

Vol. 21, No. 1 November 2014

ISSN 0854-4263

INDONESIAN JOURNAL OF
**Clinical Pathology and
Medical Laboratory**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

| | | | | | |
|---|---------|-------|------------|---------------------------|-------------------|
| IJCP & ML (Maj. Pat. Klin. Indonesia & Lab. Med.) | Vol. 21 | No. 1 | Hal. 1-110 | Surabaya November 2014 | ISSN 0854-4263 |
|---|---------|-------|------------|---------------------------|-------------------|

Diterbitkan oleh Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Klinik Indonesia

Published by Indonesian Association of Clinical Pathologists

Terakreditasi No: 66b/DIKTI/KEP/2011, Tanggal 9 September 2011

INDONESIAN JOURNAL OF
**CLINICAL PATHOLOGY AND
 MEDICAL LABORATORY**

Majalah Patologi Klinik Indonesia dan Laboratorium Medik

DAFTAR ISI

PENELITIAN

| | |
|---|-------|
| Kadar IL-6 Plasma Pasien Diabetes Melitus dengan dan Tanpa Pengidap Retinopati Diabetika (<i>The Level of Interleukin-6 Plasma in Diabetes Mellitus Patients with and Without Diabetic Retinopathy</i>) I Wayan Putu Sutirta Yasa, I Nyoman Wande, Ni Ketut Niti Susila, Putu Budhiastra, Cokorda Istri Dewiyani Pemayun, Sianny Herawati | 1-4 |
| Kenasaban Fibrinogen Plasma dengan Penebalan Arteri Intima-Media Karotis Komunis di Diabetes Melitus (<i>Correlation Plasma Fibrinogen with Intima-Media Thickness of Carotid Artery in Diabetes Mellitus</i>) Dwi Aryani, Budi Mulyono, Osman Sianipar | 5-10 |
| Matriks Metaloproteinase-2 di Metastasis Karsinoma Payudara (<i>Matrix Metalloproteinase-2 in Breast Cancer Metastasis</i>) Besse Rosmiati, Uleng Bahrn, Ruland DN Pakasi | 11-15 |
| Kalium di <i>Multidrug Resistance</i> Tuberkulosis dengan Pengobatan Kanamisin (<i>Potassium in Multidrug Resistance Tuberculosis with Kanamycin</i>) J.B. Suparyatmo, B. Rina AS, Harsini, Sukma | 16-19 |
| Darah Aman dan Pendonor Darah Sukarela (<i>Safe Blood and Voluntary Non-Remunerated Blood Donors</i>) Teguh Triyono, Veronica Fridawati, Usi Sukorini, Budi Mulyono | 20-23 |
| Rerata Volume Trombosit di Diabetes Melitus (<i>Mean Platelet Volume in Diabetes Mellitus</i>) Maria Enrica, Nina Tristina, Anna Tjandrawati | 24-27 |
| Angka Banding Kadar Asam Urat Air Kemih terhadap Serum di Diabetes Melitus Tipe 2 (<i>Ratio of Urinary Uric Acid Levels and Serum Uric Acid in Type 2 Diabetes Mellitus</i>) Amarensi Milka Betaubun, Fitriani Mangarengi, Ruland DN Pakasi | 28-31 |
| Kadar Hemoglobin Retikulosit di Anemia dan Nonanemia Akibat Defisiensi Besi Absolut di Gagal Ginjal Terminal Terkait Hemodialisis (<i>Reticulocyte Hemoglobin Level of Absolute Iron Deficiency Anemia and Nonabsolute Iron Deficiency Anemia in End State Renal Disease Undergoing Maintenance Hemodialysis</i>) Amelia Rachmiwati, Noormartany, Rubin Surachno Gondodiputro, Delita Prihatni | 32-39 |
| <i>Immature Platelet Fraction</i> di Demam Dengue dan Demam Berdarah Dengue (<i>Immature Platelet Fraction in Dengue Fever and Dengue Hemorrhagic Fever</i>) Izzuki Muhashonah, Juli Soemarsono, Puspa Wardhani, Aryati | 40-44 |
| Pemeriksaan <i>Cryptococcal</i> Antigen antara Metode Sistem Aglutinasi Lateks Antigen Kriptokokus dan <i>Lateral Flow Assay</i> di Pasien AIDS (<i>Cryptococcal Antigen of Acquired Immune Deficiency Syndrome with Lateral Flow Assay and Cryptococcus Antigen Latex Agglutination System</i>) Artiti Aditya, Indrati AR, Ganiem AR | 45-49 |
| T-Cd4 ⁺ dan Profil Lipid di HIV (<i>T-Cd4⁺ and Lipid Profile in HIV</i>) Yulia Hayatul Aini, Coriejati Rita, Agnes Rengga Indrati, Rudi Wisaksana | 50-56 |

| | |
|---|---------|
| Tolak Ukur Fungsi Hati Berdasarkan Derajat Fibrosis Penyakit Hati Kronis (<i>Liver Function Parameters Based on Degree of Liver Fibrosis in Chronic Liver Disease</i>) Rahmafritria, Mutmainnah, Ibrahim Abdul Samad | 57-60 |
| Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Pascacedera Kepala Berat sebagai Faktor Peramalan Perjalanan Penyakit {(<i>Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) as A Prognostic Factor in severe Head Injury</i>)} Ridha Dharmajaya | 61-66 |
| Genotipe HPV dan Pola Infeksinya Terkait Jenis Histopatologi Kanker Leher Rahim (<i>HPV Genotype and HPV Infection Pattern Related to the Histopathological Type of Cervical Cancer</i>) Roudhotul Ismaillya Noor, Aryati, Pudjo Hartono | 67-74 |
| Glut 4 di Jaringan Adiposa (<i>Glut 4 in Adipose Tissue</i>) Dewi Ratna Sari, Rimbun, Tri Hartini Yulawati, Joni Susanto, Ari Gunawan, Harjanto JM | 75-81 |
| Nilai Diagnostik Anti Dengue IgA dan Ns1, serta IgM/IgG di Infeksi Virus Dengue (<i>The Diagnostic Value of Anti Dengue IgA and Anti Dengue IgM/IgG in Dengue Virus Infection</i>) Resna, Aryati, Puspa Wardhani, Erwin Triyono | 82-89 |
| TELAAH PUSTAKA | |
| Defisiensi Vitamin D Terhadap Penyakit (<i>Vitamin D Deficiency and Diseases</i>) Pusparini | 90-95 |
| LAPORAN KASUS | |
| <i>Lineage Switch</i> Leukemia Limfoblastik Akut Menjadi Leukemia Mielomonositik Akut pada Perempuan Usia 26 Tahun (<i>Lineage Switch from Acute Lymphoblastic Leukemia to Acute Myelomonocytic Leukemia at A 26 Years Old Woman</i>) Burhanuddin Said, Maimun ZA, Budiman | 96-101 |
| MANAGEMENT LABORATORIUM | |
| Peran Dokter Spesialis Patologi Klinik dalam Akreditasi Rumah Sakit (<i>The Role for Clinical Pathologist In Hospital Accreditation</i>) Anak Agung Wiradewi Lestari | 102-108 |
| INFORMASI LABORATORIUM MEDIK TERBARU | 109-110 |

Ucapan terimakasih kepada penyunting Vol 21 No. 1 November 2014

Budi Mulyono, Mansyur Arif, Sudewa Djelantik, Purwanto, Edi Widjajanto, Sidarti Soehita,
Yolanda Probahoosodo

GENOTIPE HPV DAN POLA INFEKSINYA TERKAIT JENIS HISTOPATOLOGI KANKER LEHER RAHIM

(HPV Genotype and HPV Infection Pattern Related to the Histopathological Type of Cervical Cancer)

Roudhotul Ismaillya Noor¹, Aryati¹, Pudjo Hartono²

ABSTRACT

Uterine cervical cancer is the number one cause of female cancer in Indonesia. The most common cause is a persistent infection with a high risk of HPV (Human Papilloma Virus). A multiple genotype HPV infection with high risk HPV increases the poor prognosis of cervical cancer. Non-squamous type of cervical cancer has a poorer prognosis than the squamous type. The aim of this study was to know the association between HPV genotype and HPV infection pattern with histopathological type of cervical cancer in patients of the Dr. Soetomo Hospital, Surabaya. This study was an analytical observational-cross sectional research. The samples consisted of 44 uterine cervical swabs from the Oncology Out-Patient Clinic, proven and diagnosed as the related cervical cancer in October-November 2012. PCR results showed 33 HPV positive, seven (7) HPV negative and 4 invalid. The Fisher's exact test was only done for the 33 positive HPV samples. The positive HPV samples consisted of 24 squamous and nine (9) non-squamous types of uterine cervical cancer. A 90.9% (30/33) high risk HPV genotypes was found in 72.7% (24/30) squamous and 18.2% (6/30) non-squamous types. Multiple genotype HPV infection 9.1% (3/33) occurred in 3% (1/3) squamous and 6.1% (2/3) non-squamous types. There was a significant association between HPV genotype and histopathological type of the uterine cervical cancer ($p=0.015$). There was no association between HPV infection pattern and histopathological type of uterine cervical cancer ($p=0.174$). Negative HPV and low risk HPV genotypes can be found in uterine cervical cancer patients of the Dr. Soetomo Hospital, Surabaya. Multiple genotype HPV infections have a 2.86 times greater risk in developing nonsquamous type with a poor prognosis.

Key words: HPV genotype, HPV infection pattern, histopathological type of cervical cancer

ABSTRAK

Kanker leher rahim merupakan urutan pertama keganasan di perempuan Indonesia. Penyebab kanker leher rahim tersering adalah infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV) berkebahayaan tinggi yang menetap. Infeksi *multiple genotype* HPV ditingkatkan oleh genotipe HPV berkebahayaan tinggi dan merupakan perjalanan penyakit kanker leher rahim yang buruk. Jenis nonkanker leher rahim skuamosa memiliki perjalanan penyakit lebih buruk daripada jenis skuamosa. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gabungan antara genotipe HPV dan pola infeksi serta jenis histopatologis kanker leher rahim pasien yang didapat di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Penelitian bersifat pengamatan analisis, potong lintang. Sampel terdiri dari 44 sapuan leher rahim (*uterine cervical swab*) pasien yang terdiagnosis pasti mengidap kanker leher rahim di Poli Onkologi pada bulan Oktober-November 2012. Hasil PCR adalah 33 HPV positif, tujuh (7) HPV negatif dan empat (4) tidak memenuhi persyaratan. Uji kepastian *Fisher* hanya dilakukan terhadap 33 sampel HPV positif. Sampel HPV positif terdiri dari 24 pengidap kanker leher rahim jenis skuamosa dan sembilan (9) yang nonskuamosa. Genotipe HPV berkebahayaan tinggi 90,9% (30/33) ditemukan di 72,7% (24/30) pasien kanker leher rahim jenis skuamosa dan 18,2% (6/30) yang nonskuamosa. Infeksi *multiple genotype* HPV 9,1% (3/33) terjadi di 3% (1/3) jenis skuamosa dan 6,1% (2/3) nonskuamosa. Ada hubungan bermakna antara genotipe HPV dan yang terkait histopatologis kanker leher rahim ($p=0,015$). Antara pola infeksi HPV dan jenis histopatologi kanker leher rahim ($p=0,174$) tidak ada hubungan yang bermakna. HPV negatif dan yang berkebahayaan rendah dapat dijumpai di pasien kanker leher rahim yang dirawat/memeriksakan diri di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Infeksi *multiple genotype* HPV memiliki kebahayaan 2,86 kali lipat dan dapat menyebabkan kanker leher rahim jenis nonskuamosa yang memiliki perjalanan penyakit lebih buruk.

Kata kunci: Genotipe HPV, pola infeksi HPV, jenis histopatologi kanker leher rahim

PENDAHULUAN

Kanker leher rahim menempati urutan pertama kejadian kanker di perempuan Indonesia. Setiap hari dilaporkan antara 20–24 kasus baru kanker leher rahim di Indonesia. Kejadian kanker leher rahim

menurut data Departemen Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2007 adalah 100 per 100.000 penduduk setiap tahun. Hasil survei kesehatan oleh *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2010 menunjukkan bahwa kejadian kanker leher rahim sebesar 500.000 kasus baru per tahun di dunia.

¹ Departemen Patologi Klinik FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya, E-mail: emilya009@gmail.com

² Departemen Obstetri dan Ginekologi FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Indonesia merupakan negara dengan jumlah pasien kanker leher rahim tertinggi di dunia. Tahun 2008 terdeteksi lebih dari 13.700 kasus baru dan hampir 7.500 berakhir dengan kematian. Kanker leher rahim merupakan 65-77,7% dari seluruh kanker terkait ginekologis. Penyebaran pasien kanker leher rahim di Indonesia sebesar 92,44% tertumpuk di Jawa dan Bali.¹⁻³

Penyebab kanker leher rahim tersering adalah akibat infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV) berkebahayaan tinggi yang menetap dan terdeteksi di 99,7% kasus kanker leher rahim. HPV terutama menyebabkan infeksi di: kulit, tumor jinak dan keganasan kulit serta juga di membran mukosa. Oleh karena itu infeksi HPV juga merupakan hal yang berperan pada perjalanan penyakit kanker seperti: vulva, vagina, penis, dubur, laring, rongga orofaring dan mulut. Infeksi HPV di epitel leher rahim dapat menyebabkan perubahan morfologi perselan seperti: perubahan jenis jaringan (metaplasia) dan perkembangan jaringan tidak wajar (displasia) *Cervical Intraepithel Neoplasia* (CIN) yang dapat berlanjut menjadi kanker leher rahim.^{1,4} Kanker leher rahim secara histopatologis terdiri dari berbagai jenis bagian. Yang paling sering dijumpai adalah karsinoma sel skuamosa dan yang terkait adenokarsinoma. Kanker leher rahim jenis skuamosa (epidermoid) sekitar 85% dan yang nonskuamosa 15%. Yang disebut terakhir ini meliputi 10% berjenis adenokarsinoma, 5% jenis adenoskuamosa, *clear cell*, *small cell*, *verucous* dan lain-lain. Kanker leher rahim jenis nonskuamosa memiliki perjalanan penyakit yang lebih buruk dibandingkan dengan karsinoma skuamosa.⁵

Kajian epidemiologis menunjukkan bahwa setiap perempuan memiliki kebahayaan 80% terinfeksi HPV sepanjang hidupnya dan 50% perempuan tersebut berkebahayaan terserang galur HPV penyebab kanker. Telitian yang ada menyatakan bahwa genotipe HPV dapat dibagi menjadi dua golongan, yaitu yang berkebahayaan tinggi dan rendah. Genotipe penyebab kanker leher rahim tersering di seluruh dunia adalah HPV 16, diikuti oleh HPV 18 untuk di negara barat dan HPV 58 di Asia. *Multiple genotype* HPV dilaporkan terjadi di antara 10–20% kasus HPV positif.^{1,6,7}

Diagnosis kanker leher rahim pada tahap lanjut tidak sulit ditetapkan, karena jejas tumor cukup besar terlihat dan dapat dilakukan pengambilan jaringan untuk pemeriksaan bakuan emas. Gambaran keberadaan infeksi HPV dapat diketahui dengan cara memeriksa: sitologis, histopatologis atau biologik kemolekulan (PCR).⁵ Metode sitologis dengan pemeriksaan *Pap smear* memiliki kelebihan, yaitu: sederhana, murah, tidak mencederakan dan dapat digunakan sebagai metode penapisan untuk di negara berkembang yang memiliki keterbatasan sarana.

Kelemahan *Pap smear* adalah tingkat kepekaan yang rendah dan tidak mampu membedakan genotipe HPV. Metode sitologis meliputi aturan yang konvensional dan berdasarkan cairan (*liquid based cytology/monolayer cytology*) yang lebih baru dan dapat mengurangi hasil positif palsu. Metode terkait histopatologis secara kolposkopi dan pengambilan jaringannya yang langsung dapat digunakan bila hasil *Pap smear* abnormal yaitu terkait tanpa ada jejas di leher rahim yang jelas. Metode biologi kemolekulan (PCR) dapat mendeteksi DNA HPV dan mengenali genotipe HPV di antara 73–74% jejas prakanker dan antara 80–100% kanker yang invasif. Deteksi asam nukleat HPV antara lain melalui cara: (1) sistem amplifikasi isyarat, (2) sistem amplifikasi target dengan tehnik PCR jenis khusus, *real time PCR* dan *reverse transcriptase PCR* dan (3) deteksi dan analisis hasil amplifikasi.^{5,8,9}

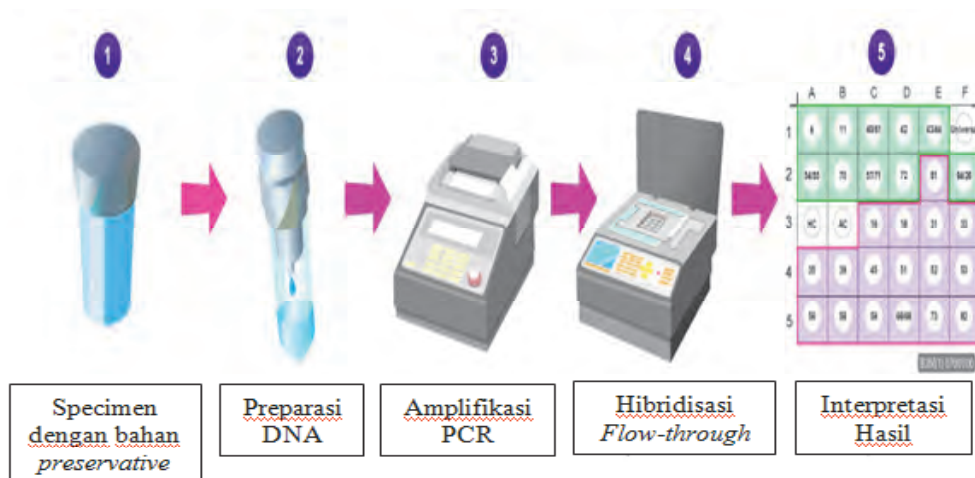
Tujuan penelitian ini untuk mengetahui penggabungan antara genotipe HPV dan pola infeksi dengan jenis histopatologis di pasien kanker leher rahim yang datang memeriksakan diri dan berobat di Poli Onkologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

METODE

Metode meneliti kajian ini adalah pengamatan analisis dengan rancang bangun potong silang. Pengambilan sampel dilakukan oleh dokter spesialis kandungan dan kebidanan. Pemilihan sampel secara *simple random sampling*. Patokan kesertaan adalah terdiagnosis pasti kanker leher rahim, hasil memeriksa PCR HPV positif, belum pernah mendapat pengobatan, bersedia mengikuti kegiatan penelitian ini. Patokan tidak disertakan adalah diagnosis jejas prakanker dan rekam medis tidak lengkap. Sampel penelitian merupakan pasien pengidap kanker leher rahim yang datang di Poli Onkologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya pada bulan Oktober–November 2012. Jumlah keseluruhan sampel penelitian ini adalah 44 sapuan leher rahim (*uterine cervical swab*) dari pasien yang terdiagnosis dengan bakuan emas biopsi histopatologis. Sampel yang memenuhi patokan kesertaan dan yang tidak serta dianalisis secara statistik dengan uji kepastian *Fisher* adalah sejumlah 33 sampel. Penelitian ini dilakukan sejak Agustus 2012 sampai Desember 2012.

Pemeriksaan PCR *reverse dot blot*

Asas kerja yang digunakan dalam pemeriksaan *PCR reverse dot blot* adalah cara deteksi dan menganalisis hasil amplifikasi asam nukleat. Cara ini ialah imobilisasi penduga dalam tingkatan padat dan menambahkan hasil PCR yang cair. Kemudian



Gambar 1. Tatalangkah *genotyping* DNA HPV (*PCR reverse dot blot*)¹¹

dilanjutkan ke tingkat deteksi dengan hibridisasi dan pencucian. Hibrid tersebut dapat terdeteksi dengan penambahan konjugat dan substrat yang akan berwarna, sehingga hasil terlihat untuk ditafsirkan.^{10,11}

Tatalangkah kerja (lihat Gambar 1) :^{10,11}

Persiapan sampel : *uterine cervical swab* pasien kanker terkait disimpan dalam tabung penyimpanan (*LBC*); Persiapan DNA : *uterine cervical swab* sebanyak antara 1-2 mL dipusingkan, selanjutnya pellet dicuci dan diresuspendi, lama sekitar 30 menit.

Amplifikasi PCR : semua reagen PCR dipusingkan, mencampurkan *master mix PCR* dan *DNA template* dengan jumlah yang sesuai, diletakkan dalam *thermal cycler*, lama sekitar 115 menit.

Hibridisasi dan pencucian: penambahan substrat dan konjugat untuk pewarnaan, waktu sekitar 35 menit. Pengerjaan ini berakhir dengan kemunculan hasil PCR yang terlihat (secara visual) sebagai titik biru di membran kertas.

Penafsiran hasil : gambaran titik biru yang muncul selanjutnya dibagi menjadi dua (2) golongan yaitu yang genotipe HPV berkebahayaan tinggi dan yang rendah.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Kanker leher rahim menempati peringkat kedua setelah yang terkait payudara sebagai keganasan yang diidap perempuan tertinggi di dunia. Di samping itu juga merupakan kanker penyebab utama kematian khususnya di negara berkembang. Infeksi HPV anogenital yang berperan penting dalam pembentukan penyakit kanker leher rahim.^{2,3} Jenis histopatologis

kanker leher rahim dapat menunjukkan tingkat kondisi perjalanan penyakit pasien. Kanker leher jenis nonskuamosa memiliki perjalanan penyakit yang jauh lebih buruk daripada karsinoma skuamosa.^{5,7}

Ciri sampel penelitian

Data sampel pasien kanker leher rahim pada penelitian ini meliputi: usia, ragam keluhan utama saat datang ke Poli Onkologi RSUD Dr. Soetomo, riwayat usia pertama kali menikah/terkait berhubungan seksual dan tahap kanker leher rahim (lihat Tabel 1).

Rerata usia pasien kanker leher rahim pada penelitian ini adalah 51 tahun dengan rentang antara 37 sampai dengan 67 tahun. Ini menunjukkan bahwa kanker leher rahim terjadi lebih banyak di perempuan yang berusia di atas 35 tahun. Kepustakaan menyatakan kanker leher rahim sering terjadi di perempuan yang berusia di atas 35 tahun. Dugaan penyebab hal tersebut adalah infeksi HPV pada usia muda dan terjadi kemajuan yang lambat menuju keganasan.^{4,7} Perubahan yang terjadi akibat infeksi HPV memerlukan waktu untuk menjadi kanker leher rahim yang invasif sekitar 85 bulan mulai dari metaplasia. Di samping itu 58 bulan untuk yang dari displasia ringan, 38 bulan untuk dari yang sedang dan 12 bulan untuk dari yang berat. Tidak semua displasia akan menjadi karsinoma, karena kondisi penyakit dapat mengalami kemunduran, menetap bertahun-tahun atau memburuk bergantung daya tahan pasien.^{4,5,12}

Ragam keluhan utama pasien sampel penelitian ini meliputi keputihan, nyeri perut bawah, *post coital bleeding* dan *post menopausal bleeding* serta *menometrorrhagia*. Di kepustakaan dinyatakan bahwa

Tabel 1. Ciri jumlah keseluruhan sampel penelitian

| Ciri | n | % |
|---|----|------|
| Keluhan utama pasien kanker leher rahim | | |
| Keputihan/fluor albus | 35 | 79,5 |
| Nyeri perut bawah | 21 | 47,7 |
| Post coital bleeding | 15 | 34,1 |
| Post menopausal bleeding | 15 | 34,1 |
| Menometrorrhagia | 10 | 22,7 |
| Usia pernikahan | 44 | 100 |
| ≤ 18 tahun | 28 | 63,6 |
| > 18 tahun | 16 | 36,4 |
| Tahap kanker leher rahim | 44 | 100 |
| I B | 2 | 4,5 |
| II A | 6 | 13,6 |
| II B | 16 | 36,4 |
| III A | 6 | 13,6 |
| III B | 14 | 31,8 |

pasien dengan dugaan kanker leher rahim yang invasif seringkali memiliki keluhan utama keputihan dan perdarahan abnormal lewat liang sanggama.^{1,4,5}

Usia pertama kali menikah/terkait berhubungan seksual terbanyak terjadi sebelum/saat berusia 18 tahun, yaitu dari sebanyak 28 sampel (63,6%), terdapat sejumlah 16 (36,4%) yang berusia di atas 18 tahun. Hal ini sesuai penyebab penyakit yang terkait infeksi HPV bahwa perempuan yang terkait berhubungan seksual pada usia muda dan mereka yang banyak berkencan hal tersebut akan meningkatkan terkena bahaya kanker leher rahim. Sel kolumnar leher rahim lebih peka mengalami perubahan metaplasia pada usia muda, sehingga perempuan yang terkait berhubungan seksual sebelum usia 18 tahun akan berkebahayaan terkena kanker leher rahim lima kali lipat. Telitian lain menemukan bahwa infeksi HPV paling sering terjadi di perempuan yang aktif terkait berhubungan seksual pada usia antara 18–30 tahun, tetapi terjadi penurunan kejadian penyakit yang besar pada usia lebih dari 30 tahun.^{4,6,7}

Tahap pasien kanker leher rahim pada penelitian ini terbanyak adalah II B (36,4%) dan III B (31,8%). Hal ini menunjukkan bahwa umumnya pengidap terdiagnosis pada tahap lanjut. Keterlambatan diagnosis pada tahap lanjut, kondisi umum yang lemah, status ekonomi sosial yang rendah, keterbatasan sumber daya, sarana dan prasarana, jenis histopatologis dan derajat pendidikan ikut serta dalam menentukan perjalanan penyakit pasien kanker leher rahim.^{2,6}

Hasil pemeriksaan PCR reverse dot blot

Metode PCR reverse dot blot adalah deteksi dan analisis hasil amplifikasi asam nukleat HPV. Sehingga dapat dideteksi multiple genotype HPV dalam satu langkah dan pelaksanaannya hanya memerlukan sedikit pengerjaan hasil PCR dengan waktu yang

Tabel 2. Hasil memeriksa PCR reverse dot blot

| Sampel pasien kanker leher rahim | n | % |
|-----------------------------------|----|------|
| Jumlah keseluruhan sampel | 44 | 100 |
| PCR positif | 33 | 75 |
| PCR negatif | 7 | 15,9 |
| PCR tidak memenuhi persyaratan | 4 | 9,1 |
| Sampel penelitian yang dianalisis | 33 | |

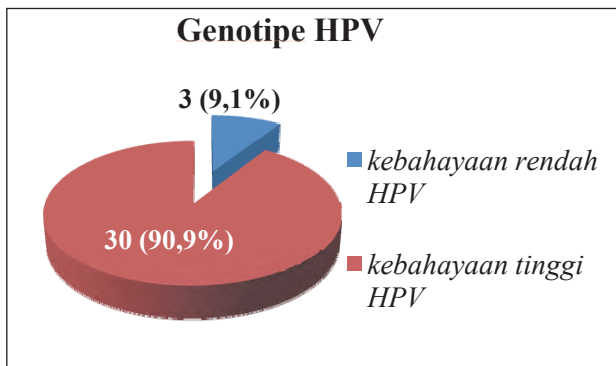
lebih singkat dibandingkan dengan cara yang lain.^{10,11} Hasil meneliti ini (lihat Tabel 2) didapatkan sampel uterine cervical swab pasien yang terdiagnosis pasti kanker terkait di Poli Onkologi RSUD Dr. Soetomo menunjukkan hasil PCR reverse dot blot yang beragam yaitu: 75% (33/44) PCR positif, 15,9% (7/44) negatif dan 9,15(4/44) tidak memenuhi persyaratan. Analisis secara statistik menggunakan uji kepastian Fisher hanya dilakukan terhadap 33 sampel terkait yang positif.

Hal ini menunjukkan bahwa kanker leher rahim juga dapat disebabkan oleh faktor lain yaitu noninfeksi HPV yang sampai saat ini belum diketahui dengan pasti.^{4,7} Sampling yang kurang tepat (cara dan lokasi sasaran) dapat menyebabkan ketidak-tetap azasan pemeriksaan PCR, terutama apabila spesimen hanya mengandung salinan DNA HPV dengan jumlah terbatas. Stabilitas sampel selama pengangkutan dan penyimpanan juga berperan penting karena asam nukleat virus harus dipertahankan untuk menghindari hasil negatif palsu akibat kemunduran endogenous endonuclease.^{8,10,14} Faktor tersebut diduga dapat menjadi penyebab hasil PCR negatif. Sampel uterine cervical swab yang sangat berdarah akibat jaringan leher rahim yang terlalu rapuh pada pengambilan sampling diduga kuat sebagai penyebab kejadian genotyping HPV yang tidak memenuhi syarat. Hal ini terjadi karena ada penghalang PCR yaitu eritrosit yang dapat menghambat terutama pada amplifikasi PCR.^{10,14}

Genotipe HPV di pasien kanker leher rahim

Para peneliti telah mengidentifikasi sekitar lebih dari 30 genotipe HPV yang menyebar melalui hubungan seksual. Genotipe HPV secara garis besar dibagi menjadi dua golongan yaitu :^{1,4,13} Golongan berkebahayaan tinggi : 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59; 66, 68, 73, 81, 82; Golongan berkebahayaan rendah: 6, 11, 26, 40, 42, 43, 44, 54, 55, 57, 61, 70, 71, 72, 84.

Hasil meneliti ini (lihat Tabel 3 dan Gambar 2) menunjukkan bahwa sampel uterine cervical swab pasien pengidap kanker terkait di Poli Onkologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya didapatkan genotipe HPV berkebahayaan tinggi sebesar 90,9% (30/33) dan



Gambar 2. Diagram persentase Genotipe HPV sampel penelitian

Tabel 3. Genotipe HPV sampel penelitian

| Genotipe HPV | n | % |
|-----------------------|----|------|
| kebahayaan tinggi HPV | 30 | 90,9 |
| kebahayaan rendah HPV | 3 | 9,1 |

yang rendah sejumlah 9,1% (3/33). Sebaran terbanyak adalah genotipe HPV 18 dan 16 yang merupakan jenis terkait paling onkogenik, diikuti jenis yang lain (berkebahayaan tinggi maupun rendah).

Berbagai kepustakaan menyatakan genotipe penyebab kanker tersering di seluruh dunia adalah HPV 16 yang paling karsinogenik (55-60%), diikuti oleh HPV 18 (10-15%) dan sekitar 10 jenis lain (25-35%).^{6,7} Telitian lain menunjukkan penyebaran genotipe HPV beragam secara geografis. Yaitu di seluruh dunia HPV 16 di 50% kasus dan HPV 18 di 14% kasus kanker leher rahim. Hanya negara Indonesia yang memiliki kejadian penyakit genotipe HPV 18 (49%) yang lebih besar daripada HPV 16 (32%).^{7,9,15,16} Hasil telitian ini mendukung kajian tersebut dan menunjukkan persentase 53,3% HPV 18 dan 30% HPV 16.

Dalam kepustakaan menyatakan bahwa infeksi genotipe HPV bersifat onkogenik berkebahayaan tinggi menetap (terutama oleh HPV 16 dan HPV 18) dikaitkan dengan 99,7% kasus kanker leher rahim. Dua onkogen primer genotipe HPV kebahayaan tinggi yaitu: E6 dan E7 merupakan faktor keturunan yang diekspresikan pada awal siklus hidup HPV. Faktor keturunan E6 mengikat dan memundurkan protein p53 sel inang. Dampak kemunduran itu adalah menghambat apoptosis inang yang terinfeksi. Faktor keturunan E7 berdampak yang sama metabolisme sel dengan mengikat protein *retinoblastoma* (Rb) dan menghambat fungsinya, sehingga terjadi pemecahan siklus sel (siklus sel tanpa pengendalian). Faktor keturunan E6 dan E7 juga menyebabkan destabilisasi terkait kromosom. Pemaduan DNA HPV ke dalam

DNA sel inang akan meningkatkan proliferasi sel dan perubahan menuju keganasan.^{7-9,15}

Hal yang menarik adalah genotipe HPV kebahayaan rendah ditemukan di pasien pengidap kanker leher rahim. HPV berkebahayaan rendah seharusnya lebih sering menyebabkan *condyloma acuminata* (genital warts) atau *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN). Dugaan penyebab kejadian hal ini antara lain adalah: (1) kemungkinan kejadian pergeseran penggolongan genotipe HPV kebahayaan rendah menjadi kemungkinan HPV kebahayaan tinggi, sehingga timbul kanker leher rahim; (2) faktor inang, *agent* dan lingkungan pasien yang semakin memicu terjadi kanker rahim.^{1,12,13}

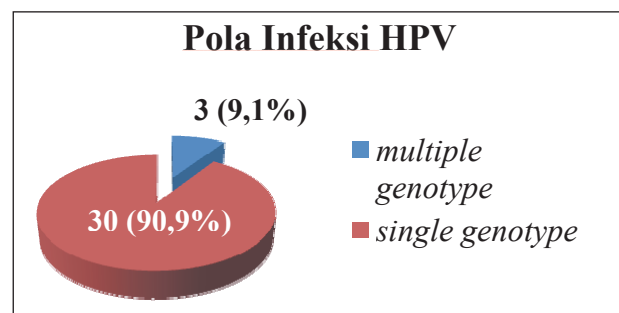
Pola infeksi HPV di pasien kanker leher rahim

Pola infeksi HPV dapat terjadi secara *single genotype* dan *multiple genotype*. Telitian yang pernah ada menyebutkan bahwa jenis *multiple genotype* HPV dapat menunjukkan pajanan berulang dan berkaitan dengan peningkatan kebahayaan perkembangan penyakit kanker leher rahim jenis *multiple genotype* akibat oleh HPV berkebahayaan tinggi semakin meningkatkan perjalanan penyakit yang buruk kanker leher rahim.^{4,13,17}

Hasil memeriksa PCR *reverse dot blot* terhadap 33 sampel penelitian ini (lihat Tabel 4 dan Gambar 3) didapatkan bahwa sebanyak 90,9% (30/33) akibat infeksi jenis *single genotype* HPV dan yang 9,1% (3/33) diakibatkan oleh infeksi *multiple genotype* HPV. Hasil meneliti ini menunjukkan bahwa kanker leher rahim di Poli Onkologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya lebih banyak terjadi akibat infeksi jenis *single genotype* HPV daripada infeksi *multiple genotype* HPV.

Tabel 4. Pola infeksi HPV sampel penelitian

| Pola infeksi HPV | n | % |
|------------------------------|----|------|
| <i>Single genotype</i> HPV | 30 | 90,9 |
| <i>Multiple genotype</i> HPV | 3 | 9,1 |



Gambar 3. Diagram persentase Pola Infeksi HPV sampel penelitian

Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa infeksi lebih sering terjadi menetap akibat infeksi jenis *single genotype* HPV berkebahayaan tinggi yang bersifat onkogenik dan merupakan predomnan yang penting pada perkembangan kanker leher rahim. Infeksi yang menetap HPV dan berkebahayaan tinggi dapat mengimbas keganasan meskipun dalam kadar yang rendah. Kejadian kanker leher rahim dengan jenis *multiple genotype* HPV dilaporkan hanya terjadi di antara 10–20% kasus HPV positif.^{1,4,13,17} Infeksi jenis *multiple genotype* HPV yang didapatkan pada penelitian ini terjadi akibat pola infeksi genotipe HPV berkebahayaan tinggi maupun yang genotipe HPV berkebahayaan tinggi-rendah tersebut. Hal ini mendukung telitian yang telah ada yaitu bahwa kejadian kanker leher rahim di kasus infeksi jenis *multiple genotype* HPV selalu didapatkan salah satu genotipe HPV berkebahayaan tinggi.^{1,4,9}

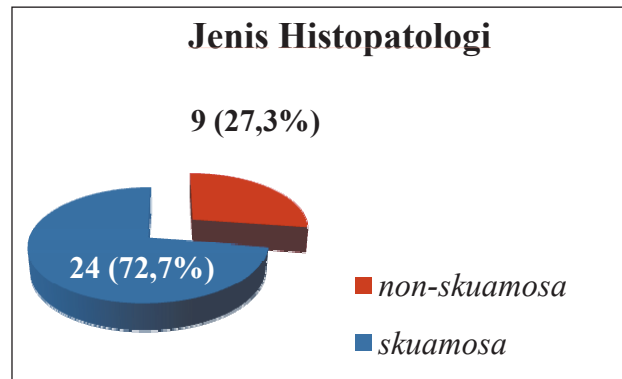
Jenis histopatologis kanker leher rahim

Leher rahim (uterus) berhubungan dengan liang sanggama (vagina). Bagian leher terdekat dengan rahim disebut *endocervix* dan bagian lain disebut *ectocervix*. Dua jenis sel yang utama pada leher rahim adalah sel skuamosa (di *exocervix*) dan sel glandular (*endocervix*), tempat pertemuan dua (2) jenis sel tersebut disebut zona transformasi. Kanker leher rahim paling sering terjadi di zona transformasi (*squamocolumnar junction*) antara epitel kolumnar *endocervix* rahim dan epitel skuamosa *ektocervix*, yaitu tempat perubahan metaplasia. Kebahayaannya infeksi HPV semakin meningkat dengan aktivitas metaplasia. Aktivitas metaplasia terbesar terjadi pada usia akil baliq dan kehamilan pertama, tetapi akan menurun pasca menopause.^{5,7,18}

Hasil meneliti di sampel PCR positif (lihat Tabel 5 dan Gambar 4) diperoleh data kanker leher rahim dengan jenis histopatologis jenis skuamosa sejumlah 24 (72,7%) dan 9 (27,3%) yang nonskuamosa (*adenocarcinoma* dan *clear cell*). Hal ini menunjukkan bahwa bentuk histopatologis yang terbanyak dijumpai adalah karsinoma sel skuamosa. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang memuat pernyataan, bahwa kanker leher rahim jenis karsinoma skuamosa adalah sekitar antara 80–90%. Jenis ini berasal dari sel skuamosa yang menutupi permukaan *exocervix* dan seringkali berawal dari pertemuan *exocervix* dengan *endocervix*. Jenis kanker leher rahim yang lain adalah adenokarsinoma (10%), yang berkembang dari sel glandular *endocervix* yang menghasilkan mucus. Jenis ini lebih sering dijumpai antara 20-30 tahun terakhir, peningkatan angka banding 5% menjadi 20%. Jenis lain yang jarang muncul adalah karsinoma adenoskuamosa, perpaduan gambaran karsinoma sel

Tabel 5. Jenis histopatologis sampel penelitian

| Sampel dengan PCR positif | 33 | % |
|---------------------------|----|------|
| Jenis skuamosa | 24 | 72,7 |
| Jenis nonskuamosa | 9 | 27,3 |



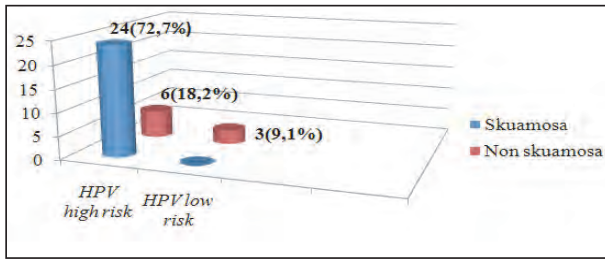
Gambar 4. Diagram persentase Jenis histopatologis sampel penelitian

skuamosa dan adenokarsinoma. Jenis lain (sekitar 5%) yang juga dapat ditemukan adalah *clear cell*, *small cell*, *verucous* dan lain-lain.^{4,5,18}

Genotipe HPV dan jenis histopatologis kanker leher rahim

Semua pasien kanker leher rahim dengan jenis histopatologis jenis kulit skuamosa pada penelitian ini terjadi akibat infeksi genotipe HPV berkebahayaan tinggi, yaitu sebanyak 24 sampel (72,7%). Sampel dengan jenis histopatologis jenis nonskuamosa didapatkan sebanyak sembilan (9) pasien (27,3%) yang terjadi akibat infeksi genotipe HPV berkebahayaan tinggi sebanyak enam (6) sampel (18,2%) dan yang berkebahayaan rendah tiga (3) (9,1%). Kepustakaan memuat pernyataan bahwa HPV 18 merupakan penyebab terbanyak jenis kanker: glandular, adenokarsinoma dan adenoskuamosa karsinoma (32%) dibandingkan dengan jenis sel karsinoma skuamosa (8%). HPV 16 lebih sering dikaitkan dengan jenis sel karsinoma skuamosa (*squamous cell carcinoma/SCC*).^{5,7,9} Hasil meneliti *genotyping* HPV ini menunjukkan kesesuaian dengan pernyataan dalam kepustakaan, bahwa hanya didapatkan HPV 16 yang menyebabkan kanker leher rahim dengan jenis histopatologis jenis skuamosa. Hal yang berbeda pada penelitian ini adalah genotipe HPV 18 lebih banyak menyebabkan kanker leher rahim jenis histopatologis jenis skuamosa daripada nonskuamosa.

Perbandingan genotipe HPV terhadap jenis histopatologis kanker leher rahim terlihat di Gambar 5.

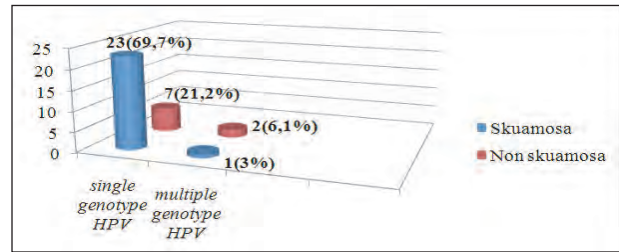


Gambar 5. Perbandingan genotipe HPV terhadap jenis histopatologi

Hasil menganalisis statistik dengan uji kepastian Fisher tentang hubungan antara genotipe HPV dan histopatologis kanker leher rahim memiliki $p=0,015$. Hal ini menunjukkan ada kaitan yang bermakna antara genotipe HPV dan manifestasi jenis histopatologis yang muncul di kanker leher rahim. Analisis angka banding kejadian penyakit menunjukkan nilai $RP=0,2$. Hal ini menunjukkan bahwa secara epidemiologis genotipe HPV tidak berbahaya untuk mempengaruhi kejadian manifestasi jenis histopatologis kanker leher rahim (lihat Tabel 5).

Pola infeksi HPV dan jenis histopatologis kanker leher rahim

Hasil meneliti ini menunjukkan bahwa pola infeksi yang terjadi pasien kanker leher rahim dengan jenis histopatologis jenis skuamosa, lebih banyak disebabkan oleh infeksi HPV *single genotype* sebanyak 23 sampel (69,7%) dibandingkan dengan akibat infeksi HPV *multiple genotype* yang hanya satu (1) sampel (3%). Untuk pasien kanker leher rahim dengan jenis histopatologis jenis nonskuamosa didapatkan pula hasil yang sama. Pola infeksi akibat HPV *single genotype* jauh lebih banyak yaitu tujuh (7) orang (21,2%) daripada



Gambar 6. Perbandingan pola infeksi HPV terhadap jenis histopatologis

akibat yang *multiple genotype*, yaitu dua (2) sampel (6,1%). Hal ini menunjukkan bahwa infeksi HPV *single genotype* lebih banyak menyebabkan kanker leher rahim jenis histopatologis jenis skuamosa dibandingkan dengan jenis nonskuamosa. Infeksi HPV *multiple genotype* lebih banyak dijumpai di kasus kanker leher rahim jenis nonskuamosa daripada jenis skuamosa. Hal ini sesuai dengan penelitian yang menyatakan bahwa perjalanan penyakit lebih buruk terjadi di kasus kanker leher rahim nonskuamosa.^{5,18,19,20} Perbandingan pola infeksi HPV terhadap jenis histopatologi kanker leher rahim terlihat di Gambar 6.

Hasil menganalisis statistik dengan uji kepastian Fisher pada penelitian ini memiliki $p=0,174$. Hal ini menunjukkan bahwa tidak ada kaitan bermakna antara pola infeksi HPV dan manifestasi jenis histopatologis yang muncul di kanker leher rahim. Analisis angka banding kejadian penyakit menunjukkan nilai $RP=2,86$. Hal ini berarti bahwa secara epidemiologis infeksi HPV *multiple genotype* memiliki bahaya sebesar 2,86 kali lebih besar untuk menyebabkan kanker leher rahim jenis nonskuamosa yang memiliki perjalanan penyakit lebih buruk dibandingkan dengan akibat infeksi HPV *single genotype* (lihat Tabel 6).

Tabel 5. Hubungan antara genotipe HPV dan histopatologis

| Tolok ukur pemeriksaan | | Jenis histopatologis | | Jumlah keseluruhan sampel |
|---------------------------|-----------------------|----------------------|-------------|---------------------------|
| | | Skuamosa | Nonskuamosa | |
| Genotipe HPV | Kebahayaan tinggi HPV | 24 (72,7%) | 6 (18,2%) | 30 (90,9%) |
| | Kebahayaan rendah HPV | 0 (0%) | 3 (9,1%) | 3 (9,1%) |
| Jumlah keseluruhan sampel | | 24 (72,7%) | 9 (27,3%) | 33 (100%) |

$p = 0,015$
 $RP = 0,2$

Tabel 6. Hubungan antara pola infeksi HPV dan jenis histopatologis

| Tolok ukur pemeriksaan | | Jenis histopatologis | | Jumlah keseluruhan sampel |
|---------------------------|-----------------------|----------------------|-------------|---------------------------|
| | | Skuamosa | Nonskuamosa | |
| Pola infeksi HPV | Single genotype HPV | 23 (69,7%) | 7 (21,2%) | 30 (90,9%) |
| | Multiple genotype HPV | 1 (3%) | 2 (6,1%) | 3 (9,1%) |
| Jumlah keseluruhan sampel | | 24 (72,7%) | 9 (27,3%) | 33 (100%) |

$p = 0,174$
 $RP = 2,86$

SIMPULAN

Hasil meneliti ini dapat disimpulkan sebagai berikut: HPV negatif dan yang rendah kebahayaan dapat dijumpai pasien kanker leher rahim di Poli Onkologi RSUD Dr. Soetomo. Genotipe HPV berkebahayaan tinggi sebanyak 90,9% (30/33) ditemukan lebih banyak di kanker leher rahim jenis skuamosa 72,7% (24/30) daripada nonskuamosa 18,2% (6/30) di Poli Onkologi RSUD Dr. Soetomo. Genotipe HPV berkebahayaan rendah 9,1% (3/33) dapat dijumpai di kasus kanker leher rahim jenis nonskuamosa di Poli Onkologi RSUD Dr. Soetomo. Infeksi HPV *single genotype* HPV 90,9% (30/33) terjadi lebih banyak di kanker leher rahim jenis skuamosa sebanyak 69,7% (23/30) daripada jenis nonskuamosa 21,2% (7/30). Infeksi *multiple genotype* HPV 9,1% (3/33) terjadi lebih banyak di kanker leher rahim jenis nonskuamosa yaitu sebanyak 6,1% (2/3) daripada yang jenis skuamosa 3% (1/3) di Poli Onkologi RSUD Dr. Soetomo. Analisis statistik dengan uji kepastian *Fisher* menunjukkan bahwa terdapat kaitan bermakna antara genotipe HPV dengan manifestasi jenis histopatologis kanker leher rahim ($p=0,015$). Keberadaan kaitan bermakna antara pola infeksi HPV dan manifestasi jenis histopatologis kanker leher rahim ($p=0,174$) tidak ditemukan di Poli Onkologi RSUD Dr. Soetomo. Analisis secara epidemiologis menunjukkan bahwa infeksi *multiple genotype* HPV memiliki kebahayaan hampir tiga (3) kali lipat yang menyebabkan kanker leher rahim jenis nonskuamosa memiliki perjalanan penyakit yang lebih buruk (RP=2,86) di Poli Onkologi RSUD Dr. Soetomo.

DAFTAR PUSTAKA

1. Djuwantono T, Permadi W, Ritonga M. Bandung Controversions and Consensus in Obstetrics & Gynecology, 2011; 297-298: 321-335.
2. Aziz MF, Mangunkusumo R. Epidemiology cancer of the cervix. J Gynecol Oncol Vol 23, No 3, 147-152.
3. Young-Mi, Abigael Ati, Djoko Soetikno. Influencing women's actions on cervical cancer screening and treatment in karawang district, Indonesia. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2012; 13: 2913-2919.
4. Ault KA. Clinical Study : Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections in the Female Genital Tract. Hindawi Publishing Corporation Infectious Disease in Obstetrics and Gynecology, Volume 2006, 1-5.
5. Marisa R, MD, Esther O, MD. Gynecologic Pathology. Foundations in Diagnostic Pathology, Cervical Neoplasia, 2009; 5: 150-180.
6. Rasjidi I. Kanker Serviks. Epidemiologi Kanker pada Wanita, 2010; Bab VII: 162-207.
7. Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. Clinical Microbiology Reviews, Jan. 2003; 16 (1): 1-17.
8. Meijer C, Snijders P, Castle P. Clinical utility of HPV genotyping. Gynecologic Oncology 2006; 103: 12-17. Available at : <http://www.elsevier.com/locate/ygyno>. [Accessed on October 12th, 2012]
9. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Division of Virology, National Institute for Medical Research, The Ridgeway, Mill Hill, London NW7 1AA, U.K. Clinical Science 2006; 110: 525-541.
10. Chow K.E.J. A Membrane-Based Flow-through Hybridization Technology : A Rapid and Versatile tool for Molecular Diagnostics. The Open Biotechnology Journal, 2008; 2: 22-28.
11. GenoFlow HPV Array Test manual kits, available at : <http://www.diagcor.com>. [Accessed on September 7th, 2012]
12. Faridi R, Zahra A, Khan K, Idress M. Oncogenic potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer. Virology Journal 2011; 8 (269): 1-8.
13. Sterlinko H, Bergant M, Banks L. Human Papillomavirus infection, cancer & therapy. Indian J Med Res, September 2009; 130: 277-285.
14. Castle, PE. The potential utility of HPV Genotyping in screening and clinical management. J Natl Compr Canc Netw, 2008. 6 (1): 83-95.
15. Hwang S, Shroyek K. Biomarkers of Cervical Dysplasia and Carcinoma. Hindawi Publishing Corporation, Journal of Oncology, Volume 2012; 1-9.
16. Marjon A. De Boer. Human papillomavirus type 18 variants: Histopatology and E6/E7 polymorphism in three countries. Int. J Cancer 2005; 114: 422-425.
17. Molijn A, Kleter B, Quint W, Doorn L. Molecular diagnosis of human papillomavirus (HPV) infections. Journal of Clinical Virology 2005; 32S: S43-S51.
18. Wright T. Pathology of HPV infection at the cytologic and histologic levels: Basic for a 2-tiered morphologic classification system. International Journal of Gynecology and Obstetrics 2006; 94: S22-S31.
19. Lyon, France. International Agency for Research on Cancer. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 303-15.
20. Hariri S, Dunne E, Saraiya M, Unger E, Markowitz L. Chapter 5: Human Pappillomavirus. VPD Surveillance Manual, 5th Ed., Human Papillomavirus, 2011; 5-1.