

## **Polimorfisme Gen P21 Codon 31 Rs 1801270 dengan Kejadian Kanker Serviks Pada Etnis Melayu di Sumatera Selatan**

Diana<sup>1</sup>, Legiran<sup>2\*</sup>, Rizal Sanif<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Program Studi Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

<sup>2</sup>BKU Sains Reproduksi/Bagian Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

<sup>3</sup>Bagian Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

email : [legiran@yahoo.com](mailto:legiran@yahoo.com)

received : 9 Februari 2021; accepted 1 Maret 2021

---

### **Abstrak**

Kanker servik adalah tumor ganas primer yang berasal dari sel epitel skuamosa. Lebih dari 90% penyebab kanker leher rahim saat ini akibat Human Papilloma Virus (HPV). Gen yang terlibat dalam kanker servik adalah Gen P21 Codon 31 rs 1801270. Gen P21 Codon 31 rs 1801270 terletak pada kromosom 6p21.1 terdiri dari 3 ekson dan 2 intron dan mengkode protein 21-kd. Polimorfisme gen p21 dapat mempengaruhi ekspresi dan aktivitas protein berperan dalam ketahanan terhadap kanker serviks. Tujuan penelitian ini menganalisis hubungan polimorfisme gen p21 codon 31 dengan kejadian kanker serviks pada etnis melayu di sumatra selatan. Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain Kasus Kontrol ( *Case - Control* ). Penelitian ini dilaksanakan pada bulan maret 2019 di Biologimolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Uji statistik menggunakan *uji Chi - Square*. Sampel penelitian ini menggunakan sampel darah yang diambil pada 80 sampel yang terdiri dari 40 dari kelompok kasus dan 40 dari kelompok kontrol. Polimorfisme Gen P21 Codon 31 rs1801270 dilakukan dengan metode PCR-RFLP. Tidak ditemukan adanya polimorfisme genotif dan alotif Gen P21 Codon 31 rs1801270 terhadap kejadian kanker serviks pada etnis Melayu di Sumatra Selatan.

Kata kunci : polimorfisme, Gen p21 codon 31 rs 1801270, Kanker Serviks

### **Abstract**

Polymorphism Of P21 Codon 31 Genes With Cervical Cancer Event In Melayu Ethnic In South Sumatera. Cervical cancer is a primary malignant tumor originating from squamous epithelial cells. More than 90% of cervical cancer causes are currently due to Human Papilloma Virus (HPV). The gene involved in cervical cancer is Gen P21 Codon 31 rs 1801270. Gen P21 Codon 31 rs 1801270 is located on chromosome 6p21.1 consisting of 3 exons and 2 introns and encodes a 21-kd protein. Map analysis shows that the p21 gene polymorphism can affect the expression and activity of proteins that play a role in resistance to cervical cancer. The aim of this study is analyzing the relationship of gene polymorphisms p21 codon 31 with the incidence of cervical cancer in ethnic Malay in South Sumatra. This study was an observational analytic study with a Case-Control design. This study was conducted in March 2019 at the Biologymolecular Faculty of Medicine, Sriwijaya University. The statistical test used the Chi-Square test. The sample of this study used 80 blood samples. The samples consisted of 40 from the case group and 40 from the control group. P21 Codon 31 rs1801270 gene polymorphism was carried out by the PCR-RFLP method. There were no genetic and allotypical polymorphisms of P21 Codon 31 rs1801270 on the incidence of cervical cancer in ethnic Malays in South Sumatra.

Keywords: polymorphism, p21 codon gene 31 rs 1801270, cervical cancer

## 1. Pendahuluan

Menurut *World Health Organization* (WHO), kanker serviks menempati urutan kedua sebagai kanker yang sering menyerang wanita.<sup>1</sup> Pada tahun 2012, kanker serviks merupakan kanker yang paling banyak yang terjadi pada wanita, dengan perkiraan 265 kasus, dan 563 kematian.<sup>2</sup> Tingginya kasus di ini disebabkan oleh terbatasnya akses skrining dan pengobatan sehingga mayoritas penderita yang datang berobat sudah dalam kondisi kritis dan penyakitnya sudah dalam stadium lanjut.<sup>3</sup> Angka kejadian kanker serviks di Indonesia sekitar 50 per 100.000, lebih dari 1 juta perempuan di seluruh dunia dengan kanker serviks dan sebagian besar dari mereka belum didiagnosis atau tidak memiliki akses untuk skrining dan perawatan.<sup>4</sup>

Kanker serviks merupakan ancaman utama bagi kesehatan dan kualitas hidup perempuan dan setiap tahun di dunia terdapat 500.000 kasus baru kanker serviks dan lebih dari 250.000 kematian.<sup>1</sup> Terdapat sekitar 52 juta perempuan di Indonesia yang terancam kanker serviks.<sup>5</sup> Kasus kanker serviks di Indonesia terdapat 41 kasus baru setiap harinya dan 20 perempuan meninggal dunia. Diperkirakan setiap satu jam seorang perempuan meninggal karena kanker serviks.<sup>6</sup>

Pada umumnya penderita datang dalam keadaan sudah stadium lanjut yaitu 35% pada stadium II dan 44,7% pada stadium III.<sup>7</sup> Lebih dari 90% penyebab kanker leher rahim saat ini akibat Human Papiloma Virus (HPV) yang ditularkan melalui hubungan seksual sebanyak 90% dari kanker serviks berasal dari *sel skuamosa* yang melapisi serviks dan 10% sisanya berasal dari *sel kelenjar* yang merupakan penghasil lendir pada saluran servikal yang menuju ke rahim. Beberapa penelitian di bidang biologi molekuler yang menunjukkan bahwa *Human Papilloma Virus* (HPV) berperan dalam patogenesis kanker serviks dan virus ini dapat ditularkan melalui hubungan seksual. Infeksi HPV dapat dideteksi pada 90% pasien kanker serviks dan 50 % pada pasien karsinoma vulva.<sup>5</sup> Infeksi

HPV ini, terutama HPV tipe 16 dan tipe 18 dikenal sebagai penyebab utama kanker serviks.<sup>8</sup> Selain HPV, ada beberapa faktor resiko terjadinya kanker serviks yaitu (1) insidens lebih tinggi pada yang kawin dari yang tidak kawin, (2) perempuan kawin usia muda atau koitus pertama kurang dari 20 tahun, (3) insidens meningkat dengan tingginya paritas, (4) golongan sosial ekonomi rendah yang berkaitan dengan pendidikan yang rendah, hygiene seksual jelek, (6) aktivitas seksual sering berganti pasangan, serta kebiasaan merokok baik pasif maupun aktif.<sup>9</sup>

Pemicu utama munculnya kanker serviks adalah infeksi dari beberapa tipe Human Papilloma Virus (HPV) risiko tinggi yang menimbulkan proliferasi pada permukaan epidermal dan mukosa serviks.<sup>5</sup> Jenis HPV yang sangat umum ditemui dalam kasus kanker serviks adalah tipe 16 dan 18 yakni lebih dari 70% dari semua kanker serviks yang dilaporkan. Hasil penelitian terhadap 1.000 sampel dari 22 negara terbukti adanya infeksi HPV pada 99,7% kasus kanker serviks.<sup>10</sup>

Onkoprotein E6 dan E7 merupakan penyebab terjadinya degenerasi keganasan. Onkoprotein E6 akan berinteraksi dan menginaktivasi protein p53.<sup>11</sup> Fungsi p53 adalah sebagai tumor suppressor gene yang bekerja pada fase G1 dan p53 pada siklus sel berfungsi menghentikan siklus sel pada fase G1. Kemampuan p53 menghentikan siklus sel melalui hambatannya pada kompleks cdk-cyclin. Kompleks ini berfungsi merangsang siklus sel untuk memasuki fase selanjutnya. Akibat hilangnya fungsi p53 maka penghentian sel pada fase G1 tidak terjadi, dan perbaikan DNA tidak terjadi dan sel akan terus masuk ke fase S tanpa ada perbaikan. Sel abnormal ini akan terus berproliferasi tanpa kontrol.<sup>12</sup> Selain itu hilangnya fungsi p53 menyebabkan apoptosis tidak berjalan. Inaktivasi p53 dengan cara meningkatkan degradasi melalui *ubiquitin-dependent proteolysis*. Pada karsinoma serviks didapatkan penurunan aktivitas Bcl-2, Bak,

caspase 3 dan caspase 6, yang mempunyai fungsi antiapoptosis.<sup>13</sup>

Gangguan kontrol siklus sel, yang sangat penting untuk pertumbuhan normal dan diferensiasi dan diatur oleh siklus kinase independen, dapat menyebabkan pertumbuhan dan progresi tumor.<sup>14</sup> p21 (Waf-1) adalah inhibitor dari siklin kinase, dan peningkatan regulasi p21, yang menginaktivasi kompleks siklependen kinase (CDK) G1-associated, dikaitkan dengan p53-mediated G1 / S cell cycle arrest. Setelah paparan karsinogen, pengaturan p21 dan p53 dapat menunda perkembangan melewati titik G1. Mutasi pada p21 dapat menyebabkan hilangnya kontrol homeostatik selama karsinogenesis manusia. Gen p21 (juga bernama CDKN1A) terletak di kromosom 6p21.2 terdiri dari 3 ekson dan 2 intron dan mengkode protein 21-kd.<sup>14</sup>

Beberapa penelitian telah menunjukkan polimorfisme p21 dapat mempengaruhi ekspresi dan aktivitas protein berperan dalam kerentanan terhadap kanker. Dua mayor p21 polimorfisme dalam kodon 31 (p21 C98A dan dbSNP rs1801270) dan di wilayah 3' (p21 C70T dan dbSNP rs1059234), baik sendiri atau dalam kombinasi dapat memiliki efek pada karsinogenesis. Yang paling umum dilakukan penelitian polimorfisme p21 Ser31Arg (rs1801270), substitusi C ke A di ketiga kodon 31 p21 hasil serine untuk substitusi asam amino arginin dalam DNA mengikat protein. Sampai saat ini, jumlah studi epidemiologi molekuler telah dilakukan untuk mengevaluasi hubungan antara polimorfisme p21 Ser31Arg dan risiko tumor pada beragam populasi. Jenis tumor termasuk kanker payudara, kanker paru-paru, kanker esofagus, kanker lambung, kanker kolorektal, kanker endometrium, limfoma, leukemia, melanoma kulit, dan seterusnya.<sup>15</sup>

Terdapat hubungan antara alel p21 SNP rs1801270A dan penurunan risiko untuk serviks kanker dalam populasi wanita Tiongkok. Haplotype AGT yang dibentuk oleh p21 SNP (rs1801270, rs3176352 dan rs1059234) juga memberikan efek

perlindungan dalam perkembangan kanker serviks pada populasi ini.<sup>16</sup>

Para ahli antropologi membedakan ras melayu atas dua bagian, yaitu Deutro (melayu muda) adalah suku masyarakat yang kebudayaannya sudah banyak bercampur dengan kebudayaan Hindu, Islam dan sebagainya.<sup>17</sup> Proto (melayu tua) adalah suku masyarakat yang suku kebudayaannya sedikit bercampur dengan kebudayaan asing. Suku Melayu Palembang atau yang lebih dikenal dengan suku Palembang adalah salah satu suku melayu yang terletak di wilayah kota Palembang dan sekitarnya. Suku Palembang juga merupakan salah satu kelompok etnis terdekat dari suku Komerling. Suku Palembang juga tidak mendiami wilayah Kabupaten Ogan Ilir yakni kecamatan Tanjung raja, Kecamatan Pemulutan, dan Kecamatan Inderalaya. Wilayah Kabupaten Ogan Komerling Ilir yaitu Kecamatan Kota Kayuagung dan Kecamatan Jejawi.<sup>18</sup>

Seberapa besar peranan polimorfisme dalam terjadinya kanker serviks masih memerlukan bukti-bukti dari berbagai populasi. Penelitian ini dilakukan untuk memperoleh bukti teori kemungkinan adanya peranan polimorfisme dalam terjadinya kanker serviks di Sumatera Selatan. Belum terdapat data penelitian mengenai polimorfisme *p21 codon 31* pada kanker serviks, khususnya *rs1801270*. Penelitian ini dilakukan untuk menilai *polimorfisme* gen P21 Codon 31 pada kanker serviks pada Etnis Melayu di Sumatera Selatan

## 2. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain kasus kontrol (*Case-Control*) untuk mengetahui peranan polimorfisme gen *p21 codon 31* dengan kejadian kanker serviks.<sup>19</sup> Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang pada tahun 2019. Subjek penelitian adalah 40 wanita di Sumatra Selatan dan pasien yang telah di diagnosa kanker

serviks yang dibuktikan dengan gambaran histopatologi dan dengan jumlah kontrol adalah 40 orang.

Sampel diambil dengan teknik *Consecutive Sampling*, yaitu semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria Inklusi kelompok kasus adalah pasien wanita dari Sumatera Selatan usia 35-55 tahun yang didiagnosis kanker Serviks yang dibuktikan dengan gambaran histopatologi. Sedangkan kelompok kontrol adalah wanita usia 35-55 tahun dari Sumatera Selatan yang didiagnosis bukan menderita penyakit keganasan(neoplasma) dan pernah dilakukan pap smear dengan hasil normal 1 tahun sebelum saat penelitian.

Teknik Pengumpulan Data menggunakan data primer yaitu sampel darah subyek penelitian dan data sekunder diperoleh dari hasil diagnosis Instalasi Rawat Inap Bagian Obstetri Gynekologi Rumah Sakit Dr.Mohammad Hoesin Palembang.

Amplikasi dengan metode PCR dilakukan pada DNA *Thermal cycle* merklycler BIO-RAD Laboratories GB yang diprogram untuk siklus 2 langkah berdasarkan metode Yaich yang dimodifikasi. Polimorfisme gen *p21 codon 31* ditentukan dengan analisis PCR-RFLP adanya polimorfisme pada 3'V *untranslated region*. Parameter yang diteliti adalah adanya genotip dan distribusi alel polimorfisme gen *p21 codon 31* pada kelompok kanker serviks.<sup>20</sup>

Semua data dianalisa dengan menggunakan program SPSS 16.0 for *Windows* untuk menilai distribusi, Frekuensi genotip dan alel gen *p21 codon 31* pada kelompok kasus dan kelompok kontrol. Untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen *p21 codon 31* dengan kanker serviks menggunakan uji  $X^2$  (*Chi-square*).

### 3. Hasil

Jumlah sampel dalam penelitian ini 80 sampel spesimen darah wanita ras melayu Sumatera Selatan yang terdiri dari 40 spesimen kelompok positif (+) kanker serviks dan 40 kelompok negatif (-) bukan kanker serviks dan di lakukan pemeriksaan di Laboratorium Biomolekuler Universitas Sriwijaya. Karakteristik umum subjek penelitian ini dapat dilihat pada tabel 1. Berdasarkan hasil penelitian ini, distribusi frekuensi Berdasarkan Usia lebih banyak yang berusia > 35 tahun pada kelompok kanker serviks sebanyak

92,5%. Distribusi frekuensi berdasarkan usia pertama kali menikah didapatkan pada kelompok yang menderita kanker serviks dengan Usia Ibu < 20 Tahun sebanyak 26 responden (65%). Dan distribusi frekuensi berdasarkan jumlah anak yang dilahirkan (paritas) didapatkan pada kelompok kanker serviks dengan jumlah paritas >2 kali berjumlah 21 responden (52,5%). Distribusi frekuensi berdasarkan riwayat anggota keluarga yang menderita kanker serviks pada kelompok kanker serviks didapatkan pada kelompok yang tidak mempunyai riwayat anggota yang menderita kanker yang lebih banyak yaitu berjumlah 30 responden (75%). Distribusi frekuensi berdasarkan riwayat penggunaan kontrasepsi hormonal adalah sebanyak 24 responden atau 60% pada kelompok kasus.

**Tabel 1. Karakteristik umum subjek penelitian berdasarkan usia, usia pertama menikah, paritas, riwayat keluarga, dan status gizi(n=80)**

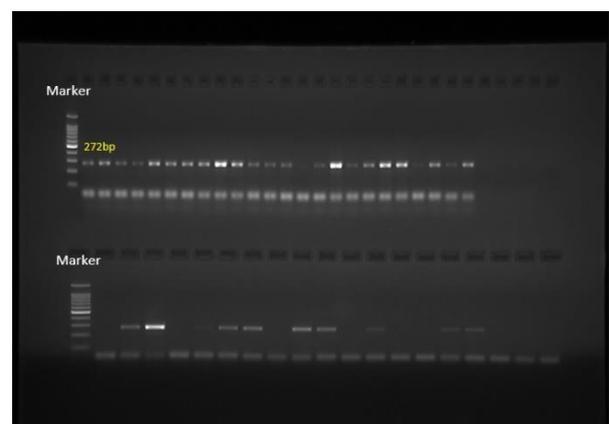
Karakteristik	Kanker Serviks		Nilai p	OR	95% CI (LL-UP)
	Positif (+)	Negatif (-)			
Usia	(n=40)	(n=40)	0,019*	4,678	(1,193-18,337)
≤ 35 tahun	3	11			
>35 tahun	37	29			
Usia Menikah :					
≤20 tahun	26	12	0,002*	0,231	(0,090-0,589)
>20 tahun	14	28			
Paritas					
≤2	19	21	0,823*	2,657	(0,460-2,657)
>2	20	20			
Riwayat Keluarga :					
Ya	10	2	0,012*	6,333	(1,289-31-115)
Tidak	30	38			
Kontrasepsi :					
≤4 tahun	24	31	0,091*	2,29	-
>4 tahun	16	9			

Keterangan : \*) berdasarkan uji  $\chi$

### 3.2 Hasil Laboratorium

Gen p21 codon 31 didapatkan melalui proses ekstraksi DNA dan Analisis genotype dengan metode PCR-RLFP dari sampel darah, penelitian ini menggunakan enzim *BspI* untuk mengenali adanya polimorfisme pada gen *p21 codon 31*. Tahap pertama adalah Ekstraksi/Isolasi DNA sampel darah kemudian dilanjutkan dengan PCR gen *p21 codon 31* menggunakan primer forward 5'-GTCAGAACCGGCTGGGGATG-3 dan primer reserve 5'-CTCCTCCCAACTCATCCCGG-3. Produk hasil PCR berupa amplikon dievaluasi untuk membuktikan keberhasilan ekstraksi DNA yang telah dilakukan dengan cara elektroforensis melalui media gel agarose 3% yang mengandung *etadium bromide* selama 30 menit dengan kekuatan 100 volt dan kecepatan

400 mA, hasil elektroforensis kemudian divisualisasi dengan menggunakan sinar Ultra Violet (UV) dan dibaca pada monitor komputer.



**Gambar 1.** Visualisasi Produk PCR gen p21 codon 31

Setelah tahap PCR dilanjutkan kembali dengan Restriction Fragment Length Polymorphism (RLFP) yaitu tahap retriksi menggunakan enzim *BlnI*, dengan cara mencampur produk hasil PCR (amplikon) dengan enzim retriksi *BlnI* pada suhu 37<sup>0</sup>c selama 1 jam. Setelah RLFP selesai dilanjutkan dengan elektroforensis melalui media gel agarose 3% yang mengandung *etadium bromide* selama 30 menit dengan kekuatan 100 volt dan kecepatan 400 mA, hasil elektroforensis kemudian divisualisasi dengan menggunakan sinar Ultra Violet (UV) dan dibaca pada monitor komputer. Enzim retriksi *BlnI* akan memotong alel menjadi 2 fragmen yang panjangnya 89bp, 159bp, dan 248bp. Polimorfisme gen p21 codon 31 akan tervisualisasi dengan menggunakan sinar ultraviolet, terlihat 3 variasi genotip hasil enzim retriksi *BlnI* terhadap produk ekstraksi/isolasi DNA, yaitu :

1. Genotip Arg/Arg (G/G) *Wild Type* menunjukkan gambaran 1 pita yaitu 272bp yang berarti tidak terjadi pemotongan pada alel.
2. Genotip Ser/Arg (A/G) *Mutant Heterozygot* menunjukkan gambaran 3 pita yaitu 272bp, 183bp dan 89bp berarti terjadi pemotongan pada satu alel dan tidak terjadi pemotongan pada alel pasangannya.
3. Genotip Ser/Ser (G/G) *Mutant Homozigot* menunjukkan 2 pita yaitu 183bp dan 89bp yang berarti terjadi pemotongan pada kedua alel.

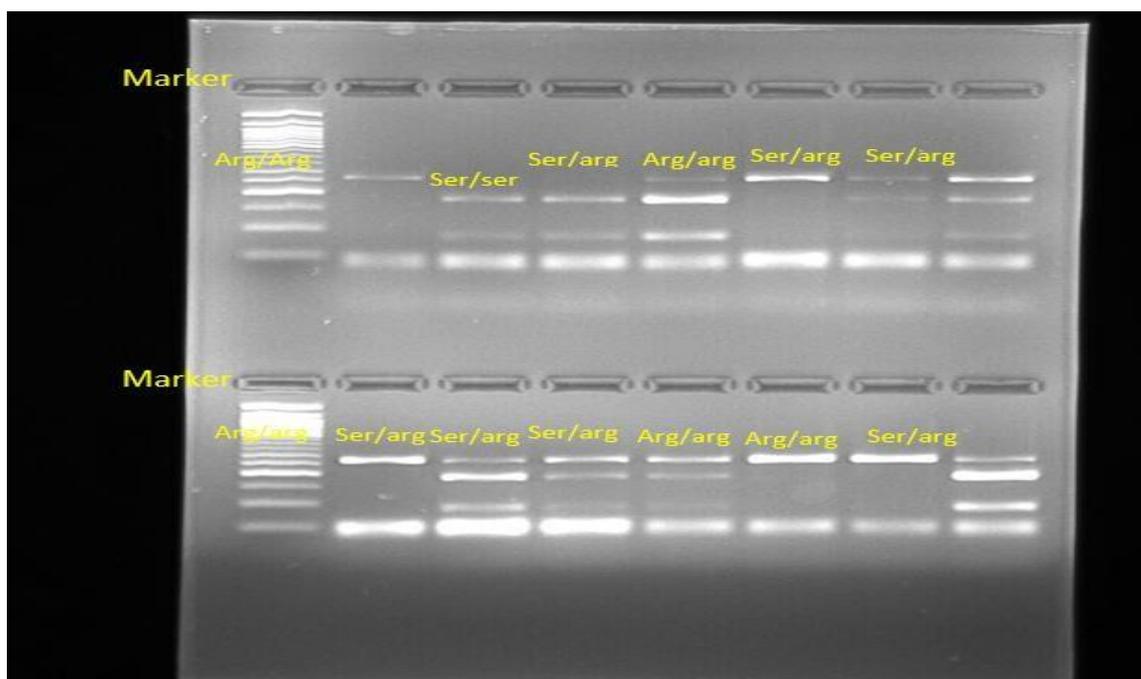
Setelah semua subjek penelitian menjalani proses isolasi DNA, PCR dan RFLP, maka didapatkan distribusi frekuensi genotif gen p21 codon 31. Hasil distribusi genotif dapat dilihat pada tabel 2

**Tabel 2 Distribusi frekuensi Genotif Gen p21 codon 31 dengan Kejadian Ca. Cerviks:**

Genotip	Ca.Cerviks		Kontrol		pvalue
	N=40	%	N=40	%	
Arg/arg	9	22,5	10	33,3	2,018
Ser/arg	19	47,5	15	50	
Ser/ser	12	30	5	16,7	
Total	40	100	40	100	

Keterangan : \*) berdasarkan uji  $\chi^2$

Dari tabel diatas didapatkan pada kelompok kasus Ca.Cerviks), frekuensi genotip arg/arg sebanyak 9 responden (22,5%), genotip ser/arg 19 responden (47,5) dan genotip ser/ser 12 responden (30%). Kelompok kontrol yaitu yang tidak terdiagnosa ca.cerviks, frekuensi genotip wildtype arg/arg berjumlah 10 responden (33,3%), mutan heterozygot ser/arg berjumlah 15 responden (50%) dan mutan homozygot ser/ser didapatkan 5 responden (16,7%), dengan p value 2,018 >  $\alpha$  0,005 yang berarti tidak ada hubungan yang signifikan antara genotip wildtype arg/arg, mutan heterozygot ser/arg dan mutan homozygot ser/ser dengan kejadian kanker serviks.



**Gambar 2** Hasil Visualisasi RFLP dengan enzim *BlnI* Gen *p21 codon 31* (M : Marker ladder 50bp ; Genotip A/A (159/89) subjek nomor urut 1, 3, 4, 7, 9, 10 dan 13 ; Genotip A/C (248/159/89) nomor urut 2, 5, 6, 8, 11, 12 dan 14 ; Genotip C/C (248) no urut 15)

Setelah semua subjek penelitian menjalani proses isolasi DNA, PCR dan RFLP, maka didapatkan distribusi frekuensi Alelotif gen p21 codon 31. Hasil distribusi frekuensi Alelotif dapat dilihat pada tabel 3.

**Tabel 3** Distribusi frekuensi Alel Gen p21 codon 31 dengan Kejadian Ca. Cerviks

Alel	Ca.Cerviks		Kontrol		Pvalue	OR
	N	%	N	%		
A	28	46,7	32	53,3	0,302	1,714
C	12	60	8	40		

Keterangan : \*) berdasarkan uji  $\chi^2$

Dari tabel diatas didapatkan pada kelompok kasus (Ca.Cerviks) alel A berjumlah 28 responden (46,7%) dan alel C berjumlah 12 responden (60%). Dan pada kelompok kontrol

yaitu yang tidak terdiagnosa ca.Cerviks alel A berjumlah 32 responden (53,3%) dan alel C berjumlah 8 responden (40%). Dari 80 sampel terdapat 14 responden yang memiliki karakteristik usia < 35 tahun yaitu 3 responden (7,5%) pada kelompok kanker serviks dan 11 responden (27,5%) pada kelompok kontrol. Sedangkan untuk karakteristik usia > 35 tahun terdapat 66 responden dengan jumlah 37 responden (92,5%) pada kelompok kanker serviks dan 29 responden (72,5%) pada kelompok kontrol. Maka dapat disimpulkan dari total keseluruhan, responden yang berusia > 35 tahun lebih besar beresiko terkena kanker serviks dengan p value 0,019 . Hasil logistik regresi usia pertama menikah  $\leq 20$  tahun berisiko 4,729 kali terkena kanker serviks, dengan p value 0,002 <  $\alpha$  0,05 dan OR (95%CI) 4,678. Pada kelompok yang mempunyai riwayat keluarga kanker serviks hasil logistik regresi resiko terkena kanker serviks adalah sebesar 0, 180 kali terkena

kanker serviks dengan  $p$  value  $0,012 < \alpha 0,05$  dan OR (95%CI) 6, 333. Kemudian riwayat penggunaan kontrasepsi  $\geq 4$  tahun 0,376 kali terkena kanker serviks, dengan  $p$  value 0,091 dan OR (95%CI) 2, 296. Dan untuk menghitung mengekstimasi *probability* (kemungkinan) beberapa peluang terjadinya kanker serviks dapat dilihat dari rumus estimasi sebagai berikut.<sup>21</sup>

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

Ket :

P : Peluang

$e^{-y}$  : expert

Berdasarkan dari formula diatas dapatkan peluang kemungkinan terkena kanker serviks untuk responden yang usia menikah  $\leq 20$  tahun, mempunyai riwayat keluarga terkena kanker serviks, dan penggunaan kontrasepsi  $\geq$

4 tahun beresiko 0, 47127 kali atau 47, 127 % resiko terkena kanker serviks. Kemudian untuk peluang resiko tidak terkena kanker serviks untuk responden yang usia menikah  $\leq 20$  tahun, mempunyai riwayat keluarga terkena

kanker serviks, dan penggunaan kontrasepsi  $\geq 4$  tahun beresiko 0,47, 727 kali aau 47,727 % peluang resiko terkena kanker serviks.

#### 4. Pembahasan

Pada penelitian ini didapat hasil untuk distribusi Genotip CC berjumlah 9 (12,9%), AC berjumlah 57 (81,4%) dan A/A 4 (5,7%). Sedangkan distribusi pada Alel A yaitu 75 (53,6%) dan Alel C berjumlah 65 (46,4 %). Sebagai perbandingan rangkuman hasil penelitian yang serupa dan pernah dilakukan sebelumnya terdapat pada tabel 4.

**Tabel 4. Perbandingan Distribusi Genotip dan Alel Gen p21 codon 31 di Beberapa Negara**

Peneliti ( Tahun)	Populasi	Jumlah	Genotipe			Allel	
			A/A	A/C	C/C	A	C
Wu <i>et al.</i> , (2004)	China	296	5,7 %	37,5%	56,8%	24,4%	75,6%
Niwa <i>et al.</i> , (2005)	Jepang	451	8,7%	35%	56,3%	26,2%	73,8%
Wannapa <i>et al.</i> , (2011)	Thailand	229	3,9%	37,1%	59%	22,5%	77,5%
Barbisan <i>et al.</i> , (2011)	Argentina	217	16,6%	41,4%	42%	37,3%	62,7%
Roszak <i>et al.</i> , (2011)	Polandia	497	15,9%	51%	33,1%	41,4%	58,6%
Alsbeih <i>et al.</i> , (2013)	Saudi Arabia	100	52%	34%	14%	69%	31%
Silva <i>et al.</i> , (2017)	Brazil	150	15,4%	50%	34,6%	40,4%	59,6%
Penelitian ini (2018)	Indonesia	80	12,9%	81,4%	5,7%	53,6%	46,4%

Berdasarkan data hasil penelitian pada tabel 4 frekuensi genotip A/A (*Mutant Homozigot*) terdapat pada empat negara yang tertinggi yaitu Thailand (59%), China (56,8%), Jepang (56,3%) dan Argentina (42%) dimana genotip A/A (*Mutant Homozigot*) tersebut lebih tinggi dari pada frekuensi genotip A/C (*Mutant Heterozigot*) dan frekuensi Genotip A/A (*Wild Type*). Sedangkan genotip C/C (*Mutant Homozigot*) tertinggi adalah Indonesia (81,4%), Polandia (51%), Brazil (50%) dan Saudi Arabia (34%). Frekuensi Alel A adalah negara Thailand ( 77,5%), China (56,8%), Jepang (73,5 %), Argentina (62,1 %) dan Brazil ( 59,6%). Sedangkan Alel G adalah negara Saudi Arabia (69%) dan Indonesia (53,6%).

Pada penelitian ini dilakukan analisis statistik dengan uji *Chi-Square* untuk mengetahui hubungan antara polimorfisme Gen P21 Codon 31 dan kanker serviks, secara statistik. Tidak terdapat hubungan yang bermakna distribusi genotip Gen p21 codon 31 dan kanker serviks  $p_{\text{value}} = 0,032$  (OR : 10.074 ; CI : 1,186 -85,570) artinya dapat disimpulkan bahwa gen p21 codon 31 pada wanita ras melayu Palembang Sumatera Selatan tidak mempunyai hubungan yang signifikan dengan resiko terjadinya kanker serviks.

Pada penelitian ini data yang didapatkan dari responden didapatkan bahwa jumlah usia pertama berhubungan seksual < 20 tahun adalah sama, baik kelompok negatif (-) kanker serviks yaitu sebanyak 40 responden (50%) dan kelompok positif (+) kanker serviks yaitu 40 responden (50%).

Berdasarkan uji *Chi Square* pada penelitian ini menunjukkan hubungan yang signifikan yaitu dengan nilai  $p = 0,002 < 0,05$ . Diananda (2007) menyatakan, usia < 20 tahun dianggap terlalu muda untuk melakukan hubungan seksual dan berisiko terkena kanker leher rahim 10-12 kali lebih besar daripada mereka yang menikah pada usia > 20 tahun. Hubungan seks idealnya dilakukan setelah seorang wanita benar-benar matang.<sup>22</sup> Ukuran kematangan bukan hanya dilihat dari sudah menstruasi atau belum. Kematangan juga

bergantung pada sel-sel mukosa yang terdapat di selaput kulit bagian dalam rongga tubuh. Faktor resiko terjadinya kanker serviks adalah umur pertama kali hubungan seksual merupakan salah satu faktor yang cukup penting.<sup>23</sup> Makin muda seorang perempuan melakukan hubungan seksual, makin besar resiko yang harus ditanggung untuk mendapatkan kanker serviks dalam kehidupan selanjutnya. Hasil penelitian ini mendukung pernyataan bahwa umur pertama kali menikah merupakan faktor risiko terhadap kejadian kanker leher rahim dengan besar risiko 2,54 kali, untuk mengalami kanker leher rahim pada perempuan yang melaksanakan perkawinan pada usia < 20 tahun dibandingkan dengan perkawinan pada usia > 20 tahun.<sup>24</sup>

Dari penelitian ini didapatkan responden dengan kejadian kanker serviks yang ada riwayat keluarga pada kelompok bukan kanker serviks yaitu sebanyak 12 responden (28,6%) sedangkan kelompok kanker serviks terdiri dari 10 responden (25%). Berdasarkan uji *Chi Square* pada penelitian ini menunjukkan hubungan yang signifikan yaitu dengan nilai  $p = 0,012 < 0,05$ .

Hal ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa riwayat keluarga mempengaruhi seorang wanita untuk terkena kanker serviks.<sup>15</sup> Riwayat keluarga yang menderita kanker serviks dan etnis turut mempengaruhi kejadian kanker serviks.<sup>25</sup> Wanita dengan riwayat keluarga kanker serviks memiliki resiko kemungkinan kanker serviks walaupun faktor genetik memegang peranan penting, tapi tidak dapat dipungkiri bahwa faktor lingkungan dan hormonal berperan berperan penting dalam patogenesisnya.<sup>26</sup>

Dari penelitian ini didapatkan responden dengan kejadian kanker serviks yang ada riwayat penggunaan kontrasepsi < 4 tahun lebih banyak keluarga yaitu sebanyak 55 responden (28,6%) sedangkan kelompok kanker serviks terdiri dari 24 responden (60%). Berdasarkan uji *Chi Square* pada penelitian ini menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan yaitu dengan nilai  $p = 0,91 > 0,05$ .

## 5. Kesimpulan

Distribusi frekuensi karakteristik kasus kanker serviks pada kriteria usia > 35 tahun (56,9%), ada riwayat keluarga kanker serviks (16,7%), paritas > 2 (52,8%), usia pertama kali menikah ≤ 20 tahun (71,0%), status gizi yang di hitung dari indeks masa tubuh (IMT) tidak obesitas (63,6%).

Distribusi genotip gen P21 Codon 31 untuk kelompok Negatif (-) yaitu A/C (*Wild Type*) 100%. Distribusi genotip gen P21 Codon 31 untuk kelompok Positif (+) kanker serviks yaitu C/C (*Wild Type*) 100%. Penelitian ini menunjukkan tidak terdapat hubungan antara mutasi Gen P21 Codon 31 dengan kejadian kanker serviks pada etnis melayu di Sumatera Selatan. Penelitian lebih lanjut diperlukan dengan sampel jaringan untuk typing HPV yang merupakan faktor patogenik, mengingat penelitian ini hanya meneliti faktor resiko kanker serviks.

## Daftar Pustaka

- Hidayat E, Sari DH, Fitriyati Y. Hubungan Kejadian Kanker Serviks Dengan Jumlah Paritas Di RSUD Dr. Moewardi Tahun 2013. *J Kedokt Dan Kesehat Indones*. 2014;6(3):128-136.
- Mayrita SN, Handayani N. Hubungan Antara Paritas Dengan Kejadian Kanker Serviks Di Yayasan Kanker Wisnuwardhana Surabaya. *J Heal Sci*. 2014;7(1).
- Septadina IS, Kesuma H, Handayani D, Suciati T, Liana P. Upaya Pencegahan Kanker Serviks Melalui Peningkatan Pengetahuan Kesehatan Reproduksi Wanita Dan Pemeriksaan Metode IVA (Inspeksi Visual Asam Asetat) Di Wilayah Kerja Puskesmas Kenten Palembang). *J Pengabdian Sriwij*. 2015;3(1):222-228.
- Sousa H, Santos AM, Pinto D, Medeiros R. Is There A Biological Plausability For P53 Codon 72 Polymorphism Influence On Cervical Cancer Development? *Acta Med Port*. 2011;24(1):127-134.
- Rasjidi I. Epidemiologi Kanker Serviks. *Indones J Cancer*. 2009;3(3).
- Yuliatin S. Cegah Dan Tangkal Ca. *Serviks Surabaya Java Pustaka Gr*. Published Online 2010.
- Iin K. PENILAIAN EKSPRESI PROTEIN MDM2 DAN P53 SEBAGAI PREDIKTOR RESPON RADIOTERAPI PADA KANKER SERVIKS. *Bioma*. 2016;12(1):1-13.
- Jastreboff AM, Cymet T. Role Of The Human Papilloma Virus In The Development Of Cervical Intraepithelial Neoplasia And Malignancy. *Postgrad Med J*. 2002;78(918):225-228.
- Edianto D. Kanker Serviks, Buku Acuan Nasional Onkologi Ginekologi, Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawiroharjo. Published Online 2006.
- Dewi AK. ANALISIS FAKTOR YANG BERHUBUNGAN DENGAN PERILAKU PENCEGAHAN KANKER SERVIKS PADA WANITA USIA SUBUR. Published Online 2019.
- Rusmana D. Aspek Onkologi Human Papillomavirus. *Maranatha J Med Heal*. 2009;9(1):150520.
- Wibisono JJ. Pengaruh P53 Dan YY1 Terhadap Terjadinya Kanker Serviks. *Medicinus*. 2018;5(1).
- Kufe D, Pollock R, Weichselbaum R, Et Al. *Cancer Medicine*. Hamilton (Canada): BC Decker. Published Online 2003.
- Wahyudi A. Perbedaan Tingkat Ekspresi P21 Intra Nukleus Dan Sitoplasmik Pada Low Dan High Grade Karsinoma Kolorektal. Published Online 2011.
- Yu L, Chang K, Han J, Deng S, Chen M. Association Between Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism And Susceptibility To Cervical Cancer: A Meta-Analysis. *Plos One*.

- 2013;8(2):E55835.
16. Yazid N, Aviyanti D. Penyerapan Pengetahuan Tentang Kanker Serviks Sebelum Dan Sesudah Penyuluhan. *J Kedokt Muhammadiyah*. 2012;1(1).
  17. Prayogi A. Dinamika Identitas Budaya Melayu Dalam Tinjauan Arkeo-Antropologis. *TAMADDUN J Kebud Dan Sastra Islam*. 2016;16(1):1-20.
  18. Hidayah Z. *Ensiklopedi Suku Bangsa Di Indonesia*. Yayasan Pustaka Obor Indonesia; 2015.
  19. Breslow NE. Statistics In Epidemiology: The Case-Control Study. *J Am Stat Assoc*. 1996;91(433):14-28.
  20. Paramita S, Soewarto S, Aris M, Bambang S. Polimorfisme Gen CYP1A1 (3801 T/C Dan Ile462Val) Pada Pasien Kanker Serviks. *J Kedokt Brawijaya*. 2013;26(1):57-61.
  21. Tjekyan S. Pengantar Epidemiologi. Published Online 2013.
  22. Darmawati D. Kanker Serviks Wanita Usia Subur. *Idea Nurs J*. 2010;1(1):9-13.
  23. Sholichah AM, Sukmawati D. Hubungan Antara Usia Awal Menikah Dengan Gambaran Hasil Pemeriksaan Pap Smear. *NERSMID J Keperawatan Dan Kebidanan*. 2020;3(2):85-92.
  24. Djannah SN. Hubungan Aktivitas Seksual Pada Usia Dini, Promiskuitas Dan Bilas Vagina Dengan Kejadian Kanker Leher Rahim Pada Pasien Onkology Di Rsud Dr. Moewardi Surakarta. *J Kesehat Masy (Journal Public Heal)*. 2013;5(2).
  25. Rio S, Suci EST. Persepsi Tentang Kanker Serviks Dan Upaya Prevensinya Pada Perempuan Yang Memiliki Keluarga Dengan Riwayat Kanker. *J Kesehat Reproduksi*. 2017;4(3):159-169.
  26. Sary M, Legiran M, Saleh MI. Hubungan Polimorfisme Gen XRCC1 Arg399Gln Terhadap Kejadian Kanker Serviks Pada Wanita Ras Melayu.