

## MENGENAL HUMAN PAPILOMA VIRUS SEBAGAI FAKTOR RESIKO KANKER SERVIKS

(Knowing Human Papilloma Virus As A Risk Factor Of Cancer Cervix)

Zauhani Kusnul<sup>1</sup>, Erna Ts. Fitriyah<sup>2</sup>, Nanang Bagus Sasmito<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Akper Bahrul Ulum Jombang, Jawa Timur.

E-mail : [zauhani.kusnul@gmail.com](mailto:zauhani.kusnul@gmail.com)

<sup>2</sup>STIKes Bahrul Ulum Jombang, Jawa Timur.

### ABSTRAK

*Kanker serviks merupakan permasalahan yang layak mendapat perhatian besar dalam rangka meningkatkan derajat kesehatan masyarakat terutama kesehatan wanita. Data WHO menyebutkan bahwa kanker serviks merupakan kasus kanker ke-empat paling sering terjadi di kalangan wanita. Di Indonesia kanker serviks merupakan kasus penyakit kanker tertinggi di Indonesia, yaitu sebesar 0,8%. Faktor resiko paling penting dari kanker serviks adalah infeksi human papillomavirus (HPV) dari tipe resiko tinggi yang persisten. Infeksi HPV memicu berbagai mekanisme yang berdampak terjadinya peningkatan proliferasi sel terinfeksi, mutasi gen dan ekspansi lateral yang lebih lanjut memicu proses terbentuknya jaringan kanker.*

**Kata Kunci:** Kanker serviks, Human papiloma virus

### ABSTRACT

*Cervical cancer is a problem that deserves great attention in order to improve the health status of the community, especially women's health. WHO data states that cervical cancer is the fourth most common cancer cases among women. In Indonesia cervical cancer is the highest case of cancer in Indonesia, that is equal to 0,8% o. The most important risk factor of cervical cancer is the infection of human papillomavirus (HPV) of persistent high risk type. HPV infection triggers a variety of mechanisms that result in increased proliferation of infected cells, gene mutations and lateral expansion leading to the formation of cancerous issue.*

**Keyword:** cervical cancer, human papilloma virus

### Pendahuluan

Kanker merupakan masalah penting dalam dunia kesehatan, kanker merupakan penyebab kematian yang cukup tinggi baik di negara dengan pendapatan perkapita tinggi maupun menengah. Angka kematian karena kanker menempati urutan kedua setelah karena

penyakit kardiovaskular (Ferlay, 2012). Diantara jenis kanker yang merupakan penyebab angka kematian yang tinggi di kalangan wanita adalah kanker serviks. Data WHO tahun 2012 menyebutkan bahwa kanker serviks merupakan kasus kanker ke-empat paling sering

terjadi di kalangan wanita (Ferlay, 2012).

Secara nasional data prevalensi penyakit kanker penduduk Indonesia dari semua umur pada tahun 2013 adalah sebesar 1,4‰ atau dapat diperkirakan berkisar 347.792 orang. Senada dengan data WHO, penyakit kanker serviks dan kanker payudara merupakan kasus penyakit kanker tertinggi di Indonesia, yaitu 0,8‰ untuk kanker serviks dan 0,5‰ untuk kanker payudara (Kemenkes RI, 2015).

Data tersebut menunjukkan bahwa kanker serviks layak mendapat perhatian besar dalam rangka meningkatkan derajat kesehatan masyarakat terutama kesehatan wanita. Tindakan pencegahan merupakan titik penting dalam upaya menurunkan prevalensi kanker serviks dan salah satu bentuk pencegahan utama kanker serviks adalah dengan mengendalikan faktor resikonya.

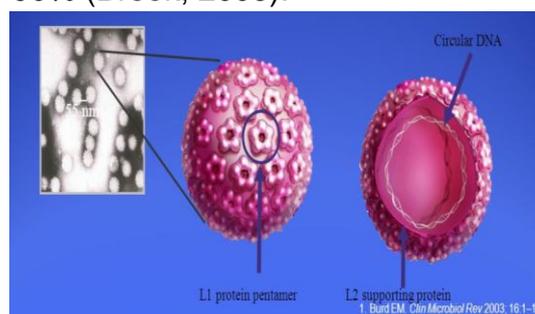
Faktor resiko paling penting dari kanker serviks adalah infeksi human papillomavirus (HPV) dari tipe resiko tinggi yang persisten (Schiffman and Brinton, 1995). HPV merupakan virus DNA dengan lebih dari 200 tipe telah teridentifikasi, HPV diklasifikasikan menjadi “ tipe resiko rendah (*low risk*) dan resiko tinggi (*high risk*) berdasar prognosa klinik dan lesi yang disebabkan. HPV resiko rendah menyebabkan hiperplasi epitel yang jinak, sedang HPV resiko tinggi menyebabkan lesi yang dapat berkembang kearah keganasan (Munger et al., 2004). Gen E6 dan E7 dari HPV resiko tinggi (HPV-16 dan

HPV-18) merupakan faktor penting yang menyebabkan sel epitel menjadi imortal yang selanjutnya dapat berkembang menjadi kanker serviks (Doeberitz et al., 1992).

## Tinjauan Pustaka

### Human Papiloma Virus

Human papiloma virus atau sering disingkat HPV merupakan jenis virus yang berstruktur ikosahedral, terdiri dari 72 kapsomer, tidak berkapsul dan berdiameter 45-55 nm (Zheng, 2006). Memiliki genom sirkuler yang terdiri dari rantai ganda DNA dengan diameter 8kb. Komposisi DNA 10% dan protein 90% (Brook, 2005).



Gambar 1. Struktur Papiloma Virus

Terdapat lebih dari 150 tipe HPV yang telah diidentifikasi, namun hanya beberapa yang diketahui menjadi agen yang terlibat dalam proses terjadinya proses keganasan, diantaranya tipe HPV-16, -18, -31, -33 dan -45. Infeksi HPV secara umum dianggap sebagai penyebab utama dalam patogenesis kanker serviks, namun infeksi HPV bukan satu-satunya penyebab untuk dapat terjadi kanker serviks. Beberapa faktor resiko yang terkait diantaranya merokok, penggunaan kontrasepsi

oral yang lama, adanya infeksi lain, multipara, dan penyakit/gangguan imunologi (Smith, 2002).

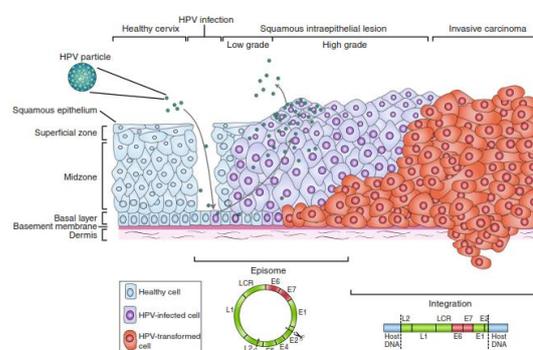
Virus HPV merupakan salah satu agen penyakit menular seksual dan salah satu jalur penularan utamanya adalah melalui kontak langsung hubungan seksual. Kelompok resiko tinggi terhadap penularan HPV adalah mereka yang memiliki perilaku seksual yang tidak sehat dengan berganti-ganti pasangan, atau memiliki pasangan yang berganti-ganti pasangan seksual.

Infeksi HPV tidak serta merta menimbulkan penyakit, sekitar 90% infeksi HPV dapat sembuh spontan oleh aktifitas sistem imun penderita (berdasar *follow up* selama 3 tahun), sedang dari 10 % yang berkembang menjadi kronis hanya satu yang berkembang menjadi kanker serviks. Status imun yang rendah, infeksi persisten, dan integrasi virus dengan DNA host memudahkan perkembangan *low grade squamous intraepithelial lesion* (LSIL) menjadi *high grade squamous intraepithelial lesion* (HSIL), bahkan menjadi kanker serviks invasif (Ault, 2006).

Pada proses infeksi HPV, virus tidak berikatan secara langsung pada sel, namun membutuhkan kontak dengan membran basal. Kontak ini dapat terjadi melalui mikroabrasi pada permukaan serviks, selanjutnya masuk ke lapisan suprabasal, genom virus bereplikasi dan di lapisan atas epidermis partikel virus secara lengkap dilepaskan (Brake, 2005).

## HPV dan Kanker Serviks

Infeksi HPV menyebabkan peningkatan proliferasi sel terinfeksi dan ekspansi lateral. Dibutuhkan waktu yang lama untuk terbentuk kanker serviks, proses awal terjadinya kanker serviks ditandai dengan fase premalignan dengan berbagai gradasi *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN I, II and III) yang ditandai dengan adanya gambaran histologi yang abnormal (Stanley, 2003).



Gambar 1. Perkembangan keganasan yang diinduksi oleh HPV (Piersma, 2011). Infeksi HPV terjadi pada lapisan basal epitel serviks melalui lesi, selanjutnya E1, E2, E4, E5, E6 and E7 diekspresikan dan DNA virus mengalami replikasi dan berintegrasi dengan DNA host. Selanjutnya terjadi perkembangan kearah keganasan

Infeksi HPV yang berlanjut dengan proses tumorigenesis terutama terjadi pada epitel skuamous metaplastik pada *transformation zone* (TZ) dimana transformasi sel terjadi, serviks dan anus lebih memenuhi kriteria ini dibanding vulva dan vagina dimana tidak terjadi metaplasia. Diduga

terdapat perbedaan *immunosurveillance* pada TZ dan jaringan diluar serviks, hal ini berhubungan dengan rendahnya densitas sel langerhans dibandingkan dengan di luar jaringan serviks (Finzer, 2002).

Diantara tipe HPV, HPV-16 dan HPV-18 merupakan tipe paling banyak berkembang menjadi kanker serviks, terdeteksi pada hampir 70% kasus kanker serviks. Gen HPV terdiri dari 8, 6 *early genes* (E1, E2, E4, E5, E6, E7, dan 2 *late genes* (L1, dan L2). Di antara gen HPV, E6 dan E7 paling banyak berkaitan dengan proses karsinogenesis (Faridi, 2011). Produk E6 berkaitan dengan protein supresor p53 dan menghentikan siklus sel pada fase S, menghindari apoptosis dan meningkatkan kemampuan transformasi, E7 berkaitan dan menonaktifkan supresor tumor pRB memicu tumorigenesis (Faridi, 2011).

Gen HPV dapat memanipulasi pengendalian siklus sel untuk mempertahankan keberadaan dan menunjang proses replikasinya. Protein E6 dan E7 dari tipe *high risk* HPV berkaitan dengan protein regulator siklus sel dan mempengaruhi cekpoin siklus sel fase G1/S dan G2/M. Sejumlah abnormalitas kromosom telah teridentifikasi pada tahap awal lesi servikal yang disebabkan infeksi oleh *high risk* HPV, namun tidak pada infeksi oleh *low risk* HPV. Protein *high risk* HPV dapat melakukan beberapa hal yang mempengaruhi siklus sel, diantaranya; meningkatkan ekspresi cyclin A dan B dalam

kaitanya dengan perubahan karakter menjadi imortal, meningkatkan ekspresi cyclin E yang mendorong terjadinya ketidakstabilan genetik, dan mengganggu ekspresi cyclin D1, yang berperan penting pada jalur Rb (Southern, 2000). Interaksi HPV dengan berbagai komponen siklus sel menyebabkan hilangnya banyak cekpoin siklus sel yang penting untuk memelihara stabilitas genom, hal ini yang selanjutnya menyebabkan akumulasi abnormalitas genetik.

Protein E6 dapat mengaktifkan telomerase, dimana didapatkan data bahwa telomerase aktif pada lebih dari 90% sel imortal dan kanker. E6 juga dapat berkaitan dengan produk dari gen supresor tumor p53 yang memicu ekspresi gen terkait siklus sel dan apoptosis, diantaranya inhibitor cdk (p21), E6 berkaitan dengan p53 menyebabkan degradasi p53 (Kim et al. 1994).

Selain protein E6 dan E7, protein E5 HPV16 juga dilaporkan menghambat proses apoptosis dengan menurunkan ekspresi molekul pro apoptosis Bax dan Bak, dan meningkatkan ekspresi molekul anti-apoptosis Bcl-2. Penurunan ekspresi Bax bukan terjadi pada level transkripsi namun terjadi pada fase post transkripsi, salah satu penelitian melaporkan degradasi Bax dengan meningkatkan ubiquitinisasi melalui jalur COX-2, EP2, EP4, cAMP dan PKA pada sel C-33A (Oh et.al, 2010).

### **Kesimpulan**

Virus HPV merupakan agen penting dalam proses terbentuknya kanker serviks. Infeksi HPV memicu

berbagai mekanisme seluler maupun molekuler yang dapat memicu terbentuknya sel kanker.

### Daftar Pustaka

- Ault KA, "Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract," *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2006, Article ID 40470, page 5
- Brake T, Lambert PF. Estrogen contributes to the onset, persistence, and malignant progression of cervical cancer in a human papillomavirus-transgenic mouse model. *Proc Natl Acad Sci USA*2005; 102: 2490-5.
- Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 1. [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 20/11/2017.
- Brooks GF, Butel JS, Morse SA. *Mikrobiologi Kedokteran jilid 2*. Terj: Nani Widorini. Jakarta: Salemba Medika; 2005.
- Doeberitz, M., Rittmuller, C., zur Hausen, H., Durst, M., 1992. Inhibition of tumorigenicity of cervical cancer cells in nude mice by HPV E6-E7 anti-sense RNA. *Int. J. Cancer* 51 (5), 831–834.
- Faridi R, Zahra A, Khan K, and Idrees M, "Oncogenic potential of human papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer," *Virology Journal*, vol.8, article269,2011
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D,
- Finzer P, Aguilar-Lemarroy A, Rosl F. The role of human papillomavirus oncoproteins E6 and E7 in apoptosis. *Cancer Lett*2002; 188: 15-24
- Kemenkes RI, 2015. Situasi Penyakit Kanker. <http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-kanker.pdf>
- Kim N W, Piatyszek M A, Prowse K R, et.al. 1994 Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer; *Science* 2662011–2015
- Munger, K., Baldwin, A., Edwards, K.M., Hayakawa, H., Nguyen, C.L., Owens, M., Grace, M., Huh, K., 2004. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J. Virol.*78 (21), 11451–11460.
- Oh J, Kim S, Song Y. et.al. Human papillomavirus type 16 E5 protein inhibits hydrogen peroxide-induced apoptosis by stimulating ubiquitin–proteasome-mediated degradation of Bax in human cervical cancer cells. *Carcinogenesis* vol.31 no.3 pp.402–410, 2010
- Piersma SJ, Immunosuppressive Tumor Microenvironment in

- Cervical Cancer Patients.  
Cancer Microenvironment  
(2011) 4:361–375
- Schiffman, M.H., Brinton, L.A., 1995.  
The epidemiology of cervical  
carcinogenesis. *Cancer* 76 (10  
Suppl.), 1888–1901.
- Smith JS, Herrero R, Bosetti et al  
C., “Herpes simplex virus-2 as a  
human papillomavirus cofactor  
in the etiology of invasive  
cervical cancer,” *Journal of the  
National Cancer  
Institute*, vol.94, no. 21, pp.  
1604–1613, 2002
- Southern SA, Herrington CS.  
Disruptions of cell cycle control  
by human papillomaviruses with  
special reference to cervical  
carcinoma. *Int J Gynecol  
Cancer* 2000;10(4):263-74  
Springer, New York, NY, USA, 200  
7
- Stanley M. Genital human  
papillomavirus infection-current  
and prospective therapies. *J  
Natl Cancer Inst Monogr* 2003;  
31: 117-2
- Zheng ZM, Baker CC. Papillomavirus  
genome structure, expression,  
and post-transcriptional  
regulation. *Front Biosci* 2006;  
11: 2286-302.