

Analisis molekuler gen deoksitidil transferase (dCK) pejamu dan gen P virus pada penderita hepatitis B kronik yang resisten terhadap terapi lamivudin

Lubis, Rosmawaty, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20425740&lokasi=lokal>

Abstrak

ABSTRAK

Resistensi terhadap lamivudin merupakan masalah yang sering dihadapi pada pengobatan penderita hepatitis B. Resistensi lamivudin biasanya dihubungkan dengan faktor virus yaitu mutasi gen P terutama di daerah YMDD, sedangkan penelitian pada faktor pejamu (host) belum pernah dilakukan. Penelitian ini bertujuan : 1) Untuk mengetahui peranan gen dCK pejamu (host) yang mengkode enzim deoksitidil transferase pada resistensi lamivudin 2) Untuk mengetahui peranan gen P virus hepatitis B yang mengkode polimerase/reverse transcriptase pada resistensi lamivudin. Penelitian ini menggunakan metode Polymerase Chain Reaction (PCR) dan direct sequencing.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa gen dCK (ekson 2) relatif conserved. Mutasi yang tidak signifikan (G33W) ditemukan hanya pada satu pasien yang sensitif terhadap lamivudin, sedangkan pada kelompok pasien yang resisten terhadap lamivudin dan kelompok populasi nonnal tidak ditemukan mutasi. Penelitian pada gen P (domain RT) virus hepatitis B menemukan 1 (6,25 %) mutasi pada domain B yaitu L526M (rt LISOM) dan 6 (37,5%) mutasi pada domain C yaitu mutan YMDD yang terdiri atas 5 (31,25%) mutan M550I (rt M2040) dan 1 (6,25%) mutan M550V (rt M204V). Satu mutan MSSOV juga mengalami mutasi L526M. Pada penelitian ini juga ditemukan mutasi baru pada domain A yang belum pernah dipublikasikan yaitu Y487F (rt YI4IF), D480N (rt DI34N) dan N485S (rt NI39S). Mutan Y487F ditemukan pada 5 pasien (31,25%) yang sama persis dengan mutasi MSSOI. Domain A dan C mempunyai peranan pada binding nukleosida trifosfat, sehingga diperkirakan mutasi baru yang ditemukan pada domain A juga mempunyai kontribusi terhadap terjadinya resistensi lamivudin. Virus yang mengalami mutasi L526M + MSSOV tidak menunjukkan mutasi pada Y487F, tetapi mengalami mutasi pada D480N dan N485S. Kesimpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah : 1) Pada level genetik tidak terjadi perubahan atau mutasi gen dCK (ekson 2) yang berhubungan dengan resistensi lamivudin. 2) Pada gen P (domain RT) virus hepatitis B terdapat mutasi pada domain A, B dan C yang berhubungan dengan resistensi terhadap lamivudin.

<hr><i>Abstract</i>

The resistance against lamivudine treatment in hepatitis B patients is a problem frequently encountered by physicians. Lamivudine resistance is usually associated with viral mutations especially in the YMDD region of P gene, the involvement of host factors however, was not studied yet so far. This investigation is designed to determine either host or viral factors responsible for lamivudine resistance. The aim of this study are : 1) To understand the involvement of host dCK gene which code for deoxycytidine kinase in lamivudine resistance. 2) To understand the involvement of viral P gene which code for polymerase/reverse transcriptase in lamivudine resistance. The investigation was performed by means of Polymerase Chain Reaction (PCR) and direct sequencing methods.

The results indicate that dCK gene (exon 2) is relatively conserved. Unsignificant mutation (G33W) was found in only one patient who was sensitive to lamivudine treatment; while no mutations were found in either patients resistance against lamivudine treatment or normal population. A study on P gene (RT domain) of hepatitis B virus have found 1 (6,25 %) mutation on B domain as L526M (rt LISOM) and 6 (37.5 %) mutations on C domain as YMDD mutants composing of 5 (31.25 %) mutant M550I (rt M204I) and 1 (6.25 %) mutant MSSOV (rt M204V). A mutant of MSSOV is also mutate on L526M. This study also discovered new mutations in A domain which have unpublished yet; they are Y487F (rt Y141F), D430N (rt D131N) and N485S (rt N139S). Y-487F mutants were found in 5 patients (31.25 %) who definitely similar to mutation of M550I. The A and C domain are responsible for nucleoside triphosphate binding, therefore the mutation found in A domain is also considered to contribute to lamivudine resistance manifestation. Virus with mutation of L526 + M550I did not indicate mutation in Y487F, but mutated in D480N and N485S otherwise. The conclusion of this study are : 1) There are no changes or mutations of dCK gene (exon 2) associate to lamivudine resistance. 2) There are mutations on hepatitis B virus P gene (RT domain) present on A, B and C domain which are associated with resistance to lamivudine treatment.