

HUMAN PAPILLOMA VIRUS

**Perannya pada Patogenesis
Karsinoma Sel Skuamosa
Rongga Mulut dan Orofaring**

HARMAS YAZID YUSUF • NANI MURNIATI

Human Papilloma Virus

Perannya pada Patogenesis Karsinoma
Sel Skuamosa Rongga Mulut dan Orofaring
--Yogyakarta: LeutikaPrio, 2018

viii+ 20 hlm.; 13 × 19 cm
Cetakan Pertama, Juli 2018

Penulis : Harmas Yazid Yusuf & Nani Murniati
Pemerhati Aksara : LeutikaPrio
Desain Sampul : Anwar
Tata Letak : Aziz A Rifai



leutikaprio

Jl. Wiratama No. 50, Tegalrejo,
Yogyakarta, 55244
Telp. (0274) 625088
www.leutikaprio.com
email: leutikaprio@hotmail.com

Hak cipta dilindungi oleh undang-undang.
Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini
tanpa izin dari penerbit.

ISBN 978-602-371-598-5

Dicetak oleh PT Leutika Nouvalitera
Isi di luar tanggung jawab penerbit & percetakan.

Pengantar

Terjadinya karsinoma sel skuamosa kepala dan leher termasuk rongga mulut dan orofaring pada umumnya dikaitkan dengan pemakaian tembakau dan konsumsi alkohol.

Studi biologi molekuler dan epidemiologi terakhir menunjukkan bahwa potensi onkogenik infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV) memegang peran penting terhadap terjadinya kanker tersebut.

Buku ini mengulas secara singkat tentang keterkaitan antara infeksi HPV dengan terjadinya karsinoma sel skuamosa kepala dan leher, khususnya kanker rongga mulut dan orofaring. Semoga bermanfaat,

Bandung, Juni 2018

Harmas Yazid Yusuf
Nani Murniati

Daftar Isi

Pengantar.....	iii
Daftar Isi.....	v
Daftar Gambar.....	vi
Daftar Tabel.....	vii
Pendahuluan	1
Human Papilloma Virus	3
Struktur Virus	3
Patogenesis.....	6
Kaitan Infeksi HPV dengan Kanker Kepala dan Leher.....	8
Pencegahan Infeksi	13
Kesimpulan.....	15
Kepustakaan.....	17
Riwayat Penulis.....	19

Daftar Gambar

Gambar 1.	Genom HPV 16	3
Gambar 2	Manifestasi klinik infeksi HPV di mukosa rongga mulut	5
Gambar 3.	Tahapan patogenesis infeksi HPV.....	7
Gambar 4.	Diagram peran HPV pada kanker kepala dan leher.....	8
Gambar 5.	Prevalensi HPV pada kanker orofaring.....	10
Gambar 6.	Pemeriksaan HPV.....	12

Daftar Tabel

Tabel 1. Protein HPV dan Fungsinya.....	4
Tabel 2. Perbedaan Karakteristik Kanker Kepala dan Leher HPV Positif dan HPV Negatif.....	11

Pendahuluan

Pola penyakit di dunia saat ini mengalami transisi epidemiologi dari penyakit menular ke penyakit tidak menular termasuk di antaranya adalah penyakit kanker. Perubahan pola penyakit tersebut sangat dipengaruhi oleh keadaan demografi, sosial ekonomi, dan sosial budaya.

Sampai saat ini penyakit kanker, termasuk kanker pada daerah kepala dan leher termasuk rongga mulut dan orofaring merupakan penyakit yang masih sangat ditakuti baik di negara berkembang maupun negara maju karena mempunyai morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Meskipun secara kuantitatif relatif kecil dibanding kanker pada bagian tubuh lain, kanker kepala dan leher mempunyai dampak psikologis yang cukup besar. Meskipun dengan penapisan dan diagnosis awal telah banyak mengurangi insidensi kanker kepala dan leher, tetapi *5-year-survival* bebas dari penyakit masih buruk¹⁻³.

Peran infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV) sebagai etiopatogenesis pada perkembangan karsinoma sel skuamosa anogenital dan daerah kepala (faring, laring, rongga mulut) mempunyai bukti yang kuat^{1,3-10}. Beragam genotip HPV telah terdeteksi di mukosa rongga mulut, baik tipe *low risk* maupun tipe *high risk*¹⁻¹².

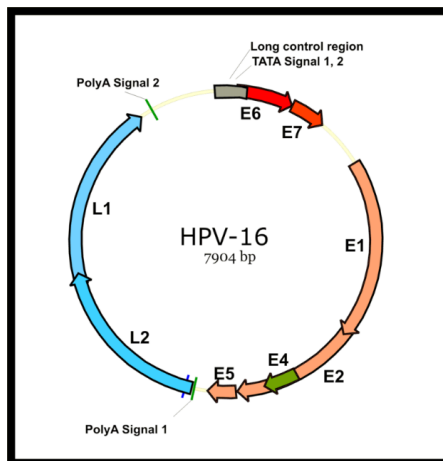
Sampai saat ini, peran HPV dalam patogenesis kanker kepala dan leher masih menjadi kontroversi, terutama karena tingkat deteksi DNA HPV di daerah rongga mulut sangat bervariasi.

Pemahaman interaksi antara infeksi HPV dan inang sangat diperlukan dalam pengendalian infeksi dan merumuskan protokol terapi yang tepat.

Human Papilloma Virus

Struktur Virus

HPV termasuk pada famili virus *Papillomaviridae*, berukuran sekitar 55 nm, epiteliotropik dengan panjang pasangan basa genom 7.200–8.000. Genom HPV berisi 8 *open reading frame* (ORF) yang mengkode enam protein awal (*early/E*) dan 2 protein akhir (*late/L*) (Gambar 1). L1 ORF digunakan untuk identifikasi tipe HPV baru karena merupakan ORF yang paling dilestarikan (*conserved*) di antara ORF lainnya di dalam genom. Bila untaian DNA L1 ORF berbeda lebih besar dari 10% dari tipe HPV terdekat maka gen tersebut diakui sebagai genotip HPV baru ⁵.



Gambar 1. Genom HPV 16 ⁵

Fungsi 8 protein HPV tersebut terlihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Protein HPV dan Fungsinya ¹¹

E1 Viral DNA replication
E2 Control of viral transcription, DNA replication, and segregation of viral genomes.
E4 Favor and support the HPV genome amplification, besides regulating the expression of late genes, controlling the virus maturation, and facilitating the release of virions
E5 Enhance the transforming activity of E6 and E7; Promotes fusion between cells, generating aneuploidy and chromosomal instability; Contribute to immune response evasion.
E6 Bind and degrade the tumor-suppressor protein p53, inhibiting apoptosis; Interact with proteins of the innate immune response, contributing to immune evasion and persistence of virus; Activate the expression of telomerase.
E7 Bind and degrade the tumor-suppressor protein pRB; Increase cdk activity; Affects the expression of S phase genes by directly interacting with E2F factors and with histone deacetylases; Induce a peripheral tolerance in cytotoxic T lymphocytes (CTL) and Downregulate the expression of TLR9, contributing to immune response evasion
L1 Major capsid protein; contains the major determinant required for attachment to cell surface receptors. It is highly immunogenic and has conformational epitopes that induce the production of neutralizing type-specific antibodies against the virus.
L2 Minor capsid protein; L2 contributes to the binding of virion in the cell receptor, favoring its uptake, transport to the nucleus, and delivery of viral DNA to replication centers. Besides, E2 helps the packaging of viral DNA into capsids.

HPV digolongkan ke dalam lebih dari 100 genotip berbeda, sekitar 15% merupakan jenis *high risk* karena potensial onkogeniknya. Manusia dapat terinfeksi oleh lebih dari satu

jenis HPV dan manusia hanya dapat terinfeksi oleh HPV, tidak oleh virus *papilloma* yang ditemukan di hewan ⁶.

Sekitar 25 tipe HPV berkaitan dengan lesi oral dan 90% tipe HPV berkaitan dengan kanker kepala dan leher adalah HPV 16. HPV 16 dan 18 telah diketahui bertanggung jawab terhadap terjadinya kanker serviks uteri, anal, vulva, dan penis ⁶.

Faktor risiko untuk terjadinya infeksi HPV persisten adalah usia dini pada hubungan seksual pertama, hubungan seksual dengan banyak pasangan, merokok, dan fungsi kekebalan tubuh yang buruk ⁶.

HPV digolongkan sebagai tipe kutaneus dan mukosa berdasarkan tempat target infeksi. Manifestasi infeksi HPV kutaneus adalah kutil (*wartz*) yang merupakan manifestasi klinik yang paling sering ditemukan. Infeksi HPV mukosa dapat menyebabkan beragam lesi di rongga mulut (Gambar 2).



Gambar 2 . Manifestasi klinik infeksi HPV di mukosa rongga mulut ⁵.