

## Efektivitas Vaksin Human Papillomavirus Pada Anak Perempuan dalam Upaya Pencegahan Kanker Serviks

Rafa Habiba Sono<sup>1</sup>, Ratna Dewi Puspita Sari<sup>2</sup>, Rika Lisiswanti<sup>3</sup>, Ari Irawan Romulya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>3</sup>Bagian Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Kanker serviks merupakan salah satu penyebab utama kematian pada wanita, dengan 604.000 kasus diagnostik dan 342.000 kematian pada tahun 2020. WHO dan Majelis Kesehatan Dunia menetapkan strategi global untuk mengeliminasi kanker serviks pada 2030. Indonesia telah mengambil langkah strategis melalui Program Introduksi Imunisasi Human Papillomavirus Vaccine (HPV) dan implementasi lima pilar utama yang melibatkan transformasi dalam layanan kesehatan primer, perbaikan sistem rujukan, pengaturan sistem pembiayaan, peningkatan sumber daya manusia kesehatan, dan integrasi teknologi kesehatan. Genom HPV, yang terdiri dari empat region utama, memainkan peran krusial dalam replikasi dan infeksi. Tipe  $\alpha$  HR-HPV, terutama HPV 16 dan 18, merupakan penyebab utama kanker serviks. Imunisasi HPV dan skrining efektif menjadi pilar utama dalam pencegahan dan mengurangi insiden kanker serviks. Keberhasilan program imunisasi nasional di beberapa negara menyoroti pentingnya tingkat cakupan yang tinggi. Faktor sosioekonomi juga memengaruhi risiko kanker serviks, menekankan perlunya strategi pencegahan yang mempertimbangkan kesenjangan sosial ekonomi. Edukasi dan komunikasi publik yang berkelanjutan menjadi kunci dalam membangun kepercayaan dan pemahaman masyarakat terhadap imunisasi HPV.

**Kata Kunci:** kanker serviks, pencegahan, imunisasi HPV

## Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccine for Adolescent Girls in Preventing Cervical Cancer

### Abstract

Cervical cancer is a leading cause of death among women, with 604,000 diagnoses and 342,000 deaths expected by 2020. WHO and the World Health Assembly have set a global strategy to eliminate cervical cancer by 2030. Indonesia has taken strategic steps through the human papillomavirus (HPV) vaccine introduction program and the implementation of five key pillars, which include transforming primary health care, improving the referral system, regulating the financing system, improving the health workforce, and integrating health technology. The HPV genome, which consists of four major regions, plays a critical role in replication and infection. Type  $\alpha$  HR-HPV, particularly HPV 16 and 18, is the leading cause of cervical cancer. HPV vaccination and effective screening are key pillars in preventing and reducing the incidence of cervical cancer. The success of national vaccination programs in several countries highlights the importance of high vaccination coverage. Socioeconomic factors also influence cervical cancer risk, underscoring the need for prevention strategies that address socioeconomic disparities. Ongoing public education and communication are key to building positive public perceptions and understanding of HPV vaccination.

**Keywords:** cervical cancer, HPV vaccine, prevention

Korespondensi: Rafa Habiba Sono, Alamat Jl. Siwo Ratu, Gedong Meneng, Rajabasa, Bandar Lampung. HP 087896480008, e-mail: [rafahabibasono@gmail.com](mailto:rafahabibasono@gmail.com)

### Pendahuluan

Di antara penyebab kematian utama wanita, kanker serviks didiagnosis pada 604.000 perempuan di seluruh dunia pada tahun 2020, dan sekitar 342.000 meninggal akibatnya. Kanker serviks adalah kanker yang paling sering didiagnosis di 23 negara dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker di 36 negara.<sup>1</sup> Direktur Jenderal WHO, Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, menyarankan untuk mengambil tindakan konkret dalam upaya

mengeliminasi kanker serviks pada Mei 2019. Majelis Kesehatan Dunia ke-73 pada Agustus 2020 mendukung strategi global WHO untuk mempercepat eliminasi kanker serviks, yang secara resmi diumumkan pada 17 November 2020. Strategi global ini bertujuan untuk pada tahun 2030 untuk melakukan imunisasi pada 90% anak perempuan sepenuhnya mendapat vaksin human papillomavirus (HPV) pada usia 15 tahun, 70% perempuan menjalani skrining kanker serviks dengan tingkat presisi tinggi pada

usia 35 dan 45 tahun, dan 90% perempuan yang ditemukan menderita kanker serviks menerima perawatan dan pengobatan untuk penyakitnya.<sup>2</sup>

Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/Menkes/1930/2022 mengenai Program Introduksi Imunisasi Human Papillomavirus Vaccine (HPV) Tahun 2022-2023, Indonesia telah mengambil langkah strategis dalam upaya pencegahan kanker serviks. Langkah-langkah strategis ini mencakup lima pilar utama dalam pelaksanaan secara terpadu lintas program dan lintas sectoral dengan transformasi dalam penyediaan layanan primer, perbaikan sistem rujukan, pengaturan sistem pembiayaan kesehatan, peningkatan sumber daya manusia (SDM) kesehatan, serta integrasi teknologi kesehatan. Tim Pembina Usaha Kesehatan Sekolah/Madrasah (TP UKS/M), wadah yang sudah ada, membantu koordinasi antara program dan sektor terkait. Kelima komponen ini bekerja sama untuk mendukung dua pendekatan utama untuk mencegah kanker serviks. Pendekatan pertama adalah pencegahan primer melalui program imunisasi. Pelaksanaan program imunisasi HPV diberikan kepada siswa perempuan di kelas 5 dan 6 sekolah dasar, dengan dua dosis diberikan pada tahap awal secara bersamaan dengan program Bulan Imunisasi Anak Sekolah (BIAS), yang diadakan secara berkala setiap bulan Agustus dan November.<sup>3</sup> Sejak 2016 hingga 2021, vaksin HPV telah diberikan secara bertahap di 20 kota dan kabupaten di seluruh Indonesia yaitu DKI Jakarta (semua kota administrasi), Daerah Istimewa Yogyakarta (semua kabkota), Jawa Tengah (Kab Sukoharjo dan Karanganyar), Jawa Timur (Kota Surabaya, Kediri, dan Lamongan), Bali (Kota Denpasar dan Badung), Sulawesi Selatan (Kota Makassar), dan Sulawesi Utara (Kota Manado). Program tersebut diperluas ke 112 Kabupaten/Kota di Provinsi Jawa Tengah, Jawa Timur, Bali, Sulawesi Utara, Gorontalo, dan Sulawesi Utara pada tahun 2022 dengan sasaran 889.813 anak perempuan dan target cakupan 95%. Upaya percepatan imunisasi HPV terus ditingkatkan, dan pada tahun 2023, rencana perluasan nasional akan mencakup seluruh Kabupaten/Kota di seluruh Indonesia dengan sasaran 2.978.132 anak perempuan.<sup>3</sup>

## Isi

Genom human papillomavirus (HPV) terdiri dari genom DNA sirkular yang berukuran sekitar 8kb dan terbungkus dalam kapsid berdiameter 55 nm. HPV juga dapat diklasifikasikan menjadi risiko tinggi (HR-HPV) dan risiko rendah (LR-HPV) onkogenik berdasarkan hubungannya dengan infeksi, kanker, dan lesi prekursor. HPV menginfeksi sel epitel mukosa dan kulit manusia. Genom virus berukuran 8kb mengkodekan delapan *open reading frames* (ORF). Struktur dan fungsi genom HPV dibagi menjadi empat region utama:<sup>4</sup> *Upstream regulatory region* atau *long control region*, wilayah non-transkripsi yang mengandung *cis-elements* yang diperlukan untuk replikasi dan transkripsi terletak di antara L1 dan E6; *region non-coding* kecil yang sangat bervariasi yang terletak di antara E5 dan L2; *early regions* yang mengkodekan protein E1, E2, E4, E5, E6, dan E7. Protein ini terlibat dalam replikasi, ekspresi, dan kelangsungan hidup gen virus dan *late regions* yang mengkodekan protein struktural (L1 dan L2). Ketiga region ini dimiliki bersama di antara semua  $\alpha$ -HPV. Subtipe HPV tertentu mungkin tidak memiliki ORF karena hanya empat ORF (E1, E2, L1, dan L2) yang diperlukan untuk memastikan replikasi virus dan infeksi. Semua virus papilloma memiliki kapsid ikosahedral yang tidak berselubung. Virus ini mengandung 360 molekul protein L1 yang membentuk 72 kapsomer.<sup>4</sup>

HPV merupakan penyebab utama kanker serviks. HPV dapat menyebabkan infeksi pada sel-sel epitel serviks dikarenakan adanya abrasi atau luka pada jaringan epitel. Pada tahap awal, replikasi virus terjadi secara lambat dan tidak menunjukkan perubahan sel abnormal (CIN I). Namun, pada tahap lebih lanjut, integrasi DNA HPV menyebabkan ekspresi protein E6 dan E7, menghambat regulator siklus sel dan merusak aktivitas gen *tumor suppressor*. Protein E6 kemudian membentuk kompleks enzim Ubiquitin Ligase, yang menyebabkan degradasi p53, menghentikan apoptosis, dan memicu aktivitas telomerase, pada tahap ini mulai terjadi perubahan yang abnormal pada sel. Protein E7 membentuk kompleks dengan

protein RB yang hipofosforilasi menyebabkan gangguan pada kompleks pRB dan faktor transkripsi seluler E2F-1.<sup>5</sup>

Pada tahap lebih lanjut, respons imun terhadap kanker serviks menguntungkan HPV dengan menghambat regulasi sistem imun adaptif dan menurunkan aktivitas APC (*antigen presenting cell*), terutama sel dendritik. Sel dendritik berperan mengubah sel T naif menjadi sel T aktif. Kegagalan sel dendritik mempresentasikan antigen HPV pada sel T naif menyebabkan toleransi imun terhadap HPV. Meskipun HPV dapat menyebabkan infeksi asimtomatik pada wanita immunokompeten, persistensi dan progresi lesi prakanker pada sebagian kecil pasien belum sepenuhnya dipahami. Infeksi HPV yang persisten dapat menyebabkan lesi prakanker meluas dan invasif (CIN II dan III) yang memicu perkembangan kanker serviks.<sup>6</sup>

International Committee on the Taxonomy of Viruses mengklasifikasikan Papillomavirus ke dalam famili *Papillomaviridae*. Awalnya, Papillomavirus dan Poliomavirus termasuk dalam famili yang sama. Famili *Papillomaviridae* sendiri dibagi menjadi dua subfamili dan mengandung lebih dari 50 genus.<sup>7</sup> Dalam konteks infeksi pada manusia, hanya terdapat lima genus yang relevan, terdapat hingga 225 jenis HPV yang dibagi menjadi 5 kelompok yaitu, *alphapapillomavirus* ( $\alpha$ ), *betapapillomavirus* ( $\beta$ ), *gammapapillomavirus* ( $\gamma$ ), *mupapillomavirus* ( $\mu$ ), dan *nupapillomavirus* ( $\nu$ ). Di antara genus-genus tersebut, genus *alphapapillomavirus* adalah yang paling umum ditemukan pada manusia. Subkelompok yang terdiri dari sekitar 15 tipe  $\alpha$  HR-HPV dapat menyebabkan karsinoma invasif, yaitu HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, dan 68.<sup>8</sup>

HPV 16 ditemukan dalam 50% kasus kanker serviks di seluruh dunia, sementara HPV 18 ditemukan pada sekitar 14%. Namun, di Indonesia, HPV 18 lebih sering (49%)

dibandingkan dengan HPV 16 (32%) dalam kasus penyakit yang disebabkan oleh genotipe HPV.<sup>9</sup> Infeksi HPV seringkali tidak memiliki gejala atau tidak terdeteksi. Sebagian besar individu yang aktif secara seksual terinfeksi HPV setidaknya sekali seumur hidup, sering kali tanpa disadari dan tanpa gejala apa pun. Penularan HPV dapat terjadi melalui berbagai cara, seperti transmisi intrauterin, transmisi seksual melalui berbagai metode seks orogenital dan orooral, dan transmisi tidak langsung secara penularan vertikal.<sup>10</sup>

Kanker serviks dapat dicegah dan insidennya dapat menurun dengan imunisasi dan skrining yang efektif untuk mencegah berbagai HPV. Vaksin HPV sebaiknya diberikan saat berusia 11 atau 12 tahun, tetapi boleh dimulai sejak usia 9 tahun, dan bisa dilakukan hingga usia 26 tahun jika belum pernah divaksin sebelumnya. Vaksin ini bisa diberikan dalam dua dosis bagi yang menerimanya sebelum usia 15, dengan selang waktu 6–12 bulan. Bagi yang memulai imunisasi pada usia 15 atau lebih, atau memiliki gangguan kekebalan tubuh, atau menerima dosis dengan selang kurang dari 5 bulan, disarankan untuk mendapatkan tiga dosis. Dikarenakan imunisasi direkomendasikan dari usia 9 sampai 26 tahun, anak di bawah umur umumnya butuh izin orang tua untuk mendapat vaksin. Orang tua dan wali sering khawatir bahwa imunisasi bisa mendorong remaja untuk berhubungan seks lebih awal.<sup>11</sup>

Terlepas dari jenis vaksin spesifik yang digunakan, seperti formulasi bivalen, kuadrivalen, atau 9-valen, vaksin HPV secara konsisten menunjukkan peran penting dalam mengurangi prevalensi kondisi yang berhubungan dengan kanker serviks.<sup>12,13</sup> Fokus pada jenis HPV onkogenik tertentu yang dominan dalam kasus kanker serviks menjadi faktor utama dalam kesuksesan imunisasi.<sup>14</sup> Menekankan bahwa efektivitas imunisasi HPV bergantung pada usia, menunjukkan hasil yang optimal ketika imunisasi dimulai pada usia yang

lebih muda, terutama sebelum dimulainya aktivitas seksual.<sup>15</sup> Keberhasilan program imunisasi nasional, seperti di Australia, Denmark, Jepang, dan Skotlandia menekankan pentingnya mencapai tingkat cakupan yang tinggi. Program berbasis sekolah, upaya aktif mencari dan melengkapi individu yang belum mendapatkan imunisasi, dan penyediaan imunisasi gratis berkontribusi dalam mencapai dampak yang signifikan pada tingkat populasi terhadap kesehatan reproduksi.<sup>16,17,18</sup>

Adanya penurunan yang signifikan pada lesi intraepitel skuamosa tingkat tinggi, mencakup kondisi yang umumnya disebut sebagai neoplasia intraepitel serviks *grade 2* dan *3* (CIN II dan CIN III), displasia sedang dan berat, dan karsinoma *in situ*, serta kanker serviks invasif setelah penerapan program imunisasi HPV.<sup>17</sup> Hasil positif ini diamati pada berbagai kelompok usia, yang menekankan dampak imunisasi yang luas dan jangka panjang pada hasil kesehatan reproduksi.<sup>15</sup> Manfaat imunisasi dapat melampaui genotipe yang ditargetkan dalam vaksin yang digunakan, karena perlindungan silang terhadap jenis HPV berisiko tinggi yang tidak diimunisasi telah diamati.<sup>16</sup> Dengan keberhasilan program imunisasi HPV, tantangan telah muncul dalam upaya pencegahan yaitu skrining kanker serviks. Berkurangnya prevalensi patologi membutuhkan adaptasi dalam pedoman skrining untuk memastikan efektivitas yang berkelanjutan dalam lanskap populasi yang telah diimunisasi. Pentingnya skrining yang berkelanjutan untuk populasi yang diimunisasi dan yang tidak diimunisasi, dengan mempertimbangkan variabilitas dalam *strain* HPV dan potensi terjadinya kasus yang terlewatkan.<sup>14,19</sup>

Selain itu, faktor sosioekonomi secara signifikan memengaruhi risiko kanker serviks. Telah ditegaskan bahwa perempuan dari daerah yang dengan pendapatan rendah mendapatkan lebih banyak manfaat dari imunisasi, sehingga perlunya mengatasi

kesenjangan sosial ekonomi dalam pengembangan strategi pencegahan kanker serviks.<sup>20</sup> Pengaruh kebijakan pemerintah dan perhatian pada lintasan program imunisasi HPV disorot dalam kasus yang terjadi di Jepang, yaitu ketika rekomendasi pemberian imunisasi pada anak perempuan ditangguhkan setelah adanya laporan media mengenai efek samping pasca-imunisasi, yang kemudian dibuktikan tidak adanya efek samping dalam pemberian imunisasi HPV. Menunjukkan bahwa pentingnya edukasi dan komunikasi publik yang berkelanjutan dalam membangun kepercayaan dan pemahaman, yang sangat penting untuk keberhasilan dan kelangsungan inisiatif imunisasi HPV.<sup>19</sup>

### Ringkasan

HPV merupakan penyebab utama kanker serviks. International Committee on the Taxonomy of Viruses mengklasifikasikan Papillomavirus ke dalam famili *Papillomaviridae*. Genus *alphapapillomavirus* adalah yang paling umum ditemukan pada manusia. Subkelompok yang terdiri dari sekitar 15 tipe  $\alpha$  HR-HPV dapat menyebabkan karsinoma invasif, yaitu HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, dan 68. HPV 16 ditemukan dalam 50% kasus kanker serviks di seluruh dunia, sementara HPV 18 ditemukan pada sekitar 14%. Namun, di Indonesia, HPV 18 lebih sering (49%) dibandingkan dengan HPV 16 (32%) dalam kasus penyakit yang disebabkan oleh genotipe HPV. Kanker serviks dapat dicegah dan insidennya dapat menurun dengan imunisasi dan skrining yang efektif untuk mencegah berbagai HPV.

### Simpulan

Keberhasilan imunisasi HPV dalam mengurangi displasia pada serviks, menegaskan pentingnya mengadopsi strategi imunisasi yang terfokus pada kelompok usia tertentu, dan menunjukkan perlunya penyesuaian dalam proses skrining yang tengah berlangsung sejalan dengan upaya mengeliminasi kanker serviks. Pengaruh imunisasi tidak hanya terbatas pada perlindungan individu, melainkan juga

memberikan kontribusi signifikan pada pemeliharaan kesehatan masyarakat secara keseluruhan.

#### Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Global Strategy to Accelerate the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem. Geneva: World Health Organization; 2020.
2. World Health Organization. WHO Guideline for Screening and Treatment of Cervical Pre-Cancer Lesions for Cervical Cancer Prevention, Second Edition. Geneva: World Health Organization; 2021.
3. Menteri Kesehatan Republik Indonesia. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/Menkes/1930/2022 tentang Program Introduksi Imunisasi Human Papillomavirus Vaccine (HPV) Tahun 2022-2023. Jakarta: Menteri Kesehatan Republik Indonesia; 2022.
4. Tripathi A, Sahu U. An Overview of HPV: Causes, Symptoms, and Clinical Manifestations. Dalam: Khare P, Jain A, editor. Immunopathology, Diagnosis and Treatment of HPV Induced Malignancies. Cambridge: Academic Press.
5. Sahu U, Khare P. Pathogenesis and Immune Response Against HPV Infection. Dalam: Khare P, Jain A, editor. Immunopathology, Diagnosis and Treatment of HPV Induced Malignancies. Cambridge: Academic Press.
6. Evriarti P, Yasmon A. Patogenesis Human Papillomavirus (HPV) pada Kanker Serviks. Jurnal Biotek Medisiana Indonesia. 2019;8(1):23–32.
7. Van Doorslaer K, Chen Z, Bernard H, Chan P, Desalle R, Dillner J, Dkk. ICTV virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae. Journal of General Virology. 2018;99(8):989–990.
8. Soheili M, Keyvani H, Soheili M, Nasser S. Human Papilloma Virus: A Review Study of Epidemiology, Carcinogenesis, Diagnostic Methods, and Treatment of All HPV-Related Cancers. Med J Islam Repub Iran. 2021;35(65):1–16.
9. Noor R, Aryanti, Hartono P. Genotipe HPV dan Pola Infeksinya Terkait Jenis Histopatologi Kanker Leher Rahim. Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory. 2014;21(1):67-74.
10. Wierzbicka M, San Giorgi M, Dikkers F. Transmission and Clearance of Human Papillomavirus Infection in the Oral Cavity and its Role in Oropharyngeal Carcinoma – A Review. Reviews in Medical Virology. 2023;33(1).
11. Meites E, Gee J, Unger E. Human Papillomavirus. Dalam: Hall E, Wodi R, Hamborsky J, Morelli V, Schillie S, Dana P, editor. Centers for Disease Control and Prevention: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, Fourteenth Edition. Washington, D.C. Public Health Foundation.
12. Dehlendorff C, Sparén, P, Baldur-Felskov B, Herweijer E, Arnheim-Dahlström L, Ploner A, Dkk. Effectiveness of Varying Number of Doses and Timing Between Doses of Quadrivalent HPV Vaccine Against Severe Cervical Lesions. Vaccine. 2018; 36(43):6373–6378.
13. Kavanagh K, Pollock KGJ, Potts A, Love J, Cushieri K, Cubie H, Dkk. Introduction and Sustained High Coverage of the HPV Bivalent Vaccine Leads to a Reduction in Prevalence of HPV 16/18 and Closely Related HPV Types. British Journal of Cancer. 2014;110: 2804–2811.
14. Kim J, Bell C, Sun M, Kliewer G, Xu L, McInerney M, Dkk. Effect of Human Papillomavirus Vaccination on Cervical Cancer Screening in Alberta. CMAJ. 2016; 188(12):281–288.
15. Brotherton, JM, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. Early Effect of the HPV Vaccination Programme on Cervical Abnormalities in Victoria, Australia: An Ecological Study. The Lancet. 2011; 377(9783):2085–2092.
16. Tabrizi SN, Brotherton JM, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, Dkk. Fall in Human Papillomavirus Prevalence Following a National Vaccination Program. J Infect Dis. 2012; 206(11):1645–1651.
17. Baldur-Felskov B, Dehlendorff C, Junge J, Munk C, Kjaer SK. Incidence of Cervical Lesions in Danish Women Before and After Implementation of a National HPV

- Vaccination Program. *Cancer Causes & Control*. 2014; 25(7):915–922.
18. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JML, Dobson AJ, Kisely S, Lambert SB, Whiteman DC. Effectiveness of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine for the Prevention of Cervical Abnormalities: Case-Control Study Nested Within a Population Based Screening Programme In Australia. *BMJ*. 2014; 348(1458):1–10.
  19. Shiko Y, Konno R, Konishi H, Sauvaget C, Ohashi Y, Kakizoe T. Effectiveness of HPV Vaccination Against the Development of High-Grade Cervical Lesions in Young Japanese Women. *BMC Infectious Disease*. 2020;20(808):1–6.
  20. Palmer TJ, Kavanagh K, Cuschieri K, Cameron R, Graham C, Wilson A, Dkk. Invasive Cervical Cancer Incidence Following Bivalent Human Papillomavirus Vaccination: A Population-Based Observational Study of Age at Immunization, Dose, and Deprivation. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2024.