

**SITOLOGI DAN GENOTIP 16 DAN 18 HUMAN PAPILLOMA VIRUS
PADA WANITA PEKERJA SEKS KOMERSIAL DI MAKASSAR**

*CYTOLOGY AND GENOTYPE 16 AND 18 OF HUMAN PAPILLOMA VIRUS
IN FEMALE COMMERCIAL SEX WORKERS IN MAKASSAR*

Sulistiyawan Joko Saputro



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2019**

**SITOLOGI DAN GENOTIP 16 DAN 18 HUMAN PAPILLOMA VIRUS
PADA WANITA PEKERJA SEKS KOMERSIAL DI MAKASSAR**

*CERVICAL CYTOLOGY AND HPV GENOTYPE TYPE 16 AND 18
INFECTION IN FEMALE COMMERCIAL SEX WORKERS IN MAKASSAR*

Sulistiyawan Joko Saputro



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2019**

**SITOLOGI DAN GENOTIP 16 DAN 18 HUMAN PAPILLOMA VIRUS
PADA WANITA PEKERJA SEKS KOMERSIAL DI MAKASSAR**

Tesis

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Pendidikan
Dokter Spesialis dan mencapai sebutan
Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Disusun oleh

SULISTYAWAN JOKO SAPUTRO


**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2019**

TESIS
SITOLOGI DAN GENOTIP 16 DAN 18 HUMAN PAPILLOMA VIRUS
PADA WANITA PEKERJA SEKS KOMERSIAL DI MAKASSAR


Disusun dan diajukan oleh :
SULISTYAWAN JOKO SAPUTRO
Nomor Pokok : C 105 214 206

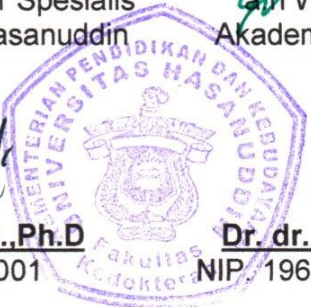
Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis
Pada tanggal 20 Desember 2019
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

MENYETUJUI
KOMISI PENASEHAT


Dr. dr. Sharvianty Arifuddin Sp. OG(K) Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp. OG(K)
Pembimbing Utama Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis Dekan
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Wakil Dekan Bidang
Akademik, Riset dan Inovasi


dr. Uleng Bahrun, Sp. PK(K), Ph.D Dr. dr. Irfan Idris, M. Kes
NIP. 19680518 199802 2 001 NIP. 19671103 199802 1 001



TESIS

**SITOLOGI DAN GENOTIP 16 DAN 18 HUMAN PAPILLOMA VIRUS
PADA WANITA PEKERJA SEKS KOMERSIAL DI MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh

SULISTYAWAN JOKO SAPUTRO

Nomor Induk : C 105 214 206

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 20 Desember 2019

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasihat

Pembimbing I



Dr. dr. Sharvianty Arifuddin Sp. OG(K)

Pembimbing II



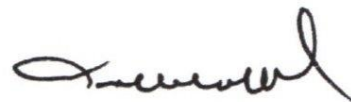
Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp. OG(K)

Ketua Program Studi
Obstetri dan Ginekologi
Universitas Hasanuddin



Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp. OG(K)

Ketua Departemen
Obstetri dan Ginekologi
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp. OG(K)

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Sulistyawan Joko Saputro

Nomor Pokok : C 105 214 206

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 20 Desember 2019

Yang menyatakan,



Sulistyawan Joko Saputro

PRAKATA

Dengan memanjatkan puji dan syukur kehadiran Allah SWT yang telah menganugerahkan rahmat, berkat, perlindungan, karunia, serta inayahNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis 1 pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Penulis bermaksud memberikan informasi ilmiah mengenai Sitologi dan Genotip Human Papilloma Virus pada wanita pekerja seks komersial di Makassar, yang dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada **Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, SpOG(K)** sebagai pembimbing I dan **Dr. dr. Deviana Soraya Riu, SpOG(K)** sebagai pembimbing II atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada **Dr. dr. Isharyah Sunarno, Sp.OG (K)** sebagai pembimbing statistik yang telah memberikan arahan dan bimbingan dalam bidang statistik dan pengolahan data dalam penelitian ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG (K)** dan **dr. Ny. Retno B. Farid, Sp.OG (K)** sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin **Prof. Dr. dr. Nusratuddin Abdullah, Sp.OG(K), MARS** (periode 2013 sampai dengan Maret 2017) dan **Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K)** (periode Maret 2017 sampai sekarang); Ketua Program Studi **Dr. dr. Deviana Soraya Riu, Sp.OG(K)**; Sekretaris Program Studi, **dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG(K)**, seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
2. Penasihat akademik penulis **Dr. dr. Efendi Lukas, Sp.OG(K)** yang telah mendidik dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan.
3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi khususnya seluruh angkatan Januari 2015, terkhusus teman seperjuangan **dr. Eka Siswaty Bintary** atas bantuan yang luar biasa dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
4. Kepala Dinas Sosial Kota Makassar dan staf, Kapolsek Ujung Pandang **Kompol Wahyu Basuki, S.iK** dan staf, atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis mengumpulkan sampel penelitian.
5. Kedua orang tua tercinta Bapak **dr. Joko Suyatno** dan Ibu **Retno Sulistyowati**, Mertua Bapak **Priyono** dan ibu **Endang Suprihatin** yang

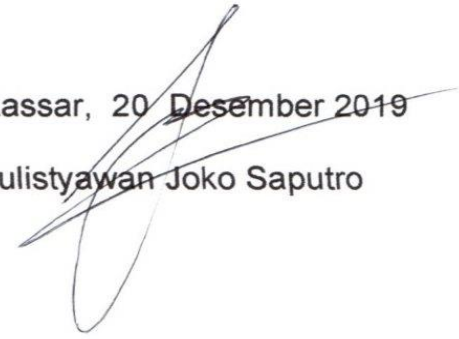
telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, bantuan dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan.

6. Terkhusus istriku **dr. Chandra Dewi Susanti**, kedua anakku **Aufa Habibi Saputro** dan **Adzriel Kenzo Saputro** yang telah setia menemani dan memberikan restu serta dukungan untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan cinta, doa, kasih sayang dan kesabaran yang luar biasa selama penulis menjalani pendidikan.
7. Adik ku tercinta **dr. Muhammad Fathah, Sp.A** , **Muhammad Pamungkas Akbar S.E** , **Gunung Wisnu Pamungkas S.Tr** , **dr Galih Adjie Pangestu**, beserta saudara - saudara dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan, doa dan pengertiannya selama penulis mengikuti proses pendidikan.
8. Seluruh **PSK** di kawasan Makassar yang telah bersedia mengikuti penelitian ini sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.
9. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis ini memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Obstetri dan Ginekologi pada khususnya di masa yang akan datang.

Makassar, 20 Desember 2019

Sulistyan Joko Saputro



ABSTRAK

SULISTYAWAN JOKO SAPUTRO. Sitologi dan genotip 16 dan 18 human papilloma virus pada wanita pekerja seks komersial di Makassar (dibimbing oleh Sharvianty Arifuddin, Deviana Soraya Riu, Isharyah Sunarno, Syahrul Rauf, Retno B. Farid).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui sitologi dan genotip khususnya tipe 16 dan 18 human papilloma virus (HPV) pada wanita pekerja seks komersial di Makassar.

Metode Penelitian yang digunakan adalah deskriptif ini dilakukan pada sampel cairan serviks dari 80 wanita pekerja seks komersial di kawasan Makassar. Pemeriksaan sitologi dilakukan dengan metode Thin Prep Pap Test sedangkan pemeriksaan deteksi DNA HPV (genotyping) menggunakan metode reverse dot blot "flow through" hybridization.

Hasil yang didapatkan Servisititis non spesifik terdapat pada 48(60%) sampel dan negatif lesi pada 32(40%) sampel. Hasil pemeriksaan DNA HPV (HPV genotyping) diperoleh HPV tipe 16 hanya terdapat pada 5 sampel sedangkan tipe 18 tidak ada. Kesimpulan dari peneltitan ini adalah bahwa PSK di Makassar sebagian besar mengalami servisititis non spesifik, proporsi antara HPV risiko tinggi (selain tipe 16 dan 18) dan risiko rendah sebanding. Prevalensi HPV risiko tinggi tipe 16 dan 18 dalam penelitian ini rendah.

Kata kunci :, sitologi servik, genotip Human papilloma virus, perempuan pekerja seks

ABSTRACT

SULISTYAWAN JOKO SAPUTRO. Cervical cytology and HPV genotype type 16 and 18 infection in female commercial sex Workers in Makassar (Supervised by Sharvianty Arifuddin, Deviana Soraya Riu, Isharyah Sunarno, Syahrul Rauf, Retno B. Farid).

This study aims to determine the cytology and type of human papilloma virus (HPV) in commercial female sex workers in Makassar.

This descriptive study was conducted on cervical fluid samples from 80 commercial female sex workers. The cytological examination was performed using the Thin Prep Pap Test whereas the DNA HPV detection (genotyping) using the reverse dot blot "flow through" hybridization method.

The results showed that Non-specific cervicitis was present in 48(60%) samples and negative lesions in 32(40%) samples. HPV DNA testing (HPV genotyping) show HPV type 16 only found in 5 samples whereas type 18 was absent. The Conclusion of this research is most of the female commercial sex workers in Makassar have non specific cervicitis, proportion between high risk HPV (other than types 16 and 18) and low risk is comparable. The prevalence of high risk HPV types 16 and 18 in this study was low.

Keywords: Cervix Cytology , HPV Genotype , Female Commercial Sex Workers

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	v
PRAKATA	vi
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	8
C. Tujuan Penelitian	9
D. Manfaat Penelitian	9

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A.	Kanker serviks	10
B.	Human papilloma virus (HPV)	20
C.	Pencegahan kanker serviks	23
D.	Kerangka teori	30
E.	Kerangka konsep	31
F.	Defenisi Operasional	32

BAB III METODE PENELITIAN

A.	Rancangan penelitian	34
B.	Waktu dan tempat penelitian	34
C.	Populasi, teknik dan besar sampel penelitian	34
D.	Kriteria penelitian	36
E.	Metode pengumpulan data	37
F.	Alur penelitian	40
G.	Izin penelitian dan kelayakan etik penelitian	40
H.	Waktu penelitian	41
I.	Personalia penelitian	41

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

A.	Hasil Penelitian	42
B.	Pembahasan	48

BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	
	A. Kesimpulan	56
	B. Saran	56
DAFTAR PUSTAKA		57
LAMPIRAN		70

DAFTAR TABEL

Tabel		Halaman
1	Terminologi sitologi berdasarkan sistem Bethesda	25
2	Karakteristik sampel penelitian	43
3	Hasil pemeriksaan SSBC	45
4	Distribusi tipe HPV pada sampel penelitian	46
5	Karakteristik sampel penelitian yang terinfeksi HPV tipe 16	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar		Halaman
1	Perkembangan kanker serviks pada serviks yang menunjukkan lesi-lesi pra-invasif pada jalur infeksi HPV sampai kanker serviks	18
2	Struktur genom HPV	21
3	Infeksi HPV pada epitel skuamosa serviks	23
4	Strategi skrining kanker serviks pada <i>high-resource</i> dan <i>low-resource settings</i>	28
5	Kerangka teori	30
6	Kerangka konsep	31
7	Alur penelitian	40
8	Distribusi tipe HPV tipe 16, tipe 18 dan tipe risiko tinggi-rendah lainnya pada wanita PSK di Makassar	45

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran		Halaman
1	Naskah penjelasan untuk responden (subyek)	70
2	Formulir persetujuan mengikuti penelitian setelah mendapat penjelasan	73
3	Formulir penelitian	76
4	Rekomendasi persetujuan etik	78
5	Data primer penelitian	79

DAFTAR ARTI LAMBANG/SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan keterangan
ADC	Adenocarcinoma
AGC	Atypical glandular cells
AIS	Endocervical adenocarcinoma in situ
ASC	Atypical squamous cell
ASCUS	Atypical squamous cell undetermined significance
ASC-H	<i>Atypical squamous cell - cannot exclude high-grade lesion</i>
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia
DMPA	Depo-Medroxyprogesterone Acetate
DNA	Deoxyribonucleic acid
FDA	The US Food and Drug Administration
HGSIL	High-grade cervical squamous intraepithelial lesions
HPV	Human papilloma virus
IARC	International Agency for Research on Cancer

ICESCC	The International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer
LBC	Liquid base cytology
LGSIL	Low-grade squamous intra-epithelial lesion
NILM	Negative for intraepithelial lesion or malignancy
PSK	Pekerja Seks komersial
SCC	Squamous cell carcinoma
SIL	Squamous intra-epithelial lesion
SSK	Sambungan skuamus kolumnar
TLR4	Toll-like receptor 4
WHO	<i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker serviks merupakan jenis kanker terbanyak ketiga didunia, dan merupakan satu-satunya kanker yang dapat dideteksi dini serta dicegah perkembangannya. Diperkirakan pada tahun 2008 di seluruh dunia terdapat sebanyak 530.232 wanita terdiagnosis kanker dan 275.008 wanita diantaranya meninggal dunia (Warren, 2009). Sebagian besar kanker serviks (85%) terjadi di negara-negara berkembang seperti Indonesia (Andriono, 2010). Berdasarkan Data Riset Kesehatan Dasar tahun 2013, kanker serviks dan kanker payudara merupakan penyakit kanker dengan prevalensi tertinggi di Indonesia yaitu kanker serviks sebesar 0,8‰ dan kanker payudara sebesar 0,5‰. Provinsi Kepulauan Riau, Maluku Utara, dan D.I. Yogyakarta memiliki prevalensi kanker serviks tertinggi yaitu sebesar 1,5‰ sedangkan prevalensi kanker serviks di Sulawesi Selatan sama dengan prevalensi secara nasional. Provinsi Jawa Timur dan Jawa Tengah memiliki estimasi jumlah penderita kanker serviks terbanyak yaitu 21.313 kasus di Jawa Timur dan 19.734 kasus di Jawa Tengah sedangkan di Sulawesi Selatan diperkirakan terdapat 3.400 kasus (Pusat Data Kementerian Kesehatan RI, 2015).

Laju pertumbuhan kanker serviks memiliki perbedaan drastis pada negara maju dibandingkan negara berkembang. Secara global, beban akibat kanker serviks pada negara-negara berkembang sekitar 85%-88% kematian pada kanker serviks. Laju pertumbuhan kanker serviks pada negara berkembang saat ini masih terus meningkat bahkan apabila kejadian kanker serviks dan kanker payudara dijumlahkan maka akan menjadi penyebab utama kematian pada wanita usia reproduksi pada tahun 2025 (Ferlay et al., 2010). Perbedaan amat nyata terlihat pada negara-negara maju di mana estimasi insiden dan mortalitas kanker serviks telah menurun di negara-negara karena telah mengembangkan program skrining dengan baik (Forman et al., 2012). Program skrining yang efektif dan penatalaksanaan lesi prekanker yang baik telah menurunkan angka kejadian dan kematian akibat kanker jenis ini dalam 50 tahun terakhir.

Penanganan kanker serviks pada negara-negara berkembang menjadi suatu tantangan tersendiri, terutama dalam hal edukasi, sumber daya serta prioritas kepentingan yang ada. Selama ini penerapan program skrining kanker servik tidak dapat dilakukan dengan baik pada daerah dengan peralatan terbatas. Usaha peningkatan cakupan program pencegahan kanker serviks kerap kali terkendala faktor sosiokultural dan infrastruktur. Pelaksanaan program pencegahan dan penanganan kanker serviks pada negara berkembang harus mempertimbangkan biaya

(Nurcahyo, 2010; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2010; Echelman, 2012).

Kanker serviks di negara-negara berkembang lebih sering ditemukan pada wanita usia reproduksi walaupun kanker serviks kerap kali ditemukan pada wanita berusia >50 tahun. Penderita kanker serviks sebagian besar terdiagnosis pada stadium lanjut dan pada stadium yang tidak dapat disembuhkan di negara-negara yang tidak memiliki program skrining yang baik (Echelman, 2012). Selain itu, prevalensi dan genotip HPV yang menginfeksi berbeda pada setiap populasi. Saat ini, terdapat dua tipe vaksin HPV yaitu untuk tipe 16 dan 18 di mana keduanya secara signifikan menurunkan prevalensi infeksi HPV yang disebabkan oleh kedua tipe HPV ini (Lu, 2011). Akan tetapi, pengaruh vaksinasi HPV terhadap pencegahan infeksi HPV dan kanker serviks juga berbeda berdasarkan distribusi genotip HV di setiap wilayah.

Infeksi HPV pada serviks merupakan peristiwa penting untuk terjadinya kanker serviks; diperkirakan 50-80% wanita aktif seksual akan terinfeksi HPV dalam kehidupannya, dan sebesar 80% akan bebas infeksi dalam 2 tahun serta tidak akan menyebabkan kanker. Keberadaan infeksi HPV yang persisten merupakan salah satu predisposisi berkembangnya displasia dan kanker servik. Human papilloma virus (HPV) tipe 16 dan 18 merupakan penyebab kanker serviks di dunia. Progresi dari infeksi HPV sampai menjadi kanker serviks sekitar 10-20 tahun. Namun, proses infeksi ini seringkali tidak disadari oleh penderita karena proses infeksi HPV

kemudian menjadi pra-kanker sebagian besar berlangsung tanpa gejala. Proses ini diawali dengan terjadinya perubahan sel-sel normal menjadi sel-sel pra-kanker dan kemudian menjadi sel kanker (displasia) (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2010; Wright et al., 2007).

Infeksi persisten HPV onkogenik pada serviks merupakan penyebab 100% kasus kanker serviks (WHO, 2007; Bosch, 2002; Cogliano, 2005; Lehoux, 2009). Saat ini, terdapat lebih dari 100 genotip HPV telah teridentifikasi dan diperkirakan 50 tipe HPV ini diketahui menginfeksi saluran reproduksi wanita (de Villiers, 2004; de Villiers, 2005; Burk, 2009). Secara epidemiologis, HPV dikelompokkan atas tipe risiko rendah (Risiko Rendah) yang menyebabkan kutil pada kelamin, tipe risiko tinggi (Risiko Tinggi) yang sering menyebabkan cervical intraepithelial neoplasia (CIN) dan keganasan genitalia lainnya, dan tipe HPV yang belum terklasifikasi di mana onkogenitasnya belum dipastikan (Munoz, 2003).

Infeksi HPV servikal sangat menular dan risiko infeksi meningkat dengan meningkatnya aktivitas seksual (Boogards, 2010; Javanbakht et al., 2010). Pekerja seks wanita termasuk kelompok berisiko tinggi terinfeksi dan menularkan HPV karena memiliki pasangan seksual lebih dari satu (Javanbakht et al., 2010). Penelitian pada wanita pekerja seks di Kamboja menunjukkan prevalensi HPV tipe 51 dan 70 paling dominan dibandingkan tipe 16, 71 dan 81 (Couture et al., 2012).

Akan tetapi, penelitian lainnya di Turki menunjukkan pekerja seks wanita sebagian besar terinfeksi HPV tipe-18, 16 dan 50 (Ersan et al., 2013).

Sebuah meta-analisis tentang infeksi HPV pada pekerja seks wanita di Asia menunjukkan terdapat perbedaan prevalensi tipe HPV antara Asia Tenggara dan Asia bagian timur. Tipe HPV yang dominan menginfeksi di Asia bagian timur terdiri dari tipe 16, 18, 58, 56 dan 52 sedang infeksi HPV di wilayah Asia Tenggara terutama disebabkan oleh tipe-52, 16, 58, 18 dan 66 (Peng, 2012). Review lainnya juga menunjukkan terdapat perbedaan prevalensi HPV antara pekerja seks wanita dan populasi umum serta variasi perbedaan prevalensi HPV di berbagai wilayah geografis di dunia yang menunjukkan rata-rata prevalensi keseluruhan infeksi HPV pada PSK sebesar 42,7% pada 6 wilayah yang didefinisikan oleh WHO (Afrika, Amerika, Mediterania Timur, Eropa, Asia Tenggara dan Pasifik Barat) yang jauh lebih tinggi dari populasi umum wanita (Sohoo, 2013).

Pemeriksaan sitologi telah menjadi pemeriksaan standar skrining kanker serviks lebih dari 50 tahun terakhir. Pemeriksaan skrining kanker serviks dengan sitologi telah menurunkan insiden dan angka mortalitas akibat kanker serviks. Skrining kanker serviks ini efektif karena jenis kanker ini memiliki fase preinvasif panjang sehingga dapat dideteksi perubahannya sebelum berubah menjadi suatu keganasan atau metastasis. Pemeriksaan ini mengevaluasi keberadaan abnormalitas morfologi sel hasil dari spesimen epitel serviks. Pemeriksaan sitologi

konvensional memiliki tingkat sensitivitas (70%-80%) dan spesifisitas (94-97%) untuk mendeteksi lesi prekanker derajat tinggi (Warren, 2009). Hasil negatif palsu juga kerap ditemukan pada pemeriksaan ini, dan pengambilan sampel yang tidak adekuat serta standar prosedur yang tidak baik akan menurunkan tingkat sensitivitasnya. Saat ini terdapat pemeriksaan sitologi berbasis cairan yang mampu memperbaiki kekurangan pada penyediaan preparat (Maryand et al., 2007; Echelman, 2012).

Pemeriksaan sitologi sering kali terkendala oleh infrastruktur yang cukup terutama pada negara-negara berkembang, sehingga hanya sedikit wanita yang dapat memiliki akses terhadap program skrining atau pengobatan kanker serviks. Alliance for Cervical Cancer Prevention mencari alternatif lain dari pemeriksaan sitologi seperti inspeksi visual asetat, dan test HPV DNA (Qiao et al., 2008).

Cakupan skrining selama hidup seorang wanita pada negara-negara miskin tidaklah mencapai 10%. Penegakan diagnosis dan penanganan pada negara berkembang juga masih dipersulit dengan adanya sistem rujukan yang tidak efektif dan hambatan secara sosiokultural. Kesadaran yang kurang mengenai kemungkinan paparan kanker serviks juga merupakan diperlukannya peningkatan cakupan program pencegahan. Bahkan pada beberapa negara miskin wanita masih tidak dapat mengerti alasan pentingnya dilakukan skrining kanker serviks, karena masih ada yang berpendapat apabila dirinya tidak sedang

sakit mengapa memerlukan suatu pemeriksaan (Qiao et al., 2008; Echelman, 2012).

Tingginya tingkat sensitifitas pemeriksaan DNA HPV memiliki keuntungan nilai prediksi negatif yang sangat tinggi bahkan terhadap prekursor adenokarsinoma, yang kerap kali tidak terdeteksi melalui pemeriksaan sitologi (Arbyn et al., 2010). Pemeriksaan DNA HPV memiliki tingkat sensitivitas yang lebih tinggi dalam mendeteksi lesi prekanker derajat tinggi, dan nilai prediksi positif lebih tinggi dikarenakan masih tingginya angka kejadian kanker serviks pada negara berkembang. Efektifitas dari program skrining kanker serviks ini dapat meningkat dengan penggunaan pemeriksaan HPV mandiri. Pemeriksaan HPV mandiri ini dapat diterima pada sebagian besar populasi, dan penerapannya terbukti meningkatkan kepatuhan, cakupan skrining bahkan mengatasi berbagai hambatan sosio-kultural di negara berkembang (Qiao et al., 2008).

Tipe HPV yang menyebabkan kanker serviks di dunia adalah HPV tipe 16 dan 18 (sekitar 70% kasus), dan lesi pra kanker risiko tinggi (41–67%), serta lesi pra kanker risiko rendah (16–32%). Selain HPV tipe 16/18, HPV tipe lainnya yang ditemukan berhubungan dengan kanker serviks adalah tipe 31, 33, 35, 45, 52 dan 58. Di Indonesia, kanker serviks, secara berurutan paling banyak terkait dengan tipe 16, 18, 52, 45, 35, 51, 33, 39, 31 dan 58 (ICO, 2018). Penelitian telaah kritis oleh Soho dkk menemukan bahwa diantara wanita pekerja seksual, tipe HPV yang paling

sering ditemukan adalah HPV 6 (11,5%), 16 (38,9%), 18 (23,1%), 31 (28,4%), 52 (32,7%), dan 58 (26%) (Sohoo et al., 2013). Penelitian pada wanita yang datang ke klinik ginekologi RS Dr. Cipto Mangunkusumo oleh Schellekens dkk menemukan bahwa 3 tipe HPV utama pada wanita dengan kanker serviks adalah 16(44%), 18(39%) dan 52(14%) (Schellekens et al., 2004). Sementara itu, penelitian oleh Vet dkk di tiga kota di Indonesia (Jakarta, Tasikmalaya dan Bali) menemukan bahwa tipe HPV yang paling sering ditemukan adalah HPV 52(23,2%), 16(18,0%), dan 18(11,8%) (Vet et al., 2008).

Penelitian mengenai sitologi dan genotip HPV pada wanita pekerja seks komersial belum pernah dilakukan di Sulawesi Selatan khususnya Makassar. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian mengenai sitologi dan genotip HPV pada wanita pekerja seks komersial di Makassar untuk tipe 16 dan 18, sebagai data pertimbangan Dinas Kesehatan dan bagi wanita pekerja seks komersial mengenai risiko infeksi dan penularan HPV serta pentingnya program edukasi untuk pencegahan dan penyebaran penyakit ini.

B. Rumusan Masalah

Berapa prevalensi infeksi HPV dan tipe HPV yang menginfeksi wanita pekerja seks komersial (PSK) di Makassar.

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui hasil pemeriksaan sitologi dan genotip HPV pada wanita pekerja seks komersil (PSK) di Makassar, Sulawesi Selatan.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui tipe lesi prakanker pada wanita PSK di Makassar melalui pemeriksaan sitologi
- b. Mengetahui tipe HPV yang menginfeksi wanita PSK di Makassar melalui pemeriksaan genotip DNA HPV
- c. Mengetahui distribusi HPV di Makassar pada PSK

D. Manfaat Penelitian

- a. Dapat memberikan informasi ilmiah tentang tipe HPV yang menginfeksi wanita pekerja seks komersial di Makassar
- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi media edukasi dan menambah wawasan serta pemahaman wanita PSK di Makassar yang lebih baik mengenai pentingnya dilakukan vaksinasi HPV.
- c. Hasil penelitian ini dapat menjadi data dasar bagi penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. KANKER SERVIKS

1. Definisi

Kanker serviks invasif adalah kanker mulut rahim yang telah menyebabkan destruksi dari membran basal epitel serviks dan menunjukkan proses mitosis berlebihan. Kanker serviks insitu adalah kanker mulut rahim yang masih belum menyebabkan destruksi dari membran basal epitel serviks akan tetapi menunjukkan proses mitosis berlebihan. Lesi prekanker merupakan lesi awal kanker serviks yang ditandai dengan perubahan displastik pada epitel serviks dan menyebabkan berbagai macam gangguan maturasi sel (Andriono,2010).

2. Epidemiologi

Kanker serviks merupakan penyebab kanker ketiga yang paling sering ditemukan di dunia. Insiden kanker serviks sebesar 15 per 100.000 wanita per tahun dan menyebabkan 8 kematian per 100.000 wanita per tahun. Pada tahun 2008 di seluruh dunia terdapat sebanyak 530.232 wanita terdiagnosis kanker dan 275.008 diantaranya meninggal dunia (Ferlay et al., 2010). Saat ini sebagian besar (85%) kasus ditemukan pada negara-negara berkembang. Untuk wilayah ASEAN, insidens kanker serviks di Singapura yaitu sebesar sebesar 25 per 100.000 penduduk

pada ras Cina; 17,8 per 100.000 penduduk pada ras Melayu; dan Thailand sebesar 23,7 per 100.000 penduduk. Insidens dan angka kematian kanker serviks menurun selama beberapa dekade terakhir di Amerika Serikat (Rasidji, 2009). Di Indonesia diperkirakan ditemukan 40 ribu kasus baru kanker mulut rahim setiap tahunnya. Menurut data kanker berbasis patologi pada 13 pusat laboratorium patologi, kanker serviks merupakan kanker tertinggi di Indonesia sekitar 36%. Frekuensi kanker serviks sebesar 76,2% di antara kanker ginekologi, Frekuensi kanker serviks stadium IIB-IVB (66,4%) di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo. Angka survival relatif pada lesi pre-invasif hampir 100%. Angka survival relatif 1 dan 5 tahun masing-masing sebesar 88% dan 73%. Apabila terdeteksi pada stadium awal, kanker serviks invasif merupakan kanker yang paling berhasil diterapi dengan angka survival 5 tahun sebesar 92% (Rasidji, 2009).

Keterlambatan diagnosis pada stadium lanjut, keadaan umum yang lemah, status sosial ekonomi yang rendah, keterbatasan sumber daya, keterbatasan sarana dan prasarana, jenis histopatologi, dan derajat pendidikan ikut serta dalam menentukan prognosis dari penderita. Secara internasional, beban akibat kanker serviks ini terjadi pada negara-negara berkembang, sekitar 85% kasus dan 88% kematian akibat kanker serviks terjadi (Ferlay et al., 2010). Wanita dengan kanker serviks pada negara berkembang memiliki *lifetime risk* 35% lebih tinggi dibandingkan dengan wanita pada negara maju. Kanker ini kerap kali mengenai wanita dewasa

muda usia reproduktif, 50% kasus ditemukan pada rentang usia 30-35 tahun. Pada negara-negara yang tidak memiliki program skrining yang baik, kerap kali penderita kanker serviks ini datang pada stadium lanjut dan tidak dapat disembuhkan walaupun pada kenyataannya kanker serviks ini memiliki kemungkinan sembuh lebih besar bila dideteksi pada stadium dini (Howlander et al., 2011).

3. Faktor risiko

Banyak wanita terinfeksi HPV servikal, sebagian besar tidak berkembang menjadi kanker serviks. Beberapa faktor penyerta lainnya terlibat dalam perkembangan kanker serviks yaitu faktor eksogen atau lingkungan, faktor HPV dan faktor host. Berhubungan seksual di usia muda, merokok, paritas dan infeksi yang menyertai agen-agen penyakit menular seksual merupakan faktor yang dapat meningkatkan risiko kanker serviks; faktor virus meliputi infeksi tipe spesifik, ko-infeksi dengan HPV tipe lain, varian HPV, *viral load* dan integrasi virus; sedangkan faktor *host* meliputi imunosupresi, faktor genetik dan faktor lainnya yang berhubungan dengan respon imun (Munoz et al., 2006).

Usia merupakan faktor utama infeksi HPV pada kanker serviks. Prevalensi wanita berusia 20-an tahun terinfeksi HPV risiko tinggi maupun rendah antara 20-40% (Herrero et al., 2005). Insiden kumulatif > 40% infeksi HPV selama 3 tahun terdapat wanita usia 15-19 tahun yang seksual aktif (Woodman, 2001). Penelitian juga membuktikan infeksi HPV tipe 16 paling tinggi terjadi pada usia 25-40 tahun dibandingkan HPV tipe

18 untuk kelompok usia yang sama kemudian risiko infeksi menurun seiring pertambahan usia (Tiggelaar et al., 2012; de Sanjose et al., 2013).

Penelitian di provinsi Shanxi sebagai wilayah dengan tingkat morbiditas dan mortalitas kanker serviks paling tinggi (23 kematian per 100.000 wanita) di Cina yang juga berkontribusi 14% terhadap kasus kanker serviks baru setiap tahunnya pada usia >55 tahun, pekerjaan suami sebagai petani, tidak mencuci daerah vagina setelah koitus dan rendahnya asupan asam folat berkorelasi positif dengan CIN (Wang et al., 2017). Penelitian sebelumnya di Jerman yang memiliki insiden kanker serviks lebih rendah dari China (11,6/100.000 wanita) menunjukkan banyaknya pasangan seksual dan usia muda merupakan faktor risiko utama terjadinya infeksi HPV sedangkan usia tua dan kutil kelamin sebagai faktor epidemiologis penyerta terhadap perkembangan *high-grade cervical squamous intraepithelial lesions* (HGSIL) (Remschmidt, 2013).

Infeksi HIV adalah ko-faktor risiko kanker serviks pada wanita dengan infeksi HPV dan seperti dalam semua populasi, perlu dilakukan pengenalan skrining kanker serviks pada populasi dengan prevalensi infeksi HIV tinggi (Adjorlolo-Johnson et al., 2006). Wanita yang terinfeksi *Chlamydia trachomatis* juga diketahui memiliki berisiko tinggi mengidap kanker serviks (Zhu, 2016). Penelitian lain menunjukkan wanita berusia antara 46-55 tahun disertai perdarahan setelah koitus, terinfeksi

Trichomonas vaginalis, mengalami inflamasi servikal dan kutil kelamin juga berisiko tinggi mengidap HGSIL (Tao et al., 2014).

The International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer (ICESCC) menunjukkan paritas meningkatkan risiko karsinoma servikal invasif selain jumlah pasangan seksual dan usia pada hubungan seks pertama kali. Usia dini pada kehamilan berkorelasi dengan karsinoma serviks invasive dan CIN3. Kanker serviks lebih sering terjadi pada kehamilan awal. Paritas meningkatkan risiko kanker serviks melalui mekanisme mempertahankan zona transformasi pada eksoserviks selama beberapa tahun yang membantu paparan terhadap HPV disertai adanya perubahan faktor hormonal dan imunitas selama kehamilan (ICESCC, 2006). IgG memicu proliferasi sel kanker serviks melalui peningkatan signaling TLR4 (*toll-like receptor 4*). TLR4 signaling berperan dalam memicu perkembangan sebagian besar inflamasi pada kanker seperti kanker serviks (Wang et al., 2014).

Data penelitian epidemiologi lainnya menunjukkan hormon seks endogen dan eksogen juga menyebabkan wanita lebih rentan terhadap kanker serviks disertai infeksi HPV. Estrogen meningkatkan ekspresi protein onkogenik E6 dan E7 pada HPV yang merupakan pemicu utama kanker serviks (Chung, 2010). Hormon-hormon steroid (estrogen dan progesteron) berperan dalam inisiasi dan progresi kanker serviks dalam proses karsinogenesisnya. Wanita yang mengonsumsi estradiol dilaporkan mengalami peningkatan risiko terjadinya lesi HGSIL dan

berkembang menjadi kanker serviks (de Villier, 2003; Elson et al., 2000). Faktor risiko kanker serviks juga meningkat karena penggunaan kontrasepsi hormonal. Penggunaan kontrasepsi oral (progestagen-only pill dan injeksi (DMPA) selama lebih dari 5 tahun meningkatkan risiko kanker serviks (Urban, 2012).

Wanita yang memiliki riwayat saudara kandung atau ibu yang mengidap kanker serviks memiliki kemungkinan 2–3 kali lebih besar mengidap kanker serviks dibandingkan dengan wanita normal. Beberapa peneliti menduga hal ini berhubungan dengan berkurangnya kemampuan melawan infeksi HPV (Meijer et al., 2009).

4. Etiologi

Virus HPV termasuk famili papovavirus yaitu suatu virus DNA yang mempunyai 2 rantai DNA dan mengandung 8000 pasangan genom, serta mengadakan replikasi di dalam inti sel yang terinfeksi. Virus ini menginfeksi membrana basalis pada daerah metaplasia dan zona transformasi serviks. Dari hasil pemeriksaan sekuensi DNA yang berbeda dikenal lebih dari 200 tipe HPV. Tiga puluh diantaranya ditularkan melalui hubungan seksual dengan masing-masing kemampuan mengubah sel epitel serviks. HPV adalah virus DNA yang mukosotropik kutaneotropik yang umumnya melibatkan kulit, traktus genital bagian bawah, laring, kavum oral, uretra dan epitel perianal. Berdasarkan susunan gen, HPV dibagi menjadi beberapa tipe dengan teknik hibridisasi DNA dan pemberian kode nomor berdasarkan urutan penemuannya. Setiap tipe HPV menyebabkan

kerusakan epitel dan perubahan morfologi spesifik dari lesi yang ditimbulkan. HPV mempunyai potensi onkogenik lebih besar jika dibandingkan dengan virus papilloma spesies lainnya.

Tipe risiko rendah yaitu 6, 11, 40, 42, 43, 54, 61, 70, 72, dan 81; kemungkinan risiko tinggi yaitu tipe 26, 53, 66, 68, 73, dan 82, serta risiko sangat tinggi yaitu 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, dan 59. Karsinoma serviks dihubungkan dengan infeksi HPV 16 dan HPV 18. Saat ini penentuan genom DNA dapat dilakukan dengan teknik hibridisasi. Rangkaian DNA yang terdapat pada virus papilloma termasuk HPV telah diketahui dan secara umum gambaran genom virus papilloma adalah sama.

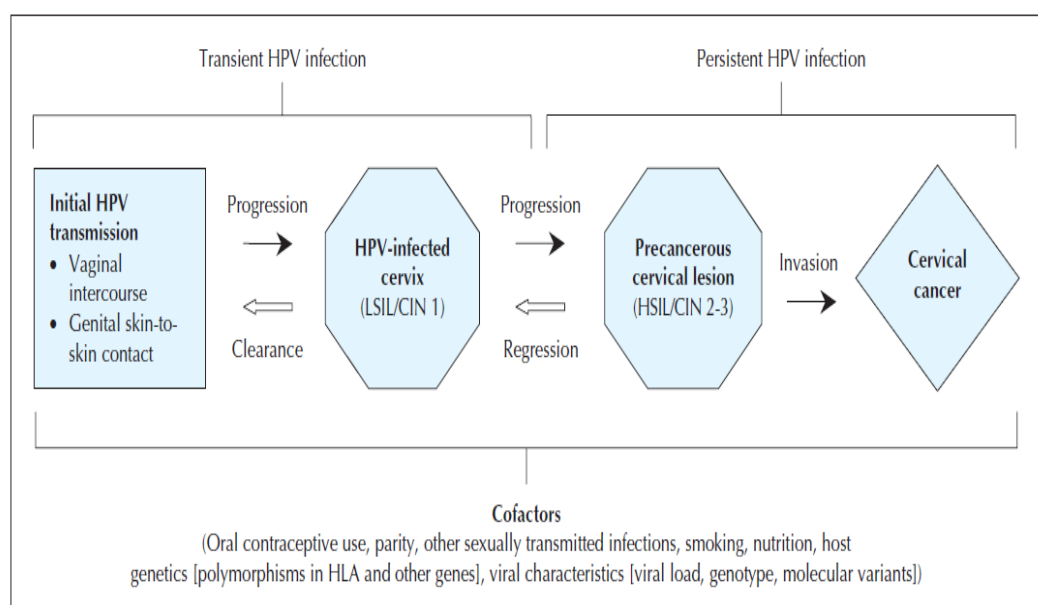
5. Patogenesis

Serviks normal tersusun dari beberapa jenis sel epitelial. Patofisiologi dari kanker serviks bergantung pada jenis dan sifat dari sel serta HPV sebagai agen. Kanalis serviks bagian tengah hingga atas sebagian besar tersusun dari sel epitel kolumnar, yang memproduksi mukus. Sel-sel ini merupakan sel yang secara embriologi berasal dari invaginasi duktus mullerian, dan pada dasarnya sel jenis ini jarang sekali berpotensi untuk mengalami perubahan neoplasia. Pada saluran yang lebih bawah hingga bagian distal ektoserviks tersusun dari sel epitel skuamus. Sel epitel skuamus ini berubah bentuk dari sel kolumnar mulerian saat kanalis uterovaginal terbentuk dan pada dasarnya sel jenis ini memiliki sedikit potensi untuk mengalami neoplasia.

Sambungan skuamus kolumnar (SSK) merupakan sambungan yang terbentuk saat sel kolumnar bertemu dengan sel skuamusa biasa ditemukan mulai bagian tengah ekto serviks hingga kanalis servikalis bawah. Lokasi SSK ini bervariasi selama masa hidup seorang wanita. SSK merupakan zona transformasi, perubahan normal dari satu bentuk sel ke dalam bentuk sel lainnya disebut metaplasia. Saat proses metaplasia terjadi maka saat itulah sel berpotensi mengalami neoplasia. Pada usia reproduksi, SSK lama menonjol keluar hingga tampak pada portio akibat adanya pengaruh hormonal. Tingkat keasaman vagina serta iritasi mekanik merupakan pencetus terjadinya metaplasia sel skuamus, sehingga terbentuklah SSK baru. Zona transformasi terbentuk antara SSK lama dan baru. Sel skuamus imatur yang mengalami metaplasia pada zona transformasi ini merupakan daerah yang paling rentan mengalami neoplasia (Kumar, 2007).

Kanker serviks terjadi terutama pada zona transformasi serviks. Zona transformasi adalah jaringan melingkar yang terletak pada epitel skuamosa vagina yang mengalami kerusakan dan menggantikan epitel kelenjar dari kanalis endoservikalis. Progresi kanker serviks melalui tahapan berikut: infeksi akut HPV karsinogenik, diikuti dengan adanya virus persisten (bukan *clearance*) yang berhubungan dengan perkembangan lesi pra-kanker serviks dan terakhir invasi yang menyebabkan kanker serviks (Gambar 1) (Schiffman et al., 2011).

Sebagian besar kanker serviks adalah karsinoma sel skuamosa meskipun juga terdapat adenokarsinoma dan karsinoma adenoskuamosa. Karsinoma sel skuamosa yang berasal dari prekursor lesi dikelompokkan atas sistem cervical intra-epithelial neoplasia (CIN) atau squamous intra-epithelial lesion (SIL). Low-grade SIL (LGSIL) secara luas sama dengan CIN1 dan umumnya mewakili infeksi HPV produktif non-neoplastik yang progresi keganasannya rendah. Sebaliknya, high-grade SIL (HGSIL) sama dengan CIN2/3 mengandung infeksi virus abortif yang mengalami deregulasi awal ekspresi gen-gen HPV dalam sel-sel epitel basal dan risiko progresi yang besar menjadi penyakit invasive (Groves, 2015). Berdasarkan urutan prevalensi dari tertinggi ke terendah, tipe HPV yang sering teridentifikasi pada HGSIL yaitu HPV-16, -31, -58, -18, -33, -52, -35, -51, -56, -45, -39, -66 and -6 sedangkan pada LGSIL terdapat HPV-16 (26%), -31 (12%), -51 (11%), -53 (10%), -56 (10%), -52 (9%), -18 (9%), -66 (9%) and -58 (8%) (Clifford et al., 2006).



Gambar 1. Perkembangan kanker serviks pada serviks yang menunjukkan lesi-lesi pra-invasif pada jalur infeksi HPV sampai kanker serviks. LGSIL = *low-grade squamous intraepithelial lesion*, CIN 1 = *grade 1 cervical intraepithelial neoplasia*, HGSIL = *high-grade SIL*, CIN 2–3 = *grade 2 or 3 CIN* (Lau, 2005).

Infeksi HPV ditemukan terutama pada wanita berusia muda. HPV tipe 6,11,16, dan 18 telah dianggap sebagai tipe risiko tinggi penyebab dari perubahan neoplasia zona transformasi serviks. Saat ini perkembangan mengenai pemeriksaan untuk mendeteksi keberadaan tipe ini telah merubah pemeriksaan skrining kanker serviks yang tersedia. Infeksi HPV tipe 6 dan 11 ditemukan 25% pada seluruh CIN 1 dan 90% pada kondiloma anogenital. Infeksi HPV subtipe 16 dan 18 ditemukan pada 25% CIN 1, 70% pada CIN 2/3. Tipe 16,18,31,33, dan 45 ditemukan 63-97% pada kanker servik invasif. Walaupun saat ini infeksi HPV dianggap merupakan penyakit menular, akan tetapi berbeda dengan penyakit menular seksual lainnya, infeksi yang terjadi bertahan dan bervariasi pada masing-masing individu (Warren et al., 2009).

Sifat dari setiap tipe HPV bervariasi sesuai faktor penyertanya; keberadaan faktor-faktor penyerta inilah yang membuat penanganan terhadap pasien menjadi sulit. Paparan terhadap HPV kerap kali ditemukan, akan tetapi tidak semuanya menjadi kanker serviks. Sebagian besar infeksi HPV bersifat sementara, 70% wanita muda yang baru

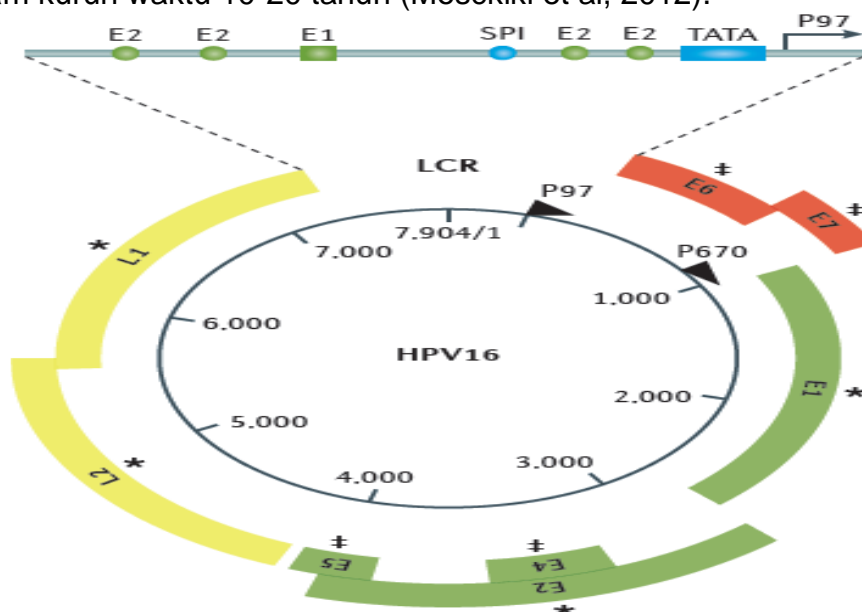
terinfeksi HPV akan bebas dari infeksi setelah 12 bulan (Howlander et al., 2011).

Proses karsinogenesis terjadi secara bertahap dan hampir selalu disebabkan oleh infeksi persisten HPV tipe risiko tinggi. HPV tipe onkogenik akan menyebabkan infeksi persisten dan mengganggu proses apoptosis sel-sel epitel serviks (Mosckiki et al, 2012). Gangguan ini akan menyebabkan terjadinya proliferasi sel yang tidak terkontrol dan hilangnya maturasi sel normal, dan perkembangannya mengarah ke lapisan permukaan epitel. Proses displasia yang terjadi secara histopatologi disebut dengan *cervical intraepithelial neoplasia* (CIN). Nomenklatur CIN didasarkan derajat displasia terbagi menjadi CIN1, CIN2 dan CIN3. Lesi disebut invasif apabila sel epitel telah menembus membran basal. Tipe histologi dari kanker serviks yang sering dijumpai ialah 80% squamous cell carcinoma (SCC) ,15% adenocarcinoma dan 3%-5% adenosquamous carcinoma (Warren et al., 2009).

B. HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV)

Human papillomavirus (HPV) merupakan genus famili Papilomaviridae dan sering kali ditemukan pada manusia. Infeksi HPV akan mempengaruhi perkembangan keratinosit epitel dari kulit dan mukosa dari daerah anogenital dan orofaring. Sekitar 200 tipe papilomavirus telah diidentifikasi dan 120 diantaranya telah berhasil diisolasi pada manusia. Sekitar 35 tipe HPV yang diketahui menginfeksi

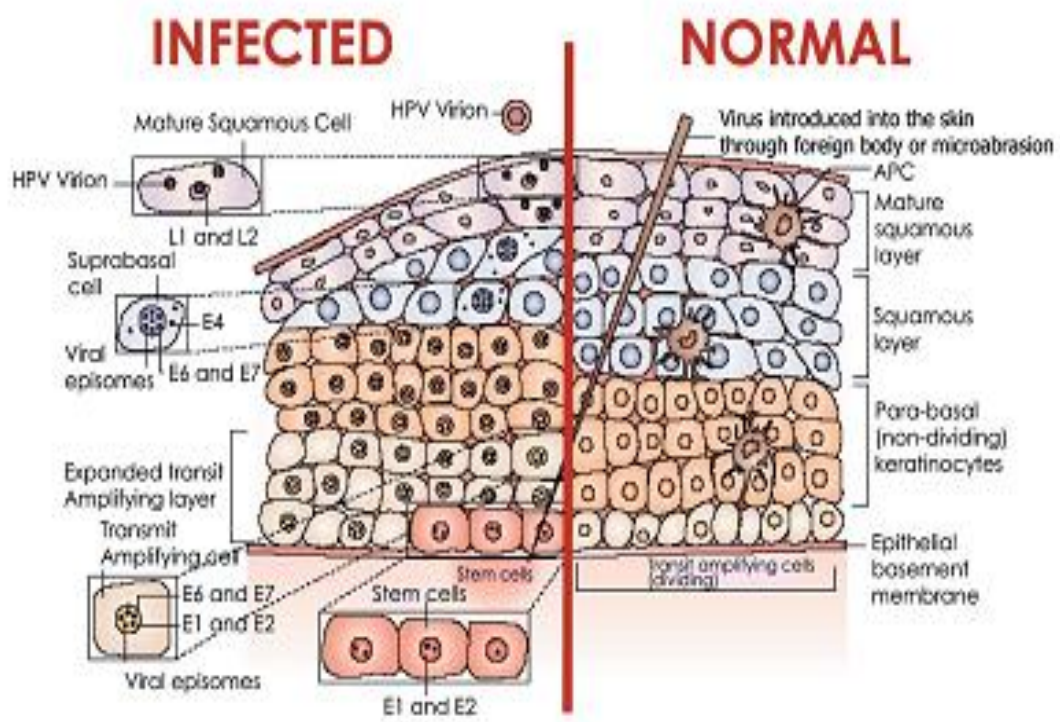
daerah anogenital manusia. HPV berdasarkan tipenya dapat dikelompokkan menjadi tipe tipe risiko tinggi (tipe 16, 18, 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 dan 68) dan tipe risiko rendah (tipe 6, 11, 42, 44, 26, 53, 66, 73 dan 82). Tipe 16 dan 18 merupakan HPV tipe risiko tinggi yang paling sering ditemukan (70%) pada kanker serviks. Prevalensi HPV tipe risiko tinggi lebih tinggi pada negara berkembang dibandingkan dengan negara maju. Masa inkubasi sekitar 3-4 minggu hingga beberapa tahun dan infeksi yang terjadi tidak bergejala. Rata-rata lama infeksi HPV sekitar 4-10 bulan. Sebagian kecil infeksi HPV ini akan presisten dan wanita dengan infeksi presisten HPV tipe risiko tinggi akan memiliki risiko besar untuk mengalami lesi prekanker derajat tinggi (CIN 2/3). Lesi prekanker derajat tinggi merupakan target dari program skrining karena sepertiga lesi prekanker derajat tinggi akan berkembang menjadi kanker serviks invasif dalam kurun waktu 10-20 tahun (Mosckiki et al, 2012).



Gambar 2. Struktur genom HPV (Schiffman et al., 2016).

HPV merupakan virus berukuran kecil mengandung 8000 pasangan basa pada struktur DNANYa yang dikelilingi oleh selubung protein terdiri atas 2 kapsid protein (L1 dan L2). Terdapat 6 protein (E1,E2,E4-7) yang memiliki peran penting pada replikasi virus, amplifikasi genom, proliferasi, dan onkogenesis (Gambar 2). Transmisi HPV memerlukan kontak langsung antara kulit dengan kulit dan atau mukosa, dan transmisi HPV sebagian besar melalui hubungan seksual. Kerusakan mikro pada kulit akan menyebabkan HPV masuk ke dalam epitel, selanjutnya akan berikatan dengan membran basal (protein kapsid L1). Setelah berikatan dengan permukaan keratinosit, kapsid virus akan mengalami modifikasi dan terjadi pemisahan L2 sehingga materi virus akan bergabung dengan sel tubuh host. Akibat adanya materi HPV, maka membran basal sel epitel akan mengekspresikan protein non struktur dari virus. Selama proses regulasi dari protein ini terjadi maka pembelahan sel akan berlangsung terus menerus, dan proses diferensiasi sel akan terhambat dan tidak selesai. Protein virus diekspresikan secara berurutan dengan urutan berdasarkan maturitas virion, yang paling matur akan berada pada lapisan permukaan epitel. Infeksi persisten seiring waktu akan menyebabkan kerusakan materi genetik sehingga akan menyebabkan hilangnya kontrol pada siklus sel dan mutasi yang berakibat terjadinya perkembangan keganasan. Onkoprotein E6 dan E7 yang berasal dari HPV merupakan penyebab terjadinya degenerasi keganasan. Onkoprotein E6 akan mengikat p53 sehingga TSG p53 akan kehilangan

fungasinya. Sementara itu, onkoprotein E7 akan mengikat TSG Rb. Ikatan ini menyebabkan terlepasnya E2F yang merupakan faktor transkripsi sehingga siklus sel berjalan tanpa kontrol infeksi presisten dari salah satu HPV tipe onkogenik 13-16 merupakan pemicu awal dari perkembangan kanker serviks (Gambar 3) (Arbyn et al., 2010; Mosckiki et al., 2012).



Gambar 3. Infeksi HPV pada epitel skuamosa serviks (Munoz, 2006).

C. PENCEGAHAN KANKER SERVIKS

Pencegahan kanker serviks dapat dilakukan salah satunya dengan pencegahan primer yang bertujuan mencegah infeksi HPV dan kofaktor yang telah diketahui dapat meningkatkan risiko kanker serviks, meliputi:

- a. Edukasi dan peningkatan kesadaran wanita dan pasangannya, agar dapat menurunkan bentuk perilaku seksual yang berisiko tinggi

(pasangan seksual lebih dari 1, aktifitas seksual pada usia dini atau terkena penyakit menular seksual)

- b. Mempromosikan penggunaan kontrasepsi barier
- c. Meningkatkan penggunaan vaksin HPV
- d. Menghindari atau menghentikan merokok

Upaya deteksi dini pada wanita yang berisiko tinggi berupa program skrining yang terorganisir atau skrining oportunistik. Penanganan dan deteksi dini dari lesi prekanker berupa program '*see and treat*' dan diagnosis berdasarkan hasil histopatologi. Pemeriksaan skrining yang baik haruslah bersifat akurat, tingkat reproduksibilitasnya tinggi, tidak mahal, mudah dilakukan, mudah dipantau, tingkat penerimaan baik dan aman.

Pemeriksaan skrining yang paling sering digunakan hingga saat ini ialah pemeriksaan sitologi. Pemeriksaan ini merupakan pemeriksaan yang didasarkan pada hasil sediaan pada sel-sel serviks uteri dan diperiksa dibawah mikroskop oleh seorang ahli patologi anatomi. Pemeriksaan sitologi konvensional atau papsmear diperkenalkan pertama kali oleh dr.Papaniculaou pada tahun 1941. Pemeriksaan tes Papsmear dari serviks merupakan hasil dari pengambilan sampel endoserviks dan ektoerviks. Pemeriksaan sitologi berbasis cairan yang dikembangkan akhir-akhir ini sebagai alternatif dan memiliki keuntungan untuk dilakukan pemeriksaan tambahan HPV DNA. Penggunaan sitologi berbasis cairan ini menurunkan kejadian pengambilan sampel yang tidak memuaskan pada wanita dengan

pendarahan pervaginam, inflamasi atau infeksi vagina, atropi genital dan kehamilan (Arbyn et al., 2010). Hasil pemeriksaan sitologi ini akan dideksripsikan menggunakan sistem klasifikasi Bethesda, sistem yang menstandarisasi terminologi kanker serviks (tabel 1).

Tabel 1 . Terminologi sitologi berdasarkan sistem Bethesda

Abnormalitas	Sistem Bethesda
Normal	Negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM)
Sel Skuamosa	-- Atypical squamous cell (ASC): <ul style="list-style-type: none"> – Atypical squamous cell of undetermined significance (ASCUS); – cannot exclude high-grade lesion (ASC-H). -- Low-grade squamous intraepithelial lesion (LGSIL) <ul style="list-style-type: none"> • Cervical intraepithelial neoplasia 1 (CIN 1) -- High-grade squamous intraepithelial lesion (HGSIL), <ul style="list-style-type: none"> • Cervical intraepithelial neoplasia 2 (CIN 2) • Cervical intraepithelial neoplasia 3 (CIN 3) -- Squamous cell carcinoma (SCC)
Sel Glandular	Atypical glandular cells (AGC) <p>(specify endocervical, endometrial, or not specified)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atypical glandular cells, favour neoplastic <p>(specify endocervical or not specified)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endocervical adenocarcinoma in situ (AIS). • Adenocarcinoma (ADC)

Pemeriksaan skrining kanker serviks berdasarkan pemeriksaan sitologi telah berhasil menurunkan insiden kanker serviks. Pada wanita dewasa muda, kejadian kanker serviks invasif terdeteksi pada stadium lebih dini. Kualitas pemeriksaan sitologi bergantung pada pengumpulan sampel yang adekuat, pengecatan, skrining, interpretasi serta sistem pelaporannya. Standarisasi pelaporan derajat abnormalitas sel sangat penting dilakukan terutama untuk registrasi, perbandingan hasil dari waktu ke waktu, dan bahkan pada tempat pemeriksaan yang berbeda.

Akibat hasil hapusan yang kerap tidak memuaskan dan tingginya nilai negatif palsu maka berkembanglah sitologi berbasis cairan atau disebut juga Thin Prep Pap Test adalah metode liquid based cell collection yaitu dengan memasukkan sikat endoserviks atau spatula ke dalam cairan pengawet, yang kemudian dilakukan prosesing melalui tahap dispersi sel, pengumpulan sel dan transfer sel pada objek gelas. Pemeriksaan melalui Thin Prep Pap Test telah diakui oleh FDA (The US Food and Drug Administration) sejak tahun 1996 untuk menggantikan pemeriksaan pap's smear secara konvensional. Keuntungan teknik ini adalah interpretasi hasil pada sitologi berbasis cairan/ LBC memerlukan waktu yang lebih sedikit. Efektifitas pemeriksaan sitologi diketahui menurun pada kelompok usia tua, dan hanya memiliki efektifitas 20% pada wanita usia diatas 50 tahun. Pemeriksaan HPV memiliki tingkat sensitivitas tiga kali lebih tinggi dibandingkan dengan pemeriksaan sitologi (Ronco et al., 2010). Pemeriksaan sitologi seringkali terkendala oleh ketidaktersediaan

infrastruktur yang cukup terutama pada negara-negara berkembang, Alliance for Cervical Cancer Prevention mencari alternatif lain dari pemeriksaan sitologi seperti inspeksi visual asetat, dan tes HPV DNA.

Berdasarkan rekomendasi International Agency for Research on Cancer (IARC), yang menunjang penggunaan skrining primer kanker serviks menggunakan pemeriksaan sitologi dan tes HPV DNA. Hal ini didukung oleh adanya berbagai bukti yang menunjukkan kegunaan dalam menggunakan tes HPV DNA yang mampu mendeteksi HPV DNA risiko tinggi dari sampel serviks atau vagina. Penggunaan pemeriksaan ini sebagai salah satu modalitas skrining sangat memungkinkan karena kecepatan, kesederhanaan serta ekonomis (Goldhaber-Fiebert, 2008; Ferlay et al., 2010).

Aplikasi klinis dari pemeriksaan HPV DNA yang diusulkan, berupa penggunaannya sebagai alat skrining primer tunggal ataupun kombinasi dengan sitologi, dan follow up pada CIN yang telah menerima pengobatan sehingga dapat memprediksi keberhasilan terapi (Petignat, 2007). Bukti dari penelitian sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa melakukan pemeriksaan HPV DNA dengan *hybrid-captured* memiliki tingkat sensitivitas lebih tinggi dan spesifisitas yang hampir sama dalam mendeteksi lesi prekanker derajat tinggi dibandingkan dengan melakukan pemeriksaan sitologi ulangan. Hal ini menunjukkan bahwa pemeriksaan HPV DNA dapat memprediksi kegagalan pengobatan lebih cepat dibandingkan dengan follow-up sitologi (Andrae et al., 2008).

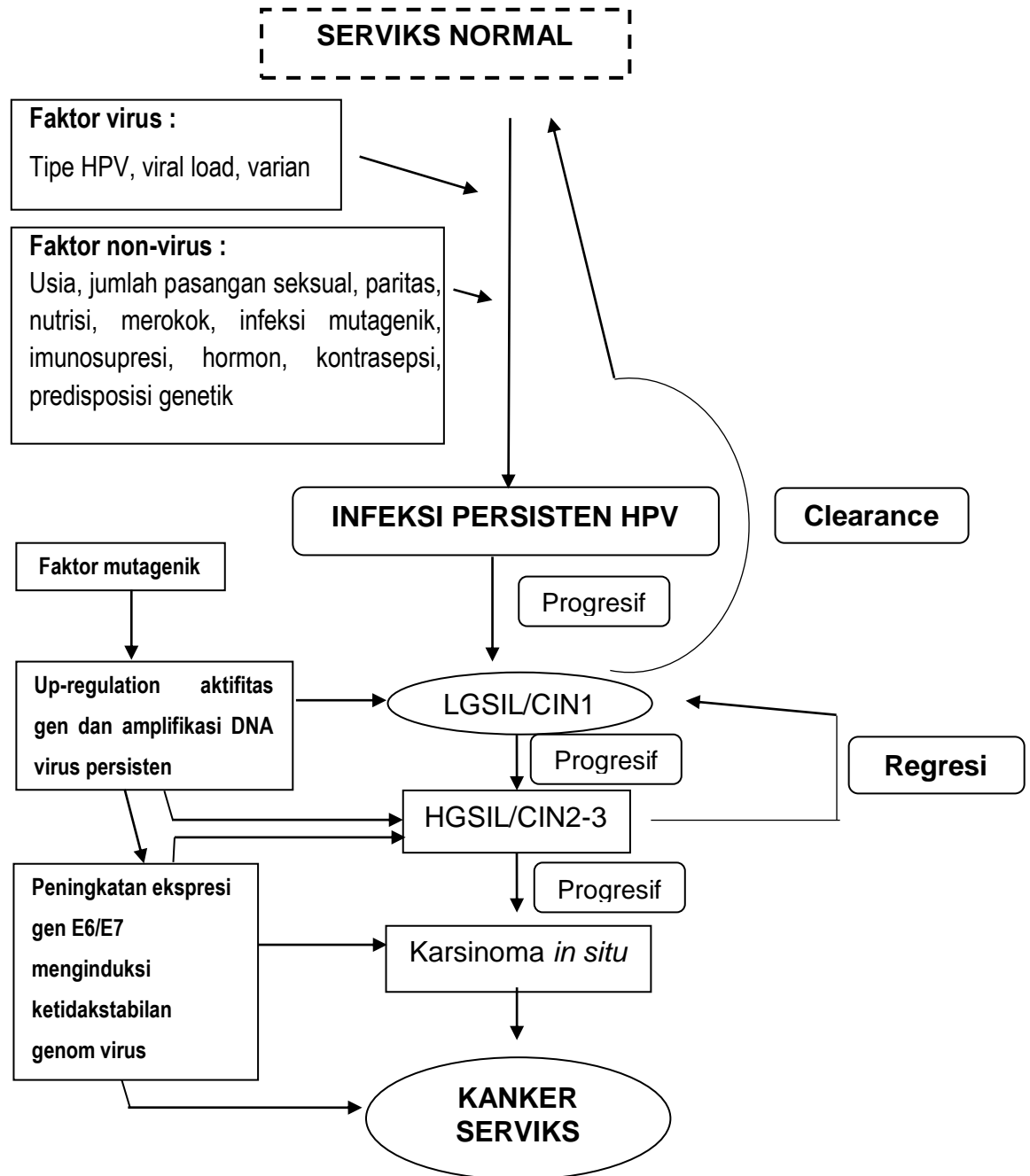
	High-resource settings			Low-resource settings	
	Cytology	HPV testing	Co-testing	HPV testing	VIA
Sensitivity for precancer	Low	Higher	Highest	Higher	Lowest
Repeat interval for negative screen	Short (low NPV)	Longer (greater NPV)	Longer (greatest NPV)	Longer (greater NPV)	Shortest (lowest NPV)
Triage test required	For equivocal cytology results	For all positive results	For HPV-positive, cytology-negative results	Computer-assisted visualization, and E6 and/or E7 oncoprotein detection	
Diagnosis	Colposcopic biopsy				
Treatment	Excision			Ablative treatment (screen and treat, or triage and treat). Reserve excision for cases not treatable by ablation?	

Gambar 4. Strategi skrining kanker serviks pada *high-resource* dan *low-resource settings* (Schiffman et al., 2016).

Tingginya tingkat sensitivitas pemeriksaan HPV DNA memiliki keuntungan nilai prediksi negatif yang sangat tinggi bahkan terhadap prekursor adenokarsinoma yang sering tidak terdeteksi melalui pemeriksaan sitologi. Penelitian kohort menunjukkan nilai prediksi negatif dari tes HPV dapat berlangsung hingga lebih dari 10 tahun (Qiao et al., 2008; Meijer et al., 2009). Sebuah review sistematis menunjukkan insiden kumulatif CIN3 dan kanker invasif lebih rendah pada hasil pemeriksaan HPV negatif dibandingkan dengan sitologi negatif. Penggunaan HPV sebagai alat skrining primer membutuhkan penetapan triase (Gambar 4) dan konseling yang baik terhadap wanita dengan hasil positif.

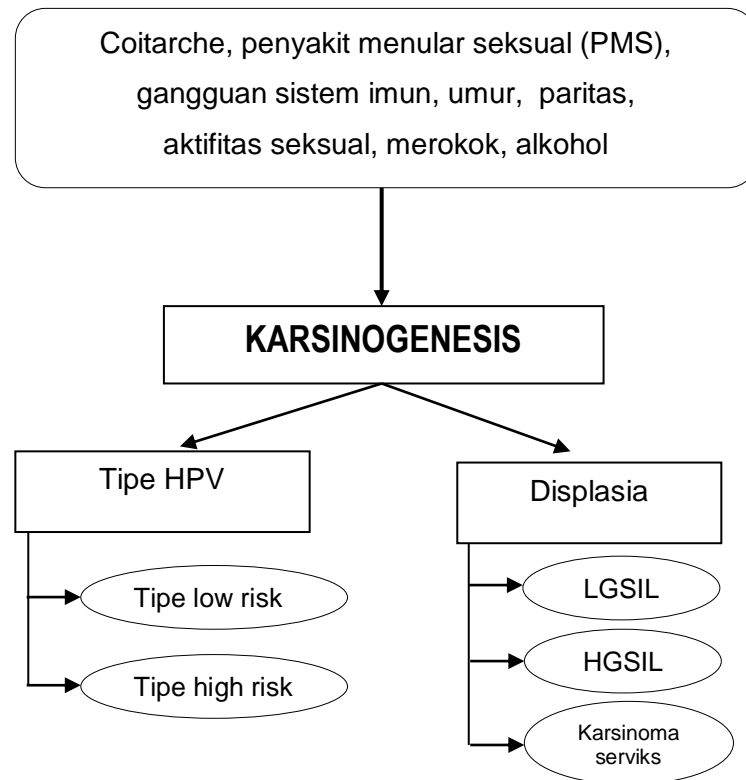
Keberadaan pemeriksaan tes HPV DNA dan vaksinasi HPV memiliki keuntungan dalam menurunkan biaya kesehatan yang diperlukan untuk pencegahan kanker serviks. Berdasarkan penelitian Goldhaber-Fiebert, pemeriksaan HPV DNA sebagai alat skrining primer tunggal atau dikombinasikan dengan sitology memberikan nilai ekonomis dibandingkan dengan sitologi karena dapat menjarangkan interval pemeriksaan ulangan. Bahkan apabila pemeriksaan ini digunakan pada populasi yang telah tervaksinasi maka dapat memberikan keuntungan lebih (Goldhaber-Fiebert, 2008).

D. KERANGKA TEORI



Gambar 5. Kerangka teori

E. KERANGKA KONSEP



Keterangan :

Variabel bebas :

Variabel antara :

Variabel terikat :

Gambar 6. Kerangka konsep

F. Definisi Operasional

1. Kanker serviks adalah kanker pada daerah mulut rahim (serviks) yang didiagnosis dengan hasil pemeriksaan histopatologi karsinoma serviks.
2. Human Papilomavirus adalah virus genus famili Papilomaviridae sebagai faktor etiologi kanker serviks
3. Sekret servikal adalah sekret yang diambil dengan mengapus seluruh permukaan porsio serviks sekitar orificium uteri eksternum dan juga dengan mengapus permukaan mukosa endoserviks dan daerah sambungan skuamokolumnar
4. Seksual aktif adalah orang yang aktif berhubungan seksual dengan satu atau lebih pasangan.
5. Umur ditentukan dari hasil perhitungan tanggal lahir dengan tanggal pengambilan data yang diperoleh dari wawancara langsung dengan responden atau kartu identitas responden.
6. Paritas adalah jumlah persalinan dengan usia kehamilan >20 minggu yang pernah dialami oleh wanita
7. Wanita pekerja seks komersial adalah para pekerja yang bertugas melayani aktivitas seksual dengan tujuan untuk mendapatkan upah atau imbalan dari yang telah memakai jasa mereka.

8. Umur ditentukan dari hasil perhitungan tanggal lahir dengan tanggal pengambilan data yang diperoleh dari wawancara langsung dengan responden atau kartu identitas responden.
9. Sitologi serviks berbasis cairan (SSBC) adalah pemeriksaan atau deteksi kelainan sel-sel serviks menggunakan sampel swab vagina yang dimasukkan ke dalam cairan khusus untuk memisahkan sel atau faktor pengganggu lainnya sebelum dilihat di bawah mikroskop.
10. Pemeriksaan HPV DNA adalah prosedur pemeriksaan yang dilakukan untuk mendeteksi tipe genotip virus HPV yang menginfeksi .