

**INFEKSI HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV)
PADA PEREMPUAN TERINFEKSI
HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)**

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

Undang-Undang No. 28 Tahun 2014 Tentang Hak Cipta

1. Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
2. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
3. Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
4. Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

INFEKSI HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV) PADA PEREMPUAN TERINFEKSI HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)

Risnawati



**INFEKSI HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV)
PADA PEREMPUAN TERINFEKSI
HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)**

**Diterbitkan pertama kali oleh Penerbit Amerta Media
Hak cipta dilindungi oleh undang-undang *All Rights Reserved*
Hak penerbitan pada Penerbit Amerta Media
Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian
atau seluruh isi buku ini
tanpa seizin tertulis dari Penerbit**

**Anggota IKAPI
No 192JTE/2020
Cetakan Pertama: Desember 2024
15,5 cm x 23 cm
E-ISBN: 978-634-218-008-2**

Penulis:
Risnawati

Editor:
Lisnawati

Desain Cover:
Dwi Prasetyo

Tata Letak:
Ladifa Nanda

Diterbitkan Oleh:
Penerbit Amerta Media

Jl. Raya Sidakangen, RT 001 RW 003, Kel. Kebanggan, Kec. Sumbang,
Purwokerto, Banyumas 53183, Jawa Tengah. Telp. 081-356-3333-24
Email: mediaamerta@gmail.com
Website: amertamedia.co.id
Whatsapp : 081-356-3333-24

PRAKATA

Infeksi HIV masih menjadi masalah kesehatan global termasuk di Indonesia. Data global tahun 2019 diperkirakan sekitar 38 juta orang yang hidup dengan HIV, 690.000 orang meninggal karena terkait HIV/AIDS, dan pada akhir 2019 ada 1,7 juta infeksi baru. Data di Indonesia tahun 2019 diperkirakan 349.882 orang hidup dengan HIV, 614 orang meninggal karena HIV/AIDS, dan infeksi baru dilaporkan 50.282 kasus, 60% perempuan penderita HIV positif HPV.

Skrining dan vaksinasi HPV dapat menjadi salah satu cara dalam menekan angka infeksi HPV, namun program vaksinasi ini baru berjalan di Indonesia. Pertahanan tubuh inang adalah faktor yang bertanggung jawab untuk kesembuhan (pembersihan spontan) infeksi HPV. Ini bergantung pada respons imun utuh yang melibatkan sel pembunuh alami (sel NK), IFN- γ , dan IL-12, sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺.

Sel NK, IFN- γ , IL-12, sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺ diduga kuat juga berkaitan dengan genotipe infeksi HPV, termasuk pada penderita terinfeksi HIV. Genotipe infeksi HPV sangat berpengaruh erat dengan kejadian kanker serviks. HIV sendiri juga mengubah jalannya onkogenesis terkait HPV. Terlepas dari efek menguntungkan ARV pada infeksi HIV, sejumlah besar data dari penelitian menunjukkan ARV tidak memengaruhi pemberantas penyakit terkait HPV.

Buku ini mengulas tentang infeksi HPV dan pengaruhnya dengan sel NK, IFN- γ , IL-12, sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺ pada perempuan terinfeksi HIV yang mendapat terapi ARV. Buku ini diharapkan dapat berkontribusi untuk meningkatkan pelayanan kesehatan, khususnya sebagai dasar dalam program skrining HPV selain itu diharapkan dapat digunakan sebagai dasar dalam perencanaan program nasional terkait vaksinasi HPV, khususnya pada perempuan terinfeksi HIV.

Penulis

DAFTAR ISI

PRAKATA	v
DAFTAR ISI.....	vi
BAB 1 PENDAHULUAN	1
BAB 2 HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)	5
A. Definisi HIV	5
B. Patofisiologi HIV.....	5
C. Karakteristik Rata-Rata Penderita HIV.....	6
D. Transmisi Penularan HIV	7
E. Pemeriksaan Laboratorium untuk HIV/AIDS	9
BAB 3 HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV)	11
A. Pengaruh HIV terhadap HPV	11
B. Definisi.....	13
C. Distribusi Genotipe HPV.....	14
D. Klasifikasi HPV.....	16
E. Patofisiologi HPV	17
F. Gejala Klinis dan Diagnosis.....	18
G. Vaksinasi HPV	21
BAB 4 FAKTOR-FAKTOR PENGARUH HIV DAN HPV.....	23
A. Peran Sel NK dalam Imunitas.....	23
B. Fungsi IFN- γ dalam Respons Imun	25
C. Peran Interleukin 12 (IL-12) dalam Regulasi Imun	26
D. Aktivitas Sel T CD4 ⁺ dan Sel T CD8 ⁺ dalam Melawan Infeksi.....	27
BAB 5 PERBEDAAN DAN PENGARUH JUMLAH SEL NK, KADAR IFN-Γ, KADAR IL-12, JUMLAH SEL T CD4⁺ DAN JUMLAH SEL T CD8⁺ PADA PEREMPUAN TERINFEKSI HIV YANG MENDAPAT TERAPI ARV	30
A. Perbedaan dan Pengaruh Jumlah Sel NK.....	32
B. Perbedaan dan Pengaruh Kadar IFN- γ	34

C. Perbedaan dan Pengaruh IL-12.....	36
D. Perbedaan dan Pengaruh Jumlah Sel T CD4 ⁺	37
E. Perbedaan dan Pengaruh Jumlah Sel T CD8 ⁺	39
F. Faktor Risiko Infeksi HPV pada Perempuan Terinfeksi HIV yang Mendapat Terapi ARV.....	40
BAB 6 PENUTUP.....	49
DAFTAR PUSTAKA	50
INDEKS	68
PROFIL PENULIS.....	69

“Terus Semangat Menebar Manfaat”

PENDAHULUAN

Infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) masih menjadi masalah kesehatan global termasuk di Indonesia. Data global tahun 2019 menunjukkan bahwa diperkirakan ada sekitar 38 juta orang hidup dengan HIV, 690.000 orang meninggal karena terkait HIV/AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*), dan pada akhir 2019 ada 1,7 juta infeksi baru.¹ Sementara itu, data di Indonesia tahun 2019 memperkirakan ada 349.882 orang hidup dengan HIV, 614 orang meninggal karena HIV/AIDS, dan infeksi baru dilaporkan 50.282 kasus.²

HIV yang masuk ke dalam tubuh segera berusaha mengintervensi sel target utama yaitu limfosit T. Keberhasilan replikasi HIV berdampak pada kenaikan jumlah limfosit T yang diintervensi. Keadaan ini mendorong terjadinya penurunan jumlah limfosit T atau semakin rendahnya jumlah sel T sel T CD4⁺. Penurunan sel T CD4⁺ pada jumlah tertentu dapat membuka peluang terjadinya infeksi lain, salah satunya adalah *Human Papilloma Virus* (HPV).³ Prevalensi HPV secara umum pada perempuan di Indonesia dari hasil penelitian di beberapa kota (Jakarta, Bali, dan Tasikmalaya) adalah 11,4%, sedangkan prevalensi HPV pada perempuan HIV lebih tinggi yaitu 60%.⁴

HPV merupakan virus *Deoxyribo Nucleic Acid* (DNA) yang menimbulkan proliferasi pada permukaan epitel dan mukosa, memiliki banyak genotipe dengan jumlah lebih dari 100, genotipe adalah istilah yang digunakan untuk merujuk pada sekelompok organisme dalam spesies yang memiliki jenis dan jumlah antigen permukaan yang sama.⁵ Berdasarkan perannya dalam menimbulkan keganasan, beberapa pengelompokan genotipe HPV yaitu HPV risiko tinggi dan HPV risiko rendah. HPV Risiko Tinggi (HPV-RT)/*High-Risk HPV* di antaranya tipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, dan 70. Tipe 16, 18, 45, dan 56 memiliki

pengaruh yang sangat erat dengan kanker serviks, tipe 16 dan 18 merupakan dua tipe utama HPV-RT yang paling sering terdeteksi pada daerah anogenital, HPV RT yang tidak dikelola dengan baik akan menjadi persisten, dan jenis inilah yang menjadi penyebab kanker serviks. HPV merupakan penyebab 99,7% kanker serviks, dan 83-90% adalah HPV RT. HPV Risiko Rendah (HPV-RR)/*Low-Risk HPV*, tipe kelompok ini meliputi tipe 6, 11, 42, 43, 44, dan 53.⁴

¹⁰ Kejadian kanker serviks semakin hari semakin meningkat, kanker ini merupakan jenis kanker pembunuh kedua di Indonesia. Data Globocan tahun 2018 melaporkan bahwa setidaknya 2 perempuan meninggal setiap jam karena kanker serviks.¹¹ Data di Indonesia tahun 2018, menunjukkan kasus kanker serviks sebesar 23,4 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 13,9 per 100.000 penduduk.¹²

Risiko kanker serviks semakin meningkat pada individu yang mengalami immunosupresi seperti pada individu terinfeksi HIV.⁵ Prevalensi yang tinggi pada perempuan yang terinfeksi HIV dapat dijelaskan dengan kecenderungan HPV yang menetap, dan hal ini berbeda dengan yang terjadi pada perempuan yang mempunyai respons imun yang baik. Peran imunitas adaptif dalam perkembangan kanker masih kontroversial, dan kemungkinan sangat sukar dipahami. Di satu sisi sel-sel kekebalan dapat melepaskan mediator inflamasi dengan efek angiogenik dan antiapoptotik protumor, yang dapat berkontribusi pada perkembangan tumor. Di sisi lain, imunitas adaptif juga berperan mencegah perkembangan tumor, yang konsisten dengan pengamatan klinis bahwa kanker terkait HPV lebih umum pada pasien yang mengalami penekanan kekebalan, seperti pasien HIV-positif. Perempuan yang terinfeksi HIV 31,1% mengalami infeksi HPV risiko tinggi. Infeksi HIV mengubah perjalanan onkogenesis terkait HPV. Lesi tingkat rendah lebih cenderung bertahan, dan berkembang lebih cepat menjadi displasia serviks tingkat tinggi. Salah satu faktor yang memengaruhi adalah pengobatan. Terapi ARV menghasilkan restorasi parsial kompartemen imun adaptif dan bawaan. Dampak dari pemulihan kekebalan yang disebabkan oleh terapi ARV pada lesi terkait HPV masih kontroversial dan terapi ARV tidak menghasilkan pembersihan penyakit terkait HPV.^{6,13-17}

Infeksi HPV, seyogyanya dapat dideteksi secara dini dengan berbagai metode skrining, salah satunya adalah tes HPV dengan

DNA. Sudah banyak pedoman baru yang merekomendasikan skrining kanker serviks menggunakan HPV dengan DNA. Pedoman skrining baru ini juga dinilai dapat menekan kejadian kanker serviks hingga 30%. Di sebagian negara maju secara teknologi, implementasi skrining telah menghasilkan penurunan hampir 70% kanker serviks. Hal ini menunjukkan bahwa pencegahan adalah strategi yang berharga untuk mengurangi beban ekonomi dan masalah kesehatan terutama masalah HPV. Namun, masih belum diterapkan secara luas di Indonesia. Selain skrining, vaksinasi HPV dapat menjadi salah satu cara dalam menekan kejadian infeksi HPV dan angka kanker serviks. Namun, program vaksinasi ini juga belum berjalan di Indonesia.^{10, 18-20}

Infeksi HPV biasanya mengalami penyembuhan tanpa pengobatan. Pertahanan tubuh inang adalah faktor yang bertanggung jawab untuk kesembuhan (pembersihan spontan) infeksi HPV yang bergantung pada respons imun utuh. Ini melibatkan beberapa sel imunitas tubuh seperti sel pembunuh alami (*Natural Killer/NK*). Sel NK berfungsi untuk mengenal dan membunuh sel terinfeksi atau sel yang menunjukkan transformasi ganas.^{17,22,23}

Sel NK memainkan peran penting dalam resistensi terhadap infeksi virus, bakteri, dan protozoa tertentu, selain itu peran penting lainnya sel NK adalah dalam respons inflamasi. Secara umum, sel NK dianggap sebagai komponen bawaan pertahanan kekebalan tubuh. Sel NK dapat menginduksi kematian beberapa sel target, termasuk sel yang terinfeksi virus dan sel tumor, tanpa adanya antibodi. Baru-baru ini, sel NK telah terbukti berkontribusi terhadap imunitas adaptif. Pembunuhan sel target NK yang diperantarai sel dan produksi sitokin, seperti IFN- γ , dapat mempromosikan respons imun sel T dan B host. Gangguan sel NK atau kekurangan sel NK ditemukan terkait tidak hanya dengan infeksi virus, seperti HPV, tetapi juga dengan peningkatan insiden berbagai jenis kanker, termasuk kanker terkait HPV. Sel-sel NK memasuki tempat-tempat peradangan, di mana mereka dapat distimulasi oleh suatu sitokin yang disebut IL-12, yang diproduksi oleh makrofag teraktivasi. Sel-sel NK distimulasi oleh IL-12 untuk menghasilkan IFN- γ , yang merupakan aktivator makrofag yang kuat. IFN- γ mengaktivasi makrofag menjadi lebih efektif membunuh mikroba yang terfagositasi.²²⁻³²

Pembersihan spontan HPV juga berkaitan dengan sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺, seperti reaksi imun pada infeksi virus lainnya, respons imun protektif pada infeksi HPV melibatkan sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺. Selain itu, sel T CD4⁺ juga dibutuhkan untuk mempertahankan respons sel T CD8⁺ efektor untuk mengaktifkan sel imunitas yang ada. Penelitian imunitas spesifik HPV16 menunjukkan bahwa respons spesifik sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺ pada infeksi HPV bekerja langsung menghambat antigen HPV E2, E6, dan/atau E7. Infeksi HIV menyebabkan berkurangnya sel T CD4⁺ secara progresif sehingga mengakibatkan prevalensi HPV akan lebih tinggi dan akan tetap persisten. Selain itu, penurunan jumlah sel T CD4⁺ juga dikaitkan dengan pengembangan keganasan. Pada akhirnya, kondisi ini mengakibatkan tingginya kejadian keganasan akibat HPV. Sel T termasuk sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺ memiliki peran penting dalam sistem kekebalan tubuh inang untuk menyingkirkan infeksi virus asing. Sel T tidak dapat mengerahkan efek antivirusnya tanpa kompleks histokompatibilitas yang utama MHC (dikenal sebagai HLA antigen leukosit manusia), yang dapat mengenali dan menyediakan antigen pada sel T dalam respons imun.³³⁻⁴¹

Sel NK, IFN- γ , IL-12, sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺ selain berkaitan dengan pembersihan spontan HPV diduga kuat juga berkaitan dengan genotipe infeksi HPV, termasuk pada penderita terinfeksi HIV. Genotipe infeksi HPV sangat berpengaruh erat dengan kejadian kanker serviks. HIV sendiri juga mengubah jalannya onkogenesis terkait HPV. Terlepas dari efek menguntungkan ARV pada infeksi HIV, sejumlah besar data dari penelitian terdahulu menunjukkan ARV tidak berkaitan dengan pemberantas penyakit terkait HPV.^{10,17,42-44}

Banyak studi tentang HPV pada perempuan yang terinfeksi HIV maupun yang tidak terinfeksi HIV, namun, penelitian tentang peran sel NK, kadar IFN- γ , kadar IL-12, jumlah sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺ pada insiden ini, khususnya terhadap genotipe infeksi HPV pada perempuan terinfeksi HIV yang mendapat terapi ARV masih kurang. Merespons hal tersebut, penulis dalam buku berupaya membahas secara komprehensif apakah genotipe infeksi HPV pada perempuan terinfeksi HIV yang mendapat terapi ARV berkaitan dengan jumlah sel NK, kadar IFN- γ , kadar IL-12, jumlah sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺.

HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)

A. Definisi HIV

Human Immunodeficiency Virus (HIV) adalah virus yang menyebabkan penyakit AIDS, menginfeksi sel-sel sistem imun terutama sel T CD4⁺ dan melemahkan pertahanan tubuh terhadap banyak infeksi dan beberapa jenis kanker. Kelompok retrovirus *subfamily Lentivirinae*, genus *Lentivirus*. Termasuk virus DNA dengan berat molekul 9,7 kb (*kilobases*). Seseorang yang terinfeksi HIV, akan mengalami infeksi seumur hidup. Kebanyakan orang dengan HIV tetap asimtomatik (tanpa tanda dan gejala dari suatu penyakit) untuk jangka waktu lama, namun telah dapat menularkan orang lain.^{3, 33, 49}

B. Patofisiologi HIV

Sasaran utama HIV adalah sel T CD4⁺ yang diaktifkan, entri melalui interaksi dengan sel T CD4⁺ dan koreseptor kemokin, CCR5 atau CXCR4. Sel lain yang membawa sel T CD4⁺ dan reseptor kemokin juga terinfeksi, termasuk sel T CD4⁺ yang sedang beristirahat, monosit dan makrofag, serta sel dendritik. Infeksi sel HIV yang tidak tergantung sel T CD4⁺ dapat terjadi, terutama pada astrosit dan sel epitel ginjal, dan ekspresi gen HIV selanjutnya memiliki peran penting dalam patogenesis gangguan neurokognitif terkait HIV (terkait astrosit) dan nefropati (terkait dengan sel epitel). Serangkaian protein inang berinteraksi dengan protein HIV atau DNA HIV untuk membatasi atau mendorong replikasi virus dalam jenis sel tertentu. Penularan HIV melalui membran mukosa biasanya ditentukan oleh satu virus pendiri, yang memiliki sifat fenotipik unik termasuk penggunaan CCR5 daripada CXCR4 untuk masuk, interaksi yang ditingkatkan dengan sel dendritik, dan resistansi terhadap interferon- α . Penularan virus pendiri adalah diikuti dengan peningkatan replikasi HIV yang cepat dan kemudian induksi yang

mencolok dari sitokin inflamasi dan kemokin, yang sangat kontras dengan tanggapan awal minimum terhadap infeksi virus kronis lainnya seperti hepatitis B atau hepatitis C. *Viral load* kemudian menurun menjadi *setpoint*, tingkat yang sebagian besar ditentukan oleh respons imun bawaan dan adaptif.⁵⁰⁻⁵⁴

Kerusakan sel T CD8⁺ khusus HIV dari sel yang terinfeksi secara produktif yang dimediasi oleh sel T terjadi segera setelah infeksi, dan tanggapan kekebalan adaptif yang kuat terhadap HIV memilih munculnya mutasi pada epitop kunci, yang sering menyebabkan pelarian kekebalan, dalam beberapa jenis HLA, seperti sebagai individu dengan alel HLA-B27 yang terinfeksi dengan *clade* B, respons imun yang efektif dapat muncul, ditandai dengan sel T spesifik HIV dengan aviditas tinggi, polifungsionalitas, dan kapasitas untuk berproliferasi melawan peptida imunodominan dan lolos. Namun, hampir semua individu, kelelahan progresif sel T spesifik HIV terjadi, ditandai dengan ekspresi tinggi kematian terprogram 1 (PD-1) pada sel T total dan spesifik HIV dan hilangnya fungsi efektor.⁵⁵⁻⁵⁸

Antibodi penetral muncul kira-kira 3 bulan setelah penularan dan memilih mutan yang lolos dari virus. Antibodi penetralisasi luas, yang dapat menetralkan banyak sub tipe HIV-1, diproduksi oleh sekitar 20% pasien. Antibodi ini ditandai dengan frekuensi mutasi somatik yang tinggi seringkali membutuhkan waktu bertahun-tahun untuk berkembang. Antibodi penetralisasi luas biasanya tidak memberikan manfaat bagi pasien karena perkembangan mutan yang lolos dari virus. Produksi antibodi penetralisasi secara luas dengan menggunakan strategi rancangan imunogen baru adalah fokus utama penelitian vaksin. Respons imun bawaan terhadap HIV sebagian besar dimediasi oleh sel pembunuh alami, dan juga penting untuk pengendalian virus. Mutan pelarian virus juga muncul, dan membatasi efek antivirus dari sel pembunuh alami.⁵⁹⁻⁶³

C. Karakteristik Rata-Rata Penderita HIV

Hasil penelitian penulis melaporkan karakteristik penderita HIV secara umum yaitu sebagai berikut. Pertama, umur rerata penderita HIV adalah 37 tahun. Usia termuda yaitu berumur 24 tahun dan paling tua berumur 51 tahun. Kelompok terbanyak yaitu 31-40 tahun (56,4%). Angka ini sesuai dengan laporan secara global

oleh UNAIDS tahun 2016, bahwa rerata pasien HIV di dunia terjadi pada perempuan usia muda (59%). Hasil ini juga sesuai dengan laporan Kementerian Kesehatan Indonesia, bahwa kelompok umur tertinggi penderita HIV adalah kelompok umur 25-49 tahun. Hasil penelitian ini juga sesuai dengan umur yang didapat pada penelitian sebelumnya.^{2,102,103}

Kedua, pendidikan terakhir terbanyak penderita HIV adalah SMA/SMK yaitu 29 orang (52,7%). Hasil penelitian terdahulu menyatakan bahwa tidak ada pengaruh antara status pendidikan terhadap infeksi HPV. Ketiga, status perkawinan terbanyak adalah menikah yaitu 35 orang (63,6%). Hasil penelitian terdahulu menyatakan bahwa seseorang yang mempunyai kemungkinan kecil menikah, lebih mempunyai risiko HPV risiko tinggi. Keempat, pekerjaan terbanyak adalah IRT yaitu 26 orang (47,3%). Hasil ini juga sesuai dengan laporan Kementerian Kesehatan Indonesia, bahwa kelompok ibu rumah tangga adalah kelompok tertinggi ketiga HIV terbanyak.

Kemudian, jumlah gravida terbanyak adalah 1 yaitu 20 orang (36,4%). Jumlah paritas terbanyak adalah 1 yaitu 22 orang (40,0%). Hasil penelitian terdahulu menyatakan bahwa seseorang yang paritasnya banyak deteksi terhadap infeksi HPV menurun. Jumlah abortus, sebagian besar responden tidak mempunyai riwayat abortus yaitu 39 orang (70,9%). Jenis kontrasepsi, sebagian besar responden tidak menggunakan kontrasepsi yaitu 27 orang (49,1 %). Transmisi HIV terbanyak responden penelitian ini adalah melalui pengaruh seksual yaitu 54 orang (98,2%). Hasil ini juga sesuai dengan laporan Kementerian Kesehatan Indonesia, bahwa kelompok tertinggi kedua terbanyak HIV.^{2,102,104}

D. Transmisi Penularan HIV

Faktor terpenting yang meningkatkan risiko penularan HIV-1 secara seksual adalah jumlah salinan per mL plasma HIV-1 RNA (*viral load*), dengan peningkatan risiko penularan seksual 2-4 kali untuk setiap peningkatan 1 log₁₀. Infeksi HIV akut, yang menyebabkan *viral load* dalam darah yang sangat tinggi dalam beberapa bulan pertama, merupakan pendorong penting epidemi HIV. Penurunan *viral load* dalam darah sebesar 0.7 log₁₀ diperkirakan mengurangi penularan HIV-1 sebesar 50% .⁶⁴⁻⁶⁶

Viral load endoserviks secara independen memprediksi risiko penularan HIV 1 secara seksual, setelah penyesuaian untuk *viral load* dalam darah. Faktor lain yang terkait dengan peningkatan risiko penularan HIV secara seksual termasuk infeksi menular seksual (terutama ulkus kelamin karena penyebab apa pun, herpes simpleks tipe-2 infeksi, dan bakterial vaginosis, kehamilan, dan pengaruh anal reseptif.⁶⁷⁻⁷²

Sunat laki-laki dikaitkan dengan penurunan risiko penularan HIV secara seksual. Temuan dari beberapa penelitian menunjukkan peningkatan mengurangi risiko penularan HIV-1 pada perempuan yang menggunakan progestogen suntik jangka panjang untuk kontrasepsi, tetapi tidak dengan kontrasepsi oral kombinasi. Prioritas kesehatan di Afrika bagian timur dan selatan, di mana kejadian HIV-1 pada perempuan muda sangat tinggi, adalah untuk mengetahui apakah progestogen suntik jangka panjang (bentuk kontrasepsi yang paling umum digunakan di wilayah ini) meningkatkan penularan HIV-1. Faktor perilaku yang meningkatkan penularan HIV-1 termasuk banyak pasangan seksual, dan pengaruh bersama. Temuan penelitian tentang pasangan serodiskor dan heteroseksual Afrika menunjukkan bahwa penggunaan kondom yang dilaporkan sendiri mengurangi risiko penularan HIV-1 per tindakan per coital sebesar 78%. Ketidaksetaraan seks merupakan pendorong penting epidemi HIV, terutama di sub-Sahara Afrika di mana 57% orang yang hidup dengan HIV adalah perempuan.⁷³⁻⁷⁸

Penggunaan narkoba suntikan dan nonsuntik, termasuk alkohol, dikaitkan dengan peningkatan perilaku berisiko seksual, sedangkan penggunaan narkoba suntikan menyebabkan penularan HIV melalui jarum suntik. Perempuan yang melaporkan kekerasan pasangan intim mengalami peningkatan kejadian infeksi HIV dalam sebuah penelitian di Afrika Selatan. UNAIDS telah mengidentifikasi stigma terhadap HIV, dan diskriminasi serta undang-undang hukuman terhadap kelompok berisiko tinggi (misalnya, laki-laki yang berpengaruh seks dengan laki-laki, penasun, dan pekerja seks komersial) sebagai hambatan bagi orang untuk menjalani tes HIV, akses perawatan, dan tindakan pencegahan akses.⁷⁹⁻⁸⁰

E. Pemeriksaan Laboratorium untuk HIV/AIDS

Pemeriksaan laboratorium untuk HIV/AIDS umumnya dibagi atas tiga kelompok, yaitu:^{3,30}

1. Pembuktian adanya antibodi atau antigen HIV

Pembuktian adanya antibodi atau antigen HIV terdiri dari selubung, kapsid dan inti. Masing-masing terdiri dari protein yang bersifat sebagai antigen dan menimbulkan pembentukan antibodi dalam tubuh yang terinfeksi. Jenis antibodi yang telah diketahui banyak sekali, tetapi yang penting untuk diagnostik adalah: antibodi gp41, gp120 dan p24. Teknik pemeriksaan adalah sebagai berikut.

- a. Tes untuk menguji antibodi HIV Terdapat berbagai macam cara yaitu: ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*), *Western Blot*, RIPA (*Radio Immuno Presipitation Assay*) dan IFA (*Immuno Fluorescence Assay*).
- b. Tes untuk menguji antigen HIV, dapat dengan cara: pembiakan virus, antigen p24, dan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) yang praktis dan umum dipakai adalah tes ELISA, karena tes memiliki sensitivitas yang tinggi. Oleh karena itu, untuk menghindari adanya hasil tes yang positif palsu, tes ELISA perlu dikonfirmasi dengan tes *Western Blot* yang mempunyai spesifisitas yang tinggi. Setiap tes positif dengan ELISA I akan diulangi dengan ELISA II dari sampel yang sama, dan bila tes kedua positif lalu dilakukan tes *Western Blot*, dengan konfirmasi tes *Western Blot* ini, hasil tes dikatakan positif.

2. Pemeriksaan status imunitas

Tes yang menunjukkan adanya defisiensi imun untuk ini dapat dilakukan pemeriksaan Hb, jumlah leukosit, trombosit, jumlah limfosit dan sedimen apus darah tepi atau sumsum tulang, pada pasien AIDS dapat ditemukan anemia, leukopenia/limfopenia, trombositopenia, dan displasia sumsum tulang normo atau hiperseluler, dapat dilakukan perhitungan jumlah sel limfosit T, limfosit B, sel limfosit sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺. Dikatakan terjadi gangguan sistem imun bila telah terjadi penurunan jumlah sel limfosit, sel T CD4⁺ dan menurunnya ratio sel T CD4⁺/sel T CD8⁺. Tes kulit DTH (*Delayed Type Hypersensitivity*) untuk tuberkulin dan kandida yang hasilnya negatif atau anergi

menunjukkan kegagalan imunitas seluler. Mungkin saja jumlah sel T CD4⁺ masih normal, tetapi fungsinya sudah menurun. Dapat terjadi poliklonal hipergammaglobulinemia (IgA dan IgG) yang menunjukkan adanya rangsangan nonapesifik terhadap sel B untuk membentuk imunitas seluler.^{30,46}

3. Pemeriksaan terhadap infeksi oportunistik dan keganasan

Setiap infeksi oportunistik atau kanker sekunder yang ada pada pasien AIDS diperiksa sesuai dengan metode diagnostik penyakitnya masing-masing. Misalnya, pemeriksaan untuk kandidiasis, TBC paru, dan sebagainya. Kadang-kadang perlu pemeriksaan penunjang lain, seperti laboratorium rutin, serologis, radiologis, USG, CT scan, bronkoskopi, pembiakan, histopatologi, dan sebagainya.^{3,30}

HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV)

A. Pengaruh HIV terhadap HPV

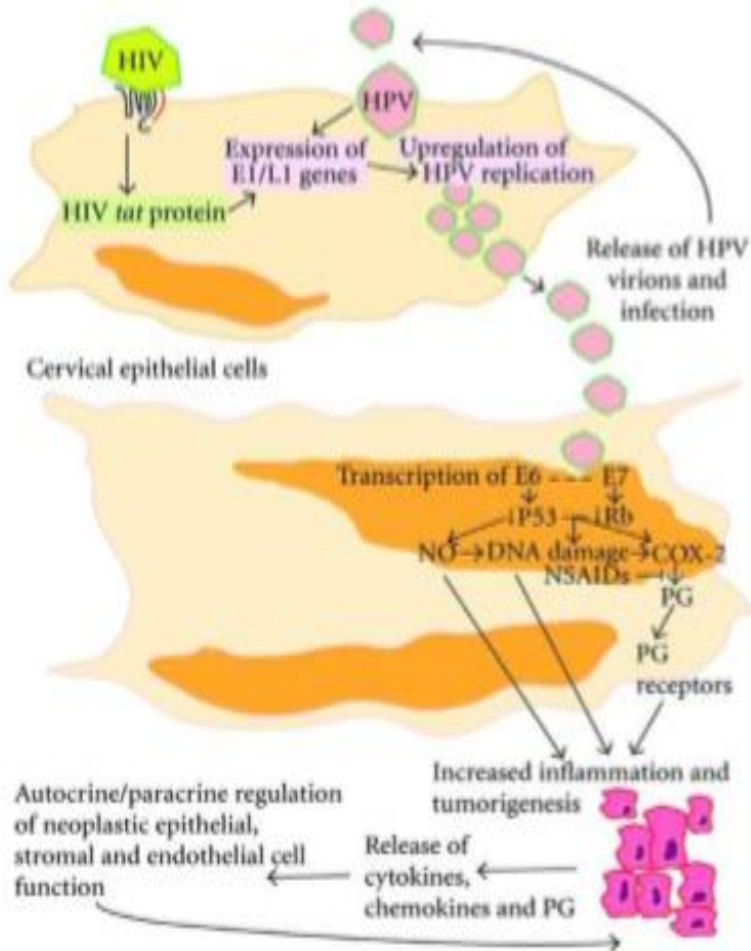
Perempuan yang terinfeksi HIV lebih sering terkena infeksi HPV, hasil penelitian yang dilakukan di Bali menyatakan bahwa dari 50 perempuan penderita HIV sebanyak 60% positif HPV. HPV merupakan virus DNA yang menimbulkan proliferasi pada permukaan epitel dan mukosa. Berdasarkan perannya dalam menimbulkan keganasan, ada beberapa pengelompokan yaitu HPV risiko tinggi dan HPV risiko rendah. HPV Risiko Tinggi (HPV-RT)/*High-Risk HPV* di antaranya tipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, dan 70. Tipe 16, 18, 45, dan 56 memiliki pengaruh yang sangat erat dengan kanker serviks. Tipe 16 dan 18 merupakan dua tipe utama HPV-RT yang paling sering terdeteksi pada daerah anogenital, lebih dari 90% kanker serviks, dan secara kausal berpengaruh dengan lebih dari 50% karsinoma invasif anogenital lainnya. HPV Risiko Rendah (HPV-RR)/*Low-Risk HPV*, tipe kelompok ini meliputi tipe 6, 11, 42, 43, dan 44.^{3,4}

Prevalensi HPV yang tinggi pada perempuan yang terinfeksi HIV dapat dijelaskan dengan kecenderungan HPV yang menetap, dan hal ini berbeda dengan yang terjadi pada perempuan yang mempunyai respons imun yang baik. Tanpa adanya HIV, infeksi oleh subtype HPV risiko tinggi atau rendah biasanya mengalami penyembuhan atau *clearance* tanpa pengobatan. Pertahanan tubuh inang adalah faktor yang bertanggung jawab untuk proses eliminasi infeksi HPV, yang bergantung pada respons imun utuh yang melibatkan sel pembunuh alami (NK). Sel NK berfungsi untuk mengenal dan membunuh sel terinfeksi atau sel yang menunjukkan transformasi ganas. 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

Studi kohort berskala besar *The New York Cervical Disease Study* diperoleh kesimpulan bahwa risiko displasia pada penderita HIV adalah adanya pemeriksaan seropositif 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 T 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.³

Integrasi HPV dengan HIV, yang mana protein HIV, yaitu tat dan gp 120, menyebabkan sel yang terinfeksi HIV memproduksi sitokin *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) dan *interferon-gamma* (INF- γ) yang mengakibatkan kerusakan sel epitelial sehingga memudahkan penetrasi HPV ke dalam sel epitel basal. Saat terjadi replikasi HPV, terdapat perubahan transkripsi HPV sehingga terjadi ekspresi HPV E1 onkogenik dan L1 kapsid protein pada kultur sel. Hal ini mengakibatkan peningkatan replikasi HPV dan pelepasan virus HPV yang dapat menginfeksi sel epitelial. Pada sel epitelial, HPV E6 onkogenik mengikat protein P53 dan E7 mengikat protein Rb sehingga terjadi peningkatan produksi *nitrogen monoxide* (NO), kerusakan DNA, dan aktivasi *cyclooxygenase-2* (COX-2) serta prostaglandin. Reseptor inflamasi COX-2 dan prostaglandin ini akan mengakibatkan inflamasi meningkat dan tumorigenesis.^{17, 47, 48}



Gambar 1. Patofisiologi HPV pada HIV⁸¹

B. Definisi

Human Papilloma Virus (HPV) merupakan penyebab berbagai penyakit dan keganasan pada manusia. HPV merupakan virus onkogenik yang mengandung DNA sebagai genomnya. Virus papilloma/*papilloma viruses* berasal dari kata Latin yaitu *papilla* yang berarti puting atau pustula dan *oma* yang berasal dari bahasa Yunani yang berarti tumor, merupakan famili *Papovaviridae*, genus *Papilloma virus*, spesies *human papillomavirus*.^{5,22}

C. Distribusi Genotipe HPV

Hasil penelitian penulis menunjukkan bahwa responden yang positif HPV sebanyak 29 orang (52,7%). Genotipe HPV tertinggi adalah HPV52 sebanyak 7,7%, dan dari responden yang positif HPV, 68,97 % (20) adalah HPV RT, 17,24% (5) adalah HPV RR, dan 13,79% (4) adalah HPV nontipe. Hasil ini lebih kecil dibanding dengan hasil penelitian lain yang juga dilakukan di Indonesia pada perempuan yang juga terinfeksi HIV yaitu 60%. Hasil ini sejalan dengan studi lainnya di Brazil yang menemukan bahwa prevalensi HPV pada perempuan yang terinfeksi HIV berada pada kisaran 48% hingga 68%.^{4,104}

Genotipe tertinggi terbanyak yang dapat dilaporkan dalam penelitian penulis adalah HPV-RT yaitu 68,97%. Hasil ini lebih tinggi bila dibanding dengan penelitian terdahulu yang dilakukan di Perancis yang menemukan HPV-RT sekitar 50,1% dan hasil penelitian di Amazon yang menemukan prevalensi HPV-RT pada perempuan yang terinfeksi HIV sekitar 61.6%.^{47,105}

HPV RT memiliki pengaruh yang sangat erat dengan kanker serviks. HPV RT yang persisten mengakibatkan lesi prakanker, dimulai dengan lesi derajat rendah, derajat tinggi, hingga akhirnya kanker serviks invasif. Sedangkan HPV RR genotipe yang jarang ditemukan di kanker, namun sering ditemukan pada lesi intraepitel skuamosa. HPV RR juga sering menjadi penyebab dari kondiloma akuminata. Manifestasi klinis lain dari infeksi HPV RR dapat berupa papula, nodul, lesi berwarna merah, dan pertumbuhan bertangkai.⁵

Infeksi HPV sebagian besar dapat dibersihkan oleh sistem imun dalam waktu 2 tahun, hal ini didefinisikan sebagai *clearance*, yaitu tidak terdeteksinya DNA HPV pada swab *follow up* setelah terdeteksi pada infeksi awal. Infeksi HPV akan mengalami *clearance* 66% dalam 12 bulan dan 90% dalam 24 bulan. Waktu median *clearance* secara keseluruhan adalah 11 bulan, namun pada HPV RT khususnya HPV16, lebih lambat dibersihkan, dan membutuhkan waktu dua kali lipat lebih lama dibanding HPV lain.⁵

Hasil penelitian penulis melaporkan genotipe yang sangat bervariasi pada semua responden, ada sekitar 28 genotipe terdeteksi. Genotipe HPV-RT yang paling banyak ditemukan yaitu HPV52 (7,7%), diikuti oleh HPV68, dan HPV66. Hasil ini mendukung hasil penelitian-penelitian yang telah dilakukan di beberapa kota di

Indonesia yang melaporkan HPV dominan yang ditemukan adalah HPV52 seperti di Jakarta (14,8%), Bali (18%), dan Tasikmalaya (16%).¹⁰⁹ Hasil ini juga sejalan dengan penelitian di beberapa negara Asia, seperti Hong Kong, Shanghai, Taiwan, dan Jepang dan juga negara non-Asia seperti Amazon dan di Perancis.^{32,47,105-109}

Secara umum, HPV52 menempati urutan keenam atau ketujuh genotipe HPV paling umum yang terkait dengan kanker serviks di seluruh dunia, dan genotipe HPV yang paling sering ditemukan di Asia, dalam meta-analisis baru-baru ini, kumpulan atribusi HPV-52 ke kanker serviks di Asia Timur diperkirakan 2,5-2,8 kali lipat lebih tinggi daripada di tempat lain. HPV52 merupakan kelompok spesies yang sama dengan HPV16 (*alpha*-9) dari genus *Alphapapillomavirus*. Spesies HPV ini penyebab hampir 90% kanker serviks invasif di seluruh dunia.^{47,105,110}

Sifat karsinogenik HPV terutama disebabkan oleh efek gabungan onkoprotein E6 dan E7. E7 menyebabkan inaktivasi 'protein saku', termasuk protein retinoblastoma, p107 dan p130, sementara E6 mendegradasi p53 melalui interaksi dengan E6AP. Variasi asam amino ditemukan di HPV-16 E6, dan varian Asia-Amerika dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi untuk kanker serviks. Dari analisis filogenetik, HPV-52 terkait erat dengan HPV-16, dan urutan asam aminonya memiliki kesamaan lebih dari 60%.¹¹¹⁻¹¹⁷

Hasil lain dari penelitian penulis adalah kecilnya jumlah HPV16 yang terdeteksi, ini menguatkan hasil-hasil penelitian terdahulu seperti penelitian di Amazona dan Brazil, yang menyatakan HPV16 bukan genotipe paling umum terdeteksi. Hipotesis dari beberapa peneliti menyebutkan bahwa HPV16 memiliki kemampuan evolusi yang lebih baik untuk menghindari efek pengawasan kekebalan, sementara genotipe selain HPV16 seringkali dikendalikan lebih baik oleh respons tubuh, kontrol kekebalan terhadap jenis-jenis selain HPV dapat hilang, menyebabkan kenaikan prevalensi jenis yang sering ditargetkan oleh sistem kekebalan tubuh yang berkompeten.^{32,107,108,118,119}

Infeksi HPV terutama HPV RT sangat dekat pada perempuan Indonesia khususnya perempuan terinfeksi HIV. Kasus kanker pada perempuan terutama kanker serviks sangat tinggi di Indonesia. Kanker serviks merupakan jenis kanker pembunuh kedua di Indonesia. Data Globocan tahun 2018 melaporkan bahwa setidaknya

2 perempuan meninggal setiap jam karena kanker serviks. Data di Indonesia tahun 2018, menunjukkan kasus kanker serviks sebesar 23,4 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 13,9 per 100.000 penduduk.^{5,9-12}

Infeksi HPV, seyogyanya dapat dideteksi secara dini dengan berbagai metode skrining, salah satunya adalah tes HPV dengan DNA. Sudah banyak pedoman baru yang merekomendasikan skrining kanker serviks menggunakan HPV dengan DNA. Pedoman skrining baru ini juga dinilai dapat menekan kejadian kanker serviks hingga 30%, di sebagian negara maju secara teknologi, implementasi skrining telah menghasilkan penurunan hampir 70% kanker serviks. Ini menunjukkan bahwa pencegahan adalah strategi yang berharga untuk mengurangi beban ekonomi dan masalah kesehatan terutama masalah HPV.^{10, 18-20}

Data ini dapat menjadi dasar dalam program skrining dan juga vaksinasi di Indonesia. Secara global saat ini vaksinasi HPV sangat digalakkan, terutama vaksinasi pada gadis remaja atau usia sebelum pubertas. Banyak data yang mendukung, vaksinasi dapat mencegah perkembangan lesi serviks pada perempuan muda, khususnya mereka yang belum terinfeksi HPV.¹²⁰⁻¹²²

D. Klasifikasi HPV

HPV memiliki lebih dari 100 genotipe yang dikelompokkan menjadi tipe kulit dan mukosa. HPV dapat menginfeksi sel-sel epitel basal dari kulit atau lapisan dalam jaringan dan dikategorikan sebagai tipe kulit/kutaneus bersifat epidemiprotik dan memiliki target lapisan kulit tangan dan kaki. Tipe mukosa menginfeksi lapisan mulut, tenggorokan, saluran pernafasan, atau epitel anogenital.⁵

Pembagian HPV tipe mukosa selanjutnya diklasifikasikan berdasarkan pengaruh terhadap kanker serviks dan lesi prekursor yaitu:⁵⁻⁸

1. HPV Risiko Tinggi (HPV-RT)/*High-Risk HPV*

Tipe HPV-RT termasuk tipe 16, 18, 31,33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, dan 70. Tipe 16, 18, 45, dan 56 memiliki pengaruh yang sangat erat dengan kanker serviks. Tipe 16 dan 18 merupakan dua tipe utama HPV-RT yang paling sering terdeteksi pada daerah

anogenital, lebih dari 90% kanker serviks, dan secara kausal berpengaruh dengan lebih dari 50% karsinoma invasif anogenital lainnya.

2. HPV Risiko Rendah (HPV-RR)/*Low-Risk HPV*

Tipe kelompok ini meliputi tipe 6, 11, 42, 43, 44, dan 53.

E. Patofisiologi HPV

Data dari Survei Pemeriksaan Kesehatan dan Gizi Nasional (NHANES) 2011 di Amerika Serikat, spesimen servikovaginal dari lebih dari 4000 perempuan dimasukkan dalam analisis penampang lintang. Prevalensi keseluruhan dari 37 jenis HPV adalah 42,5%, yang mewakili sekitar 40 juta infeksi, risiko seumur hidup terkena infeksi HPV genital bahkan lebih tinggi, menjadikan HPV sebagai infeksi menular seksual (IMS) virus yang paling umum. Infeksi HPV sering terjadi segera setelah memulai aktivitas seksual. Data dalam satu penelitian pada perempuan usia kuliah, kejadian kumulatif dari setiap infeksi HPV pada 1 tahun setelah melakukan hubungan seksual adalah 28,5% dan meningkat menjadi hampir 50% dalam 3 tahun.⁸²⁻⁸³

HPV biasanya ditularkan melalui pengaruh seks melalui vagina atau dubur, tetapi dapat juga terjadi melalui pengaruh oral-genital atau genital-genital. Perempuan muda melaporkan tidak ada pengaruh seksual sebelumnya tetapi memiliki kontak genital-genital atau genital-oral, insiden infeksi kumulatif 24 bulan adalah 7,9% (95% CI, 3,5-17,1). Risiko infeksi HPV genital di antara perempuan yang melaporkan hanya pengalaman seksual dengan perempuan lain dilaporkan serupa dengan rekan heteroseksual mereka.⁸³⁻⁸⁴

Prevalensinya meskipun tinggi, sebagian besar infeksi HPV serviks bersifat sementara dan tanpa gejala, dengan sekitar 70% infeksi baru sembuh dalam satu tahun. Perempuan muda lebih mungkin untuk membersihkan infeksi daripada perempuan yang lebih tua. Tes HPV onkogenik negatif menyiratkan risiko rendah dari CIN3+, dan tes HPV onkogenik positif menyiratkan risiko yang lebih tinggi. Data dalam satu kohort, perempuan yang dites positif untuk tes HPV onkogenik pada awal dan 2 tahun kemudian, memiliki risiko mutlak CIN 3+ pada 12 tahun sebesar 19,3%. HPV16, risiko CIN 3+ pada 3, 5, dan 12 tahun masa tindak lanjut di antara perempuan

dengan dua tes positif adalah 8,9% (2,5–14,9%), 23,8% (14,1–32,4%), dan 47,4% (34,9– 57,5%) masing-masing di antara perempuan yang tidak membersihkan infeksi, penelitian melaporkan variabel tingkat perkembangan menjadi CIN 2/3 berkisar antara 8 sampai 28%. Transisi ke kanker biasanya memakan waktu bertahun-tahun atau puluhan tahun, insiden puncak infeksi HPV terjadi pada sekitar usia 20, insiden/deteksi puncak CIN 3 terjadi pada sekitar usia 30, dan insiden puncak kanker terjadi pada usia 40-an. Untuk perempuan dengan infeksi HPV onkogenik, merokok telah terlibat sebagai faktor risiko yang signifikan untuk CIN 3/kanker serviks.⁸⁵⁻⁹³

F. Gejala Klinis dan Diagnosis

Serviks yang terinfeksi HPV sebagian besar tidak memberikan tanda dan gejala yang khas, bahkan pada sebagian besar infeksi HPV yang belum mengakibatkan perubahan klinis di serviks sama sekali tidak menimbulkan gejala apa pun. Infeksi HPV ditegakkan dengan terdeteksinya DNA HPV.⁵

Neoplasia Intraepitelial Serviks (NIS) merupakan lesi pra kanker serviks sebagai manifestasi histologi infeksi HPV. Perubahan abnormal berupa lesi pra kanker ini pun sering asimtomatik. Jika lesi ini terus mengalami progresi, maka akan menjadi invasif dengan menembus membran basal. Gejala klinis yang terjadi tidak selalu berbanding lurus dengan derajat displasia. Bahkan pada kondisi tertentu, suatu kanker serviks invasif dapat tidak ada gejala.⁵

Teknik molekuler yang digunakan untuk deteksi HPV DNA, di antaranya yaitu:

1. Metode hibridisasi asam nukleat secara langsung (contoh: *Southern Blot hybridization*)

Southern Blot merupakan metode untuk menguji keberadaan dari suatu sekuens DNA dalam suatu sampel DNA. Metode ini ditemukan oleh seorang ahli biologi dari Inggris yang bernama Edward M. Southern yang mengembangkan prosedur ini pada tahun 1975 di Universitas Edinburgh. Metode ini mengombinasikan proses elektroforesis jel agarosa untuk memisahkan DNA berdasarkan ukuran dengan fragmen DNA, hasil elektroforesis yang ditransfer ke membran filter. Selanjutnya, membran dihibridisasi dengan probe spesifik. Proses perpindahan fragmen DNA yang terpisah dengan

teknik elektroforesis jel ke membran seperti membran nitroselulosa dilakukan berdasarkan prinsip kapilaritas, di mana *bufer* yang merupakan fase gerak diasumsikan akan membawa fragmen DNA dari jel ke membran. DNA bermuatan negatif sedangkan membran bermuatan positif sehingga fragmen DNA akan menempel pada membran nitroselulosa. *Southern Blot* mempunyai sensitivitas yang rendah untuk mendeteksi HPV pada spesimen klinik maupun mengidentifikasi tipe HPV. Metode *Southern Blot* membutuhkan waktu yang lama, memerlukan DNA dalam jumlah banyak, dan membutuhkan tenaga teknis yang terlatih. Metode *southern blot* tidak dapat dilakukan pada jaringan yang difiksasi dengan formalin dikarenakan DNA akan terdegradasi.⁹⁴

2. *Hybrid capture II assay* (HC II)

Hybrid Capture System (HC-II) adalah metode pemeriksaan hibridisasi dengan teknologi terbaru di bidang biologi molekuler. Teknik HC-II digunakan pada kondisi lebih awal yaitu kemungkinan seseorang terinfeksi HPV sebelum virus tersebut membuat perubahan pada serviks yang akhirnya dapat mengakibatkan terjadinya kanker serviks. HC-II telah diakui dunia serta disahkan oleh FDA (*Food and Drug Administration*) Amerika Serikat. HC-II memiliki keakuratan yang tinggi dalam mendeteksi infeksi HPV karena mampu mendeteksi keberadaan DNA HPV dalam jumlah sangat kecil. Teknik HC-II adalah *antibody capture/solution hybridization/signal amplification assay* yang memakai deteksi kualitatif chemiluminescence terhadap DNA HPV. Secara umum HC-II adalah teknik berbasis DNA-RNA yang dapat mendeteksi secara akurat dan cepat dengan sensitivitas 98% dan spesifisitas 98%. Metode HC II ini mempunyai akurasi sebesar 92–94% terhadap teknik pemeriksaan sitologi/histologi, memerlukan waktu pemeriksaan yang lebih singkat, tidak terdapat atau hanya sedikit kontaminasi dan dapat memperkirakan kuantitatif jumlah virus tanpa mengetahui genotipe HPV. Metode HC II menggunakan 2 jenis probe untuk mendeteksi HPV, yaitu probe HPV risiko tinggi (HPV tipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) dan *probe* HPV risiko rendah (HPV tipe 6, 11, 42, 43, 44).⁹⁴

3. Metode amplifikasi target (*Polimerase Chain Reaction* /PCR)

Amplifikasi target merupakan teknik analisis DNA yang paling fleksibel dan sensitif dibandingkan dengan teknik *southern blot* dan HC II. Teknik ini dapat digunakan untuk mendeteksi, menghitung viral load, DNA sekuensing, dan analisis mutasi. PCR atau reaksi berantai polimerase adalah suatu metode enzimatik untuk memperbanyak secara eksponensial suatu sekuens nukleotida tertentu secara invitro. PCR pertama kali dikembangkan oleh Kary Mullis pada tahun 1985. Metode PCR ini dapat dilakukan secara multipleks di mana target DNA multipel dan dapat dianalisis secara simultan. Sensitivitas metode target amplifikasi dapat ditingkatkan dengan sintesis sekuens DNA target yang spesifik. Cara kerja PCR adalah mengamplifikasi DNA hasil isolasi dengan 3 tahapan, yaitu denaturasi (linearisasi DNA terjadi pada suhu 95°C), *annealing* (penempelan primer pada DNA target yang akan diperbanyak), dan *elongasi* (polimerisasi). Hasil amplifikasi selanjutnya dapat dideteksi dengan teknik *electrophoresis* menggunakan alat *electrophoresis* jel agarosa. Teknik *electrophoresis* adalah teknik yang memisahkan molekul-molekul berdasarkan beratnya dalam sebuah medan listrik pada medium padat atau semi padat. Metode PCR dapat diterapkan dengan sampel dan komponen dalam jumlah sedikit. PCR merupakan metode yang sensitif dan dapat mendeteksi tipe HPV khususnya HPV risiko tinggi. Metode genotyping PCR memerlukan waktu yang lama, mahal, dan memerlukan teknik laboratorium yang tinggi.⁹⁴

4. *GenoFlow Human Papillomavirus Array Test Kit* /Kit Tes Susunan HPV *GenoFlow*)

Tes *GenoFlow* menggunakan primer berlabel biotin dan probe spesifik untuk mendeteksi 33 tipe HPV umum (17 tipe HPV-RT dan 16 tipe HPV-RR). DNA diekstraksi dari spesimen aliquot menggunakan mini kit QIAamp DNA (Qiagen). DNA yang diekstraksi dicampur dengan campuran reagen PCR dan Polimerase DNA Taq yang disediakan bersama dengan kit tes *GenoFlow* dan diperkuat dengan PCR menggunakan kondisi *thermocycling* (siklus termal). Amplikon di-genotipekan menggunakan hibridisasi *Flow-through* sesuai dengan petunjuk pabrik. Teknologi "*Flow-through*" meliputi hibridisasi, konjugasi enzim dan kolorimetri yang dikembangkan dan pencucian intermiten (sesekali), yang dapat

diselesaikan dalam waktu 35 menit. Sampel akan dianggap valid hanya jika diperoleh kontrol hibridisasi (untuk memantau keberhasilan hibridisasi), kontrol amplifikasi (untuk akses integritas sampel atau reaksi PCR yang berhasil), dan/atau tipe HPV spesifik pada membran. Kepositifan ditunjukkan oleh titik-titik berwarna pada membran, yang direkam dengan memindai membran dengan pemindai datar.^{94,95}

Tes *GenoFlow* adalah tes yang baik dan akurat untuk penentuan genotipe HPV dalam sampel klinis. Tes *GenoFlow* memiliki potensi yang penting untuk dijadikan sebagai alternatif yang terjangkau dalam program diagnosis dan skrining HPV.^{94,95}

G. Vaksinasi HPV

Vaksinasi HPV dapat menjadi salah satu cara dalam menekan kejadian infeksi HPV dan angka kanker serviks, bila telah terinfeksi HPV sekalipun, vaksin HPV bermanfaat untuk mengurangi risiko persintensi infeksi. Vaksin HPV adalah jenis vaksin yang berfungsi untuk mencegah infeksi virus HPV. Vaksin HPV umumnya diberikan kepada perempuan sebelum aktif melakukan pengaruh seksual. Berdasarkan analisis terhadap beberapa penelitian, vaksin HPV idealnya diberikan kepada anak pada usia 9-12 tahun. Tujuannya adalah untuk memberikan kekebalan terhadap infeksi HPV sebelum penerima vaksin aktif melakukan pengaruh seksual. Vaksin HPV akan bekerja lebih baik jika diberikan pada saat masih remaja, dibanding ketika diberikan sesudah dewasa. Namun, bila belum menerima atau belum lengkap menerima vaksin HPV saat usia 9-12 tahun, vaksin HPV dapat diberikan kepada perempuan berusia 13-26 tahun. Vaksin HPV juga dapat diberikan kepada perempuan yang sudah aktif melakukan pengaruh seksual.^{48,96}

Vaksin HPV yang aman dan efektif berpeluang untuk pencegahan primer yang efektif. Program vaksinasi sejak tahun 2006, telah menggunakan dua vaksin profilaksis yang tersedia secara luas: vaksin bivalen (bHPV), yang memberikan kekebalan terhadap HPV 16/18, dan vaksin kuadrivalen (qHPV), yang melindungi dari HPV 6/11/16/18. Baru-baru ini, vaksin nonavalent (9vHPV) telah dilisensikan, yang mampu melindungi terhadap HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58. Tiga vaksin HPV ini memberikan perlindungan hampir 100% terhadap infeksi. Vaksin bHPV, qHPV

dan 9vHPV telah terbukti sangat imunogenik dan manjur pada perempuan HIV negatif dan HIV positif.^{48,96}