

Original Research Paper

POLA EKSPRESI PROTEIN P53 PADA ASTROSITOMA BERDASARKAN GRADING HISTOPATOLOGI

Nurul Fardillah¹, Muhammad Husni Cangara^{1,2}, Cahyono Kaelan^{1,2}, Mahmud Ghaznawie¹, Mardiati², Alfian Zainuddin³, Upik Andriani Miskad^{1,2*}

¹Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

²Departemen Patologi Anatomi, Rumah Sakit Universitas Hasanuddin

³Departemen Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Email Corresponding:

upik.miskad@gmail.com

Page : 148-156

Kata Kunci :

Astrositoma,
protein p53,
glioblastoma

Keywords:

Astrocytoma,
protein p53,
glioblastoma

Published by:

Tadulako University,
Managed by Faculty of Medicine.
Email: healthytadulako@gmail.com
Phone (WA): +6285242303103
Address:
Jalan Soekarno Hatta Km. 9. City of
Palu, Central Sulawesi, Indonesia

ABSTRAK

Astrositoma merupakan salah satu tumor primer susunan saraf pusat yang paling sering ditemukan dibandingkan lainnya. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pola ekspresi protein P53 pada astrositoma berdasarkan derajat histopatologi. Penelitian ini merupakan penelitian observasi analitik dengan pendekatan cross sectional yang dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar mulai bulan Agustus 2021 sampai Desember 2021. Kami mengumpulkan dan mengelompokkan seluruh sampel yang memenuhi syarat berdasarkan pemeriksaan histopatologi diffuse astrositoma, anaplastic astrositoma, dan glioblastoma kemudian dilakukan pemeriksaan pewarnaan imunohistokimia untuk menilai protein P53. Hasil penelitian ini adalah protein p53 negatif lebih banyak ditemukan dibandingkan p53 positif pada diffuse astrositoma, anaplastic astrositoma, dan glioblastoma.

ABSTRACT

Astrocytoma is one of the most common primary tumors of the central nervous system. The purpose of this study was to determine the pattern of P53 protein expression in astrocytoma based on histopathological degree. This study is an analytical observation study with a cross sectional approach conducted at the Hasanuddin University Makassar from August 2021 to December 2021. We collected and grouped all eligible samples based on histopathological examination of diffuse astrocytoma, anaplastic astrocytoma, and glioblastoma then Immunohistochemical staining was performed to assess the P53 protein. The result of this study was that p53 negative protein was more commonly found than positive p53 in diffuse astrocytoma, anaplastic astrocytoma, and glioblastoma.

PENDAHULUAN

Tumor otak neuronal merupakan kelompok yang jarang dari tumor sistem saraf pusat yang muncul dari sel-sel dengan diferensiasi neuronal. Tumor ini mungkin murni berasal dari neuron atau memiliki komponen neuronal dan glial campuran, yang terdiri dari subset tumor glioneuronal.¹

Dari seluruh tumor primer susunan saraf pusat (SSP), astrositoma anaplastik dan

glioblastoma meliputi sekitar 38% dari jumlah keseluruhan, dan meningioma serta tumor mesenkim lainnya 27%. Sisanya terdiri dari tumor otak primer yang bervariasi, meliputi tumor hipofisis, schwannoma, limfoma SSP, oligodendroglioma, ependimoma, astrositoma derajat rendah, dan meduloblastoma.^{2,3}

Pada astrositoma tingkat rendah, memiliki prognosis yang lebih baik, dengan kelangsungan hidup mendekati 7 sampai 8

tahun setelah operasi. Pada astrositoma anaplastik, terapi berfokus pada perbaikan gejala. Radioterapi dari tumor yang direseksi sebagian meningkatkan angka kelangsungan hidup pascaoperasi. Tingkat kelangsungan hidup setelah radiasi pasca operasi hampir dua kali lipat dari hanya intervensi bedah (5 vs 2,2 tahun).⁴

Terdapat beberapa penelitian terbaru yang menunjukkan mungkin adanya peran protein p53 pada pasien dengan astrositoma. Namun penelitian ini masih kontroversial. Penelitian Tsai, dkk. menunjukkan bahwa hasil pasien astrositoma tidak berbeda secara signifikan pada pasien dengan tingkat ekspresi p53 yang rendah atau tinggi.⁵

TP53 merupakan salah satu onkogen yang paling sering bermutasi di sebagian besar kanker manusia, sekitar 5% hingga 50% di hampir setiap jenis kanker. Mutasi ini dapat menyebabkan hilangnya ekspresi p53 atau ekspresi versi mutan dari protein p53 yang memiliki potensi onkogenik. Selain itu, perubahan pola tersebut menghasilkan efek *gain-of-function* atau *loss-of-function*. Hal ini menunjukkan bahwa gen ini berperan penting dalam mencegah pembentukan kanker dan mungkin mempengaruhi outcome pasien melalui pengobatan dengan target p53.^{6,7}

Tujuan penelitian kami adalah untuk mengetahui pola ekspresi p53 pada pasien astrocytoma, sehingga diharapkan hasil kami dapat mengkonfirmasi hasil penelitian yang masih kontroversial mengenai peran protein p53 pada pasien astrositoma, baik pengaruhnya dalam pembentukan kanker, pengaruhnya pada derajat tumor ataupun outcome pasien.

BAHAN DAN CARA

Desain Penelitian

Penelitian kami merupakan penelitian analitik observasional dengan pendekatan cross sectional. Penelitian ini dilakukan di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Makassar, mulai bulan Agustus 2021 sampai Desember 2021.

Subjek Penelitian

Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien yang terdiagnosa sebagai astrositoma difusa, astrositoma anaplastik dan glioblastoma. Sampel penelitian ini adalah seluruh pasien yang terdiagnosa sebagai astrositoma difusa, astrositoma anaplastik dan glioblastoma yang terdaftar di RS Wahidin Sudirohusodo. Kriteria inklusinya adalah Pasien yang terdiagnosa sebagai astrositoma difusa, astrositoma anaplastik dan glioblastoma yang diambil jaringan reseksi asal tumor otak primer dan dikirimkan ke laboratorium patologi anatomi fakultas kedokteran Universitas Hasanudin, RS Wahidin Sudirohusodo dan Sentra Diagnostik Patologia Makassar. Kriteria eksklusinya adalah pasien dengan blok paraffin jaringan biopsy tumor otak primer yang rusak saat diproses ulang dengan pewarnaan imunohistokimia.

Alokasi Subjek

Pertama, kami mengumpulkan dan mengelompokkan seluruh sampel yang memenuhi syarat berdasarkan pemeriksaan histopatologi sebagai astrositoma difusa, astrositoma anaplastik dan glioblastoma. Kemudian mengumpulkan seluruh sampel yang memenuhi syarat untuk diambil blok paraffin sesuai urutan berdasarkan nomor registrasi kemudian mengelompokkan setiap kelompok tersebut berdasarkan skor ekspresi P53. Setelah itu dilakukan pewarnaan imunohistokimia.

Prosedur Pewarnaan Imunohistokimia

Pertama, jaringan dalam blok paraffin dipotong berukuran 4-5 μ m, dibuat dua potongan dan direkatkan pada dua kaca objek poly-L-lysine yang kemudian dilakukan deparafinisasi dengan xylene dan rehidrasi menggunakan alkohol yang konsentrasinya ditingkatkan secara bertahap.

Kedua, slide kemudian direndam dalam methanol/hidrogen peroksida dan diinkubasi selama 10 menit untuk menghambat aktivitas peroksidase endogen. Jaringan dikeringkan pada suhu 37°C selama 1 jam.

Ketiga, dilakukan penanganan dengan retrieval antigen (ab973) sesuai prosedur Tissue-Tek Staining Dishes. Ditambahkan protein block (ab80438) dan diinkubasi selama 10 menit pada suhu ruangan.

Keempat, teteskan antibodi primer *Rabbit anti-P53 Monoclonal Antibody* pada slide dan inkubasi selama semalam.

Kelima, cuci 3 kali dalam buffer, tambahkan HRP conjugate (ab80437) Rabbit Specific HRP dan inkubasi selama 15 menit, lalu dicuci 4 kali dalam larutan buffer.

Keenam, campurkan 30µL DAB chromogen (ab80438) dan 1,5 ml DAB substrate (ab80438) dan diaduk. Campuran tersebut lalu ditambahkan pada jaringan/slide, dan diinkubasi selama 1-10 menit.

Terakhir, lakukan pembilasan dalam larutan buffer sebanyak 4 kali dan ditambahkan *counterstain* hematoxylin, direhidrasi seperlunya dan ditutup dengan entelan.

Definisi

1. Astrositoma adalah tumor otak primer yang ganas asal sel astrosit, dinilai dengan pemeriksaan histopatologi, menggunakan pewarnaan *H&E*, dilihat dengan mikroskop cahaya oleh peneliti dan dua orang ahli patologi. Kriteria objektif gambaran histopatologi astrositoma⁸:
 - Diffuse Astrositoma dengan gambaran inti yang atipik, selularitas meningkat dan memiliki aktivitas mitosis yang rendah.

- Anaplastik Astrositoma dengan gambaran inti yang atipik, lebih seluler, memiliki aktivitas mitosis yang tinggi dan infiltratif.
- Glioblastoma dengan gambaran hiperseluler dengan aktivitas mitosis yang sangat tinggi disertai proliferasi vaskuler dan nekrosis.

2. Ekspresi P53 adalah akumulasi protein P53 pada inti sel tumor yang dideteksi dengan metode imunohistokimia. Imunoekspresi P53 dihitung menggunakan analisa semikuantitatif⁹, yaitu:

- <10% inti sel yang terwarnai : negatif
- ≥10% inti sel yang terwarnai : positif

Analisis Data

Kami menggunakan software statistics SPSS versi 26.0 untuk analisis data. Analisis univariat disajikan berupa jumlah dan persentase. Analisis bivariat yaitu pola ekspresi p53 pada pasien astrositoma dinilai menggunakan chi square.

HASIL

Jumlah seluruh sampel yang didapat adalah sebanyak 69 sampel, yang terdiri dari astrositoma difusa, astrositoma anaplastic dan glioblastoma. Karakteristik subjek disajikan pada tabel 1.

Dari total 69 sampel, ditemukan jenis kelamin laki-laki 42 orang (60,9%) lebih banyak dibandingkan dengan jenis kelamin perempuan sebanyak 27 orang (39,1%). Menurut kategori usia, untuk usia 0-19 tahun didapatkan 10 orang (14,5%), usia 20-39 tahun didapatkan 24 orang (34,8%), kategori usia 40-59 tahun didapatkan 25 orang (36,2%), dan kategori usia >59 tahun didapatkan 10 orang (14,5%).

Tabel 1. Karakteristik Subjek

Karakteristik	Jumlah	Presentase
Jenis Kelamin		
Laki-laki	42	60,9%
Perempuan	27	39,1%
Usia		
0-19 tahun	10	14,5%
20-39 tahun	24	34,8%
40-59 tahun	25	36,2%
>59 tahun	10	14,5%
Diagnosa		
Diffuse Astrositoma (DA)	20	29%
Anaplastik Astrositoma (AA)	16	23,2%
Glioblastoma (GB)	33	47,8%
P53		
≥10% (positif)	25	36,2%
<10% (negatif)	44	63,8%

Dari hasil evaluasi histopatologi didapatkan 20 sampel (29%) yang didiagnosis sebagai astrositoma difusa, 16 sampel (23,2%) astrositoma anaplastik dan 33 sampel (47,8%) glioblastoma. Berdasarkan pewarnaan

imunohistokimia P53 diperoleh 25 sampel (36,2%) yang mengekspresikan P53 ≥10% (positif), dan 44 sampel (63,8%) yang mengekspresikan <10% (negatif).

Tabel 2. Perbandingan Ekspresi P53 Berdasarkan Diagnosa Histopatologi Astrositoma

Diagnosa	Status P53		Jumlah (%)	P Value
	Positif (%)	Negatif (%)		
Astrositoma difusa	3 (15.0)	17 (85.0)	20 (100.0)	0,056
Astrositoma anaplastik	8 (50.0)	8 (50.0)	16 (100.0)	
Glioblastoma	14 (42.4)	19 (57.6)	33 (100.0)	
Total	25 (36.2)	44 (63.8)	69 (100.0)	

Tabel 2 menunjukkan hasil uji analisis antara diagnosa histopatologik Astrositoma dengan status ekspresi p53. Hasil analisis menunjukkan nilai $p=0,056$ ($p>0,05$) yang berarti tidak terdapat hubungan yang signifikan antara diagnosa histopatologi Astrositoma dengan status ekspresi p53. Pada kelompok astrositoma difusa sebanyak 20 sampel (100%), ditemukan 3 sampel (15,0%) menunjukkan ekspresi p53 positif, dan 17 sampel (85,0%) menunjukkan ekspresi p53 negatif. Pada kelompok Astrositoma anaplastik sebanyak 16 sampel (100%), ditemukan 8 sampel (50,0%) menunjukkan

ekspresi p53 positif, dan 8 sampel (50,0%) menunjukkan ekspresi p53 negatif. Sedangkan pada kelompok Glioblastoma sebanyak 33 sampel (100%), ditemukan 14 sampel (42,4%) yang menunjukkan ekspresi p53 positif, dan terdapat 19 sampel (57,6%) yang menunjukkan ekspresi p53 negatif.

PEMBAHASAN

Astrositoma merupakan tumor otak primer yang berasal dari sel-sel astrosit dengan angka kejadian yang sangat tinggi dan bersifat agresif, dengan prognosis yang buruk. Terapi

Astrojitoma saat ini belum banyak dikembangkan. Selain pembedahan, dilakukan pula radioterapi dan kemoterapi. Sayangnya selain sel tumor yang sering tersisa dan tingginya tingkat resistensi pasien terhadap radioterapi dan kemoterapi sehingga angka kekambuhan pasien Astrojitoma cukup tinggi¹⁰

Pada penelitian ini didapatkan bahwa insiden paling banyak adalah pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan dengan ratio 1,5:1. Hasil ini sejalan dengan beberapa penelitian yang dilakukan sebelumnya yang menemukan bahwa pada jenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan dengan perempuan, baik untuk diagnosa Astrojitoma maupun Glioblastoma.¹¹

Beberapa publikasi telah membahas perbedaan jenis kelamin dalam kejadian astrojitoma maupun glioblastoma. Volume intrakranial (ICV), sebagai pengganti ukuran otak, berkorelasi dengan risiko pengembangan astrojitoma dan glioblastoma, dengan peningkatan ICV yang mengarah ke risiko yang lebih tinggi. Hal tersebut diyakini terkait dengan jumlah yang lebih besar dari pembelahan sel induk neuroglial di otak yang lebih besar, dan bisa menjadi salah satu faktor yang menyebabkan proporsi astrojitoma dan glioblastoma yang lebih besar pada pria. Selain itu, hilangnya fungsi p53 meningkatkan risiko transformasi ganas, khususnya pada astrojitoma laki-laki, menjadi mekanisme tambahan untuk perbedaan insiden. Disparitas jenis kelamin terkait p53 juga diamati pada kanker lain, yang terkait dengan lokasi regulator negatif p53 pada kromosom X. Sebuah studi lebih lanjut menemukan bahwa risiko genetik untuk memperoleh glioma dikaitkan dengan EGFR pada pria, dan TERT pada wanita, menunjukkan perbedaan jenis kelamin yang relevan secara biologis dalam gliomagenesis.¹² Selain itu, hormon wanita memiliki efek pencegahan pada gliomagenesis.¹³ Namun hasil ini tidak sejalan

dengan Hasil penelitian Eljiji, dkk. dengan populasi penelitian yang sedikit, yang menunjukkan dominasi wanita pada 60% pasien dan pria pada 40%.¹⁴

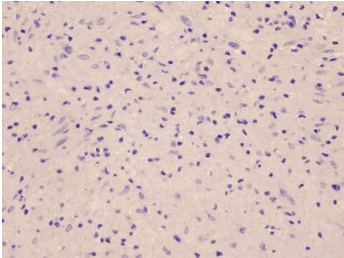
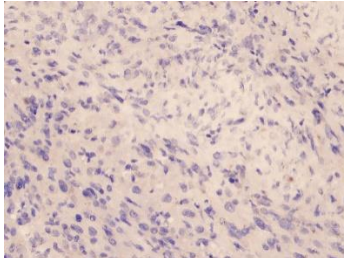
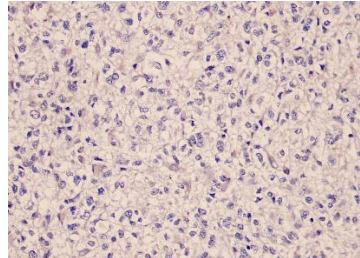
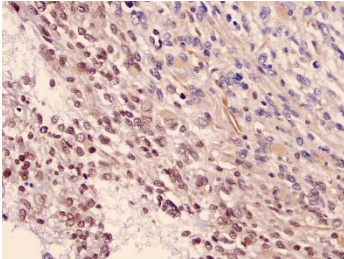
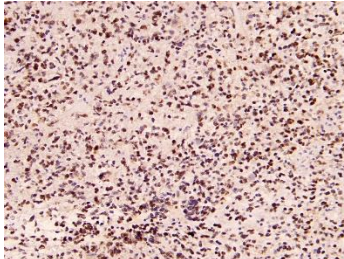
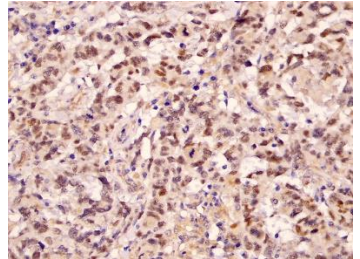
Berdasarkan usia, kami menemukan prevalensi tertinggi kejadian Astrojitoma berada pada usia 20-59 tahun. Hasil ini sejalan dengan penelitian Omer, dkk. yang memperlihatkan bahwa perjalanan gliomagenesis terjadi pada usia yang lebih muda yaitu dekade 2 hingga dekade 5 dengan usia rata-rata 39 tahun.¹¹ Begitu juga pada penelitian Abdulghani, dkk. yang menunjukkan pada Astrojitoma Anaplastik dan Glioblastoma, frekuensinya meningkat seiring dengan bertambahnya usia dan menurun di atas usia 59 tahun. Hal ini dapat terjadi oleh karena kelangsungan hidup pasien Astrojitoma yang rendah. Berdasarkan tabel 1, tumor astrojitik ditemukan pada usia dekade pertama kehidupan. Tampaknya pasien dengan usia muda biasanya menderita astrojitoma derajat rendah, sementara glioblastoma (grade IV) biasanya banyak ditemukan pada usia lanjut. Sementara astrojitoma anaplastik ditemukan pada usia pertengahan. Glioblastoma adalah astrojitoma ganas dengan angka ketahanan hidupnya kurang dari satu tahun, untuk itu angka kejadian glioblastoma pada diatas 59 tahun jarang ditemukan.¹⁵

Ketidakseimbangan antara onkogen dan tumor supresor gen berperan penting dalam karsinogenesis. Salah satu tumor suppressor gen yang berperan dalam proses tersebut adalah p53. Saat ini banyak studi yang berkembang tentang peran perubahan gen p53 dalam inisiasi, kekambuhan, dan perkembangan tumor astrojitik grade II, III, dan IV. Mutasi inaktivasi gen TP53 terjadi sekitar 50% dari semua tumor manusia dan terkait dengan perkembangan tumor yang cepat dan resistensi terhadap terapi antikanker. Data yang muncul dengan kuat mendukung peran onkogenik untuk p53 mutant dan bersama-sama dengan stabilisasi p53 mutant

pada tumor, data menunjukkan bahwa target p53 mutant mungkin merupakan strategi pengobatan antikanker yang menjanjikan.¹⁶

Penelitian kami menilai ekspresi protein p53 pada inti sel tumor, dengan interpretasi hasil negatif (<10%) dan positif (≥10%). Hasil kami menunjukkan hasil analisa statistik yang tidak ditemukan korelasi antara ekspresi p53 dan derajat Astrositoma (Tabel 2). Hasil ekspresi p53 pada glioma sangat bervariasi diantara berbagai penelitian yang dilakukan di berbagai tempat di seluruh dunia. Nilai

ekspresi p53 ini bervariasi bisa dikaitkan dengan penggunaan antibodi yang digunakan, ukuran sampel yang kecil, prosedur fiksasi jaringan, protokol, variasi dalam teknik inkubasi dan fiksasi antigen, subjektivitas dalam penilaian, dan perbedaan nilai batas. Distribusi sampel juga bisa mengakibatkan adanya hasil yang tidak signifikan karena mutasi p53 terjadi pada permulaan patogenesis glioblastoma, sedangkan kasus-kasus yang dievaluasi merupakan tumor pada tingkat akhir.¹⁷

Skor IHC	Diagnosa Histopatologi		
	Diffuse Astrositoma	Anaplastik Astrositoma	Glioblastoma
Skor P53 <10% (Negatif)			
Skor P53 ≥10% (Positif)			

Gambar 1. Ekspresi Protein P53 Berdasarkan Diagnosa Histopatologik Astrositoma. Ekspresi Pada Inti Sel Tumor (Lensa Objektif 40x)

Walaupun hasil analisa statistik pada penelitian kami tidak signifikan, namun terdapat kecenderungan bahwa dari seluruh sampel yang positif mengekspresikan protein p53, lebih banyak ditemukan pada kasus glioblastoma (grade IV), kemudian disusul oleh astrositoma anaplastik (grade III), dan terakhir astrositoma difusa (grade II) (Tabel 2). Hal ini sejalan dengan penelitian Muslim, dkk. yang menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara protein p53 dengan derajat astrositoma. Ekspresi protein p53 positif paling banyak ditemukan juga pada kasus glioblastoma (grade IV).¹⁸ Namun hasil kami tidak sejalan dengan penelitian Tsai, dkk. yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara tingkat ekspresi p53 dengan hasil pasien astrositoma berdasarkan derajat. Efek status p53 saja pada astrositoma masih kontroversial.⁵

Pada fase G1, protein p53 mutan tidak mengontrol proliferasi atau siklus sel, menyebabkan kerusakan DNA yang semula reversibel menjadi ireversibel dan mutasi ini menjadi permanen dalam pembelahan sel. Akibatnya, sel akan mengalami transformasi ganas. Protein p53 yang menyimpang dari produk gen TP53 mutan dapat menempel pada produk gen TP53 normal dan menghambat fungsinya sebagai penghambat proliferasi. Sel tumor dengan gen p53 mutan resisten terhadap apoptosis, sedangkan tumor yang tidak memiliki gen p53 normal berkembang lebih lambat. Kemampuan p53 untuk mengatur apoptosis dalam menghadapi kerusakan DNA berimplikasi pada terapi kanker. Radiasi dan kemoterapi adalah dua perawatan kanker paling umum yang menyebabkan kerusakan DNA dan apoptosis. Sel tumor dengan gen p53 normal merespon lebih baik terhadap terapi daripada sel dengan p53 mutan.¹⁹

Pada penelitian ini, jumlah sampel astrositoma yang tidak mengekspresikan protein p53 (negatif) lebih banyak dibandingkan dengan yang positif

mengekspresikan protein p53. Hal ini bisa disebabkan karena astrositoma yang tidak mengekspresikan p53 merupakan perkembangan astrositoma maligna yang melalui jalur *de novo*. Glioblastoma (astrositoma *high-grade*) terdiri dari 2 jenis yaitu glioblastoma primer (*de novo*) dan glioblastoma sekunder. Glioblastoma primer muncul pertama kali pada penderita yang pada saat didiagnosa tidak menunjukkan bukti baik secara klinis, radiologi, maupun histopatologi adanya astrositoma derajat rendah. Glioblastoma primer memiliki insiden tinggi yaitu sekitar 90% dari seluruh kejadian glioblastoma. Sementara untuk glioblastoma sekunder berkembang secara perlahan-lahan melalui perkembangan yang diawali dari astrositoma difusa (grade II) atau astrositoma anaplastik (grade III). Berbeda dengan glioblastoma primer, untuk glioblastoma sekunder dibutuhkan bukti klinis, radiologi, atau histopatologi dari evolusi lesi prekursor hingga terjadi astrositoma derajat tinggi.²⁰

Banyak faktor molekuler, termasuk EGFR, PTEN, CDKN2A, MDM2, dan p53, memiliki peran dalam tumorigenesis glioblastoma primer dan sekunder. Glioblastoma primer ditandai dengan overekspresi EGFR, mutasi PTEN, penghapusan CDKN2A, hilangnya heterozigositas 10q, dan amplifikasi MDM2, sedangkan glioblastoma sekunder ditandai dengan mutasi TP53 dan perubahan genetik.²¹

Oleh karena itu, ada kemungkinan bahwa dalam penelitian ini tingginya insiden astrositoma derajat tinggi dengan ekspresi protein p53 negatif, yang berkembang melalui jalur *de novo* (glioblastoma primer), akumulasi protein p53 yang dideteksi dengan pewarnaan imunohistokimia juga rendah karena mutasi TP53 tingkat di glioblastoma primer rendah. Karena itu, ada lebih banyak sampel astrositoma dalam penelitian kami yang tidak mengekspresikan protein p53 daripada sampel p53-positif. Dalam penelitian

ini, sampel glioblastoma yang p53 negatif lebih banyak dibandingkan astrositoma difus atau anaplastik. Ada kemungkinan bahwa tingkat tinggi akumulasi p53 tipe liar pada astrositoma tingkat tinggi sebagai akibat dari disregulasi proliferasi atau kerusakan DNA adalah penyebab tingginya tingkat imunopositif p53 pada tumor ini. Penyelidikan lebih mendalam terhadap beberapa aspek, antara lain sebagai faktor reseptor, hormon, usia, dan jenis kelamin, yang mempengaruhi ekspresi mutasi p53 yang menyebabkan terbentuknya keganasan astrositoma diperlukan karena banyak penelitian tentang mutasi p53 pada astrositoma dengan hasil yang berbeda.^{9,22}

KESIMPULAN DAN SARAN

Kami tidak menemukan perbedaan bermakna antara ekspresi protein P53 pada astrositoma difusa, astrositoma anaplastik dan glioblastoma. Namun terdapat kecenderungan ekspresi protein P53 lebih banyak pada Glioblastoma (Astrositoma grade IV) dibandingkan dengan astrositoma grade lainnya.

Diperlukan penelitian lebih lanjut yang melibatkan *multicenter* agar dapat memperoleh jumlah sampel astrositoma yang lebih banyak sehingga peran molekul protein p53 pada astrositoma dapat dievaluasi secara lebih akurat. Selain itu perlu dilakukan pertimbangan untuk memasukkan data klinis, radiologi, dan pemeriksaan histopatologi sebelumnya untuk membedakan Glioblastoma primer dan sekunder, sehingga lebih lanjut dapat menentukan tingkat sensitifitas, spesifitas, nilai prediktif positif, dan nilai prediktif negatif dari pemeriksaan imunohistokimia p53.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Departemen Patologi Anatomi Universitas Hasanuddin yang telah membantu dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mezzaccappa FM, Thorrell W. Neuronal Brain Tumors. *StatPearls Publ.* Published online 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576406/>
2. KPKN. *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran-Tumor Otak.*; 2017.
3. Leece R, Xu J, Ostrom QT, Chen Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Global incidence of malignant brain and other central nervous system tumors by histology, 2003-2007. *Neuro Oncol.* 2017;19(11):1553-1564. doi:10.1093/neuonc/nox091
4. Kapoor M, Gupta V. Astrocytoma. *StatPearls.* Published online 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559042/>
5. Tsai HP, Lin CJ, Wu CH, et al. Prognostic Impact of Low-Level p53 Expression on Brain Astrocytomas Immunopositive for Epidermal Growth Factor Receptor. *Curr Issues Mol Biol.* 2022;44(9):4142-4151. doi:10.3390/cimb44090284
6. Li J, Wang J, Su D, et al. p53 Immunohistochemistry Patterns Are Surrogate Biomarkers for TP53 Mutations in Gastrointestinal Neuroendocrine Neoplasms. *Gastroenterol Res Pract.* 2021;2021. doi:10.1155/2021/2510195
7. Dolma L, Muller PAJ. GOF Mutant p53 in Cancers: A Therapeutic Challenge. *Cancers (Basel).* 2022;14(20). doi:10.3390/cancers14205091
8. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
9. Lee KS, Choe G, Nam KH, et al. Immunohistochemical classification of primary and secondary glioblastomas.

- Korean J Pathol.* 2013;47(6):541-548. doi:10.4132/KoreanJPathol.2013.47.6.541
10. Gargini R, Segura-Collar B, Sánchez-Gómez P. Cellular plasticity and tumor microenvironment in gliomas: The struggle to hit a moving target. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6):1-24. doi:10.3390/cancers12061622
 11. Omer N, Jalal J, Ismael A. IDH1 (R132H) Immunoeexpression in Glioma. Published online 2018.
 12. Tavelin B, Malmström A. Sex Differences in Glioblastoma—Findings from the Swedish National Quality Registry for Primary Brain Tumors between 1999–2018. *J Clin Med.* 2022;11(3). doi:10.3390/jcm11030486
 13. Hirtz A, Rech F, Dubois-pot-schneider H, Dumond H. Astrocytoma: A hormone-sensitive tumor? *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):1-23. doi:10.3390/ijms21239114
 14. Eljili F, Gassoum AS, Deaf S Al, Abdel M, Arbab R, Zaidan A. P53 Gene Mutation in Low Grade Astrocytoma Among Sudanese Patients. 2(1):157-164.
 15. Abdulghani MM, Abbas MN, Mohammed WR. Immunohistochemical expression of epidermal growth factor receptor in astrocytic tumors in iraqi patients. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(21):3514-3520. doi:10.3889/oamjms.2019.751
 16. Issaeva N. P53 signaling in cancers. *Cancers (Basel)*. 2019;11(3):14-16. doi:10.3390/cancers11030332
 17. Nweke M, Ogun G, Adeleye A, Okolo C, Adesina A. Immunohistochemical characterisation and histopathology astrocytic neoplasm at a tertiary Nigerian hospital. Published online 2020. doi:https://doi.org/10.1111/ijcp.14094
 18. Muslim LM, Mohammed M, Hasan SM, Dosh ZN. Immunohistochemical Study of P53 and Ki-67 in Astrocytoma. 2021;25(1):6507-6525.
 19. Roger L, Tomas F, Gire V. Mechanisms and regulation of cellular senescence. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):1-42. doi:10.3390/ijms222313173
 20. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee SU. Glioblastoma multiforme: A review of its epidemiology and pathogenesis through clinical presentation and treatment. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2017;18(1):3-9. doi:10.22034/APJCP.2017.18.1.3
 21. Khani P, Nasri F, Chamani K, Saeidi F, Nahand S. Genetic and epigenetic contribution to astrocytic gliomas pathogenesis. *J Neurochem.* 2019;148(2).
 22. Al-Nuaimy W. P53 expression in glioma: an immunohistochemical study. *J Arab Board Heal Spec.* 2013;14(3).