



The 13th Continuing Medical Education in Clinical Pathology

PENDIDIKAN BERKESINAMBUNGAN PATOLOGI KLINIK 2014

MAKALAH LENGKAP

LOGI KLINIK
CM



Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Pendidikan Berkesinambungan Patologi Klinik 2014

**Editor: Dalima AW Astradinata
Ina S Timan**

xii + 205 hal

15 x 21 cm

ISBN 978-602-7655-09-6

Copyright 2014

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan dalam bentuk apapun juga tanpa seizin penulis dan penerbit

Diterbitkan pertama kali oleh

**Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas
Indonesia
Jakarta, September 2014**

DAFTAR KONTRIBUTOR TULISAN

dr. Alida R. Harahap, PhD, SpPK(K)

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia & Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. Dr. dr. Andrijono, SpOG(K)

Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia & Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Prof. Dr. dr. Bambang Budi Siswanto, SpJP(K), FIHA, FASCC, FAPSC

Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia & Rumah Sakit Jantung dan Pembuluh Darah Harapan Kita, Jakarta

dr. Dalima A.W. Astrawinata, SpPK(K), M.Epid

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia & Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. Dewi Wulandari, SpPK, MSc

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia & Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. Diana Aulia, SpPK(K)

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia & Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

dr. Farida Oesman, SpPK(K)

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia & Rumah Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Dr. dr. Ina S. Timan, SpPK(K)

Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indones & Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

DAFTAR ISI

Daftar contributor tulisan	iii
Prakata.....	v
Daftar Isi.	vii
Aspek imunologi makroglobulinemia Waldenstrom Farida Oesman	1
Klasifikasi dan pemeriksaan laboratorium pada penyakit makroglobulinemia Waldenstrom Riadi Wirawan	9
Albumin glikat dan aterosklerosis diabetik..... Marzuki Suryaatmadja	21
Peran pemeriksaan albumin glikat dalam penatalaksanaan diabetes melitus Suzanna Immanuel	35
Aspek imunologis pada infeksi HPV dan karsinoma serviks Dewi Wulandari	55
Pemeriksaan laboratorium pada infeksi HPV..... Ina S. Timan	74
Aplikasi klinik pemeriksaan HPV genotyping Andrijono	87
Kadar asam urat sebagai faktor risiko fibrilasi atrium Marzuki Suryaatmadja	97
Peran ST2 untuk gagal jantung..... Suzanna Immanuel	109
Penerapan klinis petanda blokimla gagal jantung Bambang Budi Siswanto	130
Clostridium difficile sebagai penyebab CDAD..... Tonny Loho	136
Pemeriksaan laboratorium pada CDAD..... Dalima A.W. Astrawinata	145
Patogenesis sindroma Sjogren.....	153

Alida R. Harahap

Pemeriksaan laboratorium pada sindroma Sjogren 158

Farida Oesman

Perubahan hemostasis pada kehamilan 170

Rahajuningsih D. Setiabudy

Fibrin monomer dan D-dimer sebagai petanda aktivasi koagulasi 178

Diana Aulia

Penggunaan pemeriksaan fibrin monomer pada kehamilan 196

Kanadi Sumapradja

Aspek Immunologis pada Infeksi Human Papilloma Virus dan Kanker Serviks

*Dewi Wulandari
Departemen Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia*

Abstrak

Infeksi Human Papilloma Virus (HPV) telah dibuktikan sebagai salah satu faktor etiologis karsinoma serviks. Saat ini telah diidentifikasi berbagai tipe HPV, dan bedakan menjadi tipe risiko tinggi (high risk) dan tipe risiko rendah (low risk). HPV tipe risiko tinggi telah dibuktikan sebagai faktor etiologis kanker serviks, sedangkan HPV tipe risiko rendah lebih banyak dikaitkan dengan lesi non-malignan seperti kondiloma.

Lebih dari 90% perempuan yang aktif secara seksual telah terinfeksi HPV. Namun demikian sebagian besar tanpa gejala dan akan sembuh secara spontan, dan hanya sekitar 10% akan berlanjut menjadi infeksi kronik. Selanjutnya hanya 1-2% dari infeksi HPV yang akan berkembang menjadi karsinoma serviks. Selain itu, terdapat pula kecenderungan pada infeksi kronik juga ditemukan infeksi HPV multipel oleh berbagai tipe HPV. Berdasarkan kondisi tersebut, diduga faktor imunitas pejamu berperan penting pada infeksi HPV. Dugaan tersebut didukung pula oleh berbagai penelitian yang menunjukkan bahwa pada pasien terinfeksi HIV, infeksi HPV kronik dan multipel lebih tinggi dibandingkan individu yang tidak terinfeksi HIV.

Respon imun humoral dan selular berperan dalam pertahanan terhadap infeksi HPV. Antibodi terhadap HPV, mempunyai kemampuan proteksi sebelum virus menginfeksi sel pejamu. Sedangkan imunitas selular lebih berperan setelah virus menginfeksi sel. Oleh karena itu, vaksinasi yang bertujuan untuk merangsang pembentukan antibodi terhadap HPV mempunyai efektivitas tinggi mencegah infeksi HPV jika diberikan pada perempuan yang belum aktif secara seksual, dan efektivitasnya sangat rendah jika diberikan pada perempuan yang aktif secara seksual. Sedangkan pada individu yang telah terinfeksi HPV vaksinasi selular berupa limfosit T atau sel dendritik dilaporkan memiliki efek terapeutik yang baik.

Kata kunci : HPV, kanker serviks, respon imun.

Pendahuluan

Kanker serviks (KS) merupakan masalah kesehatan yang penting di seluruh dunia, yang merupakan keganasan kedua tersering dan penyebab kematian terkait kanker kedua tersering pada perempuan. Namun, sebarannya di seluruh dunia tidak merata. Sekitar 80% kasus dan 85% kematian akibat karsinoma serviks terjadi di negara berkembang.^{1,2} Di Indonesia, diperkirakan angka kejadiannya diperkirakan sekitar 100-190 per 100.000 penduduk, dan merupakan keganasan tersering dan penyebab kematian tertinggi pada perempuan.³ Oleh karena panjangnya tahap asimtomatik pada perkembangannya, stadium dini dari penyakit ini dapat ditemukan dan ditanggulangi dengan menerapkan program skrining massal pada perempuan asimtomatik. Penerapan program ini secara efektif telah terbukti menurunkan mortalitas akibat karsinoma serviks secara bermakna pada negara maju.²

Infeksi persisten oleh human papilloma virus tipe risiko tinggi (HR-HPV) dianggap sebagai faktor penyebab terpenting pada KS dan lesi prekursor neoplasia intraepitelial serviks (NIS). Infeksi ini terutama ditularkan secara kontak seksual.^{1,2,4} Oleh karena itu, infeksi HPV merupakan infeksi yang sering terjadi pada perempuan yang aktif secara seksual. Besarnya risiko terpapar HPV sepanjang hidup diperkirakan lebih dari 80%. Namun demikian, sebagian besar infeksi HPV sembuh spontan, asimtomatis, dan tidak meninggalkan sekuele. Hal ini diduga karena respons imun yang efektif mampu mengeradikasi infeksi HPV secara tuntas. Selain itu, berbagai penelitian sebagaimana dikutip oleh Steenbergen et al⁴ menunjukkan bahwa eliminasi HR-HPV disertai dengan regresi sitologis. Sedangkan pada kondisi imunokompromis seperti pasien yang terinfeksi HIV (Human immunodeficiency virus) dan pasien yang memperoleh terapi immunosupresi infeksi cenderung menetap untuk jangka waktu lebih lama.¹

Saat ini, tatalaksana pilihan untuk KS adalah pembedahan yang dilanjutkan dengan kemoradioterapi untuk kasus stadium lanjut, dan ablasi untuk lesi pra-invasif. Namun demikian, kasus stadium lanjut masih memiliki prognosis yang buruk walaupun telah menjalani terapi konvensional radikal, dengan berbagai efek sampingnya. Oleh karena itu, saat ini berbagai studi telah mulai mendalami berbagai faktor imunitas pejamu pada infeksi HPV, perannya dalam eliminasi infeksi primer dan regresi sitologi pada lesi stadium dini, dan kemungkinan memanipulasi sistem imun guna mencegah infeksi primer, dan imunoterapi untuk infeksi yang telah ada dan kasus invasif.

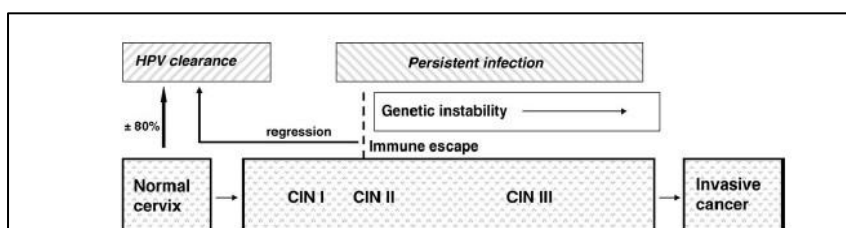
Karsinoma Serviks

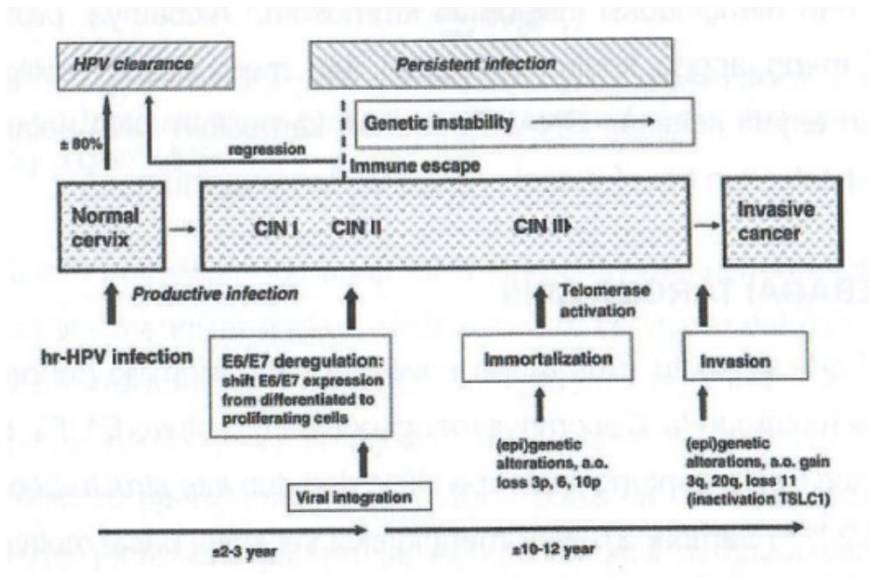
Karsinoma serviks (KS) merupakan keganasan ginekologis tersering dan merupakan kanker

kedua tersering pada perempuan di seluruh dunia.^{2,4} Angka kejadian yang distandarisasi menurut umur di seluruh dunia bervariasi antara 11.3 per 100.000 perempuan di negara maju, hingga 18.7 per 100.000 perempuan di negara berkembang.⁴ Setiap tahun diperkirakan paling tidak 200.000 kematian akibat KS terjadi di negara berkembang, dengan tingkat tertinggi terjadi di Amerika tengah dan Afrika Sub- Sahara.² Kejadian KS dihubungkan dengan berbagai faktor risiko seperti rendahnya hygiene dan status sosio-ekonomi, perilaku seksual, dan merokok. Selain itu, infeksi HR-HPV dianggap sebagai penyebab esensial karsinogenesis servikal.^{4,5,6}

Saat ini, HPV dibedakan menjadi tipe risiko tinggi (HR-HPV) dan tipe risiko rendah (LR-HPV) berdasarkan perbedaan karsinogenisitasnya. HR-HPV mencakup HPV tipe 16, 18, 31, 33, 39, 45, 51, dan 56, sedangkan LR-HPV meliputi HPV tipe 6 dan 11. Di antara HR-HPV, infeksi oleh HPV tipe 16 dan 18 dianggap yang paling berhubungan dengan KS dan berperan pada sekitar 75% kasus KS, sedangkan LR-HPV dihubungkan dengan kutil kulit dan genital.^{4,5,6,7,8,9} Infeksi multipel oleh HR-HPV dan LR-HPV sering ditemukan pada kasus KS. Namun, hubungan antara infeksi oleh multi tipe HPV dengan persistensi infeksi HPV masih belum jelas.⁶ Persistensi infeksi HPV ini diduga berhubungan dengan perubahan karakteristik alamiah HPV sendiri, atau pada aspek imunologis pejamu, seperti penyimpangan pada *repertoire* limfosit T, atau melalui mekanisme *immune escape*.

Area serviks yang rentan terhadap infeksi HPV adalah di zona transformasi di mana epitel toraks pada endoserviks secara bertahap digantikan oleh epitel skuamosa dari ektoerviks.¹⁰ Jejas mikro pada daerah ini yang antara lain terjadi pada kontak seksual dianggap sebagai jalur paparan yang utama. Namun, sebagaimana telah disebutkan di atas, walaupun infeksi HPV umum terjadi pada perempuan yang aktif secara seksual, namun sebagian besar infeksi akan dieliminasi spontan oleh respon imun yang efektif, dan sangat jarang menyebabkan infeksi yang menetap dan berkembang menjadi KS. Apabila terjadi infeksi oleh HR-HPV, 80% di antaranya akan sembuh secara spontan, dan hanya pada sekitar 20% kasus virus akan menetap selama 2-3 tahun dan akan menyebabkan displasia ringan yang disebut neoplasia intraepitelial tingkat 1 (NIS 1). Sebagian besar lesi NIS 1 ini akan mengalami regres spontan, dan hanya sebagian kecil yang akan berkembang menjadi displasia sedang (NIS 2), dan selanjutnya menjadi displasia berat (NIS 3) dan karsinoma in situ. Progresi dari NIS 2 menjadi KS invasif diperkirakan memakan waktu sekitar 10-12 tahun, dengan adanya penambahan perubahan (epi-)genetik.⁴ (Gambar 1)





Gambar 1. Proses Multi-step karsinogenesis serviks akibat infeksi HPV. Infeksi HR-HPV persisten menginduksi terjadinya instabilitas genetik dan imortalisasi. Tambahan perubahan (epi-)genetik dapat menyebabkan perkembangan menjadi kanker invasif.⁴

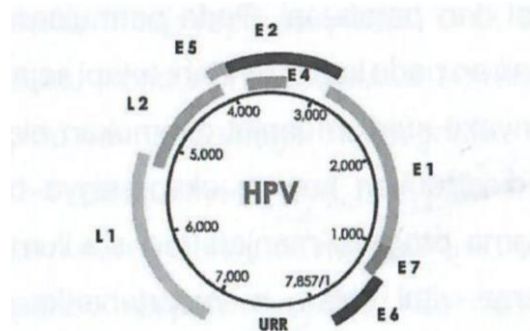
Protein E6 dan E7 dianggap sebagai onkoprotein penting yang berasal dari HPV dan berperan penting dalam karsinogenesis serviks dengan cara mempengaruhi kontrol siklus sel dan apoptosis. Protein E6 HR-HPV mengganggu apoptosis dengan cara membentuk kompleks dengan protein supresor tumor p53, yang mengakibatkan degradasi p53 melalui proses proteolitik *ubiquitin-dependent*. Selain itu protein E6 juga menginaktivasi protein pro-apoptotik Bak, yang bersama dengan gangguan pada p53 akan menghambat sel mengalami apoptosis.⁴

Protein E7 HR-HPV adalah onkoprotein penting lainnya. Protein ini berinteraksi dengan protein tumorsupresor pRb, dan familinya p107 dan p130. Interaksi ini mengganggu kontrol siklus sel pada transisi G1 ke S. Ekspresi protein E6 dan E7 pada sel yang sedang berproliferasi juga mengganggu mekanisme duplikasi kromosom dan segregasi selama mitosis, dan menginduksi instabilitas kromosom.⁴ Akibatnya, protein E6 dan E7 mengganggu kontrol siklus sel dan merangsang replikasi sel walaupun terjadi kelainan DNA. Tambahan kerusakan DNA selanjutnya akan mencetuskan transformasi onkogenik dan invasi tumor.⁴

HPV sebagai target imun

HPV adalah suatu virus tanpa *envelope* yang memiliki genom DNA sirkular beruntai ganda. Genomnya mengkode *early proteins* E1, E2, E4, E5, E6, E7, and E8, tergantung pada tipe HPV, dan dua *late structural proteins* L1 and L2.^{11,12} (Gambar 2). HPV menginfeksi sel epitel basal melalui jejas mikro. Infeksi terjadi melalui perlekatan protein kapsid L1 dan L2 dengan reseptor pada sel pejamu. Setelah perlekatan dan internalisasi, DNA viral bergabung dengan DNA sel pejamu melalui suatu mekanisme yang belum sepenuhnya dipahami. Genom viral akan menetap di dalam inti sel yang terinfeksi, dan akan didistribusikan pada sel anak selama proses mitosis.¹³ Protein E6 dan E7 diekspresikan di awal selama proses replikasi terjadi di

lapisan sel parabasal, sedangkan protein L1 dan L2 yang berperan pada perakitan (*assembly*) virion dan *DNA packaging* diekspresikan kemudian pada sel skuamosa matur yang telah berdiferensiasi. Selanjutnya virus dilepaskan selama proses deskuamasi normal di akhir diferensiasi alamiah epitel skuamosa. Replikasi virus yang terjadi selama diferensiasi sel dapat menyebabkan perubahan sitologis, yang tampak sebagai NIS I.^{13,14}



Gambar 2. Organisasi skematik genom HPV, yang menunjukkan pengaturan dari *early (E) non-structural genes*, *the late (L) capsid genes*, dan *the upstream regulatory region (URR)*.¹²

Antibodi netralisasi terhadap HPV berperan mencegah infeksi HPV dengan cara mengikat partikel HPV sebelum berikatan dengan reseptor virus di permukaan sel. Protein L1 dianggap sebagai target ideal untuk pembuatan vaksin yang bertujuan untuk preventif, karena protein L1 merupakan komponen struktural integral pada kapsid viral. Ekspresi L1 rekombinan pada berbagai sel telah terbukti berhasil membuat partikel virus yang secara morfologis dan imunologis menyerupai virion sesungguhnya. Berbagai penelitian sebagaimana dikutip oleh Su et al¹¹ telah membuktikan bahwa vaksinasi menggunakan partikel serupa virus (*Virus-Like Particle = VLP*) ini merangsang pembentukan antibodi netralisasi dengan titer yang cukup tinggi pada binatang coba maupun pada manusia.¹¹ Saat ini sudah tersedia secara komersial vaksinasi yang berbasis L1 VLP dari HPV tipe 16, 18, dengan atau tanpa LR- HPV. Vaksinasi ini merupakan vaksinasi yang spesifik untuk tipe tertentu, namun dilaporkan adanya proteksi silang dengan HPV tipe 11, 13, 31, dan 45. Berbagai uji klinis melaporkan bahwa penggunaan vaksin berbasis VLP ini dapat mencapai perlindungan sampai 80% dari semua kasus kanker serviks.^{11,13,14}

Protein E6 dan E7 diekspresikan di awal siklus hidup HPV, dan terutama di lapisan sel basal dan parabasal. Pada permulaan infeksi dan NIS 1, protein ini diekspresikan pada kadar rendah, tetapi sejalan dengan progresi penyakit, pada penyakit stadium lanjut ditemukan ekspresinya diseluruh epitelium. Hal ini disebabkan karena ekspresinya berlangsung secara terus menerus selama progresi menjadi lesi stadium lanjut, dan karena ekspresinya berperan vital dalam mempertahankan kondisi malignan. Oleh karena itu, protein E6 dan E7 HR-HPV

dianggap sebagai target yang menarik untuk vaksin terapeutik. Selain itu, karena protein E6 dan E7 merupakan protein asing, sehingga menjadikan protein ini sebagai target akan mengatasi masalah toleransi imun terhadap antigen self. Oleh karena itu, saat ini berbagai penelitian difokuskan untuk menjadikan protein E6 dan/atau E7 HR-HPV sebagai sasaran dalam upaya eradikasi infeksi HPV dan KS terkait HPV.^{11,13,14}

Host immune evasion, persistensi infeksi HPV, dan perkembangan kanker serviks

Sebagian besar perempuan yang terinfeksi HR-HPV asimtomatis dan akan sembuh spontan tanpa sekele. Namun, sebagian kecil pasien, walaupun mereka imunokompeten, penyembuhan ini bisa memakan waktu lebih lama sampai beberapa bulan atau tahun.⁶ Hal ini menunjukkan bahwa HPV mampu menghindari dari respon imun pejamu, dan hanya merangsang respon imun yang lambat dan lemah. Beberapa penelitian mengungkapkan bahwa HPV mempunyai beberapa karakteristik yang membuatnya mampu menghindari dari sistem imun pejamu. HPV merupakan virus non-litik dan tidak menginduksi kematian sel. Oleh karena itu tidak mencetuskan signal inflamasi yang berperan dalam rekrutmen dan aktivasi sel dendritik (DC). Selain itu, HPV menginfeksi lapisan basal epitel, dan selamatahap replikasi protein virus tidak disekresi. Hal ini menyebabkan suatu kondisi yang disebut “immunological silence”. Produksi protein kapsid memang sangat imunogenik, namun produksinya hanya terjadi di lapisan epitelium yang lebih luar, jauh dari basal epitel yang terjangkau oleh sistem imun.¹³ HPV juga mempunyai berbagai mekanisme yang mampu mengelabui respon imun host. Sebagaimana dikutip oleh Moscicki et al.¹³ HPV memiliki kemampuan untuk menekan ekspresi Toll- like receptors (TLR), MCP-1, IL-8, dan menghambat fungsi IFN- α . Selain itu, HPV 16 dan 18 juga mempunyai kemampuan menekan ekspresi histocompatibility complex (MHC) kelas I, yang menyebabkan penurunan pengenalan antigen dan melemahkan respon anti tumor dari limfosit T sitotoksik (CTL). Di samping itu, E5 dapat mempengaruhi asidifikasi endosom, mengganggu jalur pengiriman dan pemrosesan antigen eksogen dan endogen untuk kemudian dipresentasikan melalui MHC-I dan MHC-II, dan E7 menekan promoter rantai berat MHC kelas I.⁷

Sistem imun manusia berinteraksi dan mempengaruhi pertumbuhan malignan melalui suatu proses yang disebut *cancer immunoediting*.¹⁰ Sistem imun dapat mengenali sel tumor sebagai ‘bahaya’ dan kemudian mengeliminasi. Pada tahap awal perkembangan tumor, respon imun yang terdiri dari respon imun alamiah dan adaptif, berhasil mengatasi pertumbuhan sel tumor. Fase ini dikenal sebagai fase eliminasi, di mana pertumbuhan sel tumor dicegah oleh respons imun yang efektif. Walaupun sebagian besar sel tumor berhasil dieliminasi, beberapa sel tumor yang lolos dapat mengalami mutasi dan perubahan genetik tambahan yang dapat

mengubah sel menjadi klon yang *immune-resistant*. Selanjutnya, pada tahap yang disebut tahap ekuilibrium pertumbuhan sel tumor sebanding dengan kematiannya akibat respon imun. Proses yang berkelanjutan dapat menyebabkan “kelelahan imun” (*immune exhaustion*), di mana sel tumor berhasil menghindari dari *immune effector-mediated killing*, dan respon imun pejamu tidak lagi mampu mengatasi pertumbuhan sel tumor. Tahap ini disebut tahap *Escape*.¹⁰

Berbagai faktor berperan dalam penghindaran imun (*immune evasion*), baik faktor intrinsik HPV sebagaimana telah disebutkan di atas, maupun faktor pejamu yang diakibatkan oleh agen atau kondisi akibat tumor itu sendiri. Kondisi pejamu yang diakibatkan oleh tumor antara lain faktor supresi dalam lingkungan mikro (*microenvironment*) tumor, ketidakmampuan sel T efektor untuk menembus tumor, dan kehilangan ekspresi molekul kostimulator pada *Antigen-presenting cells (APC)* yang menginfiltrasi tumor.¹⁵ Berbagai temuan baru-baru ini menunjukkan bahwa perkembangan sel efektor yang spesifik tumor dihambat oleh mekanisme regulator fisiologis yang melibatkan sel T regulator (*regulatory T cells = Treg*).¹⁶ Subset sel T ini berperan dalam mempertahankan toleransi perifer. Peran Treg dalam supresi imun terkait tumor dibuktikan dengan percobaan binatang yang menunjukkan peningkatan rejeksi tumor apabila fungsi regulatornya ditekan, sebagaimana dikutip oleh Fattorossi et al.¹⁵

Fattorossi et al¹⁵ juga menerangkan dalam penelitiannya bahwa gambaran immunosupresi pada kelenjar getah bening regional pada KS tampak jelas. Mereka melaporkan rendahnya sel T efektor yang mempunyai kapasitas anti tumor. Selain itu juga di dapatkan tingginya jumlah sel T naïve dan sel Treg. Mereka menduga kondisi ini berhubungan dengan infeksi HPV kronik sebelumnya yang menekan fungsi imun.¹⁵

Sel T regulator

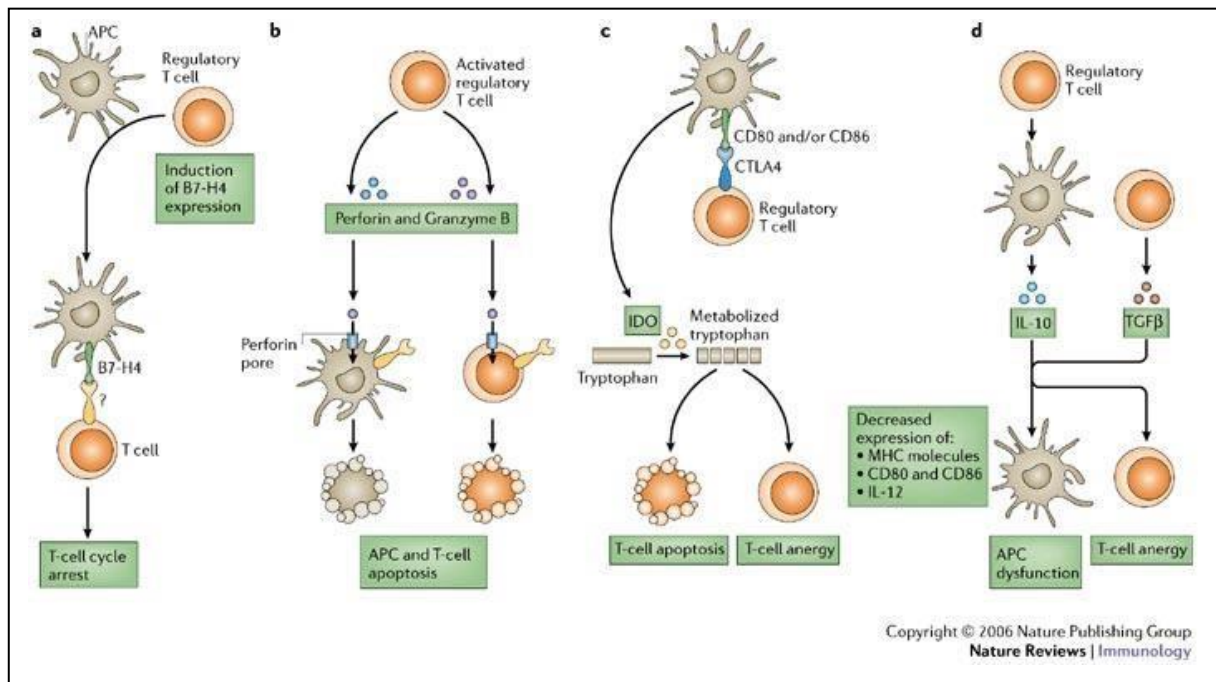
Treg merupakan subpopulasi sel T yang memerankan peran penting dalam mempertahankan toleransi perifer dan homeostasis imun dengan cara menekan respon imun fisiologis maupun patologis. Populasi Treg yang paling berperan secara fisiologis adalah populasi natural Treg CD25⁺CD4⁺ (nTreg), yang meliputi sekitar 5% dari seluruh sel T CD4⁺, dan secara spesifik mengekspresikan faktor transkripsi Foxp3 (forkhead box P3 transcription factor).¹⁶

Mekanisme supresif Treg terjadi melalui kontak antar sel dengan *antigen presenting cells (APCs)* dan sel T efektor. Walaupun mekanisme rincinya belum dapat dipastikan, beberapa dugaan mekanismenya antara lain apoptosis efektor yang diperantarai *membrane-bound* TGF- β , CTLA-4, perforin/granzyme, adenosine ekstraseluler, dan pembentukan gap junction

untuk masuknya cAMP. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa *membrane-bound* TGF- β merupakan mekanisme utama mekanisme supresi oleh Treg. Treg menghambat produksi IL-2 dan aktivasi sel T sitotoksi, dan melemahkan aktivasi DC melalui TGF- β yang terikat di membrannya. Treg mempertahankan *membrane-bound* TGF- β dalam jumlah yang tinggi untuk jangka waktu yang cukup lama.¹⁷

Molekul kedua yang juga penting dalam supresi melalui kontak antar sel adalah CTLA-4. CTLA-4 adalah molekul ko-inhibitor yang diekspresikan 2-3 hari setelah aktivasi sel T.¹⁸ Molekul ini akan berikatan dengan molekul B7 dengan afinitas yang lebih tinggi dibandingkan molekul ko-stimulator CD80 dan CD86, dan merupakan antagonis aktivasi sel T, menghentikan siklus sel T aktif. Ikatan antara CTLA-4 dan molekul B7 di permukaan APC juga akan mencetuskan transduksi sinyal inhibitor pada APC tersebut.^{17,19} Ikatan CTLA-4 dengan CD80 dan/atau CD86 juga menginduksi produksi indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO). Enzim ini berperan pada degradasi asam amino tryptophan pada akhirnya menyebabkan supresi aktivasi sel T.¹⁸

Mekanisme lain yang juga mungkin terlibat adalah produksi sitokin immunosupresif oleh Treg, seperti IL-10, TGF- β , dan IL-35. Sitokin ini dapat menginduksi kondisi tolerigenik DC, dan menginduksi perubahan sel T naïve cenderung menjadi Tregs daripada menjadi sel T efektor. Selain itu, sitokin tersebut juga memperkuat mekanisme kontak antar sel yang telah di sebutkan di atas. (gambar 3). Namun, sampai saat ini mekanisme pasti dan reaksi molekular yang terjadi pada supresi oleh Treg masih perlu dipelajari lebih lanjut untuk dapat secara efektif membantu dalam meningkatkan imunitas antitumor.^{16,18,19,20}



Gambar 3. Mekanisme supresi oleh Treg. (A) Induksi ekspresi B7-H4 oleh APC yang berakibat penghentian siklus sel T (T-cell cycle arrest). (B) Produksi perforin dan granzyme B yang merangsang apoptosis APC dan sel T. (C) Ikatan CTLA-4 dengan CD80 dan/atau CD86 yang merangsang produksi indolamine 2,3 dehidrogenase (IDO) yang menyebabkan supresi aktivasi sel T melalui degradasi asam amino tryptophan. (D) Produksi sitokin immunosupresif (IL-10 and TGF- β) yang merangsang disfungsi APC dan anergi sel T. (Zou et al. Nature Review Immunology, 2006)²⁰

Sel T regulator pada kanker serviks

Fakta bahwa mayoritas infeksi HPV akan sembuh spontan, dan bahwa infeksi pada pasien immunokompromis cenderung persisten, menunjukkan bahwa imunitas pejamu memainkan peran penting dalam karsinogenesis servikal yang terjadi selanjutnya. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengungkap mekanisme imun pejamu dalam mengeliminasi infeksi HPV, dan peran sel Treg dalam perkembangan KS. Penelitian juga dilakukan untuk menemukan strategi baru untuk memanipulasi sistem imun untuk memperkuat imunitas anti-tumor pejamu, termasuk pengembangan vaksinasi preventif dan terapeutik.^{1,6,13}

Berbagai penelitian melaporkan bahwa perkembangan NIS dan KS terjadi akibat kegagalan imunitas selular dalam mengeradikasi infeksi HR-HPV. Kegagalan ini disebabkan antara lain oleh rendahnya frekuensi sel T efektor, dan pada penelitian lain di mana jumlah sel efektor cukup ditemukan penekanan oleh Treg yang frekuensinya ditemukan lebih tinggi dibandingkan pasien yang mengalami regresi spontan. Pada pasien NIS dan KS ditemukan Treg lebih tinggi di darah perifer, kelenjar getah bening regional, infiltrasi di stroma dan epitel

serviks pada tumor serviks. Selain itu juga ditemukan bahwa rasio sel T CD8/Treg yang tinggi menunjukkan prognosis yang lebih baik.^{16,17}

Imunoterapi untuk kanker

serviksVaksinasi preventif

Vaksinasi preventif merupakan upaya untuk mencegah terjadinya KS dengan cara mencegah infeksi HPV, terutama tipe HR-HPV. Vaksinasi preventif ini bertujuan untuk membentuk antibodi netralisasi terhadap HR-HPV yang berperan dalam pencegahan infeksi. Sebagaimana telah dilaporkan oleh berbagai penelitian bahwa infeksi HR-HPV tipe 16 dan 18 dianggap sebagai penyebab pada sekitar 70% kasus KS, sedangkan infeksi oleh HR-HPV tipe 45 dan 31 pada sekitar 10% kasus KS, dan HR-HPV tipe lain berkontribusi pada sisanya. Oleh karena itu, pembuatan vaksin terutama ditujukan untuk memberikan proteksi terhadap HR-HPV tipe 16 dan 18.^{8,9}

Protein kapsid L1 HPV merupakan target ideal vaksin, karena protein ini berperan dalam perlekatan antara partikel virus dengan reseptornya dipermukaan sel basal epitel serviks. Oleh karena itu, antibodi netralisasi yang mampu mengenali protein ini akan mencegah infeksi HPV dengan cara menghambat perlekatan virus pada reseptornya. Ekspresi L1 rekombinan pada sel eukariota akan mengalami perakitan dengan sendirinya (*self-assemble*) menjadi partikel mirip virus (*virus-like particle* = VLP). Dari VLP inilah vaksin dibuat. Berbagai penelitian melaporkan bahwa vaksinasi dengan L1 VLP merangsang pembentukan antibodi netralisasi dengan titer cukup tinggi, namun tidak demikian dengan protein L1 yang tidak terakit sebagai VLP.^{8,9,11}

Saat ini tersedia vaksin komersial berbasis VLP ini. Dua merk dagang yang telah dipasarkan adalah Gardasil[®] (Merck & Co.) dan Cervarix[®] (GlaxoSmithKline). Gardasil[®] merupakan vaksin quadrivalen, yang terdiri dari imunogen untuk HPV tipe 6, 11, 16, dan 18. Sedangkan Cervarix[®] merupakan vaksin divalent yang hanya terdiri dari dua imunogen untuk HPV tipe 16 dan 18.⁹ Namun demikian, oleh karena HPV tipe 18 merupakan kedekatan secara filogenetik dengan HPV tipe 45, dan HPV tipe 16 dengan tipe 31, maka berbagai penelitian juga melaporkan adanya proteksi silang terhadap HPV tipe 31 dan 45 yang timbul akibat pemberian vaksinasi untuk HPV tipe 16 dan 18.^{8,9}

Berbagai uji klinis melaporkan keamanan dan efektivitas yang tinggi dalam mencegah infeksi HPV dan terjadinya NIS. Namun, dilaporkan pula bahwa vaksinasi ini tidak memberikan manfaat yang signifikan jika diberikan pada perempuan yang telah terinfeksi oleh HPV. Oleh

karena itu, vaksin ini direkomendasikan untuk diberikan secara rutin pada anak perempuan berusia 11-12 tahun, dan dapat dilanjutkan pada usia 13-26 tahun, oleh Centers for Disease Control (CDC) Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) di Amerika Serikat, dan untuk anak usia 10-14 tahun di Uni Eropa oleh European Centre for Disease Prevention and Control.^{9,21}

Vaksin terapeutik untuk kanker serviks

Berbeda dengan vaksinasi preventif yang mencegah sebelum terjadinya infeksi oleh HPV, vaksinasi terapeutik bertujuan untuk memodulasi sistem imun, hingga mampu mengeradikasi apabila telah terjadi infeksi HPV. Sebagaimana telah disampaikan terdahulu bahwa protein kapsid HPV L1 dan L2 tidak diekspresikan dalam jumlah yang signifikan oleh sel epitel basal yang terinfeksi dan KS. Oleh karena itu, imunitas seluler yang mengenali protein tersebut tidak mempunyai efek terapeutik pada sel yang telah terinfeksi dan KS. Sebaliknya protein E6 dan E7 dianggap target ideal untuk vaksinasi terapeutik, karena ekspresinya yang terus menerus sepanjang tahap perkembangan keganasan terkait HPV. Selain itu, protein E6 dan E7 adalah protein asing, sehingga kecil kemungkinannya untuk merangsang reaksi silang dan autoimunitas, atau sebaliknya toleransi imun, sebagaimana ditemukan pada antigen self.^{11,13}

Dalam upaya mengembangkan vaksin yang efektif terhadap antigen E6/E7 berbagai pendekatan telah di coba, antara lain vaksin dengan vektor hidup (*live-vector vaccines*), vaksin berbasis protein, vaksin berbasis peptide, vaksin asam nukleat, dan vaksin sel utuh (*whole cell-based vaccines*). Semua vaksin ini terutama menarget APC profesional, seperti DC, dan dirancang untuk memperbaiki *antigen processing* dan presentasi, sehingga akan memperkuat respon imun spesifik selular.^{11,13,22}

Prinsip dasar pembuatan vaksin dengan vektor hidup adalah memasukkan protein atau DNA yang mengkode antigen yang menjadi target menggunakan vektor hidup, misalnya bakteri atau virus.

Sedangkan pada pembuatan vaksin terapeutik berbasis protein atau peptida mengandalkan kemampuan APC untuk meng-*uptake* protein/peptida target, untuk selanjutnya memproses dan mempresentasikannya. Saat ini penggunaan vaksin peptida panjang telah memasuki uji klinik tahap I dan II, dan menunjukkan toleransi yang baik, serta menunjukkan peningkatan sekresi IFN- γ sebagai respon sel T pada pasien.^{11,22,23,24} Pada penelitian terhadap pasien *vulvar intraepithelial neoplasia (VIN)* derajat III, 4 dari 11 pasien pemberian vaksin menginduksi respon klinis komplit. Selain itu pada pasien KS dengan HPV16 positif penelitian ini menunjukkan peningkatan sel T CD4⁺ dan CD8⁺ yang spesifik terhadap HPV16.¹¹

Vaksin jenis lain adalah vaksin asam nukleat, yang berbasis DNA atau RNA. Materi genetik yang akan diinsersikan dalam bentuk partikel emas berlapis DNA atau dalam bentuk DNA bebas diinjeksikan intradermal atau intraepidermis, menarget DC dan sel Langerhans yang berada di epidermis. Strategi ini dilaporkan mampu memasukkan vaksin DNA secara efektif dan mencetuskan respon sel T dan antibodi spesifik. Selain berbagai strategi untuk menginsersikan DNA target, tantangan lain juga bagaimana meningkatkan fungsi DC dalam memproses dan mempresentasikan antigen tersebut, serta interaksi antara DC dan sel T. Sampai saat ini, vaksin jenis ini masih terbatas dalam penelitian.^{11,13}

Selain vaksin yang menarget protein E6 dan E7 HPV, protein E2 juga mulai dijadikan target vaksin terapeutik. Protein E2 merupakan pengontrol transkripsi protein E6 dan E7. Sehingga dengan menghambat E2 diharapkan dapat menurunkan ekspresi E6 dan E7. Aplikasi klinis vaksin yang menginduksi pembentukan antibodi terhadap E2 telah dilaporkan mampu menginduksi regresi komplit NIS 2/3, tanpa efek samping yang serius.¹³

Pengembangan vaksin dan aplikasinya di klinik saat ini menuju penggunaan kombinasi antara vaksin dan dengan terapi lain, misalnya kombinasi antara vaksin terapeutik HPV dengan imunomodulator yang juga menarget Treg.^{11,13}

Ringkasan

Infeksi HPV yang menetap merupakan faktor etiologis esensial pada karsinogenesis serviks. Prevalensi infeksi HPV sangat tinggi pada perempuan yang aktif secara seksual, namun sebagian besar sembuh secara spontan, dan hanya sebagian kecil yang menetap. Respons imun pejamu memainkan peranan penting dalam mengeliminasi infeksi HPV. Oleh karena itu, berbagai strategi dikembangkan untuk meningkatkan kemampuan sistem imun dalam mengeradikasi infeksi HPV, termasuk diantaranya mencegah sebelum infeksi terjadi, dan mengembangkan vaksin terapeutik untuk memperkuat sistem

imun dalam mengeliminasi apabila HPV telah menginfeksi. Selain itu berbagai penelitian pra-klinik saat ini mulai memperhatikan supresor imun intrinsik. Sel T regulator merupakan sel yang berperan penting dalam homeostasis imun, namun peningkatan frekuensinya akan meningkatkan aktivitas supresi pada kanker dan dapat mempengaruhi imunoterapi yang efektif. Oleh karena itu, dikembangkan dan telah dibuktikan pengendalian Treg dapat meningkatkan respon spesifik anti tumor.

Daftar Pustaka

1. Hung C, Wu TC, Monie A, Roden R. Antigen-specific immunotherapy of cervical and ovarian cancer. *Immunol Rev.* 2008 April ; 222: 43–69. doi:10.1111/j.1600-065X.2008.00622.x.
2. Sciarra JJ, Global issues in women's health, *Int J Gynecol Obstet* (2008), doi:10.1016/j.ijgo.2008.09.001.
3. Indarti J. Analisis beberapa aspek demografi, faktor risiko lesi prakanker serviks skuamosa dan biomarker p16^{INK4a}, KI-67, MCM5, dan survivin sebagai predictor progresivitas. Disertasi. Universitas Indonesia. 2009.
4. Steenbergen RDM, de Wilde J, Wilting SM, Brink AATP, Snijders PJF, Meijer CJLM. HPV-mediated transformation of the anogenital tract. *J Clin Virol* 2005;32S:S25–S33.
5. McCredie MRE, Sharples R, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, Kegg DCG. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive. *Lancet Oncol* 2008; 9: 425–34.
6. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 24S3 (2006) S3/42–S3/51.
7. Kim SW, Yang JS. Human Papillomavirus Type 16 E5 Protein as a therapeutic target. *Yonsei Med J* 2006;47(1): 1-14.
8. De Carvalho NS. Cervical cancer vaccination: The meaning of cross-protection and its impact on the prevention. *Vaccine* 26 (2008): 6293-4.
9. Wheeler CM. Advances in primary and secondary interventions for cervical cancer: human papillomavirus prophylactic vaccines and testing. *Nat Clin Pract Oncol.* 2007 Apr;4(4):224-35
10. [Smyth MJ](#), [Dunn GP](#), [Schreiber RD](#). Cancer immunosurveillance and immunoediting: the roles of immunity in suppressing tumor development and shaping tumor immunogenicity. [Adv Immunol.](#) 2006;90:1-50.
11. Su JH, Wu A, Scotney E, Ma B, Monie A, Hung CF, Wu TC. Immunotherapy for Cervical Cancer: Research Status and Clinical Potential. *BioDrugs.* 2010; 24(2): 109–129. doi:10.2165/11532810-000000000-00000.
12. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1 : HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 24S3 (2006) S3/1–S3/10.
13. Moscicki AB. HPV vaccines: Today and in the future. *J Adolesc Health.* 2008 October ; 43(4 Suppl): S26–S40.
14. Lin K, Doolan K, Hung CF, Wu TC. Perspectives for Preventive and Therapeutic HPV Vaccines. *J Formos Med Assoc.* 2010 January ; 109(1): 4–24.
15. Fattorossi A, Battaglia A, Ferrandina G, Buzzonetti A, Legge F, Salutari V, et al. Lymphocyte composition of tumor draining lymph nodes from cervical and endometrial cancer patients. *Gynecologic Oncology* 2004; 92 :106– 115.
16. Nishikawa H, Sakaguchi S. Regulatory T cells in tumor immunity. *Int. J. Cancer* 2010; 127: 759-67.
17. Kosmaczewska A, Ciszak L, Potoczek S, Frydecka I. The significance of Treg cells in defective tumor immunity. *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, 2008, 56, 181–191. DOI 10.1007/s00005-008-0018-1.
18. Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(4):295-307.
19. Bronte V, Mocellin S. Suppressive influence in the immune response to cancer. *J Immunother* 2009;32(1):1- 11.
20. Morse MA, Hobeika AC, Osada T, Serra D, Niedzwiecki D, Lyerly HK, et al. Depletion of human

regulatory T cells specifically enhances antigen-specific immune responses to cancer vaccines. *Blood*. 2008 Aug 1;112(3):610-8. Epub 2008 Jun 2.

21. Visser j, Nijman HW, Hoogenboom BN, Jager P, van Baarle D, Schuurin E, et al. Frequencies and role of regulatory T cells in patients with (pre)malignant cervical neoplasia. *Clin Exp Immunol* 2007; 150: 199-209.
22. Hung CF, Ma B , Monie A, Tsen SW, Wu TC. Therapeutic human papillomavirus vaccines: current clinical trials and future directions. *Expert Opin. Biol. Ther.* (2008) 8(4):421-439.
23. Kenter GG, Welters MJP, Valentijn RPM, Lowik MJG, Berends-van derMeer DMA, Vloon APG, et al. Phase I Immunotherapeutic Trial with Long Peptides Spanning the E6 and E7 Sequences of High-Risk Human Papillomavirus 16 in End-Stage Cervical Cancer Patients Shows Low Toxicity and Robust Immunogenicity. *Clin Cancer Res* 2008;14(1): 169-77.
24. Welters MJP, Kenter GG, Piersma SJ, Vloon APG, Lowik MJG, Berends-van derMeer DMA, et al. Induction of Tumor-Specific CD4+ and CD8+ T-Cell Immunity in Cervical Cancer Patients by a Human Papillomavirus Type 16 E6 and E7 Long Peptides Vaccine. *Clin Cancer Res* 2008;14(1): 178-87.