

**TESIS**

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI PROTEIN 53 MUTAN (p53) DENGAN  
GENOTIPE HUMAN PAPILOMA VIRUS (HPV) DAN STADIUM KANKER  
SERVIKS DI RUMAH SAKIT JEJARING PENDIDIKAN UNIVERSITAS  
HASANUDDIN**

*THE CORRELATION BETWEEN EXPRESSION PROTEIN 53 MUTANT  
TYPE (p53) WITH HUMAN PAPILLOMAVIRUS GENOTYPE (HPV)  
AND CERVICAL CANCER STAGING IN HASANUDDIN UNIVERSITY  
NETWORK HOSPITAL*

**SAMUEL**



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

**MAKASSAR**

**2023**



**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI PROTEIN 53 MUTAN (p53) DENGAN  
GENOTIPE HUMAN PAPILOMA VIRUS (HPV) DAN STADIUM KANKER  
SERVIKS DI RUMAH SAKIT JEJARING PENDIDIKAN UNIVERSITAS  
HASANUDDIN**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Menyelesaikan  
program Pendidikan DokterSpesialis-1 dan  
Mencapai Gelar Dokter Spesialis

Program Studi  
Pendidikan Dokter Spesialis-1 Bidang Ilmu Obstetri dan Ginekologi

Disusun dan diajukan oleh :

**SAMUEL**

Kepada

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



## TESIS

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI PROTEIN 53 MUTAN (p53)  
DENGAN GENOTIPE HUMAN PAPILOMA VIRUS (HPV)  
DAN STADIUM KANKER SERVIKS DI RUMAH SAKIT JEJARING  
PENDIDIKAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

Disusun dan diajukan oleh:

**Samuel**

**Nomor Pokok: C055192001**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
Pada tanggal 26 September 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

**Menyetujui**

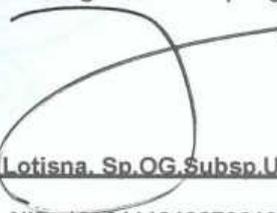
Pembimbing Utama,



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

NIP. 197308312006042001

Pembimbing Pendamping,



dr. David Lotisna, Sp. OG. Subsp. Urogin RE

NIP. 196011181987021002

Ketua Program Studi



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

106242006041009

Dekan Fakultas  
Kedokteran Universitas  
Hasanuddin



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

NIP. 196805301996032001



## PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : **Samuel**

No. Pokok : **C055192001**

Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Obstetri dan Ginekologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang berjudul :

**HUBUNGAN ANTARA EKSPRESI PROTEIN 53 MUTAN (p53) DENGAN  
GENOTIPE HUMAN PAPILOMA VIRUS (HPV) DAN STADIUM KANKER  
SERVIKS DI RUMAH SAKIT JEJARING PENDIDIKAN UNIVERSITAS  
HASANUDDIN**

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



**Samuel**



## 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 Antara Genotipe Human Papiloma Virus (Hpv) dengan Ekspresi Protein 53 (p53) Mutan pada Stadium Kanker Serviks di rumah sakit jejaring Pendidikan universitas hasanuddin* 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. David Lotisna, Sp.OG, Subsp. Urogin RE 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. Isharyah S.K Sunarno, Sp.OG, Subsp.Kfm dan dr. Ajardiana, 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.



Asihat akademik penulis Prof. dr. John Rambulangi, Sp.OG, Subsp. FER selalu mendukung dan memberikan arahan selama mengikuti proses pendidikan dan penelitian untuk karya tulis ini.

dan 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 tercinta 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, 26 September 2023

Samuel



## ABSTRAK

SAMUEL SAMUEL. *Hubungan antara Genotipe Human Papiloma Virus (HPV) dan Ekspresi Protein 53 Mutan (p53) pada Stadium Kanker Serviks di Rumah Sakit Jejaring Pendidikan Universitas Hasanuddin* (dibimbing oleh Sharvianty Arifuddin, David Lotisna, M. Husni Cangara, Isharyah Sunarno, Ajardiana Idrus, dan Firdaus Hamid).

Kanker serviks ialah tumor ganas primer yang berasal dari sel epitel skuamosa yang sebagian besar disebabkan oleh infeksi human papilloma virus (HPV). Human papilloma virus mengekspresikan onkoprotein E6 dan E7 yang diketahui menonaktifkan protein penekan tumor, salah satunya ialah protein 53 (p53). Deteksi protein 53 mutan dapat menjadi biomarker yang membantu pengobatan dan prognosis dari kanker yang disebabkan genotipe dari HPV. Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross-sectional* untuk mencari perbedaan ekspresi p53 mutan pada berbagai tipe HPV dan stadium klinis. Penelitian dilakukan di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Pendidikan Jejaring pada 49 sampel wanita berdasarkan hasil skrining kanker serviks. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekspresi protein 53 mutan berhubungan signifikan dengan hasil  $P < 0.05$  dengan histopatologi kanker serviks squamous sel karsinoma, adenokarsinoma, adenosquamosa, dan clear sel karsinoma dengan ( $P = 0.011$ ) dan stadium kanker serviks dengan ( $P = 0.028$ ), sedangkan genotipe HPV 16, 18, tipe lainnya dan hasil skrining HPV negatif memiliki hubungan signifikan dengan jumlah mitra seksual dengan ( $P = 0.020$ ). Hasil penelitian menunjukkan bahwa genotipe HPV terbanyak pada kanker serviks ialah genotipe negatif HPV yang disebabkan oleh keterbatasan reagen yang hanya dapat mendeteksi 21 genotipe HPV dari 118 genotipe. Ekspresi p53 mutan berdasarkan stadium kanker serviks meningkat sesuai dengan stadium kanker serviks sehingga pemeriksaan ekspresi p53 dapat digunakan sebagai salah satu prediktor untuk menentukan stadium kanker serviks.

Kata kunci: kanker serviks, human papiloma virus, protein 53 mutan



## ABSTRACT

SAMUEL SAMUEL. *Correlation between Human Papillomavirus Genotype (HPV) and Expression Protein 53 Mutant Type (p53) in Cervical Cancer Staging* (supervised by Sharvianty Arifuddin, David Lotisna, M.Husni Cangara, and Firdaus Hamid)

Cervical cancer is a primary malignant tumor originating from squamous epithelial cells which is mostly caused by infection with the human papilloma virus. The main cause of cervical cancer is a virus called Human Papilloma (HPV). HPV expresses oncoproteins E6 and E7, which are known to inactivate tumor suppressor proteins, one of which is protein 53 (p53). Detection of protein 53 can be a biomarker that helps the treatment and prognosis of cancers caused by the genotype of HPV. This is an observational study with a cross-sectional design which aims to differentiate p53 expression in various types of HPV and clinical stages of cervical cancer. The study was conducted through cervical cancer screening on 43 female patients at Dr. Wahidin Sudirohusodo and Networking Hospital. The results show that the expression of the p53 is associated with the histopathological results of cervical cancer, i. e. squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, adenosquamosa and clear cell carcinoma with ( $P=0.011$ ) and cervical cancer stage with ( $P=0.028$ ), while the genotypes of HPV 16, 18, other types and negative HPV screening results have a correlation with the number of sexual partners with ( $P = 0.071$ ). In this study, it was found that the most common HPV genotype in cervical cancer is the negative HPV genotype, which is due to limited reagents which can only detect 21 HPV genotypes out of 118 genotypes. Expression of mutant p53 based on cervical cancer stage increases according to the stage of cervical cancer, so examining p53 expression can be used as a predictor to determine the stage of cervical cancer.

Keywords: cervical cancer, human papilloma virus, expression protein 53 mutant type.



## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGANTAR.....	ii
PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN.....	iv
PRAKATA.....	v
ABSTRAK.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xiii
DAFTAR ISTILAH/SINGKATAN .....	xiv
<b>BAB I    PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	3
1.3 Tujuan Penelitian .....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
<b>BAB II    TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Kanker Serviks.....	5
2.2 Human Papilloma Virus (HPV).....	20
2.3. Protein protein 53 .....	30
2.4. Hubungan Antara Ekspresi pRB dengan Genotipe Human Papilloma Virus Pada Kanker Serviks .....	33
2.5. Kerangka Teori .....	37
2.6. Kerangka Konsep .....	37
2.7. Definisi Operasional.....	38
<b>BAB III    METODE PENELITIAN</b>	
3.1 Rancangan Penelitian.....	40
3.2 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	40
3.3 Populasi dan Sampel.....	40
3.4 Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	40
3.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	42



3.6	Alat dan Bahan .....	42
3.7	Cara Kerja .....	42
3.8	Alur Penelitian.....	49
3.9	Pengolahan dan Analisis Data .....	50
3.10	Aspek Etis.....	50
3.11	Waktu Penelitian.....	51
3.12	Personalia Penelitian .....	51
<b>BAB IV</b>	<b>HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b>	
4.1	Hasil Penelitian .....	52
4.2	Pembahasan.....	52
<b>BAB V</b>	<b>SIMPULAN DAN SARAN</b>	
5.1.	Simpulan.....	63
5.2.	Saran.....	63
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	.....	64



## DAFTAR TABEL

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
Tabel 1. Morfologi Virus HPV.....	8
Tabel 2. Tingkat Keganasan Ca Serviks menurut FIGO.....	14
Tabel 3. Klasifikasi Tingkat Keganasan Menurut Sistem TNM .....	15
Tabel 4. Klasifikasi Virus HPV.....	21
Tabel 5. Klasifikasi HPV berdasarkan tingkat keganasan .....	22
Tabel 6. Definisi Operasional .....	38
Tabel 7. Gambaran Umum Pasien.....	52
Tabel 8. Hubungan gambaran umum pasien dengan genotipe HPV .....	57
Tabel 9. Hubungan gambaran umum pasien dengan ekspresi protein 53 mutant .....	59
Tabel 10. Hubungan Ekspresi protein 53 mutant dengan Tipe HPV .....	61
Tabel 11. Hubungan Ekspresi protein 53 mutant dengan Stadium Klinis ....	61



## DAFTAR GAMBAR

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
Gambar 1. Patogenesis perkembangan kanker serviks .....	13
Gambar 2. Organisasi genome risiko tinggi HPV alpha, Mu, dan bet ...	23
Gambar 3. Perkembangan Kanker Serviks .....	27
Gambar 4. Struktur protein 53 .....	30
Gambar 5. HPV menginduksi proliferasi sel dengan merangsang cdk- cyclin, c-myc, N-myc.....	35
Gambar 5. Kerangka Teori .....	37
Gambar 6. Kerangka konsep .....	37
Gambar 7. Bagan Alur Penelitian.....	49
Gambar 8. Hasil pulasan immunohistokimia ekspresi protein 53 mutant .....	62



**DAFTAR LAMPIRAN**

<b>Nomor</b>	<b>Halaman</b>
1. Formulir persetujuan mengikuti penelitian	68
2. Naskah penjelasan responden	70
3. Kuesioner penelitian	72
4. Data penelitian	73
5. Surat izin penelitian	80
6. Persetujuan Etik	81
7. Surat Keputusan Pembimbing	82
8. Tahapan pembuatan blok parafin dan pewarnaan imunohistokimia	83



## 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
p53	<i>Protein 53</i>
pRb	Protein Retinoblastoma
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RH	Rumah Sakit Perguruan Tinggi Negeri Universitas



JH

	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>
TP53	<i>Gen p53</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 masalah kesehatan perempuan di seluruh dunia dengan perkiraan 569.847 kasus baru dan 311.365 kematian pada tahun 2018. Secara global, kanker serviks berada di urutan ke 4 kanker terbanyak dengan insidensi 13 kasus per 100.000 dan angka kematian 6,9 per 100.000 berdasarkan age standardized rate (ASRs). Di Indonesia, terdapat 32.469 kasus baru dan 18.279 kematian pada tahun 2018, angka ini menjadikan kanker serviks berada di posisi kedua dari 10 kanker terbanyak. (American Cancer Society, 2017) Menurut Dinas Kesehatan Sulawesi Selatan, kasus kanker serviks di Sulawesi Selatan tahun 2017 sebanyak 732 kasus. (Globocan 2018. (2020)) Sementara pada data registrasi divisi onkologi RSUP dr. Wahidin Sudiro husodo serta RS jejaring RS universitas Hasanuddin untuk tahun 2018 dan 2019 sebanyak 355 kasus baru ditemukan. Human papillomavirus (HPV) adalah faktor etiologi utama kanker serviks. Terdapat dua kelompok tipe HPV yaitu HPV risiko rendah dan risiko tinggi. HPV risiko rendah menyebabkan kondiloma akuminata, sedangkan 15 genotipe HPV risiko tinggi, terutama sub tipe 16 dan 18, bersifat onkogenik yang dapat menyebabkan lesi prakanker, dan jika tidak diobati dapat menjadi kanker serviks. (Evriarti, P. R., & Yasmon, A. 2019)

Protein 53 merupakan faktor transkripsi terhadap gen-gen yang terlibat dalam regulasi siklus sel, induksi apoptosis, DNA repair, stabilitas genom dan mutasi gen. Ekspresi protein 53 merupakan abnormalitas molekuler tersering pada lebih dari 50% kasus keganasan terutama pada kanker serviks, kanker kolorektal dan kanker paru. (Frumovitz, M., 2020)

Pada penyakit kanker, sebagian besar mutasi protein 53 (p53) adalah missense mutations yang menimbulkan substitusi asam amino pada protein wild-type. Mutasi ini selalu berakibat pada terjadinya sintesis protein mutant yang meningkatkan stabilitas seluler akan tetapi cacat secara fungsi. Protein 53 berakumulasi di dalam sel, mencapai level hingga 10 sampai 100 kali lipat dari protein wild type. (Giacinti, C., & Giordano, A., 2016)



Ekspresi p53 juga dapat digunakan sebagai biological marker kanker serviks terhadap prediksi dan prognosis setelah dilakukan pengobatan. Ekspresi p53 berpengaruh pada derajat diferensiasi karsinoma serviks dan sebagai salah satu karakteristik histopatologi juga memiliki nilai prognostik yang signifikan dan relevansi terapi. Penelitian yang dilakukan di Lithuania juga mendapatkan perbedaan ekspresi p53 yang signifikan pada pasien yang didiagnosa dengan kanker serviks dan wanita sehat. (Johnson, C.A., James, D., Marzan, A. and Armaos, M., 2019)

Melihat fenomena di atas, maka penulis tertarik melakukan penelitian dengan pendekatan deteksi dini terhadap prognosis dari kanker serviks melalui genetik, yaitu dengan mendeteksi kelainan genetik pada pasien kanker serviks. Berbagai penelitian terhadap peran genetik telah dikembangkan dalam rangka memahami etiologi dan patofisiologi kanker serviks, baik melalui pemeriksaan secara langsung terhadap mutasi pada gen atau pun tidak langsung melalui abnormalitas ekspresi protein yang dihasilkan oleh gen termutasi. Salah satu protein yang diperkirakan mengambil peranan penting di dalam etiopatogenesis serta progresi kanker serviks adalah p53, merupakan Tumor Suppressor Gene yang mengkode atau mengekspresikan p53. (Johnson, C.A., James, D., Marzan, A. and Armaos, M., 2019) Penelitian ini juga diharapkan menjadi masukan atau tambahan pemikiran dalam rangka mendukung pengembangan ide pemanfaatan ekspresi p53 terhadap genotipe Human Papiloma Virus. (Manning, A. L., & Dyson, N. J., 2017)

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah ada hubungan antara genotipe HPV dengan ekspresi protein 53 mutan?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan umum



Mengetahui hubungan antara Genotipe Human Papiloma Virus dengan Protein 53 Mutan pada Stadium Kanker Serviks.

### 1.3.2 Tujuan khusus

1. Mengetahui genotype HPV pada kanker serviks
2. Mengetahui ekspresi protein 53 mutan berdasarkan stadium kanker serviks.
3. Menganalisis hubungan antara genotype HPV dengan ekspresi protein 53 mutan
4. Menganalisis hubungan antara ekspresi protein 53 mutan dengan stadium kanker serviks

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat Keilmuan

1. Memberikan informasi ilmiah mengenai genotype HPV pada kanker serviks, genotype HPV dengan ekspresi protein 53 mutan, ekspresi protein 53 mutan berdasarkan stadium kanker serviks.
2. Menjadi data dasar dan acuan bagi penelitian selanjutnya ekspresi protein 53 mutan untuk membantu diagnosis dan tatalaksana Kanker Serviks.

#### 1.4.2 Manfaat Aplikasi

1. Ekspresi protein 53 dapat membantu untuk mengetahui kecenderungan tipe HPV sehingga dapat membantu dalam diagnosis, tatalaksana dan penilaian prognosis pasien.



## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Kanker Serviks

##### 2.1.1 Definisi

Kanker serviks adalah tumor ganas primer yang berasal dari sel epitel skuamosa yang pertumbuhannya berlebihan dan tidak terkoordinasikan dengan pertumbuhan jaringan normal serta terus demikian walaupun rangsangan yang memicu perubahan tersebut telah berhenti.(Mudigdo, A. 2018) Kanker serviks adalah kanker ataupun keganasan yang sebagian besar disebabkan oleh infeksi Human Papilloma Virus.( Olivera J, et all. 2019)

Perkembangan kanker serviks berawal dari lesi neoplastik pada lapisan epitel serviks yaitu Neoplasia Intraepitel Serviks (NIS) 1, NIS 2, NIS 3 atau karsinoma in situ (KIS). Tingkat displasia dan KIS dikenal juga sebagai tingkat pra-kanker, waktu yang diperlukan dari displasia menjadi karsinoma in-situ yaitu 1-7 tahun selanjutnya setelah menembus membrana basalis akan berkembang menjadi karsinoma mikroinvasif dan invasif dimana waktu yang diperlukan dari karsinoma in-situ menjadi karsinoma invasif berkisar 3-20 tahun. Sehingga pemeriksaan sitologi papsmear dapat digunakan sebagai skrining, sedangkan pemeriksaan histopatologi sebagai konfirmasi diagnostik. ( Boyer, S. N., Wazer, D. E., & Band, V., 2018)

##### 2.1.2 Epidemiologi

Kanker serviks merupakan masalah kesehatan perempuan di seluruh dunia dengan perkiraan 569.847 kasus baru dan 311.365 kematian pada tahun 2018. Secara global, kanker serviks berada di urutan ke 4 kanker terbanyak dengan insidensi 13 kasus per 100.000 dan angka kematian 6,9 per 100.000 berdasarkan age standardized rate (ASRs). Lebih dari 12.000 wanita didiagnosis dengan kanker serviks tiap tahunnya di Amerika Serikat. Pasien didiagnosis penyakit stadium I pada 50% kasus, dan angka harapan hidup dalam 5 mencapai 90%. Di Indonesia, terdapat 32.469 kasus baru dan 18.279 pada tahun 2018, angka ini menjadikan kanker serviks berada di posisi ri 10 kanker terbanyak. (American Cancer Society. 2017) Menurut Dinas



Kesehatan Sulawesi Selatan, kasus kanker serviks di Sulawesi Selatan tahun 2017 sebanyak 732 kasus.(Globocan 2018. (2020) Sementara pada data registrasi divisi onkologi RSUP dr. Wahidin Sudiro husodo serta RS jejaring RS universitas Hasanuddin untuk tahun 2018 dan 2019 sebanyak 355 kasus baru ditemukan sedangkan angka kekambuhan kanker serviks tinggi, antara 10 – 20%.(Globocan 2018) Penanganan primer kanker serviks bergantung pada stadium. Pasien dengan stadium dini dapat.(Globocan 2018)

Sekitar lebih dari  $\frac{3}{4}$  kanker serviks mengalami kekambuhan dalam waktu 2 – 3 tahun setelah penanganan awal, sehingga diperlukan 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 pemeriksaan radiografi dada. Penggunaan metode pencitraan lainnya ditentukan berdasarkan indikasi klinis. Pada kebanyakan surveilans kanker, rekomendasi ini dibuat berdasarkan studi retrospektif. (American Cancer Society. 2017)

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.( American Cancer Society. 2017)

### 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 tumor jinak yang disebabkan infeksi HPV yaitu veruka dan kondiloma a sedangkan tumor ganas anogenital adalah kanker serviks, vulva, 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. (Boyer, S. N., Wazer, D. E., & Band, V, 2018)

a. 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. (Boyer, S. N., Wazer, D. E., & Band, V, 2018)

**Tabel 1. Morfologi Virus HPV**

<b>E Protein</b>	<b>Peranannya</b>
E1	Mengontrol pembentukan DNA virus dan mempertahankan efisomal
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</i> / kontrol transkripsi
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>

b. Klasifikasi



HPV dibagi menjadi 2 yaitu virus tipe *low-risk* (risiko rendah) dan *high-risk* (risiko tinggi) yang dihubungkan dengan risiko keganasan. (Campion, and Canfell, K., 2016)

PV tipe *low-risk* (risiko 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* (risiko tinggi)

Tipe *high-risk* (risiko tinggi) cenderung menyebabkan tumor ganas. Lebih dari 30 tipe HPV yang diklasifikasikan onkogenik atau risiko 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. (Doorbar, J., Egawa, N., Griffin, H., Kranjec, C. and Murakami, I., 2017)

#### 2.1.4 Faktor Risiko

1. Pola hubungan seksual

Studi epidemiologi mengungkapkan bahwa risiko 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 risiko 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 risiko pada usia tersebut, tetapi tidak pada kelompok usia lebih tua. (Evriarti, P. R., & Yasmon, A., 2019)

2. Paritas

Kanker serviks sering dijumpai pada wanita yang sering melahirkan. Semakin sering melahirkan, maka semakin besar risiko terjangkit kanker serviks. Penelitian di Amerika Latin menunjukkan hubungan antara risiko dengan multiparitas setelah dikontrol dengan infeksi HPV. (Giacinti, C., & Giordano, A., 2016)

3. Merokok

Beberapa penelitian menemukan hubungan yang kuat antara merokok dan kanker serviks, bahkan setelah dikontrol dengan variabel-variabel lain yang berhubungan seperti pola hubungan seksual. Penemuan lain memperkuat hubungan antara 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.( Giacinti, C., & Giordano, A., 2016)

#### 4. Kontrasepsi oral

Penelitian secara perspektif 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.(Pal, A., & Kundu, R., 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 risiko 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 risiko kanker serviks karena adanya bias dan faktor perancu.( Prayitno, A., Darmawan, R., Yuliadi, I. and Mudigdo, A., 2019)

#### 5. Defisiensi gizi

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa defisiensi zat gizi tertentu seperti betakaroten dan vitamin A serta asam folat, berhubungan dengan peningkatan risiko terhadap displasia ringan dan sedang. Namun sampai ini tidak ada indikasi bahwa perbaikan defisiensi gizi tersebut akan kurangi risiko.( Prayitno, A., Darmawan, R., Yuliadi, I. and Mudigdo, A.,



## 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. (Rusmana, D., 2019)

## 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 risiko yang perlu dipertimbangkan. (Rusmana, D., 2019)

### 2.1.5 Patogenesis

HPV menginfeksi kulit dan mukosa epitel. 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. 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. (Roque, D.R., Wysham, W.Z. and Soper, J.T., 2017)

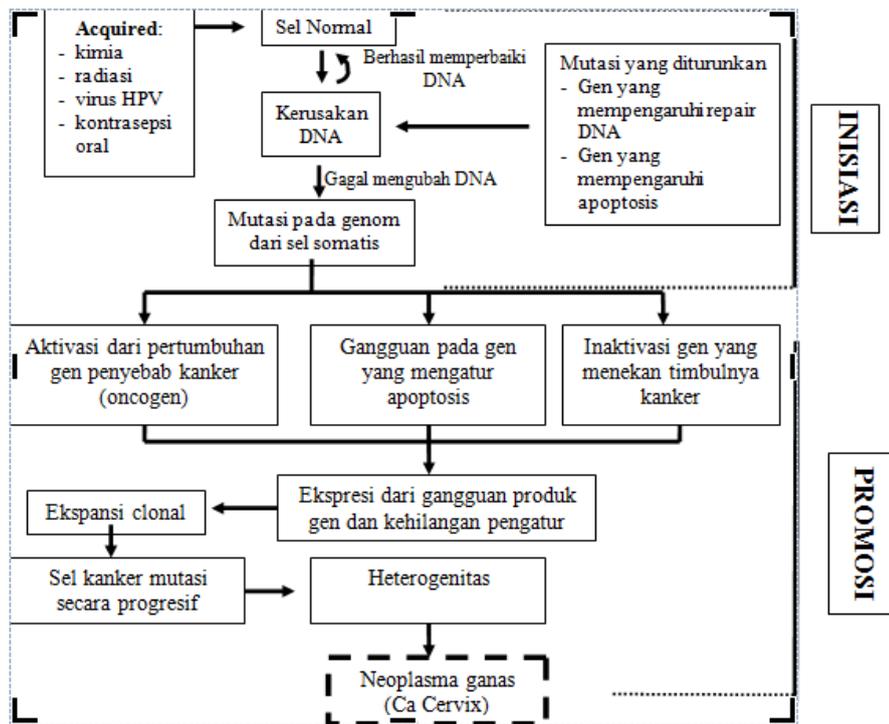
Protein yang berperan banyak adalah E6 dan E7. Mekanisme utama protein E6 dan E7 dari HPV dalam proses perkembangan kanker serviks adalah melalui interaksi dengan protein p53 dan retinoblastoma (Rb). Protein E6 meniadakan p53 yang merupakan suatu gen supresor tumor sehingga sel kehilangan kemampuan untuk mengadakan apoptosis. Sementara itu, E7 berinteraksi dengan Rb yang juga merupakan suatu gen supresor tumor sehingga mengganggu sistem kontrol untuk proses proliferasi sel itu sendiri. Protein E6



dan E7 pada HPV jenis yang risiko tinggi mempunyai daya ikat yang lebih besar terhadap p53 dan protein Rb, jika dibandingkan dengan HPV yang tergolong risiko rendah. Protein virus pada infeksi HPV mengambil alih perkembangan siklus sel dan mengikuti diferensiasi sel. (Roque, D.R., Wysham, W.Z. and Soper, J.T., 2017)

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.





**Gambar 1. Patogenesis perkembangan kanker serviks**  
Dikutip dari : American Cancer Society (2018)

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. (Roque, D.R., Wysham, W.Z. and Soper, J.T., 2017)

### 2.1.6 Klasifikasi Stadium Kanker Serviks

Klasifikasi Stadium kanker serviks dapat di bagi menjadi tiga, yaitu (1) klasifikasi berdasarkan histopatologi, (2) Klasifikasi berdasarkan stadium klinis, dan (3) Klasifikasi tingkat keganasan menurut sistem TNM :<sup>9,11,17</sup>

#### 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).

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 lession*). 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.
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
	Penyebaran telah sampai ke 1/3 bagian distal vagina/ke parametrium sampai dinding panggul.



Tingkat	Kriteria
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**

Tingkat	Kriteria
T	Tidak ditemukan tumor primer
T1S	Karsinoma pra invasif (KIS)
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
	Ca melibatkan kandung kemih/rektum saja, dibuktikan secara histologik
	Ca telah meluas sampai di luar panggul



Tingkat	Kriteria
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.<sup>27,28</sup>

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



ul gejala-gejala anemia akibat dari perdarahan yang abnormal

ul nyeri pada daerah panggul atau pada daerah perut bagian bawah 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 viskervaginal 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. (Cotrans, R.S., V. Kumar and SL. Robbins. 2017)

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. (Cotrans, R.S., V. Kumar and SL. Robbins. 2017)

##### 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 (risiko 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 pangkalnya). (Mendelshon, J., P. Howley, M. Israel, Liottal. 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.(Morehead, R.P. 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.(Ngan, H.Y.S., M. Stanley, S.S. Liu, and H.K. Ma. 2020)

Dalam beberapa kasus, kemoterapi diberikan untuk mengontrol sakit dalam periode waktu yang lama walaupun tidak mungkin sembuh. kanker menyebar luas dan dalam fase akhir, kemoterapi digunakan jai paliatif untuk memberikan kualitas hidup yang lebih baik. Kemoterapi inasi 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. 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. (Ngan, H.Y.S., M. Stanley, S.S. Liu, and H.K. Ma. 2020) 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.

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

Terapi ini lebih difokuskan pada peningkatan kualitas hidup pasien. Contohnya makan makanan yang mengandung nutrisi, dan pengendalian nyeri.

## 2.1 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.

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

pada swab kulit dan rambut dari individu sehat imunokompeten pada umum. Dilaporkan juga bahwa virus papiloma pada manusia bersifat I, dan tidak terkait dengan patologi penyakit tertentu.



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.

## 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.

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).

**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

ari : Evriatrti dan Yasmon, 2019

elain pengelompokan seperti pada tabel 1, HPV juga dapat okkan 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) (Evriatrti dan 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

Dikutip dari : Evriatrti dan Yasmon (2019)

### 2.2.3 Struktur Virus dan Genome

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.

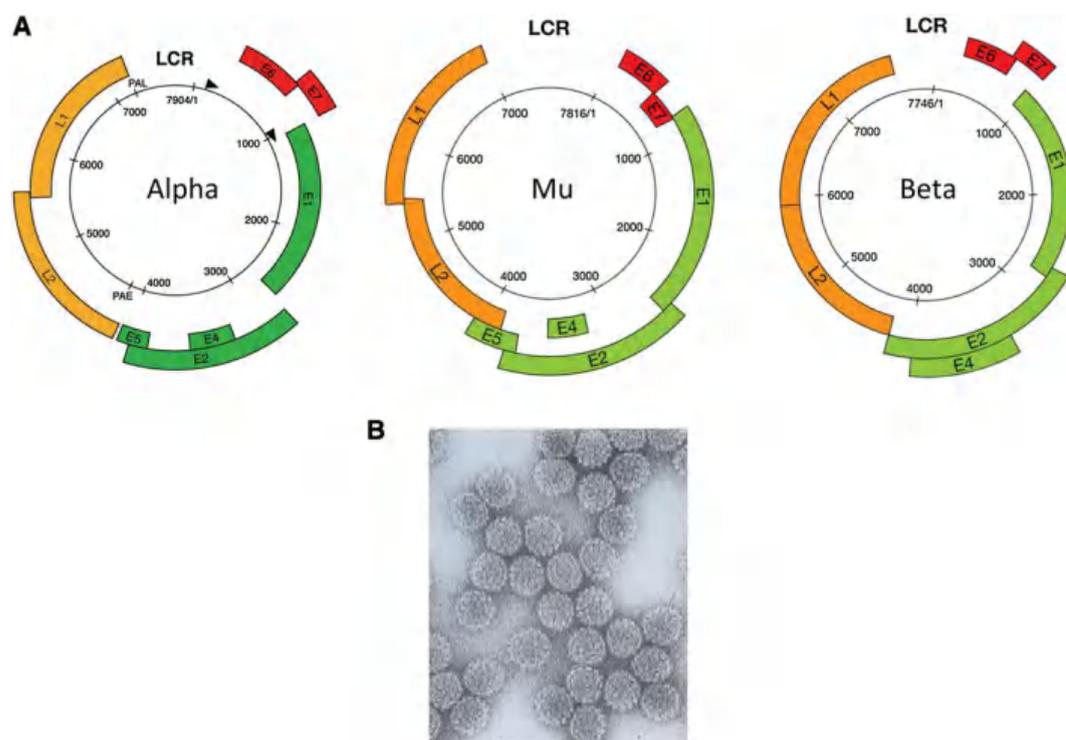
Genom HPV diselubungi oleh kapsid ikosahedral (T=7) dengan diameter 55nm, hanya mengkode 8 gen (8 ORFs), yaitu 6 gen pada Early gen (ER) dan 2 gen pada Late gen (LR). Early Region (ER), berisi gen yang mengkode protein non-struktur. Early region (ER) mengkode protein untuk bentuk virus atau proses replikasi,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

Meskipun jumlah gen cukup terbatas karena ukuran genom virus papiloma sangat kecil (gambar 1A), jumlah encoded protein sangat banyak, ekspresi gen melibatkan penggunaan promoter 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 menghubungkan dasarnya dengan ikatan disulfida.

Artikel HPV juga mengandung sejumlah molekul L2, yang tidak terespose 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 – berbeda antar tiap tipe HPV, ini muncul sebagai respon tekanan seleksi imun inang. 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.



**Gambar 2. (A) Organisasi genome 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.*, 2016



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 promoter. Promoter 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).

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.

#### 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.

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. (Ngan, H.Y.S., M. Stanley, S.S. Liu, and H.K. Ma. 2020) Ikatan yang terbentuk antara virus dengan reseptor yang spesifik dari sel pejamu akan memberikan signal kepada sel pejamu untuk mengendositososis virus.



Endositososis virus diawali dengan terbentuknya lekukan pada plasma sel di sekitar tempat melekatnya virus. Lekukan ini kemudian membentuk vesikel yang melingkupi virus. Virus yang telah diendositososis oleh sel, selanjutnya

akan mengalami uncoating. Proses uncoating difasilitasi oleh penghilangan ikatan intracapsomer sulfide sehingga kapsid terbuka. Proses ini berlangsung dalam lingkungan sel host. 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.

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.

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).

### 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 dan adaptif. TLR yang berada diendosom berperan dalam melawan virus dan mengenali asam nukleat dari virus; TLR-3 mengenali dsRNA, dan TLR-8 mengenali ssRNA, dan TLR-9 mengenali ds CpG-rich DNA.

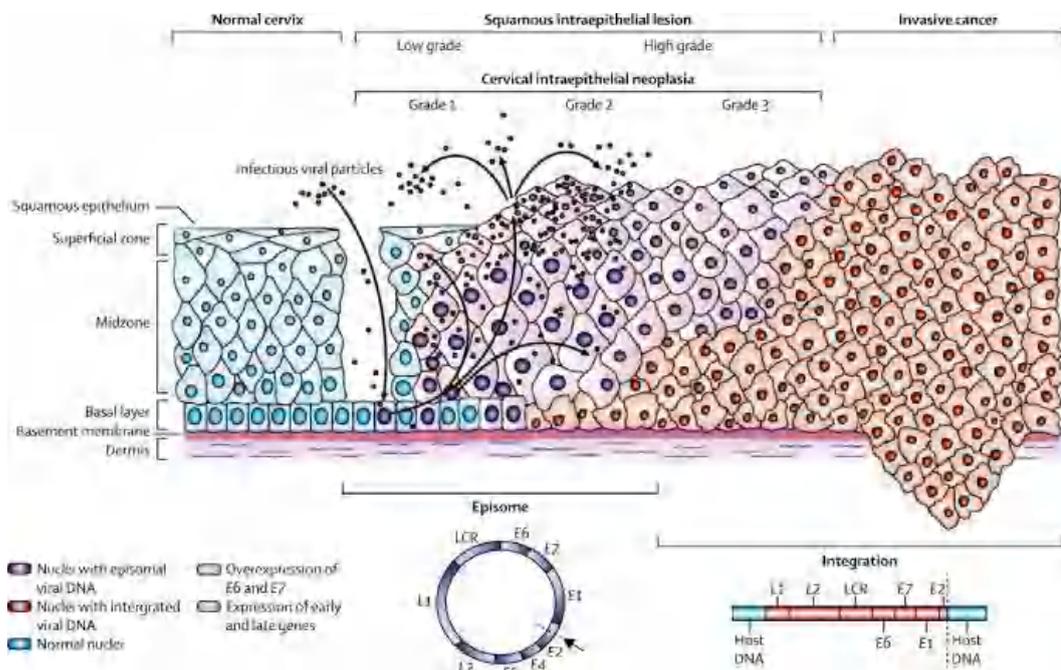


Aktivasi dari reseptor ini akan merangsang produksi dari sitokin dan membuat lingkungan proinflamatory. HPV dapat memodifikasi kadar sitokin untuk mekanisme penghindaran terhadap sistem imun ini. Aktivasi dari TLR-9 pada keratinosit menghasilkan produksi dari TNF- $\alpha$ , IL-8, CCL2, CXCL9, dan Interferon tipe 1.

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 mengaktifkan jalur respon imun adaptif. Saat menginfeksi sel basal, HPV kurang reproduktif (replikasi virus terjadi lambat). Replikasi virus terjadi sangat lambat 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).





**Gambar 3. Perkembangan Kanker Serviks**  
**Dikutip dari : Evriarti dan 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).

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).

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 fase G1, apoptosis, dan perbaikan DNA tidak terjadi (Gambar 4).

lain 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.

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.

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).

Akan tetapi HPV menghasilkan protein E6 dan E7 yang dapat menghambat regulasi transkripsi dari faktor regulator interferon 3 untuk mengaktifkan 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.

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.

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.

Protein E5 dari HPV juga berperan dalam mendukung infeksi persisten. Protein E5 menyebabkan penurunan regulasi reseptor sel NK.

Penurunan regulasi reseptor mengakibatkan sel NK tidak dapat berikatan pada reseptornya sehingga aktivitasnya dalam mengeliminasi sel terinfeksi akan menurun. Penurunan aktivitas sel NK menyebabkan beberapa



sitokin yang dapat memicu respon imun adaptif tidak sekresi.

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).

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.

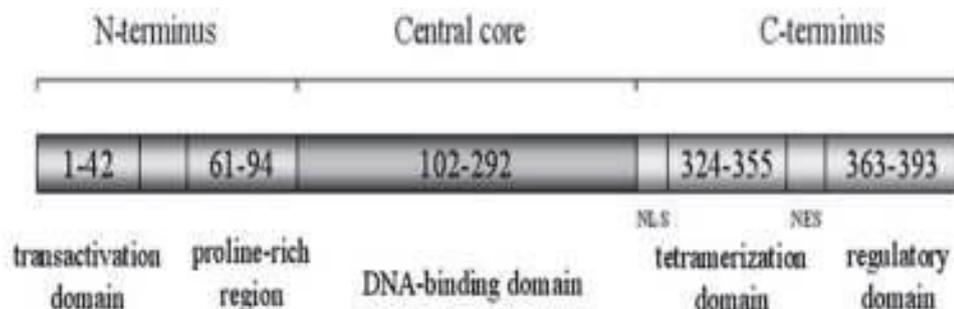
Sel dendritik yang dapat mempresentasikan antigen pada sel T adalah sel dendritik yang matur (dewasa). Sel dendritik yang imatur (tidak memiliki reseptor B7) tidak dapat menstimulasi pengaktifan sel T. Meskipun mampu mengaktifkan sel T melalui sekresi IL-10 dan TGF- $\beta$ , yang terbentuk adalah sel 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.

## 2.2 Protein 53 (p53)

protein tumor P53, juga dikenal sebagai p53, antigen tumor seluler p53 (nama UniProt), Penjaga Genom, [5] fosfoprotein p53, penekan tumor p53, antigen NY-CO-13, atau protein terkait transformasi 53 (TRP53), adalah setiap isoform protein yang dikodekan oleh gen homolog dalam berbagai organisme, seperti TP53 (manusia) dan Trp53 (tikus). Homolog ini (awalnya dianggap, dan sering disebut sebagai, protein tunggal) sangat penting dalam vertebrata multiseluler, di mana ia mencegah pembentukan kanker, dan dengan demikian sebagai penekan tumor.<sup>26</sup> Dengan demikian, p53 telah digambarkan "penjaga genom" karena perannya dalam menjaga stabilitas dengan



mencegah mutasi genom. [7] Oleh karena itu TP53 [catatan 1] diklasifikasikan sebagai gen penekan tumor.



**Gambar 4. Struktur p53**

**Dikutip dari : Medicina (2014)**

Nama p53 diberikan pada tahun 1979 yang menggambarkan massa molekul yang tampak; Analisis SDS-PAGE menunjukkan bahwa itu adalah p 53-kilodalton (kDa). dikode oleh 20 kilobasa (kb), mengandung 11 ekson dan 10 intron, dan terletak pada bagian lengan pendek dari kromosom 17. Protein p53 wild type (p53wt), mengandung sebanyak 393 asam amino dan terdiri dari beberapa struktur dan komponen penting yang dapat dilihat pada Gambar 4.

Bagian N-terminus mengandung transactivation domain (residu 1-42) dan prolinerich region (residu 61-94) dengan urutan sekuen PXXP yang multipel atau berulang (X adalah asam amino). Selain itu, terdapat central core sebagai DNA-binding domain (residu 102-292) dan bagian C-terminus (residu 324- 393). Bagian C-terminus dibagi menjadi dua bagian, yaitu daerah yang mengandung domain oligomerisasi atau tetramerisasi (residu 324-355) dan domain regulasi (residu 363-393).

Bagian N-terminus digunakan untuk aktifitas transaktivasi dan berinteraksi dengan berbagai macam factor transkripsi, seperti asetiltransferase dan murine double minute 2 (MDM2). Murine double minute 2 adalah suatu protein yang berperan khusus dalam menghancurkan protein 53. Daerah yang kaya proline memainkan peranan penting dalam stabilitas p53 yang diregulasi oleh MDM2

p53 menjadi lebih rentan terhadap degradasi oleh MDM2 jika daerah a proline tersebut dihilangkan.

entral core terutama dibentuk dari ikatan deoxyribonucleic acid (DNA), an untuk sekuen ikatan DNA spesifik, terdiri dari dua kopi rantai 5'-



PuPuPuC(A/T)-(T/ A)GPyPyPy-3'. Bagian C-terminus berfungsi sebagai domain regulasi negatif yang berfungsi untuk menginduksi proses kematian sel atau apoptosis dan mengatur DNA binding domain (mengunci DNA binding domain sebagai bentuk yang laten). Apabila interaksi antar C-terminus dan DNA domain binding diputus atau dihilangkan oleh modifikasi post translasi, seperti proses fosforilasi dan asetilasi, DNA binding domain akan menjadi teraktivasi, selanjutnya akan menginduksi aktivitas transkripsi.

Gen TP53 adalah gen yang paling sering bermutasi (> 50%) pada kanker manusia, menunjukkan bahwa gen TP53 memainkan peran penting dalam mencegah pembentukan kanker. Gen TP53 mengkodekan protein yang mengikat DNA dan mengatur ekspresi gen untuk mencegah mutasi genom.

### 2.3.1 FUNGSI PROTEIN 53

Protein 53 ditemukan dalam jumlah yang sangat rendah pada sel yang tidak terpapar oleh stressor. p53 ini terikat pada protein murine double minute 2 atau protein human double minute (HMD2) yang berfungsi mencegah aktivasi p53. Kerusakan DNA, misalnya karena paparan sinar UV, hipoksia, dan paparan stressor lainnya, akan disensor oleh salah satu dari dua macam gen yaitu ataxiatelangiectasia mutated (ATM) dan ataxia-telangiectasia and Rad3 related (ATR). Aktivasi gen-gen tersebut menyebabkan fosforilasi berbagai gen target, termasuk p53.

p53 yang teraktivasi akan menginduksi transkripsi CDK inhibitor CDKN1A (p21). Selanjutnya protein 21 ini menghambat kompleks cyclin-CDK dan fosforilasi RB, sehingga mencegah siklus sel masuk ke fase G1 (terjadi penghentian siklus sel). Berhentinya siklus sel dapat memberi kesempatan pada DNA repair protein untuk memperbaiki DNA yang rusak. Selain itu, p53 sendiri juga membantu proses perbaikan DNA dengan cara menginduksi protein tertentu seperti GADD45 (growth arrest and DNA damage) dan juga melalui transcriptionindependent mechanism. Jika perbaikan DNA berhasil, maka p53 sendiri akan menaikkan kembali regulasi MDM2, sehingga terjadi destruksi p53 dan hambatan terhadap siklus sel menjadi terhenti.

Selain menginduksi penghentian siklus sel untuk perbaikan DNA, p53 juga berfungsi menginduksi apoptosis. Ikatan antara p53 dengan DNA repair



gene lebih kuat dibandingkan ikatannya dengan gen apoptosis. Artinya, jika ada kerusakan DNA, maka DNA repair gene-lah yang akan diinduksi terlebih dahulu. Jika perbaikan gagal, maka sel yang mengandung DNA yang rusak akan diinduksi ke mesin apoptosis melalui aktivasi gen Bax. Ekspresi Bax yang diinduksi oleh p53 dapat mempercepat proses apoptosis, dengan membentuk heterodimer dengan Bcl-2 melalui protein homolognya (BH1 dan BH2), sehingga mampu menghambat aktivitas Bcl-2. Hambatan terhadap Bcl-2 menyebabkan inaktivasi inhibisi apoptosis.

Serotipe HPV tertentu telah dikaitkan dengan kanker serviks. Di antara jenis HPV, yang paling sering adalah HPV-16. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa pada serviks, DNA HPV-16 hadir dalam bentuk episomal pada infeksi asimtomatik dan lesi jinak. Sedangkan pada lesi ganas sering diintegrasikan ke dalam genom sel inang. Frekuensi spesimen kanker serviks yang membawa genom HPV-16 dalam bentuk terintegrasi berkisar antara 30-50%. Produk dari E6 dan E7 Open Reading Frames (ORFs) dari genom HPV-16 bertanggung jawab atas efek abadi pada sel epitel yang ditransformasikan. Studi in vitro telah menunjukkan bahwa aktivitas utama E6 dan E7 yang mengubah termasuk degradasi yang ditargetkan dari p53 dan induksi transkripsi dari enzim telomerase seluler oleh E6 dan inaktivasi protein retinoblastoma seluler pRB oleh E7.

### **2.3 Hubungan Antara Genotipe Human Papilloma Virus dengan Ekspresi Protein 53 Pada Kanker Serviks**

HPV tipe 16, 18 adalah genotipe HPV yang paling umum muncul pada adenokarsinoma servik. prevalensi infeksi HPV pada adenokarsinoma servik adalah 90%. Infeksi HPV 16 dan HPV 18 menyumbang 78% dari adenokarsinoma HPV-positif. Di Thailand, genotipe HPV yang dominan adalah HPV 18 kemudian HPV 16. Di Uppsala-Swedia, 95% adalah HPV risiko tinggi yaitu HPV 18 dan 45 mendominasi (77%), diikuti oleh HPV16 (27%). Di Belanda, HPV 18 terutama merupakan faktor risiko untuk pengembangan adenokarsinoma, sementara HPV16 dikaitkan dengan SCC dan adenokarsinoma.

Hal ini menunjukkan bahwa HPV 16 dan 18 telah menjadi penyebab adenokarsinoma servik, sekitar 64% spesimen positif E6 HPV 16 dan HPV 18.



E6 HPV risiko tinggi berikatan dengan protein dan merusak p53 tersebut, sehingga jika terjadi kelainan dalam materi genetik sel tersebut, maka kerusakan sel tidak dapat diperbaiki. Kerusakan tersebut menjadi permanen dan diturunkan kepada anak sel selanjutnya dan terakumulasi sampai kanker menjadi besar dan menyebar.

Terdapat 36% spesimen yang E6 HPV 16 dan 18 negatif. Hal ini menunjukkan bahwa beberapa jaringan adenokarsinoma servik tidak terinfeksi oleh HPV tipe 16 atau 18, sehingga mungkin terkait dengan infeksi HPV tipe selain 16 dan 18 atau terdapat penyebab lain selain infeksi HPV pada kanker servik jenis adenokarsinoma. Misalnya turunan kelainan gen dari kedua orang tuanya.

Mutase pada gen penekan tumor p53 lebih sering terjadi pada adenokarsinoma servik daripada pada karsinoma sel skuamosa atau neoplasia intraepitel servik. Ada substitusi nukleotida tunggal pada p53 yang terdeteksi pada 36% kasus adenokarsinoma servik dan mutasi ini tidak tergantung dari status infeksi HPV. Pada adenokarsinoma servik, p53 yang positif dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang buruk.

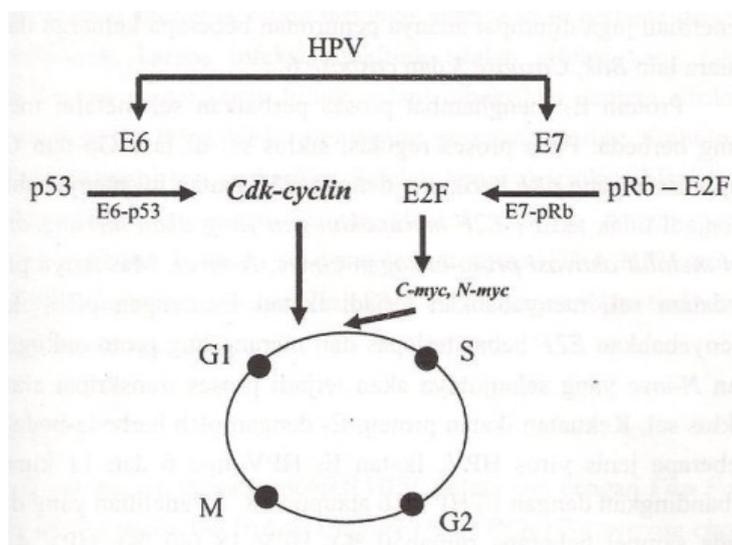
Gen p53 diekspresikan berlebihan pada adenokarsinoma servik grade ringan, sedang, dan berat. Ini ditunjukkan dengan penyebaran 90% pada spesimen servik antara derajat diferensiasi ringan, sedang, dan berat. Ekspresi p53 ini bisa dijadikan sebagai penanda adanya infeksi HPV.

Onkoprotein E6 dan E7 merupakan penyebab terjadinya degenerasi keganasan. Onkoprotein E6 akan berinteraksi dan menginaktivasi p53. Fungsi p53 adalah sebagai tumor supressor gene yang bekerja pada fase G1 dan p53 pada siklus sel berfungsi menghentikan siklus sel pada fase G1. Kemampuan protein 53 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 berploriferasi tanpa kontrol.



hilangnya fungsi p53 menyebabkan apoptosis tidak berjalan. Inaktivasi dengan cara meningkatkan degradasi melalui ubiquitin-dependent is.

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.



Gambar 5. HPV menginduksi proliferasi sel dengan merangsang cdk-cyclin, c-myc, N-myc

Sumber: Rusmana (2009)

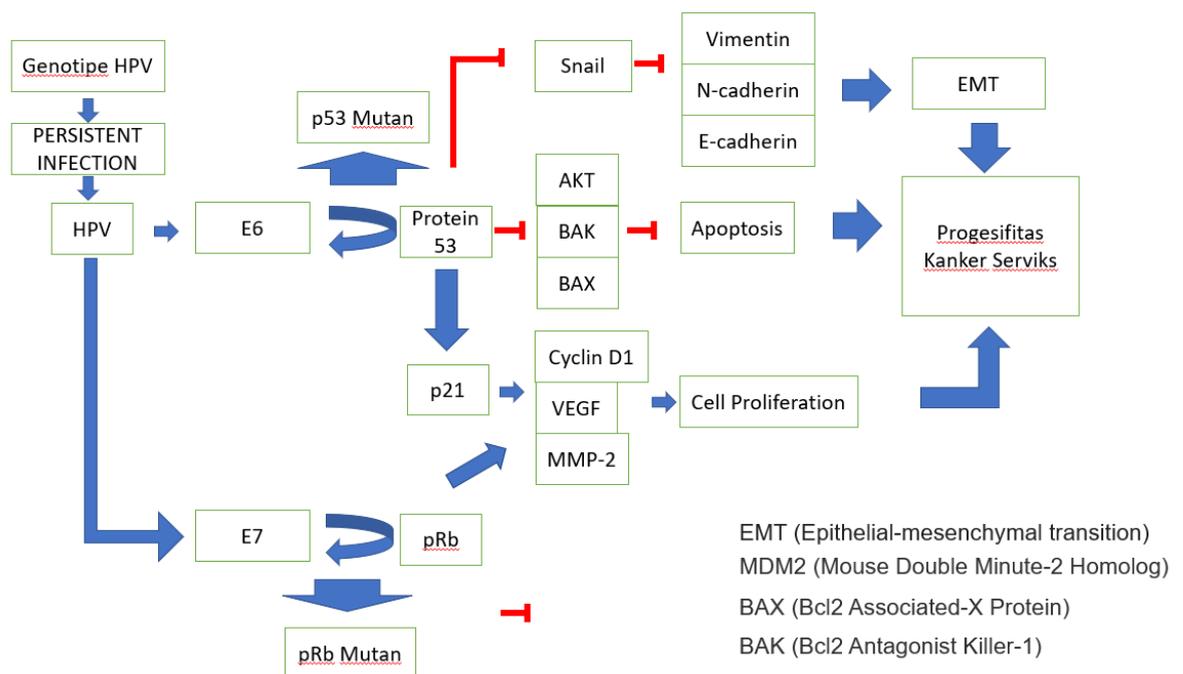
Integrasi DNA virus dengan genom sel tubuh merupakan awal dari proses yang mengarah ke transformasi. Integrasi DNA virus dimulai pada daerah E1-E2. Integrasi tersebut menyebabkan E2 tidak berfungsi sehingga menyebabkan overekspresi E6 dan E7. Hal tersebut menyebabkan siklus sel tidak terkontrol, perbaikan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



rotein E6 (onco-protein) high-risk HPV (tipe 16 dan 18) mempunyai alam proliferasi sel yang dihubungkan dengan keberadaan tumor r p53. E6-protein HPV 16 and 18 akan mengakibatkan inaktivasi p53

melalui mekanisme pengikatan yang disebut ubiquitin-dependent proteolytic pathway (E6AP). Jadi dengan penurunan kadar 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.

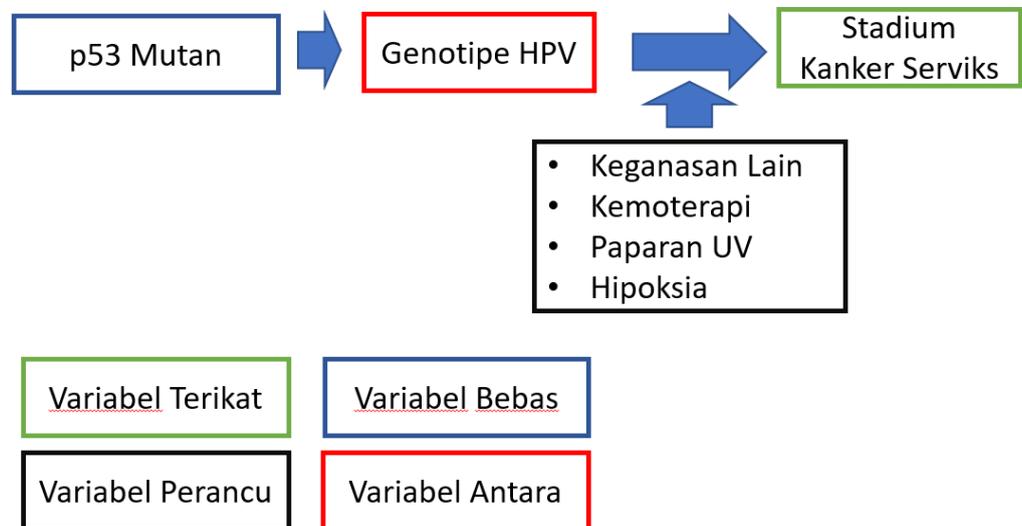
## 2.4 Kerangka Teori



Gambar 6. Kerangka Teori



## 2.5 Kerangka Konsep



Gambar 7. Kerangka konsep



## 2.6 Definisi Operasional

Tabel 6. Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala
<b>Eksresi p53</b>	Penilaian protein p53 secara imunohistokimia menggunakan antibodi monoklonal baik kualitatif dan kuantitatif.	Hasil Pemeriksaan IHC	0: kurang dari 10%, 1: 10-50% 2: lebih dari 50% dari total area tumoral.	Ordinal
<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> ) dan hibridisasi	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 (FIGO, 2019)	Pemeriksaan klinis Ultrasonografi Rontgen thorax CT-Scan abdomen Histopatologi	Awal Lanjut	Ordinal

