

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker serviks merupakan penyakit keganasan kedua terbanyak pada wanita di dunia dan memiliki tingkat prevalensi tertinggi di dunia (Bruni *et al.*, 2017). Menurut Farley *et al.*, (2015) kanker serviks di dunia diperkirakan 528.000 kasus baru dan 266.000 kematian pada tahun 2012. Apabila angka penambahan kasus baru ini konstan, maka diperkirakan pada tahun 2025 kanker serviks di dunia akan mencapai 20 juta kasus baru. *International Agency for Research on Cancer* (IARC) juga telah memperkirakan pada tahun 2050 populasi perempuan usia 15 tahun ke atas yang menderita kanker serviks di seluruh dunia mencapai tiga miliar (Pradita *et al.*, 2014).

Sadalla *et al.*, (2015) mengungkapkan di negara Brazil diperkirakan 5.430 kematian yang terjadi akibat kanker serviks pada tahun 2013. Kanker serviks juga menjadi penyebab utama kematian bagi wanita di Amerika. Tingkat insiden kanker serviks di Amerika adalah (8,9 per 100 000), lebih dari 10.000 pasien baru mengalami kanker serviks setiap tahun, dan 3.600 wanita di Amerika Serikat meninggal karena stadium lanjut penyakit ini setiap tahunnya (Ramathuba *et al.*, 2016).

Risiko kanker serviks terbanyak terjadi pada negara berkembang (Husain dan Ramakrishnan, 2015). Persentasenya yakni sekitar 85% kasus (Kumar, 2016). Sekitar 20% kasus baru di seluruh dunia didiagnosis di negara India, dan negara-negara bagian Sahara terdapat sekitar 34,8 kasus baru dari 100.000 wanita (Toan *et al.*, 2016). Menurut Hidayat *et al.*, (2014) tingginya kasus di negara berkembang ini disebabkan oleh terbatasnya akses skrining dan pengobatan sehingga mayoritas penderita yang datang berobat sudah dalam kondisi kritis. Kondisi ini juga terjadi di Indonesia yang juga termasuk ke dalam negara berkembang. Data Riset Kesehatan Dasar (Rikesda) tahun 2013 menunjukkan kanker serviks memiliki prevalensi tertinggi di Indonesia yaitu sebesar 0,8% dengan jumlah estimasi absolut 98.692 jiwa (Pusdatin Kemkes, 2015). Provinsi Sumatera Barat menempati urutan ke 8 dari 34 provinsi dengan prevalensi 0,9% atau diperkirakan sekitar 2.285 orang yang didiagnosis kanker serviks.

Faktor risiko utama kanker serviks ini berkaitan dengan infeksi Human papillomavirus (HPV) pada epithelium serviks (Akyar *et al.*, 2013; Manga *et al.*, 2015; Nurcahyanti, 2016). HPV ditetapkan sebagai etiologi agen infeksius penyebab dan perkembangan kanker serviks. Diperkirakan 5% kanker pada manusia disebabkan oleh infeksi *Human papillomavirus* (HPV) dan sebagian kanker ini berasal dari kanker serviks. Di antara semua tipe, HPV tipe 16 merupakan penyebab utama kanker serviks, di dunia (45,5%) dan di Indonesia (60%) (Bruni *et al.*, 2017). Infeksi HPV tipe onkogenik (risiko tinggi), 70% menyebabkan kanker serviks, serta berhubungan dengan kanker anogenital pada laki-laki dan perempuan, seperti kanker pada penis, vulva, vagina, anal, serta kanker orofaring (Setiawati, 2014). sekitar 100 subtype yang berbeda dari HPV dengan variasi berbeda dalam potensi dan onkogenik, secara khusus menginfeksi saluran anogenital adalah HPV tipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 52, 56, 58, 66, dan 69 (Faridi *et al.*, 2011)

Pada penelitian sampel kanker serviks terbukti adanya *DeoksiribonukleidAcid* HPV (DNA HPV) pada 99,7% sampel yang diteliti dan tipe tersering ditemukan adalah tipe 16, 18, 31 dan 45. Hal ini menunjukkan bahwa HPV risiko tinggi berperan penting dalam perkembangan kanker serviks dan menjadi alasan WHO untuk menetapkan bahwa HPV 16 dan HPV 18 menjadi agen karsinogen pada manusia. Di Indonesia prevalensi HPV tipe 16 dan 18 juga memiliki prevalensi terbanyak yang hampir sama dengan negara lain pada umumnya (Lipinwati, 2014).

Human papillomavirus (HPV) merupakan merupakan virus DNA non-envelop yang relatif kecil dengan ukuran sekitar 7.200-8.000 pasang basa dan manusia merupakan satu-satunya inang bagi virus ini. *Human papillomavirus* (HPV) diselubungi oleh suatu protein kapsid yang terutama disusun oleh protein L1 (Kapsid mayor) dan protein L2 (kapsid minor). Genom virus ini terdiri dari DNA melingkar untai ganda mulai dari 5-8 kbp dan dibagi menjadi tiga region, region pertama yaitu daerah *non-coding* (regulasi awal) atau disebut juga *long-control region* (LCR) sebesar 400 - 1.000 bp. Region kedua adalah daerah wilayah awal yang terdiri dari *Early Protein Open Reading Frame* (ORF) seperti E1, E2, E4, E5, E6 dan E7. Region ketiga adalah daerah wilayah akhir *late protein* yang mengkode protein L1 dan L2 yang

berfungsi untuk pembentukan kapsid virus atau amplop virus, yang mana kapsid *L1* dan *L2* berperan dalam penularan virus HPV (Blitzer *et al.*, 2014).

Major late protein L1 atau protein kapsid mayor *L1* merupakan suatu protein yang terdapat pada kapsid selubung virus. Amplop virus ini tersusun atas 360 protein kapsid mayor *L1* yang diatur dalam subunit yang dikenal sebagai pentamer dan kapsomer, dan protein kapsid minor *L2* yang terletak dipusat kapsomer. Pentamer *L1* dapat diekspresikan dalam suatu sistem yang menyelubungi virus dan dengan kemampuan untuk secara spontan membuat diri menjadi partikel seperti virus atau *virus-like particles* (VLP) (Frazer, 2014; Choi dan Park, 2016).

Protein *L1* dan *L2* masing-masing 83% dan 17% menyusun kapsid virus atau mantel virus oleh karenanya *L1* hadir selama infeksi awal yang memiliki sifat perakitan menjadi partikel mirip virus (VLP) yang pada akhirnya penting dalam memunculkan respon imun yang efektif, hal ini telah digunakan sebagai target ideal untuk vaksin HPV, ditemukannya perbedaan nukleotida dalam varian HPV yang mengarah pada perubahan asam amino yang dapat mengganggu struktur, sifat fungsional atau antigen virus yang spesifik yang dianggap penting untuk membedakan antara potensi menular dan mendefinisikan epitop yang relevan terhadap desain vaksin (Pillai *et al.*, 2009)

Pemanfaatan *L1* sebagai VLPs juga berkaitan dengan pengikatan HPV pada permukaan sel. Kebanyakan HPV menginfeksi dengan melakukan pelekatan awal glycosaminoglycan (GAG), Heparan Sulfat (HS) melalui *L1* pada membran basal atau permukaan sel (Biryukov dan Meyers, 2015). Menurut Heerden *et al.*, (2017) pelekatan HPV ke heparin sulfate proteoglycan (HSPG) pada membran basal merupakan tahapan awal infeksi HPV.

Beberapa penelitian telah membuktikan terdapat variasi gen *L1* HPV 16 di beberapa negara. Variasi gen *L1* ini dapat berpengaruh pada ikatan virus yang mempengaruhi struktur atau penyesuaian protein dan akhirnya mengarah pada perubahan fungsi biologis termasuk pengenalan imunologis oleh host. Variasi dari gen *L1* juga akan mempengaruhi efektivitas dari vaksin yang ada. Menurut penelitian yang dilakukan oleh El-Aliani *et al.*, (2017) di Maroko, terdapat 17 perubahan nukleotida gen *L1* HPV 16 dari 35 sampel yang diteliti, dari 17 perubahan nukleotida

tersebut terdapat *silent mutation* dan 5 *missense mutation*. Kelima *missense mutation* tersebut yaitu A/C (6694), G/A (6801), G/A (6819), Insersi ATG (6903), dan Delesi GAT (6950). diantara 5 *missense mutation* yang diperoleh, 4 tidak mempengaruhi daerah imunogenik *L1* dan hal tersebut tidak mempengaruhi melekatnya antibodi monoklonal yang menargetkan HPV 16 sedangkan substitusi A/C (6694) pada loop H-1 menunjukkan dampak potensial dari mutasi terhadap ke efektifan vaksin anti HPV yang ada (El-Aliani, 2017)

Berdasarkan permasalahan tersebut, maka perlu dilakukan penelitian untuk melihat variasi molekuler gen protein kapsid mayor (*L1*) tipe 16 *Human papillomavirus* dari isolat pasien kanker serviks.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut.

1. Bagaimana sekuen lengkap gen *L1* tipe 16 *Human papillomavirus* ?
2. Bagaimanakah variasi molekuler gen *L1* HPV tipe 16?
3. Bagaimana posisi HPV 16 pada pohon filogenik?
4. Dimana posisi *Open Reading Fram* (ORF) gen *L1* HPV

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, tujuan penelitian ini sebagai berikut.

1. Mengetahui urutan sekuen nukleotida gen *L1* tipe 16 *Human papillomavirus*
2. Mengetahui variasi molekuler gen *L1* tipe 16 *Human papilloma virus*
3. Mengetahui posisi HPV 16 pada pohon filogenik.
4. Mengidentifikasi *Open Reading Fram* (ORF) gen *L1* HPV

1.4 Manfaat Penelitian

1. Manfaat ilmiah, penelitian ini dapat menambah pengetahuan dasar mengenai data genomik yang berhubungan dengan *human papillomavirus* (HPV) tipe 16.
2. Manfaat praktis, penelitian ini memberikan informasi mengenai dasar ilmiah mengenai varian nukleotida *human papillomavirus* (HPV) tipe 16
3. Manfaat institusi Pendidikan sebagai referensi untuk penelitian selanjutnya