

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker serviks yang disebabkan oleh *Human papillomavirus* (HPV) menempati peringkat 4 dari jenis kanker yang paling banyak diderita penduduk dunia dan diperkirakan 527.624 kasus baru kanker serviks terdeteksi pada wanita di seluruh dunia. Lebih dari 85% kasus kanker serviks tersebut terjadi di negara berkembang. Di Indonesia prevalensi penyakit kanker serviks juga cukup tinggi. Berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 kanker ini menduduki posisi kedua sebagai kanker yang paling banyak diderita setelah kanker payudara. Data yang sama memperlihatkan bahwa setiap tahunnya di Indonesia terdeteksi kasus baru 20.928 dan 9.498 menyebabkan kematian (WHO/ICO, 2015).

Meskipun jenis kanker ini adalah umum dikalangan wanita Indonesia, prevalensinya belum bisa diketahui secara pasti. Salah satu penyebabnya karena data pasien diperoleh hanya dari instalasi rumah sakit dan bukan berdasarkan suatu survei yang komprehensif dan menyeluruh. Kalaupun ada penelitian mengenai kanker serviks, hal ini tidaklah bersifat sistematis dan berskala nasional. Penelitian terhadap pasien kanker serviks di RSCM Jakarta, menemukan tiga jenis tipe HPV yang paling banyak dijumpai yaitu tipe 16 (44%), 18 (39%), dan 52 (14%). Penelitian yang dilakukan di 3 daerah di Indonesia yaitu Jakarta, Tasikmalaya dan Bali, melaporkan 3 tipe HPV yang paling banyak diidap adalah tipe 52 (23,2%), 16 (18,0%) dan 18 (16,1%) (Schellkans *et al*, 2004; De Boer *et al*, 2005; Vet *et al* 2008).

Berdasarkan tingkat keganasan penyakit yang diakibatkannya, maka HPV dibagi atas 2 golongan yaitu *high risk* (resiko tinggi) dan *low risk* (resiko rendah). Disebut resiko tinggi karena memiliki protein onkogen yang dapat menyebabkan kanker serviks, contoh yang paling umum adalah HPV tipe 16 dan 18, di samping HPV tipe 31, 33, 35, 39, 45, 50, 51, 53, 55, 56, 58, 59, 64 dan 68. Sedangkan yang tergolong resiko rendah adalah HPV tipe 6 dan 11 yang dapat menyebabkan kutil kelamin.

Bersama-sama dengan E7, gen E6 dianggap sebagai onkogen yang dapat terikat pada domain khusus atau spesifik yang dikenal sebagai PDZ (Howie *et al*, 2009). Protein PDZ yang terikat pada E6 misalnya hDlg1 dan 4, MAGI-1, -2, -3, hScrib dan PTPN3. Protein-protein ini bersifat sebagai adaptor untuk menghubungkan *ubiquitin ligase* terhadap target dari E6. E6 mungkin saja ditemukan dalam keadaan utuh ataupun terpotong (dilambangkan dengan E6*). Terjadinya ikatan antara E6 dengan p53 (yang merupakan *tumor suppressor gene*) akan menginaktifkan proses apoptosis dan menyebabkan proliferasi sel kanker.

Dalam rangka pencegahan kanker serviks, WHO merekomendasikan penggunaan vaksin secara rutin yang diberikan kepada perempuan berusia 9-25 tahun dan belum pernah aktif secara seksual. Vaksin ini diberikan dalam 3 dosis yaitu bulan ke-0, 1-2, dan 6. Tujuan jangka panjangnya adalah mengupayakan penekanan angka kejadian kanker serviks dan mengurangi beban biaya yang harus ditanggung oleh suatu negara akibat hal ini. Hingga akhir 2013, lebih dari 40 negara telah memasukkan vaksinasi HPV ke dalam program imunisasi nasional mereka dan hanya 3 yang merupakan negara berkembang (WHO, 2014).

Saat ini sudah ada 3 jenis vaksin HPV yang resmi beredar di pasaran yaitu vaksin quadrivalent (efektif mencegah virus HPV tipe 6, 11, 16 dan 18) dengan merk dagang *Gardasil*[®] yang diproduksi oleh Merck dan jenis bivalent (efektif mencegah virus HPV tipe 16 dan 18) dengan merk dagang *Cervarix*[®] yang diproduksi oleh Glaxo Smith Klin (FT Cutts *et al.*, 2007) serta yang baru saja diproduksi pada bulan Desember 2014 adalah Gardasil 9[®] (efektif mencegah HPV tipe 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 dan 58). Ketiga vaksin yang beredar itu bersifat preventif (atau profilaksis), artinya efektif bila diberikan pada wanita muda dengan kisaran usia 9-25 tahun yang belum pernah aktif secara seksual dan boleh jadi sangat efektif untuk mengurangi kejadian kanker serviks yang diakibatkan terutama oleh tipe 16 dan 18 (Stanley *et al.*, 2006).

Penemuan variasi molekuler menyebabkan efektifitas vaksin perlu ditinjau ulang. Data studi epidemiologi membuktikan bahwa variasi molekular dari genom HPV mempengaruhi *patogenitas dan onkogenitas* virus (Kawana *et al.*, 2012). Terlebih lagi bila infeksi itu disebabkan oleh tipe HPV dari jenis yang jarang dijumpai sehingga bahkan tidak terdeteksi oleh kit komersial (Bello *et al.* 2011; Meiring *et al.*, 2012). Khusus untuk kasus HPV di Indonesia, menilik hasil penelitian sebelumnya diketahui bahwa selain HPV tipe 16 dan 18, maka tipe 52 juga termasuk yang dominan dalam menyebabkan kanker serviks.

Data yang diperoleh dari 25 daerah geografis yang berbeda dari seluruh dunia mengindikasikan bahwa untuk HPV tipe 16 saja telah berevolusi dan memiliki 6 cabang filogenitas yaitu varian *Asian* (A), *Europe* (E), *Asian-American* (AA), *African-1* (AFR 1), *African-2* (AFR 2) dan *North American* (NA). Hal ini juga menjelaskan adanya varian-varian alami HPV disebabkan karena berasal dari

individu berbeda yang tinggal di daerah yang berbeda pula. Selain berbeda dalam hal variannya, variasi molekular juga mungkin terjadi pada gen atau protein penyusun HPV terutama yang bersifat onkogenik dimana salah satunya adalah protein E6. Dengan kata lain dapat disimpulkan bahwa HPV tipe yang sama (misal tipe 16) dapat memiliki varian yang berbeda dan varian yang sama mungkin pula memiliki variasi molekular karena memiliki perbedaan urutan nukleotidanya (Ho *et al*,1993; Yamada *et al*, 1995). Sedangkan untuk HPV 18 sendiri terdiri dari 3 cabang utama yaitu *Asian-American* (AA), *Europe* (E) dan *African* (Af) (Arias-Pulidas *et al*, 2005). Hal ini mungkin didasari fakta bahwa studi mengenai HPV 18 belumlah seintensif HPV 16.

Berkaitan dengan hal tersebut, kami bermaksud melakukan penelitian terhadap isolat sampel yang berasal dari penderita kanker serviks yang berasal dari daerah Padang dan Pekanbaru. Tujuannya untuk melihat kemungkinan variasi molekular apa saja yang paling banyak dijumpai pada gen E6 HPV 18 serta membandingkannya dengan referensi yang terdapat pada *genbank* untuk melihat filogeni atau kekerabatannya.

1.2 Rumusan Penelitian

Pada penelitian ini akan diamati apakah terdapat variasi molekular gen E6 dari HPV tipe 18 atau tidak, jenis variasi molekular yang terjadi, variasi asam amino yang mungkin timbul karena adanya variasi molekular gen E6 HPV 18 serta melihat hubungan kekerabatan antar isolat sampel dengan sekuens referens dari *genbank* melalui pohon filogeni.

1.3 Hipotesa

Berdasarkan kedekatan letak geografis, penulis menduga bahwa varian gen E6 HPV 18 yang mungkin muncul dari isolat sampel adalah jenis *Asian-American*.

1.4 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah :

1. Mengamati variasi molekular dari gen E6 dari HPV tipe 18
2. Menentukan variasi asam amino yang mungkin terjadi
3. Melihat kekerabatan antar isolat gen E6 HPV tipe 18 dengan sekuens referens NC001357 pada *genebank*

1.5 Manfaat Penelitian

1. Dengan diketahuinya variasi molekular gen E6 dari HPV tipe 18 yang berasal dari isolat asli penduduk Indonesia dan dipublikasikan dalam bentuk jurnal, diharapkan dapat memberi sumbangan dalam penelitian mengenai HPV tipe 18 di Indonesia khususnya dan dunia umumnya.
2. Dengan diterbitkannya hasil penelitian ini dalam bentuk tesis diharapkan dapat memberi manfaat bagi peneliti lain di lingkungan Universitas Andalas khususnya dan Indonesia umumnya yang membutuhkan informasi mengenai gen E6 HPV 18 yang terdapat dalam tesis ini

3. Bagi penulis sendiri, dengan penelitian yang dilakukan ini telah membuka wawasan dan memperkaya pengetahuan tentang gen E6 HPV 18 khususnya dan kanker serviks pada umumnya

