

# **BAGIAN/SMF OBSTETRI DAN GINEKOLOGI**

## **FAKULTAS KEDOKTERAN UNAND**

### **BAB I**

#### **PENDAHULUAN**

##### **A. latar belakang**

*Human papilloma virus* (HPV) merupakan penyebab infeksi paling sering yang ditularkan melalui hubungan seksual (*sexually transmitted infection*). Infeksi persisten, khususnya HPV tipe *highrisk*, dapat menimbulkan kanker serviks pada wanita dan kanker anogenital lainnya (*Vulva, vagina, penis* dan *anus*), sedangkan infeksi HPV tipe *lowrisk* dapat menimbulkan kutil kelamin (*condiloma acuminata*), baik pada wanita maupun pada pria. Pada tahun 1980-an, perkembangan teknik biologi molekular memudahkan deteksi banyak genotipe HPV. Jumlah HPV kurang lebih sebanyak 140 jenis, 20 – 30% dari jenis ini tidak dapat diklasifikasikan, kurang lebih dari 40 tipe HPV sudah teridentifikasi, diantaranya dapat ditularkan lewat hubungan seksual.<sup>(WHO,2010)</sup>

Penelitian di Departemen Patologi RSCM tahun 2004, dari 12 tipe DNA HPV yang berbeda, dideteksi pada 96% specimen, tiga tipe yang tersering adalah tipe 16 (44%), 18 (39%), dan 53 (14%). Pada 14 spesimen, ada infeksi HPV multiple. Infeksi HPV multiple itu secara signifikan lebih sering terjadi pada *karsinoma adenoskuamosa* dibandingkan dengan *karsinoma sel skuamosa* maupun *adenokarsinoma*. Distribusi jenis HPV di Indonesia sedikit berbeda dalam hal predominasi dari HPV tipe 18 <sup>(Andrijono 2009)</sup>. Setelah seorang perempuan terinfeksi HPV, dapat terjadi suatu pertumbuhan sel abnormal sehingga dapat terjadi keganasan. 80% sel yang abnormal akan regresi, terutama bila infeksi terjadi perempuan usia dibawah 35 tahun. Jika abnormalitas tersebut bertahan dan menetap dalam jangka waktu lama, sel sel yang abnormal

tersebut dapat berkembang menjadi sel kanker. Kanker serviks merupakan salah satu kanker tersering yang dialami wanita di dunia, sekitar 80% terjadi di negara berkembang. Negara-negara di Asia Tenggara, Asia Selatan, sub-Sahara Afrika dan Amerika Latin, tercatat sebagai negara dengan prevalensi kanker serviks yang tinggi. (Nuranna.L.dkk,2006). Kanker serviks dianggap penyakit yang dapat dicegah karena memiliki waktu *preinvasive* yang panjang, program skrining sitologi serviks saat ini tersedia, dan pengobatan lesi *preinvasive* cukup efektif. Terlepas dari tindakan preventifnya penyakit ini, di Amerika Serikat tahun 2006, didapatkan 9710 kasus baru kanker serviks yang mengakibatkan kematian 3700 jiwa. Meskipun program skrining di Amerika Serikat sudah mapan, diperkirakan 30% kasus kanker serviks akan terjadi pada wanita yang tidak pernah menjalani tes Pap. (Berek & Novak's,2007) Roza sriyanti (2009), mendapatkan hasil biopsi servik pada wanita dengan tes Pap abnormal yaitu 66,7% terdiri dari LSIL (46,7%) dan HSIL(20%), serta test HPV Positif 3,3% dengan metoda *Hybrid Capture*.

*Liquid based Citology* (LBC) merupakan metoda baru untuk deteksi dini kanker cerviks yang merupakan perbaikan metode konvensional PapSmear. Papsmear konvensional memiliki banyak keterbatasan yang dipengaruhi oleh cara pengambilan sampel dan pembuatan slide yang tidak optimal. Dengan metode LBC keterbatasan itu teratasi sehingga lebih akurat dalam mendeteksi perubahan kearah kanker. (Noviana,2012)

Alasan mengapa LBC dipilih dibandingkan dengan Papsmear konvensional :

- Dapat menyajikan sel dengan lebih baik untuk pembacaan dibawah mikroskop sehingga penilaian akan lebih tepat.
- Mengurangi kemungkinan tes yang tidak dapat dibaca dengan baik sehingga pasien tidak perlu menjalani pemeriksaan ulang.

- Sel sel yang mengganggu pembacaan dapat dihilangkan misalnya sel darah merah dan lendir, sehingga sel dapat diamati dengan jelas dan mengurangi tingkat kesalahan penilaian.
- Berpotensi mendeteksi lebih akurat lesi prakanker.
- Dapat dibuat lebih dari satu slide dan dapat dilanjutkan dengan tes tambahan lain dari bahan yang sama (misalnya HPV DNA genotyping)
- Artefak yang timbul sebagai keterbatasan papsmear akibat pengeringan udara dapat dihindari karena sampel langsung dicelupkan ke dalam cairan. (Noviana,2012)

PCR (*Polymerase Chain Reaction*) atau reaksi berantai polimerase adalah suatu metode enzimatik untuk memperbanyak secara eksponensial suatu sekuens *nukleotida* tertentu secara invitro. PCR pertama kali dikembangkan oleh *Kary Mullis* pada tahun 1985 seorang peneliti dari *CETUS Corporation*. PCR dapat melihat memperbanyak molekul DNA dan memisahkan gen-gen, kelebihan metode ini adalah suhu yang dapat tinggi dan rendah dengan cepat selain itu PCR juga bekerja dengan komponen yang jumlahnya sedikit. Pada tahun 1990 *Ting* dan *Manos* telah mengembangkan suatu metode deteksi HPV dengan PCR. Metode tersebut dikembangkan dengan mengidentifikasi suatu daerah homologi di dalam genotipe HPV yang kemudian digunakan sebagai dasar untuk mendesain primer untuk amplifikasi. Tes HPV DNA genotyping bertujuan untuk mendeteksi DNA (gen) virus HPV pada sel leher rahim dan menentukan genotipenya. Sediaan yang diperlukan cukup dari sisa sampel dari pemeriksaan LBC. Tes ini dapat mendeteksi 15 genotipe resiko tinggi yang merupakan penyebab utama kanker serviks yaitu genotipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68 dan resiko rendah 6 genotipe yaitu 6, 11, 42, 43, 44, dan 81 yang hanya menyebabkan radang dan kutil kulit dan kelamin. (Novel dkk,2012 )

Panti rehabilitasi wanita Andam Dewi Sukarami merupakan tempat pembinaan untuk wanita tunasusila yang terjaring di seluruh wilayah Sumatera Barat yang dikelola oleh dinas Sosial propinsi. Panti rehabilitasi ini memberikan pembinaan secara mental, sprituil dan ketrampilan agar wanita tunasusila tersebut tidak lagi menjalani pekerjaan mereka yang sebelumnya dan dapat terjun ke tengah masyarakat dengan bekal ketrampilan yang baik. Penelitian untuk mengetahui prevalensi infeksi HPV ini belum banyak dilakukan, khususnya di Sumatera Barat. Roza Sriyanti (2008) mendapatkan satu infeksi HPV positif dari 30 sampel pasien di poliklinik M Djamil Padang. Berdasarkan asumsi para pekerja sex komersial ini merupakan kelompok resiko tinggi untuk mendapat infeksi HPV serta terjadinya lesi prakanker, maka penulis memilih populasi penelitian ini di panti rehabilitasi Andam Dewi Sukarami. Himpunan Onkologi Ginekologi juga sangat merekomendasikan penelitian untuk mengetahui prevalensi HPV tersebut dengan tujuan mengetahui tingkat infeksi HPV di masing masing daerah serta mengetahui pola infeksi genotype apa yang dominan di tiap tiap daerah di Indonesia.

Dengan latar belakang tersebut, penulis ingin melakukan penelitian untuk mengetahui genotype HPV DNA serta gambaran pemeriksaan LBC di panti rehabilitasi Andam Dewi Sukarami.

## **B. Tujuan Penelitian**

Tujuan Umum :

Mengetahui gambaran DNA HPV genotipe dan gambaran hasil pemeriksaan sitologi papsmear dengan LBC pada wanita penghuni panti rehabilitasi Andam Dewi Sukarami.

Tujuan Khusus

1. Menentukan prevalensi infeksi HPV high risk dan low risk pada populasi.

2. Mempelajari dan menganalisis faktor faktor demografi (umur, pendidikan, pekerjaan, pendapatan) pada populasi.
3. Mempelajari dan menganalisis faktor faktor perilaku seksual (umur pertama kali kawin, jumlah pasangan seksual) pada populasi.
4. Mempelajari dan menganalisis faktor faktor reproduksi (paritas, penggunaan kontrasepsi hormonal) pada populasi.
5. Mempelajari dan menganalisis faktor faktor perilaku (perokok dan nutrisi) pada populasi.

### **C. Manfaat Penelitian**

1. Keilmuan:  
Diharapkan hasil penelitian ini dapat menambah pengetahuan mengenai genotype DNA HPV dan peranannya dalam etiologi kanker serviks.
2. Penelitian:  
Diharapkan hasil penelitian ini dapat merangsang penelitian selanjutnya, serta sebagai data dasar dalam penelitian lanjutan yang berhubungan dengan HPV dan peranannya dalam perkembangan kanker serviks.

### **D. Kerangka Pemikiran**

Manusia adalah reservoir utama bagi HPV dan setiap individu dapat terinfeksi oleh lebih dari satu tipe HPV (infeksi multipel). Lebih dari 180 genotipe HPV telah teridentifikasi, 40 di antaranya menginfeksi sistem genitalia. Tipe HPV genitalia digolongkan berdasarkan asosiasi epidemiologis dengan kanker serviks. Infeksi HPV tipe *low risk* dapat menyebabkan perubahan sel-sel serviks yang bersifat *benign* atau *low-grade*, kutil kelamin, dan *papillomatosis*. HPV tipe *high risk* bersifat karsinogenik, cenderung berkembang menjadi kanker serviks atau kanker anogenital lainnya. HPV tipe *high risk*, meliputi tipe 16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68,69, 73, dan 82, dapat menyebabkan

abnormalitas *low-grade* hingga *high-grade* pada sel-sel serviks yang merupakan prekursor kanker. (Andrijono 2009, Noviana,2012)

Menurut *American social health association*, sekitar 6,2 juta orang di Amerika Serikat terinfeksi HPV setiap tahunnya. Sedangkan *globacan* (2008) menunjukkan data prevalensi HPV di populasi wanita Indonesia sekitar 31 %. Kurang lebih 90% kasus kanker serviks disebabkan oleh infeksi HPV tipe *high risk*, meskipun infeksi HPV tipe high risk dapat menyebabkan kanker serviks, mayoritas infeksi yang terjadi bersifat self-limiting. Hasil penelitian di tiga kota di Indonesia (Jakarta, Tasikmalaya dan Bali) tahun 2004 - 2006 pada 2.686 wanita yang sudah menikah, menunjukkan bahwa prevalensi HPV tipe high risk adalah sekitar 7,9 %. (Andrijono 2009, Noviana,2012)

Pemeriksaan sel yang diambil dari serviks yang dilakukan oleh divisi sitopalogi Departement Obstetri dan ginekologi fakultas kedokteran Universitas Indonesia selama 10 tahun (1994 - 2004) didapatkan dari 84.454 pasien yang diperiksa, HPV positif sebanyak 170 atau 0,21 % atau 15,28 % dari 1131 sediaan yang dinyatakan abnormal. Laila Nurrana dkk, telah melakukan penelitian dengan populasi dari kelurahan Pademangan barat, kecamatan Pademangan dan kelurahan Ancol, yang sebagian besar penduduknya adalah masyarakat miskin. Hasilnya adalah dari sejumlah 10.053 wanita usia subur di kedua kelurahan tersebut dapat dilakukan test Pap sebanyak 1395 dan HPV positif sebanyak 10 atau 0,71%, prakanker sebanyak 30 atau 2,12% dan kanker sebanyak 1 atau 0,05%. Kalau angka ini dijadikan rujukan untuk memperkirakan populasi prevalensi HPV di daerah Jakarta atau Indonesia pada umumnya, maka diperkirakan jumlah wanita usia subur yang terinfeksi HPV adalah 710 per 100.000 penduduk dan kanker serviks adalah 50 per 100.000 penduduk wanita usia subur. (Aziz MF 2005, rasidi I 2007) Infeksi HPV pada traktus genitalis merupakan penyakit yang ditularkan melalui hubungan seksual (STD). HPV DNA telah ditemukan pada lebih 95 % condyloma serviks, semua lesi serviks pre-malignan dan Ca invasif. Prevalensinya sulit ditentukan karena infeksi ini sering tidak dilaporkan, pada umumnya subklinik,

sensitifitas metode deteksi yang bervariasi serta sering infeksiya mengalami regresi. Diperkirakan 30 – 50% orang pada masa aktif seksual terinfeksi HPV, tetapi hanya < 1 % pada wanita yang berkembang menjadi cancer Nuranna L 2005.

HPV ini menginfeksi keratinosit basal sel epitel skuamosa. Virus tidak dapat masuk melalui mukosa yang utuh maka jalan masuk dapat berupa : lecet atau luka mikro dan epitel skuamous yang immatur. Pada daerah ini , virus tetap laten dalam bentuk episome sirkuler yang terpisah dari DNA penjamu. Pada saat sel-sel berdiferensiasi dan bermigrasi kepermukaan, virus terpicu untuk bereplikasi dan mengalami maturasi menjadi ribuan partikel virus dalam satu sel epitel, kemudian bereksfoliasi dari permukaan epitel dan siap menularkan kemukosa sebagai penjamu baru misalnya mitra seks yang baru. (Andrijono 2009)

Kontak langsung antara kulit menyebarkan infeksi HPV secara efisien. Virus tidak ditransmisikan melalui darah atau cairan tubuh. Daerah genitalia yang diserang adalah mukosa dan kulit sekitarnya. Penelitian terhadap penderita yang terinfeksi HPV didapatkan 70% pasangannya juga terinfeksi. Transmisi bisa terus berlangsung karena alasan : sering ditemukan kasus subklinis dan asimptomatik serta adanya wart yang tidak begitu diperhatikan terutama pada daerah yang tidak mudah terlihat. Kontak seksual merupakan bentuk transmisi yang paling sering pada orang dewasa. Transmisi vertikal dan auto inokulasi sangat jarang terjadi. Transmisi oral-genital mungkin bisa terjadi walaupun jarang, karena mulut bukan merupakan lingkungan yang bagus buat HPV. (Michelle S. Longworth and Laimonis A,2004 Gómez DT and Santos JL2007)

### **Cara penularan HPV.**

Cara penularan /transmisi HPV terjadi melalui beberapa cara yaitu :

a. Transmisi seksual.

Infeksi genital HPV biasanya ditularkan lewat hubungan seksual. Banyak sekali penelitian yang membuktikan bahwa penularan HPV disebabkan oleh hubungan seksual terlebih bila dilakukan dengan

pasangan yang berganti ganti. Virus masuk melalui penetrasi pada mikrolesi pada kulit atau membran mukosa. Interval antara terpapar dan berkembangnya lesi HPV berkisar antara 8 minggu sampai 8 bulan. (Rasjidi 2007.)

Kanker serviks disebabkan secara seksual dalam jangka waktu yang cukup lama berupa infeksi HPV persisten. HPV sangat gampang ditularkan melalui kontak alat kelamin. Rata rata waktu dari paparan menjadi lesi kurang lebih tiga bulan, tetapi bervariasi dari beberapa minggu, tahun sampai dekade (Rasjidi 2007).

b. Transmisi eksragenital dan kontak benda.

Transmisi eksragenital lesi HPV oral sangat jarang. Transmisi genital oral HPV sering dijumpai HPV 6, 11, dan 16 dari spesimen oral dan kurang lebih 25% dari kanker nasofaring terdapat DNA HPV yang berhubungan dengan genom host. Lesi kulit ekstra genital sekunder dari HPV genital termasuk jarang tapi dapat bekerja sebagai reservoir virus. HPV 16 terdeteksi pada kutil tepi kuku dan karsinoma sel squamous jari. HPV 35 menginduksi neoplasia vulva intra epitelial (VIN) yang berhubungan dengan HPV 35 veruka tepi kuku. Transmisi non seksual dari HPV 6 dan 11 pada konjungtiva dan hidung juga telah dilaporkan (Rasjidi 2007).

Transmisi langsung dari alat bantu sex, meja periksa, gagang pintu, dan objek lainnya sangat sulit didokumentasikan tapi bertanggungjawab terhadap beberapa kasus yang terpapar secara non seksual. Transmisi dari jenis HPV non genital terhadap area genital digambarkan dari kursi berjemur dan benda lainnya yang transmisinya hampir sama dengan HPV genital. DNA virus dapat terdeteksi secara medis tetapi ketidakmampuan kultur HPV mengeliminasi kemungkinan infeksi. (Nuranna L,2001; Nuranna L,2005)

c. Transmisi Vertikal.

Kanker serviks tidak terdapat pada wanita virgin, hal ini menunjukkan bahwa kolonisasi genital pada saat lahir dengan onkogenik HPV tidak terjadi atau gangguan hormonal pada saat neonatus setelah

penurunan estrogen dan progesteron ibu tidak dapat menyebabkan persistensi HPV dan terbentuknya lesi. Hanya beberapa HPV yang menyebabkan *papilomatosis* saluran nafas sekunder dari transmisi HPV 6 atau 11 dari ibu ke janin pada saat lahir. Walaupun kolonisasi HPV pada rongga mulut sangat sering terjadi tetapi terjadinya *papilloma laring* sangat jarang. HPV resiko tinggi mungkin dapat mendeteksi pada mulut bayi setelah 7 bulan atau beberapa tahun setelah lahir. (Warsito B,2004)

Dengan diketahuinya hubungan kausal HPV dengan kanker serviks maka muncul paradigma baru dalam riset dan deteksi dini kanker serviks yaitu selain test Pap, deteksi DNA genotipe HPV diperlukan untuk akurasi deteksi dini dan juga digunakan pada keadaan dimana hasil pap sangat minimal. Penelitian DNA genotipe HPV membuka peluang untuk pengembangan vaksin untuk pencegahan infeksi HPV yang pada akhirnya pada pencegahan kanker cerviks. Dengan demikian maka pencegahan dapat diarahkan kepada ;

1. Setia pada satu pasangan seksual karena infeksi HPV ditularkan melalui hubungan seksual.
2. Vaksinasi HPV. Idealnya vaksin HPV diberikan pada wanita sebelum aktif secara seksual. Bila diberikan setelahnya, maka hanya dapat melindungi wanita yang belum terinfeksi HPV. Vaksin dapat mencegah infeksi HPV dari genotipe virus yang merupakan penyebab kanker leher rahim terbanyak, tapi 30% kanker leher rahim disebabkan oleh genotipe virus yang tidak dapat dicegah oleh vaksin, oleh karena itu walaupun sudah di vaksin tetap diperlukan skrining rutin untuk deteksi dini.
3. Deteksi dini adalah kunci utama, apabila diketahui pada tahap pra kanker, kanker leher rahim dapat dicegah dengan tindakan medis dan sembuh sempurna. Apalagi bila diketahui adanya infeksi HPV sebelum adanya perubahan sel, dapat dilakukan follow up yang lebih sering untuk meningkatkan kewaspadaan. Deteksi dini dapat

dilakukan dengan perubahan sitologi dan HPV DNA Genotyping. (Aziz MF, 2005, Andrijono 2009)

### E. Kerangka Konsep

