

Akurasi Gineskopi dengan Bantuan Olesan Asam Asetat 5% untuk Deteksi Displasia pada Lesi Serviks

Ketut Suwiyoga

Sub-divisi Ginekologi Onkologi, Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar, Bali

ABSTRAK

Tujuan: Mengetahui akurasi diagnostik gineskopi untuk mendeteksi lesi pra kanker serviks dalam rangka mencari alternatif metoda skrining.

Bahan dan Cara: Penelitian uji diagnostik di poliklinik Ginekologi RS Sanglah Denpasar selama dua tahun 1999-2000. Sampel adalah pasien dengan lesi serviks dan bersedia sebagai subjek penelitian. Pada sampel dilakukan apusan asam asetat 5% kemudian divisualisasi dengan gineskopi. Juga dilakukan biopsi untuk pemeriksaan histopatologi sebagai baku emas di Bagian Patologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar.

Hasil: Sejumlah 114 kasus lesi serviks menjalani pemeriksaan gineskopi dan histopatologi. Akurasi gineskopi adalah: sensitifitas 98,1%, spesifisitas 81,9%, nilai prediksi positif 50,9% dan nilai prediksi negatif 91,7%.

Kesimpulan dan Saran: Gineskopi memiliki sensitifitas dan spesifisitas yang memadai; oleh karena itu dapat dipertimbangkan sebagai skrining kanker serviks pada kasus lesi serviks. Mengingat nilai prediksi negatif mencapai 91,7% sebaiknya gineskopi dilakukan bersama dengan teknik skrining lain.

Kata kunci : gineskopi, lesi serviks, skrining.

PENDAHULUAN

Dalam tiga dekade terakhir, kanker serviks masih menduduki peringkat teratas di antara penyakit kanker perempuan di Indonesia. Fakta di atas diperburuk lagi karena lebih dari 70% kasus ditemukan pada stadium invasif-lanjut yang memerlukan penanganan mahal dengan hasil yang tidak memuaskan. Status sosial ekonomi rendah, pendidikan relatif rendah, hambatan budaya, faktor demografi, sarana, dan sumber daya manusia terbatas serta faktor manajemen mengakibatkan kematian perempuan akibat kanker didominasi oleh kanker serviks.^{1,2}

Masalah kanker serviks di Indonesia khas yaitu usia relatif muda, stadium invasif-lanjut, dan skrining *Pap smear* mempunyai banyak kendala. Kendala tersebut meliputi luas wilayah/demografi, cakupan, kesinambungan, kekurangan sumber daya manusia sebagai pelaku skrining baik itu tenaga ahli patologi maupun tenaga skriner sehingga harapan untuk menemukan kanker serviks stadium dini masih jauh.^{1,3}

Gineskopi merupakan metode skrining non invasif yang lebih sederhana, mudah, praktis dapat dilaksanakan oleh tenaga kesehatan seperti bidan terlatih di setiap tempat pemeriksaan kesehatan ibu; sehingga layak di-

pertimbangkan sebagai metode skrining alternatif untuk lesi pra kanker di Indonesia.^{4,5,6} Pengolesan serviks dengan asam asetat 3-5% akan menyebabkan seluruh lesi epitelial menjadi lebih jelas, perubahan-perubahan warna menjadi menonjol, dan berbagai struktur menjadi lebih mudah dibedakan satu dengan yang lain. Perubahan tersebut terlihat pada zona transformasi atipikal sebagai cikal bakal displasia. Asam asetat mengubah epitel atipik menjadi putih dan menonjolkan kontur permukaannya disebut sebagai *white epithelium* (WE).^{5,7,8} Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sensitivitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, dan nilai prediksi negatif serta akurasi gineskopi. Hasil penelitian ini diharapkan dapat dipakai sebagai bahan pertimbangan dalam upaya *down staging* kanker serviks.

BAHAN DAN CARA

Penelitian uji diagnostik pada kasus lesi serviks di poliklinik Obstetri dan Ginekologi RS Sanglah Denpasar selama satu tahun dari bulan April 2000 hingga Maret 2001. Sebagai prediktor adalah gineskopi dan sebagai baku emas adalah histopatologi. Pemilihan kasus dengan *consecutive sampling* dan persetujuan dengan *informed consent*. Dilakukan pemeriksaan gineskopi yang telah dioles dengan asam asetat 3-5% pada lesi serviks. Kemudian dilakukan biopsi pada porsio uterus

yang dicurigai untuk bahan pemeriksaan histopatologi. Perhitungan besar sampel berdasarkan pada prakiraan sensitifitas dan spesifisitas uji diagnostik yaitu 85,0% untuk sensitifitas dan 80,0% untuk spesifisitas dengan penyimpangan masing-masing 10% dan tingkat kepercayaan 95% (= 0,05). Besar sampel dihitung dengan rumus Pocock dan didapatkan 114 kasus.

Definisi operasional variabel

1. Gineskopi adalah pemeriksaan serviks dengan gineskop yang telah diolesi asam asetat 5% dan penilaian dilakukan setelah 60 detik; negatif jika epitel serviks menunjukkan gambaran epitel kolumnar dikelilingi oleh epitel skuamosa metaplastik yang memberikan gambaran seperti buah anggur dan positif apabila menunjukkan gambaran *white epithelium* (terdapat bercak putih halus berbatas tegas).
2. Lesi serviks adalah kelainan serviks uterus berupa servicitis, erosio porsonis uterus, dan papiloma pada serviks baik secara sendiri-sendiri maupun bersama-sama.
3. Akurasi gineskopi adalah nilai sensitifitas, spesifisitas, nilai prediksi positif dan nilai prediksi negatif gineskopi terhadap baku emas histopatologik

Data dicatat pada formulir khusus dan disajikan dalam tabel 2x 2. Kemudian dihitung sensitifitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, dan nilai prediksi negatif.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Akurasi gineskopi terhadap baku emas histopatologik

		Histopatologik Displasia		Jumlah
		(+)	(-)	
Gineskopi	Positif	52	50	102
	Negatif	1	11	12
	Jumlah	53	61	114

Sejumlah 114 kasus lesi serviks menjalani pemeriksaan gineskopi dan biopsi ; hasilnya tertera pada **tabel 1**.

Pada penelitian ini didapatkan, untuk gineskopi sensitifitas 98,1%, spesifisitas 81,9%, nilai prediksi negatif 91,7% dan nilai prediksi positif 50,9%. Tingkat akurasi ini menunjukkan bahwa gineskopi dapat digunakan sebagai alat skrining alternatif lesi prakanker. Nilai prediksi negatif gineskopi juga memadai; apabila gineskopi menyatakan negatif maka 91,7 % tidak terdapat kelainan/normal. Sedangkan, nilai prediksi positif sebesar 50,9% artinya apabila gineskopi menyatakan positif maka 50,9% adalah benar displasi. Efisiensi gineskopi pada penelitian ini sebesar 55,2%.

Tingkat akurasi pemeriksaan gineskopi untuk mendeteksi displasi serviks dilaporkan oleh Octtaviano dan La Torre (1992) pada 2400 pasien dan didapatkan sensitifitas 98,4% untuk mendiagnosis zona transformasi atipikal yang merupakan tahap awal displasi.4 Wilkinson (1990), dengan menggunakan asam asetat 5% dapat menemukan 15% kasus displasi yang tidak ditemukan pada pemeriksaan Pap smear.⁹ Penelitian 1992 mendapatkan sensitifitas gineskopi sebesar 95,8%, spesifisitas sebesar 99,7%, nilai prediksi positif 88,5% dan nilai prediksi negatif 99,9%.²

Perkembangan lesi prakanker menjadi kanker serviks adalah antara 5-15 tahun. Selain itu, hanya 2-5% displasi berkembang menjadi kanker serviks; 70-75% displasi ringan berkembang menjadi displasi sedang; 25-35% displasi sedang berkembang menjadi displasi berat, dan 15% displasi berat menjadi kanker serviks *in situ*.^{10,11,12} Hal ini dihubungkan dengan teori karsinogenesis kanker yang *multifactors, multihits*, dan *multistages*. Artinya kelangsungan karsinogenesis memerlukan berbagai karsinogen yang secara bersama-sama dan terus menerus mendera sel sasaran sehingga secara bertahap mengakibatkan lesi pada berbagai tahap yaitu mulai tingkat subsel, seluler, jaringan, dan organ.^{13,14} Karsinogen dapat dalam bentuk biologi, bahan kimia, dan radiasi baik secara bersama maupun sendiri-sendiri yang mengakibatkan lesi/mutasi gen pengendali siklus sel. Gen pengendali tersebut adalah onkogen dan gen supresor tumor; kedua gen tersebut mempunyai efek yang berlawanan. Onkogen memperantarai timbulnya transformasi maligna, sedangkan gen supresor tumor menghambat perkembangan tumor yang diatur oleh gen yang terlibat dalam pertumbuhan sel. Virus mungkin menyebabkan terjadinya multi alterasi gen yang terdiri atas tahap inisiasi reversibel yang memerlukan karsinogen, promosi ireversibel, selanjutnya progresi, dan berakhir dengan metastasis.^{11,14,15} Di tingkat seluler, infeksi HPV episomal pada infeksi fase laten mengekspresikan protein kapsid L1 selain L2 yang berperan pada replikasi dan perakitan virus baru. Virus baru tersebut menginfeksi kembali sel epitel serviks. Selain itu, terjadi ekspresi protein E1 dan E2 pada infeksi fase laten yang kemudian mengakibatkan reaksi imun tipe lambat dengan membentuk antibodi anti E1 dan anti menonjol. Selama mutasi genetik berulang dan bertahap ini E2. Penurunan ekspresi E1 dan E2 serta infeksi dengan jumlah virion HPV lebih dari $\pm 50\ 000$ per sel mendorong integrasi antara DNA virus dengan DNA sel pejamu dan infeksi memasuki fase aktif. Ekspresi E1 dan E2 rendah/hilang pada pasca integrasi ini

menstimulus ekspresi onkoprotein E6 dan E7 berlebihan. Protein E6 yang berfungsi sebagai transformasi akan mengakibatkan degradasi fungsi p53 dan mengaktivasi telomerase. Onkoprotein E7 membentuk kompleks E7-pRB/pRB mutan yang mengakibatkan penurunan/hilang fungsi pRB. Selain itu, ekspresi E1 dan E2 juga diikuti oleh ekspresi E4 dan E5; E5 berperan sebagai faktor transkripsi membran sel yang berinteraksi dengan *growth factor receptor* (BPV-1). Selanjutnya, apakah karsinogenesis memasuki fase berikutnya tergantung dari kerja gen supresor tumor; pada kanker serviks, protein 53 (p53) dan protein retinoblastoma (pRB) dinyatakan berperanan E2. Antibodi ini mengakibatkan penurunan ekspresi E1 dan dalam batas normal atau metaplasia. Gen supresor tumor p53 yang menyandi protein 53 *wild type* berbentuk tetramer, tereksresi pada seluruh sel somatik, dan memiliki *zinc finger*, dalam bentuk labil, dan berperan sebagai kontrol negatif genom. Protein 53 sebagai *guardian of genome* berperan sebagai kontrol siklus sel pada fase S dan fase G2/M melalui kemampuannya untuk mengenal gen yang rusak, perbaikan gen, dan apoptosis. Protein E6 produk HPV berkolaborasi dengan p53 dan membentuk kompleks E7-p53 dan p53 mutan yang lebih stabil dan menyebabkan peranan *p53 wild type* menurun-menghilang. p53 juga dapat mengaktivasi ekspresi onkogen c-myc bekerjasama dengan pRB melalui p21. Protein RB adalah salah satu jenis gen supresor tumor dengan sifat alel negatif, tereksresi pada seluruh sel somatik dan hilang perannya melalui dua kali mutasi (*two hit hypothesis theory*). Sifat pRB sangat labil aktivitasnya dipengaruhi oleh fosforilasi-defosforilasi oleh siklin kinase saja.

Kompleks E7-pRB dan afinitas antara pRB dengan E7 yang lebih besar dibandingkan dengan afinitas antara pRB dengan E2F mengakibatkan faktor transkripsi E2F bebas dan kemudian bekerja tanpa kontrol oleh pRB. Sel yang telah mengalami beberapa kali mutasi gen dan tidak dapat dikontrol oleh p53 *wild type* akan memasuki fase S siklus mitosis sel. Secara klinis, terjadi perubahan jenis sel serviks dari sel normal/metaplasia menjadi lesi prakanker berupa displasi derajat ringan, sedang, dan berat.^{15,16}

Berdasarkan hasil penelitian ini maka gineskopi dapat dipakai untuk skrining alternatif pada displasi sebagai lesi prekanker. Hasil skrining lesi prekanker dengan gineskopi harus dikonfirmasi dengan pemeriksaan kolposkopi dan histopatologis untuk dapat menentukan terapi yang tepat.¹⁷ Waktu yang dibutuhkan lesi pra kanker berkembang menjadi kanker serviks cukup

lama yaitu 3-12 tahun¹⁷ sehingga masih terdapat cukup kesempatan melakukan pemeriksaan untuk mengatasi baik negatif palsu (8,3%) maupun positif palsu (49,0%) gineskopi.

SIMPULAN

Gineskopi menunjukkan sensitifitas 98,15%, spesifisitas 81,9%, nilai prediksi positif 50,9%, dan nilai prediksi negatif 91,7%.

Gineskopi dapat dipertimbangkan sebagai metoda skrining alternatif pada lesi serviks dalam upaya *down staging* kanker serviks karena memiliki berbagai keunggulan seperti sensitifitas dan spesifisitas yang memadai, tidak traumatis, sederhana/praktis dan cepat, dan dapat dikerjakan oleh bidan terlatih.

DAFTAR PUSTAKA

1. Nuranna L. Skrining kanker serviks upaya down staging dan metode skrining alternatif. Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UI/RSUPN Cipto Manginkusumo, Jakarta 1999: 1-5.
2. Sjamsudin S, Prihartono J, Nuranna L. et al. Aided visual inspection: preliminary results of the Indonesian gynecoscopy assessment. Cervical Cancer Meeting, Montreal, Canada 1994: 3-4
3. Prijatmo H, Warsito B, Prognosis kanker serviks. Maj.Obstetr. Ginek. Indon. 1996.Edisi supp: 45-49.
4. Ottaviano M, La Torre P. Examination of cervix with the naked eye using acetic acid test. Am J Obstet Gynecol 1982; 143: 139-42.
5. Ficsor G, Fuller SK, Jeromin JL. Enhancing cervical-cancer detection using nucleic acid hybridization and acetic acid test. Nurse Practitioner 1998; 15: 26-30.
6. Bishop A, Sherris J, Tsu VD. Cervical dysplasia treatment in developing countries : a situation analysis. J Pathol 1995: 1-3.
7. Barron BA, Richart RM. Screening protocols for cervical neoplastic disease. J Gynecol Oncol 1991;12: 5156-60.
8. Singer A. Cervical cancer screening : state of the art. Clin Obstet Gynecol 1999: 39-50.
9. Boronow RC, Mississippi J. Death of papanicolaou smear ? a tale of three reasons. Am J Obstet Gynecol 1998; 179: 391-2.
10. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of worldwide incidence of eighteen major cancers in 1990. Int J Cancer 1993; 54: 594-606.
11. Bakta M. Onkogen: peranannya dalam karsinogenesis. Divisi Hematologi dan Onkologi Medik Laboratorium/SMF Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RS Sanglah Denpasar. Dalam: Kumpulan Naskah Pertemuan Ilmiah Nasional Reguler IV Patobiologi: Patobiologi Kanker dan Patobiologi Thrombosis, Denpasar 2002: 1-24.
12. Murphy M, Levine AJ. Tumor Suppressor Genes. In: Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA et al. The Molecular Basis of Cancer 2nd ed. WB Saunders Co.2001:95-114.
13. Barrasso R. Human papillomavirus infection in the male. In: Cancer and precancer of the cervix, Luesley MD, Barrasso R, Lippincott-Raven Publishers 1998: 265-274.
14. Murakami MS, Woude GFV. Regulation of The Cell Cycle. In: The Molecular Basis of Cancer 2nd ed.. Mendelsohn J, Howley PM, Israel MA, et al. WB Saunders Co 2001:10-18.
15. Black DM. Tumor suppressor genes and inheritance of cancer. In: Oncogenes and Tumor Suppressors, Peters G, Vousden KH.eds. Oxford University Press, New York 1997: 293-307.
16. Bandara LR, Lam EWF, Sorensen TS et al. DP-1: a cell cycle-regulated and phosphorylated component of transcription factor DRTF1/E2F which is functionally important for recognition by pRB and the adenovirus E4 orf 6/7 protein. EMBO J 1994; 13: 3104-6.
17. Wilkinson EJ. Pap smear and sceening for cervical neoplasia. Clin Obstet Gynecol 1990; 33: 817-25.