

**KARYA AKHIR**

**KADAR MATRIX METALLOPROTEINASE-9 (MMP-9)  
PADA ANAK DENGAN RETINOBLASTOMA**

***EXPRESSION OF MATRIX METALLOPROTEINASE-9 (MMP-9)  
IN CHILDREN WITH RETINOBLASTOMA***

**FAISAL AMBAR  
C 110 215 103**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS -1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**

**KADAR MATRIX METALLOPROTEINASE-9 (MMP-9)  
PADA ANAK DENGAN RETINOBLASTOMA**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis Anak

Program Studi Ilmu Kesehatan Anak

Disusun dan diajukan oleh

**FAISAL AMBAR**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (Sp.1)**

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN ANAK**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2020**

## KARYA AKHIR

### KADAR MATRIX METALLOPROTEINASE-9 (MMP-9) PADA ANAK DENGAN RETINOBLASTOMA

Disusun dan diajukan oleh :

**FAISAL AMBAR**

Nomor Pokok : C110215103

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Karya Akhir  
pada tanggal 17 September 2020  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui :  
**Komisi Penasihat,**

Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, Sp.A(K)  
Ketua

Dr. dr. Nadirah Rasyid Ridha, M.Kes, Sp.A(K)  
Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D  
NIP. 19680518 199802 2 001

a.n Dekan Fakultas Kedokteran  
Wakil Dekan Bidang  
Akademik Riset dan Inovasi

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes  
NIP. 19671103 199802 1 001



## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Faisal Ambar  
Nomor mahasiswa : C 110 215 103  
Program Studi : Ilmu Kesehatan Anak

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa karya akhir yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan karya akhir ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 17 September 2020

Yang menyatakan,



Faisal Ambar

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulisan karya akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam rangka penyelesaian Program Pendidikan Dokter Spesialis di IPDSA (Institusi Pendidikan Dokter Spesialis Anak), pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Universitas Hasanuddin, Makassar.

Penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan karya akhir ini tidak akan terselesaikan dengan baik tanpa bantuan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang tulus kepada **Dr. dr. Nadirah Rasyid Ridha, Sp.A(K), M.Kes** sebagai pembimbing materi yang dengan penuh perhatian dan kesabaran senantiasa membimbing dan memberikan dorongan kepada penulis sejak awal penelitian hingga penulisan karya akhir ini.

Ucapan terima kasih yang setulus-tulusnya penulis sampaikan kepada **Prof. Dr. dr. H. Dasril Daud, SpA(K)** sebagai pembimbing materi dan metodologi yang ditengah kesibukan beliau telah memberikan waktu dan pikiran untuk membantu penulis dalam menyelesaikan penulisan karya akhir ini.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada para penguji yang telah banyak memberikan masukan dan perbaikan untuk karya akhir ini, yaitu **Prof. Dr. dr. H. Syarifuddin Rauf, Sp.A(K), Dr. Hadia Angriani, Sp.A(K), MARS** dan **dr, Ratna Dewi Artati, Sp.A(K), MARS**.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada :

1. Rektor dan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu, Program Studi Ilmu Kesehatan Anak, Universitas Hasanuddin.
2. Koordinator Program Pendidikan Dokter Spesialis I, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memantau dan membantu kelancaran pendidikan penulis.
3. Ketua Departemen, Ketua dan Sekretaris Program Studi Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf pengajar (*supervisor*) Departemen Ilmu Kesehatan Anak atas bimbingan, arahan, dan nasehat yang tulus selama penulis menjalani pendidikan.
4. Direktur RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo, Direktur RSP Universitas Hasanuddin, dan Direktur RS Jejaring atas ijin dan kerjasamanya untuk memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit tersebut.
5. Semua staf administrasi di Departemen Ilmu Kesehatan Anak Anak Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan semua paramedis di RSUP dr. Wahidin dan Rumah Sakit jejaring yang lain atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan.
6. Kedua orang tua saya ayahanda almarhum **Ir. H. Saleh Ambar MSc** dan ibunda **Hj. Farida Tarikat** serta kedua mertua saya bapak **H. Djainuddin Mokoagow** dan ibu almarhum **Hj. Ilun Mokoagow** yang senantiasa mendukung dalam doa dan dorongan yang sangat berarti sehingga penulis mampu menjalani proses pendidikan.

7. Istri tercinta saya **Cindra Dj. Mokoagow, ST** dan anak kesayangan saya **Cliffiano Exel Ambar, Queeneva Chalistya Ambar, dan Khaivan Alrescha Ambar** yang dengan penuh kesabaran mendoakan dan menjadi sumber inspirasi dan semangat hidup bagi penulis.
8. Saudara – saudara kandung saya **Ifan Ambar, SE** dan **dr. Edwin Ambar, Sp.PD** serta anggota keluarga yang lain atas doa dan dukungannya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan karya akhir ini.
9. Semua teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Ilmu Kesehatan Anak terutama angkatan Juli 2015 : **dr. M. Farid Huzein, Sp.A, dr. Nurul Hidayani, Sp.A, dr. Putri Lestari Gabrilasari, Sp.A, dr. Andi Rasdiana, dr. Juanita Aileen Widodo, dr. Azhar Kurniawan** atas bantuan dan kerjasamanya yang menyenangkan, berbagai suka dan duka selama penulis menjalani pendidikan.
10. Semua pihak yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu menyelesaikan karya akhir ini.

Dan akhirnya penulis berharap semoga tulisan ini dapat memberikan manfaat bagi perkembangan Ilmu Kesehatan Anak di masa mendatang. Tak lupa penulis mohon maaf untuk hal-hal yang tidak berkenan dalam penulisan ini karena penulis menyadari sepenuhnya bahwa penulisan hasil penelitian ini masih jauh dari kesempurnaan.

Makassar, November 2020

Faisal Ambar

## ABSTRAK

**Pendahuluan** : Retinoblastoma adalah suatu neoplasma yang berasal dari neuroretina (sel batang dan kerucut) atau sel glia, yang bersifat ganas. Retinoblastoma merupakan tumor ganas pada mata terbanyak yang ditemukan pada anak-anak dibawah usia 5 tahun. Penyebab terjadinya Retinoblastoma adalah mutasi gen di dalam satu lokus di dalam pita kromosom 13q14. Degradasi dari matrix ekstraseluler di sekitar sel tumor merupakan hal yang paling mendasar pada proses invasi dan metastases sel-sel tumor. Matrix metalloproteinase-9 akan menghancurkan matriks ekstraseluler di dekat permukaan sel tumor, yang memungkinkan sel-sel tumor untuk masuk ke jaringan bersamaan dengan hancurnya membran basal, sehingga menyebabkan invasi dan metastase dari sel-sel tumor.

**Tujuan** : Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan kadar Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) sebelum kemoterapi pada pasien retinoblastoma grade III dan retinoblastoma grade IV.

**Metode** : Penelitian ini menggunakan desain *cross sectional* yang dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. Wahidin Sudirohusodo. Populasi penelitian ini adalah semua penderita retinoblastoma yang belum menjalani kemoterapi berumur 1 tahun sampai 18 tahun. Penelitian ini membandingkan kadar MMP-9 pada penderita anak yang terdiagnosis retinoblastoma grade III dan retinoblastoma grade IV.

**Hasil** : Penelitian ini melibatkan 38 pasien retinoblastoma yang terbagi atas 2 kelompok, 13 orang pada kelompok retinoblastoma grade III dan 25 pasien pada kelompok retinoblastoma grade IV. Berdasarkan analisis bivariat pada karakteristik jenis kelamin, usia, status gizi pada kelompok retinoblastoma grade III dan retinoblastoma grade IV didapatkan nilai  $p > 0,05$  yang berarti tidak ada perbedaan bermakna sehingga dapat disimpulkan karakteristik pada kelompok retinoblastoma grade III dan retinoblastoma grade IV tidak berbeda. Kadar serum MMP-9 sama-sama meningkat signifikan diatas nilai normal pada kelompok retinoblastoma grade III dan grade IV. Analisis perbandingan kadar MMP-9 pada pasien retinoblastoma grade III dan retinoblastoma grade IV didapatkan nilai  $p = 0.0097$  ( $p > 0,05$ ) yang menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna pada kedua kelompok tersebut.

**Kesimpulan** : Kadar serum MMP-9 yang sama-sama meningkat signifikan diatas nilai normal pada kelompok retinoblastoma grade III dan grade IV membuktikan bahwa MMP-9 memiliki peran penting dalam invasi dan metastase sel tumor dan merupakan parameter stadium lanjut penyakit retinoblastoma.

**Kata kunci** : *retinoblastoma, anak, MMP-9*



## ABSTRACT

**Introduction:** Retinoblastoma is a neoplasm originating from neuroretina (rods and cones) or glial cells, which are malignant. Retinoblastoma is the most malignant eye tumor found in children under 5 years of age. The cause of retinoblastoma is a gene mutation in one locus in the 13q14 chromosome band. Degradation of the extracellular matrix around tumor cells is fundamental to the invasion and metastases of tumor cells. Matrix metalloproteinase-9 destroys the extracellular matrix near the surface of tumor cells, which allows tumor cells to enter the tissue along with the destruction of the basement membrane, causing invasion and metastases of tumor cells.

**Objective:** This study aims to compare the levels of Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) before chemotherapy in grade III and grade IV retinoblastoma patients.

**Methods:** This study used a cross sectional design which was conducted at the Central General Hospital (RSUP) Dr. Wahidin Sudirohusodo. The population of this study were all retinoblastoma patients who had not undergone chemotherapy aged 1 year to 18 years. This study compared MMP-9 levels in children diagnosed with grade III retinoblastoma and grade IV retinoblastoma.

**Results:** This study involved 38 retinoblastoma patients who were divided into 2 groups, 13 people in the retinoblastoma grade III group and 25 patients in the grade IV retinoblastoma group. Based on the bivariate analysis on the characteristics of gender, age, nutritional status in the retinoblastoma grade III and grade IV retinoblastoma groups, the p value was  $> 0.05$ , which means there was no significant difference, so it can be concluded that the characteristics of the retinoblastoma grade III and grade IV retinoblastoma groups were not different. The serum MMP-9 levels were both significantly elevated above normal values in the grade III and grade IV retinoblastoma groups. Comparative analysis of MMP-9 levels in patients with retinoblastoma grade III and retinoblastoma grade IV obtained a value of  $p = 0.097$  ( $p > 0.05$ ) which showed no significant difference in the two groups.

**Conclusion:** The serum levels of MMP-9 which were both significantly elevated above normal values in the grade III and grade IV retinoblastoma groups proved that MMP-9 had an important role in tumor cell invasion and metastasis and was a parameter of the advanced stage of retinoblastoma disease.

Key words: retinoblastoma, children, MMP-9

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PENGAJUAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	iii
<b>PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR</b> .....	iv
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	v
<b>ABSTRAK</b> .....	viii
<b>ABSTRACT</b> .....	ix
<b>DAFTAR ISI</b> .....	x
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xiv
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	xv
<b>DAFTAR SINGKATAN</b> .....	xvi
 <b>BAB I. PENDAHULUAN</b>	
I.1. Latar Belakang .....	1
I.2. Rumusan Masalah .....	5
I.3. Tujuan Penelitian .....	6
I.3.1. Tujuan Umum .....	6
I.3.2. Tujuan Khusus .....	6
I.4. Hipotesis .....	6
I.5. Manfaat Penelitian.....	7
 <b>BAB II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
II.1. Retinoblastoma .....	8
II.1.1. Definisi .....	8
II.1.2. Epidemiologi .....	8

II.1.3. Etiologi .....	10
II.1.4. Patogenesis .....	11
II.1.5. Klasifikasi .....	15
II.1.6. Diagnosis .....	18
II.1.7. Penatalaksanaan .....	22
II.1.8. Outcome .....	25
II.2. Matrix Metalloproteinase (MMP) .....	26
II.2.1. Klasifikasi Matrix Metalloproteinase (MMP) .....	31
II.2.2. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) .....	32
II.3. Peran MMP-9 Pada Retinoblastoma .....	37
II.5. Kerangka Teori.....	42
<b>BAB III. KERANGKA KONSEP .....</b>	<b>43</b>
<b>BAB IV. METODE PENELITIAN</b>	
IV.1. Desain Penelitian .....	44
IV.2. Tempat dan Waktu Penelitian .....	44
IV.3. Populasi Penelitian .....	44
IV.3.1. Populasi Target .....	45
IV.3.2. Populasi Terjangkau .....	45
IV.4. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	45
IV.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	45
IV.5.1. Kriteria Inklusi .....	45
IV.5.2. Kriteria Eksklusi.....	46
IV.6. Perkiraan Besar Sampel .....	46

IV.7. Izin Penelitian dan <i>Ethical Clearance</i> .....	47
IV.8. Cara Kerja .....	47
IV.8.1. Alokasi Subjek .....	47
IV.8.2. Cara Penelitian .....	47
IV.8.2.1 Prosedur Penelitian .....	47
IV.8.2.2 Prosedur Pemeriksaan .....	48
IV.8.2.3 Skema Alur Penelitian .....	51
IV.9. Identifikasi Variabel Penelitian .....	51
IV.9.1. Identifikasi Variabel.....	51
IV.9.2. Klasifikasi Variabel .....	52
IV.10. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif .....	52
IV.10.1. Definisi Operasional.....	52
IV.10.2. Kriteria Obyektif .....	54
IV.11. Pengolahan Data dan Analisis Data.....	55
IV.11.1. Analisis Univariat .....	55
IV.11.2. Analisis Bivariat .....	56
IV.11.3. Uji Korelasi .....	56

## **BAB V. HASIL PENELITIAN**

V.1. Jumlah Sampel .....	58
V.2. Karakteristik Sampel Penelitian .....	59
V.3. Hubungan Karakteristik Sampel Penelitian Dengan Keparahan Penyakit Retinoblastoma .....	60
V.4. Analisis Perbandingan Kadar Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Penderita Retinoblastoma Grade III dan Grade IV..	62

<b>BAB VI. PEMBAHASAN .....</b>	<b>63</b>
<b>BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>71</b>
VII.1. Kesimpulan .....	71
VII.2. Saran .....	71
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>72</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>77</b>

**DAFTAR GAMBAR**

Nomor Gambar	Halaman
1. Mutasi Gen RB1 pada Kromosom 13q14 .....	10
2. Gen RB1 sebagai <i>Tumor Suppressor Oncogene</i> .....	11
3. Patogenesis Retinoblastoma .....	13
4. Leukokoria .....	18
5. Struktur Matriks Metalloproteinase .....	29
6. Fungsi seluler MMP selama perkembangan dan fisiologis normal.....	30
7. Struktur MMP-9 .....	33
8. Peranan MMP-9 .....	36
9. Peranan MMP-9 bebas TIMP .....	39
10. Kaitan MMP-9 dengan kemampuan metastasis tumor .....	40

**DAFTAR TABEL**

Nomor Tabel	Halaman
1. Karakteristik sampel penelitian .....	69
2. Hubungan karakteristik sampel penelitian dengan keparahan penyakit retinoblastoma.....	70
3. Analisis perbandingan kadar <i>Matrix Metalloproteinase-9</i> (MMP-9) penderita retinoblastoma grade III dan grade IV.....	72

## DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
bFGF	: <i>Basic Fibroblast Growth Factor</i>
CD	: <i>Cluster Disease</i>
CDKs	: <i>Cyclin Dependent Kinases</i>
CT	: <i>Computerized Tomography</i>
dkk	: Dan kawan-kawan
DNA	: <i>Double Nucleic Acid</i>
EMT	: <i>Epithelial Mesenchymal Transition</i>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrogen Peroksida
HPV	: <i>Human Papilloma Virus</i>
ICAM	: <i>Intercellular Adhesion Molecule</i>
IFN- $\gamma$	: Interferon gamma
IL	: Interleukin
LAP	: <i>Latency Associated Peptide</i>
LOH	: <i>Loss of Heterozigosity</i>
LTBP	: <i>Latent TGF-<math>\beta</math> Binding Protein</i>
MDMX	: <i>Murine Double Minute</i>
MHC	: Mayor Hiskompatibilitas
MMP	: Matriks Metalloproteinase
MP	: <i>Mature Peptide</i>



<b>Singkatan</b>	<b>Arti dan Keterangan</b>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NK	: Natural Killer
NLS	: <i>Nuclear Localization Signal</i>
NO	: Nitrit Oksida
NOS	: Nitrit Oksida Sintase
PDGF	: <i>Platelet-Derived Growth Factor</i>
pRb	: Protein Retinoblastoma
RB	: Retinoblastoma
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
RSUP	: Rumah Sakit Umum Provinsi
SLC	: <i>Small Latent Complex</i>
SMAD	: <i>Signal Mother Against Drosophila</i>
SP	: Sinyal Peptida
TGF- $\beta$	: <i>Transforming Growth Factor-Beta</i>
Th	: T-Helper
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TSP	: Trombospandin
T $\beta$ R	: TGF- $\beta$ Receptor
VGEF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **I.1. LATAR BELAKANG MASALAH**

Retinoblastoma adalah suatu neoplasma yang berasal dari neuroretina (sel batang dan kerucut) atau sel glia, yang bersifat ganas. Kelainan ini bersifat mutasi herediter bila mengenai kedua mata atau bersifat mutasi somatik bila mengenai satu mata saja. Tumor ini tumbuhnya sangat cepat sehingga vaskularisasi tumor tidak dapat mengimbangi tumbuhnya tumor sehingga terjadi degenerasi dan nekrosis yang disertai kalsifikasi (Wijana, 1993).

Retinoblastoma merupakan tumor ganas pada mata terbanyak yang ditemukan pada anak-anak dibawah usia 5 tahun di Amerika, menyerang 300 anak per tahun. Tumor ini ditemukan lebih banyak lagi di negara berkembang. Alasan mengenai tingginya insidensi ini belum diketahui secara jelas. Diduga keadaan sosial dan ekonomi yang rendah serta adanya Human Papilloma Virus dalam jaringan retina meningkatkan insidensi retinoblastoma (Hardy, 2007).

Diagnosis retinoblastoma pada 90% kasus ditegakkan sebelum anak berusia tiga tahun. Meskipun jarang, retinoblastoma dapat muncul pada segala usia. Tiga puluh persen kasus retinoblastoma bersifat herediter dan menyerang pada kedua mata (Vaughan et.al., 2000).

Penyebab terjadinya Retinoblastoma adalah mutasi gen. Suatu alel di dalam satu lokus di dalam pita kromosom 13q14 mengontrol tumor tersebut, baik dalam bentuk herediter maupun non herediter (Harbour, 2001).

Gen retinoblastoma normal, yang biasa terdapat pada semua orang merupakan suatu gen supresor tumor atau anti onkogen. Individu dengan penyakit herediter memiliki satu alel yang terganggu di setiap sel tubuhnya. Apabila alel pasangannya di sel retina yang sedang tumbuh mengalami mutasi spontan, terbentuklah tumor. Pada bentuk penyakit non herediter, kedua alel gen retinoblastoma normal di sel retina yang sedang tumbuh diinaktifkan oleh suatu mutasi spontan (Harbour, 2001). Penyebab dari mutasi gen ini tidak diketahui dengan pasti hingga saat ini. Diduga adanya Human Papilloma Virus dalam jaringan retina yang sedang tumbuh dapat menyebabkan mutasi yang meningkatkan resiko terjadinya retinoblastoma, adapula dugaan bahwa prosedur bayi tabung dapat meningkatkan resiko terjadinya retinoblastoma pada calon bayi (Chintagumpala, 2007).

Retinoblastoma dapat tumbuh ke luar yang disebut dengan retinoblastoma eksofitik atau dapat tumbuh ke dalam yang disebut retinoblastoma endofitik. Retinoblastoma endofitik kemudian meluas ke korpus vitreum. Kedua jenis retinoblastoma secara bertahap akhirnya mengisi mata (Hardy, 2000) Metastase pada retinoblastoma dapat terjadi melalui nervus optikus menuju ke kiasma optikum dan ke ruang sub arakhnoid. Dari ruang sub arachnoid sel tumor dapat bermetastase ke otak dan

serebrospinal. Tumor dapat juga bermetastase melalui koroid dan pembuluh darah yang terdapat di dalamnya kemudian menyebar secara hematogen hingga ke tulang. Selain itu tumor dapat pula bermetastase secara limfogen (Kaneko, 2006).

*Matrix metalloproteinase* (MMP) merupakan  $Zn^{2+}$  – dependent *endopeptidase* yang ditemukan pada tahun 1962. Untuk ekspresi dan aktivasi enzim MMP tersebut diperlukan  $Zn^{2+}$  dan  $Ca^{2+}$ . MMP-9 diproduksi oleh sel makrofag, disekresi dalam bentuk proenzim inaktif. Terdapat sekitar 20 jenis MMP telah diketahui, dikelompokkan berdasarkan jenis komponen matriks ekstraseluler yang didegradasi (Agewall, 2006). Aktivasi MMP dipengaruhi oleh sitokin inflamasi antara lain  $IL-1\beta$ ,  $TNF-\alpha$ ,  $IL-6$ , hormone seperti insulin melalui ikatannya dengan *activator protein-1* (AP-1) mempengaruhi ekspresi MMP-9; hiperglisemia; Ox-LDL; *growth factors* antara lain *Epidermal Growth Factors* (EGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan *fibroblast growth factor* (FGF).

Degradasi dari matrix ekstraseluler di sekitar sel tumor merupakan hal yang paling mendasar pada proses invasi dan metastases sel-sel tumor. Jenis-jenis dari struktur yang berhubungan dengan Matrix metalloproteinase memegang peranan penting didalam penurunan jumlah matrix ekstraseluler di sel-sel tumor.

Berbagai penelitian belakangan ini menunjukkan bahwa Matrix metalloproteinase berperan di dalam perkembangan sel-sel tumor ganas. Matrix metalloproteinase-9 akan menghancurkan matriks ekstraseluler di dekat permukaan sel tumor, yang memungkinkan sel-sel tumor untuk masuk ke jaringan acrotic bersamaan dengan hancurnya membrane basal, sehingga menyebabkan invasi dan metastase dari sel-sel tumor. Ekspresi yang meningkat dari MMP-9 merupakan faktor yang berperan dalam pertumbuhan tumor, salah satunya adalah retinoblastoma (Deryugina,2006). Atas dasar itu, maka penelitian ini **penting** dilakukan untuk menilai perbandingan kadar *Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)*, sebelum kemoterapi pada penderita retinoblastoma grade III dan grade IV.

Retinoblastoma sebagai salah satu tumor padat, mempunyai hubungan yang erat dengan Matrix metalloproteinase-9 yang berperan dalam proses metastases sel tumor tersebut. Retinoblastoma yang terbanyak menyerang pada anak,perlu di diagnose sedini mungkin. Semakin dini penemuan tumor dan semakin dini dilakukannya terapi tumor, maka semakin besar kemungkinan kita mencegah perluasan tumor melalui saraf optikus dan jaringan orbita. Retinoblastoma dapat berakibat fatal bila tidak mendapatkan pengobatan yang tepat. Berdasarkan hal tersebut,maka peneliti memandang **perlu** dilakukan agar dalam aplikasi klinis nantinya, dapat diketahui progresi penyakit retinoblastoma terutama membedakan beratnya penyakit pada

penderita retinoblastoma grade III dan grade IV dengan melakukan pemeriksaan kadar serum *Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)*.

Sepengetahuan penulis, Penelitian tentang kadar serum *Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)* dengan penderita Retinoblastoma pada anak masih sangat terbatas, dan sepengetahuan peneliti belum ada publikasi ilmiah nasional maupun internasional mengenai penelitian ini yang berasal dari makassar. Ini merupakan **novel** penelitian, sehingga diharapkan penelitian ini dapat meningkatkan pengetahuan kita untuk aplikasi klinik yang lebih baik di masa mendatang

## **I.2. Rumusan masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang tersebut di atas dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Apakah ada perbedaan kadar Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) sebelum kemoterapi pada retinoblastoma grade III dan retinoblastoma grade IV

### **I.3. TUJUAN PENELITIAN**

#### **I.3.1. Tujuan Umum**

Untuk membandingkan kadar Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) sebelum kemoterapi pada pasien dengan retinoblastoma grade III dan retinoblastoma grade IV.

#### **I.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mengukur kadar Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) sebelum kemoterapi pada retinoblastoma grade III.
2. Mengukur kadar Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) sebelum kemoterapi pada retinoblastoma grade IV.
3. Membandingkan kadar Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) sebelum kemoterapi pada pasien retinoblastoma grade III dan retinoblastoma grade IV.

### **I.4 HIPOTESIS PENELITIAN**

Kadar Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) sebelum kemoterapi lebih tinggi pada penderita retinoblastoma grade IV dibandingkan dengan penderita retinoblastoma grade III.

## 1.5 MANFAAT PENELITIAN

Hasil penelitian ini diharapkan akan memberikan manfaat sebagai berikut :

1. Ilmu pengetahuan

Memberikan informasi ilmiah dan pengembangan ilmu tentang kadar *Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)* sebelum kemoterapi pada retinoblastoma grade III dan retinoblastoma grade IV sebagai data dasar untuk penelitian selanjutnya dalam hal patomekanisme dan aspek biologi molekuler.

2. Aplikasi klinis

Jika terbukti terdapat peningkatan kadar *Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9)* sebelum kemoterapi penderita retinoblastoma grade III dan retinoblastoma grade IV maka hal ini nantinya dapat menjadi parameter keparahan penyakit retinoblastoma.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1. Retinoblastoma**

##### **II.1.1. Definisi**

Retinoblastoma adalah tumor ganas intraokular primer pada anak-anak yang paling sering terjadi, juga merupakan tumor ketiga yang terbanyak dari seluruh tumor intraokular. Retinoblastoma adalah suatu penyakit keganasan pada lapisan retina. Penyakit Retinoblastoma dapat menyerang segala usia, tetapi umumnya menyerang anak dengan usia di bawah 3 tahun (Radhakrishnan V, dkk , AAO 2012).

##### **II.1.2. Epidemiologi**

Perkiraan kejadian retinoblastoma 1 : 15.000 sampai 1: 20.000 kelahiran hidup. Di Amerika Serikat sebanyak 250 - 500 kasus baru retinoblastoma dilaporkan tiap tahunnya. Frekuensi di Asia, diwakili oleh Mumbai, India, pada periode 1986-1998, dari 10.000 kasus kanker yang terdeteksi, terdapat 211 (0,2%) kasus keganasan mata. Dari 211 kasus tersebut, 147 diantaranya adalah kasus retinoblastoma, dimana 145 (98%) terjadi pada anak-anak (Yeole, dkk, 2002).

Di Indonesia, RS Cipto Mangunkusumo Jakarta, ditemukan 15 – 20 kasus baru retinoblastoma per tahun sebelum tahun 2002, dan meningkat setiap tahunnya hingga 40 kasus per tahun pada tahun 2002-2003. Data dari

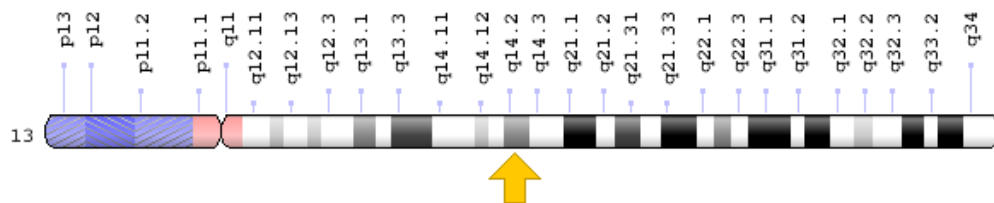
penelitian di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dari tahun 1999 hingga 2003 menunjukkan 115 penderita dengan retinoblastoma (Dharmawidari,dkk, 2010). Kanker ini menjadi terbesar kedua di Indonesia hingga kuartal pertama 2017. Tumor ganas di dalam bola mata tersebut umumnya menyerang bayi dan anak berusia di kurang dari 5 tahun (Priyanto,dkk, 2003).

Pegiat Kanker Yayasan Anyo Indonesia Edi Setiawan Tehuteru mengatakan, angka kejadian retinoblastoma tersebar di hampir semua wilayah di Indonesia. Retinoblastoma dapat terjadi pada satu mata (unilateral) atau dua mata (bilateral).Di dalam bola mata, tumor dapat tumbuh di beberapa titik (multifokal) atau sebagai tumor tunggal (unifokal). Di Indonesia, 60% kasus bersifat unilateral, sementara 40% lainnya bersifat bilateral (RSCM, 2017).Di Sulawesi Selatan, RS Wahidin Sudirohusodo Makassar, dari tahun 2013-2018 berdasarkan data Sistem Informasi Rumah Sakit, ditemukan kasus baru retinoblastoma yang dirawat di Departemen Ilmu Kesehatan Anak sebanyak 95 kasus (SIRS, 2018). Dari tahun 2005-2010 di poliklinik rawat jalan RS Wahidin Sudirohusodo Makassar, ditemukan kasus retinoblastoma sebanyak 67 kasus (70 mata) dengan perbandingan kasus sesuai stadium kanker adalah stadium I:12,9%, stadium II :22,9%, stadium III: 44,3%, stadium IV:20% (Paduppai S, 2010).

### II.1.3. Etiologi

Retinoblastoma merupakan penyakit keganasan pertama yang dapat diidentifikasi melalui genetik. Penyakit RB terjadi akibat mutasi pada kedua buah alel gen *RB1* yang terletak pada kromosom 13q14 (Etter & Bansal dalam AAO, 2005). Mutasi tersebut dapat berupa perubahan jumlah regio kromosom 13q14 (delesi, translokasi), perubahan nukleotida (substitusi, delesi, insersi, dan duplikasi), delesi ekson (tunggal atau jamak); *Loss of Heterozigosity (LOH)*, atau *CpG islands hypermethylation* pada regio promoter gen *RB1* (Joseph & Kumaramanickavel, 2007).

Ketidakstabilan gen akibat mutasi tersebut menyebabkan perkembangan progresif lebih lanjut dari sel retina menjadi RB malignan. Progresifitas tersebut disebabkan oleh hilangnya kedua buah alel gen *RB1* pada retina yang diikuti dengan perubahan jumlah sel onkogen, seperti *MYCN* (2p24.3), *E2F3* dan *DEK* (6p22), *KLF14* (7q32), dan *MDM4* (1q32), juga tumor-suppressor gene *CDH11*(16q21) dan *p75NTR* (17q21) (Kandalam, M., dkk., 2010).



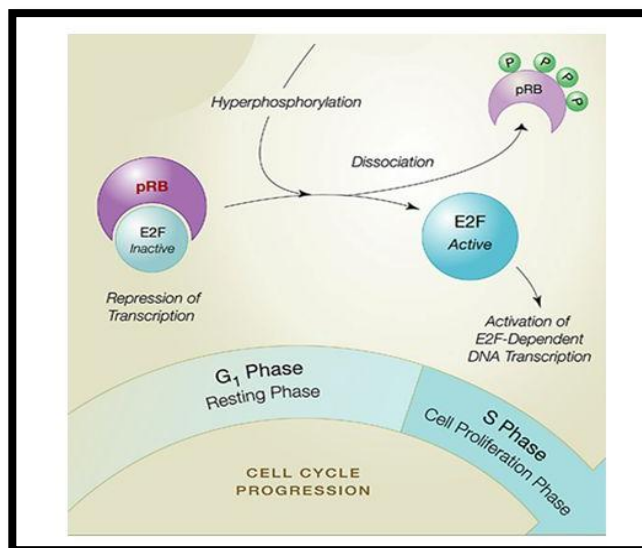
**Gambar 1.** Mutasi Gen *RB1* pada Kromosom 13q14

#### II.1.4. Patogenesis

Sel normal memiliki suatu mekanisme gen pengaturan yang melindunginya dari sel onkogen, yaitu *tumor-suppressor genes*. Ketika gen ini diinaktivasi, sinyal genetik yang normalnya menghambat proliferasi sel dirusak sehingga menyebabkan pertumbuhan yang tidak normal dari sel. Gen p53 dan gen retinoblastoma (RB) merupakan contoh dari *tumor-suppressor genes* (Porth C., 2010).

##### a) Teori mutasi gen RB1

RB1 mengkode protein Rb, dimana fungsinya adalah sebagai *tumor-suppressor oncogene*, dengan cara mengontrol siklus sel melalui interaksi kompleks dengan beberapa enzim kinase. Pada keadaan absennya stimulus mitogenik, tugas RB1 adalah menghambat siklus sel dalam proses transkripsi gen yang diperlukan untuk masuk fase S (Porth C., 2010).



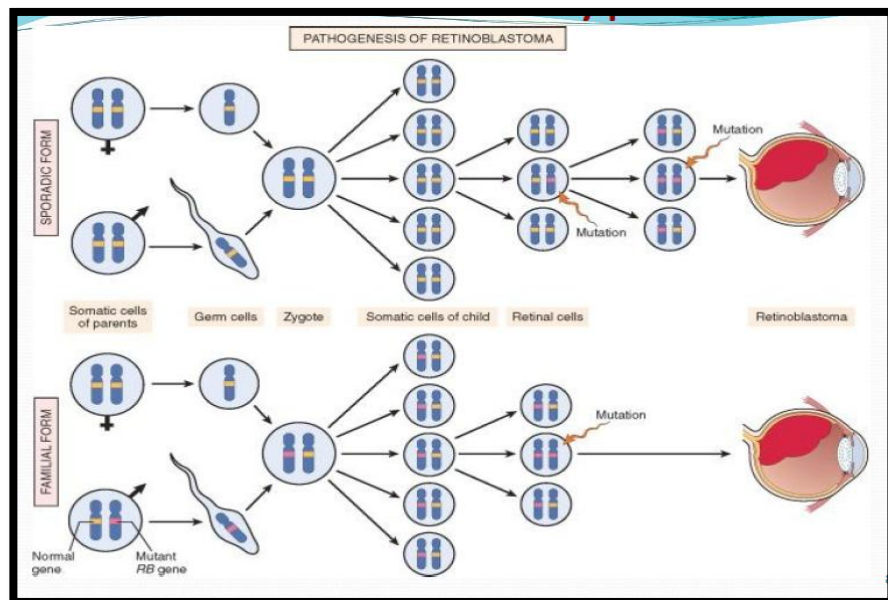
**Gambar 2.** Gen RB1 sebagai *Tumor-Suppressor Oncogene*

Fungsi RB1 dapat dirusak dengan ekspresi berlebih dari *cyclin-D* atau hilangnya p16INK4A (Kandalam, M., dkk., 2010). *Cyclin-D* adalah protein regulator, berikatan dengan enzim *cyclin dependent kinases* (CDKs), berfungsi untuk mengontrol titik transisi siklus sel melalui proses fosforilasi dan defosforilasi. Pada kasus RB, *checkpoint* dari fase G1 ke S, berfungsi untuk cek DNA apakah sudah direplikasi dengan sempurna, mengalami hiperfosforilasi. Keadaan hiperfosforilasi tersebut dapat dipicu oleh virus yang mengubah protein regulator, seperti adenovirus E1A, *siman virus 40* (SV40), dan HPV-7. Akibatnya, replikasi DNA menjadi tidak terkontrol dan hasil replikasi tersebut tidak sempurna (Othman I.S., 2012).

Penyakit RB dapat muncul dalam dua bentuk mutasi genetik, yaitu mutasi *sporadic* (didapat) dan mutasi herediter (riwayat keluarga) (Yeole & Advani, 2001). Postulasi Knudson (1971) menyatakan bahwa RB terjadi karena dua buah bentuk mutasi, yaitu dari sel germinal dan non-germinal (sel somatik) (Aerts, dkk., 2006). Baik mutasi sel germinal maupun sel non germinal (sel somatik) terjadi akibat mutasi pada kedua buah alel *gen RB1* yang terletak pada kromosom 13q14 (D'Elia, dkk., 2013).

Individu normal mempunyai dua buah gen RB (RB,RB). Pada kasus herediter (60% kasus), gen RB mengalami dua bentuk mutasi. Mutasi pertama adalah mutasi hemizigot sel germinal (RB,rb), diikuti dengan mutasi kedua yaitu mutasi sel non germinal (sel somatik) homozigot (rb,rb) yang menjadi dasar pembentukan RB bilateral. Pada kasus *sporadic* (40% kasus),

mutasi pertama dan kedua adalah mutasi sel non germinal (sel somatik) yang mengakibatkan RB unilateral dan unifokal (Othman, I.S., 2012). Pasien dengan unilateral atau bilateral RB terkadang mempunyai kelainan tambahan berupa tumor neuroblastik intrakranial (biasanya pada kelenjar pineal), biasa dikenal dengan *trilateral retinoblastoma syndrome (TRB)*. Kelainan kromosom yang menyebabkan berkembangnya TRB adalah delesi besar dari kromosom 13q14 (D'Elia, dkk., 2013).



**Gambar 3:** Patogenesis Retinoblastoma

b) Teori p53

Protein 53 (p53) merupakan *tumor-suppressor gene* yang berfungsi dalam mengontrol siklus sel atau apoptosis. Dalam keadaan stress, sel akan mengalami kerusakan DNA atau jatuh dalam keadaan onkogenik (Kandalam, M., dkk., 2010). Pada kasus RB, gen p53 diinaktivasi oleh amplifikasi murine

double minute-4 (MDMX) sehingga ini menjadi dasar pemikiran para ahli untuk membuat tata laksana kemoterapeutik RB (Kandalam, M., dkk., 2010).

c) Teori radikal bebas

*Reactive oxide species* seperti radikal bebas superoksida ( $O_2^-$ ) dan hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) memberikan peran penting terhadap inisiasi dan progresi dari karsinogenesis. *Reactive oxide species* yang bergabung bersama *reactive nitrogen species* secara endogen atau eksogen dinamakan "*oxidative and nitrossative stress*", kemudian hasilnya berupa agen vasoaktif nitrit oksida (NO). Agen vasoaktif NO disintesis dari asam amino L-Arginin oleh enzim nitrit oksida sintase (NOS), berfungsi sebagai vasodilator (Kandalam, M., dkk., 2010).

Telah ditemukan tiga bentuk isoform dari enzim NOS yang mengkode tiga gen berbeda. Dua diantara isoform NOS adalah endotelial dependen kalsium dan tipe neural (eNOS dan nNOS); bentuk isoform lainnya induksi (iNOS) dan aksinya tidak dependen kalsium (Kandalam, M., dkk., 2010). Telah ditemukan ekspresi gen eNOS dan iNOS pada jaringan tumor RB. Ekspresi gen eNOS ditemukan pada RB stadium awal maupun stadium invasif, sedangkan ekspresi gen iNOS lebih banyak ditemukan pada RB stadium invasif (Krishnakumar, dkk., 2005).

### **II.1.5. Klasifikasi**

Terdapat beberapa cara pembagian penyakit retinoblastoma terpraktis untuk kepentingan terapi, retinoblastoma dibagi menjadi intraokular dan ekstraokular (Kemenkes, 2015)

1. Intraokular: retinoblastoma terlokalisir di dalam mata, dapat terbatas pada retina saja atau melibatkan bola mata, namun tidak berekstensi keluar dari mata ke arah jaringan lunak sekitar mata atau bagian lain dari tubuh.

Klasifikasi Reese-Ellsworth untuk tumor intraokular

Grup I: penglihatan sangat memungkinkan untuk dipertahankan

I A: Tumor soliter, lebih kecil dari 4 diameter diskus (DD), terletak pada atau di belakang ekuator.

I B: Tumor multipel, lebih besar dari 4 DD, terletak pada atau di belakang ekuator.

Grup II: penglihatan memungkinkan untuk dipertahankan

II A: Tumor soliter, 4 sampai 10 DD, terletak pada atau di belakang ekuator.

II B: Tumor multipel, 4 sampai 10 DD, terletak di belakang ekuator.

Grup III: penglihatan mungkin untuk dipertahankan

III A : Lesi anterior sampai ekuator.

IIIB : Tumor soliter, lebih besar dari 10 DD, terletak di belakang ekuator

Grup IV: penglihatan sulit untuk dipertahankan

IV A: Tumor multipel, beberapa berukuran lebih besar dari 10 DD.



IVB : Ditemukan lesi yang memanjang dari anterior sampai ora serrata.

Grup V: penglihatan tidak mungkin untuk dipertahankan

V A: Tumor massif yang melibatkan setengah atau lebih retina

V B: Tumor menyebar hingga vitreous.

2. Ekstraokular: retinoblastoma telah melakukan ekstensi keluar dari mata. Dapat terbatas pada jaringan lunak sekitar mata, atau telah menyebar, umumnya ke sistem saraf pusat, sumsum tulang atau kelenjar getah bening. Sistem klasifikasi ekstraokular digunakan khususnya di negara dimana kanker lebih sering ditemukan saat sudah terjadi penyebaran.

Klasifikasi berdasarkan *International Staging for Retinoblastoma (ISSRB)*

- Stadium 0 : Penderita diterapi secara konservatif
- Stadium I : Enukelease mata, mata telah direseksi komplit secara histologik
- Stadium II : Enukelease mata, terdapat residual tumor secara mikroskopik
- Stadium III : Perluasan regional
  - III a : Perluasan ke daerah diluar mata
  - III b : Perluasan ke kelenjar preauricular atau cervical
- Stadium IV : Metastasis
  - IV a : Metastasis secara hematogen (tanpa infiltrasi SSP)
  - IV a.1 : Lesi tunggal

IV a.2 : Lesi multipel

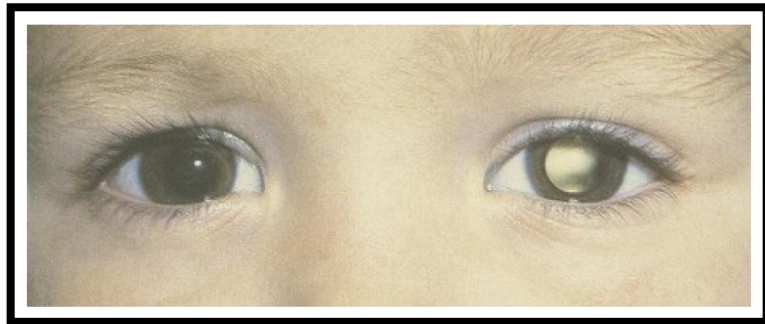
IV b : perluasan ke SSP (dengan atau tanpa perluasan ke sisi lain atau metastase berupa :

1. Lesi prechiasma
2. Massa di susunan saraf pusat
3. Leptomeningeal dan kelainan cairan cerebrospinal

## II.1.6. Diagnosis

### a) Gejala Klinis

Temuan klinis terbanyak di dunia saat didiagnosis adalah leukokoria (90%) dan strabismus (35%) (Othman, I.S., 2012). Akan tetapi, temuan klinis tersebut memiliki perbedaan berdasarkan faktor sosiodemografi suatu negara. Penelitian di beberapa negara maju, yaitu Amerika, Inggris, Swiss, dan Finlandia menemukan bahwa leukokoria terjadi pada 50-60%, strabismus baik esotropia maupun eksotropia 20-25%, dan tanda radang (mata merah atau pseudo orbital cellulities) 6-10% (Dharmawidari, dkk., 2010).



**Gambar 4.** Leukokoria

Penelitian di RS Cipto Mangunkusumo, dari 64 pasien RB baru, leukokoria ditemui sebanyak 19 pasien (30%), leukokoria disertai proptosis sebanyak 41 pasien ( 64%), buftalmos 2 pasien (3%), dan mata merah 2 pasien (3%) (Asih, dkk., 2009). Penelitian di Sumatera Utara, di RSUP H. Adam Malik Medan, dari total 61 pasien (53 unilateral dan 8 bilateral), gejala klinis terbanyak adalah proptosis yang ditemui sebanyak 40 kasus (54,1%

pada unilateral RB dan 11,4% pada bilateral RB) (Rosdiana N., 2011). Berdasarkan penelitian-penelitian di atas, dapat disimpulkan bahwa gejala klinis di Indonesia lebih banyak ditemukan proptosis dibandingkan leukokoria.

Gejala klinis lainnya dapat berupa rubeosis iris, hipopion, hifema, buftalmia, selulitis orbital, dan eksoftalmia. Gejala klinis lebih lanjut dapat berupa tumor solid intraokuler atau ekstraokuler. Namun, gejala klinis demikian jarang dikeluhkan pasien atau pengasuh maupun didiagnosis oleh dokter (Aerts, dkk., 2006).

## b) Pemeriksaan Fisik

### 1) Pemeriksaan Tajam Penglihatan (Visus)

Tajam penglihatan pada kasus RB umumnya sangat menurun dan tergantung tingkat keparahannya. Pemeriksaan ini dilakukan untuk menentukan tingkat keparahan dan tata laksana yang tepat. Penulis belum menemukan jurnal mengenai tajam penglihatan awal sebelum dilakukan intervensi dan tata laksana (Ilyas & Yulianti, 2011).

### 2) Pemeriksaan Funduskopi

Pemeriksaan funduskopi bertujuan untuk melihat gambaran normal atau tidak normal pada bagian dalam mata atau fundus okuli. Gambaran funduskopi pasien RB bermacam-macam tergantung pada tingkat keparahannya. Stadium awal dengan keluhan leukokoria menghasilkan gambaran funduskopi berupa daerah retina yang tampak memutih.

Gambaran lainnya dapat berupa neovaskularisasi, hifema, hipopion, atau depresi sklera (Lin & O'brien, 2009).

### 3) Pemeriksaan Tekanan Bola Mata

Pemeriksaan tekanan bola mata bertujuan untuk menilai perubahan pada tekanan bola mata dengan alat tonometer (Ilyas & Yulianti, 2011). Terkadang pasien RB datang dalam stadium berat dengan komplikasi berupa glaukoma sehingga pengukuran tekanan bola mata penting untuk diagnosis awal (Lin & O'brien, 2009).

#### c) Pemeriksaan Penunjang

##### 1) *Ultrasound*

*Ultrasound* menggunakan gelombang suara kemudian diubah menjadi gambar jaringan pada tubuh, seperti jaringan di dalam maupun di sekitar mata (*American Cancer Society*, 2013). *Ultrasound* bersifat non-invasif, aman,berulang, dan dapat segera diinterpretasikan. *Ultrasound* dapat menegaskan kehadiran dan hubungan, ukuran dan bentuk tumor. Dengan *Ultrasound* dapat terlihat keterlibatan orbital, invasi saraf optik, ekstensi ekstrasklera dan kalsifikasi (Parulekar, 2010)..

##### 2) *Computed Tomography (CT) scan*

Pemeriksaan CT scan dapat melihat lesi heterogen padat dengan hiper fokus sesuai dengan klasifikasi. CT-Scan dapat menilai ekstensi luar

mata dan invasi saraf optik tetapi tidak lebih sensitif dari USG, justru dikhawatirkan dapat memperburuk mutasi gen pada penderita retinoblastoma dengan usia di bawah 1 tahun karena adanya radiasi dari alat tersebut sehingga sebisa mungkin dihindari (Parulekar, 2010).

### 3) *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*

Pemeriksaan MRI menggunakan magnet untuk menghasilkan potongan gambar jaringan yang lebih spesifik dibandingkan CT scan. Tes MRI sangat berguna jika ada kecurigaan metastasis ekstraokular (sering pada metastasis intrakranial) dimana anak datang dengan tekanan intrakranial yang meningkat dan dicurigai adanya trilateral retinoblastoma (Parulekar, 2010).

### 4) Biopsi

Biopsi pada RB tidak dilakukan sebab dapat memicu rusaknya jaringan tumor sehingga tumor dapat menyebar lebih cepat (*American Cancer Society*, 2013).

### 5) Evaluasi metastasis tumor

Untuk mengevaluasi metastasis tumor dilakukan pemeriksaan cairan serebrospinal dan aspirasi sumsum tulang.

### II.1.7. Penatalaksanaan

Tujuan utama dari penatalaksanaan RB adalah menyelamatkan hidup pasien, sedangkan kembalinya fungsi visual mata merupakan tujuan sekunder (Reddy & Honavar, 2008). Penatalaksanaan RB melibatkan tim dari berbagai multidisiplin, yaitu disiplin ilmu onkologi mata, onkologi pediatrik, onkologi radiasi, onkologi psikiatri, genetika, dan onkopatologi oftalmologi. Strategi manajemen tata laksana RB tergantung dengan tingkat keparahannya, seperti intraokular RB, RB dengan karakteristik risiko tinggi, orbital RB, dan metastasis RB (Pandey, 2013). Tata laksana untuk intraokular RB meliputi enukleasi, *external beam radiation therapy (EBRT)*, *cryotherapy*, *laser photocoagulation*, *thermotherapy*, *brachytherapy* dengan *iodine 125* atau *ruthenium 106 plaques*, dan *systemic chemotherapy*. Sedangkan untuk tata laksana ekstraokular RB diberi terapi lebih lanjut (Lin & O'Brien, 2009).

#### a) E nukleasi

E nukleasi merupakan pilihan tata laksana untuk intraokular unilateral RB dengan klasifikasi grup E yang melibatkan neovaskularisasi dari iris, glaukoma sekunder, tumor invasif *anterior chamber*, tumor >75% volum vitreous, tumor nekrosis dengan inflamasi sekunder orbital, tumor terkait hifema atau perdarahan vitreous, dimana karakteristik tumor tidak bisa dilihat, dan melibatkan satu mata (unilateral) (Pandey, 2013). Metode enukleasi dilakukan dengan mengangkat penuh mata hingga ke nervus optikus, kemudian dilakukan pemeriksaan histopatologinya (Parulekar, 2010).

*b) External beam radiation therapy (EBRT)*

EBRT merupakan pilihan tata laksana untuk RB bilateral tingkat lanjut, dimana ditemukannya bercak difus pada vitreous, pada pasien yang menolak dilakukannya tindakan enukleasi setelah gagalnya bentuk terapi konservatif lainnya. Akan tetapi, EBRT mempunyai kelemahan karena dapat memicu efek komplikasi lokal dan dapat mengakibatkan kanker sekunder pada daerah sekitar radiasi setelah RB sembuh (Othman, 2012).

*c) Cryotherapy*

*Cryotherapy* merupakan pilihan tata laksana untuk tumor kecil pada garis ekuator atau retina perifer dengan ukuran diameter basal  $\leq 4$  mm dan ketebalan 2 mm. *Cryotherapy* diaplikasikan pada RB dengan interval 4-6 minggu sampai tumor mengalami regresi. Akan tetapi, *cryotherapy* mempunyai kelemahan, yaitu meninggalkan jaringan parut lebih besar dari tumor. Komplikasi lebih lanjut meliputi lepasnya retina sementara, robekan retina, maupun *rhegmatogenous retinal detachment* (Pandey, A.N., 2013).

*d) Laser photocoagulation*

*Laser photocoagulation* merupakan pilihan tata laksana untuk tumor posterior kecil dengan diameter basal 4 mm dan ketebalan 2 mm. Tujuan terapi ini untuk regresi tumor dan mengkoagulasikan suplai aliran darah menuju tumor dengan menggunakan laser. Komplikasi dapat berupa lepasnya retina sementara, oklusi vaskuler retina, retina bolong, traksi retina, dan fibrosis preretinal (Pandey, A.N., 2013).



e) *Thermotherapy*

*Thermotherapy* merupakan pilihan tata laksana untuk tumor kecil dengan diameter 4 mm dan ketebalan 2 mm. Metodenya dengan melakukan radiasi sinar inframerah level subfotokoagulasi pada jaringan untuk menginduksi nekrosisnya tumor dan mencegah rusaknya pembuluh darah retina (Pandey, 2013). Regresi tumor secara komplit dapat mencapai 85% setelah dilakukannya 3-4 kali *thermotherapy* (Pandey, A.N., 2013).

f) *Brachytherapy* dengan plak I-125 atau Ro-106

*Plaque brachytherapy* menggunakan zat radioaktif (umumnya I-125 atau Ro-106) yang diimplantasikan pada sklera. Tujuannya adalah untuk radiasi tumor secara transsklera. Kelebihannya adalah radiasi fokal tumor sehingga tidak menyebabkan rusaknya jaringan normal di sekitar tumor (Pandey, A.N., 2013).

g) *Systemic chemotherapy*

*Chemotherapy* merupakan pilihan tata laksana pada pasien dengan tujuan mengurangi volum tumor sampai ukuran dimana terapi laser bisa diberikan (*chemoreduction*) (Parulekar, 2010). Terapi ini juga efektif untuk kelainan vitreous dan subretinal, dan ekstraokular maupun metastasis RB (Parulekar, 2010). *Chemotherapy* dilakukan sebanyak enam sesi selama 3-4 minggu. Dua regimen obat untuk systemic chemotherapy adalah carboplatin dan etoposide (Othman, I.S., 2012).

### **II.1.8. Outcome**

Umumnya dengan penatalaksanaan yang sesuai, sekitar 90% *outcome* untuk retinoblastoma untuk stadium awal memberikan hasil yang baik. *Ocular survival rate* terbaik untuk retinoblastoma berkisar dari usia 2 hingga 7 tahun (Kaiser, P.K., dkk., 2014). Akan tetapi, angka *survival rate* pasien retinoblastoma tergantung pada beberapa faktor, seperti usia saat didiagnosis pertama kali, stadium, jangka waktu diagnosis (onset), lateralisasi, riwayat keluarga, keberhasilan terapi, serta status gizi dari pasien (Dharmawadiarini, D., dkk., 2010). *Outcome* retinoblastoma dinilai dalam beberapa kali kunjungan kontrol pasien setelah terapi manajemen, yaitu 1 minggu, 2 minggu, 4 minggu, 2 bulan, 3 bulan, 6 bulan, 1 tahun, 2 tahun, dan 5 tahun untuk mengetahui apakah pasien benar-benar sudah bersih dari retinoblastoma.

*Ocular survival rate* berkaitan erat dengan usia dan onset saat pertama kali diagnosis, serta stadium keparahan pasien. Eksistensi bola mata pada kelompok jangka waktu diagnosis >24 bulan lebih lama, penderita dengan jangka waktu diagnosis yang panjang datang dalam stadium lanjut dan memerlukan tindakan agresif berupa pengambilan bolamata sehingga menyebabkan prognosis buruk terhadap penglihatan dan kosmetik serta kelangsungan hidup. Sedangkan penderita dengan jangka waktu diagnosis < 24 bulan mempunyai *ocular survival rate* yang paling kecil dan dengan jumlah

pasien baik stadium intraokular maupun ekstraokular sama banyak (Dharmawadiarini, D., dkk., 2010).

Dalam studi total pasien 167 anak (35 dalam stadium invasif; 136 pasien tidak mendapatkan terapi adjuvant), probabilitas *5-year event-free survival* didapatkan hasil 98,1% dengan total probabilitas keseluruhan angka bertahan hidup pasien adalah 98,7% (1 pasien keluar dari penelitian). Anak-anak dengan stadium invasif yang masif mempunyai probabilitas *event-free survival* yang lebih rendah (94,2%) dibandingkan dengan kelompok stadium invasif fokal (99,2%) (Bosaleh, A., dkk., 2012).

## **II. 2. *Matrix Metalloproteinase***

*Matrix Metalloproteinase* (MMP) disebut juga matrixin adalah kumpulan besar enzim yang mampu mendegradasi berbagai komponen matriks ekstrasel (MES). Dalam keadaan normal, MMP hanya terbentuk pada tempat dan waktu saat remodeling jaringan terjadi, seperti saat perkembangan embrio, proses penyembuhan luka, involusi jaringan payudara dan uterus, ovulasi, transisi antara kartilago menjadi tulang sejati dalam proses ossifikasi, dan proses invasi trofoblast ke dalam stroma endometrium saat pembentukan plasenta. (Rundhaug, J.E. 2003)

*Matrix Metalloproteinase* disekresi oleh sel tubuh manusia seperti sel fibroblast, sel endotel, sel polimorfonuklear, keratinosit dan makrofag. Dalam banyak kasus, MMP tidak disintesis hingga dibutuhkan. (Stuelten dkk, 2005).

Secara umum MMP diekspresikan dalam jumlah yang kecil. Regulasi transkripsi MMP oleh berbagai sitokin dan faktor pertumbuhan, seperti *inflammatory interleukin* (IL-6, TNF) atau *transforming growth factors*. Sitokin inflamatori akan menyebabkan disfungsi dari proteinase, sedangkan aktifitas enzim proteolitik akan meningkatkan proses inflamasi di jaringan. Selektif proteinase akan mendegradasi berbagai komponen ECM dan melepaskan faktor-faktor pertumbuhan dan sitokin-sitokin yang terletak pada ECM.

Fungsi utama matrixin adalah degradasi dan membersihkan molekul MES dari jaringan. Rusaknya molekul MES di jaringan atau di permukaan sel akan mengubah interaksi antara sel-MES dan sel-sel (Nagase dkk, 2006). Ada tiga komponen dasar MES yaitu (1) protein struktural fibrosa seperti kolagen dan elastin, kuat dan dapat membentuk kumparan, (2) gel dengan hidrasi air seperti proteoglikan dan hialuronat, lentur dan berminyak, (3) glikoprotein adhesif yang menghubungkan elemen matriks satu dengan lainnya. (Kumar dkk, 2013)

MMP dilepaskan sebagai proenzim yang tidak aktif, tetapi selanjutnya diaktifkan oleh berbagai faktor yang dikendalikan oleh TIMP (*tissue inhibitors of matrix metalloproteinases*). *Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases* akan mengontrol sekresi MMP. Kondisi patologis akan timbul jika terjadi ketidakseimbangan tingkat MMP dan TIMP (Herszenyi *et al.*, 2012). Berbagai penelitian melaporkan bahwa peningkatan ekspresi MMP memicu berbagai penyakit inflamasi, keganasan dan degeneratif. Disinilah pentingnya aktivitas

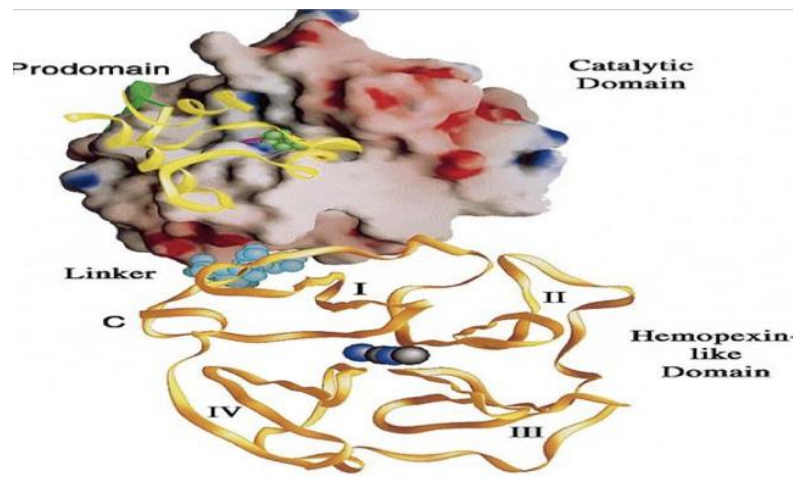
penghambat MMP dalam terapi (Ansari *et al.*, 2013). Seperti yang tampak pada gambar 5, MMP memiliki tiga domain utama, yaitu :

1. Pro-peptida yang berperan menjaga enzim dalam bentuk tidak aktif. Domain ini mengandung “*Cystein switch*” yakni residu *cystein* unik dan selalu terjaga, yang berinteraksi dengan *zinc* pada bagian aktif. Saat aktivasi enzim, bagian ini akan dipecah secara proteolitik oleh *furin* secara intraseluler atau MMP lainnya dan protease serin secara ekstraseluler.

2. Domain katalitik yang menjadi penanda struktural corak pengikat *zinc*. Ion  $Zn^{2+}$ , diikat oleh tiga residu *histidin* membentuk area aktif. Area aktif ini berjalan secara horizontal melewati molekul sebagai celah dangkal dan berikatan dengan substrat.

3. Bagian penghubung (*hinge region*) merupakan sebuah jembatan lentur atau bagian penghubung yang terbuat dari 75 rantai asam amino berfungsi untuk menghubungkan domain katalitik dengan domain terminal-C. Bagian ini sangat penting untuk menjaga stabilitas enzim

4. Domain terminal-C yang menyerupai *hemopexin* merupakan domain yang rangkaiannya menyerupai protein serum *hemopexin*. Rantai polipeptida domain ini tersusun dalam empat lembaran  $\beta$  yang simetris. Permukaan datar yang disediakan oleh struktur ini dipercaya terlibat dalam interaksi antar protein dan merupakan penentu spesifisitas substrat, contohnya: TIMP berinteraksi pada area ini (Gambar 5)



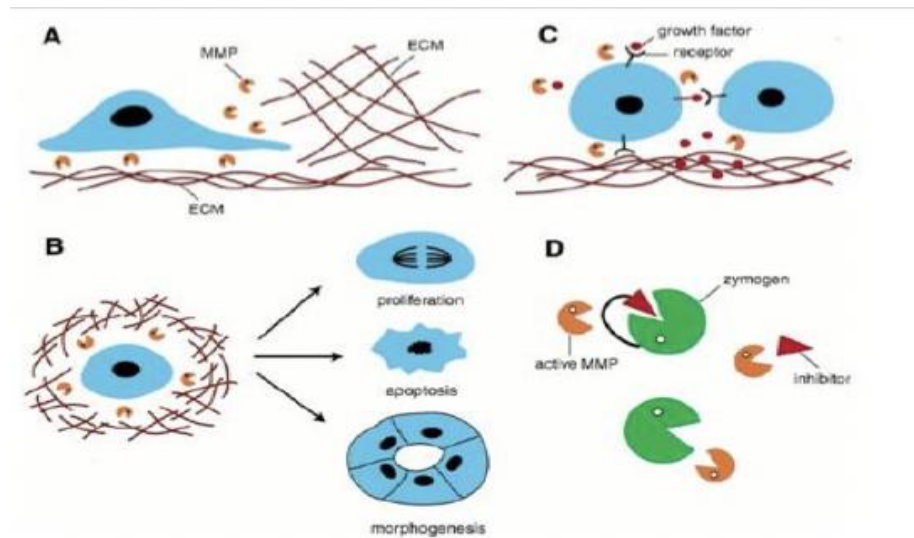
**Gambar 5.** Struktur Matriks Metaloproteinase

Kemampuan MMP dalam menghancurkan berbagai komponen matriks ekstraseluler (ECM) menunjukkan bahwa berperan utama dalam remodeling ECM yang signifikan selama perkembangan *embryogenik* karena remodeling ECM merupakan bagian penting dalam pertumbuhan dan morfogenesis jaringan.

Matriks metaloproteinase juga mengatur *growth factor* pada permukaan sel dengan melepaskan beberapa protein seperti *growth factors*, kemokin, dan molekul adhesi. Secara sistematis, beberapa fungsi seluler MMP selama perkembangan dan fisiologis normal, yaitu (Gambar 6) (Ansari *et al.*, 2013) :

1. Membantu migrasi sel melalui degradasi molekul ECM.
2. Mengubah perngai seluler dengan mengubah lingkungan mikro ECM.

.3. Membantu aktivitas molekul aktif secara biologis dengan pemecahan langsung, pelepasan dari simpanan, atau memodulasi aktivitas penghambatnya.



**Gambar 6.** Fungsi Seluler MMP selama perkembangan dan fisiologis normal

Dalam proses keganasan, peranan MMP menyerupai proses fisiologis namun pada keganasan terjadi ketidakseimbangan dengan aktivitas penghambatnya. Invasi melalui ECM mengawali kaskade metastasis dan merupakan proses aktif yang melibatkan beberapa tahap, diantaranya perubahan interaksi antara sel tumor dengan sel, degradasi ECM, perlekatan ke komponen terbaru ECM ( Herszenyi *et al.*, 2012; Kumar *et al.*, 2010).

## II. 2. 1. Klasifikasi *Matrix Metalloproteinase-9 (MMP)*

Saat ini terdapat lebih dari 20 anggota keluarga MMP dan semuanya dapat dikelompokkan berdasarkan strukturnya. MMP secara garis besar terbagi dalam lima sub grup berdasarkan spesifisitas substratnya, yaitu: (Jakowlew S.B, 2008, Rundhaug J.E, 2003)

- a. *Collagenase* (MMP-1, 8 dan 13)
- b. *Gelatinase* (MMP-2 dan -9)
- c. *Stromelysin* (MMP-3, 10, 11 dan 19)
- d. *Matrilysin* (MMP-7, 12, 18)
- e. MMP yang terikat pada membran *membrane bound MMP* (MTMMP-1 dan -4).

*Matrix Metalloproteinase* adalah sekelompok enzim proteolitik yang memiliki karakteristik khusus yaitu sebagai berikut:

- a. MMP adalah proteinase yang dapat mendegradasi komponen MES.
- b. Semua MMP mengandung ion zink dalam domain katalitiknya yang dapat diinhibisi oleh *chelating agent*.
- c. MMP disekresi dalam bentuk proenzim (zymogen) dan membutuhkan aktivasi untuk dapat sepenuhnya bekerja.
- d. MMP dapat dihambat oleh inhibitor jaringan alami yang disebut Tissue Inhibitors Metalloproteinase (TIMP). (O-charoenrat P, *et.al*, 2001, Lee dan Murphy, 2004)



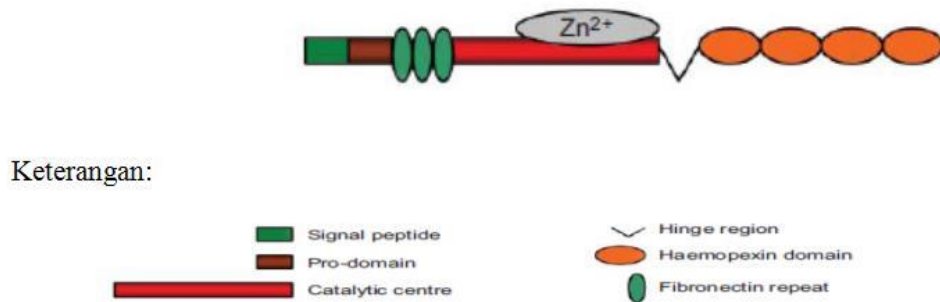
*Matrix Metalloproteinase* membutuhkan unsur zink dalam proses aktivasi katalitiknya. Untuk menjadi aktif, enzim ini membelah secara proteolitik. Beberapa MMP diaktivasi dengan serin protease seperti plasmin dan furin, sedangkan MMP lainnya diaktivasi oleh sesamanya sendiri. (Jakowlew, S.B, 2008, Rundhaug, J.E. 2003)

### **II.2.2. *Matrix Metalloproteinase-9***

Diantara seluruh MMP, salah satu kelompok gelatinase yaitu MMP-9 (gelatinase B) mendapat perhatian pada beberapa penelitian terkait kemampuannya dalam mendegradasi kolagen IV, komponen utama dari membran basalis epitel dan vaskuler dalam proses invasi dan metastasis. Interaksi antara komponen radang, stroma dan tumor mempengaruhi aktivasi dan produksi MMP-9/ gelatinase B. Gen MMP-9/gelatinase B berlokasi pada kromosom 20q11.2-q13.1, terdiri dari 7.654 basa dan ditranskripsikan sebagai 2.4 kb mRNA tunggal (Bouchet et al., 2014; Marecko et al., 2014).

*Matrix Metalloproteinase-9* (gelatinase B) merupakan  $Zn^{+2}$  dependent endopeptidase. Protein ini disandi oleh gen MMP-9 atau CLG4B (Collagenase Tipe IV B) sehingga makrofag dan granulosit memproduksi MMP-9. Pada keadaan proses fisiologis normal seperti perkembangan embrionik, reproduksi, serta dalam keadaan remodeling jaringan, kerusakan endotel, angiogenesis (OMIM; Murphy dan Nagase, 2008) yang telah

ditunjukkan berimplikasi terhadap perkembangan beberapa penyakit vaskuler dan keganasan (Bauer dkk, 2009; Kang dkk, 2009; Chung dkk, 2009).



**Gambar 7.** Struktur MMP-9 (Gelatinase B)

Fungsi MMP-9 adalah proteolisis lokal dengan memecah elastin (protein struktural fibrosa), kolagen tipe IV dan beberapa molekul MES lainnya serta memediasi migrasi leukosit. (uniprot) Hal ini mengubah interaksi atau adesi sel dengan matriks ekstrasel dan adesi antarsel (Nagase dkk, 2006; Subowo, 2011). Adesi sel dengan matriks ekstrasel bisa ditemukan pada endotel terhadap membran basalis dalam hal ini komponen utama dari membran basalis adalah kolagen tipe IV (Rovensky, 2011).

MMP-9 juga berfungsi untuk memecahkan KiSS1 yang merupakan bagian sistem kisspeptin yang berperan dalam inisiasi pubertas. Aktivasi kisspeptin memediasi peningkatan tinggi *Luteinizing Hormone (LH surge)* yang berperan dalam *circadian clock* dari pubertas. MMP-9 berada di setiap

fragmen kisspeptin yang dapat menginaktivasi protein ini (Olaniyan dkk, 2013).

Pada awal perkembangan tumor sel-sel sel-sel neoplastik membutuhkan modifikasi dinamik pada lingkungan mikronya yang mendukung dalam proses invasi dan metastasis. Pada peristiwa tersebut terjadi efek saling mempengaruhi antara aktifitas MMP-9, *dynamic membrane regions* dan sinyal-sinyal oleh molekul yang mengatur adhesi molekul sel tumor saat migrasi, invasi dan metastasis. Selain itu MMP-9 mendukung neovaskularisasi oleh faktor-faktor aktivasi angiogenik yang spesifik. Hal ini sesuai dengan dengan hipotesis bahwa MMP-9 merupakan regulator kunci pada fenotip malignansi.

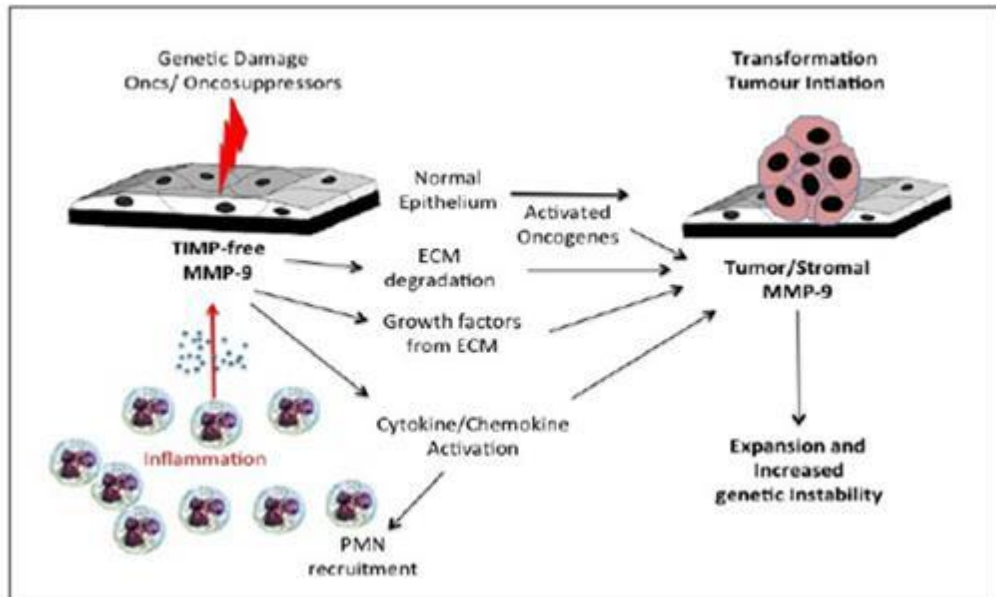
Aktivitas enzim MMP-9 ditekan oleh sistem *protease inhibitor  $\alpha$ 2-macroglobulin*, anggota dari inhibitor pada jaringan MMP (*Tissue inhibitors of Metalloproteinases/TIMPs*), dan mempunyai fungsi antagonis terhadap *isolated hemopexin domain* itu sendiri. Terdapat interaksi yang unik antara *pro-form* MMP-9 dan TIMP-1. *Tissue inhibitors of Metalloproteinases-1* akan berikatan pada keadaan afinitas yang tinggi dengan MMP-9 dan disekresikan sebagai TIMP-1/*gelatinase B/MMP-9* kompleks. *Tissue inhibitors of Metalloproteinases-1* muncul pada domain C-terminal yang pada fungsinya kemudian dapat ditekan oleh MMP lainnya. Interaksi antara *pro-form* MMP-9 dan TIMP-1 terjadi pada domain terminal C dan memungkinkan TIMP-1 ditekan oleh MMPs. Saat aktivasi MMP-9, TIMP-1 akan ditekan oleh

aktivasi katalitik MMP-9 yang terjadi pada terminal N dan berinteraksi dengan *catalytic site* MMP-9. Inhibisi diperantarai oleh MMP-9 pada *C-terminal* (Farina dan Mackay, 2014).

MMP-9 dihasilkan oleh sel tubuh manusia, seperti sel fibroblast stroma, sel endotelial, sel polimorfonuklear (PMN), keratinosit, makrofag dan beberapa sel epitel. Aktivitas enzimatik MMP-9 dihambat oleh inhibitor protease sistemik  $\alpha 2$ -makroglobulin, anggota famili TIMP dan antagonis terhadap domain hemopexinnya sendiri. Inhibisi terhadap aktivitas MMP-9 dilakukan oleh inhibitor protease sistemik  $\alpha 2$ -makroglobulin, anggota famili TIMP dan antagonis terhadap domain *hemopexin* itu sendiri (Vempati *et al.*, 2007; Farina dan Mackay, 2014). MMP-9 mendapat perhatian khusus karena ekspresi basalnya rendah secara normal, sedangkan pada kondisi kanker MMP-9 terekspresi kuat akibat respon terhadap berbagai faktor pertumbuhan dan sitokin. Melalui penelitian eksperimental terhadap tikus dengan defisiensi MMP-9 menunjukkan kegagalan metastasis dan pertumbuhan tumor (Farina dan Mackay., 2014)

Matrik metaloproteinase-9 memiliki potensi proonkogenik, karena tidak hanya mampu mendegradasi kolagen tipe IV, komponen utama dari membran basalis epitel dan vaskular, juga berkaitan dengan transformasi neoplastik, inisiasi dan promosi tumor serta instabilitas genetik. MMP-9 dapat menempati inti sel, meskipun memiliki sinyal lokalisasi inti klasik yang rendah dan aktivitas *gelatinase* inti menyatu dengan peningkatan fragmentasi DNA.

*Gelatinase* inti ini mendegradasi matriks protein inti yaitu PARP (*poly-ADP-ribose-polymerase*), menghindarkannya dari proses perbaikan DNA (Gambar 8) (Farina dan Mackay., 2014)



**Gambar 8.**  
Peranan MMP-9 yang tidak terikat TIMP

Kanker yang berhubungan dengan inflamasi akan ditandai dengan adanya sel-sel inflamatori yang spesifik dan mediator-mediator inflamasi, termasuk sitokin dan kemokin. Pada pertumbuhan dan progresi tumor terdapat peran yang mendasar untuk mempertahankan inflamasi dan menghambat pengawasan terhadap *immune mediated* tumor. Peristiwa-peristiwa diatas dipicu oleh aktifitas sitokin pro inflamatori, seperti *interleukin-6* (IL-6) atau *tumour necrosis factor* (TNF), TNF  $\alpha$  yang mendasari inisiasi

pada inflamasi kronis akan mengaktifasi *nuclear factor- $\kappa$ B pathway* yang berperan pada adaptasi respon imun, proliferasi sel, apoptosis dan karsinogenesis (Herzsenyi *et al.*, 2012).

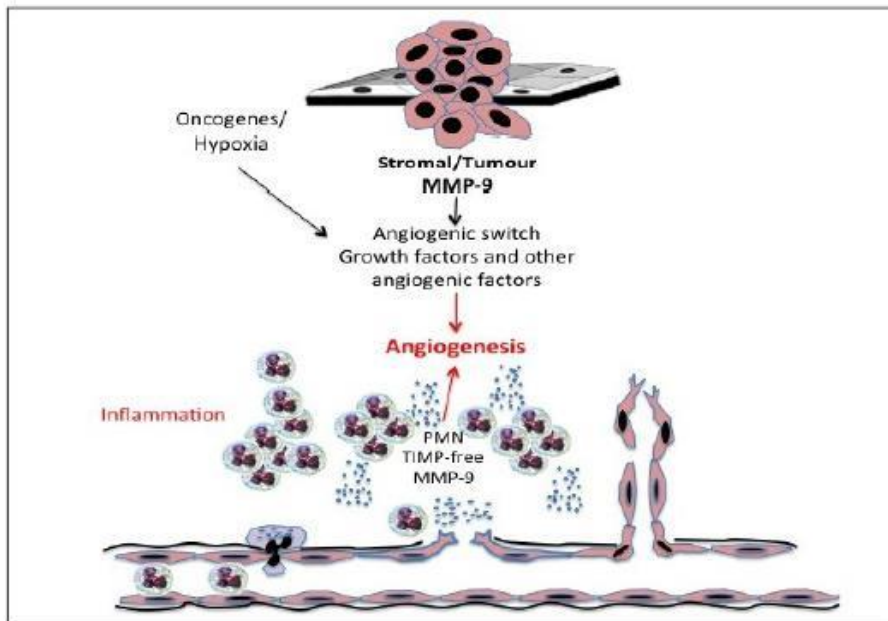
### **II.3. Peran MMP-9 pada Retinoblastoma**

Proses invasi tumor melibatkan matriks metalloproteinase (MMP) sebagai salah satu komponen ekstraseluler melalui efek proteolitik yang dimilikinya (Farina dan Mackay, 2014). Salah satu jenis MMP yang menarik dibicarakan adalah MMP-9. Sejak diidentifikasi sebagai leucocyte gelatinase/type V collagenase dan tumour type IV collagenase, MMP-9 mendapat perhatian khusus sebagai penanda tumor potensial karena berperan utama dalam mendegradasi kolagen IV dan merupakan kunci yang berperan dalam proses invasi, metastasis, adhesi sel, penyebaran, migrasi dan angiogenesis (Lubbe dan Pitari, 2009; Farina dan Mackay, 2014).

Neovaskularisasi tumor merupakan proses penting untuk ekspansi tumor primer, progresi metastatik dan pertumbuhan metastatik, terjadi melalui beberapa proses meliputi permulaan *angiogenesis*, vaskulogenesis, gabungan intersusepsi dan/atau menyerupai vaskuler. Tidak seperti pembuluh darah normal, pembuluh darah pada tumor bersifat abnormal dan imatur. Pada kanker MMP-9 terlibat dalam *angiogenesis* oleh regulasi bioavailabilitas *vascular endothelial growth factor (VEGF)*, dan memecah ikatan

matriks VEGF (Herszenyi *et al.*, 2012). Selain itu MMP-9/ *gelatinase B* merupakan molekul proangiogenik dan memicu aktivasi angiogenik pada pembuluh darah tua dengan cara mengatur proliferasi perisit, apoptosis dan penarikan perisit selama *angiogenesis* serta memobilisasi perekrutan prekursor angiogenik sumsum tulang ke stroma tumor untuk meningkatkan proses angiogenik dan vaskulogenik tumor (Gambar 9).

MMP-9 juga memicu aktivasi angiogenik dengan memobilisasi mitogen angiogenik seperti FGF and VEGF. Selain itu sel sel tumor yang hipoksik merupakan stimulus angiogenesis yang akan memproduksi faktor pertumbuhan yaitu VEGF. Tumor juga memproduksi inhibitor endogen Angiogenesis yaitu TGF- $\beta$  yang pada tahap selanjutnya akan mengalami mutasi dan menjadi faktor yang penting dalam proses invasi dan metastases sel tumors (Farina dan Mackay., 2014). Peristiwa ini di sebut dengan *Angiogenetic switch* dimana awalnya inhibitor melebihi faktor pertumbuhan dan sel endotel tetap diam, akan tetapi saat tumor mampu memproduksi cukup faktor pertumbuhan maka akan menekan ekspresi inhibitor (TGF- $\beta$ ) menuju proses Angiogenesis (Rosen,dkk,2002; Plank,dkk, 2003)

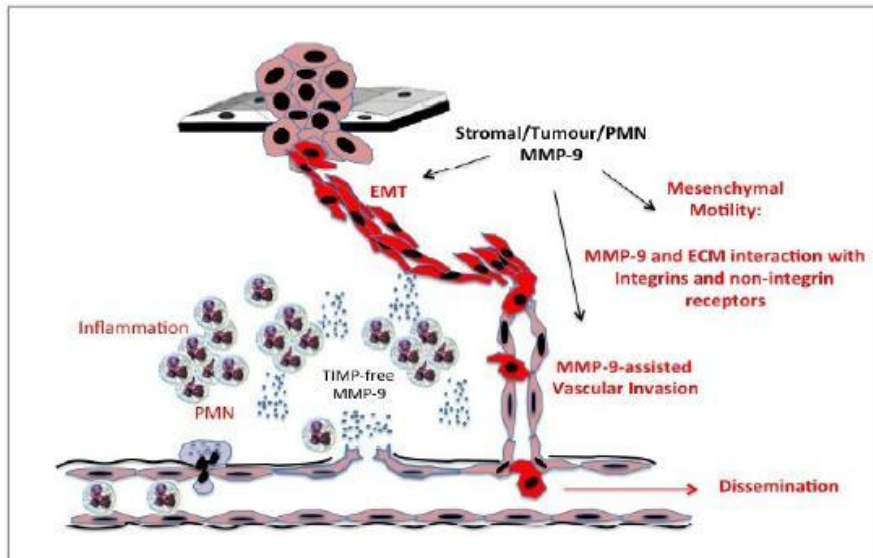


**Gambar 9.** Peranan MMP-9 bebas TIMP dari sel radang PMN, MMP-9 tumor/strome onkogen dan hipoksia dalam mengaktifkn angiogenesis

Keterlibatan MMP-9 dengan proses metastasis merupakan kolaborasi proses ekspansi, EMT dan *angiogenesis*. Khusus mengenai invasi ke limfonodi dikaitkan dengan keterlibatan interaksi antara kemokin dengan reseptor kemokin CCR7 yang sebelumnya berfungsi meningkatkan ekspresi MMP-9 (Farina dan Mackay, 2014). Keterlibatan MMP-9 yang berasal dari neutrofil berhubungan dengan intravasasi tumor dan hal ini membutuhkan daya tarik dari neurofil pada permukaan sel endotel yang teraktifasi, aktivasi neutrofil dan pelepasan MMP-9 yang bebas TIMP-1. Aktivasi dari MMP-9 yang bebas TIMP-1 akan melepaskan penyimpanan faktor-faktor angiogenik



pada matriks ekstraselular, yang akan mendorong pembentukan tunas dan pembuluh darah baru (Gambar 10) (Farina dan Mackay, 2014)

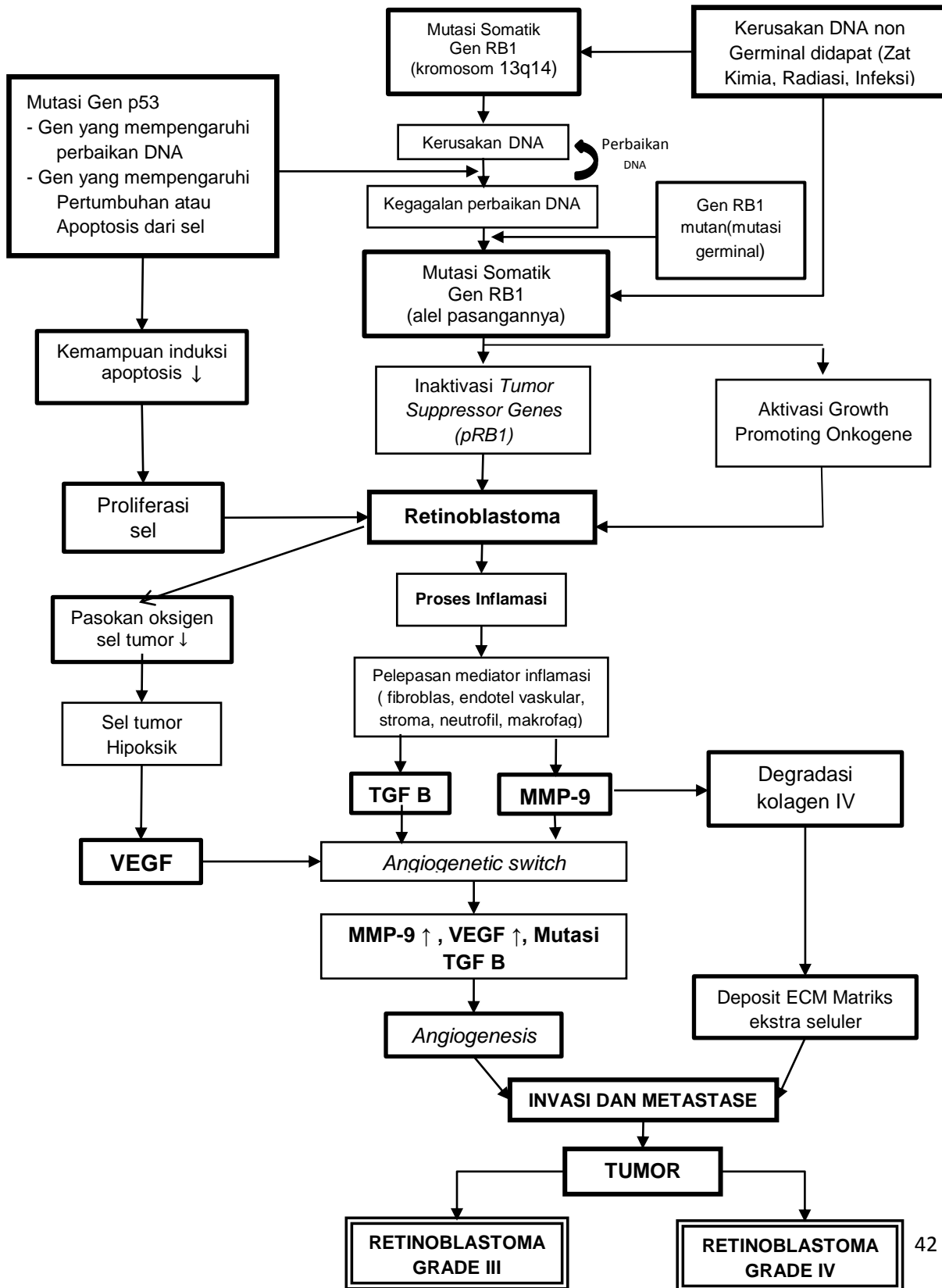


**Gambar 10.** Kaitan MMP-9 dengan kemampuan metastasis tumor

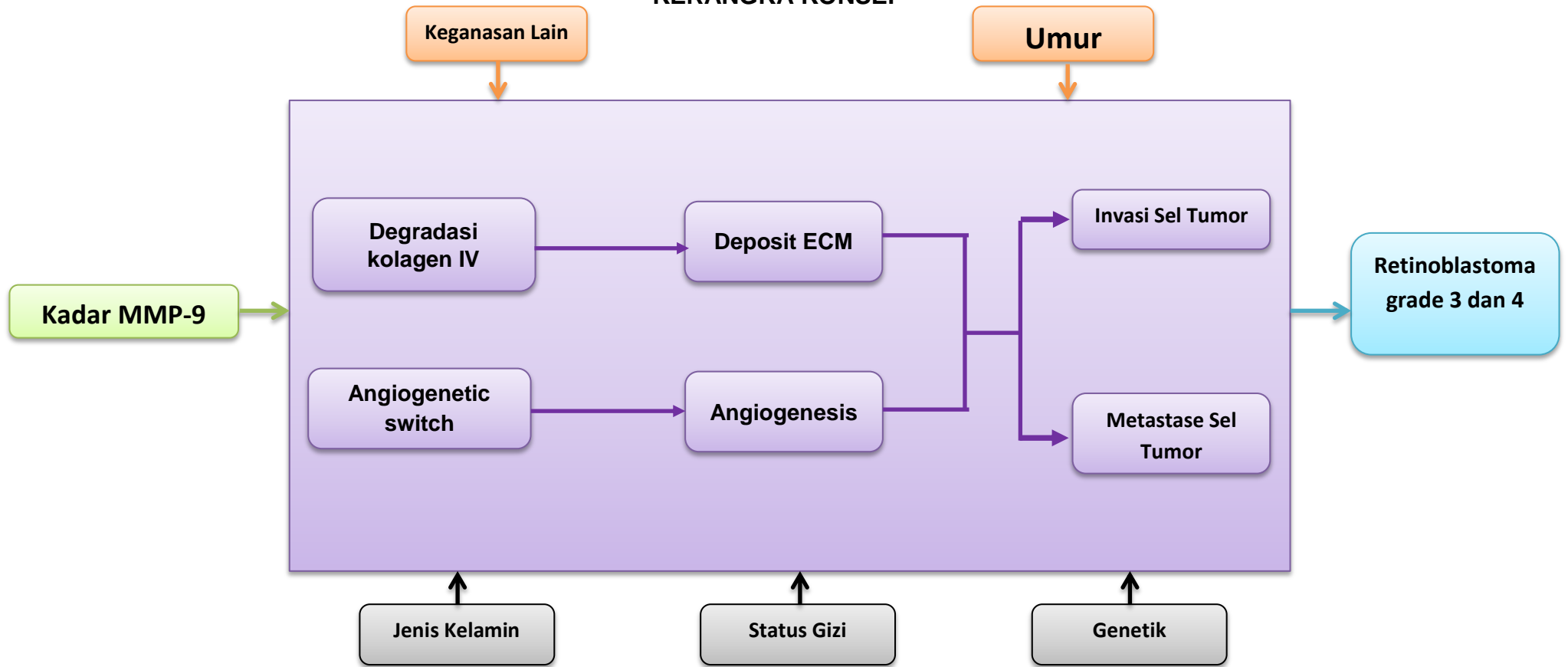
Beberapa penelitian menunjukkan peran MMP-9, didapatkan bahwa ekspresi yang meningkat dari MMP-9 berhubungan erat dengan invasi dan metastase dari retinoblastoma sehingga ekspresi dari MMP-9 bisa berperan sebagai marker biologis dari invasi dan metastase itu (Yan Ke et al., 2015). Pada pertumbuhan, progresi serta invasi sel tumor, MMP-9 berperan pada degradasi jaringan membran basal laminin dan kolagen tipe IV secara spesifik. Interaksinya dengan VEGF berperan penting pada invasi tumor dan angiogenesis (Lubbe dan Pitari, 2009). Selain itu terdapat interaksi kompleks antara aktivitas MMP-9, dynamic membrane regions, sinyal oleh molekul adesi yang mengatur migrasi sel tumor pada proses invasi dan metastasis











(Zuzga et al., 2008). Hal ini menunjukkan peranan penting MMP-9 pada proses invasi dan metastasis sehingga dapat menjadi parameter agresivitas tumor (Bouchet dan Bauvois., 2014).

## Kerangka Teori



**BAB III**  
**KERANGKA KONSEP**



- |                     |   |                              |   |
|---------------------|---|------------------------------|---|
| Variabel bebas      |  | Hubungan variable bebas      |  |
| Variabel tergantung |  | Hubungan variable tergantung |  |
| Variabel antara     |  | Hubungan variable antara     |  |
| Variabel kendali    |  | Hubungan variable random     |  |
| Variable random     |  | Hubungan variable random     |  |