

PATOGENITAS HUMAN PAPILLOMAVIRUS (HPV) DALAM ONKOGENESIS KANKER SERVIKS DAN PENGEMBANGAN VAKSIN PENCEGAHANNYA

Desy Ariani Gultom

Balai Pelatihan Kesehatan Batam, Kemenkes RI

Corresponding author: dokterdez1@gmail.com

Abstract

Human papillomavirus (HPV) is one of the main cause of various diseases, one of them is cervical cancer. Health problems caused by HPV infection, especially cervical cancer, are still a big burden for developing countries where cases of its infection are still very high and routine screening is still low. This article is based on literature studies on various research published online, especially on Google scholars, ScienceDirect, Scopus, Pubmed, and other scientific journals. Oncogenesis is a complex process and is very important in understanding the process of progression precancerous lesions to malignancy. Prevention of cervical cancer can be done by various efforts. HPV prophylactic vaccine and routine screening are the main modalities that have shown contribution to reduce morbidity and mortality of HPV infection in developed countries. Knowledge about oncogenesis process and the development of HPV prophylactic vaccines will greatly impact the prevention and reduction of cervical cancer in Indonesia.

Keywords: Human Papillomavirus (HPV), Cervical Cancer, Vaccine

PENDAHULUAN

Infeksi human papillomavirus (HPV) merupakan penyebab berbagai macam penyakit yang menjadi beban kesehatan dan ekonomi di seluruh dunia. Diperkirakan peluang bagi perempuan dan laki – laki yang aktif secara seksual untuk terinfeksi HPV adalah sekitar 50 % – 80% (Paavonen, 2007; Wang R, *et al.*, 2020). Infeksi HPV merupakan salah satu penyebab penyakit menular seksual dengan prevalensi tinggi dan jutaan kasus terjadi setiap tahunnya. HPV dikaitkan erat dengan kejadian 500.000 kasus baru kanker serviks dan 250.000 kasus kematian akibat kanker setiap tahunnya, juga penyebab kanker vulva, vagina, anal dan penis (Paavonen, 2007).

Kanker serviks sendiri merupakan salah satu penyebab kematian akibat

kanker pada wanita yang terbanyak di dunia. Pada tahun 2018, kanker ini menjadi kanker terbanyak keempat pada wanita di seluruh dunia, dengan 569.847 kasus baru dan 311.365 kasus kematian (7,5% kematian akibat kanker pada wanita), 87% kematian terjadi di negara kurang berkembang terutama daerah Melanesia dan Afrika (Cohen *et al.*, 2019; WHO. Cervical cancer, 2018).

Di negara-negara maju, insiden dan mortalitas kasus kanker serviks mengalami penurunan dalam 30 tahun terakhir yang salah satunya merupakan kontribusi vaksin profilaksis dan kemajuan program sringing (Closson *et al.*, 2020; Lowy *et al.*, 2012). Akan tetapi, kasus infeksi HPV terutama kaitannya dengan kanker serviks, masih menjadi beban di negara berkembang. Di Indonesia, vaksin HPV profilaksis maupun

skrining rutin untuk deteksi dini kanker serviks masih belum banyak dilakukan, ditambah penemuan kasus yang terlambat dan di beberapa daerah akses terhadap fasilitas kesehatan masih sulit.

HPV tipe high risk (terutama tipe 16 dan 18) dikaitkan erat sebagai penyebab utama kanker serviks dan beberapa kanker lain seperti kanker anal, oropharyngeal, penis, vaginal, dan vulva (Petry, 2014; Wang *et al.*, 2020). Pada infeksi HPV persisten, genome virus terintegrasi ke dalam DNA sel host yang akhirnya akan mengalami progresi menjadi lesi prekanker akibat berbagai perubahan yang menginterferensi pertumbuhan sel normal. Proses karsinogenesis menjadi kanker serviks merupakan proses yang lambat dan terbagi menjadi beberapa stadium (Paavonen, 2007; Wang *et al.*, 2020). Kondisi immunosupresi menjadi salah satu risiko untuk infeksi HPV yang persisten atau manifestasi klinik lain yang ditimbulkan oleh infeksi virus ini (Lowy *et al.*, 2012). Pemahaman dalam patogenitas HPV dan onkogenesis sangat penting dalam upaya pencegahan maupun tatalaksana kanker servik dan infeksi HPV lainnya.

Pencegahan infeksi HPV terutama HPV tipe high risk menjadi sangat penting dilakukan dalam mencegah kanker serviks. Salah satu bagian dari pencegahan primer adalah memberikan vaksin HPV profilaksis. Tujuan tulisan ini adalah

membahas patogenitas HPV dan onkogenesis serta pengembangan vaksin dan potensi efek profilaksis vaksin HPV yang beredar saat ini dalam pencegahan primer kanker serviks yang diharapkan pemahaman akan hal ini dapat berdampak dalam penanggulangan kasus kanker serviks di Indonesia.

METODE PENELITIAN

Penulisan artikel ini didasarkan pada studi literatur dan review artikel ilmiah baik jurnal maupun penelitian yang diterbitkan secara *online* terutama di *Google scholar*, *ScienceDirect*, *Scopus*, *Pubmed*, dan media online yang digunakan untuk publikasi dari berbagai jurnal ilmiah. Hasil studi yang diperoleh kemudian disintesa menjadi informasi yang komprehensif terkait patogenesis dan onkogenesis kanker serviks serta vaksin HPV profilaksis untuk pencegahan kanker serviks.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Struktur dan Genom HPV

Human papillomavirus (HPV) merupakan virus DNA kecil yang termasuk ke dalam genus *Papillomavirus* dari family *Papovaviridae* (Bonnez, 2007). Virus ini mempunyai DNA yang berbentuk *closed circular simple double-stranded*, tidak berselubung, memiliki kapsul isohedral dengan ukuran 72 kapsomer, diameter 55

mikrometer dan berat molekul 5 x 106 Dalton. Genom HPV berukuran kecil (8 kb) dan menyandikan 8 gen. Gen-gen ini menyandikan 6 protein non struktural yang diekspresikan awal disebut *early gene* yaitu: E1, E2, E4, E5, E6, E7 yang berhubungan dengan pengaturan replikasi DNA dan proliferasi sel; dan dua protein struktural yang ekspresikan terakhir atau *late gene* yaitu: L1, L2 yang berhubungan dengan pembentukan kapsul virus (Borruto *et al.*, 2012; Stanley, 2010; Paavonen, 2007). Masing-masing fungsi gen HPV dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Virus papiloma pertama kali berhasil *diisolasi* dari kelinci *cottontails* pada tahun 1933 (Stanley, 2010). Virus ini merupakan kelompok besar, setidaknya terdiri dari lebih 200 tipe berbeda telah berhasil diidentifikasi dan kemungkinan jumlahnya masih akan terus bertambah di masa mendatang. Tipe HPV dibedakan

berdasarkan sekuens nukleotida pada gen L1 yang mengkode protein kapsul mayor (Paavonen, 2007; Wang *et al.*, 2020).

Genotipe HPV

Infeksi HPV dapat menyebabkan kondisi bervariasi mulai dari kasus yang jinak, seperti: kutil, papiloma, kondiloma, sampai ganas. Lebih dari 40 tipe HPV yang diidentifikasi dapat menyebabkan infeksi pada permukaan mukosa anogenitalia, saluran napas dan saluran pencernaan bagian atas (Bonnez, 2007; Morshed *et al.*, 2014; Paavonen, 2007; Wang *et al.*, 2020).

Secara umum HPV dibagi menjadi dua grup utama yaitu tipe *low risk* yang predominan menyebabkan kutil jinak dan tipe *high risk* yang sering dihubungkan dengan penyakit keganasan (Stanley, 2008). HPV tipe *low risk*, antara lain: HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, dan 81.

Tabel 1. Peran dan Fungsi gen HPV (Thomison *et al.*, 2008)

Gen	Kategori fungsi	Peran utama
E1	Replikasi	Menjaga episomal <i>Up-regulation</i> dari replikasi genom
E2	Replikasi, transkripsi	Menjaga episomal Menekan E6 dan E7 Koding protein Menghambat apoptosis
E4	Replikasi, transkripsi	Produksi L2 Mengganggu filamen sitokertin
E5	Replikasi, transkripsi, transformasi	Stimulasi reseptor faktor pertumbuhan sel host <i>Up-regulates</i> siklus sel
E6	Replikasi, transformasi	<i>Down-regulates</i> p53, bak, bax <i>Up-regulates</i> telomerase
E7	Replikasi, transformasi	<i>Up-regulates</i> siklus sel <i>Down-regulates</i> pR <i>Up-regulates</i> p21 dan p27
L1	<i>Viral assembly</i>	<i>Mayor capsid protein</i>
L2	<i>Viral assembly</i>	<i>Minor capsid protein</i>

Dua virus tipe *low risk* utama yang tersering menyebabkan kutil pada mukosa anogenital adalah HPV 6 dan 11 (90%). Terdapat sekitar 15 HPV onkogenik atau tipe *high risk* yang menginfeksi saluran genitalia, antara lain HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 dan 68, 73 dan 82, 83 (ada di 2) tapi dua tipe utamanya adalah HPV 16 dan 18 yang menjadi penyebab lebih dari 70% kasus kanker serviks. HPV tipe high risk terutama tipe 16 dan 18 juga dihubungkan dengan 90% kasus kanker anal dan 40% kasus kanker penis, vulva dan vagina. Infeksi HPV juga dihubungkan kasus kanker laring (10-20%) dan tonsil (sekitar 50%) (Morshed *et al.*, 2014; Paavonen, 2007; Wang *et al.*, 2020).

Patogenitas Infeksi HPV

HPV merupakan patogen intraepitel yang tidak dapat dipropagasi di kultur sel (Paavonen, 2007). Mukosa dan permukaan kulit merupakan port de entry infeksi yang paling sering terjadi. Wanita yang aktif secara seksual dapat terinfeksi HPV melalui aktivitas seksual dengan pasangan yang terinfeksi. Setelah berhasil menginfeksi, siklus hidup HPV sepenuhnya bergantung pada proses diferensiasi alami sel keratinosit atau sel epitel genitalia. Karakteristik sel di epitel serviks adalah simple columnar secretory epithelium. Squamocolumnar junction sangat rentan terhadap transformasi yang

disebabkan HPV high-risk dan merupakan area dimana sekitar 90% malignansi pada saluran kelamin bawah diinisias (Paavonen, 2007; Wang *et al.*, 2020).

Siklus infeksi dimulai dari masuknya virus ke dalam sel pada lapisan stratum germinativum atau lapisan basal epitelium. Masuknya virus HPV ke lapisan basal memerlukan abrasi ringan atau mikrotrauma pada epitel genital yang terjadi pada saat aktivitas seksual (Borruto *et al.*, 2012; Stanley, 2010). Di membran basal terjadi pengikatan protein kapsul virus L1 ke reseptor primer yaitu heparin sulfate proteoglycan (HSPG) yang terdapat pada membran basal yang terpapar akibat kerusakan epitel (Wang *et al.*, 2013). Pengikatan HSPG pada membran basal, menginduksi perubahan konformasi pada kapsul virus, membuka ujung N-terminal protein kapsul L2 terhadap pemecahan oleh furin atau proprotein konvertase 5/6 (PC5/6). Akibatnya terjadi perlekatan yang stabil antara virus dengan reseptor pada permukaan sel epitel. Situs pemecahan oleh furin ini dikonservasi dan dibutuhkan untuk infeksi. Perlekatan yang stabil ini memudahkan transfer virus memasuki sel keratinosit (Stebhen *et al.*, 2007).

Masuknya virus ke sel keratinosit di lapisan basal, dimulai dengan perlekatan pada reseptor sekunder yang belum diketahui yang terdapat di permukaan sel (Wang *et al.*, 2013). Setelah itu terjadi

proses pengangkutan intraseluler (Bonanni *et al.*, 2009; Cheng *et al.*, 2020).

Jalur endositik terlibat pada proses internalisasi dan pengangkutan intraseluler kapsul virus ke sel epitel primitif (stem sel). Jalur yang terlibat belum diketahui dengan pasti. Setelah memasuki sel, komponen virus bergerak menuju nukleus melalui mekanisme yang belum dipahami secara sempurna, diduga melibatkan transport sitoplasmik melalui mikrotubul yang dimediasi kompleks protein motor terutama dinein (Stebhen *et al.*, 2007).

Setelah memasuki sel, virus akan menggunakan perlengkapan replikasi DNA sel host untuk memulai replikasinya sendiri. Genom virus yang terdapat pada nukleus sel yang terinfeksi akan diturunkan ke sel anak melalui mitosis (Bonanni *et al.*, 2009).

Pada awalnya virus yang menginfeksi sel-sel basal primitif (stem sel) pada lapisan basal ini hanya pada jumlah yang rendah. Beberapa saat setelah infeksi, terjadi replikasi DNA virus yang independen dari siklus sel diikuti perbanyakan jumlah virus menjadi 50-100 virus per sel (Stanley, 2010) dan ekspresi *early gene* terutama E1 dan E2 (Bonanni *et al.*, 2009; Borruto *et al.*, 2012; Stebhen *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2013). Sel yang terinfeksi kemudian meninggalkan bagian stem sel primitif ini dan masuk ke bagian epithelium yang berproliferasi. Pada saat ini jumlah virus tetap dipertahankan.

Selama sel tersebut membelah, HPV mengontrol ekspresi protein virus dengan sangat ketat dan protein E6 dan E7 diekspresikan dengan kadar yang sangat rendah sehingga sulit terdeteksi (Stanley, 2010).

Sel epitel yang terinfeksi kemudian masuk ke kompartemen differensiasi, meninggalkan siklus pembelahan. Ketika sel host berhenti membelah dan memulai diferensiasi menjadi sel matang, hal ini memberi sinyal pada virus untuk mengaktifkan seluruh gennya, meningkatkan genom virus menjadi ribuan. Terjadi proses ekspresi gen dan replikasi DNA virus dalam jumlah besar dan perbanyakan jumlah virus hingga 1000 virus per sel. Terjadi pula ekspresi berlebihan dari *early gen* E6 dan E7 dan terakhir dihasilkan protein L1 dan L2 (Stanley, 2010). Dua *late protein* L1 dan L2 yang berperan pada *viral assembly* dan pengemasan DNA, hanya akan diekspresikan di akhir pada sel epitel yang telah matang (Stebhen *et al.*, 2007). Siklus ini membutuhkan waktu kira-kira 2-3 minggu *in vivo*, sama dengan waktu yang diperlukan untuk sel epitel atau keratinosit basal untuk bergerak ke atas epithelium dan berdiferensiasi (Stanley, 2010).

Respon Imun Terhadap Infeksi HPV

Infeksi HPV sangat umum terjadi. Sebagian besar infeksi HPV akan sembuh secara spontan dan perlahan. Kesembuhan

lebih cepat terjadi pada host yang imunokompeten. Lebih dari 90% insidensi dan prevalensi infeksi HPV 16 pada wanita imunokompeten, mengalami kesembuhan dalam waktu lima tahun tanpa terapi. Respon imun humoral dan seluler terhadap infeksi HPV sulit dideteksi karena sifatnya yang non-litik dan tidak menyebar secara sistemik. HIV atau kondisi imunodefisiensi yang diinduksi obat atau penyebab lain, menurunkan proses pembersihan infeksi dan meningkatkan resiko progresi infeksi menjadi malignansi. Respon imun alami yang melatarbelakangi proses ini masih belum jelas. Terdapat bukti keterlibatan sel T, sel T sitolitik dan mekanisme imun innate (Borruto *et al.*, 2012; Stebhen *et al.*, 2007; Frazer, 2008). Akan tetapi, karena HPV mampu menghindari deteksi imunologis melalui berbagai mekanisme, respon imun terhadap infeksi HPV secara umum berlangsung lambat dan lemah (Frazer, 2007).

Dibandingkan patogen lain, HPV bersifat kurang imunogen karena beberapa karakteristik struktural dan psikologikal serta beberapa mekanisme menghindar dari repon imun antara lain:

- 1) Selama fase awal infeksi, HPV memproduksi nukleoprotein non sekresi yang tidak di persentasikan sel yang terinfeksi (Frazer, 2007).
- 2) Sebagian besar protein HPV diekspresikan pada kadar yang sangat

rendah di epitel basal. Produksi protein kapsid yang sangat imunogenik hanya terbatas pada lapisan terluar epitel yang telah mengalami diferensiasi terminal yang jauh dari sel basal dan subepitelial epithelium. Akibatnya HPV L1 dan L2 hanya sedikit sekali berkontak dengan respon imun pada epithelium (Frazer, 2007).

- 3) HPV hanya menginfeksi sel-sel epitel pada kulit atau mukosa, bersifat non-litik (pelepasan virus mengikuti siklus hidup alami sel epitel yang mengalami deskuamasi) dan tidak menyebabkan kematian sel, aktivator utama imunitas innate dan adaptif (Moscicki, 2008; Frazer, 2007).
- 4) Antigen HPV sangat sedikit yang dipersentasikan secara sistemik (tidak ada fase viremia) (Frazer, 2007; Stanley, 2008).
- 5) HPV dapat *downregulate* ekspresi TLR, MCP-1 dan IL-8, memblokir fungsi IFN- α . Ekspresi mayor histocompatibility complex (MHC) kelas II dihambat atau dikurangi oleh HPV 16 dan 18 dengan mekanisme yang melibatkan E5 dan E7. E5 dapat meningkatkan asidifikasi endosom, mengganggu jalur eksositik dan endositik ekspresi MHC. E7 menekan promoter rantai berat MHC kelas II (Moscicki, 2008; Nayereh *et al.*, 2012).

Meskipun tidak terjadi sitolisis yang diinduksi virus dan kematian sel, epitel yang terinfeksi HPV dapat mengaktifkan produksi IFN tipe 1 yang merupakan sistem imun innate yang kuat dan bersifat antivirus (Stanley, 2008). Salah satu aspek penting pada proses pembersihan infeksi adalah aktivasi sistem imun innate yang diperankan oleh monosit, makrofag, polimorfik leukosit, natural killer cells dan antigen presenting cells (APC); dan sistem imun adaptif oleh antibodi dan sel efektor (terutama sel T). APC seperti sel dendritik yang terdapat pada dermis dan sel Langerhans yang sebagian besar terdapat didalam epidermis dan lapisan superfisial epithelial mukosa merupakan sel pembawa pesan yang berperan penting dalam aktivasi imunitas adaptif melalui deteksi infeksi HPV melalui Toll-like receptor (TLR). Pola pengenalan spesifik ini dihubungkan dengan agen-agen infeksius atau kerusakan jaringan dan, ketika diaktifkan, menginduksi ekspresi seluler produk-produk proinflamasi yang memberantas ancaman segera dan memberikan peringatan pada respon imun adaptif. APC diaktifkan, terjadi integrasi, sinyal diterima dan berjalan menuju saluran limfe lokal dimana langsung terjadi aktivasi sel T spesifik yang sesuai dengan ancaman. Mekanisme aktivasi TLR dimediasi melalui produksi sitokin yang mempunyai efek antivirus (seperti

interferon (IFN) tipe 1, IFN- α dan β), promosi inflamasi (contoh: interleukin (IL) 1 α , IL-1 β , IL-6 dan tumor nekrosis faktor) dan kemotaksis (contoh: IL-8) (Borruto *et al.*, 2012; Moscicki *et al.*, 2012; Stanley, 2008).

Proses Onkogenesis

Mekanisme yang terlibat pada onkogenesis dianggap berhubungan erat dengan protein yang diekspresikan awal yaitu E6 dan E7. E6 dan E7 berperan penting pada proses transformasi sel. Integrasi gen HPV ke genom sel host terjadi akibat kerusakan E2 yang berperan utama dalam menekan onkogen E6 dan E7. E6 bekerja sebagian besar melalui kemampuannya untuk meningkatkan degradasi p53, sedangkan E7 menyebabkan gangguan kompleks E2F/pRb, mengaktifkan E2F, suatu faktor transkripsi yang penting. Akibatnya E6 dan E7 mengganggu kontrol siklus sel, menyebabkan sel bereplikasi meskipun saat terjadi kerusakan DNA. E6 juga mempunyai peran penting dalam mengaktifkan telomerase. E7 juga terlibat pada penghambatan apoptosis. Kedua protein ini diekspresikan cukup awal pada siklus hidup HPV, terutama pada lapisan sel basal dan parabasal. Pada lesi derajat rendah, seperti neoplasia intraepitelial serviks (NIS) I, ekspresi kedua protein ini rendah dan meningkat seiring peningkatan derajat lesi, sehingga E6 dan E7 menjadi

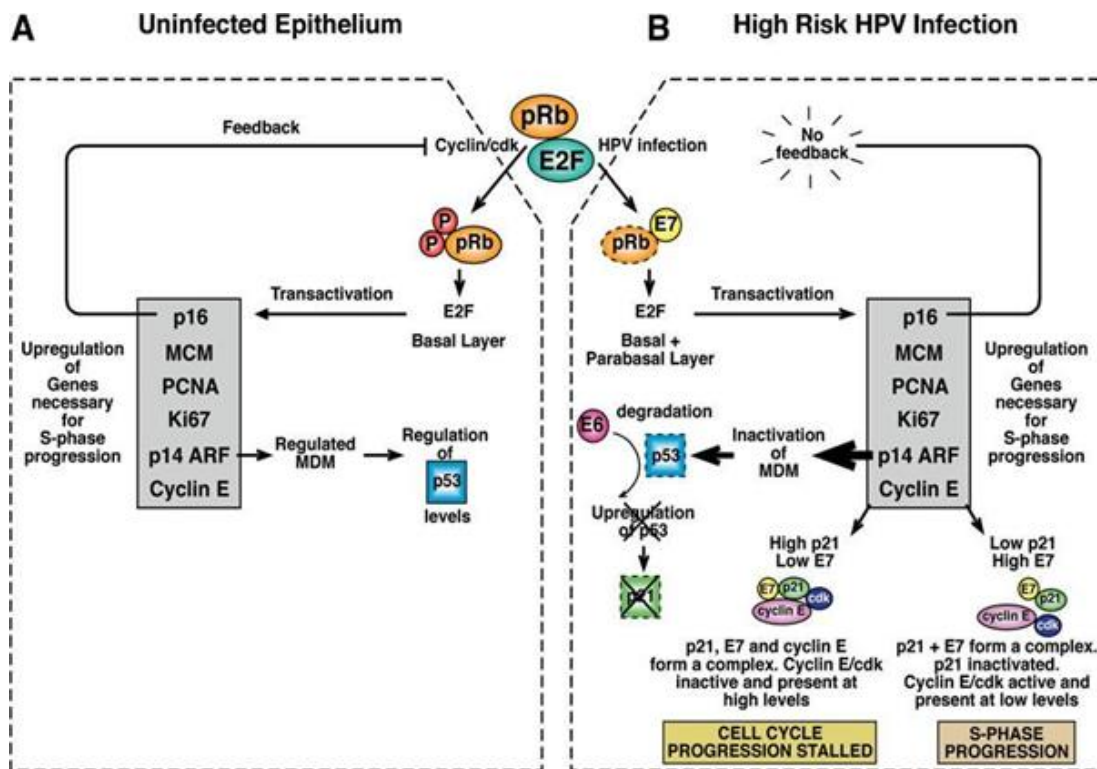
target pada vaksin terapeutik (Borruto *et al.*, 2012; Forman *et al.*, 2012; Moscicki *et al.*, 2012; Paavonen, 2007; Stanley, 2010; Wang *et al.*, 2020). Proses onkogenesis yang melibatkan protein-protein ini dapat dilihat pada **Gambar 1**.

Pencegahan Kanker Serviks

Pengendalian kanker serviks secara komprehensif meliputi pencegahan primer, pencegahan sekunder, pencegahan tertier dan pelayanan paliatif (Wang *et al.*, 2020). Pencegahan primer dapat dilakukan dengan berbagai cara yang bertujuan utama mencegah infeksi HPV antara lain: tidak melakukan hubungan seksual, penggunaan alat kontrasepsi mekanik dan vaksinasi. Pencegahan primer yang dianggap paling baik terutama bagi individu yang aktif

secara seksual adalah vaksinasi karena pencegahan dengan penggunaan kondom saat berhubungan seksual, tidak 100% efektif (Cohen *et al.*, 2019).

Pencegahan sekunder bertujuan menemukan lesi prekanker dan tatalaksana secara dini melalui skrining. Di Negara maju skrining dengan *cytology-based prevention programs*, secara signifikan mengurangi insidensi dan mortalitas kanker serviks. Papanicolaou smear juga dapat dilakukan pada skrining. Dua metode skrining kanker serviks yang umum dilakukan di Indonesia selain pap smear adalah IVA (inspeksi visual dengan menggunakan asam asetat) (Juanda *et al.*, 2015).



Gambar 2. Stimulasi Perkembangan Siklus Sel oleh HPV tipe High Risk. Sumber. Doorbar, 2006

Vaksin HPV Propilaksis

Meskipun terdapat banyak jenis HPV yang dapat menyebabkan penyakit anogenital, mayoritas disebabkan oleh empat tipe HPV. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa 55% displasia derajat tinggi dan kanker serviks disebabkan oleh HPV 16 dan sekitar 10-15% oleh HPV 18. HPV 16 dan 18 juga mempunyai proporsi yang cukup signifikan sebagai penyebab kanker vagina, vulva, anal dan penis. Infeksi HPV 6 dan 11 menyebabkan lebih dari 90% lesi eksternal pada genitalia dan mayoritas lesi recurrent respiratory papillomatosis (Borruto *et al.*, 2012; Day *et al.*, 2010). Sehingga vaksin yang beredar saat ini adalah vaksin VLP keempat jenis HPV tersebut.

Mekanisme infeksi maupun respon imun yang ditimbulkan oleh infeksi HPV belum dipahami secara sempurna, tapi dari berbagai penelitian dibuktikan peran dan keterlibatan penting protein kapsul L1 dan L2 pada infeksi HPV. Dari mekanisme yang telah dijelaskan sebelumnya, protein kapsul L1 dan L2 penting dalam proses perlekatan virus pada membran basal, menginisiasi infeksi dan masuknya virus ke sel epitel kulit atau mukosa (Moscicki *et al.*, 2012; Villa *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2013)

Vaksin yang beredar saat ini fokus target antigennya adalah protein L1 HPV karena merupakan protein kapsul mayor

yang penting dalam inisiasi infeksi. Selain itu protein L1 jumlahnya lebih banyak daripada L2 dengan rasio 1 L2 per 5 L1, beberapa penelitian ada yang menyatakan rasio 1:30 (Wang *et al.*, 2013).

Pemilihan VLP L1, dibandingkan VLP L1/L2, sebagai vaksin komersial didasarkan pada VLP L1 lebih mudah diproduksi dan menghasilkan titer genotype-restricted in vitro neutralizing antibody yang mirip VLP L1/L2. Selain itu diduga VLP L1 akan muncul baik pada situs perlekatan HSPG atau reseptor sekunder. Sedangkan VLP L1/L2 hanya akan muncul pada situs perlekatan HSPG karena situs perlekatan reseptor sekunder ditutup oleh N-terminal L2 sehingga vaksinasi VLP L1 dianggap lebih efektif dalam mencegah infeksi in vivo (Wang *et al.*, 2013).

L1 dapat melakukan *self assemble* menjadi VLP yang terdiri dari 72 pentamerik kapsomer. VLP L1 mengandung epitop imunodominan yang meningkatkan respon imun spesifik terhadap tipe HPV tertentu yang mampu menghambat infeksi HPV pada model binatang (Day *et al.*, 2010; Ma *et al.*, 2012).

Saat ini asumsi terbaik tentang mekanisme proteksi yang ditimbulkan dari vaksinasi VLP adalah pembentukan antibodi netralisasi yang diinduksi vaksin ini. Infeksi dan percobaan pada binatang menunjukkan serokonversi dan

pembentukan IgG netralisasi anti-L1 yang dihubungkan dengan proteksi terhadap paparan infeksi virus selanjutnya (Day *et al.*, 2010; Ma *et al.*, 2012; Moscicki *et al.*, 2012; Stanley *et al.*, 2006).

Studi oleh Suzich dkk pada anjing menunjukkan bahwa perlindungan terhadap *Canine Oral Papilloma Virus* (COPV) setelah imunisasi COPV L1 VLP dimediasi oleh antibodi spesifik terhadap COPV. Anjing yang divaksinasi COPV L1 VLP membentuk antibodi IgG spesifik terhadap COPV dengan titer tinggi di dalam tubuhnya dan terlindungi secara lengkap dari infeksi COPV. Anjing sehat yang disuntik IgG dari anjing yang divaksinasi juga terlindungi dari infeksi virus (Borruto *et al.*, 2012; Frazer, 2008). Pembentukan antibodi netralisasi yang kuat terhadap VLP diduga diinduksi pengikatan VLP oleh sel-sel dendritik myeloid dan limposit B, dan pengiriman sinyal melalui TLR dependent pathway yang penting untuk aktivasi sel-B dan pembentukan antibody (Borruto *et al.*, 2012; Nayereh *et al.*, 2012; Stanley, 2008).

Vaksin HPV Propilasis yang Beredar Saat Ini

Saat ini ada dua vaksin profilaktik yang beredar di pasaran yaitu *Cervarix* dan *Gardasil*. Kedua vaksin menggunakan VLP sebagai antigen vaksinasi dan menggunakan protein struktural kapsular L1 yang diperoleh melalui rekombinasi

genetik dari baculovirus (*Cervarix*, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium) dan dari *Saccharomyces cerevisiae* (*Gardasil*, Merck Sharp & Dohme Pennsylvania, USA).

Cervarix merupakan vaksin *bivalen* VLP HPV 16/18 L1, pada 20/20 mg per dosis menggunakan AS04 yang mengandung 500 mg aluminium hidroksida dan 50 µg 3-*O*-lemak monofosfiril deasilasi, yang diperoleh dari polisakarida terdetoksikasi dari *Salmonella enterica* supspesies *enteric* serovar Minnesota sebagai adjuvant. AS04 didisain untuk meningkatkan respon imun seluler dan humoral dan memperpanjang waktu perlindungan. Adjuvant ini juga digunakan pada vaksin hepatitis B yang saat ini beredar (Huh *et al.*, 2008; Nayereh, *et al.*, 2012).

Gardasil merupakan vaksin kuadrivalen HPV 6/11/16/18 pada 20/40/40/20 mg per dosis yang, sebagai tambahan pada HPV tipe onkogenik, termasuk VLP genotip 6 dan 11, merupakan tipe utama yang sering menyebabkan kutil genital. *Gardasil* menggunakan aluminium fosfat 225 mg sebagai adjuvant (Moscicki, 2008; Huh *et al.*, 2008). Vaksin HPV diberikan secara suntikan intramuskular. Diberikan pada bulan 0, 1, 6 (dianjurkan pemberian tidak melebihi waktu 1 tahun).

Beberapa penelitian telah dilakukan

terkait efikasi vaksin yang saat ini beredar dalam mencegah infeksi HPV laten infeksi HPV persisten dan lesi pre kanker. Tidak ada penelitian (baik *Gardasil* maupun *Cervarix*) yang menunjukkan bahwa vaksin dapat mencegah kanker serviks karena secara etik tidak dimungkinkan (Moscicki, 2008).

Beberapa penelitian menunjukkan efikasi vaksin kuadrivalen dalam mencegah lesi NIS 2/3 terkait infeksi HPV tipe 6,11,16 dan 18 pada wanita yang tidak pernah terinfeksi HPV sebelumnya mendekati 100%. Efikasi dalam mencegah lesi vulva termasuk kutil genital juga mendekati 100%. Akan tetapi efikasi vaksin dalam mencegah lesi NIS 2/3 menurun secara dramatis pada wanita yang pernah terpapar virus sebelumnya, menekankan pentingnya imunisasi terhadap wanita yang belum pernah terinfeksi HPV. Sedangkan efikasi vaksin *bivalen* ditemukan seropositif terhadap HPV 16/18 ditemukan 99,5% dan titer (diukur dengan ELISA) 200-300 kali lebih tinggi dari infeksi alami pada bulan ke-7 (satu bulan setelah dosis terakhir). Efikasi terhadap lesi NIS 2+ yang disebabkan HPV 16/18 adalah 90,4%, lesi NIS adalah 93,3% (yang disebabkan HPV 16) dan 83,3% (yang disebabkan HPV 18) (Moscicki, 2008).

Proteksi silang bisa terjadi karena banyak tipe HPV yang mempunyai DNA

homolog terutama HPV tipe 31,33,35,52 dan 58 yang merupakan yang berada pada klan yang sama dengan HPV 16 (A9) dan HPV tipe 39,45 dan 59 yang berada pada klan yang sama dengan HPV 18 (A7). Vaksin *bivalen* (HPV tipe 16 dan 18) mempunyai proteksi silang terhadap HPV tipe 45 (dengan efektivitas 94%) dan HPV tipe 31 (dengan efektivitas 55%). Meskipun ada data tentang proteksi silang, antibodi yang dihasilkan dari vaksin HPV sangat *type restricted* dan perlindungan yang dihasilkan terhadap HPV tipe lain sangat lemah (Borruto *et al.*, 2012; Ma *et al.*, 2012; Nayereh, *et al.*, 2012; Villa *et al.*, 2020; Wang *et al.* 2013).

Secara umum kedua vaksin HPV yang beredar saat ini ditoleransi dengan baik. Efek samping yang ditimbulkan kedua vaksin terutama adalah keluhan pada bekas suntikan berupa eritema, nyeri dan bengkak. Pada penelitian, efek samping sistemik dan efek samping berat sangat jarang terjadi dan hampir sama persentase kejadiannya antara kelompok vaksin dan kelompok placebo (Borruto *et al.*, 2012; Gissmann, 2009; Ma *et al.*, 2012). Hasil penelitian menunjukkan serokonversi terjadi pada lebih dari 98% penerima vaksin dengan puncak titer antibodi terjadi pada 1 bulan setelah dosis ketiga. Penurunan kadar antibodi terlihat setelah sekitar bulan ke-18 dimana kadarnya kemudian menjadi stabil. Harper *et al.*

menunjukkan bahwa kadar antibodi yang dihasilkan vaksin *quadrivalen* lebih tinggi dibandingkan yang diinduksi infeksi alami HPV dan dipertahankan tetap tinggi hingga 5,5 tahun setelah imunisasi. Data yang dipublikasikan dari penelitian terhadap vaksin *bivalen* menunjukkan bahwa setelah 2 tahun, 96% subjek seropositif terhadap HPV 6,97% terhadap HPV 11 dan 99% terhadap 16, sedangkan terhadap HPV 18 hanya 68%. Beberapa penelitian menyebutkan antibodi yang diinduksi vaksin *bivalen* dapat bertahan hingga 4,5 tahun (Borruto *et al.*, 2012; Ma *et al.*, 2012; Villa *et al.*, 2020; Wang *et al.* 2013).

SIMPULAN

Infeksi HPV merupakan salah satu penyebab utama kanker serviks, bahkan beberapa penelitian menyebutkan hampir 100% kasus kanker serviks dihubungkan dengan infeksi HPV terutama tipe high risk. Infeksi HPV pada umumnya dapat sembuh secara spontan. Kondisi imunokompresi dikatkan erat dengan infeksi HPV persisten yang dapat progres menjadi lesi prekanker dan keganasan dengan peranan protein E6 dan E7.

Tingginya infeksi HPV pada wanita meningkatkan resiko infeksi laten dan persisten yang dapat memicu kanker serviks, sehingga pencegahan infeksi HPV menjadi penting dalam upaya penanggulangan kasus kanker serviks.

Tindakan pencegahan primer melalui vaksinasi menjadi salah satu modalitas penting dalam pencegahan primer kanker. Skrining kanker serviks dan pemeriksaan rutin juga menjadi modalitas penting.

Dua vaksin HPV profilaksis yang saat ini telah beredar yaitu vaksin *bivalen* dan *quadrivalen*, telah membantu memerangi kasus kanker serviks terutama di negara-negara maju dan dianggap mempunyai keamanan dan mekanisme proteksi yang baik dalam mencegah infeksi HPV, dibuktikan dengan berbagai penelitian yang masih terus dilakukan hingga saat ini. Pemahaman yang lebih baik akan patogenitas dan onkogenesis kanker serviks diharapkan dapat membantu dalam penelitian maupun pengembangan vaksin atau terapi lainnya.

DAFTAR PUSTAKA

- Bonanni P, Boccalini S, & Bechini A. 2009. Efficacy, duration of immunity and cross protection after HPV vaccination: A review of the evidence. *Vaccine*, 27:A46–A53.
- Bonnez W. 2007. Human papillomavirus vaccine-recent results and future developments. *Curr Opin Pharmacol*, 7(5): 470-477.
- Borruto F & De Ridder M. 2012. *HPV and cervical cancer achievement in prevention and the future prospect*. New York: Springer Science Business Media.
- Cheng, L, Wang Y, & Du J. 2020. Human papillomavirus vaccine: an update review. *Vaccines*. 8(3):391.
- Closson K, Karim ME, Sadarangani M, Naus M, Ogilvie GS, & Donken R.

2020. Association between human papillomavirus vaccine status and sexually transmitted infection outcomes among females aged 18-35 with a history of sexual activity in the United States: A population survey-based cross-sectional analysis. *Vaccine*, 38(52): 8396-8404.
- Cohen PA, Jhingra A, Oaknin A, & Denny L. 2019. Cervical cancer. *Lancet*, 393: 169–182.
- Day PM, Kines RC, Thompson CD, Jagu S, Roden RB, Lowy DR, Schiller JT. 2010. In vivo mechanisms of vaccine-induced protection against HPV infection. *Cell Host Microbe*, 8(3): 260-270.
- Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. 2006. *Clinical Science*, 110:525–541.
- Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Plummer M, Franceschi S. 2012. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine*, 30(suppl. 5):F12– F23.
- Frazer I. 2007, Correlating immunity with protection for HPV infection. *Int J Infect Dis*, vol.11, suppl.2, pp. S10-6.
- Frazer IH. 2008. HPV vaccines and the prevention of cervical cancer. *Update on Cancer Therapeutics*, 3:43–48.
- Gissmann L. 2009. HPV Vaccines: Preclinical Development. *Archives of Medical Research*, 40:466-470.
- Huh WK, Roden RB. 2008. The future of vaccines for cervical cancer. *Gynecol Oncol*, 109:S48–S56.
- International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. 2018. Latest world cancer statistics. <https://www.who.int/cancer/PRGloboCanFinal.pdf>.
- Juanda D & Kesuma H. 2015. Pemeriksaan merode IVA (inspeksi visual asam asetat) untuk pencegahan kanker serviks. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan*, 2(2):169 – 174.
- Lowy DR & Schiller JT. 2012. Reducing HPV-associated cancer globally. *Cancer Prev Res (Phila)*, 5(1): 18 – 23.
- Ma B, Maraj B, Tran NP, Knoff J, Chen A, Alvarez RD, Hung CF, & Wu TC. 2012. Emerging human papillomavirus vaccines. *Expert Opin Emerg Drugs*, 17(4):469-492.
- Morshed K, Polz-Gruszka D, Szymanski M, Polz-Dacewicz M. 2014. Human papillomavirus (HPV) – structure, epidemiology and pathogenesis. *Otolaryngol Pol*, 68: 213-219.
- Moscicki AB. 2008. HPV Vaccines: Today and in the Future. *J Adolesc Health*, 43(4 suppl): S26–S40.
- Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, Kjaer SK, Palefsky J. 2012. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine*, 30(5): F24–33.
- Nayereh KG & Khadem G. 2012. Preventive and therapeutic vaccine against human papillomaviruses associated cervical cancers. *Iran J Basic Med Sc*, 15(1): 585-601.
- Oyervides-Muñoz MA, Perez Maya AA, Rodriguez-Gutierrez HF, Gomez-Macias GS, Fajardo-Ramirez OR, Trevino V, Barrera-Saldana HA, & Garza-Rodriguez ML. 2018. Understanding the HPV integration and its progression to cervical cancer. *Infect Genet Evol*, 61: 134–144.
- Paavonen J. 2007. Human papillomavirus infection and the development of cervical cancer and related genital neoplasias. *Int. J Infect Dis*, 11: S3-S9.
- Petry KU. 2014. HPV and cervical cancer. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 74(244): 59-62.
- Stanley M. 2008. Immunobiology of HPV and HPV vaccines. *Gynecol Oncol*, 109:S15-S21.
- Stanley M. 2010. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol*, 117 (2

- suppl): S5-10.
- Stanley M, Lowy DR, & Frazer I. 2006. Chapter 12: prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine*, 24(S3):106-113.
- Steben M, Duarte-Franco E. 2007. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Oncol*, 107(2 suppl): S2-S5.
- Thomison 3rd J, Thomas LK, Shroyer KR. 2008. Human papillomavirus: molecular and cytology/histology aspects related to cervical intraepithelial neoplasia and carcinoma. *Hum Pathol*, 39(2): 154-166.
- Villa A, Patton LL, Giuliano AR, Estrich CG, Pehlke SC, O'Brien KK, Lipman RD, Araujo MWB. 2020. Summary of the evidence on the safety, efficacy, and effectiveness of human papillomavirus vaccines Umbrella review of systematic reviews. *J Am Dent Assoc*, 151(4):245-254.
- Wang JW, Roden RBS. 2013. Virus-like particles for the prevention of human papillomavirus associated malignancies. *Expert Rev Vaccines*, 12(2):151-156.
- Wang R, Pa NW, Jin L, Huang W, Li Y, Wu D, Gao C, Ma D, Liao S. 2020. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: opportunity and challenge. *Cancer Lett*, 471:88-102.