

PEMANFAATAN METODE BERBASIS HIBRIDISASI DNA-RNA DALAM MENDETEKSI *HUMAN PAPILLOMAVIRUS* PADA SAMPEL JARINGAN

Aam Suryatman¹, Sukma Nuswantara²

¹PT. Europ Continents Indonesia, Jakarta

²Lembaga Ilmu Pengetahuan Indonesia – LIPI, Bogor

aam.suryatman@gmail.com

ABSTRAK

Infeksi persisten *Human Papillomavirus* (HPV) adalah penyebab utama terjadinya kanker leher rahim yang terdapat pada sekitar 99% penderita kanker serviks. Infeksi HPV ini tanpa gejala dan hanya dapat diidentifikasi oleh teknik diagnostik biologi molekuler. Salah satu metode untuk mendeteksi HPV sebagai upaya skrining penyakit kanker leher rahim adalah teknik *Hybrid Capture* yaitu metode yang menggunakan reaksi hibridisasi antara *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) dengan *Ribo Nucleic Acid* (RNA). Saat ini teknik *Hybrid Capture* telah digunakan sebagai pengganti atau pelengkap metode sitologi *Pap smear* dimana hasil positif palsu sangat tinggi, teknik hibridisasi dilakukan pada DNA virus yang terdapat pada sampel dengan RNA spesifik yang berfungsi sebagai pelacak sehingga keberadaan virus dapat dideteksi. Efektifitas penggunaan teknik *Hybrid Capture* pada jenis sampel apusan serviks sudah diketahui sedangkan pada jenis sampel lain seperti jaringan belum diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektifitas penggunaan teknik *Hybrid Capture* dalam mendeteksi keberadaan HPV pada jenis sampel jaringan/biopsi. Sebagai pembandingan dilakukan pula deteksi HPV menggunakan teknik *Hybrid Capture* pada jenis sampel apusan serviks. Teknik *Hybrid Capture* yang dilakukan pada kedua jenis sampel tersebut terdiri dari tahapan-tahapan: pengelolaan awal, denaturasi, hibridisasi, pengikatan hibrid, deteksi hibrid, pencucian dan amplifikasi sinyal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kedua jenis sampel yang diuji memberikan hasil yang sama. Berdasarkan hal tersebut maka jenis sampel jaringan/biopsi terbukti efektif digunakan sebagai bahan pemeriksaan pada deteksi HPV menggunakan teknik *Hybrid Capture*.

Kata kunci: *Human papillomavirus* (HPV), *Hybrid Capture*, sampel jaringan/biopsi

PENDAHULUAN

Human Papillomavirus (HPV) adalah virus dengan materi genetik *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) untai ganda berukuran 8000 pasang basa yang dapat menyebabkan beberapa penyakit pada manusia. Penyakit yang disebabkan atau dikaitkan dengan HPV diantaranya *warts* pada organ genital seperti *condyloma acuminata* dan kanker yaitu kanker leher rahim (1). Terdapat lebih 70 tipe HPV yang sudah teridentifikasi, separuh diantaranya menginfeksi lapisan epitel genitalia. Berdasarkan potensinya untuk menyebabkan keganasan, HPV dikelompokkan menjadi tipe resiko rendah, resiko sedang, dan resiko tinggi. HPV resiko rendah diantaranya adalah tipe-tipe 6, 11, 42, 43, dan 44 berhubungan dengan lesi derajat rendah (CIN 1). HPV resiko sedang diantaranya adalah tipe-tipe 33, 35, 51, dan 52 berhubungan dengan lesi derajat tinggi (CIN 2 dan CIN 3) yang memiliki kecenderungan untuk menetap dan jarang mengalami progresi. HPV resiko tinggi diantaranya adalah tipe-tipe 16, 18, 31, 39, 45, 56, 58, dan 59 ditemukan pada lesi derajat tinggi dan karsinoma in situ (2)(3).

Kanker serviks merupakan salah satu masalah kesehatan utama di negara berkembang. Diperkirakan 500.000 kasus muncul setiap tahunnya di seluruh dunia dan 80% di negara berkembang (6). Berbagai penelitian telah membuktikan bahwa HPV merupakan penyebab utama terjadinya kanker leher rahim. Hal ini dibuktikan dengan tingkat prevalensi HPV pada 99% penderita kanker leher rahim. Kanker leher rahim pada stadium awal tidak disertai dengan gejala-gejala yang signifikan, hal ini menyebabkan lebih dari 70% kasus kanker leher rahim yang diterima di rumah sakit telah berada pada stadium lanjut, sehingga skrining sangat penting dalam pencegahan penyakit ini (1),(7).

Untuk mendeteksi infeksi HPV, apakah itu untuk keperluan diagnosis atau skrining suatu penyakit dapat dilakukan secara sitologis, kolposkopis, imunositokimia, dan pemeriksaan berbasis DNA. Pada skrining kanker leher rahim terdapat dua metode yang digunakan yaitu pemeriksaan secara sitologi melalui tes *pap smear*, dan pemeriksaan berbasis DNA menggunakan teknik hibridisasi DNA-RNA yaitu metode *Hybrid Capture* (8). *Pap smear* merupakan metode yang paling populer karena memiliki spesifitas yang cukup bagus selain itu biayanya relatif terjangkau, tapi ternyata metode ini memiliki banyak kelemahan diantaranya: tingkat subjektifitas dan hasil positif palsu yang tinggi, banyaknya hasil yang diklasifikasikan ASCUS (*Atypical Cell of Undetermined Significance*) atau kondisi sel skuamosa atipik yang tidak dapat ditentukan artinya (65%-75%). Sementara metode *Hybrid Capture* merupakan metode skrining kanker leher rahim yang memiliki tingkat sensitifitas dan spesifitas yang tinggi juga hasil positif palsu yang rendah (9). Metode *Hybrid Capture* didasarkan pada pendeteksian keberadaan DNA virus papilloma di dalam sel menggunakan teknik hibridisasi DNA virus dengan probe RNA yang spesifik. Dengan demikian metode *Hybrid Capture* merupakan metode skrining kanker leher rahim yang memanfaatkan DNA virus papilloma sebagai *marker*. Pemeriksaan ini cukup efektif di dalam pencegahan kanker leher rahim (10).

Penggunaan metode *Hybrid Capture* yang lebih luas, apakah itu pada riset kanker leher rahim ataupun deteksi HPV pada penyakit lain seperti *verruca*, *condyloma acuminata*, kanker laring, dan kanker oropharing masih sangat terbatas karena kompatibilitas sampel yang digunakan. Selama ini sampel yang digunakan pada metode *Hybrid Capture* adalah apusan endoserviks dengan menggunakan sampler khusus, padahal sampel pada riset kanker leher rahim seringkali berupa biosi serviks dalam bentuk jaringan segar dan blok parafin. Permasalahan yang sama juga terjadi pada bahan pemeriksaan untuk deteksi HPV pada penyakit-penyakit lain seperti *condyloma acuminata*, dimana sampel yang digunakan adalah jaringan segar.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental, dengan menggunakan data primer hasil eksperimen di laboratorium. Penelitian dilakukan di Laboratorium Bioteknologi, Rumah Sakit Santosa Bandung pada tahun 2010. Dua jenis sampel digunakan pada penelitian ini yaitu apusan serviks, dan jaringan/biopsi serviks.

Alat-alat yang di gunakan antara lain: *vortex mixer* (Thermolyne), *waterbath* (Thermolyne), *microplate heater* (Digene), *microplate shaker* (Digene), luminometer (Digene), *biological safety cabinet* (Heraeus), dan *freezer* (Sansio). Sedangkan bahan-bahan yang digunakan antara lain: *Hybrid Capture test kit* (Digene), *cervical sampler* (Digene), *screw caps* (Digene), *reagent reservoir* (Digene), *plate sealer* (Digene), parafilm (3M), Tip Pipet (10-100) μ l, Tip Pipet (100-1000) μ l, *Microtube* 1,5 ml, Kertas Tisu, dan Sarung tangan.

Pengelolaan Sampel

a. Apusan Serviks:

- Spesimen tahan sampai 2 minggu jika disimpan dalam suhu ruang dan dikirim tanpa pendinginan ke laboratorium, sebaiknya dikirim dalam kemasan tertutup rapat menggunakan jasa pengiriman *overnight service* (ONS).
- Di laboratorium spesimen harus disimpan pada suhu (2-8) $^{\circ}$ C jika pemeriksaan akan dilaksanakan dalam waktu 1 minggu, sedangkan apabila pemeriksaan akan dilaksanakan lebih dari 1 minggu spesimen harus disimpan pada suhu – 20 $^{\circ}$ C (maksimal 3 bulan).
- *Cervical Sampler* tidak digunakan untuk mengambil spesimen apusan serviks dari wanita hamil.

b. Biopsi Serviks:

- Biopsi serviks yang akan diperiksa berukuran (2-5)mm, untuk biopsi serviks dengan ukuran kurang dari 2 mm sebaiknya tidak digunakan.
- Spesimen biopsi serviks harus segera dimasukkan ke 1,0 ml Medium Transpor dan disimpan pada suhu -20 $^{\circ}$ C.
- Pengiriman dengan kemasan tertutup spesimen Biopsi Serviks pada suhu (2-30) $^{\circ}$ C dengan menggunakan jasa pengiriman ONS. Di laboratorium speimen biopsi harus disimpan pada suhu -20 $^{\circ}$ C sampai pemeriksaan dilaksanakan.

Persiapan

- Hidupkan dan biarkan *Microplate Heater* untuk mencapai suhu $65 \pm 2^\circ\text{C}$ selama 1 jam. Pastikan suhu *waterbath* 65°C dan ketinggian air cukup untuk merendam seluruh volume spesimen di tabung spesimen.
- Pindahkan spesimen dan semua reagen yang dibutuhkan dari kulkas sebelum pemeriksaan dimulai. Biarkan mencapai suhu $20\text{-}25^\circ\text{C}$ selama 15 sampai 30 menit.
- Siapkan layout pemeriksaan menggunakan *software Hybrid Capture* versi 2 dari Digene.
- Letakkan kontrol, kalibrator, dan spesimen di rak pemeriksaan sesuai dengan *layout* pemeriksaan yang telah dibuat (Kontrol Negatif dan Kalibrator *High-Risk HPV* diletakkan di permulaan *plate* dan dibuat triplikat).

Denaturasi

- Lepaskan tutup masing-masing tabung Kontrol, Kalibrator dan Spesimen.
- Pipet Reagen Denaturasi yang sudah diberi indikator ke masing-masing tabung Kontrol, Kalibrator, dan Spesimen pastikan pipet tidak menyentuh sisi dalam tabung untuk menghindari kontaminasi silang. Volume Reagen Denaturasi yang diperlukan setengah dari volume masing-masing Kontrol, Kalibrator, dan Spesimen.
- Pasang kembali tutup masing-masing tabung Kontrol, Kalibrator, dan Spesimen menggunakan tutup baru. *Mix* masing-masing tabung menggunakan *vortex mixer* dengan kecepatan tinggi selama 5 detik. Balikkan masing-masing tabung untuk lebih menyempurnakan pencampuran, dan kembalikan ke rak. Warna larutan di masing-masing tabung berubah ungu.
- Inkubasikan masing-masing tabung di *waterbath* pada suhu $65 \pm 2^\circ\text{C}$ selama 45 ± 5 menit (Kontrol, Kalibrator, dan Spesimen yang telah di denaturasi dapat diperiksa segera atau disimpan untuk diperiksa kemudian). Siapkan *High-Risk HPV probe Mix* selama proses denaturasi berlangsung.

Hibridisasi

- Pindahkan masing-masing tabung Kontrol, Kalibrator, dan Spesimen dari *waterbath* setelah inkubasi selesai. *Mix* masing-masing tabung menggunakan *vortex mixer* setidaknya selama 5 detik.
- Pipetkan 75 μl masing-masing Kontrol, Kalibrator, dan Spesimen kedalam dasar Plate Hibridisasi kosong sesuai dengan *layout* pemeriksaan yang telah dibuat. Hindari menyentuh bagian dalam plate dan adanya rongga udara

dalam pemipetan.

- Inkubasikan Plate Hibridisasi pada suhu 20-25°C selama 10 menit.
- Tambahkan 25 µl *High-Risk HPV Probe Mix* yang telah divorteks ke dalam masing-masing Plate Hibridisasi, hindari menyentuh bagian dalam plate.
- Tutup Plate Hibridisasi dengan *Plate Sealer* dan goyang di *Rotary Shaker* dengan kecepatan 1100 ± 100 rpm selama 3 ± 2 menit. Masing-masing Kontrol, Kalibrator, dan Spesimen warnanya harus berubah menjadi kuning setelah penggoyangan, kalau ada yang masih berwarna ungu berarti *Probe Mix* belum cukup ditambahkan. Masukkan 25 µl *Probe Mix* tambahan pada spesimen yang masih ungu kemudian goyang kembali, jika spesimen tetap ungu setelah penambahan maka pemeriksaan harus diulang.
- Inkubasikan *Plate Hibridisasi* di dalam *Microplate Heater* yang telah disiapkan pada suhu 65 ± 2°C selama 60 ± 5 menit.

Pengikatan Hybrid

- Siapkan *Capture Microplate* yang akan digunakan, pasang di frame, simpan kembali *Capture Microplate* yang tidak digunakan.
- Pindahkan dengan hati-hati Plate Hibridisasi dari *Microplate Heater*. Lepaskan juga *Plate Sealer*.
- Pindahkan eluruh isi masing-masing Plate Hibridisasi (Kontrol, Kalibrator, dan Spesimen) kedalam *Capture Microplate* menggunakan pipet mikro 8 lubang.
- Tutup *Capture Microplate* dengan plate *Sealer* baru dan goyang di *Rotary Shaker* dengan kecepatan 1100 ± 100 rpm selama 60 ± 5 menit. Selama inkubasi siapkan *Wash Buffer*.
- Setelah inkubasi selesai pindahkan *Capture Microplate* dari *Rotary Shaker* dan lepaskan dengan hati-hati *Plate Sealer*. Hilangkan cairan dari masing-masing lubang *Capture Microplate* dengan cara membalikkan *Capture Microplate* dengan gerakan ke bawah secara cepat (jangan terlalu dekat dengan permukaan bak air untuk menghindari *backsplash*), masih dengan posisi yang sama *blot* dengan keras diatas *papertowels* 2-3 kali, pastikan semua cairan telah hilang dari *Capture Microplate*.

Deteksi Hybrid

- Tambahkan secukupnya Reagen Deteksi 1 kedalam Reagent Reservoir habis pakai (lihat Protap Preparasi Reagen Pemeriksaan *Hybrid Capture*).
- Pipet dengan hati-hati 75 µl Reagen Deteksi 1 ke masing-masing lubang *Capture Microplate* menggunakan pipet mikro 8 lubang. Periksa semua lubang

berwarna merah muda dan mempunyai intensitas yang sama.

- Tutup *Capture Microplate* dengan Parafilm dan inkubasikan pada suhu ruang selama 30-45 menit.

Pencucian

- Hilangkan Reagen Deteksi 1 dari *Capture Microplate* dengan meletakkan *papertowels* di atasnya kemudian dengan hati-hati balikkan *Capture Microplate*. Sebelum dibalikkan pastikan *papertowels* menutup semua area permukaan *Capture Microplate*. Biarkan *Capture Microplate* untuk mengering selama 1-2 menit. *Blot* di atas *papertowels*, buang *papertowels* yang sudah dipakai untuk menghindari kontaminasi *alkaline phosphatase* di langkah pemeriksaan selanjutnya.
- Cuci masing-masing lubang *Capture Microplate* 6 kali, dengan cara :
 - Letakkan alat cuci-*Digene* di tempat yang agak tinggi, pasang selang, dan buka penutup alat cuci untuk memungkinkan udara masuk dan memudahkan pengeluaran bufer pencuci.
 - Keluarkan bufer pencuci dengan membuka kran alat pencuci pelan-pelan sampai didapat aliran bufer yang konstan.
 - Letakkan *Capture Microplate* sedemikian rupa sehingga aliran bufer jatuh mengenai masing-masing lubang *Capture Microplate* dengan ketinggian \square 40 cm.
 - Pencucian pertama dimulai dari lubang A1 diteruskan ke lubang berikutnya dengan arah bawah-kanan, setelah semua lubang tercuci dekantasikan cairan *Capture Microplate* ke bak penampungan dengan gerakan kuat ke arah bawah, pencucian kedua dimulai dari lubang H12 (semua lubang terisi) atau lubang paling bawah-kanan (tidak semua lubang terisi) diteruskan ke lubang berikutnya dengan arah atas-kiri.
 - Kedua sekuen pencucian di atas diulang 2 kali lagi sehingga total terjadi 6 kali pencucian untuk masing-masing lubang *Capture Microplate*.
- Setelah pencucian blot *Capture Microplate* dengan keras di atas *papertowels* sebanyak 3-4 kali. Ganti *papertowels* dan blot lagi. Biarkan *Capture Microplate* mengering dengan posisi terbalik di atas *papertowels* selama 5 menit. Blot sekali lagi.
- *Capture Microplate* harus tampak putih dan tidak terdapat lagi cairan residu merah muda.

Amplifikasi Sinyal

- Pipet dengan hati-hati 75 µl Reagen Deteksi 2 ke masing-masing lubang Capture Microplate menggunakan pipet mikro 8 lubang. Periksa semua lubang harus berwarna kuning dan mempunyai intensitas yang sama.
- Tutup Capture Microplate menggunakan parafilm, inkubasikan pada suhu ruang selama 15 menit, hindari cahaya matahari langsung.
- Masukkan Capture Microplate ke dalam alat Digene Microplate Luminometer 2000 (DML 2000) segera setelah inkubasi (inkubasi tidak boleh lebih dari 30 menit).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil pemeriksaan HPV dengan metode *Hybrid Capture* meliputi pemeriksaan HPV tipe resiko tinggi dari sampel jaringan/biopsi serviks dan apusan serviks.

Sampel Jaringan/Biopsi Serviks

Dengan menggunakan sediaan jaringan/biopsi dilakukan pemeriksaan *HPV* tipe resiko tinggi, dan hasilnya adalah sebagai berikut:

Tabel 2 Hasil pemeriksaan *HPV* tipe resiko tinggi dari sampel jaringan

No	Kode Sampel	Hasil
1	Spesimen 1	Positif
2	Spesimen 2	Negatif
3	Spesimen 3	Positif
4	Spesimen 4	Positif
5	Spesimen 5	Negatif
6	Spesimen 6	Positif
7	Spesimen 7	Positif
8	Spesimen 8	Positif
9	Spesimen 9	Positif
10	Spesimen 10	Negatif
11	Spesimen 11	Negatif
12	Spesimen 12	Positif
13	Spesimen 13	Negatif

14	Spesimen 14	Negatif
15	Spesimen 15	Positif

Dari tabel 2 dapat diketahui bahwa pemeriksaan *HPV* tipe resiko tinggi menggunakan metode *hybrid capture* dari sampel jaringan/biopsi memberikan hasil positif *HPV* tipe resiko tinggi sebesar 60% dan negatif adalah 40%.

Sampel Apusan Serviks

Dengan menggunakan sediaan apusan serviks dilakukan pemeriksaan *HPV* tipe resiko tinggi, dan hasilnya adalah sebagai berikut :

Tabel 3 Hasil pemeriksaan *HPV* tipe resiko tinggi dari sampel apusan

No	Kode Sampel	Hasil
1	Spesimen 1	Positif
2	Spesimen 2	Negatif
3	Spesimen 3	Positif
4	Spesimen 4	Positif
5	Spesimen 5	Negatif
6	Spesimen 6	Positif
7	Spesimen 7	Positif
8	Spesimen 8	Positif
9	Spesimen 9	Positif
10	Spesimen 10	Negatif
11	Spesimen 11	Negatif
12	Spesimen 12	Positif
13	Spesimen 13	Negatif
14	Spesimen 14	Negatif
15	Spesimen 15	Positif

Dari tabel 3 dapat diketahui bahwa pemeriksaan *HPV* tipe resiko tinggi dengan metode *hybrid capture* dari sampel apusan juga memberikan hasil positif *HPV* tipe resiko tinggi sebesar 60% dan negatif 40%.

Pembahasan

Pembahasan meliputi karakteristik subyek penelitian dan deteksi HPV tipe resiko tinggi dengan metode *hybrid capture* baik dari sampel jaringan maupun dari sampel apusan serviks.

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh bahwa infeksi HPV memiliki angka kejadian sebesar 75% pada wanita yang aktif secara seksual, sehingga pengambilan sampel dilakukan pada 15 orang wanita yang sudah menikah dan aktif secara seksual.

Umumnya infeksi **HPV** terjadi pada wanita muda, dimana kasus terbanyak terjadi pada kisaran usia 20 sampai 24 tahun dengan angka kasus 20% dari jumlah kasus total. Angka ini menurun drastis pada wanita dengan usia 30 tahun, yaitu hanya 3%. Namun pada wanita muda, infeksi biasanya hilang dalam 1 sampai 2 tahun. Sedangkan untuk wanita dengan usia di atas 25 tahun, resiko infeksi HPV untuk berkembang menjadi kanker serviks akan meningkat, bahkan pada wanita berusia di atas 30 tahun resikonya 116 kali lebih besar. Penelitian ini dilakukan pada 15 orang pasien dengan variasi usia, hanya 2 orang pasien berusia di bawah 25 tahun dan sisanya sebanyak 13 orang berusia diatas 25 tahun dimana keberadaan infeksi HPV yang persisten diperkirakan tinggi.

Sampel atau sediaan yang diperiksa dari masing-masing pasien adalah dua jenis yaitu jaringan/biosi serviks dan apusan serviks. Hal ini dimaksudkan untuk mengetahui efektifitas pemeriksaan HPV-DNA dengan metode *hybrid capture* pada dua jenis sampel tersebut.

Deteksi HPV tipe resiko tinggi dengan metode *hybrid capture* dilakukan dengan menggunakan *probe B* sebagai pelacak, dimana probe ini dapat mendeteksi prevalensi HPV tipe: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, dan 68. Sampel akan memberikan hasil positif bila mengandung satu atau lebih HPV dengan tipe tersebut. Sampel positif memiliki nilai RLU yang sama dengan atau lebih besar dari *cutoff*, yaitu nilai rata-rata RLU *calibrator B* sebagai kontrol positif. Setiap pengesanan yang dilakukan, harus menyertakan kontrol positif dan negatif secara *triple* agar diperoleh hasil yang valid. Selain itu harus dipenuhi pula hal-hal berikut:

- RLU kontrol negatif dan kontrol positif memiliki koefisien variasi $\leq 25\%$
- Rata-rata RLU dari kontrol negatif ≤ 250
- Hasil rata-rata *RLU* dari kontrol positif dibagi dengan *RLU* dari kontrol negatif harus ≥ 2 .

Hasil pemeriksaan **HPV** tipe resiko tinggi menunjukkan adanya hasil positif pada 9 orang pasien (60%) dan hasil negatif pada 6 orang pasien (40%), artinya dalam 9 sampel terdapat 1 atau lebih **HPV** tipe resiko tinggi.

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi pemeriksaan *HPV* dengan metode *hybrid capture*, yaitu:

1. *Cross reactivity*

DNA HPV tipe 13 dapat bereaksi dengan *probe A*, tetapi *HPV* tipe ini umumnya terdapat pada lesi bibir. *DNA* vektor pBR 322 dapat bereaksi dengan *probe A*. *False positif* dapat terjadi bila persentase plasmid bakteri tersebut cukup tinggi.

2. *Cross hybridization*

Terdapat *cross hybridization* yang rendah pada *HPV* tipe 6 dan 42 yang memiliki konsentrasi 4 ng/mL, sehingga *HPV* tipe 6 dan 42 dapat memberikan hasil positif dengan *probe A*.

3. Adanya substansi lain pada spesimen

Krim antifungal dan jelly kontrasepsi dapat menyebabkan *false negative* pada spesimen yang mengandung *HPV-DNA* dengan konsentrasi mendekati nilai *cutoff*, yaitu 1 pg/mL.

Pemeriksaan *HPV* pada 15 pasien yang telah dilakukan, memiliki kemungkinan adanya *cross reactivity* atau *cross hybridization* pada sampel dengan hasil positif, dan adanya pengaruh krim antifungal atau jelly kontrasepsi pada sampel dengan hasil negatif.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Pemeriksaan *HPV* tipe resiko tinggi dengan metode *hybrid capture* terhadap 2 jenis sampel, jaringan/biopsi serviks dan apusan serviks pada 15 orang pasien memberikan hasil yang sama yaitu sebanyak 9 orang pasien (60%) memberikan hasil positif dan 6 orang pasien (40%) memberikan hasil negatif.
2. Pada pasien dengan hasil positif baik dari sampel jaringan maupun apusan serviks dinyatakan mengandung satu atau lebih *HPV* tipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, dan 68 yang merupakan tipe resiko tinggi penyebab kanker serviks.
3. Jaringan/biopsi serviks terbukti efektif digunakan sebagai bahan pemeriksaan pada pendeteksian *HPV* tipe resiko tinggi menggunakan metode *hybrid capture*.

Saran

1. Dengan diketahuinya efektifitas penggunaan sampel jaringan/biopsi diharapkan dapat memperluas cakupan jenis sediaan atau sampel yang digunakan pada pendeteksian *HPV* dengan metode *hybrid capture* sebagai salah satu metode skrining kanker serviks.
2. Aplikasi metode *hybrid capture* bisa diperluas tidak hanya untuk skrining kanker serviks tetapi juga dapat digunakan untuk mendeteksi keberadaan *HPV* pada jaringan lain misalnya kulit pada penyakit kondiloma.
3. Penelitian terhadap penggunaan jenis sampel lain dan penyakit lain dari metode *hybrid capture* perlu dilakukan dan dikembangkan lebih lanjut sehingga *hybrid capture* sebagai suatu metode bisa dimaksimalkan penerapannya.

DAFTAR PUSTAKA

- Franco, E.; Franco, E.D.; Ferenczy, A., (2001), Cervical cancer: Epidemiology, Prevention and The Role of Human Papillomavirus Infection, *Canadian Medical Association Journal*, 164 (7).
- Bosch FX, Munoz N, *Epidemiology Cervical Displasia and Neoplasia*, London: Chapman & Hall Medical, 1998. h. 51-68.
- Underwood JCE, *Carcinogenesis*, New York: Churchill Livingstone, 1992.
- <http://emedicine.medscape.com/article/781735-overview>
- Nurainiwati, Wirsa Duarsa N, Nusantara Agus, *Penatalaksanaan Kondiloma Akuminata*, Fakultas Kedokteran Unair, RSUD dr. Soetomo, Surabaya.
- A WHO Meeting, *Control of Cancer of The Vervix Uteri*, Bull World Health Organ, 1986;64:607-18.
- Bast, R.C.; Kufe, D.W.; Pollock, R.E.; Weichselbaum, R.; Holland, J.; Frei, E., (2000), *Cancer Medicine*, 5th ed, Hamilton, Canada.
- Herman, S., 2003, Epidemiologi dan Deteksi Dini Kanker Serviks Uteri, *Presentation on Teaching and Laboratory Course on DNA Probe and Monoclonal Antibody*, Bandung, 1-10.
- Jastreboff, A. and Cymet, T, (2002), Role of The Human Papilloma Virus in the Development of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Malignancy, *Postgraduate Medical Journal*, (78), 225-228.
- Hart, K.; Williams, M.; Thelwell, F.A.; Brown, T.; Borysiewicz, L.; Gelder, C., (2001), Novel Method for Detection, Typing, and Quantification of Human Papillomaviruses in Clinical Samples, *Journal of Clinical Microbiology*, 39 (9), 3204-3212.

KEMBALI KE DAFTAR ISI