

Hubungan Polimorfisme Gen *p53* Codon 72 dengan Kejadian Kanker Serviks di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang

Lusia Hayati^{1*}, Siska Delvia²

¹Bagian Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

²Program Studi Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

E-mail: lusia_hayati00@yahoo.com

Abstrak

Di Indonesia angka kejadian kanker serviks diperkirakan sekitar 50 per 100.000 penduduk. Diperkirakan ada 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. Polimorfisme pada gen *p53* codon 72 dapat mempengaruhi risiko kanker serviks melalui regulasi proliferasi dan apoptosis sel. Tujuan untuk mengetahui hubungan polimorfisme gen *p53* codon 72 dengan kejadian kanker serviks. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik. Pelaksanaan penelitian dengan pemeriksaan di laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dengan pendekatan studi Kasus Kontrol (*Case-Control*). Terdapat 70 sampel yang dibagi 2 kelompok, yaitu 35 Kasus dan 35 Kontrol. Penentuan Genotip dan Alotip menggunakan teknik PCR-RFLP. Hasil penelitian menunjukkan ada perbedaan signifikan pada karakteristik responden yang diamati antar kelompok kasus dan kontrol. Hasil genotip gen *p53* codon 72 pada kelompok kasus terdapat 7 subjek (20,0%) yang memiliki genotip Pro/Pro dan Arg/Arg 5 subjek (14,3%) dan ada 23 subjek (65,7%) yang memiliki genotip Pro/Arg. Pada kelompok kontrol terdapat 28 subjek (80,0%) yang memiliki genotip Pro/Pro dan Arg/Arg 0 subjek (0,0%) dan ada 7 subjek (20,0%) yang memiliki genotip Pro/Arg. Frekuensi alel Prolin pada kelompok kasus 37 alel (52,9%) dan alel Arginin 33 alel (47,1%) sedangkan pada kelompok kontrol alel Prolin 63 (90%) dan alel Arginin 7 alel (10%). Hasil uji *chi square* genotip didapatkan p value 0,000, OR 1,304 and CI 95% 1,071-5,891, sedangkan pada alel didapatkan p value 0,000; OR 8,027 ; CI 95% 3,228 - 19,962. Disimpulkan ada hubungan antara genotip dan alel polimorfisme gen *p53* codon 72 dengan kejadian kanker serviks.

Kata kunci : Arginin, Gen *p53* codon 72, Kanker serviks, Polimorfisme, Prolin

Abstract

In Indonesia, the cases of cervical cancer are estimated around 50 per 100.000 people. It was estimated that there are more than 1 million women worldwide suffering cervical cancer and most of them have not been diagnosed yet or do not have access of screening and medical treatment. *P53* codon 72 polymorphism can affect the risk of cervical cancer through regulation of proliferation and cell apoptosis. The purpose of this research was to investigate the association between *p53* codon 72 polymorphism and cases of cervical cancer. This research was an observational analytic research. The research was done by conducting an examination in the laboratory of Molecular Biology, Faculty of Medicine, Sriwijaya University by using case control study approach. The sample of the research consisted of 70 subjects and they were divided into 2 groups: 35 in case group and 35 in control group. The determination of genotype and allotype was done by using PCR-RFLP technics. The results of the research showed there was a significant difference of *p53* codon 72 polymorphism between case group and control group. The results of genotypes of *p53* codon 72 polymorphism in the case group were 7 respondents (20.0%) with Pro/Pro genotype, 5 respondents (14.3%) with Arg/Arg genotype, and 23 respondents (65.7%) with Pro/Arg. While in control group, there were 28 respondents (80.0%) with Pro/Pro genotype, 0 respondent (0.0%) with Arg/Arg genotype, and 7 respondents (20%) with Pro/Arg. The frequency of the Prolin allele in case group was 37 (52.9%), and the Arginin allele was 33 (47.1%), while the frequency of the Prolin allele in control group was 63 (90%) and the Arginin allele was 7 (10%). The Chi Square of genotype was value 0.000, OR 1,304 and CI 95% 1,071-5,891, while the allele was value 0.000, OR 8.027 and CI 95% 3.228-19.962. There was association between genotype and allele of *p53* codon 72 polymorphism and cases of cervical cancer.

Keywords: Arginine, Cervical Cancer, Gene *p53* Codon 72, Polymorphism, Prolin

1. Pendahuluan

Kanker serviks adalah tumor ganas yang tumbuh di daerah leher rahim (serviks).¹ Pada tahun 2010, ada 43.470 kasus baru didiagnosis dan 7950 kematian di Amerika Serikat.^{2,3} Di Asia dijumpai insiden kanker serviks sebanyak 20-30/100.000 wanita dengan angka kematian 5 – 10/100.000 wanita penderita kanker serviks terutama banyak dijumpai pada usia 45 – 50 tahun.⁴ Di Indonesia, angka kejadian kanker serviks diperkirakan sekitar 50 per 100.000 penduduk.⁵ Diperkirakan ada 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.⁶ Tingginya angka kematian itu akibat terlambatnya penanganan, sekitar 70% datang dengan kondisi stadium lanjut.^{1,7}

Berdasarkan kelompok umur penderita, insiden kanker serviks rendah pada umur < 20 tahun, dan meningkat dengan cepat dan menetap pada usia 50 tahun, sedangkan karsinoma in situ mulai pada umur lebih muda/awal dan mencapai puncak pada usia 30 – 34 tahun, sedangkan displasia mencapai puncak pada usia 20 – 29 tahun dan turun sampai umur 50 – 59 tahun dan meningkat lagi pada umur yang lebih tua.⁸

Penyebab dari kanker serviks adalah Human Papilloma Virus (HPV) yang transmisinya melalui kontak seksual ataupun kontak kulit daerah genitalia dengan HPV.⁹ Penyebab terbanyak kematian pada kaum wanita adalah virus HPV tipe 16 dan 18.¹⁰ Infeksi HPV dalam jangka waktu yang lama, besar kemungkinan untuk terjadinya kanker serviks, namun variasi genetik yang mempengaruhi respon imun pada *host/pejamu* menentukan hasil infeksi HPV resiko tinggi.¹¹

Beberapa faktor risiko untuk terjadinya kanker serviks yaitu hubungan seksual pada umur kurang dari 16 tahun, berganti-ganti pasangan seksual, merokok, ras, paritas yang tinggi, dan sosial ekonomi rendah.⁹

HPV yang merupakan faktor inisiator dari kanker serviks yang menyebabkan terjadinya gangguan sel serviks. Onkoprotein E6 dan E7 yang berasal dari HPV merupakan penyebab terjadinya degenerasi keganasan. Integrasi DNA virus dengan genom sel tubuh merupakan awal dari proses yang mengarah transformasi. Integrasi DNA virus dimulai pada daerah E1-E2. Integrasi menyebabkan E2 tidak berfungsi, tidak berfungsinya E2 menyebabkan rangsangan terhadap E6 dan E7 yang akan menghambat p53 dan pRb Hambatan kedua TSG (*Tumor Supressor Gene*) menyebabkan siklus sel tidak terkontrol, perbaikan DNA tidak terjadi, dan apoptosis tidak terjadi. E6 akan mengikat p53 sehingga *Tumor Supressor Gene* (TSG) p53 akan kehilangan fungsinya yaitu untuk menghentikan siklus sel pada fase G1. Penghentian siklus pada fase G1 oleh p53 bertujuan memberi kesempatan kepada sel untuk memperbaiki kerusakan yang timbul. Setelah perbaikan selesai maka sel akan masuk ke fase S. Gen p53 menghentikan siklus sel dengan cara menghambat kompleks CDK-cyclin. Jika penghentian sel pada fase G1 tidak terjadi, dan perbaikan tidak terjadi, maka sel akan terus masuk ke fase S tanpa ada perbaikan. Sel yang abnormal ini akan terus membelah dan berkembang tanpa terkontrol. Selain itu p53 juga berfungsi sebagai perangsang apoptosis, yaitu proses kematian sel yang dimulai dari kehancuran gen intrasel. Hilangnya fungsi p53 menyebabkan proses apoptosis tidak berjalan.¹²

Dua gen yang dapat memicu apoptosis yaitu gen p53 supressor tumor dan

protoonkogen yaitu c-myc. Gen-gen ini akan berinteraksi dengan gen yang mengatur apoptosis untuk menentukan apakah sel akan merespons terhadap rangsangan apoptotik. Pada replikasi sel normal, gen ini bersifat inaktif. Ia akan aktif apabila terjadi kerusakan DNA. Jika kerusakan terlalu berat, maka p53 merangsang apoptosis yang terprogram sebagai pilihan terakhir. Apabila gen supresor tumor p53 ini tetap dinonaktifkan oleh suatu mutasi meskipun ada kerusakan DNA, maka pertahanan utama yang melawan propagasi sel dengan merusak DNA akan hilang, sehingga sel dengan DNA yang rusak dan mengalami mutasi tersebut akan masuk fase selanjutnya untuk melakukan pembelahan sel. Pembelahan sel ini akan berlangsung tanpa terkendali, membentuk suatu kumpulan yang menyebabkan penyakit kanker pada suatu organ.¹³

Sampai saat ini, hanya ada lima polimorfisme telah dilaporkan dalam wilayah coding di ekson 4 pada codon 34, 36, 47, dan 72, dan satu di ekson 6 pada codon 21. Namun, polimorfisme gen p53 juga ditemukan di daerah intronik, dua dalam intron 1 (19, 20), satu di intron 2 (21), satu di intron 3 (22), dua di intron 6 (23, 24), lima di intron 7 (25,26), dan satu di intron 9.¹⁴

Penelitian yang dilakukan pada populasi di Brazil, polimorfisme pada p53 terjadi sebagai hasil prolin ke arginin pada codon 72 ekson 4 dan pada penelitian populasi di Swedia menyatakan tidak ada hubungan antara Squamous Cell Carcinoma (SCC), Cervical Intraepitelial (CIN) dengan p53 codon 72. Sedangkan di Tiongkok penelitian tentang peranan polimorfisme gen p53 dan p21 terhadap resiko kanker serviks di dapatkan *Odd Ratio* 2,25 dengan *Confident Interval* (CI) 1,1 – 4,54 untuk gen p53.¹⁵ Pada penelitian lain telah diteliti peran

polimorfisme p53 codon 72 yang menyebabkan mutasi lain dalam gen p53. Dalam sel kanker paru-paru, p53 kodon 72 pro alel yang bermutasi akan berhubungan dengan peningkatan risiko perkembangan tumor dan kecil kemungkinan untuk kelangsungan hidup pasien. Dengan demikian, polimorfisme p53 codon 72 dapat berkontribusi pada perbedaan antara individu atau kelompok ras dalam kerentanan dan keparahan penyakit.¹⁴

Populasi ras Melayu di Sumatera Selatan mempunyai kekerabatan dengan ras di Tiongkok dimana *Odd Ratio* polimorfisme gen p53 codon 72 untuk terjadi kanker serviks cukup besar sehingga besar kemungkinan untuk populasi di Sumatera Selatan juga cukup besar dikarenakan kekerabatan ras dan juga banyaknya terjadi pernikahan antara ras Tionghoa dan Melayu di Sumatera Selatan. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang hubungan polimorfisme gen p53 codon 72 dengan kejadian kanker serviks di Sumatera Selatan khususnya Palembang.

2. Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain Kasus Kontrol (*Case-Control*) dimana suatu penelitian analitik yang menyangkut bagaimana faktor risiko dipelajari dengan menggunakan pendekatan retrospektif. *Case Control* digunakan untuk mencari hubungan seberapa jauh faktor resiko mempengaruhi terjadinya penyakit.¹⁶ Dalam penelitian ini melihat seberapa jauh peranan polimorfisme gen p53 codon 72 dengan kejadian kanker serviks dengan perbandingan kasus dan kontrol 1:1.

Populasi pada penelitian ini adalah pasien yang pernah datang ke poliklinik Obstetri dan Ginekologi dan pasien Instalasi

Rawat Inap Bagian Obstetri Gynekologi Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang dan yang didiagnosis kanker serviks yang dibuktikan dengan gambaran histopatologi dan darah pasien telah menjadi koleksi sampel yang disimpan dalam freezer pada suhu -20°C di laboratorium Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Unsri Palembang.

Uji yang digunakan dalam analisis ini adalah uji *chi-square* dengan tingkat kepercayaan 95% dan tingkat kemaknaan (α) sebesar 5% jika $p \text{ value} \leq 0,05$, sebaliknya

jika $p \text{ value} > 0,05$, maka tidak ada hubungan antara kedua variabel penelitian (9).

3. Hasil

1. Analisis Univariat

Dari Tabel 1 dapat dilihat bahwa dari 70 responden karakteristik pada kasus kanker serviks lebih banyak terjadi pada kelompok kasus umur ≥ 50 tahun (57,1%), yang ada riwayat keluarga kanker serviks (62,9%), usia pertama melahirkan <25 tahun (88,6%) dan paritas ≥ 2 anak sebanyak (62,9%).

Tabel 1. Distribusi frekuensi responden

Karakteristik	Kelompok		Total n (%)
	Kasus n (%)	Kontrol n (%)	
Umur			
<50 Tahun	15 (42,9)	30 (85,7)	45 (64,3)
≥ 50 Tahun	20 (57,1)	5 (14,3)	25 (35,7)
Riwayat keluarga Kanker			
Ada	22 (62,9)	11 (31,4)	33 (47,1)
Tidak Ada	13 (37,1)	24 (68,6)	37 (52,9)
Usia Pertama Melahirkan			
≥ 25 tahun	4 (11,4)	12 (34,3)	16 (22,9)
<25 tahun	31 (88,6)	23 (65,7)	54 (77,1)
Paritas			
≥ 2 anak	22 (62,9)	32 (91,4)	54 (77,1)
<2 anak	13 (37,1)	3 (8,6)	16 (22,9)

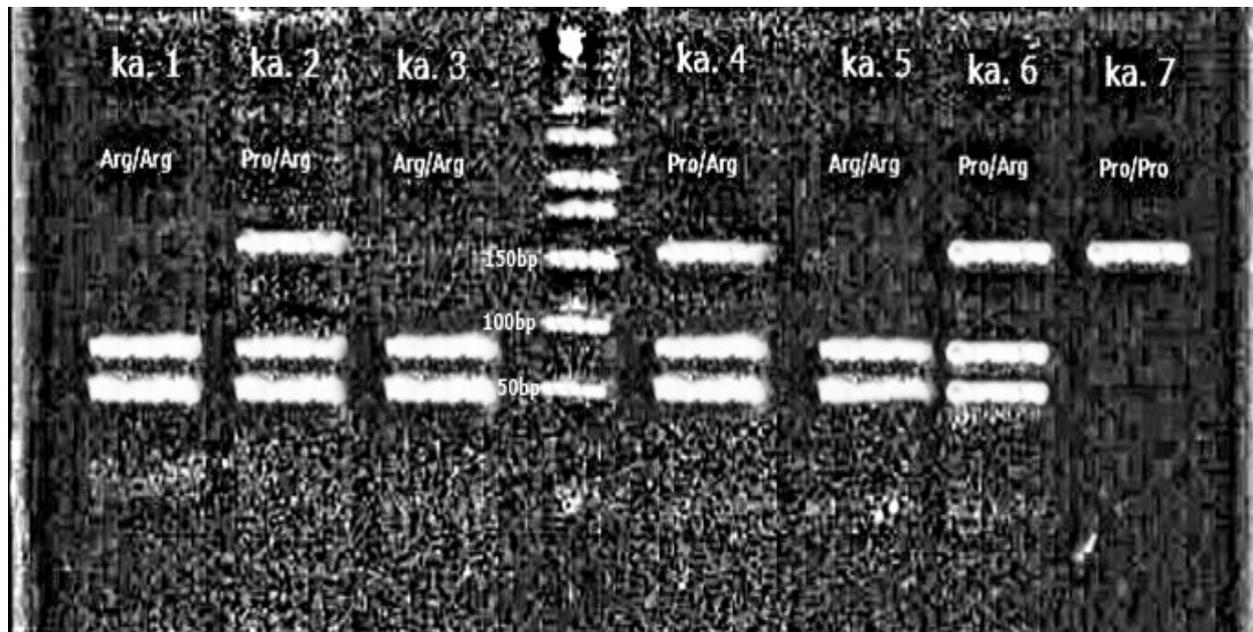
2. Analisis Bivariat

Polimorfisme gen p53 codon 72 akan tervisualisasi dengan menggunakan sinar ultraviolet, terlihat 3 variasi genotip hasil pemotongan enzim retriski BstUI terhadap produk ekstraksi/isolasi DNA, yaitu:

1. Genotip Arg-Arg (GG) *Wild Type* menunjukkan gambaran 2 pita yaitu 113 bp dan 86 bp yang berarti tidak terjadi pemotongan pada kedua alel.
2. Genotip Pro-Arg (GC) *mutant heterozygot* menunjukkan

gambaran 3 pita yaitu 86 bp, 113 bp, dan 199 bp yang berarti terjadi pemotongan pada satu alel dan tidak terjadi pemotongan pada alel pasangannya.

3. Genotip Pro-Pro (CC) *mutant homozygot* menunjukkan gambaran 1 pita yaitu 199 bp yang berarti tidak terjadi pemotongan pada satu alel.



Gambar 1. Hasil RFLP dengan enzim *BstU1* gen *p53* codon 72

M: marker ladder 50 bp; genotip GG (113bp dan 86bp) subjek nomor urut: 1,3,5; genotip GC (86bp,113bp dan 199bp) subjek nomor urut: 2,4,6; genotip CC (199bp) subjek nomor urut: 7.

Tabel 2. Hubungan genotip gen *p53* codon 72 dan kanker serviks

Genotip	Kasus		Kontrol		ρ
	n	%	n	%	
(Pro/Pro)	7	20	28	80	0,000*
(Pro/Arg & Arg/Arg)	28	80	7	20	
Total	35	100	35	100	

*Uji Chi-Square, $\alpha = 0,05$

Tabel 3. Hubungan alel gen *p53* codon 72 dan kanker serviks

Alel	Kasus		Kontrol		ρ
	n	%	n	%	
Pro	37	52,9	63	90	0,000*
Arg	33	47,1	7	10	
Total	70	100	70	100	

*Uji Chi-Square, $\alpha = 0,05$

4. Pembahasan

Pada penelitian ini dilakukan analisis statistik dengan uji *Chi-Square* untuk mengetahui hubungan antara polimorfisme gen *p53* codon 72 dan kanker serviks (Tabel

2). Secara statistik ada hubungan bermakna distribusi genotip gen *p53* codon 72 antara kelompok kasus dan kontrol dengan *p value* = 0,000 (OR 1,304; CI 95% 1,071 – 5,891).

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang sebelumnya¹⁷ pada tahun 2010 yang mendapatkan adanya hubungan yang signifikan antara polimorfisme gen p53 codon 72 dan kanker serviks p value = 0,026 (OR 2,15; CI 95% 1,34-3,78).

Selain itu penelitian ini juga sejalan dengan penelitian yang sebelumnya yang dilakukan oleh Jee et al pada tahun 2003 didapatkan adanya hubungan yang signifikan antara antara polimorfisme gen p53 codon 72 dan kanker serviks p value 0,002 (OR 1,50; CI 95% 1,2-2,0). Sama seperti yang diungkapkan oleh Zhu et al, 2007¹⁸ dalam penelitiannya didapatkan genotip polimorfisme gen p53 codon 72 berpotensi sebagai salah satu faktor risiko genetik kanker serviks dimana hasil statistik yang didapat dengan p value 0,005 (OR 1,19; CI 95% 1,00-1,41).

Dari hasil penelitian ini dan berbagai penelitian di atas dapat diketahui bahwa hubungan genotip dari Arg72 Pro pada gen tumor suppressor gen p53 sangat penting untuk regulasi siklus sel yang berkaitan dengan proliferasi sel. Menurunnya aktifitas p53 telah menjadi penyebab utama terjadinya kanker serviks. Tipe mutan gen p53 menunjukkan polimorfisme pada kodon 72 di ekson 4, dengan satu perubahan nukleotida. Polimorfisme gen p53 codon 72 terletak di daerah yang kaya prolin dari protein p53.¹⁹

Gen p53 memiliki kemampuan menginduksi apoptosis dan melindungi sel dari perkembangan neoplastik yang lebih baik dari pada gen p53.¹⁷ Menurut Storey secara in vivo onkogen E6 dari HPV tipe 11 (risiko rendah) tidak menyebabkan degradasi p53, Namun onkogen dari HPV Tipe 11 akan memicu degradasi p53 Arg, meskipun tidak efisien degradasi oleh onkogen E6 HPV tipe 16 dan 18 yang memiliki risiko tinggi pada kejadian kanker

serviks, hal ini menunjukkan bahwa polimorfisme gen p53 meningkatkan kerentanan degradasi gen p53 oleh onkogen E6 tanpa memandang apakah infeksi tersebut HPV risiko rendah atau tinggi. Bentuk Prolin p53 lebih rentan terhadap degradasi oleh protein HPV E6 dari pada bentuk Arg72, dan pasien dengan bentuk prolin memiliki risiko tujuh kali lipat lebih tinggi terkena kanker serviks dibandingkan dengan bentuk arginin.¹⁸

Pada penelitian ini dilakukan analisis statistik dengan uji *Chi-Square* untuk mengetahui hubungan antara Alel Pro gen p53 codon 72 dan kanker serviks (Tabel 3). Didapatkan adanya hubungan yang bermakna antara Alel Pro pada gen p53 kodon 72 dan kejadian kanker serviks p Value = 0,000 (OR 8,027; CI 95% 3,228 – 19,962).

Penelitian ini sejalan dengan penelitian yang sebelumnya dilakukan oleh Xin Zhou et al pada tahun 2012² yang mendapatkan adanya hubungan yang signifikan antara alel mutan Pro72 dengan risiko perkembangan kanker serviks dengan p value 0,005 (OR 1,25; CI 95% 1,02-1,53). Sejalan juga dengan hasil penelitian prognostik dampak polimorfisme gen p53 codon 72 yang dilakukan oleh Katkooi et al¹⁴ tahun 2009 menyimpulkan bahwa individu dengan frekuensi alel Pro72 memiliki resiko tinggi terjadinya kanker serviks selama masa hidupnya dibanding individu yang memiliki alel Arg72 memiliki potensi melakukan apoptosis yang lebih baik dalam merespon cellular stress, sehingga terlindung dari resiko kanker dengan p value = 0,005 (OR 2,15; CI 95% 1,02-4,53).

Frekuensi alel Pro72 yang lebih besar secara signifikan dibanding frekuensi alel Arg72, hal ini ditemukan pada ras-ras tertentu dalam kasus kanker serviks, selain itu karena polimorfisme juga dipengaruhi

oleh gaya hidup, pola makan, dan paparan lingkungan yang bervariasi sesuai ras dan etnis, penelitian tentang polimorfisme gen p53 codon 72 yang terletak pada proline-rich region menjadi sangat penting karena secara fungsional berperan dalam penekanan pertumbuhan sel kanker dan apoptosis.¹⁴

Keterbatasan penelitian: subjek dalam penelitian ini dikategorikan sedikit dan juga tidak adanya sampel jaringan untuk typing HPV, meskipun diketahui bahwa infeksi HPV adalah faktor patogenik terjadinya kanker serviks, dalam penelitian ini hanya mengaitkan HPV sebagai faktor penyebab terjadinya kanker serviks dengan mengakibatkan reaksi gangguan proliferasi sel. Penelitian ini hanya meneliti hubungan polimorfisme gen *p53 codon 72* dengan kejadian kanker serviks.

5. Kesimpulan

Distribusi genotip gen *p53 codon 72* untuk kelompok kasus Pro/Pro 20%, Pro/Arg 65,7%, Arg/Arg 14,3%, distribusi alotip alel Prolin 52,9% dan alel arginine 47,1%. Distribusi genotip gen *p53 codon 72* untuk kelompok kontrol Pro/Pro 80%, Pro/Arg 20%, dan pada Arg/Arg tidak ditemukan, distribusi alotip alel Prolin 90% dan alel arginine 10%. Ada hubungan polimorfisme genotip dan alel gen *p53 codon 72* dengan kejadian kanker serviks.

Ucapan Terima Kasih

Terimakasih kepada Universitas Sriwijaya yang telah memberikan dukungan dana untuk penelitian ini melalui Surat Perjanjian Penugasan Pelaksanaan Pekerjaan Sains Teknologi dan Seni Unsri no 591/UN9.3.1/LT/2016 tanggal 22 April 2016

Daftar Pustaka

1. Romadhoni NY, Aviyanti D. Penyerapan Pengetahuan Tentang Kanker Serviks Sebelum Dan Sesudah Penyuluhan. J Kedokt Muhammadiyah. 2012;1(1).
2. Zhou X, Gu Y, Zhang S-L. Association between p53 codon 72 polymorphism and cervical cancer risk among Asians: a HuGE review and meta-analysis. Asian Pacific J cancer Prev. 2012;13(10):4909–14.
3. American Cancer Society. Cancer Fact and Figures. Atlanta; 2012.
4. Winkjosastro H. Revisi anatomi alat kandungan. Jakarta: Yayasan Bina Pustaka; 2001.
5. Lutan D, Yusniwati Y. Hubungan Karakteristik Pengetahuan dan Sikap Ibu serta Dukungan Suami dengan Tindakan Pap Smear di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan, FK USU. 2011.
6. 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):127–34.
7. World Health Organization. World Cancer Report 2008. 2008.
8. Aziz M. Skrining dan Deteksi Dini Kanker Serviks. In: Deteksi Dini Kanker. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2000. p. 97–110.
9. Yuma S. Kanker Leher Rahim-Kanker Serviks. [Internet]. 2011 [cited 2014 Sep 23]. Available from: <http://www.rumahsakitmitrakemayoran.com/kanker-leher-rahim-kanker-serviks/>
10. Revina. Gejala Kanker Serviks. 2014.
11. Chen X, Han S, Wang S, Zhou X, Zhang M, Dong J, et al. Interactions of IL-12A and IL-12B polymorphisms on the risk of cervical cancer in Chinese women. Clin Cancer Res. 2009;15(1):400–5.
12. Andrijono. Vaksinasi HPV Merupakan

- Pencegahan Primer Kanker Serviks. *Maj Kedokt Univ Indones.* 2007;57:153–8.
13. Matth. *Sel dan Karsinogenesis.* 2012.
 14. Katkoori VR, Jia X, Shanmugam C, Wan W, Meleth S, Bumpers H, et al. Prognostic significance of p53 codon 72 polymorphism differs with race in colorectal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2009;15(7):2406–16.
 15. Habbous S, Pang V, Eng L, Xu W, Kurtz G, Liu F-F, et al. p53 Arg72Pro polymorphism, HPV status and initiation, progression, and development of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2012;18(23):6407–15.
 16. Hafafah R. *Definisi Metode Penelitian Case Control.* 2013.
 17. Xiaoxia S, Jixian Z, Zhengjun L. Vegetation cover annual changes based on MODIS/TERRA NDVI in the Three Gorges reservoir area. 2008;
 18. Zhu Z-Z, Wang A-Z, Jia H-R, Jin X-X, He X-L, Hou L-F, et al. Association of the TP53 codon 72 polymorphism with colorectal cancer in a Chinese population. *Jpn J Clin Oncol.* 2007;37(5):385–90.
 19. Zeller JL. *Carcinoma of The Cervix.* *J Am Med Assoc.* 2007;298(19).