



Deteksi Dini Kanker Serviks Melalui Uji Sitologi dan DNA HPV

Sinta Sasika Novel¹, Ratu Safitri², Sukma Nuswantara³

¹Mahasiswa Biologi, ²Dosen Mikrobiologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Padjadjaran, Bandung, Indonesia

³Biotech Coordinator, Sandia Biotech Diagnosis Centre, Santosa Bandung International Hospital, Bandung, Indonesia

ABSTRAK

Kanker serviks adalah jenis kanker yang telah diketahui protein karsinogennya yaitu protein E6 dan E7. Gen E6 dan E7 merupakan vektor pembawa protein karsinogen dari HPV⁽¹⁾; oleh karena itu sesungguhnya kanker serviks dapat diatasi dengan pencegahan primer dan sekunder. Pencegahan primer yaitu mencegah infeksi HPV melalui vaksinasi⁽²⁾, sedangkan pencegahan sekunder adalah melalui deteksi dini yang dapat dilakukan dengan berbagai metode, di antaranya uji sitologi dan uji DNA HPV⁽³⁾.

PENDAHULUAN

Kanker adalah suatu proses perubahan pada sel normal yang berproliferasi tanpa kendali akibat mutasi gen. Mutasi gen dapat disebabkan oleh berbagai agen, seperti agen bahan kimia, radiasi, dan virus. Virus penyebab kanker disebut v-onkogen. HPV adalah salah satu jenis virus yang dapat menyebabkan perubahan pada siklus sel normal. Infeksi HPV dapat menyebabkan kutil dan kanker serviks. Di Indonesia kanker serviks telah menjadi masalah penting karena telah menempati urutan pertama penyebab kanker pada wanita, melebihi jumlah penderita kanker payudara. Banyaknya kasus memerlukan kewaspadaan melalui deteksi dini⁽⁴⁾.

KANKER SERVIKS

Infeksi HPV ditandai oleh perubahan morfologi dan pembelahan sel yang tak terkendali akibat percepatan proliferasi dan terhambatnya diferensiasi sel. Sifat kelainan ada yang tetap jinak dan ditandai oleh batas yang tegas dengan jaringan normal⁽⁵⁾.

(1)



(2)



Gambar 1. (1) serviks yang telah terinfeksi HPV
(2) serviks normal

Sumber : (1) <http://embryology.med.unsw.edu.au/> (2) www.jinekolognet.com

Secara seluler, mekanisme terjadinya kanker serviks berkaitan dengan siklus sel yang diekspresikan oleh HPV. Protein utama yang terkait dengan karsinogen adalah E6 dan E7. Bentuk genom HPV sirkuler jika terintegrasi akan menjadi linear dan terpotong di antara gen E2 dan E1. Integrasi antara genom HPV dan DNA manusia menyebabkan gen E2 tidak berfungsi, jika E2 tidak berfungsi akan merangsang E6 dan E7 berikatan dengan gen p53 dan pRb⁽²⁾.

Ikatan antara E6 dan p53 akan menyebabkan p53 kehilangan fungsi sebagai gen tumor supresor yang bekerja di fase G1. Gen p53 akan menghentikan siklus sel di fase G1, agar sel dapat memperbaiki kerusakan sebelum berlanjut ke fase S. Mekanisme kerja p53 adalah dengan menghambat kompleks *cdk-cyclin*⁽⁶⁾ yang akan merangsang sel memasuki fase selanjutnya sehingga ketika E6 berikatan dengan p53 akan menyebabkan sel terus bekerja, terus membelah dan menjadi abnormal⁽⁷⁾. Jalur yang digunakan p53 melalui p21 yang akan melawan aktivitas kompleks *cdk-cyclin*, karena itu inaktivasi p21 mengakibatkan jalur regulasi p53 terganggu⁽⁸⁾. Sedangkan E7 akan berikatan dengan pRb, yang seharusnya pRb berikatan dengan E2F. E2F adalah gen yang akan merangsang siklus sel melalui aktivasi proto-onkogen *c-myc*, *N-myc*⁽²⁾. Ikatan pRb-E2F menghambat gen yang mengatur sel keluar dari fase G1. Jika E2F tidak terikat akan menyebabkan E2F menstimulasi proliferasi sel⁽⁸⁾. Siklus sel yang tidak terkontrol menyebabkan proliferasi sel melebihi batas normal sehingga berubah menjadi sel karsinoma⁽⁹⁾.

Beberapa faktor risiko terkena kanker serviks antara lain aktivitas seksual (oral-genital, mekanik-genital, genital-genital) pada usia muda⁽¹⁰⁾ sering berganti pasangan seksual; aktivitas seksual melalui anal⁽¹¹⁾, homoseksual, sering menderita infeksi di daerah kelamin; melahirkan banyak anak; kebiasaan merokok (risiko dua kali lebih besar); defisiensi





vitamin A,C,E; penggunaan alat kontrasepsi oral⁽⁷⁾; faktor nutrisi rendah; imunitas rendah; koinfeksi dengan HIV⁽¹⁰⁾.

TES SITOLOGI

1. Pap Smear

Pap smear adalah suatu test yang aman dan murah dan telah dipakai bertahun-tahun lamanya untuk mendeteksi kelainan sel epitel serviks. *Pap smear* merupakan cara deteksi kanker serviks yang paling umum dikenal.

WHO merekomendasikan semua wanita yang telah menikah atau telah melakukan hubungan seksual untuk menjalani pemeriksaan *Pap smear* minimal setahun sekali sampai usia 70 tahun. *Pap smear screening* dapat mengidentifikasi potensi pra-kanker⁽¹²⁾, pemeriksaan sitologi konvensional ini untuk mengetahui kondisi sel-sel serviks apakah masih normal atau sudah mengalami perubahan.

Beberapa sel abnormal dapat menjadi pre-kanker dan dapat berubah menjadi sel-sel kanker. Perubahan sel-sel epitelium serviks yang terdeteksi dini akan memungkinkan tindakan pengobatan sebelum sel-sel tersebut dapat berkembang menjadi sel kanker⁽¹³⁾.



Gambar 2. Sel epitelium yang telah di uji pap smear
Sumber : <http://upload.wikimedia.org/wikipedia>

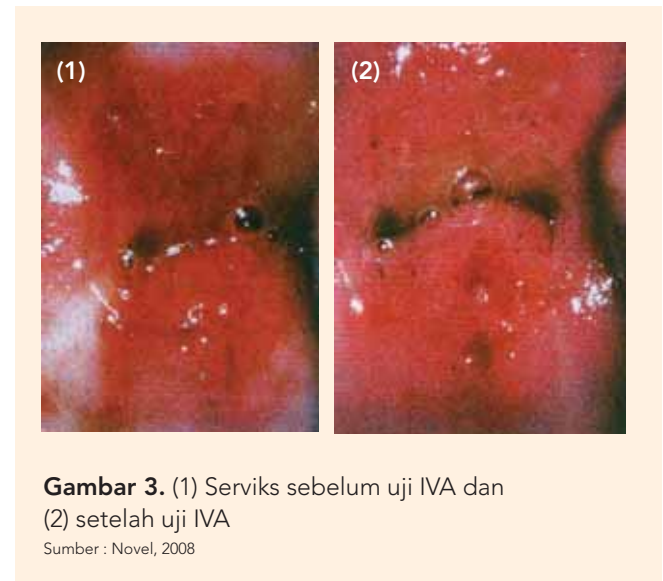
2. TES IVA (Inspeksi Visual Asam Asetat)

IVA merupakan pemeriksaan *skrining* alternatif dari *Pap smear* karena murah, praktis, sangat mudah untuk dilakukan dengan peralatan sederhana, dapat dilakukan oleh tenaga kesehatan selain dokter ginekologi^(9,14,15).

Pemeriksaan ini dengan cara melihat serviks yang telah diberi asam asetat 3-5% secara inspekulo. Zat ini akan meningkatkan osmolaritas cairan ekstraseluler epitel abnormal. Cairan ekstraseluler hipertonik ini akan menarik cairan intraseluler sehingga membran akan kolaps dan jarak antar sel semakin dekat. Akibatnya jika permukaan epitel disinari maka sinar tersebut tidak akan diteruskan ke stroma namun akan dipantulkan dan permukaan epitel abnormal akan berwarna putih⁽¹⁶⁾.

Daerah metaplasia yang merupakan daerah peralihan juga akan berwarna putih setelah pengusapan asam asetat te-

tapi dengan intensitas yang kurang dan cepat menghilang; ini yang membedakannya dengan proses pra-kanker di mana epitel putih lebih tajam dan lebih lama menghilang karena asam asetat berpenetrasi lebih dalam sehingga terjadi koagulasi protein yang lebih banyak⁽¹⁷⁾.



Gambar 3. (1) Serviks sebelum uji IVA dan (2) setelah uji IVA

Sumber : Novel, 2008

Makin putih dan makin jelas, makin tinggi derajat kelainan histologiknya. Demikian pula makin tajam batasnya, makin tinggi derajat jaringannya; sehingga dengan pemberian asam asetat akan didapatkan hasil gambaran serviks yang normal (merah homogen) dan bercak putih (displasia). Dibutuhkan satu sampai dua menit untuk dapat melihat perubahan-perubahan pada epitel. Serviks yang diberi larutan asam asetat 5% akan merespon lebih cepat daripada larutan 3%⁽¹⁷⁾. Efek akan hilang setelah sekitar 50-60 detik. Lesi yang tampak sebelum aplikasi larutan asam asetat bukan merupakan epitel putih namun dikatakan suatu leukoplasia. Dari beberapa penelitian didapatkan sensitivitas 65-96% dan spesifisitas 64-98%. Sedangkan penelitian efektivitas IVA oleh bidan di Jakarta mendapatkan sensitivitas 90% dan spesifisitas 99,8% dengan nilai duga positif 83,3%⁽¹⁷⁾.

UJI DNA HPV

1. PCR dan elektroforesis

PCR pertama kali dikembangkan oleh *Kary Mullis* pada tahun 1985⁽¹⁸⁾. Pada tahun 1990 Ting dan Manos telah mengembangkan suatu metode deteksi HPV dengan PCR⁽¹⁶⁾. Prinsip PCR dalam deteksi dini kanker serviks adalah pada keberadaan DNA HPV di dalam sel serviks; dengan isolasi DNA, amplifikasi DNA, dan deteksi menggunakan elektroforesis akan diketahui keberadaan DNA HPV pada sel uji. Amplifikasi sangat berkaitan dengan pelacak DNA, pelacak untuk HPV terbagi dua yaitu (1) pelacak generik adalah pelacak DNA yang didesain untuk banyak tipe tetapi tidak semua HPV dan (2) pelacak spesifik adalah pelacak yang didesain untuk mendeteksi hasil amplifikasi⁽¹⁹⁾.