

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker serviks merupakan kanker yang berada pada urutan keempat tersering yang terjadi pada wanita, dan secara keseluruhan menempati urutan ke-7, diperkirakan 528.000 kasus baru pada tahun 2012 (Ferlay, 2012). Insiden kanker serviks meningkat di negara berkembang dikarenakan urbanisasi, dan perubahan gaya hidup, menyebabkan kematian sekitar 274.000 wanita per tahun (*Alliance for Cervical Cancer Prevention*, 2004).

Strategi yang efektif untuk skrining kanker serviks dan pengobatan neoplasia intraepitelial serviks [*cervical intraepithelial neoplasia (CIN)*], prekursor untuk terjadinya kanker, telah dilakukan selama lebih dari 70 tahun dan telah secara signifikan mengurangi kejadian kematian dari penyakit ini (Quinn, 1999). Ada banyak faktor risiko menyebabkan terjadinya kanker serviks seperti umur muda saat hubungan seksual pertama (<16 tahun), berganti-ganti pasangan seksual, merokok, ras, paritas tinggi, dan status sosial ekonomi rendah. Hubungan penggunaan kontrasepsi oral masih diperdebatkan. Beberapa peneliti menunjukkan bahwa penggunaan kontrasepsi oral dapat meningkatkan kejadian kelainan kelenjar serviks namun, hipotesis ini belum konsisten. Banyak faktor risiko yang menghubungkan antara aktivitas seksual dan paparan penyakit

menular seksual. Infeksi virus herpes sebelumnya dianggap sebagai kejadian awal pada kanker serviks namun infeksi *human papilloma virus* (HPV) kini telah ditetapkan sebagai agen penyebab dalam perkembangan kanker serviks, dengan virus herpes dan *Chlamydia trachomatis* mungkin terlibat sebagai ko-faktor (Bidus, 2007; Keyserling, 2007).

Kejadian awal displasia serviks dan karsinogenesis disebabkan adanya infeksi HPV. Infeksi HPV telah terdeteksi pada 99% dari wanita dengan kanker serviks sel skuamosa. Infeksi persisten *high risk* HPV (hr-HPV) pada serviks uteri merupakan penyebab utama kanker serviks dan lesi prekursorinya. Ada lebih dari 100 jenis HPV, dan lebih dari 30 jenis HPV dapat mempengaruhi saluran genitalia bagian bawah. *High risk*-HPV memiliki 14 subtipe dan dua subtipe diantaranya yaitu tipe 16 dan 18 ditemukan pada lebih dari 62% dari karsinoma serviks (Bidus, 2007).

Penelitian di Departemen Patologi RSCM tahun 2004, dari 12 subtipe DNA HPV yang berbeda dideteksi pada 96% spesimen, tiga subtipe yang tersering adalah tipe 16 (44%), 18 (39%), dan 53 (14%). Terjadi infeksi HPV multipel pada 14 spesimen. Infeksi HPV multipel 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 subtipe 18 (Andrijono, 2013).

Mekanisme HPV mempengaruhi pertumbuhan sel dan diferensiasi melalui interaksi protein virus E6 dan E7 dengan *tumor suppressor gene*, p53 dan Rb. Penghambatan p53 mencegah pada fase istirahat siklus sel

dan apoptosis sel, yang biasanya terjadi ketika terjadinya kerusakan DNA, sedangkan penghambatan Rb mengganggu faktor transkripsi E2F, sehingga proliferasi sel menjadi tidak teratur. Kedua langkah tersebut penting untuk transformasi maligna sel-sel epitel serviks (Bidus, 2007; Zappacosta, 2013).

Kanker serviks invasif didahului dengan fase preinvasif yang lama, secara perlahan menjadi progresif dan dapat terdeteksi dan dinamakan sebagai neoplasia intraepitelial serviks (NIS). Neoplasia intraepitelial serviks (NIS) mempunyai karakteristik gambaran perubahan epitel dari atipikal seluler menjadi displasia dengan derajat bervariasi sebelum menjadi invasif dan membahayakan. Kebanyakan lesi NIS I dan sebagian kecil lesi NIS II dapat mengalami penyembuhan secara spontan dan mayoritas lesi NIS II dan NIS III mempunyai risiko yang tinggi untuk menjadi kanker dengan berjalannya waktu. Interval dari lesi pra-kanker serviks menjadi kanker serviks invasif rata-rata 10 tahun (Alonso, 2006; Kerkar, 2006; Singh, 2011).

Diagnosis histopatologis didapatkan apabila terdapatnya kelainan pematangan sel skuamosa dan inti sel atipikal, kepadatan sel meningkat dan glikogen sitoplasma berkurang. Pembagian dibagi menjadi perubahan displasia tipe rendah (NIS I), sedang (NIS II), dan tinggi (NIS III) (Connor, 2008). Neoplasia intraepitelial serviks (NIS) disebut juga sebagai displasia serviks atau *cervical squamous intraepithelial lesions* (CSIL) merupakan prekursor terjadinya kanker serviks (lesi pra-kanker serviks) yang perlu dilakukan monitor ataupun terapi (Jakobsson, 2015).

Wanita yang memiliki hasil *Pap smear* yang abnormal mengarah pada neoplasia serviks biasanya dilakukan evaluasi kolposkopi. Kolposkopi memungkinkan dokter untuk mengevaluasi sejauh mana displasia atau daerah neoplastik dan untuk mengarahkan biopsi pada daerah-daerah tersebut. Manajemen untuk lesi NIS tergantung dari derajat kelainan dari hasil pemeriksaan histopatologi dapat berupa observasi saja hingga prosedur histerektomi. Sebagian besar pasien dengan NIS lesi signifikan (NIS II atau III) akan diterapi dengan metode ablasi lokal (misalnya krioterapi) dan eksisi lokal dengan biopsi kerucut (konisasi) atau eksisi lingkaran besar zona transformasi (*large loop excision of the transformation zone*) (Hoffman, 1995).

Krioterapi dilakukan menggunakan sebuah *probe* logam melingkar ditempatkan terhadap zona transformasi. Hipotermia diproduksi dari penguapan yang terkompres gas pendingin melewati dasar *probe*. *Cryonecrosis* yang dicapai dengan kristalisasi air intraseluler. Dalam studi tidak terkontrol keberhasilan pengobatan NIS III bervariasi antara 77% dan 93%, 87% (Benedet, 1981), 7% (Hatch, 1981), 82% (Kaufman, 1978), 84% (Ostergard, 1980), dan 93% (Popkin dkk, 1978). Teknik *double freeze* meningkatkan keandalan pada studi observasional yang dilakukan Creasman dkk pada tahun 1984. Pembentukan bola es yang cepat menunjukkan bahwa kedalaman nekrosis akan meluas ke pinggiran *probe*. Prosedur ini dapat menimbulkan gejala vasomotor ringan berupa rasa yang tidak nyaman (Hirsch, 2007).

Pada sebuah studi oleh Davidov dkk, dari 62% pasien dengan lesi prakanker serviks yang ditatalaksana dengan krioterapi tidak ditemukan adanya HPV pada pengamatan selanjutnya. Hal yang sama diperoleh pada penelitian yang dilakukan oleh Aerssent dkk yang mendeteksi HPV menggunakan metode PCR pasca krioterapi, ditemukan bahwa 65,4% pasien telah bersih dari HPV. Sejalan dengan keduanya, penelitian yang dilakukan oleh Levinson dkk tahun 2013 yang menemukan 63,4% pasien telah bersih dari HPV. Penelitian ini dilakukan di Peru dengan sampel penelitian sebanyak 632 wanita dimana 68 (10,8%) didapatkan terjangkit hr-HPV, dan 57 diantaranya dilakukan krioterapi dan diamati 6 bulan setelahnya (Levinson, 2013).

Nobbenhuis dkk pada tahun 2000 melakukan evaluasi pada wanita pasca terapi eksisi serviks, menggunakan DNA HPV dan sitologi serviks. Evaluasi dilakukan pada bulan ke 3, 6, 9, 12 dan 24, ditemukan bahwa pemeriksaan DNA HPV 6 bulan setelah terapi lebih baik dalam memprediksi rekurensi NIS II/III daripada sitologi serviks. Sedangkan penelitian yang dilakukan oleh Zielinski dkk tahun 2003, diperoleh bahwa pemeriksaan DNA HPV dan sitologi serviks pasca terapi lesi prakanker serviks dengan metode eksisi dapat digunakan sebagai prediksi peningkatan risiko rekurensi/residual NIS II/III dan kanker serviks, dengan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada evaluasi pada bulan ke 3 dan 6 setelah terapi, dengan sensitivitas 100% untuk keduanya dan spesifisitas masing-masing 76% dan 81%, nilai prediksi positif 19% dan 24%, dan nilai prediksi negatif 100% (Zielinski, 2003).

Rekurensi dapat terjadi pada wanita dengan lesi prakanker serviks pasca terapi, baik dengan metode ablasi maupun eksisi. Wanita dengan infeksi virus HPV 16 harus dimonitor lebih ketat karena peningkatan risiko rekurensi pasca terapi (Keyserling, 2007) dan wanita dengan DNA HPV positif pada evaluasi pasca terapi memiliki risiko kegagalan terapi yang tinggi dan kemungkinan terjadinya rekurensi (Zielinski, 2003). Pada penelitian yang dilakukan oleh Flannelly dkk tahun 1997, didapatkan 10% wanita dengan lesi prakanker serviks yang diterapi dengan metode eksisi mengalami rekurensi pada periode 4 tahun, dan 8 dari 1000 wanita menderita kanker serviks dalam jangka waktu 8 tahun (Keyserling, 2007).

Pasien yang datang ke Poliklinik Ginekologi RSUP Dr. M Djamil Padang dengan lesi prakanker serviks pada periode Januari hingga Juni 2015 didapatkan sebanyak 99 orang dan telah dilakukan krioterapi sesuai indikasi. Namun belum ada penelitian yang dilakukan untuk mengevaluasi tindakan krioterapi pada pasien dengan lesi prakanker serviks derajat rendah dibandingkan dengan derajat tinggi menggunakan DNA HPV di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Oleh karena itu peneliti tertarik untuk menilai keberadaan DNA HPV pada pasien neoplasia intraepitelial serviks derajat rendah dibandingkan dengan derajat tinggi setelah dilakukannya krioterapi.

B. Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan respon krioterapi pada pasien dengan neoplasia intraepitelial serviks berdasarkan derajat keparahan menggunakan DNA HPV

C. Tujuan Penelitian

1. Umum

Untuk mengetahui efektifitas krioterapi pada neoplasia intraepitelial serviks berdasarkan derajat keparahan menggunakan DNA HPV.

2. Khusus

Mengetahui subtipe HPV yang terdapat pada masing-masing derajat keparahan neoplasia intraepithelial serviks.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat di bidang pelayanan kesehatan

Hasil penelitian diharapkan dapat menjadi salah satu dasar untuk menjadikan krioterapi sebagai terapi pilihan pada lesi prakanker serviks, yang kemudian mencegah berkembang menjadi kanker serviks sehingga dapat menurunkan angka kejadian kanker serviks.

2. Manfaat di bidang pendidikan dan pelayanan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan acuan untuk dapat menerapkan krioterapi di fasilitas pelayanan kesehatan primer karena teknik yang mudah dan dapat dilakukan oleh petugas

kesehatan yang terlatih sehingga dapat mencapai ruang lingkup terapi yang lebih luas. Hasil penelitian ini juga diharapkan dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya.

E. Kerangka Pemikiran

manusia adalah reservoir utama bagi HPV dan setiap individu dapat terinfeksi oleh lebih dari satu genotip HPV (infeksi multipel). Lebih dari 180 subtipe HPV telah teridentifikasi, 40 diantaranya menginfeksi sistem genitalia. Tipe HPV genitalia digolongkan berdasarkan asosiasi epidemiologis dengan kanker serviks. Infeksi HPV risiko rendah [(*low risk-HPV* (lr-HPV))] dapat menyebabkan perubahan sel-sel serviks yang bersifat *benign* atau *low-grade*, kutil kelamin, dan *papillomatosis*. *High risk-HPV* (hr-HPV) bersifat karsinogenik, cenderung berkembang menjadi kanker serviks atau kanker anogenital lainnya. *High risk-HPV* meliputi tipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 73, dan 82, dapat menyebabkan abnormalitas pada sel-sel serviks yang merupakan prekursor kanker mulai dari derajat rendah hingga derajat tinggi (Andrijono, 2013; Noviana, 2012).

American Social Health Association menyatakan bahwa sekitar 6,2 juta orang di Amerika Serikat terinfeksi HPV setiap tahunnya, sedangkan Globacan (2008) menunjukkan data prevalensi HPV pada populasi wanita Indonesia sekitar 31%. Infeksi hr-HPV menyebabkan kurang lebih 90% kasus kanker serviks, meskipun demikian 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, 2013; Noviana, 2012).

Human Papilloma Virus (HPV) menginfeksi keratinosit pada basal sel epitel skuamosa. Virus tidak dapat masuk melalui mukosa yang utuh maka jalan masuk dapat berupa lecet atau luka mikro dan epitel skuamosa yang immatur. Pada daerah ini, virus tetap laten dalam bentuk episomal sirkuler yang terpisah dari DNA penjamu. Pada saat sel-sel berdiferensiasi dan bermigrasi ke permukaan, virus terpicu untuk bereplikasi dan mengalami maturasi menjadi ribuan partikel virus dalam satu sel epitel, kemudian bereksfoliasi dari permukaan epitel dan siap menularkan ke mukosa sebagai penjamu baru misalnya mitra seks yang baru (Andrijono 2009; Stanley, 2010).

Infeksi HPV sangat umum terjadi pada wanita muda yang aktif secara seksual. Bukti epidemiologi jelas menunjukkan bahwa infeksi HPV merupakan penyebab NIS dan *adenokarsinoma in situ* (AIS). Infeksi hr-HPV adalah faktor risiko utama untuk berkembangnya NIS menjadi karsinoma sel skuamosa dan adenokarsinoma serviks. Lesi prakanker serviks diklasifikasikan berdasarkan kelainan histologis menjadi tiga kelas yang diakui yaitu NIS I (rendah), NIS II (sedang), NIS III (tinggi) (Stanley, 2010).

Identifikasi HPV sebagai agen penyebab kanker serviks memiliki implikasi untuk skrining. Pengujian HPV di negara-negara maju telah terbukti lebih konsisten dan unggul dibandingkan dengan pemeriksaan sitologi dalam hal sensitivitas dan nilai prediktif positif. Sebuah studi di India, pemeriksaan HPV yang diikuti dengan pengobatan berhubungan dengan

penurunan yang signifikan terhadap jumlah kejadian kanker serviks stadium lanjut dan kematian akibat kanker serviks (Stanley, 2010).

Krioterapi adalah prosedur yang dilakukan dalam upaya untuk mengeliminasi lesi pra-kanker serviks dengan cara membekukannya. Krioterapi dilakukan dengan mengaplikasikan lempengan logam yang didinginkan (*cryotip* atau *cryoprobe*) ke serviks dan membekukan permukaannya menggunakan gas pendingin berupa karbondioksida (CO) dan dapat juga nitrogen oksida (N₂O). Krioterapi dilakukan dengan memberikan gas pendingin melalui *cryoprobe* secara terus-menerus selama 3 menit lalu mengistirahatkan selama 5 menit kemudian mengaplikasikan kembali gas pendingin selama 3 menit. Prosedur ini disebut teknik "*double-freeze*" dan tidak memerlukan anestesi. Krioterapi merupakan prosedur yang sederhana dan murah. Prosedur ini dapat diselesaikan dalam waktu kurang dari 30 menit. Ini merupakan prosedur rawat jalan (tidak perlu untuk anestesi atau premedikasi) dan dapat dilakukan oleh dokter, perawat, atau tenaga kesehatan lainnya yang terlatih dan kompeten (Blumenthal, 2012).

Krioterapi memiliki efektifitas sekitar 90% dalam menyembuhkan lesi serviks yang abnormal. Ini berarti bahwa dari 100 wanita dengan sel serviks yang abnormal yang dilakukan prosedur krioterapi, sekitar 90 dari mereka akan sembuh dan 10 lainnya mungkin memerlukan pengobatan krioterapi kedua setelah 1 tahun, atau perlu identifikasi lebih lanjut untuk menetapkan terapi lainnya sesuai seberapa sejauh lesi pada serviks (Blumenthal, 2012).

F. Hipotesis

Terdapat pengaruh krioterapi pada neoplasia intraepithelial serviks derajat rendah maupun tinggi dilihat dari DNA HPV.

G. Kerangka Konsep

