

**HUBUNGAN ANTARA SITOLOGI SERVIKS DAN GENOTIP HUMAN  
PAPILLOMA VIRUS RISIKO TINGGI PADA WANITA PEKERJA SEKS  
KOMERSIAL DI MAKASSAR**

*Correlation Between Cervical Cytology And Genotype of High Risk Human  
Papilloma Virus in Female Commercial Sex Workers in Makassar*



Oleh :

Juan

C105216106

Pembimbing

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

Dr. dr. Abdul Rahman, Sp.OG (K)

Pembimbing statistik

Dr. dr. St. Nur Asni, Sp.OG (K)

Penyanggah

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

Dr. dr. Masita Fujiko, Sp.OG (K)

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**

**HUBUNGAN ANTARA SITOLOGI SERVIKS DAN GENOTIP HUMAN  
PAPILLOMA VIRUS RISIKO TINGGI 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

**JUAN**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)  
PROGRAM STUDI ILMU OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2020**

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : **Juan**

No. Pokok : C105216106

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

Makassar, 30 April 2020

Yang menyatakan



**Juan**

**TESIS****HUBUNGAN ANTARA SITOLOGI SERVIKS DAN GENOTIP HUMAN  
PAPILLOMA VIRUS RISIKO TINGGI PADA WANITA PEKERJA SEKS  
KOMERSIAL DI MAKASSAR**

Disusun dan diajukan oleh :

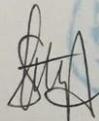
**JUAN**

Nomor Pokok : C105216106

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 18 Mei 2020

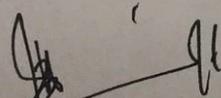
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**MENYETUJUI  
KOMISI PENASEHAT****Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, SpOG(K)**

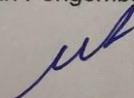
Pembimbing Utama

**Dr. dr. Abdul Rahman, Sp.OG(K)**

Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin**dr. Uleni Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D**

NIP. 19680518 199802 2 001

Dekan  
Wakil Dekan Bidang Akademik  
dan Pengembangan**Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes**

NIP. 19671103 199802 1 001

## ABSTRAK

**JUAN.** Hubungan antara Sitologi Serviks dan Genotip Human Papilloma Virus Risiko Tinggi pada Wanita Pekerja Seks Komersial di Makassar (dibimbing oleh Sharvianty Arifuddin dan Abdul Rahman).

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara pemeriksaan sitology dan genotip HPV risiko tinggi pada wanita pekerja seks komersial (PSK) di Makassar, Sulawesi Selatan.

Penelitian ini merupakan jenis penelitian analitik dengan pendekatan analisis *cross sectional*. Penelitian dilaksanakan di lokasi PSK di Kota Makassar mulai bulan Maret – September 2019. Populasi adalah PSK di wilayah Kota Makassar dengan sampel wanita usia reproduksi yang bekerja sebagai PSK yang memenuhi kriteria inklusi. Pemeriksaan sitologi dilakukan menggunakan *thin prep pap test* dan HPV DNA (genotipe) dengan *reverse dot blot "flow thorough"* hibridisasi. Data dianalisis dengan SPS.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa sebagian besar PSK yang menjadi sampel penelitian berusia >30 tahun (61,3%), mengenyam pendidikan <9 tahun (66,3%), sudah menikah (77,5%), nulipara (62,5%), menjadi PKS >1 tahun (86,3%), umur saat menjadi PSK 215 tahun (91,3%), umur saat koitus pertama 215 tahun (82,5%), jumlah pasangan seksual dalam sebulan 25 (61,3%), jumlah pasangan seksual terakhir dalam 1 bulan terakhir <5(58,8%), tidak memiliki IMS (96,3%). Jumlah PSK yang menggunakan dan tidak menggunakan kondom sebanding (masing - masing 50%), dan semua sampel tidak pernah menggunakan vaksin. Didapatkan bahwa berdasarkan tipe lesi, sebagian besar sampel PSK memiliki servitis nonspesifik dan nonbakteri (60%) dan 40% sisanya tidak memiliki lesi. Berdasarkan distribusi genotip HPV pada PSK, sebagian besar sampel memiliki HPV berisiko tinggi yaitu 25%. Lama menjadi PSK memiliki hubungan dengan HPV risiko tinggi ( $p < 0,05$ ).

Kata kunci: sitologi PSK Makasar, genotip HPV PSK Makasar

23/7/2020

## ABSTRACT

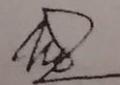
**JUAN.** *The Correlation between Cervix and Genotypic Cytology of High-Risk Human Papilloma Virus on Female Commercial Sex Workers (CSW) in Makassar* (supervised by Sharvianty Arifuddin and Abdul Rahman).

The research aimed to investigate the correlation between the cytological examination and genotype of high-risk HPV on the female commercial sex workers in Makassar South Sulawesi.

This was the analytical research with the *cross-sectional* analysis approach and the samples were the commercial sex workers in Makassar City area. The research was conducted from March to September 2019. The research populations were the reproductive age women working as the commercial sex workers who fulfilled the inclusive criterion. The cytological examination was carried out using the *Thin Prep Pap Test* and HPV DNA (genotype) with the *reverse dot blot* "flow through" hybridization method. The data were analysed using SPSS.

The research result indicates that most of the sex commercial workers who become the research samples are >30 years old (61.3%), have gone through 9 years education (66.3%), are married (77.5%), are nulliparous (62.5%), become FCSW in >1 year (86.3%), age when becoming FCSW is  $\geq 15$  years old (91.3%), age at first coitus is  $\geq 15$  years old (82.5%), number of sex partners within a month is  $\geq 5$  (61.3%), number of sex partners in last one month is <5 (58.8%), do not have the Sexual Transmitted Infection (STI) (96.3%). Number of FCSW using and not using condoms is comparable (50% each) and all samples have never been vaccinated. It is found that, based on the lesion type, most of FCSW samples have the non-specific and non-bacterial cervicitis (60%) and the remaining 40% has no lesions. Based on HPV genotype distribution on FCSW, most of the samples have the high-risk HPV namely 25%. The duration of becoming FCSW has the correlation with the high-risk HPV ( $p < 0.05$ ).

Key words: Cytology of Makassar FCSW, HPV genotype of Makassar FCSW.



## PRAKATA

Dengan memanjatkan puji dan syukur kehadiran Allah SWT yang telah menganugerahkan rahmat 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 Hubungan Antara Sitologi Serviks dan Genotip Human Papilloma Virus risiko tinggi 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. Abdul Rahman, 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. St. Nur Asni, Sp. OG** 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. dr. Masita Fujiko, 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. 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. Trika Irianta, 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 Juli 2016.
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 **Alm. Fendy Gunawan** dan Ibu **Harjani Halim**, Mertua Bapak **dr. Albert J Pangerapan, Sp.OG** dan ibu **Rina** 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. Ameline Necia Viadina** 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. Kakakku tercinta **Devina Gunawan dan suami Leonardi Sanjoto**, dan **Nathania Gunawan**. Adikku tercinta **Claudea Pangerapan, Karina Adelia, Erick Tan, Daniel dan Junior Pangerapan** serta 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, 30 April 2020

**Juan**

**DAFTAR ISI**

	<b>Halaman</b>
<b>ABSTRAK</b>	v
<b>PRAKATA</b>	vii
<b>DAFTAR ISI</b>	x
<b>DAFTAR TABEL</b>	xiii
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	xiv
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b>	xv
<b>DAFTAR ARTI LAMBANG / SINGKATAN</b>	xvi
<b>I. PENDAHULUAN</b>	2
A. Latar Belakang	2
B. Rumusan Masalah	9
C. Tujuan Penelitian	9
1. Tujuan Umum	9
2. Tujuan Khusus	9
D. Manfaat Penelitian	9
<b>II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	11
A. Kanker Serviks	11
1. Definisi	11
2. Epidemiologi	11
3. Faktor risiko	13
4. Etiologi	15

5. Patogenesis	17
B. Human Papillomavirus (HPV)	20
C. Pencegahan Kanker Serviks	24
D. Kerangka Teori	31
E. Kerangka Konsep	32
F. Identifikasi Variabel	33
G. Hipotesis Penelitian	33
H. Defenisi Operasional	33
<b>III. METODE PENELITIAN</b>	<b>36</b>
A. Desain Penelitian	36
B. Waktu dan Tempat Penelitian	36
C. Populasi dan Sampel Penelitian	36
D. Cara Pengambilan dan Jumlah Sampel	37
E. Izin Penelitian dan Kelayakan Etik (Ethical Clearance)	38
F. Cara Kerja	39
G. Alur Penelitian	41
H. Pengolahan dan Analisis Data	41
I. Personalia Penelitian	42
J. Anggaran Penelitian	42
K. Jadwal Penelitian	42
<b>IV. HASIL PENELITIAN</b>	<b>43</b>
A. Hasil	43
B. Pembahasan	51

<b>V.PENUTUP</b>	64
A. Kesimpulan	64
B. Saran	64
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	65
<b>LAMPIRAN</b>	80

**DAFTAR TABEL**

<b>Nomor</b>		<b>halaman</b>
1.	Terminologi sitologi berdasarkan sistem Bethesda	24
2.	Distribusi Frekuensi Variabel Penelitian	44
3.	Kategori Tipe Lesi Pra-Kanker Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Sitologi Serviks Berbasis Cairan (SSBC) Pada Pekerja Seks Komersial	45
4.	Distribusi Genotip HPV risiko pada pekerja seks komersial	45
5.	Hubungan antara Hasil Pemeriksaan Sitologi Serviks Berbasis Cairan (SSBC) dengan Genotip HPV pekerja seks komersial	46
6.	Distribusi Hasil Sitologi Serviks Berbasis Cairan dengan Tipe Genotip HPV Risiko Tinggi Pekerja Seks Komersial Di Makassar	47
7.	Hubungan Antara Jenis Sitologi lesi prakanker dan HPV Risiko Tinggi dengan Karakteristik Pekerja Seks Komersial	48

## DAFTAR GAMBAR

Nomor		halaman
1	Karsinogenesis pada serviks yang menunjukkan lesi-lesi pra-invasif pada jalur infeksi HPV sampai kanker serviks. LGSIL = <i>low-grade squamous intraepithelial lesion</i> , CIN 1 = <i>grade 1 cervical intraepithelial neoplasia</i> , HGSIL = <i>high-grade SIL</i> , CIN 2–3 = grade 2 or 3 CIN (Lau, 2005).	18
2	Struktur genom HPV (Schiffman et al., 2016)	22
3	Infeksi HPV pada epitel skuamosa serviks (Munoz, 2006)	23
4	Strategi skrining kanker serviks pada high-resource dan low-resource settings (Schiffman et al., 2016)	27
5	Kerangka teori	30
6	Kerangka Konsep	31
7	Alur penelitian	42
8	Distribusi tipe HPV Risiko Tinggi pada wanita Pekerja Seks Komersial di Makassar	49

## DAFTAR LAMPIRAN

<b>Nomor</b>		<b>halaman</b>
1	Naskah Penjelasan Untuk Responden	65
2	Surat Persetujuan Mengikuti Penelitian	67
3	Formulir penelitian	69
4	Data Primer penelitian	71
5	Analisis penelitian	78

## DAFTAR ARTI LAMBANG / SINGKATAN

Lambang / singkatan	Arti dan keterangan
HPV	<i>Human Ppilloma Virus</i>
PSK	Pekerja Seks komersial
CIN	<i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
HGSIL	<i>High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
LGSIL	<i>Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
SIL	<i>Squamous Intraepithelial Lesion</i>
TLR 4	<i>Toll Like receptor 4</i>
DMPA	Depo Medroksi Progesteron Asetat
DNA	<i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
SSK	Sambungan Skuamus Kolumner
ASC	<i>Atypical squamous cell</i>
ASCUS	<i>Atypical squamous cell - of undetermined significance</i>
ASC-H	<i>Atypical squamous cell - cannot exclude high-grade lesion</i>
SCC	<i>Squamous cell carcinoma</i>
AGC	<i>Atypical glandular cells</i>
AIS	<i>adenocarcinoma in situ</i>
ADC	<i>Adenocarcinoma</i>
LBC	<i>Liquid Based Cytology</i>
FDA	<i>The US Food and Drug Administration</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
ORF	<i>Open Reading Frame</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 akibat kanker serviks terjadi. 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 penapisan dengan baik (Forman et al., 2012). Program penapisan yang efektif dan penatalaksanaan lesi prekanker yang baik telah menurunkan angka kejadian dan kematian akibat kanker jenis ini dalam 50 tahun terakhir.

Menteri Kesehatan Republik Indonesia melalui surat keputusan tentang pedoman penanggulangan kanker serviks melakukan upaya untuk meningkatkan kualitas kesehatan yang difokuskan untuk pemeriksaan penapisan, tindak lanjut bila didapatkan hasil positif. Dalam Peraturan ini tercantum tata pengambilan sampel serta algoritma Rujukan Deteksi Dini Kanker serviks untuk pelayanan yang terpadu. Hal ini tercantum dalam Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 29 tahun 2017. (Kementrian Kesehatan RI, 2017)

Dimana perubahan 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 penapisan 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).

Walaupun kanker serviks kerap kali ditemukan pada wanita berusia >50 tahun, akan tetapi pada negara-negara berkembang angka kejadiannya lebih sering ditemukan pada wanita usia reproduksi. Pada negara-negara yang tidak memiliki program penapisan yang baik, penderita kanker serviks sebagian besar terdiagnosis pada stadium lanjut dan pada stadium yang tidak dapat disembuhkan (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 utama dan ditemukan pada 70% kasus 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 (low risk) yang menyebabkan kutil pada kelamin, tipe risiko tinggi (high risk) 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 pekerja seks wanita 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 penapisan kanker serviks lebih dari 50 tahun terakhir. Pemeriksaan penapisan kanker serviks dengan sitologi telah menurunkan insiden dan angka mortalitas akibat kanker serviks. Penapisan 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 penapisan 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 penapisan 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 penapisan 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 penapisan 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 penapisan bahkan mengatasi berbagai hambatan sosio-kultural di negara berkembang (Qiao et al.,2008).

Wanita pekerja seks komersial merupakan kelompok risiko tinggi mengalami kanker serviks oleh karena rentan terhadap infeksi dan mempunyai pasangan yang multipel. Dengan diketahuinya HPV sebagai penyebab utama kanker serviks penapisan pada kelompok risiko tinggi dapat dilakukan untuk mengurangi jumlah penderita kanker serviks di kemudian hari.

Sampel penelitian ini merupakan pekerja seks komersil yang memenuhi kriteria penelitian yang terjaring dalam Dinas Sosial dan Kepolisian Sektor Ujung Pandang.

Penelitian mengenai sitologi dan genotip HPV pada wanita pekerja seks komersial pernah dilakukan di Sulawesi Selatan dengan judul Deteksi Human Papilloma Virus pada Wanita Pekerja Seks Komersial sebagai Penapisan Lesi Pra kanker Serviks Uteri. Dalam penelitian ini deteksi HPV dengan menggunakan pap test dan HC (*Hybrid Capture II*) pada wanita pekerja seks komersil di Makassar. Namun pada penelitian tersebut penyebaran tipe HPV yang ditemukan pada wanita pekerja seks komersial tidak tercantum. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian mengenai sitologi dan genotip HPV pada wanita pekerja seks komersial di Makassar sebagai data pertimbangan Dinas Kesehatan dan bagi wanita pekerja seks komersial mengenai tipe HPV, risiko infeksi dan penularan HPV serta pentingnya program edukasi untuk pencegahan dan penyebaran penyakit ini.

## **B. Rumusan Masalah**

1. Berapa prevalensi infeksi HPV dan tipe HPV risiko tinggi yang menginfeksi wanita pekerja seks komersial di Makassar ?
2. Apakah ada perbedaan hasil pemeriksaan sitologi dengan genotip HPV terhadap wanita pekerja seks komersial di Makassar?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan pemeriksaan sitologi dan genotip HPV risiko tinggi pada wanita pekerja seks komersial di Makassar, Sulawesi Selatan.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui tipe lesi prakanker pada wanita pekerja seks komersial di Makassar melalui pemeriksaan sitologi.
- b. Mengetahui tipe HPV risiko tinggi yang menginfeksi wanita pekerja seks komersial di Makassar melalui pemeriksaan DNA HPV (genotip).
- c. Mengetahui distribusi HPV risiko tinggi pada PSK di Makassar

## **D. Manfaat Penelitian**

Manfaat praktis

Memberikan informasi umum pada akademisi, klinisi, dan masyarakat awam mengenai hubungan antara sitologi serviks dan genotip human papilloma virus risiko tinggi pada wanita pekerja seks komersial

#### Manfaat teoritis

- a. Memberikan informasi ilmiah tentang hubungan antara sitologi serviks dan genotip human papilloma virus risiko tinggi pada wanita pekerja seks komersial
- b. Menjadi dasar untuk penelitian lanjutan khususnya dalam meneliti faktor lain yang mempengaruhi hasil pemeriksaan sitologi serviks dan genotip human papilloma virus pada wanita pekerja seks komersial
- c. Mengetahui tipe HPV risiko tinggi yang menginfeksi pada wanita pekerja seks komersial di Makassar.
- d. Mengetahui metode penapisan yang efektif untuk pencegahan kanker serviks.

## **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 sebesar 25 pada ras Cina; 17,8 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 serviks 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, 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 (Ferlayet 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 penapisan 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. Penggunaan kontrasepsi hormonal, merokok, paritas dan infeksi yang menyertai agen-agen penyakit menular seksual merupakan faktor lingkungan yang dapat meningkatkan risiko kanker serviks; faktor viral seperti infeksi tipe spesifik, ko-infeksi dengan HPV tipe lain, varian HPV, *viral load* dan integrasi virus; dan faktor *host* meliputi hormon endogen, 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 China di mana China juga berkontribusi 14% terhadap kasus kanker serviks baru setiap tahunnya menunjukkan 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* (HSIL) (Remschmidt, 2013).

Infeksi HIV adalah kofaktor risiko kanker serviks pada wanita dengan infeksi HPV dan seperti dalam semua populasi, perlu dilakukan pengenalan penapisan 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 HSIL (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 pertama aterm berkorelasi dengan karsinoma serviks invasif dan CIN3 *in situ*. 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 mengkonsumsi estradiol dilaporkan mengalami lesi HSIL 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.

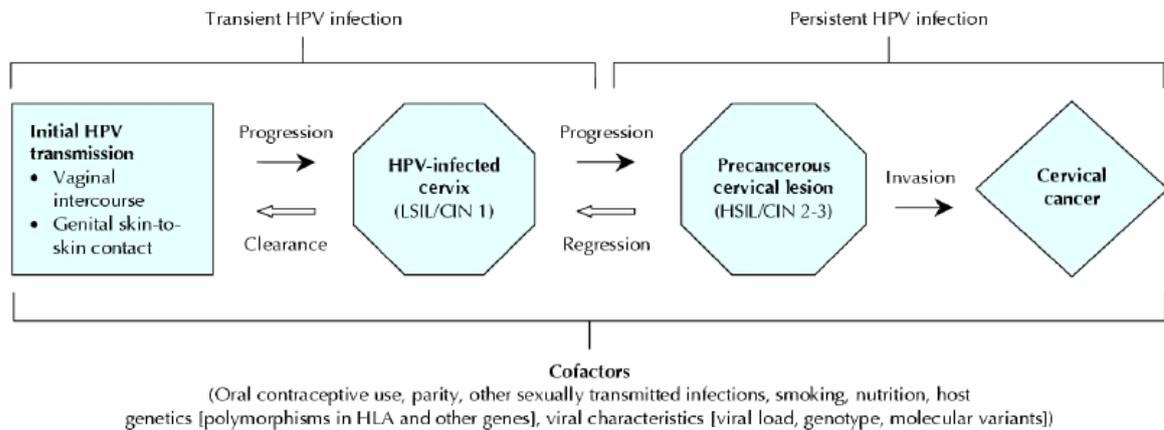
## 5. Patogenesis

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 skuamus biasa ditemukan mulai bagian tengah ektoserviks hingga kanalis servikalis bawah. Lokasi SSK ini bervariasi selama masa hidup seorang wanita. SSK merupakan zona transformasi, perubahan normal dari satu bentuk sel kedalam 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 (LSIL) secara luas sama dengan CIN1 dan umumnya mewakili infeksi HPV produktif non-neoplastik yang progresi keganasannya rendah. Sebaliknya, high-grade SIL (HSIL) 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 HSIL yaitu HPV-16, -31, -58, -18, -33, -52, -35, -51, -56, -45, -39, -66 and -6 sedangkan pada LSIL 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.** Karsinogenesis pada serviks yang menunjukkan lesi-lesi pra-invasif pada jalur infeksi HPV sampai kanker serviks. LSIL = *low-grade squamous intraepithelial lesion*, CIN 1 = *grade 1 cervical intraepithelial neoplasia*, HSIL = *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 penapisan kanker serviks yang tersedia. Infeksi HPV tipe 6 dan 11 ditemukan 25% pada seluruh CIN 1 dan 90% pada kondiloma anogenital. Infeksi HPV sub tipe 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 (SSC), 15% adenocarcinoma dan 3%-5% adenosquamous carcinoma (Warren et al.,2009).

## **B. HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV)**

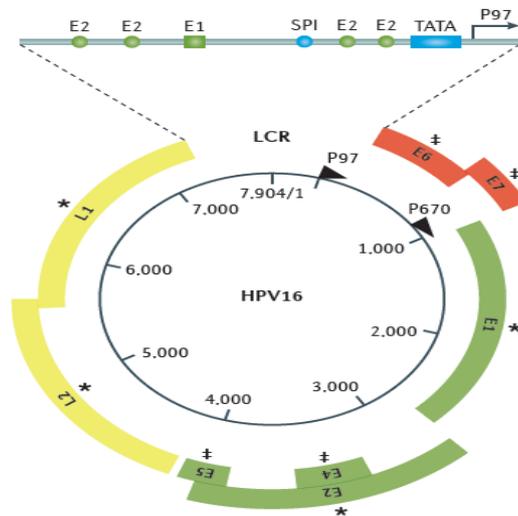
Human papillomavirus (HPV) merupakan genus famili Papilomaviridae dan sering kali ditemukan pada manusia. Infeksi HPV akan mempengaruhi perkembangan keratinosit epitel dari kulit dan mukosa dari daerah anogenital dan orofaring. Sekitar 200 tipe papilomavirus telah diidentifikasi dan 120 diantaranya telah 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). HPV merupakan virus berukuran kecil mengandung 8000 pasangan basa memiliki diameter 50 - 55 nm, dan kapsid berbentuk ikosahedral yang terdiri dari 72 kapsomer. Genom virus ini terbagi menjadi 3 regio sesuai dengan fungsinya yaitu *long control region* (LCR), *early region* (E), dan *late region* (L). 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).

Regio LCR merupakan 15% bagian dari genom HPV dan mengandung gen promoter yang menginisiasi replikasi virus dan mengendalikan transkripsi virus. Regio ini dibagi menjadi 2 domain utama yaitu : domain RE 2 yang merupakan lokasi terjadinya replikasi DNA virus serta dikendalikan oleh protein E2 dan domain *cellular enhancer* (CE), suatu faktor transkripsi yang bergantung pada faktor transkripsi sel pejamu. Regio E merupakan 45% bagian dari genom HPV, mengandung 7 regio yang mengkode protein non struktural serta mengendalikan replikasi DNA dan menginduksi transformasi sel pejamu menjadi sel ganas. Regio L merupakan 40% bagian genom HPV. Protein yang dikode gen L1 dan L2 akan membentuk struktur kapsid. Genom DNA HPV mengkode gen E1 - E7 yang disebut *early genes* dan L1 - L2 yang disebut *late genes*. Masing-masing gen tersebut akan mengkode protein yang memiliki fungsi beragam. Protein yang dikode gen E1 berfungsi untuk replikasi DNA HPV. Protein yang dikode gen E2 memiliki kemampuan menekan maupun mengaktifkan promoter virus. Gen E4 mengkode protein yang berperan dalam proses pematangan partikel virus dan menginisiasi

perubahan koilosit di epitel. Koilosit adalah sel skuamosa matang yang berada di permukaan paling luar sel. Gen E5 mengkode suatu protein yang dapat memfasilitasi integrasi DNA HPV dengan sitoplasma sel pejamu untuk proses replikasi dan merubah sifat sel pejamu. Gen E6 dan E7 menentukan sifat onkogenik virus. Protein yang dikode gen L1 dan L2 akan membentuk struktur kapsid. Gen L1 mengkode pembentukan protein kapsid dalam jumlah besar dan dimiliki oleh semua tipe HPV (*major capsid protein*), sedangkan gen L2 mengkode protein dalam jumlah lebih kecil dan spesifik untuk tiap tipe virus (*minor capsid protein*). (Ibeanu OA,2011)

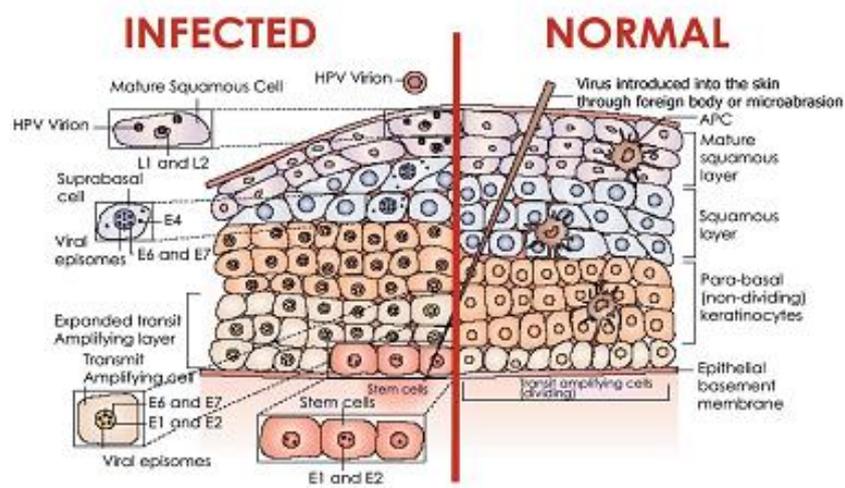
Prevalensi HPV tipe risiko tinggi lebih tinggi pada negara berkembang dibandingkan dengan negara maju. Masa inkubasi sekitar 3-4 minggu hingga beberapa tahun dan infeksi yang terjadi tidak bergejala. Rata-rata lama infeksi HPV sekitar 4 -10 bulan. Sebagian kecil infeksi HPV ini akan persisten dan wanita dengan infeksi persisten 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 penapisan 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).

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 fungsinya. 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/menghentikan merokok

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

Sitologi serviks didiagnosa berdasarkan sistem Bethesda dan diklasifikasikan seperti yang tertera pada tabel 1

Tabel 1 . Terminologi sitologi berdasarkan sistem Bethesda

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

Pemeriksaan penapisan 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.Papaniculao pada tahun 1941. Pemeriksaan tes Papsmear dari serviks merupakan hasil dari pengambilan sampel endoserviks dan ektoserviks. 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, atrofi 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).

Pemeriksaan penapisan 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, penapisan, 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 sering kali terkendala oleh ketidakersediaan 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 penapisan 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 penapisan

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 penapisan 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* (HC2) 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 penapisan kanker serviks pada high-resource dan low-resource settings (Schiffman et al., 2016).

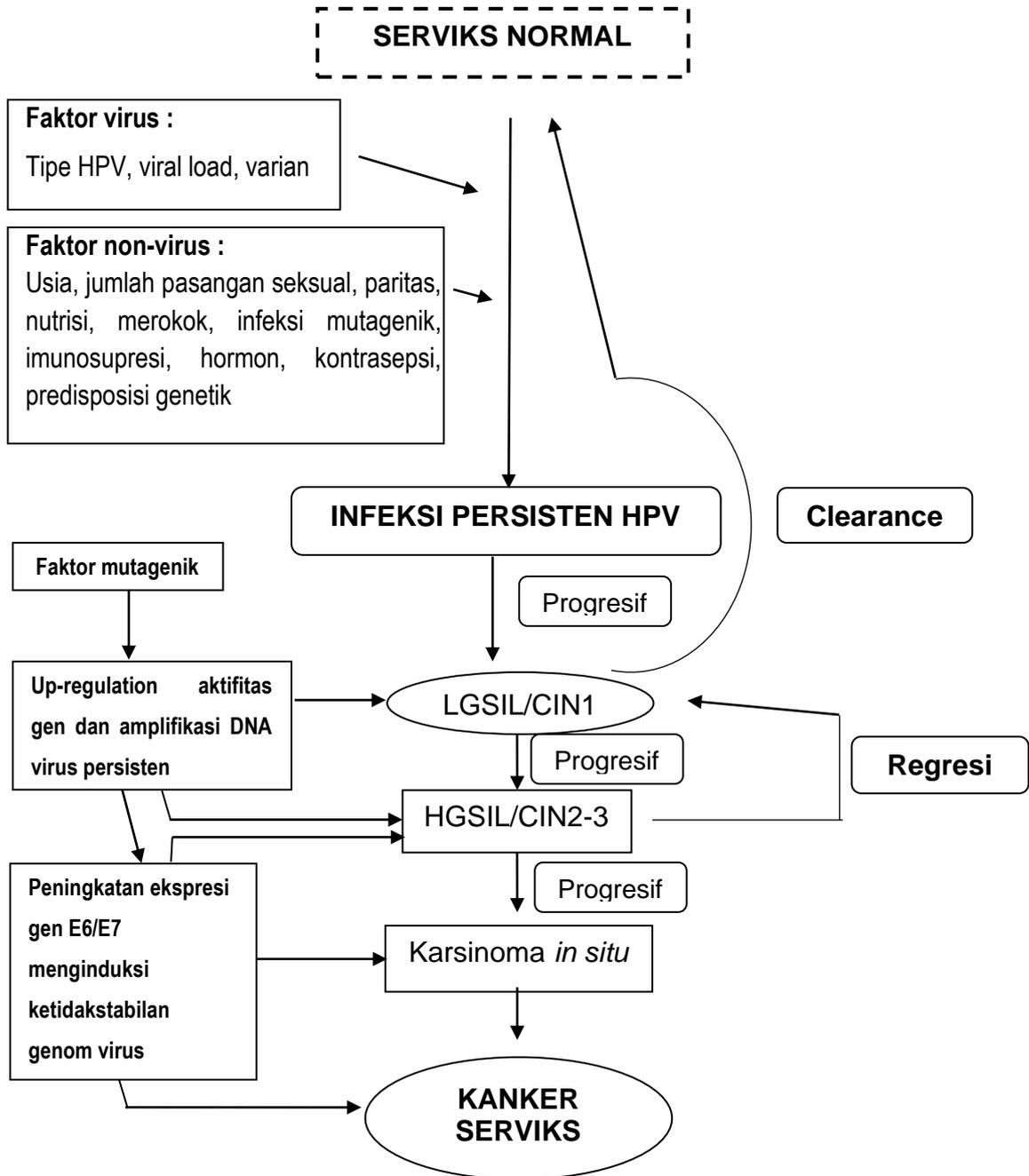
Tingginya tingkat sensitivitas pemeriksaan HPV DNA memiliki keuntungan nilai prediksi negatif yang sangat tinggi bahkan terhadap prekursor adenokarsinoma yang sering tidak terdeteksi melalui pemeriksaan sitologi. Penelitian kohort menunjukkan nilai prediksi negatif dari tes HPV dapat berlangsung hingga 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 penapisan primer membutuhkan penetapan triase (Gambar 4) dan konseling yang baik terhadap wanita dengan hasil positif. Wanita usia <30 tahun sebaiknya tidak dilakukan penapisan HPV. Penggunaan pemeriksaan HPV pada penapisan oportunistik tidak direkomendasikan karena akan mempengaruhi penetapan jarak waktu pemeriksaan serta pengontrolan kualitas menjadi sulit dilakukan.

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 penapisan primer tunggal atau dikombinasikan dengan sitologi 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)

Hal itu menunjukkan bahwa vaksin terbukti dapat memproteksi dari infeksi HPV. Terdapat 4 profilaksis vaksin untuk HPV risiko tinggi yaitu vaksin monovalen

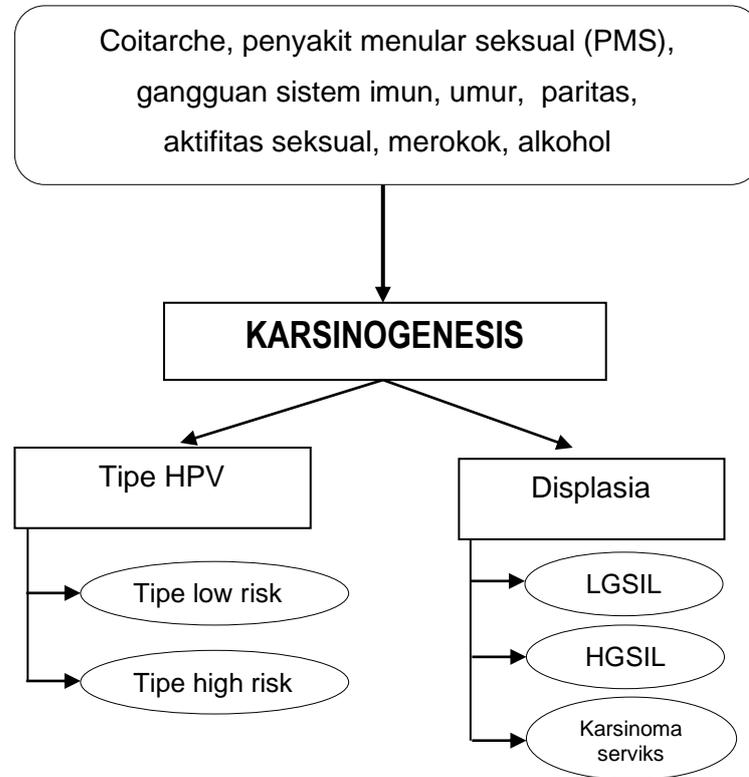
(HPV 16), vaksin bivalen (HPV 16/18), vaksin kuadrivalen (HPV 16/18/6/11) dan vaksin nonavalen (HPV16/18/11/31/33/45/52/58). (Patel H,2016)

D. KERANGKA TEORI



Gambar 5. Kerangka teori

### E. KERANGKA KONSEP



Keterangan :

Variabel bebas :

Variabel antara :

Variabel terikat :

Gambar 6. Kerangka konsep

## **F. Identifikasi Variabel**

Dalam penelitian ini beberapa variabel dapat diidentifikasi sebagai berikut :

1. Variabel bebas: coitarche, penyakit menular seksual (PMS), gangguan sistem imun, umur, paritas, aktifitas seksual, merokok, konsumsi alkohol
2. Variabel antara: Infeksi HPV, tipe HPV, dysplasia
3. Variabel terikat: LGSIL, HGSIL, kanker serviks

## **G. Hipotesis Penelitian**

Adanya hubungan antara pemeriksaan sitologi dengan genotip HPV yang menginfeksi pekerja seks komersial (PSK) di Makassar.

## **H. Definisi Operasional**

- a. Kanker serviks invasif adalah kanker mulut rahim dengan hasil pemeriksaan histopatologi karsinoma serviks
- b. Human papillomavirus (HPV) adalah virus genus famili Papilomaviridae yang diidentifikasi melalui pemeriksaan PCR
- c. Koinfeksi HPV Risiko Tinggi adalah terdapatnya 2 atau lebih tipe HPV risiko tinggi pada satu pemeriksaan.
- d. 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
- e. Seksual aktif adalah orang yang aktif berhubungan seksual dengan satu atau lebih pasangan tanpa menggunakan kontrasepsi kondom.

- f. Umur ditentukan dari hasil perhitungan tanggal lahir dengan tanggal pengambilan data yang diperoleh dari wawancara langsung dengan responden atau kartu identitas responden. Dimana umur dapat mempengaruhi responden dalam memberikan bentuk partisipasinya.
- g. Pendidikan adalah suatu usaha mengembangkan suatu kepribadian dan kemampuan di dalam dan di luar sekolah dan berlangsung seumur hidup. Dalam penelitian ini diambil batasan pendidikan 9 tahun berdasarkan Undang – Undang Republik Indonesia Nomor 20 Tahun 2003 mengenai pendidikan dasar 9 tahun.
- h. Paritas adalah jumlah persalinan dengan usia kehamilan >20 minggu yang pernah dialami oleh wanita.
- i. 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.
- j. Umur saat menjadi PSK adalah umur saat menjajakan seksual untuk alasan ekonomi. Diambil batasan 15 tahun dikarenakan usia rata – rata wanita pertama kali mengalami menstruasi.
- k. Umur koitus pertama adalah umur saat pertama kali melakukan hubungan seksual. Diambil batasan 15 tahun dikarenakan usia rata – rata wanita pertama kali mengalami menstruasi.
- l. 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.

- m. Pemeriksaan HPV DNA adalah prosedur pemeriksaan yang dilakukan untuk mendeteksi tipe genotip virus HPV yang menginfeksi .