

BAB II

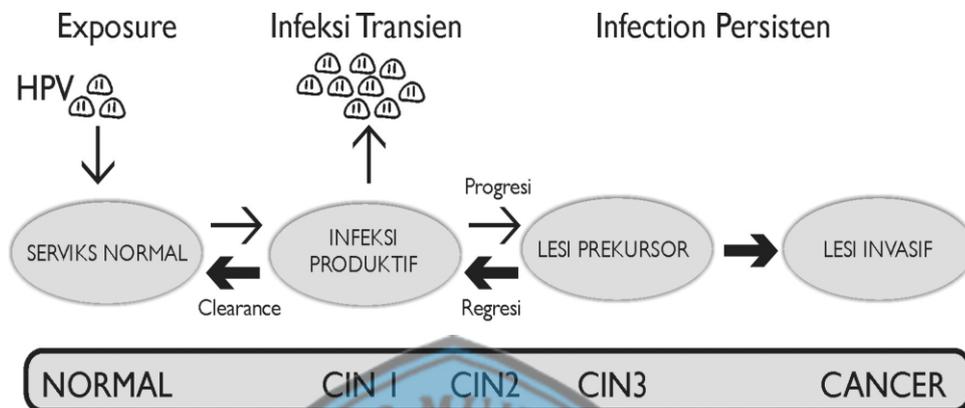
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ca serviks

Ca serviks merupakan keganasan yang paling banyak ditemukan dan merupakan penyebab kematian utama kanker pada wanita, Ca serviks adalah penyakit keganasan pada serviks uterus yang dapat berasal dari uterus sel epitel, fibroblas, pertumbuhan darah, dan limfe baik terpisah maupun campuran. Sekitar 90% kanker berasal dari sel epitel dan sisanya non epitel. Untuk mengatasi masalah tersebut, dinegara-negara maju diagnosis dini terbukti mampu menurunkan insiden ca serviks invasif dan memperbaiki prognosis (Suwiyoga 2007).

Penyebab ca serviks adalah multifaktor, yang dibedakan atas faktor risiko mayor, faktor risiko minor, dan atau ko-faktor. Infeksi *human papilloma virus* (HPV) onkogenik risiko tinggi merupakan penyebab yang diduga berperan paling besar untuk terjadinya ca serviks, di mana HPV ini tersebar luas di seluruh dunia yang terkait geografis. Pada ca serviks invasif, sekitar 90% DNA HPV dapat diisolasi di mana 75% adalah HPV tipe 16 dan HPV tipe 18, dan sisanya adalah HPV onkogenik lainnya seperti HPV tipe 35, 45, 53. Sementara faktor risiko minor adalah paritas tinggi dengan jarak persalinan pendek, hubungan seksual dini di bawah umur 17 tahun, multipartner seksual, merokok aktif dan pasif, status sosial ekonomi rendah. Sedangkan ko-faktornya antara lain infeksi klamidia trakomatis, HSV-2, HIV/AIDS,

infeksi kronis dan lainnya. Gen yang berperan mengatur pertumbuhan sel normal disebut dengan protoonkogen (Leonardo 2005).



Gambar 1. Perjalanan penyakit ca cerviks (Rasjidi 2009)

Ca cerviks merupakan penyakit yang diam pada tahap prakanker dan kanker awal tidak menimbulkan gejala atau keluhan. Oleh karena itu, skrining rutin diperlukan untuk mendeteksi secara dini ca cerviks. Program skrining sitologi serviks atau yang lebih populer dikenal dengan sebutan Papanicolaou (pap) smear sangat membantu menurunkan insiden ca cerviks (Mastutik *et al*, 2015)

2.2 Sitologi

Sitologi apusan Pap adalah ilmu yang mempelajari sel-sel lepas atau deskuamasi dari system alat kandungan wanita, meliputi sel-sel yang lepas dari vagina, serviks, endoserviks dan endometrium. Pap smear merupakan suatu cara deteksi dini ca cerviks sederhana yang paling populer dan merupakan standar pemeriksaan untuk deteksi dini ca cerviks. Meskipun cara ini cukup sederhana, di negara berkembang pada umumnya dan Indonesia pada khususnya masih banyak

kendala untuk bisa melakukan pemeriksaan Pap test ini secara luas sebagai cara deteksi dini ca cerviks (Kustiyati 2007).

pemeriksaan Pap smear untuk mendapatkan data kelainan sitologi serviks yang meliputi data normal smear, proses peradangan, *low grade intraepithelial lesion* (LSIL), *high grade intraepithelial lesion* (HSIL), carcinoma insitu, dan carcinoma invasive serta IVA untuk mendapatkan data kelainan serviks. Spesimen sitologi serviks dilakukan pengecatan Papanicolau. Pemeriksaan Pap smear tidak hanya berguna untuk deteksi ca cerviks pada stadium rendah, tetapi juga efektif untuk mendeteksi lesi prakanker sehingga dapat menurunkan mortalitas akibat kanker dan meningkatkan angka ketahanan hidup. Pada lesi prakanker tersebut masih dapat diberikan terapi yang mudah dan cukup efektif untuk mencegah perkembangan kearah keganasan serviks (Mastutik *et al.* 2015).

Cara yang terbukti mencegah ca cerviks adalah dengan skrining untuk menemukan lesi pre-kanker sebelum menjadi kanker invasif, 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 (Kartika *et al.*, 2015), Pemeriksaan sitologi merupakan pemeriksaan yang bertujuan menemukan lesi prakanker yang apabila penatalaksanaan yang tepat dapat mencegah terjadinya ca cerviks, pemeriksaan sitologi atau histopatologi dapat diperoleh dengan tindakan bronkoskopi seperti sikatan, bilasan, bronchoalveolar lavage (BAL), biopsi forsep dan transbronchial needle aspiratio (TBNA) (Wahyuni *et al.*, 2011)

2.3 IHC (*Imunohistokimia*)

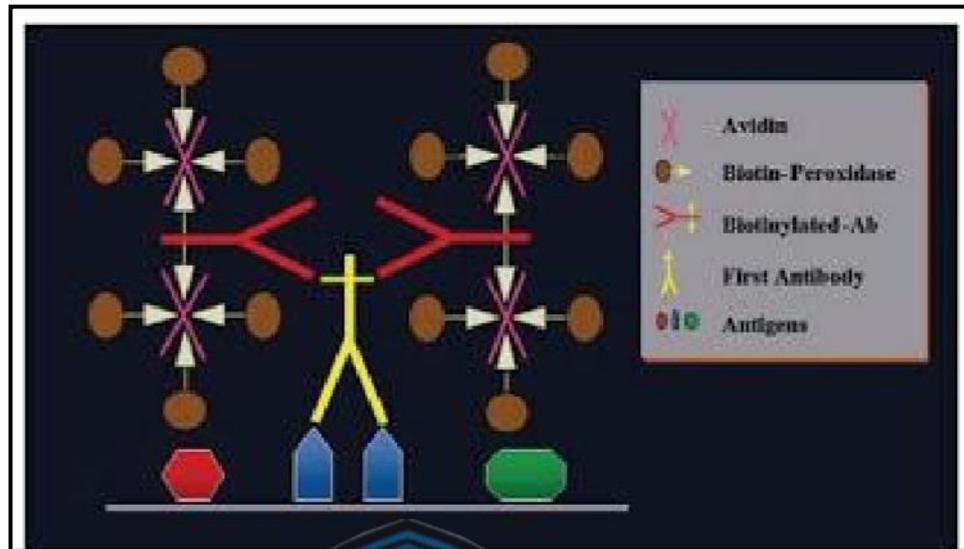
Imunohistokimia adalah suatu metode yang bertujuan untuk mengidentifikasi sel-sel yang spesifik berdasarkan komponen anigenik atau produk selulernya dengan reaksi kompleks antigen-antibodi, imunohistokimia digunakan sebagai dasar penegakan dan identifikasi tipe sel berdasarkan detail sitomorfologi. Terutama pada kasus tumor dan keganasan. Dalam teknik ini dapat dibedakan imunofloresensi dan imunoenzim (Rahayu *et al*, 2004). Imunohistokimia merupakan imunopatologi yang sangat potensial untuk memeriksa antigen secara lokal di jaringan dan sel, pemeriksaan ini mampu memisahkan dan menyeleksi dengan spesifik bila dibandingkan dengan pemeriksaan rutin, hal ini disebabkan teknik pewarnaan imunohistokimia tersebut berdasar pada ikatan spesifik antigen antibodi (Ambari 2003).

2.3.1 Metode Pengecatan IHC

Metode atau sistem deteksi dalam pengecatan IHC yang dapat digunakan untuk melokalisasi dan menampilkan antigen dalam jaringan (Gamble, 2008) yaitu :

2.3.2 Metode *Avidin-Biotin Complex* (ABC)

Berikut merupakan gambaran metode *Avidin-Biotin Complex* (ABC) :



Gambar 2. Gambaran Metode *Avidin-Biotin Complex* (ABC) (Ramos-Vara, 2005)

Pengecetan IHC salah satunya dengan metode *Avidin-Biotin Complex* (ABC) menggunakan enzim peroksidase yang berikatan dengan ikatan biotin-avidin. Avidin akan berikatan dengan biotin pada antibodi sekunder. Sedangkan peroksidase pada ikatan ABC akan bereaksi dengan H_2O_2 yang diberikan bersama kromogen sehingga menimbulkan visualisasi warna pada sel yang mengandung antigen, dimana proses awal terjadinya antigen berikatan dengan antibodi primer, kemudian antibodi primer berikatan dengan antibodi sekunder yang berlabel biotin, biotin yang berada pada antibodi sekunder akan diikat oleh ABC yang mengandung peroksidase, dan peroksidase pada rangkaian avidin biotin akan bereaksi dengan substrat H_2O_2 atau Kromogen (Hedegaard, 2016).

2.4 ER (*Esterogen Receptor*)

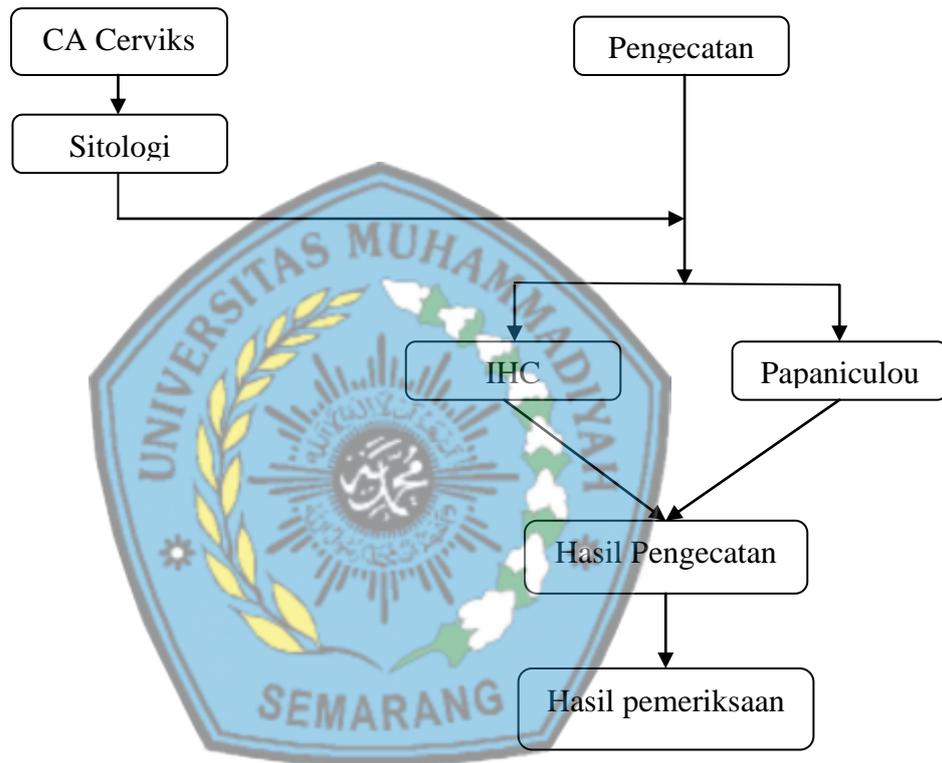
Esterogen reseptor adalah diungkapkan oleh sel-sel metaplastik pada squamous-columnar persimpangan. Pola ekspresi PR di serviks serupa untuk yang ERs karena itu tergantung pada transactivation dari ER estradiol pada promoter

gen. Satu-satunya perbedaan antara ekspresi PR dan ER adalah bahwa PRs diekspresikan oleh sel parabasal pada fase luteal, sedangkan ERs tidak diekspresikan selama fase ini. Ekspresi kedua PMR dan regulator diatur pada neoplasia intraepitel serviks dan progresif menurun seiring tingkat keparahan lesi. Selain itu, reseptor ini jarang terdeteksi pada karsinoma sel skuamosa invasif¹, dan kurang diekspresikan pada adenokarsinoma (Hong *et al*, 2016)

Estrogen Reseptor terdiri dari 2 isoform, yaitu ER α dan ER β , dengan masing-masing dikodekan oleh gen yang berbeda. Kedua ER α dan ER β membentuk homodimers atau heterodimer untuk berinteraksi dengan estradiol dan melakukan banyak fungsi. Estrogen reseptor adalah ER yang paling banyak dipelajari dan diperiksa secara rutin di pasien kanker payudara dan endometrium. Meski banyak domain struktural 2 isoform sebenarnya 2 transkripsi fungsional yang berbeda faktor, mediasi gen respon mereka sendiri dan fisiologis efek. Banyak penelitian dan pemeriksaan klinis rutin mendeteksi PRA dan PRB dalam jaringan dengan menggunakan nonspesifik antibodi Periset semakin sadar akan adanya crosstalk antara sel kanker dan sel stroma neoplastik sel tumor crosstalk dengan sel stroma untuk mengembangkan perubahan dalam bentuknya dan mempromosikan keterikatan mereka pada sel lain dan matriks ekstraselular untuk invasi dan metastasis. Namun, Status ekspresi ER dan PR pada sel stroma tumor selama Perkembangan ca cerviks belum diketahui. Penelitian sebelumnya fokus pada ekspresi PRs, terutama pada ekspresi dari PRA. Yang terpenting, semua penelitian berfokus pada ekspresi reseptor ini pada epitel neoplastik Namun, ekspresi reseptor ini di tumor stromal sel jarang dilaporkan. Satu-satunya studi

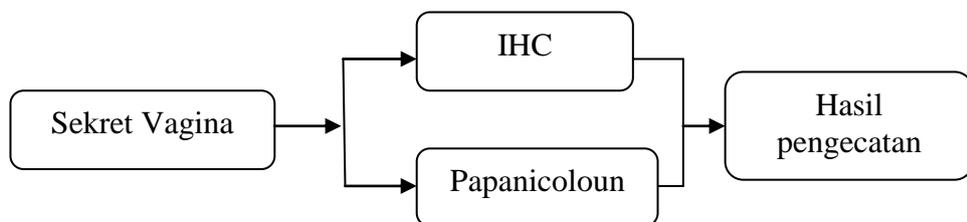
untuk memeriksa ER dan ekspresi PR pada stroma ca cerviks sering dilaporkan ekspresi ER⁺ dan PRA pada sel stroma namun tidak pada karsinoma (Hong *et al*, 2016)

2.5 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka teori penelitian

2.6 Kerangka konsep



Gambar 4. Kerangka konsep