

Prevalensi Infeksi *Human Papilloma Virus* Tipe 16 dan 18 serta Lesi Prakanker dari Pemeriksaan *Pap smear* Berbasis Cairan pada Pasien dengan Infeksi *Human Immunodeficiency Virus*

Iin Indrayani Maker Luh Putu*, Moestikaningsih*, Suwiyoga Ketut**, Mona Mariana**

*Bagian/SMF Patologi Anatomi, **Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah, Denpasar

ABSTRAK

Latar belakang

Bali merupakan propinsi dengan prevalensi *human immunodeficiency virus* (HIV) terbanyak keenam pada bulan September tahun 2012, yaitu sebesar 5.871 kasus, 1.227 di antaranya adalah perempuan. Perempuan yang terinfeksi HIV dan infeksi laten *human papilloma virus* (HPV) pada serviks uteri memiliki risiko 10-20 kali menderita lesi prakanker dan kanker serviks. Virus yang termasuk kelompok risiko tinggi adalah HPV tipe 16 dan 18. Tujuan penelitian ini adalah untuk memperoleh data epidemiologi berupa prevalensi infeksi HPV tipe 16 dan 18 serta lesi prakanker dari perempuan pengidap HIV, yang diperoleh dari pemeriksaan *pap smear* berbasis cairan.

Metode

Penelitian ini merupakan studi *cross sectional*. Sampel diambil secara *consecutive sampling* dari bahan *pap smear* berbasis cairan dari pengidap HIV, terkumpul 50 sampel. Dari tiap sampel dibuat dua sediaan apusan dengan pulasan Papanicolaou, sisanya dilakukan teknik *polymerase chain reaction* (PCR) untuk mengetahui adanya infeksi HPV, khususnya tipe 16 dan 18. Hasil pemeriksaan *pap smear* dan PCR dikelompokkan berdasarkan adanya infeksi HPV, tipe infeksi HPV, adanya lesi prakanker dan kelompok umur.

Hasil

Dari 50 sampel, sebanyak 60% positif HPV, dimana 13,3% merupakan tipe 16, 10% tipe 18, dan 6,7% tipe campuran 16 dan 18. Dari 30 sampel HPV positif, 11 (11,3%) menderita lesi prakanker, sedangkan dari 20 sampel HPV negatif, ditemukan 1 (5,0%) lesi prakanker. Umur termuda dengan infeksi HPV dan lesi prakanker adalah 19 tahun.

Kesimpulan

Prevalensi HPV ditemukan lebih dari setengah penderita HIV yang diteliti, tipe 16 ditemukan lebih banyak dibandingkan tipe 18. Lesi prakanker cenderung lebih tinggi pada penderita HIV dengan HPV.

Kata kunci: *human immunodeficiency virus*, *human papilloma virus*, *pap smear* berbasis cairan, PCR, prakanker serviks, tipe 16 dan tipe 18.

ABSTRACT

Background

Bali province is the sixth highest Human Immunodeficiency Virus (HIV) prevalence in September 2012, which was 5871 cases, among them were 1227 women. HIV infected women with latent Human Papilloma Virus (HPV) in cervical uterine will have 10-20 times risk to develop cervical precancerous and cancer. The high risk group of HPV including HPV type 16 and 18. The aim of this study is to get the epidemiologic data of HPV type 16 and 18 prevalence and precancerous cervical lesion prevalence from liquid based *pap smear* of HIV infected women.

Methods

This was a descriptive prospective cross sectional study. Fifty samples were collected by consecutive sampling from liquid based *pap smear* of HIV infected women. Two smears were made from each sample, stain with Papanicolaou, then examination of HPV (especially type 16 and 18) was conducted by Polymerase Chain Reaction (PCR) from the remaining sample of each patient. The results of *pap smear* and PCR examination were grouped into whether there is positive or negative of HPV infection, type of HPV, positive or negative precancerous lesion and age groups.

Results

From 50 samples, 60% were HPV positive (13.3% type 16, 10% type 18, and 6.7% type 16 and 18). From 30 HPV positive samples, there were 11 (11.3%) precancerous lesions, and from 20 HPV negative samples, there were 1 (5.0%) precancerous lesions. The youngest HPV infected women with precancerous lesion was 19 years old.

Conclusion

Prevalency of HPV was found in more than half HIV infected samples, which type 16 was found higher than type 18. Precancerous lesions were higher in HIV with HPV infected women.

Key words: cervical precancerous lesion, human immunodeficiency virus, human papilloma virus, liquid based *pap smear*, PCR, type 16 and 18.

PENDAHULUAN

Di dunia diperkirakan lebih dari 42 juta orang yang terinfeksi HIV, sekitar 70% terdapat di Afrika, dan 20% di Asia. Lebih dari 22 juta kematian terkait dengan penyakit ini, dan dilaporkan hampir 3 juta kematian per tahun.¹ Propinsi Bali merupakan propinsi dengan prevalensi HIV terbanyak keenam dari data Dinas Kesehatan Propinsi Bali bulan Desember tahun 2012, yaitu sebesar 5.871 kasus. Di antaranya sebesar 824 perempuan dengan AIDS, dan 1.227 dengan HIV.² Neoplasma seperti *Kaposi sarcoma*, limfoma, *squamous cell carcinoma* pada serviks uteri terjadi pada 25-40% penderita AIDS yang tidak diterapi. Gambaran yang sama di antara ketiga neoplasma tersebut adalah semuanya disebabkan oleh virus DNA onkogenik.³

HPV merupakan virus DNA *epitheliotropic*, oleh karena itu menginfeksi kulit dan mukosa. Telah diidentifikasi sebanyak lebih dari 100 sub tipe HPV, dan lebih dari 20 tipe adalah agen yang infeksiif terhadap anogenital.⁴ Prevalensi HPV yang tersering ditemukan pada kanker serviks adalah tipe 16 dan 18, yaitu sekitar 64% dari tipe HPV yang ditemukan pada spesimen kanker serviks.⁵ Tipe *high risk* yang lain adalah tipe 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, dan 68.⁶

Pada populasi umum, infeksi traktus urogenital oleh HPV merupakan hal yang sering ditemukan serta merupakan faktor risiko yang penting untuk berkembang menjadi displasia dan kanker invasif. Hanya sedikit proporsi perempuan imunokompeten yang terinfeksi HPV berkembang menjadi neoplasia serviks, jika dibandingkan dengan perempuan pengidap HIV yang tampaknya lebih mudah terinfeksi HPV yang persisten dan berkembang menjadi displasia serviks. Adanya satu kali tes HPV (+) meningkatkan resiko untuk berkembang menjadi displasia serviks sebanyak 10-20 kali.⁴ Faktor resiko yang signifikan untuk berkembang menjadi displasia serviks adalah infeksi *persistent* HPV, dan infeksi dengan tipe HPV yang multipel.^{5,7,8} Koinfeksi antara HPV dengan HIV diperkirakan menyebabkan kerusakan sel dan disregulasi imunitas selular dan hormonal sistem imun lokal maupun sistemik sehingga penyakit menjadi progresif.³

Dari studi kohort berskala besar (*The New York Cervical Disease Study*) diperoleh kesimpulan bahwa resiko displasia pada pende-

rita HIV adalah adanya pemeriksaan *sero-positive* HPV, diikuti dengan infeksi persisten HPV. Studi yang dilakukan oleh *HIV Epidemiology Research* (HER), menemukan adanya displasia serviks pada 19% perempuan penderita HIV, dibandingkan 5% displasia serviks pada perempuan yang tidak terinfeksi HIV. Displasia paling sering ditemukan pada perempuan dengan infeksi HPV, terutama *high-intermediate risk types*. Faktor risiko penting berikutnya adalah rendahnya jumlah sel CD4 (<200). *The Women's Interagency HIV Study* (WIHS) mendapatkan 63% penderita HIV yang menderita infeksi HPV servikovaginal, dan 30% pada penderita non HIV. Sebanyak 36% penderita HIV terinfeksi tipe HPV yang multipel, sedangkan hanya 12% penderita non HIV yang terinfeksi tipe HPV yang multipel.⁵

Studi prevalensi HPV yang pernah dilakukan di 3 daerah di Indonesia (Jakarta, Tasikmalaya, Bali) meneliti 2.686 orang perempuan, dan memperoleh data ada infeksi HPV pada 305 (11,4%), 13,9%nya di Jakarta, 8,8% di Tasikmalaya, 11,5% di Bali. Studi tersebut mendapatkan 3 tipe *high risk* HPV yang terbanyak, yaitu tipe 52, 16 dan 18, dengan prevalensi yang berbeda-beda di tiap daerah. Di Jakarta didapatkan prevalensi HPV tipe 52, 16 dan 18 secara berurutan sebesar 14,8%, 10,7% dan 6,6%, di Tasikmalaya 16,0%, 12,3% dan 17,3%, di Bali 18,0%, 15,0% dan 12,0%. Ditemukan pula infeksi HPV yang multipel pada 63 (20,7%) sampel dari kasus HPV positif, yaitu 22 (18,0%) di Jakarta, 15 (18,5%) di Tasikmalaya, dan 26 (25,5%) di Bali.¹³ Namun pada studi tersebut tidak diteliti apakah penderita terinfeksi HIV atau tidak.

Penelitian ini bertujuan untuk memperoleh data epidemiologi berupa prevalensi infeksi HPV tipe 16 dan 18 serta lesi prakanker dari perempuan pengidap HIV, yang diperoleh dari pemeriksaan *pap smear* berbasis cairan.

METODE PENELITIAN

Sampel

Penelitian ini merupakan studi *cross sectional*. Sampel diambil secara *consecutive sampling* dari bahan *pap smear* berbasis cairan (*Liqui-PREP™*) yang diambil dari perempuan pengidap HIV di klinik Yayasan Kerti Praja, salah satu klinik infeksi menular seksual di Denpasar, Bali. Pengambilan sampel dilakukan pada bulan

Nopember 2012 sampai dengan Januari 2013 oleh dokter Obstetri dan Ginekologi, dengan menggunakan *Cervix Revers Brush*, yang diletakkan di dalam botol *preservative solution Liqui-PREP™*. terkumpul sebanyak 50 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini adalah perempuan dengan hasil tes HIV (+), berusia 15-60 tahun, aktif melakukan hubungan seksual, serta apusan *pap smear* berbasis cairan yang adekuat. Sedangkan kriteria eksklusinya adalah perempuan sedang hamil, perempuan pasca operasi rahim <6 bulan sebelum pemeriksaan, dan pernah didiagnosis sitologi *pap smear* abnormal termasuk menderita lesi prakanker sebelumnya.

Seluruh sampel dibuat dua buah sediaan apusan yang dipulas dengan pulasan *Papanicolaou*, dan sisanya diambil untuk pemeriksaan infeksi HPV dengan teknik PCR, serta tipe HPV, khususnya HPV tipe 16 dan 18.

Pembuatan sediaan apusan *pap smear* berbasis cairan dilakukan di salah satu Laboratorium sitologi swasta di Denpasar. Interpretasi dilakukan oleh peneliti utama dan peneliti kedua. Kriteria TBS 2004 digunakan untuk menginterpretasi *Low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)* maupun *High grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)*.

Pembuatan preparat *pap smear*

Proses pembuatan preparat *pap smear* berbasis cairan menggunakan prosedur *Liqui-PREP™ system*, dengan langkah-langkah sebagai berikut: Botol *preservative solution Liqui-PREP™* yang sudah berisi kepala dalam sampel dari *Cervix Revers Brush*; dilakukan *vortex* selama 10 detik. Bila terdapat darah dalam sampel, ditambahkan 4 µl *cleaning solution*. Selanjutnya *preservative solution* yang berisi sampel dituang ke dalam tabung sentrifus dan disentrifuse. Supernatan dibuang, *cellular base solution* diberikan ke dalam *cell pellet* dengan menggunakan pipet, sebanyak 3 kali volume *cell pellet* yang diperoleh; dilakukan *vortex* 10 detik. Setelah homogen, 50 µl spesimen diambil dengan pipet dan diapuskan di atas *object glass* dengan cara membuat lingkaran dari satu titik tengah, melebar searah jarum jam. Dilakukan pengeringan pada suhu ruangan selama 1-2 jam, dilanjutkan dengan proses pewarnaan menggunakan prosedur pewarnaan *Papanicolaou*. Apusan ditutup dengan *cover glass*, dan

pemberian label identitas spesimen. Preparat siap diinterpretasi oleh dokter spesialis Patologi Anatomi. Sisa spesimen tersebut di atas dilanjutkan dengan pemeriksaan PCR.

Pemeriksaan PCR

Pemeriksaan PCR untuk menentukan adanya infeksi HPV dan penentuan tipe (khususnya tipe 16 dan 18) dikerjakan di Unit Biomolekular Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar. Kit ekstraksi *High Pure PCR Template Preparation Kit* dari Roche digunakan untuk mengisolasi DNA HPV dari sisa spesimen *pap smear Liqui-PREP™*. *Primers* yang digunakan pada teknik PCR DNA HPV ini adalah *primers* HPV universal, HPV 16 dan 18. *Primers* HPV universal digunakan untuk mengetahui adanya DNA virus HPV secara umum, selanjutnya *primers* HPV 16 dan 18 digunakan untuk mengetahui adanya DNA virus HPV tipe 16 dan 18. Metode PCR yang dilakukan untuk tiap *primers* adalah sebagai berikut: dalam tabung dibuat *Mix PCR* yang terdiri dari *Master mix* 12,5 µl + 1 µl *Primer F* (10 µl) + 1 µl *Primer R* (10 µl) + *Water PCR grade* sebanyak 7,5 µl + 3 µl DNA. Kemudian dimasukkan ke dalam mesin PCR dengan program predenaturasi pada suhu 95°C selama 5 menit, dilanjutkan 40 siklus : denaturasi 95°C selama 1 menit, *annealing* 55°C selama 1 menit, pemanjangan rantai pada suhu 72°C selama 1 menit. Interpretasi hasil dilakukan dengan membaca gel agarosa 1,5%, fluoresensi *ethidium bromide*.

HASIL

Hasil pemeriksaan DNA dengan PCR pada 50 perempuan penderita HIV, 30 (60%) kasus didapatkan HPV yang positif dan 20 (40%) kasus dengan HPV negatif. Penderita HIV yang terbanyak pada umur 31-40 tahun, yaitu sejumlah 22 kasus (44%). Infeksi HPV terbanyak juga berada dalam kelompok umur yang sama, yaitu sebesar 13 (26%) kasus. Bila dilihat dari kelompok umur 30 tahun ke bawah, prevalensi HPV (+) sebesar 22,0%, sedangkan usia di atas 30 tahun sebesar 38,0% (Tabel 1).

Di antara 30 kasus HIV dengan HPV positif, ditemukan tipe 16 sejumlah 4 orang (13,3%), tipe 18 sejumlah 3 orang (10,0%), tipe campuran tipe 16 & tipe 18 sejumlah 2 orang (6,7%). Bila dilihat dari kelompok umur 30 tahun ke bawah, prevalensi HPV tipe 16 sebesar 6,7%, tipe 18 sebesar 6,7%. Sedangkan untuk

usia di atas 30 tahun, infeksi HPV tipe 16 sebesar 9,9% dan tipe 18 sebesar 3,3%. Sebanyak 21 orang (70%) penderita HIV dengan HPV positif masih belum bisa ditentukan tipenya, karena belum tersedianya *primers* untuk mendeteksi tipe HPV yang lain di Laboratorium Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Keduapuluh satu kasus ini akan diteliti lebih lanjut.

Lesi prakanker ditemukan pada 12 kasus (Tabel 2), dan 11 (11,3%) kasus di antaranya terdeteksi menderita infeksi HPV, 1 (5%) kasus tanpa infeksi HPV. Pada pemeriksaan *pap smear* dengan HPV negatif maupun HPV positif hanya ditemukan abnormalitas epitel berupa LSIL dan HSIL, tidak ditemukan abnormalitas epitel yang lain seperti *Atypical Squamous Cell of Undetermined Significant (ASCUS)*, *Atypical Squamous Cell cannot exclude HSIL (ASCH)* maupun *Atypical Glandular Cell of Undetermined Significant (AGUS)*.

Pada kasus HIV dengan HPV positif, LSIL ditemukan lebih banyak dibandingkan HSIL (23,3% dibandingkan 13,3%), dan sebagian besar ditemukan pada usia 21-40 tahun. Usia termuda adalah 19 tahun, tertua usia 52 tahun, masing-masing dengan infeksi HPV dan LSIL, namun tipe HPVnya belum bisa ditentukan.

Di antara 20 pasien HIV dengan HPV negatif, hanya ditemukan 1 (5,0%) kasus lesi prakanker yaitu LSIL, sedangkan sisanya sebanyak 19 (95,0%) kasus tidak ditemukan lesi prakanker (Tabel 2).

Bila yang dinilai hanya penderita HIV yang terinfeksi HPV tipe 16 atau 18, dapat dilihat pada Tabel 3 bahwa lesi prakanker pada penderita HIV dengan infeksi HPV tipe 16 adalah sebesar 50,0%. Sedangkan pada penderita yang terinfeksi HPV tipe 18 adalah 33,3%. Dari Tabel 4 terlihat bahwa prevalensi lesi prakanker pada infeksi campuran HPV tipe 16 dan 18 adalah sebesar 50,0%.

Tabel 1. Prevalensi HPV pada pasien HIV dengan pemeriksaan PCR dari *pap smear* berbasis cairan.

Umur (tahun)	HPV (+)	HPV (-)	Total pasien HIV
	N (%)	N (%)	
15-20	1 (2)	0 (0)	1 (2)
21-30	10 (20)	9 (18)	19 (38)
31-40	13 (26)	9 (18)	22 (44)
41-40	5 (10)	2 (4)	7 (14)
51-60	1 (2)	0 (0)	1 (2)
Jumlah	30 (60)	20 (40)	50 (100)

Keterangan : (+) = positif, (-) = negatif.

Tabel 2a. Prevalensi lesi prakanker (LSIL dan HSIL) pada pasien HIV dari *pap smear* berbasis cairan dengan HPV positif.

Umur (tahun)	Lesi prakanker (+)			Lesi prakanker (-)	Total HPV (+)
	LSIL	HSIL	Total		
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
15-20	1 (3,3)	0 (0)	1 (3,3)	0 (0)	1 (3,3)
21-30	3 (10)	1 (3,3)	4 (13,3)	6 (20)	10 (33,3)
31-40	2 (6,7)	2 (6,7)	4 (13,3)	8 (26,7)	12 (40)
41-50	0 (0)	1 (3,3)	1 (3,3)	5 (16,7)	6 (20)
51-60	1 (3,3)	0 (0)	1 (3,3)	0 (0)	1 (3,3)
Jumlah	7 (23,3)	4 (13,3)	11 (11,3)	19 (63,3)	30 (100)

Keterangan : (+) = positif, (-) = negatif, n = jumlah sampel

Tabel 2b. Prevalensi lesi prakanker (LSIL dan HSIL) pada pasien HIV dari *pap smear* berbasis cairan dengan HPV negatif.

Umur (tahun)	Lesi prakanker (+)			Lesi prakanker (-)	Total HPV (-)
	LSIL	HSIL	Total		
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
15-20	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
21-30	1 (5)	0 (0)	1 (5)	8 (40)	9 (45)
31-40	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9 (45)	9 (45)
41-50	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	2 (10)
51-60	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Jumlah	1 (5)	0 (0)	1 (5)	19 (95)	20 (100)

Tabel 3a. Prevalensi lesi prakanker positif dan negatif pada pasien HIV dengan HPV 16 positif dari *pap smear* berbasis cairan.

Umur (tahun)	HPV 16 (+)			Total
	Lesi prakanker (-)	Lesi prakanker (+)		
		N (%)	LSIL	HSIL
15-20	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (25)
21-30	0 (0)	1 (25)	0 (0)	1 (25)
31-40	1 (25)	0 (0)	0 (0)	1 (25)
41-50	1 (25)	0 (0)	0 (0)	1 (25)
51-60	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Jumlah	2 (50)	1 (25)	1 (25)	4 (100)

Keterangan: (+)=positif, (-)=negatif, n=jumlah sampel.

Tabel 3b. Prevalensi lesi prakanker positif dan negatif pada pasien HIV dengan HPV 18 positif dari *pap smear* berbasis cairan.

Umur (tahun)	HPV 18 (+)			Total
	Lesi prakanker (-)	Lesi prakanker (+)		
		N (%)	LSIL	HSIL
15-20	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
21-30	1 (33,3)	1 (33,3)	0 (0)	2 (66,7)
31-40	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	1 (33,3)
41-50	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
51-60	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Jumlah	2 (66,7)	1 (33,3)	0 (0)	3 (100)

Tabel 4. Prevalensi lesi prakanker positif dan negatif pada pasien HIV dengan campuran (16 dan 18) dari *pap smear* berbasis cairan.

Umur (tahun)	HPV 16 dan 18 (+)			Total N (%)
	Lesi prakanker (-)	Lesi prakanker (+)		
		LSIL	HSIL	
15-20	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
21-30	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
31-40	1 (50)	0 (0)	0 (0)	1 (50)
41-50	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)
51-60	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
n	1 (50)	0 (0)	1 (50)	2 (100)

Keterangan : (+) = positif, (-) = negatif

DISKUSI

Hasil yang diperoleh dari penelitian ini menunjukkan sebesar 60% penderita HIV terinfeksi HPV, hal ini serupa dengan hasil yang diperoleh dari *The Women's Interagency HIV Study (WIHS)* yang mendapatkan 63% penderita HIV juga menderita infeksi HPV *cervicovaginal*, dibandingkan penderita non HIV (sebesar 30%), dimana 36% penderita HIV terinfeksi tipe HPV yang multipel, dibanding penderita non HIV (sebesar 12%).⁵ Infeksi HPV multiple (tipe 16 dan 18) pada penelitian ini sebesar 6,7%.

Dari 30 kasus HIV dengan HPV positif, ditemukan tipe 16 sejumlah 4 orang (13,3%), tipe 18 sejumlah 3 orang (10%), campuran tipe 16 & tipe 18 sejumlah 2 orang (6,7%). Sejumlah 21 orang (70%) belum bisa dipastikan tipenya, dan apakah merupakan infeksi tunggal atau campuran.

Bila dibandingkan dengan prevalensi infeksi HPV tipe 16/18 pada perempuan India penderita HIV di wilayah Pune, tampaknya terdapat kemiripan di mana infeksi HPV tipe 16 lebih banyak ditemukan dibandingkan HPV tipe 18. Pada penelitian ini, usia penderita dengan infeksi HPV tipe 16 menunjukkan prevalensi 6,7% untuk usia <30 tahun, dan 6,6% untuk usia ≥30 tahun. Sedangkan untuk HPV tipe 18 sebanyak 6,7% usia <30 tahun, dan 3,3% untuk usia ≥30 tahun. Penelitian di Pune mendapatkan prevalensi infeksi HPV tipe 16/18 yang lebih tinggi untuk usia ≥30 tahun, di mana sebanyak 28,3% pada perempuan dibawah 30 tahun dan 40,5% pada perempuan 30 tahun ke atas.¹¹ Mengapa hasil yang diperoleh pada penelitian ini berbeda dibandingkan penelitian di Pune, masih perlu dilakukan penelitian yang lebih mendalam.

Dari 33% penderita HIV yang terinfeksi *high risk* HPV di Pune tersebut, 18,2% menun-

jukan abnormalitas hasil *pap smear*, 82% sisanya dianggap berpotensi untuk berkembang menjadi abnormalitas servikal intra-epitel.¹¹ Pada penelitian ini ditemukan 47% lesi prakanker pada penderita HIV dengan infeksi HPV, dibandingkan dengan hanya 5,0% lesi prakanker pada penderita HIV tanpa infeksi HPV. Pada penelitian ini tidak dilakukan perbandingan antara infeksi HPV pada penderita HIV dengan penderita non HIV.

Studi lain di Pune, India, mendapatkan data CIN dari bahan biopsi kolposkopi pada penderita HIV, di mana DNA *high risk* HPV ditemukan pada 52% CIN 1, 50% CIN 2, 67% CIN 3 dan *invasive cervical cancer*.¹² Penelitian pada perempuan penderita HIV di Zambia memperoleh hasil abnormalitas epitel skuamus pada *pap smear* sebesar 93,3%, yang terdiri atas 20% HSIL, 23,3% LSIL, dan 17,3% *ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance)*. Bila dibandingkan dengan penderita infeksi *non high risk* HPV, didapatkan hasil bahwa penderita HIV dengan infeksi *high risk* HPV beresiko sebesar 9,2 kali untuk menderita HSIL dan *squamous cell carcinoma* dari pemeriksaan sitologi *pap smear*. Pada penelitian di Zambia ini, *high risk* HPV ditemukan pada 85,3% perempuan penderita HIV.¹⁴ Pada penelitian ini ditemukan 23,3% LSIL (setara dengan CIN 1) dan 13,3% HSIL (setara dengan CIN 2 dan CIN 3).

Adanya satu kali tes HPV (+) meningkatkan resiko untuk berkembang menjadi displasia serviks sebanyak 10-20 kali. Faktor resiko yang signifikan untuk berkembang menjadi displasia serviks adalah infeksi *persistent* HPV, dan infeksi dengan tipe HPV yang multipel.^{5,7,8} Pada penelitian ini ditemukan 6,7% HPV campuran tipe 16 dan 18 (infeksi multiple), dan di antaranya terdapat 50% lesi prakanker. Sedangkan prevalensi lesi prakanker pada HPV tipe 16 saja sebesar 50%, dan HPV tipe 18 saja sebesar 33,3%.

KESIMPULAN

Prevalensi infeksi HPV lebih besar pada penderita HIV dibandingkan dengan non HIV. Prevalensi infeksi HPV tipe 16 tampaknya lebih tinggi dibandingkan tipe 18. Namun dari keseluruhan infeksi HPV pada penelitian ini terdapat prevalensi yang paling tinggi kasus yang belum bisa ditentukan tipe HPV-nya karena belum

tersedianya *primer* untuk tipe HPV yang lain, sehingga masih harus diteliti lebih lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Abbas AK, Litchman AH. Congenital and Acquired Immunodeficiencies, In: Basic Immunology, Function and Disorders of The Immune System. Philadelphia: Elsevier; 2011.
2. Dinas Kesehatan Pemerintah Propinsi Bali. Analisis Situasi Epidemiologi HIV-AIDS Denpasar; 2013.
3. Mitchel RN, Kummar V, Abbas AB, Fausto N, Aster JC. Disease of the immune system. In: Pocket Companion to Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 8th ed, International Edition. Philadelphia: Elsevier; 2012.
4. Stier E. Cervical neoplasia and the HIV-infected patient. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2003; 17: 873-87.
5. Andrew E. Abnormal Cervical Cytology. In: Behdad S, editor. Cytopathology. New York: Oxford University Press; 2011.
6. Cibas ES. Cervical and Vaginal Cytology. In: Cibas ES, Ducatman B. Cytology. Diagnostic Principles and Clinical Correlates. 3rd Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.
7. Hawes SE, Critchlow CW, Faye Niang MA, Diouf MB, Diop A, Touré P, *et al*. Increased risk of high-grade squamous intraepithelial lesions and cervical cancer among African women with human immunodeficiency virus type 1 and 2 infection. *J Infect Dis*. 2003; 188: 555-63.
8. Schuman P, Ohmit SE, Klein RS, Duerr A, Chu_Uvin S, Jamieson DJ, *et al*. HIV Epidemiology Research Study (HERS). Longitudinal study of cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at-risk HIV-seronegative women. *J Infect Dis*. 2003; 188: 128-36.
9. Adam Y, Gelderen CJ, Bruyn G, McIntyre JA, Turton DA, Martinson NA. Predictors of persistent cytologic abnormalities after treatment of cervical intraepithelial neoplasia in Soweto, South Africa: a cohort study in a HIV high prevalence population. *BMC Cancer*. 2008; 8: 211.
10. Chirenje ZM. HIV and cancer of the cervix. *Best Prac Res Clin Obs Gyn*. 2005; 19: 269-76.
11. Joshi SN, Gopalkrishna V, Kumar K, Dutta S, Nyaynirgune P, Thakar M, *et al*. Cervical squamous intra-epithelial changes and human papillomavirus infection in women infected with human immunodeficiency virus in Pune, India. *J Med Virol*. 2005; 76: 470-5.
12. Sahasrabuddhe VV, Bosale RA, Joshi SN, Kavatkar AN, Nagwanshi CA, Kelkar RS, *et al*. Prevalence and predictors of colposcopic-histopathologically confirmed cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women in India. *PLoS One*. 2010; 5: 1-8.
13. Vet JNI, Boer MA, Akker BEWM, Siregar B, Lisnawati, Budiningsih S, *et al*. Prevalence of human papillomavirus in Indonesia: a population-based study in three regions. *Br J Cancer*. 2008; 99: 214-8.
14. Parham GP, Sahasrabuddhe VV, Mwanahamuntu MH, Shepherd BE, Hicks ML, Stringer EM, *et al*. Prevalence and predictors of squamous intraepithelial lesions of cervix in HIV-infected women in Lusaka, Zambia. *Gynecol Oncol*. 2006; 103: 1017-22.