

**HUBUNGAN POLIMORFISME GEN XRCCI Arg194Trp TERHADAP KEJADIAN
KANKER SERVIKS PADA WANITA RAS MELAYU DI KOTA JAMBI**

Oleh

Friska Uli Simatupang¹, Legiran², Irsan Saleh³

^{1,2,3}Program Studi Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, Palembang

Email: friskaulisimatupang@gmail.com

Abstract

HPV yang merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya kanker serviks. Adapun faktor lain, termasuk lingkungan dan kerentanan genetik yang dapat memainkan peran penting dalam perkembangan kanker serviks. Pada *X-ray Repair Cross Complementing protein 1* (XRCC1) dapat mengubah aktivitas perbaikan DNA dengan mempengaruhi interaksi protein enzim lain dengan XRCC1, sehingga dapat meningkatkan risiko kanker. jumlah wanita yang menderita kanker serviks, penulis tertarik untuk meneliti lebih jauh seberapa besar peranan polimorfisme pada gen XRCC1 Arg194Trp dalam terjadi kanker serviks yang mana masih memerlukan bukti-bukti dari berbagai populasi. Penelitian ini akan dilakukan untuk memperoleh bukti teori kemungkinan adanya peranan polimorfisme terhadap kanker serviks di Kota Jambi pada Ras Melayu yang mayoritas penduduk aslinya yaitu Melayu khususnya pada gen XRCC1 Arg194Trp belum ada dalam daftar penelitian. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen XRCC1 Arg194Trp dengan kejadian kanker serviks pada wanita ras Melayu di Kota Jambi. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan kasus kontrol (*case-control*) dimana suatu penelitian analitik yang menyangkut bagaimana faktor resiko di pelajari dengan menggunakan pendekatan *retrospektive case control* digunakan untuk mencari hubungan seberapa jauh faktor resiko mempengaruhi terjadinya penyakit. Hasil penelitian ini adalah Distribusi frekuensi karakteristik pada kasus kanker serviks lebih banyak terjadi pada kelompok positif (+) pada karakteristik kelompok >umur 35 tahun 25 responden (62,5%), ada riwayat keluarga kanker serviks 10 responden (28,6), usia seks pertama >16 Tahun 31 responden (58,5), dan paritas >2 anak 29 responden (82,9%) ada hubungan signifikan dengan kanker serviks, Distribusi genotip gen XRCC1 Arg194Trp untuk kelompok positif(+) terdapat genotip CC 4 (11,4%), TT 15(42,9%), dan CT 16 (45,7%), Distribusi gen alotip XRCC1 Arg194Trp untuk kelompok Negatif, (-) distribusi alel alotip C 38 (54,2%) dan T 32 (45,7%), Ada hubungan polimorfisme genotip gen XRCC1 Arg194Trp dengan kejadian kanker serviks pada wanita ras Melayu Jambi, Ada hubungan polimorfisme alel gen XRCC1 Arg194Trp dengan kejadian kanker serviks pada wanita ras Melayu Jambi

Keywords: *Kanker Serviks, Polimorfisme, Gen XRCCI Arg194Trp, Ras Melayu, Kota Jambi*

PENDAHULUAN

HPV yang merupakan salah satu faktor penyebab terjadinya kanker serviks. Adapun faktor lain, termasuk lingkungan dan kerentanan genetik yang dapat memainkan peran penting dalam perkembangan kanker serviks. Pada *X-ray Repair Cross Complementing protein 1* (XRCC1) dapat mengubah aktivitas perbaikan DNA dengan

mempengaruhi interaksi protein enzim lain dengan XRCC1, sehingga dapat meningkatkan risiko kanker (Tudek, 2007; Basso, 2007).

X-ray Repair Cross Complementing protein 1 (XRCC1) merupakan gen yang bertindak sebagai protein perancah dalam perbaikan *Base Excision repair* (BER) dan *Single Strand Break Repair* (SSBR) jalur gen ini terletak pada kromosom 19q13.2, dan



protein dinyatakan terlibat dalam membantu memperbaiki kesalahan selama replikasi DNA serta rekombinasi serta menjaga integritas genomik (Hanssen, et al, 2012). Fungsional tunggal polimorfisme nukleotida (SNP) di XRCC1 telah dikaitkan dengan dengan risiko berbagai jenis kanker, termasuk kanker kandung kemih, kanker tiroid, kanker paru-paru, kanker payudara, kanker lambung, non-melanoma kanker kulit, kanker mulut serta kanker kolorektal (Feng *et al*, 2014).

Fungsi XRCC1 dapat diubah oleh asam amino non konservatif (Liu *et al*, 2013). Mutasi polimorfisme XRCC1 dapat meningkatkan risiko kanker dengan mengganggu interaksi XRCC1 dengan protein enzimatik lain dan akibatnya mengubah aktivitas perbaikan DNA dan mengakibatkan pengembangan karsinogenesis (Basso *et al*, 2007; Tudek, 2007).

Berbagai penelitian telah fokus pada hubungan antara SNP dan XRCC1, terutama *Arg194Trp* dan *Arg399Gln* yang mempunyai risiko kanker serviks (Niwa *et al*, 2005; Huang *et al*, 2007). Pada penelitian yang telah dilakukan ada Tiga SNP Dari XRCC1 (*Arg194Trp*, *Arg280His*, dan *Arg399Gln*) diantara tiga SNP tersebut gen *Arg194Trp* merupakan satu-satunya yang berkaitan dengan tingginya risiko kanker serviks yaitu (Tetrianan *et al*, 2015). Polimorfisme gen *Arg194Trp* bisa mengubah fungsi XRCC1 dengan mengganti asam amino (base C ke T) daerah dievolusi sebagai faktor risiko potensial untuk kanker (Huang, 2009).

Menurut hasil penelitian Li *et al*, (2012) yang telah dilakukan di Cina bahwa Polimorfisme pada gen XRCC1 *Arg194Trp* menunjukkan bahwa terkait dengan peningkatan risiko kanker serviks dan hasil analisis menunjukkan adanya hubungan genotipe varian gen XRCC1 *Arg194Trp* dikaitkan dengan risiko kanker serviks meningkat secara signifikan.

Polimorfisme XRCC1 pada gen *Arg194Trp* berisiko kanker serviks, dan kedua polimorfisme *Arg194Trp* diduga dengan

peningkatan risiko (Huang *et al*, 2007; Roszak *et al*, 2011; Wen-peng, *et al*, 2011), dari studi disertakan dengan mengumpulkan semua data yang tersedia kami menemukan bahwa hanya *Arg194Trp* polimorfisme dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker serviks. (Goode *et al*, 2002).

Beberapa hasil penelitian telah dilakukan dengan hasil saling bertentangan pada perbedaan regional dan rasial mungkin merupakan alasan dari hasil yang berbeda. Sebanyak 10 penelitian dengan 2049 kasus kanker serviks dan 2292 kontrol disertakan dalam meta-analisis ditemukan adanya hubungan signifikan antara XRCC1 *Arg194Trp* dengan kerentanan terhadap kanker serviks pada individu Cina (Whitehouse, 2001).

Berdasarkan latar belakang tersebut dan tingginya jumlah wanita yang menderita kanker serviks, penulis tertarik untuk meneliti lebih jauh seberapa besar peranan polimorfisme pada gen XRCC1 *Arg194Trp* dalam terjadi kanker serviks yang mana masih memerlukan bukti-bukti dari berbagai populasi. Penelitian ini akan dilakukan untuk memperoleh bukti teori kemungkinan adanya peranan polimorfisme terhadap kanker serviks di Kota Jambi pada Ras Melayu yang mayoritas penduduk aslinya yaitu Melayu khususnya pada gen XRCC1 *Arg194Trp* belum ada dalam daftar penelitian. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen XRCC1 *Arg194Trp* dengan kejadian kanker serviks pada wanita ras Melayu di Kota Jambi.

LANDASAN TEORI

Serviks

Serviks berada di setengah hingga sepertiga bawah uterus, berbentuk silindris, dan menghubungkan uterus dengan vagina melalui kanal endoservikal. Serviks uteri terdiri dari *portio vaginalis*, yaitu bagian yang menonjol ke arah vagina dan bagian supravaginal. Panjang serviks uteri kira-kira 2,5–3cm dan memiliki diameter 2-2,5cm. Pada bagian anterior serviks berbatasan dengan kantung kemih. Pada bagian posterior, serviks ditutupi oleh peritoneum

yang membentuk garis *cul-de-sac* (Snell, 2006).

Kanker Serviks

Kanker leher rahim atau disebut juga kanker serviks yang merupakan sejenis kanker yang 99,7% disebabkan oleh Human Papilloma Virus (HPV) onkogenik, yang menyerang leher rahim (Harian Seputar Indonesia, 2008). Beberapa tipe HPV virus risiko rendah jarang menimbulkan kanker, sedangkan tipe yang lain bersifat virus risiko tinggi. Baik tipe risiko tinggi maupun tipe risiko rendah dapat menyebabkan pertumbuhan abnormal pada sel tetapi pada umumnya hanya HPV tipe risiko tinggi yang dapat memicu kanker. Virus HPV risiko tinggi yang dapat ditularkan melalui hubungan seksual adalah tipe 7, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, dan mungkin masih terdapat beberapa tipe yang lain. Beberapa penelitian mengemukakan bahwa lebih dari 90% kanker leher rahim disebabkan oleh tipe 16 dan 18. Dari kedua tipe ini HPV 16 sendiri menyebabkan lebih dari 50% kanker leher rahim. Seseorang yang sudah terkena infeksi HPV 16 memiliki kemungkinan terkena kanker leher rahim sebesar 5% (Rasjidi, 2007).

Gejala

Gejala pada stadium awal penderita kanker serviks sulit diketahui. Penderita kanker serviks yang terinfeksi virus layaknya seperti perempuan normal. Adapun pemeriksaan secara medis dengan bantuan tes pap dapat mendeteksi secara dini adanya gejala kanker serviks. Test pap dapat dilakukan pada usia 21 tahun dan selanjutnya dilakukan secara berkala setiap tiga tahun sekali. Pada usia 30 akan dilakukan test pap dan juga tes HPV secara terus menerus hingga usia 65 tahun

Dasar Karsinogenesis

Karsinogenesis adalah suatu proses terjadinya kanker melalui serangkaian tahapan mekanisme yang menunjukkan perubahan genetik dan menyebabkan transformasi progresif sel normal menjadi sel malignan atau ganas (Firdaus, 2012).

Sistem Imun

Sistem imunitas tubuh memiliki fungsi yaitu membantu perbaikan DNA manusia; mencegah infeksi yang disebabkan oleh jamur, bakteri, virus, dan organisme lain, serta menghasilkan antibodi (sejenis protein yang disebut imunoglobulin) untuk memerangi serangan bakteri dan virus asing ke dalam tubuh. Tugas sistem imun adalah mencari dan merusak *invader* (penyerbu) yang membahayakan tubuh manusia. Fungsi sistem imunitas tubuh (*immunocompetence*) menurun sesuai umur. Kemampuan imunitas tubuh melawan infeksi menurun termasuk kecepatan respons imun dengan peningkatan usia (Fatmah, 2013).

2.4 Gen XRCC1

X-ray Repair Cross Complementing protein 1 (XRCC1) merupakan gen yang bertindak sebagai protein yang berinteraksi dalam perbaikan *Base Excision repair* (BER) dan *Single Strand Break Repair* (SSBR) jalur gen yang terletak pada kromosom 19q13.2, dan protein dinyatakan terlibat dalam proses memperbaiki kesalahan selama replikasi DNA serta rekombinasi serta menjaga integritas genom. Beberapa Kanker yang telah terkait yaitu kanker sel skuamosa, kanker paru-paru, kanker payudara, dan kanker pancreas dalam pengembangan karsinoma dengan SNP pada gen XRCC1 (Zeng, *et al*, 2016).

Base Excision Repair (BER)

Jalur perbaikan eksisi dasar (BER) berevolusi untuk mengatasi tingkat tingginya peluruhan spontan yang terbentuk di DNA, serta kerusakan yang dibuat pada reaksi dengan bahan kimia endogen alami, terutama ROS. BER terutama berhubungan dengan lesi nukleobase non-bulky kecil, mengeluarkan dan mengganti basis yang salah (misalnya urasil) atau rusak (misalnya 3-metiladenin, 8-oksoG) yang berasal dari deaminasi, alkilasi atau oksidasi. Seperti yang akan dibahas lebih detail di bawah ini, ada beberapa variasi dalam tema BER, namun setiap jalur berbagi seperangkat elemen umum dan umumnya memanggil lima langkah

2.4.3 *Single Strand Break Repair (SSBR)*

Single Strand Break Repair (SSBR) merupakan jalur dalam perbaikan sel mamalia melibatkan sejumlah reaksi sekuensial terkoordinasi yang bertanggung jawab untuk deteksi kerusakan, pemrosesan akhir, pengisian celah dan ligasi. Dalam kasus jalur short-patch BER misalnya, dasar yang rusak diakui dan dihapus oleh glikosilase kerusakan spesifik, sehingga menciptakan situs abasic yang \ ikatan fosfodiester dipotong oleh apurinic / apyridinic endonuclease 1 (APE1). Selanjutnya, DNA polymerase β menambahkan 1 nt ke 3'-OH akhir dari situs abasic yang dibelah dan mengeluarkan residu gula fosfat bebas-basis. Akhirnya, nick yang dapat disingkirkan ini disegel oleh DNA ligase IIIa.

METODE PENELITIAN

Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan kasus kontrol (*case-control*) dimana suatu penelitian analitik yang menyangkut bagaimana faktor resiko di pelajari dengan menggunakan pendekatan *retrospektive case control* digunakan untuk mencari hubungan seberapa jauh faktor resiko mempengaruhi terjadinya penyakit (Dahlan, 2013)

Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang.

3.2.2 Waktu

Waktu penelitian telah dilakukan pada bulan Maret-April 2018 dengan jangka waktu 1 bulan.

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah pasien yang telah di diagnosa kanker serviks dibuktikan dari hasil pemeriksaan gambaran histopatologi.

3.3.2 Sampel penelitian

Sampel pada penelitian ini adalah semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi pada saat penelitian dilakukan

3.3.3 Teknik Pengambilan sampel

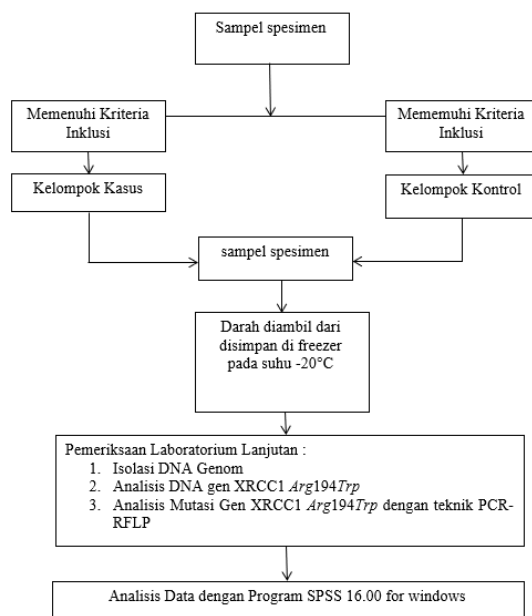
Sampel di ambil dengan teknik consecutive sampling, yaitu semua pasien yang memenuhi kriteria inklusi sampai besar sampel terpenuhi berjumlah 35 kelompok positif dan 35 sampel negative yang berjumlah 70 sampel

3.4 Teknik Pengumpulan Data

3.4.1 Data Primer, diperoleh dari sampel darah subyek penelitian.

Data sekunder, diperoleh dari data PKBI (Perkumpulan Keluarga Berencana Indonesia) dan Raden Mattaher Kota Jambi

Alur Penelitian



Variabel penelitian

1. Variabel Dependent : Kejadian Kanker Serviks
2. Variabel Independent : Polimorfisme XRCC1 Arg194Trp
Kategori :

Arg/Arg (C/C) : Wild Type (485bp)

Arg/Trp (C/T) : Mutan Heterozigot (485bp, 396bp and 89bp)

Trp/Trp (T/T) : Mutan Homozigot (396bp, 89bp)

1. Faktor Resiko
 - a. Usia
 - b. Riwayat keluarga kanker serviks
 - c. Usia pertama melahirkan
 - d. Paritas

Analisa Data

1. Semua data dianalisa dengan menggunakan program SPSS 16.0 for windows untuk menilai distribusi, frekuensi genotip dan alotip gen XRCC1 Arg194Trp pada kelompok positif (kanker serviks) dan kelompok negatif (normal).
2. Untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen XRCC1 Arg194Trp dengan kanker serviks menggunakan uji X^2 (Chi-square). Odds Ratio (OR) dengan batas kepercayaan 95% dan $\alpha = 0,05$.

Jika ditemukan:

OR=1, tidak ada faktor risiko

OR>1, merupakan faktor risiko

OR<1, merupakan faktor preventif atau pencegah
(Noor, 2008)

Data ditampilkan secara deskriptif dalam bentuk narasi, tabel frekuensi dan presentase.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Subjek Penelitian

Analisis statistik dilakukan untuk menggambarkan sebaran data, sebelum analisis statistik data dilakukan terlebih dahulu kita lakukan Uji Normalitas data pada tiap-tiap karakteristik dengan menggunakan Kolmogorov-Smirnov karena jumlah sampel >50 bertujuan untuk menguji apakah data kontinu berdistribusi normal atau tidak sehingga apabila data kontinu telah berdistribusi normal maka bisa dilanjutkan ke tahap berikutnya yakni Uji-T tidak berpasangan dapat dilakukan penelitian merujuk pada nilai rata-rata (Mean) dan simpangan baku (Standar Deviation) untuk melihat sebaran data pada masing-masing variabel dapat dilihat pada tabel 4.1 dibawah ini :

Tabel 4.1 ANALISIS STATISTIK DATA

Karakteristik	Kanker Serviks		p
	Kelompok Positif (+) n=35 (%)	Kelompok Negatif (-) n=35 (%)	
Usia			
X _s (SD)	44,48 (±9,956)	40,40 (±10,474)	0,099
Rentang	35,00	40,00	
Median	35,00	40,00	
Kategori Usia			
>35 Tahun	25(71,4)	15(42,9)	0,029**
<35 Tahun	10(28,6)	20(57,1)	
Riwayat Keluarga			
Ada	10(28,6)	2(5,7)	0,023**
Tidak ada	25(71,4)	33(94,3)	
Usia Pertama Berhubungan Seksual			
X _s (SD)	19,54 (±2,924)	18,14 (±2,636)	0,039*
Rentang	9,00	10,00	
Median	18,00	19,00	
Kategori Usia Pertama Berhubungan Seksual			
<16 Tahun	13(37,1)	4(11,4)	0,024**
>16 Tahun	22(62,9)	31(88,6)	
Paritas			
X _s (SD)	3,26 (±1,197)	2,69 (±1,255)	0,036*
Rentang	6,00	3,00	
Median	3,00	3,00	
Kategori Paritas			
>2	29(82,9)	20(57,1)	0,036**
<2	6(17,1)	15(42,9)	

Keterangan : *)berdasarkan uji T-Test

**berdasarkan berdasarkan uji χ^2

Polimorfisme Gen XRCC1 Arg194Trp pada kelompok Positif dan Kelompok Negatif Kanker Serviks

Penelitian ini menghubungkan polimorfisme gen XRCC1 Arg194Trp pada wanita normal dan penderita kanker serviks. Gen XRCC1 Arg194Trp didapat melalui proses ekstraksi DNA dan analisis genotip dengan menggunakan enzim PvuII untuk mengetahui terdapat adanya gen XRCC1 Arg194Trp. Setelah dilakukan ekstraksi/isolasi DNA sampel darah kemudian dilanjutkan dengan pemeriksaan Polimorase Chain reaction (PCR) gen XRCC1 Arg194Trp dengan Primer Forward: GCCAGGGCCCCTCCTCCAA, Primer XRCC1 Arg194Trp

Reserve : TACCCTCAGACCACGAGT.

Distribusi Frekuensi Genotip Gen XRCC1 Arg194Trp pada kelompok Positif (n=35) dan Negatif (n=35) pada penderita kanker serviks

Distribusi frekuensi pada karakteristik genotip pada kelompok subjek penelitian ini seperti terlihat pada tabel dibawah ini:

Tabel 4.2 Distribusi Genotip Gen XRCC1 Arg194Trp pada kelompok positif dan kelompok negatif(-) pada penderita kanker serviks

Genotip Gen	Kelompok			
	Positif (+) n	Persentase %	Negatif (-) n	Persentase %
C/C (Wild Type)	4	11,4	15	42,9
T/T (Mutan Homozigot)	15	42,9	8	22,9
C/T (Mutan Heterozigot)	16	45,7	12	34,2
Total	35	100	35	100

Distribusi Alel Gen XRCC1 Arg194Trp pada kelompok Positif(+) dan Negatif(-) (n=140)

Distribusi frekuensi pada karakteristik genotip pada kelompok subjek penelitian ini seperti terlihat pada tabel dibawah ini:

Tabel 4.3 Distribusi Alel Gen XRCC1 Arg194Trp pada kelompok Positif(+) dan negatif (-)(n=140)

ALEL	Kelompok			
	Positif(+) n	Persentase (%)	Negatif(-) n	Persentase (%)
T	47	67,1	32	45,7
C	23	32,9	38	54,3
Total	70	100	70	100

Analisis Hubungan Antara Polimorfisme Gen XRCC1 Arg194Trp dengan Kejadian Kanker serviks (n=70)

Analisis statistik dengan uji *Chi-Square* dilakukan untuk mengetahui hubungan antara polimorfisme Gen XRCC1 Arg194Trp dan Kanker serviks. Analisis hubungan genotip pada polimorfisme gen XRCC1 Arg194Trp pada subjek penelitian dapat dilihat pada table dibawah ini :

Tabel 4.4 Analisis Hubungan Polimorfisme Genotip Gen XRCC1 Arg194Trp dengan Kejadian Kanker Serviks (n=70)

Genotip Gen	Kelompok			OR (95% CI)	P
	Positif(+) (%)	Negatif(-) (%)	Total (%)		
TT/CT (Mutan)	31 (88,6)	20 (57,1)	51 (72,9)	5.812 (1.686-20.044)	0,006
CC (Wild Type)	4 (11,4)	15 (42,9)	19 (27,1)		
Total	35 (50)	35 (50)	70 (100)		

Hubungan antara Polimorfisme Alel gen XRCC1 Arg194Trp dengan Kejadian kanker serviks

Untuk mengetahui hubungan antara polimorfisme Alel Gen XRCC1 Arg194Trp dan kejadian Kanker serviks dilakukan dengan uji statistik *Chi-Square*. Analisis hubungan antara Alel Polimorfisme Gen XRCC1 Arg194Trp

dengan kejadian kanker serviks dapat dilihat pada tabel dibawah ini :

Alel	Positif(+)	Negatif (-)	Total	OR (95% CI)	P
	(%)	(%)			
T	47 (67,1)	32 (45,7)	79 (56,4)	2.427 (1.223 - 4.816)	0,017*
C	23 (32,9)	38 (54,3)	61 (43,6)		
Total	70 (100)	70 (100)	140 (100)		

PEMBAHASAAN

5.1 Hubungan karakteristik pada tiap-tiap variabel

5.1.1 Hubungan Karakteristik Variabel Usia dengan kejadian Kanker Serviks

Variabel usia dikategorikan menjadi dua, yaitu usia >35 dan < 35 tahun, berdasarkan dari data epidemiologi pada penelitian ini, kejadian kanker serviks lebih banyak dialami oleh responden yang berumur > 35 tahun pada kelompok positif yaitu sebanyak 25 responden (71,5%) dan pada kelompok negatif sebanyak 15 responden (42,9). Dari hasil penelitian ini didapat nilai nilai $p=0,029 < 0,05$ (OR 3.33 CI 95% 1.23- 8.99) yang artinya menunjukkan ada hubungan signifikan antara variabel usia dan kanker serviks .

Hasil penelitan ini sejalan dengan penelitian Diananda (2007) yang menyatakan bahwa pada usia >35 tahun wanita mempunyai resiko yang lebih besar terhadap kejadian kanker serviks, dimana disaat usia semakin bertambah tua, wanita akan semakin rentan terkena kanker serviks. Pada usia lanjut merupakan gabungan dari meningkat dan bertambahnya waktu proses karsinogen serta semakin melemah dari tingkat kekebalan tubuh.

Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Liewellyn, (2001) yang mengemukakan bahwa insiden risiko kanker setiap tahun pada wanita di atas usia 35 tahun sebanyak 16 per 100.000 Insiden puncak terjadi antara usia 45 dan 55 tahun yang menyedihkan, kanker ini banyak di alami pada wanita di usia produktif (berusia 30 - 40 tahun).

Usia merupakan faktor yang penting dalam terjadinya kanker. Sebagian besar kanker banyak terjadi pada usia lanjut. Risiko terjadinya kanker meningkat 2 kali lipat setelah

usia 35 hingga 60 tahun. Meningkatnya risiko kanker pada usia lanjut merupakan gabungan dari meningkatnya dan bertambah lamanya waktu pemaparan terhadap karsinogen serta makin melemahnya sistem kekebalan tubuh akibat usia (Dinkes Bone Bolango, 2007).

Usia dewasa muda, yaitu antara 18 sampai 40 tahun sering dihubungkan dengan masa subur. Kehamilan sehat paling mungkin terjadi dan merupakan usia produktif dalam menapak karir. Pada periode ini masalah kesehatan berganti dengan gangguan kehamilan, kelelahan kronis akibat merawat anak, dan tuntutan karir. Kegemukan, kanker, depresi, dan penyakit serius tertera⁶ mulai menggerogoti di usia ini (Darwinian, 2000)

5.1.2 Hubungan Karakteristik Variabel Riwayat Keluarga dengan kejadian Kanker Serviks

Responden yang ada riwayat kelompok serviks pada penelitian ini sebanyak 10 (28,6) pada kelompok positif(+) dan 2 responden (5,7%) pada kelompok negative(-). Responden yang tidak ada riwayat keluarga sebanyak 25 (71,4) pada kelompok positif(+) dan 33 responden (94,3) pada kelompok negative(-). Hasil nilai Pvalue didapat $0,023 > 0,05$ (OR 6.660 CI 95% 1.32- 32.8) yang artinya terdapat hubungan signifikan antara variabel riwayat keluarga dengan kanker serviks yang bermutasi 5 kali lebih besar terkena kanker serviks. Hal ini ternyata sejalan dengan hasil penelitian ACS (2014) menyebutkan bahwa kondisi warisan dari keluarga yang terkena kanker serviks membuat beberapa wanita kurang mampu melawan infeksi HPV dibandingkan dengan yang tidak memiliki riwayat tersebut. (American Cancer Society, 2014).

Hal ini sejalan dengan hasil penelitian Yatim (2005) wanita dengan riwayat keluarga kanker serviks memiliki risiko lebih besar dibandingkan dengan yang tidak memiliki riwayat keluarga, dikarenakan faktor genetik memegang peranan penting tetapi dalam faktor lingkungan dan hormonal berperan dalam

patogenesisnya tidak dapat dipungkiri akan terjadinya kanker serviks, dan di Negara industri berhubungan dengan riwayat yang menderita kanker serviks.

5.1.3 Hubungan Karakteristik Variabel Usia Pertama Melakukan hubungan Seksual dengan kejadian Kanker Serviks

Pada penelitian ini kejadian kanker serviks lebih banyak terjadi pada responden kelompok positif(+) usia pertama melakukan hubungan seksual usia <16 tahun yaitu didapat sebanyak 13 (37,1%), sedangkan 4 responden (11,4) pada kelompok negatif(-). Pada responden kelompok positif(+) usia pertama melakukan hubungan seksual usia >16 tahun yaitu didapat sebanyak 22 (62,9%) dan 31 responden (88,6) pada kelompok negatif(-). Dari hasil penelitian ini didapat Pvalue didapat $0,024 > 0,05$ (OR 4.58 CI 95% 1.31- 15.9) yang artinya terdapat hubungan signifikan antara variabel usia pertama melakukan hubungan seksual dengan kejadian kanker serviks.

Wanita yang melakukan hubungan seks pertama kali pada usia <16 tahun lebih berisiko 2 kali lebih besar untuk terkena kanker serviks (Louie K, 2009). Ketidakmatangan serviks secara biologis pada usia muda dapat menjadi faktor risiko penting untuk terjadinya kanker serviks. Infeksi pertama serviks terhadap HPV sering terjadi setelah terjadinya hubungan seks yang pertama sehingga risiko kerentanan serviks yang belum matang terhadap infeksi HPV akan meningkat. Leher rahim terdiri dari dua lapis epitel yaitu squamosa dan kolumnar, pada sambungan kedua epitel tersebut terjadi pertumbuhan yang aktif terutama pada usia muda. Epitel kolumnar akan berubah menjadi epitel skuamosa. Perubahan tersebut disebut metaplasia, jika HPV menempel, perubahan menyimpang menjadi displasia yang merupakan awal dari kanker (Hendriana, 2008).

Hubungan atau kontak seksual pada usia di bawah 17 tahun merangsang tumbuhnya sel kanker pada alat kandungan perempuan, pada rentang usia 12 hingga 17 tahun



perubahan sel dalam mulut rahim lebih aktif. Ketika sel sedang membelah secara aktif (metaplasia) seharusnya tidak terjadi kontak atau rangsangan apapun dari luar. Termasuk injus (masuknya) benda asing dalam tubuh perempuan. Adanya benda asing, termasuk alat kelamin laki-laki dan sel sperma, akan mengakibatkan perkembangan sel ke arah abnormal. Infeksi dalam rahim dengan mudah terjadi apabila timbul luka akibat masuknya benda asing tersebut. Sel abnormal dalam mulut rahim tersebut dapat mengakibatkan kanker mulut rahim. Kanker leher rahim menyerang alat kandungan perempuan berawal dari mulut rahim dan berisiko menyebar ke vagina hingga ke luar di permukaan (Admin, 2008).

5.1.4 Hubungan Karakteristik Variabel Paritas dengan Kejadian Kanker Serviks

Berdasarkan hasil penelitian kejadian kanker serviks pada kelompok positif(+) lebih banyak dialami oleh wanita yang melahirkan >2 anak yaitu sebanyak 29 responden (82,9%) sedangkan 20 responden(57,1%) pada kelompok negatif(-) . Pada paritas <2 anak didapat lebih banyak pada kelompok negatif(-) 15 responden(42,9%) sedangkan 29 responden (82,9%) pada kelompok positif(+). Dari data tersebut didapat Pvalue 0,036>0,05 (OR 3.6 CI 95% 1.20- 10.9) yang artinya terdapat hubungan signifikan antara variabel paritas dengan kejadian kanker serviks

Hal ini sejalan dengan Hasil penelitian Diananda (2007) Paritas merupakan keadaan dimana seorang wanita pernah melahirkan bayi yang dapat hidup atau viabel. Paritas yang berbahaya adalah dengan memiliki jumlah anak lebih dari 2 atau 4 orang atau jarak persalinan terlampau dekat. Sebab dapat menyebabkan timbulnya perubahan sel-sel abnormal pada mulut rahim. Jika jumlah anak yang dilahirkan melalui jalan normal banyak dapat menyebabkan terjadinya perubahan sel abnormal dari epitel pada mulut rahim dan dapat berkembang menjadi keganasan.

Dimana wanita dengan paritas tinggi yaitu >3 kali berisiko 5,5 kali untuk terkena

kanker servik dibandingkan dengan yang dengan yang <2 anak. Karena pada saat seringnya seorang ibu melahirkan, maka akan sering terjadi perlukaan diorgan reproduksi yang pada akhirnya akan berdampak dari luka tersebut akan berisiko lebih rentan timbulnya *Human Papilloma Virus* (HPV) yang mengakibatkan terjadinya kanker serviks(Diananda, 2009).

5.1.5 Hubungan Genotip dan Alel pada Gen XRCC1 Arg194Trp dengan Kejadian Kanker Serviks

Berdasarkan hasil uji *Chi-Square* pada penelitian ini hubungan polimorfisme genotip pada gen XRCC1 Arg194Trp didapat P_{value} 0,006< α =0,05, Odds Ratio (OR) 5.812 dan *Confidence Interval* 95% (CI) (1.686-2.044) yang artinya ada hubungan signifikan antara polimorfisme pada genotip pada gen XRCC1 Arg194Trp dengan kanker serviks yang mana genotip yang bermutasi memiliki 5 kali lebih besar untuk terjadinya kanker serviks.

Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan di Cina menunjukkan hasil analisis bahwa genotipe varian Arg194Trp dikaitkan dengan risiko CC meningkat secara signifikan (*Trp / Trp* vs *Arg / Arg*, OR = 2,21, 95% CI = 1,60-3,06; *Arg / Trp* vs *Arg / Arg*, OR = 1,23, 95% CI = 1,02-1,49; model yang dominan, OR = 1,36, 95% CI = 1,14-1,63; Model resesif, OR = 2,06, *Confidence Interval* 95% (CI) 1,51-2,82)(Li Y, 2012) dan sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Wannapa, *et al* (2010) di Thail and yang menyatakan bahwa ada hubungan signifikan antara genotip gen XRCC1 Arg194Trp dengan P_{value} 0,003< α =0,05, *Odds Ratio* (OR) 5,812 dan *Confidence Interval* 95% (CI) 1.14-26.64 yang artinya 5,52 kali lebih besar terkena kanker serviks.

Begitu pula dengan hubungan polimorfisme alel gen XRCC1 Arg194Trp didapat _{value} 0,017< α = 0,05, Odds Ratio (OR) 2.427 dan *Confidence Interval* 95% (CI) (1.223-4.816) yang artinya ada hubungan signifikan antara polimorfisme alel gen XRCC1

Arg194Trp dengan kanker serviks yang mana genotip yang bermutasi memiliki 2 kali lebih besar untuk terjadinya kanker serviks. Penelitian ini tidak sejalan dengan hasil penelitian yang telah dilakukan oleh Wannapa, *et al* (2011) di Thailand yang menyatakan bahwa tidak ada hubungan antara polimorfisme

Alel gen *XRCC1 Arg194Trp* dengan $P_{\text{value}} 0.233 > \alpha = 0.05$, *Odds Ratio* (OR) 2.427 dan *Confidence Interval* 95% (CI) 0.67-2.87 dengan risiko kanker serviks.

X-ray Repair Cross Complementing protein 1 (*XRCC1*) adalah gen yang bertindak sebagai protein dalam perbaikan *Base Excision repair* (BER) dan *Single Strand Break Repair* (SSBR) jalur gen ini terletak pada kromosom 19q13.2, dan protein dinyatakan terlibat dalam membantu memperbaiki kesalahan selama replikasi DNA serta rekombinasi serta menjaga integritas genom (Zeng, *et al*, 2016). Fungsi *XRCC1* sebagai regulator aktivitas DNA polymerase β , poli (ADP ribose) polymerase, dan ligase DNA. Gen *XRCC1* mengkodekan protein *XRCC1*, yang Kompleks dengan tiga enzim perbaikan DNA lain yang terlibat dalam jalur BER, termasuk ligase DNA III, DNA polimerase dan poli (ADP-ribose) polymerase PARP (Sterne, 2001). *XRCC1* diidentifikasi sebagai *Single Strand Break Repair* (SSBR) faktor karena ekspresi transgen dari *XRCC1* manusia (Thompson, 1990).

Peran *XRCC1* sebagai protein perancah di BER dan efek yang diamati pada aktivitas faktor BER tertentu telah mendorong sejumlah studi menilai pengaruh dari tiga polimorfisme *XRCC1* paling umum *Arg194Trp* (rs1799782), *Arg280His* (rs25489), dan *Arg399Gln* (rs25487) pada stabilitas genomik.) Studi dari sel primer dari individu yang membawa polimorfisme *XRCC1* umumnya melibatkan kerusakan DNA induksi dalam limfosit heterozigot oleh alkylating-, oxidizing-, untai istirahat agen inducing- atau dengan radiasi pengion diikuti oleh pengukuran penanda ketidakstabilan genom seperti SCE dan pembentukan micronuclei Mutasi polimorfisme

XRCC1 dapat meningkatkan risiko kanker dengan mengganggu interaksi *XRCC1* dengan protein enzimatik lain dan akibatnya mengubah aktivitas perbaikan DNA dan mengakibatkan pengembangan karsinogenesis (Basso *et al*, 2007; Tudek, 2007).

PENUTUP

Kesimpulan

Dari hasil pembahasan pada bab sebelumnya, maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Distribusi frekuensi karakteristik pada kasus kanker serviks lebih banyak terjadi pada kelompok positif (+) pada karakteristik kelompok >umur 35 tahun 25 responden (62,5%), ada riwayat keluarga kanker serviks 10 responden (28,6), usia seks pertama >16 Tahun 31 responden (58,5), dan paritas >2 anak 29 responden (82,9%) ada hubungan signifikan dengan kanker serviks.
2. Distribusi genotip gen *XRCC1 Arg194Trp* untuk kelompok positif(+) terdapat genotip CC 4 (11,4%), TT 15(42,9%), dan CT 16 (45,7%),
3. Distribusi gen alotip *XRCC1 Arg194Trp* untuk kelompok Negatif (-) distribusi alel alotip C 38 (54,2%) dan T 32 (45,7%)
4. Ada hubungan polimorfisme genotip gen *XRCC1 Arg194Trp* dengan kejadian kanker serviks pada wanita ras Melayu Jambi.
5. Ada hubungan polimorfisme alel gen *XRCC1 Arg194Trp* dengan kejadian kanker serviks pada wanita ras Melayu Jambi.

6.2 Saran

1. Hasil penelitian dari data karakteristik dilihat bahwa banyak wanita yang belum begitu paham dengan kejadian kanker serviks, sebaiknya fasilitas pelayanan kesehatan diharapkan untuk memberikan



edukasi dan dukungan pada masyarakat untuk membantu wanita melakukan deteksi dini kanker serviks yang bertujuan agar setiap wanita dapat melakukan pencegahan lebih dini (preventif) dengan melakukan pemeriksaan Pap smear dan screening sebelum sebelum mengalami kanker serviks tingkat stadium akhir.

2. Memberikan konseling kepada remaja maupun pasangan yang ingin menikah mengenai bahaya kanker serviks dan faktor-faktor penyebabnya seperti usia seksual dan melahirkan sebaiknya ≥ 16 tahun, jumlah anak cukup 2, tidak berganti-ganti pasangan, hygiene dan penggunaan kontrasepsi < 4 tahun.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan judul yang sama tetapi dengan variabel yang berbeda pada gen XRCC1 Arg194Trp pada ras lainnya dengan kejadian kanker serviks karena masih banyak faktor lingkungan yang menyebabkan kerentanan kanker serviks yang masih perlu diteliti.

DAFTAR PUSTAKA


- [1] Alberts, Bruce., Johnson A., Lewis J., Martin G., Keith R., dan Peter W. 2002. *Molecular Biology of the Cell: The Adaptive Immune System*. Bookshelf ID: NB K21070. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21070/IM3423>
- [2] Admin. 2008. Usia Muda pun Bisa Kena Kanker Mulut Rahim Sekalipun.: <http://dinkeskaltim.com>.
- [3] Alatas, Zubaidah. 2007. Fpaktor Genetik Datam Karsinogenesis Yang Diinduksi Oleh Radiasi Pengion. Dipublikasikan dalam Prosiding Seminar Nasional *Keselamatan, Kesehatan, dan Lingkungan LLL*, Depok I November 2007.
- [4] American Cancer Society. (2014). Cervical Cancer. www.cancer.org
- [5] Andrijino. Kanker Serviks Edisi kedua. Divisi Onkologi Departemen Obstetri-Ginekologi FK UI. Jakarta. 2009. 1-9.
- [6] Andrijono. 2007. Vaksinasi HPV Merupakan Pencegahan Primer Kanker Serviks. *Maj Kedokt Indon*, Volum: 57, Nomor: 5, Mei 2007
- [7] Basso D, Navaglia F, Fogar P, Zambon CF, Greco E, Schiavon S, Fasolo M, Stranges A, Falda A, Padoan A, Fadi E, Pedrazzoli S, Plebani M. DNA repair pathways and mitochondrial DNA mutations in gastrointestinal carcinogenesis. *Clin Chim Acta* 2007; 381: 50-5.
- [8] Bauer, A., Garten, K., Akbari, M., and Otterlei (2012) X-ray repair cross complementing 1 in base excision repair. *International journal molecular science* (13) 17210-17299.
- [9] Bayu. 2010. *Stadium Ca Serviks, Pengobatan dan Penanganan*.
- [10] Bergoglio V, Pillaire MJ, Lacroix-Triki M, Raynaud-Messina B, Canitrot Y, Bieth A, Garès M, Wright M, Delsol G, Loeb LA, Cazaux C, Hoffmann JS (Jun 2002). "Deregulated DNA polymerase beta induces chromosome instability and tumorigenesis". *Cancer Research*. 62 (12): 3511-4. PMID 12067997.
- [11] Bhattacharyya, N., Banerjee, S. *A variant of DNA polymerase beta acts as a dominant negative mutant*. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 94: 10324-10329, 1997. [PubMed: 9294209, [images](#), [related citations](#)] [[Full Text](#)]
- [12] Bork P, Hofmann K, Bucher P, Neuwald AF, Altschul SF, Koonin EV: *A superfamily of conserved domains in DNA damage-responsive cell cycle checkpoint proteins*. *FASEB J* 1997, 11:68-76.
- [13] BKKBN, 2008. *Materi Fasilitas Kanker Alat Reproduksi*. Jakarta
- [14] Campbell, N., J.Reece., L. Mitchell. 2002. *Biologi Erlangga*.ED.5;395-99
- [15] Chien, A., D. B. Edgar, J, M. Trela. 1976. Deoxyribonucleic acid polymerase from the extreme thermophile *Thermus*

- aquaticus. *J Bacteriol* 127:1550-1557
- [16] Dahlan Sopiuddin M, 2013. *Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan*. Jakarta; Salemba Medika
- [17] Darwinian. A. 2006. *Gangguan Kesehatan Pada Setiap Periode Kehidupan Wanita*. Smart living. Edisi ke – 3. Jakarta.
- [18] Date H, Onodera O, Tanaka H, Iwabuchi K, Uekawa K, Igarashi S, Koike R, Hiroi T, Yuasa T, Awaya Y, Sakai T, Takahashi T, Nagatomo H, Sekijima Y, Kawachi I, Takiyama Y, Nishizawa M, Fukuhara N, Saito K, Sugano S, Tsuji S (Oct 2001). "Early-onset ataxia with ocular motor apraxia and hypoalbuminemia is caused by mutations in a new HIT superfamily gene". *Nat Genet.* **29** (2): 184–8. doi:10.1038/ng1001-184. PMID 11586299
- [19] Diananda R. 2007. *Mengenal Seluk Beluk Kanker*. Yogyakarta : Katahati
- [20] Dirjen Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. (2009). *Buku saku pencegahan kanker leher rahim dan kanker payudara*. Jakarta: Depkes RI.
- [21] Dinkes Bone Bolango. 2007. *Mengenal Kanker*. Gorontalo : Dinkes Bone Bolango.
- [22] Dwipayono B. 2003. *Bahaya Kanker Serviks Bagi Wanita* <http://kesrepro.info>
- [23] Fatmah. 2013. *Respons Lmunitas Yang Rendah Pada Tubub Manusia Usia LanMut*. Departemen Gizi Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Lndonesia, Depok 16323, Indonesia
- [24] Feng YZ, Liu YL, He XF, et al (2014) "Association between the XRCC1 Arg194Trp polymorphism and risk of cancer", evidence from 201 case-control studies. *Tumour Biol*, 35, 10677-97.
- [25] Firdaus, Ahmad Fikri. 2012. Kanker. <http://s://ahmadfikri.wordpress.com/2012/04/25/kanker/>
- [26] Goode EL, Ulrich CM, Potter JD (2002). *Polymorphisms in DNA repair genes and associations with cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11, 1513–30.
- [27] Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, et al (2002). "Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: The Young Women's Health Study. *J Infect Dis*", 186, 462-9. Hong-yu X, Wen-qing W, Hong-yan
- [28] Harian Seputar Lndonesia. 2008. Kanker serviks: Perenggut kehidupan wanita p:32, ed. 21 Februari 2008'.
- [29] Hanssen-Bauer, A.; Solvang-Garten, K.; Gilljam, K.M.; Torseth, K.; Wilson, D.M., Jr.; Akbari, M.; Otterlei, M. The region of XRCC1 which harbours the three most common nonsynonymous polymorphic variants, is essential for the scaffolding function of XRCC1. *DNA Repair (Amst.)* 2012, 11, 357–366.
- [30] Health Technology Assessment Indonesia. *Skrinning Kanker Leher Rahim Dengan Metode Inspeksi Visual Asam Asetat*. Departemen Kesehatan RI. 2008. 3, 24-33
- [31] Hendriana. 2008. *Pernikahan Dini Tingkatkan Risiko Kanker Serviks*. Diakses: 20 November 2008. <http://hendrahendriana.blogspot.com/2008/09/pernikahandini-tingkatkan-resiko.html>
- [32] Huang J, Ye F, Chen H, et al (2007). *The nonsynonymous single nucleotide polymorphisms of DNA repair gene XRCC1 and susceptibility to the development of cervical carcinoma and high-risk human papillomavirus infection. Int J Gynecol Cancer*, 17, 668-75.
- [33] Issa, R. M., A. Lebeau, T. Grob, F. Hoist, H. Moch, L. Terracciano, et al. 2009. "Estrogen Receptor Gene Amplification Occurs Rarely in Ovarian Cancer". *Modern Pathology*. 22(2):191-196.
- [34] Jean, Francois Giot. 2010. *Aragose Gel Electrophoresis-Applications in Clinical*



- Chemistry. Journal of Medical Biochemistry 2010;29 (1).
- [35] Junqueira, Luis Carlos. 2007. *Histologi dasar: teks dan atlas*. Edisi 10. Jakarta: EGC.
- [36] Kemenkes. (2012). *Gerakan perempuan melawan kanker serviks*.
- [37] Kluge, W.S., M.R. Cummings. 1994. *Concept of genetics 3th ed*. Merrill Publishing Co. : Columbus, Ohio.
- [38] Kim Jeong-Yun, III Willson. M David,(Jan 2012) "Overview of Base Excision Repair Biochemistry". *Curr Mol Pharmacol*. 5(1): 3-13
- [39] *chromosome instability and tumorigenesis". Cancer Research*. 62 (12): 3511–4. [PMID 12067997](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12067997/).
- [40] Lavinia, Dumitrache, McKinnon. J. Peter (2017)"Polynucleotide Kinase-Phosphatase (PNKP) Mutations and Neurologic Disease" *Mech Ageing Dev*. 2017 January ; 161(Pt A): 121–129. doi:10.1016/j.mad.2016.04.009.
- [41] Lakshmipathy U, Campbell C: *The human DNA ligase III gene encodes nuclear and mitochondrial proteins*. *Mol Cell Biol* 1999, 19:3869-3876.
- [42] Li, Y, Liu, F, Tan, SQ, Wang, Y, Li, SW. (2012). *X-Ray Repair Cross-Complementing Group 1 (XRCC1) Genetic Polymorphisms and Cervical Cancer Risk: A HuGE Systematic Review and Meta-Analysis*. *PLoS ONE* 7(9): e44SSSSSS 441. doi:10.1371/journal.pone.0044441.
- [43] *London RE (2015). "The structural basis of XRCC1-mediated DNA repair". DNA Repair (Amst.)*. 30: 90–103. doi:10.1016/j.dnarep.2015.02.005. [PMID 25795425](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25795425/).
- [44] Liewelyn, Jones Derek. 2001. *Dasar-dasar Obstetri dan Ginekologi. Alih bahasa Hadiyanto*. Editor bahasa Indonesia Joko Suyanto. Jakarta : Hipokrates. M.
- [45] Louise KS, de Sanjose S, Diaz M, Castellsagu? X, Herrero R, Meijer CJ, et al. *Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries*. *Br J Cancer*. 2009 Apr 7;100(7):1191–7.
- [46] Mangan Y. 2003. *Cara Bijak Menaklukan Kanker*. Depok : PT Agromedia Pustaka. Jakarta.
- [47] Mackey ZB, Ramos W, Levin DS, Walter CA, McCarrey JR, Tomkinson AE: *An alternative splicing event which occurs in mouse pachytene spermatocytes generates a form of DNA ligase III with distinct biochemical properties that may function in meiotic recombination*. *Mol Cell Biol* 1997, 17:989-998.
- [48] Magdeldin, Sameh. 2012. *Gel Electrophoresis – Principles and Basics*. InTech Publisher : Rijeka, Croatia.
- [49] Masson, M.; Niedergang, C.; Schreiber, V.; Muller, S.; Menissier-de Murcia, J.; de Murcia, G. XRCC1 is specifically associated with poly(ADP-ribose) polymerase and negatively regulates its activity following DNA damage. *Mol. Cell Biol*. 1998, 18, 3563–3571.
- [50] Manuaba, Ida Bagus Gde. 2001. *Kapita Selekt Penatalaksanaan Rutin Obstetri Ginekologi dan KB*. Jakarta : EGC.
- [51] Martin V Ina, MacNeill A Stuart "ATP-dependent DNA ligases" *Genome Biology* 2002, 3(4):reviews3005.1–3005.7
- [52] Mikheikin, A. L., H. Lin, P. Mehta, L. Jen-Jacobson, M. A. Trakselis. 2009. *Atrmeric DNA polymerase complex increase the native replicatio processivity (pdf)*. *Nuclei Acid Research* 37:7194-7205
- [53] Murray R.K., D.K.Granner., P.A Mayes., V.W.Rodwel. 2003. *Biokimia Harper*. AJih Bahasa: Andry Hartono.ESC
- [54] Moreno V, Bosch FX, Munoz N et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical carcinoma in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* (2002);359: 1085–92
- [55] *Nair, DT (Sep 30, 2005). "Rev1 employs a*



- novel mechanism of DNA synthesis using a protein template". *Science*.309:2 219-22. [Bibcode:2005Sci...309.2219N.doi:10.1126/science.1116336](https://doi.org/10.1126/science.1116336). PMID 16195463.
- [56] Nasir, Rachmad Yuliadi. 2008. Seluk Beluk Kanker Serviks.
- [57] Niwa Y, Matsuo K, Ito H, Hirose K, Tajima K, Nakanishi T, Nawa A, Kuzuya K, Tamakoshi A, Hamajima N. Association of XRCC1 Arg399Gln and OGG1 Ser326Cys polymorphisms with the risk of cervical cancer in Japanese subjects. *Gynecol Oncol*. 2005; 99:43-49.
- [58] Nurwijaya, Hartati dan Andrijono. (2012). Kenali Serviks Anda. <http://lilsehatkufreernagazine.zoordpress.com/2012/06/22/kenali-serviks-andal>.
- [59] Noor, Nur Nasry.(2008). Epidemiologi. Rineka Cipto: Jakarta
- [60] Odell M, Sriskanda V V, Shuman S, Nikolov DB: *Crystal structure of eukaryotic DNA ligase-adenylate illuminates the mechanism of nick sensing and strand joining*. *Mol Cell* 2000, 6:1183-1193.
- [61] Ogi, T., S. Limsirichaikul, R.M. Overmeer, M.Volker, Takenaka, R.Cloney, et al. 2010. There DNA Polymerases, Recruited by Different Mechanisms, Carry Out NER Repair Synthesis in Human Cells (pdf). *Molecular Cell* 37 (5):714-727.
- [62] Patel, P. H., L. A. Loeb. 2000. DNA polymerase active site is highly mutable Evolutionary consequences. *PNAS* 97.
- [63] Perez-Jannotti RM, Klein SM, Bogenhagen DF: *Two forms of mitochondrial DNA ligase III are produced in Xenopus laevis oocytes*. *J Biol Chem* 2001, 276:48978-48987.
- [64] Prawirohardjo, Sarwono. 2006. Kanker Serviks. In: M. Farid Aziz, Andri Jono, Abdul Bari Saifuddin, editors. Buku Acuan Nasional Onkologi Ginekologi. Edisi Pertama. Jakarta: Yayasan Bina Sarwono Prawirohardjo;2006.p.442-54.
- [65] Prasad R, Çağlayan M, Dai DP, Nadalutti CA, Zhao ML, Gassman NR, Janoshazi AK, Stefanick DF, Horton JK, Krasich R, Longley MJ, Copeland WC, Griffith JD, Wilson SH (December 2017). "DNA polymerase β : A missing link of the base excision repair machinery in mammalian mitochondria". *DNA Repair (Amst.)*. 60: 77-88. [doi:10.1016/j.dnarep.2017.10.011](https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2017.10.011). PMID 29100041
- [66] Price, SA., Wilson., Lorraine M. 2006. *Patologi Konsep Klinis Proses Penyakit*. Volume 2. Edisi 6. Jalcarta: EGC
- [67] Pitchard, D. J.,B. R. Korf.2008. *Medical Genetics at a Glance*. Blackwell Publishing. Hlm.19.ISBN 978-1-4051-4846-7.
- [68] Rasjidi I, Sulistiyanto H. 2007. *Vaksin Human Papilloma Virus dan Eradikasi Kanker Mulut Rahim*. Jakarta : Sagung Seto.p
- [69] Revina. 2013. Gejala Kanker Serviks. <http://lbidanku.com/lgejala-kanker-serviks>.
- [70] Roszak A, Lianeri M, Jagodzinski PP (2011). Involvement of the XRCC1 Arg399Gln gene polymorphism in the development of cervical carcinoma. *Int J Biol Markers*, 26, 216-20.
- [71] Samadi, Heru Priyanto. 2011. *Yes, I Know Everything about Kanker Serviks!*.
- [72] Solo: PT Tiga Serangkai Pustaka Mandiri.
- [73] Sarnowska E, Grzybowska EA, Sobczak K, Konopinski R, Wilczynska A, Szwarc M, Sarnowski TJ, Krzyzosiak WJ, Siedlecki JA (2007). "Hairpin structure within the 3'UTR of DNA polymerase beta mRNA acts as a post-transcriptional regulatory element and interacts with Hax-1". *Nucleic Acids Research*. 35 (16): 5499-510. [doi:10.1093/nar/gkm502](https://doi.org/10.1093/nar/gkm502). PMC 2018635 . PMID 17704138.
- [74] Sharma S, Javadekar SM, Pandey M, Srivastava M, Kumari R, Raghavan SC (2015). "Homology and enzymatic requirements of microhomology-



- dependent alternative end joining". *Cell Death Dis.* **6**: e1697. doi:10.1038/cddis.2015.58. PMC 4385936 . PMID 25789972.
- [75] Shen MR, Jones IM, Mohrenweiser H. Nonconservative amino acid substitution variants exist at polymorphic frequency in DNA repair genes in healthy humans. *Cancer Res.* 1998; **58**: 604–608.
- [76] Shilovsky. A. G, Shram. I.S, Khokhov, N.A “Protein Poly(ADPribosyl)ation System: Changes in Development and Aging as well as due to Restriction of Cell Proliferation” *ochemistry (Moscow)*, 2017, Vol. 82, No. 11, pp. 13911401.
- [77] Shuai, H-L, Luo, X, Yan, R-L, Li, J, Chen, D-L. (2012). XRCC1 Polymorphisms are Associated with Cervical Cancer Risk and Response to Chemotherapy: a Systematic Review and Meta- analysis. *Asian Pacific J Cancer Prev.* **13**(12): 6423-6427.
- [78] Sidohutomo. 2008. For Never Ending wars Against Cancer. <http://www.bidadariku.com>.
- [79] Skjelbred CF, Saebø M, Wallin H, et al (2006). Polymorphisms of the XRCC1, XRCC3 and XPD genes and risk of colorectal adenoma and carcinoma, in a Norwegian cohort, a case control study. *BMC Cancer*, **16**, 67.
- [80] Snell, Richard S. 2006. *Anatomi Klinik untuk Mahasiswa Kedokteran*. Edisi 6. EGC:356-359
- [81] Steitz, T.A. 1999. DNA Polymerases: Structural Diversity and Common Mechanisms. *The Journal of Biological Chemistry* **274**.
- [82] Sterne JA, Egger M (2001). Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis. *J Clin Epidemiol*, **54**, 1046-55.
- [83] Suparyanto. 2011. Kanker Leher Rahim (Carcinoma Cervix kanker-ieher-rahim-carcinoma-cervix.html).
- [84] Tetriana, T.; Mailana, W.; Kurnia, L.; and Syafuddin, M. Preliminary Study on the Single Nucleotide Polymorphism (SNP) of XRCC1 Gene Identification to Improve the Outcomes of Radiotherapy for Cervical Cancer in *journal of biology and biology education* **7**(2).
- [85] Thompson, L.H.; Brookman, K.W.; Jones, N.J.; Allen, S.A.; Carrano, A.V. Molecular cloning of the human XRCC1 gene, which corrects defective DNA strand break repair and sister chromatid exchange. *Mol. Cell Biol.* 1990, **10**, 6160–6171.
- [86] Tudek B. Base excision repair modulation as a risk factor for human cancers. *Mol Aspects Med* 2007; **28**: 258-75.
- [87] Tortora, GJ, Derrickson B. 2009. *Principle of Anatomy and physiology*. 12th ed. USA: Wiley.
- [88] Velde, V.C.J.H., F.T. Bosman., D.J.Tb. Wagener. 1999. *Onkologi Edisi Kelima Direvisi*, Yogyakarta : Panitia Kanker RSUP Dr. SardMito. p. 367
- [89] Wei YF, Robins P, Carter K, Caldecott K, Pappin DJ, Yu GL, Wang RP, Shell BK, Nash RA, Schär P, et al.: *Molecular cloning and expression of human cDNAs encoding a novel DNA ligase IV and DNA ligase III, an enzyme active in DNA repair and recombination*. *Mol Cell Biol* 1995, **15**:3206-3216.
- [90] Wen-peng M, Ping J, Yun G (2011). Single nucleotide polymorphisms of the DNA repair genes XPD and XRCC1 and the susceptibility to cervical squamous cell carcinoma. *Progr Obstet Gynecol*, **881-5**.
- [91] Whitehouse CJ, Taylor RM, Thistlethwaite A, Zhang H, Karimi-Busheri F, Lasko DD, Weinfeld M, Caldecott KW. XRCC1 stimulates human polynucleotide kinase activity at damaged DNA termini and accelerates DNA single-strand break repair. *Cell* 2001; **104**: 107-17.
- [92] World Health Organization (WHO). 2013. *Bulletin of The World Health*



Organization 2012; 90: 478-478A.

- [93] Yayasan Peduli Kanker Serviks Indonesia (YPKSI). 2011. www.yayasanpedulikanker.org.
- [94] Yuliatin, 2010. *Cegah dan Tangkal Ca.Serviks*. Surabaya. Java Pustaka Group.
- [95] Zeng, X., Zhang, Y., Yue, T, Zhang, T., Wang, J., Xue, Y., and An R., (2016). Association between XRCC1 polymorphisms and the risk of cervical cancer; meta-analysis based on 4895 subject. *Onkotarget*, 8(2):2249-2260



HALAMAN INI SENGAJA DIKOSONGKAN