

Korelasi Ekspresi p16^{INK4a} pada Lesi Kondilomata Akuminata dengan Berbagai Derajat Displasia Serviks

(Correlation of Expression p16^{INK4a} on Genital Wart Lesions with Various Degrees of Cervical Dysplasia)

Asri Rahmawati, Damayanti, Cita Rosita SP, Hans Lumintang

Departemen/Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Latar Belakang: Infeksi *Human Papillomavirus* (HPV) dapat menyebabkan kondilomata akuminata. HPV tipe risiko tinggi memiliki protein E6 dan E7 yang disebut onkoprotein karena berperan dalam terjadinya kanker. Protein E7 menyebabkan gangguan ikatan pRb dan E2F yang diatur oleh CDK inhibitor, seperti p16^{INK4a}. Ekspresi p16^{INK4a} didapatkan pada lesi prakanker. *Pap smear*, metode skrining standar, dilakukan untuk mendeteksi dini keganasan serviks, tetapi memiliki sensitivitas rendah. Kehadiran penanda tumor p16^{INK4a} akan membantu deteksi dini keganasan. **Tujuan:** Mengevaluasi profil ekspresi p16^{INK4a} pada lesi kondilomata akuminata dengan berbagai tingkat displasia serviks. **Metode:** Penelitian diskriptif, observasional, potong lintang, dengan melakukan pemeriksaan imunohistokimia p16^{INK4a} pada lesi kondilomata akuminata dan pemeriksaan sitologi pada biopsi serviks. **Hasil:** Hasil sitologi serviks (*pap smear*) dari 18 subjek menunjukkan *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions* (LSIL) pada 10 pasien (55,6%) dan *Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy* pada 8 pasien (44,4%). Pemeriksaan imunohistokimia menunjukkan ekspresi p16^{INK4a} dengan skor 1 (sporadis) pada 8 pasien (44,4%), skor 2 (fokus) pada 7 pasien (38,9%) dan skor 3 (difus) pada 3 pasien (16,7%). Dari 3 pasien dengan ekspresi difus p16^{INK4a}, 2 pasien (66,6%) menunjukkan LSIL dari sitologi serviks dan 1 pasien (33,3%) didapatkan NILM. Hasil uji korelasi Spearman menunjukkan terdapat hubungan namun tidak signifikan antara ekspresi p16^{INK4a} dengan displasia serviks dengan $p = 0,24$ ($p > 0,05$). **Simpulan:** Ada 3 subjek ekspresi difus p16^{INK4a}, dengan sebagian besar menunjukkan LSIL dari sitologi serviks. Hal ini menunjukkan ada potensi p16^{INK4a} sebagai penanda keganasan di kondilomata akuminata.

Kata kunci: kondilomata akuminata, p16^{INK4a}, displasia serviks.

ABSTRACT

Introduction: Infection of Human Papillomavirus (HPV) can cause condylomata acuminata. High-risk HPV types have proteins E6 and E7 called "oncoprotein" for its role in the occurrence of cancer. E7 protein causing no active bond pRb and E2F is regulated by CDK inhibitors, such as p16^{INK4a}. Overexpression p16^{INK4a} could be obtained from pre cancerous lesions. *Pap smear*, the standard screening method, is performed to detect early malignancy of the cervix, but have low sensitivity. The presence of tumor markers, p16^{INK4a}, will help early detection of malignancy. **Purpose:** To evaluate the profile of p16^{INK4a} expression in condylomata acuminata lesions with various degrees of cervical dysplasia. **Methods:** Descriptive, observational, cross sectional study by performed p16^{INK4a} immunohistochemical examination in lesions condylomata acuminata and cytologic examination on cervical biopsy. **Results:** Results of cervical cytology (*pap smear*) from 18 samples showed Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions (LSIL) in 10 patients (55.6%) and Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy (NILM) in 8 patients (44.4%). Immunohistochemical examination obtained p16^{INK4a} expression with score of 1 (sporadic) in 8 patients (44.4%), with score of 2 (focal) in 7 patients (38.9%) and with score of 3 (diffuse) in 3 patients (16.7%). From 3 patients with diffuse expression of p16^{INK4a}, 2 patients (66.6%) showed LSIL from cytology cervix and 1 patient (33.3%) revealed NILM. Spearman correlation test results showed no significant correlation between p16^{INK4a} expression in cervical dysplasia with $p = 0.24$ ($p > 0.05$). **Conclusion:** There were three samples of diffuse, with most of Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions (LSIL) in cervical dysplasia, it indicates there is a potential of p16^{INK4a} as a marker of malignancy in condylomata acuminata.

Key words: condylomata acuminata, p16^{INK4a}, cervical dysplasia.

Alamat korespondensi: Asri Rahmawati, Departemen/Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: +62315501609, e-mail: asriahmawati79@gmail.com

PENDAHULUAN

Kondilomata akuminata merupakan salah satu Infeksi Menular Seksual (IMS) yang disebabkan oleh *Human Papillomavirus* (HPV). Prevalensi kondilomata akuminata bervariasi di tiap negara namun mempunyai kecenderungan meningkat dari tahun ke tahun.¹ Data di Divisi Infeksi Menular Seksual (IMS) Unit Rawat Jalan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada tahun 2009 – 2011 menunjukkan bahwa kondilomata akuminata merupakan penyakit terbanyak ketiga setelah Infeksi Genital Non Spesifik (IGNS) dan Kandidiasis Vulvovaginalis (KVV).

Kondilomata akuminata umumnya disebabkan oleh HPV tipe 6 atau 11, tetapi dapat juga disebabkan oleh tipe HPV yang lain, antara lain tipe 16, 18, 31, 33.^{2,3} Infeksi HPV juga dikaitkan sebagai penyebab kanker, antara lain kanker serviks, vulva, vagina, penis, orofaring serta kanker kulit.⁴ Angka morbiditas dan mortalitas pada kanker yang disebabkan oleh infeksi HPV cukup tinggi. Beberapa laporan menunjukkan keterkaitan antara kondilomata akuminata dengan terjadinya kanker. Literatur menyatakan terdapat hubungan antara kondilomata akuminata vulva dengan hasil *pap smear* yang abnormal (CIN1 dan CIN2/3),⁵ sedangkan literatur lain menyebutkan bahwa sekitar 30% wanita dengan kondilomata akuminata pada daerah vulva dan perianal menunjukkan gambaran *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN) pada hasil sitologinya.⁶

Saat ini metode deteksi dini kanker serviks yang paling banyak digunakan adalah pemeriksaan sitologi (*pap smears*) yang rutin dikerjakan pada wanita dengan risiko infeksi HPV. Tes sitologi ini relatif murah dan mudah dikerjakan, namun memiliki sensitivitas rendah.^{7,8} Oleh sebab itu saat ini banyak dikembangkan pemeriksaan yang diharapkan mempunyai sensitivitas dan spesifitas yang lebih tinggi.

Telah banyak dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh HPV terhadap *tumor suppressor protein* sehingga dapat menimbulkan kanker. Onkoprotein HPV terutama E6 dan E7 menyebabkan terganggunya *tumor suppressor protein* dan regulasi sel. Deteksi protein yang berperan dalam regulasi sel tersebut diharapkan dapat sebagai biomarker guna membantu deteksi dini dari kanker.^{4,9,10} Protein p16^{INK4a} saat ini banyak diteliti sebagai biomarker terjadinya kanker. Pada infeksi HPV E7 menyebabkan terganggunya peranan protein retinoblastoma (pRb dan E2F). Adanya E7 akan merubah ikatan antara pRb dan

E2F, sehingga p16^{INK4a} yang berfungsi mengatur E2F akan mengalami overekspresi dan terakumulasi dalam sel.¹¹ Overekspresi p16^{INK4a} bisa ditemukan pada lesi pra kanker dan kanker.

Masalah yang mendasari penelitian ini adalah HPV sebagai penyebab kondilomata akuminata dan kaitan dengan kejadian kanker serviks. *Pap smear* (sitologi) serviks merupakan metode skrining terjadinya kanker serviks yang relatif murah dan mudah dikerjakan, namun sensitivitasnya rendah. Deteksi protein yang berperan dalam regulasi sel tersebut diharapkan dapat sebagai biomarker guna membantu deteksi dini dari kanker. Ekspresi p16^{INK4a} berpotensi sebagai biomarker untuk deteksi dini keganasan pada lesi kondilomata akuminata. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan korelasi ekspresi p16^{INK4a} pada lesi kondilomata akuminata dengan berbagai derajat displasia serviks.

METODE

Rancangan penelitian ini adalah studi deskriptif observasional dengan bentuk penelitian potong lintang dengan subjek penelitian sebanyak 18 orang. Subjek penelitian adalah pasien URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan diagnosis klinis kondilomata akuminata pada genitalia eksterna, wanita, usia ≤ 45 tahun, telah menikah, tidak sedang menstruasi, tidak hamil dan tidak menderita radang panggul aktif dan/atau servisitis akut.

Alur penelitian dimulai dengan pemilihan pasien berdasarkan kriteria penerimaan sampel dan bersedia menandatangani surat persetujuan/*informed consent*. Pada pasien dilakukan anamnesis dan pemeriksaan klinis, kemudian dilakukan pengambilan sampel dari biopsi lesi kondilomata akuminata dan apusan dari serviks. Pemeriksaan imunohistokimia dilakukan pada lesi kondilomata akuminata dan dilakukan pemeriksaan sitologi pada biopsi serviks. Pemeriksaan imunohistokimia dan sitologi dilakukan di Departemen Patologi Anatomi RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Penelitian dilakukan pada bulan Desember 2012 – Februari 2013.

Kondilomata akuminata didefinisikan sebagai kelainan berupa fibroepitelioma pada genitalia eksterna yang mempunyai gambaran klinis berupa vegetasi bertangkai dengan permukaan yang berjonjot-jonjot dan beberapa bergabung membentuk lesi yang lebih besar dan tampak seperti bunga kol atau berupa papula dengan permukaan yang halus dan licin yang bergabung

menjadi plakat lebar.¹²

Gambaran ekspresi p16^{ink4a} adalah ekspresi protein p16^{ink4a} yang diperiksa oleh ahli patologi secara imunohistokimia dengan *antibody monoclonal mouse* terhadap protein p16^{ink4a}. Hasil yang didapatkan dinilai menurut kriteria Klaes yaitu positif terdapat pada gambar coklat pada nukleus dan sitoplasma, yang terbagi menjadi: skor 0 (negatif): <1% dari semua sel positif; skor 1 (sporadis): hanya beberapa sel yang positif tetapi tidak lebih dari 5% dari semua sel; skor 2 (fokal): sebuah kelompok kecil sel positif tapi kurang dari 25% dari semua sel, dengan peningkatan intensitas warna coklat; skor 3 (difus) sel positif > 25%, dengan intensitas warna coklat sangat meningkat.¹³

Displasia serviks adalah perubahan pra kanker pada leher rahim yang didapatkan dari hasil pemeriksaan *pap smear* dengan menggunakan klasifikasi Bethesda. Hasil yang didapatkan: *Atypical squamous cells (ASC)*, *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL)* dan *High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL)*

HASIL PENELITIAN

Telah dilaksanakan penelitian terhadap 18 wanita yang menjadi subjek penelitian. Semua subjek penelitian memenuhi persyaratan penelitian dan bersedia ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Setiap subjek penelitian dicatat data dasarnya dan dilakukan pemeriksaan imunohistokimia p16^{ink4a} dan *pap smear* (sitologi).

Dari 18 pasien kondilomata akuminata yang menjadi subjek penelitian, menunjukkan usia paling

muda 19 tahun dan yang paling tua 44 tahun. Keluhan yang disampaikan oleh subjek penelitian antara lain terasa nyeri, rapuh (mudah berdarah) dan bertambah besar. Keluhan terbanyak adalah bertambah besar yang dikeluhkan oleh 12 pasien (66,7%). Keluhan lain yang dikeluhkan pasien berkaitan dengan IMS yang lain yang terbanyak adalah adanya duh tubuh (keputihan) yang dikeluhkan oleh 15 subjek (83,3%). Keluhan nyeri saat berhubungan badan dan nyeri saat kencing dikeluhkan oleh masing-masing 1 pasien. Tidak terdapat subjek dengan penurunan BB >10% dalam 1 bulan dan diare kronis (Tabel 1).

Sebanyak 12 subjek (66,7%) telah mengalami kondilomata akuminata berulang (rekurens), dengan jumlah rekurensi terbanyak 2 kali pada 8 subjek (44,4%). Usia pertama kali muncul kondilomata akuminata terbanyak pada kelompok umur > 21 – 30 tahun yaitu sebanyak 9 orang (50%). Riwayat terapi yang diterima oleh pasien terbanyak adalah TCA yaitu pada 11 (61,1%) pasien (Tabel 1).

Lokasi kondilomata akuminata yang terbanyak pada labia mayora dan introitus vagina yang masing-masing sebanyak 5 subjek (27,8%). Semua pasien mempunyai lesi multipel. Ukuran lesi terbanyak adalah 1-3 cm yang dialami 12 pasien (66,7%). Bentuk lesi terbanyak adalah papula yang didapatkan pada 7 subjek (38,9%).

Pada seluruh subjek penelitian ini telah dilakukan pemeriksaan imunohistokimia terhadap p16^{ink4a}. Hasil pemeriksaan imunohistokimia terhadap p16^{ink4a} menunjukkan terbanyak pada skor 1 (sporadis) yaitu pada 8 pasien (44,4%). Data selengkapnya terdapat pada Tabel 2 dan Gambar 1.

Pada seluruh subjek penelitian ini telah dilakukan pemeriksaan sitologi serviks (*pap smear*). Hasil pemeriksaan sitologi serviks (*pap smear*) menunjukkan terbanyak pada NILM yaitu pada 8 pasien (44,4%). Data selengkapnya terdapat pada Tabel 3.

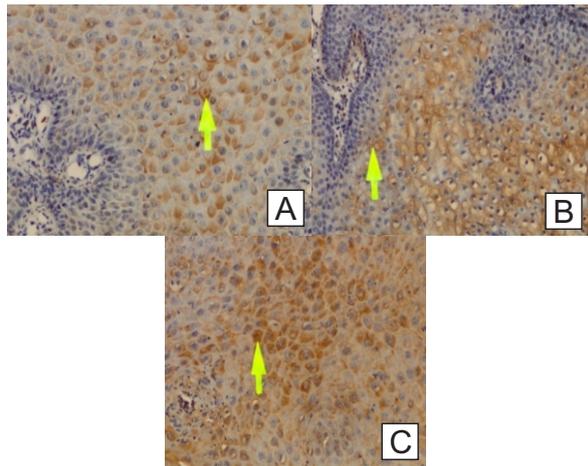
Profil ekspresi p16^{ink4a} pada gambaran sitologi serviks dengan NILM terbanyak mempunyai ekspresi p16^{ink4a} skor 1 (sporadis), yaitu 5 pasien (62,5%), sedangkan pada gambaran sitologi serviks dengan LSIL

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Keterangan	n=18 (%)
Umur rata - rata	28 tahun
Lama keluhan rata - rata	2 bulan
Keluhan Pasien:	
• Nyeri	16,7 %
• Rapuh (Mudah Berdarah)	16,7 %
• Bertambah Besar	66,7 %
• Terdapat Duh Tubuh	83,3 %
• Nyeri saat berhubungan seksual	5,6 %
• Nyeri saat kencing	5,6 %
• Lesi Berulang	66,7%
Usia Pertama Kali Muncul	
• 18 - 21 tahun	27,8 %
• > 21 - 30 tahun	50,0 %
• > 30 - 45 tahun	22,2 %
Riwayat Terapi	
• TCA (<i>Trichloroacetic acid</i>)	61,1 %
• Bedah Listrik	11,1 %
• TCA dan Bedah Listrik	27,8 %

Tabel 2. Profil ekspresi p16^{ink4a} pada lesi kondilomata akuminata

Skor	Jumlah	Persen
1. (Sporadis)	8	44,4
2. (Fokal)	7	38,9
3. (Difus)	3	16,7
Jumlah	18	100



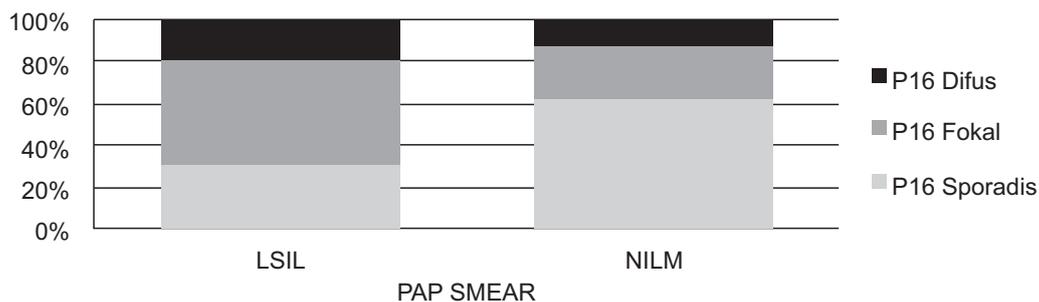
Gambar 1. Gambaran Imunohistokimia p16^{ink4a} (A) Skor 1 (sporadis) pada subjek no. 9; (B) Skor 2 (fokal) pada subjek no. 11; (C) Skor 3 (difus) pada subjek no. 8.

Tabel 3. Profil Displasia Serviks pada Pasien Kondilomata Akuminata

Hasil <i>Pap smear</i>	Jumlah	Persen
NILM	8	44,4
LSIL	10	55,6
HSIL	0	0
ASC	0	0
Jumlah	18	100

terbanyak mempunyai ekspresi p16^{ink4a} skor 2 (fokal), yaitu 5 pasien (50%) (Gambar 1).

Hasil uji korelasi Spearman menunjukkan terdapat hubungan namun tidak signifikan antara ekspresi p16^{ink4a} dengan displasia serviks ($p > 0,05$). Hal ini dapat dikarenakan sebagian besar kondilomata akuminata disebabkan oleh HPV risiko rendah (Tabel 4).



Gambar 2. Proporsi Ekspresi p16^{ink4a} pada Lesi Kondilomata Akuminata Berdasarkan Hasil Sitologi Serviks.

Tabel 4. Hasil Uji Korelasi Spearman Profil Ekspresi p16^{ink4a} dan Derajat Displasia Serviks

Correlations			p16ink4a	Displasia Cervix
Spearman's rho	p16ink4a	Correlation Coefficient	1.000	.292
		Sig. (2 - tailed)		.240
		N	18	18
Displasia Cervix		Correlation Coefficient	.292	1.000
		Sig. (2 - tailed)	.240	
		N	18	18

PEMBAHASAN

Kondilomata akuminata merupakan salah satu penyakit IMS yang disebabkan oleh *Human Papillomavirus* (HPV).¹ Infeksi HPV juga dikaitkan sebagai penyebab kanker, antara lain kanker serviks, vulva, vagina, penis, orofaring serta kanker kulit. Saat ini metode yang banyak digunakan untuk deteksi dini kanker serviks adalah dengan menggunakan sitologi (*pap smear*) yang rutin dikerjakan pada wanita dengan risiko infeksi HPV. Tes sitologi ini relatif murah dan mudah, namun memiliki sensitivitas rendah.

Dalam penelitian ini umur subjek penelitian dibagi dalam 3 kelompok yaitu kelompok umur 18 – 21 tahun, kelompok umur > 21 -30 tahun dan kelompok umur > 30 tahun. Pembagian kelompok umur ini didasarkan pada umur pelaksanaan *pap smear* menurut petunjuk dari *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG) yang menyatakan *pap smear* pertama dilaksanakan pada umur 21 tahun atau selambat-lambatnya 3 tahun setelah hubungan seksual pertama. Pada wanita usia di atas 30 tahun *pap smear* disarankan rutin untuk dilakukan tiap 2-3 tahun sekali.¹⁴

Profil ekspresi p16^{ink4a} pada penelitian ini dinilai dengan memeriksa p16^{ink4a} secara imunohistokimia dari lesi kondilomata akuminata subjek penelitian. Penilaian p16^{ink4a} dilakukan oleh ahli patologi anatomi dengan menggunakan kriteria dari Klaes yaitu Positif terdapat gambar coklat pada nukleus dan sitoplasma, yang terbagi menjadi skor 0 (negatif) dengan kurang dari 1% dari semua sel positif; skor 1 (sporadis) hanya beberapa sel yang positif tetapi tidak lebih dari 5% dari semua sel;

skor 2 (fokal) terdapat sebuah kelompok kecil sel positif tapi kurang dari 25% dari semua sel, dengan peningkatan intensitas warna coklat; skor 3 (difus) terdapat sel positif lebih dari 25%, dengan intensitas warna coklat sangat meningkat.

Peranan HPV dalam terjadinya kanker dikarenakan infeksi HPV dapat menyebabkan perubahan pada ekspresi dari gen atau protein pada sel *host* yang terinfeksi. Salah satu protein yang terekspresi karena infeksi HPV tipe risiko tinggi adalah onkoprotein E7. Protein ini berperan menginaktivasi pRB, sehingga ekspresi p16^{ink4a} yang dipengaruhi oleh pRB akan menimbulkan overekspresi pada sel yang terinfeksi. Ekspresi p16^{ink4a} tidak tampak pada sel epitel serviks yang normal.^{15,16}

Hasil penelitian menunjukkan dari 18 sampel, tidak didapatkan subjek dengan gambaran normal atau tanpa ekspresi p16^{ink4a}. Meskipun sebagian besar subjek mempunyai skor ekspresi p16^{ink4a} adalah 1 (sporadis), yang mempunyai makna hanya beberapa sel yang positif tetapi tidak lebih dari 5%. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyebutkan bahwa pada kondilomata akuminata yang sering kali disebabkan oleh HPV tipe 6/11 menunjukkan gambaran ekspresi p16^{ink4a} yang fokal dan lemah.¹⁷ Ekspresi p16^{ink4a} telah muncul pada kondilomata akuminata meskipun dikarenakan infeksi oleh HPV tipe risiko rendah dikarenakan infeksi HPV menyebabkan koilosis, yaitu gambaran sel epitel dengan inti hiperkromatik yang tidak terletak di tengah (*acentrically*) karena vakuola perinuklear. Terjadinya koilosis ini dikarenakan peranan dari E5 dan E6 HPV.¹⁸

Terdapat 3 subjek (16,7%) yang menunjukkan overekspresi p16^{ink4a} dengan skor 3 (difus) yang berarti terdapat >25% sel tercat dengan intensitas yang sangat meningkat. Hal ini menunjukkan bahwa sudah mulai terdapat transformasi dari protein regulasi siklus sel dikarenakan terdapat integrasi DNA HPV dengan DNA inang. Terdapatnya overekspresi p16^{ink4a} menandakan terdapat peranan dari onkogen E7 dari HPV tipe risiko tinggi yang meningkatkan risiko terjadinya keganasan.¹⁹

Overekspresi p16^{ink4a} terdapat pada 2 subjek dengan usia > 30 tahun, hal ini sesuai dengan literatur yang menunjukkan bahwa keganasan terjadi meningkat seiring dengan usia,²¹ tetapi terdapatnya subjek dengan usia 20 tahun yang memiliki ekspresi p16^{ink4a} dengan skor 3 (difus), maka hal ini juga menjadi perhatian bahwa terdapat risiko menjadi keganasan dalam beberapa tahun ke depan.

Ekspresi p16^{ink4a} yang difus muncul pada subjek dengan kondilomata akuminata yang berulang. Kondilomata akuminata yang berulang bisa disebabkan oleh infeksi HPV yang persisten atau re-infeksi HPV. Pada infeksi HPV yang persisten dapat sebagai pertanda untuk mengarah terjadinya keganasan. Selain itu re-infeksi HPV memungkinkan pasien terinfeksi dengan tipe HPV yang berbeda, sehingga juga meningkatkan risiko keganasan.²⁰

Pada penelitian ini, dari 3 subjek yang memiliki ekspresi p16^{ink4a} difus, terdapat 2 subjek memiliki lesi dengan ukuran >5 cm. Hal ini sesuai dengan beberapa laporan yang menyatakan bahwa terdapat transformasi menjadi ganas pada *giant condyloma*.^{21,22} Literatur menyatakan bahwa kondilomata akuminata bentuk flat biasanya disebabkan oleh *high risk* HPV.²³ Namun laporan-laporan kasus menyebutkan *giant condyloma* yang berubah menjadi ganas berbentuk seperti bunga kol.^{20,21} Pada penelitian ini, subjek dengan skor 3 pada ekspresi p16^{ink4a} mempunyai bentuk seperti bunga kol (2 sampel) dan bentuk papula/flat (1 sampel).

Dari 3 subjek dengan ekspresi p16^{ink4a} difus, didapatkan 2 pasien dengan lokasi lesi pada labia mayora dan 1 pasien dengan lesi pada perianal. Pada pasien dengan lesi pada perianal didapatkan hasil sitologi serviks *LSIL*. Hal ini dapat terjadi karena pasien sebelumnya telah mempunyai riwayat menderita kondilomata akuminata berulang dengan lokasi sebelumnya pada daerah labia mayora dan vagina.

Displasia serviks adalah perubahan pra-kanker pada leher rahim yang pada penelitian ini didapatkan dari hasil pemeriksaan *pap smear* dengan menggunakan klasifikasi Bethesda. Pada klasifikasi Bethesda displasia serviks dibagi dalam *Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy* (NILM), *Atypical squamous cells (ASC)*, *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion (LSIL)* dan *High-grade Squamous Intraepithelial Lesion (HSIL)*.²⁴

Pada pemeriksaan sitologi serviks dari 18 subjek kondilomata akuminata didapatkan 10 subjek (55,6%) mempunyai hasil *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion* (LSIL) dan 8 subjek (44,4%) dengan *Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy* (NILM). Hal ini sesuai dengan yang dinyatakan pada literatur bahwa terdapat hubungan antara kondilomata akuminata dengan abnormal *pap smear*.^{5,6}

Secara proporsional, tampak pada subjek dengan hasil sitologi serviks NILM lebih banyak yang mempunyai ekspresi p16^{ink4a} yang sporadis (skor 1) yaitu

sebanyak 62,5% (5 sampel). Pada subjek dengan sitologi serviks LSIL lebih banyak yang mempunyai ekspresi p16^{ink4a} yang fokal (skor 2) yaitu sebanyak 50% (5 sampel). Adanya ekspresi p16^{ink4a} pada subjek dengan NILM menunjukkan telah terjadi perubahan pada regulasi siklus sel karena HPV, namun belum terdapat perubahan/displasia pada serviks. Hasil ini sesuai dengan penelitian-penelitian yang menyatakan bahwa ekspresi p16^{ink4a} meningkat seiring dengan peningkatan displasia serviks. Hal ini menunjukkan bahwa p16^{ink4a} dapat digunakan sebagai alat bantu prognostik dan diagnosis dini terjadinya kanker serviks.^{10,14} Juga terdapat subjek dengan sitologi serviks NILM tetapi mempunyai ekspresi p16^{ink4a} yang difus (skor 3), hal ini perlu diwaspadai kemungkinan terjadinya kanker lain yang berkaitan dengan HPV misalnya kanker vulva, anus ataupun ovarium.²⁵

Dengan terdapatnya ekspresi p16^{ink4a} pada semua kondilomata akuminata, hal ini menunjukkan mulai terdapat perubahan pada sel yang terinfeksi HPV, pemeriksaan ekspresi p16^{ink4a} akan menghasilkan ekspresi yang sporadis dan fokal pada HPV tipe risiko rendah dan akan memberikan gambaran difus pada infeksi HPV risiko tinggi.¹⁵ Terdapatnya 3 subjek dengan gambaran ekspresi p16^{ink4a} yang difus maka hal ini dapat menjadi penanda bahwa terdapat risiko keganasan pada kondilomata akuminata, karena kemungkinan terjadi infeksi HPV campuran antara tipe risiko rendah dan risiko tinggi. Oleh karena itu semua pasien kondilomata akuminata wanita dan pasangan seksual dari pasien kondilomata akuminata pria disarankan untuk melakukan *pap smear* sebagai deteksi dini terjadinya kanker serviks. Pemeriksaan sitologi serviks (*pap smear*) yang dikombinasikan dengan pemeriksaan p16^{ink4a} dapat meningkatkan nilai prognostik.

Pada pasien kondilomata akuminata beserta pasangannya disarankan untuk melakukan vaksinasi. Literatur menunjukkan efikasi cukup tinggi dari vaksinasi, sekitar 89%, untuk mencegah insidensi dan infeksi HPV yang persisten serta menurunkan insidensi terjadinya kanker serviks. Saat ini sedang dikembangkan vaksin yang juga berguna sebagai terapi untuk mencegah perkembangan HPV menjadi kanker serviks. Hingga saat ini belum terdapat *therapeutic HPV vaccine* yang memberikan efikasi cukup baik. Diharapkan di masa yang akan datang vaksinasi HPV tidak hanya sebagai pencegahan namun dapat juga sebagai terapi.²⁶

Kesimpulan dari penelitian ini ialah terdapat hubungan namun tidak signifikan antara ekspresi p16^{ink4a} dengan displasia serviks. Pada pemeriksaan terdapat 3 subjek dengan ekspresi difus p16^{ink4a} yang sebagian besar menunjukkan LSIL dari sitologi serviks. Hal ini menunjukkan ada potensi p16^{ink4a} sebagai penanda keganasan di kondilomata akuminata.

KEPUSTAKAAN

1. Winer RL, Koutsky LA. Genital Human Papillomavirus Infection. In: Holmes KK, Sparling PF, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, editors. Sexually Transmitted Disease. 4th ed. New York: Mc Graw Hills; 2008. p. 489-501.
2. Murtiastutik D. Buku Ajar Infeksi Menular Seksual. Dalam: Barakbah J, Lumintang H, Martodiharjo S, editor. Surabaya: Airlangga University Press; 2008.
3. Centers For Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2010. MMWR 2010; 59: 69-78.
4. Sequin NB, Lebbe C, Proby C, Storey A. Oncogenes, Tumor Suppressor Genes and Viral Carcinogenesis. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 995-8.
5. Sadan O, Bilevsky E, Shejter E, Levy T, Bachar R, Yarden H, et.al. Occurrence of cervical intraepithelial neoplasia in generally healthy women with exophytic vulvar condyloma acuminata. Inf Dis Obst Gynec 2005; 13(3): 141-43.
6. Ferenczy A. Epidemiology and Clinical Pathophysiology of Condyloma Acuminata. Am J Obstet Gynecol 1995; 172(4): 1331-9.
7. Hawes SE, Kiviat NB. Screening for Cervical Cancer. In: Holmes KK, Sparling PF, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, editors. Sexually Transmitted Disease. 4th ed. New York: Mc Graw Hills; 2008. p. 1075-97.
8. Pap smears: An important but imperfect screening method. Cervical cancer prevention fact sheet. Seattle. PATH 2002. (Available online at http://www.path.org/files/RH_pap_smears.pdf)
9. Lesnikova I, Lidang M, Hamilton-Dutoit S, Koch J. p16 as a diagnostic marker of cervical neoplasia: a tissue microarray study of 796 archival specimens. Diagn Pathol 2009; 4:22.
10. Bahnassy AA, Zekri ARN, Saleh M, Lotayef M,

- Moneir M, Shawki O. The possible role of cell cycle regulators in multistep process of HPV-associated cervical carcinoma. *BMC Clinical Pathology* 2007; 7:4.
11. Cuschieri K, Wentzensen N. Biomarkers for the Improved Diagnosis of Cervical Human Papillomavirus mRNA and p16 Detection as Neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 2536-45.
 12. Androphy EJ, Lowy DR. Warts. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 1914-22.
 13. Rianto, Askandar B, Fauziah D. Comparison of P16INK4a Expression between Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion and High Grade Squamous Intraepithelial Lesion From Leep/Biopsy Specimens. *Majalah Obstet Ginekolog Indones* 2012; 20: 117-21.
 14. USPSTF. Screening for Cervical Cancer. Recommendations and Rationale. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/3rduspstf/cervcan/cervcanrr.htm>
 15. Miller RT. Utility of p16(INK4a) Immunostaining in Cervical Biopsies. *Protopath* 2002. (available online at www.protopathlab.com)
 16. Benevolo M, Mottotese M, Marandino F, Vocaturo G, Sindico R, Piperno G, et.al. Immunohistochemical expression of p16INK4a is predictive of HR-HPV infection in cervical low-grade lesions. *Modern Pathology* 2006; 19; 384-91.
 17. Krawczyk E, Supryniewicz FA, Liu X, Dai Y, Hartmann DP, Hanover J, et.al. Koilocytosis. *Am J Pathol* 2008; 173(3): 682-88.
 18. Hawes SE, Kiviat NB. Screening for Cervical Cancer. In: Holmes KK, Sparling PF, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, editors. *Sexually Transmitted Disease*. 4th ed. New York; 2008. p. 1075-104.
 19. Rowen D, Fox P, Goon P. Anogenital Human Pappilomavirus Infection: Natural History, Epidemiology and Vaccination. In: Gupta S, Kumar B, editors. *Sexually Transmitted Infections*. 2nd ed. New Delhi: Elsevier; 2012. p. 360-65.
 20. Shigemasa K, Hu C, West CM, Clarke J, Parham P, Parmley TH, et.al. P16 overekspression: A Potential Early Indicator of Transformation in Ovarian Carcinoma. *J Soc Gynecol Invest* 1997; 4(2): 95-102.
 21. Huang SM, Leung WH, Chen BF. Malignant Transformation of Perianal Giant Condyloma Acuminatum. *J Soc Colon Rectal* 2007; 18: 23-30.
 22. Goldman L. Human Papillomavirus and Genital Warts. In: Nelson AL, Woodward J, editors. *Sexually Transmitted Diseases: A Practical Guide for Primary Care*. New Jersey: Humana Press Totowa 2006. p. 21-46.
 25. Balasubramanian A, Palrfsky JM, Koutksky LA. Cervical Neoplasia and Other STD-Related Genital Tract Neoplasias. In: Holmes KK, Sparling PF, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, editors. *Sexually Transmitted Disease* 4th ed. New York: Mc Graw Hills; 2008. p. 1051-74.
 26. Kawana K, Adachi K, Kojima S, Kozuma S, Fuji T. Therapeutic Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: A Novel Approach. *Open Virol J* 2012; 6 (Suppl 2: M12): 264-9.