

**PENGARUH USIA TERHADAP RISIKO *CERVICAL INTRAEPITHELIAL*
NEOPLASIA (CIN) PADA WANITA DENGAN INFEKSI SALURAN
REPRODUKSI BERBASIS PEMERIKSAAN *PAPSMEAR* DI
LABORATORIUM PATOLOGI ANATOMI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET SURAKARTA**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Dewi Okta Anggraini

G0009056

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET**

Surakarta

2012

PENGESAHAN SKRIPSI

Skripsi dengan judul : Pengaruh Usia terhadap Risiko *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN) pada Wanita dengan Infeksi Saluran Reproduksi Berbasis Pemeriksaan *Papsmear* di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

Dewi Okta Anggraini, NIM: G0009056, Tahun: 2012

Telah diuji dan sudah disahkan di hadapan **Dewan Penguji Skripsi**

Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret

Pada Hari Selasa, Tanggal 11 Desember 2012

Pembimbing Utama

Nama : **Paramasari Dirgahayu, dr., Ph.D**

NIP : 19660421 199702 2 001

Pembimbing Pendamping

Nama : **Brian Wasita, dr., Ph.D**

NIP : 19790722 200501 1 003

Penguji Utama

Nama : **Murkati, dr., M.Kes., Sp.Park**

NIP : 19501224 197603 2 001

Penguji Pendamping

Nama : **Riza Novierta Pesik, dr., M.Kes**

NIP : 19651117 199702 2 001

Ketua Tim Skripsi

Surakarta,

Dekan FK UNS

Muthmainah, dr., M.Kes
NIP 19660702 199802 2 001

Prof. Dr. Zainal Arifin Adnan, dr., Sp.PD-KR-FINASIM
NIP 19510601 197903 1 002

PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi, dan sepanjang pengetahuan penulis tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Surakarta, Januari 2013



Dewi Okta Anggraini
NIM. G0009056

ABSTRAK

Dewi Okta Anggraini, G0009056, 2012, Pengaruh Usia terhadap Risiko *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN) pada Wanita dengan Infeksi Saluran Reproduksi Berbasis Pemeriksaan *Papsmear* di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

Latar Belakang: *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN) merupakan displasia sel epitel skuamosa serviks yang dapat berubah menjadi kanker serviks jika tidak segera diterapi. Penyebab utama CIN yang sudah dapat dipastikan adalah *Human Papillomavirus* (HPV). Beberapa penelitian menunjukkan Infeksi Saluran Reproduksi (ISR) dapat menyebabkan CIN. Tetapi, saat ini masih kontroversial. Faktor lain yang diperkirakan dapat mempengaruhi CIN adalah usia. Beberapa mekanisme menunjukkan usia dapat mempengaruhi terhadap kondisi sel serviks.

Metode Penelitian: Penelitian dengan pendekatan *cross sectional* ini mengambil sampel dari data rekam medik, laporan hasil *papsmear* dan sediaan *papsmear* di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta pada tahun 2009-2012. Sejumlah 410 sampel dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok kontrol dan kasus. Kelompok kontrol merupakan sampel tanpa ISR. Kelompok kasus merupakan sampel dengan ISR. Masing-masing kelompok terdiri dari 205 sampel yang kemudian dibagi lagi berdasarkan usia, yaitu usia < 40 tahun dan ≥ 40 tahun. Kemudian, seluruh sampel dianalisis adanya CIN. Pada penelitian ini, infeksi HPV tidak dikontrol. Data yang diambil antara lain nama, usia, gejala klinis, ISR dan CIN.

Hasil Penelitian: Hasil penelitian yang didapatkan CIN pada kelompok ISR positif sebanyak 5 sampel berusia <40 tahun dan 3 sampel berusia ≥ 40 tahun. Pada kelompok ISR negatif didapatkan 20 sampel berusia <40 tahun dan 53 sampel berusia ≥ 40 tahun. Hasil uji *Fisher* menunjukkan bahwa usia mempengaruhi CIN ($p = 0,001$) dan terdapat perbedaan risiko yang signifikan antara distribusi usia dengan terjadinya CIN (RD = -12.3%, 95% CI = [(-19.8) - (-4.798)]). Pada ISR negatif terdapat perbedaan signifikan risiko mengalami CIN pada usia <40 tahun dan ≥ 40 tahun [RD = -21.28%, 95% CI = (-33.91) - (-8.655)]. ISR tidak mempengaruhi terjadinya CIN ($p = 0.06$)

Simpulan Penelitian: Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa tanpa adanya pengontrolan HPV, distribusi usia (< 40 tahun dan ≥ 40 tahun) mempengaruhi CIN sedangkan ISR tidak mempengaruhi CIN.

Kata kunci: *Usia, Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN), Infeksi Saluran Reproduksi (ISR)* *commit to user*

ABSTRACT

Dewi Okta Anggraini, G0009056 2012, Age Related Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) Risk in Women with Reproductive Tract Infections Based Pap Smear Examination in Pathology Anatomy Laboratory of Medicine Faculty, Sebelas Maret University Surakarta. Mini Thesis. Medicine of Faculty of Sebelas Maret Surakarta

Background: Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) is a dysplasia of cervical squamous cells possibly turn into cervical cancer if not treated immediately. The established cause of CIN is Human Papillomavirus (HPV). Several studies showed correlation between Reproductive Tract Infection (RTI) with CIN. But, it is still controversial. Age is one of predicted factor which can influence CIN. Through some mechanisms, age can change the cervical cells.

Methods: This study was cross-sectional approach. Samples were taken from medical record, pap smear's form result and papsmear preparation in the Pathology Anatomy Laboratory, Medicine of Faculty, Sebelas Maret University from 2009-2012 years. Total of 410 samples were divided into two groups: control and case group. Control group contain sample without RTI while case group contain sample with RTI. Each group consisted of 205 women who subsequently divided into two subgroup, aged <40 years and ≥ 40 years. Then, all samples were analyzed the occurrence of CIN. In this study, HPV infection is uncontrolled. Data were taken including name, age, clinical symptoms, ISR and CIN.

Results: The results analysis sampel with CIN in the positive RTI group 5 samples aged < 40 years and 3 samples aged ≥ 40 years. In the negative RTI group, 20 samples aged < 40 years and 53 samples aged ≥ 40 years. Fisher test results showed that age has correlation with CIN ($p = 0,001$) and there is a significant difference risk between the age distribution with CIN [RD = -12.3%, 95% CI = (-19.8)-(-4798)]. In the negative RTI, there is a significant risk sample aged <40 years and aged ≥ 40 years to get CIN [RD = -21.28%, 95% CI = (-33.91) - (-8.655)]. RTI does not have correlation with CIN ($p = 0.06$)

Conclusion: Without HPV controlled, age distribution (< 40 years and ≥ 40 years) has an influence the occurrence of CIN and there is no correlation between RTI with CIN.

Key words: *Age, Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN), Reproduction Tract Infection (RTI)*

PRAKATA

Puji syukur penulis haturkan ke hadirat Allah SWT karena atas karuniaNya penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul "Pengaruh Usia terhadap Risiko *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN) pada Wanita dengan Infeksi Saluran Reproduksi Berbasis Pemeriksaan *Papsmear* di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta". Penelitian dan penulisan skripsi ini dapat terlaksana dengan baik berkat bantuan, bimbingan, dan petunjuk dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Zainal Arifin Adnan, dr., Sp.PD-KR- FINASIM, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta.
2. Muthmainah, dr., M. Kes, selaku Ketua Tim Skripsi FK UNS.
3. Paramasari Dirgahayu, dr., Ph.D selaku Pembimbing Utama atas bimbingan dalam penyusunan skripsi ini.
4. Brian Wasita, dr., Ph.D selaku Pembimbing Pendamping atas bimbingan dalam penyusunan skripsi ini.
5. Murkati, dr., M.Kes., Sp.ParK selaku Penguji Utama yang telah memberikan bimbingan, kritik dan saran demi kesempurnaan penulisan skripsi ini.
6. Riza Noviarta Pesik, dr., M.Kes selaku Anggota Penguji yang telah memberikan bimbingan, kritik dan saran demi kesempurnaan penulisan skripsi ini.
7. Nadiyah Muhammad, dr., Sp.PA selaku Supervisor yang telah memberikan bimbingan dalam pelaksanaan penelitian ini.
8. Dosen dan Staf Laboratorium Patologi Anatomi dan Parasitologi FK UNS.
9. Bagian Skripsi FK UNS yang turut memberi kelancaran pembuatan skripsi ini.
10. Alm.Ayahanda Edward, Ibunda Nuryati serta Ika Komalasari dan Taufik Akbar Hakim yang tiada henti mendoakan dan memberikan semangat dari jauh bagi penulis.
11. Sahabat-sahabatku, khususnya kepada Fika, Ami Gia, Putri, Fanny, Ami P, Medika serta rekan BEM inspiratif yang telah memberikan banyak bantuan demi kelancaran skripsi ini.
12. Teman-teman yang turut mendukung skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan dan jauh dari kata sempurna. Penulis mengharapkan saran dan kritik yang membangun demi kebaikan skripsi ini. Akhir kata penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi dunia kedokteran umumnya dan pembaca khususnya.

Surakarta, Januari 2013

DAFTAR ISI

| | Halaman |
|---|---------|
| PRAKATA..... | vi |
| DAFTAR ISI | vii |
| DAFTAR GAMBAR | ix |
| DAFTAR TABEL | x |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | xi |
| BAB I PENDAHULUAN | |
| A. Latar Belakang..... | 1 |
| B. Perumusan Masalah | 3 |
| C. Tujuan Penelitian..... | 3 |
| D. Manfaat Penelitian | 4 |
| BAB II LANDASAN TEORI | |
| A. Tinjauan Pustaka | 5 |
| 1. Serviks Normal..... | 5 |
| a. Anatomi dan Histologi..... | 5 |
| b. Perubahan Fisiologis pada Serviks | 6 |
| 2. <i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i> (CIN)..... | 8 |
| a. Epidemiologi | 8 |
| b. Etiologi | 9 |
| c. Histopatologis | 10 |
| 3. Infeksi Saluran Reproduksi (ISR) | 12 |
| 4. <i>Papsmear</i> | 18 |
| a. Teknik Pengerjaan <i>Papsmear</i> | 20 |
| b. Interpretasi Hasil <i>Papsmear</i> | 21 |
| B. Kerangka Pemikiran..... | 24 |
| C. Hipotesis | 25 |
| BAB III METODE PENELITIAN | |
| A. Jenis Penelitian | 26 |
| B. Lokasi Penelitian | 26 |
| C. Subyek Penelitian..... | 26 |
| D. Besar Sampel | 27 |
| E. Identifikasi Variabel Penelitian | 28 |
| F. Definisi Operasional Variabel Penelitian | 28 |
| G. Sumber Data | 31 |
| H. Instrumental Penelitian | 31 |
| 1. Alat..... | 31 |
| 2. Bahan | 31 |
| I. Alur Penelitian..... | 32 |
| J. Cara Kerja | 32 |
| K. Teknik Analisis Data..... | 33 |

| | |
|------------------------------|----|
| BAB IV HASIL PENELITIAN | |
| A. Karakteristik Subjek..... | 34 |
| B. Analisis Data..... | 37 |
| BAB V PEMBAHASAN | 40 |
| BAB VI PENUTUP | |
| A. Simpulan | 47 |
| B. Saran..... | 47 |
| DAFTAR PUSTAKA | 48 |
| LAMPIRAN | |

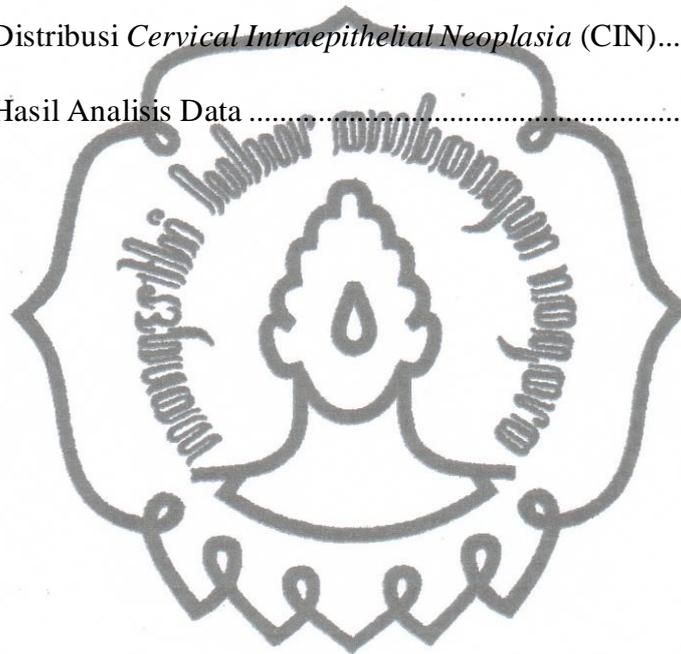


DAFTAR GAMBAR

| | Halaman |
|--|---------|
| Gambar 2.1. Perubahan Serviks pada Tiga Fase Usia..... | 7 |
| Gambar 2.2. Infeksi Jamur pada Pemeriksaan <i>Papsmear</i> | 14 |
| Gambar 2.3. Infeksi <i>Trichomonas vaginalis</i> pada Pemeriksaan <i>Papsmear</i> | 15 |
| Gambar 2.4. Infeksi Bakteri pada Pemeriksaan <i>Papsmear</i> | 17 |
| Gambar 2.5. Intepretasi Hasil ASC-US pada <i>Papsmear</i> | 23 |
| Gambar 2.6. Interpretasi Hasil ASC-H pada <i>Papsmear</i> | 23 |
| Gambar 2.7. Interpretasi Hasil <i>Papsmear</i> Normal, CIN 1, CIN 2, CIN 3 ... | 24 |
| Grafik 4.1. Distribusi Gejala Klinis Berdasarkan Usia..... | 36 |
| Grafik 4.2. Distribusi CIN Berdasarkan Usia | 39 |
| Gambar 5.1. Mekanisme HPV Menginfeksi Sel Epitel..... | 43 |

DAFTAR TABEL

| | Halaman |
|---|---------|
| Tabel 2.1. Beberapa Macam Klasifikasi Interpretasi Hasil <i>Papsmear</i> | 22 |
| Tabel 4.1. Distribusi Karakteristik Penderita..... | 34 |
| Tabel 4.2. Distribusi Organisme Penyebab ISR | 36 |
| Tabel 4.3. Distribusi <i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i> (CIN)..... | 37 |
| Tabel 4.4. Hasil Analisis Data | 38 |



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Data Penelitian

Lampiran 2. Hasil Analisis Data

Lampiran 3. Foto Kegiatan



BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) merupakan pertumbuhan abnormal (displasia) sel epitel skuamosa pada permukaan serviks (Kumar et al., 2007). Displasia ditunjukkan dengan meningkatnya mitosis, gambaran histologis sel yang atipik baik ukuran, bentuk, kondisi nukleus, diferensiasi, dan polaritas. CIN bukanlah keganasan dan dapat kembali menjadi sel yang normal (ACOG, 2010). Pada beberapa kasus, CIN berubah menjadi kanker serviks jika tidak segera diterapi. Awalnya, sel epitel serviks berubah menjadi sel epitel yang atipik, kemudian meningkat menjadi sel karsinoma *in situ* dan berakhir menjadi sel kanker serviks yang invasif (Agorastos et al., 2005).

Distribusi CIN pada populasi menyerupai distribusi Infeksi Saluran Reproduksi (ISR), antara lain pada wanita yang sering ganti pasangan seksual, hubungan seksual pertama pada usia terlalu dini, dan wanita yang berhubungan seksual dengan pria yang sering berganti pasangan seksual (Adekunle, 2012). Insidensi CIN di Indonesia masih belum diketahui. Penelitian yang ada masih terfokus pada kanker serviks. Di Amerika, insidensi CIN sekitar 250.000 dari 1 juta wanita dengan usia rata-rata antara 25 - 35 tahun (Kumar et al., 2007)

Penyebab utama CIN adalah ISR yang kronis (Adekunle, 2012). ISR dapat disebabkan oleh *Human Papilloma Virus* (HPV), bakteri (*Gardnerella vaginalis*, *bacterioides* spp), *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamidia trachomatis*, dan *Neisseria gonorrhoe*. Adanya inflamasi sel epitel serviks pada ISR menyebabkan terjadinya apoptosis dan degenerasi sel epitel serviks. Masing-masing organisme mempunyai mekanisme khusus untuk menginfeksi sel epitel serviks. Secara umum, ISR

mengakibatkan adanya produksi sitokin immunosupresif dan protein penyebab mutasi DNA sel epitel serviks sehingga terjadi reaksi seluler seperti hiperkromasi, perinuklear halo, kelainan sitoplasma dan deskuamasi sel epitel serviks (Janjic et al., 2011; Fichrorova et al., 2009; Singh et al., 2009; Moriarty et al., 2009). Tetapi, hubungan langsung antara ISR dengan CIN saat ini masih kontroversial karena beberapa penelitian membuktikan tidak adanya hubungan antara keduanya (Kaur et al., 2008; Fischer dan Ali., 2011). Faktor lain yang sudah diketahui mempengaruhi terjadinya CIN adalah merokok dan sistem imunitas yang rendah karena penyakit atau mengkonsumsi obat immunosupresan (ACOG, 2009).

Secara fisiologis, kondisi serviks dipengaruhi oleh faktor usia. Sebelum pubertas, sel epitel bagian endoserviks terdiri dari sel-sel kolumner sementara bagian ektoerviks terdiri dari sel-sel epitel skuamosa. Perbatasan antara dua tipe sel ini dikenal dengan istilah *squamocolumnar junction*. Selama pubertas, terjadi perubahan hormonal pada tubuh yang mengakibatkan sel epitel skuamosa bagian ektoervikal berubah menjadi sel epitel kolumner untuk menjaga keasaman pH vagina. Pada saat menopause, sel-sel epitel kolumner di ektoerviks dan endoserviks berubah menjadi sel epitel skuamosa. Perubahan sel epitel ini disebut dengan metaplasia. Metaplasia dapat terjadi karena perubahan kondisi hormonal pada berbagai usia dan merupakan proses adaptasi sel epitel terhadap lingkungan (Adekunle, 2012).

Keterkaitan antara usia dengan perubahan sel-sel epitel serviks serta masih kontroversialnya hubungan antara CIN dan ISR membuat peneliti tertarik untuk mengetahui pengaruh usia terhadap risiko CIN pada wanita dengan ISR menggunakan pemeriksaan *papsmear* di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret. Pada beberapa laboratorium, pemeriksaan *papsmear* sudah dilengkapi dengan pemeriksaan tambahan identifikasi tipe HPV. Tetapi dalam penelitian

ini, pemeriksaan tambahan identifikasi tipe HPV belum dapat dilaksanakan karena penelitian yang dilakukan menggunakan pendekatan *cross sectional* dan pemeriksaan identifikasi tipe HPV masih belum tersedia di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.

B. Perumusan Masalah

Bagaimana pengaruh usia terhadap risiko *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN) pada wanita dengan Infeksi Saluran Reproduksi berbasis pemeriksaan *papsmear* di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta?

C. Tujuan Penelitian

Mengetahui pengaruh usia terhadap risiko *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN) pada wanita dengan infeksi saluran reproduksi berbasis pemeriksaan *papsmear* di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Teoritik:

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai pengaruh usia terhadap risiko *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN) pada wanita dengan Infeksi Saluran Reproduksi (ISR) dan dapat diketahui pula hubungan antara ISR dengan risiko CIN.

2. Manfaat Aplikatif:

Penelitian ini dapat memberi gambaran mengenai prevalensi dan distribusi *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN) serta Infeksi Saluran Reproduksi (ISR) yang ditemukan pada wanita yang melakukan pemeriksaan *papsmear* di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Data

hasil penelitian dapat digunakan untuk mengefektifkan skrining dan terapi pada wanita yang berisiko mengalami CIN sesuai dengan distribusi usia.



BAB II

LANDASAN TEORI

A. Tinjauan Pustaka

1. Serviks Normal

a. Anatomi dan Histologi

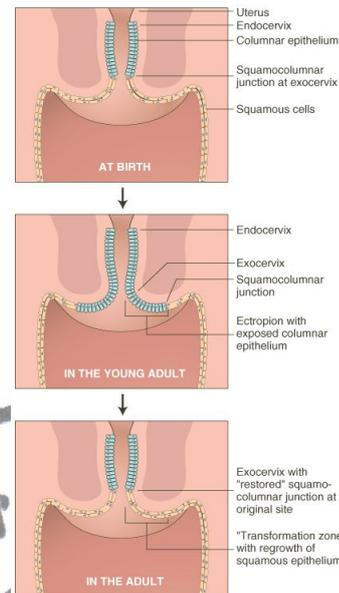
Serviks adalah bagian dari sistem reproduksi wanita. Letaknya di bawah uterus dan membentuk kanalis servikalis. Serviks dibagi menjadi dua bagian, yaitu endoserviks dan ektoserviks. Endoserviks merupakan bagian kanalis servikalis dilapisi sel epitel kolumnar penyekresi mukus. Ektoserviks merupakan bagian serviks yang menonjol ke liang vagina disebut portio serviks. Ektoserviks terdiri dari sel epitel skuamosa berlapis tanpa keratin. Peralihan antara sel epitel kolumnar bagian ektoserviks dan sel skuamosa bagian endoserviks disebut *squamocolumnar junction*. Proses perubahan sel ini disebut dengan metaplasia. Pada *squamocolumnar junction* sering ditemukan *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN). Metaplasia merupakan proses fisiologis pada wanita usia pubertas karena adaptasi sel epitel terhadap kondisi lingkungan. Pada usia mendekati menopause, sel epitel kolumnar yang sebelumnya menggantikan sel epitel skuamosa beralih kembali menjadi sel epitel skuamosa. Area peralihan ini disebut zona transformasi atau ektropion (Junqueira, 2007; Eroschenko, 2003; Adenkule, 2012).

commit to user

b. Perubahan Fisiologis pada Serviks

Kondisi serviks dipengaruhi oleh usia, hormon, dan paritas. Perubahan sel atau metaplasia sel serviks dibagi menjadi tiga fase sesuai usia, yaitu fase pertama: saat lahir hingga sebelum pubertas, fase kedua: saat pubertas sampai kehamilan pertama, dan fase ketiga: kehamilan kedua atau selanjutnya sampai menopause (Adenkule., 2012; ASC, 2012)

Pada fase pertama, bagian endoserviks terdiri dari sel epitel kolumner dan bagian ektoserviks terdiri dari sel epitel skuamosa. Memasuki fase kedua yaitu pubertas, terjadi peningkatan jumlah hormon pada wanita. Sel epitel bagian endoserviks meluas sampai bagian ektoservik. Sel epitel kolumner menggantikan sel epitel skuamosa pada bagian ektoserviks untuk menjaga keasaman vagina. Saat memasuki usia menopause, proses metaplasia sel epitel skuamosa merubah sel epitel kolumner di ektoserviks dan sebagian endoserviks menjadi sel skuamosa. Metaplasia fisiologis terjadi pada sel epitel dewasa dan berubah menjadi sel epitel tipe lain dalam keadaan dewasa juga. Adanya proses patologis seperti infeksi HPV dapat merubah sel epitel dewasa menjadi sel epitel tipe lain yang tidak dewasa/imatur. Metaplasia yang imatur menjadi pencetus terjadinya kanker. Sehingga, pada zona transformasi merupakan area paling sering terjadi kanker (CDC, 2012).



Gambar 2.1. Perubahan Serviks pada Tiga Fase Usia (Kumar, 2005).

Sel epitel serviks dipengaruhi oleh hormon estrogen. Beberapa penelitian membuktikan hormon estrogen menyebabkan hiperplasia dan diferensiasi dari sel epitel skuamosa. Metaplasia sel epitel skuamosa menjadi sel epitel kolumner terjadi karena diinduksi oleh menurunnya pH serviks sehingga serviks menjadi asam. Menurunnya pH serviks terjadi karena adanya peningkatan produksi estrogen dan perubahan jumlah bakteri flora vagina yang terjadi pada fase pubertas. Selain itu, estrogen juga menginduksi adanya proliferasi sel epitel skuamosa di serviks. Pada penelitian yang dilakukan Brake dan Lambert (2005), terapi estrogen pada mencit menginduksi pertumbuhan metaplasia yang ekstensif baik sel epitel skuamosa atau sel epitel kolumner sepanjang kanalis servikalis. Hormon estrogen tidak hanya menginduksi terjadinya metaplasia tapi juga meningkatkan sensitivitas zona transformasi untuk berubah menjadi lesi neoplastik. Puncak kenaikan

hormon estrogen terjadi pada fase pubertas dan akan menurun saat memasuki usia menopause (Delvenne et al., 2007).

2. *Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)*

Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) merupakan suatu kondisi pertumbuhan abnormal (displasia) dari sel epitel skuamosa pada permukaan serviks yang memungkinkan adanya transformasi pramalignansi (Kumar et al., 2007). CIN bukanlah kanker, dan ini dapat disembuhkan (ACOG, 2010). Displasia adalah sebuah perubahan yang reversibel ditunjukkan dengan meningkatnya mitosis, gambaran histologis atipik (ukuran, bentuk, kondisi nukleus, diferensiasi, dan polaritas). Displasia bisa berubah menjadi kanker apabila tidak segera diterapi.

a. **Epidemiologi**

Distribusi CIN pada populasi menyerupai distribusi dari Infeksi Saluran Reproduksi (ISR) yaitu pada wanita yang mengalami hubungan seksual pada usia dini dan wanita dengan multi partner seksual baik dengan laki-laki ataupun wanita.

Angka perkiraan insidensi CIN di Amerika Serikat pada wanita yang melakukan skrining kanker serviks adalah sekitar 250.000 dari 1 juta dengan CIN 1 sebanyak 4% dan 5% untuk CIN 2 dan 3 (Kumar et al., 2007; Agorastos et al., 2005). CIN paling banyak ditemui pada wanita usia 25-35 tahun, dan pada usia setelah 40 tahun dapat berubah menjadi kanker invasif (Kumar et al., 2007).

b. Etiologi

Inflamasi kronis merupakan penyebab utama terjadinya *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN). Organisme penyebab inflamasi yang telah dipastikan berhubungan langsung dengan CIN adalah *Human Papilloma Virus* (HPV). HPV merupakan salah satu organisme penyebab Infeksi Saluran Reproduksi (ISR). HPV merupakan virus epitheliotropik yang menginisiasi proliferasi sel di saluran reproduksi, saluran respirasi, saluran pencernaan, dan kulit. HPV pada saluran reproduksi dibagi menjadi dua jenis yaitu risiko tinggi kanker dan risiko rendah kanker. Risiko tinggi kanker terdiri dari HPV tipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, dan 68. Risiko rendah kanker terdiri dari HPV tipe 6, 11, 42, 44, 53, 54, 62, 66 (Adenkule, 2012; Schottenfeld dan Dimmer, 2006; Diaz, 2008). Selain HPV, organisme ISR yang diprediksi mampu menyebabkan terjadinya CIN adalah bakteri (*Gardnerella vaginalis*, *bacterioides* spp), *Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamidia trachomatis*, dan *Neisseria gonorrhoe*. ISR menyebabkan adanya inflamasi pada sel epitel serviks yang berakhir dengan apoptosis dan degenerasi sel epitel serviks. Masing-masing organisme mempunyai mekanisme khusus dalam menginfeksi sel epitel serviks. Mekanisme secara umum adalah ISR mengakibatkan adanya produksi sitokin immunosupresif dan protein penyebab mutasi DNA sel epitel serviks sehingga terjadi reaksi seluler seperti hiperkromasi, ~~perinuklear~~perinuklear halo, kelainan sitoplasma dan

deskuamasi sel epitel serviks (Janjic et al., 2011; Fichrorova et al., 2009; Singh et al., 2009; Moriarty et al., 2009). Tetapi, hubungan langsung antara ISR dengan CIN masih kontroversial karena beberapa penelitian membuktikan tidak adanya hubungan antara keduanya (Kaur et al., 2008; Fischer dan Ali., 2011).

c. Histopatologis

Perubahan histopatologis pada CIN biasanya ditunjukkan adanya perubahan abnormal dari nukleus yang menjadi hiperkromasi, pleomorfis, tepi irreguler dan distribusi abnormal kromatin. Angka mitosis yang meningkat dan tipe mitosis yang abnormal sering tampak. CIN dikelompokkan dalam beberapa tingkatan, yaitu (Nasution, 2008):

1) Displasia Ringan (CIN 1)

Terjadi kekacauan polaritas yang minimal, inti sel selalu besar, tidak teratur, dan berwarna hitam/gelap. Mitosis kadang dapat ditemukan dan sel epitel atipik menempati sampai satu per tiga bawah ketebalan epitel.

2) Displasia Sedang (CIN 2)

Derajat atipia lebih nyata dan sel epitel atipik menempati sampai dua per tiga ketebalan epitel.

3) Displasia Berat (CIN 3)

Sel epitel atipik sangat mencolok dan disertai kekacauan polaritas yang mencolok. Tampak sel berukuran besar dengan inti yang lebih

gelap dan mitosis sangat mudah ditemukan dan hampir menempati seluruh ketebalan epitel.

Pada kondisi tertentu seperti lesi yang tidak diterapi, CIN akan mengalami progresi menjadi kanker serviks yang menurut histopatologis dikelompokkan dalam beberapa tingkatan, yaitu:

1) Karsinoma *In situ*

Karsinoma insitu adalah suatu lesi yang seluruh epitel menunjukkan gambaran sel karsinoma. Tidak ada invasi dalam stroma di bawahnya. Tampak kekacauan polaritas yang nyata dengan inti sel kecil dan hiperkromatik. Mitosis normal maupun atipik mudah ditemukan tersebar di seluruh lapisan epitel. Lesi ini sering mengikutsertakan kelenjer serviks (Nasution, 2008; Jame et al., 2005).

2) Karsinoma Mikroinvasif

Pada karsinoma mikroinvasif selain derajat pertumbuhan sel meningkat, juga sel tumor menembus membrana basalis dan invasi pada stroma tidak lebih 5 mm dari membrana basalis (Nasution, 2008).

3) Karsinoma Invasif

Pada karsinoma invasif perubahan derajat pertumbuhan sel menonjol, besar dan bentuk sel bervariasi, inti gelap dan kromatin berkelompok tidak merata serta susunan sel makin tidak teratur. Sekelompok atau lebih sel tumor menginvasi membran basal dan

tumbuh infiltratif ke dalam stroma. Kadang-kadang terlihat invasi sel tumor pada pembuluh getah bening ataupun pembuluh darah (Nasution, 2008; Jame et al., 2005).

3. Infeksi Saluran Reproduksi (ISR)

Infeksi Saluran Reproduksi (ISR) adalah infeksi pada saluran reproduksi yang disebabkan oleh organisme di saluran reproduksi atau diperoleh dari luar selama melakukan hubungan seksual atau karena prosedur pengobatan/tindakan (Depkes, 2008). WHO memperkirakan setiap tahun lebih dari 333 juta kasus baru ISR. Laporan dari UNAIDS pada tahun 2000, sekitar 5,3 juta kasus ISR menjadi ko-infeksi HIV. ISR mengakibatkan banyak komplikasi serius terutama pada wanita seperti infertilitas, kehamilan ektopik, dan infeksi konginental (*Population Council*, 2012). ISR dibagi menjadi 3 macam, yaitu:

a. Infeksi Endogen

Infeksi endogen merupakan jenis ISR yang paling sering ditemukan. Infeksi ini disebabkan oleh pertumbuhan berlebihan organisme normal vagina. Contoh infeksi endogen antara lain infeksi jamur, infeksi vagina disebabkan bakteri (Depkes, 2008; Mulyati, 2003; *Population Council*, 2012).

b. Infeksi Menular Seksual (IMS)

Infeksi ini ditularkan melalui hubungan seksual dengan pasangan yang sudah menderita IMS. Contoh IMS yang sering ditemukan antara lain gonore, klamidiosis, sifilis, trikomoniasis, herpes

genitalis dan infeksi HIV (Depkes, 2008; Mulyati, 2003; *Population Council*, 2012).

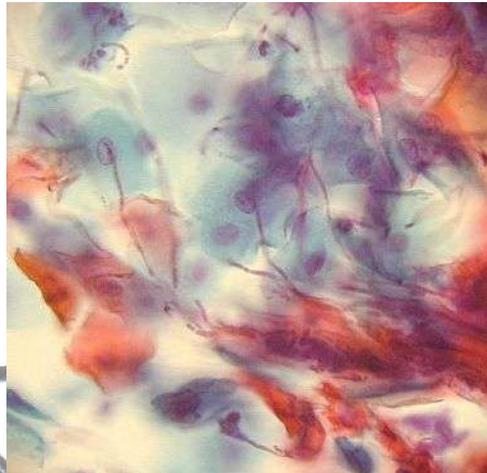
c. Infeksi Iatrogenik

Infeksi iatrogenik bisa disebabkan dari faktor dalam tubuh atau luar tubuh. Penularannya melalui prosedur medis, setelah pemeriksaan atau intervensi selama kehamilan, persalinan, atau masa nifas. Infeksi mungkin terdorong masuk melalui serviks ke saluran genital bagian atas dan menyebabkan infeksi serius pada rahim, tuba fallopii, dan organ reproduksi lainnya. Jarum atau alat lain yang terkontaminasi, misal sonde uterus, dapat menyebabkan infeksi bila kontrol terhadap infeksi lemah. Contoh infeksi iatrogenik adalah penyakit radang panggul (*Pelvic Inflammatory Disease*) setelah terjadi keguguran atau prosedur trans-servikal (Depkes, 2008; Mulyati, 2003; *Population Council*, 2012).

Jenis organisme yang menyebabkan ISR dan dapat terdeteksi melalui pemeriksaan *papsmear*, antara lain:

a. Jamur

Salah satu jamur yang sering menginfeksi vagina adalah *Candida albicans*. Sekitar 75% wanita pernah minimal sekali mengalami infeksi jamur dan sekitar 5-10% lebih dari sekali (PHAC, 2006). Pada pemeriksaan KOH 10% dan *papsmear* tampak sel ragi (blastospora) dan hifa semu. Pada pemeriksaan *papsmear* akan tampak gambaran seperti berikut:



Gambar 2.2. Infeksi Jamur pada Pemeriksaan *Papsmear*. Tampak adanya sel ragi dan hifa (*Military Obstetrics and Gynecology*, 2006).

Gejala dan klinis yang sering ditimbulkan akibat infeksi jamur antara lain gatal pada vulva, peradangan pada mulut vagina dan labia disertai bengkak, cairan vagina bergumpal, putih, kadang-kadang kental, atau kekuning-kuningan, pH vagina $<4,5$ (SHFP, 2012; PHAC, 2006). *Candida* berdasarkan teori menimbulkan reaksi seluler berupa hiperkromasi, orangeophilia sitoplasmik, perinuklear halo dan pembesaran nukleus (Moriarty et al., 2009).

b. *Trichomonas vaginalis*

Tanda klinis fluor albus kebanyakan disebabkan oleh *Trichomonas vaginalis*. Organisme ini berbentuk ovoid dan mempunyai alat gerak berupa flagelata (Fischer dan Ali, 2011). Infeksi *T. vaginalis* meningkatkan risiko terinfeksi dan penyebaran HIV pada wanita (PHAC, 2006). Pemeriksaan yang biasanya dilakukan untuk mendeteksi *T. vaginalis* adalah pemeriksaan mikroskopik dengan sediaan saline

normal. Pada pemeriksaan menggunakan saline akan tampak morfologi dan motilitas dari *T. vaginalis* (Adriyani, 2006). Sedangkan pada pemeriksaan *papsmear* akan tampak gambaran seperti berikut:



Gambar 2.3. Infeksi *Trichomonas vaginalis* pada Pemeriksaan *Papsmear*. Tampak bentuk *T.vaginalis* seperti buah pir atau layang- layang dengan nukleus yang gelap pucat dan terletak di tengah. Sering tampak granula eosinofilik sering muncul pada sitoplasma (*Military Obstetrics and Gynecology*, 2006).

Gejala klinis yang ditimbulkan akibat infeksi ini adalah cairan vagina banyak, kuning-kehijauan, kadang-kadang berbusa, mukosa vagina eritema, berbau seperti ikan busuk, dapat disertai gatal pada vulva, pH vagina $> 5,0$ (MPC, 2012; Adriyani, 2006; Fischer dan Ali, 2011).

Patogenesis dari infeksi *T. vaginalis* dengan CIN masih belum jelas. Sampai saat ini diketahui bahwa *T. vaginalis* memiliki *lipophosphoglican* (LPG) yang merupakan glikokonjugat untuk menempel pada permukaan sel epitel melalui *phospho-inositol ceramid* (CPI). Penempelan LPG diduga sebagai penyebab utama inflamasi yang terjadi pada sel epitel karena menimbulkan sitotoksik yang dapat

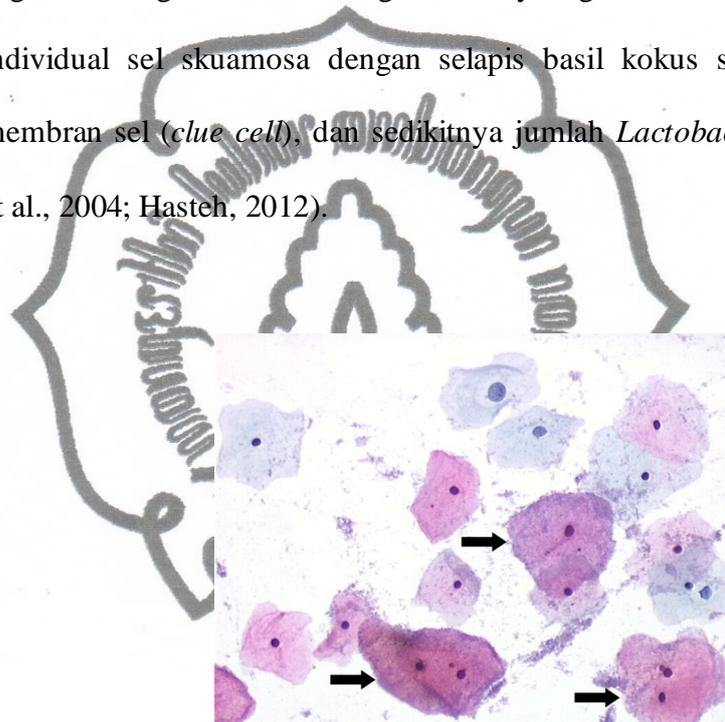
berakibat pada degenerasi sel epitel (Fichrorova et al., 2006; Fichrorova et al., 2008).

LPG juga memicu munculnya *Cysteine Protease* (CP)- 30 yang menginduksi apoptosis pada sel epitel serviks dan vagina. Pada kultur leukosit, *T.vaginalis* selain mestimulasi IL-8, juga menstimulasi leukotrien, *reactive nitrogen intermediates*, *inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS) dan galektin yang memicu apoptosis dan produksi sitokin immunosupresif (IL-10, TGF β) (Fichrorova et al., 2006; Fichrorova et al., 2008; Fichrorova et al., 2009; Singh et al., 2009).

c. Bakteri

Infeksi saluran reproduksi akibat bakteri dikenal dengan istilah bakterial vaginosis. Bakterial vaginosis terjadi karena adanya pergeseran flora vagina yang didominasi *Lactobacillus* spp menjadi flora campuran termasuk *Gardnerella vaginalis*, *Bacterioides* spp, *Mobiluncus* spp dan *Mycoplasma hominis* (FPWA, 2012). Bakterial vaginosis dapat menyebabkan beberapa komplikasi seperti preterm labor, preterm prematur ruptur membran, korioamnionitis, puerperal endometritis, *Pelvic Inflammatory Disease* (PID), ISR, dan displasia sel epitel serviks (PHAC, 2006). Oleh karena bakterial vaginosis merupakan akibat dari ketidak seimbangan flora di vagina, diagnosis ditegakkan berdasarkan kriteria bukan organisme spesifik. Kriteria yang biasanya digunakan adalah kriteria Amsel yang terdiri dari 4 kriteria yaitu adanya cairan vagina yang homogen, *clue cell* >20%, vagina pH

>4,5, bau amis apabila cairan vagina dicampur 10% KOH (*Population Council*, 2012). Pemeriksaan mikroskopis yang biasanya dilakukan untuk mendeteksi adanya bakterial vaginosis adalah pemeriksaan dengan pengecatan gram. Pada pemeriksaan *papsmear*, bakterial vaginosis digambarkan dengan adanya gambaran basil kokus, individual sel skuamosa dengan selapis basil kokus sepanjang tepi membran sel (*clue cell*), dan sedikitnya jumlah *Lactobacillus* (Tokyo et al., 2004; Hasteh, 2012).



Gambar 2.4. Infeksi Bakteri pada Pemeriksaan *Papsmear*. Tampak individual sel skuamosa dengan selapis basil kokus sepanjang tepi membran sel (*clue cell*) (Hasteh, 2012).

Gejala klinis yang biasanya dialami pasien adalah vagina berbau amis terutama setelah senggama, cairan vagina tidak terlalu banyak dan kental seperti susu, homogen, putih keabu-abuan, melekat pada dinding vagina, tidak ada tanda inflamasi, pH vagina >7,4 (Hasteh, 2012; PHAC, 2006 ; Nguyen dan Smith, 2011).

Konsep awal mengenai hubungan bakterial vaginosis dengan CIN adalah menurunnya jumlah *Lactobasillus* dapat meningkatkan pH vagina dan multiplikasi *Gardenerela vaginalis* dan bakteri anaerob lainnya. *Gardenerela vaginalis* memproduksi asam amino dan bakteri anaerob memproduksi enzim yang memecah asam amino menjadi amin; putrescin, kadaverin, dan trimetilamin. Kadar amin meningkatkan pH vagina yang akan mempengaruhi peningkatan deskuamasi sel epitel vagina. Hipotesis berikutnya mengenai hubungan bakterial vaginosis dengan CIN dikemukakan oleh Pavic (1982) yaitu nitrosamin yang merupakan produk dari bakteri anaerobik mempunyai efek mutan pada DNA sel. Proses onkogenesis berjalan lambat dan berkembang dari perubahan intraepithelial neoplasia menjadi invasif karsinoma. Beberapa penelitian melaporkan adanya hubungan keduanya seperti Mardh (1991), Kharsany et al (1993) dan Platz-Christensen et al (1994), Barrington et al (1997) dan Nam et al (2009) . Tetapi beberapa penelitian membuktikan tidak ada hubungan di antara keduanya seperti Kos et al, Moscickia et al dan Frega et al (Janjic et al., 2011) .

4. *Papsmear*

Papsmear merupakan salah satu pemeriksaan sel serviks untuk mengetahui perubahan sel, sampai mengarah pada pertumbuhan sel kanker sejak dini (*Health Promotion Board*, 2007). Pemeriksaan ini sebaiknya mulai dilakukan pada usia 18 tahun atau usia ketika sudah pernah melakukan aktivitas seksual. *Papsmear* mempunyai sensitivitas 55,55%

dan spesifitas 98,58% (Begum, 2012). Wanita yang memerlukan pemeriksaan *papsmear* adalah:

- 1) Wanita yang sudah menikah
- 2) Wanita yang melakukan hubungan seksual pada usia < 20 tahun. Sebelum usia 20 tahun, serviks wanita belum matang, ketika melakukan hubungan seksual terjadi gesekan yang dapat menimbulkan luka kecil, yang dapat mengundang masuknya virus.
- 3) Wanita yang sering berganti-ganti pasangan seksual
- 4) Wanita dengan multiparitas, kanker serviks banyak dijumpai pada wanita yang sering melahirkan disebabkan oleh trauma persalinan, perubahan hormonal dan nutrisi selama kehamilan
- 5) Wanita perokok memiliki risiko dibandingkan dengan wanita tidak merokok, karena rokok akan menghasilkan zat karsinogen yang menyebabkan turunnya daya tahan di daerah serviks (Depkes, 2007; Aziz, 2002)

Sasaran skrining *papsmear* yang ditentukan oleh WHO adalah wanita dengan persyaratan sebagai berikut:

- 1) Usia 30 tahun ke atas dan hanya wanita yang berusia lebih muda manakala program telah mencakup seluruh vaksinasi
- 2) Skrining tidak perlu dilakukan pada perempuan usia kurang 25 tahun.
- 3) Apabila setiap hanya dapat dilakukan pemeriksaan sekali selama umur hidupnya (misalnya karena keterbatasan sumber dan yang dimiliki

pemerintah atau swasta), maka usia paling ideal untuk melakukan skrining adalah usia 35-45 tahun.

- 4) Pada perempuan berusia di atas 50 tahun tindakan skrining perlu dilakukan setiap 5 tahun sekali.
- 5) Pada perempuan berusia 25-49 tahun tindakan skrining dilakukan setiap 3 tahun sekali.
- 6) Pada usia berapapun skrining setiap tahun tidak dianjurkan.
- 7) Bagi wanita yang berusia di atas 65 tahun tidak perlu melakukan skrining apabila 2 kali skrining sebelumnya hasil negatif (Wilopo, 2010).

a. **Teknik Pengerjaan Papsmear**

Ada dua macam teknik sampel pada pemeriksaan *papsmear*, yaitu konvensional *papsmear* dan *liquid based preparation*. Pada konvensional *papsmear*, sampel sel serviks harus diambil sebelum dilakukan pemeriksaan fisik atau penunjang karena cairan lubrikan yang digunakan dapat mempengaruhi gambaran sel. Apabila terjadi sekresi cairan vagina yang berlebihan, harus dibersihkan terlebih dahulu menggunakan kapas yang diberi cairan saline fisiologis. Alat yang biasanya digunakan untuk mengumpulkan sampel adalah spatula Ayre dan *cytobrush*. Sampel yang didapat dipulas pada kaca preparat kemudian dikeringkan dan dikirim ke laboratorium.

Pada pemeriksaan *papsmear* menggunakan teknik *liquid based preparation*, pengumpulan sampel menggunakan spatula plastik yang

telah dikombinasikan dengan *cytobrush*. Setelah mengambil sampel, spatula dimasukkan ke vial yang berisi *methanol-based fixative* media yang otomatis akan membentuk lapisan sel tipis. Fiksasi terakhir menggunakan ethanol 95%.

Proses fiksasi menggunakan alkohol penting dalam pemeriksaan *papsmear*. Pewarnaan *papsmear* terdiri dari dua tahap penting yaitu pewarnaan nukleus menggunakan *hematoxylin* dan pewarnaan sitoplasma menggunakan orange G dan EA 36 atau 50 polikrom. Spesimen yang adekuat memenuhi persyaratan :

- 1) Jumlah sel skuamosa minimal 8000-12000 untuk pemeriksaan menggunakan konvensional *papsmear* dan 5000 sel untuk pemeriksaan menggunakan *liquid based preparation*.
- 2) Minimal 10 sel endoserviks atau sel metaplasia skuamosa (Smith dan Nguyen, 2012).
- 3) Sel epitel tidak dibiaskan dengan darah, sel inflamasi, dan benda asing seperti lubrikan (Mehta, 2008)

b. Interpretasi Hasil *Papsmear*

Klasifikasi interpretasi *papsmear* mengalami beberapa perubahan. Sistem klasifikasi *papsmear* yang sekarang digunakan adalah sistem Bethesda yang diperkenalkan tahun 1988 (Mehta, 2008).

Tabel 2.1. Beberapa Macam Klasifikasi Interpretasi Hasil *Papsmear*

| <i>Bethesda System</i> | <i>Dysplasia/CIN System</i> | <i>Papanicolaou System</i> |
|---|--------------------------------------|----------------------------|
| Within normal limits | Normal | I |
| Infection (organism should be specified) | Inflammatory atypia (organism) | II |
| Reactive and reparative changes | | |
| Squamous cell abnormalities | | |
| Atypical squamous cells | Squamous atypia | IIR |
| (1) of undetermined significance (ASC-US) | HPV atypia, exclude LSIL | |
| (2) exclude high-grade lesions (ASC-H) | Exclude HSIL | |
| Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) | HPV atypia | CIN 1 CIN 2 |
| High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) | Mild dysplasia Moderate dysplasia | |
| | Severe dysplasia | CIN 3 |
| | Carcinoma <i>in situ</i> | |
| Squamous cell carcinoma | Squamous cell carcinoma | V |

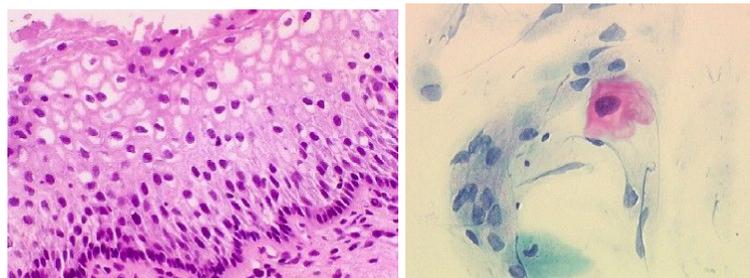
Pada pemeriksaan *papsmear*, tiga sel yang terbaca pada *papsmear* normal yaitu:

- 1) Sel yang berasal dari lapisan basal dengan gambaran sel yang kecil, bulat dan basofilik dengan nukleus yang besar.
- 2) Sel yang berasal dari lapisan intermediet dengan gambaran sel basofilik dengan nukleus yang vesikuler.
- 3) Sel yang berasal dari lapisan superfisial dengan gambaran asidofilik dengan nukleus yang piknotik.

commit to user

Berdasarkan sistem Bethesda 2001, interpretasi hasil pemeriksaan *papsmear* adalah (Mehta, 2008):

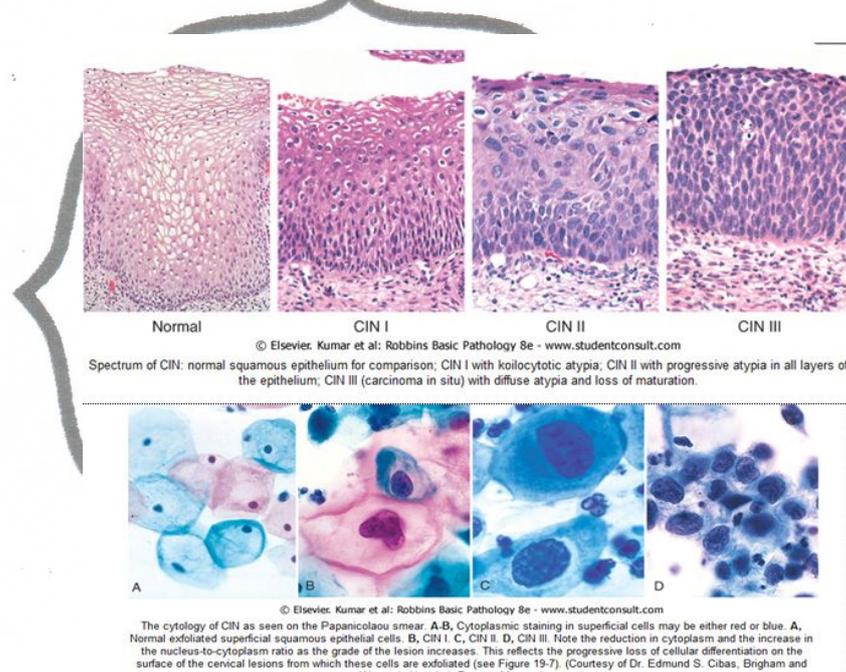
- a) Negatif lesi intraepithelial atau keganasan (CIN 0): tidak ditemukan adanya kanker dan sel epitel yang abnormal.
- b) *Atypical Squamous Cell of Undetermined Significance* (ASC-US): sel skuamosa yang mengalami inflamasi akan tetapi tidak termasuk dalam batas lesi intraepitel.
- c) *Atypical Squamous Cell cannot Exclude HSIL* (ASC- H)
- d) CIN 1: merupakan displasia ringan
- e) CIN 2: merupakan displasia sedang
- f) CIN 3: merupakan displasia berat
- g) CIS : sering disebut karsinoma *in situ*
- h) Kecurigaan invasi: sering disebut karsinoma mikroinvasif
- i) Karsinoma sel squamous



Gambar 2.5. Interpretasi Hasil ASC-US pada *Papsmear* (*Military Obstetrics and Gynecology*, 2006).

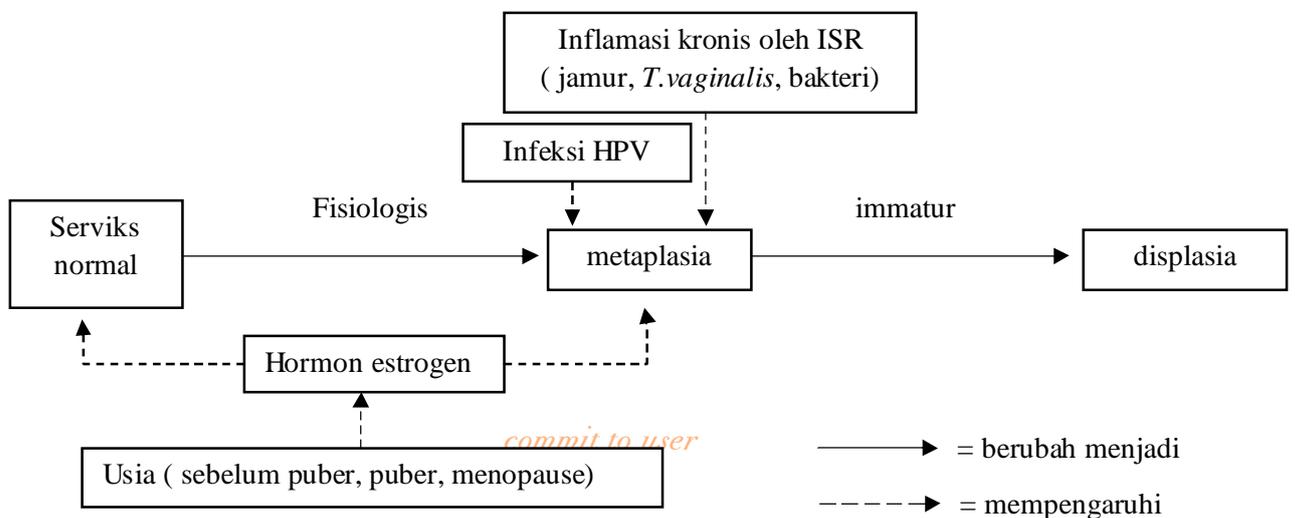


Gambar 2.6. Interpretasi Hasil ASC-H pada *Papsmear* (Compana, 2011)



Gambar 2.7. Interpretasi Hasil *Papsmear* Normal, CIN 1, CIN 2, CIN 3 (Kumar, 2007).

B. Kerangka Pemikiran



C. Hipotesis

Hipotesis dari penelitian ini adalah adanya pengaruh usia terhadap risiko *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN) pada wanita dengan infeksi saluran reproduksi berbasis pemeriksaan *papsmear* di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.



BAB III

METODE PENELITIAN

A. Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*.

B. Lokasi Penelitian

Penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta.

C. Subjek Penelitian

1. Populasi

Populasi adalah sampel sediaan *papsmear* di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran UNS dari tahun 2009-2012.

2. Sampel

Sampel diambil dari populasi yang dalam data rekam medik dan sediaan *papsmearnya* memiliki tanda klinis serta memenuhi kriteria :

a. Inklusi : tidak memiliki riwayat kanker serviks, tidak sedang menjalani pengobatan radioterapi dan kemoterapi.

b. Eksklusi : sediaan *papsmear* yang tidak representatif

Sampel kemudian akan dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok kasus dan kelompok kontrol. Kelompok kasus merupakan sampel sediaan *papsmear* yang ditemukan adanya Infeksi Saluran Reproduksi (ISR). Sementara pada kelompok kontrol merupakan sampel

sediaan *papsmeas* yang tidak ditemukan adanya ISR. Kedua kelompok dibagi lagi berdasarkan distribusi usia pemilik sampel yaitu < 40 tahun dan ≥ 40 tahun.

D. Besar Sampel

Teknik sampling yang digunakan adalah *purposive sampling* yaitu penentuan sampel berdasarkan pertimbangan tertentu (Murti, 2010). Sampel dipilih dengan pertimbangan ada atau tidaknya ISR. Rumus yang banyak dipakai untuk mencari sampel minimal penelitian *cross sectional* adalah:

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} p (1-p)N}{d^2(N-1) + Z^2_{1-\alpha/2} p (1-p)}$$

keterangan:

n = jumlah sampel minimal

$Z_{1-\alpha/2}$ = nilai pada distribusi normal standar yang sama dengan tingkat kemaknaan (untuk $= 0,05$ adalah 1,96)

P = proporsi kasus

d = limit dari kesalahan atau presisi absolut (0,05)

Dari penelitian terdahulu, nilai proporsi kasus ISR adalah 24,7%, berarti $p = 0,247$ (Depkes, 2008). Maka apabila dimasukkan ke dalam rumus :

$$\begin{aligned} n &= \frac{(1,96)^2 \cdot 0,247 \cdot 0,753 \cdot 298}{\{(0,05)^2 \cdot 297\} + \{(1,96)^2 \cdot 0,247 \cdot 0,753\}} \\ &= \frac{212,922}{0,7425 + 0,7145} \\ &= \frac{212,922}{1,457} \end{aligned}$$

$$= 146,13$$

$$= 146 \text{ sampel}$$

Rumus di atas menunjukkan minimal 146 sampel untuk masing-masing kelompok sampel dari populasi.

E. Identifikasi Variabel Penelitian

1. Variabel bebas : Usia
2. Variabel terikat : *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN)
3. Variabel luar :
 - a. Variabel luar yang dapat dikendalikan: adanya Infeksi Saluran Reproduksi (ISR), riwayat kanker serviks dan pengobatan
 - b. Variabel luar yang tidak dapat dikendalikan: nutrisi, higiene, pemakaian kontrasepsi

F. Definisi Operasional Variabel Penelitian

1. Variabel bebas: Usia

Pada penelitian ini, usia pemilik sampel didapat dari data rekam medik pasien. Kemudian data mengenai usia dikelompokkan menjadi dua, <40 tahun dan ≥ 40 tahun. Pengelompokan ini didasarkan pada beberapa penelitian menunjukkan meningkatnya angka kejadian CIN pada usia 40 tahun (Adenkule dan Samaila., 2010; Palma et al., 2009; Reimers et al., 2012; Chan et al., 2010; Castle, 2010).

2. Variabel terikat: *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN)

Intepretasi pemeriksaan *papsmear* klasifikasi Bethesda kategori *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN). Apabila tidak ditemukan CIN

dikategorikan lesi intraepitelial atau keganasan negatif (CIN 0). Apabila ditemukan CIN dikelompokkan menurut klasifikasi Bethesda, yaitu :

- a. CIN 1 : Terjadi kekacauan polaritas yang minimal, inti sel besar, tidak teratur, dan berwarna hitam/gelap. Mitosis dapat ditemukan dan sel epitel atipik menempati sampai sepertiga bawah ketebalan epitel.
- b. CIN 2 : Derajat atipia lebih nyata dan sel epitel atipik menempati sampai dua pertiga ketebalan epitel.
- c. CIN3 : Sel epitel atipik sangat mencolok dan disertai kekacauan polaritas yang mencolok. Tampak sel berukuran besar dengan inti yang lebih gelap dan mitosis sangat mudah ditemukan dan hampir menempati seluruh ketebalan epitel.
- d. karsinoma sel squamosa : perubahan derajat pertumbuhan sel menonjol, besar dan bentuk sel bervariasi, inti gelap dan kromatin berkelompok tidak merata serta susunan sel makin tidak teratur. Sekelompok atau lebih sel tumor menginvasi membran basal dan tumbuh infiltratif ke dalam stroma.

Dalam pengolahan data analisis, CIN dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok ditemukan CIN (“Ya”) dan tidak ditemukan CIN (“Tidak”).

3. Variabel luar terkontrol: adanya ISR, riwayat kanker serviks dan pengobatannya

a. Infeksi Saluran Reproduksi (ISR)

Infeksi Saluran Reproduksi (ISR) dalam penelitian ini adalah ISR yang menginfeksi saluran reproduksi bagian bawah yaitu (vagina dan serviks). Organisme yang akan dikategorikan sebagai penyebab ISR adalah organisme yang dapat ditemukan dan terdaftar dalam formulir hasil pemeriksaan *papsmear* yaitu jamur, *Trichomonas vaginalis*, bakteri. Pemeriksaan *papsmear* dikatakan positif ditemukan organisme apabila:

- 1) Jamur : adanya gambaran jamur yang memiliki hifa atau sel ragi
- 2) *Trichomonas vaginalis*: adanya organisme *Trichomonas vaginalis* atau gambaran sel-sel epitel squamosa dengan *perinuclear halo* dengan sel-sel eosinofil
- 3) Bakteri : bakteri digambarkan dengan adanya gambaran *coccobacilli*, sel skuamosa dengan selapis *coccobacilli* sepanjang tepi membran sel, dan sedikitnya jumlah *Lactobacillus*.

Dalam pengolahan data analisis, ISR dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok ditemukan ISR (“Positif”) dan tidak ditemukan ISR (“Negatif”).

b. Riwayat kanker serviks dan pengobatannya

Riwayat kanker serviks dapat mempengaruhi sistem imunitas pasien terhadap organisme penyebab ISR dan hasil pemeriksaan *papsmear*. Pengobatan kanker seperti radioterapi dan kemoterapi

dapat mempengaruhi kelangsungan hidup organisme di vagina dan serviks.

4. Variabel Luar Tidak Terkontrol: nutrisi, higiene, pemakaian kontrasepsi

a. Nutrisi

Nutrisi dapat mempengaruhi sistem imunitas pasien terhadap bakteri penyebab ISR.

b. Higiene

Higiene dapat mempengaruhi kelangsungan hidup organisme penyebab ISR di vagina ataupun serviks.

c. Pemakaian Kontrasepsi

Beberapa penelitian pemakaian kontrasepsi terutama kontrasepsi hormonal dapat meningkatkan risiko terkena kanker serviks. Selain itu penggunaan kontrasepsi AKDR dapat menimbulkan trauma vagina sehingga dapat mengacaukan hasil *papsmear*.

G. Sumber Data

Data yang diambil berasal dari rekam medik dan sampel sediaan *papsmear* yang dilakukan di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret dari tahun 2009-2012.

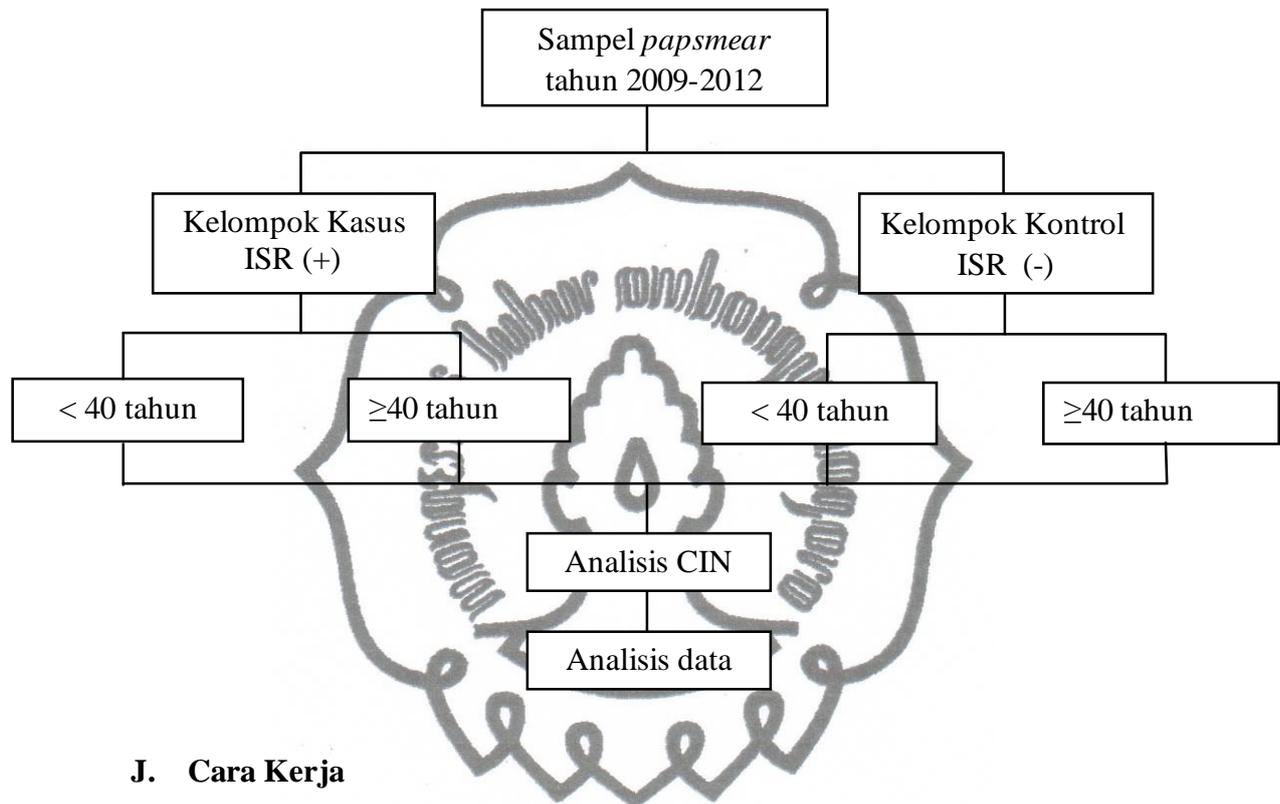
H. Instrumental Penelitian

1. Alat dan Bahan :

- a. Rekam medik
- b. Formulir hasil pemeriksaan *papsmear*
- c. Formulir permintaan *papsmear*

d. Sediaan sampel *papsmear* dari tahun 2009-2012

I. Alur Penelitian



J. Cara Kerja

1. Peneliti datang ke Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta untuk meminta izin penelitian, melakukan skrining berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi untuk memilih sampel penelitian sehingga dapat terpenuhi besar minimal sampel penelitian. Data diambil dari rekam medik dan laporan hasil pemeriksaan *papsmear*.
2. Setelah didapatkan seluruh sampel yang diinginkan, dilakukan pendataan yang berisi nomor rekam medik, nama, usia, alamat, riwayat kehamilan, riwayat kontrasepsi, gejala klinis, laporan hasil pemeriksaan *papsmear*.

3. Seluruh data kemudian dikelompokkan menjadi dua yaitu kontrol (ISR negatif) dan kasus (ISR positif). Masing-masing kelompok dibagi lagi menjadi kelompok kecil berdasarkan distribusi usia yaitu < 40 tahun dan ≥ 40 tahun.
4. Peneliti melakukan pengecekan dan pendataan CIN dari laporan hasil pemeriksaan *papsmear*.
5. Peneliti melakukan validasi data melalui konfirmasi kesamaan laporan hasil pemeriksaan *papsmear* dengan sediaan *papsmear* di bawah supervisi Nadiyah Muhammad, dr., Sp.PA sebagai ahli patologi anatomi.

K. Teknik Analisis Data

Analisis data meliputi deskriptif dan analitik. Pada analisis deskriptif mengenai usia, tanda klinis, adanya Infeksi Saluran Reproduksi (ISR) dan adanya *Cervical Intraepitelial Neoplasia* (CIN) akan disajikan distribusi frekuensi dan persentase dalam bentuk tabel. Uji hipotesis terhadap perbedaan distribusi akan dilakukan dengan uji *Chi Square*. Batas kemaknaan adalah $p < 0,05$ dengan interval kepercayaan 95%. Selanjutnya untuk mengetahui tingkat hubungan antara pengaruh usia dengan CIN menggunakan metode ukuran asosiasi dengan *Odds Ratio*. Analisis dilakukan dengan program SPSS versi 19 *for Windows*. Perbedaan risiko antarvariabel menggunakan program *OpenEpi*.

BAB IV

HASIL PENELITIAN

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta, didapatkan total sampel 410 wanita yang melakukan permintaan pemeriksaan *papsmear* pada tahun 2009-2012. Kemudian sampel dikelompokkan menjadi dua, yaitu kelompok kasus (ISR positif) dan kelompok kontrol (ISR negatif). Masing-masing kelompok terdiri dari 205 wanita. Data yang diambil merupakan data rekam medik dan preparat sediaan *papsmear*.

A. Karakteristik Subjek

Karakteristik subjek yang didapat dari rekam medik meliputi usia, tempat tinggal dan gejala klinis. Tetapi, data tempat tinggal tidak ditampilkan karena tidak semua rekam medik mencatat alamat subjek. Data mengenai CIN dan ISR diambil dari laporan hasil pemeriksaan *papsmear*. Sehingga, data yang ditampilkan adalah usia, gejala klinis, adanya ISR dan CIN. Berikut tabel karakteristik pasien berdasarkan usia, gejala klinis, adanya ISR dan adanya CIN.

Tabel 4.1. Distribusi Karakteristik Penderita

| Karakteristik subjek | Jumlah | |
|----------------------|--------|------|
| | n | % |
| Usia | | |
| a. <40 tahun | 190 | 46,3 |
| b. \geq 40 tahun | 220 | 53,7 |

Gejala klinis

| | | |
|---------------------------|-----|------|
| a. Fluor Albus | 257 | 52,0 |
| b. Erosi serviks | 164 | 33,2 |
| c. <i>Coitus bleeding</i> | 8 | 1,6 |
| d. Asimptomatik | 65 | 13,2 |

ISR

| | | |
|------------|-----|----|
| a. Positif | 205 | 50 |
| b. Negatif | 205 | 50 |

CIN

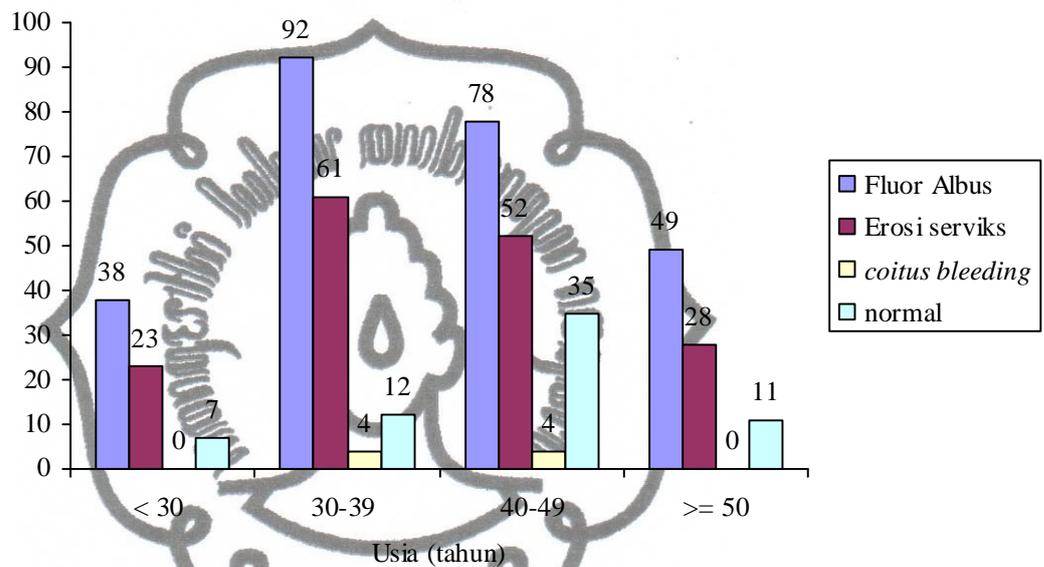
| | | |
|----------|-----|------|
| a. Ada | 81 | 19,8 |
| b. Tidak | 329 | 80,2 |

Data usia subjek menunjukkan kebanyakan wanita yang melakukan pemeriksaan *papsmear* pada usia lebih dari 40 tahun. Rata-rata usia subjek adalah 41 tahun (Standar Deviasi = 10,337) dengan usia paling muda 16 tahun dan paling tua 78 tahun. Subjek terdiri dari 13,4% berusia kurang dari 30 tahun; 32,6% berusia antara 30-39 tahun; 34,3% berusia antara 40-49 tahun; dan 19,7% berusia lebih dari 50 tahun.

Gejala klinis yang paling sering ditemukan pada pasien adalah fluor albus (52%). Dari data yang didapat 19,9% merupakan infeksi gabungan antara fluor albus, erosi serviks, dan *coitus bleeding*. Subjek yang datang untuk memeriksakan *papsmear* paling banyak pada usia antara 40-49 tahun. Tetapi angka keluhan gejala klinis fluor albus maupun erosi serviks mengalami puncak

pada usia antara 30-39 tahun, yaitu fluor albus 92 subjek, erosi serviks 61 subjek, dan *coitus bleeding* 4 subjek.

Grafik 4.1. Distribusi Gejala Klinis Berdasarkan Usia



Berdasarkan pemeriksaan *papsmear*, adanya organisme yang ditemukan pada sediaan menunjukkan adanya ISR positif. Pada penelitian ini, jumlah ISR positif yang merupakan kelompok kasus sama dengan jumlah ISR negatif yang merupakan kelompok kontrol. Berikut adalah tabel distribusi organisme penyebab ISR yang ditemukan pada sediaan.

Tabel 4.2. Distribusi Organisme Penyebab ISR

| Infeksi Saluran Reproduksi (ISR) | Jumlah | |
|--|--------|------|
| | n | % |
| a. Jamur | 181 | 86,2 |
| b. Protozoa (<i>Trichomonas vaginalis</i>) | 22 | 10,5 |
| c. Bakteri | 7 | 3,3 |

ISR paling banyak ditemukan adalah infeksi jamur (86,2%). ISR berikutnya yang sering ditemukan adalah protozoa (10,5%). Pada sediaan, jenis protozoa yang ditemukan adalah *Trichomonas vaginalis*.

Tabel 4.3. Distribusi *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN)

| <i>Cervical Intraepithelial Neoplasia</i> (CIN) | Jumlah n | % |
|--|-------------|------|
| a. CIN 0 | 329 | 80,2 |
| b. CIN 1 | 71 | 17,3 |
| c. CIN 2 | 5 | 1,2 |
| d. CIN 3 | 4 | 1,0 |
| e. Ca serviks | 1 | 0,3 |

Dari keseluruhan subjek didapatkan 81 wanita mengalami displasia yang terdiri dari CIN 1 sebanyak 71 subjek, CIN 2 sebanyak 5 subjek dan CIN 3 sebanyak 4 subjek dengan 1 kanker serviks. Sehingga dari data ini diketahui angka insidensi CIN sebanyak 19,8%.

B. Analisis Data

Data penelitian ini dianalisis dengan uji *Chi Square*, dengan uji tersebut dapat diketahui apakah hubungan yang teramati antara kedua variabel signifikan secara statistik. Syarat uji *Chi Square* adalah sel yang mempunyai nilai ekspektasi kurang dari 5 maksimal berjumlah 20% dari jumlah sel. Nilai ekspektasi adalah nilai yang diperoleh apabila H_0 benar. Jika terdapat nilai ekspektasi kurang dari 5 lebih dari 20% dari jumlah sel, maka tabel 2x2 tersebut

tidak layak menggunakan uji *Chi Square*. Pada penelitian ini, data tidak memenuhi persyaratan uji *Chi Square* karena nilai ekspektasi sebesar 50%. Oleh karena itu ujia yang digunakan adalah uji *Fisher*. Hubungan signifikan jika $p < 0,05$.

Tabel 4.4. Hasil Analisis Data

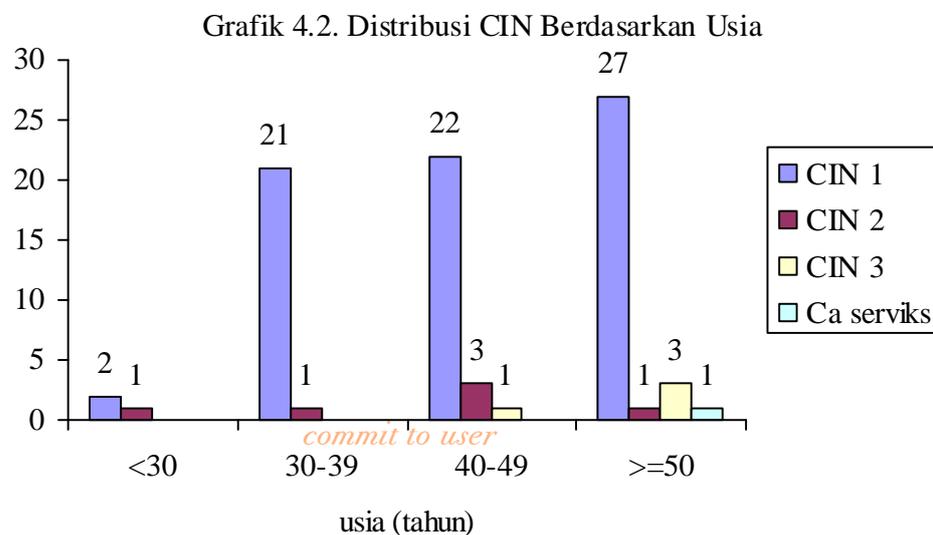
| Variabel | CIN | | p | Risk Difference | Risk Ratio | Crude Odds Ratio | |
|--------------------|-----|-------|-------|------------------------------|--------------------------|------------------------------------|--|
| | Ya | Tidak | | | | | |
| ISR positif | | | | | | | |
| Usia <40 tahun | 5 | 99 | 0.721 | 1.837% | 1.619 | 0.4747 (95% CI= 0.2681- 0.8273) | |
| Usia ≥40 tahun | 3 | 98 | | (95% CI= 3.441- 7.116) | (95% CI= 0.3972- 6.596) | | |
| ISR negatif | | | | | | | |
| Usia <40 tahun | 20 | 66 | 0.001 | -21.28% | 0.5222 | | |
| Usia ≥40 tahun | 53 | 66 | | [95% CI= (-33.91)- (-8.655)] | (95% CI= 0.3386- 0.8052) | | |

Pada kelompok ISR positif, dari total 205 subjek didapatkan 8 subjek dengan CIN positif yang terdiri dari 5 subjek berusia kurang dari 40 tahun dan 3 subjek berusia lebih dari 40 tahun. Subjek yang mengalami ISR adalah 104 wanita untuk usia kurang dari 40 tahun dan 101 untuk usia lebih dari 40 tahun. ISR mengalami puncak pada rentang usia 39 - 40 tahun. Pada subjek dengan ISR positif, perbedaan risiko antara usia kurang dari 40 tahun dan usia lebih dari 40 tahun sebesar 1,8% meskipun tidak signifikan secara statistik ($p = 0,721$).

Kelompok ISR negatif, didapatkan 73 subjek mengalami CIN positif dari total 205 subjek. Subjek berusia kurang dari 40 tahun yang mengalami CIN sebanyak 20 wanita. Subjek yang berusia lebih dari 40 yang mengalami CIN sebanyak 53 wanita. Terdapat perbedaan risiko antara usia kurang dari 40 tahun

dan usia lebih dari 40 tahun sebesar -21,28%. Selain itu, terdapat hubungan antara faktor usia dengan CIN pada ISR negatif ($p = 0,001$).

Angka kejadian CIN pada kelompok usia kurang dari 40 tahun adalah 25 wanita sementara usia lebih dari 40 tahun sebanyak 56 wanita. Data tambahan menunjukkan distribusi CIN pada usia kurang dari 30 tahun sebanyak 3, usia 30-39 tahun sebanyak 22, usia 40 - 49 tahun sebanyak 26, usia lebih dari 50 tahun sebanyak 30. Distribusi CIN paling banyak pada rentang di atas 40 tahun dan semakin meningkat pada pertambahan usia. Analisis antara kedua kelompok didapatkan pada ISR positif tidak mempengaruhi terjadinya CIN ($p = 0,06$, $OR = 0,47$, $95\% CI = 0,27-0,82$). Analisis antara ISR positif dan ISR negatif didapatkan perbedaan risiko yang signifikan antara CIN dengan kelompok usia ($RD = -12,3\%$, $95\% CI = [(-19,8) - (-4,798)]$, $p = 0,0009305$). Pada ISR negatif terdapat perbedaan signifikan risiko mengalami CIN pada usia < 40 tahun dan ≥ 40 tahun [$RD = -21,28\%$, $95\% CI = (-33,91) - (-8,655)$]. Sehingga perlu dibedakan perbedaan risiko antara masing-masing kelompok berdasarkan distribusi usia.



BAB V

PEMBAHASAN

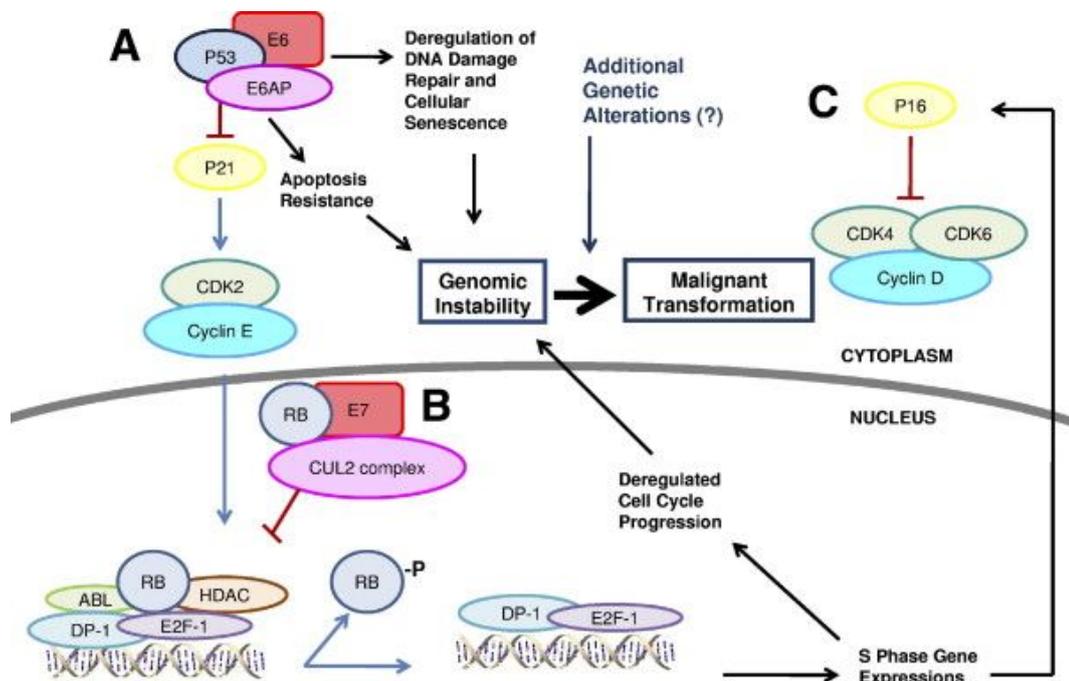
Data penelitian yang diambil dari populasi sediaan *papsmear* di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta pada tahun 2009-2012. Dari populasi yang ada, 410 sampel memenuhi kriteria penelitian yang telah ditetapkan. Kemudian dari 410 sampel dibagi menjadi dua kelompok yaitu kontrol dan kasus. Jumlah sampel untuk kelompok kontrol sebanyak 205 dan untuk kasus sebanyak 205. Kelompok kasus merupakan sampel yang pada hasil pemeriksaan *papsmear*nya ditemukan adanya organisme penyebab Infeksi Saluran Reproduksi (ISR), sementara pada kelompok kontrol tidak ditemukan adanya organisme penyebab ISR. Data yang didapat kemudian dicek adanya *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN).

Karakteristik subjek terdiri dari usia, gejala klinis, adanya ISR dan CIN. Distribusi usia dibagi menjadi 2 kelompok yaitu usia < 40 tahun dan ≥ 40 tahun. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pada usia 40 tahun biasanya mulai terjadi perubahan signifikan angka kejadian CIN (Adenkule dan Samaila., 2010; Palma et al., 2009; Reimers et al., 2012; Chan et al., 2010; Castle, 2010). Oleh karena itu pada penelitian ini distribusi dikelompokkan mulai usia 40 tahun. Pada data tambahan distribusi usia dibagi menjadi 4 kelompok yaitu < 30 tahun, usia 30 - 39 tahun, usia 40 - 49 tahun dan > 50 tahun. Data menunjukkan rata-rata usia subjek 41 tahun dengan wanita paling banyak pada rentang usia 40 - 49 tahun. Gejala klinis paling banyak ditemukan pada wanita rentang usia 30 - 39 tahun

dengan gejala klinis paling banyak fluor albus (52%). Gejala klinis mulai menurun setelah rentang usia 30 - 39 tahun. Data ini menunjukkan bahwa gejala klinis mulai tidak terdeteksi saat usia semakin meningkat. Wanita yang semula simptomatis menjadi asimtomatis. Padahal, beberapa penelitian misalnya Reimers et al. (2012) menunjukkan bahwa angka kejadian CIN dan kanker serviks meningkat mulai usia sekitar 40 tahun. Sehingga perlu adanya edukasi bahwa tidak adanya gejala klinis yang dialami oleh wanita, pemeriksaan skrining kanker serviks tetap harus dilakukan secara rutin.

Hasil analisis data menunjukkan, subjek yang mengalami ISR pada kedua kelompok usia hampir sama yaitu 105 untuk subjek kurang dari 40 tahun dan 101 untuk usia lebih dari 40 tahun. Hal ini menunjukkan tidak adanya pengaruh usia dengan ISR. Berbeda dengan data dari *AIDS Action* (2001) yang menyatakan semakin muda umur seorang wanita, makin rentan terkena ISR. Berdasarkan data dari CDC (2011), risiko wanita terkena ISR dipengaruhi oleh kondisi biologis, kebiasaan perilaku dan budaya. Perbedaan hasil penelitian mengenai pengaruh usia dapat disebabkan faktor kebiasaan perilaku dan budaya yang berbeda antara di Indonesia dan luar negeri. Kebiasaan perilaku seperti seks bebas dan berganti-ganti pasangan seksual yang merupakan salah satu media penyebaran ISR adalah hal yang tabu dilakukan di Indonesia sementara di beberapa negara hal tersebut merupakan hal yang biasa. Sehingga, faktor risiko seorang wanita terkena ISR sangat dipengaruhi oleh faktor kebiasaan dan budaya daripada faktor biologis seperti usia.

Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara ISR dengan CIN (Janjic et al., 2011; Fichrorova et al., 2009; Singh et al., 2009; Moriarty et al., 2009). Tetapi beberapa penelitian lain menunjukkan tidak adanya hubungan antara keduanya (Kaur et al., 2008; Fischer dan Ali., 2011). Data penelitian menunjukkan angka kejadian CIN pada kelompok ISR positif (3,9%) lebih kecil dibandingkan dengan kelompok ISR negatif (35,6%). Sehingga dari data ini dapat dikatakan ISR bukan merupakan salah satu penyebab langsung dari CIN. Penyebab langsung yang saat ini terbukti mengakibatkan terjadinya CIN adalah HPV. HPV mulai menginfeksi melalui kulit melalui benda asing atau mikrolesi. Infeksi ini apabila ada integrasi antara *episome early* (E) dan *episome late* (L) virus dengan DNA manusia. Protein L1 dan L2 menginfeksi kulit bagian superfisial dan menyebabkan adanya diferensiasi dari sel epitel skuamosa dengan keratin. Kemudian protein E1, E2, E4 yang menginfeksi sel basal, terekspresi dan menyebabkan sel basal melakukan proliferasi sehingga mendesak sel-sel basal yang lain. Proses ini mengakibatkan terjadinya CIN. Apabila infeksi masih terus berlanjut, akan terjadi invasi ke lapisan sel di bawahnya dan terjadi integrasi HPV dengan kromosom manusia sehingga terekspresi protein E6 dan E7. Protein E6 menyebabkan deregulasi dari *DNA repair* dan membuat HPV menjadi resisten terhadap apoptosis P53. Terjadilah kerusakan dari genom manusia sehingga CIN berubah menjadi kanker. Infeksi ini berjalan dalam hitungan minggu dan akan berubah menjadi kanker invasif dalam 10 - 30 tahun kedepan (Munoz, 2006).



Gambar 5.1. Mekanisme HPV Menginfeksi Sel Epitel (Munoz, 2006)

Sehingga dari penelitian yang ada perlu diteliti faktor lain yang berpengaruh terhadap kejadian CIN. Salah satu faktor yang diduga berpengaruh adalah usia. Data penelitian menunjukkan total angka kejadian CIN baik pada ISR positif maupun ISR negatif paling banyak pada usia ≥ 40 tahun dan semakin meningkat pada pertambahan usia. Terdapat perbedaan risiko antara wanita berusia < 40 dengan pasien ≥ 40 tahun. Data juga menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara faktor usia dengan CIN pada subjek dengan ISR negatif ($p = 0,001$). Hal ini memperkuat bahwa tidak adanya hubungan langsung antara ISR dengan CIN. Faktor usia berpengaruh terhadap terjadinya CIN. Pada saat fase pubertas, terjadi perubahan hormonal. Estrogen menyebabkan pH vagina menjadi asam dan mempengaruhi kondisi sel di bagian endoserviks. Saat terjadi metaplasia sel, infeksi HPV bisa mengubah metaplasia yang awalnya fisiologis

menjadi patologis dan menjadi predisposisi kanker serviks (Hwang et al., 2009). Kejadian ini paling sering terjadi pada kehamilan pertama dari pada kehamilan selanjutnya. Awalnya dikatakan bahwa perubahan metaplasia bisa dikarenakan trauma pada serviks, tetapi tidak terbukti adanya peningkatan risiko pada kanker serviks dengan trauma pada saat partus (Munoz et al., 2002). Hormon estrogen mempengaruhi pertumbuhan CIN dan sel kanker. Berdasarkan penelitian Brake dan Lambert (2005), hormon estrogen diperlukan dalam proses karsinogenesis, oleh karena puncak produksi hormon estrogen pada fase pubertas dan kehamilan pertama, faktor risiko wanita mengalami CIN dan kanker serviks meningkat saat fase pubertas dan kehamilan pertama. Progresifitas meningkat sampai wanita mengalami menopause karena jumlah hormon estrogen berkurang. Apabila saat fase pubertas, juga terjadi infeksi HPV, progresivitas infeksi HPV biasanya terlihat kurang lebih 10 - 30 tahun berikutnya.

Oleh karena itu, perlu diperhatikan dalam melakukan skrining kanker serviks pada wanita berdasarkan distribusi usia. Semakin tua, wanita semakin sedikit gejala klinis yang dirasakan. Akan tetapi risiko terjadinya CIN semakin besar. Apabila CIN tidak segera diterapi dapat berubah menjadi kanker serviks. Selain itu ISR tidak terbukti menyebabkan terjadinya CIN, faktor usia terbukti berpengaruh terhadap terjadinya CIN. Semakin tinggi usia wanita, kondisi hormonal yang berubah memperbesar risiko terkena CIN. Selain itu, penyebab terjadinya CIN yang telah diketahui yaitu HPV, juga mungkin dipengaruhi oleh usia. Berdasarkan penelitian Teschendorf et al. (2010), selain karena usia menyebabkan berkurangnya kemampuan *DNA repair gene* dalam memperbaiki

DNA akibat infeksi HPV, usia juga menyebabkan hipermetilasi DNA *polycomb group protein target genes* (PCGTs). PCGTs ditekan karena dapat menyebabkan modifikasi pada kromatin. Dengan ditekannya PCGTs maka stem sel dapat melakukan diferensiasi. Penelitian yang dilakukan oleh Ohm et al (2007), apabila PCGTs pada stem sel tidak ditekan maka tidak akan terjadi diferensiasi dari perbaharuan sel dan hal ini merupakan faktor predisposisi terjadinya transformasi sel menjadi ganas. Proses penekanan PCGTs berkurang setelah wanita berusia lebih dari 25 tahun. Proses pembaharuan sel akibat infeksi HPV dapat terhenti apabila PCGTs tidak ditekan.

Pentingnya melakukan pemeriksaan skrining CIN tidak cukup menggunakan *papsmear*. Secara epidemiologis, sudah dipastikan adanya hubungan antara HPV dan CIN. Selain itu, dengan adanya deteksi HPV, infeksi HPV yang bersifat persisten dapat terdeteksi lebih awal dari pada harus menunggu adanya gejala klinis yang muncul. Seperti yang telah dilakukan WHO (2002), skrining yang ideal dilakukan adalah *papsmear* dan hibridisasi. Tujuannya adalah mengetahui adanya CIN dan gambaran histologis jaringan kanker serviks, tetapi perlu juga diketahui penyebab terjadinya kanker atau CIN tersebut, yaitu dengan hibridisasi. Hibridisasi mampu membedakan tipe HPV. Masing-masing tipe HPV mempunyai risiko yang berbeda sebagai penyebab kanker serviks. Sehingga terapi yang akan dilakukanpun akan berbeda.

Berdasarkan data penelitian Chan et al (2010), infeksi HPV paling tinggi pada rentang usia 25 - 35 tahun, tetapi gambaran klinis berupa CIN atau kanker baru terjadi pada usia 40 tahun keatas. Apabila pada awal usia sekitar 25 tahun

sudah diketahui adanya infeksi HPV dengan hibridisasi, terapi pencegahan kanker serviks akan lebih efektif. Salah satu program pencegahan infeksi HPV yang saat ini sudah ada adalah vaksinasi HPV. Program vaksinasi akan berjalan efektif apabila dilakukan pada kurun waktu yang sesuai. Infeksi HPV yang sering terjadi setelah usia 25 tahun mengharuskan vaksinasi HPV sudah lengkap sebelum usia tersebut. Seperti rekomendasi dari *American Cancer Society* (2012), vaksinasi rutin pada wanita usia 11 - 12 tahun, program vaksinasi bisa dimulai pada wanita usia 9 tahun, vaksinasi sudah harus selesai pada usia 13-18 tahun, dan vaksinasi tidak direkomendasikan untuk wanita dengan usia 26 tahun ke atas. Dengan diberlakukannya vaksinasi yang sesuai waktu dan skrining rutin *papsmear* dengan tes identifikasi HPV, program pencegahan kanker serviks dapat berjalan lebih efektif.

BAB VI

PENUTUP

A. Simpulan

1. Hasil penelitian menunjukkan adanya pengaruh usia terhadap CIN ($p = 0,001$). Terdapat perbedaan risiko pada kelompok ISR positif dan ISR negatif (RD = -12.3%, 95% CI = [(-19.8) - (-4.798)], $p = 0.0009305$).
2. Dalam penelitian ini diketahui tidak ada hubungan antara ISR dengan CIN ($p = 0,06$) tanpa diketahui ada tidaknya infeksi HPV.

B. Saran

1. Perlu adanya pemeriksaan tambahan untuk mendeteksi adanya HPV, sehingga dapat diketahui secara pasti penyebab terjadinya CIN. Selain itu, juga diperlukan penelitian mengenai kadar hormon estrogen pada wanita, sehingga dapat dipastikan mekanisme usia mempengaruhi kondisi serviks.
2. Perlu adanya penelitian lanjutan untuk menganalisis ISR yang terjadi pada subjek merupakan ISR kronis atau akut. Menurut teori, infeksi yang dapat menyebabkan CIN adalah infeksi kronis.
3. Perlu adanya pembaharuan pencegahan kanker serviks yang saat ini terbatas pada pemeriksaan *papsmear*. Pencegahan kanker serviks yang ideal adalah skrining *papsmear* dilengkapi dengan pemeriksaan identifikasi HPV serta efisiensi program vaksinasi HPV sesuai usia.