

Gambaran Infeksi *Human Papillomavirus* Oral pada Pasien Kanker Serviks

Elisabeth A U Sirait

Abstrak

Human papillomavirus (HPV) merupakan faktor etiologi kanker serviks dan menjadi salah satu faktor etiologi kanker rongga mulut dan orofaring, namun masih sedikit yang diketahui tentang hubungan infeksi HPV oral dan HPV serviks. Oleh karena adanya kesamaan morfologi antara mukosa serviks dan oral yang rentan terhadap infeksi HPV dan telah diketahuinya sifat epiteliotropik HPV, maka hubungan lesi oral dan infeksi HPV menjadi fokus studi metanalisis. Berbeda dengan kanker serviks, sampai saat ini data infeksi HPV oral pada pasien karsinoma serviks di Indonesia belum diketahui. Metode pemeriksaan deteksi HPV yang terbaik adalah dengan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) karena dapat mengidentifikasi keberadaan DNA dan mRNA virus secara langsung dan mengetahui tipe HPV tersebut. Oleh karena itu penting untuk mendeteksi prevalensi infeksi HPV oral pada pasien kanker serviks dan menilai faktor risiko yang berperan dalam terjadinya infeksi.

Kata kunci: *Human papillomavirus*, infeksi HPV oral, infeksi HPV genital, kanker orofaring, kanker serviks

Abstract

Human papillomavirus (HPV) is an etiologic agent for both oropharyngeal and cervical cancers, yet little is known about the interrelationship between oral and cervical HPV infections. Due to the morphological similarities between the cervical and oral mucosa and the well-known epitheliotropic nature of HPV, a link between certain oral epithelial lesions and HPV has been the focus of a metaanalysis study. In contrast to cervical cancer, the data of oral HPV infection of woman with cervical cancer is not yet known. HPV detection by *Polymerase Chain Reaction* (PCR) is the best method as it can identify the presence of viral DNA and mRNA directly and determine the HPV type. Therefore, it is important to detect the prevalence of oral HPV infection of women with cervical cancer and to evaluate the risk factors which contribute to its occurrence.

Keywords: *Human papillomavirus*, oral HPV infection, genital HPV infection, oropharyngeal cancer, cervical cancer.

Pendahuluan

Jumlah kanker terus meningkat. Peran penting dalam etiologi kanker salah satunya adalah faktor virus, virus onkogenik, seperti *Human Papillomavirus*. Studi molekuler dan

epidemiologi baru-baru ini membuktikan peran *human papillomavirus* (HPV) dalam etiologi kanker orofaring. Infeksi HPV oral dikaitkan dengan risiko kanker orofaring dibuktikan dalam suatu studi kasus-kontrol. Dalam penelitian terbaru dari HPV terkait

keganasan masih sedikit yang diketahui tentang epidemiologi infeksi HPV oral. Sampai sejauh mana ekstrapolasi data dari infeksi HPV serviks untuk infeksi HPV oral masih belum jelas. Studi awal menunjukkan bahwa infeksi HPV oral analog dengan infeksi HPV serviks, terkait dengan perilaku seksual dan keadaan immunosupresi.^{1,2}

Banyak peneliti telah mempelajari infeksi HPV oral dan genital untuk menemukan apakah infeksi genital oleh virus ini bisa menyebabkan infeksi di tempat lain, seperti pada rongga mulut dan orofaring. Adanya hubungan kausal antara HPV onkogenik dan keganasan ini menunjukkan pentingnya mendeteksi dan membedakan tipe HPV tertentu baik HPV risiko rendah maupun risiko tinggi untuk pemantauan dan menatalaksana perkembangan dan progresifitas suatu infeksi HPV. Selain itu, HPV risiko rendah juga berdampak negatif pada kualitas hidup. Tes yang mampu membedakan antara tipe HPV yang berhubungan dengan kanker serta yang terlibat dalam perkembangannya akan memfasilitasi pemahaman epidemiologi dan patologi HPV.³

Perjalanan penyakit karsinoma serviks merupakan salah satu model karsinogenesis yang melalui tahapan. *Human papillomavirus* menjadi primadona yang diteliti secara molekular dan proteomik, dimana infeksi HPV merupakan faktor penting dalam masuknya karsinogen pada karsinoma serviks.⁴

Studi infeksi HPV oral masih sedikit dibandingkan studi infeksi HPV genital, hal ini dikaitkan dengan perbedaan pengambilan sampel, metode deteksi HPV, dan perilaku seksual berisiko pada populasi penelitian. Dalam beberapa penelitian di mana infeksi HPV oral dan genital yang diteliti secara bersamaan dalam populasi yang sama,

prevalensi infeksi HPV oral lebih sedikit dibanding dengan infeksi anogenital pada pekerja seks berisiko tinggi dan pada perempuan dengan riwayat infeksi HPV serviks. Beberapa studi pada kelompok risiko yang tinggi, hubungan infeksi HPV oral dan infeksi HPV serviks masih belum diteliti.¹

Beberapa aspek dari hubungan infeksi HPV oral dengan infeksi HPV serviks belum dapat dijelaskan, hal ini disebabkan adanya perbedaan letak anatomi, prevalensi HPV dan distribusi jenis HPV. Prevalensi infeksi HPV oral atau serviks yang bersamaan dan apakah infeksi HPV tersebut merupakan tipe yang sama masih tidak diketahui¹

Evaluasi infeksi HPV oral dan anogenital yang bersamaan dapat memungkinkan untuk mengetahui perbedaan dan persamaan antara infeksi HPV oral dan infeksi HPV anogenital dan bagaimana kemungkinan saling terkait.¹

Diagnosis dari suatu HPV positif terkait keganasan mempunyai implikasi diagnostik dan terapeutik serta implikasi untuk pencegahan dan skrining.²

Epidemiologi

Infeksi oleh virus *Human Papilloma* (HPV) adalah salah satu penyakit menular seksual yang paling sering di seluruh dunia. Insiden infeksi HPV sekitar 5,5 juta di seluruh dunia dan dikatakan hampir 75% laki-laki maupun perempuan yang telah melakukan hubungan seksual pernah terpapar dengan HPV dalam hidupnya.^{2,5}

Infeksi HPV dapat timbul asimtomatik dan menghilang secara spontan atau dapat persisten membentuk suatu lesi jinak ataupun ganas. Saat ini lebih dari 150

genotype HPV yang sudah diketahui yang dapat dikelompokkan menjadi dua kelompok yaitu HPV risiko rendah dan tinggi. Infeksi HPV tipe risiko rendah dapat menimbulkan penyakit seperti *Condyloma acuminatum* pada perempuan maupun laki-laki. Infeksi yang persisten dari HPV tipe risiko tinggi dapat menimbulkan keganasan. Keganasan yang paling sering terjadi dikaitkan dengan karsinoma serviks pada perempuan dan karsinoma anogenital lainnya (vulva, vagina, penis, dan anus) dihubungkan dengan cara transmisi virus tersebut.^{6,7,8,9}

Infeksi HPV terdeteksi pada 99,7% kanker serviks, sehingga infeksi HPV merupakan infeksi yang sangat penting pada perjalanan penyakit kanker serviks. Pada penelitian kasus kontrol, prevalensi infeksi HPV pada kanker serviks jenis karsinoma sel skuamosa dijumpai sejumlah 78,4-98,1% dan pada kanker serviks jenis adenokarsinoma dijumpai sejumlah 85,7-100%.⁴

Hubungan infeksi HPV dengan keganasan di daerah kepala leher dikatakan meningkat dalam dua dekade ini. Hal ini terjadi karena peningkatan antara lain berupa hubungan dengan berganti pasangan, hubungan sejenis, dan perilaku seksual yang melibatkan daerah orogenital. Perilaku hubungan seksual berisiko tersebut dikatakan dapat menimbulkan infeksi HPV di daerah oral, orofaring, hingga laring yang kemudian dapat menimbulkan keganasan jika terjadi infeksi virus yang persisten. Secara ilmiah adanya hubungan infeksi HPV dengan karsinoma kepala leher dibuktikan pertama kali oleh Syrjanen dikutip dari Khangura dkk. Syrjanen dkk. pada tahun 1981 menemukan dugaan keterlibatan HPV pada lesi prekarsinoma dan karsinoma orofaring dengan menggunakan mikroskop cahaya dan mendapatkan gambaran yang

sama dengan hasil penemuan pada karsinoma serviks.^{2,10,11,12}

Data mengenai epidemiologi HPV di Indonesia lebih sering dikaitkan dengan risiko karsinoma serviks dengan subjek penelitian perempuan. Penelitian tersebut mencari prevalensi infeksi HPV di Indonesia pernah dilakukan oleh Vet¹³ dkk pada tahun 2008. Penelitian epidemiologi tersebut dilakukan di Jakarta, Tasikmalaya, dan Bali dengan subjek penelitian sebanyak 2686 orang. Semua subjek dilakukan *pap smear* kemudian diperiksa *genotyping* DNA HPVnya, didapatkan sebanyak 305 orang (11,4%) mempunyai status HPV positif dengan *genotype* HPV 16 yang terbanyak ditemukan.¹³

Prevalensi HPV 16, 18 dan 33 diteliti pada karsinoma sel skuamosa rongga mulut di Jepang dan Cina dengan *polymerase chain reaction* (PCR) didapatkan HPV 16 dan 18 masing-masing yang terdeteksi 23,3% dan 33,3% di Jepang dan 36,7% dan 16,7% di Cina.⁴

Penelitian di Malaysia yang dilakukan oleh Saini¹⁴ dkk. pada perempuan dengan karsinoma serviks didapatkan prevalensi infeksi HPV oral risiko tinggi sebanyak 5,71%.¹⁴ Canadas¹⁵ dkk. melakukan penelitian pada 187 perempuan populasi risiko tinggi yang memeriksa infeksi HPV dengan sampel yang diambil pada 5 bagian tubuh yaitu serviks, vagina, vulva, anal dan oral. Hasil penelitian didapatkan prevalensi infeksi HPV serviks dan oral yang bersamaan adalah 12,7%, dimana tipe HPV 16 ditemukan sebanyak 5%.¹⁵

Data dari Survei Kesehatan dan Gizi Nasional di Amerika Serikat tahun 2009-2010, menunjukkan bahwa prevalensi infeksi human papillomavirus (HPV) pada serviks adalah 42,7% sedangkan pada

rongga mulut 3,8%. Prevalensi infeksi HPV oral pada perempuan dengan infeksi HPV serviks adalah 5 kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan tanpa infeksi HPV serviks (7,0 % vs 1,4 %).¹⁶

Adanya infeksi HPV di daerah servikovaginal perempuan AS telah dipantau melalui Survei Kesehatan dan Gizi Nasional sejak tahun 2002. Data yang dikumpulkan antara 2003 dan 2006, sebelum pengenalan vaksin HPV, menunjukkan prevalensi keseluruhan 43 % antara perempuan 14-59 tahun. Hubungan infeksi HPV dengan kanker kepala dan leher mendorong minat dalam menyelidiki prevalensi infeksi HPV di rongga mulut. Bilas mulut untuk menentukan prevalensi infeksi HPV di seluruh rongga mulut, termasuk lidah dan tonsil, telah dikumpulkan melalui sejak 2009 dengan prevalensi keseluruhan 7% di antara 14-59 tahun laki-laki dan perempuan pada tahun 2009-2010.¹⁶

Perempuan dengan infeksi HPV genital memiliki frekuensi yang lebih tinggi mengalami infeksi HPV oral sesuai penelitian yang dilakukan Giraldo¹⁷ dkk didapatkan prevalensi HPV oral pada perempuan dengan infeksi genital sebanyak 37,1%.¹⁷

Dalam suatu penelitian Fakhry dkk tahun 2006 mendapatkan pada 221 perempuan prevalensi infeksi HPV Oral dan serviks bersamaan sebanyak 16,7%. Infeksi oral lebih sering di kalangan perempuan dengan infeksi HPV serviks dibandingkan di antara perempuan tanpa infeksi serviks (25,5% vs 7,9%).¹

Sebuah studi yang dipublikasikan oleh *The New England Journal of Medicine* menunjukkan bahwa lesi infeksi oleh HPV 32 kali lebih beresiko menjadi kanker mulut dan orofaring. Alur tatalaksana untuk

keganasan kepala dan leher sangat tergantung pada lokasinya, seperti kanker orofaring dan rongga mulut yang mencakup mukosa dasar lidah, tonsil lingual, tonsil palatin, palatum molle, dan dinding faring posterior. Jumlah penderita kanker orofaring dan rongga mulut yang dikaitkan infeksi human papilloma virus (HPV) dilaporkan meningkat dengan angka kejadian per tahun 0,80%. Peningkatan ini terutama didapatkan pada laki-laki kaukasia. Serotipe HPV tipe 16 dan tipe 18 merupakan yang paling sering didapatkan yaitu sekitar 30% dari seluruh keganasan orofaring dan rongga mulut.²

Data ini menunjukkan bahwa rongga mulut dan orofaring dapat menjadi reservoir infeksi HPV dengan prevalensi yang cukup tinggi untuk mempengaruhi dinamika penularan HPV pada populasi.^{1,2}

Anatomi

Orofaring berjalan dari anterior melalui fauces, atau isthmus faringeal, dengan rongga mulut. Batasan dari fauces adalah batas atas posterior palatum molle, arkus palatine pada bagian lateral dan dorsum lidah. Bagian bawah fauces, dinding anterior faring, adalah bagian posterior atau dorsum lidah.¹⁸

Bagian posterior dorsum lidah terdapat nodul ireguler jaringan atau yang dikenal dengan tonsil lingual. Bagian dinding lateral fauces ialah tonsil palatine. Tonsil lingual pada bagian anterior, tonsil palatine pada bagian lateral dan tonsil faringeal atau adenoid pada bagian superior dan posterior membentuk cincin jaringan limfoid yang dikenal dengan cincin Waldeyer.¹⁸

Orofaring merupakan bagian tengah dari faring yang menghubungkan nasofaring dan rongga mulut dengan hipofaring. Area ini dibayangkan sebagai bidang horizontal yang membentang dari palatum durum hingga os

hyoid. Pada sisi anterior, berhubungan dengan rongga mulut dan dibatasi oleh papilla sirkumvalata, sisi tonsil anterior, dan area peralihan palatum molle dan palatum durum. Secara klinis, orofaring dibagi menjadi dinding lateral tonsil, dinding faring posterior, dasar lidah, dan palatum molle. Dinding faring terdiri banyak lapisan, yaitu: lapisan mukosa, submukosa, fascia faringobasiler, muskulus konstriktor dan fascia bukofaringeal. Anatomi superfisialis dari dinding lateral termasuk diantaranya: sisi tonsil anterior, muskulus palatoglossus, fossa tonsilaris. Muskulus palatofaringeal, dan dinding lateral faring. Tonsil palatin terletak di dalam fossa tonsilaris, dan bila terdapat peradangan, mempunyai permukaan tidak rata terisi oleh kripte yang merupakan epitel tubulus di dalam permukaan tonsil.¹⁹

Palatum molle merupakan struktur fibromuskuler yang terletak posterior dari orofaring. Struktur ini terdiri dari m. tensor veli palatine, levator veli palatine, uvula, m. palatoglossus, dan m. palatofaringeal. Dasar lidah terletak anterior dari orofaring dan terbentang hingga papilla sirkumvalata sampai lipatan faringoepiglotis dan glossoepiglotis. Tonsil lingual terletak superfisial dan lateral sehingga membuat permukaannya tidak rata.¹⁹

Area orofaring dipersarafi oleh divisi sensorik dan motorik melalui nervus IX (nervus glossofaringeus) dan nervus X (nervus vagus). Nervus XII (nervus hipoglossus) dan nervus V2 dan V3 (nervus trigeminus) yang mempersarafi divisi motorik dan sensorik dari palatum molle.¹⁹

Area orofaring sebagian besar diperdarahi oleh cabang dari arteri karotis eksterna. Drainase limfatik area ini sebagian besar melalui level II dan III leher, dengan struktur utama yaitu dasar lidah, palatum molle, dan dinding faring posterior yang

berdrainase ke kedua sisi leher. Dinding faring posterior dan regio tonsil yang berdrainase ke nodus limfatikus retrofaring yang pada akhirnya akan ke nodus limfatikus level II leher.¹⁹

Rongga mulut dilapisi oleh membran mukosa yang terdiri dari epitel skuamosa berlapis dan lamina propria yang terbentuk dari jaringan ikat padat. Lapisan epitel skuamosa berkeratinisasi dan bertanduk terdapat pada gusi, palatum durum dan dorsum lidah, sedangkan pada bibir, bukal, mukosa alveolar, dasar mulut, palatum molle merupakan lapisan epitel tidak berkeratinisasi.

Etiopatogenesis, Histopatologi

Human papillomavirus

Human papillomavirus adalah virus yang memiliki materi genetik DNA, termasuk familia *Papillomaviridae*. Virus ini berstruktur ikosahedral yang terdiri atas 72 kapsomer dan 2 protein kapsid, tidak mempunyai *enveloped*, berdiameter 50-55 nm. Virus ini terdiri atas genom sirkuler dari DNA rantai ganda yang panjangnya 8 kb. Virus ini bersifat epiteliotropik yaitu menginfeksi kulit dan mukosa kemudian melakukan replikasi pada tempat infeksiya tersebut yang dapat memicu terjadinya perubahan genetik di tempat tersebut.^{6-8, 20-22}

Struktur HPV terdiri atas tiga sub bagian, yakni *Upstein Regulatory Region* (URR), *Early Region* (ER), dan *Late Region* (LR). *Upstein Regulatory Region* adalah bagian nonkode yang berperan penting sebagai pengatur pembentukan dan transkripsi rangkaian *Early Region*. *Early region* dan *Late Region* mengandung cetakan bacaan yang terbuka (*Open Reading Frame* = ORF) yaitu bagian genom yang punya kemampuan untuk membaca jenis protein. *Early Region*

terbentuk pertama kali pada siklus hidup virus dan mengkode protein yang sangat berperan pada pembentukan virus, sedangkan *Late Region* dibentuk kemudian untuk mengkode struktur protein virus dalam bentuk virion.^{4,6-8}

Upstein Regulatory Region adalah bagian regulator yang sangat kompleks. Peranan fungsinya dalam siklus hidup virus belum diketahui dengan jelas. Bagian ini mengandung tempat ikatan berbagai faktor transkripsi seperti protein aktivator, faktor transkripsi keratinositik spesifik dan faktor transkripsi lainnya. Ikatan-ikatan ini diatur oleh *Early Region ORF*.⁶⁻⁸

Early Region ORF mengkode protein yang diperlukan pada proses kerja dari protein E1, E2, E4, E5, E6 dan E7. E1 dan E2 mengkode protein DNA dan mengatur proses transkripsi. E4 mengkode rangkaian protein yang penting pada proses pematangan dan pembentukan virus. E5 mengkode protein dan punya daya transformasi namun lemah. E6 dan E7 berperan sebagai onkoprotein yang akan berikatan dengan gen *suppressor tumor*.⁶⁻⁸

Berdasarkan sifat klinisnya, HPV dapat dibagi dua yaitu tipe kulit dan tipe mukosa. Tipe kulit mengakibatkan tumor jinak kulit atau kutil sedangkan tipe mukosa dapat menginfeksi orofaring, rongga mulut, laring, dan saluran genital.

Berdasarkan sifat onkogeniknya HPV dibagi menjadi dua yaitu virus tipe *low-risk* (risiko rendah) dan *high-risk* (risiko tinggi). Saat ini HPV yang sudah teridentifikasi sekitar 200 *genotype* tetapi baru 100 yang genomnya sudah diisolasi dan urutannya sudah lengkap. HPV yang termasuk risiko tinggi antara lain *genotype* 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 dan 82, sedangkan yang termasuk risiko rendah antara lain *genotype* 6, 11, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 dan 81.⁵⁻⁸

Para ahli menemukan keterlibatan HPV tipe 16 dan 18 dalam 70% kejadian karsinoma serviks, sedangkan sisanya disebabkan HPV tipe 31, 33 dan 35. Hal ini juga berlaku pada keganasan daerah kepala dan leher. Para ahli menemukan keterlibatan HPV *genotype* 16 sebanyak 90%-95% pada kasus karsinoma orofaring dengan HPV positif, sedangkan tipe risiko tinggi lain 31, 33, 35 hanya sebagian kecil.⁶⁻⁸

Transmisi HPV

Masa tunas infeksi HPV dapat terjadi selama 1-2 tahun dengan rata-rata delapan bulan setelah terjadi kontak. Sekitar 70% dari seluruh orang yang kontak dengan HPV akan mengalami seronegatif pada 24 bulan pascainfeksi.⁴

Infeksi HPV 95% terjadi melalui kontak mukosa dari hubungan seksual, dan berganti-ganti pasangan merupakan faktor risiko tinggi terjadinya infeksi. Kejadian transmisi vertikal dari ibu hamil ke bayi mempunyai risiko sangat kecil. Transmisi horizontal dari orang ke orang melalui kontak tidak langsung dapat terjadi melalui pemakaian handuk bersama, bahkan dapat ditularkan dari kuku yang terkontaminasi HPV.⁴

Siklus hidup HPV

Siklus hidup HPV belum diketahui pasti, namun secara garis besar proses timbulnya lesi sudah banyak diketahui. Tempat infeksi HPV pertama kali adalah sel epitel skumosa di lapisan basal.⁵⁻⁸

Secara umum siklus hidup HPV dimulai dari proses infeksi HPV melalui kontak HPV pada mukosa akibat *microwound* atau proses abrasi. Setelah terjadi infeksi HPV, virus akan menuju sel basal dari epitel dan

mengadakan pembentukan di sitoplasma sel basal serta mengekspresikan protein virus E1, E2, E4, E5, E6 dan E7. Pertama sekali virus akan mengekspresikan protein E1 dan E2, masing-masing mengkode DNA *binding* protein yang berfungsi untuk menjaga stabilitas virus. Protein E1 berperan dalam proses insisi dan elongasi dari pembentukan DNA, sedangkan E2 berperan dalam regulasi positif dan negatif dari ekspresi gen melalui interaksi dengan *early promoter*. Integrasi protein E2 ini dengan pejamu akan memicu pelepasan E6 dan E7 yang akan berikatan dengan gen *suppressor* tumor yaitu p53 dan pRb. Sel basal yang terinfeksi HPV akan terus berdiferensiasi dan migrasi hingga ke permukaan lapisan epitel skuamosa mengikuti proses maturasi sel. Di permukaan HPV yang telah terintegrasi dengan pejamu akan mengekspresikan protein L1 dan L2 untuk mempermudah masuknya DNA virus ke pejamu dan kemudian akan mereplikasi virus dalam jumlah banyak.⁵⁻⁸

Infeksi HPV yang terjadi pada sel basal tersebut dibagi menjadi dua jenis yakni infeksi virus laten dan infeksi virus produktif. Infeksi virus laten yaitu infeksi virus yang tidak menghasilkan virus yang infeksius. Pada saat ini yang terjadi adalah virus tidak berhasil menembus lapisan mukosa untuk dapat melekat pada permukaan basalnya atau dapat terjadi virus sudah berhasil menembus sel hingga lapisan basalnya tetapi gagal melakukan perkembangbiakan dan tidak terjadi pematangan dari partikel-partikel virus. Pada fase ini kelainan struktur sel tidak ditemukan dan HPV hanya bisa dideteksi dengan metode biomolekuler.⁴⁻⁸

Fase virus produktif yaitu terjadinya pembentukan DNA virus yang infeksius yang disebut virion. Pembentukan DNA virus ini terjadi di sel intermediet dan permukaan epitel sel skuamosa. Virion

kemudian menjadi banyak jumlahnya dan membentuk efek merusak sel yang bisa dideteksi dengan cara sitologi dan histopatologi.⁴⁻⁸

Mekanisme Transformasi Keganasan

Mekanisme pembelahan sel yang terdiri 4 fase yaitu gap (G)1, sintesis (S), G2 dan mitosis (M) harus dijaga dengan baik. Selama fase S terjadi replikasi DNA dan pada fase M terjadi pembelahan sel atau mitosis, sedangkan fase G berada sebelum fase S dan fase M. Dalam siklus sel p53 dan pRb berperan penting sebagai gen *suppressor* tumor, p53 berpengaruh pada transisi dari fase G2 ke fase M dan juga transisi dari fase G1 ke fase S sedangkan pRb berpengaruh pada transisi dari fase G1 ke fase S.⁵⁻⁸

Sejak virus menginfeksi, maka terjadi integrasi genom DNA virus ke dalam nukleus pejamu yang akan mengekspresikan onkoprotein E6 dan E7. Mekanisme utama onkoprotein E6 dan E7 HPV dalam proses perkembangan karsinoma adalah melalui interaksi dengan protein p53 dan pRb. Onkoprotein E6 akan berikatan dengan p53 sehingga terjadi degradasi p53 dengan mekanisme proteolisis melalui jalur *ubiquitin*. Ikatan tersebut akan menyebabkan sel kehilangan kemampuan untuk mengadakan apoptosis atau kematian sel yang terprogram. Onkoprotein E7 akan berikatan dengan Rb sehingga sel kehilangan sistem kontrol dan terjadi proliferasi terus menerus. Proses terjadinya karsinoma akibat pembelahan sel yang tidak dapat dikontrol sedangkan apoptosis tidak berjalan sehingga terbentuk jaringan tumor.⁵⁻⁸

Aktivitas onkoprotein E6 akan menghambat proses transisi dari fase G2 ke M dan E7 akan menghambat proses transisi dari fase G1 ke S dalam siklus sel.⁵⁻⁸

Onkoprotein E6 dan E7 selalu ditemukan pada karsinomamulut rahim. Protein E6 dan E7 pada HPV tipe risiko tinggi mempunyai ikatan yang lebih kuat terhadap p53 dan pRb, jika dibandingkan dengan HPV yang tergolong risiko rendah.⁵⁻⁸

Daerah orofaring yang paling sering timbul lesi akibat infeksi HPV adalah tonsil dan pangkal lidah. Persamaan aksesibilitas antara jaringan tonsil dengan jaringan pada servikal uteri diduga menyebabkan mengapa prevalensi kanker servik uteri dan tonsil terkait HPV paling tinggi. Dugaan lainnya ialah karena secara histologis tonsil memiliki banyak invaginasi sehingga menjadi tempat masuk yang paling cocok bagi HPV mencapai daerah sel basal epitel.²³

Mekanisme yang menjelaskan mengapa dan bagaimana orofaring menjadi organ yang paling rentan terhadap transformasi HPV belum diketahui dengan pasti. Terdapat kemiripan antara orofaring dengan serviks uteri yaitu lokasi anatomis yang memudahkan akses infeksi dan perkembangan embrional sama-sama berasal dari lapisan endoderm. Permukaan mukosa tonsil juga memiliki invaginasi atau lekukan yang dalam dan dianggap menjadi lokasi tempat melekatnya antigen dan memungkinkan akses virus ke sel basal.²⁴

Pada serviks daerah sambungan skuamokolumnar merupakan daerah yang rentan terhadap infeksi HPV onkogenik. Sambungan skuamokolumnar merupakan daerah sambungan antara epitel skuamosa dan epitel kolumnar. Pada daerah ini terdapat kelemahan yaitu tidak terdapat lapisan epitel yang menutupi sehingga HPV dapat menginfeksi lapisan basal. Pada orofaring tidak terdapat daerah sambungan skuamokolumnar namun tonsil dan pangkal lidah dengan lapisan epitel khusus (retikular) pada kriptas juga memiliki

kelemahan. Human papillomavirus menginfeksi lapisan basal epitel skuamosa retikular pada kriptas tonsil. Lapisan epitel retikular merupakan bentuk modifikasi epitel skuamosa berlapis yang mengandung limfosit, sel plasma, makrofag yang bermigrasi antara epitel retikular dan lapisan stroma limfoid. Oleh karena itu lapisan basal pada kriptas tonsil terganggu untuk memungkinkan limfosit dan antigen presenting cell dari lingkungan luar orofaring masuk ke jaringan limfoid tonsil. Berdasarkan fungsi tonsil ini, bagian kriptas ini memungkinkan lapisan basal rentan terhadap infeksi HPV.²⁵

Pemeriksaan HPV

Metode pemeriksaan untuk membuktikan infeksi HPV pada jaringan tubuh manusia sudah sangat berkembang saat ini, mulai dari metode sitologi/ histopatologi hingga metode biomolekuler.

Secara histopatologi infeksi HPV ditegakkan berdasarkan adanya gambaran efek sitopatik yang sama seperti yang ditemukan pada karsinoma serviks. Efek sitopatik yang menjadi karakteristik HPV adalah koilositotik yaitu terdapatnya gambaran koilosit berupa rongga perinuklear jernih yang dikelilingi oleh lingkaran sitoplasma padat dengan inti sel yang membesar, hiperkromatik atau berwarna lebih gelap, berkeriput, dengan kromatin yang tidak teratur.²⁶⁻²⁷

Pemeriksaan ditingkat biologi molekuler dapat dibagi menjadi pemeriksaan langsung terhadap HPV dan pemeriksaan tidak langsung. Pada pemeriksaan langsung yang dicari adalah keberadaan struktur virus pada bahan pemeriksaan, sedangkan yang tidak langsung adalah mencari ekspresi protein tertentu yang dihasilkan tubuh manusia sebagai reaksi terhadap proses infeksi virus

tersebut. Metode pemeriksaan HPV secara langsung dapat menggunakan berbagai teknik seperti PCR, *Southern blot*, hibridisasi *in situ*, dan imunohistokimia terhadap onkoprotein E6 dan E7.²⁸

Pemeriksaan PCR dianggap superior dibanding pemeriksaan tingkat selular karena spesifisitas dan sensitivitas yang lebih tinggi. Metode PCR ini dapat mengidentifikasi keberadaan DNA dan mRNA virus secara langsung dan mengetahui tipe HPV tersebut. Untuk identifikasi DNA dapat menggunakan bahan blok parafin sedangkan untuk identifikasi mRNA harus dilakukan pada jaringan yang segar karena akan lebih mudah dibandingkan menggunakan bahan blok parafin. Kekurangan metode ini adalah biaya pemeriksaan mahal dan dapat terjadi hasil positif palsu juga negatif palsu. Positif palsu dapat disebabkan adanya kontaminasi sedangkan negatif palsu akibat hilangnya segmen tertentu dari DNA atau RNA virus saat integrasi virus ke DNA pejamu yang diperlukan pada tahap amplifikasi. Pemeriksaan PCR ini juga tidak dapat membuktikan proses onkogenesis akibat adanya virus tersebut.²⁸

Pemeriksaan HPV dengan teknik *Southern blot* dapat memeriksa keberadaan DNA virus dalam bentuk *episomal* atau hanya berupa materi genetik virus dan juga dalam bentuk integrasi DNA virus dengan DNA pejamu. Teknik ini memiliki spesifisitas tinggi akan tetapi kekurangannya harus menggunakan bahan pemeriksaan yang segar dengan pemeriksaan yang memiliki tingkat kesulitan tinggi.²⁸

Pemeriksaan HPV menggunakan teknik hibridisasi *in situ* dilakukan dengan menggunakan kromogen atau fluoresensi yang bisa dilihat dengan mikroskop pada hapusan atau jaringan hasil biopsi. Teknik

ini dapat mendeteksi DNA HPV yang terintegrasi dengan pejamu dan juga tipe dari HPV yang terlibat. Metode hibridisasi *in situ* mempunyai spesifisitas yang tinggi hampir 100% namun sensitivitasnya rendah pada bahan pemeriksaan dengan *viral load* yang rendah sehingga teknik ini tidak ideal dijadikan pemeriksaan untuk penapisan HPV.²⁸

Pemeriksaan imunohistokimia juga bisa digunakan untuk mendeteksi langsung adanya onkoprotein E6 dan E7 HPV. Teknik ini dianggap sebagai indikator yang baik untuk membuktikan adanya infeksi HPV pada tahap transkripsi tanpa melihat status ada tidaknya DNA dari HPV.

Teknik pengambilan sampel oral membutuhkan perhatian khusus dimana ini menjadi peran penting dalam deteksi keberadaan HPV secara akurat. Teknik pengambilan sampel oral tersebut harus dapat memperoleh DNA yang berkualitas tinggi. Adapun cara pengumpulan sampel sel-sel pada rongga mulut dan orofaring untuk mendapatkan DNA virus yang sering dilakukan adalah *brushing* dan metode kumur atau bilas mulut.^{29,30,32}

Metode *brushing* pada superfisial mukosa oral telah berhasil dilakukan untuk mendapatkan sel-sel rongga mulut dan orofaring pada beberapa studi, namun pada studi yang lain juga mengatakan metode ini tidak dapat memperoleh sel yang mewakili lesi yang akan diperiksa keberadaan HPV diakibatkan beberapa faktor seperti lesi yang berada pada lokasi yang sulit dijangkau, lesi yang sulit dilihat, dan lesi yang nyeri baik pada saat pemeriksaan maupun tidak. Oleh karena itu dibutuhkan teknik *brushing* yang baik dan benar, untuk lesi yang nyeri memerlukan teknik *brushing* yang lebih pelan dan hati-hati, juga diperlukan tambahan *brushing* pada daerah mukosa

normal sekitar lesi (sebab HPV juga menginfeksi daerah sekitar lesi) sehingga lebih akurat untuk mendeteksi prevalensi HPV. Pada mukosa normal atau lesi yang hendak diperiksa dapat dilakukan 5 kali gerakan *brushing* ke depan dan ke belakang pada tiap sisi. Alat *brush* tersebut lalu dimasukkan ke tabung yang berisi *phosphat-buffered saline*, kemudian dilakukan ekstraksi DNA.^{29,32}

Metode kumur atau bilas mulut dengan cairan *mouthwash* atau saline juga sering digunakan untuk mendeteksi infeksi HPV oral. Sel-sel epitel yang sudah terlepas dan sel-sel yang terdapat pada saliva merupakan sumber DNA yang tepat untuk diperiksa dengan mudah, tidak invasif. Pasien yang diperiksa diminta untuk berkumur dengan 10 ml Scope^R (merek *mouthwash* yang sering digunakan) atau dengan saline selama 30 detik lalu meludahkan ke dalam suatu wadah steril. Bilasan mulut ini kemudian di sentrifugasi lalu diberi 1,5ml *phosphat-buffered saline* kemudian dilanjutkan ekstraksi DNA.^{29,30,32}

Studi yang dilakukan Garcia dkk²⁹ membandingkan metode kumur dan *brushing* untuk memperoleh genom DNA disimpulkan bahwa dalam satu sampel *mouthwash* didapatkan jumlah DNA yang lebih banyak dibandingkan dengan dua sampel *brushing*, namun kedua metode ini adekuat dalam mengisolasi DNA yang diperlukan untuk pemeriksaan PCR. *Mouthwash* dapat merupakan metode yang lebih disukai untuk mengetahui epidemiologi DNA HPV oral, namun kemungkinan untuk memperoleh sampel positif yang luas dapat digunakan gabungan beberapa metode pengambilan sampel oral bersamaan.²⁹

Infeksi HPV oral dan infeksi HPV genital

Prevalensi infeksi HPV oral masih sedikit diketahui, hal ini sangat berbeda dengan infeksi HPV genital yang sudah ada menurut data kesehatan global.³¹

Prevalensi infeksi HPV genital jauh lebih banyak dibandingkan infeksi HPV oral. Hal ini mungkin dapat disebabkan adanya produksi saliva yang dapat mendilusi sinyal HPV. Beberapa peneliti menyebutkan bahwa saliva dapat menjadi proteksi terhadap HPV karena kandungan antimikrobal seperti lisozim, laktoferin, imunoglobulin A yang berperan pada infeksi virus.³¹

Suatu studi metaanalisis dilakukan oleh Termine dkk³². untuk mengetahui prevalensi infeksi HPV oral pada perempuan dengan infeksi genital dan prevalensi tipe HPV yang sama pada infeksi HPV genital dan oral tersebut. Studi tersebut menganalisis penelitian yang dipublikasikan sejak tahun 1992 hingga tahun 2010 didapatkan 10 penelitian yang termasuk kriteria inklusi.³²

Menurut studi metanalisis tersebut didapatkan prevalensi infeksi HPV oral pada perempuan adalah sebanyak 18,1%. Hal ini lebih banyak dari prevalensi infeksi HPV oral yang pernah dilaporkan pada populasi umum sebanyak 2,9-9,2% dan pada perempuan tanpa infeksi genital sebanyak 0-7,9%. Menurut hasil ini dapat disimpulkan bahwa infeksi HPV genital dapat menjadi faktor predisposisi terjadinya infeksi HPV oral, walaupun hubungan sebab akibat tidak dapat dinilai dengan pasti pada studi potong lintang.³²

Studi tersebut juga menganalisis grup yang diteliti berdasarkan status HIV, dimana didapatkan prevalensi HPV oral pada subjek dengan HIV positif sebanyak 27,2% dan pada subjek dengan HIV negatif sebanyak 15,5%. Dari hasil tersebut dapat

disimpulkan pasien dengan status HIV positif lebih rentan terkena infeksi HPV oral oleh karena terganggunya respon imun pada pasien tersebut.³²

Metode pengambilan sampel oral baik dengan metode *brushing* atau *oral rinsetidak* mempengaruhi prevalensi infeksi HPV oral.³²

Prevalensi tipe HPV yang sama pada infeksi HPV oral dan genital didapatkan

27% menurut studi metaanalisis. Status HIV positif juga meningkatkan prevalensi tipe HPV yang sama pada genital dan oral sebanyak 3 kali lipat yaitu 46,8% pada pasien HIV positif dan 15,6% pada pasien HIV negatif. Hal ini dapat dipengaruhi berbagai faktor bias pada beberapa studi yaitu kebiasaan seksual dan perbedaan gambaran infeksi genital pada pasangannya, dimana pada beberapa studi didapatkan prevalensi tipe HPV yang sama adalah 0.³²

Peneliti	Lokasi	Perempuan dengan infeksi HPV genital	Status HIV	Metode pengambilan sampel oral	Metode pemeriksaan DNA HPV	Perempuan dengan infeksi HPV oral dan genital	Perempuan dengan infeksi tipe HPV yang sama
Kellokoski	Finlandia	309	Negatif	<i>Brushing</i>	Hibridisasi	12 (3,8%)	3 (25%)
Badaracco	Itali	10	Negatif	<i>Brushing</i>	PCR	5 (50%)	3 (60%)
Smith	Amerika	165	Negatif	<i>Rinse</i>	PCR	6 (3,6%)	0
Fakhry	Amerika	35	Negatif	<i>Rinse</i>	PCR	5 (14,3%)	0
		110	Positif			32 (29%)	14 (43,7%)
Giraldo	Brazil	70	Negatif	<i>Brushing</i>	PCR	26 (37,1%)	-
Marais	Afsel	64	Negatif	<i>Brushing</i>	PCR	16 (25%)	0
		34	Positif			9 (26,5%)	5 (55,%)
Richter	Afsel	29	Positif	<i>Brushing</i>	PCR	6 (20,7%)	3 (50%)
Termine	Italia	76	Negatif	<i>Brushing</i>	PCR	2 (2,6%)	0
Castro	Brazil	17	Negatif	<i>Brushing</i>	PCR	0	-
Termine	Italia	98	Negatif	<i>Rinse</i>	PCR	14 (14,3%)	3 (21,4%)

Kesimpulan

Human papillomavirus merupakan agen penyakit menular seksual yang berhubungan dengan genital dan oral. Tipe HPV onkogenik merupakan penyebab kanker serviks dan telah dibuktikan berhubungan dengankanker orofaring dan rongga mulut. Sampai saat ini data prevalensi infeksi HPV

oral tidak ada di Indonesia. Oleh karena itu diperlukan data prevalensi infeksi HPV oral terutama pada pasien karsinoma serviks untuk mengetahui transmisi virus pada mukosa oral dan faktor yang mempengaruhi terjadinya infeksi HPV oral yang bersamaan infeksi HPV serviks.

Daftar Pustaka

1. Fakhry C, D'souza G, Sugar E, Weber K, Goshu E, Minkoff H, et al. Relationship between Prevalent Oral and Cervical Human Papillomavirus Infections in Human Immunodeficiency Virus-Positive and -Negative Women. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006;24:4479-85
2. Fakhry C, Gourin CG. Human Papillomavirus and the Epidemiology of Head and Neck Cancer. In: Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery 6th Ed. Philadelphia: Saunders. 2015; 75:1083-87.
3. Seaman WT, Andrews E, Couch M, Kojic EM, Cu-Uvin S, Palefsky J, et al. Detection and quantitation of HPV in genital and oral tissues and fluids by real time PCR. *Virology Journal*. 2010;7:1-17.
4. Andrijono. *Kanker Serviks*. 4 ed. Jakarta: Divisi Onkologi Departemen Obstetri-Ginekologi FKUI; 2012. 7-33
5. Hernán F, Hernández J, Cano J, Campo J, Romero JD. Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18 (3):439-44.
6. Kirnbauer R, Lenz P. Human Papillomaviruses. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology*. 3 ed. London: elsevier Health Sciences; 2012. p. 1303-19.
7. Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo I, Stoler M, Broker T. The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine*. 2012;30(5):55-70.
8. Alba A, Cararach M, Rodríguez-Cerdeira C. The Human Papillomavirus (HPV) in Human Pathology: Description, Pathogenesis, Oncogenic Role, Epidemiology and Detection Techniques. *The Open Dermatology Journal*. 2009;3:90-102.
9. Muñoz N, Castellsagu X, González AD, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;2(3):1-10.
10. Khangura R, Sengupta, Sircar K, Sharma B, Singh S, Rastogi V. HPV involvement in OSCC: Correlation of PCR results with light microscopic features. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2013;17(2):195-200.
11. Ragin C, Modugno F, Gollin SM. The Epidemiology and Risk Factors of Head and Neck Cancer: a Focus on Human Papillomavirus. *J Dent Res* 2007;86(2):104-14.
12. Nelke KH, Łysenko L, Leszczyszyn J, Gerber H. Human papillomavirus and its influence on head and neck cancer predisposition. *Postepy Hig Med Dosw*. 2013;67: 610-6.
13. Vet J, Boer MD, Akker V, Siregar B, Lisnawati. Prevalence of human papillomavirus in Indonesia: a population-based study in three regions *British Journal of Cancer*. 2008;99:214-8.
14. Saini R, Khim TP, Rahman SA et al. High-risk human Papillomavirus in the oral cavity of women with cervical cancer and their children. *Virology Journal*. 2010;7(131):1-6.
15. Canãdas MP, Bosch FX, Junquera ML et al. Concordance of Prevalence of Human Papillomavirus DNA in Anogenital and Oral Infection in a High-Risk Population. *Journal of Clinical Microbiology*. 2004;42: 1330-2.

16. Steinau M, Hariri S, Gillison ML et al. Prevalence of Cervical and Oral Human Papillomavirus Infection Among US Women. *The Journal of Infectious Diseases*. 2014;209:1739-43.
17. Giraldo P, Goncalves AK, Pereira SA et al. Human Papillomavirus in the oral mucosa of women with genital human papillomavirus lesions. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2006;126:104-6.
18. Shah J, Patel S. *Head and Neck Surgery and Oncology*. 4th ed. Mosby; 2010 pp 173-174
19. Bailey, B, Johnson, J, Newlands, T, et al. *Head & Neck Surgery Otolaryngology*, 4th Edition: Lippincott Williams & Wilkins: 2006. P. 1674-1675
20. Marur S, D'Souza G, Westra W, Forastiere A. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):781-9.
21. Novel S, Safi R, Nuswantara S. *Human Papillomavirus (HPV)*. 2012.
22. Zheng Z, Baker C. Papillomavirus Genome Structure, Expression, and Posttranscriptional Regulation. *Front Biosci*. 2006;11:2286-302.
23. Sasanti, H. *Infeksi Human Papillomavirus*. Cetakan ke-1. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2013 pp 141-2.
24. Adham, M. *Infeksi Human Papillomavirus*. Cetakan ke-1. Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2013 pp 148-157.
25. Woods RSR, O'Regan EM, Kennedy S, Martin C, O'Leary JJ, Timon C. Role of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma: A review. *World J Clin Cases* 2014; 2(6): 172-193.
26. Miyahara G, Simonato L. Correlation between koilocytes and human papillomavirus detection by PCR in oral and oropharynx squamous cell carcinoma biopsies. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106(2):166-9.
27. Krawczyk E, Suprynowicz F, Liu X, Dai Y, Hartmann D, Hanover J. Koilocytosis: a cooperative interaction between the human papillomavirus E5 and E6 oncoproteins. *Am J Pathol*. 2008;173(3):682-8.
28. Fakhry C, Westra W, Li S, Cmelak A, Ridge J, Pinto H. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;20(10(4)):261-9.
29. Garcia-Closas M, Egan KM, Abruzzo J, et al. Collection of genomic DNA from adults in epidemiological studies by buccal cytobrush and mouthwash. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10(6):687-96.
30. Broutian TR, He X, Gillison ML. Automated high throughput DNA isolation for detection of HPV in oral rinse samples. *Journal of clinical Virology*. 2011; 50: 270-5.
31. Vidotti LR, Vidal FCB, Monteiro SCM et al. Association between oral DNA-HPV and genital DNA-HPV. *J Oral Pathol Med*. 2014;43:289-92.
32. Termine N, Giovannelli L, Matranga D et al. Oral human papillomavirus infection in women with cervical HPV infection: New data from an Italian cohort and a meta-analysis of

the literature. Oral oncology.
2011;47:244-50.