

## I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kesehatan merupakan faktor penting dalam menunjang segala aktifitas hidup seseorang. Namun banyak orang yang menganggap remeh sehingga mengabaikan kesehatan dengan berbagai pola dan gaya hidup yang semauanya sehingga berpengaruh pada kondisi kesehatan dan kemungkinan mengakibatkan berbagai penyakit-penyakit yang dapat dialaminya.

Salah satu masalah kesehatan khususnya pada perempuan yang mendapatkan perhatian penting yaitu kanker serviks yang disebabkan oleh *Human Papillomavirus* (HPV). Berdasarkan data WHO pada tahun 2012, kanker serviks merupakan kanker keempat yang paling umum pada wanita, dengan perkiraan 265.563 kematian dan 527.624 kasus baru pada tahun 2012. Sebagian besar ( $\pm 85\%$ ) dari beban global terjadi di daerah yang kurang berkembang, dimana ia menyumbang hampir 12% dari semua kanker wanita (Bruni. *et.al.*, 2014).

*International Agency for Research on Cancer* (IARC) telah memperkirakan pada tahun 2050 populasi perempuan usia 15 tahun ke atas yang menderita kanker serviks di seluruh dunia mencapai tiga miliar. Di Indonesia sendiri, menurut data pada tahun 2012, merupakan penyakit nomor dua paling umum yaitu sekitar 20.928 kasus kanker serviks baru per tahun dan 9.498 kasus di antaranya berakhir dengan kematian (Bruni. *et al.*, 2014). Tingginya kasus kanker serviks berhubungan dengan minimnya akses terhadap fasilitas kesehatan dan juga terbatasnya, pengetahuan tentang faktor risiko, pencegahan, deteksi dini, dan terapi terhadap lesi prakanker serviks (Kemenkes. 2013).

*Human papillomavirus* (HPV) merupakan agen infeksius epitel serviks. HPV dikategorikan menjadi tipe resiko tinggi (*high risk* HPV; HRHPV) dan tipe resiko rendah (*low risk* HPV; LRHPV) dimana tergantung pada kemampuan virus tersebut untuk menimbulkan infeksi yang berhubungan dengan timbulnya kanker (Paavonen, 2007). Dari 200 tipe HPV yang telah teridentifikasi, empat tipe HPV yang paling sering ditemukan dalam sel-sel ganas dari kanker serviks, yaitu tipe 16, 18, 31, dan 45 (Venuti, 2011).

Genom virus ini terdiri atas DNA beruntai ganda sebesar 7.200–8.000 bp. Genom fungsional dibagi menjadi tiga wilayah. Daerah pertama yaitu daerah *noncoding* (regulasi hulu) sebesar 400–1.000 bp yang disebut juga dengan *long control region* (LCR). Daerah kedua adalah daerah wilayah awal yang terdiri atas *early protein open reading frame* (ORF) yaitu E1, E2, E4, E5, E6, dan E7 yang berperan dalam replikasi virus. Daerah ketiga adalah daerah wilayah akhir *late protein* yang mengkode protein L1 dan L2 untuk pembentukan kapsid virus atau amplop virus serta berperan mengkode protein struktur yang berperan pada perlekatan virion ke sel inang. Kapsid L1 dan L2 berkontribusi terhadap penularan HPV (Thierry. 2004).

Studi epidemiologis menunjukkan bahwa agen penyebab utama kanker serviks di seluruh dunia dalam patogenesis *human papillomavirus* (HPV) yang "berisiko tinggi" adalah HPV tipe 16 dan 18, dimana sangat memainkan peran penting dalam pengembangan yang mengakibatkan neoplasia intraepitel serviks dan invasif kanker serviks (Disbrow. *et al.*, 2003). Sedangkan protein virus yang berisiko tinggi yang menyebabkan karsinogen yang telah banyak diteliti yaitu gen E5, E6 dan E7 (Suprynowicz. 2005). Khusus untuk Gen E5 berkontribusi untuk

dua tahap karsinogenesis yaitu promosi dan kemajuan sel. Gen E5 mengkode protein E5 yang memiliki daya transformasi lemah dan berperan dalam transformasi seluler melalui interaksinya dengan reseptor faktor pertumbuhan membran sel (EGFR). Penelitian lainya dimana tikus transgenik yang diberikan pengobatan secara terus menerus dengan estrogen dan ditemukan kemampuan gen E5 pada tikus tersebut dapat menyebabkan kanker yang bertindak sebagai onkogen dalam saluran reproduksi tikus betina. Namun dari semua kasus kanker serviks hanya empat puluh persen (40%) yang mengungkapkan bahwa E5 berkorelasi menyebabkan keparahan HPV (Maufort. 2010). Sehingga dapat dikatakan bahwa peran E5 masih agak samar-samar (Venuti. 2011).

Protein E5 dinyatakan pada tahap awal infeksi HPV dan sering dihapus dalam sel karsinoma serviks (Kumar. 2015). Protein E5 dapat dideteksi mula-mula pada lapisan spinosum bagian tengah di mana replikasi virus terjadi. Penelitian lain juga menyatakan bahwa ekspresi E5 mampu menginduksi kanker serviks sendiri, dan atau bersinergi dengan E6 atau E7 untuk menginduksi kanker serviks yang lebih parah. Selain itu, E5 bekerja sama dengan E7 untuk meningkatkan keragaman dan ukuran tumor. Namun, kontribusi E5 hilang ketika ketiga oncogenes diungkapkan (Maufort. 2010).

Penelitian mengenai gen E5 HPV type 18 masih sangat terbatas. Setiap mutasi atau perubahan dalam urutan nukleotida protein ini bisa menginduksi perubahan fungsi biologis dari protein yang dikodekan oleh gen ini. Perbedaan variasi molekuler perlu dipelajari oleh karena gambaran variasi genetik ditemukan berbeda dari suatu daerah dengan daerah yang lainnya (Boumba *et al.* 2015). Perubahan nukleotida pada garis keturunan HPV 18 dapat mengganggu potensi

onkogenik virus, dan tidak diketahui apakah modifikasi dalam asam amino dari kapsid virus dapat mempengaruhi kemanjuran vaksinasi (Cid, A, *et al*, 2014). Studi mengenai variasi sekuens khususnya gen E5 HPV type 18 sangat diperlukan karena dapat memberikan informasi yang sangat berguna. HPV type 18 gen E5 mungkin merupakan target terapi penting untuk mencegah transformasi lesi pra-ganas kanker serviks dan juga untuk pengembangan vaksin yang menginfeksi pada pasien kanker serviks. Dimana skrining dan vaksinasi merupakan metode yang paling efektif dan tidak dapat dipisahkan satu sama lain sebagai upaya untuk mengontrol kasus kanker serviks. Adanya variasi molekuler pada HPV menyebabkan keefektifitas dari vaksin HPV yang beredar saat ini menjadi dipertanyakan (Wells. *et al.*, 2003 ; Tjalma. *et al.*, 2005 ; Nam. *et al.*, 2008).

Deteksi dini tetap menjadi salah satu isu yang paling penting dalam penelitian kanker serviks. Oleh karena itu, skrining secara intensif untuk mencari biomarker (gen dan/atau protein) terutama yang peka terhadap perbedaan antara pasien kanker pada stadium awal dan akhir adalah target utama dari perkembangan teknologi baru. Perkembangan genomik dan proteomik pada kanker serviks terkait dengan infeksi HPV akan membantu dalam mengidentifikasi yang paling akurat untuk mendeteksi biomarker kanker secara dini dan otomatis (Broeck. 2012).

Dari latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan mengangkat judul analisa variasi molekuler gen E5 *human papillomavirus* (HPV) dari isolat penderita kanker serviks.

## 1.2 Rumusan Penelitian

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan permasalahan dalam penelitian ini :

1. Bagaimana variasi molekuler gen E5 *human papillomavirus* (HPV) dari isolat penderita kanker serviks.
2. Bagaimana kekerabatan gen E5 *human papillomavirus* (HPV).

## 1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini :

1. Menentukan variasi molekuler gen E5 *human papillomavirus* (HPV) dari isolat penderita kanker serviks.
2. Melihat kekerabatan gen E5 *human papillomavirus* (HPV) dari isolat penderita kanker serviks.

## 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini yaitu diharapkan :

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumbangan ilmu pengetahuan tentang variasi molekuler gen E5 *human papillomavirus* (HPV)
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah data untuk penelitian selanjutnya khususnya menjadi dasar pertimbangan dan acuan dalam pembuatan vaksin terapeutik yang sesuai untuk penderita kanker serviks khususnya di Indonesia.

3. Memberikan informasi tambahan kepada klinisi tentang penanganan pasien khususnya untuk penderita kanker serviks sehingga dalam pemberian pengobatan ataupun penggunaan vaksin terapeutik yang tepat dan sesuai.
4. Memberikan informasi serta pengetahuan tentang pencegahan dan pengobatan kanker serviks.

