

BAB 1

PENDAHULUAN

Kanker serviks merupakan kanker keempat yang paling banyak terjadi di dunia, setelah kanker payudara, kolorektal dan paru, dengan perkiraan sekitar 527.624 pasien yang didiagnosa kanker ini tiap tahunnya (*Information Centre on HPV and Cancer*, 2017). Pada tahun 2013, kanker serviks dan payudara merupakan penyakit kanker dengan prevalensi tertinggi di Indonesia, yaitu kanker serviks sebesar 0,8% dan kanker payudara sebesar 0,5% (Kementerian Kesehatan RI, 2015). *International Agency for Research on Cancer* (IARC) memperkirakan pada tahun 2050 populasi perempuan di usia 15 tahun ke atas yang menderita kanker serviks diseluruh dunia mencapai tiga milyar (Pradita dkk, 2014).

Faktor utama penyebab kanker serviks adalah infeksi *Human papillomavirus* (HPV) (Suwiyoga, 2007). HPV adalah virus kecil dari genus *papillomavirus* yang memiliki DNA untai ganda sirkular. HPV ditransmisikan secara seksual oleh orang yang telah terinfeksi HPV (Dunne & Markowitz, 2006). HPV dikategorikan menjadi tipe risiko tinggi (*high risk* HPV; HRHPV) dan tipe risiko rendah (*low risk* HPV; LRHPV) berdasarkan kemampuan virus terhadap timbulnya kanker (Paavonen, 2007). *High risk* HPV memiliki risiko tinggi menyebabkan kanker serviks, seperti HPV tipe 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 66, 68, dan 82. Sedangkan *low risk* HPV dapat menyebabkan tumor jinak, yaitu tipe 6, 11, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, dan 81 (Hakim, 2010).

Pada studi epidemiologi yang dilakukan di Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta oleh Schellenkens, *et al.* (2004) dengan 74 spesimen dari pasien kanker serviks yang baru didiagnosa menunjukkan penyebab terbanyak kanker serviks adalah infeksi HPV tipe 16 (41,9%) dan tipe 18 (37,8%). Hasil yang sama juga ditemukan di Malaysia bahwa prevalensi tipe HPV pada penderita kanker serviks paling banyak adalah HPV tipe 16 dan 18 (*Information Centre on HPV and Cancer*, 2017).

Menurut Macias, *et al.* (2004), genom HPV berbeda secara geografis karena evolusi kelompok etnis terkait zaman prasejarah. Menurut Berumen, *et al.* (2001) bahwa keragaman genetik tipe HPV memungkinkan terjadinya perbedaan secara biologi, potensi karsinogenik, dan cenderung memperlihatkan perbedaan secara geografis. Studi diversitas sekuen genom penting untuk menegaskan *database* yang bermanfaat dalam diagnostik dengan pendekatan DNA, studi genotip-fenotip, serta analisis filogenetik. Varian dan sub tipe HPV memegang peranan penting sebagai petunjuk memahami evolusi HPV dan untuk mengetahui genom intermediet yang berkaitan dengan perbedaan tipe. Variasi sekuen DNA pada studi epidemiologi digunakan sebagai penanda untuk melacak pola penyebaran virus pada populasi dan melihat hubungan diversitas genom dengan diversitas fenotip, misalnya berupa perbedaan secara biologi maupun patologi. Penelitian DNA juga memberikan peluang untuk mengetahui hubungan keragaman genom dengan tingkat keparahan penyakit (Wuriningtyas dkk, 2014).

Salah satu pendekatan untuk mengetahui keragaman genetik adalah menggunakan metode *Random Amplified Polymorphic DNA* (RAPD), yang

merupakan modifikasi dari *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Pada bidang mikrobiologi, RAPD telah digunakan untuk analisis filogenetik bakteri dan fungi. Pada tahun 2001, teknik ini digunakan pertama kali untuk studi virus, hasil menunjukkan akurasi yang baik pada analisis hubungan kedekatan isolat *Orthopoxvirus* (Stemmler, *et al.*, 2001). Kemudian diikuti oleh Afonso, *et al.* (2006) yang melakukan karakterisasi *Bovine herpesvirus*. Sedangkan untuk *Human papillomavirus* belum dilakukan analisis karakterisasi menggunakan teknik RAPD.

Penelitian variasi genetik HPV sebelumnya telah dilakukan menggunakan teknik PCR konvensional dan *nested* PCR. Pada pelaksanaan kedua metode tersebut harus diketahui lebih dahulu sekuens HPV untuk memilih primer yang cocok. Pada penelitian yang dilakukan oleh Satish, *et al.* (2005) menunjukkan bahwa terdapat variasi genetik HPV tipe 16 E6 pada sekuens 350G yang berhubungan dengan patogenitas kanker serviks. Macias, *et al.* (2003) menggunakan teknik PCR konvensional menunjukkan bahwa terdapat variasi genetik HPV tipe 18 pada posisi genom 7529, 7567, 7592, dan 7670. Adanya variasi molekuler pada HPV menyebabkan keefektifitasan dari vaksin HPV yang beredar saat ini menjadi dipertanyakan, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut tentang variasi genomik HPV.

Malaysia merupakan salah satu negara tetangga Indonesia. Negara ini memiliki penduduk heterogen yang terdiri atas beberapa etnis, seperti Melayu, Cina, India, dan lainnya. Menurut Heinzl, *et al.* (1995) bahwa terdapat korelasi minor antara varian HPV dengan asal geografi dan etnis. Pada penelitian ini

digunakan isolat DNA *Human papillomavirus* tipe 16 dan 18 yang berasal dari Indonesia dan Malaysia.

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat tingkat kedekatan genetik *Human papilomavirus* antara isolat Indonesia dengan isolat dari Malaysia. Keunggulan teknik RAPD dibanding PCR konvensional maupun *nested* PCR adalah tidak dibutuhkan *sequencing* dan dalam pengerjaan lebih sederhana. Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai salah satu metode alternatif yang dapat digunakan untuk karakterisasi virus, terutama *Human papilomavirus* dan dapat dijadikan sebagai sumber informasi mengenai keragaman genetik *Human papilomavirus*.

