

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Kanker serviks merupakan kanker yang paling sering menyerang wanita di dunia. Berdasarkan data dari WHO/ICO *Information Centre on HPV and Cancer*, kanker serviks menempati urutan keempat yang paling sering menyerang wanita di dunia pada tahun 2012 dengan perkiraan kasus baru sebanyak 527.624 kasus dan jumlah kematian sebanyak 265.563. Di negara-negara berkembang kanker ini menduduki peringkat kedua dengan jumlah kasus sebanyak 444.546 kasus dan jumlah kematian sebanyak 230.158 sedangkan di negara-negara yang lebih maju penyakit ini menduduki peringkat kesebelas dengan jumlah kasus sebanyak 83.078 kasus dan jumlah kematian 35.495. Di Indonesia, kanker serviks menempati urutan kedua penyebab kanker pada wanita dengan jumlah kasus kanker serviks sebanyak 20.928 kasus dan jumlah kematian akibat penyakit ini sebanyak 9.498 kematian (WHO/ICO, 2015).

Penyebab utama dari kanker serviks adalah infeksi oleh *Human papillomavirus* (HPV) pada epitel serviks. Berdasarkan tingkat keganasannya dalam menyebabkan kanker, virus ini diklasifikasikan menjadi dua golongan, yaitu HPV berisiko rendah (*Low Risk-HPV/LR-HPV*) dan HPV berisiko tinggi (*High Risk-HPV/HR-HPV*). Jenis LR-HPV, seperti HPV 6 dan 11, dapat menyebabkan kutil kelamin atau lesi jinak dengan kecenderungan yang sangat terbatas untuk berkembang menjadi

ganas, sedangkan infeksi jenis HR-HPV, seperti HPV 16 dan 18, dikaitkan dengan terjadinya lesi intraepitel dengan potensi tinggi untuk berkembang menjadi karsinoma invasif. Hingga saat ini, lebih dari 150 genotipe HPV telah teridentifikasi dan lebih dari 40 diantaranya dapat menginfeksi serviks. HPV tipe 16 dan 18 merupakan tipe HPV yang paling umum menyebabkan kanker serviks (Bernard *et al.*, 2010).

Human papillomavirus (HPV) merupakan virus DNA beruntai ganda yang terdiri atas sekitar 8000 pasang basa dan termasuk ke dalam famili Papillomaviridae. Papillomavirus tidak memiliki selubung dan memiliki diameter 52—55 nm. Partikel virus memiliki protein kapsid yang tersusun atas 72 kapsomer. Kapsid HPV terdiri atas dua protein struktural, yaitu protein *Late 1* (L1) dan *Late 2* (L2). HPV terdiri atas delapan *open reading frame* (ORF) dimana *Open reading frame* HPV dapat dibagi menjadi tiga bagian fungsional, yaitu daerah *early* (E), daerah *late* (L), dan daerah *long control region* (LCR). Daerah *early* mengkode protein E1—E7 yang berperan dalam replikasi virus. Daerah *late* mengkode protein struktural L1 dan L2 yang berperan dalam penyusunan partikel virus, sedangkan daerah LCR merupakan daerah *non-coding* yang berfungsi untuk replikasi dan transkripsi DNA virus (Johansson C dan Schwartz S, 2013).

Penelitian pada domain virus spesifik seperti E6, E7, E2, L1, L2 dan LCR dari genom HPV 16 telah mengungkapkan adanya beberapa polimorfisme nukleotida *intratypic* dalam genom virus tersebut. Polimorfisme sekuens ini terkait dengan lokasi geografis dan etnis yang berbeda sehingga HPV16 diklasifikasikan menjadi empat varian utama

yaitu : *European Asian* terdiri dari *European (EUR)* dan *Asian (As)*, *African type I (AFR1)*, *African type II (AFR2)*, dan *Asian American/North American* yang terdiri dari *Asian American 1*, *Asian American 2* dan *North American* (Cornet *et al.*, 2012) sedangkan HPV18 diklasifikasikan menjadi tiga varian utama yaitu *European*, *Asian-American* dan *African* (Arias-Pulidas, *et al.*, 2005a,b).

Protein E7 adalah salah satu dari dua onkoprotein yang tetap diekspresikan oleh HPV dalam kanker serviks dimana protein ini mempunyai aktifitas untuk tranformasi sel. Protein E7 terdiri dari 98 residu asam amino dan terbagi atas tiga domain yaitu daerah lestari/*conserved region 1*, 2 dan 3. CR1 dan CR 2 secara signifikan berkontribusi terhadap aktivitas transformasi dari onkoprotein E7 HPV resiko tinggi. Interaksi CR 2 dengan *tumor suppressor protein* seperti pRB akan mengakibatkan degradasi pRB sehingga pRB akan kehilangan fungsinya untuk mencegah pengaktifan gen-gen yang memicu progresi siklus sel (Ghittoni *et al.*, 2010).

Mutasi pada Gen E7 HPV16 sangat jarang terjadi di berbagai populasi etnis dan geografi di seluruh dunia (Radhakrishna *et al.*, 2002). Hal ini disebabkan karena protein E7 HPV16 sangat stabil (*highly conserved*) secara *in vivo* dan struktur tersiernya tidak mentoleransi adanya substitusi asam amino (Zehbe *et al.*, 1998). Namun, beberapa penelitian telah melaporkan bahwa adanya frekwensi yang tinggi dari mutasi Gen E7 pada pasien kanker di Jepang, Korea dan Indonesia yaitu sekitar 65 sampai 75% (Boer *et al.*, 2004; Song *et al.*, 1997). Setiap perubahan dalam urutan

nukleotida protein ini bisa menginduksi perubahan fungsi biologis dari protein yang dikodekan oleh gen ini (Boumba *et al.*, 2015).

Berdasarkan data dari Pusdatin Kementerian Kesehatan RI (2013), kanker serviks merupakan penyakit kanker dengan prevalensi tertinggi di Indonesia pada tahun 2013, yaitu sebesar 0,8%. Provinsi Kepulauan Riau, memiliki prevalensi kanker serviks tertinggi yaitu sebesar 1,5%.

Oleh karena itu penelitian mengenai variasi molekuler Gen E7 pada HPV sangat diperlukan karena dapat memberikan informasi yang amat berguna, terutama untuk pengembangan vaksin, terlebih karena HPV16 dan HPV18 merupakan genotipe yang paling sering menginfeksi pada pasien kanker serviks (Cornet *et al.*, 2013). Dalam penelitian ini, keseluruhan sampel yang diteliti merupakan hasil kerjasama dengan RSUD Arifin Ahmad, Pekan Baru, Riau dan Rumah Sakit M. Djamil Padang, Sumbar, dimana sebagian besar sampel berasal dari RSUD Arifin Ahmad, Pekan Baru, Riau. Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat kemungkinan variasi molekuler yang terjadi pada gen E7 isolat HPV18 dari penderita kanker serviks dan kemudian membandingkannya dengan sekuen genom HPV18 yang tersedia pada *GeneBank* untuk melihat kekerabatannya dengan tiga varian HPV18 yang sudah ada.

1.2. Rumusan penelitian

1. Bagaimanakah variasi molekuler gen E7 isolat HPV18 dari penderita kanker serviks di RSUD Arifin Ahmad Pekan Baru, Riau

dan RS M. Djamil Padang, Sumbar bila dibandingkan dengan sekuen gen E7 HPV18 yang tersedia pada *GeneBank* ?

2. Bagaimanakah pola kekerabatan antara isolat gen E7 HPV18 dari penderita kanker serviks di RSUD Arifin Ahmad Pekanbaru, Riau dan Rumah Sakit M. Djamil Padang, Sumbar dengan sekuen gen E7 HPV18 yang tersedia pada *GeneBank*?

1.3. Tujuan penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Menentukan variasi molekuler gen E7 isolat HPV18 dari penderita kanker serviks di RSUD Arifin Ahmad Pekanbaru, Riau dan Rumah Sakit M. Djamil Padang, Sumbar
2. Menentukan kekerabatan antara isolat gen E7 HPV18 dari penderita kanker serviks di RSUP Arifin Ahmad Pekanbaru, Riau dan Rumah Sakit M. Djamil Padang, Sumbar dengan sekuen gen E7 HPV18 yang tersedia pada *GeneBank*

1.4. Manfaat penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumbangan ilmu pengetahuan tentang variasi molekuler gen E7 HPV18.
2. Dengan diketahuinya variasi molekuler gen E7 HPV18 dari penderita kanker serviks di Rumah Sakit Riau dan Rumah Sakit M. Djamil Padang,

diharapkan dapat menjadi dasar bagi pembuatan vaksin terapeutik yang sesuai untuk penderita kanker serviks di Indonesia.

1.5. Hipotesa penelitian

1. Isolat HPV18 yang berasal dari penderita kanker serviks pada RSUD Pekan Baru, Riau dan Rumah Sakit M. Jamil Padang, Sumbar memiliki variasi molekuler bila dibandingkan dengan HPV yang ada pada *GeneBank*.
2. Isolat gen E7 HPV18 yang berasal dari penderita kanker serviks di RSUD Pekan Baru, Riau dan Rumah Sakit M. Jamil Padang, Sumbar memiliki kekerabatan yang dekat dengan varian HPV18 yang ada pada *GeneBank*.

1.6. Defenisi operasional

Variasi molekuler pada isolat gen E7 HPV18 dari penderita kanker serviks dengan panjang sekuen 318 bp dilihat menggunakan *DNA sequencer* kemudian dibandingkan dengan referensi isolat HPV18 yang tersedia pada *GenBank* menggunakan program *online BLAST 2.0 software server* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>), *Bioedit*[®] dan *ClustalX*[®]. Analisa kekerabatan antara isolat sampel dengan tiga jenis varian HPV18 menggunakan *software Mega*[®].