

# Profil Ekspresi p16<sup>ink4a</sup> dan Tipe *Human papillomavirus* (HPV) pada Pasien Kondilomata Akuminata Wanita

## (p16<sup>ink4a</sup> Expression Profile and Human papillomavirus (HPV) Type in Female Condyloma Acuminata Patients)

Afria Arista, Dwi Murtiastutik, Trisniartami Setyaningrum, Gondo Mastutik

Departemen/Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr Soetomo Surabaya

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Kondilomata akuminata (KA) merupakan penyakit infeksi menular seksual yang disebabkan oleh *Human papillomavirus* (HPV) dengan gejala berupa pertumbuhan tunggal atau multipel pada daerah anogenital. HPV risiko tinggi mempunyai kemampuan untuk berkembang menjadi keganasan, sedangkan HPV risiko rendah sangat jarang menimbulkan keganasan. Pemeriksaan p16<sup>ink4a</sup> digunakan untuk mendeteksi HPV yang berpotensi kearah keganasan. Deteksi genotype HPV dengan menggunakan PCR memiliki sensitivitas yang sangat tinggi. **Tujuan:** Mengevaluasi profil ekspresi p16<sup>INK4a</sup> pada lesi KA pada wanita dengan infeksi HPV tipe risiko rendah, risiko tinggi, dan infeksi multipel HPV. **Metode:** Penelitian deskriptif, observasional, *cross sectional* dengan melakukan pemeriksaan p16<sup>INK4a</sup> dan genotyping HPV dengan teknik PCR lesi KA pada wanita. **Hasil:** Satu pasien dengan HPV risiko rendah (HPV 6 dan 11) memiliki gambaran p16<sup>ink4a</sup> negatif, 4 pasien memiliki gambaran p16<sup>ink4a</sup> sporadis, dan 2 pasien memiliki gambaran p16<sup>ink4a</sup> fokal, 1 pasien dengan HPV 18 memiliki gambaran p16<sup>ink4a</sup> difus, 1 pasien dengan infeksi multipel HPV 6,81,82,89 memiliki gambaran p16<sup>ink4a</sup> fokal, 4 pasien dengan infeksi multipel HPV memiliki gambaran p16<sup>ink4a</sup> difus. **Simpulan:** Terdapat 5 pasien dengan gambaran p16<sup>INK4a</sup> yang difus. p16<sup>ink4a</sup> yang difus menunjukkan bahwa pada pasien tersebut memiliki kemampuan untuk berkembang menjadi keganasan.

**Kata kunci:** kondiloma akuminata, genotype, HPV, p16<sup>ink4a</sup>, PCR.

### ABSTRAK

**Background:** Condyloma acuminata is a sexually transmitted disease caused by *Human papillomavirus* (HPV) with symptoms of single or multiple lesions in the anogenital region. High risk HPV has the ability to develop into malignancy, whereas low-risk HPV is very rarely cause malignancy. The p16<sup>ink4a</sup> examination is used to detect potentially malignant HPV. Detection of HPV genotype by using PCR has a very high sensitivity. **Purpose:** To evaluate the profile of p16<sup>ink4a</sup> expression in female condyloma acuminata patient with low risk infection, high risk, and multiple infection of HPV **Methods:** Discriptive, observational, cross sectional study by performed p16<sup>ink4a</sup> immunohistochemical examination and genotyping HPV in condylomata acuminata female patients. **Results:** One patients with low risk HPV (HPV 6 and 11) had a negative p16<sup>ink4a</sup>, 4 patient had a sporadic p16<sup>ink4a</sup>, 1 patient had a focal p16<sup>ink4a</sup>, 1 patient with HPV 18 had a diffuse p16<sup>ink4a</sup>, 1 patient with multiple HPV infections 6,81,82,89 had a focal p16<sup>ink4a</sup>, 4 patients with multiple HPV infections had a diffuse p16<sup>ink4a</sup>. **Conclusion:** There were 5 patients with diffuse p16<sup>ink4a</sup>. Diffuse p16<sup>ink4a</sup> indicate that in these patients have the ability to develop into malignancy.

**Key words:** *condyloma acuminata*, genotyping, HPV, p16<sup>ink4a</sup>, PCR.

Alamat Korespondensi: Dwi Murtiastutik, Departemen/ Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr Soetomo Surabaya, Jln Mayjen Prof Dr Moestopo No 6-8 Surabaya 60131, e-mail: dwimurtiastutik@yahoo.co.id.

### PENDAHULUAN

Kondiloma akuminata (KA) merupakan penyakit infeksi menular seksual yang sering terjadi di seluruh dunia yang disebabkan oleh infeksi *Human papillomavirus* (HPV), dengan gejala berupa lesi tunggal atau multipel di daerah anogenital.<sup>1</sup> Insidensi KA pada tahun 2013 sebanyak 8,9%, tahun 2014 sebanyak 4,9%, dan pada tahun 2015 sebanyak 3,8%

dari total seluruh pasien di Divisi Penyakit Menular Seksual Unit Rawat Jalan RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Kelompok tipe HPV terdiri dari 2 kelompok yaitu HPV risiko rendah dan risiko tinggi. HPV risiko rendah (tipe 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81) dikaitkan sebagai penyebab KA dan tidak bersifat onkogenik. HPV risiko tinggi (tipe 16, 18, 26, 31, 33,

35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 73, 82) bersifat onkogenik dan sering dikaitkan dengan kejadian keganasan.<sup>2</sup>

HPV risiko tinggi berkaitan dengan terjadinya keganasan pada wanita yaitu kanker serviks.<sup>1</sup> Deteksi genotipe HPV sangat penting dilakukan untuk mencegah, melakukan diagnosis dini, dan melakukan terapi pada kanker serviks.<sup>3</sup> Metode untuk mendeteksi HPV adalah hibridisasi asam nukleat, amplifikasi sinyal, dan amplifikasi asam nukleat. *Polymerase chain reaction* (PCR) merupakan salah satu jenis pemeriksaan dengan menggunakan metode amplifikasi asam nukleat dengan nilai sensitivitas sebesar 97,1% dan spesifitas 85,2% dalam mendeteksi infeksi HPV.<sup>4</sup>

Integrasi HPV risiko tinggi pada DNA *host* berhubungan dengan keganasan yang mengakibatkan peningkatan ekspresi dari gen yang diproduksi oleh HPV yaitu E6 dan E7. Perubahan genomik menyebabkan inaktivasi *tumor suppressor gene* serta aktivasi dari onkogen HPV (E6 dan E7). Hal itu merupakan mekanisme utama dalam perkembangan dan progresivitas kanker. Deteksi protein yang dapat digunakan sebagai *marker* dalam deteksi dini kanker sangat penting dilakukan. *Marker* yang dapat digunakan untuk mendeteksi terjadinya kanker adalah protein p16, protein p53, Ki67. *Marker* yang sering diteliti dalam kanker adalah p16. Pemilihan *marker* p16 dalam penelitian ini dibandingkan dengan *marker* p53, Ki67 adalah p16 dapat menjadi prediktor yang bagus dan akurat pada *screening* kanker serviks. Kelemahan p53 adalah tidak dapat mendeteksi *wild type* p53 melalui imunohistokimia karena mudah didegradasi.<sup>5</sup> Keterbatasan dari Ki67 adalah pembacaan lebih sulit dibandingkan dengan p16 dan dibutuhkan ketrampilan untuk menginterpretasinya.<sup>6</sup>

Protein p16<sup>INK4a</sup> adalah protein selular yang terlibat dalam regulasi sel dan ekspresinya dikontrol secara ketat pada sel yang normal. p16<sup>INK4a</sup> merupakan *cyclin dependent kinase* (CDK) 4 inhibitor yang berperan dalam mengontrol siklus sel.<sup>6</sup> Pemeriksaan p16<sup>INK4a</sup> dengan cara imunohistokimia menunjukkan sensitivitas 100%, spesifitas 87%, *negative predictive value* (NPV) 72%, dan *positive predictive value* (PPV) 100%.<sup>7</sup> Pemeriksaan p16<sup>INK4a</sup> lebih unggul dibandingkan metode yang lain untuk mendeteksi HPV risiko tinggi karena p16 dapat menggambarkan ekspresi gen.

Protein p16<sup>INK4a</sup> merupakan indikator yang baik untuk HPV risiko tinggi yang berperan dalam menentukan progresivitas keganasan.<sup>8</sup> Beberapa penelitian menyebutkan bahwa peningkatan ekspresi onkogen dari HPV risiko tinggi menyebabkan *overexpression* dari p16<sup>INK4a</sup>. Pada lesi prakanker dan kanker yang disebabkan oleh HPV risiko tinggi

berkorelasi dengan *overexpression* p16<sup>INK4a</sup> yang menunjukkan gambaran nukleus dan sitoplasma yang kuat dan difus. Hal itu disebabkan oleh inaktivasi fungsional p-retinoblastoma (p-Rb) oleh protein HPV E7 sehingga menyebabkan akumulasi protein p16. Lesi KA yang disebabkan oleh HPV risiko rendah (tipe 6 dan 11) menunjukkan gambaran p16<sup>INK4a</sup> yang fokal dan lemah, sedangkan pada sel yang normal pemeriksaan p16<sup>INK4a</sup> sering tidak terdeteksi dengan pemeriksaan imunohistokimia.<sup>7</sup>

## METODE

Rancangan penelitian ini adalah deskriptif observasional dengan bentuk penelitian *cross sectional* yang bertujuan untuk mengetahui profil ekspresi p16<sup>INK4a</sup> dan tipe HPV pada lesi KA wanita. Penelitian dilakukan pada bulan Februari 2017-Mei 2017. Subjek penelitian adalah semua pasien KA yang memenuhi kriteria penerimaan sampel penelitian. Kriteria penerimaan sampel adalah pasien wanita dengan diagnosis klinis KA pada genitalia eksterna, pasien sudah menikah atau pernah menikah, pasien dengan hasil *rapid tes* HIV negatif, pasien bersedia ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Kriteria penolakan sampel adalah pasien yang sedang menstruasi, pasien yang sedang hamil, pasien dengan diagnosis HIV dan AIDS. Sebanyak 13 pasien berpartisipasi dalam penelitian ini.

Sampel diambil dari lesi KA dengan cara biopsi. Jaringan biopsi kemudian dibagi menjadi 2 bagian (satu untuk pemeriksaan imunohistokimia p16<sup>INK4a</sup> dan *genotyping* HPV). Sampel biopsi untuk pemeriksaan imunohistokimia p16<sup>INK4a</sup> dimasukkan kedalam botol yang berisi formalin 10%, sedangkan sampel untuk *genotyping* dimasukkan kedalam botol tanpa formalin 10%.

Pemeriksaan p16<sup>INK4a</sup> dilakukan di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. Pembacaan p16<sup>INK4a</sup> dilakukan oleh dua Dokter Spesialis Patologi Anatomi untuk menyamakan hasil interpretasi. Hasil p16<sup>INK4a</sup> dinilai berdasarkan kriteria Klaes yaitu negatif apabila ditemukan warna coklat pada nukleus dan sitoplasma <1%; sporadis: apabila didapatkan warna coklat pada nukleus dan sitoplasma dengan jumlah tidak lebih dari 5% dari semua sel; fokal: apabila didapatkan warna coklat pada nukleus dan sitoplasma dengan jumlah kurang dari 25% dari semua sel; difus sel positif > 25%, dengan intensitas warna coklat sangat meningkat.

Pemeriksaan *genotyping* HPV dilakukan di *Tropical Diseases Centre* Universitas Airlangga Surabaya. Tipe HPV diperiksa dengan menggunakan teknik PCR (*Ampliquality HPV type express v 3.0*)

yang dapat mendeteksi 40 tipe HPV, baik HPV risiko tinggi maupun HPV risiko rendah, yaitu HPV 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68a, 68b, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, 87, 89, 90. Penelitian ini telah di setujui oleh komite etik RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

### HASIL PENELITIAN

Penelitian telah dilakukan terhadap 13 pasien KA wanita yang menjadi subjek penelitian. Semua subjek penelitian telah memenuhi persyaratan penelitian dan bersedia ikut serta dalam penelitian dengan menandatangani *informed consent*. Semua data dicatat dalam lembar pengumpul data dan setiap pasien dilakukan pemeriksaan imunohistokimia p16<sup>ink4a</sup> dan *genotyping* HPV. Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat pada **Tabel 1**.

**Tabel 1.** Karakteristik sampel penelitian pada pasien KA wanita di RSUD Dr Soetomo Surabaya

Keterangan	n=13 (%)
Umur	
-15-24 tahun	53,8
-25-44 tahun	46,2
Status pernikahan (menikah)	100
Lama keluhan	
-1 bulan	38,4
-2 bulan	38,4
Keluhan penyerta	
-Kutil membesar	65
-Keputihan	35
Riwayat kondiloma akuminata sebelumnya	
- Kondiloma akuminata	7,6
-Tidak	92,3
Riwayat hubungan seksual	
-Suami	69,23
-Suami dan pacar	30,67
Riwayat terapi	
-TCA ( <i>trichloroacetic acid</i> ) 50%	69,23
-Elektrokauterisasi	30,77
Effloresensi	
-Papula	76,9
-kembang kol	15,3
- <i>Flat tapped papul</i>	7,6
Lokasi lesi	
-Labia mayor	57,1
-Labia minor	14,2
-Labia mayor+labia minor	21,4
-Perineum	7,14

Kondiloma akuminata lebih sering terjadi pada kelompok umur 15-24 tahun (53,8%) dari 13 subjek penelitian, sedangkan usia 25-44 tahun sebesar 46,2%. Semua pasien KA pada penelitian ini berstatus sudah menikah. Lama keluhan munculnya KA adalah 1 bulan dan 2 bulan. Keluhan utama pasien adalah kutil yang bertambah membesar sebanyak 65% pasien. Keluhan lain berupa keputihan yang dikeluhkan oleh 35 % pasien.

Sebesar 92,3% pasien pada penelitian ini belum pernah mengalami keluhan KA sebelumnya.

Sedangkan 7,6% pasien sudah pernah mengalami KA sebelumnya. Sebanyak 69,23% pasien KA melakukan hubungan seksual dengan suami. Pasien yang melakukan hubungan seksual dengan suami dan pacar 30,67 %.

Riwayat terapi pada pasien KA yang terbanyak adalah *trichloroacetic acid* 50% (TCA 50%) sebanyak 69,23% dan elektrokauterisasi sebanyak 30,77%. Efloresensi KA terbanyak pada penelitian ini berupa papula sebanyak 76,9% pasien dan kembang kol pada

15,3% pasien. Lokasi KA terbanyak pada labia mayor sebanyak 57,1% pasien.

Seluruh subjek penelitian telah dilakukan pemeriksaan p16<sup>ink4a</sup> dan genotyping HPV. Semua data tersebut dapat dilihat pada **Tabel 2**.

**Tabel 2** menunjukkan distribusi tipe HPV pada pasien KA wanita. Sebanyak 8 pasien (61,43%) dengan infeksi tunggal HPV (23,07% pasien terinfeksi

oleh HPV tipe 6, 30,76% pasien terinfeksi HPV tipe 11, dan 7,6% pasien terinfeksi HPV tipe 18). Lima pasien (38%) dengan infeksi HPV yang multipel yaitu 7,6% terinfeksi HPV tipe 6, 42, 51, 61; 7,6% pasien terinfeksi HPV tipe 6, 81, 82, 89, 7,6% pasien terinfeksi HPV tipe 11, 18, 4, 7,6% pasien terinfeksi HPV tipe 6, 11, 18, 51, 82; serta 7,6% pasien terinfeksi HPV tipe 52, 69, 90.

**Tabel 2.** Distribusi tipe HPV pada pasien KA wanita di RSUD Dr Soetomo Surabaya

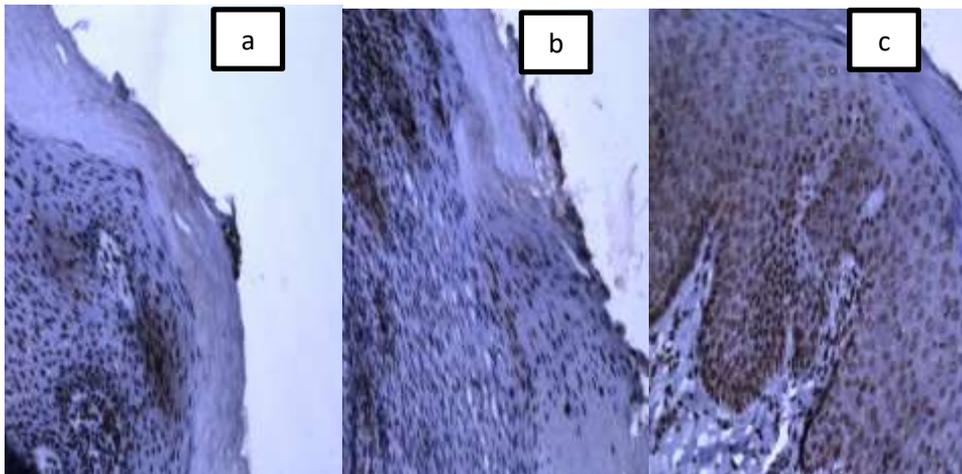
Tipe HPV	Jumlah	Persen (%)
HPV 6	3	23,07%
HPV 11	4	30,76%
HPV 18	1	7,6%
HPV 6,42,51,61	1	7,6%
HPV 6,81,82,89	1	7,6%
HPV 11,18,45	1	7,6%
HPV 6,11,18,51,82	1	7,6%
HPV 52,69,90	1	7,6%
Total	13	100%

**Tabel 3.** Profil ekspresi p16<sup>ink4a</sup> (persentase sel) dan genotyping HPV pada pasien KA di RSUD Dr Soetomo Surabaya

No	Tipe HPV	Persentase p16 <sup>ink4a</sup>
1	HPV 6	Negatif (<1%)
2	HPV 6,42,51,61	Difus (80%)
3	HPV 6,81,82,89	Fokal (20%)
4	HPV 6	Sporadis (1%)
5	HPV 11	Sporadis (<5%)
6	HPV 11,18,45	Difus (80%)
7	HPV 6	Sporadis (3%)
8	HPV 6, 11,18,51, 82	Difus (80%)
9	HPV 18	Difus (60%)
10	HPV 52, 69, 90	Difus (30%)
11	HPV 11	Fokal (25%)
12	HPV 11	Fokal (15%)
13	HPV 11	Sporadis(3%)

Dua pasien (15,3%) yang terinfeksi oleh HPV tipe 6 mempunyai persentase p16<sup>ink4a</sup> (sporadis) masing-masing sebesar 1% dan 3%. Satu pasien dengan HPV tipe 6 memiliki persentase p16<sup>ink4a</sup> <1% (negatif). Dua pasien dengan HPV 11 memiliki gambaran yang sporadis dengan persentase p16<sup>ink4a</sup> masing-masing sebesar 3% dan <5%, serta 2 pasien dengan HPV 11 memiliki gambaran yang fokal masing-masing sebesar 15%, dan 25%. Satu pasien dengan HPV tipe 18 memiliki gambaran p16<sup>ink4a</sup> yang difus (60%). Satu

pasien dengan infeksi multipel HPV 6,81,82,89 memiliki gambaran p16<sup>ink4a</sup> yang fokal (20%), sedangkan 4 pasien lainnya dengan infeksi multipel HPV memiliki gambaran p16<sup>ink4a</sup> yang difus. Sebanyak 3 pasien memiliki persentase p16<sup>ink4a</sup> sebesar 80% (difus) yaitu HPV tipe 11, 18, 45, HPV tipe 6, 11, 18, 51, 82, serta HPV tipe 6, 42, 51, 61. Satu pasien yang terinfeksi HPV tipe 52, 69, 90 memiliki persentase p16<sup>ink4a</sup> sebesar 30% (difus).



**Gambar 1.** Gambaran Imunohistokimia p16<sup>ink4a</sup> (a) sporadis, (b) fokal, (c) difus.

## PEMBAHASAN

Hasil pada penelitian ini didapatkan paling banyak 4 pasien terinfeksi oleh HPV tipe 11 dan 3 pasien terinfeksi HPV tipe 6. Infeksi *multiple* HPV yang merupakan gabungan antara HPV risiko rendah dan tinggi yaitu sebesar 15,2%. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Hernandes terhadap 265 pasien KA pada tahun 2009-2010 di Bogota Colombia yang menyatakan bahwa KA dapat disebabkan oleh HPV tipe risiko tinggi dan rendah.<sup>10</sup> Infeksi tunggal HPV pada pasien KA di Bogota paling banyak disebabkan oleh HPV tipe risiko rendah (HPV tipe 6) sebesar 63% dan HPV tipe 11 sebesar 24%. HPV risiko tinggi juga dijumpai pada penelitian yang dilakukan oleh Hernandes, yaitu HPV tipe 16 sebesar 3,2% dan HPV tipe 18 sebesar 0,6%.<sup>10</sup> Infeksi multipel HPV yang merupakan gabungan antara HPV risiko rendah dan tinggi ditemukan pada 25% pasien. Infeksi multipel pada penelitian tersebut pada umumnya terdiri dari 2 sampai 3 tipe HPV.<sup>9</sup> Penelitian tentang *genotyping* HPV telah dilakukan sebelumnya oleh Hidayati AN pada tahun 2008 terhadap 28 pasien KA wanita di RSUD Dr. Soetomo Surabaya dengan tujuan untuk mengetahui HPV tipe 16 pada pasien KA wanita dan didapatkan hasil sebanyak 42,9% pasien KA wanita terinfeksi oleh HPV tipe 16.<sup>10</sup>

Pemeriksaan p16<sup>ink4a</sup> merupakan salah satu jenis pemeriksaan dengan menggunakan metode imunohistokimia dengan biaya yang tidak mahal dan dapat diimplementasikan dalam praktek klinis untuk membedakan tipe HPV yang berpotensi kearah keganasan atau tidak.<sup>11</sup> Pembacaan p16<sup>ink4a</sup> pada penelitian ini menggunakan kriteria Klaes berdasarkan banyaknya jumlah sel yang terdeteksi melalui metode imunohistokimia, yang dilakukan oleh 2 Dokter Spesialis Patologi Anatomi yang berbeda. Hasil pada penelitian ini menunjukkan bahwa pada infeksi tunggal

oleh HPV risiko rendah yaitu tipe 6 dan 11 memiliki gambaran p16<sup>ink4a</sup> terbanyak berupa sporadis (30,76%), dan fokal (15,3%). Hasil pada penelitian ini sesuai dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, yaitu HPV risiko rendah memiliki gambaran p16<sup>ink4a</sup> yang fokal atau lemah.<sup>12</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Bala R pada tahun 2016 terhadap 65 pasien (42 pasien pria dan 23 pasien wanita) dengan keluhan lesi di daerah perianal yang dilakukan pemeriksaan p16<sup>ink4a</sup> didapatkan hasil bahwa HPV tipe risiko rendah memiliki gambaran p16<sup>ink4a</sup> yang lemah atau fokal.<sup>12</sup> Perbedaan pada hasil penelitian ini kemungkinan disebabkan oleh perbedaan kemampuan E7 dari berbagai macam tipe HPV dalam berikatan dengan Rb dan kemampuan degradasinya. Hasil p16<sup>ink4a</sup> yang difus pada HPV tipe risiko rendah menunjukkan bahwa HPV risiko rendah juga dapat memiliki kecenderungan untuk berkembang menjadi keganasan walaupun kemampuannya untuk berkembang menjadi keganasan jauh lebih kecil jika dibandingkan dengan HPV tipe risiko tinggi. HPV tipe risiko rendah diidentifikasi kurang dari 1% pada pasien dengan kanker serviks.<sup>8</sup> Satu pasien dengan infeksi tunggal HPV (HPV 11) menunjukkan gambaran p16<sup>ink4a</sup> yang sporadis.

Infeksi tunggal HPV yang disebabkan oleh HPV risiko tinggi (tipe 18) dan infeksi HPV yang multipel (gabungan antara HPV risiko rendah dan HPV risiko tinggi) memiliki gambaran p16<sup>ink4a</sup> yang difus. HPV risiko tinggi secara konsisten berhubungan dengan terjadinya lesi premaligna dan keganasan pada serviks.<sup>13</sup> Protein E6 dan E7 memiliki berbagai mekanisme pada program replikasi DNA sel dan menghambat apoptosis.<sup>14</sup>

Beberapa kepustakaan yang menyebutkan bahwa HPV risiko tinggi memiliki gambaran p16<sup>ink4a</sup> yang difus karena protein E6 dari HPV risiko tinggi mempunyai afinitas lebih tinggi daripada protein E6

dari HPV risiko rendah. Afinitas onkoprotein E7 dari HPV risiko tinggi terhadap pRB adalah 10 kali lipat lebih tinggi dibandingkan oleh E7 dari HPV risiko rendah.<sup>15</sup>

Protein E6 dan E7 memiliki target protein yang berbeda pada sel.<sup>14</sup> Protein E6 dari HPV risiko tinggi mampu berikatan dengan p53 dan menyebabkan inaktivasi dari p53. Degradasi dari p53 sebagai *tumor suppressor gene* yang sangat penting menyebabkan perubahan pada siklus sel sehingga menyebabkan perubahan ke arah keganasan. E7 dari HPV risiko tinggi akan berikatan dengan pRB sehingga menyebabkan pelepasan E2F. Rendahnya Rb menyebabkan peningkatan ekspresi dari p16.<sup>16</sup> Protein E7 dari HPV risiko rendah memiliki kemampuan inaktivasi yang rendah terhadap pRB.

Pim dan Banks menunjukkan perbedaan utama HPV dalam menimbulkan potensi keganasan antara HPV berisiko rendah dan berisiko tinggi dikaitkan dengan perbedaan kemampuan onkoprotein E6 dan E7 dalam menginduksi transformasi sel.<sup>17</sup> Inaktivasi dari pRb dan p53 pada kaskade siklus sel terjadi pada tahap awal *immortalization* infeksi HPV dan tidak pada tahap akhir dari proses keganasan.<sup>7</sup>

Satu pasien dengan infeksi multipel HPV yaitu HPV 6, 81, 82, 89 memiliki gambaran p16<sup>ink4a</sup> yang fokal. Pasien tersebut terdiri dari 3 HPV risiko rendah (HPV 6, 81, 89) dan satu HPV risiko tinggi (HPV 82). Hasil p16<sup>ink4a</sup> yang fokal dapat disebabkan karena pada pasien lebih banyak ditemukan HPV tipe risiko rendah.

Penelitian ini didapatkan semua gambaran p16<sup>ink4a</sup> yang sporadis, fokal, difus, serta pada pemeriksaan histopatologi menunjukkan adanya gambaran koilositosis. Koilositosis merupakan gambaran sel-sel yang berukuran besar disertai adanya inti hiperkromatik yang dikelilingi oleh halo perinuklear yang terletak pada lapisan granular.<sup>18</sup> Gambaran koilositosis menunjukkan adanya suatu infeksi virus dan merupakan suatu baku emas dalam mendiagnosis KA secara histopatologi.<sup>19</sup>

HPV risiko tinggi dengan terjadinya kanker serviks pada wanita didapatkan hubungan yang kuat. Saat ini pemeriksaan p16<sup>ink4a</sup> merupakan salah satu *marker* yang menjanjikan untuk membantu menegakkan diagnosis displasia serviks dan kanker serviks.<sup>8</sup> Hasil pada penelitian ini sangat bermanfaat dan dapat berfungsi sebagai *screening* untuk mendiagnosis lesi KA yang memiliki potensi untuk berkembang ke arah keganasan.

Kanker serviks yang disebabkan oleh infeksi HPV membutuhkan adanya deteksi dini dan profilaksis. Dua belas pasien (92,3%) pada penelitian ini menunjukkan gambaran p16<sup>ink4a</sup> yang difus yang berpotensi untuk menjadi keganasan dalam beberapa

tahun ke depan. Oleh karena itu, pada pasien dapat disarankan untuk melakukan pemeriksaan *pap smear* (sitologi serviks) sebagai deteksi dini terjadinya kanker serviks.

Berdasarkan rekomendasi dari *American Cancer Society*, pemeriksaan *pap smear* seharusnya dilakukan 3 tahun setelah hubungan seksual yang pertama kali. *Pap smear* telah terbukti dapat menurunkan angka kejadian kanker serviks sebesar 70%.<sup>20</sup> Deteksi DNA HPV tanpa disertai adanya skrining sitologi memiliki *predictive value* yang rendah. Pemeriksaan kombinasi antara pemeriksaan sitologi dan pemeriksaan molekuler berkontribusi dalam meningkatkan diagnostik dan meningkatkan probabilitas terhadap interpretasi lesi pra-kanker dengan teknik yang bersifat noninvasif.

Upaya profilaksis dapat dilakukan dengan pemberian vaksin HPV. Pada pasien yang sudah terinfeksi oleh HPV, penggunaan vaksin terbukti tidak efektif. Vaksin HPV sebaiknya diberikan pada pasien sebelum pasien melakukan aktivitas seksual secara aktif. *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) merekomendasikan penggunaan vaksin pada wanita yang berusia 11-12 tahun, juga dapat diberikan pada anak wanita yang berusia 9 tahun, serta pada wanita berusia 13-26 tahun yang belum divaksin.<sup>20</sup> Pemberian vaksin quadrivalen (Gardasil<sup>TM</sup>) disetujui oleh *US Food and Drug Administration* dan ditujukan untuk pria dan wanita berusia 9-26 tahun, sedangkan di Eropa hanya untuk pria berusia 9-15 tahun.<sup>14</sup>

## KEPUSTAKAAN

1. Santegoets LAM, Terlous A, Antonissen CH, Swademakers SMA, Ewing PC, Helmerhorst TJM, et al. Different DNA damage and cell cycle checkpoint control in low and high risk *Human papilloma* infection of the vulva. *Int J Cancer* 2012; 130: 2874-85.
2. Patel RV, Yanofsky VR, Goldenberg G. Genital warts: a comprehensive review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5(6): 25-36.
3. Braaten KP, Laufer MR. HPV related disease, and the HPV vaccine. *Rev Obstet Gynecol* 2008; 1(1) 2-10.
4. Carestiato FN, da Silva KC, Balthazar DS, Silva L, Marinho M, Cavalcanti SMB, et al. Analysis of molecular biology techniques for diagnosis of *Human papillomavirus* infection and cervical cancer prevention. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39 (5) 428-32
5. Mzibri M, Attelab M, El Hassani RA, Khyatti M, Benbacer L, Ennaji MM, et al. Evaluation of p53, p16<sup>INK4a</sup> and E cadherin status as biomarker for cervical cancer diagnosis. *In Tech* 2012: 195-214.

6. Izadi-Mood N, Asadi K, Shojaei H, Sarmadi S, Ahmadi SA, Sani S, et al. Potential diagnostic value of p16 expression in premalignant and malignant cervical lesions. *J Res Med Sci* 2012; 17(5): 428–33.
7. Samama B, Lipsker D, Boehm N. p16 expression in relation to *Human papillomavirus* in anogenital lesions. *Human Pathol* 2006; 37: 513-9.
8. Krishnappa P, Mohamad IB, Lin YJ, Barua A. Expression of p16 in high risk *Human papillomavirus* related lesion of the uterine cervix in a government hospital, Malaysia. *Diagn pathol* 2014; 9: 202-7.
9. Hernandez-Suares G, Pineros M, Vargas JC, Orjuela L, Hernandez F, Peroza C. *Human papillomavirus* genotype in genital warts in Latin America: a cross sectional study in Bogota Colombia. *Int J STD and AIDS* 2013; 24: 567-72
10. Hidayati AN, Ervianti E, Lumintang H. *Human papillomavirus* (HPV) tipe 16 pada lesi genital dan serviks penderita kondiloma akuminata. *Berkala Ilmu Kesehatan KULit dan Kelamin* 2009; 21 (1): 25-30.
11. Mooren JJ, Gultekin SE, Straetmans JM, Haesovets A, Peutz-Koostra CJ, Huebber CU. p16<sup>ink4a</sup> immunostaining is a strong indicator for high risk HPV associated oropharyngeal carcinoma and dysplasia, but is unreliable to predict low risk HPV infection in head and neck papilloma and laryngeal dysplasia. *Int J Cancer* 2014; 134: 2108-17.
12. Bala R, Pinsky BA, Back HA, Kong CS, Welton ML, Longacre TA. P16 is superior to ProEx in identifying high grade squamous intraepithelial lesion of the anal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2016; 37(5): 658-68.
13. Ordi J, Garcia S, del Pino M, Landolfi S, Alonso A, Quinto L. p16<sup>ink4a</sup> immunostaining identifies occult CIN lesions in HPV positive women. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 28: 90-97
14. Androphy EJ, Kirnbauer R. *Human papillomavirus* infections. In: Wolf K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell O, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p. 2421-33.
15. Cong X, Sun R, Zhang X, Wang Y, Wang L, Yu Y. Correlation of *Human papillomavirus* types with clinical features of patient with condyloma acuminata in China. *Int J Dermatol* 2016; 55: 775-80.
16. de Castro APO, Tobouti PL, de Saosa SCOM. Comparison of p16<sup>ink4a</sup> immunostaining in benign and malignant HPV related lesions. *Clin Lab Res Den* 2015; 21 (2): 77-83.
17. Pim D, Banks L. Interaction of viral oncoproteins with cellular target molecules: infection with high-risk vs low-risk *Human papillomaviruses*. *APMIS* 2010; 118: 471–93.
18. Yanofsky VR, Linkner RV, Pompei D, Goldenberg G. Current update on the treatment of genital warts. *Expert Rev Dermatol* 2013; 8(3): 321-32.
19. Wu YH, Hsiao PH, Chen CK. Histopathologic and immunohistochemical distinction of condyloma and seborrheic keratosis in genitofemoral area. *Dermatol Sinica* 2013; 31: 54-8.
20. Hellner K, Munger K. *Human papillomaviruses* as therapeutic target in human cancer. *J Oncol* 2011; 29 (13): 1-10.