

**Karakteristik IDH1, ATRX, Ki67 dan GFAP Terhadap Prognosis Pasien Glioma di
Indonesia**



KARYA ILMIAH PARIPURNA

Abdi Saputro

22041917310002

PROGRAM PENDIDIKAN SPESIALIS BEDAH SARAF

UNIVERSITAS DIPONEGORO

SEMARANG 2022

LEMBAR PENGESAHAN

Karakteristik IDH1, ATRX, Ki67 dan GFAP Terhadap Prognosis Pasien Glioma di

Indonesia

Disusun oleh:

Abdi Saputro

22041917310002

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

dr. Dody Priambada Sp.BS (K)

NIP. 196406281989101001

Prof. dr. Muhamad Thohar Arifin PhD Sp.BS (K)

NIP. 197404141999031013

Penguji,

dr. Yuriz Bakhtiar PhD, SpBS(K) FINPS

NIP. 197905172008121002

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Bedah Saraf
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Prof. dr. Muhamad Thohar Arifin PhD Sp.BS (K)

NIP. 197404141999031013

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa karya tulis ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri dan di dalamnya tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar dokter spesialis di suatu perguruan tinggi atau lembaga pendidikan lainnya, serta tidak terdapat unsur – unsur yang tergolong Plagiarism sebagaimana dimaksud dalam Permendiknas No.17 tahun 2010. Pengetahuan yang diperoleh dari hasil penerbitan maupun yang belum/tidak diterbitkan, sumbernya dijelaskan di dalam tulisan dan daftar pustaka.

Semarang, Desember 2022

Abdi Saputro
NIM. 22041917310002

KATA PENGANTAR

Puji Syukur dipanjatkan kehadirat ALLAH SWT atas limpahan rahmat dan anugerah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan karya ilmiah dengan judul “**Karakteristik IDH1, ATRX, Ki67 dan GFAP Terhadap Prognosis Pasien Glioma di Indonesia**”

Karya ilmiah akhir ini diajukan sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi Spesialis Bedah Saraf dalam Program Studi Dokter Spesialis Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

Penulis menyadari tugas ini tidak dapat diselesaikan dengan baik tanpa dukungan dari berbagai pihak. dalam kesempatan ini penulis juga menghaturkan terima kasih kepada :

1. Prof. Dr. Yos Johan Utama, S.H., M.Hum selaku rektor Universitas Diponegoro.
2. Prof. Dr. dr. Dwi Pudjonarko, M.Kes., Sp.S (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
3. Dr. Dody Priambada Sp.BS (K), sebagai pembimbing I dalam penelitian ini yang memberikan bimbingan, koreksi yang mendalam sejak awal penelitian ini hingga selesai penulisan hasil akhir.
4. Prof. dr M Thohar Arifin PhD PAK Sp.BS (K) sebagai pembimbing II dalam penelitian ini yang telah sabar memberikan masukan, koreksi, sejak awal penelitian ini hingga selesai penulisan hasil akhir.
5. Guru-guru, staf pengajar Program Studi Dokter Spesialis Ilmu Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.
6. Semua rekan sejawat Residen Bedah Saraf FK UNDIP yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.
7. Ucapan terima kasih khusus kepada orang tua, istri dan anak saya yang telah memberikan segala dukungan dalam studi penulis.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna. Kritik dan saran demi kesempurnaan penelitian ini akan diterima dengan senang hati. Penulis berharap penelitian ini dapat berguna bagi masyarakat serta memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu kedokteran.

Semarang, Desember 2022

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
LEMBAR PENGESAHAN	2
PERNYATAAN	3
KATA PENGANTAR	4
DAFTAR ISI	6
DAFTAR TABEL	8
DAFTAR GAMBAR	9
ABSTRAK	10
ABSTRACT	11
BAB I	12
PENDAHULUAN	12
1.1 Latar Belakang	12
1.2.1 Masalah Umum	13
1.2.2 Masalah Khusus	13
1.3 Tujuan Penelitian	14
1.3.1 Tujuan umum:	14
1.3.2 Tujuan khusus:	14
1.4 Manfaat Penelitian	14
1.5 Orisinalitas Penelitian	14
BAB II	16
TINJAUAN PUSTAKA	16
2.1 Definisi Glioma	16
2.2 Epidemiologi	17
2.3 Etiologi	17
2.4 Klasifikasi	20
2.5 Imunohistokimia	21
2.6 Penatalaksanaan	24
2.7 Prognosis	25
BAB III	27
KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS	27
3.1 Kerangka Teori	27
3.2 Kerangka Konsep	28

3.3. Hipotesis	28
BAB IV	29
METODOLOGI PENELITIAN	29
4.1 Ruang Lingkup Penelitian	29
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	29
4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian	29
4.4 Populasi dan Sampel	29
4.4.1 Populasi Target	29
4.4.2 Populasi Terjangkau	29
4.5.1 Kriteria Inklusi	29
4.5.2 Kriteria eksklusi	29
4.5 Cara Sampling	29
4.6 Variabel Penelitian	30
4.7.1 Variabel Bebas	30
4.7.2 Variabel Tergantung	30
4.7 Definisi Operasional	30
4.8 Cara Pengumpulan Data	30
4.9 Prosedur Pengecatan	30
4.10 Analisis Data	31
4.11 Etika Penelitian	31
BAB V	33
HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	33
5.1 Hasil Penelitian	33
BAB VI PEMBAHASAN	40
BAB VII PENUTUP	42
7.1 Hasil Kesimpulan	42
7.2 Saran	42
DAFTAR PUSTAKA	43
DAFTAR LAMPIRAN	45

DAFTAR TABEL

Tabel 1	Orisinalitas penelitian.....	14
Tabel 2	Karakteristik subyek penelitian	34

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Transformasi klasifikasi WHO 2021 dari 2016	21
Gambar 2	Aktivitas enzimatis Glioma wild-type dan IDH mutan	22
Gambar 3	Kerangka teori	27
Gambar 4	Kerangka Konsep	28
Gambar 5	Imunohistokimia (DiffuseAstrocytoma) IDH1 mutasi	35
Gambar 6	Imunohistokimia (glioblastoma) IDH wild-type.....	35
Gambar 7	Imunohistokimia (glioblastoma) menunjukkan ATRX+	35
Gambar 8	Imunohistokimia (glioblastoma rekuren) ekspresi kuat dari Ki67.	36
Gambar 10	Imunohistokimia (glioblastoma) ekspresi yang sedang dari Ki67.	36
Gambar 11	Imunohistokimia (glioblastoma) ekspresi yang rendah dari Ki67.	37
Gambar 12	Imunohistokimia (Diffuse astrocytoma) menunjukkan GFAP+	37
Gambar 13	Analisis Kelangsungan hidup Kaplan Meier IDH-ATRX	38
Gambar 14	Analisis Kelangsungan hidup Kaplan Meier Ki67-GFAP	39

ABSTRAK

Latar belakang: Klasifikasi glioma menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) 2021 saat ini didasarkan pada biomarker molekuler untuk menentukan karakteristik neoplastik. Tinjauan lebih lanjut membedakan IDH (isocitrate dehydrogenase) mutan dari IDH wild-type, merupakan suatu keharusan mengingat perbedaan yang signifikan terkait kelangsungan hidup antara IDH mutan dan IDH wild-type. Di Indonesia, hanya ada sedikit laporan mengenai distribusi dan signifikansi dari mutasi ini. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara mutasi IDH, serta faktor klinikopatologis dan prognostik pada pasien glioma. Penanda imunohistokimia lainnya termasuk ekspresi ATRX (*alpha-thalassemia/mental, X-linked*), Ki67 dan GFAP (*glial fibrillary acid protein*) juga dievaluasi pada penelitian ini.

Metode: Empat puluh dua sampel glioma dikumpulkan dari pasien yang menjalani operasi di Rumah Sakit Umum Dr. Kariadi Semarang, Jawa Tengah, Indonesia. Sampel jaringan yang segar dan tertanam parafin, difiksasi formalin dan dipotong untuk pewarnaan hematoksilin dan eosin, imunohistokimia, dan analisis mutasi IDH, ATRX, Ki67 dan GFAP. Rekam medis digunakan untuk mengumpulkan data klinikopatologis dan kelangsungan hidup.

Hasil: Mutasi IDH1 ditemukan pada 32 pasien (76,1%), dan pasien dengan mutasi IDH1 memiliki ketahanan hidup yang lebih lama secara keseluruhan dibandingkan dengan pasien dengan IDH1-wild-type. Ekspresi Ki67 yang lebih rendah ditemukan sangat terkait dengan prognosis yang lebih baik.

Kesimpulan: Status mutasi IDH1 menunjukkan hubungan yang bermakna dengan prognosis pada pasien glioma. Sedangkan penanda lain (ATRX, Ki67, dan GFAP) tidak berkorelasi dengan prognosis.

Kata kunci: IDH1, Ekspresi Imunohistokimia, prognosis, Glioma, Indonesia

ABSTRACT

Background: The current World Health Organization (WHO) 2021 classification of human glioma is based on key molecular biomarkers to define neoplastic entities. This review further delineates mutant IDH (isocitrate dehydrogenase) from wild-type IDH disease, a necessity given the large survival gap between mutant IDH and wild-type IDH tumors. In Indonesia, there are currently few reports on the distribution and significance of these mutations. Therefore, this research aims to determine the relationship between IDH mutations, as well as clinicopathological and prognostic factors in patients with gliomas. Other immunohistochemical markers including ATRX (*alpha-thalassemia/mental retardation, X-linked*), Ki67 and GFAP (glial fibrillary acidic protein) expression were also evaluated.

Methods: Forty-two glioma samples were collected from patients who underwent surgery at Dr. Kariadi General Hospital in Semarang, Central Java, Indonesia. Fresh and paraffin-embedded, formalin-fixed tissue samples were removed and sectioned for hematoxylin and eosin staining, immunohistochemistry, and IDH analysis of mutation. Medical records were used to collect clinicopathological and survival data.

Results: IDH1 mutations were discovered in 32 (76,1%) patients, and those with IDH1 mutation had longer overall survival when corresponded to patients with IDH1-wild-type. Lower expression of Ki67 was discovered to be very associated with a better prognosis.

Conclusion: IDH1 mutations status showed a significant relationship with prognosis in patients with glioma. Meanwhile, other markers (ATRX, Ki67, and GFAP) did not correlate with the prognosis.

Keywords: IDH1, Immunohistochemical Expression, prognosis, Glioma, Indonesia