

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Infeksi genital non spesifik (IGNS) merupakan penyakit infeksi menular seksual (IMS) berupa peradangan di uretra, rektum, atau servik yang disebabkan oleh kuman nonspesifik. Istilah IGNS mulai digunakan di Inggris sejak tahun 1972, yang meliputi berbagai keadaan yaitu uretritis non spesifik, dan servisitis non spesifik pada wanita.¹ Penyebab IGNS yang terbanyak *Chlamydia trachomatis* (CT) sekitar 30-50%, sedangkan 10-20% kasus disebabkan oleh *Ureaplasma urealyticum* dan atau *Mycoplasma genitalium*. Penyebab IGNS lainnya walaupun jarang termasuk *Haemophilus sp*, *M. hominis*, virus *Herpes simplex* (2 – 3 %) dan lainnya.^{2,3}

Diagnosis infeksi genital non spesifik ditegakkan apabila pada pemeriksaan laboratorium sederhana dengan pewarnaan Gram dari apusan sekret servik ditemukan leukosit > 30/ lapangan pandang besar (LPB), tanpa ditemukan diplokokus Gram negatif, pada hasil pemeriksaan KOH 10% tidak dijumpai *Candida* serta pada hasil pemeriksaan NaCl 0,9 % tidak didapatkan *Trichomonas vaginalis* dan *clue cell*.¹

Infeksi genital non spesifik yang disebabkan oleh CT, merupakan penyebab infeksi menular seksual (IMS) terbanyak di dunia. Pada tahun 2011, *Centre for Diseases Control and Prevention* (CDC) melaporkan insiden IGNS yang disebabkan CT pada negara anggota Uni Eropa adalah 175 per 100.000 penduduk

(346.911 kasus). Uni Eropa melaporkan kasus CT bervariasi, dengan mulai dari < 1 sampai 500 kasus yang dilaporkan per 100.000 populasi, Denmark (479 per 100.000), Finlandia (254 per 100.000), Islandia (657 per 100.000), Norwegia (458 per 100.000), Swedia (396 per 100.000) dan Inggris (341 per 100.000). Dari seluruh kasus yang dilaporkan pada tahun 2011 di negara Uni Eropa sebagian besar berasal dari Inggris sekitar 62% kasus.⁴ Australia melaporkan terjadinya peningkatan insiden IGNS yang disebabkan CT setiap tahunnya, tahun 2001 sebesar (0,81%) meningkat menjadi (1,54%) pada tahun 2013.⁵

Di Indonesia insiden IGNS yang disebabkan CT bervariasi, diantaranya: Hartati (Makasar, 2013) melaporkan angka kejadian IGNS yang disebabkan CT pada wanita yang berobat ke rumah sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makasar sebesar (1,7%).⁶ Sedangkan pada populasi yang berisiko tinggi seperti pekerja seks komersial didapatkan angka yang lebih tinggi seperti yang dilaporkan Wahyudi DT (Jakarta, 2011) angka kejadian IGNS yang disebabkan CT pada wanita pekerja seksual (WPS) yang dibina di Panti Sosial Karya Wanita Mulya Jaya Pasar Rebo (41,8%).⁷

Gejala klinis dari IGNS yang disebabkan CT dapat berupa uretritis, servisititis, endometritis, salpingitis, perihepatitis. Tanda – tanda infeksi pada uretra termasuk disuria serta dijumpainya pewarnaan Gram pada uretra >10 polimorfonuklear (PMN) per lapangan pandang besar (LPB).⁸ Berntson M, dkk. (Swedia, 2013) melaporkan penelitian pada 53 kasus IGNS yang disebabkan *Chlamydia trachomatis* pada wanita dijumpai dengan gejala disuria 21,2% dan gejala duh genital 42,3%.⁹

Pemeriksaan laboratorium untuk CT telah berkembang dengan pesat dalam beberapa tahun terakhir. Metode pemeriksaan yang ada saat ini adalah metode kultur dan metode non kultur dengan sensitivitas dan spesifisitas yang berbeda-beda.⁸

Pemeriksaan laboratorium sederhana dengan pewarnaan Gram tidak dapat digunakan untuk mendiagnosis IGNS yang disebabkan CT, karena tidak dapat menemukan adanya penyebab infeksi yang spesifik. Seperti penelitian yang dilaporkan oleh Wahyudi DT, dkk. (Jakarta, 2009) melaporkan perbandingan hasil pewarnaan Gram dengan jumlah PMN > 30/ LPB dengan kepositifan secara PCR pada IGNS yang disebabkan CT didapatkan sensitivitas sebesar (43,6%) dan spesifisitas sebesar (84,4%), dengan nilai p 0.032, tetapi akurasi yang didapatkan hanya sebesar (67,3%), sehingga tidak dapat digunakan sebagai sebuah indikator IGNS yang disebabkan CT.⁷

Pemeriksaan kultur untuk IGNS yang disebabkan CT dengan inokulasi spesimen ke sel kultur *monolayer* seperti *McCoy*, *Hela 229* dan *heteroploid HL cell line*. Jika jumlah BE (badan elementer) *Chlamydia* viabel cukup banyak, maka dapat menginfeksi sel *monolayer* dan *Chlamydia* tumbuh membentuk inklusi intrasitoplasmik pada media kultur. Badan inklusi dapat dilihat setelah 48-72 jam inkubasi. Metode yang sering digunakan untuk identifikasi inklusi adalah pewarnaan sel *monolayer* terinfeksi dengan *fluorescent labeled monoclonal antibodies* yang dapat mengikat LPS (lipopolisakarida) dan MOMP (*major outer membrane protein*). Badan inklusi akan berfluoresensi hijau terang dengan latar belakang gelap. Pemeriksaan ini memiliki spesifisitas mendekati 100%, tetapi mempunyai banyak kelemahan antara lain: sensitivitas yang rendah (40-85%),

terbatasnya laboratorium yang dapat melakukan kultur, butuh tenaga ahli yang telah berpengalaman dan waktu yang lama (3-7 hari) untuk pertumbuhan.^{10,11}

Pemeriksaan non kultur seperti pemeriksaan serologi *complement fixation test* (CFT) dan *microimmunofluorescence test* (MIF), deteksi antigen (*direct fluorescent antibody* (DFA), *enzyme linked immunosorbent assay* (ELISA) dan *rapid test chlamydia* (RTC)) dan deteksi asam nukleat (hibridisasi asam nukleat atau *DNA hybridization probe* dan amplifikasi asam nukleat *polymerase chain reaction* (PCR) dan *ligase chain reaction* (LCR)).^{8,10,12}

Pemeriksaan MIF untuk mendeteksi antibodi IgG memiliki sensitivitas 43% - 74% dan spesifisitas 77% - 93%. Pemeriksaan serologi dan tes antibodi yang positif tidak dapat membedakan infeksi lama atau baru. Antibodi IgM tidak dapat digunakan untuk mendiagnosis infeksi CT akut karena IgM tidak akan muncul bila penderita sebelumnya pernah terinfeksi CT atau dengan spesies *Chlamydia* lainnya seperti *Chlamydia pneumoniae* pada masa lalu.¹¹

Pemeriksaan DFA mempunyai sensitivitas 80% - 90% dan spesifisitas 98% - 99%. Pemeriksaan ELISA dengan *Chlamdiazyme* memiliki sensitivitas 73% dan spesifisitas 98%. Pemeriksaan RCT memiliki sensitivitas 60% - 70% dan spesifisitas kurang dari 100%. Pemeriksaan *DNA hybridization probe* yang paling banyak digunakan adalah *PACE 2 Gen-Probe*, memiliki sensitivitas 85% dan spesifisitas 98% - 99%.¹¹

Alat diagnostik baku emas untuk deteksi IGNS yang disebabkan CT adalah PCR. Prinsip kerja PCR adalah pemeriksaan molekuler dengan cara duplikasi atau amplifikasi DNA yang awalnya berjumlah sedikit menjadi banyak sehingga

terdeteksi.¹⁰ Dhawan B, dkk. (India, 2014) mendapatkan hasil sensitivitas dan spesifisitas PCR 100% untuk pemeriksaan *Chlamydia trachomatis*.¹³

Metode pemeriksaan PCR ada dua yaitu PCR konvensional dan *real time*.¹⁰ Pada penelitian ini penulis menggunakan PCR konvensional sebagai alat pemeriksaan IGNS yang disebabkan CT.

Center for diseases control and prevention (CDC) merekomendasikan tipe spesimen pemeriksaan laboratorium untuk CT pada wanita dapat berasal dari urin, apusan endoservik dan apusan vagina. Pada *first catch urines* (FCU) atau urin porsi pertama sebagai genital *lavage* dan sampel yang mengandung material dari uretra.^{14,15}

Pada umumnya spesimen untuk pemeriksaan kultur, Gram ataupun deteksi antigen dapat diambil dari apusan endoservik. Namun pengambilan spesimen ini bersifat invasif dan tidak nyaman bagi pasien. Selain itu, pemeriksaan ini membutuhkan tenaga yang terlatih untuk pemeriksaan dengan spekulum dan pengambilan apusan endoservik. Keterbatasan jumlah pemeriksa, tingginya biaya dan penggunaan spekulum dapat mengurangi partisipasi pasien dalam pemeriksaan. Selain itu pada pemeriksaan laboratorium dengan cara nonkultur tidak membutuhkan CT dalam keadaan hidup dan tidak membutuhkan organisme dalam jumlah yang banyak, sehingga cara pengambilan specimen urin dengan cara noninvasif menjadi pilihan.¹⁶

Deoxyribose nucleic acid (DNA) dari CT dapat dijumpai pada urin karena sering dijumpai infeksi uretra pada IGNS yang disebabkan CT, sehingga dengan PCR dapat terdeteksi CT pada spesimen urin. Agar jumlah spesimen urin yang digunakan cukup untuk pemeriksaan, produsen alat pemeriksaan menentukan

bahwa spesimen urin harus dikumpulkan adalah urin pertama dengan volume yang tepat, dan diperoleh dalam waktu tidak kurang dari 1 sampai 2 jam buang air kecil sebelumnya.¹¹

Penggunaan *First Catch Urine* sebagai spesimen dapat digunakan sebagai bahan pemeriksaan yang tidak invasif dan dapat dilakukan sendiri oleh pasien. sehingga dapat digunakan untuk skrining dan tes diagnostik untuk populasi. Pemeriksaan amplifikasi asam nukleat dengan spesimen urin dari wanita dapat mendeteksi infeksi servik, hal ini karena urin mengenai permukaan mukosa yang mengandung sekresi servik atau vagina selama waktu pengambilan sampel urin.

11,14,15

Penelitian yang akan dilakukan ini bertujuan sebagai tambahan atau penyokong hasil beberapa penelitian yang mendukung spesimen urin dapat digunakan untuk pemeriksaan IGNS yang disebabkan CT, diantaranya Earlia N, dkk. (Surabaya, 2010) melaporkan hasil pemeriksaan PCR pada 22 pasien infeksi genital non spesifik, dengan hasil positif pada 16 sampel spesimen urin (72,7%) dan 14 sampel apusan endoservik (63,6%).¹⁷ Blake DR, dkk. (Amerika Serikat, 2008) mendapatkan perbandingan spesimen pemeriksaan untuk CT dengan DNA probe tes, didapatkan sensitivitas spesimen urin dan apusan endoservik memiliki nilai yang sama: (91,7%).¹⁸

Roberts SW, dkk. (Texas, 2011) melaporkan perbandingan spesimen pemeriksaan untuk *Chlamydia trachomatis* dengan *nucleic acid amplification tests* (NAATs) *Aptima Combo 2 Assay*, didapatkan hasil bahwa spesimen urin memiliki prevalensi yang sama dengan spesimen apusan endoservik pada skrining *Chlamydia trachomatis* pada wanita hamil.¹⁹ Hoebe CJP, dkk. (Amsterdam,

2006) menyatakan bahwa penggunaan spesimen apusan vagina yang dilakukan sendiri oleh pasien dan FCU dapat digunakan sebagai spesimen pemeriksaan untuk diagnosis infeksi *Chlamydia trachomatis* dengan teknik NAATs.²⁰

Berbeda dengan beberapa penelitian diatas, CDC menyatakan bahwa penggunaan FCU sebagai spesimen untuk pemeriksaan CT kemungkinan 10% lebih rendah dibandingkan spesimen apusan vagina dan endoservik. Untuk pemeriksaan spesimen urin ada beberapa hal yang harus diperhatikan: pasien dalam 1 sampai 2 jam terakhir tidak boleh buang air kecil, yang diambil urin yang pertama, dan urin diambil 20 – 30 ml sehingga urin dapat mengandung mikroorganisme yang terakumulasi di dalam meatus urinarius. Pengambilan jumlah sampel yang lebih banyak dapat mengakibatkan terjadinya dilusi dari target DNA, sehingga dapat menurunkan sensitivitas.²¹

Taylor SN, dkk. (Amerika Serikat, 2011) melaporkan hasil pemeriksaan *Chlamydia trachomatis* dengan amplifikasi asam nukleat, menggunakan spesimen apusan endoservik, apusan vagina dan urin mempunyai sensitivitas 91,3% untuk apusan endoservik 96,5% untuk apusan vagina dan 93% untuk urin.²² Skidmore S, dkk. (Swiss, 2006) melaporkan perbandingan spesimen pemeriksaan *Chlamydia trachomatis* pada wanita dengan alat PCR, didapatkan nilai sensitivitas untuk apusan vulvovaginal 97,3% dan urin 91,8%.²³ Fang J, dkk. (Baltimore, 2008) melaporkan hasil perbandingan spesimen pemeriksaan untuk deteksi *Chlamydia trachomatis* dengan *BDProbeTec ET™ Amplified DNA Assay*. Sensitivitas masing – masing apusan vagina, urin dan apusan endoservik: 97,3%, 89,2% dan 90,1%.²⁴

Pada tahun 2014, CDC merekomendasikan pemeriksaan laboratorium untuk mendeteksi CT dengan menggunakan NAATs. Penggunaan NAATs ini juga sudah direkomendasikan oleh *food and drug administration (FDA)*.¹⁰

1.2. Rumusan masalah

Penelitian ini dilakukan atas dasar masih kontroversinya penggunaan spesimen urin sebagai spesimen pemeriksaan dan beberapa kelebihan penggunaan spesimen urin, antara lain yaitu prosedur lebih mudah dan tidak invasif.

Berdasarkan uraian diatas dapat dirumuskan masalah penelitian yaitu:

1. Berapakah nilai proporsi hasil positif pada spesimen urin pasien infeksi genital non spesifik yang disebabkan *Chlamydia trachomatis*.
2. Berapakah sensitivitas pemeriksaan spesimen urin pada infeksi genital non spesifik yang disebabkan *Chlamydia trachomatis*.
3. Berapakah spesifisitas pemeriksaan spesimen urin pada infeksi genital non spesifik yang disebabkan *Chlamydia trachomatis*.
4. Berapakah akurasi pemeriksaan spesimen urin untuk infeksi genital non spesifik yang disebabkan *Chlamydia trachomatis*.

1.3. Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Untuk mengetahui hasil pemeriksaan spesimen urin sebagai tes diagnostik pada infeksi genital non spesifik yang disebabkan *Chlamydia trachomatis*.

1.3.2. Tujuan khusus

1. Mengetahui nilai proporsi hasil positif pada spesimen urin pasien infeksi genital non spesifik yang disebabkan *Chlamydia trachomatis*.

2. Mengetahui sensitivitas pemeriksaan spesimen urin pada infeksi genital non spesifik yang disebabkan *Chlamydia trachomatis*.
3. Mengetahui spesifisitas pemeriksaan spesimen urin pada infeksi genital non spesifik yang disebabkan *Chlamydia trachomatis*.
4. Mengetahui akurasi pemeriksaan spesimen urin untuk infeksi genital non spesifik yang disebabkan *Chlamydia trachomatis*.

1.4. Manfaat penelitian

Dengan dilaksanakannya penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat:

1. Untuk kepentingan ilmu pengetahuan:
 - Sebagai data dasar nilai proporsi hasil positif spesimen urin pasien infeksi genital non spesifik yang disebabkan *Chlamydia trachomatis*.
 - Sebagai data dasar untuk nilai sensitivitas pemeriksaan spesimen urin pada infeksi genital non spesifik yang disebabkan *Chlamydia trachomatis*.
 - Sebagai data dasar nilai spesifisitas pemeriksaan spesimen urin pada infeksi genital non spesifik yang disebabkan *Chlamydia trachomatis*.
 - Sebagai data dasar nilai akurasi pemeriksaan spesimen urin pada infeksi genital non spesifik yang disebabkan *Chlamydia trachomatis*.
2. Untuk kepentingan praktisi:
 - Didapatkannya spesimen pemeriksaan yang tidak invasif, sensitif dan mudah untuk infeksi genital non spesifik yang disebabkan *Chlamydia trachomatis*.

3. Untuk kepentingan masyarakat:

- Untuk pengambilan spesimen pemeriksaan PCR pada infeksi genital non spesifik yang disebabkan *Chlamydia trachomatis* dapat menggunakan urin, dimana keuntungannya tidak invasif, nyaman dan prosedur lebih mudah.
- Bisa digunakan pada pasien yang belum menikah, tidak kooperatif, remaja dan anak – anak dengan *sexual abuse*.

