SAINTEKS,
Volume XII No 2, Oktober 2015
(50 – 59)

PERBANDINGAN PROFIL EKSPRESI E6 PADA SEDIAAN SITOLOGI PAP-SMEAR DENGAN DISPLASIA TERHADAP KARSINOMA SERVIKS UTERI DI LABORATORIUM FK UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PURWOKERTO

(Comparison of E6 Expression Profile In The Preparation of Pap-Smear Cytology With Dysplasia To Uterine Cervix Carcinoma At Laboratory Of Medical Faculty Universitas Muhammadiyahpurwokerto)

Setya Dian Kartika, Islimsyaf Anwar Salim
Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Muhammadiyah Purwokerto
Jalan Raya Dukuh Waluh PO BOX 202 Purwokerto, 53182

ABSTRAK

Kanker serviks atau kanker leher rahim (sering juga disebut kanker mulut rahim) merupakan salah satu penyakit kanker yang paling banyak terjadi bagi kaum wanita. Setiap satu jam, satu wanita meninggal di Indonesia karena kanker serviks atau kanker leher rahim ini. Fakta menunjukkan bahwa jutaan wanita di dunia terinfeksi HPV, yang dianggap penyakit lewat hubungan seks yang paling umum di dunia. Penelitian ini bersifat analitik observasional dengan rancangan penelitian sewaktu (cross sectional). Digunakan 10 sediaan sitologi Pap-smear dari jaringan normal,jaringan dengan dysplasia dan jaringan dengan karsinoma serviks uteri dengan pengecatan imunohistokimia menggunakan monoklonal antibodi anti protein E6 HPV 16. Sumber data didapat dari hasil pengamatan terhadap sampel yang dilakukan di Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadyah Purwokerto. Penentuan sampel dilakukan dengan cara quota sampling, data yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan uji oneway ANOVA dan uji beda post Hoc Multiple Comparison.Hasil penelitian didapatkan profil ekspresi protein E6 pada jaringan normal 0.75 ± 0.622. Displasia didapatkan profil ekspresi protein E6 5.33 ± 2.774, sedangkan pada karsinoma serviks uteri didapatkan jumlah profil ekspresi E6 tertinggi yaitu 9.83 ± 4.589. Dari hasil analisis dengan menggunakan uji statistik oneway ANOVA dan uji beda post Hoc Multiple Comparison dapat disimpulkan bahwa perbedaan rata-rata ekspresi protein E6 antara ketiga kelompok sampel adalah signifikan pada taraf kepercayaan 95%.

Kata kunci : protein E6,displasia,kanker serviks uteri

ABSTRACT

Cervical cancer is one of the most common cancers of women. Every hour, one woman dies of cervical cancer in Indonesia. The fact shows that millions of women worldwide are infected by HPV which considered as the most common sex-related illness in the world. This research was observational study with Cross sectional research design. 10 Pap smear cytologic preparations from normal tissue, tissue with dysplasia and tissue with carcinoma of

cervical uteri with immunohistochemical staining using monoclonal antibody E6 HPV 16 antiprotein were used. Source of data were obtained from sample observation conducted at the Laboratory of Medical Faculty of UniversitasMuhammadyahPurwokerto. Sampling technique was done by quota sampling; the data were analyzed statistically by using onewayANOVA test and post hoc Multiple Comparison test. The result showed that E6 protein expression profile on normal tissue was 0.75 ± 0.622. Dysplasia obtained E6 protein expression profile of 5.33 ± 2.774, whereas in uterine cervical carcinoma obtained the highest amount of E6 expression profile that was 9.83 ± 4.589. Based on the analysis result by using ANOVA oneway statistic test and post Hoc Multiple Comparison test, it can be concluded that the average differentiation of E6 protein expression between the three groups of samples was significant at 95% confidence level

Keywords: protein E6,dysplasia,carcinoma of cervical uteri

PENDAHULUAN

Serviks adalah bagian khusus dari uterus yang terletak di bawah isthmus. Pada sisi anterior, batas atas serviks, ostium interna letaknya kurang lebih setinggi lipatan refleksi peritoneum antar uterus dan kandung kemih[1].

Kanker serviks merupakan penyakit keganasan yang menimbulkan masalah dalam kesehatan kaum wanita terutama di negara berkembang seperti Indonesia. Frekuensi kesakitan dan keganasan karena neoplasma ini merupakan yang terbanyak dari penyakit keganasan ginekologi[2]. Kanker serviks merupakan kanker kedua yang paling sering terjadi pada wanita di seluruh dunia termasuk Asia, Afrika dan Amerika Selatan[3]. Sel-sel kanker akan berkembang dengan cepat, tidak terkendali, dan akan terus membelah diri selanjutnya akan menyusup ke jaringan di sekitarnya dan terus menyebar ke jaringan ikat, darah, dan menyerang organ-organ penting serta saraf tulang belakang[4]. Kanker serviks atau karsinoma uterus merupakan jenis kanker yang kedua terbanyak pada perempuan di seluruh dunia setelah kanker payudara. Namun di Indonesia kanker serviks menduduki peringkat pertama. Serviks atau leher rahim/ mulut rahim merupakan bagian ujung bawah rahim yang menonjol ke liang sanggama[5].

Karsinoma serviks merupakan kanker genitalia kedua yang paling sering pada wanita dan yang utama bertanggung jawab untuk kematian akibat kanker pada wanita di negara-negara berkembang. Diperkirakan 500.000 kasus kanker serviks didiagnosis setiap tahun di dunia[6]. Insiden dan mortalitas kanker serviks di dunia menempati urutan kedua setelah kanker payudara. Sementara itu, di negara berkembang masih menempati urutan pertama sebagai penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita usia reproduktif. Hampir 80% kasus berada di negara berkembang[7].

American Cancer Society[8] memprediksi 11.270 kasus baru kanker serviks didiagnosis di Amerika Serikat tahun 2009 dan lebih dari 50.000 kasus baru kanker serviks akan didiagnosis setiap tahunnya, dengan angka kematian mencapai 4.070. Menurut Rasjidi[9], diperkirakan 40.000 kasus karsinoma serviks uteri terjadi di Indonesia setiap tahun.

Cara yang terbukti mencegah kanker serviks adalah dengan skrining untuk menemukan lesi pre-kanker sebelum menjadi kanker invasif[8]. Faktanya, semua penelitian di dunia menunjukkan bahwa skrining untuk kanker serviks tidak hanya menurunkan angka kematian tapi juga menurunkan insidensi[10].

Pada sebagian negara di dunia, insidensi kanker serviks menurun sejak tahun 1960 karena adanya program deteksi dini kanker serviks[11]. Sebelum tahun 1930, kanker serviks merupakan penyebab utama kematian wanita dan kasusnya menurun secara drastis semenjak diperkenalkannya teknik skrining Pap Smear oleh Papanikolau[7].

Tes Pap atau Pap Smear merupakan skrining yang paling lazim dilakukan Uji Pap Smear telah menurunkan angka kematian akibat kanker serviks secara signifikan di Amerika Serikat, dengan angka kematian menurun 70% dari tahun 1950-1970 dan 40% dari tahun 1970-1995[12]. Besarnya penurunan mortalitas pada kanker serviks berhubungan langsung dengan proporsi dari populasi yang telah melakukan skrining.

Penyakit Kanker serviks merupakan penyakit kanker yang terbanyak pada wanita di dunia yang kedua setelah kanker payudara[13]. Di Indonesia berdasar penelitian di Jakarta, Semarang, Yogyakarta dan Surabaya ternyata kanker serviks menduduki urutan pertama dan penanggulangannya masih merupakan permasalahan[14]. Kanker serviks dianggap sebagai stadium akhir dari serangkaian perubahan yang bersifat berangsur-angsur pada epitel serviks yang berupa epitel kolumner karena rangsangan kronis akan mengalami metaplasia menjadi epitel skuamous. Selanjutnya terjadi displasia yaitu terdapatnya sel-sel atipik terutama dimulai pada stratum basale. Displasia dibagi menjadi displasia ringan, displasia sedang dan displasia berat kemudian berlanjut menjadi karsinoma in situ yang dapat berlanjut menjadi karsinoma invasif. Human Papilloma Virus (HPV) dianggap sebagai salah satu faktor yang ikut berperan dapat ditemukan pada 85% hingga 90% lesi prakanker dan neoplasma invasiv, jenis yang lebih spesifik, yaitu HPV tipe resiko tinggi termasuk 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58, 59[15]. Pada HPV 16, protein E6 dan E7 merupakan onkoprotein virus yang mengkode transformasi pada HPV. Peranan E6 dan E7 sangat penting dalam proses transformasi gen. Hal ini dibuktikan dengan penemuan E6 dan E7 tipe onkogenik tinggi seperti 16 dan 18 pada kultur jaringan sel yang telah mengalami proses transformasi invitro[16]. Akan tetapi ekspresi E6 pada jaringan sel secara in vivo pada profil infeksi HPV 16 pada sediaan sitologi Pap-smear dengan displasia dan karsinoma serviks belum banyak diungkap.

Secara klinis keganasan dalam stadium dini lebih mudah diobati daripada jika sudah meningkat ke stadium lebih lanjut. Cara yang mungkin bisa mengurangi terjadinya kanker serviks ialah menemukan penyakit tersebut pada tingkat prekanker dan mengobatinya secara tepat[17]. Deteksi dini dapat dilakukan dengan Pap-smear, yaitu pemeriksaan lendir serviks yang diambil dengan menggunakan spatula atau gabungan spatula dan sikat kecil yang dinamakan Cytobrush. Tujuan dari dilakukannya Pap-smear menemukan sel-sel kanker dalam stadium dini[18]. Banyak perilaku virus HPV yang masih belum jelas, namun secara garis besar proses timbulnya lesi sudah banyak diketahui. Mekanisme utama protein E6 dari HPV dalam proses perkembangan karsinoma serviks uteri adalah melalui interaksi dengan protein p53. E6 akan berikatan dengan p53 yang menyebabkan hilangnya fungsi p53 melalui hambatannya pada kompleks Cdk-cyclin yang berfungsi merangsang siklus sel untuk

memenuhi fase selanjutnya, sehingga sel kehilangan kemampuan untuk mengadakan apoptosis. Mekanisme peran E6 secara in vivo pada karsinoma serviks perlu dilakukan untuk melihat profil infeksi HPV 16 dalam setiap tahap perkembangan karsinogenesis[19].

Mengingat beratnya akibat yang ditimbulkan oleh kanker serviks dipandang dari segi harapan hidup, lamanya penderitaan, serta tingginya biaya pengobatan, maka segala aspek yang berkaitan dengan penyakit tersebut dan upaya-upaya preventif harus dipecahkan.Hal terpenting dalam menghadapi kasus kanker serviks adalah mendiagnosis sedini mungkin agar dapat memberikan terapi yang efektif. Namun, hingga saat ini program skrining belum lagi memasyarakat di negara berkembang. Maka mudah dipahami mengapa insidensi kanker serviks ini masih tetap tinggi. Wanita-wanita usia produktif tidak memiliki pengetahuan tentang pap smear sehingga tidak memiliki kesadaran untuk memeriksakan dirinya. Untuk itu, perlu diketahui sejauh mana pengetahuan wanita mengenai Pap Smear sebagai langkah awal dalam memperluas cakupan Pap Smear.Melihat pentingnya HPV sebagai salah satu faktor resiko dalam proses karsinogenesis serviks maka dianggap perlu dilakukan penelitian dengan melihat ekspresi E6 pada sediaan sitologi Pap-smear dengan displasia dan karsinoma serviks uteri jenis epidermoid.

Penelitian ini dibuat untuk menilai makna perbandingan profil ekspresi E6 pada sediaan sitologi Pap-smear dengan displasia terhadap karsinoma serviks uteri di Laboratorium FK Universitas Muhammadiyah Purwokerto. Maka hasil hipotesisnya adalah terdapat Perbandingan profil ekspresi E6 pada sediaan sitologi Pap-smear dengan displasia terhadap karsinoma serviks uteri dengan jenis epidermoid pada pemeriksaan sitologi Pap-smear dimana pada karsinoma serviks uteri jenis epidermoid didapatkan ekspresi protein E6 yang tinggi, sedangkan pada displasia didapatkan ekspresi protein E6 yang lebih rendah.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan penelitian deskriptif analitik dengan pendekatan *cross sectional* yang dilakukan di Laboratorium FK Universitas Muhammadiyah Purwokerto. Dilaksanakan pada bulan Juni – Juli 2015 dengan populasi penelitian berupa sediaan Pap-smear dengan displasia dan karsinoma serviks uteri yang telah ditegakkan diagnosanya secara sitologi masing-masing kelompok terdiri atas empat sediaan dengan sample diperoleh dari laboratorium Patologi Anatomi di Laboratorium FK Universitas Muhammadiyah Purwokerto

Dalam penelitian ini yang menjadi instrumen penelitian adalah Tissue cassette, Beaker glass, Mikrotom, Poly-L-Lysine slides, Deckglass, Humidity chamber vertical, Humidity chamber horizontal, Mikro pipet 10 µl, Mikro pipet 100 µl, Mikro pipet 1000 µl, PCR tube, Formalin buffer, Alkohol, Xylol, Parafin, Aquadest, Buffer sitrat pH 6, PBS pH 7,2 - 7,4, Metanol H2O2 0,3%, Bloking serum, Antibodi primer, Antibodi sekunder : biotin, Streptavidin, Substrat enzim peroksidase : DAB, Hematoxylin, Canada balsam, Kapas/tissue. Semua instrument diatas di gunakan untuk penelitian dengan cara pengumpulan data melalui pemeriksaan sitologi Pap-smear, Kemudina deparafinisasi yaitu Direndam dalam xylol I selama 5 menit, Direndam dalam xylol II selama 5 menit, Direndam dalam alkohol absolut selama 5 menit, Direndam dalam alkohol 95% selama 5 menit, Direndam dalam alkohol 70%

selama 5 menit, Dicuci dengan aquadest selama 5 menit, selanjutnya retrival antigen dilakukan pada microwave oven dengan buffer sitrat pH 6 pada suhu tinggi selama 5 menit kemudian dilaanjutkan pada suhu rendah selama 5 menit, Cuci dengan PBS selama 2 X 5 menit, Tetesi dengan endogenus peroksidase metanol H2O2 0,3% selama 15 menit, Cuci denan air mengalir selama 5 menit, Cuci lagi dengan aquadest selama 5 menit, Cuci kembali dengan PBS selama 2 X 5 menit, Tetesi dengan bloking serum selama 5 menit, Tiriskan, kemudian tetesi dengan antibodi primer yang tela disiapkan. Inkubasi pada suhu 4oC selama 18 jam,Cuci dengan PBS selama 2 X 5 menit,Tetesi dengan antibody sekunder (berlabel biotin) selama 10menit, Cuci dengan PBS selama 2 X 5 menit, Tetesi dengan streptavidin selama 10 menit, Cuci dengan PBS selama 2 X 5 menit, Pemberian substrat enzin peroksidase: DAB selama 15 menit, Cuci dengan air mengalir selama 10 menit, Tetesi dengan hematoxylin selama 40 detik, Cuci dengan air mengalir selama 10 menit, Mounting, tutup dengan deckglass, dan selanjutnya pembacaan dari hasil laboratorium. Pada penelitian di laboratorium, beberapa variable yang digunakan yaitu Sel terekspresi protein E6, Karsinoma serviks uteri epidermoid, Karsinoma invasive, Pengaruh zat kimia, serta Terapi hormonal. Sehingga memudahkan dalam pengamabilan data yang akurat dalam penelitian tersebut.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian terhadap 10 sampel yang diambil dari sediaan sitology Pap-smear dengan displasia dan karsinoma serviks.

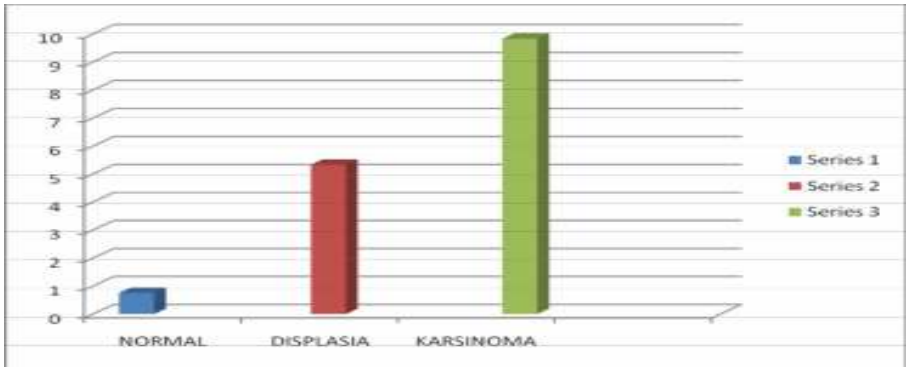
Tabel 3. Hasil perhitungan jumlah sel yang terekspresi protein E6

KODE SAMPEL	SITOLOGI PAP-SMEAR	JML SEL LP1	LP2	LP3		MEAN
N1	Normal	0	1	1	0.66	
N2	Normal	2	0	1	1	
N3	Normal	1	1	1	1	
N4	Normal	1	0	0	0.33	
NIS1	Displasia		10	5	9	
NIS2	Displasia		4	2	5	3.66
NIS3	Displasia		7	3	1	3.66
NIS4	Displasia		4	8	6	6
G1	Karsinoma		3	3	5	3.66
G2	Karsinoma		17	13	10	13.33
G3	Karsinoma		7	8	9	8
G4	Karsinoma		10	8	19	12.33

Dari tabel di atas dapat diketahui jumlah sel terbanyak yang terekspresi protein E6 adalah pada kelompok sampel G yaitu pada sediaan sitologi Pap-smear dengan karsinoma serviks uteri uteri jenis epidermoid. Sedangkan kelompok terendah yang mengekspresikan protein E6 adalah pada kelompok sampel NIS yaitu sediaan sitologi Pap-smear dengan dysplasia sedangkan kelompok N yaitu normal hanya digunakan sebagai kontrol.

Tabel 4.Rerata Ekspresi dari E6 pada sediaan sitologi Pap-smear normal, displasia dan karsinoma serviks uteri jenis epidermoid

NO.	KELOMPOK	N	MEAN
1.	NORMAL	10	0.85
2.	DISPLASIA	10	5.25
3.	KARSINOMA	10	9.93
	TOTAL	30	5.53



Grafik 1. Rerata Ekspresi dari E6 pada sediaan sitologi Pap-smear normal,displasia dan karsinoma serviks uteri jenis epidermoid

Berikut disajikan gambaran sitology smear normal, dysplasia dan karsinoma serviks uteri jenis epidermoid, yang menunjukkan ekspresi protein E6 dengan pengecatan imunostanning berupa warna kecoklatan pada inti sel.Pengamatan dan foto dibuat dengan kamera digital DP-70

Data kuantitatif dijadikan data mentah yang akan diolah menggunakan analisis One-Way ANOVA untuk mengetahui perbedaan kemaknaan ekspresi protein E6 pada sediaan sitologi Pap-smear dengan displasia dan karsinoma serviks uteri jenis epidermoid.

Tabel 5. Hasil output One-Way ANOVA untuk protein E6 pada sediaan Pap-Sme

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	386.3815	179.599	11.999	.000	
Within Groups	489.95331	15.666			
Total	876.33436				

Hipotesis yang dirumuskan untuk pengujian ANOVA tersebut adalah :

a) Ho : Tidak terdapat perbedaan yang bermakna profil ekspresi protein E6 antara displasia dengan karsinoma serviks uteri jenis epidermoid pada pemeriksaan sitologi Pap-smear.
b) Ha : Terdapat perbedaan yang bermakna profil ekspresi protein E6 antara displasia dengan karsinoma serviks pada pemeriksaan sitologi Pap-smear.

Dasar pengambilan keputusan berdasar probabilitas:

1) Apabila p> 0.05; maka Ho diterima
2) Apabila p< 0.05; maka Ho ditolak Pengambilan keputusan :

Dari tabel di atas dapat diketahui bahwa nilai p (sig.) 0.000. Oleh karena p< 0.05 maka Ho ditolak atau terdapat perbedaan yang bermakna profil ekspresi protein E6 antara displasia dengan karsinoma serviks uteri jenis epidermoid pada pemeriksaan sitologi Pap-smear pada taraf kepercayaan 95%.

Tabel 6. Hasil Uji Post Hoc LSD Protein E6 pada sediaan sitologi Pap-smear normal, displasia dan karsinoma serviks uteri jenis epidermoid

PAP SMEAR (I)	PAP SMEAR (J)	Mean Difference (I-J)	KETERANGAN
Normal	Displasia	-4.62	Signifikan
	Karsinoma	-9.28	Signifikan
Displasia	Normal	4.44	Signifikan
	Karsinoma	-4.35	Signifikan
Karsinoma	Normal	0.08	Signifikan
	Displasia	4.47	Signifikan

Dari tabel di atas dapat disimpulkan bahwa perbedaan rata-rata ekspresi protein E6 antara ketiga kelompok sampel adalah signifikan pada taraf kepercayaan 95%.

Penelitian ini bertujuan untuk melakukan analisis mengenai hubungan antara dua variable penelitian yaitu tahapan proses neoplasma pada sediaan Pap-smear dan jumlah ekspresi protein E6 pada karsinoma serviks uteri jenis epidermoid. Denganmenggunakan uji statistik One-Way ANOVA didapat adanya perbedaan yang bermakna profil ekspresi protein E6 antara displasia dengan karsinoma serviks uteri jenis epidermoid pada pemeriksaan sitologi Pap-smear pada taraf kepercayaan 95%. Pemeriksaan sitologi Pap-Smear dengan pengecatan hematoksilin eosin (HE) gambaran sel epitel skuamosa yang terinfeksi virus HPV biasanya memiliki nukleus hiperkromatik iregular yang dikelilingi oleh halo jernih perinukleus yang disebut juga koilositosis[20].

Hasil penelitian ini didapatkan dari perhitungan jumlah sel epitel serviks uteri jenis epidermoid yang mengekspresikan protein E6 pada inti selnya dalam lima lapang pandang. Sampel sediaan sitologi serviks uteri dicat dengan pengecatan imunohistokimia menggunakan monoklonal antibodi anti protein E6 yang dievaluasi menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 400x. Hasil positif ditunjukkan dengan warna coklat keemasan hingga coklat tua pada inti sel.

Dari hasil penelitian didapatkan ekspresi protein E6 pada jaringan normal 0.85 ± 0.622. Sedangkan displasia didapatkan profil ekspresi protein E6 5.25 ± 2.774, dan pada karsinoma serviks uteri jenis epidermoid didapatkan jumlah profil ekspresi E6 tertinggi yaitu 9.93 ± 4.589. Hal tersebut diatas menunjukkan bahwa tingkat ekspresi protein E6 pada displasia sebagian besar lebih lemah dibandingkan dengan tingkat ekspresi E6 pada karsinoma serviks uteri

Hasil foto dari penelitian ini kurang jelas, hal ini disebabkan karena sediaan yang digunakan sebelumnya telah dicat dengan menggunakan hematoksilin eosin. Sehingga sebelum dilakukan pengecatan dengan imunohistokimia menggunakan monoklonal antibodi anti protein E6 diperlukan pelunturan berkali-kali untuk menghilangkan cat HE tersebut. Proses ini menyebabkan penipisan sel pada sediaan yang akan diteliti dan juga menyebabkan cat imunohistokimia menggunakan monoklonal antibodi anti protein E6 yang akan diberikan menjadi tidak terserap secara sempurna.

Kadar protein E6 sangat meningkat selama proses karsinogenesis serviks uteri, hal ini ditunjukkan pada kejadian kanker serviks. Protein E6 ditemukan pada nukleus dan sitoplasma pada sel kanker serviks selama in vitro dan karsinoma in situ. Peran protein E6 pada karsinoma serviks dimana p53 adalah target utama E6 secara in vitro. Kadar p53 meningkat pada LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) dan menurun pada stadium lanjut yang berhubungan dengan peningkatan kadar E6, dimana E6 berperan pada degradasi p53 pada karsinogenesis serviks uteri.

Menurut Cotran et al[21] dan Pacifico et al[22], p53 bekerja pada fase G1 dan G2/M yang menyebabkan pertumbuhan sel terhenti pada fase G1 untuk memberi kesempatan pada DNA repair genes untuk memperbaiki DNA, sebelum siklus berlanjut ke fase S untuk sintesis DNA, atau dalam fase G2/M sebelum terjadi mitosis. Sel yang mengalami defek p53 tidak mampu menghentikan fase G1 maupun G2/M, akibatnya DNA yang rusak diwariskan pada sel-sel turunannya[23]. Gen p53 dapat pula menjadi inaktif jika terikat oleh onkogen virus, atau oleh onkoprotein virus, seperti E6 yang merupakan onkoprotein virus HPV. Jika terdapat gangguan fungsi pada p53 maka fungsi penghentian siklus sel pada check point akan hilang, sehingga siklus akan berjalan tanpa penghentian fase bila ada kerusakan DNA[24]. Selain itu p53 juga berperan aktif dalam mekanisme apoptosis, sehingga jika ada gangguan fungsi p53 maka apoptosis terhadap sel-sel yang mengalami kesalahan kode genetik juga tidak akan terjadi. Perubahan yang terjadi pada karsinoma serviks uteri dimana proliferasi sel-selnya tidak terkendali, sel-sel yang mengandung protein E6 jumlahnya lebih banyak daripada jumlah protein E6 pada displasia, sehingga ekspresi protein E6 pada karsinoma serviks uteri juga lebih tinggi daripada jumlah protein E6 pada displasia[25]. Hal inilah yang menyebabkan pada pewarnaan imunohistokimia didapat ekspresi protein E6 yang lebih tinggi pada karsinoma serviks uteri.

Dari hasil penelitian di atas, dapat diketahui bahwa protein E6 adalah biomarker yang cukup baik untuk digunakan sebagai prognostikator (meramalkan prognosis) dan indikator (untuk mendeteksi adanya HPV) khususnya pada karsinoma serviks uteri. Apabila dapat diketahui indikasi dan prognosis dari suatu karsinoma serviks uteri, maka upaya pencegahan, terapi dan penanganan yang dilakukan juga menjadi lebih tepat, dan diharapkan angka morbiditas dan mortalitas akibat karsinoma serviks uteri akan menurun.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat perbandingan profil ekspresi E6 pada sediaan sitologi Pap-smear dengan displasia terhadap karsinoma

serviks uteri. Pada karsinoma serviks uteri didapatkan ekspresi protein E6 yang tinggi, sedangkan pada displasia didapatkan ekspresi protein E6 yang lebih rendah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cunningham, Williams F Garry. *Obstetrics* 18th. 1989.
2. Tambunan, R.,Perilaku Konsumtif Remaja.1995. http://www.e-psikologi.com diunduh 10 Desember 2015
3. Andrijono. *Sinopsis Kanker Ginekologi*., Divisi Onkologi FK UI., Jakarta. 2004.
4. Mangan, Y. *Cara Bijak Menaklukan Kanker*. Agromedia Pustaka. Jakarta. 2003.
5. Dalimartha, S., *Tumbuhan Obat untuk Mengatasi Keputihan*. Jakarta : Puspa Swara. 2002.
6. Garcia, A.A., *Cervical Cancer*. University of Southern California. 2009. http://emedicine.medscape.com diunduh 25 November 2015
7. Edianto, Deri. *Kanker Serviks*, *Buku Acuan Nasional Onkologi Ginekologi, Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawiroharjo*, Edisi Pertama, Cetakan Pertama, Jakarta .2006.h: 442-54
8. American Cancer Society. *Cervical Cancer*. 2009. http://www.cancer.org diunduh 25 November 2015
9. Rasjidi, I.*Kanker Serviks*. In: Rasjidi, I., ed. Manual Prakanker Serviks. Jakarta: Sagung Seto . 2008. h:5-22
10. Creasman, W.T., *Preinvasive Disease of The Cervix*. In: Creasman, W.T., Disaia, P.J., ed. Clinical Gynecologic Oncology. Philadelphia.2007: Elsevier, 1-5
11. Kampono, Nugroho. *Fisiologi Proses Persalinan Normal*. 2008. dari http:// www.geocities.com diunduh 25 November 2015
12. Hillegas, Kathleen Branson. *Gangguan Sistem Reproduksi Perempuan*. Edisi1. Jakarta: EGC. 2005.
13. Janicek, F Mike and Hervy E Averette.*Cervical Cancer* : Preventation, Diagnosis and Therapeutics. CA Cancer J Clin . 2001. Pp :92-114.
14. Aziz, M. F., *Masalah pada Kanker Serviks, dalam Cermin dunia Kedokteran*, Jakarta. 2001.
15. Robbbins, Cotran, and Kumar,.*Buku Ajar Patologi*, edisi 7. EGC, Jakarta. 2007.
16. Lowy DR and Schiller JT. *Papillomaviruses and cervical cancer : pathogenesis and vaccine development*. Journal Of The National Cancer Institude Monograph.2006. No 23 .Pp: 27-30.

17. Sjamsuddin, Sjahrul,.*Pencegahan dan Deteksi Dini Kanker Serviks*, dalam Cermin dunia Kedokteran, Jakarta. 2001.
18. Soedoko, R. *Teknik Pengambilan Usapan Serviks*, Balai Penerbit Fakultas Airlangga, Surabaya. 1996.
19. Price, Sylvia anderson, Wilson, Lorraine McCarty (editor). *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit.* Edisi 6. Jakarta: EGC. 1999.
20. Gray, Henry,.*Gray's Anatomy*, edisi ke-15. Barnes and Noble, New York. 1995.
21. Price et al, Abbas, A.K., Lichtman, A. H, Pober J.S,. *Cellular and Molecular Immunology, 4th Edition, WB Sounder Company*, Phyladelphia. 2000.
22. Pasifico A.; Leone G.*Role of p53 and CDKN2A Inactivation in Human Squamous Cell Carcinoma*. Journal of Biomedicine and Biotechnology. 2007.
23. Kusuma, Fitriyadi,. *Penatalaksanaan Tes Pap Abnormal, dalam Cermin dunia* Kedokteran, Jakarta. 2001.
24. Nuranna, Laila,. *Skrining Kanker Serviks dengan Metode Alternatif IVA, dalam Cermin dunia Kedokteran*, Jakarta. 2001.
25. Lestadi, Julian. *Penuntun Diagnostik Praktis Sitologi Ginekologik Apusan Pap*.Widya Medika. Jakarta. 1997.