

LITERATUR REVIEW: HUBUNGAN PAPARAN ASAP ROKOK DENGAN KANKER SERVIKS

Yulia Armenda^a, Helda^b

^a Program Magister Epidemiologi Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, Kampus UI Depok, Indonesia

^b* Departemen Epidemiologi, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia, Lantai 1 Gedung A, Kampus UI Depok, Indonesia

Email: yulia.armenda@gmail.com, heldanazar65@gmail.com

ABSTRAK

Kata Kunci:

kanker serviks,
merokok,
merokok pasif,
literatur review

Kanker serviks utamanya disebabkan oleh infeksi HPV (Human Papilloma Virus) yang sebagian besar ditularkan melalui kontak seksual. Sebagian besar infeksi virus HPV akan sembuh dengan sendirinya dalam jangka waktu 2 tahun, namun HPV tipe high risk (onkogenik) dapat menyebabkan infeksi persisten dan mengakibatkan lesi pada sel epitel serviks. Proses alamiah perkembangan infeksi HPV menjadi kanker serviks dipengaruhi oleh beberapa faktor yang salah satunya adalah paparan asap rokok. Penelitian ini merupakan literature review yang dilakukan dengan metode PICO (Population, Intervention, Comparators and Outcome), dengan melakukan penelusuran database elektronik yaitu Pubmed, Proquest dan Science Direct. Dari hasil penelusuran database tersebut didapat 803 artikel. Setelah dilakukan review terhadap kesesuaian judul dan abstract sebanyak 75 artikel yang eligible. Dari artikel yang eligible dilakukan penyaringan sesuai kriteria inklusi dan eksklusi sehingga didapat 9 artikel yang terdiri dari 3 penelitian dengan desain cohort dan 6 penelitian dengan desain case control. Hasil telaah dari 9 artikel tersebut menunjukkan bahwa paparan rokok baik dengan merokok aktif maupun pasif dapat meningkatkan risiko perkembangan lesi prakanker baik lesi ringan (CIN 1/LSIL) maupun lesi berat (CIN2/CIN3/HSIL) dan berlanjut menjadi kanker serviks. Mekanisme biologis berupa penurunan sistem imun oleh senyawa kandungan di dalam rokok sehingga meningkatkan risiko infeksi HPV menjadi persisten memengaruhi perkembangan infeksi HPV menjadi lesi prakanker. Selain itu, kandungan karsinogenik di dalam rokok dapat menyebabkan kerusakan DNA pada sel epitel serviks yang kemudian berisiko mengakibatkan kanker serviks invasive.

ABSTRACT

Keywords:

cervical cancer,
smoking, passive
smoking,
literature review.

Cervical cancer is mainly caused by HPV (Human Papilloma Virus) infection which is mostly transmitted through sexual contact. Most HPV infections usually clear within two years, but high-risk HPV (oncogenic type) can be persistent develop into precancerous lesions and cervical cancer invasive. The process of natural development of HPV infection into cervical cancer is influenced by several factors, one of which is exposure to tobacco smoke. This research is a literature review conducted using the PICO (Population, Intervention, Comparators and Outcome) method, by using searching strategy of electronic databases, namely Pubmed, Proquest and Science Direct. From the three databases, 803 articles were identified. After removing duplicates and reviewing the titles and abstracts

that are not relevant, 75 articles were eligible. From the eligible articles, 9 articles were met all inclusion criteria that consist 3 cohorts and 6 case control studies. Of the 9 studies showed that both smoking and passive smoking can increase the risk of precancerous lesions including mild lesions (CIN1/LSIL) and severe lesions (CIN2/CIN3/HSIL) and progressing to cervical cancer. The biological mechanism through which the contains in cigarette smoke could affect acquisition or persistent HPV infection through decreasing immune system. In addition, the carcinogens in cigarette smoke can cause damage of cervical epithelial DNA which then increased risk of cervical cancer..

PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan kanker ginekologi paling umum dan menempati urutan ke-4 insidens dan kematian tertinggi pada wanita di dunia, dengan 604.000 kasus baru dan 342.0300 kematian di tahun 2020. Sebagian besar kematian akibat kanker serviks terjadi di negara *Low Middle Income Countries* (LMICs).^{1,2} Di Indonesia kanker serviks merupakan jenis kanker kedua terbanyak pada wanita dengan terdapat 36.633 kasus baru dan 21.003 kematian pada tahun 2020.³

Penyebab utama kanker serviks adalah infeksi HPV (*Human Papilloma Virus*) yang umumnya ditularkan melalui kontak seksual.^{4,5} Hampir 200 jenis HPV yang telah diidentifikasi yang dibagi berdasarkan sifat karsinogenitasnya menjadai HPV risiko rendah (*low risk*), risiko tinggi (*high risk*) dan berpotensi berisiko tinggi. Sebagian besar paparan HPV tipe *low risk* dapat sembuh dan hilang secara spontan dalam kurun waktu 12 hingga 24 bulan.^{6,7} Namun infeksi yang disebabkan oleh HPV tipe *high risk* dapat menjadi persisten. Jenis HPV high risk yang paling umum adalah HPV-16, -18, -45, -31, -33, -52, -58, dan -35, yang bertanggung jawab atas 90% dari kejadian kanker serviks di seluruh dunia.^{4,8,9} HPV-16 dan 18 adalah genotipe risiko tinggi yang paling ganas, menyebabkan sekitar 70% dari semua kanker serviks invasif di dunia. Jika tidak ditangani dengan tepat, infeksi HPV persisten ini dapat kondisi prakanker dan kanker serviks invasif.^{4,5}

Berbagai faktor yang meningkatkan risiko perkembangan infeksi persisten dan transformasi prakanker menjadi ganas yaitu usia kontak seksual pertama kali, seks dengan multipartner, imunosupresi seperti koinfeksi dengan virus herpes simpleks tipe 2 atau HIV, penggunaan kontrasepsi oral jangka panjang, paritas, dan merokok.^{10,11}

Merokok merupakan faktor risiko utama untuk kanker. Setiap isapan sebatang rokok mengandung campuran ribuan senyawa, termasuk lebih dari 60 karsinogen.¹²⁻¹⁴ Asap tembakau mengandung karsinogen seperti hidrokarbon aromatik polisiklik yang berpotensi memiliki efek transformasi langsung pada serviks atau dapat menyebabkan imunosupresi.¹²

Beberapa hipotesis telah menjelaskan peran rokok sebagai kofaktor eksogen dalam perkembangan kanker serviks, namun hasil yang didapatkan masih menjadi kontroversi. Oleh karena itu, penelitian ini meninjau studi secara ilmiah efek paparan asap rokok terhadap risiko kanker serviks dari berbagai penelitian yang disaring secara sistematis dari berbagai database elektronik.

METODE

Penelitian ini merupakan *literature review* dengan menggunakan metode PICO (*Population, Intervention, Comparators and Outcome*). Penelusuran literatur dilakukan melalui pencarian database elektronik dari Pubmed, Science Direct, dan Proquest. Semua studi tentang hubungan merokok dengan kanker serviks dari tahun 2002 hingga 2022 ditelusuri dengan menggunakan kata kunci "*cervical cancer*" OR "*Uterine Cervical Neoplasms*" AND "*Smoking*" OR "*passive smoking*" OR "*Tobacco Smoke Pollution*".

Tabel 1. *Population, Intervention, Comparators and Outcome (PICO)*

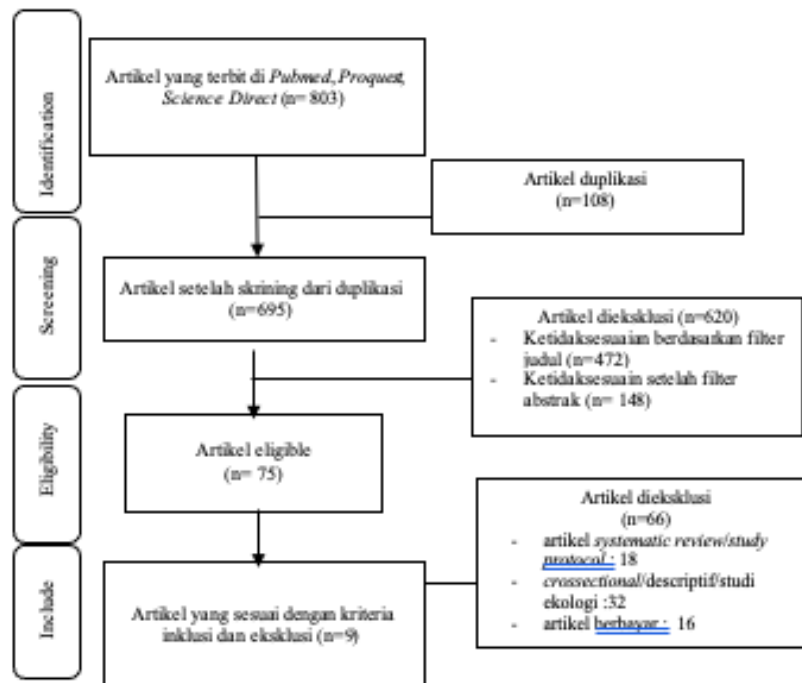
<i>Population</i>	<i>Intervention</i>	<i>Comparators</i>	<i>Outcome</i>
Wanita usia ≥ 16 tahun	Merokok aktif dan pasif	Tidak merokok	Kanker serviks

Alur ekstraksi artikel yang terpilih digambarkan dalam diagram PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) yang secara garis besar dibagi menjadi empat tahapan; identifikasi, skrining, kelayakan dan hasil yang diterima. Literatur yang dipilih adalah artikel ilmiah yang telah memenuhi kriteria inklusi yaitu 1) artikel tentang hubungan merokok dengan kanker serviks, 2) artikel yang dipublish tanggal 1 Januari 2002 s/d 31 Desember 2022, 3) artikel yang menggunakan Bahasa Inggris 4) artikel yang berjenis research article 5) artikel dengan desain *case control* dan *cohort*. Kriteria eksklusi pada penelitian ini yaitu 1) artikel dengan desain *cross sectional*, *systematic review* dan *commentaries*, 2) artikel yang berbayar.

Artikel hasil penelusuran dari setiap database disimpan kedalam aplikasi Zotero untuk selanjutnya dilakukan screening duplikasi dan kesesuaian berdasarkan judul. Setelah melakukan screening, kemudian dilakukan penilaian pada artikel yang eligible berdasarkan review abstrak. Pada tahap akhir, peneliti mengeksklusi jurnal yang tidak lengkap, berbayar dan melakukan *critical appraisal* untuk melihat kelayakan artikel.

Penilaian kualitas artikel dilakukan menggunakan *The Joanna Briggs Institute (JBI)* checklist, yang terdiri dari 10 poin penilaian, mencakup pemilihan subjek, validitas pengukuran paparan dan *outcome*, faktor *confounding* dan kesesuaian analisis statistik yang digunakan.

Gambar 1. Alur PRISMA



Berdasarkan penelusuran literature pada database dengan penyaringan fulltext didapatkan 803 artikel. Sebanyak 108 dikeluarkan karena duplikasi dan 472 artikel yang dikeluarkan setelah review judul dan abstrak. Setelah dilakukan screening abstract, 148 artikel dikeluarkan karena tidak sesuai dengan PICO, sehingga terdapat 75 artikel eligible. Sebanyak 66 artikel dikeluarkan karena memiliki disain penelitian cross sectional, ekologi dan sistematik review, serta berbayar, sehingga hasil akhir terdapat 9 artikel yang ditelaah. Dari proses penyaringan tersebut total 3 studi *cohort* dan 6 *case control* yang diidentifikasi.

Pada tabel 2 diperoleh ringkasan hasil telaah artikel yang dikelompokkan berdasarkan nama peneliti, tempat penelitian, desain studi yang digunakan, variabel, besar sampel, hasil penelitian. Dua penelitian mendapatkan hasil tidak ada hubungan signifikan mantan perokok dengan lesi prakanker, dan satu penelitian tidak menemukan hubungan merokok aktif dengan HSIL. Hal ini mungkin disebabkan oleh jumlah sampel yang sedikit dan masa waktu pengamatan yang kurang. Hasil yang paling banyak ditemukan adalah terdapat hubungan signifikan merokok baik aktif maupun pasif dengan kanker serviks.

Tabel 2. Hasil Telaah Artikel Penelitian Terpilih

No	Nama Peneliti/ Tahun terbit/ Negara	Judul Artikel	Desain study, populasi sumber, besar sample	Faktor confounding yang dikontrol	Outcome	Hasil Penelitian
1	Cornelia L. Trimble, et al, (2005), USA ¹⁵	<i>Active and Passive Cigarette Smoking and the Risk of Cervical Neoplasia</i>	- Desain penelitian: Cohort prospektif - Populasi sumber: wanita usia 16,5 tahun atau lebih dari 2 sensus swasta di Washington County, Maryland, (periode 1963-1978 dan 1975-1994) - Besar sampel: 290.955 (1963), dan 377.695 (1975)	Usia, tingkat pendidikan, status pernikahan, dan ketaatan beribadah	CIN	- Pada kedua kohor, perokok aktif berisiko lebih tinggi mengalami lesi prakanker (CIN) dibandingkan yang tidak merokok dengan RR 2,6 (95%CI:1,7-4,1) pada tahun 1963 dan RR 1,7(95% CI: 1,1-2,6) pada tahun 1975. - Perokok pasif juga berisiko terhadap lesi prakanker (CIN) pada kohor 1963 dengan RR 2,1 (95%CI :1,3- 3,3), namun tidak ada hubungan signifikan secara statistik pada kohor 1975 dengan RR 1,4 (95% CI : 0,8- 2,4). - Tidak terdapat hubungan signifikan mantan perokok dengan lesi prakanker serviks (CIN) baik pada kohor 1963 maupun 1975. (RR 1,7(95% CI, 0,9-3,1 dan RR 1,1 (95%CI 0,6-2,1) - Kelemahan studi : masih ada potensial confounding yang belum diukur seperti jumlah pasangan seksual, paritas, dan penyakit menular seksual lainnya dan strain onkogenik human papillomavirus. - Kurangnya pengukuran perokok pasif di luar rumah. Proporsi perempuan yang bekerja di luar rumah meningkat selama periode penelitian.
2	A. Sierra-Torres, et al (2003), USA ¹⁶	<i>Risk contribution of sexual behavior and cigarette smoking to cervical neoplasia</i>	- Desain penelitian: Case control - Populasi sumber: wanita peserta skrining dari Klinik Obsgyn di <i>The University of Texas Medical Branch (UTMB)</i> di Venezuela, USA - Besar sampel: 272 subjek (Kasus: 114, Kontrol: 158)	Usia dan etnis (Kaukasian, Afrika-Amerika, US-Hispanis, Venezuela-Hispanis)	High grade CIN dan kanker serviks	- Wanita perokok aktif saat ini berisiko 2 kali menderita kanker serviks dibandingkan yang tidak merokok (OR 2,0, 95% CI : 1,2-3,5) - Mantan perokok tidak berkaitan dengan kanker serviks (OR 1,0 95 % CI 0,4-2,4) - Merokok lebih dari 15 pak/tahun dapat meningkatkan risiko kanker serviks hingga 3.9 kali (OR 3,9, 95% CI: 1.6-9.8)
3	Xinxin Du, et al (2020), China ¹⁷	<i>Evidence of Passive Smoking as a Risk Factor of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion: A Case-Control Study</i>	Disain penelitian: Case control, Populasi sumber: wanita peserta skrining di <i>People's Liberation Army General Hospital, Beijing</i> , dari Oktober 2017 s/d Juni 2018 Besar sampel: kasus =182, kontrol=263	Status pernikahan, tingkat pendidikan, pasangan seksual multipartner, infeksi HPV dan usia	HSIL (CIN 2/3)	- Perokok pasif berisiko lebih tinggi menderita HSIL dibandingkan yang tidak merokok dengan OR = 1,62 (95 % CI : 1,06-2,44) - Perokok aktif berisiko terhadap HSIL sebesar 3,06 (95% CI: 0.95-10.82) - Kombinasi perokok aktif dan pasif berisiko terhadap HSIL dengan OR 3.09 (95% CI: 0.95-12.34) - Hubungan perokok aktif dengan HSIL tidak bermakna secara statistik karena proporsi wanita perokok aktif sangat kecil (2.92 %)
4	Philip E (2002) Oregon ,USA ¹⁸	<i>A Prospective Study of High-Grade Cervical Neoplasia Risk Among Human Papillomavirus-Infected Women</i>	Disain penelitian: Cohort prospective (waktu follow up 6 tahun) Populasi sumber: wanita dari 7 klinik di Portland (2 klinik kesehatan and 5 klinik obsgyn). Besar sampel: 1812	usia	CIN 3	- Mantan perokok berisiko untuk terjadi CIN3 dengan RR 3,3 ,95% CI 1,6-6,7) - Merokok <1 pack/hari berisiko 2,9 kali untuk terjadi CIN3 (RR 2,9 , 95% CI 1.4 - 6.1) - Merokok 31 pack/hari berisiko 4,3 kali untuk terjadi CIN3 (RR 4,3, 95% CI 2.0 - 9.3)

Literatur Review: Hubungan Paparan Asap Rokok Dengan Kanker Serviks

5	Esther Roura, et al (2013) 10 Negara di Eropa: <i>Denmark, France, Germany, Greece, Italy, the Netherlands, Norway, Spain, Sweden, and the United Kingdom</i> ¹⁹	<i>Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort</i>	Disain penelitian: Cohort prospektif (median waktu follow up 9 tahun) Populasi sumber: participant dari The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Cohort Besar sampel: 308.036	Tingkat pendidikan, status sosial ekonomi, status perkawinan, <i>Body Mass Index</i> (BMI), aktifitas fisik, jumlah kehamilan fullterm, penggunaan kontrasepsi oral dan lama penggunaannya.	CIN3/CIS dan kanker serviks	Risiko terhadap CIN 3/CIS - Wanita yang pernah merokok berisiko 1,8 kali menderita CIN3/CIS (HR 1,8, 95% CI: 1,5-2,0) - Mantan perokok berisiko 1,5 kali menderita CIN3/CIS (HR 1,5, 95 % CI : 1,2-1,8) - Merokok aktif berisiko 2.1 kali menderita CIN3/CIS (HR 2,1, 95% CI : 1.8–2.5) - Merokok pasif berisiko terhadap CIN3/CIS (HR 1.58, 95%CI : 0.88–2.82) Risiko terhadap kanker serviks - Wanita yang pernah merokok berisiko 1,7 kali menderita kanker serviks (95 % CI : 1,3-2,2) - Mantan perokok berisiko 1,5 kali menderita kanker serviks invasive (95 % CI : 1,1-2,1) - Merokok aktif berisiko 1.9 kali terhadap kanker serviks (95% CI : 1.4–2.5) - Tidak ada risiko signifikan merokok pasif dengan kanker serviks (HR 0.98, 95% CI: 0.42–2.30)
6	Mwiza Gideon Singini, et al (2021) Afrika Selatan ²⁰	<i>Ranking lifestyle risk factors for cervical cancer among Black women: A case-control study from Johannesburg, South Africa</i>	Disain penelitian: Case control Populasi sumber: pasien <i>Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital</i> tahun 1995-2016 Besar sampel: kasus 3,450, kontrol 5,709	usia, tingkat pendidikan, status pernikahan, tempat tinggal (pedesaan dan perkotaan)	Kanker serviks	Dibandingkan dengan tidak pernah merokok, risiko kanker serviks meningkat secara signifikan pada wanita perokok aktif (OR 1,55, 95% CI: 1,34–1,80) dan mantan perokok (OR 1,26, 95% CI: 1,02–1,55).
7	Aline S. Kapeu (2008) Finlandia, Islandia, and Norwegia ²¹	<i>Is Smoking an Independent Risk Factor for Invasive Cervical Cancer? A Nested Case-Control Study Within Nordic Biobanks</i>	Disain penelitian: Nested case control Populasi sumber: Registrasi Kanker Finlandia, Islandia, and Norwegia. Besar sampel: Studi 1 (Kasus: 171, Kontrol: 496) Studi 2 (Kasus: 588, Kontrol: 2861)	Antibody HPV16 and HPV18, herpes simplex virus type 2, dan Chlamydia trachomatis.	Squamos sel Karsinoma Serviks (SSC)	- Dalam studi 1 dan studi 2, kadar kotinin serum ≥ 100 ng/mL berhubungan dengan peningkatan risiko kanker serviks (OR 1,7 (95% CI: 1,2-2,5) dan 2,5 (95% CI: 2.0-3.0)). - Kedua penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa kadar serum cotinine tidak berhubungan dengan risiko adenokarsinoma serviks.
8	Sabrina Zidi (2018) Tunisia ²²	<i>Association of Combined Tobacco Smoking, Hormonal Contraceptive use and Status Matrimonial with Cervical Cancer Evolution in Tunisian Women</i>	Disain penelitian: Case control Populasi sumber: pengunjung Charles Nicolle hospital dari tahun 2009 to 2016 Besar sampel: Kasus: (Stage I + II) = 131 (Stage III + IV) = 169 Kontrol : 300	Usia Tidak mengontrol HPV genotype	Kanker serviks	- Merokok merupakan faktor risiko yang paling berpengaruh terhadap kanker serviks. - Merokok aktif meningkatkan risiko kanker seviks lebih tinggi dengan OR 1,69 (95 % CI : 1.06–2.68) dibandingkan wanita yang tidak merokok.
9	Sitakan Natphopsuk (2012) Thailand ²³	<i>Risk Factors for Cervical Cancer in Northeastern Thailand: Detailed Analyses of Sexual and Smoking Behavior</i>	Disain penelitian: Populasi sumber: wanita usia 27 - 81 tahun pada Khon Kaen Hospital dan Srinagarind Hospital tahun 2009-2022 Besar sampel: Kasus: 177	Infeksi HPV, jumlah pasangan seksual, usia seks pertama kali, umur melahirkan pertama kali, paritas, kontrasepsi oral	Kanker Serviks	Paparan terhadap asap rokok berisiko 3 kali lebih tinggi menyebabkan kanker serviks (OR 3,01 95% CI :1.54-5.88) dibandingkan dengan tidak terpapar asap rokok. Paparan asap rokok dari pasangan yang aktif merokok dapat meningkatkan risiko kanker serviks 3,15 kali dibandingkan pasangan yang tidak merokok. Sementara wanita dengan pasangan merokok aktif saat ini dan mantan perokok berisiko 2,9 kali dan 3,55 kali untuk menderita kanker serviks.(95 % CI : [1.62-6.13], [1.37-6.14], [1.55-8])

HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelahaan terhadap artikel yang dipilih, disimpulkan bahwa perilaku merokok baik secara aktif maupun pasif berisiko meningkatkan progresifitas dari infeksi HPV untuk berkembang menjadi lesi prakanker dan kemudian menjadi kanker serviks invasif. Studi longitudinal yang dilakukan Trimble (2015) di USA mendapatkan perokok aktif dan pasif berisiko signifikan dalam menyebabkan lesi prakanker atau *Cervical Intreptelial Neoplasia* (CIN), namun tidak dengan mantan perokok. Hal ini sejalan dengan penelitian Torres et al (2003) bahwa wanita yang aktif merokok saat ini memiliki risiko relatif 2 kali lebih tinggi untuk mengalami lesi prakanker berat (95% CI : 1,2-3,5). Namun pada kedua studi ini tidak ditemukan hubungan riwayat merokok di masa lalu dengan lesi prakanker.^{15,24}

Kontras dengan studi kohor prospektif di Oregon (2002) menemukan bahwa mantan perokok berisiko 3,3 kali (95% CI 1,6-6,7) untuk terjadi lesi prakanker berat (CIN3), begitu juga dengan penelitian kohor besar di Eropa (2013) menjelaskan bahwa terdapat hubungan bermakna mantan perokok dengan kejadian CIN3 (RR 1,5, 95%CI 1,2-1,8).^{18,19} Perbedaan ini tidak lepas dari keterbatasan studi yang tidak mengontrol potensial confounding dan perubahan kecendrungan merokok di periode yang berbeda.

Lesi derajat rendah (CIN 1/LSIL) dapat mengalami regresi spontan dalam kurun waktu 2 tahun.²⁵ Pada LSIL yang disertai infeksi HPV onkogenik berpotensi mengalami progresifitas menjadi lesi dengan derajat yang lebih berat (CIN2, CIN 3/HSIL).²⁶ Pada penelitian *case control* di Cina, tidak ditemukan hubungan antara merokok aktif dan kombinasi merokok aktif dan pasif dengan kejadian HSIL, namun terdapat hubungan perokok pasif dengan HSIL (OR=1,62 95 % CI : 1,06-2,44). Hal ini dipengaruhi oleh proporsi wanita perokok aktif sangat kecil (2.92 %).¹⁷ Berbeda dengan penelitian lain di Eropa dan Amerika mendapatkan wanita yang pernah merokok, mantan perokok dan merokok aktif serta perokok pasif berisiko tinggi menderita CIN.^{18,19} Hasil studi kohort prospektif jangka panjang ini menguatkan hubungan antara paparan asap rokok dengan lesi prakanker.

Dalam hubungannya dengan kanker serviks invansif, merokok aktif dan pasif maupun mantan perokok, dapat meningkatkan risiko kanker serviks, terutama jenis *squamous sel carcinoma* (SSC) namun tidak pada adenokarsinoma serviks.²¹ Diketahui rokok dapat menjadi prekursor karsinogenesis dari lesi prakanker menjadi kanker serviks yang invansif. Natphopsuk (2012) menyatakan paparan asap rokok pada wanita berisiko 3,01 (95% CI :1.54-5.88) lebih tinggi menyebabkan kanker serviks dibandingkan yang tidak terpapar. Sejalan dengan penelitian di Afrika Selatan, risiko kanker serviks pada wanita perokok aktif meningkat 1,55 kali (95% CI: 1,34–1,80) dan pada mantan perokok meningkat 1,26 kali dibandingkan wanita yang tidak merokok (OR 1,26, 95% CI: 1,02–1,55).^{20,22,23}

Pengaruh Karsinogenesis dari rokok terhadap perkembangan lesi prakanker dan kanker serviks terjadi melalui beberapa mekanisme biologis. Salah satu mekanisme ini adalah induksi efek immunosupresif lokal yang disebabkan oleh metabolit tembakau yang dapat menghasilkan efek merugikan pada kemampuan mengembangkan respons imun terhadap infeksi virus, sehingga meingkatkan risiko infeksi persisten infeksi HPV di serviks.^{26,27,28}

Selain itu, bahan kimia yang ditemukan dalam rokok dapat menyebabkan kerusakan DNA pada sel epitel skuamosa. Efek *in vivo* dari paparan nikotin jangka panjang dapat memengaruhi proliferasi sel yang persisten, penghambatan apoptosis, dan stimulasi faktor pertumbuhan endotel vaskular, dengan peningkatan kepadatan pembuluh mikro. Enam belas karsinogen dalam asap rokok diklasifikasikan oleh IARC sebagai karsinogenik bagi manusia. Karsinogen dalam asap rokok akan disampaikan ke lendir serviks dan berinteraksi dengan onkogen. Tingkat adisi DNA yang secara signifikan lebih tinggi terdapat pada serviks perokok dibandingkan dengan non-perokok.²⁹ Lendir serviks perokok mengandung konstituen rokok seperti nikotin dan metabolitnya *cotinine* dan senyawa lainnya seperti hidrokarbon polisiklik aromatic khusus tembakau seperti *benzo[a]pyrene (BaP)* dan *nitrosamin seperti 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)*.¹⁴

Tinjauan literatur ini merupakan telaah komprehensif pada artikel yang sudah dilakukan penilaian memiliki kualitas yang sedang dan tinggi. Namun, penelitian ini memiliki keterbatasan. Pertama, penelitian ini menggunakan artikel dengan tahun terbit yang sudah lama sehingga kemungkinan data yang digunakan kurang relevan dengan karakteristik masyarakat saat ini. Kedua, penelitian ini tidak membahas efek genetik dan molekuler dari pengaruh rokok dengan kanker serviks.

KESIMPULAN

Kanker serviks diawali dengan infeksi HPV yang bersifat persisten yang kemudian berkembang menjadi lesi prakanker dan kanker serviks. Persistensi HPV ini dapat dipengaruhi oleh faktor eksogen, salah satunya merokok. Dari 9 artikel cohort dan case control yang terpilih dapat disimpulkan bahwa merokok baik secara aktif maupun pasif berisiko menyebabkan lesi prakanker dan kanker serviks invasif.

Merokok dapat meningkatkan progresifitas dari infeksi HPV untuk berkembang menjadi lesi prakanker dan kemudian menjadi kanker serviks invasif. Peran rokok dalam proses karsinogenesis infeksi HPV menjadi kanker serviks diketahui terjadi melalui dua mekanisme, yang pertama rokok menyebabkan perubahan respon imun, yang dapat memengaruhi kemungkinan regresi spontan.³⁰ Kedua, paparan rokok dapat menyebabkan efek seluler yang disebabkan oleh paparan nikotin dan produk tembakau lainnya, seperti peningkatan proliferasi sel, penghambatan apoptosis, dan stimulasi faktor pertumbuhan endotel vaskular.

Pengaruh karsinogenesis dari rokok terhadap perkembangan lesi prakanker dan kanker serviks terjadi dapat melalui mekanisme induksi efek immunosupresif lokal yang disebabkan oleh metabolit tembakau sehingga menghasilkan efek merugikan pada imunitas tubuh terhadap infeksi virus, sehingga meningkatkan risiko infeksi persisten infeksi HPV di serviks. Selain itu, bahan kimia yang ditemukan dalam rokok juga dapat menyebabkan kerusakan DNA pada sel epitel skuamosa sehingga memicu karsinogenesis pada serviks.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021;149(4):778-789. doi:10.1002/ijc.33588
3. Indonesia Globocan 2020. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>

4. de Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type: Worldwide burden of cancer attributable to HPV. *Int J Cancer*. 2017;141(4):664-670. doi:10.1002/ijc.30716
5. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-19. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F
6. Chan CK, Aimagambetova G, Ukybassova T, Kongrtay K, Azizan A. Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: Epidemiology, Screening, and Vaccination—Review of Current Perspectives. *J Oncol*. 2019;2019:1-11. doi:10.1155/2019/3257939
7. World Health Organization. *Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice*. 2nd ed. World Health Organization; 2014. Accessed March 9, 2023. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/144785>
8. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24:S1-S10. doi:10.1016/j.vaccine.2006.05.115
9. Kim J, Kim BK, Lee CH, Seo SS, Park SY, Roh JW. Human papillomavirus genotypes and cofactors causing cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in Korean women. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2012;22(9):1570-1576. doi:10.1097/IGC.0b013e31826aa5f9
10. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
11. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*. 2006;24:S1-S10. doi:10.1016/j.vaccine.2006.05.115
12. United States, ed. *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General*. U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General ; For sale by the Supt. of Docs., U.S. G.P.O; 2010.
13. International Agency for Research on Cancer, ed. *Tobacco Smoke and Involuntary Smoking: This Publication Represents the Views and Expert Opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Which Met in Lyon, 11 - 18 June 2002*. IARC; 2004.
14. Alam S, Conway MJ, Chen HS, Meyers C. The Cigarette Smoke Carcinogen Benzo[a]pyrene Enhances Human Papillomavirus Synthesis. *J Virol*. 2008;82(2):1053-1058. doi:10.1128/JVI.01813-07
15. Trimble CL, Genkinger JM, Burke AE, et al. Active and passive cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. *Obstet Gynecol*. 2005;105(1):174-181. doi:10.1097/01.AOG.0000148268.43584.03
16. Sierra-Torres CH, Tying SK, Au WW. Risk contribution of sexual behavior and cigarette smoking to cervical neoplasia. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13(5):617-625. doi:10.1136/ijgc-00009577-200309000-00008
17. Du X, Li M, Zhou Y, et al. Evidence of Passive Smoking as a Risk Factor of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion: A Case-Control Study. *Biol Pharm Bull*. 2020;43(7):1061-1066. doi:10.1248/bpb.b19-01098
18. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, et al. A prospective study of high-grade cervical

- neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(18):1406-1414. doi:10.1093/jnci/94.18.1406
19. Roura E, Castellsagué X, Pawlita M, et al. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2014;135(2):453-466. doi:10.1002/ijc.28666
 20. Singini MG, Sitas F, Bradshaw D, et al. Ranking lifestyle risk factors for cervical cancer among Black women: A case-control study from Johannesburg, South Africa. *PloS One.* 2021;16(12):e0260319. doi:10.1371/journal.pone.0260319
 21. Kapeu AS, Luostarinen T, Jellum E, et al. Is smoking an independent risk factor for invasive cervical cancer? A nested case-control study within Nordic biobanks. *Am J Epidemiol.* 2009;169(4):480-488. doi:10.1093/aje/kwn354
 22. Zidi S, Sahli M, Mezlini A, Yacoubli-Loueslati B. Association of Combined Tobacco Smoking, Hormonal Contraceptive use and Status Matrimonial with Cervical Cancer Evolution in Tunisian Women. *Pathol Oncol Res POR.* 2020;26(1):217-222. doi:10.1007/s12253-018-0442-4
 23. Natphopsuk S, Settheetham-Ishida W, Sinawat S, Pientong C, Yuenyao P, Ishida T. Risk factors for cervical cancer in northeastern Thailand: detailed analyses of sexual and smoking behavior. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2012;13(11):5489-5495. doi:10.7314/apjcp.2012.13.11.5489
 24. Sierra-Torres CH, Tying SK, Au WW. Risk contribution of sexual behavior and cigarette smoking to cervical neoplasia. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2003;13(5):617-625. doi:10.1046/j.1525-1438.2003.13392.x
 25. Syrjänen K, Shabalova I, Petrovichev N, et al. Smoking is an independent risk factor for oncogenic human papillomavirus (HPV) infections but not for high-grade CIN. *Eur J Epidemiol.* 2007;22(10):723-735. doi:10.1007/s10654-007-9180-8
 26. Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJF, et al. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Int J Epidemiol.* 2008;37(3):536-546. doi:10.1093/ije/dyn033
 27. Gunnell AS, Tran TN, Torráng A, et al. Synergy between cigarette smoking and human papillomavirus type 16 in cervical cancer in situ development. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2006;15(11):2141-2147. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0399
 28. Louie KS, Castellsague X, de Sanjose S, et al. Smoking and passive smoking in cervical cancer risk: pooled analysis of couples from the IARC multicentric case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2011;20(7):1379-1390. doi:10.1158/1055-9965.EPI-11-0284
 29. Fonseca-Moutinho JA. Smoking and Cervical Cancer. *ISRN Obstet Gynecol.* 2011;2011:1-6. doi:10.5402/2011/847684
 30. Koeneman MM, Hendriks N, Kooreman LF, Winkens B, Kruitwagen RF, Kruse AJ. Prognostic factors for spontaneous regression of high-risk human papillomavirus-positive cervical intra-epithelial neoplasia grade 2. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(6):1003-1009. doi:10.1136/ijgc-2019-000343