

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker adalah pertumbuhan sel abnormal yang tidak terkontrol disebabkan oleh adanya mutasi DNA pada sel normal. Sel kanker akan terus-menerus berproliferasi dan menekan pertumbuhan sel normal. Kanker terjadi pada berbagai jaringan di dalam organ salah satunya pada area bawah rahim yang menghubungkan rahim sebelah atas dengan vagina atau yang lebih dikenal dengan sebutan kanker leher rahim (serviks). Kanker serviks merupakan jenis kanker pada wanita yang menempati urutan kedua terbanyak di dunia dan penyebab kematian tertinggi akibat kanker pada wanita (Castellsague ,2012). Berdasarkan data Globocan IARC tahun 2012 angka kejadian kanker servik terdapat 528,000 kasus dan 288,000 diantaranya meninggal setiap tahun di seluruh dunia (IARC, 2012). Pada tahun 2014 di Amerika Serikat diperkirakan terdapat 12.360 kasus baru kanker serviks dan 4.020 kematian akibat kanker serviks (ACS, 2014). Menurut *International Agency for Research on Cancer* (IARC) di dunia setiap 2 menit seorang wanita meninggal karena kanker serviks sedangkan menurut *Yayasan Kanker Indonesia* di Indonesia setiap 1 jam diperkirakan 1 orang perempuan meninggal dunia karena kanker serviks, setiap hari muncul 40-45 kasus baru dan 20-25 orang meninggal. Hal ini menunjukkan Indonesia akan kehilangan 600-750 orang wanita yang masih produktif setiap bulannya (Yayasan Kanker Indonesia, 2014). Yayasan Kanker Indonesia (YKI) memaparkan angka kematian kanker serviks terbanyak diantara jenis kanker lain yang dialami oleh kaum wanita. YKI mencatat setidaknya terdapat 15.000 kasus

baru dan kematian 8.000 jiwa per tahun dengan perkiraan 52 juta perempuan Indonesia berisiko terkena kanker serviks (Nurwijaya dkk, 2010).

Kanker serviks disebabkan utama oleh Human Papilloma Virus (HPV) virus tersebut mudah ditularkan melalui kontak kulit kelamin. Infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV) dalam menyebabkan kanker serviks telah banyak di buktikan sering dijumpai pada wanita yang aktif secara seksual (Munoz dkk, 2006). HPV tipe 16 dan 18 sebesar 70% menyebabkan kanker serviks, vagina, dan anus dan 30-40% menyebabkan kanker vulva, penis, dan orofaring (Munoz dkk, 2006). Studi epidemiologi menunjukkan beberapa faktor resiko terjadinya kanker serviks yaitu perilaku seksual dengan multipel mitra seks, pemakaian kontrasepsi oral dalam jangka waktu panjang (lebih dari 4 tahun) dapat menaikkan resiko 1,5 - 2,5 kali terjadi kanker serviks, merokok tembakau, faktor genetik, dan faktor ko-infeksi HIV telah diidentifikasi yaitu koinfeksi dengan *Chlamydia trachomatis* (CT) dan herpes simpleks tipe-2 virus (HSV-2), serta nutrisi yang rendah kandungan antioksidan (Azis, 2005).

Kanker serviks dan upaya pencegahannya masih merupakan masalah yang menarik perhatian para profesional kesehatan. Tingginya angka penderita kanker serviks di Indonesia disebabkan karena penyakit ini tidak menimbulkan gejala dan rendahnya kesadaran wanita untuk memeriksakan kesehatan dirinya. Deteksi dini dilakukan secara berkala dengan tujuan mengurangi risiko angka kematian, semakin banyak wanita terbiasa melakukan deteksi dini maka semakin cepat ditangani (Septyaningsih, 2010). Penelitian yang dilakukan Ni Made Sri Dewi, et al (2013) saat ini hanya 30% (21 wanita) dari 70 wanita yang mau melakukan deteksi dini kanker serviks, disebabkan kurangnya kesadaran wanita yang sudah menikah atau sudah pernah melakukan hubungan seksual untuk

melakukan deteksi dini. Pada wanita, upaya deteksi dini pencegahan kanker serviks dengan mengikuti program screening seperti pap smear, inspeksi visual asam asetat (IVA), tes HPV DNA, dan tes molekuler (Nurwijaya dkk, 2010). Terapi umum penderita kanker serviks saat ini meliputi vaksinasi, kemoterapi, radioterapi, dan operasi (Hanik Maysaroh, 2013). Namun obat-obatan tersebut belum menyelesaikan masalah yang ada karena mempunyai efek samping yang tidak diinginkan sementara vaksinasi tidak dapat diterapkan diseluruh negara karena mahal dan terbatas. Preventif vaksinasi HPV dalam lingkup Internasional sensitif terhadap biaya (Goldie *et al*, 2005; N Engl J Med, 2006).

Produk fermentasi sangat direkomendasikan sebagai agen terapi alternatif (Rahman, 2013) karena dapat memodulasi sistem kekebalan tubuh inang (Ng S.C dkk, 2008). Bukti ini telah menjadi prinsip bahwa bakteri probiotik dapat digunakan sebagai strategi terapi untuk memperbaiki penyakit manusia. Jenis efek probiotik tertentu tergantung pada sifat metabolik molekul yang ada di permukaan atau pada kandungan molekul yang dikeluarkan. Bagian integral dari sel bakteri seperti DNA dan peptidoglikan berperan penting dalam efektivitas probiotik (Oelschlaeger, 2010). Bakteri gram positif bersifat homofermentatif yaitu mengubah 95 % gula menjadi asam laktat (WGO,2008).

Yoghurt adalah produk yang diperoleh dari fermentasi susu menggunakan bakteri asam laktat. *Short-Chain Fatty Acids* (SCFAs) seperti butirate, asetat, dan propionate merupakan hasil metabolit terbesar pada yoghurt *Lactobacillus bulgaricus* dan *Streptococcus thermophilus*. Tingkat dan jumlah produksi *Short-Chain Fatty Acids* (SCFA) tergantung pada spesies dan jumlah mikroflora yang terdapat di dalam usus besar, serta sumber substrat dan waktu transit usus. Spesifik SCFA selain dapat mengatasi gangguan pencernaan dan

penyakit kardiovaskular terbukti dapat mengurangi risiko kanker (Wong JM dkk, 2006) metabolit probiotik tersebut memberikan efek antimutagenik, antioxidative, antikarsinogenik, (Wollowaaki *et al*, 2001) dan memodulasi respon imun IFN- γ , TNF- α , NF- κ B, dan IL-10 yang berperan penting pada mekanisme apoptosis dan aktivitas antiproliferasi kanker (Hara dan Fergus, 2007). Hsp 27 merupakan cytoprotective yang mempunyai fungsi sebagai anti-apoptosis, protein tersebut dapat menghambat efektor kunci sebelum dan sesudah pada apoptosis melalui mitokondria, dalam sel-sel kanker ekspresi Hsp27 abnormal tinggi. Hsp27 yang berlebih dapat meningkatkan pertumbuhan tumor dan berpotensi bermetastase sebaliknya penipisan atau penghambatan Hsp27 berpotensi mengurangi ukuran tumor (Rerole dkk, 2010). Maka peningkatan Hsp27 sebagai *critical role* marker perkembangan sel kanker karsinoma squamosa sel melalui jalur invasi, migrasi, dan adhesi sel tumor (Patel *et al*, 2002; Ingrosso *et al*, 2012). Dengan mengkolaborasikan keterkaitan antar teori, yoghurt *Lactobacillus bulgaricus* 191R dan *Streptococcus thermophilus* F4 sangat berpotensi dikembangkan sebagai agen terapi kanker serviks dengan menghambat invasi, migrasi, dan adhesi melalui penurunan ekspresi Hsp27 berbasis *critical role* secara biomolekuler .

1.2 Rumusan Masalah

- 1) Apakah Supernatan Yogurt LBA–ST dapat mempengaruhi jalur antikanker invasi, adhesi, dan migrasi pada kultur sel HeLa?
- 2) Apakah Supernatan Yogurt LBA–ST dapat menurunkan ekspresi *Heat Shock Protein 27* (Hsp27) pada kultur sel HeLa secara *in-vitro*?

- 3) Berapakah dosis efektif Supernatan Yogurt LBA–ST yang dapat menurunkan ekspresi *Heat Shock Protein 27* (Hsp27) terhadap sel HeLa secara *in-vitro*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan Supernatan Yogurt *Lactobacillus bulgaricus* 191R dan *Streptococcus thermophilus* F4 (LBA–ST) dapat menurunkan ekspresi protein *Heat Shock Protein 27* (Hsp27) yang berperan pada jalur antikanker invasi, adhesi, dan migrasi .

1.3.2 Tujuan khusus

- 1) Mengetahui pengaruh pemberian Supernatan Yogurt *Lactobacillus bulgaricus* 191R dan *Streptococcus thermophilus* F4 (LBA–ST) terhadap sel HeLa (*cell line* kanker serviks)
- 2) Mengetahui hubungan antara berbagai dosis Supernatan Yogurt *Lactobacillus bulgaricus* 191R dan *Streptococcus thermophilus* F4 (LBA–ST) terhadap ekspresi *Heat Shock Protein 27* (Hsp27) sel HeLa (*cell line* kanker serviks)
- 3) Mengetahui dosis efektif Supernatan Yogurt *Lactobacillus bulgaricus* 191R dan *Streptococcus thermophilus* F4 (LBA–ST) yang menyebabkan penurunan paling signifikan terhadap jumlah sel dan ekspresi *Heat Shock Protein 27* (Hsp27) terhadap sel HeLa (*cell line* kanker serviks)

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

Sebagai pembelajaran dalam mengembangkan suatu ide penelitian mengenai alternatif terapi kanker servik menggunakan produk probiotik khususnya Supernatan Yogurt *Lactobacillus bulgaricus* 191R dan *Streptococcus thermophilus* F4 yang bermanfaat bagi pengembangan profesi. Diharapkan dapat dilanjutkan oleh peneliti lain agar dapat diimplementasikan pada manusia, serta dapat menjadi sumber inspirasi untuk penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat Praktis

Sebagai dasar teori untuk menambah wawasan dan memberikan penjelasan mengenai Supernatan Yogurt *Lactobacillus bulgaricus* 191R dan *Streptococcus thermophilus* F4 terhadap perubahan ekspresi Hsp27 pada sel HeLa (*cell line* kanker serviks) sebagai terapi untuk penyakit kanker serviks, dan bagi masyarakat sebagai alternatif terapi kanker serviks yang efektif dan aplikatif, sedangkan bagi pemerintah memperjelas mekanisme Supernatan Yogurt *Lactobacillus bulgaricus* 191R dan *Streptococcus thermophilus* F4 melalui aktivitas senyawa kimia secara molekular dalam terapi kanker serviks.