

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Kanker merupakan salah satu penyakit non-infeksi yang akhir-akhir ini mendapat perhatian khusus karena adanya peningkatan beban kasus kanker di seluruh dunia, yaitu sekitar 18 juta kasus baru dan 9,6 juta kematian pada tahun 2018. Salah satu diantaranya adalah kanker serviks, dimana pada tahun 2018, kanker serviks merupakan penyakit keganasan keempat terbanyak pada wanita di seluruh dunia, setelah kanker payudara, kanker kolorektal dan kanker paru, dengan estimasi sekitar 569.847 kasus baru. Angka kejadian kanker serviks adalah 13 per 100.000 wanita di seluruh dunia. Kanker serviks juga merupakan penyebab kematian keempat akibat kanker pada seluruh wanita di dunia dengan estimasi 311.365 kematian pada tahun 2018. Sekitar 70 - 90% kematian akibat kanker serviks terjadi di negara berkembang, khususnya bagian timur. (GLOBOCAN, 2018)

Prevalensi kanker serviks bersama dengan kanker payudara merupakan prevalensi tertinggi dari seluruh penyakit kanker di Indonesia pada tahun 2013 dengan jumlah 98.962 kasus (0,8%). Untuk provinsi Riau sendiri, diperkirakan terdapat 894 kasus baru kanker serviks setiap tahunnya atau sekitar 2-3 kasus baru kanker serviks ditemukan setiap harinya (Depkes RI, 2015). Berdasarkan hasil pengamatan dari data di KJF/KSM Ginekologi Onkologi Rumah Sakit Umum Daerah Arifin Achmad menunjukkan peningkatan jumlah pasien baru kanker serviks dalam kurun waktu 4 tahun terakhir, yaitu dari 43 kasus baru pada 2014, 117 kasus baru pada 2015, 113 kasus baru pada 2016, dan 219 kasus baru pada 2017. Berdasarkan data di atas, sebagian besar pasien kanker serviks datang pada stadium lanjut, yaitu stadium IIB – IVB, yang cenderung sulit

ditatalaksana sehingga angka mortalitasnya lebih tinggi. Padahal angka mortalitas kanker serviks dapat ditekan melalui pendekatan komprehensif termasuk pencegahan, diagnosis awal dan skrining. Tingginya angka mortalitas ini menunjukkan masih rendahnya angka deteksi dini *Human papiloma virus* (HPV) sebagai etiologi dari kanker serviks (GLOBOCAN, 2018).

Human papiloma virus merupakan virus DNA *non-envelop* yang relatif kecil dengan ukuran sekitar 8000 bp dan manusia merupakan satu-satunya inang bagi virus ini. Berdasarkan kecenderungan untuk menimbulkan kanker, tipe HPV dikelompokkan dalam HPV risiko rendah (*low-risk*; lrHPV) dan HPV risiko tinggi (*high-risk*; hrHPV), hrHPV merupakan tipe HPV yang dapat menyebabkan kanker serviks (Ganti *et al*, 2015). Tipe HPV yang termasuk dalam hrHPV adalah HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 (Song *et al*, 2015). HPV tipe 16 dan 18 adalah tipe tersering penyebab kanker serviks, yaitu sekitar 70% dari seluruh kasus kanker serviks di dunia (Song *et al*, 2015). Sedangkan di Indonesia, HPV tipe 16 dan 18 memiliki prevalensi terbanyak, diikuti oleh HPV tipe 45 dan 52 (Schellekens *et al*, 2004). Penelitian di tiga daerah di Indonesia (Jakarta, Tasikmalaya dan Bali) memperlihatkan hrHPV terbanyak yaitu tipe 52 (23,2%), tipe 16 (18%), tipe 18 (16,1%), dan tipe 39 (11,8%) (Vet *et al*, 2008). Sementara di Provinsi Riau, 75% kanker serviks berhubungan dengan hrHPV dengan 37,5% adalah tipe 18, 25% tipe 16 dan 12,5 % tipe 45. (Savira *et al*, 2016).

Variasi tipe hrHPV memberikan dampak klinis yang signifikan dan dapat menimbulkan perbedaan pada sifat transmisi virus, persistensi infeksi, progresifitas lesi serviks dari jinak menjadi ganas, dan respon imun HPV (Sichero *et al*, 2006). Perbedaan-perbedaan ini berperan besar dalam skrining dan diagnosis kanker serviks. Salah satu penelitian di Indonesia menunjukkan variasi hrHPV khususnya tipe 16 pada etnis Jawa memiliki kekerabatan dengan

varian Eropa berdasarkan analisis filogenetik. (de Boer *et al*, 2015). Variasi molekuler di Riau yang mayoritas penduduknya adalah etnis Melayu hingga saat ini belum pernah diteliti.

Selain tipe HPV, hal lain yang menjadi penting dalam skrining dan deteksi dini adalah struktur HPV. Genom HPV diselubungi oleh kapsid ikosahedral (T=7) dengan diameter 55 nm dan memiliki 8 gen, yaitu 6 pada *Early gen* (ER) dan 2 pada *Late gen* (LR). *Early Region* (ER) berisi gen yang mengkode protein non-struktur serta bersifat onkogen. *Late Region* (LR), berisi gen yang mengkode protein pembentukan kapsid virus serta mengkode struktur protein. *Late Region* terdapat dua gen yaitu L1 dan L2 yang dikenal sebagai kapsid mayor (protein L1) dan kapsid minor (protein L2) (Caroline *et al*, 2010; Burd, 2003; Castellsagué, 2008). Salah satu bagian yang mudah dideteksi dan saat ini tengah dikembangkan menjadi indikator skrining adalah protein L1 HPV.

Protein L1 HPV merupakan protein kapsid mayor yang merupakan bagian dari *late region* HPV. Protein kapsid ini selain sebagai pelindung materi genetik virus, juga sangat berperan dalam proses transmisi, infeksi, serta merupakan protein penginduksi antibodi terbesar terhadap HPV (Stanley, 2008). Pada HPV sendiri protein L1 berfungsi sebagai perantara reaksi antara virus dan *tissue-specific heparin sulfate proteoglycan* (HSPG) pada matriks ekstra seluler pada saat infeksi awal HPV (Horvath *et al*, 2010). Pada saat DNA HPV berintegrasi dengan DNA penderita, protein L1 diekspresikan pada tahap awal replikasi, sedangkan pada tahap proliferasi sel ekspresi L1 menurun bahkan menghilang. Protein L1 merupakan antigen utama yang menginduksi respons imun setelah terjadinya infeksi oleh HPV. Beberapa penelitian menunjukkan ekspresi protein L1 memiliki hubungan negatif dengan tingkatan lesi servikal, yaitu dengan berkurangnya protein L1 berarti tingkat progresifitas lesi semakin hebat. Hal ini

juga mengindikasikan bahwa protein L1 dapat digunakan sebagai biomarker dalam pemeriksaan dini infeksi HPV dan sebagai prediksi lesi servikalnya (Huang *et al*, 2013).

Protein L1 HPV juga memiliki *conserved region* yang merupakan area yang dilestarikan yang tersusun atas residu sistin dan lisin (Dasgupta, 2011). *Conserved region* ini menjadi penting karena merupakan sekuens DNA yang mirip atau identik dan tidak mengalami evolusi/mutasi pada berbagai tipe HPV (Klug, 2010). Sehingga dengan mendeteksi epitop pada *conserved region* protein L1 HPV dapat dilakukan pemeriksaan antibodi yang spesifik terhadap epitop pada berbagai tipe HPV. (Huang *et al*, 2013).

Protein L1 HPV juga memiliki beberapa epitop yang dapat menginduksi respon antibodi spesifik. Salah satu epitop yang saat ini banyak diteliti adalah epitop sel B, yaitu kumpulan asam amino yang berbeda pada suatu antigen yang berikatan dengan sel B antibodi *host* sehingga mengaktifasi respon imun protektif. Mengingat antibodi hanya mengenal sekuens asam amino atau epitop tertentu dari suatu protein, maka saat ini berkembang berbagai metoda komputerisasi untuk mengidentifikasi dan memprediksi epitop spesifik sel B untuk deteksi dini kanker serviks. (Alix, 1999; Odorico and Pellequer, 2003; Saha *et al*, 2005).

Dewasa ini, selain pemeriksaan diagnostik sitologi dikembangkan pula berbagai metode diagnosis HPV berbasis sero-immunologi. Pada infeksi HPV, respon antibodi dapat dikaji dan dijadikan komponen diagnostik. Metode konvensional yang digunakan adalah metode amplifikasi asam nukleat dan *Polymerase Chain Reaction* (PCR), sementara metode modifikasi yang mulai berkembang adalah *multiplex-nested* PCR dan metode amplifikasi sinyal (*DNA hybrid*). Namun, masalah utama dalam melakukan pemeriksaan-pemeriksaan ini adalah biaya dan waktu yang cukup lama.

Metode lain untuk diagnosis dini infeksi HPV adalah dengan mendeteksi keberadaan

protein L1. Penelitian ini mencoba mendeteksi variasi molekuler protein L1 yang merupakan protein terluar yang paling cepat dideteksi untuk mengetahui ada atau tidaknya infeksi hrHPV dari isolat penderita kanker serviks. Selain itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi imunogenik epitop sel B pada *conserved region* protein L1 hrHPV. Hasil penelitian ini mempunyai potensi untuk dikembangkan menjadi alat deteksi dini dalam bentuk *rapid test* yang belum dilakukan, sehingga hal ini merupakan aspek kebaruan (*novelty*) dari penelitian ini.

1.2 Rumusan masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dibuat rumusan masalah sebagai berikut :

1. Bagaimana pola *high risk* HPV pada penderita kanker serviks di Riau?
2. Bagaimana variasi molekuler gen L1 pada kelompok hrHPV di Riau?
3. Dimana letak *conserved region* pada L1 hrHPV?
4. Bagaimanakah potensi imunogenitas epitop sel B pada *conserved region* protein L1 hrHPV?
5. Berapakah nilai *cut off* epitop imunogenik dalam identifikasi infeksi hrHPV?
6. Bagaimanakah kesesuaian nilai *cut off* epitop imunogenik protein L1 terhadap standar baku (PCR) dalam menegakkan diagnosis hrHPV pada kanker serviks?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan umum penelitian :

Mengetahui potensi imunogenik *conserved region* L1 hrHPV sebagai dasar pengembangan diagnosis HPV pada kanker serviks.

1.3.2 Tujuan khusus :

1. Mengetahui pola *high risk* HPV pada penderita kanker serviks di Riau.
2. Mendeteksi variasi molekuler L1 pada kelompok hrHPV di Riau.
3. Mengetahui letak *conserved region* pada L1 hrHPV.
4. Mengetahui potensi imunogenitas epitop sel B pada *conserved region* protein L1 hrHPV
5. Mengetahui nilai *cut off* epitop imunogenik dalam identifikasi infeksi hrHPV
6. Menganalisis kesesuaian nilai *cut off* epitop imunogenik protein L1 terhadap standar baku (PCR) dalam menegakkan diagnosis hrHPV pada kanker serviks.

1.4 Manfaat penelitian

Manfaat penelitian ditinjau dari beberapa aspek, yaitu ilmu pengetahuan, masyarakat, perguruan tinggi dan industri.

1.4.1 Bagi ilmu pengetahuan dan teknologi

1. Mengetahui pola variasi molekuler hrHPV pada penderita kanker serviks di Riau.
2. Peningkatan pengetahuan potensi diagnosis cepat infeksi hrHPV berdasarkan deteksi protein L1.

1.4.2 Bagi Perguruan tinggi dan industri

1. Akan membuka peluang paten, sehingga dapat mendukung visi dan misi UNAND menjadi sebuah Universitas Riset.
2. Dapat menjadi bahan pertimbangan bagi institusi pemerintah khususnya Departemen Kesehatan dalam merumuskan kebijakan dalam pengendalian penyakit kanker serviks di Indonesia.

3. Membuka peluang pemanfaatan hasil penelitian ke dalam industri dalam kerangka kolaborasi industri – perguruan tinggi dalam hal pengembangan model diagnostik baru, seperti konstruksi *rapid test*.

