%) diikuti berurutan turut tipe infiltrat sebanyak 5 pasien (8,6%), tipe metatipikal sebanyak 3 pasien (5,2%), tipe *morphea* sebanyak 1 pasien (1,7%). Analisis *chi-square* menunjukkan ada hubungan KSB primer dengan tipe KSB berdasarkan gambaran

Tabel 3. Distribusi ekspresi β catenin pada KSB agresif dan non-agresif

Distribusi β catenin	KSB		Total	p_value
	KSB NA	KSB A		
β catenin tidak terekspresso	30	0	30	
% β catenin	100%	0%	100%	
% total	51,7%	0%	51,7%	
β catenin terekspresso	13	15	28	
% β catenin	46,4%	53,6%	100%	$p = 0,00$
% total	22,4%	25,9%	48,3%	
Total	43	15	58	
% β catenin	74,1%	25,9%	100%	
% total	100%	100%	100%	

KSB NA = KSB non-agresif; KSB A = KSB agresif

histopatologi terhadap agresivitas KSB ($p = 0,00$, dengan $p < 0,05$) (tabel 3).

- Dengan uji statistik *chi-square* menunjukkan secara signifikan ada hubungan distribusi ekspresi β catenin pada KSB agresif dan non-agresif ($p = 0,00$, $p < 0,05$) (tabel 4).

Tabel 4. Distribusi ekspresi β integrin pada KSB agresif dan non-agresif

Distribusi β integrin	KSB		Total	p value
	KSB NA	KSB A		
β integrin tidak terekspresi	31	1	32	
% β integrin	96,9%	3,1%	100%	
% total	53,4%	1,7%	55,9%	
β integrin terekspresi	12	14	26	0,00
% β integrin	46,2%	53,8%	100%	
% total	20,7%	24,1%	44,8%	
Total	43	15	58	
% β integrin	74,1%	25,9%	100%	
% total	100%	100%	100%	

KSB NA = KSB non-agresif; KSB A = KSB agresif

- Dengan uji statistik *chi-square test* menunjukkan ada distribusi secara signifikan ekspresi β integrin pada KSB agresif dan non-agresif ($p = 0,00$, $p < 0,05$) (tabel 5).

Tabel 5. Hasil uji *independent sample t test* ekspresi β catenin pada KSB agresif dan non-agresif

KSB	n	Mean	Standard deviasi	t	p
Non-Agresif	43	19,1628	18,25341	50,06	0,00
Agresif	15	44,0667	10,06029		

- Analisis ini menunjukkan rerata β catenin pada KSB non-agresif $19,16 \pm 18,25$ dan KSB agresif $44,06 \pm 10,06$ ($t = -50,06$, $p = 0,00$), secara signifikan ekspresi β catenin lebih tinggi pada KSB agresif dari non-agresif (tabel 6).

Tabel 6. Hasil uji *independent sample t test* ekspresi β integrin pada KSB agresif dan non-agresif

KSB	n	Mean	Standard deviasi	t	p
Non-Agresif	43	40,3023	32,24649	-3,714	0,00
Agresif	15	78,0000	38,24545		

- Analisis ini menunjukkan rerata β integrin pada KSB non-agresif $40,30 \pm 32,24$ dan KSB agresif $78,00 \pm 38,24$ ($t = -3,714$, $p = 0,00$), secara signifikan ekspresi β integrin lebih tinggi pada KSB agresif dari non-agresif (tabel 7).
- Analisis statistik menunjukkan ekspresi β catenin $p \leq 0,002$ ($OR = 1,154$), β integrin $p \leq 0,001$ ($OR = 1,067$), secara signifikan ada pengaruh ekspresi β catenin dan β integrin terhadap agresivitas KSB. Pengaruh ekspresi β catenin lebih besar 1,154 kali sedangkan β integrin 1,067 kali lebih besar terhadap agresivitas KSB (tabel 8).

Pada penelitian ini teridentifikasi 58 pasien KSB primer. Untuk menjawab tujuan penelitian ini, perlu mengetahui distribusi KSB primer berdasarkan jenis kelamin, usia sebagai co-variabel. Distribusi pasien KSB primer ($n=58$) menunjukkan perincian pasien laki-laki 23 (39,6%) dan perempuan 35 (60,3%), dengan perbandingan laki-laki: perempuan $\text{♂}:\text{♀} \rightarrow 1:1,5$. Penelitian di beberapa negara di Asia seperti Singapore dan Malaysia, KSB primer menunjukkan hampir tidak terdapat perbedaan rasio antara pasien laki-laki dan perempuan (Goh et al., 2006; Yap, 2010). Distribusi pasien KSB berdasarkan usia terbanyak, menunjukkan pasien KSB primer terbanyak kisaran usia 41–70 tahun sebanyak 85%, distribusi usia pada penelitian ini hampir sama dengan penelitian pada orang Kaukasian di Brazil (Barlani, 2006), maupun orang Asia di Hongkong.

Menurut klasifikasi WHO Committee on the Histological Typing of Skin Tumors berdasarkan pola growth pattern KSB terdiri dari tipe noduler, superfisial, mikronoduler,

Tabel 7. Hasil analisis *multiple logistic regression* ekspresi β catenin dan β integrin pada KSB agresif dan non-agresif

Step 1*	β catenin	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp (B)	95,0% C.I. for EXP (B)	
		.143	.045	9,956	1	.002	1,154	1,056	1,261
	β integrin	.065	.023	8,252	1	.004	1,067	1,021	1,116
	Constant	9,486	2,870	10,928	1	.001	.000		

infiltrat, fibroepithelial, metatipikal/basoskuamus, KSB differnsiasi adneksal, sub tipe lain seperti tipe *pigmented*, keratotik, tipe *morphea*. Berdasarkan prognosis KSB digolongkan sebagai KSB agresif termasuk risiko tinggi termasuk KSB tipe superfisial, tipe infiltrat, tipe *morphea*, tipe metatipikal atau KSB non-agresif termasuk KSB tipe noduler, tipe *pigmented* (Vantuchova and Curik, 2006). Sampai saat ini secara histopatologi belum ada kesepakatan bersama dalam memprediksi KSB agresif. Saldanha et al., (2003) menjelaskan berdasarkan pada data set minimum menurut the Royal College of Pathologists, diagnosis KSB ditegakkan berdasarkan kriteria secara histopatologi yaitu tipe berdasarkan pola *growth pattern* (bentuk, ukuran sel, ada/tidak mitosis, ada/tidak *palisading perifer*, pada stroma tumor ada/tidak gumpalan degenerasi hyalin, tingkat kedalaman invasi, invasi perineural, perivaskuler serta differnsiasi seluler seperti karsinoma baso-skuamus/metatipikal. Kriteria KSB agresif ditegakkan berdasarkan ada/tidak invasi perineural atau perivaskuler. Parameter lain penilaian agresivitas KSB dihubungkan dengan adanya vaskularisasi pada stroma tumor, ada/tidak invasi perineural dan invasi perivaskuler, yang dihitung dengan gejala klinis berupa kelainan neural dan kelainan motorik, masalahnya adalah gejala klinis yang ditemukan sering menunjukkan gejala asimptomatis (Carr and Sanders, 2007).

Menurut Vantuchova and Curik (2006) gambaran histopatologi KSB berdasarkan *growth pattern*, mempunyai hubungan dengan disregulasi biologi molekuler dan prognosis. Ternyata Kaur et al., (2006) pada penelitiannya membuktikan agresivitas KSB menunjukkan peralihan epitel normal ke tumor jinak selanjutnya tumor primer dapat mengalami invasif yang kemudian sebagai tumor sekunder yang bermetastase melalui mekanisme *signaling pathways multiple genetic*. Untuk mengatasi masalah ini perlu pemeriksaan penunjang lainnya, lebih sederhana dan akurat berdasarkan disregulasi biologi molekuler untuk memprediksi agresivitas KSB.

Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa β catenin dan $\beta 4$ integrin berperan sebagai fungsi homeostasis pada bulge folikel rambut dan *interfollicular epidermis* (IFL), yang aktif dalam kondisi tertentu seperti penyembuhan luka atau keadaan patologi antara lain pada kanker sel punca, kelainan kulit proliferasif seperti psoriasis (Reya and Clevers 2005; Walter et al., 2007). Atas dasar teori ini peneliti berasumsi β catenin dan $\beta 4$ integrin berperan sentral terhadap agresivitas KSB. Menurut Carr et al., (2007), peningkatan ekspresi β catenin, menunjukkan dalam perkembangannya KSB dapat mengalami differnsiasi

ke matriks epitel folikel rambut, ke kelenjar sebasea sehingga secara spontan terjadi karsinoma sel basaloid yang menyerupai KSB.

Pada penelitian ini dengan uji statistik *chi square*, distribusi ekspresi β catenin mempunyai hubungan secara signifikan dengan KSB agresif dan non-agresif ($p < 0,05$). Pada tabel ini menunjukkan ekspresi β catenin mengekspresi sebanyak 15 pasien (53,6%) pada KSB agresif dan 13 pasien (46,4%) pada KSB non-agresif. Ekspresi β catenin tidak mengekspresi sebanyak 30 pasien (100%) pada KSB non-agresif dan 0 pasien (100%) pada KSB agresif. Penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang memakai sampel 20 KSB, 10 infeksi kulit, 5 KSS dengan IHK menunjukkan ekspresi β catenin meningkat pada 20 KSB, sedangkan sampel lain tidak meningkat, hal ini membuktikan bahwa β catenin berperan pada patogenesis KSB (Yamazaki et al., 2001). Penelitian lain dengan jumlah sampel 95 KSB membuktikan peningkatan β catenin hanya ditemukan pada KSB non-agresif (Anepekmiate et al., 2005; Ansarin et al., 2006). Hanya saja hasil penelitian ini dibantah oleh Boonchai et al., (2000).

Pada berbagai sel epitel *stratified* (epitel berlapis) khususnya kulit, secara normal fungsi β catenin sebagai homeostasis pada siklus pertumbuhan rambut (Walter et al., 2007). Penelitian pada transgenik tikus, β catenin stabil dalam sitoplasm berperan sentral pada perkembangan fase inisiasi kanker sel punca epidermal, hal ini dibuktikan ublik gen β catenin terjadi regresi spontan pada kanker tersebut (Donovan, 2009). Penelitian sebelumnya dengan pemeriksaan IHK pada sampel KSB terdiri dari 32 tipe noduler, 7 tipe mikronoduler, 24 tipe superfisial dan 17 tipe infiltrat/tipe *morphea* menunjukkan peningkatan ekspresi β catenin yang bervariasi pada semua tipe KSB, hanya pada KSB agresif yaitu tipe *morphea*, infiltrat, superfisial ekspresi β catenin meningkat lebih tinggi dibanding KSB non-agresif yaitu tipe noduler (El-Bahrawy et al., 2003). Sesuai dengan observasi pada penelitiannya peningkatan ekspresi β catenin ada hubungan secara signifikan dengan tipe KSB berdasarkan gambaran histopatologi *growth pattern* dan *differentiation pattern* yaitui KSB dengan differnsiasi matrik rambut, ternyata dapat tumbuh secara spontan *pitomatrixomas* dan *pitomatrix carcinoma*, termasuk dalam KSB agresif. Sesuai dengan penelitian ini menunjukkan ada hubungan secara signifikan distribusi ekspresi β catenin baik pada KSB agresif dan non-agresif ($p < 0,05$), hanya perlu penelitian lebih lanjut bagaimana hubungan dan ekspresi β catenin pada KSB agresif dan non-agresif secara histopatologi.

Secara *in vitro* ternyata ekspresi $\beta 4$ integrin merupakan marka sel punca pada bulge folikel rambut dan sedikit

pada IFE meskipun sampai saat ini fungsinya belum sepenuhnya dimengerti. Dibuktikan secara *invivo* epidermis manusia mutasi β integrin menyebabkan *junctional epidermolysis bullosa* dengan *pyloric atresia*. Penelitian secara *in vitro* membuktikan bahwa pada kanker sel punca seperti karsinoma payudara, karsinoma epidermis dalam perkembangan dan progresivitasnya secara signifikan menunjukkan ekspresi β integrin meningkat (Pontier et al., 2007). Penelitian lainnya secara *in vitro* pada kanker epitel *stratified* seperti KSS oral, kanker tiroid, karsinoma kantung kelim dan kanker kolon-rektal, menyokong hipotesis bahwa peningkatan ekspresi β integrin sebagai *maintenance* pada progresivitas karsinoma (Mercurio et al., 2001). Sesuai dengan penelitian sebelumnya (Ni et al., 2005; Bon et al., 2007). Pada penelitian ini dengan uji statistik *chi-square* menunjukkan ada distribusi secara signifikan ekspresi β integrin pada KSB agresif dan non-agresif ($p = 0,00$, $p < 0,05$). Pada tabel ini menunjukkan ekspresi β integrin mengekspresi pada KSB agresif sebanyak 14 pasien (53,8%) dan pada KSB non-agresif 12 pasien (46,2%). Ekspresi β integrin tidak mengekspresi pada KSB agresif sebanyak 1 pasien (3,1%), dan pada KSB non-agresif sebanyak 31 pasien (96,9%). Sesuai dengan penelitian sebelumnya temyata observasi secara *in vitro* pada KSS oral pada manusia dan tikus transgenik menunjukkan ekspresi β integrin yang meningkat mempunyai hubungan secara signifikan dengan konversi tumor jinak ke malignansi (Watt, 2002). Penelitian Owen et al., (2003) membuktikan pada tumor epidermis tikus transgenik, overekspresi β integrin menginduksi pertumbuhan tumor dengan cara menghambat fungsi supresi *transforming growth factor beta* (TGF β). Dibuktikan pada tikus transgenik dengan karsinoma yang disebabkan bahan kimia (*chemical carcinoma*) dan KSS oral pada manusia, ekspresi β integrin meningkat pada suprabasal epidermis menunjukkan β integrin berperan penting pada inisiasi karsinoma epidermal dengan prognosis buruk (Owen et al., 2003; Ambler and Manta, 2009). Berdasarkan teori diatas perlu penelitian lebih lanjut hubungan dan pengaruh ekspresi β integrin pada KSB agresif berdasarkan gambaran histopatologi dengan sampel KSB agresif yang proporsional.

Pada penelitian ini, dengan analisis *independent samples t test* ($p < 0,05$) menunjukkan peningkatan ekspresi β catenin pada KSB agresif $41,06 \pm 10,06$ pada KSB non-agresif $19,16 \pm 18,25$ ($t = -5,006$, $p = 0,00$), berarti secara signifikan ekspresi β catenin pada KSB agresif lebih tinggi daripada KSB non-agresif.

Pada umumnya mekanisme perkembangan kanker melalui 3 fase yaitu fase inisiasi, fase promosi dan fase

progresif (Hanahan and Weinberg, 2000). Sesuai dengan penelitian tikus transgenik dengan kanker sel punca epidermis (Popova et al., 2009). Mekanisme perkembangan ini secara *in vitro* diawali dengan fase inisiasi, melalui aktifasi *signal pathways complex Wnt* (Reya and Clevers, 2005; Walter et al., 2007), menyebabkan akumulasi β catenin sitoplasma, bertranslokasi ke nukleus sebagai faktor transkripsi, *downstream* gen target dengan meng up-regulasi c-Myc, p63 menyebabkan amplifikasi sel punca meningkat (Cotsarelis, 2006), penelitian secara *in vitro* mekanisme ini melalui *signal pathways multiple* di mediasi β catenin ber *cooperate* dengan β integrin menyebabkan proliferasi sel kanker (Hood et al., 2002). Sesuai dengan penelitian sebelumnya (Owen et al., 2003). Sampai saat ini peranan β catenin dalam agresivitas KSB masih kontroversi, hanya penelitian sebelumnya pada beberapa kanker epitel *stratified* seperti karsinoma payudara secara signifikan ada hubungan ekspresi β catenin dengan agresivitas KSB (Ni et al., 2005). Penelitian lain pada kanker pankreas secara signifikan menunjukkan peningkatan ekspresi β catenin memengaruhi karsinogenesis dan progresivitas sesuai dengan penelitian sebelumnya, dengan pemeriksaan IJK pada sampel KSB ($n = 80$) berdasarkan gambaran histopatologik terdiri dari 32 tipe noduler, 7 tipe mikronoduler, 24 tipe superfisial dan 17 tipe infiltrat dan tipe *morphea* menunjukkan intensitas warna kuat ditemukan pada KSB tipe *morphea* dan tipe infiltrat, diikuti tipe superfisial, hampir tidak ditemukan pada tipe noduler (El-Bahrawy et al., 2003). Sesuai dengan penelitian ini, secara signifikan ekspresi β catenin lebih tinggi pada KSB agresif dibanding non-agresif ($p < 0,05$). Dari hasil penelitian ini dapat diusulkan β catenin berperan sentral terhadap agresivitas KSB, sesuai dengan penelitian sebelumnya (Malanchi et al., 2008). Hanya masih perlu penelitian lebih lanjut hubungan ekspresi β catenin dengan tingkat kedalam invasi dan infiltrasi terhadap KSB agresif.

Pada penelitian ini, dengan analisis *independent samples t test* ($p < 0,05$) menunjukkan peningkatan β integrin pada KSB non-agresif $40,30 \pm 32,24$ dan KSB agresif $78,00 \pm 38,24$ ($t = -3,714$, $p = 0,00$), berarti secara signifikan ekspresi β integrin lebih tinggi pada KSB agresif daripada non-agresif.

Dalam kepustakaan beberapa peneliti menjelaskan pada berbagai sel epitel *stratified* seperti kulit, fungsi $\alpha\beta$ integrin secara normal sebagai reseptör dalam menstabilkan struktur hemidesmosome, pada permukaan sel basal berfungsi sebagai mediasi antara *intermediate actin* sitoskeleton intraseluler dengan laminin meningkat membrana basalis dan *extracellular matrix* (ECM).

Menurut teori secara normal β 4 integrin terdapat pada lapisan basal epidermis berfungsi sebagai barrier membrana basalis, sebagai glikoprotein transmembran β 4 integrin sebagai reseptor protein ECM dan bersama-sama laminin 5/332 merupakan komponen utama hemidesmosome yang berperan pada progresivitas karsinoma (Mercurio, 2001). Penelitian pada tikus transgenik dengan tumor epidermal, ternyata fase inisiasi dan progresivitas karsinogenesis menunjukkan secara biokimia dan biomekanik ekspresi β 4 integrin yang tinggi, serta *co-operate* dengan β catenin melalui aktifasi *phosphoinositide 3-OH kinase* (PI3K) dan FAK, memfosforilasi *signal pathway complex MAPK-Ras* dan *Rac-Rho family small GTPases* meningkatkan proliferasi dan migrasi sel kanker (Guo and Giancotti, 2004). Adanya ekspresi β 4 integrin yang meningkat dapat diasumsikan β 4 integrin berperan penting terhadap perkembangan progresivitas KSB, hanya masih perlu penelitian lebih lanjut hubungan ekspresi β 4 integrin dengan tingkat kedalamannya invasi dan infiltrasi terhadap agresivitas KSB.

Berbagai penelitian kanker epitel *stratified*, ternyata progresivitas melalui mediasi β 4 integrin. (Giancotti, 2007). Menurut Watt (2002) terbukti ada pengaruh ekspresi β 4 integrin pada kelainan patologis dan hiperproliferatif sel epitel kulit seperti psoriasis, KSS, penyembuhan luka, dan progresivitas karsinogenesis. Pada tikus transgenik perkembangan dan pertumbuhan karsinoma epidermal terjadi melalui mediasi β 4 integrin yang secara dramatis meningkatkan frekuensi papiloma, karsinogenesis dan metastasis. Sesuai dengan penelitian *in vitro* pada KSS oral, adanya peningkatan ekspresi β 4 integrin berhubungan dengan progresivitas KSS (Watt, 2002), dan penelitian sebelumnya pada kanker epitel *stratified* seperti kanker payudara, kanker kolon-rektal, kanker pankreas menunjukkan peningkatan ekspresi β catenin dan β 4 integrin mempunyai hubungan dengan progresivitas kanker dengan raihanan prognosis buruk (Ni et al., 2005; Bor et al., 2007).

Penelitian secara *in vitro* pada fase lanjut kanker payudara dibuktikan, pertumbuhan dan proliferasi serta migrasi, di mediasi peningkatan β 4 integrin secara langsung atau tidak langsung, *crosstalk* dengan *Epidermal Growth Factor* (EGF) melalui aktifasi Erb2, memfosforilasi FAK dan PI3K, ber-*cooperate* dengan β catenin stabil dalam sitoplasma, memfosforilasi MAPK/JNK/raf (Guo and Giancotti, 2004). Penelitian lain menjelaskan pada kanker epitel *stratified* seperti karsinoma payudara, karsinoma kolon-rektum, dimediasi β 4 integrin menyebabkan progresivitas dan metastasis dengan prognosis jelek (Ni et al., 2005). Peneliti lain membuktikan progresivitas ini disertai kerusakan struktur hemidesmosome dan peningkatan

produksi *extracellular matrix* (ECM) antara kuit MMP1,3 (Lu et al., 2008). Bagaimana hubungan ekspresi β 4 integrin pada agresivitas KSB secara histopathologi masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut.

Dengan analisis statistik *multiple logistic regression* dengan metode *backward wald* menunjukkan ekspresi β catenin $p \leq 0,002$ (OR = 1,154), β 4 integrin $p \leq 0,004$ (OR = 1,067). Hasil analisis ini menunjukkan ada pengaruh secara signifikan ekspresi β catenin dan β 4 integrin pada agresivitas KSB. Pengaruh ekspresi β catenin lebih kuat 1,154 kali, dan β 4 integrin lebih kuat 1,067 kali terhadap agresivitas KSB.

Berdasarkan hasil penelitian ini dengan analisis teori, peneliti berasumsi ada hubungan ekspresi β catenin dan β 4 integrin terhadap agresivitas KSB. Menurut hipotesis “*seed and soil*”, yaitu progresivitas kanker epitel disebabkan adanya hubungan antara “*seed*” yaitu stroma/sarang tumor dan *soil* yaitu *stroma microenvironment* melalui fasilitasi *cooperate signaling pathways multipel* (Gielcrease, 2007). Dari hipotesis ini dapat menjelaskan hubungan ekspresi β catenin dan β 4 integrin terhadap agresivitas KSB, di mana pada penelitian ini ternyata pada KSB non-agresif, ekspresi β catenin tinggi sebanyak 13 pasien (46,4%), ekspresi β 4 integrin tinggi sebanyak 12 pasien (46,2%). Secara histogenesis morfologi KSB menunjukkan berbagai tipe epitel folikel rambut yang mengalami diferensiasi. Hampir sebagian besar peneliti menjelaskan KSB berasal dari sel punca folikel rambut (Ohyama et al., 2006; Youssef et al., 2010). Menurut Kaur et al., (2006) ternyata agresivitas KSB menunjukkan peralihan epitel normal ke tumor jinak dan selanjutnya menjadi malignansi yang pada perkembangannya melalui mekanisme *signaling pathways multiple genetic*. Penelitian pada model tikus transgenik, terbukti dalam perkembangannya melalui mekanisme *signal pathway multiple Wingless* (Wnt) dengan β catenin sebagai peran sentral (Polakis, 2000; Watt, 2002; Walter et al., 2007). Penelitian lain membuktikan pada observasi tumor epidermis dari tikus transgenik pada IFE dan *budige* folikel rambut menunjukkan β catenin sitoplasma yang stabil sebagai *maintainance* pada agresivitas KSB (Lo Celso et al., 2003; Youssef et al., 2010). Pada kanker sel punca epidermis dengan pemeriksaan *DNA labelling retaining cell* (LRC) ternyata ada peningkatan ekspresi β 4 integrin (Trouwson, 2004; Ambler and Mantta, 2009). Secara binkimia aktifasi β 4 integrin langsung dan tidak langsung *crosstalk* dengan *epidermal growth factor* (EGF), mengaktifkan *focal adhesi kinase* (FAK), *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K), *cooperate* β 4 integrin dengan β catenin stabil dalam sitoplasma sebagai

maintainance (Malanchi *et al.*, 2008), memfosforilasi *mitogen activated protein kinase (MAPK)/extracellular regulated kinase (ERK)/c-Jun kinase (JNK)* menyebabkan proliferasi sel kanker (Danen *et al.*, 2001; Saadeddin *et al.*, 2009). Sedangkan pada KSB fase promosi/fase progresif sesuai dengan penelitian pada kanker payudara dibuktikan bahwa secara biokimia progresivitas tumor melalui mediasi ekspresi $\beta 4$ integrin yang meningkat melalui mekanisme *signal pathways multiple Rac-Rho like GTPases* (Guo and Giancotti, 2004) dan aktifasi mekanisme MAPK (Danen *et al.*, 2001; Saadeddin *et al.*, 2009). Secara biomekanik, fosforilasi aktifasi *Rac-Rho like GTPases*, mempromosikan polimerisasi bagian lateral aktin sel tumor dengan pembentukan lamelapodia dan filopodia stabil menyerahkannya kontraksi sel kanker, menghasilkan traksi sitoskeleton F aktin menguat, *prostusion*, membran basalis berkerut, terjadi migrasi dan invasi sel kanker (Mercurio and Rabinovitz, 2001; Pontier and Muller, 2009). Penelitian lain pada tikus transgenik menunjukkan ekspresi $\beta 4$ integrin meningkat terbukti mengaktifkan fungsi integrin lainnya seperti $\alpha 6\beta 1$ integrin pada migrasi sel tumor. Jadi mekanisme *signal $\beta 4$ integrin* bukan saja berfungsi sebagai adhesi antar sel, juga berfungsi mengaktifkan integrin lainnya, yang berperan dalam progresivitas dan prognosis (Mercurio and Rabinovitz, 2001; Hood and Cherek, 2002). Berdasarkan hasil penelitian ini peneliti berasumsi pada agresivitas KSB untuk berproliferasi, bermigrasi dan invasi secara biokimia ada kerja sama $\beta 4$ integrin dan β catenin stabil dalam sitoplasma, meningkatkan aktivitas *signal pathways* mitogen dan secara biomekanik mengaktifkan *signal pathways* multiple Rac-Rho-GTPases melalui mekanisme *epithel-mesenchym transition (EMT)*, (Danen *et al.*, 2001; Saadeddin *et al.*, 2009). Sesuai dengan penelitian Tse and Kalluri (2006) yang membuktikan progresivitas kanker melalui mekanisme *signaling pathways epithel-mesenchym transition (EMT)*, yang dipengaruhi antara lain peningkatan aktifasi β catenin dan $\beta 4$ integrin (Tse and Kalluri 2006). Berdasarkan fakta penelitian ini dan analisis secara teori peneliti berasumsi nampaknya mekanisme agresivitas KSB secara signifikan ada pengaruh β catenin dan $\beta 4$ integrin melalui *signaling pathways complex stroma tumor dengan microenvironment* melalui mekanisme EMT. Berdasarkan teori peneliti berasumsi mekanisme EMT sesuai dengan gambaran histopatologi tipe KSB agresif berdasarkan *growth pattern* yaitu KSB tipe infiltrat, tipe *morphea* dan tipe metatipikal, yaitu ada gambaran peningkatan deposit kolagen yang prominent pada stroma tumor, serta *palisading peripher* yang hilang, sekitar tumor tampak jaringan fibrous (Carr *et al.*, 2007), hipotesis

ini didukung dengan penelitian sebelumnya (Kaur *et al.*, 2006). Hanya masih perlu penelitian lebih lanjut mekanisme EMT dengan agresivitas KSB.

Penelitian Son (2008) merilai ada hubungan agresivitas KSB dengan CD44v6 dan produksi *matrix metallo protein 1,3 (MMP1, MMP3)*, ada/tidak *palisading peripher* pada stroma tumor, tingkat kedalaman invasi, terbukti agresivitas KSB ada hubungan secara signifikan dengan peningkatan MMP1 disertai hilangnya *palisading peripher* ($p = 0,028$) dan peningkatan ekspresi CD44v6 dengan tingkat kedalaman invasi ($p = 0,009$) (Son *et al.*, 2008). Penelitian pada kanker payudara, menunjukkan kanker payudara progresif ditandai ekspresi $\beta 4$ integrin yang tinggi disertai produksi laminin dan MMP (Lu *et al.*, 2008). Sedangkan peneliti lain membuktikan kanker payudara progresif fase lanjut menunjukkan ekspresi $\beta 4$ integrin menurun diikuti dengan *remodelling* membrana basalis, kerusakan hemidesmosom dan disregulasi extracellular matrix (ECM) sedangkan produksi ekspresi laminin 332/5, *matrix metallo proteinase (MMP)* meningkat (Hood and Cherek, 2002; Bon *et al.*, 2007). Analisis pemeriksaan IHC pada karsinoma payudara progresif membuktikan peningkatan ekspresi $\beta 4$ integrin disertai dengan peningkatan ekspresi laminin5/332 dan MMP secara signifikan menunjukkan progresivitas kanker dengan prognosis buruk (Bon *et al.*, 2007; Lu *et al.*, 2008), sesuai dengan pendapat Walling *et al.* (2004) bahwa ekspresi MMP1,3 meningkat menunjukkan agresivitas KSB, hanya perlu penelitian lebih lanjut bagaimana hubungan MMP dengan agresivitas KSB.

Akhir-akhir ini berbagai penelitian pengaruh biologi molekuler dalam memprediksi KSB agresif belum terbukti dan masih kontroversi. Penelitian sebelumnya membuktikan disregulasi *signaling pathways* HIF, SMOH, ras, p53, Bel2 pada KSB belum sepenuhnya diterima (Saldanha *et al.*, 2003; Ionescu *et al.*, 2006). Saldanha (2004) mendapatkan ada hubungan secara signifikan akumulasi ekspresi β catenin dengan disregulasi HIF *pathways* melalui *signaling pathways* Wnt dengan peningkatan proliferasi sel tumor, hanya meskipun perlu penelitian lebih lanjut, hanya penelitian ini dibantah Boonchui (2000) dan Yamazaki (2001) bahwa akumulasi ekspresi β catenin sitoplasma stabil sebagai *mainenance* pada sel tumor di folikel rambut untuk berproliferasi, dan teori ini didukung penelitian sebelumnya (Malanchi, 2008).

Pada penelitian ini ekspresi β catenin dan $\beta 4$ integrin meningkat terdapat pada KSB agresif dan non-agresif. Pada penelitian *in vitro* kulit tikus transgenik dan Human pada progresivitas kanker kulit sel punca epidermis membuktikan hipotesis bahwa secara biologi molekul

kontribusi kerja sama β catenin yang terlibat dalam *multiple signaling pathways Wnt* dan aktifasi $\beta 4$ integrin yang dihubungkan dengan *phenotype sel punca* (Watt, 2002; Gerdes and Yuspa, 2005; Abdallah, 2005). Penelitian *in vitro* pada tikus transgenik perkembangan kanker sel punca epidermis, diawali dengan fase inisiasi, dimulai aktivitas β catenin, mengamplifikasi sel punca (Polakis, 2000). Dengan LRC menunjukkan adanya peningkatan aktifasi $\beta 4$ integrin (Fuchs, 2006). Pada fase promosi/fase progresif, dibuktikan ada peningkatan ekspresi $\beta 4$ integrin melalui *signal pathways multiple MAPK/Ras*, mengupregulasi aktivasi faktor transkripsi (Gerdes and Yuspa, 2005). Dibuktikan pada tikus transgenik, delesi β catenin melalui efektor *downstream signal pathways multiple Wnt*, menghambat pertumbuhan folikel rambut (Walter *et al.*, 2007). Pada tikus transgenik terbukti mutasi β catenin secara spontan menghambat pertumbuhan tumor folikel rambut (Walter *et al.*, 2005). Menurut Carr *et al.*, (2007) dalam perkembangannya KSB dapat mengalami diferensiasi matrik baik pada *inner root sheath* dan *outer root sheath* yang menunjukkan gambaran menyerupai KSB, yang sulit dibedakan berdasarkan gambaran histopatologi.

Dari hasil penelitian ini dan analisis teori peneliti berasumsi mekanisme perkembangan dan progresivitas KSB sesuai dengan mekanisme perkembangan kanker sel punca epidermis maupun kanker epitel *stratified*. Sesuai dengan teori KSB merupakan kanker sel punca yang berasal dari folikel rambut dan *interfollicular epidermis* (IFE), yang mekanismenya sesuai dengan mekanisme inisiasi dan progresivitas kanker (Losada and Balmain, 2003; Gerdes and Yuspa, 2005), yang dalam perkembangannya pada fase inisiasi melalui mekanisme *signaling pathways Wnt*, dengan β catenin berperan sentral bersinergi dengan $\beta 4$ integrin, sedangkan fase promosi/fase progresif β catenin ber-cooperate dengan $\beta 4$ integrin sebagai peran sentral melalui mekanisme EMT terhadap agresivitas KSB (Tse and Kallury, 2007), secara signifikan menunjukkan ada hubungan dengan gambaran histopatologi berdasarkan pola *growth pattern* (Vantuchova and Curić, 2006; Carr and Sanders, 2007). Hasil penelitian ini menunjukkan ekspresi β catenin dan $\beta 4$ integrin yang tinggi pada KSB non-agresif, dapat diasumsikan bahwa dalam perkembangannya KSB non-agresif dapat mengalami peralihan menjadi KSB agresif, sesuai dengan penelitian sebelumnya (Kaur *et al.*, 2006).

Dengan gambaran klinis dan histopatologi saja sering sulit mengetahui agresivitas KSB lebih dini. Dari hasil penelitian ini dengan analisis *independent samples t test* dan *Multiple logistic regression* dan berdasarkan analisis

teori, secara signifikan ekspresi β catenin dan $\beta 4$ integrin meningkat pada agresivitas KSB serta ada pengaruh β catenin dan $\beta 4$ integrin terhadap agresivitas KSB, peneliti berasumsi bahwa β catenin ber-cooperate dengan $\beta 4$ integrin terhadap agresivitas KSB dan ternyata ekspresi β catenin dan $\beta 4$ integrin tinggi dapat memprediksi lebih dulu agresivitas KSB dibanding hanya dengan pemeriksaan kliniko-histopatologi saja, meskipun perlu penelitian lebih lanjut. Sehingga peneliti berasumsi pemeriksaan ekspresi $\beta 4$ integrin dan β catenin dengan IHC dapat dipakai sebagai penunjang diagnosis pada agresivitas KSB serta ada pengaruh dalam memprediksi agresivitas KSB.

Di masa datang untuk menjawab masalah ini, pengaruh ekspresi $\beta 4$ integrin dan β catenin, sebagai *marker* dalam memprediksi agresivitas KSB, perlu penelitian lebih lanjut dengan sampel KSB agresif yang proporsional.

Penemuan baru pada penelitian ini adalah ekspresi β catenin dan $\beta 4$ integrin yang tinggi berperan sentral terhadap agresivitas KSB, yang mempunyai hubungan dengan gambaran histopatologi tipe KSB berdasarkan pola *growth pattern*. Peningkatan ekspresi β catenin dan $\beta 4$ integrin bermanfaat sebagai penunjang diagnostik dalam memprediksi agresivitas KSB. Para praktisi klinis dapat menentukan modalitas pengobatan dan ramalan prognosis.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Adu hubungan secara signifikan, distribusi ekspresi β catenin dan $\beta 4$ integrin pada KSB agresif dan non-agresif. Secara statistik ekspresi β catenin dan $\beta 4$ integrin pada KSB agresif secara signifikan lebih tinggi dari KSB non-agresif. Secara signifikan ada pengaruh ekspresi β catenin dan $\beta 4$ integrin terhadap agresivitas KSB. Perlu penelitian lebih lanjut dengan sampel KSB agresif yang proporsional adanya ekspresi β catenin dan $\beta 4$ integrin yang tinggi sebagai *marker* dalam memprediksi agresivitas KSB. Disarankan pemeriksaan β catenin dan $\beta 4$ integrin dalam memprediksi agresivitas KSB sebagai penunjang diagnostik yang bermanfaat bagi para praktisi klinis dalam menentukan modalitas pengobatan dan ramalan prognosis.

Saran

Perlu penelitian lebih lanjut dengan sampel KSB agresif yang proporsional pengaruh peningkatan ekspresi β catenin dan $\beta 4$ integrin sebagai *marker* dalam memprediksi agresivitas KSB.

DAFIAR PUSTAKA

- Abdallah MM, 2005. Integrin in dermatology. *Egypt Dermatol online J* 1(1): 2.
- Adegboyega PA, Rodriguez S, McLarty J, 2010. Stromal expression of actin is a marker of aggressiveness in basal cell carcinoma. *Human Pathol* 41: 1128–1137.
- Ambler CA, Maatta A, 2009. Epidermal stem cells: location, potential and contribution to cancer. *J Pathol* 217: 206–216.
- Anepemkiate S, Thongsuksai P, Treerat P, Sirimujalin R, et al., 2005. Beta catenin expression in relation to the histological pattern of basal cell carcinoma. *Songgkla Med* 23(Suppl 2): 187–192.
- Ansarin H, Daliri M, Soltani-Arabshahi R, et al., 2006. Expression of p53 in aggressive and non-aggressive histologic variants of basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol* 16(5): 543–7.
- Boonchal W, Walsh M, Cummings M, Chenevix-Tranch G, et al., 2000. Expression of β catenin, a key mediator at the WNT signaling pathway in basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 36: 937–8.
- Bon G, Folgiero V, Di Carlo S, et al., 2007. Involvement of $\alpha 6 \beta 4$ integrin in the mechanism that regulate breast cancer progression. *Breast Cancer Res* 9(1): 203–207.
- Carr RA, Taijhee SM, Sanders DSA, 2007. Basaloid skin tumours: Basal cell carcinoma. *Curr Diag Pathol* 13: 252–272.
- Carr RA, Sanders DSA, 2007. Basaloid skin tumours: Mimics of basal cell carcinoma. *Curr Diag Pathol* 13: 273–300.
- Cho S, Hahn JH, Hong YS, et al., 2001. Analysis of p53 and BAX mutations, loss of heterozygosity, p53 and BCL2 expression and apoptosis in basal cell carcinoma in Korean patients. *Br J Dermatol* 144: 841–848.
- Cotsarelis G, 2006. Epithelial stem cells: A folliculocentric view. *J Invest Dermatol* 126: 1459–1468.
- Danen EJJ, Yamada KM, et al., 2001. Fibronectin, integrin, and growth control. *J Cell Phys* 189: 1–13.
- Del Sordo R, Cavaliere A, Sidoni A, et al., 2007. Basal cell carcinoma with differentiation expression of catenin and osteopontin. *Am J Dermatopathol* 29(5): 470–474.
- Donovan J, 2009. Review of the hair follicle origin hypothesis for basal cell carcinoma. *Dermatol Surg* 35: 1311–1323.
- El-Bahrawy M, El-Masry N, Alison M, et al., 2003. Expression of β catenin in basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 148: 964–970.
- Fuchs E, 2008. Skin stem cell: rising to the surface. *J Cell Biol* 180(2): 273–284.
- Gerdes MJ, Puspa SH, 2005. The contribution of epidermal and dermal stem cells to skin cancer. *Stem Cell Rev* 5(1): 225–232.
- Giancotti FG, 2007. Targeting integrin $\beta 4$ for cancer and anti-angiogenic therapy. *Trends Pharmacol Sci* 28(10): 506–511.
- Gielcrease MZ, 2007. Integrin signalling in epithelial cells. *Cancer Letter* 247: 1–25.
- Goh BK, Ang P, Wu YJ, et al., 2006. Characteristics of basal cell carcinoma among Asians in Singapore and comparison between completely and incompletely excised tumors. *Int J Dermatol* 45: 561–564.
- Guo W, Giancotti FG, 2004. Integrin signalling during tumour progression. *Nature* 5: 816–826.
- Hanahan D, Weinberg RA, 2000. The Hallmarks of Cancer. *Cell* 100: 57–70.
- Hood JD, Cheresh DA, et al., 2002. Role of integrin in cell invasion and migration. *Nature Rev* 2: 91–100.
- Ionescu DN, Arida M, Iukie DM, et al., 2006. Metastatic basal cell carcinoma, four case reports, review of literature, and immunohistochemical evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 130: 45–51.
- Kaur P, Mulvaney M, Carlson JA, et al., 2006. Basal cell carcinoma progression correlates with host immune response and stromal alterations: a histologic analysis. *Am J Dermatopathol* 28(4): 293–307.
- Lo Celso, Prowse DM, Watt FM, et al., 2003. Transient activation of β catenin in adult mouse epidermis is sufficient to induce new hair follicle but continuous activation is required to maintain hair follicle tumours. *Development* 131: 1787–1799.
- Losada JP, Balmain A, 2003. Stem-cell hierarchy in skin cancer. *Nature Rev* 3: 434–442.
- Lu S, Simin K, Khan A, Mercurio AM, et al., 2008. Analysis of integrin $\beta 4$ expression in human breast cancer: association with basal-like tumors and prognostic significance. *Clin Cancer Res* 14(4): 1050–1058.
- Malanchi I, Peinado H, Kessen D, Huelsken J, et al., 2008. Cutaneous cancer stem cell maintenance is dependent on β -catenin signalling. *Nature* 452: 650–65.
- Mercurio AM, Rabinovitz I, et al., 2001. Towards a mechanistic understanding of tumor invasion-

- lesson from the $\alpha 6 \beta 4$ integrin. *Semin Cancer Biol* 1: 129–141.
- Ni Hehong, Dydensborg AB, Herring FE, et al.**, 2005. Upregulation of a functional form of the $\beta 4$ integrin subunit in colorectal cancers correlates with c-Myc expression. *Oncogene* 24: 6820–6829.
- Ohyama M, Terunuma A, Tock CL, Radonovich MF, Pisc-Masison CA, Hopping SB**. 2006. Characterization and isolation of stem cell-enriched human hair follicle bulge cells. *J Clin Inves* 116: 249–260.
- Owen DM, Romero MR, Gardner C, Watt FM**, 2003. Suprabasal $\alpha 6 \beta 4$ integrin expression in epidermis results in enhanced tumorigenesis and disruption of TGF β signaling. *Cell Science* 116: 3783–3791.
- Polakos P**, 2000. Wnt signaling and cancer. *Genes & Dev* 14: 1837–1851.
- Pontier SM, Muller WJ, et al.**, 2009. Integrins in mammary stem-cell biology and breast-cancer progression—a role in cancer stem cells? *J Cell Science* 122: 207–214.
- Popova NV, Teti KA, Wu KQ, et al.**, 2003. Identification of two keratinocyte stem cell regulatory loci implicated in skin carcinogenesis. *Carcinogenesis* 24(3): 417–25.
- Rabinovits I, Mercurio AM**, 2006. Dynamic Functions of the Integrin in Carcinoma. In Wells A. Cell motility in cancer invasion and metastasis. Dordrecht the Nederland: Springer, pp 159–188.
- Reya T, Clevers H**, 2005. Wnt signaling in stem cells and cancer. *Nature* 434: 843–850.
- Rubin AJ, Chen EH, Ratner D**, 2005. Basal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 353: 2262–9.
- Saadeddin A, Jadidi RB, Dene BS, Nateri AS**, 2009. The links between transcription, β catenin? JNK signaling and carcinogenesis. *Mol Cancer Res* 7(8): 1189–96.
- Saldanha G, Ghura V, Potter L**, 2004. Nuclear β catenin in basal cell carcinoma correlates with increased proliferation. *Br J Dermatol* 151(1): 157–164.
- Saldanha G, Fletcher A, Slater DN**, 2003. Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update. *Br J Dermatol* 148: 195–202.
- Son KD, Kim TJ, Lee YS, Park GS, et al.**, 2008. Comparative analysis of immunohistochemical markers invasiveness and histologic differentiation in squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma of the skin. *J Surg Oncol* 97: 515–620.
- Taylor G, et al.**, 2000. Involvement of follicular stem cell in forming not only the follicle but also the epidermis. *Cell* 102: 451–461.
- Tilli CMLJ, Van Steensel MAM, Krekels GAM, et al.**, 2005. Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 152: 1108–1124.
- Toruan TL, Maisal D**, 2000. Basalioma pada wajah di Bagian Penyakit Kulit dan Kelamin FK Unissi – RSUP M. Hoesin Palembang 1995–1999, dalam Kumpulan Makalah lengkap PIT V Perdoski, Semarang, hal. 132–135.
- Trouson A**, 2004. Stem cells, plasticity and cancer—uncomfortable bed fellows. *Development* 131: 2763–2768.
- Tse JC, Kalluri R**, 2007. Mechanism of metastasis: Epithelial-to-mesenchymal transition and contribution of tumor microenvironment. *J Cell Biochem* 101: 816–829.
- Vantuchova Y, Curik R**, 2006. Histological types of basal cell carcinoma. *Scripta Medica (BRNO)* 79(5–6): 261–270.
- Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA**, 2004. Aggressive basal cell carcinoma: Presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev* 23: 389–402.
- Walter JM, Richardson GD, Jahoda CAB**, 2007. Hair follicle stem cell. *Seminar Cell Develop Biol* 18: 245–254.
- Watt FM**, 2002. Role of integrin in regulating epidermal adhesion, growth and differentiation. *EMBO J* 21(15): 3919–3929.
- Yahya YF, Toruan TL, et al.**, 2008. Insiden Non Melanoma Skin Cancer periode 2000–2004 di RSUP M. Hoesin Palembang, dalam Kumpulan Makalah Lengkap KONAS XII Perdoski, Palembang, hal. 216–219.
- Yahya YF, Toruan LT, et al.**, 2010. Profil Karsinoma Sel Basal di RSUP M. Hoesin Palembang, dalam Kumpulan Makalah Lengkap PIT XII Perdoski, Bali, hal. 452–458.
- Youssef KK, Van Keymeulen A, Lapouge G, et al.**, 2010. Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma. *Nat Cell Biol* 12(3): 299–305.
- Yamazaki F, Aragane Y, Kawada A, et al.**, 2001. Immunohistochemical detection for nuclear beta-catenin in sporadic basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 145: 771–777.
- Yap FBB**, 2010. Clinical characteristics of basal cell carcinoma in a tertiary hospital in Sarawak, Malaysia. *Int J Dermatol* 48: 176–1.