

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Karsinoma Serviks atau kanker serviks adalah pertumbuhan sel secara abnormal pada serviks, yakni sepertiga bagian bawah uterus, berbentuk silindris, menonjol dan berhubungan dengan vagina melalui ostium uteri eksternum.¹ Karsinoma serviks adalah karsinoma paling umum keempat pada wanita di dunia dengan perkiraan 604.000 kasus baru pada tahun 2020 yang mewakili 7,5% dari semua kematian akibat karsinoma pada wanita. Pada tahun 2020, sekitar 342.000 wanita meninggal karena karsinoma serviks serta lebih dari 90% kematian ini terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah.² Pada tahun 2050 *International Agency for Research on Cancer (IARC)* memperkirakan sebanyak tiga miliar wanita di seluruh dunia terkena karsinoma serviks.³

Berdasarkan data *Global Burden Cancer (GLOBOCAN)* 2020, jumlah penderita karsinoma serviks di Indonesia menduduki peringkat kedua setelah karsinoma mammae.⁴ Hingga saat ini diperkirakan terjadi 40 ribu kasus karsinoma serviks setiap tahun dengan 90-100 kasus baru per 100.000 penduduk.¹ Prevalensi dalam lima tahun ke belakang adalah 92.930 wanita dan kasus baru bertambah di tahun 2020 mencapai 36.633.⁴ Hasil pemeriksaan deteksi dini karsinoma serviks pada perempuan usia 30-50 tahun pada Profil Kesehatan Indonesia tahun 2020 tercatat meningkat menjadi 50.171 Inspeksi Visual dengan Asam Asetat (IVA) positif, serta 5.847 curiga karsinoma serviks.⁵ Sumatera Barat menduduki peringkat kedua yakni 18,89% untuk presentase pemeriksaan deteksi dini karsinoma serviks di seluruh Indonesia.⁶

Sekitar 99,7% kasus karsinoma serviks disebabkan oleh infeksi *Human Papillomavirus* risiko tinggi (hrHPV).^{7,8} Virus ini terus-menerus menyebabkan terjadinya lesi pra-karsinoma serviks dari keadaan normal secara sitologis hingga menjadi karsinoma serviks invasif.^{3,8} Umumnya *Human Papillomavirus* (HPV) menular melalui hubungan seksual. Setidaknya setengah dari orang yang aktif berhubungan seksual terkena infeksi HPV, tetapi pada beberapa perempuan kemudian berkembang menjadi karsinoma serviks.⁹ Faktor risiko lain terjadinya

karsinoma serviks ialah aktivitas seksual pada usia muda, multipartner dalam hubungan seksual, tingginya paritas, penggunaan kontrasepsi oral (dengan HPV negatif atau positif), penyakit menular seksual, immunosupresi, sosial ekonomi yang rendah berkaitan dengan pendidikan yang rendah serta kebiasaan merokok.^{1,10}

Berdasarkan IARC, berhubungan seksual terlalu dini (dibawah 20 tahun) kemudian dilanjutkan dengan terjadinya kehamilan serta keterlibatan faktor risiko lainnya menimbulkan proses karsinogenesis pada serviks. Hormon estrogen memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan serviks sehingga epitel endoserviks mengalami proses eversi. Epitel tersebut akan terpapar dengan rongga vagina yang asam sehingga hal ini menimbulkan metaplasia skuamosa yang penuh dengan sel immatur dan sangat rentan terhadap infeksi.^{11,12} Wanita yang menikah dibawah usia 20 tahun memiliki risiko 4 kali lebih besar mengidap karsinoma serviks daripada wanita yang menikah diatas usia 20 tahun.¹³

Tingginya angka kejadian karsinoma serviks juga dipengaruhi oleh pengetahuan dan sikap terhadap deteksi dini karsinoma serviks.¹⁴ Pada penelitian yang dilakukan di Padang, didapatkan penderita terbanyak pada kelompok tingkat pendidikan sedang (tamat SMP – SMA) yaitu 60 penderita (71,4%), pada kelompok tingkat pendidikan tinggi hanya 4 penderita (4,8%).¹⁵ Sejalan dengan daerah Yogyakarta pada tahun 2018 yaitu sebanyak 57,6% tamat SMP-SMA, sedangkan di daerah Surakarta 63,9% penderita karsinoma serviks paling banyak memiliki riwayat pendidikan rendah.^{13,16}

Terdapat berbagai pendapat mengenai hubungan pekerjaan penderita maupun pasangannya terhadap faktor risiko kejadian karsinoma serviks. Wanita pekerja kasar seperti buruh dan petani memperlihatkan kemungkinan terkena karsinoma serviks lebih besar dibanding dengan wanita pekerja ringan seperti bekerja di kantor disebabkan karena standar kebersihan yang tidak baik.¹⁷ Berdasarkan penelitian Mukharomah dan Cahyati di Semarang wanita yang terlambat maupun tidak terlambat didiagnosis karsinoma serviks sebagian besar tidak bekerja atau berperan sebagai Ibu Rumah Tangga (IRT). Penelitian tersebut menunjukkan bahwa status pekerjaan tidak berhubungan dengan keterlambatan diagnosis karsinoma serviks.¹⁸

Multiparitas merupakan satu diantara faktor risiko yang menyebabkan

neoplasia intraservikal serviks. Wanita yang mempunyai 3-5 anak secara signifikan akan berisiko 3,16 kali menjadi karsinoma serviks.¹⁹ Penelitian yang dilakukan di Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. M. Djamil Padang menunjukkan angka kejadian terbanyak pada kategori multipara yaitu sebanyak 65 penderita (77,4%).¹⁵

Merokok secara aktif maupun pasif dapat menurunkan sistem kekebalan tubuh. Bahan yang berasal dari tembakau yang dihisap terdapat pada getah serviks wanita perokok. Berdasarkan penelitian di Denpasar, kebiasaan merokok serta paparan terhadap asap rokok tersebut secara signifikan berperan sebagai faktor risiko terhadap kejadian lesi pra-karsinoma serviks. Paparan asap rokok > 4 jam perhari meningkatkan kejadian lesi pra-karsinoma serviks sebesar 4 kali.²⁰

Human Papillomavirus merupakan salah satu dari lima virus DNA onkogenik yang terlibat sebagai penyebab karsinoma pada manusia. Sampai saat ini virus tersebut sudah teridentifikasi secara genetik sebanyak 130 tipe yang digolongkan menjadi tipe *high-risk* HPV dan *low-risk* HPV.¹¹ Di antara tiga belas jenis tipe *high-risk* HPV (HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33, HPV 35, HPV 39, HPV 45, HPV 51, HPV 52, HPV 56, HPV 58, HPV 59 dan HPV 66), tipe 16 dan 18 memiliki korelasi kuat dengan pembentukan karsinoma serviks.^{12,21} Hal ini dikarenakan jenis HPV tersebut mengekspresikan onkogenik protein E₆ dan E₇ yang menonaktifkan penekan tumor, mengaktifkan *cyclins*, menghambat apoptosis, dan memerangi penuaan seluler.^{11,22}

HPV 16 menonaktifkan sel *Natural Killer* (NK) yang meningkat pada lesi awal serviks, yang menunjukkan bahwa sistem imun pada serviks hiporesponsif terhadap infeksi HPV 16 dibanding dengan HPV 18. Respon imun tersebut gagal dirangsang karena tingkat interleukin-2 (IL-2) secara signifikan ternyata ditemukan lebih rendah pada HPV 16 dibanding HPV 18. Tingkat interleukin-2 tersebut juga berpengaruh terhadap ekspresi *killer cell lectin-like receptor subfamily G member 1* (KLRG-1) dan *SH2-domain-containing inositol-5-phosphatase* (SHIP) yang membuat fungsi sitotoksik sel NK menjadi abnormal.²³ Hal ini dapat berhubungan dengan penemuan *viral load* HPV 16 yang lebih tinggi pada *high-grade cervical intraepithelial neoplasia* (CIN2+) daripada HPV 18 yang kemudian cenderung berkembang menjadi karsinoma serviks invasif.²⁴ Infeksi HPV 16 ditemukan pada 47% kasus karsinoma serviks di Indonesia yang merupakan kasus terbanyak dan

dapat memperburuk kualitas hidup dan penurunan harapan hidup lima tahun seseorang sebesar 66,9%.^{3,25} HPV 16 terdeteksi pada sekitar 60% kasus karsinoma serviks, dan HPV 18 menyumbang pada 10% kasus.²⁶

Infeksi HPV pada tiga daerah di Indonesia yakni Jakarta, Tasikmalaya, dan Bali, ditemukan tipe yang paling umum adalah HPV 52 (23,2%), HPV 16 (18%), HPV 18 (16,1%), dan HPV 39 (11,8%).²⁷ Pada penelitian penderita di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dilaporkan bahwa genotip HPV yang paling banyak diidentifikasi adalah HPV 16 (62,68%), diikuti oleh HPV 18 (20,9%), HPV 45 (5,97%), 52 (5,97%), dan 67 (4,48%).²⁸ Di wilayah Sumatera barat dan Riau HPV tipe 18 lebih mendominasi dibanding HPV tipe 16 yaitu dengan persentase 40,4% dan 28,5%. HPV tipe 45 (7,1%), HPV tipe 52 (2,3%) dan HPV 31 dan HPV tipe 33 tidak terdeteksi.²⁹

Berbeda dengan penelitian identifikasi tipe HPV yang dilakukan di Medan, dimana tidak dijumpai satupun penderita dengan HPV 16 positif (0%), sedangkan HPV 18 dijumpai mayoritas hampir pada seluruh kasus (80,4%). Dari 33 penderita karsinoma serviks yang berusia >45 tahun, terdapat 28 penderita (84,8%) terinfeksi HPV 18 dan 5 (15,2%) yang tidak. Dari 13 penderita karsinoma serviks yang berusia ≤45 tahun, terdapat 9 kasus (69,2%) terinfeksi HPV 18 dan 4 (30,8%) yang tidak.³⁰

Berbagai metode untuk deteksi genotip HPV pada penderita juga telah dikembangkan sehingga dapat diketahui ada tidaknya infeksi baik HPV risiko tinggi maupun rendah bahkan sebelum terjadi kelainan sitologi.^{31,32} Penelitian mengenai DNA HPV pada penderita karsinoma serviks masih belum banyak dilakukan di Indonesia, dan sampai saat ini pengambilan sampel hanya berasal dari apusan dan jaringan serviks penderita. Hal ini menyebabkan kurangnya data sekunder yang dapat diolah terhadap penderita terinfeksi *high-risk* HPV khususnya tipe 16 dan 18.

Karsinoma serviks muncul tanpa menimbulkan gejala dan sering terdiagnosa pada stadium lanjut. Manifestasi klinis yang dapat muncul pada stadium lanjut seperti perdarahan vagina abnormal, perdarahan setelah koitus, perdarahan setelah menopause, keputihan abnormal, nyeri panggul, serta kaki bengkak.³³ Pengetahuan penderita dan petugas kesehatan tentang deteksi dini

keganasan ini di tiap daerah akan membantu meningkatkan peluang sembuhnya penderita dari karsinoma serviks. Pada tingkat seluler telah dibuktikan bahwa tipe HPV 16 lebih kuat menginfeksi tubuh dibandingkan dengan HPV 18.^{23,24} Seiring berkembangnya lesi, tumor dapat tumbuh secara eksofitik (berbentuk kembang kol, papilar, polipoid, jaringan rapuh mudah berdarah dan bersekre) atau endofitik (dapat timbul lesi nodular, dari luar tampak nodul tak beraturan, menginvasi ke dalam, di permukaan dapat tampak erosi, perdarahan per vaginam relatif sedikit). Jenis kemunculan klinis ini pada infeksi tipe HPV yang berbeda dapat mendukung data hasil perbandingan ini. Oleh karena itu, penulis merasa perlu mengetahui perbandingan faktor risiko dan manifestasi klinis HPV 16 dengan HPV 18 pada penderita karsinoma serviks.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka penulis mendapatkan rumusan masalah :

1. Bagaimana gambaran faktor risiko dan manifestasi klinis HPV 16 pada penderita karsinoma serviks?
2. Bagaimana gambaran faktor risiko dan manifestasi klinis HPV 18 pada penderita karsinoma serviks?
3. Bagaimana perbandingan faktor risiko penderita karsinoma serviks pada HPV 16 dengan HPV 18?
4. Bagaimana perbandingan manifestasi klinis penderita karsinoma serviks pada HPV 16 dengan HPV 18?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui perbandingan faktor risiko dan manifestasi klinis HPV 16 dengan HPV 18 pada penderita Karsinoma Serviks.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui gambaran faktor risiko dan manifestasi klinis HPV 16 pada penderita karsinoma serviks.

2. Untuk mengetahui gambaran faktor risiko dan manifestasi klinis HPV 18 pada penderita karsinoma serviks.
3. Untuk mengetahui perbandingan faktor risiko penderita karsinoma serviks pada HPV 16 dengan HPV 18.
4. Untuk mengetahui perbandingan manifestasi klinis penderita karsinoma serviks pada HPV 16 dengan HPV 18.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Sebagai sarana pembelajaran untuk menambah wawasan dan pengetahuan mengenai perbandingan faktor risiko dan manifestasi klinis infeksi tipe *high-risk* HPV pada karsinoma serviks.

1.4.2 Bagi Penelitian Selanjutnya

Sebagai referensi kepustakaan bagi peneliti lain untuk meneliti lebih lanjut sehingga penelitian selanjutnya bisa dilakukan dengan lebih sempurna dalam pengembangan ilmu terkait hubungan tipe *high-risk* HPV pada faktor risiko dan manifestasi klinis yang muncul pada penderita karsinoma serviks.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Sebagai sarana pembantu dalam praktek sehari-hari dalam melakukan edukasi serta skrining terhadap infeksi tipe *high-risk* HPV pada karsinoma serviks di setiap daerah sehingga diharapkan dapat meningkatkan persentase pemeriksaan deteksi dini karsinoma serviks di Indonesia.