



DETEKSI DINI KANKER

**Peran Pemeriksaan Sitologi
dan Antisipasi Era Pasca Genom**

PIDATO PENGUKUHAN

**Diucapkan pada Upacara Peresmian Penerimaan
Jabatan Guru Besar Madya dalam Ilmu Patologi Anatomi
pada Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Semarang, tanggal 24 Oktober 1998**

**Oleh
TJAHJONO**

Assalamu'alaikum Wr. Wb.,

Yang saya hormati

Rektor / Ketua Senat Universitas Diponegoro

Para anggota Dewan Penyantun Universitas Diponegoro

Para anggota Senat dan Dewan Guru Besar Universitas Diponegoro

Para Guru Besar tamu,

Para anggota Muspida Daerah Tingkat I Propinsi Jawa Tengah,

Para Pembantu Rektor Universitas Diponegoro,

Para Dekan, Pembantu Dekan, Ketua Lembaga, Direktur

Program Pascasarjana, Asisten Direktur Program Pasca-

sarjana, Ketua Program Magister dan Program Doktor

serta sivitas akademika Universitas Diponegoro,

Para tamu undangan yang saya muliakan dan

Para mahasiswa yang saya cintai,

Dengan kerendahan hati, marilah kita memanjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT atas rahmat, taufik dan hidayah-Nya yang dilimpahkan kepada kita sehingga dapat menghadiri rapat senat terbuka Universitas Diponegoro dalam rangka peresmian penerimaan jabatan Guru Besar Madya.

Sebelum mengawali pidato pengukuhan, saya mengajak hadirin untuk merenungkan penderitaan lahir dan batin yang dialami penderita kanker dan keluarganya. Penderitaan ini tercermin dari rasa nyeri luar biasa disertai putus asa pada saat didiagnosis menderita kanker. Para ilmuwan kedokteran telah berusaha menanggulangi kanker dan mencari terapi yang tepat, tetapi sampai saat ini hasil terapi belum memuaskan karena belum merupakan terapi yang tuntas terutama apabila kanker telah berkembang mencapai stadium lanjut. Terapi kanker memberi

hasil baik apabila dilakukan pada stadium dini. Dewasa ini tindakan paling efektif untuk melawan kanker adalah melakukan pencegahan primer serta deteksi penyakit sedini mungkin, kemudian segera diberikan terapi adekuat. Dengan cara ini angka kematian dan penderitaan akibat kanker dapat dikurangi.

Diagnosis pasti penyakit kanker ditentukan oleh hasil pemeriksaan patologi anatomik. Dasar pemeriksaan patologi anatomik adalah pemeriksaan mikroskopik terhadap perubahan sel atau jaringan organ tubuh akibat penyakit. Terdapat dua jenis pemeriksaan patologi anatomik yaitu pemeriksaan histopatologi dan sitologi. Pemeriksaan histopatologi bertujuan memeriksa jaringan tubuh, sedangkan pemeriksaan sitologi memeriksa kelompok sel penyusun jaringan tersebut. Pemeriksaan histopatologi merupakan diagnosis pasti (*gold standard*), sedangkan pemeriksaan sitologi mampu memeriksa sel kanker sebelum tindakan bedah sehingga bermanfaat untuk deteksi pertumbuhan kanker, bahkan sebelum timbul manifestasi klinik penyakit kanker. ^(1,2,3)

Perkembangan penelitian pada tingkat subseluler (molekuler) genom manusia memungkinkan sebagian besar gen manusia akan terdeskripsi pada awal abad 21. Pada tahun 2003 proyek genom manusia selesai. Era pasca genom yaitu era setelah gen tubuh manusia teruraikan akan menyebabkan perubahan konsep patogenesis, diagnosis (termasuk deteksi dini) dan penatalaksanaan penyakit genetik, termasuk penyakit kanker.

Berdasarkan hal tersebut diatas maka pidato pengukuhan ini saya sampaikan dengan judul “**Deteksi Dini Kanker, Peran Pemeriksaan Sitologi dan anti-sipasi Era Pasca Genom**” dengan tujuan membahas proses pertumbuhan kanker (onkogenesis), berbagai

faktor risiko yang berpengaruh, perubahan tingkat seluler dan subseluler sel kanker sebagai dasar deteksi kanker serta peran pemeriksaan sitologi dalam deteksi dini kanker. Diharapkan hal ini bermanfaat untuk pencegahan dan deteksi dini kanker agar segera dapat dilakukan terapi adekuat sehingga angka kematian dan penderitaan akibat kanker dapat dikurangi.

Hadirin yang terhormat,

Menjelang akhir abad 20, di Indonesia terjadi perubahan pola penyakit. Penyakit infeksi yang merupakan masalah kesehatan utama di negara berkembang makin berkurang seiring dengan kemajuan ekonomi yang memungkinkan dilakukan pencegahan dan pengobatan secara lebih intensif. Sebaliknya penyakit degeneratif dan kanker makin menonjol. Peningkatan industri, perubahan pola makan maupun gaya hidup serta peningkatan usia harapan hidup diduga merupakan penyebab perubahan pola penyakit ini. Khusus untuk kanker terjadi peningkatan luar biasa. Dalam waktu 10 tahun terjadi peningkatan peringkat sebagai penyebab kematian di Indonesia, dari urutan ke-12 menjadi urutan keenam. Diperkirakan setiap tahun terdapat 190.000 penderita baru dan seperlima di antaranya meninggal.⁽⁴⁾

Kanker sebagai salah satu masalah kesehatan di Indonesia

Insidens penderita kanker di dunia sekitar 6,25 juta, dan sekitar satu persen diantaranya berakhir dengan kematian. Pada tahun 1991, jumlah kematian akibat kanker di Amerika Serikat diperkirakan sebesar 514.000 kematian. Angka ini merupakan 23% dari seluruh kematian.⁽¹⁾ Menurut survei kesehatan rumah tangga Departemen Kesehatan Republik Indonesia, jumlah penderita kanker di Jawa dan Bali pada tahun 1995 adalah 100 kasus per 100.000 penduduk.⁽⁵⁾

Siklus sel dan pembelahan sel tubuh manusia normal

Hadirin yang saya hormati,

Saya mengajak hadirin memahami proses pertumbuhan kanker (onkogenesis, karsinogenesis, tumorigenesis) agar dapat menentukan sikap dan tindakan terhadap kanker, baik berupa pencegahan, deteksi dini maupun penatalaksanaan terapi kanker.

Tubuh manusia tersusun oleh sel. Kumpulan sel membentuk jaringan dan menyusun organ tubuh fungsional. Dalam keadaan normal, sel memperbanyak diri dengan cara membelah diri (mitosis) menurut kaidah pembelahan sel normal. Proses ini berlangsung terus menerus, berupa siklus terkendali, sehingga pertumbuhan berlangsung sesuai dengan aturan pembelahan normal. Dengan demikian manusia tumbuh secara normal dan proporsional. Selain untuk pertumbuhan tubuh, sel baru berfungsi untuk mengganti sel mati atau menyusun jaringan baru dalam proses penyembuhan luka. ^(2,3,4,6,7)

Siklus sel normal dikendalikan oleh suatu kelompok protein yang secara umum disebut siklin. Siklus berlangsung melalui fase mitosis (M), *gap-1* (G_1), sintesis DNA (fase S), *gap-2* (G_2), mitosis (M) dan seterusnya. Sel anak (*daughter cell*) hasil mitosis secara teratur masuk ke siklus dalam fase G_1 , sebagian sel anak masuk ke fase istirahat (G_0). Sel pada fase G_0 dapat aktif kembali masuk ke fase G_1 siklus sel. Masuknya kelompok sel ke fase istirahat, kemudian aktif kembali menyebabkan proses regenerasi tubuh berlangsung cepat. ^(1,8,9,10)

Apabila sel di dalam tubuh membelah diri dan memperbanyak diri secara tidak teratur, tidak mengikuti kaidah normal, tidak terkendali, sehingga tumbuh sangat cepat maka pada organ tubuh timbul suatu benjolan. Benjolan ini disebut neoplasma atau tumor. Menurut sifat

dan pertumbuhannya terdapat dua jenis neoplasma, yaitu neoplasma jinak dan neoplasma ganas.

Kanker merupakan istilah untuk neoplasma ganas. Neoplasma adalah massa jaringan abnormal, timbul akibat pertumbuhan sel secara otonom, tidak terkendali dan tidak terkoordinasi, tidak mengikuti kaidah pertumbuhan normal, membelah diri dan berproliferasi terus menerus walaupun rangsang pemicu pertumbuhan berlebihan telah hilang.^(2,3,4,6,7) Sel kanker merupakan *the outlaw cells* karena tumbuh tidak mengikuti kaidah pertumbuhan normal, tidak terkendali dan tidak terkoordinasi.

*Sel kanker
adalah
the outlaw
cell*

Neoplasma jinak umumnya tumbuh lambat, bersimpai, dapat tumbuh menjadi sangat besar tetapi tidak menyebar ke bagian tubuh lain sehingga apabila neoplasma jinak diangkat (dengan pembedahan) tidak kambuh. Berbeda dengan sel neoplasma jinak, sel neoplasma ganas (kanker) tumbuh cepat, infiltratif, tidak bersimpai, mampu menyebar ke seluruh tubuh membentuk anak sebar (metastasis) melalui pembuluh darah (hematogen) maupun getah bening (limfogen). Dengan demikian kanker menimbulkan kerusakan jaringan secara cepat, luas dan menyebabkan kematian.^(2,3,4,6,7) Setiap sel di dalam tubuh manusia mempunyai potensi untuk tumbuh menjadi sel neoplasma jinak maupun ganas (kanker).

Marilah kita kaji mengapa terjadi pertumbuhan sel kanker. Kanker timbul secara bertahap (*multistage*) akibat pengaruh berbagai faktor penyebab (multifaktor). Walaupun penyebab pasti belum diketahui, tetapi telah teridentifikasi faktor risiko berbagai jenis kanker meliputi faktor keturunan dan lingkungan hidup. Selain itu gaya hidup seseorang mempunyai pengaruh terhadap pertumbuhan kanker. Perbedaan faktor lingkungan hidup di berbagai

daerah / negara menyebabkan perbedaan pola insidens kanker di berbagai daerah geografik.

Faktor keturunan, lingkungan hidup merupakan faktor risiko pertumbuhan kanker

Faktor lingkungan hidup yang mempengaruhi pertumbuhan kanker antara lain penyinaran, bahan kimia pada lingkungan pekerjaan atau makanan, serta infeksi virus tertentu.^(2,3,6,7,11) Penyinaran yang mempengaruhi pertumbuhan kanker adalah radiasi sinar peng-ion dan sinar ultraviolet pada sinar matahari. Radiasi hebat (seperti ledakan bom atom) dapat menimbulkan efek cepat berupa kerusakan saraf sampai kematian setelah beberapa jam, atau efek lambat berupa mutasi genetik sehingga timbul kanker. Enam tahun setelah ledakan bom atom di Hiroshima dan Nagasaki, jumlah kasus leukemia di daerah yang terkena radiasi meningkat 10 kali lipat dibanding daerah yang tidak terkena radiasi.⁽⁶⁾

Sinar matahari merupakan energi elektromagnetik yang dipancarkan oleh permukaan matahari. Energi ini dipancarkan dalam berbagai bentuk gelombang mulai dari sinar berenergi tinggi sampai rendah. Sebagian besar energi diserap oleh lapisan ozon yang melindungi bumi. Sinar ultraviolet (UV) C mempunyai panjang gelombang 110-280 nm, sinar ini tidak mencapai bumi. Sinar yang mencapai bumi adalah sinar UV B dan A (panjang gelombang sinar UV B: 280-320 nm; UV A: 320-440 nm), sinar yang terlihat mata (400-760 nm), sinar infra merah (lebih dari 760 nm). Sinar UV yang mempunyai panjang gelombang lebih pendek sangat reaktif terhadap ozon, uap air, awan, perubahan cuaca sehingga energinya lebih banyak terserap oleh atmosfer bumi.^(12,14)

Beberapa hal berikut ini mendukung pendapat bahwa sinar matahari, terutama sinar UV merupakan faktor yang berperan pada pertumbuhan kanker kulit:^(2,3,6,7)

- a. Kanker kulit terjadi terutama pada daerah badan yang terbuka (kepala, leher, lengan, tangan).
- b. Kanker kulit lebih banyak terjadi pada ras kulit putih yang menetap di daerah sekitar katulistiwa.
- c. Ras kulit berwarna lebih sedikit terkena kanker kulit dibanding ras kulit putih.

Disimpulkan bahwa zat warna melanin di dalam kulit merupakan unsur pelindung yang baik. Selain itu pemberian pajanan sinar UV pada binatang percobaan dengan dosis tertentu terbukti dapat menyebabkan kanker kulit.

Berbagai bahan kimia merupakan faktor risiko pertumbuhan kanker. Bahan kimia tersebut antara lain *benzopyrene* pada jelaga (ter) atau rokok, hasil pembakaran batu bara, asbes, naftilin, aromatik amin, amino-difenil, vinil-klorid, kromium, arsen.^(2,3,6,7,12) Para pekerja pada industri yang mengandung bahan kimia tersebut harus memperhatikan tindakan pencegahan yang dirancang sesuai dengan aturan keselamatan kerja agar terhindar dari kemungkinan menderita kanker.

Selain bahan kimia, beberapa jenis bahan makanan tertentu perlu diwaspadai sebagai faktor risiko pertumbuhan kanker.^(2,3,6,7,12,13,14) Beberapa contoh adalah aflatoksin, nitrosamin serta makanan berlemak Aflatoksin terdapat pada jenis kacang-kacangan yang disimpan lama, sehingga ditumbuhi oleh jamur *Aspergillus flavus*. Aflatoksin B₁ merupakan mikotoksin penyebab pertumbuhan kanker hati yang paling poten, terutama terhadap penderita yang pernah terinfeksi virus hepatitis B (DNA virus insersi ke DNA sel hati).^(5,11,13,14)

Nitrosamin sering dipergunakan sebagai bahan pengawet dan bahan pewarna makanan. Penggunaan nitrosamin dalam jumlah besar merupakan faktor risiko pertumbuhan kanker.

Makanan berlemak diduga merupakan faktor risiko kanker payudara. Perubahan pola makan ke arah pola makanan berlemak di Jepang dilaporkan meningkatkan jumlah kasus kanker payudara. Dewasa ini penelitian pengaruh makanan berlemak pada pertumbuhan kanker payudara sedang dikaji oleh tim FKUI dengan Jepang.⁽¹⁵⁾ Di Jepang terdapat protokol / panduan tentang makanan yang harus dihindari agar risiko terkena kanker dapat dikurangi.

Beberapa jenis virus telah dibuktikan menjadi salah satu faktor pencetus pertumbuhan kanker tertentu. Virus hepatitis B merupakan salah satu faktor risiko kanker hati. Infeksi virus human papilloma merupakan faktor risiko kanker leher rahim, sedangkan infeksi virus Epstein Barr meningkatkan risiko menderita kanker nasofaring. Infeksi HIV (*human immunodeficiency virus*) selain menimbulkan penyakit AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*), juga menyebabkan sarkoma Kaposi.^(2,3,6,7)

Kecuali infeksi virus, beberapa jenis parasit meningkatkan risiko pertumbuhan jenis kanker tertentu. Di Mesir, infeksi *Schistosoma haematobium* menimbulkan kanker kandung kencing, sedangkan di Cina infeksi *Clonorchis sinensis* menimbulkan kanker saluran empedu. Akhir-akhir ini kuman *Helicobacter pylori* dilaporkan berperan dalam pertumbuhan kanker lambung.^(1,2,15)

Selain beberapa faktor tersebut diatas, gaya hidup seseorang meningkatkan risiko pertumbuhan kanker, antara lain kehidupan seksual, minum alkohol, merokok. Melakukan hubungan seksual berganti-ganti mitra (apalagi apabila mitra tersebut mempunyai infeksi alat kelamin), faktor kebersihan alat kelamin yang kurang baik meningkatkan risiko kanker serviks uterus. Minum alkohol meningkatkan risiko kanker rongga mulut, tenggorok dan

kerongkongan. Merokok merupakan salah satu faktor risiko kanker paru, rongga mulut maupun tenggorok. Khitan berperan dalam kebersihan alat kelamin, sehingga smegma tidak tertimbun. Smegma merupakan salah satu faktor risiko kanker penis. ^(1,2)

Hadirin yang terhormat.

Onkogenesis adalah nama umum pertumbuhan neoplasma jinak ataupun ganas. Seperti telah disinggung di depan, pertumbuhan neoplasma ganas disebut karsinogenesis. Pertumbuhan neoplasma (onkogenesis) merupakan proses bertahap (*multistage*) akibat pengaruh berbagai faktor. Perubahan tahap (*stage*) terjadi akibat perubahan gen dalam kromosom, Menurut Atkin (1987) perubahan dalam kromosom berupa perubahan numerik (misalnya sebagian kromosom hilang), perubahan struktur kromosom, perubahan segmen atau translokasi segmen antara dua kromosom atau lebih.

Pertumbuhan neoplasma ganas umumnya melalui tahap inisiasi, promosi dan progresi. ^(1,2,7,11,17) Pada tahap inisiasi, sel terpapar bahan *inisiator*. Tahap inisiasi merupakan proses yang berlangsung cepat, masih reversibel. Terjadi mutasi DNA pada sel yang terpapar bahan karsinogen (*inisiator*), menjadi sel yang terinisiasi (*initiated cell*). Di dalam sel terjadi perubahan urutan nukleotida DNA proto-onkogen sehingga terdapat perubahan ekspresi gen (protein abnormal), walaupun jaringan masih terlihat normal dengan populasi sel *euploid*. ^(1,2,6,17)

Tahap berikut adalah tahap promosi. Pada tahap ini paparan karsinogen yang sama atau bahan lain menyebabkan perubahan kromosom maupun DNA *initiated cell*. Terjadi perubahan ekspresi protein akibat perubahan urutan DNA sel yang mengalami transformasi (*trans-*

Onkogenesis merupakan proses bertahap akibat pengaruh berbagai faktor

Tahapan onkogenesis:

inisiasi, promosi, dan progresi

formed cell). Hasil akhir paparan bahan promotor adalah proto-onkogen berubah menjadi onkogen. Onkogen menyebabkan ekspresi onkoprotein. Onkoprotein memicu pertumbuhan sel menjadi tidak normal, tidak mengikuti kaidah pertumbuhan normal, membelah diri dan tumbuh secara otonom, tidak terkoordinasi dan tidak terkendali.

Tahap promosi merupakan proses yang berlangsung lama, bersifat ireversibel akibat paparan bahan promotor secara terus menerus atau berulang. Promotor merupakan pemicu perubahan ekspresi informasi genetik. Perubahan ini ditandai dengan peningkatan sintesis DNA dan replikasi. *Initiated / transformed cells* menjadi sel karsinoma insitu. Populasi sel pada *initiated cells* masih *euploid*, sedangkan pada *karsinoma insitu* berupa populasi *euploid* atau *aneuploid*.

Tabel Onkogenesis

Bahan Mutagen				Manifestasi Klinik
	Genotipe	Ekspresi protein	Perubahan bentuk sel	
	Proto-onkogen dan <i>tumor supressor gene</i>	normal	Sel normal	
Inisiator	Tahap Insiasi: Perubahan urutan nukleotida DNA	Protein abnormal	<i>Initiated/ transformed cell:</i> displasia ringan	
Promotor	Tahap Promosi: Perubahan urutan nukleotida DNA	Protein abnormal		
	Tahap Progresi: Onkogen			
	Tahap Metastasis: Onkogen			

Pada tahap progresi terjadi perubahan fenotipe sel kanker dan pada pemeriksaan klinik telah teraba massa tumor berupa benjolan. Pada tahap ini, sel neoplasma ganas mampu mengadakan infiltrasi / menyebuk di antara sel jaringan sekitar dan mampu menyebar ke seluruh tubuh (metastasis).^(1,2,7,17)

Hadirin yang terhormat,

Selama onkogenesis terjadi perubahan sel pada tingkat seluler maupun subseluler. Pada tingkat seluler terjadi perubahan morfologi bentuk, ukuran dan hubungan antar sel. Perubahan sel normal menjadi sel kanker meliputi perubahan sitoplasma dan inti sel. Terdapat pula sel dengan gambaran antara sel normal dan sel kanker. Sel ini disebut sel yang mengalami displasia.^(1,2,3,6,7)

Secara mikroskopik perubahan bentuk dan ukuran sel dapat diperiksa dengan pemeriksaan sitologi. Dengan pemeriksaan sitologi dapat diperiksa apakah sel masih normal, sudah berubah menjadi sel yang mengalami displasia ringan, displasia moderat, displasia berat (karsinoma *insitu*), atau telah menjadi sel kanker.^(1,2,3,6,7)

Dari studi perkembangan sel kanker serviks uterus, menurut Richart, perkembangan sel kanker merupakan suatu kontinum. Sel displasia ringan dapat kembali menjadi sel normal (apabila pemicu hilang), tetapi dapat berubah menjadi sel displasia sedang apabila pemicu masih tetap ada. Dalam kurun waktu 3-8 tahun sel displasia ringan dapat berubah menjadi sel displasia berat / karsinoma *insitu*. Dalam waktu 10-15 tahun perubahan berlanjut menjadi karsinoma mikroinvasif. Perubahan sel berupa kontinum, sehingga perubahan displasia sel disebut *cervical intra-epithelial neoplasia (CIN)*.⁽³⁾

Perubahan seluler pada sel kanker :

perubahan morfologi bentuk, ukuran dan hubungan antar sel

Tabel 2. Perubahan seluler dari displasia ringan, sedang, berat, karsinoma invasif

Sel displasia ringan (CIN I) dan displasia sedang (CIN II)	Sel displasia berat atau karsinoma insitu (CIN III)	Sel kanker mikroinvasif	Sel kanker invasif
	← 3-8 tahun →	← 10-15 tahun →	→
<i>curable</i>		<i>Difficult or impossible to cure</i>	

Sumber: WHO (1988) ⁽¹⁸⁾

Perubahan subseluler sel kanker: perubahan kromosom, jumlah kandungan DNA, urutan nukleotida DNA (proto-onkogen menjadi onkogen), ekspresi onkoprotein, aktivitas proliferasi sel

Ditinjau dari segi terapi dan prognosis, terapi pada penderita dengan perubahan sel epitel serviks uterus CIN III memberi hasil baik sehingga prognosis baik. Pada pemeriksaan klinik tahap karsinoma *insitu* belum terdapat benjolan (massa tumor). Hal ini menjadi dasar deteksi dini kanker serviks uterus. Dengan melakukan pemeriksaan sitologi (tes Papanicolaou) yang teratur, perkembangan dari sel normal, displasia sampai sel kanker epitel serviks uterus dapat dipantau.

Pada tingkat subseluler / molekuler terjadi perubahan kromosom, jumlah kandungan DNA, urutan nukleotida DNA, proto-onkogen secara bertahap menjadi onkogen, perubahan ekspresi protein menjadi onkoprotein, aktivitas proliferasi sel. Perubahan ini terjadi akibat delesi, insersi, inversi maupun translokasi kromosom disertai mutasi titik, delesi, insersi urutan nukleotida DNA sel. ^(1,2,6,7,14)

Pada tahun 1879 Flemming menemukan bentuk tak teratur di dalam sel, disebut kromatin. Waldeyer (1888) memberi nama kromosom (kromatin yang dimampatkan). Pada tahun 1954 Tjio yang berasal dari Sukabumi (Jawa Barat) dengan bimbingan Prof. Levans berhasil membuktikan bahwa jumlah kromosom manusia adalah 46, bukan

48 seperti yang diyakini pada saat itu. Nomenklatur kromosom, mulai dari kromosom 1 sampai 22 diatur berdasarkan *International System for Human Cytogenetic Nomenclature* (Paris, 1971).⁽¹⁹⁾

Analisis kimia menunjukkan bahwa kromatin terdiri atas asam yang mengandung unsur gula, fosfor dan basa purin atau pirimidin. Kelompok asam ini disebut asam nukleat. Terdapat dua macam asam nukleat yaitu *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan *ribonucleic acid* (RNA). Dalam tiap kromosom terdapat DNA yang sangat panjang. Meskipun konsep gen sebagai materi yang diturunkan telah dicetuskan Mendel pada tahun 1865, istilah gen diperkenalkan pertamakali oleh Johannsen (1910). Beberapa pembuktian berikut ini sangat penting yaitu gen dapat berubah (de Vries, 1902), gen menyandi protein tertentu (Garrod, 1906). Pada tahun 1912 Morgan menyatakan bahwa di dalam kromosom terdapat gen. Gambaran bagaimana gen menyandi protein menjadi jelas, setelah Avery, McLeod dan McCarthy pada tahun 1944 membuktikan bahwa gen adalah DNA.^(7,19,20)

Gen merupakan urutan nukleotida DNA di dalam kromosom yang menghasilkan protein atau RNA. Diperkirakan genom manusia mengandung 100.000 gen. Setiap gen menyandi protein tertentu, dengan fungsi tertentu. Satu asam amino dalam rantai polipeptida ditentukan oleh urutan tiga nukleotida (triplet kodon). Konsep triplet kodon ditemukan pertamakali oleh Brenner & Crick pada 1961, kemudian disempurnakan oleh Khorana dkk. (1967) sehingga melahirkan konsep dogma sentral. Dari konsep ini menjadi jelas bahwa genotipe menentukan fenotipe. Kelainan genetik (proto-onkogen menjadi onkogen) menimbulkan fenotipe kanker.

Genom manusia diperkirakan mengandung 100.000 gen

Marilah kita perhatikan kembali tabel (onkogenesis)

*Perubahan
genotipe
menimbulkan
fenotipe
kanker*

Dalam hal penyakit kanker, di dalam kromosom manusia mengandung proto-onkogen dan *tumor suppressor gene*. Genotipe ini berfungsi mempertahankan keseimbangan pertumbuhan sehingga gen proto-onkogen maupun *tumor suppressor gene* menyandi protein yang membentuk fenotipe organ tubuh normal. Akibat pengaruh mutagen, proto-onkogen berubah menjadi onkogen. Onkogen merupakan genotipe kanker yang menyandi onkoprotein, sehingga secara klinik timbul benjolan (neoplasma / kanker). Fenotipe yang terjadi adalah sel ganas (kanker) yang mempunyai ciri bentuk pleiomorfik, anisositosis, anisokariosis, rasio inti-sitoplasma meningkat, serta hiperkromasi.^(1,2,6)

*Terdapatnya
berbagai
protein
abnormal
tertentu dan
onkoprotein
dapat
memprediksi
pertumbuhan
transformasi
neoplastik*

Satu hal penting untuk diingat, bahwa sebelum fenotipe sel kanker terbentuk, terdapat bentuk sel abnormal yang merupakan bentuk antara (displasia). Fenotipe ini timbul akibat perubahan gen, yaitu perubahan proto-onkogen secara bertahap menjadi onkogen. Perubahan genotipe pada tahap insisiasi dan promosi terjadi secara bertahap. Hal ini mengakibatkan pada tahap insisiasi maupun promosi terdapat berbagai protein abnormal yang terjadi akibat disandi oleh genotipe yang berubah.^(1,2,6,7,19)

Apabila berbagai protein abnormal serta onkoprotein dapat dideteksi keberadaannya, maka dapat diprediksi bahwa pada tubuh manusia tersebut terdapat transformasi ke arah neoplastik. Fenotipe yang terbentuk pada tahap insisiasi dan promosi adalah sel displasia (ringan, sedang dan berat).^(1,2,3,6,17) Fenomena ini mendasari deteksi kanker tahap dini yaitu mendeteksi sel yang mengalami displasia dengan cara pemeriksaan sitologi dan deteksi protein abnormal serta onkoprotein.

Hadirin yang terhormat,

Kanker merupakan masalah manusia sejak jaman kuno. Pada papirus di Mesir, ditulis mengenai penderita kanker payudara. Sepanjang sejarah manusia lebih dari 20 abad ini, terapi kanker belum terpecahkan secara tuntas. Mengapa demikian? Masalah terapi belum dapat dipecahkan karena penyebab kanker belum diketahui secara jelas. Terapi penyakit akan tuntas apabila ditujukan terhadap faktor penyebab. Oleh karena itu untuk melakukan terapi kausal, harus difahami onkogenesis kanker.

Pada lima abad sebelum Masehi, konsep penyakit adalah gangguan keseimbangan empat cairan utama tubuh, yaitu *sanguis*, *phlegm*, *melanchole* dan *chole* (Empedoclus, Aristoteles). Menurut Hippocrates (450 - 350 SM), kanker terjadi akibat *melanchole* berlebihan.^(20,21) Terapi kanker saat itu berdasarkan konsep penyakit tersebut. Setelah ditemukan mikroskop, konsep penyakit mengalami perubahan.

Pada awal abad ke-16 dilakukan bedah tubuh manusia. Ini merupakan tonggak awal ilmu patologi anatomik. Mula-mula pembedahan tersebut bertujuan untuk memperoleh pengetahuan tentang organ tubuh manusia. Pada akhir abad ke-17 dilakukan analisis hubungan antara kelainan hasil bedah tubuh manusia dengan gejala klinik.

Pada tahun 1830-an (sekitar 150 tahun setelah ditemukan mikroskop cahaya) dilakukan studi perubahan sel / jaringan. Walaupun struktur sel ditemukan oleh Robert Hooke, tetapi baru pada tahun 1838 Schleiden mendeskripsi sel sebagai unsur dasar kehidupan. Pada tahun 1839 Schwann mempublikasikan hipotesis bahwa semua jaringan binatang tersusun oleh sel. Schwann berpendapat bahwa sel berasal dari bahan amorf (sitoblastema) melalui proses kristalisasi. Virchow tidak sependapat, pada tahun

Konsep patogenesis merupakan dasar penatalaksanaan penyakit

Konsep penyakit pada lima abad SM: gangguan keseimbangan antara *sanguis*, *phlegm*, *melanchole* dan *chole* (Empedoclus, Aristoteles)

1858 mempublikasikan hipotesis bahwa sel berasal dari sel melalui pembelahan dan multiplikasi (*omnis cellula e cellula*).^(1,2,6,19,20)

**Kanker
terjadi akibat
melanchole
berlebihan
(Hippocrates,
450-350 SM)**

Kemudian terjadi perubahan konsep bahwa kanker disebabkan oleh kelainan kromosom. Pada 1890 von Hansemann mengajukan hipotesis bahwa pada kanker terdapat mitosis asimetrik akibat perubahan kuantitatif kromosom. Theodore Boveri tidak sependapat dengan von Hansemann, pada 1914 mengajukan hipotesis bahwa pada kanker terjadi perubahan kualitatif kromosom akibat pembelahan asimetris sel tubuh oleh karena delesi atau dominasi daerah kromosom yang spesifik. Walaupun sampai dengan tahun 1950-an hipotesis Boveri belum dapat dibuktikan, tetapi diterima para ahli karena mampu menjelaskan *aneuploidi* pada kanker. Hipotesis ini baru dapat dibuktikan setelah teknik sitogenetik dikembangkan pada tahun 1950-an.

**Kanker
terjadi akibat
kelainan
kromosom
(von
Hansemann,
1890;
Theodore
Boveri, 1914)**

Analisis sitogenetik pada kanker stadium lanjut membuktikan abnormalitas beberapa kromosom. Aberasi genetik pada leukemia mielositik kronik membuktikan bahwa penyebab kanker ini adalah kelainan kromosom (kromosom Philadelphia). Dengan perkembangan teknik banding kromosom pada tahun 1970-an, pemetaan kelainan kromosom dengan analisis sitogenetik makin sempurna sehingga identifikasi menjadi lebih terperinci, misalnya pada leukemia mielositik kronik terdapat translokasi spesifik pada kromosom 9 dan 22: t(9;22). Pada tumor tahap progresi terdapat kelainan kromosom yang khas (*karyotipe*). Berkaitan dengan kelainan kromosom pada kanker, disimpulkan bahwa onkogenesis merupakan proses mikro-evolusi genetik (hipotesis Nowell, 1976).^(1,2,6,7,17,21)

Perubahan konsep bahwa pertumbuhan kanker merupakan mikro-evolusi genetik membuka cakrawala baru penelitian sub-seluler. Telah disebutkan bahwa di dalam kromosom terdapat DNA. Watson dan Crick (1954) menemukan struktur *double helix* DNA. Kemudian berhasil dijelaskan kode genetik, DNA menyandi protein (translasi), tiap protein mempunyai fungsi tertentu dalam mengatur kehidupan antara lain mengatur siklus sel. Mitosis pada siklus sel diatur oleh protein tertentu (siklin). Kanker merupakan gangguan pertumbuhan (proliferasi dan diferensiasi sel), berarti gangguan siklus sel. Berbagai studi berhasil membuktikan bahwa pada kanker terdapat kelainan jumlah kandungan DNA maupun urutan DNA. Kemudian ditemukan onkogen, proto-onkogen, *tumor suppressor gene* yang mempunyai pengaruh dalam proses pertumbuhan kanker.

Onkogen adalah gen virus atau sel yang mampu menginduksi satu atau lebih sifat karakteristik transformasi neoplastik, baik secara tunggal atau kombinasi dengan gen lain pada tipe sel tertentu. Gen pada sel normal yang dapat berubah menjadi onkogen aktif akibat mutasi disebut proto-onkogen. Mutasi mampu merubah proto-onkogen menjadi onkogen aktif secara bervariasi mulai dari perubahan urutan DNA (misalnya substitusi nukleotida tunggal) sampai *rearrangement* (insersi, delesi, amplifikasi gen, translokasi kromosom). Perubahan ini terjadi akibat dipicu oleh berbagai bahan kimia, fisika atau virus. Tahun 1976 merupakan awal pengembangan konsep onkogen. Virus SV40 maupun retrovirus (*sarcoma Rous virus*) mampu mengubah sel normal pada kultur menjadi sel tumor.

Perkembangan teknik rekombinan DNA pada tahun 1970-an, menyebabkan gen yang terkait dengan onko-

Proses pertumbuhan kanker merupakan mikro-evolusi genetik (hipotesis Nowell, 1976).

Mutasi merubah proto-onkogen menjadi onkogen aktif dengan cara: merubah urutan DNA dengan substitusi nukleotida tunggal, rearrangement (insersi, delesi, amplifikasi gen, translokasi kromosom).

genesis (misalnya gen pada t (8;14) limfoma Burkitt) dapat diidentifikasi. Terbukti pula bahwa onkogen *myc* pada kromosom 8 diaktifkan oleh urutan regulasi kode gen pada kromosom 14. Pengaktifan ini merupakan mekanisme terkaitnya proto-onkogen dalam onkogenesis. Pengaktifan dapat berupa translokasi kromosom, mutasi titik atau amplifikasi.^(1,2,6,7,17,21)

Selain onkogen kemudian terbukti bahwa *tumor suppressor gene* terlibat dalam proses onkogenesis. Postulat Knudson tentang inaktivasi *tumor suppressor gene* merupakan model *two-hit* yang disimpulkan dari studi retinoblastoma. Pada *hit* pertama mutasi *tumor suppressor gene* akan aktif pada tingkat seluler (biasanya berupa mutasi titik sel soma), oleh karenanya kedua *allele* harus dibuat tidak aktif guna menghentikan aktivitas supresi tumor. Bila *hit* pertama berupa mutasi titik pada sel soma atau sel benih, maka *hit* kedua selalu pada sel soma sehingga terjadi delesi kromosom. Oleh karena terjadi perubahan panjang urutan DNA, maka *hit* kedua dapat dideteksi dengan *polymorphic markers*, sehingga didapat *loss of heterozygosity* (LOH). Studi pada berbagai tumor menunjukkan bahwa pada satu jenis tumor terdapat LOH pada beberapa kromosom (*multiple tumor suppressor genes*). Pola LOH (*allelotype*) merupakan unsur pelengkap karyotipe suatu jenis tumor.⁽²¹⁾

Projek genom manusia bertujuan menguraikan informasi genetik dalam kromosom manusia secara menyeluruh

Kemajuan di bidang teknologi molekuler makin cepat, sehingga pada tahun 1988 Amerika Serikat mencanangkan projek genom manusia (*Human Genome Project*). Projek genom manusia bertujuan menguraikan informasi genetik dalam kromosom manusia secara menyeluruh. Sasaran ini diharapkan tercapai dalam waktu 15 tahun. Dengan demikian pada tahun 2003 nanti, kemungkinan sebagian besar gen pada manusia dapat dipetakan.⁽²²⁾

Apabila sasaran projek genom manusia dapat dicapai dalam 15 tahun (tahun 2003), maka pada era setelah pemetaan genom selesai (era pasca genom) nanti akan terjadi perkembangan baru dalam patogenesis, diagnosis maupun terapi penyakit yang berhubungan dengan kelainan genetik. Patogenesis kanker menjadi lebih jelas, diagnosis kanker dapat dilakukan dengan pelacak DNA (pada tingkat proto-onkogen, atau gen abnormal), deteksi onkoprotein dan protein abnormal, dikembangkan terapi imunologik (*imunotherapy*) terhadap kanker, kemungkinan terapi gen (walaupun akan sangat kompleks mengingat kanker terjadi akibat multifaktor), maupun pencegahan kanker.

Hadirin yang terhormat,

Sebelum mengkaji peran sitologi dalam deteksi dini kanker, ijinkan saya menguraikan istilah sitologi. Telah disebutkan di bagian depan, sitologi merupakan bagian dari ilmu patologi anatomik yang mempelajari perubahan seluler akibat jejas terhadap tubuh. Patologi merupakan ilmu yang mempelajari mekanisme dasar terjadinya penyakit, serta mengkaji proses perubahan yang terjadi pada tingkat seluler maupun sub-seluler.^(1,2,3,6,7) Dewasa ini pembelajaran patologi anatomik pada mahasiswa Fakultas Kedokteran (strata 1) umumnya ditekankan pada penyebab penyakit (etiologi), proses perjalanan timbulnya penyakit (patogenesis), faktor risiko, kelainan jaringan / sel yang terjadi akibat penyakit tersebut serta gejala dan tanda penyakit yang ditimbulkannya. Oleh karena ditekankan pada tingkat seluler maka gambaran penyakit yang dipelajari terutama pada kelainan mikroskopik jaringan / sel. Gambaran kelainan jaringan / sel ini terlihat pada sediaan mikroskopik histopatologi maupun sitopatologi. Telah disebutkan bah-

*Era
pasca genom*

*Patologi
anatomik,
histopatologi
dan
sitologi*

wa kelainan jaringan dapat diperiksa pada sediaan histopatologi, sedangkan kelainan sel diperiksa pada sediaan sitopatologi / sitologi.^(1,2,3,6)

Untuk mahasiswa program pendidikan dokter spesialis 1, program magister dan program doktor, kajian mekanisme terjadinya penyakit lebih mendalam yaitu perubahan subseluler. Perubahan subseluler diamati dengan menganalisis perubahan patobiologik seperti perubahan aktivitas proliferasi sel, analisis kromosom, analisis DNA, imunohistokimia, petanda tumor dan sebagainya. Dalam perkembangannya analisis kromosom, imunohistokimia maupun petanda tumor dipelajari pada strata 1.^(1,2,6)

Hadirin yang terhormat,

Pemeriksaan sitologi adalah jenis pemeriksaan yang mengamati perubahan sel akibat penyakit / jejas terhadap tubuh. Secara anatomi, pada tubuh manusia terdapat organ tubuh yang langsung berhubungan dengan “dunia luar”, yaitu permukaan luar tubuh (kulit) maupun permukaan dalam tubuh (mukosa usus / kelenjar, *bronchus*, serviks dan kavum uterus). Sel yang melapisi permukaan dalam maupun luar tubuh secara periodik akan lepas (eksfoliasi) dari permukaan tubuh diganti sel baru. Dengan cara khusus sel yang lepas dapat diambil sebagai sampel untuk diperiksa secara mikroskopik (sitologi eksfoliatif).^(1,2,3)

Pada jaringan yang tidak berhubungan langsung dengan permukaan tubuh (mesoderm) atau bagian organ tubuh yang “dalam”, tidak terdapat sel yang mengalami eksfoliasi. Untuk ini dilakukan pengambilan sampel sel dengan cara aspirasi. Dewasa ini telah dikembangkan metode biopsi aspirasi jarum halus guna memperoleh sampel sel dari massa tumor (benjolan) yang dicurigai kemungkinan ganas (sitologi aspirasi).^(1,2,3)

Berdasarkan sampel sel yang diperiksa, terdapat dua macam pemeriksaan sitologi, yaitu sitologi eksfoliatif dan sitologi aspirasi. Kedua jenis sampel untuk pemeriksaan sitologi tersebut, kemudian difiksasi, lalu dipulas dengan metode pulasan tertentu (Papanicolou atau May Gruenwald Giemsa) sehingga sel dapat dilihat untuk diperiksa kelainan morfologinya. Dengan menganalisis bentuk dan hubungan arsitektur antar sel, kelainan tersebut dapat didiagnosis apakah merupakan penyakit kanker atau bukan. ^(1,2,3)

Terdapat dua macam pemeriksaan sitologi: sitologi eksfoliatif dan sitologi aspirasi

Seperti telah disinggung di bagian depan, dalam memeriksa sel atau jaringan secara mikroskopik pada proses diagnosis penyakit, pemeriksaan sitologi mempunyai beberapa keuntungan dibanding pemeriksaan histopatologi. Pemeriksaan histopatologi memeriksa jaringan tubuh hasil biopsi atau operasi. Tindakan biopsi atau operasi merupakan prosedur yang memerlukan dokter spesialis dan kamar operasi. Dalam hal ini keuntungan pemeriksaan sitologi adalah dapat dilakukan sebelum tindakan operasi (prabedah), bahkan sebelum kanker terlihat sebagai benjolan (misalnya upaya deteksi dini kanker serviks uterus dilakukan sebelum timbul benjolan kanker).

Prinsip pemeriksaan sitologi adalah memeriksa sampel sel yang terlepas (eksfoliasi) atau yang dilakukan aspirasi. Diagnosis sitologi akan akurat apabila pengambilan sampel memperoleh jumlah sel yang adekuat untuk mewakili penyakit tersebut. ^(3,18,27)

Beberapa faktor dapat menyebabkan diagnosis sitologi positif palsu dan negatif palsu. Pada pemeriksaan sitologi mungkin tidak ditemukan kanker, tetapi setelah dilakukan biopsi / operasi ternyata jaringan mengandung kanker. Ketepatan diagnosis sitologi dapat ditingkatkan

Keuntungan dan keterbatasan pemeriksaan sitologi

dengan memperbaiki berbagai faktor yang mempengaruhinya. Faktor tersebut adalah pengambilan sampel sel, pengolahan sel di laboratorium serta pemeriksaan (dokter spesialis patologi anatomik).^(1,2,3,24,25,26,27)

Telah disebutkan bahwa dibanding dengan pemeriksaan histopatologi pada jaringan, dalam penanggulangan kanker, pemeriksaan sitologi bermanfaat untuk deteksi dini maupun diagnosis dini, karena dapat memeriksa sel yang mulai berubah dari sel normal, sel displastik sampai menjadi sel kanker (prabedah, intrabedah, pascabedah).

Hadirin yang saya hormati,

**DETEKSI
DINI
KANKER**

*Deteksi
sedini
mungkin
dilanjutkan
terapi yang
adekuat*

Marilah kita kaji deteksi dini kanker serta peran pemeriksaan sitologi. Prinsip dalam menghadapi kanker yang sangat fatal, adalah melakukan deteksi sedini mungkin dilanjutkan dengan terapi adekuat. Deteksi dini merupakan pencegahan sekunder, sedangkan pencegahan primer adalah mengenal dan menghindari faktor risiko maupun bahan mutagen.

Apabila kita perhatikan kembali tabel 1, terlihat pertumbuhan kanker pada berbagai tingkat, yaitu tingkat manifestasi klinik berupa benjolan, tingkat seluler berupa perubahan ukuran dan bentuk morfologi sel, tingkat subseluler berupa perubahan kromosom, urutan nukleotida DNA pada gen, ekspresi protein abnormal sampai onkoprotein, perubahan aktivitas proliferasi sel. Deteksi kanker dapat dilakukan pada tiap tingkat tersebut. Makin awal kanker terdeteksi, makin dini terapi kanker, makin baik prognosis penderita.

Pada tingkat manifestasi klinik, telah timbul massa tumor berupa lesi atau benjolan. Deteksi dini terhadap benjolan yang terletak superfisial dapat dilakukan oleh penderita sendiri. Program SADARI (periksa payu-

dara sendiri), SALITRI (periksa kulit sendiri), WASPADA (serangkaian gejala yang harus diwaspadai kemungkinan kanker) merupakan program yang membantu penderita untuk mendeteksi benjolan atau tanda / gejala kanker sedini mungkin.⁽²⁸⁾ Apabila terdapat benjolan atau tanda / gejala yang mencurigakan kemungkinan kanker, penderita harus melakukan konsultasi ke dokter. Perlu diingat bahwa tidak semua benjolan maupun tanda / gejala tersebut pasti kanker. Sekitar 80%-92% benjolan pada payudara ternyata bukan kanker, sembilan dari sepuluh benjolan pada payudara bersifat jinak.^(1,2,3,28,29) Dengan demikian tidak perlu takut terlebih dahulu, tetapi harus dibuktikan bahwa benjolan tersebut bukan kanker.

Berbagai teknik diagnosis di klinik telah dikembangkan untuk deteksi dini kanker, antara lain mamografi, ultrasonografi, CT-scan. Mamografi merupakan pemeriksaan untuk deteksi dini kanker payudara, terutama dilakukan pada kasus yang tanpa gejala. *American Cancer Society* menganjurkan agar pemeriksaan mamografi dilakukan setiap 1-2 tahun pada wanita setelah berusia 35 tahun, bahkan setiap tahun apabila telah berusia lebih dari 50 tahun. Untuk wanita berusia 20-40 tahun dianjurkan untuk konsultasi ke dokter setiap tiga tahun, baru setelah berusia lebih dari 40 tahun konsultasi setiap tahun.⁽²⁹⁾

Hadirin yang terhormat,

Deteksi dini kanker pada tingkat seluler mempunyai arti mendeteksi sel kanker dengan pemeriksaan mikroskopik. Telah disebutkan bahwa pemeriksaan mikroskopik terhadap sel berarti pemeriksaan sitologi, baik sitologi eksfoliatif ataupun sitologi aspirasi jarum halus.

Pemeriksaan sitologi eksfoliatif sebagai pemeriksaan terhadap kemungkinan adanya pertumbuhan ke arah kanker serviks uterus dilakukan setelah penemuan George

Deteksi kanker pada tingkat manifestasi klinik:

Deteksi dilakukan oleh penderita sendiri (SADARI, SALITRI, WASPADA), segera konsultasi ke dokter

*Deteksi dini
kanker
pada tingkat
seluler:*

*sitologi
eksfoliatif
dan sitologi
aspirasi*

Papanicolaou tentang metode pulasan sel. George Papanicolaou berhasil menemukan prosedur pulasan yang mampu menunjukkan gambaran inti dan sitoplasma sel, sehingga perubahan neoplastik sel dapat dideteksi.^(1,2,3) Berkat penemuan metode pulasan Papanicolaou, deteksi dini terhadap kemungkinan kanker serviks uterus berkembang sangat pesat. Dewasa ini pemeriksaan sitologi hapus vagina (*Pap smear, tes Papanicolaou*) sudah memasyarakat dan hasilnya sangat memuaskan. Dari berbagai publikasi hasil studi kanker serviks uterus, dalam waktu 40 tahun setelah ditemukan metode Papanicolaou terjadi penurunan angka kejadian (insidens) dan angka kematian (mortalitas) akibat kanker serviks uterus. Menurut laporan *American Cancer Society*, dalam 40 tahun terakhir angka kematian maupun angka kesakitan kanker serviks uterus di Amerika Serikat mengalami penurunan yang sangat bermakna.^(2,3,18,28)

Terhadap benjolan superfisial maupun yang dalam, pemeriksaan sitologi yang dapat membantu deteksi kanker adalah dengan biopsi aspirasi jarum halus. Pemeriksaan sitologi aspirasi jarum halus ini di beberapa negara maju mempunyai sensitivitas yang tinggi. Metode ini dirintis oleh Martin dan Ellis pada tahun 1930-an, kemudian berkembang pesat setelah dilakukan modifikasi oleh para ahli hematologi di Insitut Karolinska Swedia pada 1960-an. Dilakukan modifikasi dengan menggunakan jarum yang berukuran lebih halus (22G, 23G dan 25G). Dewasa ini metode aspirasi jarum halus telah dipergunakan secara intensif di seluruh dunia.^(1,2,3,17) Di Semarang, Tirtosugondo dan Djokomoeljanto mulai mengembangkan biopsi aspirasi jarum halus pada kelenjar tiroid pada tahun 1980-an dengan sensitivitas yang cukup tinggi.⁽³⁰⁾ Evaluasi hasil pemeriksaan sitologi aspirasi jarum halus umumnya mempunyai sensitivitas sekitar

84%.^(23,24,25) Gani Tambunan di Medan, Lunardhi di Surabaya mengembangkan pemeriksaan sitologi aspirasi ini dengan sensitivitas yang cukup tinggi.^(31,32) Kurniawan dan Chairil Hamdani telah merintis dan mengembangkan sitologi aspirasi jarum halus di FKUI. Biopsi aspirasi jarum halus masih belum berkembang di Indonesia. Terhadap benjolan pada payudara, sebagian sentra pendidikan langsung melakukan biopsi eksisi benjolan, disertai pemeriksaan *frozen section* (sediaan potong beku). Apabila diagnosis sediaan potong beku ternyata kanker, dilakukan mastektomi.

Untuk pemeriksaan sitologi aspirasi pada lesi/benjolan yang letaknya dalam, diperlukan bimbingan aspirasi oleh dokter radiologi (*fluoroscopic guidance*). Sebenarnya masa depan pemeriksaan sitologi aspirasi jarum halus cukup baik karena mempunyai beberapa keuntungan yaitu dapat dilakukan pra-bedah, tidak memerlukan kamar bedah sehingga biaya lebih ringan, dapat dilakukan oleh dokter terlatih, hasil pemeriksaan relatif lebih cepat. Hal yang menjadi kendala adalah masalah sensitivitas dan ketepatan diagnosis. Seperti telah disinggung didepan, ketepatan diagnosis pemeriksaan sitologi aspirasi jarum halus dipengaruhi oleh faktor pengambilan sampel sel (dokter yang melakukan aspirasi), teknisi yang melakukan pengolahan sediaan dan dokter patologi yang memeriksa. Apabila ketrampilan dan pengalaman ketiga faktor ini dapat ditingkatkan maka pemeriksaan sitologi aspirasi jarum halus menjadi sangat bermanfaat dalam deteksi dini kanker.^(1,3,23,24,25)

Hadirin yang terhormat,

Perubahan subseluler sel kanker pada tingkat yang paling dasar adalah perubahan urutan nukleotida DNA gen. Proto-onkogen secara bertahap berubah menjadi on-

Deteksi dini kanker pada tingkat subseluler: melacak perubahan urutan nukleotida DNA gen, protein abnormal dan onkoprotein

kogen. Beberapa onkogen telah teridentifikasi pada kanker tertentu. Studi Callahan et al. (1992) berhasil mendeteksi tiga proto-onkogen yang mengalami amplifikasi pada kanker payudara. Proto-onkogen tersebut adalah *c-myc* pada regio kromosom 8q, *int-2* pada regio kromosom 11q13 serta *c-erbB2* pada regio kromosom 17q.⁽³⁴⁾ Studi Callahan tersebut menunjukkan terdapat LOH pada kromosom 1p (37%), 1q (20%), 3p (30%), 7 (41%), 11p (20%), 13q (30%), 17p (49%), 17q (29%) dan 18q (41%) akibat amplifikasi gen.⁽³⁴⁾ Oleh karena kanker terjadi akibat kelainan multigen (pada beberapa kromosom), maka satu jenis kanker melibatkan banyak *proto-onkogen / tumor suppressor gene / onkogen*.

Berikut ini adalah proses karsinogenesis *multi-stage* pada kanker kolon dan kanker paru. Menurut Vogelstein et al. (1988) perubahan dari adenoma ke karsinoma kolon melalui beberapa tahap perubahan kromosom / gen yaitu mutasi *ras*, delesi kromosom 5q, 17p dan 18q.⁽³⁵⁾ Contoh lain adalah kanker paru. Onkogen pada kanker paru antara lain *myc*, *ras*, *c-erbB-1* dan *c-erbB-2 (neu)*, *myb*, *raf*, *bcl-1*. Dalam hal ini gen famili *ras* adalah *K-ras*, *H-ras* dan *N-ras* teraktifkan akibat mutasi titik, sedangkan pada gen famili *myc* (*c-myc*, *N-myc*, *L-myc*) terjadi over-ekspresi dan amplifikasi. Selain onkogen, tidak aktifnya *tumor suppressor gene* *rb* dan *p53* menyebabkan kanker paru.⁽³⁵⁾

Tabel berikut menunjukkan beberapa *tumor suppressor gene* yang telah teridentifikasi pada beberapa jenis tumor:

Tabel 3. *Tumor suppressor gene* pada beberapa neoplasma

<i>Tumor suppressor gene</i>	Lokus kromosom	Jenis neoplasma
Rb1	13q14	Retinoblastoma, osteosarkoma, paru, karsinoma payudara, vesika urinaria .
p53	17q12-13.3	Astrositoma, karsinoma payudara, kolon, paru, osteosarkoma
WT1	11p13	Tumor Wilms
DCC	18q21	Karsinoma kolon
NF-1	17q11.2	Neurofibromatosis tipe 1
APC dan MCC	5q21-22	Karsinoma kolon
MEN-1	11q13	Tumor paratiroid, pankreas, hipofisis dan korteks adrenal
MEN-2	10q21	Karsinoma tiroid papilifer
BRCA-1	17q21	Karsinoma payudara, ovarium

Sumber: Yamamoto, 1995. ⁽³⁶⁾

Tabel di atas menunjukkan bahwa satu *tumor suppressor gene* terdapat pada beberapa jenis kanker. Sebaliknya telah dibuktikan bahwa satu jenis kanker mempunyai beberapa onkogen maupun *tumor suppressor gene*. Ini membuktikan bahwa kanker merupakan fenotipe yang terjadi akibat kelainan genotipe pada beberapa kromosom. Hal ini berakibat bahwa deteksi dini pada tingkat gen maupun kromosom, masih mengalami kesulitan. Deteksi dengan menggunakan *molecular markers* seperti pelacak DNA maupun penggunaan *microsatelite markers* dalam diagnosis patologi molekuler sedang dikembangkan. ^(21,37)

Molecular markers dan microsatelite markers

Perkembangan pengetahuan mengenai kanker pada tingkat molekuler beserta teknik analisisnya telah membuka cakrawala baru di bidang patogenesis, diag-

nosis, serta kemungkinan terapi kanker di masa datang. Walaupun masih banyak yang belum diidentifikasi, tetapi pengetahuan mengenai kanker akan berubah secara mendasar. Dengan memasuki era pasca genom nanti, dapat diibaratkan kita baru sampai ke tepi hutan belantara. Kita belum dapat mengidentifikasi dan memanfaatkan isi hutan tersebut.

Hadirin yang terhormat,

*Onkoprotein
merupakan
antigen
tumor*

Perubahan gen dari proto-onkogen ke arah onkogen merubah sandi genetik sehingga menghasilkan berbagai protein abnormal sesuai dengan perubahan urutan nukleotida DNA gen. Protein abnormal di dalam tubuh akan dideteksi oleh sistem imun (imun surveilans). Menurut postulat Paul Ehrlich (1909) hampir semua orang akan meninggal akibat kanker, apabila *abberant germ (nascent tumor)* tidak dihilangkan oleh sistem imun. Menurut Burnett, postulat Ehrlich merupakan dasar imun-surveilans. Terdapatnya imun-surveilans dibuktikan oleh Burnett bahwa sel kanker mempunyai antigen spesifik yang dikenal oleh sel T sehingga menimbulkan respons imun.^(38,39,40,41) Dengan mengembangkan imunologi terhadap kanker, akan diperoleh pengetahuan untuk deteksi dini kanker, imunodiagnosis maupun imunoterapi. Studi mengenai antigen tumor diharapkan mampu mengenal berbagai protein abnormal maupun sitokin yang berperan dalam respons imun terhadap kanker. Dewasa ini petanda tumor dikembangkan untuk mendeteksi antigen yang dihasilkan dalam proses pertumbuhan tumor. Antigen ini berupa protein abnormal yang diproduksi oleh sel tumor atau bahan yang terbentuk akibat dipacu oleh sel lain berkaitan dengan pertumbuhan tumor.

Pada tahun 1848 protein Bence Jones dipergunakan sebagai petanda kanker multipel mieloma. Kemu-

dian berturut-turut ditemukan amilase sebagai petanda kanker pankreas, alkali fosfatase untuk sarkoma osteogenik dan kanker tulang lainnya, *human chorionic gonadotrophin (HCG)* guna memonitor *choriocarcinoma*, *vanillylmandelic acid (VMA)* dan katekolamin untuk *neuroblastoma* dan *phaeochromocytoma*. Istilah petanda tumor (*tumor marker*) diperkenalkan setelah dikembangkan teknik *imunoassay* yang mampu melakukan kuantifikasi substansi. Menurut konsensus di Swedia (1988), definisi petanda tumor adalah substansi yang kadarnya dapat diperiksa secara kuantitatif dengan cara biokimia atau imunokimia dari substansi jaringan atau cairan tubuh guna mengidentifikasi terdapatnya kanker, serta organ yang menghasilkan substansi tersebut. Berdasarkan definisi ini selain antigen tumor, maka *tumor associated antigen*, enzim, protein spesifik dan metabolit termasuk petanda tumor.

Dewasa ini deteksi dini kanker dengan menggunakan petanda tumor masih belum memuaskan. Petanda tumor yang ideal harus mempunyai sensitivitas tinggi serta spesifik untuk organ tertentu sehingga mempunyai korelasi dengan prognosis penderita. Akan tetapi dewasa ini petanda tumor yang ada belum memenuhi syarat tersebut. Spesifisitas maupun sensitivitas masih rendah oleh karena petanda tersebut tidak spesifik untuk satu jenis tumor. *Carcinoembryonic antigen (CEA)* tidak hanya positif pada kanker kolon tetapi juga pada penyakit bukan kanker (Figueras, 1997). Kadar CEA meningkat pada serum penderita kanker kolon, paru, hati, payudara, vesika urinaria, prostat, serta kanker daerah kepala dan leher. Selain itu pada satu jenis kanker terdapat beberapa petanda tumor, misalnya pada kanker payudara terdapat CEA, fosfoheksase isomerase, CA 15-3. Pada kanker kolorektal selain CEA, terdapat CA 19-9, CA 195.

Petanda tumor organ seperti *Prostate specific antigen (PSA)* meskipun spesifik untuk prostat tetapi tidak spesifik untuk kanker. Ini berarti bahwa spesifisitas petanda tumor menjadi rendah, karena tidak spesifik untuk satu organ (misalnya CEA), atau apa-bila spesifik untuk satu organ tetapi tidak spesifik untuk penyakit kanker organ tersebut (misalnya PSA). Dewasa ini petanda tumor bermanfaat untuk memantau pemberian terapi terhadap kanker.

*Petanda tumor :
hasil belum memuaskan,
diharapkan terobosan pada era pasca genom*

Walaupun belum memuaskan, perkembangan riset mencari protein / antigen spesifik untuk kanker sudah pada arah yang benar. Spesifisitas yang rendah terjadi akibat banyak onkogen maupun onkoprotein tidak spesifik untuk satu jenis kanker, misalnya CEA tidak spesifik untuk satu jenis kanker. Selain itu tiap jenis kanker mempunyai lesi genetik pada beberapa kromosom (multigen), misalnya pada kanker payudara dijumpai banyak petanda tumor. Keadaan ini menyebabkan deteksi dini tingkat subseluler sulit dilakukan. Diharapkan pada era pasca genom nanti ditemukan berbagai terobosan baru dalam deteksi kanker tingkat subseluler.

Hadirin yang terhormat,

Pencegahan terhadap penyakit terdiri atas beberapa tingkat, yaitu pencegahan primer, sekunder dan tertier. Dewasa ini dikembangkan pencegahan yang lebih dini lagi, yaitu pencegahan primordial. Pencegahan primordial bertujuan mencegah berkembangnya pola hidup yang mempunyai peran dalam meningkatkan risiko terjadinya penyakit.⁽⁴¹⁾

Dalam menghadapi kanker dilakukan program pencegahan primer, sekunder maupun tertier. Program pencegahan primer bertujuan menurunkan insidens kan-

ker dengan mengendalikan penyebab dan faktor risiko. Berkaitan dengan hal ini masyarakat diharapkan mampu mengenal berbagai bahan karsinogen / mutagen yang merupakan faktor risiko pertumbuhan kanker, kemudian menghindarinya. Pengetahuan tentang bahan mutagen baik inisiator maupun promotor harus dimasyarakatkan walaupun jenis bahan karsinogen maupun mekanisme penyebab kanker belum diketahui secara lengkap. Deteksi dini kanker termasuk program pencegahan kanker sekunder. Setelah kanker dideteksi harus segera dilakukan terapi.^(40,41,42,43) Pemeriksaan sitologi termasuk salah satu cara deteksi dini.

Identifikasi kelompok penderita kanker yang mempunyai risiko tinggi, serta insidens kanker di suatu daerah harus diketahui terlebih dahulu agar tindakan pencegahan primer maupun sekunder dapat dilakukan secara efektif dan mengenai sasaran. Beberapa tabel dalam lampiran menunjukkan jenis kanker terbanyak di Indonesia, di berbagai daerah tingkat II pantai utara Jawa Tengah, di Semarang maupun evaluasi jenis kanker yang dirawat di RSUP dr Kariadi Semarang. Dari berbagai tabel tersebut dapat disimpulkan bahwa jenis kanker yang merupakan prioritas utama untuk ditanggulangi adalah kanker serviks uterus, kanker payudara, kanker paru, kulit serta kanker hati. Apabila diperinci lebih lanjut maka prioritas utama pada wanita adalah kanker serviks uterus, payudara, kolo-rektal, ovarium, tiroid, kulit, paru dan kelenjar limfe, sedangkan pada pria adalah kanker nasofaring, kolorektal, paru, kulit, kelenjar limfe, hati, vesika urinaria dan prostat.

Dalam perencanaan program penanggulangan kanker di daerah pantai utara Jawa Tengah, akan lebih terarah apabila program penanggulangan kanker dituju-

Program pencegahan kanker : primordial, primer, sekunder, dan tertier

Deteksi dini termasuk program pencegahan kanker sekunder

Insidens kanker, jenis kanker terbanyak dan karakteristik penderita di suatu daerah diteliti agar pencegahan primer dan sekunder dapat efektif

*ptoriitas
utama
di daerah
pantai utara
Jawa
Tengah*

*Pada wanita:
kanker
serviks
uterus,
payudara,
kolorektal,
ovarium,
tiroid, kulit,
paru dan
kelenjar
limfe.*

*Pada pria:
kanker
nasofaring,
kolorektal,
paru, kulit,
kelenjar
limfe, hati,
vesika
urinaria dan
prostat.*

jenis kanker, agar masyarakat memahami faktor risiko pertumbuhan jenis kanker tersebut serta kelompok penduduk yang mempunyai risiko tinggi. Kegiatan ini ditindak lanjuti dengan program pencegahan sekunder berupa deteksi dini.

Deteksi dini kanker berarti menemukan kasus kanker dalam tahap sedini mungkin kemudian segera dilakukan terapi. Deteksi paling awal dilakukan oleh penderita sendiri antara lain dengan program memeriksa payudara sendiri (SADARI), memeriksa kulit sendiri (SALITRI) serta jenis kanker yang terletak superfisial. Program deteksi kanker merupakan program dengan pendekatan multidisiplin meliputi partisipasi masyarakat, pemeriksaan sitologi dan laboratorium, pemeriksaan klinik serta terapi oleh dokter spesialis klinik. Deteksi dini kanker serviks uterus, endometrium, paru, esofagus, gaster serta vesika urinaria dapat dilakukan dengan pemeriksaan sitologi eksfoliatif.

Kewaspadaan harus diberikan terhadap kanker kolorektal dan kanker ovarium. Deteksi dini kedua jenis kanker tersebut relatif lebih sulit oleh karena secara anatomis letak kedua organ tersebut berada di bagian “dalam” sehingga pertumbuhan kanker stadium dini belum memberikan keluhan pada penderita. Kanker ovarium seringkali baru diketahui apabila kanker telah tumbuh mencapai stadium lanjut, sehingga kanker ovarium sering disebut sebagai *silent lady killer*. Deteksi dini kedua kanker ini tidak dilakukan dengan pemeriksaan histopatologi / sitopatologi, tetapi dengan pemeriksaan petanda tumor secara serologik.

Adapun jenis pemeriksaan sitologi dalam rangka deteksi dini terhadap beberapa kanker yang banyak ditemukan tersebut dapat diperhatikan pada tabel berikut:

Tabel 4. Jenis pemeriksaan sitologi dalam rangka deteksi dini kanker

Jenis kanker	Sitologi eksfoliatif	Sitologi aspirasi
Kanker serviks uterus	++ (tes Pap)	-
Kanker payudara	+ (apabila ada <i>discharge</i>)	+
Kanker paru	+ (sputum, cairan pleura)	+
Kanker hati	-	+
Kanker kulit	+ (apabila ada ulkus)	+
Kanker kelenjar limfe	-	+
Kanker prostat	-	+
Kanker tiroid	-	+
Kanker vesika urinaria	+	-
Kanker kolorektal	+	-

Dalam melengkapi sarana pelayanan kesehatan diperlukan data penderita yang dirawat di rumah sakit. Berdasar data kanker yang banyak dirawat di RS, dibuat perencanaan dan penentuan prioritas fasilitas pelayanan rumah sakit berupa sarana diagnosis, terapi dan SDM.

Urutan kanker yang terbanyak dirawat di RSUP dr Kariadi Semarang pada tahun 1996 dapat dilihat pada lampiran 5. Urutan kanker hati meningkat tajam oleh karena dasar diagnosis pada penelitian *hospital based* tidak harus dengan pemeriksaan histopatologi / sitopatologi. Sebagian besar kanker hati didiagnosis dengan pemeriksaan kadar alfafetoprotein (AFP). Secara umum variasi jenis kanker yang dirawat sesuai dengan variasi insidens kanker di pantai utara Jawa Tengah.

**Pemeriksaan
sitologi
merupakan
sarana
skrining
kanker**

Hadirin yang terhormat,

Deteksi dini kanker sering dilakukan dengan skrining (penapisan). Skrining terhadap penyakit mulai dianggap penting pada abad 19, pada saat banyak imigran datang ke negara yang lebih maju. Pada saat itu, dilakukan skrining radiologik terhadap penyakit tuberkulosis pada imigran dengan tujuan agar imigran tidak membawa penyakit tersebut masuk ke negara yang ditujunya. ^(3,28)

Salah satu pemeriksaan sitologi eksfoliatif yang telah memasyarakat adalah *Pap smear*. Sensitivitas maupun ketepatan diagnosis pemeriksaan *Pap smear* cukup tinggi sehingga *Pap smear* dipergunakan sebagai sarana skrining kanker secara sitologik. Terdapat beberapa persyaratan agar suatu pemeriksaan dapat dipergunakan sebagai sarana skrining. Persyaratan skrining ini telah disusun secara ketat. Anderson, Cochrane dan Holland (1971) menganjurkan kriteria skrining sebagai berikut: ⁽²⁸⁾

1. Tes skrining harus sederhana, mudah dilaksanakan oleh paramedis atau tenaga kesehatan lainnya.
2. Metode pemeriksaan skrining harus dapat diterima dengan baik oleh peserta / penderita.
3. Tes harus menghasilkan nilai / angka yang dapat diukur secara akurat.
4. Biaya tes skrining harus terjangkau dan sangat menguntungkan apabila dibandingkan dengan biaya pengobatan apabila terkena penyakit tersebut.
5. Hasil tes mempunyai nilai yang konsisten dan dapat diulang dengan cara yang sama.
6. Tes harus mempunyai angka sensitivitas yang tinggi, sehingga mampu mendeteksi hampir seluruh penderita dalam suatu populasi.

7. Tes harus mampu mengidentifikasi individu yang tidak terkena penyakit dalam populasi secara akurat (spesifisitas).
8. Untuk skrining penyakit yang sangat fatal seperti kanker, harus dibuktikan bahwa tes mampu menghasilkan penurunan angka morbiditas dan mortalitas penyakit tersebut pada populasi.

Dewasa ini tes skrining yang paling banyak dipergunakan dan mampu menurunkan angka morbiditas dan mortalitas adalah tes kanker serviks uterus (*Pap smear*).

Hadirin yang terhormat,

Deteksi dini kanker akan lebih efektif apabila dilakukan pada kelompok yang mempunyai risiko tinggi terhadap jenis kanker tersebut, misalnya: ^(1,2)

Deteksi kanker pada kelompok risiko tinggi

1. Kanker serviks uterus

Kelompok yang mempunyai risiko tinggi terhadap kanker jenis ini adalah wanita yang menikah dini, banyak melahirkan, berganti-ganti mitra seksual, kebersihan alat kelamin yang jelek, infeksi virus human papiloma. ^(2,3,10)

2. Kanker payudara:

Adapun yang mempunyai risiko tinggi untuk terkena kanker payudara adalah wanita yang *menarche* dini, *menopause* terlambat, tidak menikah, melahirkan anak pertama pada usia yang "terlambat", tidak menyusui, mempunyai riwayat keluarga menderita kanker payudara (ibu dan saudara), mempunyai riwayat penyakit pada payudara (displasia), diet tinggi lemak. ^(2,3,10)

3. Kanker paru:

Beberapa hal yang meningkatkan risiko kanker paru adalah merokok, polusi udara, asbestos, uranium, *beryllium*. ^(2,3,10)

4. Kanker kulit:

Paparan sinar matahari yang mengandung sinar ultraviolet meningkatkan risiko timbulnya kanker kulit.^(2,3,10)

Hadirin yang terhormat,

*Skrining
sitologi
di masa
depan*

Selama tiga dasawarsa terakhir, telah dikembangkan berbagai teknik pemeriksaan struktur sel maupun kandungan sel secara canggih (*automated*). Teknik tersebut antara lain sitometri, morfometri, *cell image analysis*. Dengan menggunakan *image analysis* yang *automated / computerized*, Koss dan Shermann mampu memilah antara sel ganas dengan jinak pada sediaan urin, dengan angka kesalahan 5%. Selama lima tahun terakhir, ditawarkan teknik *Papnet* yaitu suatu pemeriksaan sediaan sitologi eksfoliatif (misalnya *Pap smear*) dengan menggunakan program komputer. Perkembangan berbagai program perangkat lunak komputer menyebabkan pemeriksaan sediaan sitologi menjadi lebih cepat, lebih akurat walaupun biaya menjadi mahal. Dengan program komputer, perbedaan antara sel displasia dengan sel kanker menjadi lebih objektif dibanding pemeriksaan secara subjektif oleh dokter spesialis patologi. Dampak yang timbul adalah tenaga kerja manusia diganti oleh mesin komputer otomatis yang terprogram.

Hadirin yang terhormat,

Simpulan

Dari uraian tersebut diatas dapat disimpulkan bahwa dalam menghadapi kanker, dewasa ini tindakan paling tepat adalah melakukan pencegahan primer dan sekunder. Pencegahan primer berarti mengenal faktor risiko dan bahan penyebab kanker kemudian menghindarinya, sedangkan pencegahan sekunder adalah melakukan deteksi kanker sedini mungkin kemudian dilakukan terapi adekuat.

Dengan memahami onkogenesis, diagnosis kanker dapat dilakukan pada berbagai tingkat pertumbuhan kanker, yaitu tingkat manifestasi klinik, tingkat seluler dan subseluler. Diagnosis dini setelah timbulnya benjolan (massa tumor) terutama pada kanker yang letaknya superfisial (misalnya payudara, kulit) dapat dilakukan oleh penderita sendiri. Disarankan untuk memahami program SADARI, SALITRI serta mengenal tanda dan gejala kanker stadium dini (slogan WASPADA). Pemeriksaan klinik, ultrasonografi, kolposkopi, *CT-scan* maupun mamografi berperan besar dalam deteksi kanker.

Diagnosis dini tingkat subseluler masih mempunyai banyak kendala. Namun dengan datangnya era pasca genom nanti diharapkan berbagai terobosan dalam pengetahuan tingkat molekuler termasuk diagnosis dan terapi. Dewasa ini pemeriksaan petanda tumor kurang bermakna untuk deteksi kanker, tetapi bermanfaat untuk pemantauan terapi.

Pemeriksaan sitologi sebagai bagian sistem penanggulangan kanker yang lebih lengkap perlu dikembangkan. Sensitivitas perlu ditingkatkan dengan meningkatkan ketrampilan pengambilan sampel untuk pemeriksaan sitologi eksfoliatif maupun sitologi aspirasi jarum halus. Teknisi maupun dokter spesialis patologi anatomik harus menambah ilmu dan pengalaman. Jangkauan pelayanan harus ditingkatkan, di samping itu perlu dibentuk **KLINIK ASPIRASI** untuk pelayanan biopsi aspirasi secara terpadu oleh dokter dari berbagai disiplin ilmu (patologi anatomik serta bagian klinik yang terkait).

Dalam menghadapi kanker, pemeriksaan sitologi termasuk pelayanan deteksi dini. Diperlukan tindakan lebih lanjut yaitu terapi dan *follow up*. Hal ini perlu kerjasama antara semua unsur baik dokter spesialis patologi,

spesialis klinik, spesialis radiologi dan rehabilitasi medik guna penatalaksanaan terapi serta rehabilitasi. Pemeriksaan skrining sitologi merupakan bagian program kesehatan masyarakat dengan tujuan deteksi dini kanker pada populasi yang berisiko tinggi terutama untuk kasus tanpa gejala (asimtomatik). Dengan melaksanakan program tersebut secara terpadu, diharapkan angka morbiditas dan mortalitas akibat kanker dapat diturunkan. Pengetahuan, ketrampilan serta kerjasama dalam rangka penanggulangan kanker perlu dikembangkan. Semoga di era pasca genom nanti terjadi berbagai terobosan baru di bidang patogenesis, deteksi, diagnosis dan terapi kanker sehingga terapi kanker dapat dilaksanakan secara tuntas.

Bagian akhir pidato pengukuhan berupa harapan dan pesan kepada mahasiswa, baik strata 1, strata 2, Sp1 maupun strata 3.

*Harapan
dan
pesan
kepada
mahasiswa*

Para mahasiswa yang tercinta,
Pada saat ini kita berada di penghujung abad ke-20, tidak lama lagi kita akan masuk ke abad ke-21. Salah satu ciri abad pertama millenium ketiga adalah era globalisasi (era kesejagatan). Di era kesejagatan nanti, arus informasi mengalir lebih deras ke negara kita. Informasi di segala bidang dari luar negeri akan menerpa bangsa ini, dengan dampak positif maupun negatif. Semua sendi negara kita (poleksosbud hankamnas) pasti terkena imbas arus ini. Dalam menghadapi hal ini pada prinsipnya harus ada penapisan, informasi yang baik dan cocok dengan bangsa Indonesia diserap, sedangkan yang negatif ditangkal. Salah satu pedoman penapisan yang harus dipegang teguh adalah memperkuat iman dan takwa serta tetap menjaga persatuan dan kesatuan bangsa Indonesia. Perkuatlah dasar-dasar dan sendi persatuan Republik Indonesia ini, pegang teguh Pancasila dan UUD

1945 yang terbukti mampu mempersatukan bangsa dan negara Indonesia tercinta ini.

Ciri bangsa harus dipertahankan. Kita sering mendengar bahwa bangsa Indonesia yang bhinneka tunggal ika ini mempunyai nilai budaya tinggi. Budaya bangsa dan etika merupakan ciri suatu bangsa, sehingga dihormati oleh bangsa lain. Jagalah dan pertahankan budaya dan etika bangsa Indonesia tercinta ini.

Para mahasiswa yang tercinta,

Mahasiswa dan pemuda merupakan pembawa perubahan yang sangat kuat. Dalam sejarah perjuangan pergerakan nasional untuk mendirikan Republik Indonesia ini peran pemuda dan mahasiswa sangat menonjol. Era reformasi yang kita nikmati saat ini juga merupakan buah perjuangan mahasiswa. Perjuangan selanjutnya adalah bagaimana mengisi kemerdekaan ini.

Di bidang kedokteran, dengan memasuki era ke-sejagatan pada abad ke-21 nanti, berarti harus mengantisipasi teknologi dan sumber daya manusia asing yang masuk ke Indonesia.

Abad ke-21 adalah abadmu. Pada saat itu masa depan bangsa dan negara Indonesia ditanganmu. Seiring dengan datangnya era pasca genom di bidang kedokteran nanti, banyak perubahan mendasar mengenai patogenesis penyakit, diagnosis (termasuk diagnosis dini) maupun terapi dan penatalaksanaan penyakit yang akan terjadi. Datangnya era baru membuka peluang di berbagai bidang, termasuk pengembangan penelitian untuk mendapatkan penemuan baru sarana diagnosis, terapi maupun pencegahan kanker (vaksinasi virus yang berperan dalam pertumbuhan kanker). Dewasa ini berkembang pesat bioteknologi molekuler. Pengembangan ilmu ini berhu-

*Manfaatkan
peluang
di era
pasca
genom*

Biomedik & bioteknologi molekuler mengkaji teknik aplikasi sistem biologi dan proses metabolisme mikroorganisme untuk diproduksi secara komersial

Preventive medicine: disiplin ilmu baru ?

bungan erat dengan ilmu kedokteran dasar (biomedik) dengan tinjauan molekuler. Bioteknologi molekuler mengkaji bagaimana teknik aplikasi sistem biologi dan proses metabolisme mikroorganisme untuk diproduksi secara komersial, dengan cara mendesain, memodifikasi, menambah biomolekul, protein seperti enzim, *transporters*, *signal transducers*, hormon, antigen, antibodi, maupun lipid dan membran molekuler.⁽⁵⁰⁾

Berkaitan dengan deskripsinya genom manusia, kemungkinan disiplin ilmu baru akan berkembang, yaitu *Preventive medicine*.⁽²³⁾ Dengan teruraikannya genom manusia, maka dikhawatirkan terjadi klasifikasi manusia berdasarkan gen penyakit yang dikandungnya. Pengelompokan manusia berdasarkan kandungan gen memunculkan kelompok manusia yang mempunyai risiko penyakit tertentu (kanker dan penyakit genetik lainnya) lebih besar dibanding kelompok lain. Di bidang asuransi, kelompok manusia berisiko tinggi mungkin dikenakan premi asuransi lebih tinggi dibanding kelompok yang tidak mempunyai risiko penyakit genetik.⁽²²⁾ Masalah menjadi lebih kompleks apabila kelompok berisiko ini dikaitkan dengan tes kesehatan (genetik) dalam sistem penerimaan pegawai. Masih banyak masalah yang timbul pada era pasca genom nanti, masalah yang pada saat ini belum dapat dibayangkan.

Masa depan bangsa dan negara Indonesia berada ditangan para pemuda dan mahasiswa, oleh karena itu persiapkan diri sebaik-baiknya, perkuat iman dan taqwa, pegang teguh kesatuan dan persatuan bangsa dengan dasar Pancasila dan UUD 1945 sesuai dengan cita-cita para pendiri Republik ini, agar bangsa dan negara Indonesia dapat tetap eksis di masyarakat internasional. Tuntutlah ilmu dengan tekun, pelajari perkembangan ilmu

mutakhir, sehingga mampu bersaing dengan bangsa asing yang segera masuk ke negeri kita ini. Insya Allah berhasil. Amien.

Sebelum mengakhiri pidato pengukuhan sebagai Guru Besar Madya di bidang ilmu kedokteran ini, perkenankan saya menggunakan kesempatan untuk sekali lagi memanjatkan puji syukur ke hadirat Allah SWT, atas rahmat, taufik, hidayah serta karunia nikmat yang diberikan kepada saya dan keluarga saya. Alhamdulillah robbil 'alamien, terimakasih ya Allah atas curahan rahmat-Mu yang sedemikian besar sehingga saya tidak sanggup menghitungnya, rahmat yang Engkau turunkan melalui kebaikan hati hamba-hamba-Mu yang telah membantu saya sejak menempuh pendidikan dasar, menengah, tinggi sampai program Doktor di Program Pascasarjana Universitas Airlangga. Sangat kami syukuri ya Allah, rahmat yang Engkau limpahkan pada saat melakukan penelitian strata 1, Sp1 maupun strata 3 baik di Semarang, Surabaya, *Fukuoka University* Jepang maupun di *Vrije Universiteit* Amsterdam Belanda. Oleh karena keterbatasan waktu dan tempat, saya tidak mungkin menyebut semua nama yang telah membantu dan memberi dorongan kepada saya. Kepada mereka yang namanya tidak dapat saya sebutkan disini saya mohon ma'af.

Kepada yang terhormat Bapak Menteri Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia, saya menyampaikan ucapan terima kasih atas kepercayaan yang diberikan kepada saya untuk mengemban jabatan Guru Besar Madya. Semoga dengan rahmat dan izin Allah SWT, saya tidak mengecewakan harapan pemerintah Republik Indonesia untuk menunaikan tugas tersebut.

*Ucapan
terimakasih*

Kepada yang terhormat Bapak Menteri Kehakiman Kabinet Reformasi Pembangunan RI Prof. Dr. H. Muladi, SH selaku Rektor Universitas Diponegoro pada saat proses pengusulan saya sebagai Guru Besar Madya, saya ucapkan terima kasih atas persetujuan terhadap usulan pengangkatan saya sebagai Guru Besar Madya Universitas Diponegoro.

Kepada Prof. Ir. H. Eko Budihardjo, MSc, Rektor Universitas Diponegoro, para Pembantu Rektor, para anggota Senat Universitas, Dewan Guru Besar Universitas Diponegoro, saya ucapkan terima kasih atas persetujuan usulan pengangkatan saya sebagai Guru Besar Madya serta menerima saya di lingkungan saudara.

Kepada dr. M. Anggoro DB Sachro, SpA(K), DTM&H, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, para Pembantu Dekan, para Anggota Senat dan Dewan Guru Besar Fakultas Kedokteran serta Panitia Penilai Pengangkatan Guru Besar di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, saya sampaikan terima kasih atas persetujuan awal dan kemudian meneruskan usulan pengangkatan saya sebagai Guru Besar Madya.

Kepada dr. M. Sulaiman, SpA, MMKes, MARS, Direktur Rumah Sakit Umum Pusat dr. Kariadi Semarang beserta seluruh staf Direktur saya sampaikan terimakasih atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk bekerja di lingkungan RSUP dr Kariadi. Ucapan terimakasih saya sampaikan kepada sejawat dokter dan para penderita di RSUP dr Kariadi maupun di berbagai RS yang melakukan pemeriksaan rujukan ke laboratorium Patologi Anatomik RSUP dr Kariadi / FK Undip maupun laboratorium Patologi Waspada Semarang sehingga menambah pengalaman dan kajian di bidang diagnosis Patologi Anatomik.

Kepada Prof. dr. Tirtosugondo, SpPA, Guru Besar Patologi Anatomi FK Universitas Diponegoro, mantan Kepala Bagian dan perintis berdirinya Bagian Patologi Anatomi FK Undip, guru saya dalam ilmu Patologi Anatomi sejak mahasiswa S1 sampai dengan Sp1, saya sampaikan terimakasih. Beliaulah yang mendorong agar saya tetap menekuni bidang Patologi Anatomi.

Kepada Prof. dr. Soebowo, SpPA, mantan Dekan FK Undip dan mantan Kepala Bagian PA FK Undip, saya sampaikan terimakasih. Dorongan, saran dan bantuan beliau sangat saya rasakan. Kemudahan menjalin hubungan dengan *Fukuoka University* Jepang dan *Vrije Universiteit* Amsterdam Belanda antara lain berkat rintisan beliau pada waktu menjabat Dekan FK Undip.

Kepada Prof. Dr. dr. H. Sarjadi, SpPA, pembantu Rektor I Universitas Diponegoro, mantan Kepala Bagian PA FK Undip dan pembantu pembimbing penelitian disertasi saya, saya sampaikan ucapan terimakasih atas bimbingan, dorongan dan nasehatnya.

Kepada Prof. Dr. dr. RRJ Sri Djokomoeljanto, SpPD-KE, mantan Dekan dan Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK Undip, pembantu pembimbing dalam penelitian disertasi saya, saya sampaikan terimakasih atas bimbingan, dorongan dan nasehatnya. Sikap, tindakan dan ketekunan serta cara beliau menganalisis masalah penelitian merupakan sumber inspirasi serta dorongan bagi saya dan staf pengajar / peneliti lainnya.

Kepada Prof. dr. H. Rachmat Santoso, SpPA, mantan Dekan FK Universitas Airlangga serta pembimbing utama penelitian disertasi saya, saya sampaikan terimakasih. Dalam keadaan suka dan duka beliau memberikan dorongan, bimbingan dan saran sehingga saya

berhasil menyelesaikan penelitian disertasi serta mempertahankannya di Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Kepada Prof. Dr. dr. Hj. Roemwerdiniadi Soedoko, SpPA, mantan Kepala Bagian Patologi Anatomi FK Universitas Airlangga saya ucapkan terimakasih. Beliau aktif mengorganisasi Kursus Sitologi di Universitas Airlangga bekerjasama dengan *The Royal Australian College of Obstetrics and Gynaecology* sejak tahun 1982 sampai dengan 1988. Kursus Sitologi Berkelanjutan ini membuka wawasan saya dan peserta kursus lainnya dalam memahami sitologi. Aktivitas ini dikembangkan ke tingkat internasional, dengan mengikuti berbagai *workshop* yang diselenggarakan oleh *The International Academy of Cytology* di Sydney (1985), Brussels (1986), Chicago (1988) dan Melbourne (1992). Dewasa ini empat alumni peserta kursus berhasil lulus ujian yang diselenggarakan *The International Board of Cytopathology Examination* sehingga diakui sebagai *Fellow of the International Academy of Cytology (FIAC)*.

Kepada Prof. Dr. dr. Juliati Hood Alsagaff, SpPA, MS (Kepala Bagian PA FK Unair), FIAC, Prof. dr. Purnomo Suryohudoyo, Prof. Dr. dr. IDG Sukardja, SpBOnk, Prof. dr. Martatko Marmowinoto, SpBOnk, Prof. Dr. dr. Thomas VM Kardjito, SpPD, Prof. dr. Suharsono, Dr.dr. M. Zainuddin, Apt., Dr. -dr. Suhartono Taat Putra, MS, dr. Soegeng Soekamto, SpPA, PhD, dr. JH Lunardhi, SpPA, FIAC, dr. Faroek Hoesein, SpPA, Dr. dr. Watadianto, dr. Endang Yuwarini, SpPA, dr. Sjah-jenny, SpPA serta sejawat di bagian Patologi Anatomi FK Universitas Airlangga saya ucapkan terima kasih atas bimbingan, dorongan, saran dan nasehat yang diberikan

secara tulus selama menempuh pendidikan pada Program Doktor Program Pascasarjana Universitas Airlangga.

Kepada Prof. dr. Sudarto Pringgoutomo, SpPA, Guru Besar Patologi Anatomi FK UI, Ketua Umum Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia saya sampaikan terimakasih atas kepercayaannya. Beliau bersama Prof. Dr. dr. Roem Soedoko, SpPA dari Unair, Prof. Dr. dr. Sarjadi, SpPA dan Prof. dr. Soebowo, SpPA bersedia menjadi anggota *peer-group* Guru Besar Patologi Anatomi yang memberi kepercayaan kepada saya untuk diusulkan sebagai Guru Besar Madya.

Kepada Prof. Drs. Y. Warella, MPA, PhD, Prof. Dr. dr. Djokomoeljanto, SpPD-KE, Prof. Dr. dr. Soeharjo Hadisapoetro, SpPD-KT, Prof. dr. Ariawan Soejoenoes, SpOG, Prof. dr. Subowo, SpPA dan Prof. Dr. dr. Sarjadi, SpPA saya ucapkan terimakasih atas saran yang diberikan dalam penyusunan pidato pengukuhan ini.

Kepada dr. Kasno, SpPA selaku Ketua Bagian Patologi Anatomi FK Undip serta para teman sejawat Dr. dr. HM Rofiq Anwar, SpPA, dr. Bambang Endro Putranto, SpPA, dr. Siti Amarwati Yulianto, SpPA, dr. H. Noor Yazid, AD, SpPA, dr. Sumarjanto, SpPA, dr. Indrawijaya, SpPA, dr. HJ Sutoto, SpPA, dr. Udadi Sadhana, MKes, dr. Ika Pawitra Miranti, dr. Awal Prasetyo serta para staf dan teknisi di bagian Patologi Anatomi FK Undip/ RSUP dr Kariadi maupun di laboratorium Patologi Waspada Semarang saya sampaikan terimakasih atas kerjasamanya.

I would like to express my grateful to:

1. Prof. Jan PA Baak, MD, PhD, FRCPath, chairman of the Department of Quantitative Pathology Institute of Pathology Vrije Universiteit Amsterdam, who gave

me guidance concerning quantitative analysis, especially morphometry and DNA-static cytometry. I also thank to Paul van Diest, MD, PhD, Jeroen Belien, Jan Willem Theeuwes, Jane Brugghe and staff member of the Department of Quantitative Pathology, who helped me during my stay at Vrije Universiteit Amsterdam.

Prof. Masahiro Kikuchi, MD, chairman of the First Department of Pathology and Director of Fukuoka University Hospital, Fukuoka Japan, who gave the opportunity to perform DNA flowcytometry and AgNORs analysis. I also thank to Kenzo Yoshitake, MD, Keichi Oshima, MD, Mohtai, MD and staff member of the First Department of Pathology Fukuoka University who helped me during my stay at Fukuoka University Japan.

NF Pacey, MD, MBBs, FRCPath, chairman of the Department of Cytopathology Westmead Hospital Sydney Australia who gave me guidance concerning cytopathology during my stay in Australia.

4. Prof. Svante Orell and Cytology teaching team of the Royal College of Obstetrics and Gynaecology Australia, who gave me and other Indonesia participants of Cytology courses the basic knowledge of cytopathology.

Kepada para guru saya sejak Sekolah Dasar Negeri III di Weleri, SMP Negeri I Kendal, SMAB Negeri I Semarang, FK Universitas Diponegoro dan Program Pasca-sarjana di Universitas Airlangga Surabaya, saya sampaikan terimakasih atas bekal ilmu yang diberikan kepada saya sehingga akhirnya saya dipercaya untuk mencapai derajat Guru Besar ini.

Kepada kedua orangtua saya, Ibu Bapak yang alhamdulillah masih diberi umur panjang dan diberi kesempatan oleh Allah SWT untuk hadir pada upacara pengukuhan Guru Besar ini, ananda sampaikan sembah sujud. Ananda sampaikan rasa hormat dan terimakasih yang tiada terhingga atas jerih payah, pengorbanan dan do'a dalam mendidik dan membesarkan ananda dengan penuh kasih sayang sehingga ananda mampu mengabdikan diri di bidang pendidikan di Universitas Diponegoro sampai dipercaya meraih derajat Guru Besar. Pada kesempatan ini saya tundukkan kepala sedalam-dalamnya seraya memanjatkan do'a untuk almarhum nenek dan kakek yang berkorban sangat besar dalam mendidik dan mengasuh saya sejak kecil. Semoga Allah SWT mengampuni dosa almarhum dan almarhumah serta memberikan tempat yang baik disisi-Nya. Amien.

Kepada isteriku dr. Hj. Siti Ruskamtini, SpM serta ketiga anakku Irawan, Erwin Kresnodi dan Irastri Anggraini saya sampaikan terimakasih atas perhatian, dorongan, pengertian dan pengorbanan selama ini. Marilah kita isi kehidupan di dunia ini dengan memberikan pengabdian yang mampu kita berikan kepada sesama, selalu bersyukur atas rahmat dan nikmatNya dan tetap bersabar atas cobaan yang diberikanNya. Disamping nikmat Allah yang dikaruniakan kepada kita, berbagai cobaan, rintangan dan hambatan telah menerpa kehidupan ini. Saya mengajak keluarga saya untuk selalu meningkatkan iman dan taqwa kita kepada Allah, seraya berdo'a semoga Allah SWT selalu memberi kekuatan kepada kita semua dalam mengarungi kehidupan yang fana ini, insya Allah selamat, berbahagia di dunia dan akhirat nanti. Amien.

Akhirnya kepada panitia Pengukuhan Guru Besar yang telah mempersiapkan upacara ini dengan sangat baik sehingga berjalan lancar, saya sampaikan penghargaan yang setinggi-tingginya. Kepada hadirin yang telah meluangkan waktu yang berharga dan dengan sabar mengikuti upacara ini saya ucapkan terimakasih. Semoga Allah SWT membalas budi baik berbagai pihak yang telah memberikan bantuan kepada saya dalam pelaksanaan upacara Pengukuhan Guru Besar ini sebagai amal ibadah kita semua. Amien.

Wa billahi taufiq wal hidayah
Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Daftar pustaka

1. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Pathologic basis of disease. 5th edit., Philadelphia London Toronto Montreal Sydney Tokyo, WB Saunders Coy., 1994.
2. Underwood JCE. General and systematic pathology. 1st edit.. Edinburgh London Madrid Melbourne New York Tokyo, Churchill Livingstone, 1992.
3. Koss LG. Diagnostic cytology and its histopathologic bases. 3rd edit., JB Lippincott Coy., Philadelphia Toronto, 1979.
4. Bagus Mulyadi. Kebijakan Departemen Kesehatan dalam penanggulangan kanker di Indonesia. Pelatihan Penanggulangan Kanker Terpadu Paripurna, Jakarta 1995.
5., Survei kesehatan rumah tangga 1995, Badan penelitian dan pengembangan kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1996.
6. Constantinides P. General pathobiology., 1st edit., Norwalk Connecticut, Appleton & Lange, 1994.
7. Franks LM, Teich NM. Introduction to the cellular and molecular biology of cancer. 2nd edit., Oxford New York Tokyo, Oxford University Press., 1988.
8. Hutchinson C, Glover DM. Cell cycle control, 1st edit., Oxford New York Tokyo, IRL Press Oxford University Press, 1993.
9. Lipkins M. The proliferative cycle of mammalian cells, Dalam: Baserga R. editor. Cell cycle and cancer, New York, 1971: 1-26.
10. Murray AW, Kirschner MW. What controls the cell cycle. Scientific American, March 1991: 34-41.
11. Perrera FP, Boffetta P, Nisbet ICT. What are the major carcinogens in the etiology of human cancer?, Dalam: Important advances in oncology, JB Lippincott Philadelphia, 1989.
12. Ichihashi M, Ueda M, Kondoh M, Nagano T, Bito T, Nikaido O. Solar radiation and skin cancer, Jakarta International Cancer Conference 1995.
13. Ohno Y. Dietary protective and risk factors in cancer, Jakarta International Cancer Conference 1995.
14. Freiberg EC, Walker GC, Siede W. DNA repair and mutagenesis, 1st edit., ASM Press, Washington DC, 1995.
15. Budiningsih S, Ohno Y, Prihartono Y, Ramli M, Wakai K, Cornain S, Darwis I, Suzuki S, Tjindarbumi D, Watanabe S, Tjahjadi G, Sakamoto G, Sutrisno E, Roostini ES. Epidemiological analysis of risks factors for breast cancer in Indonesian female. Medical J of Indon. 1995: 4:3: 163-8.
16. Levin B. Gastric cancer: New insights into epidemiology and etiology. Dalam: Perry MC, Whippen D. eds. American Society of Clinical Oncology Educational Book, Alexandria, American Society of Clinical Oncology, 1997: 261-77.

17. Love RR. The natural history of cancer in human. Dalam: UICC Manual of clinical oncology, 5th edit., Geneve, Springer Verlag, 1990.
18.Cytological screening in control of cervical cancer: technical guidelines, World Health Organization, Geneva, 1988.
19. Starchnan T, Read AP. Human molecular genetic. 1st edit., Ontario New York, BIOS Scientific Publ., 1996.
20. Suryo. Genetika Manusia, UGM, 1989.
21. Abeln ECA. Application of microsatellite markers in diagnostic pathology., Disertasi Doktor. Rijkuniversiteit Leiden, 1996.
22. Sutisna Himawan. Dari humoralisme ke era patologi molekuler. Pidato Pengukuhan Guru Besar FKUI, Jakarta, 1992.
23. Sangkot Marzuki. Revolusi era pasca genom. Pidato pengukuhan Guru Besar Luar Biasa pada Universitas Indonesia, Jakarta 1997.
24. Tjahjono. Biopsi aspirasi jarum halus pada neoplasma. Simposium Onkologi Medik, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang, 1989.
25. Tjahjono. Biopsi aspirasi jarum halus pada kelainan kelenjar tiroid. Kursus biopsi aspirasi jarum halus Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, 1990.
26. Tjahjono. The value and limitation of fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland. The Congress of the International Academy of Cytology. Melbourne Australia, 1992
27. Wang SE, Ritchie MJ, Atkinson BF. Cervical cytologic smear false negative fraction, *Acta cytol* 1997, 41: 6, 1690-6.
28. Anderson GH. Cytologic screening programmes. Dalam: Bibbo M. Editor. *Comprehensive Cytopathology*. 1st edit. WB Saunders Coy., Philadelphia London Toronto Montreal Sydney Tokyo, 1991: 48-58.
29. Winchester DP, Bernstein JR, Paige ML, Christ ML. The early detection and diagnosis of breast cancer. American cancer society, Atlanta 1988.
30. Djokomoeljanto, Tirtosugondo. A clinical observation on the fine needle aspiration biopsy (FNAB) of the thyroid, *JAFES* 1982: 2, 29-32
31. Gani Tambunan. Beberapa segi kanker payudara. Pidato Pengukuhan Guru Besar Universitas Sumatera Utara, 1995.
32. Lunardhi. Biopsi aspirasi jarum halus di RSUD Dr Sutomo Surabaya. Kursus Kursus biopsi aspirasi jarum halus Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, 1990.
33. Callahan R, Cropp CS, Merlo GR, Lisia DS, Cappa AP, Linderau R. Somatic mutations and human breast cancer. *Cancer* 1992; 69:1582-8.
34. Hall NR, Bishop DT. Molecular genetic basis of colorectal cancer. Dalam: Kurzrock R, Talpaz M. editors. *Molecular biology in cancer medicine*, London, Martin Dunitz Ltd., 1995, 273-89.

35. Yamamoto T. Oncogenes and tumor suppressor genes, Dalam: Kurzrock R. Talpaz M. editors. Molecular biology in cancer medicine, London, Martin Dunitz Ltd., 1995, 98-112.
36. Fenoglio-Preiser. Selection of appropriate cellular and molecular biologic diagnostic tests in the evaluation of cancer. *Cancer* 1992; 69: 1607-32.
37. Beverly P. Immunology of cancer. Dalam: Franks LM dan Teich NM editors. Introduction to the cellular and molecular biology of cancer. Oxford New York Tokyo, Oxford University Press, 1988?. 406-33.
38. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994: 357-66.
39. Lisyani. Pengertian umum petanda tumor. Simposium petanda tumor dalam pengelolaan onkologi. Badan Penerbit Undip. 1997.
40. Schwartz MK. Tumor markers in diagnosis and screening. Dalam: Ting SW, Chen JS, Schwartz MK eds. Human tumor markers, Excerpta Medica Amsterdam New York Oxford, 1989: 3-18.
41. Beaglehole R, Bonita R, Kjellstorm T. Basic epidemiology, World Health Organization Geneve, 1993: 83-96.
42. Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG. Cancer registration, principles and methods, World Health Organization – International Agency for Research on Cancer. Lyon 1991.
43. Newell GR. Epidemiology of cancer, Dalam: Parkin DM ed. Cancer occurrence in developing countries, WHO International Agency for Cancer Research, IARC Scientific Publication, Lyon 1986.
44. Sarjadi. Registrasi kanker dalam konteks penanggulangan penyakit kanker, Pidato Pengukuhan Guru Besar pada Universitas Diponegoro. Semarang, 1992.
45. Marwoto dan Rukmini. Kanker di Indonesia tahun 1989, data patologi. BRK IAPI-Litbangkes Depkes RI-Yayasan Kanker Indonesia. Jakarta, 1990.
46. Sarjadi. Cancer incidence in Semarang Indonesia (1985-1989). Indonesia Cancer Society – Badan Penerbit Universitas Diponegoro, Semarang. 1990.
47. Tjahjono, Ika Pawitra, Sarjadi. Profil penderita kanker di pantai utara Jawa Tengah. Lembaga Penelitian Universitas Diponegoro, 1998.
48. Tjahjono. Kanker di RSUP dr Kariadi Semarang tahun 1996 (hospital based cancer registration). Semiloka Registrasi Kanker berbasis Rumah Sakit, Puslitkes Depkes RI – IAPI, Jakarta, 1997.
49. Hans-Joachim Freisleben. Biomedicine: outlook to the 21th century. Pidato Pengukuhan Guru Besar Tamu pada Universitas Indonesia, Jakarta, 1998.

GLOSARI

Fenotipe	Bentuk luar yang merupakan manifestasi genotipe.
Gen	Satuan dasar fungsional sifat keturunan berupa urutan nukleotida DNA dalam kromosom yang menghasilkan protein atau RNA. Satu gen menyandi sifat tertentu melalui sistem sintesis protein.
Genom	Seluruh gen yang berada dalam sel.
Genotipe	Susunan genetik suatu individu, yang manifestasi menjadi fenotipe.
Kodon	Rangkaian tiga basa nukleotida DNA atau RNA yang menyandi untaian asam amino dalam sintesis protein; tiap kodon menyandi satu asam amino. Selain itu terdapat kodon yang memberi sinyal agar sintesis protein “mulai” atau “berhenti”.
Mutagen	bahan yang mampu menimbulkan perubahan urutan nukleotida DNA gen sehingga timbul perubahan fenotipe tubuh organisme.

Lampiran 1

Urutan 10 besar kanker di Indonesia, 1989 (ASCAR, pathologic based)

Urutan ke-	WANITA		PRIA	
	Tumor Primer	ASCAR	Tumor Primer	ASCAR
1	Serviks uterus	26.08	Nasofaring	11.88
2	Payudara	18.42	Kolo-rektal	11.81
3	Kolo-rektal	07.65	Kelenjar limfe	08.11
4	Ovarium	07.25	Vesika urinaria	06.62
5	Tiroid	04.15	Prostat	06.24
6	Kelenjar limfe	03.74	Jaringan lunak	04.51
7	Korpus uterus	03.64	Paru	04.38
8	Nasofaring	02.93	Rongga hidung	03.62
9	Jaringan lunak	02.54	Laring	03.13
10	Vesika urinaria	01.32	Tiroid	02.65

Keterangan: Data keseluruhan berasal dari 13 sentra Patologi Fakultas Kedokteran di Indonesia. ASCAR dihitung menurut metode Tuyns.

Sumber: Marwoto, Rukmini (1990) ⁽⁴⁵⁾

Lampiran 2

Urutan 10 besar kanker pada penduduk Kotamadya Semarang, tahun 1985-1989 (berdasarkan ASR, population based)

Urutan	Wanita	ASR	Pria	ASR
1	Serviks uterus	24.41	Paru	6.72
2	Payudara	18.61	Kulit	6.62
3	Kulit	6.54	Nasofaring	4.80
4	Kolorektal	6.00	Kolorektal	4.72
5	Ovarium	4.72	Vesika urinaria	4.04
6	Tiroid	3.27	Prostat	3.65
7	Korpus uterus	2.97	Kelenjar limfe sekunder	3.08
8	Sumsum tulang	2.67	Kelenjar limfe primer	2.92
9	Kelenjar limfe	2.38	Sumsum tulang	2.91
10	Nasofaring	1.91	Hati	2.85

Sumber: Sarjadi (1990) ⁽⁴⁶⁾

Lampiran 3

Urutan 5 besar kanker pada wanita di Daerah tingkat II pantai utara Jawa Tengah, tahun 1990-1995 (frekuensi relatif, *pathologic based*)

Daerah II	Urutan 5 besar kanker
Kab. Brebes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Serviks uterus (39%) 2. Payudara (17,4%) 3. Ovarium (5,2%) 4. Kelenjar limfe primer (4,7%) dan 5. Tiroid (4,1%)
Kab. Tegal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Payudara (30,2%), 2. Kulit (15,1%), 3. Serviks uterus (11,6%), 4. Kolorektal (11,6%) dan 5. Ovarium (7%)
Kodya Tegal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Serviks uterus (36,1%), 2. Ovarium (10,1%), 3. Payudara (10%), 4. Tiroid (6,1%) dan 5. Kolorektal (5,6%)
Kab. Pemalang	<ol style="list-style-type: none"> 1. Serviks uterus (34%), 2. Payudara (18,7%), 3. Ovarium (6,9%), 4. Kolorektal (6,6%) dan 5. Tiroid (5%)
Kab & Kodya Pekalongan	<ol style="list-style-type: none"> 1. Serviks uterus (26%), 2. Payudara (22,4%), 3. Ovarium (9,4%), 4. Kulit (7%), 5. Tiroid (5,8%).
Kab. Batang	<ol style="list-style-type: none"> 1. Serviks uterus (28,7%), 2. Payudara (17,1%), 3. Ovarium (15,5%), 4. Kolorektal (4,7%) dan 5. Kulit (3,9%)
Kab. Kendal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Serviks uterus (34,4%), 2. Payudara (15,2%), 3. Ovarium (8%), 4. Kolorektal (6,3%) dan 5. Kulit (5,9%)

Kab. Semarang	<ol style="list-style-type: none"> 1. Serviks uterus (26,8%), 2. Payudara (19,6%), 3. Kolorektal (9,4%), 4. Ovarium (5,8%) dan 5. Korpus uterus (5,1%)
Kodya Semarang	<ol style="list-style-type: none"> 1. Serviks uterus (30,2%), 2. Payudara (16,1%). 3. Kolo-rektal (6,6%), 4. Ovarium (6,5%), 5. Kulit (4,8%)
Kab. Demak	<ol style="list-style-type: none"> 1. Serviks uterus (28,5%), 2. Payudara (13,6%), 3. Ovarium (8,9%), 4. Kolo-rektal (7,1%). 5. Tiroid (5,3%)
Kab. Kudus	<ol style="list-style-type: none"> 1. Serviks uterus (37,3%), 2. Payudara (14,8%). 3. Ovarium (7%), 4. Tiroid (6,8%), dan 5. Korpus uterus (5%)
Kab. Jepara	<ol style="list-style-type: none"> 1. Serviks uterus (40,4%), 2. Payudara (10,9%). 3. Nasofaring (5,9%). 4. Ovarium (5,9%) dan 5. Kulit (5%)
Kab. Pati	<ol style="list-style-type: none"> 1. Serviks uterus (38,5%), 2. Payudara (16%), 3. Ovarium (7,7%). 4. Nasofaring (4,2%) dan 5. Kolorektal (4,1%)
Kab. Rembang	<ol style="list-style-type: none"> 1. Serviks uterus (39,8%), 2. Payudara (15,3%), 3. Ovarium (9,2%), 4. Tiroid (4,6%) dan 5. Nasofaring (3,8%)

Sumber: Tjahjono, Sarjadi, Ika Pawitra (1998) ⁽⁴⁷⁾

Lampiran 4

Urutan 5 besar kanker pada pria di Daerah tingkat II pantai utara Jawa Tengah, tahun 1990-1995 (frekuensi relatif, *pathologic based*)

Dati II	Urutan 5 besar kanker
Kab. Brebes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kolorektal (12,4%), 2. Nasofaring (11,3%), 3. Paru (7,2%), 4. Kavum nasi (7,2%), dan 5. Kelenjar limfe primer (6,2%)
Kab. Tegal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kulit (25%), 2. Kolorektal (15%), 3. Jaringan lunak (8,3%), 4. Tiroid (5%) dan 5. Tulang (5%)
Kodya Tegal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Paru (13,8%), 2. Kolorektal (13,1%), 3. Hati (10%), 4. Kulit (7,7%) dan 5. Sumsum tulang (5,4%)
Kab. Pemalang	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kelenjar limfe primer (14%), 2. Kolorektal (12,8%), 3. Kulit (7,4%), 4. Nasofaring (6%) dan 5. Vesika urinaria (6%)
Kab & Kodya Pekalongan	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nasofaring (11,4%), 2. Kelenjar limfe, primer (11%), 3. Jaringan lunak (10%), 4. Kolo-rektal (9,5%), 5. Paru (9%).
Kab. Batang	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nasofaring (11,4%), 2. Tulang (8,6%), 3. Kolorektal (7,1%), 4. Paru (7,1%) 5. Vesika urinaria (7,1%)
Kab. Kendal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nasofaring (14,3%), 2. Kolorektal (13,8%), 3. Paru (13,3%), 4. Kulit (9,9%) 5. Kelenjar limfe primer (7,4%)

Kab. Semarang	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kolorektal (15,2%), 2. Hati (15,2%), 3. Paru (12,5%), 4. Kulit (9,7%) 5. Nasofaring (8,3%)
Kodya Semarang	<ol style="list-style-type: none"> 1. Paru (18,4%), 2. Hati (11,3%), 3. Kolo-rektal (10,4%). 4. Nasofaring (7,7%), 5. Kulit (6%)
Kab. Demak	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kolo-rektal (10,1%), 2. Nasofaring (10,1%), 3. Kulit (10,1%). 4. Hati (9,4%). 5. Paru (9,4%).
Kab. Kudus	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nasofaring (14,9%), 2. Paru (14,9%) 3. Kolorektal (10,1%), 4. Kulit (6,4%) 5. Kelenjar limfe primer (6,4%)
Kab. Jepara	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nasofaring (12,2%), 2. Paru (12,2%), 3. Kelenjar limfe primer (11,6%). 4. Kulit (9,8%) 5. Kolorektal (9,1%)
Kab. Pati	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nasofaring (16,3%), 2. Kulit (8,8%). 3. Kolorektal (8,8%), 4. Paru (7,3%) 5. Kelenjar limfe primer (6%)
Kab. Rembang	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kelenjar limfe primer (17,6%), 2. Kulit (14,7%), 3. Nasofaring (13,2%), 4. Paru (10,3%) 5. Jaringan lunak (5,9%)

Sumber: Tjahjono, Sarjadi, Ika Pawitra (1998)¹⁴⁷⁾

Lampiran 5.

Urutan 10 besar penderita kanker yang berobat di RSUP dr Kariadi tahun 1996 (berdasarkan frekuensi relatif, *hospital based*)

Urutan	Wanita	Pria
	Serviks uterus	Hati
2		Nasofaring
3	Kulit	
4	Hati	
5	Sumsum tulang	
6	Ovarium	
	Nasofaring	
		Vesika urinaria
9	Kolorektal	Jaringan lunak
10	Paru	Laring

Sumber: Tjahjono (1997) ⁽⁴⁸⁾

RIWAYAT HIDUP

1. Data pribadi

- | | |
|------------------------------|---|
| 1.1 Nama lengkap | Tjahjono |
| 1.2 NIP | 130 368 076 |
| 1.3 Tempat dan tanggal lahir | Kendal, 14 Mei 1945 |
| 1.4 Agama | Islam |
| 1.5 Isteri | dr. Siti Ruskamtini, SpM |
| 1.6 Anak | 3 (tiga) orang:
1. Irawan,
2. Erwin Kresnoadi,
3. Irastri Anggraini. |
| 1.7 Alamat | Jl. Mgr. Sugiyopranoto 51, Semarang
Telp. 024- 549871. |

2. Riwayat Pendidikan Formal

- 2.1 SD Negeri III di Weleri (Lulus 1957)
- 2.2 SMP Negeri I Bagian B, Kendal (Lulus 1961)
- 2.3 SMA Negeri I Bagian B, Semarang (Lulus 1964)
- 2.4 Dokter, Fakultas Kedokteran Undip Semarang (Lulus 1974)
- 2.5 Dokter Spesialis Patologi Anatomi, FK Undip Semarang (Lulus 1978)
- 2.6 Doktor, Universitas Airlangga Surabaya (1995)

3. Riwayat Pendidikan / Pelatihan / Kursus Tambahan

3.1 Nasional

- 3.1.1 Program Pendidikan Sitologi diselenggarakan FK Unair bekerjasama dengan *The Royal Australian College of Obstetric and Gynaecologist (RACOG)* Australia, Surabaya 1982.
- 3.1.2 Penataran Sitologi, oleh FK Unair – RACOG, Pandaan Surabaya 1984.
- 3.1.3 Kursus Sitologi, FK UI – RACOG, Jakarta 1986.
- 3.1.4 *The National Course on New Technique and Developments in diagnostic cytology*, FK UI – IAPI, Jakarta 1988.

- 3.1.5 *Course in Cytology, Indonesian Training Program*, FK Univ. Airlangga – RACOG, Surabaya 1988.
- 3.1.6 *Kursus Teknik Imunohistokimia*, FK Unair Surabaya, 1990.
- 3.1.7 *Lokakarya Prosesing Jaringan dan Imunohistokimia*, FK Univ.Indonesia & *Australasian Division of the International Academy of Pathology* dan *Institute of Medical and Veterinary Science Adelaide Australia*, Jakarta 1991.
- 3.1.8 *The UICC Advanced Clinical Oncology Course*, Jakarta 1992.
- 3.1.9 *Workshop on electroforesis, blotting and DNA sequencing*, PAU Bioteknologi, Univ. Gajah Mada, Yogyakarta 1992.
- 3.1.10 *Kursus Genetic Awareness for the physician, Academic Working Group SUDR – FK Undip*, Semarang 1993.
- 3.1.11 *Advanced course in Endocrine and Neuropathology*, diselenggarakan oleh *the International Academy of Pathology Australasia division - FK UI*, Jakarta 1994.
- 3.1.12 *Kursus Imunobiologi dan Imunologi Klinik*, diselenggarakan oleh *Academic Working Group SUDR – FK Undip*, 1994.
- 3.1.13 *Advanced course on Lung Pathology, the International Academy of Pathology Australasia division - FK UI*, Jakarta 1997.

3.2 Internasional

- 3.2.1 *The 13th International Tutorial on Clinical Cytology*, diselenggarakan oleh *The Australian Society of Cytology* bekerjasama dengan *The International Academy of Cytology*, Sydney Australia 1985.
- 3.2.2 *First Course of Standardization and Quantitation of Diagnostic Staining in Cytology*, Breda The Netherland, 1986.
- 3.2.3 *The 31th International Tutorial on Clinical Cytology*, diselenggarakan oleh *The American Society of Cytology* bekerjasama dengan *The International Academy of Cytology*, Chicago USA 1988.

Training on *DNA flowcytometry*, di *First Department of Pathology Fukuoka University*, Fukuoka Jepang 1992.

Training pemeriksaan morfometrik dan *DNA static-cytometry*, di *Department of Pathology Vrije Universiteit*, Amsterdam Belanda 1993.

Lulus Ujian *The International Board of Cytopathology Examination*, diselenggarakan oleh *The International Academy of Cytology* di Melbourne Australia, 1992.

4. Riwayat Kepegawaian

- 4.1 Calon Pegawai Negeri (III/A), 1-4-1972.
- 4.2 Penata Muda (III/A), 1-10-1974.
- 4.3 Penata Muda tk.I (III/B), 1-10-1976.
- 4.4 Penata (III/C), 1-4-1979.
- 4.5 Penata tk.I (III/D), 1-10-1982.
- 4.6 Pembina (IV/A), 1-10-1984.
- 4.7 Pembina tk.I (IV/B), 1-4-1988.
- 4.8 Pembina Utama Muda (IV/C), 1-10-1993.

5. Riwayat Jabatan Struktural

- 5.1 Sekretaris Program Studi Patologi Anatomi PPDS1 FK Undip, 1983-1987.
- 5.2 Ketua Program Studi Patologi Anatomi PPDS1 FK Undip, 1987-1994.
- 5.3 Ketua Bagian Patologi Anatomi FK Undip, 1994-1997.
- 5.4 Sekretaris Program Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro, 1996-1997
- 5.5 Ketua Program Magister Ilmu Biomedik Program Pascasarjana Universitas Diponegoro, 1997- sekarang.

6. Jabatan Fungsional

- 6.1 Asisten Ahli Madya, -4-1972.
- 6.2 Asisten Ahli, -10-1976.
- 6.3 Lektor Muda, -4-1979.

- 6.4 Lektor Madya, 1-10-1982.
- 6.5 Lektor, 1-10-1984.
- 6.6 Lektor Kepala Madya, 1-4-1988.
- 6.7 Lektor Kepala, 1-4-1993.
- 6.8 Guru Besar Madya, 1-5-1998.

7. Keanggotaan dan kepengurusan dalam Organisasi Profesi

7.1 Tingkat Nasional

- 7.1.1 Anggota Ikatan Dokter Indonesia, sejak 1974
- 7.1.2 Anggota Ikatan Ahli Patologi Indonesia, sejak 1975
- 7.1.3 Anggota Perhimpunan Patologi Serviks dan Kolposkopi Indonesia, sejak 1987.
- 7.1.4 Anggota Perhimpunan Onkologi Indonesia, sejak 1989.

7.2 Tingkat Internasional

- 7.2.1 *Fellow of the International Academy of Cytology*, 1992
- 7.2.2 *Member of the Papanicolaou Society of Cytopathology*, 1993
- 7.2.3 *Member of the International Academy of Pathology*, 1996.

8. Daftar Karya Ilmiah

- 8.1 **DISERTASI DOKTOR** pada Universitas Airlangga Surabaya, 1995 Pendekatan morfometrik dan morfofungsi sel epitel folikel kelenjar tiroid sebagai upaya meningkatkan ketepatan diagnosis biopsi aspirasi jarum halus nodus tiroid.

8.2 Publikasi dalam majalah (sebagai *author*)

- 8.2.1 Ketepatan diagnosis potong beku di laboratorium Patologi Anatomik FK Undip/RS dr Kariadi, Maj Kedokter Diponegoro, 25 : 4 Suppl., 1990.
- 8.2.2 Trend kanker paru di Semarang, Maj Kedokter Diponegoro, 25 : 4 Suppl., 1990
- 8.2.3 *Minimal incidence rate* kanker mamma pada penduduk kotamadya Semarang, Maj Kedokter Diponegoro, 25 : 4 Suppl., 1990.

- 8.2.4 *Age specific cancer incidence rate* kanker ovarium di kotamadya Semarang, Maj Kedokter Diponegoro, 25 : 4 Suppl., 1990.
Akurasi dan keterbatasan pemeriksaan biopsi aspirasi jarum halus pada nodus tiroid, Maj Kedokter Diponegoro, 26 : 4 Suppl., 1991.
- 8.2.6 Perbedaan pola distribusi kandungan DNA serta aktifitas proliferasi sel-sel epitel folikel tiroid pada berbagai jenis neoplasma (analisis flowsitometri), Maj Kedokter Diponegoro, 30 : 1-2, 1995.
Analisis morfometrik ukuran dan bentuk sel epitel folikel kelenjar tiroid pada sediaan hapus sitologik biopsi aspirasi jarum halus nodul tiroid, Maj Kedokter Diponegoro, 30 : 3-4, 1995.
- 8.2.8 Pendekatan morfometrik sel epitel folikel tiroid pada neoplasma folikuler dan struma adenomatosa, Majalah Kedokteran Indonesia, 47 : 6, 1997.
Peran sitometri DNA dalam proses diagnosis dan penentuan prognosis neoplasma, Majalah Kedokteran Indonesia, 47 : 11, 1997.
- 8.3 Dalam majalah (sebagai co-author)**
- 8.3.1 *Cancer incidence in Semarang*, Maj Kedokter Diponegoro, 20 : 3, 1985.
- 8.3.2 Histiositosis X, Maj Kedokter Diponegoro, 22 : 2, 1987.
- 8.3.3 Papilomatosis konjungtiva difusa, Maj Kedokter Diponegoro, 25 : 2, 1990.
- 8.3.4 Pengamatan sediaan hapus vagina pada anggota Dharma Wanita dan karyawan RS dr Kariadi Semarang, Maj Kedokter Diponegoro, 25 : 4 Suppl., 1990.
- 8.3.5 Limfoma maligna pada penyakit Hashimoto, Maj Kedokter Diponegoro, 25 : 4 Suppl., 1990.
- 8.3.6 *Fine needle aspiration biopsy of thyroid diseases, experiences and pitfalls*. Maj Kedokter Diponegoro, 25 : 4 Suppl., 1990.