

PERBANDINGAN FAKTOR RISIKO DAN MANIFESTASI KLINIS HPV 16 DENGAN HPV 18 PADA PENDERITA KARSINOMA SERVIKS

Aura Putri Anavelda¹, Andani Eka Putra², Defrin³, Netti Suharti⁴, Puja Agung Antonius⁵, Elmatris⁶

¹S1 Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia

^{2,4}Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia

^{3,5}Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RSUP Dr. M. Djamil, Padang, Indonesia

⁶Bagian Kimia Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, Indonesia

Email: auranavelda@gmail.com

INFO ARTIKEL

Riwayat Artikel:

Received :27-02-2025

Revised :20-03-2025

Accepted :28-03-2025

Keywords: Risk Factors, HPV 16, HPV 18, Cervical Carcinoma, Clinical Manifestations.

DOI: <https://doi.org/10.62335>

ABSTRACT

Background: High-risk Human Papillomavirus (hrHPV) infection causes 99.7% of cervical carcinoma cases. Among the thirteen types of hrHPV, types 16 and 18 have a strong correlation with cervical carcinoma. HPV 16 infection makes the immune system in the cervix hyporesponsive compared to HPV 18 infection. Objective: This study aims to compare the risk factors and clinical manifestations of HPV 16 with HPV 18 in cervical carcinoma patients. Method: This is an analytic study with a retrospective cohort approach using secondary data from the research of Dr. dr. Andani Eka Putra, M.Sc and dr. Syandrez Prima Putra which has been collected into a research master table. The sampling technique was non-probability sampling with convenience sampling on 38 respondents whose specimens were stored at the Central Laboratory of Diagnostics and Research on Infectious Diseases, Faculty of Medicine, Andalas University. Data analysis was carried out using Fisher's Exact test. Results: The results of statistical tests on the comparison of marriageable age between patients with HPV 16 and HPV 18 types showed a value of $p = 0.038$ ($p < 0.05$). In this study, women who are > 45 years old, married early (< 20 years), have a low level of education, work as housewives, and have a multiparity history are at high risk of cervical carcinoma. Patients with HPV 16 and 18 had risk factors and clinical manifestations were not much different ($p > 0.05$).

Conclusion: There is no significant comparison of the risk factors and clinical manifestations of HPV 16 with HPV 18 in patients with cervical carcinoma..

ABSTRAK

Latar Belakang: Infeksi Human Papillomavirus risiko tinggi (hrHPV) menyebabkan 99,7% kasus karsinoma serviks. Di antara tiga belas jenis tipe hrHPV, tipe 16 dan 18 memiliki korelasi kuat dengan pembentukan karsinoma serviks. Infeksi HPV 16 membuat sistem imun pada serviks hiporesponsif dibanding dengan infeksi HPV 18. Objektif: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan faktor risiko dan manifestasi klinis HPV 16 dengan HPV 18 pada penderita karsinoma serviks. Metode: Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan pendekatan kohort retrospektif menggunakan data sekunder dari penelitian Dr. dr. Andani Eka Putra, M.Sc dan dr. Syandrez Prima Putra yang telah dikumpulkan ke dalam master tabel penelitian. Teknik pengambilan sampel adalah nonprobability sampling dengan convenience sampling pada 38 responden yang spesimennya tersimpan di Laboratorium Pusat Diagnostik dan Riset Penyakit Infeksi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas. Analisis data dilakukan dengan menggunakan Fisher's Exact test. Hasil: Hasil uji statistik pada perbandingan usia menikah antara penderita tipe HPV 16 dengan HPV 18 menunjukkan nilai $p=0,038$ ($p<0,05$). Pada hasil penelitian ini, wanita yang berusia > 45 tahun, menikah dini (<20 tahun), memiliki tingkat pendidikan yang rendah, bekerja sebagai ibu rumah tangga, serta memiliki riwayat multiparitas berisiko tinggi menderita karsinoma serviks. Penderita dengan HPV 16 dan 18 memiliki faktor risiko dan manifestasi klinis yang tidak jauh berbeda ($p>0,05$). Kesimpulan: Tidak terdapat perbandingan yang signifikan terhadap faktor risiko dan manifestasi klinis HPV 16 dengan HPV 18 pada penderita karsinoma serviks..

PENDAHULUAN

Karsinoma Serviks atau kanker serviks adalah pertumbuhan sel secara abnormal pada serviks, yakni sepertiga bagian bawah uterus, berbentuk silindris, menonjol dan berhubungan dengan vagina melalui ostium uteri eksternum. Karsinoma serviks adalah karsinoma paling umum keempat pada wanita di dunia dengan perkiraan 604.000 kasus baru pada tahun 2020 yang mewakili 7,5% dari semua kematian akibat karsinoma pada wanita. Pada tahun 2020, sekitar 342.000 wanita meninggal karena karsinoma serviks serta lebih dari 90% kematian ini terjadi di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Pada tahun 2050 International Agency for Research on Cancer (IARC) memperkirakan sebanyak tiga miliar wanita di seluruh dunia terkena karsinoma serviks. (Bruni et al, 2022) Berdasarkan data Global Burden Cancer GLOBOCAN (2020), jumlah penderita karsinoma serviks di Indonesia menduduki peringkat kedua setelah karsinoma

mammae. Hingga saat ini diperkirakan terjadi 40 ribu kasus karsinoma serviks setiap tahun dengan 90-100 kasus baru per 100.000 penduduk. Prevalensi dalam lima tahun ke belakang adalah 92.930 wanita dan kasus baru bertambah di tahun 2020 mencapai 36.633. Sekitar 99,7% kasus karsinoma serviks disebabkan oleh infeksi Human Papillomavirus risiko tinggi (hrHPV) (Okunade, 2020). Virus ini terus-menerus menyebabkan terjadinya lesi pra-karsinoma serviks dari keadaan normal secara sitologis hingga menjadi karsinoma serviks invasif (Luo et al, 2018). Umumnya Human Papillomavirus (HPV) menular melalui hubungan seksual. Setidaknya setengah dari orang yang aktif berhubungan seksual terkena infeksi HPV, tetapi pada beberapa perempuan kemudian berkembang menjadi karsinoma serviks. Faktor risiko lain terjadinya karsinoma serviks ialah aktivitas seksual pada usia muda, multipartner dalam hubungan seksual, tingginya paritas, penggunaan kontrasepsi oral (dengan HPV negatif atau positif), penyakit menular seksual, immunosupresi, sosial ekonomi yang rendah berkaitan dengan pendidikan yang rendah serta kebiasaan merokok.

Berdasarkan IARC, berhubungan seksual terlalu dini (dibawah 20 tahun) kemudian dilanjutkan dengan terjadinya kehamilan serta keterlibatan faktor risiko lainnya menimbulkan proses karsinogenesis pada serviks. Wanita yang menikah dibawah usia 20 tahun memiliki risiko 4 kali lebih besar mengidap karsinoma serviks daripada wanita yang menikah diatas usia 20 tahun (Bramanuditya, 2018).

Tingginya angka kejadian karsinoma serviks juga dipengaruhi oleh pengetahuan dan sikap terhadap deteksi dini karsinoma serviks (Rio & Suci, 2017). Pada penelitian yang dilakukan di Padang, didapatkan penderita terbanyak pada kelompok tingkat pendidikan sedang (tamam SMP - SMA) yaitu 60 penderita (71,4%), pada kelompok tingkat pendidikan tinggi hanya 4 penderita (4,8%) (Hidayat, 2020).

Multiparitas merupakan satu diantara faktor risiko yang menyebabkan neoplasia intraservikal serviks. Wanita yang mempunyai 3-5 anak secara signifikan akan berisiko 3,16 kali menjadi karsinoma serviks (Pattanshetty & Sharma, 2018). Penelitian yang dilakukan di Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. M. Djamil Padang menunjukkan angka kejadian terbanyak pada kategori multipara yaitu sebanyak 65 penderita (77,4%) (Hidayat, 2020).

Merokok secara aktif maupun pasif dapat menurunkan sistem kekebalan tubuh. Bahan yang berasal dari tembakau yang dihisap terdapat pada getah serviks wanita perokok. Berdasarkan penelitian di Denpasar, kebiasaan merokok serta paparan terhadap asap rokok tersebut secara signifikan berperan sebagai faktor risiko terhadap kejadian lesi pra-karsinoma serviks. Paparan asap rokok > 4 jam perhari meningkatkan kejadian lesi pra-karsinoma serviks sebesar 4 kali (Dewi, 2013).

Human Papillomavirus merupakan salah satu dari lima virus DNA onkogenik yang terlibat sebagai penyebab karsinoma pada manusia. Sampai saat ini virus tersebut sudah teridentifikasi secara genetik sebanyak 130 tipe yang digolongkan menjadi tipe high-risk HPV dan low-risk HPV. Di antara tiga belas jenis tipe high-risk HPV (HPV 16, HPV 18, HPV 31, HPV 33, HPV 35, HPV 39, HPV 45, HPV 51, HPV 52, HPV 56, HPV 58, HPV 59 dan HPV 66), tipe 16 dan 18 memiliki korelasi kuat dengan pembentukan karsinoma serviks (Yousefi et al, 2018). Hal ini dikarenakan jenis HPV tersebut

mengekspresikan onkogenik protein E6 dan E7 yang menonaktifkan penekan tumor, mengaktifkan cyclins, menghambat apoptosis, dan memerangi penuaan seluler (*Evriarti & Yasmon, 2019*).

HPV 16 menonaktifkan sel Natural Killer (NK) yang meningkat pada lesi awal serviks, yang menunjukkan bahwa sistem imun pada serviks hiporesponsif terhadap infeksi HPV 16 dibanding dengan HPV 18. Respon imun tersebut gagal dirangsang karena tingkat interleukin-2 (IL-2) secara signifikan ternyata ditemukan lebih rendah pada HPV 16 dibanding HPV 18. Tingkat interleukin-2 tersebut juga berpengaruh terhadap ekspresi killer cell lectin-like receptor subfamily G member 1 (KLRG-1) dan SH2-domain-containing inositol-5-phosphatase (SHIP) yang membuat fungsi sitotoksik sel NK menjadi abnormal (*Zhang et al, 2019*). Hal ini dapat berhubungan dengan penemuan viral load HPV 16 yang lebih tinggi pada high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+) daripada HPV 18 yang kemudian cenderung berkembang menjadi karsinoma serviks invasif (*Segondy et al, 2018*). Infeksi HPV 16 ditemukan pada 47% kasus karsinoma serviks di Indonesia yang merupakan kasus terbanyak dan dapat memperburuk kualitas hidup dan penurunan harapan hidup lima tahun seseorang sebesar 66,9% (*Setiawan et al, 2018*). HPV 16 terdeteksi pada sekitar 60% kasus karsinoma serviks, dan HPV 18 menyumbang pada 10% kasus (*Ayatollahi et al, 2014*).

Berbagai metode untuk deteksi genotip HPV pada penderita juga telah dikembangkan sehingga dapat diketahui ada tidaknya infeksi baik HPV risiko tinggi maupun rendah bahkan sebelum terjadi kelainan sitologi (*Ronco et al, 2014*). Penelitian mengenai DNA HPV pada penderita karsinoma serviks masih belum banyak dilakukan di Indonesia, dan sampai saat ini pengambilan sampel hanya berasal dari apusan dan jaringan serviks penderita. Hal ini menyebabkan kurangnya data sekunder yang dapat diolah terhadap penderita terinfeksi high-risk HPV khususnya tipe 16 dan 18.

Karsinoma serviks muncul tanpa menimbulkan gejala dan sering terdiagnosa pada stadium lanjut. Manifestasi klinis yang dapat muncul pada stadium lanjut seperti perdarahan vagina abnormal, perdarahan setelah koitus, perdarahan setelah menopause, keputihan abnormal, nyeri panggul, serta kaki bengkok (*Bhatla et al, 2021*). Pengetahuan penderita dan petugas kesehatan tentang deteksi dini keganasan ini di tiap daerah akan membantu meningkatkan peluang sembuhnya penderita dari karsinoma serviks. Pada tingkat seluler telah dibuktikan bahwa tipe HPV 16 lebih kuat menginfeksi tubuh dibandingkan dengan HPV 18 (*Segondy et al, 2018*). Seiring berkembangnya lesi, tumor dapat tumbuh secara eksofitik (berbentuk kembang kol, papilar, polipoid, jaringan rapuh mudah berdarah dan bersekret) atau endofitik (dapat timbul lesi nodular, dari luar tampak nodul tak beraturan, menginvasi ke dalam, di permukaan dapat tampak erosi, perdarahan pervaginam relatif sedikit). Jenis kemunculan klinis ini pada infeksi tipe HPV yang berbeda dapat mendukung data hasil perbandingan ini. Oleh karena itu, penulis merasa perlu mengetahui perbandingan faktor risiko dan manifestasi klinis HPV 16 dengan HPV 18 pada penderita karsinoma serviks.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan pendekatan kohort retrospektif menggunakan data sekunder dari penelitian Dr. dr. Andani Eka Putra, M.Sc dan dr. Syandrez Prima Putra. Teknik pengambilan sampel adalah nonprobability sampling dengan convenience sampling pada semua wanita yang spesimen jaringannya tersimpan di Laboratorium Pusat Diagnostik dan Riset Penyakit Infeksi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas. Waktu penelitian dimulai sejak pengesahan judul pada bulan November 2020 hingga selesai dilakukannya penelitian pada bulan Agustus 2022. Rumus besar sampel ditentukan berdasarkan rumus dua proporsi diketahui dengan hasil $n_1=n_2 = 7,47 \approx 8$. Sampel terdiri atas 8 orang untuk kelompok tipe HPV 16, dan 8 orang untuk kelompok tipe HPV 18. Sehingga besar sampel minimal yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah 16 sampel. Analisis data dilakukan dengan menggunakan Fisher's Exact test.

Nomor izin kaji etik pada penelitian ini adalah No: KE/FK/1273/EC/2019, dan institusi yang mengeluarkan adalah Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari 139 data kuesioner pada master table penelitian besar, peneliti mendapatkan 38 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian. Dari 38 data tersebut, masing-masing sampel HPV berjumlah 19 (19 data penderita terdeteksi infeksi HPV 16, dan 19 data penderita terdeteksi infeksi HPV 18) kemudian dibandingkan menggunakan program pengolahan data perangkat lunak statistik.

Tabel 1. Perbandingan Faktor Risiko HPV 16 dengan HPV 18 pada Penderita Karsinoma Serviks

Faktor Risiko	HPV 16 (%)	HPV 18 (%)	Nilai <i>p</i>
Usia	3 (15,8)	5 (26,3)	0,530
< 45 tahun	16(84,2)	14 (73,7)	
> 45 tahun			
Usia Menikah	14 (73,7)	12 (63,2)	0,038
< 20 tahun	5 (26,3)	7 (36,8)	
> 20 tahun			
Tingkat Pendidikan	12 (63,2)	9 (47,4)	0,395
Rendah	5 (26,3)	6 (31,6)	
Sedang	2 (10,5)	4 (21,1)	
Tinggi			
Riwayat Pekerjaan	13 (68,4)	17 (89,5)	0,998
IRT	2 (10,5)	0 (0)	
Pedagang	2 (10,5)	1 (5,3)	
Petani	1 (5,3)	0 (0)	
Pegawai Swasta	1 (5,3)	1 (5,3)	

PNS			
Status Ekonomi	5 (26,3)	4 (21,1)	
Pendapatan rendah	8 (42,1)	4 (21,1)	0,505
Pendapatan sedang	6 (31,6)	11 (57,9)	
Pendapatan tinggi			
Paritas	1 (5,3)	1 (5,3)	
Primipara	12 (63,6)	16 (84,2)	0,721
Multipara	6 (31,6)	2 (10,5)	
Grande multipara			
Jumlah Partner	18 (94,7)	13 (68,4)	
1	1 (5,3)	6 (31,6)	0,316
> 1			
IMS	18 (94,7)	18 (94,7)	
Tidak ada	1 (5,3)	1 (5,3)	1,000
ada			
Riwayat Sirkumsisi Pasangan	2 (10,5)	3 (15,8)	
Tidak ada	17 (89,5)	16 (84,2)	1,000
ada			
Merokok	18 (94,7)	17 (89,5)	
Tidak merokok	1 (5,3)	2 (10,5)	1,000
Merokok			
AKDR	17 (89,5)	18 (94,7)	
Tidak ada	2 (10,5)	1 (5,3)	1,000
ada			
Riwayat Kanker dalam Keluarga	17 (89,5)	16 (84,2)	
Tidak ada	2 (10,5)	3 (15,8)	1,000
ada			
Riwayat Pap Smear	14 (73,7)	16 (84,2)	
Tidak ada	5 (26,3)	3 (15,8)	1,000
ada			
Jumlah	19 (100)	19 (100)	

Berdasarkan Tabel 1 dapat dilihat bahwa faktor risiko kejadian karsinoma serviks tipe infeksi HPV 16 tidak jauh berbeda dengan HPV 18. Hasil uji statistik menggunakan *Fisher's Exact test* menunjukkan p-value > 0,05, yang berarti tidak terdapat perbandingan yang signifikan terhadap faktor risiko karsinoma serviks tipe HPV 16 dengan HPV 18 kecuali pada usia menikah dengan p-value < 0,05 sebesar 0,038.

Tabel 2. Perbandingan Manifestasi Klinis HPV 16 dengan HPV 18 pada Penderita Karsinoma Serviks

Manifestasi Klinis	HPV 16 (%)	HPV 18 (%)	Nilai <i>p</i>
Perdarahan Vagina Abnormal	4 (21,1)	10(52,6)	1,000
Tidak ada	15(78,9)	9 (47,4)	
Ada			
Perdarahan setelah Koitus			1,000
Tidak ada	7 (36,8)	7 (36,8)	
ada	12 (63,2)	12 (63,2)	
Perdarahan setelah Menopause	5 (26,3)	4 (21,1)	0,268
Belum menopause	4 (21,1)	8 (42,1)	
Tidak ada	10 (52,6)	7 (36,8)	
ada			
Keputihan Abnormal	9 (47,4)	3 (15,8)	1,000
Tidak ada	10 (52,6)	16 (84,2)	
ada			
Nyeri Panggul	7 (36,8)	10 (52,6)	1,000
Tidak ada	12 (63,2)	9 (47,4)	
ada			
Kaki Bengkak	16 (84,2)	16 (84,2)	1,000
Tidak ada	3 (15,8)	3 (15,8)	
ada			
Jumlah	19 (100)	19 (100)	

Berdasarkan Tabel 2 dapat dilihat bahwa manifestasi klinis penderita karsinoma serviks tipe infeksi HPV 16 tidak jauh berbeda dengan HPV 18. Hasil uji statistik menggunakan Fisher's Exact test menunjukkan p -value $> 0,05$, yang berarti tidak terdapat perbandingan yang signifikan terhadap manifestasi klinis penderita karsinoma serviks tipe infeksi HPV 16 dengan HPV 18.

Pembahasan

Perbandingan Faktor Risiko HPV 16 dengan HPV 18 pada Penderita Karsinoma Serviks

Penderita karsinoma serviks yang menikah dibawah usia 20 tahun dengan tipe HPV 16 memiliki perbandingan usia menikah yang signifikan terhadap penderita tipe HPV 18. Sesuai dengan penelitian Bramanuditya (2018) di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang membuktikan bahwa wanita dengan usia menikah dini (dibawah 20 tahun) memiliki risiko 4 kali lebih besar daripada wanita yang menikah diatas usia 20 tahun untuk menderita karsinoma serviks.

Karsinoma serviks cenderung timbul pada wanita yang lebih dini (15-20 tahun) aktif dalam berhubungan seksual. Pada usia tersebut epitel serviks sangat rentan terhadap bahan-bahan karsinogenik yang ditularkan melalui hubungan seksual

dibandingkan dengan epitel serviks wanita dewasa. Hormon estrogen memengaruhi pertumbuhan dan perkembangan serviks sehingga epitel endoserviks mengalami proses eversi. Epitel tersebut akan terpapar dengan rongga vagina yang asam sehingga hal ini menimbulkan metaplasia skuamosa yang penuh dengan sel immatur dan sangat rentan terhadap infeksi. HPV 16 menonaktifkan sel natural killer (NK) yang meningkat pada lesi awal serviks, yang menunjukkan bahwa sistem imun pada serviks hiporesponsif terhadap infeksi HPV 16 dibanding dengan HPV 18 (Zhang *et al*, 2019). Hal ini mungkin dapat menjelaskan mengapa penderita karsinoma serviks pada penelitian ini yang menikah pada usia dini lebih banyak ditemukan terdeteksi infeksi tipe HPV 16.

Dari tingkatan pendidikan, lebih dari separuh penderita karsinoma serviks tipe HPV 16 tidak bersekolah dan merupakan tamatan SD/ sederajat, sementara pada tipe HPV 18 ditemukan kurang dari separuh. Penderita tipe HPV 18 lebih banyak merupakan tamatan perguruan tinggi daripada HPV 16. Sesuai dengan penelitian Asyifa (2019) di RSUD Dr. Moewardi Surakarta bahwa 63,9% penderita karsinoma serviks paling banyak memiliki riwayat pendidikan rendah.

Selanjutnya penderita tipe HPV 16 memiliki variasi pekerjaan yang lebih banyak daripada HPV 18, walaupun sebagian besar keduanya merupakan IRT. Terdapat beberapa pendapat yang berbeda mengenai riwayat pekerjaan sebagai faktor risiko terjadinya karsinoma serviks. Hasil penelitian ini sejalan dengan Girsang (2021) di RSUP H. Adam Malik bahwa 44,3% penderita karsinoma serviks bekerja sebagai IRT. Hal ini dapat diakibatkan oleh rendahnya pengetahuan ibu akan bahaya karsinoma serviks, kurangnya kesadaran untuk menjaga kebersihan alat kelamin, serta kurangnya minat untuk melakukan deteksi dini yang dapat disebabkan oleh tingkat penghasilan yang rendah sehingga hanya berfokus untuk memenuhi kebutuhan hidup sehari-hari terlebih dahulu. Berbeda dengan penelitian Damayanti (2013) di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru, wanita dengan pekerjaan berat seperti buruh dan petani lebih berisiko menderita karsinoma serviks 9 kali dibandingkan dengan wanita yang memiliki pekerjaan ringan atau bekerja di kantor. Berdasarkan penelitian Cahyati dan Mukharomah (2016) di Semarang sebanyak 37 orang (57,8%) yang terlambat maupun tidak terlambat didiagnosis karsinoma serviks sebagian besar tidak bekerja atau berperan sebagai IRT. Penelitian tersebut menunjukkan bahwa tidak ada hubungan antara status pekerjaan dengan keterlambatan diagnosis karsinoma serviks.

Dalam hal status ekonomi dapat diterangkan bahwa untuk penderita tipe HPV 18 lebih banyak memiliki status ekonomi yang tinggi dibandingkan dengan tipe HPV 16. Status ekonomi penderita yang dikaitkan dengan tingkat penghasilan rendah berisiko 6,818 kali mengalami keterlambatan diagnosis karsinoma serviks daripada tingkat penghasilan tinggi (Cahyati & Mukharomah, 2016).

Riwayat paritas penderita karsinoma serviks pada penelitian ini sama-sama tinggi pada multiparitas. Namun pada tipe HPV 16 memiliki lebih banyak penderita yang merupakan grande multipara daripada HPV 18. Wanita yang mempunyai 3-5 anak secara signifikan akan berisiko 3,16 kali menjadi karsinoma serviks (Pattanshetty & Sharma, 2018).

Penderita tipe HPV 18 memiliki lebih banyak partner seksual daripada tipe HPV 16. Lebih dari separuh penderita karsinoma serviks pada penelitian ini hanya memiliki satu pasangan dalam berhubungan seksual. Berbeda dengan teori multipartner sebagai salah satu faktor risiko karsinoma serviks, yakni semakin berganti pasangan maka risiko tertularnya infeksi HPV juga semakin tinggi. Hal ini disebabkan terpaparnya sel epitel serviks yang mempunyai pH tertentu dengan sperma-sperma yang mempunyai pH yang berbeda pada multipartner sehingga dapat merangsang terjadinya perubahan ke arah displasia (*Bramanuditya, 2018*). Multipartner juga dapat dikaitkan dengan tingginya kuantitas berhubungan seksual yang mengarah pada rentannya kejadian abrasi pada epitel serviks sehingga memudahkan infeksi HPV berulang. Menurut asumsi peneliti perbedaan hasil pada penelitian ini dapat disebabkan oleh faktor-faktor lain yang lebih berisiko tinggi pada penderita seperti personal hygiene yang buruk, status ekonomi serta tingkat pendidikan yang rendah. Multipartner tidak selalu berisiko tinggi menyebabkan lesi pra-karsinoma serviks selama hubungan seksual dilakukan secara aman dan memiliki imunitas tubuh yang baik. Tanpa berganti-ganti pasangan pun setiap wanita yang telah aktif secara seksual tetap bisa berisiko mengalami karsinoma serviks dengan faktor risiko lainnya.

Pada umumnya penderita karsinoma serviks pada penelitian ini tidak memiliki riwayat Infeksi Menular Seksual (IMS). Sesuai dengan penelitian Hannisah dan Lubis (2017) di Sumatera Utara yakni sebanyak 81% penderita tidak pernah memiliki riwayat IMS. Hasil analisis penelitian tersebut menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara IMS dengan kejadian lesi pra-karsinoma dan karsinoma serviks ($p=0,190$). Berbeda dengan penelitian Pawarti (2015) di Bali, riwayat IMS 9,7 kali meningkatkan risiko lesi pra-karsinoma serviks dibandingkan dengan wanita pasangan usia subur (PUS) yang tidak pernah mengalami IMS.

IMS kemungkinan berperan sebagai ko-faktor infeksi HPV pada manusia dengan menyebabkan terjadinya lesi pada serviks yang mempermudah masuknya virus HPV ke basal membran serviks. Selain itu IMS pada wanita kemungkinan juga memengaruhi penurunan daya tahan tubuh dan mempercepat berkembangnya infeksi HPV. Hasil pada penelitian ini berbeda karena dapat dipengaruhi oleh karakteristik penderita yang lebih dari separuhnya tidak memiliki banyak partner dalam berhubungan seksual sehingga peluang terjangkitnya IMS menjadi lebih kecil. HPV ditularkan dari satu orang ke orang lain selama kontak dengan bagian tubuh yang terinfeksi. Meskipun HPV dapat menyebar selama kontak seksual, termasuk vaginal, anal, dan oral, hubungan seksual bukan satu-satunya cara penyebaran infeksi. Yang diperlukan hanya kontak kulit ke kulit dengan area tubuh yang terinfeksi HPV. HPV dapat menginfeksi selama bertahun-tahun tanpa menimbulkan gejala apapun dan tidak selalu menyebabkan kutil atau gejala lainnya. Seseorang dapat terinfeksi virus dan menyebarkannya tanpa menyadarinya.

Pasangan penderita karsinoma serviks pada penelitian ini sebagian besar telah melakukan sirkumsisi. Jumlah penderita tipe HPV 16 memiliki lebih sedikit pasangan yang tidak melakukan sirkumsisi daripada tipe HPV 18. Hasil ini sejalan dengan penelitian Ningsih (2017) di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yakni ditemukan sebanyak 88,6% penderita memiliki pasangan yang telah melakukan sirkumsisi dan variabel ini

tidak memiliki hubungan dengan kejadian karsinoma serviks. Begitu juga dengan penelitian Yuliasuti (2021) di Lombok, sebanyak 95,3% pasangan penderita sudah melakukan tindakan sirkumsisi dan uji statistik menunjukkan hasil yang tidak signifikan terhadap lesi pra-karsinoma serviks ($p=0,969$).

Sirkumsisi memberikan perlindungan terhadap berbagai infeksi, kondisi dermatologis, dan kanker genital pada pria dan pasangan seksualnya (Morris *et al*, 2019). Wanita yang memiliki pasangan yang tidak disirkumsisi memiliki risiko 2,1 kali lebih besar untuk menderita karsinoma serviks. Mekanisme ini diduga berasal dari akumulasi smegma yang terdapat pada prepusium pria yang tidak dibersihkan dan dapat membawa masuknya berbagai macam bakteri serta virus saat melakukan hubungan seksual (Syatriani, 2011). Perbedaan hasil pada penelitian ini dapat disebabkan oleh faktor-faktor lain yang lebih berisiko tinggi pada penderita seperti personal hygiene yang buruk, status ekonomi serta tingkat pendidikan yang rendah. Walaupun telah disirkumsisi, apabila kedua pasangan pria dan wanita berisiko tinggi terhadap infeksi karena gaya hidup yang tidak sehat serta imunitas tubuh yang rendah, maka wanita masih bisa terkena karsinoma serviks disertai dengan risiko lainnya.

Pada penelitian ini didapatkan lebih banyak penderita karsinoma serviks yang tidak merokok daripada yang merokok pada kedua tipe HPV. Sesuai dengan penelitian Dewi (2013) di Denpasar, yakni tidak hanya kebiasaan merokok tetapi paparan terhadap asap rokok juga secara signifikan berperan sebagai faktor risiko terhadap kejadian lesi pra-karsinoma serviks. Paparan asap rokok > 4 jam perhari meningkatkan kejadian lesi pra-karsinoma serviks sebesar 4 kali. Pada wanita perokok konsentrasi nikotin pada getah serviks 56 kali lebih tinggi dibanding dalam serum. Kandungan nikotin dalam asap rokok masuk dalam lendir yang menutupi serviks sehingga menurunkan status imun serviks terhadap perubahan abnormal. Bahan kimia tersebut dapat merusak DNA pada sel epitel serviks dan berkontribusi terhadap perkembangan karsinoma serviks. Merokok secara aktif maupun pasif dapat menurunkan sistem kekebalan tubuh. Risiko terjadinya kanker meningkat 13 kali lipat oleh kebiasaan merokok yang aktif dan pasif sekitar 1,5 kali lipat dalam waktu yang cukup lama (Ernawati & Rahmatia, 2020).

Penggunaan AKDR didapatkan lebih banyak pada penderita tipe HPV 16 dibanding HPV 18. Alat Kontrasepsi Dalam Rahim (AKDR) merupakan salah satu bentuk kontrasepsi yang banyak digunakan tetapi masih terdapat masyarakat yang belum memahami dengan baik mengenai cara pemakaian yang benar beserta efek samping yang ditimbulkan. Infeksi bakteri atau virus merupakan salah satu efek samping dari penggunaan AKDR, termasuk infeksi HPV penyebab karsinoma serviks. Hasil penelitian ini berbeda dengan Arta (2012) di RSUD Dr. Moewardi, dimana pengguna AKDR akan berisiko mengalami karsinoma serviks 12,7 kali lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak menggunakan. Hal serupa juga ditemukan oleh Mulyandari (2020) di Surakarta yang menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara lama penggunaan AKDR terhadap risiko karsinoma serviks. Pada penelitian tersebut paling lama pasien menggunakan kontrasepsi selama 7 tahun, hal ini cenderung mengakibatkan timbulnya erosi di serviks yang kemudian menjadi infeksi berupa radang persisten dan dapat meningkatkan risiko terjadinya karsinoma serviks.

Perbedaan pada hasil penelitian ini dapat disebabkan oleh pemakaian alat kontrasepsi selain AKDR seperti barrier/kondom, oral/pil, hormonal, permanen dan lain sebagainya. Penggunaan kontrasepsi hormonal merupakan variabel paling dominan yang memengaruhi karsinoma serviks ($p=0.005$) (Ardiyani, 2021). Penggunaan kontrasepsi oral dalam jangka waktu lebih dari 5 tahun berturut-turut meningkatkan risiko karsinoma serviks sebesar 1,9 kali, hal ini dikarenakan terganggunya keseimbangan hormon khususnya estrogen yang diduga menginduksi onkogenesis secara langsung pada epitel serviks (Fitrisia et al, 2019).

Riwayat penyakit kanker dalam keluarga penderita karsinoma serviks lebih banyak ditemukan pada tipe HPV 18 dibanding HPV 16. Sekitar 5-10% kasus kanker memiliki pola keturunan, karena adanya mutasi germline pada onkogen dan gen supresor tumor. Adanya riwayat keluarga dengan penyakit kanker belum tentu menjadikan keturunannya akan terkena kanker, untuk karsinoma serviks sendiri faktor utamanya adalah adanya infeksi HPV. Karena sebagian besar penderita pada penelitian ini tidak memiliki riwayat kanker dalam keluarga maka dapat sejalan dengan hasil penelitian Ernawati dan Rahmatia (2020) di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda yang menunjukkan tidak ada hubungan antara riwayat keluarga dengan jenis kanker ($p=0,492$). Hal ini dapat disebabkan karena penyebab kejadian kanker mayoritas ditimbulkan oleh gaya hidup dan juga pola konsumsi rendah serat.

Berdasarkan riwayat pap smear yang dilakukan, ditemukan bahwa sebagian besar penderita tidak melakukan pemeriksaan pap smear yang merupakan salah satu tindakan deteksi dini serta pencegahan karsinoma serviks. Hal ini dapat disebabkan oleh status ekonomi serta tingkat pendidikan sebagian penderita pada penelitian ini yang rendah. Penderita dengan pendidikan rendah memiliki kemungkinan 1,49 kali lebih banyak mengalami keterlambatan mencari pengobatan ke pelayanan kesehatan dibandingkan penderita dengan pendidikan tinggi (Surbakti et al, 2017).

Pendidikan mempunyai pengaruh langsung terhadap pencegahan dengan meningkatnya kesadaran akan pentingnya melakukan pemeriksaan kesehatan secara teratur dan kerelaan untuk melakukan pemeriksaan tersebut. Pendidikan yang lebih tinggi memiliki kemungkinan lebih banyak melakukan pemeriksaan pap smear dan kemudian mencari pengobatan bila ada kecurigaan pada tahap awal dibandingkan dengan mereka yang memiliki pendidikan formal lebih rendah (Surbakti et al, 2020). Penderita dengan tingkat sosial ekonomi atau pendapatan rendah erat kaitannya dengan status pekerjaan dan tingkat penghasilan yang mempengaruhi akses untuk mendapatkan deteksi dini, sehingga berisiko mengalami keterlambatan diagnosis dan pengobatan karsinoma serviks (Cahyati & Mukharomah, 2016). Karsinoma ini dapat dicegah terutama jika ditemukan dalam kondisi lesi pra-karsinoma yang dapat diketahui saat melakukan deteksi dini dengan IVA dan Pap smear. Melewatkan atau bahkan tidak melakukan tindakan skrining secara teratur dapat menurunkan tingkat keberhasilan penyembuhan lesi serta meningkatkan risiko kejadian karsinoma serviks di kemudian hari karena keterlambatan diagnosis. Penderita di Botswana yang sudah pernah melakukan tindakan skrining karsinoma serviks sebelumnya menunjukkan penurunan kemungkinan dengan kondisi stadium akhir saat diagnosis (Friebel-Klingner et al, 2021).

Perbandingan Manifestasi Klinis HPV 16 dengan HPV 18 pada Penderita Karsinoma Serviks

Mayoritas penderita yang terinfeksi high-risk HPV tidak akan pernah menunjukkan tanda-tanda infeksi sampai sudah menyebabkan masalah kesehatan yang serius. Studi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah telah menunjukkan bahwa pengenalan gejala karsinoma serviks yang buruk sering mispersepsi sebagai gejala pada perubahan tubuh lainnya atau infeksi menular seksual dan kemudian menunda untuk mencari pertolongan kesehatan sehingga kanker akan didiagnosis saat sudah menjadi stadium lanjut (*Mwaka et al, 2015*), (*Adoch et al, 2020*). Jika karsinoma bersifat invasif, manifestasi klinis yang paling umum adalah perdarahan serta keputihan abnormal. Karena tekanan tumor di daerah panggul, gejala dapat berkembang secara lateral dari nyeri pinggang atau perut bagian bawah hingga obstruksi ureter, oligo atau anuria. Gejala lanjut dapat terjadi tergantung pada infiltrasi tumor ke organ yang terkena seperti fistula kandung kemih-vagina, fistula rektal-vagina, edema tungkai bawah. Apabila menyebar ke KGB dapat teraba keras atau bengkak terutama di daerah panggul dan lipat paha serta terjadi limfedema (*Bhatla et al, 2021*).

Sebagian besar penderita tipe HPV 16 memiliki perdarahan vagina abnormal, sedangkan pada tipe HPV 18 hanya ditemukan kurang dari separuhnya. Lebih dari separuh penderita mengalami perdarahan setelah koitus. Dari 29 orang yang telah mengalami menopause, lebih dari separuhnya yang merupakan penderita tipe HPV 16 mengalami perdarahan setelah menopause. Jumlah ini lebih banyak daripada penderita tipe HPV 18 yang hanya ditemukan kurang dari separuh.

Manifestasi klinis perdarahan vagina abnormal dapat ditemukan berupa perdarahan setelah koitus, perdarahan setelah menopause, perdarahan dan bercak di antara periode menstruasi, memiliki periode menstruasi yang lebih lama atau lebih berat dari biasanya serta dapat juga terjadi perdarahan setelah douching. Umumnya perdarahan tidak normal yang keluar melalui vagina yang terjadi setelah berhubungan seksual ini disebabkan oleh adanya iritasi serta perlukaan pada serviks. Serviks yang telah berubah menjadi karsinoma cenderung bersifat rapuh, mudah berdarah dan diameternya dapat membesar. Hasil pada penelitian ini sesuai dengan penelitian Friebel-Klingner et al. (2021) di Botswana, dimana penderita karsinoma serviks sebanyak 66,3% pada stadium awal dan 82,3% pada stadium akhir dilaporkan mengalami perdarahan vagina abnormal. Pada penelitian Elhasan et al (2019) di Sudan ditemukan sebanyak 31 orang (53,4%) memiliki perdarahan vagina abnormal dan 17 orang (29,3%) mengalami perdarahan setelah menopause. Berdasarkan penelitian di Rumah Sakit Universitas Cambridge, sebanyak 6 dari 7 orang (85,7%) yang didiagnosa karsinoma serviks ditemukan memiliki manifestasi klinis berupa perdarahan setelah koitus (*Jasper et al, 2022*).

Selanjutnya pada penderita tipe HPV 18 ternyata lebih banyak mengalami keputihan abnormal dibanding dengan tipe HPV 16. Keputihan adalah kondisi ketika lendir kental atau cairan bening keluar dari vagina. Kondisi ini dibagi menjadi dua meliputi keputihan normal (dialami oleh setiap wanita dikarenakan perubahan hormon

didalam tubuh untuk menjaga kebersihan, kelembapan, serta untuk melindungi organ genital dari infeksi) dan keputihan tidak normal atau abnormal. Pada keputihan abnormal cairan keputihan berbeda warna, bau, jumlah atau tekstur dari biasanya, serta keluar dengan darah diluar jadwal menstruasi. Keputihan abnormal yang dapat diwaspadai sebagai manifestasi klinis karsinoma serviks yakni keputihan berwarna coklat atau disertai bercak darah dan jaringan, berbau tidak sedap, terjadi secara berulang dan tak kunjung sembuh. Pasien yang sebagian besar didiagnosis melalui skrining serviks rutin memiliki kanker mikroinvasif, sebanyak 84% nya melaporkan gejala yang dimulai sebelum tes skrining diagnostik paling sering adalah keputihan (n = 39) (Lim et al, 2014).

Penderita tipe HPV 16 yang mengalami nyeri panggul ditemukan lebih dari separuh, sementara itu pada tipe HPV 18 ditemukan kurang dari separuh. Nyeri di area panggul dan perut bawah pada penderita karsinoma serviks bisa terjadi karena beragam faktor, seperti peradangan di serviks dan area sekitarnya, penekanan pembuluh darah dan syaraf oleh kanker yang semakin membesar, penyebaran sel kanker ke tulang di sekitar panggul atau beragam organ lain di sekitar panggul dan perut bawah, bahkan juga karena efek samping kemoterapi dan penanganan lain yang dilakukan untuk mengatasinya. Nyeri panggul juga dapat disebabkan akibat batu atau infeksi saluran kemih, gastroenteritis, syaraf kejepit, peritonitis, obstruksi usus, gangguan psikis, dan sebagainya. Nyeri panggul yang diwaspadai sebagai salah satu manifestasi klinis karsinoma serviks ialah nyeri panggul berulang yang disertai perdarahan pada vagina, terutama bila terjadi setelah menopause. Berdasarkan klasifikasi FIGO, nyeri panggul sudah dapat dirasakan pada pasien karsinoma serviks yang mencapai stadium III yakni tumor dengan invasi parametrium hingga sepertiga bagian bawah vagina dan meluas ke dinding panggul (Boardman & Matthews, 2022). Sebanyak 65,3% wanita pada penelitian di Uganda yang setengahnya telah terdiagnosis karsinoma serviks mengenali nyeri pada perut bagian bawah/ panggul yang persisten sebagai salah satu dari manifestasi klinis karsinoma ini (Adoch et al, 2020). Nyeri panggul juga dapat muncul sebagai efek samping perawatan medis karsinoma serviks yang ditemukan pada wanita yang baru saja menyelesaikan kemoterapi, terapi radiasi sinar eksternal, dan brakiterapi untuk karsinoma serviks stadium III (Alappattu, 2013).

Sebagian besar pada masing-masing tipe HPV tidak mengalami manifestasi klinis berupa kaki bengkak. Kaki bengkak merupakan salah satu manifestasi klinis yang dapat muncul pada stadium IIC2 karsinoma serviks akibat penyebaran sel kanker ke KGB dan menyebabkan penyumbatan para-aorta. Berdasarkan klasifikasi FIGO, pada stadium IIC2 karsinoma serviks telah melibatkan sepertiga bagian bawah vagina, meluas ke dinding panggul, menyebabkan hidronefrosis, serta melibatkan metastasis kelenjar getah bening para-aorta (Boardman & Matthews, 2022). Sebanyak 15,4% pasien karsinoma serviks yang memiliki kekambuhan kelenjar getah bening para-aorta (PALN) sebagai situs pertama perkembangan tumor setelah menerima terapi radiasi panggul kuratif, ditemukan mengalami edema pada ekstremitas bawah (Chen et al, 2019). Pada hasil penelitian ini kemungkinan sebagian besar penderita belum mencapai stadium tersebut sehingga belum banyak yang mengalami manifestasi klinis berupa kaki bengkak.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa penderita karsinoma serviks dengan tipe infeksi HPV 16 memiliki faktor risiko dan manifestasi klinis yang tidak jauh berbeda dengan HPV 18. Tidak terdapat perbandingan yang signifikan terhadap faktor risiko dan manifestasi klinis HPV 16 dengan HPV 18 pada penderita karsinoma serviks kecuali pada faktor risiko usia menikah.

DAFTAR PUSTAKA

- Adoch, W. et al. (2020). Knowledge of cervical cancer risk factors and symptoms among women in a refugee settlement: a cross-sectional study in northern Uganda. *Conflict and health*, 14(1), 85. <https://doi.org/10.1186/s13031-020-00328-3>.
- Alappattu M. J. (2013). Pain and Psychological Outcomes After Rehabilitative Treatment for a Woman With Chronic Pelvic Pain With Stage III Cervical Cancer: A Case Report. *Journal of women's health physical therapy*, 37(3), 97–102. <https://doi.org/10.1097/JWH.0000000000000004>.
- Ardiyani, N.V. (2021). *Hubungan Kontrasepsi Hormonal dengan Kanker Serviks di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang*. (Skripsi, Universitas Sriwijaya). Sriwijaya Repository. <https://repository.unsri.ac.id/60716/>.
- Arta, O.P. (2012). *Hubungan antara Pemakaian Alat Kontrasepsi Dalam Rahim (AKDR) dan Kejadian Kanker Serviks di RSUD Dr. Moewardi*. (Skripsi, Universitas Sebelas Maret). UNS Repository. <https://jurnal.fk.uns.ac.id/index.php/Nexus-Kedokteran-Klinik/article/view/156>.
- Asyifa F. (2019) *Hubungan Antara Paritas dan Tingkat Pendidikan Terhadap Kejadian Karsinoma Serviks*. (Skripsi, Universitas Muhammadiyah Surakarta). UMS Repository. <https://eprints.ums.ac.id/69718/>.
- Bhatla, N. et al. (2021). Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 155 Suppl 1(Suppl 1), 28–44. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13865>.
- Boardman, C.H & Matthews, K.J. (2022). Cervical Cancer Staging: TNM and FIGO Classifications for Cervical Cancer. *Medscape*. <https://emedicine.medscape.com/article/2006486-overview>.
- Bramanuditya, A. (2018). *Hubungan Antara Pernikahan Usia Muda dengan Kejadian Karsinoma Serviks di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta*. (Skripsi, Politeknik Kesehatan Kemenkes Yogyakarta). POLKESYO Repository. <http://eprints.poltekkesjogja.ac.id/1299/>.
- Bruni et al. (2022). *Human Papillomavirus and Related diseases report in Indonesia: Summary Report*. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre).
- Cahyati, W.H. & Mukharomah, K.I. (2016). Hubungan Faktor Sosial Ekonomi dengan Keterlambatan Diagnosis Penderita Kanker Leher Rahim di RSUD Kota Semarang. *Journal Public Health Perspective*, 1(1), 63-5.
- Chen, C. S. et al. (2019). Analysis of prognostic factors and clinical outcomes in uterine cervical carcinoma with isolated para-aortic lymph node recurrence. *American journal of translational research*, 11(12), 7492–502.

- Damayanti. (2013). Faktor-faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Karsinoma Serviks di RSUD Arifin Achmad Pekanbaru. *Jurnal Kesehatan Komunitas*, 2(2), 91.
- Dewi, I.G.A.A.N. (2013). Paparan Asap Rokok dan Higiene Diri merupakan Faktor Risiko Lesi Prakanker Leher Rahim di Kota Denpasar tahun 2012. *Journal Public Health and Preventive Medicine*, 1(1), 63-8.
- Elhasan, L. M. E. et al. (2019). Prevalence of human papillomavirus type 16 in Sudanese women diagnosed with cervical carcinoma. *Journal of cancer research and therapeutics*, 15(6), 1316–1320. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_656_18.
- Ernawati, R. & Rahmatia, A.Y. (2020). Hubungan Riwayat Keluarga dan Riwayat Merokok dengan Jenis Kanker di Ruang Kemoterapi RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *Borneo Student Research*, 1(3), 1607-8.
- Evriarti, P.R & Yasmon, A. (2019). Patogenesis Human Papillomavirus (HPV) pada Karsinoma Serviks. *Jurnal Biotek Medisiana Indonesia*, 8(1), 23-32.
- Fitrisia, C.A. et al. (2019). Analisis Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Lesi Prakanker Serviks pada Wanita Pasangan Usia Subur di Wilayah Kerja Puskesmas Muara Bungo 1. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 8(4), 33-43.
- Friebel-Klingner, T. M. et al. (2021). Clinical and sociodemographic factors associated with late stage cervical cancer diagnosis in Botswana. *BMC women's health*, 21(1), 267. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01402-5>.
- Girsang, V.I et al. (2021). Karakteristik Pasien Penderita Kanker Serviks di Rumah Sakit Umum Pusat Provinsi Sumatera Utara. *Jurnal TEKESNOS*, 3(1), 132.
- GLOBOCAN/IARC. (2020). Cervical Cancer, Estimated Incidence, Mortality and Prevalence in Indonesia. *Section of Cancer Surveillance*. <https://gco.iarc.fr/today/home>.
- Hannisah, N.F. & Lubis, H.M.L. (2017). *Hubungan Faktor-Faktor Risiko Lesi pada Serviks dengan Lesi Prakanker dan Kanker Berdasarkan Hasil Pemeriksaan Sitologi Serviks pada Wanita Pekerja Seksual di Lokalisasi X Kecamatan Medan Belawan Sumatera Utara*. (Skripsi, Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara). UMSU Repository. <https://repository.umsu.ac.id/handle/123456789/226>.
- Hidayat, A.N. (2020). *Gambaran Faktor Risiko Penderita Karsinoma Serviks di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2019*. (Skripsi, Universitas Andalas). Unand Repository. <http://scholar.unand.ac.id/65014/>.
- Jasper, B. et al. (2022). The incidence of cervical cancer in women with postcoital bleeding and abnormal appearance of the cervix referred through the 2-week wait pathway in the United Kingdom: A retrospective cohort study. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 48(11), 2872–2878. <https://doi.org/10.1111/jog.15366>.
- Lim, A. W. et al. (2014). Delays in diagnosis of young females with symptomatic cervical cancer in England: an interview-based study. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*, 64(627), e602–e610. <https://doi.org/10.3399/bjgp14X681757>.
- Luo, H. X. et al. (2018). Evaluation of CIN2+ /CIN3+ risk of different HPV subtypes infection combined with abnormal cytology status. *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*, 40(3), 232–238. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.03.015>.

- Morris, B. J. et al. (2019). Critical evaluation of arguments opposing male circumcision: A systematic review. *Journal of evidence-based medicine*, 12(4), 263–290. <https://doi.org/10.1111/jebm.12361>.
- Mulyandari, M. et al. (2020). Hubungan Lama Penggunaan Alat Kontrasepsi Oral (Pil KB) dan Intrauterine Device (IUD) Terhadap Risiko Kanker Serviks di Puskesmas Ngoresan Surakarta. *Jurnal Keperawatan Malang*, 5(2), 75-7.
- Mwaka, A. D. et al. (2015). Symptomatic presentation with cervical cancer in Uganda: a qualitative study assessing the pathways to diagnosis in a low-income country. *BMC women's health*, 15, 15. <https://doi.org/10.1186/s12905-015-0167-4>.
- Ningsih, D.P.S. et al. (2017). Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian kanker serviks di rumah sakit Sardjito Yogyakarta. *BKM Journal of Community Medicine and Public Health*, 33(3), 127. <https://doi.org/10.22146/bkm.17160>.
- Okunade, K. S. (2020). Human papillomavirus and cervical cancer. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 40(5), 602–608. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1634030>.
- Parwati, N.M. et al. (2015). Kontrasepsi Hormonal dan Riwayat Infeksi Menular Seksual sebagai Faktor Risiko Lesi Prakanker Leher Rahim. *Public Health and Preventive Medicine Archive*, 3(2), 177.
- Pattanshetty, S.M. & Sharma, P. (2018). A Study on Risk Factors of Cervical Cancer Among Patients Attending a Tertiary Care Hospital: A Case-Control Study. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 6, 83-7. <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2017.10.001>.
- Rio, S. & Suci, E.S.T. (2017). Persepsi tentang Karsinoma Serviks dan Upaya Prevensinya pada Perempuan yang Memiliki Keluarga dengan Riwayat Karsinoma. *Jurnal Kesehatan Reproduksi*, 4(3), 159–69. <https://doi.org/10.22146/jkr.36511>.
- Ronco, G. et al. (2014). Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials. *Lancet (London, England)*, 383(9916), 524–532. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62218-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62218-7).
- Segondy, M. et al. (2018). Diagnostic value of human papillomavirus (HPV) 16 and HPV18 viral loads for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2+) in a cohort of African women living with HIV. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 99-100, 79–83. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.01.006>.
- Setiawan, D. et al. (2018). Health-Related Quality of Life of Patients with HPV-Related Cancers in Indonesia. *Value in health regional issues*, 15, 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2017.07.010>.
- Surbakti, E. et al. (2017). Influence of Cancer Fatalism and Family Support Against Delay Cervical Cancer Sufferers Seek Treatment at the Hospital Center H. Adam Malik Medan Indonesia. *Asian Journal of Microbiology Biotechnology and Environmental Sciences*, 19(2), 247-55.
- Surbakti, E. et al. (2020). Hubungan Karakteristik, Riwayat Keluarga dan Pengetahuan pada Ibu yang Menderita Kanker Serviks Dalam Keterlambatan Mencari Pengobatan Kepelayanan Kesehatan. *Colostrum Jurnal Kebidanan*, 1(2), 42-3.
- Syatriani, S. (2011). Faktor Risiko Kanker Serviks di Rumah Sakit Umum Pemerintah Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Sulawesi Selatan. *Jurnal Kesehatan Masyarakat Nasional*, 5(6), 287.

- Yousefi, G. Z. et al. (2018). Human Papillomavirus Infection and Fascin Over-Expression in Squamous Cell Carcinoma of The Cervix. *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*, 32, 134. <https://doi.org/10.14196/mjiri.32.134>.
- Yuliasuti, L.P.S. et al. (2021). Hubungan Faktor Risiko dengan Lesi Prakanker Serviks di Puskesmas Segerongan Lombok Barat. *Journal of Innovation Research and Knowledge*, 1(5), 877-83.
- Zhang, J. et al. (2019). Human Papillomavirus Type 16 Disables the Increased Natural Killer Cells in Early Lesions of the Cervix. *Journal Immunology Research*, 1, 8. <https://doi.org/10.1155/2019/9182979>.