

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar belakang

Kondiloma akuminata anogenital (KAA) masih menjadi masalah kesehatan di seluruh negara terutama negara-negara berkembang dengan prevalensi yang meningkat dalam 35 tahun terakhir. *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2010 memperkirakan prevalensi KAA lebih kurang 630 juta penduduk dunia (9-13%).<sup>1</sup> Satu tinjauan pustaka sistematik oleh Patel H dkk.,(Inggris, 2013) melaporkan bahwa insiden KAA di seluruh dunia antara tahun 2001-2012 adalah 160-289 per 100.000 orang per tahun. Puncak insiden pada laki-laki didapatkan pada usia 25 tahun sampai 29 tahun dan perempuan pada usia sebelum 24 tahun.<sup>2</sup>

Anum Q, dkk. (Padang, 2016) melaporkan insiden kondiloma akuminata anogenital di Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RS. Dr. M. Djamil Padang periode Januari 2010 - Desember 2014 sebanyak 38 orang dengan insiden terbanyak pada perempuan (59%).<sup>3</sup> Wilvestra S, dkk. (Padang, 2017) melakukan penelitian retrospektif di Poliklinik Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RS Dr. M. Djamil Padang, didapatkan pada tahun 2015 tercatat 14 kasus kondiloma akuminata anogenital dari 151 kasus baru infeksi menular seksual (IMS) dan pada tahun 2016 terdapat 22 kasus dari 186 kasus baru.<sup>4</sup>

Berdasarkan laporan tahunan Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr.M. Djamil Padang, didapatkan peningkatan prevalensi KAA sejak tahun 2015-2019, yaitu 0,08% (2015), 0,09% (2016), dan 0,11% (2017), 0,12% (2018), 0,12 % (2019). Terdapat penurunan kasus KAA pada awal masa pandemi Covid-19 dari bulan Maret-Juni 2020 yaitu dengan total jumlah kasus KAA lama sebanyak 36

kasus dan KAA baru sebanyak 7 kasus. Setelah memasuki masa *new normal* dari bulan Juli 2020-Februari 2021, mulai terjadi peningkatan jumlah kasus KAA yaitu dengan total jumlah kunjungan kasus KAA lama sebanyak 171 kasus dan KAA baru sebanyak 22 kasus dengan rata-rata jumlah kasus baru setiap bulan sebanyak 2-3 kasus. Selain itu, kondiloma akuminata anogenital juga merupakan kasus dengan jumlah kunjungan terbanyak diantara penyakit IMS setiap bulannya di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr M Djamil Padang.<sup>5</sup>

Kondiloma akuminata anogenital (KAA) adalah penyakit menular seksual disebabkan oleh virus *Human Papillomavirus* (HPV) dan menyebabkan hiperplasia pada area anogenital meliputi perianal, intraanal, genitalia pada pria dan wanita. Sebanyak >95% kasus ditemukan HPV tipe 6 dan 11, namun dapat juga disebabkan HPV yang berisiko tinggi menjadi ganas seperti HPV 16 dan 18.<sup>6</sup> Sebagian besar infeksi HPV anogenital bersifat asimtomatik atau subklinis, jinak dan umumnya tidak menyebabkan mortalitas. Morbiditas utama KAA terkait dengan gangguan psikologis yang dialami lebih dari 50 % pasien. Lesi KAA sering menimbulkan rasa cemas, malu, kurang percaya diri pada saat berhubungan seksual yang akhirnya mengakibatkan penurunan kualitas hidup pasien.<sup>7</sup>

Masa inkubasi KAA bervariasi dari 3 minggu hingga 8 bulan. Transmisi penyakit diawali dengan masuknya virus melalui mikrotrauma seperti saat berhubungan seksual baik secara genitogenital, oro-genital, maupun ano-genital. Protein virus yang dimiliki HPV berperan penting dalam patogenesis kondiloma akuminata, yang terdiri atas gen *Early* (E1, E2, E4, E5, E6, E7) dan gen *Late* (L1, L2).<sup>6</sup> Proses replikasi dan transkripsi DNA virus diatur oleh protein E1 dan E2. Protein E6 dan E7 berperan penting dalam amplifikasi virus tahap akhir dimana

kedua protein ini bekerja secara aktif menghambat apoptosis sel basal dan berkontribusi dalam menghindari sistem imun sel *host* sehingga virus dapat leluasa bertambah banyak.

Dalam proses transkripsi dan replikasi DNA virus dibutuhkan ion zink. Homeostasis zink di dalam sel diatur oleh dua kelompok protein utama yaitu zink *importer* (ZIP) dan zink *transporter* (ZnT).<sup>10</sup> Protein E5 pada HPV akan berinteraksi dengan protein EVER dan *ZnT-1* menyebabkan peningkatan zink bebas intraseluler. Protein E6 dan E7 akan mengikat metallothionein (MT) yang menyebabkan ion zink terlepas dari MT sehingga kadar zink bebas intrasel meningkat. Ion zink bebas selanjutnya digunakan dalam replikasi DNA virus.<sup>8,9</sup>

Zink merupakan salah satu “*trace element*” esensial yang sangat diperlukan oleh tubuh. Zink berperan sebagai kofaktor bagi banyak enzim yang terlibat dalam metabolisme dan pertumbuhan sel normal, proliferasi, regenerasi, dan replikasi DNA. Kulit dan adneksanya merupakan organ dengan kandungan zink terbanyak kedua (20% dari seluruh kandungan zink dalam tubuh) sesudah tulang dan otot. Terdapat dua kelompok besar zink di dalam sel; zink yang terikat protein dan zink bebas (*free zink*). Sebagian besar zink intrasel disimpan dalam bentuk zink terikat yaitu dengan protein metallothionein (MT) karena zink bebas bersifat toksik terhadap sel. Terdapat beberapa kondisi yang dapat mempengaruhi konsentrasi zink plasma. Kadar zink plasma meningkat setelah konsumsi makanan laut, dan penggunaan obat-obatan seperti golongan thiazid, *loop diuretics*, dan *disulfirams*. Sedangkan kondisi yang dapat menurunkan kadar zink plasma antara lain stress, infeksi, infark miokard dan kehamilan.<sup>10</sup>

Sistem imunitas seluler bertanggung jawab terhadap respon tubuh melawan HPV, dan zink berperan penting dalam sistem imun tersebut. Zink memperantarai respon imunitas alamiah (neutrofil dan sel *Natural-Killer* (NK)) yang nantinya dapat memicu respon imunitas selular. Penurunan kadar zink plasma akan menyebabkan atrofi timus dan penurunan jumlah sel timosit. Proses ini berakibat pada berkurangnya maturasi sel Th1, terjadinya hambatan terhadap produksi IL-2 dan interferon- $\gamma$ . Ketiga elemen tersebut memiliki peran penting dalam menghambat replikasi HPV.<sup>11,12</sup> Kadar zink plasma yang rendah juga mengakibatkan gangguan regulasi apoptosis sel sehingga terjadi proliferasi berlebihan dari sel epitel (sel basal) yang terinfeksi HPV.<sup>13</sup>

Hingga saat ini belum ada ketetapan resmi mengenai metode pengukuran lesi serta keterkaitannya dengan derajat keparahan lesi KAA, seperti penilaian derajat keparahan penyakit kulit lainnya.<sup>14</sup> Lesi KAA dapat berukuran beberapa milimeter (mm) sampai dengan centimeter (cm). Lesi dengan ukuran lebih dari 10 cm disebut kondiloma raksasa (*giant condyloma*). Lesi KAA dapat berkembang menjadi kondiloma berukuran besar maupun tumor *Bushke-Lowenstein* (BLT). Pengelompokan lesi KAA belum ada hingga saat ini.<sup>15</sup> Lu, dkk (2012) menilai korelasi antara hitung CD4 dengan ukuran terbesar lesi KAA sepanjang waktu (*over time*). Pada penelitian ini peneliti mengambil ukuran lesi dengan total ukuran pada tiap pasien. Ukuran lesi dinilai dalam panjang kali lebar ( $\text{cm}^2$ ).<sup>16</sup> Rosita J, (Jakarta, 2015) juga menilai korelasi ukuran terbesar lesi KAA dengan hitung sel  $\text{CD4}^+$  pada pasien HIV. Ukuran lesi dinilai dalam panjang kali lebar kali tinggi ( $\text{cm}^3$ ).<sup>17</sup>

Beberapa penelitian dilakukan untuk mencari hubungan antara kadar zink plasma dengan kejadian infeksi HPV baik pada HPV genital ataupun non genital. Penelitian yang dilakukan oleh Raza, dkk. (Pakistan, 2012) mendapatkan bahwa kadar zink ditemukan lebih rendah pada pasien infeksi HPV (rerata kadar zink 804,38  $\mu\text{g/l}$ ) dibandingkan dengan subjek kontrol (rerata kadar zink 836,17  $\mu\text{g/l}$ ).<sup>12</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Naseri, dkk. (Iran, 2012) juga didapatkan korelasi negatif yang kuat antara kadar zink plasma dengan jumlah lesi infeksi HPV ( $r = -0,646$ ,  $p = 0,002$ ), tetapi hanya didapatkan korelasi negatif yang sangat lemah antara kadar zink plasma dengan durasi infeksi HPV ( $r = -0,0083$ ,  $p = 0,002$ ).<sup>18</sup> Penelitian mengenai hubungan kadar zink plasma dengan KAA juga telah dilaporkan oleh Adiwiguna, dkk. (Denpasar, 2018) mengenai perbandingan kadar zink plasma diantara pasien KAA yang disertai infeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) positif dan negatif didapatkan penurunan kadar zink pada kedua kelompok, namun kadarnya lebih rendah pada pasien KAA yang disertai dengan infeksi *human immunodeficiency virus*.<sup>19</sup>

Meskipun telah ada publikasi mengenai hubungan kadar zink dengan HPV namun sepengetahuan peneliti, hingga saat ini penelitian mengenai hubungan kadar zink plasma dengan ukuran lesi pada kondiloma akuminata belum ada. Atas dasar ini, peneliti ingin mengetahui apakah terdapat hubungan kadar zink plasma dengan ukuran lesi secara keseluruhan pada pasien kondiloma akuminata anogenital.

## 1.2. Rumusan masalah

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut:

Apakah terdapat perbedaan kadar zink plasma dengan ukuran lesi kondiloma akuminata anogenital?

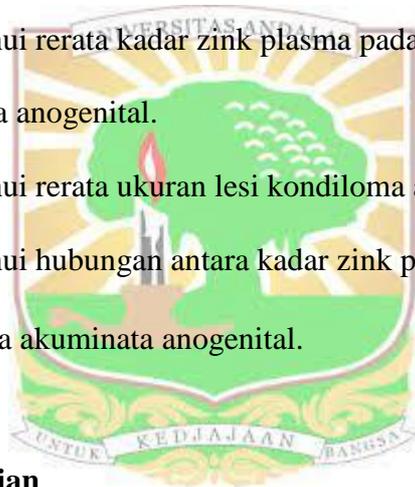
### **1.3. Tujuan penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan umum**

Meneliti adanya hubungan antara kadar zink plasma dengan ukuran lesi kondiloma akuminata anogenital.

#### **1.3.2. Tujuan khusus**

1. Mengetahui rerata kadar zink plasma pada pasien kondiloma akuminata anogenital.
2. Mengetahui rerata ukuran lesi kondiloma akuminata anogenital
3. Mengetahui hubungan antara kadar zink plasma dengan ukuran lesi kondiloma akuminata anogenital.



### **1.4. Manfaat penelitian**

#### **1.4.1. Manfaat penelitian di bidang ilmu pengetahuan**

Menambah pengetahuan tentang peranan zink pada patogenesis kondiloma akuminata anogenital.

#### **1.4.2. Manfaat untuk praktisi kesehatan**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan tenaga kesehatan mengenai hubungan kadar zink plasma dengan ukuran lesi KAA, sehingga dapat dijadikan sebagai pertimbangan dalam menangani pasien KAA nantinya. Dimana apabila seorang klinisi menemukan kasus KAA dengan ukuran lesi yang besar, seorang klinisi dapat menduga adanya suatu kondisi defisiensi zink

yang sedang dialami oleh pasien, yang dapat dibuktikan dengan kadar zink plasmanya yang rendah.

Selain itu, apabila seorang klinisi menemukan kasus KAA dengan ukuran lesi yang besar, seorang klinisi dapat memprediksi kemungkinan keberhasilan terapi yang akan diberikan kepada pasien, tingkat rekurensinya dan prognosis dari KAA yang dialami oleh pasien.

### **1.4.3. Manfaat untuk masyarakat**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan masyarakat mengenai hubungan kadar zink plasma dengan ukuran lesi KAA, sehingga apabila masyarakat menemukan kasus kutil pada daerah kemaluan ataupun daerah anus dengan ukuran kutil yang besar, masyarakat harus lebih waspada, segera bawa berobat dan periksakan kutilnya tersebut sesegera mungkin ke dokter agar mendapatkan pengobatan yang lebih dini. Masyarakat harus menghentikan perilaku seks nya yang menyimpang seperti seks bebas, berganti-ganti pasangan, melakukan hubungan seks dengan lebih dari satu pasangan seksual serta melakukan hubungan seksual diluar pernikahan.

Selain itu, agar masyarakat mengetahui bahwa apabila seseorang mengalami keluhan berupa kutil pada daerah kemaluan ataupun anus dengan ukuran yang besar, ada dugaan bahwa orang tersebut sedang mengalami penurunan kadar zink yang akan berdampak pada sistem imunitas.