

HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI *POLY ADP-RIBOSE POLYMERASE-1* (PARP-1) DENGAN STADIUM FIGO PADA KARSINOMA SEL SKUAMOSA SERVIKS UTERI DI RSUP SANGLAH DENPASAR

Katarina Kristianna Purnamanta¹, I Gusti Ayu Sri Mahendra Dewi¹, Herman Saputra¹,
Ni Wayan Winarti¹, Ni Putu Sriwidyani¹, I Made Muliarta²

¹ Departemen/KSM Patologi Anatomi FK Unud/RSUP Sanglah, Denpasar, Bali, Indonesia.

² Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali, Indonesia.

Email : katarina.kristianna@gmail.com

Correspondence author : mahendradewi@rocketmail.com

ABSTRAK

Faktor prognosis pada karsinoma sel skuamosa (KSS) antara lain stadium FIGO. Stadium FIGO lanjut dapat mengurangi angka bebas penyakit dan *overall survival rate* (OS). *Poly (ADP-ribose) polymerase-1* (PARP-1) adalah salah satu enzim yang berperan dalam perbaikan DNA serta kematian sel. PARP-1 berperan pada karsinogenesis kanker serviks. Tujuan dari penelitian ini untuk membuktikan hubungan antara ekspresi PARP-1 dengan Stadium FIGO pada KSS serviks uteri di RSUP Sanglah Denpasar. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik potong lintang. Sampel penelitian ini adalah semua penderita KSS serviks uteri yang menjalani radikal histerektomi, biopsi dan diseksi KGB dan dilakukan pemeriksaan histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar dari tanggal 2 Januari 2016 hingga 30 Desember 2020 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan peneliti dengan besar sampel 38. Rediagnosis preparat dilakukan untuk menilai diagnosis histopatologi dan stadium FIGO. Kemudian dilakukan pulasan imunohistokimia PARP-1. Data dianalisis dengan uji *Chi-Square*, uji rasio risiko prevalensi serta uji T tidak berpasangan dengan nilai $p < 0,05$. Hasil penelitian ekspresi PARP-1 tinggi pada 47,4% kasus. Terdapat hubungan yang signifikan secara statistik antara ekspresi PARP-1 dengan stadium FIGO ($p = 0,001$) pada KSS serviks uteri di RSUP Sanglah Denpasar. Pada analisis risiko prevalensi mendapatkan hasil ekspresi PARP-1 tinggi memiliki risiko prevalensi 10,5 kali lebih besar menjadi stadium III-IV daripada ekspresi PARP-1 rendah (IK95% 2,336-47,201). Pada uji beda rerata tidak berpasangan didapatkan hasil rerata *H-score* pada stadium III/IV lebih besar daripada stadium I/II yaitu $190,89 \pm 42,021$ dibandingkan dengan $152,37 \pm 26,372$, perbedaaan tersebut signifikan secara statistik ($p = 0,002$, IK95% 15,444-61,609). Sebagai simpulan, terdapat hubungan antara ekspresi PARP-1 dengan stadium FIGO pada KSS serviks uteri di RSUP Sanglah Denpasar.

Kata kunci: PARP-1, Stadium FIGO, KSS Serviks uteri

ABSTRACT

Prognostic factors in squamous cell carcinoma (SCC) include FIGO stage. Advanced FIGO stages can reduce disease-free rates and overall survival rate (OS). *Poly (ADP-ribose) polymerase-1* (PARP-1) is an enzyme that plays a role in DNA repair and cell death. PARP-1 plays a role in cervical cancer carcinogenesis. The purpose of this study was to prove the relationship between PARP-1 expression and FIGO Stages in uterine cervical SCC at Sanglah Hospital Denpasar. This study is a cross-sectional analytic observational study. The sample of this study was all patients with cervical SCC who underwent radical hysterectomy, biopsy and lymph node dissection and histopathological examination was carried out at the Anatomical Pathology Laboratory, Faculty of Medicine, Udayana University/Sanglah Hospital, Denpasar from January 2, 2016 to December 30, 2020 who met the inclusion and exclusion criteria. determined by the researcher with a sample size of 38. Rediagnosis of preparations was carried out to assess the histopathological diagnosis and FIGO stage. Then PARP-1 immunohistochemistry was

performed. Data were analyzed by Chi-Square test, prevalence risk ratio test and unpaired T test with $p < 0.05$. The results showed that PARP-1 expression was high in 47.4% of cases. There was a statistically significant relationship between PARP-1 expression and FIGO stage ($p = 0.001$) in uterine cervical SCC at Sanglah Hospital Denpasar. In the prevalence risk analysis, the result that high PARP-1 expression had a prevalence risk of 10.5 times greater being stage III-IV than low PARP-1 expression (95% CI 2.336-47.201). In the unpaired mean difference test, the mean H-score at stage III/IV was greater than stage I/II, which was 190.89 ± 42.021 compared to 152.37 ± 26.372 , the difference was statistically significant ($p = 0.002$, 95% CI 15.444-61.609). As conclusion, there is association between PARP-1 expression and FIGO stage ($p = 0.001$) in uterine cervical SCC at Sanglah Hospital Denpasar.

Keywords: PARP-1, FIGO Stage, Uterine Cervical SCC

PENDAHULUAN

Kanker serviks adalah kanker paling sering keempat yang menyerang wanita di seluruh dunia setelah kanker payudara, kanker kolorektal dan kanker paru dan salah satu dari tiga kanker teratas pada wanita berusia kurang dari 45 tahun di 145 negara di seluruh dunia¹. Berdasarkan data Departemen Kesehatan RI saat ini, jumlah wanita penderita baru kanker serviks berkisar 90-100 kasus per 100.000 penduduk dan setiap tahun terjadi 40 ribu kasus kanker serviks². Kanker serviks biasanya ditemukan pada stadium lanjut. Di RSUP Sanglah Denpasar, 50% pasien pertama kali didiagnosis pada stadium klinis IIB³.

Prognosis pasien karsinoma sel skuamosa ditentukan oleh stadium FIGO, stadium lanjut dapat mengurangi angka bebas penyakit dan *overall survival rate* (OS)^{1 4 5}. Angka kelangsungan hidup 5 tahun pada stadium I dan II tidak jauh berbeda yaitu masing-masing 98,8% dan 97,7%, sementara pada stadium III angka kelangsungan hidup 5 tahun jauh lebih rendah yaitu sebesar 76,7%⁶.

Poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) adalah enzim yang terlibat dalam *base excision repair pathway* yang memiliki peran utama dalam memperbaiki DNA^{7 8}. PARP-1 juga berperan dalam mengatur proses sinyal pada kematian sel dan inflamasi, melalui beberapa cara antara lain faktor transkripsi, faktor adhesi dan mediator inflamasi⁷.

Terdapat hubungan antara ekspresi PARP-1 dengan stadium TNM pada karsinoma payudara dan karsinoma gaster^{9 10}. Namun pada karsinoma epithelial ovarium derajat tinggi, tidak terdapat perbedaan ekspresi PARP-1 dengan stadium FIGO¹¹. Hubungan antara ekspresi PARP-1 dengan stadium FIGO pada KSS masih sangat terbatas.

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan hubungan antara ekspresi PARP-1 dengan Stadium FIGO pada karsinoma sel skuamosa (KSS) serviks uteri di RSUP Sanglah Denpasar. Dengan mengetahui hubungan antara ekspresi PARP-1 dengan stadium FIGO, diharapkan dapat menjadi salah satu faktor prognostik untuk hasil akhir pasien dan membantu dalam penatalaksanaan pasien KSS serviks uteri. Di Bali, belum pernah ada penelitian yang meneliti hubungan antara ekspresi PARP-1 dengan stadium FIGO pada karsinoma sel skuamosa (KSS).

BAHAN DAN METODE

Sampel

Penelitian ini menggunakan desain potong-lintang. Besar sampel penelitian ini adalah 38 blok parafin. Sampel dipilih secara *quota sampling*. Sampel penelitian diambil dari semua penderita KSS serviks uteri yang menjalani radikal histerektomi, biopsi dan diseksi KGB dan dilakukan pemeriksaan histopatologi di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar dari tanggal 2 Januari 2016 hingga 30 Desember 2020 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan peneliti. Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar dengan nomor surat kelaikan etik 2178/UN14.2.2.VII.14/LT/2021 dan telah diberikan izin oleh RSUP Sanglah dengan nomor surat LB.02.01/XIV.2.2.1/31429/2021.

Kriteria inklusi penelitian ini adalah sediaan blok parafin dari bahan operasi histerektomi, biopsi dan diseksi KGB tumor serviks uteri dengan diagnosis histopatologi KSS serviks uteri dari berbagai subtype. Blok parafin dalam kondisi baik dan masih mengandung jaringan tumor yang cukup untuk dilakukan pemotongan ulang dan pemeriksaan imunohistokimia. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah kasus KSS serviks uteri yang telah mendapatkan terapi *neo-adjuvant* berupa kemoterapi maupun radioterapi yang diperoleh melalui data formulir pemeriksaan histopatologi atau penelusuran rekam medis. Tidak tercantum data makroskopis mengenai ukuran tumor pada Sistem SIMARS RSUP Sanglah.

Variabel penelitian

Stadium FIGO karsinoma serviks uteri adalah sistem pengelompokan stadium karsinoma serviks uteri dengan menggunakan data klinis, radiologi dan patologi¹². Evaluasi ulang sediaan H&E untuk menilai Stadium FIGO (patologi) oleh peneliti dan dua orang ahli Patologi Anatomi. Data klinis dan radiologis diperoleh dari data Sistem Informasi Manajemen Rumah Sakit (SIMARS) RSUP Sanglah Denpasar. Klasifikasi stadium FIGO ditentukan berdasarkan kriteria sebagai berikut : Stadium I adalah karsinoma terbatas pada serviks (ekstensi pada korpus uteri dapat diabaikan); stadium II adalah karsinoma menginvasi melewati uterus

namun tidak melewati sepertiga bawah vagina atau ke dinding pelvik; stadium III adalah karsinoma melewati sepertiga bawah vagina dan/atau ke dinding pelvik dan/atau menyebabkan hidronefrosis atau ginjal yang tidak berfungsi dan atau infiltrasi pelvis dan/atau KGB para-aortic. Infiltrasi KGB dinilai dengan pemeriksaan histopatologi H&E. Apabila tidak terdapat hasil biopsi nodal, maka hasil pemeriksaan radiologi (termasuk MRI, CT, PET, PET-CT dan USG transvaginal) dapat dipergunakan untuk mendeteksi metastasis KGB¹². Stadium IV adalah karsinoma menginvasi pelvis atau mukosa kandung kemih atau rektum (terbukti dengan hasil biopsi)^{12,13}. Selanjutnya, stadium FIGO dikelompokkan menjadi 2 kategori yaitu Stadium FIGO I/II dan stadium FIGO III/IV.

Ekspresi PARP-1 dievaluasi dengan pemeriksaan IHK. Interpretasi ekspresi PARP-1 menggunakan mikroskop cahaya binokuler *Leica DM 750*, pembesaran 40x untuk menilai luasnya pewarnaan pada sel tumor dan pembesaran 400x untuk melihat intensitas pulasan sel tumor. Sel yang dinyatakan positif adalah sel tumor yang terpulas cokelat pada inti sel tumor dengan intensitas lemah hingga kuat dengan pendekatan semi-kuantitatif menggunakan *Histo score (H-score)*. Teknik *H-score* diadopsi untuk menetapkan skor dari setiap kasus berdasarkan persentase sel dan intensitas pewarnaan yang terpulas. Intensitas pewarnaan dinilai berdasarkan empat kategori berikut: (0): tanpa pewarnaan; (+1): pewarnaan lemah; (+2): pewarnaan sedang; dan (+3): pewarnaan kuat. *H-score* dihitung menggunakan rumus berikut: $1 \times (\text{persentase pewarnaan } +1) + 2 \times (\text{persentase pewarnaan } +2) + 3 \times (\text{persentase pewarnaan } +3)$. Dari perhitungan tersebut diperoleh *H-score* dengan rentang nilai 0-300. Pulasan pada *breast carcinoma* digunakan sebagai kontrol positif untuk setiap spesimen. Nilai mean *H-score* dipilih sebagai nilai *cut-off* untuk membagi pasien ke dalam kelompok ekspresi PARP-1 rendah atau tinggi karena data berdistribusi normal. Kategori rendah adalah nilai *H-score* dibawah nilai *cut off*, sedangkan kategori tinggi adalah nilai *H-score* diatas atau sama dengan nilai *cut off*. Penilaian ekspresi PARP-1 dilakukan oleh peneliti dan dua orang ahli Patologi Anatomi menggunakan mikroskop cahaya binokuler *Leica DM 750*, dengan metode *eye ball counting*. Interpretasi *H-score* dilakukan secara *blind independent* oleh peneliti dan dua orang ahli Patologi Anatomi tanpa mengetahui data patologik pasien. Bila terjadi perbedaan dalam penentuan ekspresi PARP-1 diantara peneliti dan 2 orang ahli Patologi tersebut maka dilakukan kesepakatan bersama secara konsensus.

Analisis statistik

Analisis hubungan antara ekspresi PARP-1 dan parameter patologik menggunakan uji *chi-square*. Uji rasio risiko prevalensi untuk mengetahui rasio risiko prevalensi antara ekspresi PARP-1 dengan stadium FIGO. Uji T tidak berpasangan untuk mengetahui beda rerata *H-score* berdasarkan stadium FIGO. Nilai batas kemaknaan (α) ditentukan pada probabilitas (p) < 0,05. Data diolah

menggunakan program *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 20.0* untuk Windows.

HASIL

Gambaran karakteristik sampel penelitian berdasarkan usia didapatkan usia termuda 32 tahun dan usia tertua 70 tahun, median umur pada usia 52 tahun dan rerata usia $52,34 \pm 7,899$ tahun. Pada pulasan IHK PARP-1 nilai *H-Score* minimum 110 dan nilai maksimum 270. Uji normalitas yang dipakai adalah Saphiro-Wilk karena jumlah sampel yang dipakai dibawah 100. Pada uji tersebut didapatkan hasil $p=0,110$ sehingga dapat disimpulkan data tersebut berdistribusi normal. Nilai batas yang dipakai untuk menentukan kategori PARP-1 adalah nilai rata-rata yaitu sebesar 171,63. Frekuensi pada masing-masing parameter klinikopatologis ditampilkan pada tabel 1. Sementara table 2 menunjukkan hubungan antara ekspresi PARP dengan stadium FIGO. Gambar 1 menunjukkan 1 ekspresi imunohistokimia PARP-1 pada KSS Serviks uteri. Tabel 3 menunjukkan pada uji beda rerata tidak berpasangan didapatkan hasil rerata *H-score* pada stadium III/IV lebih besar daripada stadium I/II yaitu $190,89 \pm 42,021$ dibandingkan dengan $152,37 \pm 26,372$, perbedaan tersebut signifikan secara statistik ($p=0,002$, IK95% 15,444-61,609).

Tabel 1 Frekuensi pada berbagai parameter klinikopatologis sampel penelitian

Parameter	Jumlah Kasus
Kelompok Umur	
Dekade IV	3 (7,9%)
Dekade V	11 (28,5%)
Dekade VI	19 (50%)
Dekade VII	5 (13,2%)
Stadium FIGO	
I	10 (26,3%)
II	9 (23,7%)
III	13 (34,2%)
IV	6 (15,8%)
Ekspresi PARP-1	
Rendah	20 (52,6%)
Tinggi	18 (47,4%)

Tabel 2 Hubungan antara ekspresi PARP-1 dengan Stadium FIGO

Ekspresi PARP-1	Stadium FIGO		RP	IK 95%	p
	I/II	III/IV			
Rendah	15 (75%)	5 (25%)	10,5	2,336- 47,201	0,00 1
Tinggi	4 (22%)	14 (78%)			

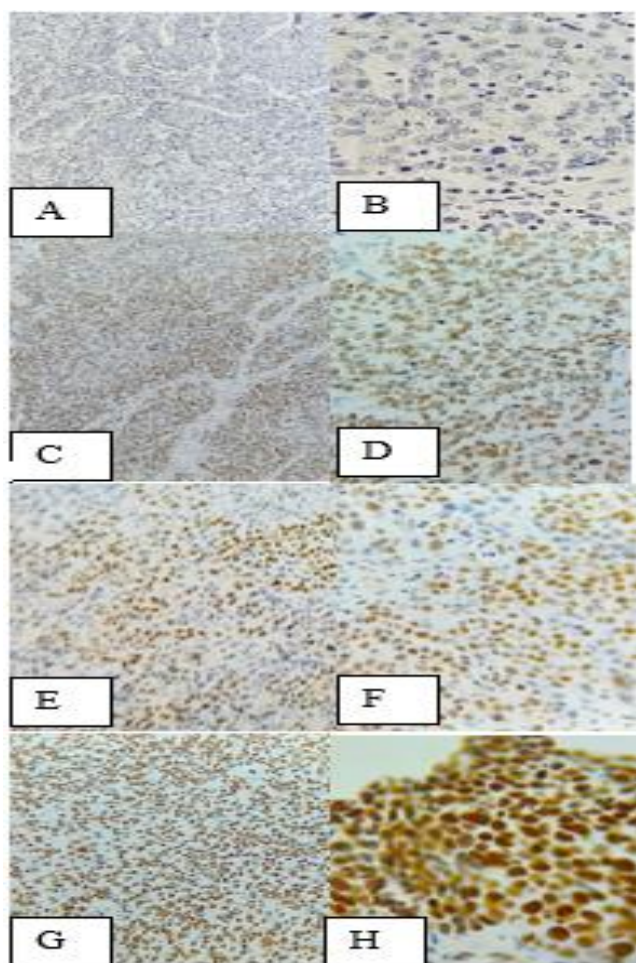
Nilai batas kemaknaan pada $p < 0,05$

RP : Risiko Prevalensi

IK 95% : interval kepercayaan 95%

Tabel 3 Nilai Rerata H-Score PARP-1 pada masing-masing Stadium FIGO

Parameter	Stadium FIGO		IK 95%	p
	I/II	III/IV		
Rerata H-score	152,37±26, 372	190,89±42, 021	15,44 4- 61,60 9	0,00 2



Gambar 2 Ekspresi imunohistokimia PARP-1 pada KSS Serviks uteri. A-B Ekspresi PARP-1 dengan pulasan absen (0). C-D. Ekspresi PARP-1 dengan intensitas lemah (+1). E- F. Ekspresi PARP-1 dengan intensitas sedang (+2). G-H. Ekspresi PARP-1 dengan intensitas kuat (+3)

PEMBAHASAN

Kanker serviks adalah kanker paling sering keempat yang menyerang wanita di seluruh dunia setelah kanker payudara, kanker kolorektal dan kanker paru dan salah satu dari tiga kanker teratas pada wanita berusia kurang dari 45

tahun di 145 negara di seluruh dunia¹⁴. Berdasarkan data dari Patologi Anatomi tahun 2010, di Indonesia kanker serviks menduduki urutan kedua dari 10 kanker terbanyak dengan insidens sebesar 12,7%².

Mayoritas wanita terdiagnosis kanker serviks pada usia pertengahan 40 hingga 50 tahun, namun dapat juga terjadi pada usia antara 17 – 90 tahun¹⁶. Data dari *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, insiden karsinoma serviks di Denmark, Jerman, Belanda, Norwegia, Slovenia dan Swedia dimulai pada usia 25 tahun dengan peningkatan insiden pada usia 30-40 tahun dan puncak tertinggi pada usia 44-49 tahun. Di Amerika, Asia, Afrika, Firlandia dan Polandia onset karsinoma serviks dimulai pada usia 30 dan 40 tahun dengan puncak insiden pada usia 50-65 tahun¹⁶. Hasil penelitian ini sesuai dengan data tersebut dimana insiden dimulai pada usia 32 tahun dengan puncak insiden pada dekade ke enam (50-60 tahun) yaitu sebanyak 50% kasus. Penelitian yang dilakukan oleh Putri dkk¹⁷ di RSUD DR. Soetomo Surabaya, mendapatkan hasil insiden yang lebih muda yaitu dimulai pada usia 21-30 tahun dengan puncak insiden pada usia 40-50 tahun.

Insiden dan puncak insiden pada rentang usia tersebut berhubungan dengan faktor risiko dari karsinoma serviks uteri. Faktor risiko dari karsinoma serviks yaitu faktor reproduktif dan perilaku seksual sebagian besar berhubungan dengan infeksi HPV. Perkembangan menjadi karsinoma invasif memerlukan proses yang cukup panjang, bisa mencapai 20 tahun mulai dari adanya lesi prekursor akibat infeksi virus tersebut¹⁸. Penelitian metaanalisis pada 1 juta wanita dengan hasil pemeriksaan sitologi normal, didapatkan hasil 10,4% terinfeksi HPV dengan insiden terbanyak pada usia lebih muda dari 25 tahun (16,9%)¹⁹.

Penelitian ini menemukan hasil kasus terbanyak ditemukan pada stadium FIGO III sebanyak 13 (34,2%) pasien serta stadium FIGO II sebanyak 9 (23,7%) pasien. Hasil tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Putri dkk¹⁷, dimana insiden terbanyak pada stadium FIGO IIIB sebanyak 60% kasus. Hal tersebut dapat disebabkan oleh rendahnya tingkat kesadaran tentang kesehatan reproduksi dan kurangnya pengetahuan tentang deteksi dini karsinoma serviks. Sangat diperlukan adanya program tentang kesehatan reproduksi dan gejala awal dari karsinoma serviks.

Penelitian tentang ekspresi PARP-1 pada karsinoma serviks masih sangat terbatas. Hassumi-Fukasawa dkk²⁰ merupakan peneliti pertama yang meneliti ekspresi IHK PARP-1 pada lesi servikal. Penelitian tersebut mendapatkan hasil ekspresi PARP-1 secara signifikan lebih tinggi pada sampel SCC dibandingkan dengan sampel HSIL. Pada 94,5% pasien karsinoma sel skuamosa invasif menunjukkan ekspresi IHK PARP-1, sedangkan hanya 77,5% kasus HSIL menunjukkan ekspresi PARP-1. Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Bianchi dkk²¹, dari 9 *cell line* kanker serviks yang tidak memiliki *homologous recombination deficiency (HRD)*. Hasil yang didapatkan adalah 3 dari 9 (33,3%) sel tersebut menunjukkan aktivitas PARP-1 yang kuat. Pada

karsinoma gaster, 52,8% menunjukkan ekspresi PARP-1 yang rendah dan 47,2% menunjukkan ekspresi PARP-1 yang tinggi¹⁰. Penelitian lainnya yang meneliti ekspresi PARP-1 pada karsinoma payudara subtype TNBC ditemukan ekspresi rendah pada 54% kasus dan ekspresi tinggi pada 46% kasus²². Penelitian ini menemukan hasil yang hampir sama yaitu ekspresi PARP-1 rendah terlihat pada 20 (52,6%) kasus dan ekspresi PARP-1 tinggi pada 18 (47,4%) kasus.

Poly (ADP-ribose) polymerase-1 (PARP-1) adalah salah satu enzim yang berperan dalam banyak proses mulai dari perbaikan DNA hingga kematian sel⁷. Pada proses perbaikan DNA, aktivasi biokimia dari PARP-1 merupakan respon langsung kerusakan DNA yang disebabkan oleh oksidasi, mutasi, alkilasi, radiasi pengion, dan lain-lain. Pada tingkat kerusakan yang sangat rendah ikatan antara PARP-1 ke DNA yang rusak tersebut berpotensi mengaktifkan fungsi PARP-1 sebagai sensor kerusakan DNA yang dapat menyebabkan adanya perbaikan DNA. Sebaliknya, dengan tingkat kerusakan DNA yang tinggi, PARP-1 menyebabkan kematian sel. PARP-1 merupakan eksekutor utama apoptosis⁸.

Teori mengenai peranan PARP-1 pada kanker serviks masih terbatas. Hipotesis untuk menjelaskan peranan PARP-1 pada karsinogenesis kanker serviks yaitu adanya inflamasi kronis oleh infeksi HPV dapat memicu CIN berkembang menjadi kanker invasif. Onkoprotein E6 yang dimiliki HPV meningkatkan stress oksidatif dan menurunkan enzim antioksidan. Hal tersebut dapat menyebabkan meningkatnya kerusakan DNA. Tingginya kerusakan DNA menyebabkan meningkatnya aktifitas PARP-1. Hiperaktivasi dari PARP-1 menyebabkan semakin meningkatnya stress oksidatif dan produksi dari *radical oxidative species* dalam mitokondria yang dapat menyebabkan kematian sel dan meningkatnya inflamasi. Inflamasi kronis akan semakin memperburuk kerusakan DNA, termasuk pembentukan *oxidatively-clustered DNA lesions* (OCDLs). *Oxidatively-clustered DNA lesions* (OCDLs) dapat menghasilkan efek mutagenik dan sitotoksik serta instabilitas kromosom yang sangat berperan dalam proses tumorigenesis. Pada karsinoma serviks progresifitas dari sel kanker ditandai oleh Stadium FIGO yang semakin tinggi²³. Penelitian ini menemukan adanya hubungan yang signifikan secara statistik antara ekspresi PARP-1 dengan stadium FIGO pada KSS serviks uteri di RSUP Sanglah Denpasar, ekspresi PARP1 tinggi memiliki risiko prevalensi 10,5 kali lebih besar menjadi stadium III-IV daripada ekspresi PARP-1 rendah (IK95% 2,336-47,201). Selain itu penelitian ini menemukan perbedaan rerata yang signifikan secara statistik nilai *H-score* antara stadium I/II dan III/IV. Stadium III/IV memiliki rerata yang lebih tinggi daripada stadium I/II. Hal tersebut menjelaskan bahwa hiperaktivasi dari PARP-1 berperan dalam proses tumorigenesis dan progresifitas dari KSS.

Pada karsinoma gaster, ekspresi PARP-1 yang tinggi berhubungan signifikan dengan infeksi H-Pylori, hilangnya diferensiasi, meningkatnya kedalaman invasi, adanya invasi

limfatik, adanya metastasis nodal dan stadium TNM lanjut 10. Pada karsinoma payudara, terdapat hubungan signifikan antara ekspresi PARP-1 dengan stadium TNM⁹. Sementara pada TNBC, overekspresi PARP-1 berhubungan dengan respon buruk terhadap kemoterapi²².

Beberapa penilaian yang menilai hubungan rasional antara infeksi HPV dengan ekspresi PARP-1 selama perkembangan dari kanker serviks, mulai dari LSIL, HSIL dan Karsinoma invasif mendapatkan hasil adanya hubungan yang signifikan antara ekspresi PARP-1 dengan HPV positif. Adanya polimorfisme pada PARP-1 Val762Ala menunjukkan adanya faktor risiko genetik untuk kejadian kanker serviks. Selain itu peranan PARP-1 dalam terjadinya kemoresisten masih kontroversial. Pada karsinoma payudara, ekspresi PARP-1 tidak berhubungan dengan respon kemo pada PARP-1²⁴. Sementara pada karsinoma ovarium imunoekspresi PARP merupakan penanda adanya kemoresisten²⁵. Namun penelitian mengenai peranan PARP-1 pada KSS masih sangat terbatas.

5. SIMPULAN DAN SARAN

Penelitian ini telah membuktikan bahwa ekspresi PARP-1 berhubungan dengan stadium FIGO pada KSS serviks uteri di RSUP Sanglah Denpasar. Pasien dengan ekspresi PARP-1 tinggi memiliki risiko prevalensi 10,5 kali lebih besar menjadi stadium III-IV daripada ekspresi PARP-1 rendah (IK95% 2,336-47,201). Terdapat perbedaan rerata antara nilai *H-score* pada stadium I/II dibandingkan dengan stadium III/IV ($p=0,002$, IK95% 15,444-61,609).

Sebagai saran, diperlukan lebih banyak penelitian yang meneliti hubungan antara ekspresi PARP-1 dengan berbagai faktor klinikopatologi dari KSS serviks uteri, seperti status infeksi HPV, polimorfisme pada PARP-1 Val762Ala, sporadik mutasi dan respon terhadap kemoterapi (kemoresisten). Selain itu, diperlukan sistem pendataan kasus karsinoma serviks yang terintegrasi baik setingkat RSUP Sanglah secara khusus maupun Provinsi Bali secara umum yang mengandung data klinis, radiologi maupun patologis sehingga akan memudahkan penarikan data untuk penelitian selanjutnya serta memudahkan restaging apabila terdapat *staging system international* yang baru.

6. DAFTAR PUSTAKA

1. Herrington C S, Bray F, Ordi J. Tumours of the uterine cervix. In: Kurman R J, Carcangiu M L, Herrington C S, Young R H, editors. World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs . Fifth. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. p. 172–181.
2. Andrijono, Purwoto G, Sekarutami SM, Handjari DR, Primariadewi, Nuhonni SA, et al. Panduan Penatalaksanaan Kanker Serviks. Jakarta; 2017. 1–29.
3. Mahendra INB. The Characteristics of Cervical Cancer Patients Who Underwent a Radical

- Hysterectomy at Sanglah Hospital Denpasar in 2015. *Bali Medical Journal*. 2016;5(2):48.
4. Obrzut B, Semczuk A, Naróg M, Obrzut M, Król P. Prognostic Parameters for Patients with Cervical Cancer FIGO Stages IA2-IIB: A Long-Term Follow-Up. *Oncology (Switzerland)*. 2017;93(2):106–114.
 5. Wang M, Yuan B, Zhou Z huan, Han W wei. Clinicopathological characteristics and prognostic factors of cervical adenocarcinoma. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1–8.
 6. Yang E, Huang S, Ran X, Huang Y, Li Z. The 5-year overall survival of cervical cancer in stage IIIC-r was little different to stage I and II: a retrospective analysis from a single center. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1–8.
 7. Swindall AF, Stanley JA, Yang ES. PARP-1: Friend or Foe of DNA Damage and Repair in Tumorigenesis? 2013;943–958.
 8. Murahari M, Yergeri M. Current Overview on the Usage of Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) Inhibitors in Treating Cancer. *Clinical Cancer Drugs*. 2014;1(2):127–148.
 9. Donizy P, Pietrzyk G, Halon A, Kozyra C, Gansukh T, Lage H, et al. Nuclear-cytoplasmic PARP-1 expression as an unfavorable prognostic marker in lymph node-negative early breast cancer: 15-year follow-up. *Oncology Reports*. 2014;31(4):1777–1787.
 10. Liu Y, Zhang Y, Zhao Y, Gao D, Xing J, Liu H. High PARP-1 expression is associated with tumor invasion and poor prognosis in gastric cancer. *Oncology Letters*. 2016;12(5):3825–3835.
 11. Molnár S, Beke L, Méhes G, Póka R. The Prognostic Value of PARP Expression in High-Grade Epithelial Ovarian Cancer. *Pathology and Oncology Research*. 2020;26(4):2549–2555.
 12. Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 2019;145(1):129–135.
 13. Lee SI, Atri M. 2018 FIGO staging system for uterine cervical cancer: Enter Cross-sectional Imaging. *Radiology*. 2019;292(1):15–24.
 14. Herrington CS, Bray F, Ordi J. Tumours of the uterine cervix. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. *World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. Fifth. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. p. 172–181.
 15. Pirog E C, Wright T C, Ronnet B M, Kurman R J. Carcinoma and Other Tumors of the Cervix. In: Kurman R J, Ellenson L H, Ronnet B M, editors. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 7th ed. New York: Springer; 2019. p. 315–335.
 16. International Agency for Research (IARC). *Cancer Biennial Report 2016-2017*. 2017. 1–157.
 17. Putri AR, Khaerunnisa S, Yuliati I. Cervical Cancer Risk Factors Association in Patients at the Gynecologic-Oncology Clinic of Dr. Soetomo Hospital Surabaya. *Indonesian Journal of Cancer*. 2019;13(4):104.
 18. Zhang S, Xu H, Zhang L, Qiao Y. Cervical cancer: Epidemiology, risk factors and screening. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2020;32(6):720–728.
 19. Crosbie EJ, Einstein MH, Franceschi S, Kitchener HC. Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*. 2013;382(9895):889–899.
 20. Hassumi-Fukasawa MK, Miranda-Camargo FA, Zanetti BR, Galano DF, Ribeiro-Silva A, Soares EG. Expression of BAG-1 and PARP-1 in precursor lesions and invasive cervical cancer associated with human papillomavirus (HPV). *Pathology and Oncology Research*. 2012;18(4):929–937.
 21. Bianchi A, Lopez S, Altwerger G, Bellone S, Bonazzoli E, Zammataro L, et al. PARP-1 activity (PAR) determines the sensitivity of cervical cancer to olaparib. *Gynecologic Oncology*. 2019;155(1):144–150.
 22. Indriani V., Saputra H., Maker L.P.I. Poly(ADP-ribose) polymerase-1 Overexpression as A Predictive Factor for Poor Chemotherapy Outcome in Triple Negative Breast Cancer. *International Journal of Science and Research (IJSR) [Internet]*. 2017;6(11):1881–5. Available from: <https://www.ijsr.net/archive/v6i11/ART20178367.pdf>
 23. Kotsopoulos IC, Kucukmetin A, Mukhopadhyay A, Lunec J, Curtin NJ. Poly(ADP-Ribose) polymerase in cervical cancer pathogenesis: Mechanism and potential role for PARP inhibitors. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2016;26(4):763–769.
 24. Sriwidayani NP, Saputra H. PTEN and PARP1 expression as predictors of neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer: A case-control study. *Indonesia Journal of Biomedical Science*. 2020 Sep 30;14(2):78.
 25. Westiningrum R, Usman HA, Yulianti H, Hernowo BS. Poly (ADP-Ribose) Polymerase Immunoexpression as Chemoresistance Marker in Ovarian Carcinoma. *Indonesian Journal of Clinical Pharmacy [Internet]*. 2018 Jun 1;7(2):115–123. Available from: <http://jurnal.unpad.ac.id/ijcp/article/view/16693>