

Nomor ISSN : 2477-1597

Proceeding Seminar Nasional Keperawatan & Presentasi Ilmiah

"Trauma Healing Pada Kekerasan Anak dan Remaja"

Palembang, 26 November 2016

IKAPERSI DAN BEM

PROGRAM STUDI ILMU KEPERAWATAN

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA





Daftar Isi Artikel Penelitian

Oral Presentation

| | |
|--|---------|
| Determinan Rendahnya Pengetahuan Tentang Pencegahan, Penularan Dan Pelayanan Hiv/Aids Dan Sikap Stigma Dan Diskriminan Wus Di Sumatera Selatan Najmah, Indah Purnama Sari, Tri Novia Kumalasari | 153-158 |
| Prosedur <i>Self Management Education Program</i> Pada Pasien PPOK Anggi Pratiwi | 159-163 |
| Pemberdayaan Masyarakat Dalam Penanganan Kegawatdaruratan Kesehatan Akibat Bencana di Desa Cikondang dan Desa Kondangmekar Kecamatan Cingambul Kabupaten Majalengka Etika Emaliyawati, Titis Kurniawan, Ristina Mirwanti | 164-170 |
| Ketahanan Stres Pada Pasien Gagal Ginjal Kronis Yang Menjalani Terapi Hemodialisis Di Ruang Hemodialisa Blud RSUD Dr. Doris Sylvanus Palangka Raya Syam'ani | 171-177 |
| Kesuburan Pria Menggunakan Parameter Semen dan Kaitannya dengan Paparan Pekerjaan Sri Nita | 178-184 |
| Hubungan Pola Asuh Orang Tua Dengan Perkembangan Anak Balita Di PAUD Permataku Palu Andi Fatmawati | 185-192 |
| Hubungan Peran Perawat Sebagai <i>Edukator</i> Dengan Pengetahuan Ibu Tentang Pneumonia Pada Bayi Di Wilayah Kerja Puskesmas Talise Fajrillah Kolomboy | 193-198 |
| Hubungan Polimorfisme Gen <i>Interleukin 12B rs3212227</i> Dengan Kejadian Kanker Serviks Lusia Hayati, Triwani, Widdya Anggraini, Mgs.H.M.Irsan Saleh | 199-203 |
| Efektivitas Madu, Kacang Hijau Dan Bayam Sebagai Alternative Menurunkan Anemia Ibu Hamil Jum Natosba, Arie Kusumaningrum | 204-209 |
| Tingkat Stress Mahasiswa Tahun Pertama Fakultas Kedokteran Unsri Amalia Juniarily, Ade Muhammad Richard, Bima Al Fachri | 210-214 |
| Faktor Determinan Pemberian Asi Eksklusif Pada Ibu Menyusui Yang Bekerja Di Perkebunan Sawit Jaji, Jum Natosba, Fuji Rahmawati | 215-224 |

HUBUNGAN POLIMORFISME GEN *INTERLEUKIN 12B* rs3212227 DENGAN KEJADIAN KANKER SERVIKS

¹Lusia Hayati, ²Triwani, ³Widya Anggraini, ⁴Mgs.H.M.Irsan Saleh

¹Bagian Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

²Bagian Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

³Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

⁴Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

Email: lusia_hayati00@yahoo.com

Abstrak

Di Indonesia kanker serviks merupakan kanker pada perempuan yang menduduki urutan teratas. Beberapa faktor risiko terjadinya kanker serviks yaitu umur >35 tahun, berganti-ganti pasangan seksual, hubungan seks di bawah usia 16 tahun, merokok, ras, paritas yang tinggi. Penyebab dari kanker serviks adalah *Human Papilloma Virus* (HPV). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen *IL-12B* rs3212227 dengan kejadian kanker serviks. Terdapat 70 sampel yang dibagi 2 kelompok, yaitu 35 Kasus dan 35 Kontrol. Penentuan Genotip dan Alotip menggunakan teknik PCR-RFLP. Analisa *Chi-Square* $\alpha \leq 0,05$. Frekuensi genotip pada kelompok kasus didapatkan genotip AA (48,6%), AC (40,0%) dan CC (11,4%), sedangkan frekuensi genotip kelompok kontrol didapatkan AA (71,4%), AC (22,9%) dan CC (5,7%). Pada kelompok kasus frekuensi alel A (68,6%), dan alel C (31,4%), sedangkan pada kelompok kontrol alel A (82,9%) dan alel C (17,1%). Hasil *Chi Square* Genotip didapatkan p_{value} 0,088 *Odd Ratio* (OR) 2,647 dan 95% (CI) 0,985 – 7,113 sedangkan alel p_{value} 0,076 *Odd Ratio* (OR) 2,215 dan 95% (CI) 0,995- 4,933. Disimpulkan tidak ada hubungan antara genotip dan alel terhadap polimorfisme gen *Interleukin 12B* (*IL12B*) rs3212227 dengan kejadian kanker serviks.

Kata Kunci : *Interleukin 12B* (*IL12B*) rs3212227, kanker serviks, polimorfisme

| | |
|--------------------------------|-------------------|
| No. REG. PUBLIKASI DOSEN | |
| UPKK FAKULTAS KEDOKTERAN UNSRI | |
| GL | 19 Des 2017 |
| No | 04 28 06 01 16 01 |
| REG | - 0026 |

PENDAHULUAN

Di Indonesia kanker serviks merupakan kanker pada perempuan yang menduduki urutan teratas, sedangkan di negara maju kejadian kanker serviks mengalami penurunan (Andrijono, 2007). Kanker serviks pada orang Melayu dan yang disunat menunjukkan angka lebih rendah daripada keturunan India atau Cina, mungkin karena adanya *smegma* yang bersifat karsinogenik. Kanker serviks uteri pada wanita Yahudi dinegaranya lebih banyak dari pada yang merantau ke luar negeri. Hal ini menunjukkan adanya pengaruh lain terhadap terjadinya kanker (Pasaribu, 2006)

Infeksi HPV merupakan faktor etiologi kanker serviks. Pendapat ini ditunjang oleh berbagai penelitian. Penelitian yang dilakukan oleh *International Agency for Research on Cancer* (IARC) terhadap 1000 sampel dari 22 negara didapatkan adanya infeksi HPV pada sejumlah 99,7% kanker serviks (Munoz, Castellsague, de Gonzalez & Gissmann, 2006; Sawaya, McConnell & Kulasingam, 2003). Kanker memiliki kerentanan genetik multi-faktorial. Dimana sistem kekebalan tubuh dapat menyebabkan risiko genetik untuk kanker; pertama, imunitas bawaan dapat memberikan stimulasi pertumbuhan sel oleh peradangan, yang terkenal dengan sebutan faktor promosi tumor, dan kedua, kekebalan adaptif dapat mendeteksi dan menghilangkan sel-sel kanker sesuai dengan imunosurveilans hipotesis (Kaarvatn, Vrbanec, Kulic, Knezevic, Petricevic, Balen, Vrbanec & Dembic, 2012).

Respon kekebalan tubuh diatur oleh interaksi limfosit dengan antigen-presenting sel, dan sitokin. Salah satu yang paling menarik adalah *interleukin-12* (*IL-12*), pengatur penting sitokin yang memiliki fungsi penting dalam inisiasi dan regulasi respon imun seluler (Huang, Cancilla &

Morahan, 2000). *IL-12* adalah sitokin heterodimerik, dikodekan oleh dua gen yang terpisah, yaitu *IL12A* yang mengkode subunit p35 dan *IL12B* yang mengkode subunit p40. Subunit p40 adalah sebuah blok bangunan umum *IL-12* dan *IL-23* cytokines (Trinchieri, Stefan & Kastelein, 2003). Subunit p40 diungkapkan terutama oleh makrofag dan diaktifkan sel B. Fungsi subunit *IL-12B* (p40) di sistem kekebalan tubuh merupakan varian genetik dalam gen yang mengkode sitokin penting dalam menyebabkan kelainan immunoregulatory (Huang, Cancilla & Morahan, 2000). Salah satu polimorfisme pada *IL12B* adalah *rs3212227*. Pada penelitian di Tiongkok menyatakan *IL12B rs3212227* berinteraksi terhadap risiko kanker serviks, terutama di kalangan pasien tahap awal, menunjukkan bahwa polimorfisme nukleotida tunggal menjadi biomarker untuk kerentanan kanker serviks (Xiaojun et all, 2009). Belum adanya data penelitian yang dilakukan di Sumatera Selatan Khususnya di Palembang mengenai hubungan polimorfisme gen *IL-12B rs3212227* dengan kejadian kanker serviks menarik minat penulis untuk melakukan penelitian tersebut.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain Kasus Kontrol (*Case-Control*). Sampel dalam penelitian ini yaitu 70 sampel spesimen darah yang telah menjadi koleksi sampel di laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Unsri, yang masing-masing 35 spesimen pada kelompok kasus dan 35 pada kelompok control. Analisis DNA menggunakan metode PCR-RFLP (polymerase chain reaction – restriction fragment length polymorphisms)

Setelah dilakukan ekstraksi/isolasi DNA sampel darah kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan *Polimerase Chain reaction* (PCR) *gen IL12B rs 3212227* menggunakan primer *forward* 5'GATATCTTTGCTGTATTTGTATAGTT-3' dan primer *reverse* 5'-AATATTTAAATAGCATGAAGGC-3'. Proses sintesis DNA dilakukan sebanyak 30 siklus berlangsung dalam 3 tahap, yaitu denaturasi, annealing, dan ekstensi. Pre denaturasi awal 95°C selama 4 menit, dilanjutkan denaturasi 95°C selama 30 detik, kemudian tahap annealing 59°C selama 30 detik, tahap ekstensi 72°C selama 35 detik, dan ekstensi tambahan 72°C selama 7 menit. Produk hasil PCR berupa amplikon dievaluasi untuk membuktikan keberhasilan ekstraksi DNA yang telah dilakukandengan cara elektroforesis melalui media gel agarose konsentrasi 2% yang mengandung *ethidium bromide* selama 25 menit dengan kekuatan 100 volt dan kecepatan 400 ampere. Hasil elektroforesis kemudian divisualisasi dengan menggunakan sinar Ultra Violet (UV) dan dibaca pada monitor komputer.

Setelah tahap PCR dilanjutkan dengan *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP) yaitu tahapan restriksi menggunakan enzim *TaqI*, dengan cara mencampur produk hasil PCR (amplikon) dengan enzim restriksi *TaqI* pada suhu 65°C selama 2 jam. Setelah proses RFLP selesai dilanjutkan dengan tahap elektroforesis kembali menggunakan gel agarose 4% yang mengandung *ethidium bromide* selama 25 menit dengan kekuatan 100 volt dan kecepatan 400 ampere.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1.
Distribusi Frekuensi Karakteristik Umum Subjek Penelitian

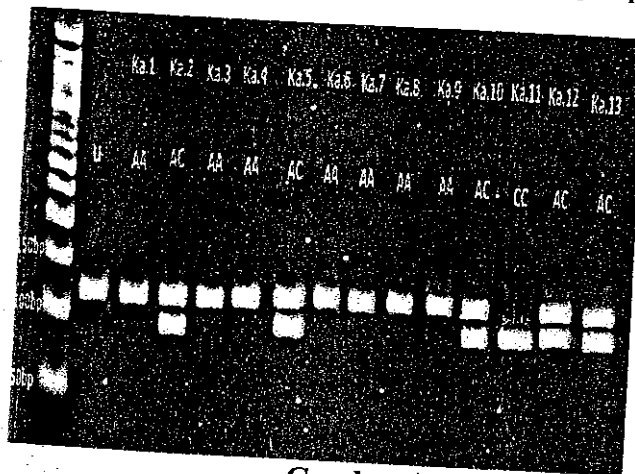
| Karakteristik | Kasus n (%) | Kontrol n (%) |
|---------------|----------------|------------------|
| Usia | | |
| < 50 tahun | 15 (42,9) | 30 (85,7) |
| ≥ 50 tahun | 20 (57,1) | 5 (14,3) |

P
te
el
br
m
Ge
be

Ana
Gen
AA
CC/AC
Berdas
CI(Con)
pada Ge
genotip
kanker s
terjadi k

| | | |
|-------------------------|-----------|-----------|
| Riwayat Keluarga | | |
| Ada kanker | 22 (62,9) | 11 (31,4) |
| Tidak Ada | 13 (37,1) | 24 (68,6) |
| Usia Pertama Melahirkan | | |
| ≥ 25 tahun | 4 (11,4) | 12 (34,3) |
| < 25 tahun | 31 (88,6) | 23 (65,7) |
| Paritas | | |
| ≥ 2 anak | 22 (62,9) | 32 (91,4) |
| < 2 anak | 13 (37,1) | 3 (8,6) |

Polimorfisme gen *IL12B rs3212227* akan tervisualisasi dengan menggunakan sinar ultraviolet, terlihat 3 variasi genotip hasil pemotongan enzim restriksi *TaqI* terhadap produk ekstraksi/isolasi DNA, yaitu : Genotip AA (*wild type*) menunjukkan gambaran 1 pita pada 118 bp yang berarti tidak terjadi pemotongan pada kedua alel, Genotip CC (*homozygote mutant*) menunjukkan gambaran 2 pita yaitu 92 bp dan 26 bp berarti terjadi pemotongan pada kedua alel, Genotip AC (*heterozigot mutant*) menunjukkan gambaran 3 pita yaitu 118 bp, 92 bp, 26 bp berarti terjadi pemotongan pada satu alel dan tidak terjadi pemotongan pada alel pasangannya.



Gambar 1.

Analisis RFLP polimorfisme gen *IL12B rs3212227* dengan enzim restriksi *TaqI*

Tabel 2

Analisis Hubungan Polimorfisme Genotip Gen *IL12B* dengan Kejadian Kanker Serviks

| Genotip Gen | Kelompok | | Fisher | OR (95% CI) |
|-------------|----------------|------------------|--------|------------------------|
| | Kasus n (%) | Kontrol n (%) | | |
| AA | 17 (48,6) | 25 (71,4) | 0,088 | 2,647 (0,985-7,113) |
| CC/AC | 18 (51,4) | 10 (28,6) | | |

Berdasarkan hasil uji *Chi-Square* didapatkan nilai $p=0,088$, *Odd Ratio* (OR)=2,647 dan 95% CI (*Confidence Interval*)= 0,985- 7,113 yang artinya tidak ada hubungan polimorfisme genotip pada Gen *IL 12B rs3212227*, akan tetapi berdasarkan *Odd Ratio* dapat diartikan bahwa varian genotip Gen *IL12B rs3212227* CC/AC berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya kanker serviks dimana individu yang mengalami mutasi memiliki 2,647 kali lebih besar untuk terjadi kanker serviks.

Tabel 3
Analisis Hubungan Polimorfisme Alel Gen IL12B dengan Kejadian Kanker Serviks

| Alel Gen | Kelompok | | p value | OR |
|----------|----------------|------------------|---------|-------------------------|
| | Kasus n (%) | Kontrol n (%) | | |
| A | 48(68,6) | 58(82,9) | 0,076 | 2,215 (0,995- 4,933) |
| C | 22(31,4) | 12(17,1) | | |

Hasil uji *Chi-Square* polimorfisme Alel didapatkan nilai $p= 0,076$, $OR=2,215$ dan $95\%CI= 0,995-4,933$ yang artinya tidak ada hubungan polimorfisme alel pada Gen IL 12B *rs3212227*, akan tetapi berdasarkan *Odd Ratio* dapat diartikan bahwa varian alel C (alel mutan) Gen IL12B *rs3212227* berhubungan dengan peningkatan risiko terjadinya kanker serviks dimana individu yang mengalami mutasi memiliki 2,215 kali lebih besar untuk terjadi kanker serviks.

PEMBAHASAN

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Xiaojun et all (2009) di Tiongkok yang menyatakan bahwa tidak ada hubungan polimorfisme Gen IL12B *rs3212227* dengan kejadian kanker serviks, akan tetapi varian genotip *rs3212227* AC/CC dihubungkan dengan peningkatan risiko 30% untuk terjadinya kanker serviks dengan signifikan pada ambang batas ($OR=1,30, 95\% CI, 0,97-1,75$). Begitupun dengan penelitian yang dilakukan Li Liu (2011) yang meneliti polimorfisme Gen IL12B *rs3212227* dengan kejadian kanker hati di populasi Cina yang menyatakan bahwa tidak ada hubungan polimorfisme Gen IL12B *rs3212227* dengan kejadian kanker hati ($p=0,983$), $OR=0,83$, $95\%CI=0,59-1,16$.

Interleukin 12 (IL12) adalah sitokin yang menginduksi pembentukan IFN- γ yang menyebabkan diferensiasi sel Th1. Setelah transformasi malignansi, terjadi resistensi terhadap pengaruh IFN. Sel yang terinfeksi HPV dapat lepas dari pengaruh sitokin proinflamasi. Dari berbagai bukti penelitian dapat disimpulkan bahwa sel tumor mempunyai kemampuan untuk menghindari dan menghambat ekspresi sitokin proinflamasi (Kaarvatn, Vrbanec, Kulic, Knezevic, Petricevic, Balen, Vrbanec & Dembic, 2012).

KESIMPULAN

Tidak ada hubungan polimorfisme genotip maupun alel gen *IL12B rs3212227* dengan kejadian kanker serviks.

SARAN

Diperlukan penelitian lebih lanjut terhadap polimorfisme Gen *IL12* di Gen dan titik yang berbeda seperti Gen *IL12A rs568408* dengan sampel yang lebih banyak, dan juga pada Ras dan Etnis yang berbeda dengan menggunakan data-data yang secara langsung didapatkan dari pasien.

DAFTAR PUSTAKA

- Andrijono. 2007. Vaksinasi HPV Merupakan Pencegahan Primer Kanker Serviks. Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/ RumahSakit Dr. CiptoMangunkusumo, Jakarta. Majalah Kedokteran Indonesia, Volum: 57, Nomor: 5, Mei 2007.

- Huang D, MR Cancilla and G Morahan. 2000. Complete primary structure, chromosomal localisation, and definition of polymorphisms of the gene encoding the human interleukin-12 p40 subunit. Complex Genetic Diseases Laboratory, and Cooperative Research Centre for Discovery of Genes for Common Human Diseases, The Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, PO Royal Melbourne Hospital, Victoria 3050, Australia. *Genes and Immunity* (2000) 1, 515-520 © 2000 Macmillan Publishers Ltd All rights reserved 1466-4879/00 www.nature.com/gene
- Kaarvatn, M. H., J. Vrbanec., A. Kulicš., J. Knezevic., B. Petricevic., S. Balen., D. Vrbanec., Z. Dembic. (2012). Single Nucleotide Polymorphism in the Interleukin12B Gene is Associated with Risk for Breast Cancer Development. *Scandinavian Journal of Immunology* 2012 Blackwell Publishing Ltd. doi: 10.1111/j.1365-3083.2012.02736.
- Li Liu, et all (2011). IL12 Polymorphisms, HBV Infection and Risk Of Hepatocellular Carcinoma In a High-Risk Chinese Population. *International Journal Of Cancer*:128, 1692-1696
- Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. (2006). HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*;24:1-10.
- Pasaribu, Emir Taris. (2006). Epidemiologi dan Etiologi Kanker. Divisi Onkologi. Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/Rumah Sakit H. Adam Malik. *Majalah Kedokteran Nusantara* 266 Volume 39. No. 3 September
- Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL (2003). Risk Of Cervical Cancer Screenings. *Nengl Med Journal*, 67, 349-416
- Trinchieri, Giorgio., Stefan Pflanz., Robert A. Kastelein. (2003). The IL-12 Family of Heterodimeric Cytokines: New Players in the Regulation of T Cell Responses. *Immunity*, Vol. 19, 641-644, November, 2003, Copyright 2003 by Cell Press
- Xiaojun, C., et all (2009). Interactions of IL-12A and IL-12B Polymorphisms on the Risk of Cervical Cancer in Chinese Women. *Clin Cancer Res* 2009;15(1) January 1. Downloaded from clincancerres.aacrjournals.org on December 26, 2014. © 2009 American Association for Cancer Research



Seminar Nasional Keperawatan & Presentasi Ilmiah Tahun 2016

"Trauma Healing Pada Kekerasan Anak dan Remaja"

Sabtu, 26 November 2016



KWITANSI

Terima dari : dr. Lusia Hayati
Uang sebanyak : Lima Ratus Ribu Rupiah
Guna membayar : Biaya Seminar Nasional Keperawatan Oral/ Poster Presentasi

Rp. 500.000,-

Palembang, November 2016

Penerima

(Dhona Andhini, S.Kep.,Ns.,M.Kep)

