

**HUBUNGAN ANTARA GENOTIPE HUMAN PAPILOMA VIRUS  
(HPV) DENGAN EKSPRESI PROTEIN RETINOBLASTOMA (Rb)  
TIPE MUTAN PADA KANKER SERVIKS**

*THE CORRELATION BETWEEN HUMAN PAPILOMAVIRUS (HPV) WITH  
RETINOBLASTOMA PROTEIN (Rb) EXPRESSION MUTANT TYPE  
IN CERVICAL CANCER*

**NADYA KURNIA WARDANI RAUF**



**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**HUBUNGAN ANTARA GENOTIPE HUMAN PAPILOMA VIRUS (HPV)  
DENGAN EKSPRESI PROTEIN RETINOBLASTOMA (Rb) TIPE MUTAN  
PADA KANKER SERVIKS**

Tesis

Sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Pendidikan Dokter Spesialis  
dan mencapai gelar dokter spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh :

**NADYA KURNIA WARDANI RAUF**

Kepada

**DEPARTEMEN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI  
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2023**

**TESIS****HUBUNGAN ANTARA GENOTIPE HUMAN PAPILOMA VIRUS (HPV)  
DENGAN EKSPRESI PROTEIN RETINOBLASTOMA (Rb)  
TIPE MUTAN PADA KANKER SERVIKS**

Disusun dan diajukan oleh:

**NADYA KURNIA WARDANI RAUF**

**Nomor Pokok: C055182008**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada tanggal 26 September 2023

dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Menyetujui**

Pembimbing Utama,

Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp. OG, Subsp. Onk

NIP. 197308312006042001

Pembimbing Pendamping,

Dr. dr. Elizabet C. Jusuf, Sp. OG, Subsp. Obginsos. M.H, M.Kes

NIP. 197602082006042005

Ketua Program Studi,

Dr. dr. Nugraha Utama P, Sp. OG, Subsp. Onk

NIP. 197406242006041009

Dekan Fakultas  
Kedokteran Universitas  
Hasanuddin,



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp. PD-KGH, Sp. GK

NIP. 196805301996032001

**PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN**

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : **Nadya Kurnia Wardani Rauf**

No. Pokok : **C055192008**

Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul :

**HUBUNGAN ANTARA GENOTIPE HUMAN PAPILOMA VIRUS (HPV)  
DENGAN EKSPRESI PROTEIN RETINOBLASTOMA (Rb) TIPE MUTAN  
PADA KANKER SERVIKS**

adalah karya ilmiah saya sendiri dan sepanjang pengetahuan saya di dalam naskah tesis ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diterbitkan sebelumnya, kecuali yang tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila di kemudian di dalam naskah tesis dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur penjiplakan, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut dan diproses sesuai dengan hukum yang berlaku.

Makassar, 26 September 2023

  
  
**Nadya Kurnia Wardani Rauf**

## PRAKATA

Dengan memanjatkan puji syukur atas kehadiran Allah SWT atas segala rahmat, karunia dan perlindungan-Nya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan spesialis pada Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Penulis bermaksud memberikan informasi ilmiah mengenai *Hubungan Human Papiloma Virus (Hpv) dengan Protein Retinoblastoma (pRb) pada Kanker Serviks* yang dapat menjadi bahan rujukan untuk penelitian selanjutnya.

Penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp.OG, Subsp.Onk sebagai pembimbing I dan Dr. dr. Elizabet C. Jusuf, Sp.OG, Subsp. Obginsos, M.Kes, M.H sebagai pembimbing II, dr. M. Husni Cangara, Ph.D, DFM, Sp.PA(K) sebagai pembimbing III, serta dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK sebagai pembimbing statistik atas bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini. Terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG, Subsp.Onk dan dr. Irnawaty Bahar, Sp.OG, Subsp. Obginsos sebagai penyanggah yang memberikan kritik dan saran dalam menyempurnakan penelitian ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Kepala Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, Sp.OG, Subsp. Onk Ketua Program Studi Dr. dr. Nugraha Utama Pelupessy, Sp.OG, Subsp.Onk ; Sekretaris Program Studi, Dr. dr. Imam A. Farid, Sp.OG, Subsp. Urogin, seluruh staf pengajar beserta pegawai di Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang memberikan arahan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama pendidikan.
2. Penasihat akademik penulis Dr.dr. St. Maisuri T. Halid, Sp.OG, Subsp. KFM yang selalu mendukung dan memberikan arahan selama

mengikuti proses pendidikan dan penelitian untuk karya tulis ini.

3. Teman sejawat peserta PPDS-1 Obstetri dan Ginekologi khususnya angkatan Januari 2020 atas bantuan, dukungan dan kerjasamanya selama proses pendidikan.
4. Paramedis dan staf Departemen Obstetri dan Ginekologi di seluruh rumah sakit jejaring atas kerjasamanya selama penulis mengikuti pendidikan.
5. Kedua orang tua penulis yang tercinta Amiruddin Rauf dan Sri Djawiah Rioeh, suami Muhammad Adsan, serta Anak – Anakku, Ilona Nazla Humairan dan Keyra Ghania Sefanya yang telah memberikan restu untuk penulis melanjutkan pendidikan, disertai dengan doa, kasih sayang, pengertian dan dukungan yang luar biasa selama penulis menjalankan pendidikan.
6. Kakak dan adik kandung penulis serta saudara-saudara dan keluarga besar yang telah memberikan kasih sayang yang tulus, dukungan serta doa selama penulis mengikuti proses pendidikan.
7. Seluruh responden yang telah bersedia menjadi subjek penelitian ini, sehingga penelitian dapat berjalan sebagaimana mestinya.
8. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta Ilmu Obstetri dan Ginekologi pada khususnya di masa yang akan datang.

Makassar, Januari 2023

Nadya Kurnia Wardani Rauf

## ABSTRAK

NADYA KURNIA WARDANI. *Hubungan antara Genotipe Human Papiloma Virus dengan Ekspresi Protein Retinoblastoma (pRb) Tipe Mutan pada Kanker Serviks* (dibimbing oleh Sharvianty Arifuddin, Elizabet C. Jusuf, M.Husni Cangara, dan Firdaus Hamid)

Kanker serviks menempati urutan keempat dan memiliki tingkat kematian yang tinggi. Pertumbuhan kanker serviks berkorelasi dengan infeksi human papilomavirus (HPV) risiko tinggi. Protein retinoblastoma (pRb) adalah protein yang berinteraksi dengan onkoprotein E6E7 untuk mengatur proliferasi, diferensiasi, dan kematian. Mutasi pada onkogen protein E6E7 dan HPV tinggi dapat mengganggu hubungan ini. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara pRb, ekspresi, dan genotipe HPV. Studi potong lintang observasional ini meneliti 43 pasien yang didiagnosis kanker serviks di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan jaringannya. Sampel diambil dengan menggunakan *consecutive random sampling* berdasarkan kriteria yang telah ditetapkan. Genotipe HPV diperiksa dengan metode *polymerase chain reaction* (PCR), sedangkan ekspresi pRb dinilai dengan pemeriksaan imunohistokimia. Hubungan antara kedua variabel dinilai dengan menggunakan uji chi-square. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat 5 (11.6%) pasien dengan HPV tipe 16,14 (32,6%) dengan HPV tipe 18,12 (27.9%) dengan HPV tipe lain dan 12 (27,9%) negatif HPV. Pemeriksaan ekspresi pRb menunjukkan bahwa 33 (76,7%) sampel memiliki ekspresi +2,7 (16,3%), memiliki ekspresi +1, dan 3 (7,0%) sampel tidak memiliki ekspresi pRb. Ekspresi pRb dan tipe HPV tidak berkorelasi secara signifikan dalam penelitian ini ( $p= 0,410$ ). Namun, ekspresi pRb dan stadium klinis kanker serviks terbukti berkorelasi secara signifikan ( $p= 0.007$ ). Ekspresi pRb lebih umum ketika keganasan lebih lanjut. Tidak ditemukan hubungan antara genotipe HPV dan ekspresi pRb meskipun mutasi onkogen terlibat dalam mekanisme pengaturan proliferasi, diferensiasi, dan apoptosis sel.

Kata kunci: kanker serviks, genotipe, human papiloma virus, neoplasma, protein retinoblastoma



## ABSTRACT

NADYA KURNIA WARDANI. *Correlation between Human Papillomavirus Genotype Virus and Retinoblastoma Protein Expression in Cervical Cancer* (supervised by harvianty Arifuddin, Elizabeth C. Jusuf, M.Husni Cangara, and Firdaus Hamid)

Cancer has the fourth rank and a high fatality rate. Cervical cancer growth is correlated with high-risk human papillomavirus (HPV) infection. Retinoblastoma protein (pRb) is a protein that interacts with E6/E7 oncoproteins to regulate cell proliferation, differentiation, and death. Mutations on the E6/E7 protein oncogenes of high-risk HPV can disrupt this relationship. This investigation aims to establish the association between pRb expression and the HPV genotype. This observational cross-sectional study examined 43 patients diagnosed with cervical cancer at Wahidin Sudirohusodo Hospital and its network hospitals. Samples were taken using consecutive random sampling based on established criteria. HPV genotype was examined using polymerase chain reaction (PCR) method, while PRB expression was assessed by immunohistochemical examination. The correlation between the two variables was assessed using the Chi-Square test. The results show that there are 5 (11.6%) patients with HPV type, 16.14 (32.6%) patients with HPV type, 18.12 (27.9%) with other types of HPV, and there were 12 (27.9%) negative HPV. Examination of pRb expression shows that 33 (76.7%) samples have +2 expression; 7 (16.3%) have +1 expression, and 3 (7.0%) samples have no pRb expression. The pRb expression and HPV type are not significantly correlated in this study ( $p = 0.410$ ). However, pRb expression and cervical cancer clinical stage are shown to be significantly correlated ( $p = 0.007$ ). pRb expression is more prevalent when a malignancy is more advanced. In this investigation, no association between HPV genotype and pRb expression is discovered, despite oncogene mutations being involved in the regulation mechanism of cell proliferation, differentiation, and apoptosis.

Keywords: cervical cancer, genotype, human papilloma virus, neoplasm, protein of retinoblastoma





## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PENGANTAR .....	ii
PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN .....	iv
PRAKATA .....	v
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR TABEL .....	ix
DAFTAR GAMBAR .....	x
DAFTAR LAMPIRAN .....	xi
DAFTAR ISTILAH/SINGKATAN .....	xii
 <b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	2
1.3 Tujuan Penelitian .....	2
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
 <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Kanker Serviks.....	4
2.2 Human Papilloma Virus (HPV).....	17
2.3. Protein pRB (retinoblastoma).....	26
2.4. Hubungan Antara Ekspresi pRB dengan Genotipe Human Papilloma Virus Pada Kanker Serviks .....	27
2.5. Kerangka Teori .....	30
2.6. Kerangka Konsep .....	31
2.7. Definisi Operasional.....	32
 <b>BAB III METODE PENELITIAN</b>	
3.1 Rancangan Penelitian.....	34
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	34
3.3 Populasi dan Sampel .....	34
3.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel.....	34
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	35

3.6	Alat dan Bahan .....	36
3.7	Cara Kerja.....	36
3.8	Alur Penelitian.....	37
3.9	Pengolahan dan Analisis Data.....	39
3.10	Aspek Etis .....	38
3.11	Waktu Penelitian .....	38
3.12	Personalia Penelitian .....	39
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b>		
4.1	Hasil Penelitian .....	40
4.2	Pembahasan.....	46
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN</b>		
5.1.	Simpulan .....	52
5.2.	Saran .....	52
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>		<b>53</b>

## DAFTAR TABEL

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
Tabel 1. Morfologi Virus HPV.....	6
Tabel 2. Tingkat Keganasan Ca Serviks menurut FIGO.....	12
Tabel 3. Klasifikasi Tingkat Keganasan Menurut Sistem TNM.....	13
Tabel 4. Klasifikasi Virus HPV .....	18
Tabel 5. Klasifikasi HPV berdasarkan tingkat keganasan .....	19
Tabel 6. Definisi Operasional.....	32
Tabel 7. Distribusi subyek berdasarkan tipe HPV, stadium dan ekspresi pRB	40
Tabel 8. Karakteristik subyek berdasarkan tipe HPV.....	41
Tabel 9. Hubungan karakteristik pasien dengan ekspresi pRb.....	43
Tabel 10. Hubungan antara ekspresi pRb dan tipe HPV .....	45
Tabel 11. Hubungan antara ekspresi pRb dan stadium klinis.....	45

**DAFTAR GAMBAR**

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
Gambar 1. Patogenesis perkembangan kanker serviks .....	11
Gambar 2. (A) Organisasi genome risiko tinggi HPV alpha, Mu, dan bet 20	
Gambar 3. Perkembangan Kanker Serviks .....	24
Gambar 4. HPV menginduksi proliferasi sel dengan merangsang cdk-cyclin, c-myc, N-myc .....	28
Gambar 5. Kerangka Teori .....	30
Gambar 6. Kerangka konsep .....	31
Gambar 7. Bagan Alur Penelitian .....	37
Gambar 8. Hasil pulasan immunohistokimia ekspresi pRb .....	46

**DAFTAR LAMPIRAN**

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
1. Formulir persetujuan mengikuti penelitian	58
2. Naskah penjelasan responden	59
3. Kuesioner penelitian	61
4. Data penelitian	62
5. Surat izin penelitian	65
6. Tahapan pembuatan blok parafin dan pewarnaan imunohistokimia	66

## DAFTAR ARTI LAMBANG DAN SINGKATAN

Lambang / Singkatan	Arti dan Keterangan
ALK	<i>Activin Receptor-like Kinase</i>
Apaf-1	<i>Apoptosis Protease Activating Factor-1</i>
ASR	<i>Age Standardized Rate</i>
CD44	<i>Cluster of Differentiation antigen 44</i>
CT scan	<i>Computed Tomography Scan</i>
CXCR2	<i>CXC chemokine receptor 2</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
FIGO	<i>Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique</i>
G-CSF	<i>Granulocyte colony stimulating factor</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
GLOBOCAN	<i>Global Burden Cancer</i>
HPV	<i>Human Papilloma Virus</i>
IFRD1	<i>Interferon-related developmental regulator 1</i>
INASGO	<i>Indonesian Society of Gynecologic Oncology</i>
IVA	Inspeksi Visual Asam Asetat
KIS	Karsinoma In Situ
KSS	Kanker Sel Skuamosa
LRG-1	<i>Leucine-rich <math>\alpha</math>-2-glycoprotein-1</i>
MDCT	<i>Multidetector-row CT</i>
MMRN1	<i>Multimerin-1</i>
MRI	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NF-kB	<i>Nuclear factor kappa B</i>
NIS	Neoplasia Intraepitel Serviks
pRb	Protein Retinoblastoma
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RSPTN UH	Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin
RSUP	Rumah Sakit Umum Pusat
SERPINB3	Protein Serpin B3

SMAD	<i>Small Mothers Against Decapentaplegic</i>
SSK	Sambungan Skuamokolumnar
TGF- $\beta$	<i>Transforming Growth Factor-<math>\beta</math></i>
TSG	<i>Tumor Suppressor Gene</i>
T $\beta$ RII	<i>Transforming growth factor-beta receptor type II</i>
USG	Ultrasonografi
VILI	Inspeksi Visual Lugoliodin
WHO	<i>World Health Organization</i>

---

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker serviks merupakan kanker keempat paling sering ditemukan pada populasi wanita di seluruh dunia. Pada tahun 2018 diperkirakan terdapat sebanyak 570.000 kasus kanker serviks dan 311.000 kematian. Diperkirakan sebanyak 85% kematian akibat kanker serviks terjadi di negara berkembang, dengan tingkat kematian dilaporkan 18 kali lebih tinggi dibandingkan dengan negara maju (Balasubramaniam, S.D. *et al.*, 2019). Di Indonesia, kanker serviks menempati posisi kedua sebagai kanker terbanyak pada wanita dengan insidensi sebesar 36.633 dan mortalitas sebesar 21.003 (ICO/IARC HPV Information Center, 2023).

Bukti epidemiologik kuat menunjukkan bahwa infeksi oleh tipe *human papillomaviruses* (HPV) tertentu dikaitkan sebagai faktor etiologis dalam perkembangan kanker serviks. HPV merupakan virus DNA berantai ganda tanpa selubung. HPV risiko tinggi, seperti HPV 16, 18, 31, 33 dikaitkan dengan infeksi mukosa dan lesi kanker serviks, sedangkan HPV risiko rendah seperti HPV 6 dan 11 dikaitkan dengan lesi kulit. Pada kejadian karsinogenesis, sebanyak 70% kanker serviks dan 50% lesi CIN 3 (*cervical intraepithelial neoplasia*) berkembang akibat infeksi persisten dari HPV 16 ataupun HPV 18 (Balasubramaniam, S.D. *et al.*, 2019).

Terdapat perbedaan signifikan pada distribusi genotip dari infeksi HPV risiko tinggi di berbagai regio di seluruh dunia. HPV 16, 58 merupakan HPV yang paling sering ditemukan di Amerika, HPV 31 dan 33 di Eropa, HPV 58 dan 52 di Asia, dan HPV 45, 73 di Oceania. Pada penelitian epidemiologis di China, genotip yang paling sering ditemukan adalah HPV 16, 52 dan 58. Infeksi persisten dari HPV risiko tinggi merupakan faktor risiko utama untuk



kanker serviks dan lesi prekanker dimana infeksi HPV risiko tinggi ditemukan pada 34.6% kelompok kanker serviks (Zhu *et al.*, 2021).

Genotip HPV yang paling sering ditemukan pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa (SCC) adalah HPV 16 dan diikuti oleh HPV 18, sedangkan HPV 18 sendiri lebih dikaitkan dengan adenokarsinoma serviks. Masuknya virus HPV ke dalam genome host menginduksi instabilitas genomik melalui interaksi dari onkoprotein virus E6 dan E7 dengan berbagai protein regulatori siklus sel, termasuk p53 dan protein retinoblastoma (pRb) (Martin, C. M. *et al.*, 2007).

Protein retinoblastoma (pRb) merupakan *tumor suppressor protein* yang memegang peran dalam proliferasi sel, khususnya melalui disregulasi dari transisi fase G1/S. Perubahan pada ekspresi pRb telah dikemukakan sebagai salah satu langkah dalam karsinogenesis kanker serviks. Mutasi onkogen protein E6/E7 dari HPV risiko tinggi dapat mempengaruhi interaksi antara onkoprotein E6/E7 dengan protein yang berperan dalam mekanisme regulasi proliferasi, diferensiasi dan apoptosis sel, seperti pRb (Mahendra *et al.*, 2022).

Deteksi dari protein yang berperan dalam regulasi siklus sel yang berlebihan di dalam perkembangan kanker serviks diduga dapat digunakan sebagai biomarker untuk terapi dan juga prognosis dari kanker yang disebabkan oleh genotipe HPV. Oleh sebab itu, penelitian ini dilaksanakan untuk menilai adanya hubungan antara genotipe dari *human papilloma virus* terhadap ekspresi dari pRb dalam perkembangan kanker serviks.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah ada hubungan antara Genotype Hpv dengan Ekspresi pRb ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan umum**

Mengetahui hubungan antara Genotipe Human Papiloma Virus dengan ekspresi pRb.

### **1.3.2 Tujuan khusus**

1. Menganalisis genotype HPV pada kanker serviks
2. Menganalisis ekspresi protein Rb pada kanker serviks
3. Membandingkan ekspresi protein Rb dengan genotype HPV
4. Membandingkan ekspresi protein Rb dengan stadium kanker serviks

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1 Manfaat Keilmuan**

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai hubungan antara ekspresi pRb pada tiap HPV.
2. Menjadi data dasar dan acuan bagi penelitian selanjutnya ekspresi pRb untuk membantu diagnosis dan tatalaksana Kanker Serviks.

### **1.4.2 Manfaat Aplikasi**

1. Ekspresi pRb dapat membantu untuk mengetahui kecenderungan tipe HPV sehingga dapat membantu dalam diagnosis, tatalaksana dan penilaian prognosis pasien.
2. Jumlah ekspresi pRb sebagai predictor dalam memperkirakan progresi terjadinya kanker serviks pada masing-masing tipe Human Papiloma Virus.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Kanker Serviks**

##### **2.1.1 Definisi**

Kanker serviks adalah tumor ganas yang mengenai lapisan permukaan (epitel) dari serviks atau leher rahim. Perkembangan kanker invasif berawal dari terjadinya lesi neoplastik pada lapisan epitel serviks, dimulai dari Neoplasia Intraepitel Serviks (NIS) 1, NIS 2, NIS 3 atau karsinoma in situ (KIS). Selanjutnya setelah menembus membrana basalis akan berkembang menjadi karsinoma mikroinvasif dan invasif. Pemeriksaan sitologi papsmear digunakan sebagai skrining, sedangkan pemeriksaan histopatologik sebagai konfirmasi diagnostik. Kanker adalah istilah umum yang dipakai untuk menunjukkan neoplasma ganas, dan ada banyak tumor atau neoplasma lain yang tidak bersifat kanker. Neoplasma secara harfiah berarti "pertumbuhan baru". Suatu neoplasma, adalah massa abnormal jaringan yang pertumbuhannya berlebihan dan tidak terkoordinasikan dengan pertumbuhan jaringan normal serta terus demikian walaupun rangsangan yang memicu perubahan tersebut telah berhenti (Kumar, V., Cotran, R. S., and Robbins, S. L., 2007).

Serviks adalah bagian dari rahim yang paling sempit, terhubung ke fundus uteri oleh isthmus uteri. Serviks berasal dari bahasa latin yang berarti leher. Bentuknya silinder atau lebih tepatnya kerucut. Serviks letaknya menonjol melalui dinding vagina anterior atas. Bagian yang menonjol ke vagina disebut sebagai portio vaginalis. Bagian luar dari serviks menuju ostium eksternal disebut ekto serviks. Lorong antara ostium eksterna ke rongga endometrium disebut sebagai kanalis endoservikalis (Kumar, V., Cotran, R. S., and Robbins, S. L., 2007; American Cancer Society, 2012). Kanker serviks adalah tumor ganas yang mengenai lapisan permukaan (epitel) dari serviks atau leher rahim, dimana sel – sel permukaan (epitel) tersebut mengalami penggandaan dan berubah sifat

tidak seperti sel yang normal. Kanker serviks berkembang secara bertahap, tetapi progresif. Proses terjadinya kanker ini dimulai dengan sel yang mengalami mutasi lalu berkembang menjadi sel displastik sehingga terjadi kelainan epitel yang disebut displasia. Dimulai dari displasia ringan, displasia sedang, displasia berat, dan akhirnya menjadi karsinoma in-situ (KIS), kemudian berkembang lagi menjadi karsinoma invasif. Tingkat displasia dan KIS dikenal juga sebagai tingkat pra-kanker. Dari displasia menjadi karsinoma in-situ diperlukan waktu 1-7 tahun, sedangkan karsinoma in-situ menjadi karsinoma invasif berkisar 3-20 tahun (Kumar, V., Cotran, R. S., and Robbins, S. L., 2007; American Cancer Society, 2012)

### **2.1.2 Epidemiologi**

Sekitar lebih dari  $\frac{3}{4}$  kekambuhan terjadi dalam waktu 2 – 3 tahun setelah penanganan awal, hal ini memerlukan pentingnya surveilans selama periode waktu ini. Karena itu, panduan NCCN merekomendasikan tindak lanjut setiap 3 – 6 bulan dalam 2 tahun pertama dan tiap 6 bulan 3 tahun berikutnya. Rekomendasi ini juga mencakup evaluasi sitologi pada tiap kunjungan dan merekomendasikan pemeriksaan radiografi dada. Penggunaan metode pencitraan lainnya ditentukan berdasarkan indikasi klinis. Pada kebanyakan surveilans kanker, rekomendasi ini dibuat berdasarkan studi retrospektif (Frumovitz, M., 2020). mencakup evaluasi sitologi pada tiap kunjungan dan merekomendasikan pemeriksaan radiografi dada. Penggunaan metode pencitraan lainnya ditentukan berdasarkan indikasi klinis. Pada kebanyakan surveilans kanker, rekomendasi ini dibuat berdasarkan studi retrospektif (Frumovitz, M., 2020). Meskipun pasien seringkali diobservasi tiap 3 – 4 bulan selama 2 tahun pertama, kekambuhan didiagnosis menggunakan pemeriksaan tindak lanjut rutin dalam beberapa kasus, dengan rentang antara 26 – 36% kasus. Selain surveilans, presentasi gejala juga sering ditemukan, antara 46 – 95% pasien. Gejala ini seringkali mencakup nyeri abdomen dan pelvis, gejala pada paha seperti nyeri atau limfadenoma, perdarahan pervaginam, atau

discharge, gejala urinary, batuk dan penurunan berat badan. Adanya gejala atau kecurigaan kekambuhan memutuskan evaluasi diluar jadwal tindak lanjut, dan ditemukan pada hamper 40% pasien. Oleh karena itu, pemberian konseling mengenai tanda dan gejala pada pasien adalah bagian penting dari penanganan pada pasien yang sembuh dari kanker (Frumovitz, M., 2020).

### 2.1.3 Etiologi

Penyebab utama kanker serviks adalah virus yang disebut *Human Papilloma* (HPV). HPV tersebar luas, dapat menginfeksi kulit dan mukosa epitel. HPV dapat menyebabkan manifestasi klinis baik lesi yang jinak maupun lesi kanker. Tumor jinak yang disebabkan infeksi HPV yaitu veruka dan kondiloma akuminata sedangkan tumor ganas anogenital adalah kanker serviks, vulva, vagina, anus dan penis. Sifat onkogenik HPV dikaitkan dengan protein virus E6 dan E7 yang menyebabkan peningkatan proliferasi sel sehingga terjadi lesi pre kanker yang kemudian dapat berkembang menjadi kanker (Finn and Edwards, 2009; American Cancer Society, 2012).

#### 1. Morfologi

HPV *Human papilloma virus* (HPVs) adalah virus DNA famili *papillomaviridae*. HPV virion tidak mempunyai selubung, berdiameter 55 nm, mempunyai kapsid ikosahedral. Genom HPV berbentuk sirkuler dan panjangnya 8 kb, mempunyai 8 *open reading frames* (ORFs) dan dibagi menjadi *gene early* (E) dan *late* (L). Gen E mensintesis 6 protein E yaitu E1, E2, E4, E5, E6 dan E7, yang banyak terkait dalam proses replikasi virus dan onkogen, sedangkan gen L mensintesis 2 protein L yaitu L1 dan L2 yang terkait dengan pembentukan kapsid. Virus ini juga bersifat epiteliotropik yang dominan menginfeksi kulit dan selaput lendir dengan karakteristik proliferasi epitel pada tempat infeksi (Finn and Edwards, 2009; American Cancer Society, 2012)

Tabel 1. Morfologi Virus HPV

<b>E Protein</b>	<b>Peranannya</b>
E1	Mengontrol pembentukan DNA virus dan mempertahankan episomal
E2	Mengontrol pembentukan / transkripsi / transformasi
E4	Mengikat sitokeratin
E5	Transformasi melalui reseptor permukaan ( <i>epidermal growth faktor, platelet derivat growth faktor, p123</i> )
E6	Immortalisasi/berikatan dengan p 53, <i>trans activated / kontrol transkripsi</i>
E7	Immortalitas/berikatan dengan Rb1,p107,p130
<b>L Protein</b>	<b>Peranannya</b>
L1	Protein struktur/ <i>mayor Viral Coat Protein</i>
L2	Protein struktur / <i>minor Viral Coat Protein</i>

## 2. Klasifikasi

HPV dibagi menjadi 2 yaitu virus tipe *low-risk* (resiko rendah) dan *high-risk* (resiko tinggi) yang dihubungkan dengan resiko keganasan (Finn and Edwards, 2009; American Cancer Society, 2012).

### a. HPV tipe *low-risk* (resiko rendah)

Tipe *low-risk* cenderung menyebabkan tumor jinak meskipun kadangkala dapat menyebabkan kanker antara lain kanker anogenital yaitu tipe 6, 11, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, dan 81.

### b. HPV tipe *high-risk* (resiko tinggi)

Tipe *high-risk* (resiko tinggi) cenderung menyebabkan tumor ganas. Lebih dari 30 tipe HPV yang diklasifikasikan onkogenik atau resiko tinggi (*high-risk*) sebab hubungannya dengan kanker serviks yaitu tipe 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 dan 82. HPV tipe 16 paling sering dijumpai dan sekitar 50% kanker serviks invasif dijumpai HPV tipe 18, 45, 31, 33, 52 dan 58. Infeksi

persisten HPV-16, HPV-18, HPV-31, HPV-45 sering menyebabkan kanker serviks.

#### **2.1.4 Faktor Risiko**

##### **1. Pola hubungan seksual**

Studi epidemiologi mengungkapkan bahwa resiko terjangkit kanker serviks meningkat seiring meningkatnya jumlah pasangan. Aktifitas seksual yang dimulai pada usia dini, yaitu kurang dari 20 tahun, juga dapat dijadikan sebagai faktor resiko terjadinya kanker serviks. Hal ini diduga ada hubungannya dengan belum matannya daerah transformasi pada usia tersebut bila sering terekspos. Frekuensi hubungan seksual juga berpengaruh pada lebih tingginya resiko pada usia tersebut, tetapi tidak pada kelompok usia lebih tua (Finn and Edwards, 2009; Frumovitz, M., 2020).

##### **2. Paritas**

Kanker serviks sering dijumpai pada wanita yang sering melahirkan. Semakin sering melahirkan, maka semakin besar resiko terjangkit kanker serviks. Penelitian di Amerika Latin menunjukkan hubungan antara resiko dengan multiparitas setelah dikontrol dengan infeksi HPV (Finn and Edwards, 2009; Frumovitz, M., 2020).

##### **3. Merokok**

Beberapa penelitian menemukan hubungan yang kuat antara merokok dengan kanker serviks, bahkan setelah dikontrol dengan variabel konfounding seperti pola hubungan seksual. Penemuan lain memperkuat temuan nikotin pada cairan serviks wanita perokok bahkan ini bersifat sebagai kokarsinogen dan bersama-sama dengan karsinogen yang telah ada selanjutnya mendorong pertumbuhan ke arah kanker (Finn and Edwards, 2009; Frumovitz, M., 2020).

##### **4. Kontrasepsi oral**

Penelitian secara prospektif yang dilakukan oleh Vessey *et al.* tahun 1983 mendapatkan bahwa peningkatan insiden kanker serviks

dipengaruhi oleh lama pemakaian kontrasepsi oral. Penelitian tersebut juga mendapatkan bahwa semua kejadian kanker serviks invasive terdapat pada pengguna kontrasepsi oral. Penelitian lain mendapatkan bahwa insiden kanker setelah 10 tahun pemakaian 4 kali lebih tinggi daripada bukan pengguna kontrasepsi oral. Namun penelitian serupa yang dilakukan oleh Peritz *et al.* menyimpulkan bahwa aktifitas seksual merupakan faktor perancu yang erat kaitannya dengan hal tersebut (Finn and Edwards, 2009; Frumovitz, M., 2020).

WHO mengkaji berbagai penelitian yang menghubungkan penggunaan kontrasepsi oral dengan risiko terjadinya kanker serviks, menyimpulkan bahwa sulit untuk menginterpretasikan hubungan tersebut mengingat bahwa lama penggunaan kontrasepsi oral berinteraksi dengan faktor lain khususnya pola kebiasaan seksual dalam mempengaruhi resiko kanker serviks. Selain itu, adanya kemungkinan bahwa wanita yang menggunakan kontrasepsi oral lain lebih sering melakukan pemeriksaan pap smear serviks, sehingga displasia dan karsinoma *in situ* nampak lebih sering pada kelompok tersebut. Diperlukan kehati-hatian dalam menginterpretasikan hubungan antara lama penggunaan kontrasepsi oral dengan resiko kanker serviks karena adanya bias dan faktor perancu (Finn and Edwards, 2009; Frumovitz, M., 2020).

#### 5. Defisiensi gizi

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa defisiensi zat gizi tertentu seperti betakaroten dan vitamin A serta asam folat, berhubungan dengan peningkatan resiko terhadap displasia ringan dan sedang. Namun sampai saat ini tidak ada indikasi bahwa perbaikan defisiensi gizi tersebut akan menurunkan risiko (Finn and Edwards, 2009; Frumovitz, M., 2020).

#### 6. Sosial ekonomi

Studi secara deskriptif maupun analitik menunjukkan hubungan yang kuat antara kejadian kanker serviks dengan tingkat sosial ekonomi



yang rendah. Hal ini juga diperkuat oleh penelitian yang menunjukkan bahwa infeksi HPV lebih sering ditemukan pada wanita dengan tingkat pendidikan dan pendapatan rendah. Faktor defisiensi nutrisi, multitaritas dan kebersihan genitalia juga diduga berhubungan dengan masalah tersebut (Finn and Edwards, 2009; Frumovitz, M., 2020).

#### 7. Pasangan seksual

Peranan pasangan seksual dari penderita kanker serviks mulai menjadi bahan yang menarik untuk diteliti. Penggunaan kondom ternyata menurunkan risiko terjadinya kanker serviks. Rendahnya kebersihan genitalia yang dikaitkan dengan sirkumsisi juga menjadi pembahasan panjang terhadap kejadian kanker serviks. Jumlah pasangan tambahan selain istri juga merupakan faktor resiko yang perlu dipertimbangkan (Finn and Edwards, 2009; Frumovitz, M., 2020).

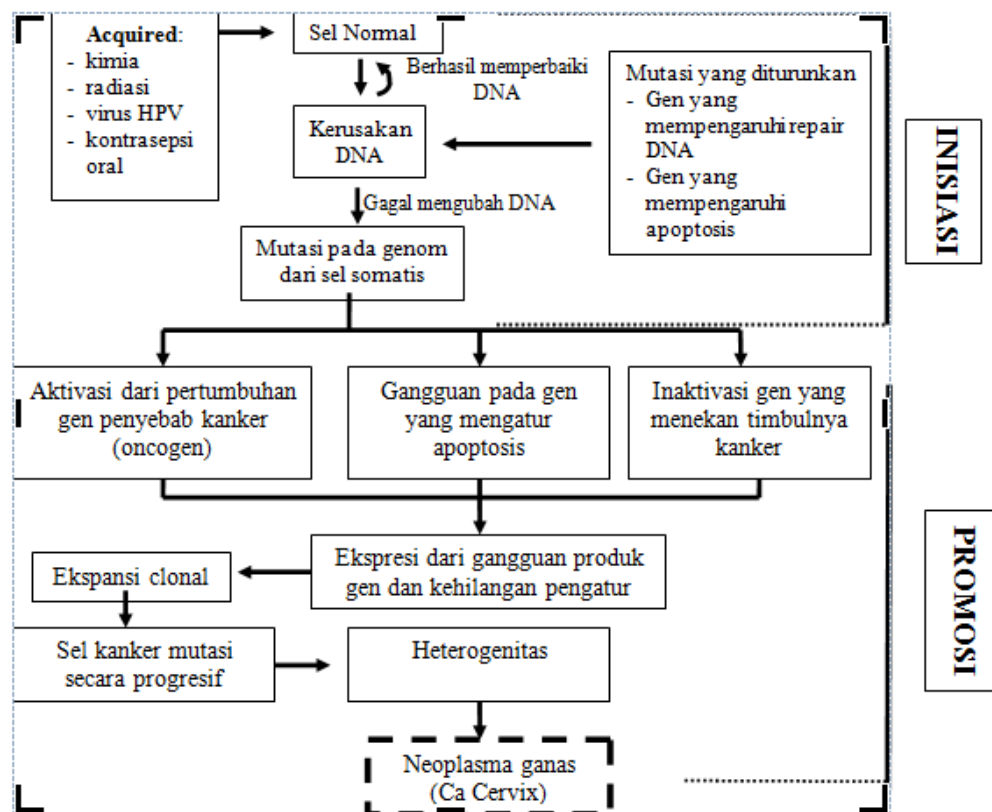
#### 2.1.5 Patogenesis

Penanda tumor atau kanker adalah pembelahan sel yang tidak dapat dikontrol sehingga membentuk jaringan tumor. Mekanisme pembelahan sel yang terdiri dari 4 fase yaitu G1, S, G2 dan M harus dijaga dengan baik. Selama fase S, terjadi replikasi DNA dan pada fase M terjadi pembelahan sel atau mitosis. Sedangkan fase G (*Gap*) berada sebelum fase S (Sintesis) dan fase M (Mitosis). Dalam siklus sel p53 dan pRb berperan penting, dimana p53 memiliki kemampuan untuk mengadakan apoptosis dan pRb memiliki kontrol untuk proses proliferasi sel itu sendiri (Norwitz, E. and Schorge, J., 2008; Stanley, 2010).

Infeksi dimulai dari virus yang masuk ke dalam sel melalui mikro abrasi jaringan permukaan epitel, sehingga dimungkinkan virus masuk ke dalam sel basal. Sel basal terutama sel stem terus membelah, bermigrasi mengisi sel bagian atas, berdiferensiasi dan mensintesis keratin. Pada HPV yang menyebabkan keganasan, protein yang berperan banyak adalah E6 dan E7. Mekanisme utama protein E6 dan E7 dari HPV dalam proses perkembangan kanker serviks adalah melalui interaksi dengan protein p53

dan retinoblastoma (Rb). Protein E6 mengikat p 53 yang merupakan suatu gen supresor tumor sehingga sel kehilangan kemampuan untuk mengadakan apoptosis. Sementara itu, E7 berikatan dengan Rb yang juga merupakan suatu gen supresor tumor sehingga sel kehilangan sistem kontrol untuk proses proliferasi sel itu sendiri. Protein E6 dan E7 pada HPV jenis yang resiko tinggi mempunyai daya ikat yang lebih besar terhadap p53 dan protein Rb, jika dibandingkan dengan HPV yang tergolong resiko rendah. Protein virus pada infeksi HPV mengambil alih perkembangan siklus sel dan mengikuti diferensiasi sel (Norwitz, E. and Schorge, J., 2008; Stanley, 2010).

Karsinoma serviks umumnya terbatas pada daerah panggul saja. Tergantung dari kondisi imunologik tubuh penderita KIS akan berkembang menjadi mikro invasif dengan menembus membrana basalis dengan kedalaman invasi <1 mm dan sel tumor masih belum terlihat dalam pembuluh limfa atau darah. Jika sel tumor sudah terdapat >1 mm dari membrana basalis, atau <1 mm tetapi sudah tampak dalam pembuluh limfa atau darah, maka prosesnya sudah invasif. Tumor mungkin sudah menginfiltrasi stroma serviks, akan tetapi secara klinis belum tampak sebagai karsinoma. Tumor yang demikian disebut sebagai ganas praklinik (tingkat IB-*occult*). Sesudah tumor menjadi invasif, penyebaran secara limfogen melalui kelenjar limfa regional dan secara perkontinuitatum (menjalar) menuju fornices vagina, korpus uterus, rektum, dan kandung kemih, yang pada tingkat akhir (*terminal stage*) dapat menimbulkan fistula rektum atau kandung kemih. Penyebaran limfogen ke parametrium akan menuju kelenjar limfa regional melalui ligamentum latum, kelenjar-kelenjar iliaka, obturator, hipogastrika, prasakral, praaorta, dan seterusnya secara teoritis dapat lanjut melalui trunkus limfatikus di kanan dan vena subklavia di kiri mencapai paru-paru, hati, ginjal, tulang dan otak (Norwitz, E. and Schorge, J., 2008; Stanley, 2010).



Gambar 1. Patogenesis perkembangan kanker serviks  
Sumber: (American Cancer Society, 2012)

Perjalanan penyakit kanker serviks dari pertama kali terinfeksi memerlukan waktu sekitar 10-15 tahun. Oleh sebab itu kanker serviks biasanya ditemukan pada wanita yang sudah berusia sekitar 40 tahun (Norwitz, E. and Schorge, J., 2008; Stanley, 2010).

### 2.1.6 Klasifikasi

Klasifikasi kanker dapat di bagi menjadi tiga, yaitu (1) klasifikasi berdasarkan histopatologi, (2) klasifikasi berdasarkan terminologi dari sitologi serviks, dan (3) klasifikasi berdasarkan stadium stadium klinis menurut FIGO (*The International Federation of Gynecology and Obstetrics*) (Kumar, V., Cotran, R. S., and Robbins, S. L., 2007):

#### 1. Klasifikasi berdasarkan histopatologi

- a. CIN 1 (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*): perubahan sel-sel

abnormal lebih kurang setengahnya. Berdasarkan pada ada atau tidaknya displasia pada lapisan ketiga serviks, atau epithelium (dahulu disebut displasia ringan). Kondisi ini dipertimbangkan sebagai *low-grade lesion* (lesi derajat rendah).

- b. CIN 2: perubahan sel-sel abnormal mencapai sekitar tiga perempatnya, dipertimbangkan sebagai luka derajat tinggi (*high-grade lesion*). Kondisi ini merujuk pada perubahan-perubahan sel displastik hingga duapertiga dari jaringan pelapis (dahulu disebut displasia sedang atau moderat).
- c. CIN 3: perubahan sel-sel abnormal pada hampir seluruh sel. Disebut juga dengan lesi derajat tinggi (*high grade lesion*). Kondisi ini merujuk pada perubahan-perubahan prakanker pada sel-sel hingga lebih dari duapertiga dari ketebalan lapisan serviks, dulu disebut sebagai displasia dan carcinoma berat.

## 2. Klasifikasi berdasarkan stadium klinis

FIGO, 1978 mengklasifikasi Ca Serviks menurut tingkat keganasan klinik.

Tabel 2. Tingkat Keganasan Ca Serviks menurut FIGO

Tingkat	Kriteria
0	KIS (Karsinoma in Situ) atau karsinoma intra epitel, membrana basalis masih utuh.
I	Proses terbatas pada serviks walaupun ada perluasan ke korpus uteri.
Ia	Karsinoma mikro invasif: bila membrana basalis sudah rusak dan tumor sudah memasuki stroma tidak > 3 mm dan sel tumor tidak terdapat dalam pembuluh limfe/pembuluh darah.
Ib occ	Ib occult = Ib yang tersembunyi, secara klinis tumor belum tampak sebagai Ca, tetapi pada pemeriksaan histologik, ternyata sel tumor telah mengadakan invasi stroma melebihi Ia.

<b>Tingkat</b>	<b>Kriteria</b>
Ib	Secara klinis sudah diduga adanya tumor yang histologinya menunjukkan invasi ke dalam stroma serviks uteri.
II	Proses keganasan sudah keluar dari serviks dan menjalar ke 2/3 bagian atas vagina dan ke parametrium, tetapi tidak sampai dinding panggul.
Ila	Penyebaran hanya ke vagina, parametrium masih bebas dari infiltrat tumor.
Ilb	Penyebaran ke parametrium uni/bilateral tetapi belum sampai ke dinding panggul
III	Penyebaran telah sampai ke 1/3 bagian distal vagina/ke parametrium sampai dinding panggul.
IIIa	Penyebaran telah sampai ke 1/3 bagian distal vagina, sedang ke parametrium tidak dipersoalkan asal tidak sampai dinding panggul.
IIIb	Penyebaran sudah sampai ke dinding panggul, tidak ditemukan daerah bebas infiltrasi antara tumor dengan dinding panggul (frozen pelvic)/ proses pada tk klinik I/II, tetapi sudah ada gangguan faal ginjal.
IV	Proses keganasan telah keluar dari panggul kecil dan melibatkan mukosa rektum dan atau kandung kemih.
IVa	Proses sudah keluar dari panggul kecil, atau sudah menginfiltrasi mukosa rektum dan atau kandung kemih.
IVb	Telah terjadi penyebaran jauh.

### 3. Klasifikasi tingkat keganasan menurut sistem TNM

Tabel 3. Klasifikasi Tingkat Keganasan Menurut Sistem TNM

<b>Tingkat</b>	<b>Kriteria</b>
T	Tidak ditemukan tumor primer
T1S	Karsinoma pra invasif (KIS)

<b>Tingkat</b>	<b>Kriteria</b>
T1	Karsinoma terbatas pada serviks
T1a	Pra klinik: karsinoma yang invasif terlibat dalam histologik
T1b	Secara klinik jelas karsinoma yang invasif
T2	Karsinoma telah meluas sampai di luar serviks, tetapi belum sampai dinding panggul, atau Ca telah menjalar ke vagina, tetapi belum sampai 1/3 bagian distal
T2a	Ca belum menginfiltrasi parametrium
T2b	Ca telah menginfiltrasi parametrium
T3	Ca telah melibatkan 1/3 distal vagina / telah mencapai dinding panggul (tidak ada celah bebas)
T4	Ca telah menginfiltrasi mukosa rektum, kandung kemih atau meluas sampai diluar panggul
T4a	Ca melibatkan kandung kemih/rektum saja, dibuktikan secara histologik
T4b	Ca telah meluas sampai di luar panggul
Nx	Bila memungkinkan untuk menilai kelenjar limfa regional. Tanda -/+ ditambahkan untuk tambahan ada/tidaknya informasi mengenai pemeriksaan histologik, jadi Nx+ / Nx-.
N0	Tidak ada deformitas kelenjar limfa pada limfografi
N1	Kelenjar limfa regional berubah bentuk (dari CT Scan panggul, limfografi)
N2	Teraba massa yang padat dan melekat pada dinding panggul dengan celah bebas infiltrat diantara massa ini dengan tumor
M0	Tidak ada metastasis berjarak jauh
M1	Terdapat metastasis jarak jauh, termasuk kelenjar limfa di atas bifurkasio arteri iliaka komunis.

### **2.1.7 Manifestasi Klinis**

Gejala klinis dari kanker serviks sangat tidak khas pada stadium dini.

Biasanya sering ditandai sebagai fluor albus dengan sedikit darah, perdarahan postkoital atau perdarahan pervaginam yang disangka sebagai perpanjangan waktu haid. Pada stadium lanjut baru terlihat tanda-tanda yang lebih khas untuk kanker serviks, baik berupa perdarahan yang hebat (terutama dalam bentuk eksofilik), fluor albus yang berbau dan rasa sakit yang sangat hebat (Norwitz, E. and Schorge, J., 2008; American Cancer Society, 2012).

Pada fase prakanker, sering tidak ditandai dengan gejala atau tanda-tanda yang khas. Namun, kadang dapat ditemui gejala-gejala sebagai berikut:

1. Keputihan atau keluar cairan encer dari vagina. Cairan yang keluar dari vagina ini makin lama makin berbau busuk karena adanya infeksi dan nekrosis jaringan
2. Perdarahan setelah senggama (*post coital bleeding*) yang kemudian berlanjut ke perdarahan yang abnormal
3. Timbulnya perdarahan setelah masa menopause Pada tahap invasif dapat muncul cairan berwarna kekuning-kuningan, berbau dan dapat bercampur dengan darah
4. Timbul gejala-gejala anemia akibat dari perdarahan yang abnormal
5. Timbul nyeri pada daerah panggul atau pada daerah perut bagian bawah bila terjadi peradangan pada panggul. Bila nyeri yang terjadi dari daerah pinggang ke bawah, kemungkinan terjadi hidronefrosis. Selain itu masih mungkin terjadi nyeri pada tempat-tempat lainnya.
6. Pada stadium kanker lanjut, badan menjadi kurus karena kekurangan gizi, edema pada kaki, timbul iritasi pada kandung kemih dan poros usus besar bagian bawah (rektum), terbentuknya viskelvaginal dan rektovaginal, atau timbul gejala-gejala lain yang disebabkan oleh metastasis jauh dari kanker serviks itu sendiri.

### **2.1.8 Tatalaksana**

Terapi karsinoma serviks dilakukan bilamana diagnosis telah

dipastikan secara histologik dan sesudah dikerjakan perencanaan yang matang oleh tim yang sanggup melakukan rehabilitasi dan pengamatan lanjutan. Tindakan pengobatan atau terapi sangat bergantung pada stadium kanker serviks saat didiagnosis (Roque, Wysham and Soper, 2014; Johnson *et al.*, 2019).

Untuk kanker stadium lanjut terapi yang disarankan adalah sbb:

## 1. Pembedahan

### a. Trakelektomi radikal (*radical trachelectomy*)

Dokter bedah mengambil leher rahim, bagian dari vagina, dan kelenjar getah bening di panggul. Pilihan ini dilakukan untuk wanita dengan tumor kecil yang ingin mencoba untuk hamil di kemudian hari (Roque, Wysham and Soper, 2014; Johnson *et al.*, 2019)

### b. Histerektomi

Histerektomi adalah suatu tindakan pembedahan yang bertujuan untuk mengangkat uterus dan serviks (total) ataupun salah satunya (subtotal). Biasanya dilakukan pada stadium klinik IA sampai IIA (klasifikasi FIGO). Umur pasien sebaiknya sebelum menopause, atau bila keadaan umum baik, dapat juga pada pasien yang berumur kurang dari 65 tahun. Pasien juga harus bebas dari penyakit umum (resiko tinggi) seperti: penyakit jantung, ginjal dan hepar. Histerektomi bisa dilakukan dengan total Histerektomi (pengangkatan seluruh rahim dan serviks), atau radikal histerektomi (pengangkatan seluruh rahim dan serviks, indung telur, tuba falopi maupun kelenjar getah bening di dekatnya) (Roque, Wysham and Soper, 2014; Johnson *et al.*, 2019).

## 2. Radioterapi

Terapi ini menggunakan sinar ionisasi (sinar X) untuk merusak sel-sel kanker. Terapi radiasi bertujuan untuk merusak sel tumor pada serviks serta mematikan parametrial dan nodus limpa pada pelvik. Kanker serviks stadium II B, III, IV diobati dengan radiasi. Metoda radioterapi disesuaikan dengan tujuannya yaitu tujuan pengobatan



kuratif atau paliatif. Pengobatan kuratif ialah mematikan sel kanker serta sel yang telah menjalar ke sekitarnya dan atau bermetastasis ke kelenjar getah bening panggul, dengan tetap mempertahankan sebanyak mungkin kebutuhan jaringan sehat di sekitar seperti rektum, vesika urinaria, usus halus, ureter. Radioterapi dengan dosis kuratif hanya akan diberikan pada stadium I sampai III B. Bila sel kanker sudah keluar rongga panggul, maka radioterapi hanya bersifat paliatif yang diberikan secara selektif pada stadium IV A. Biasanya, selama menjalani radioterapi penderita tidak boleh melakukan hubungan seksual. Kadang setelah radiasi internal, vagina menjadi lebih sempit dan kurang lentur, sehingga bisa menyebabkan nyeri ketika melakukan hubungan seksual. Untuk mengatasi hal ini, penderita diajari untuk menggunakan dilator dan pelumas dengan bahan dasar air. Pada radioterapi juga bisa timbul diare dan sering berkemih (Roque, Wysham and Soper, 2014; Johnson *et al.*, 2019).

### 3. Kemoterapi

Kemoterapi adalah penatalaksanaan kanker dengan pemberian obat melalui infus, tablet, atau intramuskuler. Obat kemoterapi digunakan utamanya untuk membunuh sel kanker dan menghambat perkembangannya. Tujuan pengobatan kemoterapi tergantung pada jenis kanker dan fasenya saat didiagnosis. Beberapa kanker mempunyai penyembuhan yang dapat diperkirakan atau dapat sembuh dengan pengobatan kemoterapi. Dalam hal lain, pengobatan mungkin hanya diberikan untuk mencegah kanker yang kambuh, ini disebut pengobatan adjuvan (Roque, Wysham and Soper, 2014; Johnson *et al.*, 2019).

Dalam beberapa kasus, kemoterapi diberikan untuk mengontrol penyakit dalam periode waktu yang lama walaupun tidak mungkin sembuh. Jika kanker menyebar luas dan dalam fase akhir, kemoterapi digunakan sebagai paliatif untuk memberikan kualitas hidup yang lebih baik. Kemoterapi kombinasi telah digunakan untuk penyakit metastase karena terapi dengan agen-agen dosis tunggal belum memberikan

keuntungan yang memuaskan Contoh obat yang digunakan pada kasus kanker serviks antara lain CAP (*Cyclophopamide Adremycin Platamin*), PVB (*Platamin Veble Bleomycin*) dan lain – lain (Roque *et al.*, 2014; Johnson *et al.*, 2019). Obat kemoterapi yang paling sering digunakan sebagai terapi awal/bersama terapi radiasi pada stage IIA, IIB, IIIA, IIIB, and IVA adalah cisplatin, flurouracil. Sedangkan Obat kemoterapi yang paling sering digunakan untuk kanker serviks stadium IVB/*recurrent* adalah mitomycin. Pacitaxel, ifosamide, topotecan telah disetujui untuk digunakan bersama dengan cisplastin untuk kanker serviks stadium lanjut, dapat digunakan ketika operasi/ radiasi tidak dapat dilakukan atau tidak menampakkan hasil; kanker serviks yang timbul kembali/menyebar ke organ lain (Roque, Wysham and Soper, 2014; Johnson *et al.*, 2019).

#### 4. Terapi paliatif (*supportive care*)

Terapi ini lebih difokuskan pada peningkatan kualitas hidup pasien. Contohnya makan makanan yang mengandung nutrisi, dan pengendalian nyeri (Roque, Wysham and Soper, 2014; Johnson *et al.*, 2019).

## 1.2 Human Papilloma Virus (HPV)

### 2.2.1 Sejarah HPV

Papiloma virus merupakan kelompok virus dengan tipe yang sangat banyak dan dapat menginfeksi manusia dan hewan. Virus ini awalnya terdeteksi menyebabkan perubahan epitel pada reptil purba sekitar 350 juta tahun yang lalu. Sejak itu, virus ini kemudian ber-evolusi seiring dengan evolusi inangnya, dan beredar antar spesies hingga kini ditemukan pada burung, reptil, marsupial dan mamalia, namun tidak ditemukan pada amfibi atau urutan filogenik lain yang lebih rendah (Doorbar *et al.*, 2015).

Virus papiloma ber-evolusi secara perlahan dengan inangnya dan tampaknya selalu menyebabkan infeksi kronis yang tidak bergejala, tidak menyebabkan penyakit – penyakit serius. Kebanyakan virus papiloma dapat dideteksi pada swab kulit dan rambut dari individu sehat

imunokompeten pada populasi umum. Dilaporkan juga bahwa virus papiloma pada manusia bersifat komensal, dan tidak terkait dengan patologi penyakit tertentu (Doorbar *et al.*, 2015).

Penelitian – penelitian kemudian menunjukkan bahwa penyakit yang berhubungan dengan infeksi HPV tidak disebabkan oleh jumlah virus namun berhubungan dengan jenis HPV yang menyebabkan perkembangan penyakit. Gambaran ini paling tampak jelas pada kanker serviks yang muncul akibat infeksi persisren kelompok HPV risiko tinggi (Doorbar *et al.*, 2015).

### **2.2.2 Diversitas Virus Papiloma**

Saat ini telah terdeteksi 200 virus papiloma dan telah menjalani sekuensing, termasuk lebih dari 150 HPV. Tipe virus papiloma pada manusia terbagi menjadi 5 kelompok utama berdasarkan perbedaan sekuens DNA, sementara tipe individual dibagi berdasarkan sekuens nukleotida yang berbeda minimal 10% dengan tipe virus papiloma lainnya (Doorbar *et al.*, 2015).

Dari 16 genus yang dimiliki famili papilomaviridae, 5 genus diantaranya menginfeksi manusia yaitu Alphapapillomavirus, Betapapillomavirus, Gammapapillomavirus, Mupapillomavirus dan Nupapillomavirus. Human Papillomavirus yang paling sering ditemukan pada pasien berada dalam genus Alphapapillomavirus (Tabel 4) (Savira, 2018)

Tabel 4. Klasifikasi Virus HPV

Subfamili	Genus	Spesies	Tipe
<i>First Papilloma virinae</i>	Alpha-papillomavirus	$\alpha$ -1	HPV 32, HPV 42
		$\alpha$ 2	HPV 10, HPV 3, HPV 28, HPV 29, HPV 78
		$\alpha$ 3	HPV 61, HPV 72, HPV 81, HPV 83, HPV 84
		$\alpha$ 4	HPV 2, HPV 27, HPV 57
		$\alpha$ 5	HPV 26, HPV 51, HPV 69, HPV 82
		$\alpha$ 6	HPV 53, HPV 30, HPV 56, HPV 66
		$\alpha$ 7	<b>HPV 18</b> , HPV 39, HPV 45, HPV 59, HPV 68, HPV 70
		$\alpha$ 8	HPV 7, HPV 40, HPV 43
		$\alpha$ 9	<b>HPV 16</b> , HPV 31, HPV 33, HPV 35, HPV 52, HPV 58, HPV 67
		$\alpha$ 10	HPV 6, HPV 11, HPV 13, HPV 44, HPV 74
		$\alpha$ 11	HPV 34, HPV 73
		$\alpha$ 12	RhPV
		$\alpha$ 13	HPV 54
		$\alpha$ 14	candHPV 90
		$\alpha$ 15	HPV 71

Keterangan : **HPV 16** dan **HPV 18** HR-HPV penyebab kanker serviks

Sumber: (Evriarti and Yasmon, 2019)

Selain pengelompokan seperti pada tabel 1, HPV juga dapat dikelompokkan berdasarkan tingkat keganasan yang ditimbulkan pada sel pejamu. Ada tiga kelompok HPV berdasarkan tingkat keganasannya yaitu LR-HPV, pHR-HPV, dan HR-HPV (Tabel 5) (Evriarti and Yasmon, 2019).

Tabel 5. Klasifikasi HPV berdasarkan tingkat keganasan

Low Risk HPV	Potential High Risk HPV	High Risk HPV
11, 40, 42, 43, 44, 45	53, 66, 67, 68, 70, 73, 82	18, 31, 32, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59

Sumber: (Evriarti and Yasmon, 2019)

### 2.2.3 Struktur Virus dan Genome

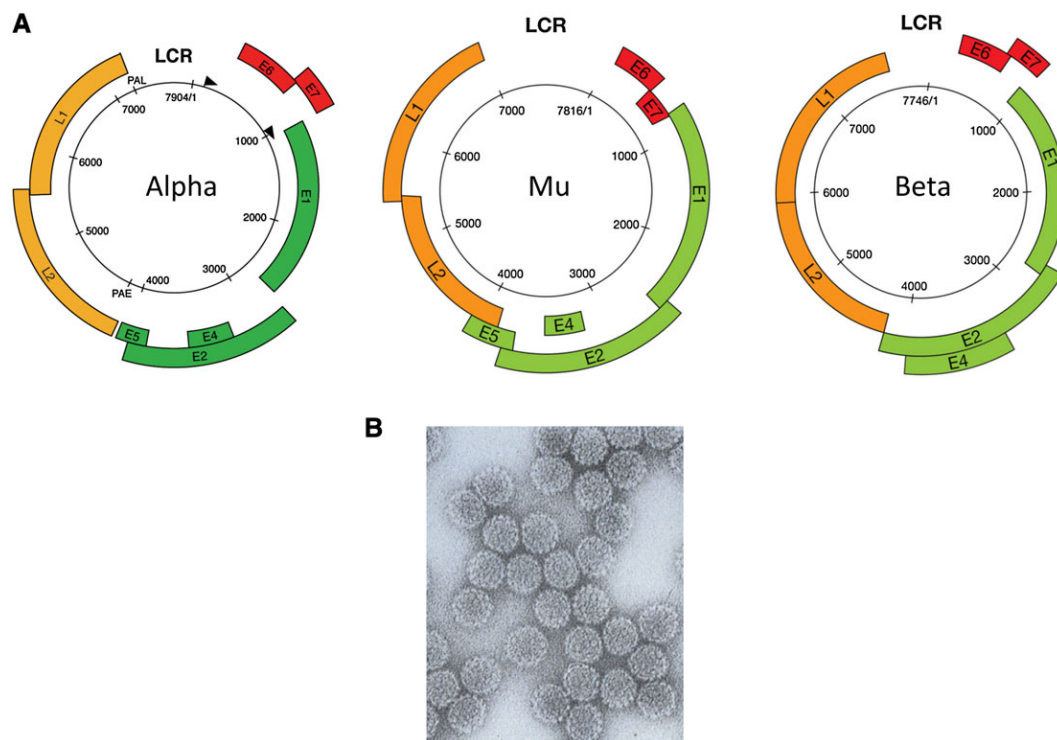
Meskipun menyebabkan penyakit yang berbeda, virus papiloma memiliki struktur yang sama yaitu struktur icosahedral non-enveloped (diameter 50 – 60 nm). Genomnya terdiri dari dua lingkaran utai ganda (episome) dengan jumlah sekitar 8000 pasangan, dan 8 atau 9 ORF. Genom HPV terdiri dari 8 open reading frame yaitu 6 early gene dan 2 late gene (Doorbar *et al.*, 2015).

Genom HPV diselubungi oleh kapsid ikosahedral (T=7) dengan diameter 55nm, hanya mengkode 8 gen (8 ORFs), yaitu 6 gen pada Early gen (ER) dan 2 gen pada Late gen (LR). Early Region (ER), berisi gen yang mengkode protein non-struktur. Early region (ER) mengkode protein untuk

bentuk virus atau proses replikasi, transkripsi virus dan regulasi gen virus serta bersifat onkogen. Early gen terbentuk dalam beberapa protein gen seperti: E1, E2, E4, E5, E6 dan E7. Late Region (LR), berisi gen yang mengkode protein pembentukan kapsid virus serta mengkode struktur protein. Late Region terbentuk dalam dua protein gen yaitu L1 dan L2 yang dikenal sebagai kapsid mayor (protein L1) dan kapsid minor (protein L2) (Doorbar *et al.*, 2015).

Meskipun jumlah gen cukup terbatas karena ukuran genom virus papiloma sangat kecil (gambar 1A), jumlah encoded protein sangat banyak, ekspresi gen melibatkan penggunaan promotor ini dan pola splicing yang cukup rumit. Pemetaan struktur virus menunjukkan bahwa virus ini terdiri dari 360 molekul protein L1 yang tersusun ke dalam 72 capsomers, masing – masing membentuk 5 molekul L1, virus ini juga memiliki inti beta-jellyroll seperti halnya virus icosahedral lainnya (Gambar 1B). Interaksi antar capsomere membutuhkan C-terminal tail protein L1, yang kemudian meluas ke capsomer disekitarnya dan kemudian menghubungkan dasarnya dengan ikatan disulfida (Doorbar *et al.*, 2015).

Partikel HPV juga mengandung sejumlah molekul L2, yang tidak sepenuhnya terekspose pada permukaan virion, terpisah dari N-terminal 120 dan asam amino. Pada saat menginfeksi, L2 terbentuk untuk berikatan dengan matriks ekstraseluler dan terbelah oleh furin selama infeksi. Wilayah L1 yang terpapar terdiri dari sejumlah putaran asam amino hipervariabel yang berbeda – beda antar tiap tipe HPV, ini muncul sebagai respon tekanan seleksi imun inang (Doorbar *et al.*, 2015). Ketika sudah muncul antibodi terhadap satu jenis HPV maka ikatan antibodi ini dengan HPV tipe lainnya tidak akan baik. Konsekuensi dari sifat ini menyebabkan keterbatasan penggunaan vaksin untuk perlindungan silang. Genome virus juga mengkode protein regulator yang menstimulasi siklus sel dan proliferasi sel serta protein yang memediasi replikasi genome virus, pembentukan virus dan transmisi (Doorbar *et al.*, 2015).



Gambar 2. (A) Organisasi genom risiko tinggi HPV alpha, Mu, dan beta. Meskipun memiliki organisasi genetik yang sama, ukuran dan posisi ORF bervariasi. HPV tipe beta hanya memiliki sedikit ORF E5. Posisi promotor utama ditandai dengan panah pada peta genom HPV risiko tinggi tipe alpha. (B) Mikrograf elektron partikel virus papiloma manusia dengan pewarnaan negatif. Capsomer individual dalam struktur capsid dapat terlihat. Partikel virus papiloma berdiameter sekitar 35 nm dan non-enveloped. Sumber: (Doorbar *et al.*, 2015)

Genom HPV dibagi dalam 3 region yaitu Upstream Regulatory Region (URR), region protein awal (the early region), dan region akhir (the late region). Region URR merupakan 15% keseluruhan genom HPV dan terdiri atas enhancer element dan promotor. Promotor berperan sebagai origin of replication (ORF) virus yang berfungsi sebagai tempat pengikatan faktor transkripsi seluler. Region ini berada di antara L1 dan E6 ORF (Gambar 2). Enhancer element berperan sebagai faktor penguat proses replikasi dan transkripsi. Region awal terdapat sebanyak 45 % dari keseluruhan genom dan terdiri dari 6 ORF, mengkode protein – protein non-struktural yang berfungsi untuk mengontrol replikasi NA dan menginduksi transformasi keganasan dari sel inang. Region terakhir yang disebut dengan Late Region (LR) terdapat sebanyak 40 % dari keseluruhan genom dan terdiri atas dua

gen yang mengkode protein struktural dari kapsid. Gen yang pertama yaitu L1, yang dikode menjadi protein yang berukuran sekitar 54.000 dalton dan hampir sama ukuran dan susunan asam amino pada tiap jenis virus HPV (highly conserved) (Evriarti and Yasmon, 2019).

Sedangkan gen yang kedua yaitu L2, dikode menjadi protein yang berukuran lebih kecil dan spesifik untuk tiap tipe HPV. Gen L1 bersifat sangat immunogenik sehingga keberadaan antibody L1 dalam serum pasien digunakan untuk sistem diagnostik (Evriarti and Yasmon, 2019).

#### **2.2.4 Siklus Hidup**

Siklus hidup HPV tidak jauh berbeda dengan virus dsDNA lainnya. Tahap awal siklus hidup HPV dimulai dengan terpaparnya virus pada sel pejamu. Paparan ini terjadi karena adanya luka atau lesi pada lapisan epitel sel pejamu. Setelah terpapar dengan sel, virus kemudian akan melekat pada sel pejamu melalui reseptor yang terdapat dipermukaan sel pada lapisan basal epitel (Evriarti and Yasmon, 2019).

Umumnya, HPV akan berikatan dengan reseptor primer Syndecan-1 (isotip Heparan Sulfat Proteoglycans (HSPGs) yang dominan ada di permukaan sel epitel) lebih dulu, kemudian HPV akan memodifikasi kapsidnya dan berikatan dengan reseptor sekunder yakni reseptor kelompok integrin (Evriarti dan Yasmon, 2019). Ikatan yang terbentuk antara virus dengan reseptor yang spesifik dari sel pejamu akan memberikan signal kepada sel pejamu untuk mengendositosis virus (Evriarti and Yasmon, 2019).

Endositosis virus diawali dengan terbentuknya lekukan pada plasma membran di sekitar tempat melekatnya virus. Lekukan ini kemudian membentuk vesikel yang melingkupi virus. Virus yang telah diendositosis oleh sel, selanjutnya akan mengalami uncoating. Proses uncoating difasilitasi oleh penghilangan ikatan intracapsomer sulfide sehingga kapsid terbuka. Proses ini berlangsung dalam lingkungan sel host (Evriarti and Yasmon, 2019). Setelah mengalami uncoating DNA virus akan keluar dari

vesikel dan mengikat mikrofilamen melalui interaksi region L2 dengan protein motor kompleks dinein untuk membantu transportasi dalam sitolasma dan inti sel (Evriarti and Yasmon, 2019).

Genom HPV akan masuk ke dalam inti sel dan mengaktifkan cascade ekspresi gen virus. Pertama virus akan mengekspresikan protein yang berperan sebagai faktor replikasi yakni protein E1 dan E2. Protein E2 berikatan dengan viral origin of replication virus yang terdapat di DNA virus, ikatan ini memberikan signal pada protein E1 helikase untuk memisahkan untai ganda DNA virus dan membentuk kompleks replikasi. Kompleks replikasi ini akan memberikan signal untuk enzim polymerase dan protein asesori sel pejamu untuk memulai proses replikasi DNA virus (Evriarti and Yasmon, 2019).

Seiring dengan proses diferensiasi sel epitel, aktivitas promoter akhir (late promoter) akan meningkat. Promoter akhir pada virus HPV akan menginisiasi ekspresi dari dua gen yang mengkode protein struktural (kapsid) virus, yaitu L1 dan L2. Selanjutnya, partikel DNA, bersama dengan protein virus akan dirakit membentuk partikel infeksius pada bagian atas lapisan epitel. Protein L2 berperan membungkus genom virus, sedangkan protein L1 berperan membentuk kapsid ikosahedral pada bagian luar virus. Kemudian, virus HPV akan mengalami eksositosis dan keluar dari sel untuk menginfeksi sel lain yang belum terinfeksi (non-litik) (Evriarti and Yasmon, 2019).

### **2.2.5 Infeksi HPV**

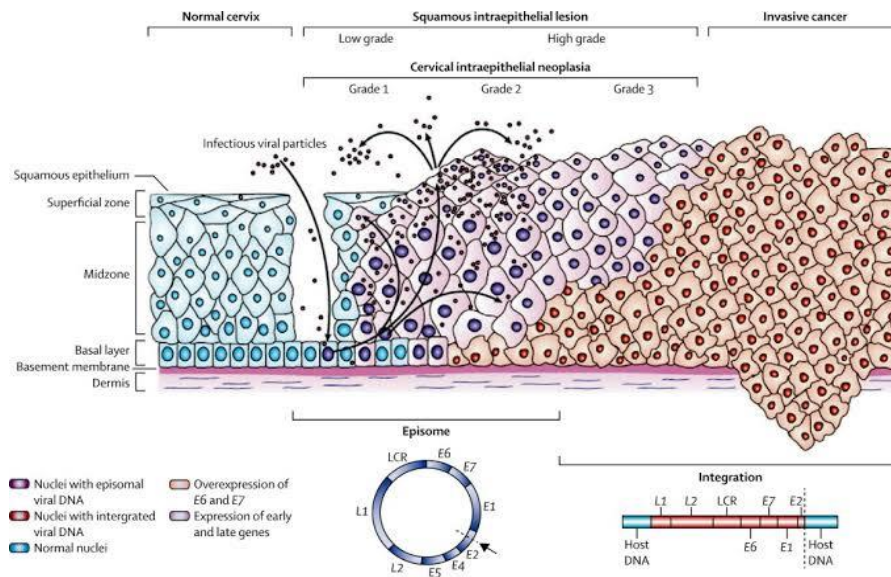
Human Papilloma Virus menginfeksi keratinosit pada stratum basal epitel serviks. Keratinosit pada traktus genital wanita mengekspresikan beberapa toll-like receptor (TLR), yang terdapat pada permukaan selnya (TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-5 dan TLR 6) atau pada endosomnya (TLR-3 dan TLR-9). TLR merupakan sistem imun yang mengenali pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), aktivasi dari TLR akan memberikan sinyal untuk aktivasi jalur respon imun alami dan adaptif. TLR



yang berada diendosom berperan dalam melawan infeksi virus dan mengenali asam nukleat dari virus; TLR-3 mengenali dsRNA, TLR-7 dan TLR-8 mengenali ssRNA, dan TLR-9 mengenali ds CpG-rich DNA. Aktivasi dari reseptor ini akan merangsang produksi dari sitokin dan membuat lingkungan proinflammatory. HPV dapat memodifikasi kadar sitokin untuk mekanisme penghindaran terhadap sistem imun ini. Aktivasi dari TLR-9 pada keratinosit menghasilkan produksi dari TNF- $\alpha$ , IL-8, CCL2, CXCL9, dan Interferon tipe 1 (Savira, 2018).

Tujuan utama dari HPV adalah untuk menurunkan respon imun pro inflamasi pada keratinosit serviks. Keratinosit memiliki kopi episomal dari HPV yang menggambarkan dalam jumlah yang besar gen yang terlibat dalam mekanisme pro inflamasi dan kemotaksis, gen yang menurunkan respon sel imun berperan dalam respon imun alami dan buatan demikian pula diferensiasi dari keratinosit. Hal ini menggambarkan pentingnya keratinosit sebagai inisiator dalam memulai respon imun terhadap HPV dan mengaktifviasi jalur respon imun adaptif (Savira, 2018). Saat menginfeksi sel basal, HPV kurang reproduktif (replikasi virus terjadi lambat). Replikasi virus terjadi sangat lamban namun konstan.

Pada fase ini, belum muncul perubahan yang abnormal pada sel. Saat sel epitel pejamu matang dan tidak lagi berdiferensiasi, replikasi genom HPV meningkat dan gen E6 dan E7 yang mengkode oncoprotein dan gen L1 dan L2 yang mengkode protein struktural mulai diekspresi. Pada tahap ini mulai terjadi perubahan yang abnormal pada sel (immortal sel) dan terbentuk virion baru dalam jumlah besar yang akan menginfeksi sel epitel lainnya yang masih normal. Akan tetapi, perubahan yang terjadi masih dalam skala yang sangat kecil (CIN tahap I) dan respon imun sebenarnya masih dapat mengeliminasi infeksi pada tahap ini. Namun bila terjadi toleransi, infeksi HPV akan menjadi persisten (Gambar 3) (Evriarti and Yasmon, 2019).



Gambar 3. Perkembangan Kanker Serviks  
Sumber: (Evriarti and Yasmon, 2019)

Infeksi HPV yang persisten akan menyebabkan lesi makin meluas dan makin invasif (CIN tahap II dan CIN tahap III). Pada CIN tahap I, genom HPV belum terintegrasi secara sempurna pada sel pejamu bahkan sebagian ada yang tidak terintegrasi dalam genom sel pejamu. Namun, pada CIN tingkat tinggi, DNA HPV sudah terintegrasi sempurna ke dalam genom sel pejamu (Gambar 3) (Evriarti and Yasmon, 2019).

Integrasi ini menyebabkan terganggunya atau terhapusnya gen pengkode protein E2. Sebagai akibatnya, fungsi protein E2 sebagai regulator transkripsi protein E6 dan E7 terganggu. Hal tersebut menyebabkan peningkatan ekspresi protein E6 dan E7. Kedua protein ini menghalangi regulasi siklus sel dengan cara mengikat dan menginaktivasi dua protein suppressor tumor yaitu protein p53 dan retinoblastoma (pRb) (Evriarti and Yasmon, 2019).

Protein E6 yang terdiri atas 150 asam amino berikatan dengan protein seluler E6-associated protein (E6-AP) membentuk kompleks enzim Ubiquitin Ligase. Kompleks enzim ini menyebabkan degradasi dari p53. Degradasi dari p53 menyebabkan aktivitas normal dari p53 seperti memberhentikan siklus sel setelah fase G1, apoptosis, dan perbaikan DNA

tidak terjadi (Gambar 4) (Evriarti and Yasmon, 2019).

Selain itu, protein E6 juga berperan menginduksi protein c-myc untuk memicu aktivitas dari enzim telomerase. Akibatnya sel akan menjadi immortal karena telomernya tidak mengalami pemendekan. Protein E7 terdiri atas 100 asam amino membentuk kompleks dengan protein RB yang hipofosforilasi menyebabkan gangguan pada kompleks pRB dan faktor transkripsi seluler E2F-1 (Evriarti and Yasmon, 2019).

Akibatnya, faktor transkripsi E2F-1 bebas dan terlepas dari untai DNA, sehingga terjadi transkripsi gen yang dibutuhkan untuk masuk kedalam fase S dalam siklus sel dan menghalangi apoptosis dari sel pejamu (Gambar 4). Sel pejamu menjadi immortal dan terus membelah tanpa terkontrol (Evriarti and Yasmon, 2019).

Pada keadaan normal, perubahan pada sel akan memicu respon imun sehingga kelainan pada tahap ini dapat di atasi dan sel-sel abnormal di apoptosis. Secara alamiah sel yang terinfeksi virus akan melepaskan interferon (IFN) tipe 1 seperti IFN- $\alpha$  dan IFN- $\beta$ . Interferon menghambat replikasi virus pada sel pejamu dan mengaktifkan Natural Killer (NK) (Evriarti and Yasmon, 2019).

Akan tetapi HPV menghasilkan protein E6 dan E7 yang dapat menghambat regulasi transkripsi dari faktor regulator interferon 3 untuk mengaktifasi interferon beta sehingga membatalkan respon awal dari sistem imun bawaan terhadap infeksi virus. E7 juga mengikat faktor regulator interferon 1 untuk mencegah aktivasi dari interferon alfa dan beta (Evriarti and Yasmon, 2019).

Selain itu, protein E6 dan E7 juga menghambat translokasi makrofag ke titik yang terinfeksi virus dengan cara menghambat regulasi Monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), suatu senyawa kemotaksis. Normalnya senyawa ini akan dilepaskan oleh sel keratin yang terinfeksi virus sehingga makrofag akan bermigrasi ke sel yang terinfeksi (Evriarti and Yasmon, 2019).

Lalu, makrofag akan teraktivasi bila berikatan dengan komponen

virus, seperti materi genetik dari virus maupun kapsidnya. Makrofag yang teraktivasi akan melepaskan sitokin inflamatori, kemokin atau interferon. Senyawa yang dilepaskan makrofag akan memicu TNF- $\alpha$  maupun antibodi untuk membunuh HPV (Evriarti and Yasmon, 2019).

Protein E5 dari HPV juga berperan dalam mendukung infeksi persisten HPV. Protein E5 menyebabkan penurunan regulasi reseptor sel NK (Evriarti and Yasmon, 2019)

Penurunan regulasi reseptor mengakibatkan sel NK tidak dapat menempel pada reseptornya sehingga aktivitasnya dalam mengeliminasi sel kanker akan menurun. Penurunan aktivitas sel NK menyebabkan beberapa sitokin yang dapat memicu respon imun adaptif tidak sekresi (Evriarti and Yasmon, 2019).

Pada tahap lebih lanjut, respon imun yang terbentuk pada penderita kanker serviks justru makin menguntungkan bagi virus untuk tetap ada dan berkembang. Hal ini dikarenakan, protein-protein yang disintesis oleh virus HPV menghambat regulasi terbentuknya sistem imun adaptif melalui penurunan aktivitas APC (agen presenting cell) (Evriarti and Yasmon, 2019).

Salah satu APC yang sangat penting dalam respon imun adaptif adalah sel dendritik. Sel dendritik berperan mengubah sel T naif menjadi sel T aktif. Kegagalan sel dendritik mempresentasikan antigen HPV pada sel T naif menyebabkan toleransi imun terhadap HPV (Evriarti and Yasmon, 2019).

Sel dendritik yang dapat mempresentasikan antigen pada sel T adalah sel dendritik yang matur (dewasa). Sel dendritik yang imatur (tidak memiliki reseptor B7) tidak dapat menstimulasi pengaktifan sel T. Meskipun mampu mengaktifkan sel T melalui sekresi IL-10 dan TGF- $\beta$ , yang terbentuk adalah sel T regulator yang justru merepresi sistem imun. Proses replikasi dan pelepasan HPV dari sel penjamu juga tidak terjadi secara litik, sehingga tidak memprovokasi pelepasan molekul anti-inflamasi. Infeksi HPV yang asimtomatik merupakan hal yang normal pada wanita yang

immunokompeten. Meskipun demikian, rata-rata infeksi oleh HPV dapat dieliminasi dalam kurun waktu satu tahun. Oleh sebab itu, persisten dan progresi lesi dari sebagian kecil pasien yang terinfeksi HPV tidak diketahui penyebabnya dengan pasti (Evriarti and Yasmon, 2019).

### 1.3 Protein Rb (Retinoblastoma)

Protein Rb merupakan supresor tumor yang berperan penting dalam pengendalian negatif siklus sel dan perkembangan tumor. Protein ini pertama kali teridentifikasi dalam tumor ganas retina yang dikenal dengan retinoblastoma (Giacinti and Giordano, 2006).

Retinoblastoma merupakan neoplasma pediatrik yang bersifat sporadis atau herediter. Knudson (1971) membuat hipotesis bahwa fenotip tumor ini tidak muncul kecuali ada kerusakan copy gene. Kloning gen Rb retinoblastoma mengkonfirmasi hipotesis ini. Produk gen tersebut berperan sebagai supresor tumor. Beberapa tumor manusia menunjukkan adanya mutasi dan delesi gen Rb dan hilangnya alel Rb yang diwariskan meningkatkan kecenderungan pembentukan tumor. Gen Rb secara fungsional tidak teraktivasi pada kebanyakan neoplasma manusia, baik dengan mutasi/delesi langsung, seperti pada retinoblastoma, osteosarkoma, dan karsinoma paru small-cell atau secara tidak langsung melalui perubahan ekspresi atau aktivitas regulator upstream. Protein Rb berperan penting untuk mengendalikan siklus sel dan perkembangan tumor (Giacinti and Giordano, 2006).

Penelitian juga telah menunjukkan bahwa protein Rb (pRB) berperan dalam checkpoint G1 utama (restriction point) dengan memblokir S-phase entry dan pertumbuhan sel, memicu diferensiasi dengan menginduksi exit siklus sel dan ekspresi gen spesifik jaringan (Giacinti and Giordano, 2006).

Famili gen Rb terdiri dari 2 anggota, Rb/p105, p107 dan Rb2/p130, yang dikenal sebagai "*pocket protein*". Istilah pocket protein diambil dari

wilatah binding pocket protein melalui jalur dimana pRb p107 dan Rb2/p130 berikatan dengan onkoprotein virus dan faktor seluler seperti faktor transkripsi famili E2F. Penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa overekspresi ketiga pocket protein dalam sel menginduksi penghentian pertumbuhan sel di fase G1 siklus sel (Salcedo *et al.*, 2003).

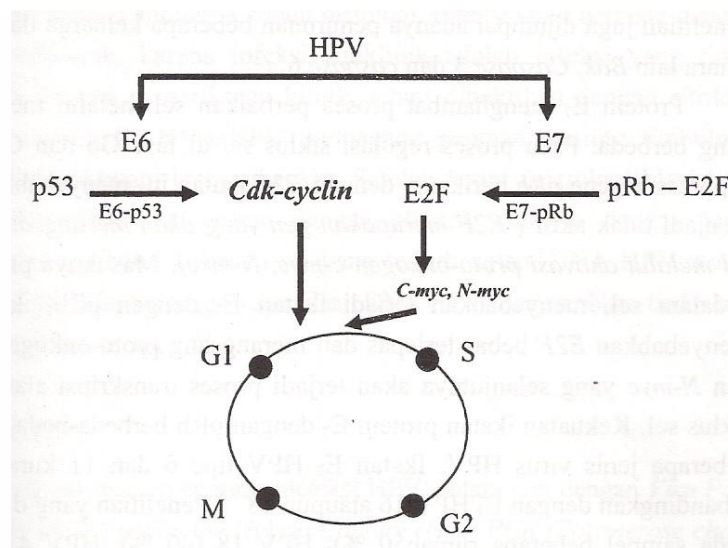
pRb menekan gen transkripsi yang dibutuhkan untuk transisi dari fase G1 ke S dengan berikatan langsung dengan promotor gen ini serta E2F. pRB juga menekan transkripsi dengan remodelling struktur kromatin melalui interaksi dengan protein seperti hBRM, BRG1, HDAC1 dan SUV39H1, yang terlibat dalam remodelling nukleosom, asetilasi histone/deasetilasi dan metilasi. Hilangnya fungsi pRB menginduksi deregulasi siklus sel dan memicu fenotip malignan. Inaktivasi gen pRb melalui mutasi kromosom merupakan salah satu alasan utama perkembangan tumor retinoblastoma. Inaktivasi fungsional pRB melalui ikatan onkoprotein virus juga ditemukan dalam berbagai neoplasia seperti kanker serviks, mesothelioma dan limfoma Burkitt's (Giacinti and Giordano, 2006).

#### **1.4 Hubungan Antara Ekspresi pRb dengan Genotipe Human Papilloma Virus Pada Kanker Serviks**

HPV merupakan faktor inisiator dari kanker serviks yang menyebabkan terjadinya gangguan epitel serviks. Onkoprotein E6 dan E7 merupakan penyebab terjadinya degenerasi keganasan. Onkoprotein E6 akan berinteraksi dan menginaktivasi protein p53. Fungsi p53 adalah sebagai tumor supresor gene yang bekerja pada fase G1 dan p53 pada siklus sel berfungsi menghentikan siklus sel pada fase G1. Kemampuan p53 menghentikan siklus sel melalui hambatannya pada kompleks cdk-cyclin. Kompleks ini berfungsi merangsang siklus sel untuk memasuki fase selanjutnya. Akibat hilangnya fungsi p53 maka penghentian sel pada fase G1 tidak terjadi, dan perbaikan DNA tidak terjadi dan sel akan terus masuk

ke fase S tanpa ada perbaikan. Sel abnormal ini akan terus berproliferasi tanpa kontrol. Selain itu hilangnya fungsi p53 menyebabkan apoptosis tidak berjalan. Inaktivasi p53 dengan cara meningkatkan degradasi melalui ubiquitin-dependent proteolysis (Rusmana, 2009).

Pada karsinoma serviks didapatkan penurunan aktivitas Bcl-2, Bak, caspase 3 dan caspase 6, yang mempunyai fungsi antiapoptosis. Onkoprotein E7 menghambat proses perbaikan sel melalui mekanisme berbeda. Pada proses regulasi siklus sel di fase G0 dan G1 pRb berikatan dengan E2F, ikatan ini menyebabkan E2F menjadi tidak aktif (E2F merupakan protein yang akan merangsang siklus sel). Masuknya onkoprotein E7 ke dalam sel, menyebabkan terjadinya ikatan E7 dengan pRb, ikatan ini menyebabkan E2F bebas terlepas dan merangsang proto-onkogen c-myc dan N-myc yang selanjutnya akan terjadi proses transkripsi sehingga siklus sel berjalan (Gambar 4). Kekuatan ikatan protein E7 dengan pRb berbeda-beda di antara beberapa jenis virus HPV. Ikatan E7 HPV tipe 6 dan 11 kurang kuat dibandingkan dengan E7 HPV 16 ataupun 18 (Rusmana, 2009).



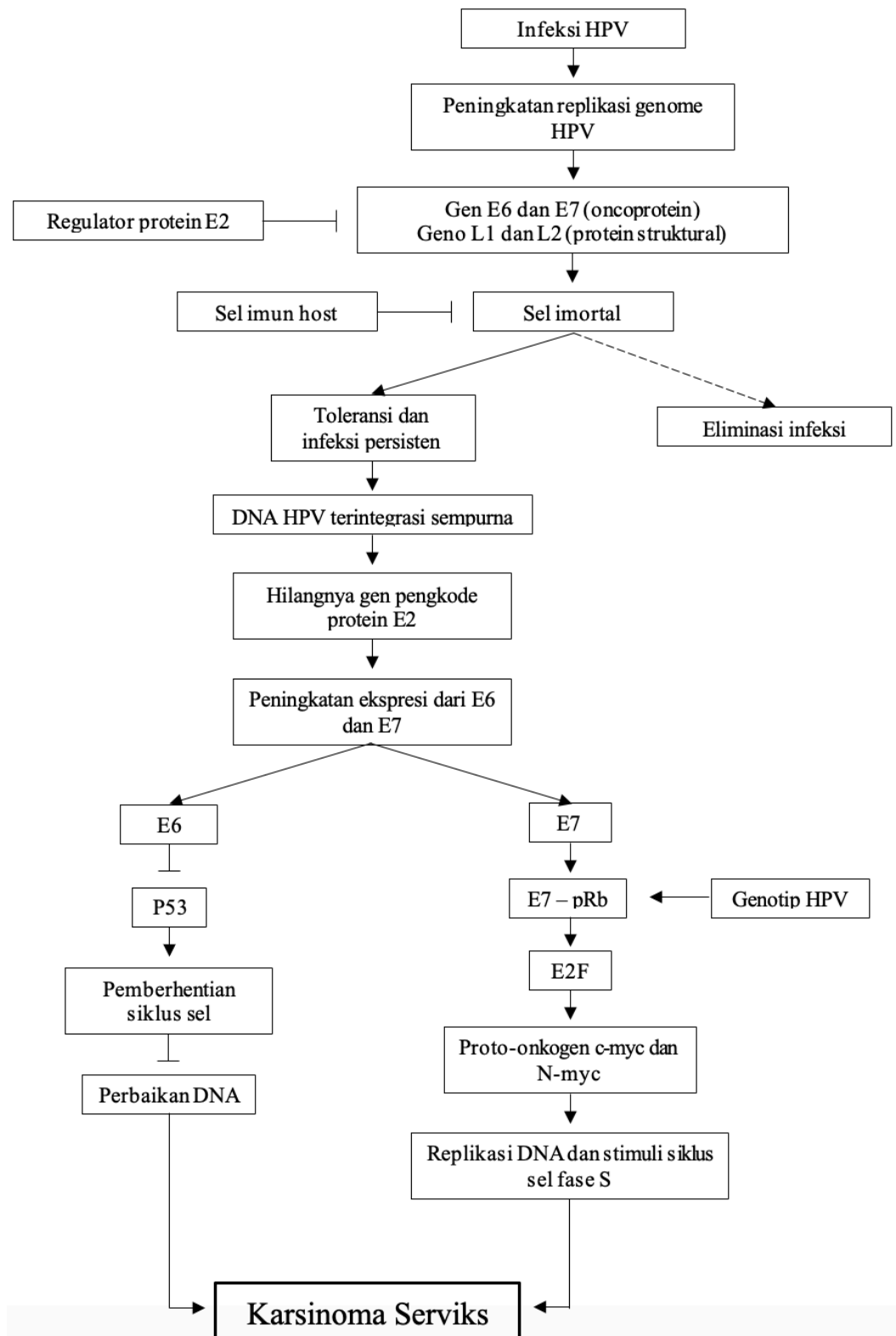
Gambar 4. HPV menginduksi proliferasi sel dengan merangsang cdk-cyclin, c-myc, N-myc  
Sumber: (Rusmana, 2009)

Integrasi DNA virus dengan genom sel tubuh merupakan awal dari proses yang mengarah ke transformasi. Integrasi DNA virus dimulai pada daerah E1-E2. Integrasi tersebut menyebabkan E2 tidak berfungsi sehingga menyebabkan overekspresi E6 dan E7. Hal tersebut menyebabkan siklus sel tidak terkontrol, perbaikan DNA dan apoptosis tidak terjadi (Rusmana, 2009).

Protein E6 (onco-protein) high-risk HPV (tipe 16 dan 18) mempunyai peran dalam proliferasi sel yang dihubungkan dengan keberadaan tumor supressor gene-p53. E6-protein HPV 16 and 18 akan mengakibatkan inaktivasi gen p53 melalui mekanisme pengikatan yang disebut ubiquitin-dependent proteolytic pathway (E6AP). Jadi dengan penurunan kadar protein p53 dalam sel akan berakibat pada kegagalan pengendalian pertumbuhan sel, karena tidak terjadinya hambatan aktivasi sel. Protein E7 (onco-protein) highrisk HPV mempunyai peran dalam proliferasi sel yang dihubungkan dengan keberadaan tumor supressor geneRb. Protein E7 (onco protein) akan mengikat gen Rb. Ikatan tersebut menyebabkan tidak terikatnya gen E2F (faktor transkripsi) oleh protein Rb, sehingga gen E2F menjadi aktif dan akan membantu c-myc (faktor transkripsi) untuk terjadinya replikasi DNA dan menstimuli siklus sel (Adi Prayitno *et al.*, 1970).

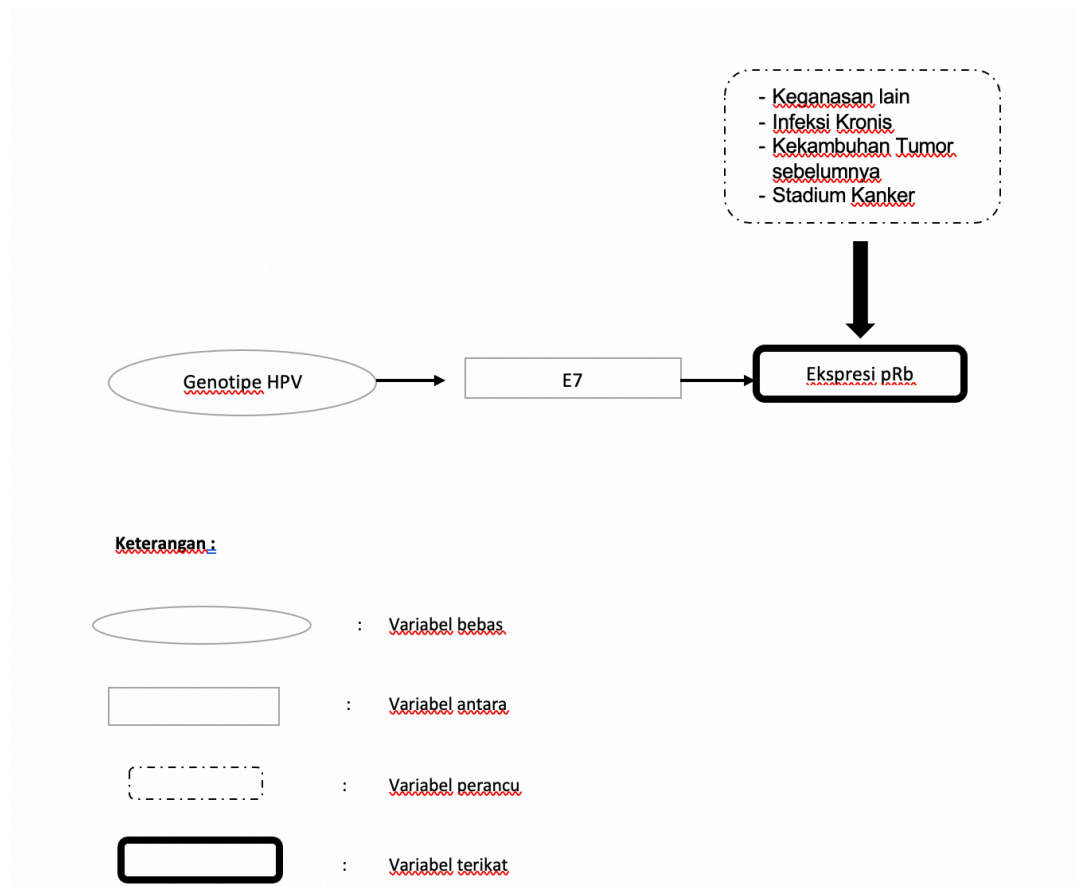


## 1.5 Kerangka Teori



Gambar 5. Kerangka Teori

## 1.6 Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka konsep

## 1.7 Definisi Operasional

Tabel 6. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
<b>Ekspresi pRb</b>	Penilaian protein pRb secara imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal baik kualitatif dan kuantitatif. (Al-shuwaikh, A. M. A. and Latif, I., 2010)	Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia	O: kurang dari 10%, 1: 10-50% 2: lebih dari 50% dari total area tumoral.	Kategorik
<b>Tipe HPV</b>	Merupakan genotipe dari virus HPV yang terdiri dari tipe <i>High risk</i>	Berdasarkan hasil pemeriksaan swab serviks melalui biologi molekular PCR ( <i>Polymerase Chain Reaction</i> ) <i>Amplication and Hybridization</i> Dari Kalgen	tipe 16, 17, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 82	Kategorik
<b>Tipe Histologis Kanker Serviks</b>	Jenis-jenis morfologi sel dan jaringan yang terlihat secara mikroskopik	Mikroskopik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Squamous cell carcinoma</li> <li>• Adenocarcinoma</li> <li>• Clear cell</li> <li>• Serous carcinoma</li> <li>• Adenosquamous carcinoma</li> <li>• Glassy cell carcinoma</li> <li>• Adenoid cystic carcinoma</li> <li>• Adenoid basal carcinoma</li> <li>• Small cell carcinoma</li> <li>• Undifferentiated carcinoma</li> </ul>	Kategorik

<b>Paritas</b>	Jumlah anak yang pernah dilahirkan	Rekam medis	Nulipara / Primipara Multipara	Ordinal
<b>Pendidikan</b>	Pendidikan formal lanjutan yang ditempuh hingga mendapatkan ijazah	Rekam medis	Pendidikan rendah : ≤ 9 tahun Pendidikan tinggi : > 9 tahun	Ordinal
<b>Pekerjaan</b>	Aktivitas yang dilakukan manusia untuk menghidupi diri sendiri, orang lain atau memenuhi kebutuhan	Rekam medis	Bekerja Tidak bekerja	Ordinal
<b>Hubungan seks pertama kali</b>	Aktivitas hubungan seksual pertama kali	Rekam medis dan Wawancara via telepon	< 19 tahun > 19 tahun	Ordinal
<b>Penggunaan Kontrasepsi Oral</b>	Penggunaan pil kombinasi selama lebih dari 5 tahun	Rekam medis dan Wawancara via telepon	Ya Tidak	Ordinal
<b>Merokok</b>	Riwayat merokok yang tertera dalam rekam medis atau wawancara via telepon	Rekam medis dan Wawancara via telepon	Ya Tidak	Ordinal
<b>Mitra Seksual</b>	Jumlah pasangan seksual	Rekam medis dan Wawancara via telepon	Tunggal Multi	Ordinal
<b>Stadium Karsinoma Serviks</b>	Suatu tingkat penyebaran kanker berdasarkan stadium FIGO	Pemeriksaan klinis Ultrasonografi CT-Scan abdomen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium awal: <ul style="list-style-type: none"> <li>Stadium IA1</li> <li>Stadium IA2</li> <li>Stadium IB1</li> <li>Stadium IB2</li> <li>Stadium IB3</li> <li>Stadium IIA1</li> <li>Stadium IIA2</li> </ul> </li> </ul>	Kategorik

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stadium lanjut:</li> <li>Stadium IIB</li> <li>Stadium IIIA</li> <li>Stadium IIIB</li> <li>Stadium IIIC1</li> <li>Stadium IIIC2</li> <li>Stadium IVA</li> <li>Stadium IVB</li> </ul>	
<b>Ukuran Tumor</b>	Ukuran terbesar dari ukuran tumor dalam sentimeter	Ultrasonografi Ct-Scan MRI	Ukuran tumor berdasarkan cm	Kategorik