

Proceeding of DAAD - IGHEP Maternal and Child Health Summer School

18 -27 November 2013

Mulawarman University - Udayana University

Organized by:

- Indonesian-German Health Education Partnership (IGHEP)
- Faculty of Medicine, Mulawarman University
- Indonesian Medical Association of East Kalimantan (IDI Kalimantan Timur)
- Faculty of Medicine and Health Sciences, Udayana University

Proceeding of DAAD - IGHEP Maternal and
Child Health Summer School

Editors

Hera Nirwati
Ni Nyoman Ayu Dewi

Authors:

Adhariana	Ni Nyoman Ayu Dewi
Aryati	Praseno
Dwi Bahagia Febriani	Pudjo Hartono
Hasanuddin	Puspa Lestari
Hera Nirwati	R. Lia Kusumawati
Hermanus Suhartono	Rahmat Bakhtiar
I Putu Yudha Hananta	Retno Danarti
Istiana	Rizalinda Sjahril
Ken Indra T	Roudhotul Ismaillya Noor
Leli Saptawati	Sunardi Radiono
Lia Galih Yogya Tama	Swandari Paramita
Lukman Ariwibowo	Thomas Chayadi
Marihot Pasaribu	Titik Nuryastuti
Nataniel Tandirogang	Zinatul Hayati

This size of book : 15 x 21 cm
Number of page: 213 + ix
ISBN : ISBN 978-602-294-012-8

Published by:
Udayana University Press

Address:
Jl. PB Sudirman Denpasar 80232 Bali

PREFACE

Foreword

Producing a book, any book, is not easy, much less collaborating with scientist from a half of the planet, two continents of Europe and Asia, with myriad facts, data, design, controversy, review and approve. It's mystifying to me that a book ever makes it at all, and always a thrill when it does.

Some two years ago, I met dr. Yadi, one of our young creative lecturers, who is now pursuing his PhD degree program in Hasanuddin University and one of 2012 Summer School Program at Göttingen - Germany attendants. He informed me that Mulawarman Medical School would be chosen as one of host of a migratory summer school program on November 2013. And he acutely asked me to handle this big international event, which I accept right away for its great potential in development of research for East Kalimantan, especially in Medical Faculty of Mulawarman University. The event, furthermore, was continued for 3 days in Faculty of Medicine and Health Sciences Udayana University.

The Summer School committee was formed with permission of the Dean of Mulawarman Medical School, dr. Emil Bachtiar Moerad, pulmonologist. That committee was collaborated with Indonesian Medical Association East Kalimantan Region, and by chance, I as its President, and East Kalimantan Government Office as a major funder.

It was Professor Uwe Groß, Head of Institute for Medical Microbiology, Georg-August University Göttingen, who first explained to me from our initial correspondences (and then detail explanation is also been given in his speech at Opening Ceremony of Summer-school program, held at Mulawarman Medical school

Campus in Samarinda from November 18 - 23, 2013) the unique genesis of the points on how Summerschool was begun, after Tsunami disaster, 2004, in Aceh. Since that time, Indonesian German Health Educational Partnership (IGHEP) – DAAD collaborated with Syah Kuala University, have been promoting scientific and medical collaborating through international exchange.

I am deeply impressed as much as I am grateful to Professor Uwe Groß for his visionary insight in research and his willing to collaborate with Indonesian Medical Faculty which was mostly just started in research program. The program played an important role on gathering scientific ideas among Indonesian scientist especially from Mulawarman University. Those brilliant works and ideas of European and Asian scientist are compiled in this proceeding book.

Great thanks delivered to Dr. H. Awang Faroek Ishak, Governor of East Kalimantan Province, who always give great support and encouragement for every scientific events for his great vision on development of human being through education and research.

Many thanks to dr. Emil Bachtiar Moerad, Dean of Mulawarman Medical School, all four Vice Dean and all supporting Faculty member and staff who facilitated the program's venue, and dr. Rachim Dinata SpB, Director of A. W. S hospital, who's also partner teaching hospital of Medical Faculty of Mulawarman University, with every doctors and managerial staf who helped organized and conducted Case Presentation and one day seminar, part of the summer school which was venued in the hospital. And also many thanks to everyone who helped other parts of this Summer School in and out of Samarinda.

Particular commendation goes to dr. Panuturi Sinaga, dr. Yadi. M.Kes, dr. Achlia, Dr. dr. Swandari, Mrs. Nana and Ms. Rahma

who continuously worked very hard starting from preparation and nonstop throughout this workshop to make sure it ran properly.

I would like also express my gratitude to organizing committee in Denpasar Bali for a good team work in arranging the event.

Sponsoring for printing the proceeding is acknowledged from East Kalimantan Government Office and Indonesian Medical Association East Kalimantan Region.

Finally, a thank you to Dr. dr. Hera Nirwati, M.Kes who played an integral role in creating this Proceeding book, and a heartfelt note of appreciation to all contributors who made this Proceeding book possible and hopefully our partnership in research and internationally collaboration will sustain and enhance in the future.

Arie Ibrahim Consultant Neurosurgeon,
Chief of Neurosurgery Dept - Abdul Wahab Sjahranie Hospital /
Mulawarman Medical School. Samarinda - East Kalimantan.

CONTENTS

- 1-12** **Berbagai Metode untuk Mendeteksi *Toxoplasma gondii***
Multiple Approaches for Detecting *Toxoplasma gondii*
Ni Nyoman Ayu Dewi
- 13-25** **Penggunaan Dana Bantuan Operasional Kesehatan (BOK) dalam Kegiatan Promotif dan Preventif Program Kesehatan Ibu dan Anak pada Keluarga Miskin**
Can Health Operational Cost Program (BOK) be Used for Maternal and Child Programme as Promotive and Preventive on Poor People
Rahmat Bakhtiar
- 26-43** **Analisis Faktor Risiko Kanker Serviks di Kalimantan Timur**
Risk Factor Analysis of Cervical Cancer in East Kalimantan
Swandari Paramita
- 44-64** **Seroprevalensi Antibodi IgG Anti *Toxoplasma gondii* pada Wanita Usia Subur di Banjarmasin Barat**
*Seroprevalence of Antibody IgG Anti *Toxoplasma gondii* in Women at Childbearing Age in West Banjarmasin*
Istiana
- 65-79** **Penggunaan Pewarnaan Giemsa dalam Mendeteksi Infeksi Chlamydia pada Perempuan Tidak Hamil di Klinik Ginekologi R.S. dr. Wahidin Sudirohusodo**

Utilization of Giemsa Staining in the Detection of Chlamydial Infection among Non Pregnant Women Presenting at The dr. Wahidin Sudirohusodo Hospital's Gyneacology Clinic

Rizalinda Sjahril

80-95 **Deteksi dan Serotiping Virus Dengue dari Serum Penderita Demam Dengue di Medan Menggunakan Reverse Transkriptase PCR**

Detection and Serotyping of Dengue Virus from Dengue Fever Patients Serum in Medan by using Reverse Transcriptase PCR

R. Lia Kusumawati

96-109 **Isolasi dan Identifikasi Streptokokus Grup B (SGB) dari Sekret Vagina Penderita Vaginosis Bakterialis**

Isolation and Identification Group B Streptococcus (GBS) from Vaginal Discharge of Patients with Bacterial Vaginosis

Zinatul Hayati

110-117 **Prevalensi dan Pola Kepekaan Antimikroba *Acinetobacter baumannii* yang Diisolasi dari Spesimen Klinik di RSUP H. Adam Malik Hospital Medan, Januari - Desember 2012**

Prevalence and Antimicrobial Susceptibility Pattern of Acinetobacter baumannii Isolated from Clinical Specimens in H. Adam Malik Hospital Medan, January - December 2012

R. Lia Kusumawati

118-125 **Pengaruh Asam Folat dalam Kehamilan Terhadap Risiko Cacat pada Janin**

The Effect of Folic Acid in Pregnancy on the Risk of Birth Defects

Hasanuddin

- 126-133 Upaya Pengendalian dan Pencegahan Infeksi di Bangsal Perawatan Anak RSUD Dr. Moewardi Surakarta, Jawa Tengah, Indonesia**
The Infection Control Activities in Pediatric Wards at Dr. Moewardi Hospital (RSDM) Surakarta, Central Java, Indonesia
Leli Saptawati
- 134-146 Perspektif Immunologi: Demam Rematik dan Penyakit Jantung Rematik pada Anak**
A Review of Immunology Perspective: Pediatric Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease
Puspa Lestari, Nataniel Tandirogang
- 147-157 Genotiping HPV dan Pola Infeksi HPV Penderita Kanker Serviks di RSUD Dr. Soetomo**
HPV Genotyping and HPV Infection Pattern of Cervical Cancer Patients in Dr. Soetomo Hospital
Roudhotul Ismaillya Noor, Aryati, Pudjo Hartono
- 158-169 Perbandingan Ekspresi Protein Bak dan Indeks Apoptosis Sel Trofoblas pada Kehamilan Preeklampsia Berat dan Kehamilan Normotensi**
Comparison of Trophoblast Cell Bak Protein Expression and Apoptotic Index between Severe Preeclampsia and Normotensive Pregnancy
Marihot Pasaribu
- 170-182 Interpretasi Hasil Uji Sitomegalovirus pada Wanita Hamil**
Interpretation of Cytomegalovirus (CMV) Assay in Pregnant Women
Titik Nuryastuti, Praseno
- 183-194 Periventrikular Leukomalasia Post Infeksi *Serratia marcescens***
*Periventricular Keukomalacia after *Serratia marcescens* Infection*
Dwi Bahagia Febriani, Adhariana

195-203 Pola Kepekaan *S. aureus* yang Diisolasi dari Anak Penderita Pioderma Terhadap Berbagai Macam Antibiotika di Waingapu, Sumba, Nusa Tenggara Timur

Sensitivity Pattern of S. aureus Isolated from Children with Pyoderma Against Various Antibiotics in Waingapu, Sumba, East Nusa Tenggara

Hera Nirwati, Sunardi Radiono, Lukman Ariwibowo, I Putu Yudha Hananta, Lia Galih Yogya Tama, Retno Danarti

204-213 Dinamika Serum Hormon Anti-Müllerian pada Hiperstimulasi Ovarium Terkontrol

Serum Anti-Müllerian Hormone (AMH) Dynamics during Controlled Ovarian Hyperstimulation

Hermanus Suhartono, Thomas Chayadi, Ken Indra T

Analisis Faktor Risiko Kanker Serviks di Kalimantan Timur

Risk Factor Analysis of Cervical Cancer in East Kalimantan

Swandari Paramita

Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran
Universitas Mulawarman, Samarinda, Kalimantan Timur
Email : swandariparamita@yahoo.com

Abstract

Background :The aim of the study is to find risk factors associated with cervical cancer in East Kalimantan.

Methods :This was a case-control study conducted in A.W. Sjahranie County General Hospital at Samarinda East Kalimantan. There were 58 patients for each case and control group. Variables in this study were age, menarche, menopause, age of first marriage, parity, spouse's smoking status, hormonal contraception use, type of hormonal contraception, duration of hormonal contraception, IUD (intra uterine device) contraception use and duration of IUD contraception.

Result :Final data analysis shows that parity and duration of hormonal contraception use increased the risk of cervical cancer. Women who had 5-12 children than 0-4 children had 2.6-folds increased risk to be cervical cancer. Compared to women never use of hormonal contraception, those who ever had hormonal contraception for 1-4 years and 5-25 years had two time and 4.5 times increased risk to be cervical cancer respectively.

Conclusion : It recommended that cervical cancer screening can be focused on high-risk groups, i.e. women with the number of

children born more than five people, or women in particular users of hormonal contraception methods with a range of use more than five years.

Keywords: cervical cancer, risk factors, parity, hormonal contraception

Pendahuluan

Kanker serviks adalah kanker terbesar kedua penyebab kematian pada perempuan di dunia dengan angka kematian mencapai 288.000 kasus per tahun. Sekitar 510.000 kasus baru dilaporkan di seluruh dunia setiap tahunnya dan hampir 80% diantaranya terjadi di negara berkembang. Sebanyak 68.000 kasus muncul di Afrika, 77.000 kasus di Amerika Selatan dan yang terbanyak adalah 245.000 kasus di Asia. Kanker serviks berada di peringkat ketiga untuk kanker yang paling sering ditemukan pada perempuan di Indonesia. Diperkirakan muncul 13.500 kasus baru setiap tahun di Indonesia dengan angka kematian sebesar 7.500 kasus setiap tahun atau lebih dari separuhnya (MOHRI, 2007; WHO, 2010).

Kanker serviks berbeda dari kanker lainnya karena memiliki upaya preventif yang terbukti keberhasilannya melalui *Pap smear* dan vaksinasi HPV (*Human Papillomavirus*) (Burd, 2003). Meskipun memiliki upaya preventif, namun pada kenyataannya kanker serviks masih menjadi masalah kesehatan utama di dunia. Hal ini terbukti dengan masih besarnya masalah yang terjadi khususnya di negara berkembang seperti Indonesia (WHO, 2010).

Kanker serviks juga berbeda dari kanker lainnya karena telah berhasil diidentifikasi etiologinya, yaitu HPV. Sejak tahun 1996, WHO secara resmi menetapkan HPV sebagai etiologinya. Dengan perkembangan teknologi dalam bidang biologi molekuler, hingga kini telah ditemukan DNA HPV pada hampir 100% jaringan karsinoma sel skuamosa serviks dan lebih dari 70% jaringan adenokarsinoma serviks (Motoyama *et al.*, 2004).

Meskipun HPV merupakan etiologi kanker serviks, namun ternyata HPV hanya menjadi *necessary cause* terjadinya kanker serviks (Schiffman dan Castle, 2003; Chen dan Hunter, 2005). Hal ini didukung fakta bahwa infeksi HPV sendiri menjadi salah satu penyakit menular seksual yang paling sering terjadi di dunia, namun ternyata tidak semua infeksi HPV akan berkembang menjadi kanker. Berarti bahwa infeksi HPV saja tidak dapat menimbulkan kanker, tetapi perlu adanya faktor-faktor risiko lainnya (Junget *al.*, 2004; Shields *et al.*, 2004).

Paritas tinggi, kontrasepsi hormonal dan merokok merupakan faktor risiko yang selalu menunjukkan hubungan konsisten dengan terjadinya kanker serviks (Castellsagué dan Muñoz, 2003; Schiffman dan Kjaer, 2003).

Hingga kini belum pernah dilakukan penelitian mengenai bagai-mana hubungan antara faktor-faktor risiko dengan terjadinya kanker serviks di Kalimantan Timur. Pentingnya hal tersebut dilakukan karena prevalensi kanker serviks menempati peringkat atas untuk kanker yang ditemukan pada wanita di Indonesia. Berdasarkan hal tersebut maka penelitian ini dilakukan untuk mencari adanya hubungan antara faktor-faktor risikodengan terjadinya kanker serviks.

Metode Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian observasional berbasis populasi yang dilakukan di rumah sakit (*hospital-based study*). Desain penelitian yang digunakan adalah *case-control study*. Penelitian dilaksanakan di Bagian Obstetri-Ginekologi (Poliklinik Rawat Jalan dan Bangsal Rawat Inap) dan Laboratorium Patologi Anatomi RSUD A.W. Sjahrani Samarinda. Setiap responden yang menjadi sampel penelitian harus terlebih dahulu menandatangani *informed consent* yang menyatakan persetujuannya diikutsertakan dalam penelitian ini. Pelaksanaan penelitian ini telah mendapatkan *ethical clearance* dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang untuk persetujuan pelaksanaan penelitian pada manusia.

Dalam penelitian ini yang termasuk dalam kelompok kasus adalah pasien dengan hasil pemeriksaan histopatologi terhadap biopsi serviks yang menunjukkan adanya proses keganasan. Sedangkanyang termasuk dalam kelompok kontrol adalah pasien dengan hasil pemeriksaan histopatologi terhadap biopsi serviks yang tidak menunjukkan adanya proses keganasan. Baik untuk kelompok kasus dan kontrol diambil dari hasil pemeriksaan yang dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD A.W. Sjahranie Samarinda dalam kurun waktu penelitian selama 6 bulan mulai 1 Januari 2009 sampai dengan 31 Juli 2009. Berdasarkan perhitungan maka jumlah sampel yang harus diteliti untuk masing-masing kelompok kasus dan kontrol sebanyak 58 orang.

Pengambilan sampel dilakukan dengan cara *purposive sampling*. Dalam cara ini diambil responden penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dari pasien yang dirawat di Bagian Obstetri-Ginekologi RSUD A.W. Sjahranie Samarinda (rawat jalan dan rawat inap), hingga tercapai jumlah sampel minimal.

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah wanita dewasa (yang berusia diatas 17 tahun dan/atau sudah menikah) yang menyetujui untuk ikut berpartisipasi dalam penelitian ini. Pasien yang diambil adalah yang menjalani pemeriksaan histopatologi terhadap jaringan serviksnya. Jaringan serviks yang diambil bisa berasal dari hasil biopsi serviks atau hasil operasi histerektomi yang diambil sebagian jaringan serviksnya untuk pemeriksaan histopatologi.

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah mereka yang menolak untuk ikut berpartisipasi dalam penelitian ini. Kriteria eksklusi juga berlaku jika pasien dalam rekam medisnya tercatat menderita kanker selain kanker serviks atau memiliki keluarga dalam hubungan sedarah satu tingkat ke atas, sederajat maupun satu tingkat ke bawah yang menderita kanker jenis apapun.

Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kanker serviks. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah umur, menarche, menopause, usia pertama kali menikah, paritas, status merokok

suami, kontrasepsi hormonal, jenis kontrasepsi hormonal, lama kontrasepsi hormonal, serta kontrasepsi IUD (*intra uterine device*) dan lama kontrasepsi IUD.

Analisis data dilakukan untuk melihat adanya hubungan dan besarnya risiko antara variabel terikat (kanker serviks) dan variabel bebas (umur, menarche, menopause, usia pertama kali menikah, paritas, status merokok suami, kontrasepsi hormonal, jenis kontrasepsi hormonal, lama kontrasepsi hormonal, kontrasepsi IUD dan lama kontrasepsi IUD). Untuk melihat adanya hubungan dilakukan dengan *chi-square test*. Jika terdapat paling tidak satu sel yang memiliki *expected count* kurang dari 5, maka tidak dapat dilakukan *chi-square test*, sehingga harus dilakukan *fisher's exact test*. Untuk mencari besarnya risiko dilakukan dengan perhitungan OR (*odds ratio*). Kedua cara tersebut didapat menggunakan program SPSS versi 11.5. Hasil *chi-square* atau *fisher's exact test* dinyatakan berhubungan secara signifikan jika ditemukan nilai $p < 0,05$. Hasil perhitungan OR dinyatakan merupakan faktor risiko jika ditemukan nilai $OR > 1$. Selain nilai OR, juga harus diperhatikan nilai 95% CI (*95% confidence interval*), dimana OR benar-benar menjadi faktor risiko jika lebih besar dari 1 dengan rentang nilai 95% CI yang juga lebih besar dari 1.

Analisis multivariat juga dilakukan untuk menguji secara bersama-sama seluruh variabel bebas, sehingga dapat dilihat variabel mana yang paling berpengaruh terhadap kanker serviks. Karena variabel terikat dan variabel bebasnya berskala nominal, maka analisis yang digunakan adalah regresi logistik. Hasil analisis regresi logistik dinyatakan berhubungan secara signifikan jika ditemukan nilai $p < 0,05$. Hasil analisis multivariat ini juga didapat menggunakan program SPSS versi 11.5.

Hasil Penelitian

Jumlah pasien yang menjadi sampel dalam penelitian ini sebanyak 116 orang, yang terdiri dari 58 pasien dari kelompok

kasus dan 58 pasien dari kelompok kontrol. Untuk hasil diagnosis pasien dari kelompok kasus, terdapat 10 (17,2%) pasien dengan CIN I (*cervical intraepithelial neoplasia*), 6 (10,3%) pasien dengan CIN II, 8 (13,8%) pasien dengan kanker serviks stadium I-B, 9 (15,5%) pasien dengan kanker serviks stadium II-A, 9 (15,5%) pasien dengan kanker serviks stadium II-B dan 16 (27,6%) pasien kanker serviks stadium III.

Untuk hasil biopsi pasien dari kelompok kasus, terdapat 10 (17,2%) pasien dengan CIN I, 6 (10,3%) pasien dengan CIN II, 25 (43,1%) pasien dengan *non keratinizing epidermoid carcinoma*, 3 (5,2%) pasien dengan *keratinizing epidermoid carcinoma*, 8 (13,8%) pasien dengan *adenocarcinoma*, 4 (6,9%) pasien dengan *adenosquamous carcinoma*, dan 2 (3,4%) pasien dengan *small cell carcinoma*.

Terdapat 11 variabel faktor risiko terjadinya kanker serviks yang diteliti dalam penelitian ini. Faktor-faktor tersebut adalah umur, menarche, menopause, usia pertama kali menikah, paritas, status merokok suami, kontrasepsi hormonal, jenis kontrasepsi hormonal, lama kontrasepsi hormonal, kontrasepsi IUD dan lama kontrasepsi IUD.

Tabel 1 menunjukkan risiko terjadinya kanker serviks terhadap karakteristik demografi dan reproduksi pasien, yaitu umur, menarche, menopause, usia pertama kali menikah, paritas dan status merokok suami. Hasilnya menunjukkan bahwa paritas sama atau lebih dari 5 anak berhubungan signifikan dengan risiko terjadinya kanker serviks ($p=0,042$ OR=2,59 95%CI=1,02-6,61).

Tabel 1. Karakteristik Demografi dan Reproduksi Pasien Terhadap Risiko Terjadinya Kanker Serviks

Karakteristik Demografi dan Reproduksi	Kanker Serviks				Crude Odds Ratio	95% Confidence Interval	P
	Kasus (N =58)		Kontrol (N =58)				
	N	%	N	%			
Usia							
23 -50 tahun	47	81,0	48	82,8	1,00	Referensi	
51 -67 tahun	11	19,0	10	17,2	1,12	0,44 -2,89	0,809
Menarche							
11 -12 tahun	17	29,3	9	15,5	2,26	0,91 -5,60	0,075
13 -19 tahun	41	70,7	49	84,5	1,00	Referensi	
Menopause							
Tidak	46	79,3	53	91,4	1,00	Referensi	
Ya	12	20,7	5	8,6	2,77	0,91 -8,44	0,066
Usia pertama menikah							
12 -16 tahun	10	17,2	17	29,3	2,00	0,82 -4,76	0,124
17 -30 tahun	48	82,8	41	70,7	1,00	Referensi	
Paritas							
0-4 anak	41	70,7	50	86,2	1,00	Referensi	
5-12 anak	17	29,3	8	13,8	2,59	1,02 -6,61	0,042
Status merokok suami							
Tidak pernah	15	25,9	22	37,9	1,00	Referensi	
Pernah	43	74,1	36	62,1	1,75	0,79 -3,87	0,163

Tabel 2 menunjukkan hasil analisis multivariat terhadap karakteristik demografi dan reproduksi pasien. Hasilnya menunjukkan bahwa secara bersama-sama perempuan dengan paritas tinggi yang sudah menopause berhubungan signifikan dengan risiko terjadinya kanker serviks.

Tabel 2. Analisis Multivariat Karakteristik Demografi dan Reproduksi Pasien Terhadap Risiko Terjadinya Kanker Serviks

Karakteristik Demografi dan Reproduksi	Kanker Serviks				Adjust- ed Odds Ratio	95% Confidence Interval	P
	Kasus (N =58)		Kontrol (N =58)				
	N	%	N	%			
Usia							
23 -50 tahun	47	81,0	48	82,8	1,00	Referensi	
51 -67 tahun	11	19,0	10	17,2	1,12	0,10 -1,39	0,144
Menarche							
11 -12 tahun	17	29,3	9	15,5	2,26	0,73 -5,71	0,181
13 -19 tahun	41	70,7	49	84,5	1,00	Referensi	
Menopause							
Tidak	46	79,3	53	91,4	1,00	Referensi	
Ya	12	20,7	5	8,6	2,77	1,06-16,78	0,042
Usia pertama menikah							
12 -16 tahun	10	17,2	17	29,3	2,00	0,13- 1,05	0,062
17 -30 tahun	48	82,8	41	70,7	1,00	Referensi	
Paritas							
0-4 anak	41	70,7	50	86,2	1,00	Referensi	
5-12 anak	17	29,3	8	13,8	2,59	1,33 -12,41	0,014
Status merokok suami							
Tidak pernah	15	25,9	22	37,9	1,00	Referensi	
Pernah	43	74,1	36	62,1	1,75	0,64 -3,61	0,343

Tabel 3 menunjukkan risiko terjadinya kanker serviks terhadap karakteristik penggunaan kontrasepsi pasien, yaitu kontrasepsi hormonal, jenis kontrasepsi hormonal, lama kontrasepsi hormonal, kontrasepsi IUD dan lama kontrasepsi IUD. Hasilnya menunjukkan bahwa jika pernah menggunakan kontrasepsi hormonal ($p=0,007$ $OR=2,93$ $95\%CI=1,33-6,48$), kontrasepsi hormonal jenis estrogen dan progesterin ($p=0,001$ $OR=4,20$ $95\%CI=1,81-9,80$) serta lama

penggunaan kontrasepsi hormonal lebih dari 5 tahun ($p=0,008$ $OR=3,23$ $95\%CI=1,35-7,69$) berhubungan signifikan dengan terjadinya kanker serviks.

Tabel 3. Karakteristik Penggunaan Kontrasepsi Pasien Terhadap Risiko Terjadinya Kanker Serviks

Karakteristik Penggunaan Kontrasepsi	Kanker Serviks				Crude Odds Ratio	95% Confidence Interval	P
	Kasus (N = 58)		Kontrol (N = 58)				
	N	%	N	%			
Kontrasepsi hormonal							
Tidak pernah	14	24,1	28	48,3	1,00	Referensi	
Pernah	44	75,9	30	51,7	2,93	1,33-6,48	0,007
Jenis kontrasepsi hormonal							
Tidak pernah	14	24,1	28	48,3	1,00	Referensi	
Estrogen dan Progestin	40	69,0	19	32,8	4,20	1,81-9,80	0,001
Progestin saja	4	6,9	11	19,0	1,38	0,37-5,11	0,634
Lama kontrasepsi hormonal							
Tidak pernah	14	24,1	28	48,3	1,00	Referensi	
1-4 tahun	15	25,9	12	20,7	2,50	0,93-6,76	0,071
5-25 tahun	29	50,0	18	31,0	3,23	1,35-7,69	0,008
Kontrasepsi IUD							
Tidak pernah	39	67,2	41	70,7	1,00	Referensi	
Pernah	19	32,8	17	29,3	1,18	0,54-2,58	0,688
Lama kontrasepsi IUD							
Tidak pernah	39	67,2	41	70,7	1,00	Referensi	
1-4 tahun	6	10,3	7	12,1	1,11	0,34-3,59	0,862
5-25 tahun	13	22,4	10	17,2	1,37	0,54-3,47	0,512

Tabel 4 menunjukkan hasil analisis multivariat untuk faktor paritas, penggunaan, jenis dan lama kontrasepsi hormonal terhadap risiko terjadinya kanker serviks. Terlihat bahwa paritas lebih dari 5

anak ($p=0,032$ $OR=3,04$ $95\%CI=1,10-8,40$) serta penggunaan kontrasepsi hormonal jenis estrogen dan progestin ($p=0,005$ $OR=7,14$ $95\% CI= 1,81-28,57$) yang berhubungan signifikan dengan terjadinya kanker serviks.

Tabel 4. Analisis Multivariat Paritas, Penggunaan, Jenis dan Lama Kontrasepsi Hormonal Terhadap Risiko Terjadinya Kanker Serviks

Paritas, Penggunaan, Jenis dan Lama Kontrasepsi Hormonal	Kanker Serviks				<i>Adjusted Odds Ratio</i>	95% <i>Confidence Interval</i>	P
	Kasus (N =58)		Kontrol (N =58)				
	N	%	N	%			
Paritas							
0-4 anak	41	70,7	50	86,2	1,00	Referensi	
5-12 anak	17	29,3	8	13,8	3,04	1,10 -8,40	0,032
Kontrasepsi hormonal							
Tidak pernah	14	24,1	28	48,3	1,00	Referensi	
Pernah	44	75,9	30	51,7	1,43	0,35 -5,87	0,619
Jenis kontrasepsi hormonal							
Tidak pernah	14	24,1	28	48,3	1,00	Referensi	
Estrogen dan progestin	40	69,0	19	32,8	7,14	1,81 -28,57	0,005
Progestin saja	4	6,9	11	19,0	2,38	0,77 -7,35	0,132
Lama kontrasepsi hormonal							
Tidak pernah	14	24,1	28	48,3	1,00	Referensi	
1-4 tahun	15	25,9	12	20,7	1,43	0,35 -5,87	0,619
5-25 tahun	29	50,0	18	31,0	1,22	0,41 -3,61	0,718

Pembahasan

Jumlah pasien yang menjadi sampel dalam penelitian ini sebanyak 116 orang, yang terdiri dari 58 pasien dari kelompok kasus dan 58 orang dari kelompok kontrol. Dari pasien yang termasuk dalam kelompok kasus, sebanyak 27,6% merupakan pasien kanker serviks

stadium III. Pada stadium ini, kanker serviks sudah menjalar hingga mencapai dinding panggul (Janicek dan Averette, 2001;Abuet *al.*,2004). Kelompok ini adalah yang tertinggi jika dibandingkan dengan lainnya. Hal ini sesuai dengan data mengenai kondisi kanker serviks di Indonesia, dimana sebagian besar pasien kanker serviks yang datang berobat ke rumah sakit sudah berada pada stadium lanjut (Tjindarbumi dan Mangun-kusumo, 2002;Suwiyoga, 2006). Dari pasien yang termasuk dalam kelompok kasus, sebanyak 43,1% pasien menunjukkan hasil pemeriksaan histopatologi untuk kanker serviks, yaitu *non keratinizing epidermoid carcinoma*. Kelompok ini adalah yang tertinggi jika dibandingkan dengan lainnya. Hal ini serupa dengan hasil pemeriksaan histopatologi terhadap kanker serviks di berbagai belahan dunia lain, dimana *squamous cell carcinoma* adalah jenis yang paling sering ditemukan (Casciato, 2004).

Terdapat 11 variabel faktor risiko terjadinya kanker serviks yang diteliti dalam penelitian ini. Faktor-faktor tersebut adalah umur, menarche, menopause, usia pertama kali menikah, paritas, status merokok suami, kontrasepsi hormonal, jenis kontrasepsi hormonal, lama kontrasepsi hormonal, kontrasepsi IUD dan lama kontrasepsi IUD. Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa paritas lebih dari 5 anak ($p=0,041$ OR=2,97 95%CI=1,05-8,47) serta penggunaan kontrasepsi hormonal jenis estrogen dan progestin ($p=0,001$ OR=4,29 95%CI=1,78-10,31) yang berhubungan signifikan dengan terjadinya kanker serviks.

Hasil ini serupa dengan penelitian *pooled-analysis* oleh Castellsagué *et al.*(2006) untuk *International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group*, yang menemukan bahwa kofaktor yang berhubungan signifikan secara statistik dengan kanker serviks adalah penggunaan kontrasepsi hormonal jangka panjang dan paritas tinggi. Sementara itu penelitian oleh Thomas *et al.*(2001) di Thailand juga menemukan bahwa risiko kanker serviks

meningkat dengan paritas dan penggunaan kontrasepsi hormonal namun bukan yang jenis injeksi progestin. Penelitian ini menemukan bahwa faktor yang menjadi predisposisi infeksi HPV-16 dan HPV-18 yang onkogenik adalah estrogen atau progestin bersama dengan estrogen.

Untuk faktor risiko paritas tinggi, penelitian oleh Muñoz *et al.* (2002) untuk *International Agency for Research on Cancer, Multicentric Cervical Cancer Study Group* menunjukkan bahwa paritas tinggi meningkatkan risiko karsinoma sel skuamous serviks pada perempuan dengan HPV positif. Penelitian ini menemukan hubungan langsung antara jumlah kehamilan dengan risiko karsinoma sel skuamous, OR untuk kehamilan 7 kali atau lebih adalah 3,8 (95% CI=2,7-5,5) jika dibandingkan dengan perempuan yang tidak pernah melahirkan dan 2,3 (95% CI=1,6-3,2) jika dibandingkan dengan perempuan dengan 1-2 kali kehamilan. Sementara itu penelitian oleh De Boer *et al.* (2006) di Indonesia juga menunjukkan bahwa paritas tinggi adalah faktor risiko signifikan untuk kanker serviks.

Untuk faktor risiko penggunaan kontrasepsi hormonal, penelitian oleh Moreno *et al.* (2002) untuk *International Agency for Research on Cancer, Multicentric Cervical Cancer Study Group*, menunjukkan bahwa penggunaan kontrasepsi hormonal menjadi kofaktor yang meningkatkan risiko kanker serviks sebanyak 4 kali lipat pada perempuan dengan DNA HPV yang positif pada serviksnya. *Odds ratio* penggunaan kontrasepsi hormonal adalah 2,82 (95% CI=1,46-5,42) untuk 5-9 tahun dan 4,03 (95% CI=2,09-8,02) untuk 10 tahun keatas. Sementara itu penelitian oleh *International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer* (2007) pada pengguna kontrasepsi hormonal menemukan peningkatan risiko kanker serviks yang invasif dengan peningkatan durasi penggunaannya (risiko relatif untuk 5 tahun atau lebih jika dibandingkan dengan bukan pengguna adalah 1,90 (95% CI=1,69-2,13). Sementara itu penelitian oleh

Vanankovit dan Taneepanichskul (2008) di Thailand juga menunjukkan bahwa penggunaan kontrasepsi hormonal jangka panjang dapat menjadi kofaktor yang meningkatkan risiko kanker serviks. *Odds ratio* untuk penggunaan kontrasepsi hormonal selama lebih dari 3 tahun adalah 2,57 (95%CI=1,22-5,49) yang signifikan secara statistik.

Perhatian khusus harus diberikan pada hasil penelitian ini karena hanya dilakukan satu kali pengukuran paritas dan penggunaan kontrasepsi, sehingga tidak bisa memperhitungkan kemungkinan adanya paritas lagi, penghentian atau memulai penggunaan kontrasepsi hormonal setelah penelitian berlangsung. Perubahan hormonal yang dipicu oleh kehamilan (peningkatan kadar estrogen dan progesterin) dan penggunaan kontrasepsi hormonal dapat memodulasi respon imun terhadap HPV dan mempengaruhi risiko persistensi atau progresivitas infeksi HPV. Mekanisme hormonal diduga menjadi penjelasan biologis untuk hubungan antara paritas dengan lesi prakanker dan kanker serviks pada perempuan yang terinfeksi HPV. Karena adanya efek serupa dengan penggunaan kontrasepsi hormonal, pengaruh hormonal ini dapat dianggap menjadi kandidat kofaktor HPV yang paling kuat (Moreno *et al.*, 2002; Muñoz *et al.*, 2002).

Tidak banyak hasil penelitian yang mendukung mekanisme dimana pengaruh hormonal dapat memodulasi risiko progresivitas menjadi lesi prakanker atau kanker serviks pada perempuan terinfeksi HPV. Mekanisme terkait hormonal dapat mempengaruhi progresivitas dari lesi serviks praganas menjadi ganas dengan meningkatkan integrasi DNA HPV kedalam genom host, yang selanjutnya menyebabkan deregulasi ekspresi protein E6 dan E7. Sebuah penelitian eksperimental menunjukkan bahwa *estradiol* dapat menstimulasi transkripsi E6 dan E7 dari HPV-16. Protein E6 dan E7 berkaitan dengan potensi onkogenik dari HPV-16. Efek estrogen pada transkripsi gen viral ini merupakan relevansi biologis dalam

perubahan sel serviks yang terinfeksi HPV-16 menuju ke arah keganasan. Hasil penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa terdapat mekanisme sinergis antara paparan estrogen jangka panjang dengan onkogen HPV-16 yang selanjutnya memodulasi proses karsinogenesis pada serviks. Diduga kontrasepsi hormonal juga dapat memfasilitasi reaktivasi atau persistensi infeksi HPV melalui mekanisme imunologis (Moreno *et al.*, 2002).

Hasil penelitian lain juga mendukung adanya hubungan antara faktor hormonal dengan kanker serviks. Brabin (2002) menyatakan bahwa dalam kondisi infeksi HPV yang persisten, hormon seks steroid (estrogen dan/atau progesteron) berhubungan dengan progresivitas menjadi kanker serviks. Moodley *et al.*(2003) menyatakan bahwa kontrasepsi steroid memiliki mekanisme yang membantu HPV mengembangkan efek tumorigenik pada jaringan serviks. Steroid diduga akan berikatan dengan sekuens DNA yang spesifik dalam *transcriptional regulatory region* dari DNA HPV yang dapat meningkatkan atau menekan transkripsi dari berbagai gen. *Upstream regulatory region* (URR) dari genom viral HPV-16 memediasi kontrol transkripsi genom HPV dan diduga juga mengandung elemen pemicu yang dapat diaktivasi oleh hormon steroid. Telah diketahui pula bahwa hormon steroid dapat berikatan dengan elemen *glucocorticoid-response* yang spesifik dalam DNA HPV.

Penelitian oleh Brake dan Lambert (2005) menemukan bahwa tumor yang muncul pada tikus transgenik HPV-16 yang dipapar dengan estrogen selama 9 bulan menunjukkan peningkatan ukuran jika dibandingkan dengan paparan estrogen selama 6 bulan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa estrogen berperan penting tidak hanya pada pembentukan kanker serviks namun juga persistensi dan perkembangan lebih lanjut dari kanker serviks ini pada hewan coba. Sementara itu penelitian oleh Kim *et al.*(2000) juga menunjukkan hasil yang serupa. Dalam penelitian ini, sel kanker serviks (HeLa, CaSki and C33A) dikultur dengan penambahan *17 β -estradiol* untuk diamati

efek pengaturan pertumbuhannya serta ekspresi gen E6 dan E7 dari HPV. Stimulasi pertumbuhan sel kanker serviks yang HPV positif ini dengan estrogen berhubungan dengan peningkatan ekspresi E6 dan E7 dari HPV. Semua data penelitian tersebut menunjukkan bahwa estrogen menjadi faktor risiko dalam proses karsinogenesis pada serviks yang diperantarai oleh HPV.

Kesimpulan

Paritas lebih dari 5 kali, penggunaan kontrasepsi hormonal jenis kombinasi estrogen dan progestin serta menopause berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya kanker serviks. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa aspek hormonal, yaitu estrogen berperan dalam proses karsinogenesis kanker serviks. Disarankan agar upaya promotif dan preventif kanker serviks difokuskan pada kelompok berisiko tinggi, yaitu perempuan yang telah menopause, paritas tinggi dan pengguna kontrasepsi hormonal jenis kombinasi estrogen dan progesteron, serta dilakukan sejalan dengan program keluarga berencana. Upaya yang dilakukan terutama terkait pelaksanaan Pap Smear sebagai bagian dari upaya preventif kanker serviks, yang harus didukung dengan upaya promotifnya.

Daftar Pustaka

- Abu J.I., et al., 2004. The Current Management of Cervical Cancer. *Obstet Gynaecol (Lond)*, 6, 196-202.
- Brabin L., 2002. Interactions of the Female Hormonal Environment, Susceptibility to Viral Infections, and Disease Progression. *AIDS Patient Care STDS*, 16, 211-221.
- Brake T. and Lambert P.F., 2005. Estrogen Contributes to the Onset, Persistence, and Malignant Progression of Cervical Cancer in A Human Papillomavirus-transgenic Mouse Model. *Publ Natl Acad Sci.*, 102, 2490-2495.

- Burd E.M., 2003. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clin Microbiol Rev.*, 16, 1-17.
- Casciato D.A. (2004) *Manual of Clinical Oncology* (5th ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Castellsagué X. and Muñoz N., 2003. Chapter 3: Cofactors in Human Papillomavirus Carcinogenesis—Role of Parity, Oral Contraceptives, and Tobacco Smoking. *J Natl Cancer Inst Monographs*, 31, 20-28.
- Castellsagué X., et al., for International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. 2006. Worldwide Human Papillomavirus Etiology of Cervical Adenocarcinoma and Its Cofactors: Implications for Screening and Prevention. *J Natl Cancer Inst.*, 98, 303-315.
- Chen Y.C. and Hunter D.J., 2005. Molecular Epidemiology of Cancer. *CA Cancer J Clin.*, 55, 45-54.
- De Boer M.A., et al., 2006. Human Papillomavirus Type 18 and Other Risk Factors for Cervical Cancer in Jakarta, Indonesia. *Intl J Gynecol Cancer*, 16, 1809-1814.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P., et al., 2007. Cervical Cancer and Hormonal Contraceptives: Collaborative Reanalysis of Individual Data for 16,573 Women with Cervical Cancer and 35,509 Women Without Cervical Cancer From 24 Epidemiological Studies. *Lancet*, 370, 1609-1621.
- Janicek M.F. and Averette H.E., 2001. Cervical Cancer: Prevention, Diagnosis, and Therapeutics. *CA Cancer J Clin.*, 51, 92-114.
- Jung W., et al., 2004. Strategies Against Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer. *J Microbiol.*, 42, 255-266.
- Kim C.J., et al., 2000. Regulation of Cell Growth and HPV Genes by Exogenous Estrogen in Cervical Cancer Cells. *Int J Gynecol Cancer*, 10, 157-164.

- Ministry of Health Republic of Indonesia. (2007) Indonesia Health Profile 2005. Jakarta: Ministry of Health Republic of Indonesia.
- Moodley M., et al., 2003. The Role of Steroid Contraceptive Hormones in the Pathogenesis of Invasive Cervical Cancer: A Review. *Intl J Gynecol Cancer*, 13, 103-110.
- Moreno V., et al., for International Agency for Research on Cancer, Multicentric Cervical Cancer Study Group, 2002. Effect of Oral Contraceptives on Risk of Cervical Cancer in Women with Human Papillomavirus Infection: The IARC Multicentric Case-Control Study. *Lancet*, 359, 1085-1092.
- Motoyama S., et al., 2004. The Role of Human Papilloma Virus in the Molecular Biology of Cervical Carcinogenesis. *Kobe J Med Sci.*, 50, 9-19.
- Muñoz N., et al., for International Agency for Research on Cancer, Multicentric Cervical Cancer Study Group, 2002. Role of Parity and Human Papillomavirus in Cervical Cancer: The IARC Multicentric Case-Control Study. *Lancet*, 359, 1093-1101.
- Schiffman M. and Kjaer S.K., 2003. Chapter 2: Natural History of Anogenital Human Papillomavirus Infection and Neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monographs*, 31, 14-19.
- Schiffman M.H. and Castle P., 2003. Epidemiologic Studies of a Necessary Causal Risk Factor: Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monographs*, 95, E2-E7.
- Shields T.S., et al., 2004. A Case-Control Study of Risk Factors for Invasive Cervical Cancer among U.S. Women Exposed to Oncogenic Types of Human Papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 13, 1574-1582.
- Suwiyoga I.K., 2006. Tes Human Papillomavirus Sebagai Skrining Alternatif Kanker Serviks. *Cermin Dunia Kedokteran*, 151, 29-32.

- Thomas D.B., et al., 2001. Human Papillomaviruses and Cervical Cancer in Bangkok. I. Risk Factors for Invasive Cervical Carcinomas with Human Papillomavirus Types 16 and 18 DNA. *Am J Epidemiol.*, 153, 723-731.
- Tjindarbumi D., and Mangunkusumo R., 2002. Cancer in Indonesia, Present and Future. *Japan J Clin Oncol.*, 32, S17-S21.
- Vanakankovit N., and Taneepanichskul S., 2008. Effect of Oral Contraceptives on Risk of Cervical Cancer. *J Med Assoc Thai.*, 91, 7-12.
- World Health Organization (2010) World: Human Papillomavirus and Related Cancer, Summary Report Update 2010. Geneva: World Health Organization.