

Infeksi *Chlamydia trachomatis* pada Kanker Serviks Terinfeksi Human Papilloma Virus tipe 16 dan 18 : Studi Cross – Sectional

K. Tonika, K. Suwiyoga

Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, Denpasar

ABSTRAK

Tujuan: Mengetahui peran infeksi *Chlamydia trachomatis* pada kanker serviks yang terinfeksi HPV tipe 16 dan 18.

Bahan dan cara: Studi *cross-sectional* dilakukan di Bagian Obstetri dan Ginekologi FK UNUD/RS Sanglah Denpasar selama tahun 2002-2003. Sampel adalah kanker serviks baru dan belum pernah diterapi serta bersedia ikut serta sebagai subyek penelitian. Penentuan sampel secara berturut-turut dan besarnya dihitung dengan memakai rumus Pocock. Diagnosis kanker serviks berdasarkan hasil histopatologi biopsi lesi serviks dengan tuntunan kolposkopi. Infeksi HPV berdasarkan isolasi DNA memakai teknik PCR di unit riset Biomedik RSUD Mataram, dan pemeriksaan serologi di Laboratorium Prodia Denpasar. Data dicatat pada formulir penelitian, kemudian diolah memakai program SPSS 10.0 for Windows. Dilakukan uji X^2 dan hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel dan narasi.

Hasil: Sejumlah 50 sampel dibagi atas tiga kelompok yaitu (1) kanker serviks terinfeksi HPV tipe 16 dan 18, (2) kanker serviks terinfeksi HPV tipe lain, dan (3) kanker serviks tidak terinfeksi HPV. Didapatkan perbedaan infeksi *Chlamydia trachomatis* pada kelompok 1 dengan kelompok 2 adalah tidak bermakna (*Fisher's exact test*: $p = 0,576$, $RP = 0,667$; $CI\ 95\% 0,273-1,631$). Infeksi *C.trachomatis* pada kelompok 1 dengan kelompok 3 berbeda tidak bermakna (*Fisher's exact test*: $p=0,039$, $RP = 3,824$; $CI\ 95\% 0,649-22,510$). Infeksi *C.trachomatis* pada kelompok 2 dengan kelompok 3 berbeda tidak bermakna (*Fisher's exact test*: $p = 0,464$, $RP = 3,353$; $CI\ 95\% 0,485-22,897$).

Kesimpulan: Infeksi *C. trachomatis* tidak terbukti sebagai faktor risiko minor kanker serviks terinfeksi HPV tipe 16 dan 18, infeksi HPV selain tipe 16 dan 18, dan tidak terinfeksi HPV.

Kata kunci: *Chlamydia trachomatis*, infeksi HPV tipe 16 dan 18, kanker serviks.

PENDAHULUAN

Kanker serviks masih merupakan masalah yang cukup besar di negara-negara sedang berkembang termasuk Indonesia karena insiden dan kematiannya yang tinggi. Di dunia (1980), diperkirakan 450.000 kasus baru kanker serviks tiap tahun :

96.100 di negara maju dan 369500 di negara sedang berkembang dengan 300.000 kematian tiap tahun akibat kanker serviks.¹ Insiden penderita kanker serviks di Indonesia sampai saat ini tidak diketahui pasti karena lemahnya sistem registrasi. Dari 13 Pusat Lab. Patologi Anatomi (1998), prevalensi kanker

serviks menempati urutan pertama yaitu 28,66% dari 9.043 kanker pada wanita.^{1,2} Laporan beberapa rumah sakit pendidikan di Indonesia menyatakan bahwa proporsi kanker serviks antara 62-70% dari kanker ginekologi.^{2,3,4}

Penyebab kanker serviks adalah multifaktorial. Faktor risiko mayor adalah infeksi *human papilloma virus* (HPV). Infeksi *Chlamydia trachomatis* diduga sebagai ko-faktor yang bekerja sinergis dengan HPV melalui mekanisme radikal bebas dan sistem imun. Sejak tahun 1990-an, infeksi *Chlamydia trachomatis* yang merupakan penyakit hubungan seksual (PHS) tersering, menggantikan posisi *N.gonorrhoe*.^{5,6,7} Suatu studi kasus kontrol (Santosa *et al*, 1994), mendapatkan hubungan antara kanker serviks dengan 4 penyebab utama PHS yaitu HPV, CMV, HSV-2 dan *C. trachomatis*. Risiko *cervical intraepithelial lesion (CIN) III* meningkat dengan meningkatnya titer antibodi *C. trachomatis*.⁵ Hal ini didukung oleh studi lain yang mendapatkan bahwa risiko kanker serviks menjadi bermakna jika pada infeksi HPV juga ditemukan peningkatan titer antibodi HSV-2 dan *C. trachomatis*. Didapatkan pula, hanya infeksi *C. trachomatis* yang dihubungkan dengan peningkatan risiko perkembangan kanker serviks.⁸⁻¹³ Di sisi lain, seroepidemiologis menunjukkan hubungan yang tidak bermakna antara infeksi *C. trachomatis* dengan kanker serviks dan sebagai faktor risiko yang tidak tergantung untuk terjadinya CIN. Sedangkan hubungan antara kanker serviks dengan PHS yang lain seperti gonorehea, vaginosis bakterial, sitomegalovirus dan virus Epstein Barr adalah tidak konsisten.^(6,13,14)

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya perbedaan frekuensi infeksi *C. trachomatis* pada kanker serviks terinfeksi HPV tipe 16 dan 18. Hasil penelitian ini diharapkan dapat sebagai masukan terhadap kontroversi peran infeksi *C.trachomatis* pada karsinogenesis kanker serviks oleh infeksi HPV tipe 16 dan 18.

BAHAN DAN CARA

Rancangan penelitian ini adalah *cross-sectional*. Populasi adalah pasien kanker serviks dan sampel adalah kanker serviks dan bersedia ikut serta dalam penelitian ini (*informed consent*). Penelitian dilakukan di poliklinik Onkologi Ginekologi RS Sanglah Denpasar November 2002 - Juli 2003. Sampel ditentukan secara *consecutive*, dibagi atas tiga kelompok yaitu kelompok 1 adalah kanker serviks terinfeksi HPV tipe 16 dan 18, kelompok 2 adalah kanker seviks terinfeksi HPV tipe lain, dan kelompok 3 adalah kanker serviks tidak terinfeksi HPV. Biopsi serviks dan aspirasi darah vena kubiti dilakukan untuk pemeriksaan histopatologi, *polymerase chain reaction* (PCR), dan ELISA. Pemeriksaan histopatologi dilakukan di Lab. Patologi Anatomi FK UNUD/RS Sanglah Denpasar, serologi ELISA di Lab Prodia Denpasar, and PCR di Lab Biomedika RSUD Mataram. Besar sampel dapat dihitung dengan rumus :

$$n = \frac{1}{1-f} \times \frac{(Z\alpha)^2 P(1-P)}{(d)^2}$$

Keterangan :

n =jumlah sampel yang dibutuhkan untuk setiap kelompok.

f =proporsi *drop out*

Z α = nilai Z untuk alfa

P = perkiraan proporsi kejadian dipopulasi.

d = deviasi sampel terhadap populasinya

Z α =1,96 pada *confidence level* 95%

P : perkiraan yang menderita Chlamydia trachomatis = 50% (0,5)

d : deviasi yang diinginkan = 20% (0.2)

f : 0%

Dari perhitungan di atas didapatkan besar sampel adalah 49,61, dibulatkan menjadi 50. Data hasil penelitian dicatat dalam formulir khusus kemudian ditabulasi dan diolah dengan komputer program SPSS 10.0 *for Windows*. Dilakukan *T test* terhadap variabel umur, paritas, dan jumlah pasangan seksual untuk mengetahui homogenitas. Uji X² untuk mengetahui perbedaan infeksi *C.trachomatis* di antara ketiga kelompok.

DEFINISI OPERASIONAL VARIABEL

1. Kanker serviks yang dimaksud adalah kanker serviks uteri jenis epitelial berdasarkan pemeriksaan histopatologi.
2. Umur adalah usia kasus berdasarkan tanggal lahir atau seperti yang tertera pada kartu tanda penduduk.
3. Jumlah pasangan seksual adalah jumlah pria yang pernah melakukan kontak seks dengan pasien.
4. Paritas adalah jumlah janin viabel yang pernah dilahirkan.
5. Terinfeksi *C.trachomatis*, bila kadar antibodi klamidia > 1,10 : (+) dengan tes Elisa.
6. Terinfeksi HPV, apabila protein L₁ positif dan dinyatakan HPV 16 (+), 18 (+); apabila pada pemeriksaan DNA dengan PCR primer khusus terdapat hasil positif.

HASIL DAN DISKUSI

Penelitian ini hanya mengambil HPV tipe 16 dan 18 dengan pertimbangan kedua tipe HPV tersebut termasuk kelompok onkogenik tinggi, prevalensinya 84,5%, penelitian di Indonesia masih sangat terbatas, dan juga karena keterbatasan biaya. Sedangkan *C. trachomatis* dipilih sebagai variabel karena agen penyebab PHS ini menempati urutan pertama baik di Bali maupun di Indonesia (SKRT dan PHS, 2001). Uji Levent T terhadap usia, paritas dan jumlah pasangan seksual menunjukkan bahwa variabel-variabel tersebut homogen (p>0,05) (**Tabel 1**).

Tabel 1. Homogenitas usia, paritas, dan pasangan seksual

	Kelompok 1		Kelompok 2		Kelompok 3		P1	P2
	Rerata	SD	Rerata	SD	Rerata	SD		
Umur (tahun)	42,7	3,66	41,4	3,86	43,8	4,18	0,486	0,457
Paritas	3,5	0,62	3,2	0,55	3,6	0,58	0,197	0,175
Pas. Seksual	2,3	0,50	2,7	0,52	3,1	0,56	0,115	0,102

Selanjutnya, perbedaan prevalensi infeksi *C.trachomatis* pada masing-masing kelompok dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Perbedaan infeksi *C.trachomatis* pada kanker serviks terinfeksi HPV tipe 16 dan 18, kanker serviks terinfeksi HPV tipe lain, dan kanker serviks tidak terinfeksi HPV.

	Chlamydia trachomatis		Total	p
	Positif	Negatif		
HPV tipe 16 dan 18 (+)	26	8	34	0,576
HPV tipe lain (+)	4	2	6	0,039
HPV (-)	2	8	10	0,464
Jumlah	32	18	50	

Kelompok (1) dengan (2) *Fisher's Exact Test*: p: 0,576, RP: 0,667; IK 95%: 0,273-1,631

Kelompok (1) dengan (3) *Fisher's Exact Test*: p: 0,039, RP: 3,824; IK 95%: 0,649-22,510

Kelompok (2) dengan (3) *Fisher's Exact Test*: p: 0,464, RP: 3,353; IK 95%: 0,485-22,897

Perbedaan infeksi *C. trachomatis* antar ketiga kelompok tersebut tidak bermakna (**Tabel 2**).

Dari 50 kasus kanker serviks yang menjalani pemeriksaan antibodi *C. trachomatis* dari serum darah ditemukan 32 kasus (64,0%) positif, sedangkan dari pemeriksaan PCR terhadap biopsi porsio didapatkan infeksi HPV tipe 16 pada 22 kasus (44,0%), HPV tipe 18 sebanyak 2 kasus (16,0%) dan HPV tipe 16 dan 18 pada 4 kasus (8,0%), serta HPV tipe lain sebanyak 6 kasus (12,0%).

Pada penelitian sebelumnya di RS Sanglah Denpasar didapatkan 84,8% infeksi HPV tipe 16, 18, infeksi HPV tipe 16 sebesar 65,6% dan infeksi HPV tipe 18 sebesar 68,8%.¹⁵ Teknik PCR merupakan teknik biomolekuler yang terbaik dengan sensitivitas dan spesifisitas tinggi. PCR dapat meningkatkan secara bermakna skrining DNA dan dapat menunjukkan prevalensi infeksi HPV pada serviks lebih dari 70% wanita dengan sitologi normal dan 100% pada sitologi yang abnormal. PCR dapat mendeteksi DNA HPV pada lebih dari 90% kanker serviks.^{16,17,18,19,20}

Hasil penelitian ini tidak banyak dapat dikomparasi dengan studi lain karena keterbatasan studi tentang prevalensi *C. trachomatis* pada HPV tipe 16 dan atau 18, terutama di Indonesia.

Berbagai penelitian akhir-akhir ini, melaporkan bahwa secara klinikopatologi terdapat hubungan bermakna antara HPV dengan lesi intraepitel skuamosa.^{12,20} Demikian juga, secara klinikoserologi terdapat hubungan bermakna antara infeksi *C. trachomatis* dengan karsinoma sel skuamosa serviks.¹³ Dengan pemeriksaan PCR, ditemukan 12 kasus (48,0%) terinfeksi HPV, dengan pemeriksaan serologi antibodi *C. trachomatis* ditemukan 16 kasus (64%) positif.^{17,18}

Sebagai organisme patogen intraseluler, *C.trachomatis* memerlukan satu sistem kultur sel untuk perkembangbiakan di laboratorium, yang selama bertahun-tahun merupakan standar emas untuk deteksi *C. trachomatis*. Akan tetapi, karena alasan tidak adekuat, biaya dan kesulitan teknik kultur sel, maka pengembangan tes – tes non kultur merupakan prioritas utama penelitian selama 15 tahun terakhir ini. Tes serologik belum dipergunakan secara luas untuk diagnosis karena beberapa

masalah pokok seperti: 1) prevalensi seropositif yang tinggi dapat menggambarkan infeksi sebelumnya atau infeksi yang menetap. 2) tidak ada awal gejala yang dapat dideteksi, sehingga sering ditemukan dalam periode titer antibodi Ig M atau titer antibodi Ig G baik tinggi maupun rendah.^{12,17}

Studi hubungan seropositif *C. trachomatis* dan risiko karsinoma sel skuamosa serviks adalah berdasarkan penelitian Anttila *et al* (1998) di Finlandia, Norwegia dan Swedia yang mendapatkan hubungan sangat kuat antara seropositif *C. trachomatis* tipe G dengan karsinoma sel skuamosa; makin banyak jumlah serotipe *Chlamydia* yang menginfeksi, makin besar risiko karsinoma sel skuamosa. Fischer N (2002), menganalisis 81 kasus NIS dan karsinoma serviks invasif dan 68 pasien kelompok kontrol, dilakukan pemeriksaan pengaruh infeksi *C. trachomatis* terhadap adanya EGFR, TGF alpha, Ki 67, HPV 16 dan 18.¹⁶ Kadar antibodi serum diukur dengan teknik PCR untuk menilai adanya infeksi sebagai penyebab hipertrofi serviks pada wanita dengan dan tanpa NIS dan karsinoma invasif. Infeksi *Chlamydia*, juga HPV berkaitan dengan tingginya Ki 67 pada epitelium. Infeksi *C.trachomatis* juga meningkatkan adanya HPV 16 pada NIS I. Hasil tersebut mendukung dugaan bahwa infeksi *C.trachomatis* mempengaruhi aktivitas virus. Garland *et al* (2001), dengan teknik PCR mendapatkan prevalensi infeksi multipatogen pada 58 kasus (53%), infeksi patogen tunggal sebanyak 43 kasus (39%), 15 kasus (14%) terinfeksi patogen campuran. Didapatkan pula *C. trachomatis* pada 15 kasus (14%), *N. gonorrhoe* pada 12 kasus (11%), *T. vaginalis* pada 9 kasus (8%), dan HPV pada 39 kasus (36%).¹⁴ Melalui penelitian prospektif seroepidemiologi, Koskela *et al* (2000) mencari hubungan antara antibodi *C.trachomatis* serum dengan risiko karsinoma sel skuamosa serviks (HPV dan merokok, OR: 2.2; IK 95%: 1,3 – 3,5). Didapatkan pula. hubungan yang menetap antara merokok dengan seronegatif dan seropositif HPV 16 (OR: 3.0, IK 95%: 1,8 – 5,1; OR: 2.3; IK 95%: 0,8 – 7,0). Pada penelitian tersebut disimpulkan bahwa infeksi *C. trachomatis* meningkatkan risiko perkembangan lanjut karsinoma sel skuamosa serviks invasif.²¹ Hasil penelitian di atas, mirip dengan penelitian kasus kontrol oleh Dillner *et al.* (1997), bahwa pada populasi dengan prevalensi antibodi *C. trachomatis* yang rendah terdapat hubungan dengan risiko HPV 16 yang tinggi (RR: 11,8; 95% CI: 3,7 – 37,0). Penelitian lain, mendapatkan hubungan antara seropositif HPV tipe 11, 16, 18, 33 dengan kebiasaan seksual. Pada penelitian tersebut ditemukan proporsi seropositif HPV 16 meningkat secara linear sekitar 4% per partner (p<0.001), dari 4% jika hanya partner tunggal selama hidupnya, sampai 35% jika lebih dari 5 partner. Demikian juga, seroprevalensi HPV 33 dan 18 secara linear tergantung dari jumlah partner (p < 0.001). Sebaliknya pada populasi dengan prevalensi antibodi *C. trachomatis* yang tinggi, tidak ditemukan peningkatan risiko terhadap kejadian kanker serviks.¹²

Epitel serviks pada zona transformasi sangat sensitif terhadap respon eksternal sehingga mudah terjadi metaplasia. Metaplasia ini dapat berpotensi ganas bila kontak dengan agen seperti *C. trachomatis*, virus Papova termasuk bahan lain terjadi pada fase aktif atau pada fase awal metaplasia. Juga oleh infeksi HPV terutama HPV tipe 16 dan 18 yang ditularkan

lewat kontak seksual pada zona transformasi. Selain itu, merokok, aktivitas seksual, peradangan serviks ataupun trauma, status imunitas dan umur dapat membentuk lesi intraepitel skuamosa, yang selanjutnya dapat menimbulkan kanker skuamosa yang invasif.^{6,13}

SIMPULAN

Penelitian *cross-sectional* terhadap 50 kasus kanker serviks invasif di RS Sanglah Denpasar selama tahun 2002-2003, mendapatkan:

Pada kanker serviks, prevalensi infeksi *C.trachomatis* adalah 64,0%, infeksi HPV tipe 16 adalah 44,0%, tipe 18 adalah 16,0%, sedangkan infeksi HPV tipe lain adalah 12,0%.

1. Tidak terdapat perbedaan bermakna dalam hal infeksi *C. trachomatis* pada kanker serviks antara yang terinfeksi HPV tipe 16 dan 18 dengan yang terinfeksi HPV tipe lain (*Fisher exact test* $p= 0,576$, $RP= 0,667$; $IK\ 95\%: 0,273-1,631$).
2. Tidak terdapat perbedaan bermakna dalam hal infeksi *C.trachomatis* pada kanker serviks antara yang terinfeksi HPV tipe 16 dan 18 dengan yang tidak terinfeksi HPV (*Fisher exact test*: $p: 0,039$, $RP: 3,824$; $IK\ 95\%: 0,649-22,510$).
3. Tidak terdapat perbedaan bermakna dalam hal infeksi *C.trachomatis* pada kanker serviks antara yang terinfeksi HPV tipe lain dengan yang tidak terinfeksi HPV (*Fisher exact test*: $p: 0,464$, $RP: 3,353$; $IK\ 95\%: 0,485-22,897$).

KEPUSTAKAAN

1. Herman S, Wartiman M, Haryanto Y, Tinjauan epidemiologi atas penderita kanker serviks di enam belas rumah sakit pemerintah di Jawa Barat periode Januari – Desember 1998. Dalam: Naskah lengkap Pertemuan Ilmiah Tahunan XI Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi FK Unpad/RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung 1998: 164-75.
2. Azis MF. Pilihan terapi kanker ginekologi stadium awal. Naskah Lengkap Pertemuan Ilmiah Tahunan XI. Perkumpulan Obstetri dan Ginekologi Indonesia, Semarang 1999; 111-2.
3. Darma Putra, Suwiyoga K. Kanker serviks uterus di RSUP Denpasar 2000: 12-7.
4. Dillner J et al.. Seropositive to human papillomavirus type 16,18, or 33 capsid and to chlamydia trachomatis are marker of sexual behavior. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 173 (6); 1394-8.
5. De Sanjose S, Munoz N, Bosch FX, Remainn K, Pedersen NS, Orfila J et al. Sexually transmitted agents and cervical neoplasia in Colombia and Spain. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 136 (35): 1345-9.
6. Zenilman JM. Chlamydia and cervical cancer a real association ? *JAMA* 2002; 285 (1): 34-9.
7. Cotran RS, Kumar V, Collins T. The female genital tract. in: Robbins Pathologic Basis of Disease. Sixth ed. WB Saunders Co. 1999; 345-67.
8. Nazeer S. Protocol model for cervical cancer screening/ early detection programme in developing countries 2000. [Http://matweb.hcuge.ch/matweb/endo/internationalNetwork protoCerviCa.html](http://matweb.hcuge.ch/matweb/endo/internationalNetwork/protoCerviCa.html).
9. Runowics SD, Lymberis S, Tobias D (03/07/1997). Cervical neoplasia and cigarette smoking: are they linked ?. *Medscape General Medicine*, http://www.medscape.com/medscape/womenHealth/journal/v02.n03/w141_runowicz141_runowicz.html, 13 Agustus 2003
10. Sianturi MHR, Indarti J, Irmansyah F. Pemeriksaan DNA HPV pada infeksi HPV, neoplasia intraepitel serviks dan karsinoma invasif. Dalam: Naskah Lengkap Pertemuan Ilmiah Tahunan XI POGI Semarang 1999; 3: 23-8.
11. Stephen J, Lurie, Zylke JW. Chlamydia trachomatis and cervical squamous cell carcinoma . *JAMA* 2001; 285 (13): 267-9.
12. Dillner J et al. Prospective seroepidemiologic study of human papillomavirus infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997, Sept 3 ; 89 (17); 1293-9.
13. Anttila T, Saikku P, Koskela P, Bloigu A, Dillner J, Ikaheimo I, et al. Serotype of chlamydia trachomatis and risk for development of cervical squamous cell carcinoma. *JAMA* 2001; 285 (1):47-51.
14. Garland SM, Tabrizi SN, Chen S, Byambaa C, Davaajav K. Prevalence of sexually transmitted infection (Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis and human papillomavirus) in female attendees of a sexually transmitted diseases clinic in Ulaanbaatar, Mongolia. *Infect Dis Obstet Gynaecol* 2001; 9 (3) : 143-6.
15. Surya N, Suwiyoga K. Kajian infeksi *human papilloma virus tipe 16 dan 18* sebagai faktor risiko kanker serviks dan penyakit menular seksual. Tesis, Lab/SMF Obstetri dan Ginekologi FK UNUD/RSUP Denpasar 2002.
16. Fischer N. Chlamydia trachomatis infection in cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2002; 23 (3) : 247-50.
17. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Chlamydia. In: Review of Medical Microbiology 1995; 134 (34): 234-39.
18. Jones RB, Chlamydia disease in: Principle and Practice of Infectious Disease, 14th ed, Churchill Livingstone 1995; 1451-59.
19. Grayston JT. Chlamydia. In : Tropical and geographical medical, 2nd ed. Mc Graw-Hill information service company, 1995, 644-53.
20. Holmes KK. Lower genital infection in woman: vaginal infection, in: Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, (eds.). Sexually transmitted disease, New York: Mc Graw-Hill Book Co., 1997; 244-65.
21. Koskela P, Anttila T, Bjorge T, Brunsvig A, Dillner J, Hakama M et al. Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for invasive cervical cancer. *Internat. J Cancer* 2001; 85 (1) : 35-9.

RALAT

Artikel : Toksoplasmosis Ibu Hamil di Indonesia (Studi Tindak Lanjut Survai Kesehatan Rumah Tangga 1995)
 Oleh : Salma Ma'roef, Soeharsono Soemantri
 Di : Cermin Dunia Kedokteran No. 139, 2003, hal. 42

Sebelum alinea : Data didapatkan dari
 seharusnya ada Subjudul : METODOLOGI

Redaksi mohon maaf atas kekeliruan tersebut, dengan ini kekeliruan tersebut telah diperbaiki.

Redaksi Cermin Dunia Kedokteran